

Thèse

Présentée et soutenue à huis clos à

L'Université Louis Pasteur de Strasbourg I

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

Discipline : Chimie Organique

Spécialité : Pharmacochimie

par

Benderitter Pascal

**Synthèse et intérêt pharmacologique d'analogues aza-
hétérocycliques de la tétrahydroisoquinoline**

Directeur de thèse : Dr. Jean-Jacques Bourguignon

Jury :

Docteur Jean-Jacques Bourguignon

Directeur de thèse

Professeur Françoise Colobert

Rapporteur interne

Professeur Jacques Eustache

Rapporteur externe

Professeur Sylvain Rault

Rapporteur externe

Soutenue le Jeudi 14 Décembre 2006

Remerciements

J'aimerais d'abord exprimer toute ma gratitude au Docteur Jean-Jacques Bourguignon, directeur de recherches au CNRS, pour m'avoir confié ce sujet de thèse, pour son encadrement, ses nombreuses idées et conseils, sa très grande disponibilité et enfin pour toutes les discussions que nous avons échangées pendant ces trois années.

Ces travaux ont été effectués à la faculté de pharmacie de Strasbourg au sein de l'équipe du Docteur Bourguignon du Laboratoire Commun 1 – Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire (UMR 7081 – UMR7175).

Je tiens à remercier le Professeur Marcel Hibert pour son accueil au sein de l'unité.

J'aimerais remercier l'ANRT ainsi que Neuro3D pour m'avoir financé pendant la durée de mon doctorat en m'attribuant une bourse CIFRE.

Je souhaite remercier le Professeur Colobert, Directeur de Recherche à l'ECPM, le Professeur Jacques Eustache, Directeur de Recherche au CNRS (ENSCMu) et le Professeur Sylvain Rault, directeur du CERMN de l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail et de participer à la commission d'examen.

Je tiens également à remercier le docteur Martine Schmitt pour sa grande disponibilité, ses conseils et sa patience.

J'aimerais exprimer toute ma gratitude aux personnes que j'ai pu côtoyer au cours de ces années, et dont leur aide (morale ou technique) fût indispensable à la réalisation de ce travail de recherche : Pascale et Patrick pour la spectrométrie de masse, Cyril pour sa disponibilité et ses conseils en RMN, le Dr. Jérôme Duranton et le Dr. Jean-Philippe Lièvre pour avoir réalisé les tests biologiques.

Le laboratoire de Jean Paul Behr et particulièrement Guy Zuber pour m'avoir hébergé les derniers mois de manipulations.

A tous les membres actuels et anciens de l'UMR 7081 : Alexandre, Malik, Françoise, Marianne, Patrick, Jacques, Joao, Saïd, Emilie Voirin, le Docteur Benoît Schmitt, le Docteur Sébastien Guéry, le Docteur Marilyne Bourotte, le Docteur Philippe Klotz, Christophe Bour, Thomas Spangenberg, Angèle, ...

A toute l'équipe de chimistes de Neuro3D,

Enfin à ma famille qui m'a toujours soutenu dans les moments difficiles (Evelyne, Claude, Denise, Thierry, Céline...).

Je ne saurais terminer sans adresser un remerciement spécial à Sophie, qui m'a soutenu sans faillir malgré la distance pendant ces trois longues années, qui m'a supporté et apporté plus que je ne saurais l'exprimer aujourd'hui.

Merci à tous du fond du cœur

J'aimerais dédicacer ce travail

À toi Grand-père, en espérant que tu sois fier de moi

À Sophie

Abréviations

abs	absolu(e)
aq	aqueux(se)
Ar	groupement aryle
Arom.	Aromatique
Bn	Benzyle
Boc	<i>Tert</i> -Butyloxycarbonyle
Boc ₂ O	Anhydride de <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bz	Benzoyle
°C	degré centigrade
cat.	quantité catalytique
Cbz	Benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
2D, 3D	bidimensionnel, tridimensionnel
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
dt	Doublet de triplet
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DDQ	Dichlorodicyanoquinone
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMB	2,4-diméthoxybenzyle
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMM	Diméthoxyméthane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II)
Pd(PPh ₃) ₄	Palladium tétrakis ou palladium (tétra(triphénylphosphine))
éq.	équivalent
g	gramme
h	heure
HBTU	O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetraméthyl-uronium-hexafluorophosphate
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMTA	hexaméthyltétramine
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
Hz	hertz
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	Diisopropyl amidure de lithium
m	Multiplet
MHz	Mega-Hertz
min	minutes
mL	millilitre
mmol	millimole

MS	spectrométrie de masse
Ms	mésyle
nM	nanomolaire
NoE	Nuclear Overhauser Enhancement
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (expérience RMN 2D)
P	pression
Ph	groupement phényle
PhMe/ Tol	toluène
ppm	partie par million
Psi	pound per square inch ; unité de pression (=0.068atm)
Py/Pyr	pyridine
PDB	Protein Data Bank
q	quadruplet
quint	quintuplet
Rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSA	Relation structure activité
s	singulet
sat	saturé(e)
sl	singulet large
SNC	Système nerveux central
t	triplet
ta	Température Ambiante
td	triplet de doublet
TBAF	Tétraabutylammonium fluoride
TBDMS / TBS	<i>Tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -butyle
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique (<i>TriFluoroAcetic Anhydride</i>)
THF	Tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyridine
TiPSCI	Chlorure de 2,4,6-triisopropylbenzène sulfonyle
TMS	Triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
Ts / Tos	groupement tosyle
tt	triplet de triplet
μo	μ-ondes

Acides aminés

Ala (A) Alanine	Leu (L) Leucine	Arg (R) Arginine
Met (M) Méthionine	Asn (N) Asparagine	Lys (K) Lysine
Asp (D) Acide aspartique	Phe (F) Phénylalanine	Cys (C) Cystéine
Pro (P) Proline	Gln (Q) Glutamine	Ser (S) Sérine
Glu (E) Acide glutamique	Thr (T) Thréonine	Gly (G) Glycine
Trp (W) Tryptophane	His (H) Histidine	Tyr (Y) Tyrosine
Ile (I) Isoleucine	Val (V) Valine	

Résumé

Le cycle tétrahydroisoquinoline (THIQ) est présent dans de nombreux produits naturels et produit(s) d'intérêts pharmacologique(s) et thérapeutique(s).

De nombreuses substitutions ont été apportées soit au cycle benzo, soit au cycle pipéridine de la THIQ, conférant à ces molécules des propriétés pharmacologiques spécifiques.

L'objet de ce travail porte sur 2 grands axes :

Dans un premier temps nous avons réalisé le remplacement dans la structure de la THIQ du cycle benzo par des systèmes hétérocycliques variés : à 5 chaînons (pyrazoles, indole), 6 chaînons (pyrimidine), 7 chaînons (diazépines).

Certains sont déjà assez bien décrits dans la littérature (β/γ carbolines), alors que d'autres le sont beaucoup moins. Leurs constructions, généralement par cyclocondensation, nécessite la préparation de dérivés hétérocycliques présentant les fonctionnalités adéquates.

Dans un second temps, nous avons appliqué ces méthodologies à des projets pharmacochimiques spécifiques (RCPG's, phosphodiésterases). Il est apparu nécessaire de contrôler la substitution/fonctionnalisation non seulement des différentes positions de la pipéridine, mais aussi de l'hétérocycle. Dans ce contexte l'élaboration de stratégies divergentes, utilisant notamment des réactions de couplage au palladium (Suzuki, Sonogashira...), ont permis l'accès à une grande diversité de composés d'intérêt(s).

Mots-clés : méthodologie, dopamine, phosphodiésterase, couplage pallado-catalysés, pyrazole, pyrimidine, benzodiazépine, carboline

Abstract

The cycle tétrahydroisoquinoline (THIQ) is present in many natural products and products of pharmacological and therapeutic interests.

Many substitutions were brought either to the cycle benzo, or with the piperidine cycle of the THIQ, conferring on these molecules specific pharmacological properties.

In this work, we had two main objectives:

Firstly to replace the benzo cycle in the THIQ scaffold by various heterocyclic systems: 5-membered (pyrazoles, indoles), 6-membered (pyrimidines) or 7-membered systems (diazépines). Some are already rather well described in the literature (β/γ carbolines), whereas others are poorly described. Their construction, generally by cyclocondensation, requires the preparation of heterocyclic derivatives presenting the adequate functionalities.

With a view to interfere with specific target proteins (RCPG's, phosphodiesterases), it was necessary to control substitution/fonctionnalisation not only on various positions of the piperidine, but also of the heterocycles. In this context development of divergent strategies, in particular palladium catalysed cross-coupling reactions (Suzuki, Sonogashira...), allowed the access to a great diversity of compounds of interests.

Keywords : methodology, dopamine, phosphodiesterases, palladium cross-coupling, pyrazole, pyrimidine, benzodiazepine, carboline

Table des matières

Remerciements	2
Abréviations	4
Résumé	6
Table des matières	8
Avant Propos	13
1^{ère} partie : Méthodologies de synthèses de	
Tétrahydropyrido [3,4-x] azines (THP azines)	18
1. Méthodologie de synthèse des tétrahydro-β-carbolines	19
1.1 Introduction	19
1.2 Fonctionnalisation et réactivité des Tétrahydro-β-carbolines	21
1.3 Réarrangement de THBC en présence de DDQ	29
1.4 Conclusion	33
2. Dérivés des THP pyrazoles	34
2.1 Introduction	34
2.2 Accès aux 3-aryl THP pyrazole	35
2.2.1 Voies classiques	35
a. Introduction	35
b. Travaux personnels	36
2.2.2 Voie divergente utilisant une réaction de couplage au palladium	38
a. Utilisation de la THP pyrazolone 74 (travaux personnels)	39
b. Utilisation du THP pyrazole 85	41
c. Conclusion	45

2.3	Accès aux 4-aryl THP pyrazoles	46
2.3.1	<i>Introduction</i>	46
2.3.2	<i>7-aryl THP [4,3-c] pyrazole</i>	46
2.3.3	<i>4-aryl THP [3,4-c] pyrazoles</i>	48
2.3.4	<i>Conclusion</i>	50
3.	Dérivés des THP pyrimidines.....	51
3.1	Introduction	51
3.2	Accès aux 2,4-diaryl THP pyrimidines.....	52
3.2.1	<i>Fonctionnalisation de la THP pyrimidine</i>	52
a.	<i>Utilisation de la 2,4-THP pyrimidine dione</i>	52
b.	<i>Utilisation de la 2-thioxo-THP pyrimidine-4-one</i>	55
c.	<i>Utilisation de la 2-amino THP pyrimidone</i>	58
3.2.2	<i>Passage par les 2-aryl THP pyrimidones</i>	60
a.	<i>Cyclocondensation de benzamidines sur le céto-ester 128</i>	60
b.	<i>Synthèse de benzamidines et leur cyclocondensation.....</i>	62
c.	<i>Activation de la 2-phényl THP pyrimidone 143a et réaction de Suzuki.....</i>	63
3.2.3	<i>Conclusion</i>	65
3.3	Synthèse divergente de 4,6-diaryl 2-amino pyrimidines (système modèle).....	66
3.3.1	<i>Introduction aux 2-amino pyrimidines 151</i>	66
3.3.2	<i>Essais préliminaires – réactions de Suzuki et Sonogashira</i>	67
a.	<i>Réactivité de la 4,6-dichloropyrimidine 153 dans des réactions pallado-catalysées 68</i>	
b.	<i>Tentative de développement d'une méthodologie semi-divergente</i>	69
3.3.3	<i>Développement d'une méthodologie divergente d'accès aux 2-amino pyrimidines 4,6-disubstituées.....</i>	72
a.	<i>Désymétrisation de la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine 153</i>	72
b.	<i>Synthèse et intérêts de la 2-amino 4-iodo 6-tosyl pyrimidine</i>	75
3.3.4	<i>Conclusions.....</i>	79
3.4	Accès aux 2-amino, 4-aryl THP pyrimidines	80
3.4.1	<i>Introduction – état de la littérature</i>	80
3.4.2	<i>Activation de la 2-amino THP pyrimidone</i>	80

3.4.3	<i>Réactivité des dérivés O-tosylate pyrimidine 64 dans des conditions de Suzuki et Sonogashira</i>	82
3.4.4	<i>Conclusions</i>	83
4.	Dérivés des THP benzodiazépines	84
4.1	Introduction	84
4.2	Optimisation de la réaction de condensation par micro-ondes	85
4.3	Utilisation de la fonction amide comme point d'ancrage	88
4.3.1	<i>Activation de la fonction amide</i>	88
4.3.2	<i>Réaction d'amination</i>	89
4.3.3	<i>Réaction pallado-catalysée de Suzuki</i>	91
4.4	Conclusions	91
5.	Analyse et discussion des propriétés physico-chimiques des THP azines	92
5.1	Analyse des systèmes THP azinones (pyrazolones, benzodiazépinones)	92
5.2	Analyse des systèmes THP azines (pyrazoles, diazépines, benzodiazépines)	94
5.3	Conclusion	95
2^{ème}	partie : Intérêts pharmacologiques des THP azines	96
1.	Dérivés séco de la Stépholidine	97
1.1	Introduction	97
1.2	Analyse pharmacochimique	97
1.3	Synthèse du 1-benzyl tétrahydroisoquinoline (1-benzyl THIQ)	99
1.3.1	<i>Analyse rétrosynthétique</i>	99
1.3.2	<i>Synthèse des dérivés 213 et 214</i>	100
1.3.3	<i>Synthèse de l'Orientaline et de la Nororientaline</i>	102

1.4 Synthèse de la 3-aryl tétrahydroisoquinoline (3-aryl THIQ)	104
1.4.1 Introduction	104
1.4.2 Passage par une phénéthylimine	104
1.4.3 Synthèse impliquant un dérivé de phénylalanine.....	106
1.4.4 Synthèse impliquant un tosyliminium	107
1.4.5 Elaboration d'une méthode divergente de synthèse des 3-aryl THIQ (Travaux personnels).....	108
1.4.6 Synthèse non divergente impliquant une réaction de Curtius comme étape-clé.....	115
a. Synthèse du synthon 1 : L'alcool benzylique 268	117
b. Synthèse du synthon 2 : L'ester phénylacétique 269	117
c. Mise au point de l'étape de couplage.....	118
1.5 Résultats et Conclusions.....	123
2. THP-azines comme ligands des récepteurs dopaminergiques	124
2.1 Introduction	124
2.2 Synthèse de 4-aryl THBC comme analogues structuraux de la 4-aryl THIQ	129
2.2.1 Introduction	129
2.2.2 Synthèse de β -nitrostyrènes	130
2.2.3 Synthèse de 4-aryl THBCs.....	132
a. Synthèse des 3-(2-Nitro-1-aryl-éthyl)-2,3-dihydro-1H-indole	132
b. Réduction du groupement nitro aliphatique.....	132
c. Cyclisation de la phénéthylamine via une réaction de Pictet-Spengler et déprotection.....	136
2.2.4 Analyse pharmacochimique des résultats.....	137
2.3 Synthèse de THP pyrazoles comme analogues structuraux de la 5-benzyl THIQ.....	138
2.3.1 Introduction	138
2.3.2 Synthèse des dérivés de THP pyrazoles.....	139
a. Synthèse des chlorure de benzyles substitués.....	139
b. Alkylations du cycle pyrazole	141
c. Déprotection du carbamate d'éthyle et substitution de l'amine secondaire.....	144

2.3.3	<i>Analyse pharmacochimique des résultats</i>	146
2.4	Autres ligands putatifs des récepteurs dopaminergiques	147
2.4.1	<i>Les 2-amino THP pyrimidines</i>	147
a.	<i>Conception et synthèse</i>	147
b.	<i>Résultats et analyse pharmacochimique</i>	148
2.4.2	<i>THP benzodiazépinone</i>	148
2.4.3	<i>11-aryl THP benzodiazépines</i>	151
3.	Analogues structuraux hétérocycliques de la Clozapine	153
3.1	Introduction	153
3.2	4-amino THP benzodiazépines	154
3.3	Les 2,4-diaryl THP pyrimidines	156
4.	Projet pharmacochimique autour des inhibiteurs de phosphodiesterases	158
4.1	Définition du modèle de pharmacophore	158
4.2	THP pyrazoles	160
4.3	THP benzodiazépines	163
4.4	2-amino THP pyrimidines	164
4.5	Conclusion	165
	Conclusion Générale	166
	Annexes	170
	Bibliographie	179
	Partie expérimentale	185

Avant Propos

Il existe à ce jour environ 500 cibles thérapeutiques exploitées dans des programmes de recherche médicale. Ces cibles sont constituées de récepteurs membranaires (50%), d'enzymes (25%), d'hormones et facteurs de croissance (10%), de canaux ioniques (5%)...

Il est possible de regrouper ces cibles thérapeutiques en différentes classes selon leur origine dans l'organisme par exemple.

Ainsi on peut différencier les cibles situées au niveau du système nerveux central (récepteurs dopaminergiques, sérotonergiques, NMDA, nicotiques...), au niveau périphérique (phosphodiesterases, protéines kinases...), antibactériens (bactériostatiques, ...)...

Face à ces cibles thérapeutiques, il existe une diversité plus grande encore de ligands. En effet, le développement des outils synthétiques mis à la disposition des pharmacochimistes ouvre chaque jour l'accès à de nouveaux châssis moléculaires.

Au laboratoire, nous nous sommes particulièrement intéressés aux tétrahydroisoquinolines (THIQ). Il s'agit d'un bicyclic constitué par un cycle benzène et une pipéridine.

Bien que découvert il y a plus d'un siècle, ce dernier est encore utilisé aujourd'hui dans des programmes de recherche thérapeutique. Ainsi il est possible de citer la Nomifensine **2**, inhibiteur de recapture de la dopamine, sérotonine (antidépresseur), la Débrisoquine **3** (hypotenseur), une 1-aryl THIQ **4** antagoniste de l'AMPA (antispasmodique) ou encore le Praziquantel **5**, un antiparasitaire (ténia...)...

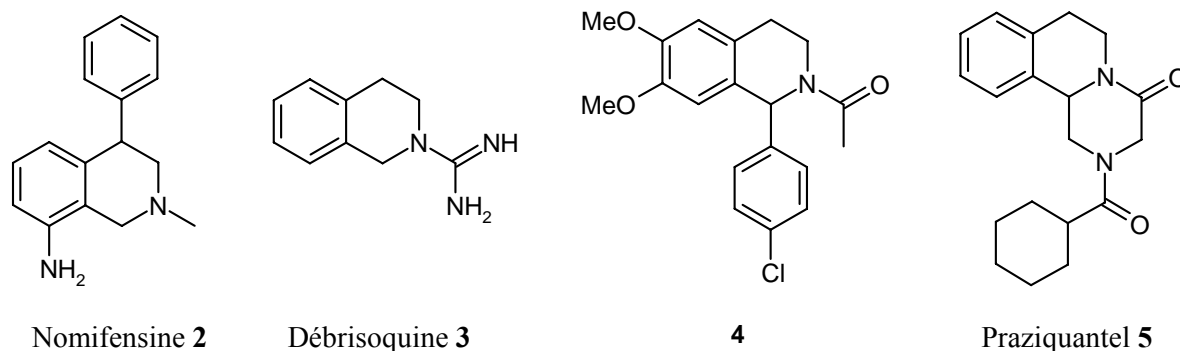


Figure 3 : Molécules synthétiques possédant un système tétrahydroisoquinoline

Loin d'être exhaustif, ces exemples montrent une grande diversité de cibles thérapeutiques accessibles à partir de THIQ diversement substituées.

L'objectif général de ce projet vise à :

1. à réaliser la synthèse de dérivés de THIQ comportant des substituants sur le cycle benzo et sur le cycle pipéridine choisis en rapport avec le projet pharmacochimique.
2. remplacer le cycle benzo de la THIQ par différents analogues structuraux hétérocycliques puis d'utiliser ces châssis moléculaires dans le cadre de projets pharmacochimiques
3. contrôler la substitution et fonctionnalisation des systèmes bicycliques ainsi obtenus

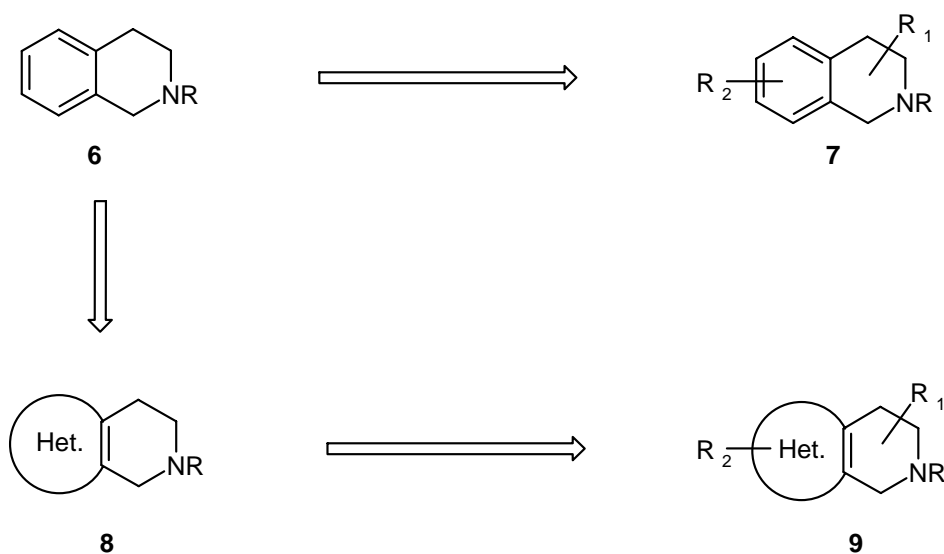


Schéma 1 : Objectifs du projet

Ainsi nous avons sélectionnés différents hétérocycles d'après leur stabilité et leur biodisponibilité (caractère drug-like) : le pyrazole, l'indole, la pyrimidine, la benzodiazépine-1,5.

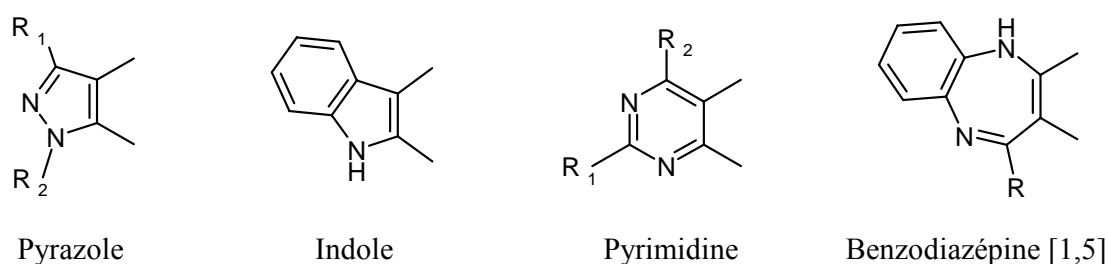


Figure 4 : Hétérocycles choisis comme analogues structuraux hétérocycliques

Dans la première partie du mémoire, nous avons étudié la méthodologie de synthèse de ces systèmes, notamment la synthèse d'intermédiaires possédant des fonctions spécifiques nous permettant d'introduire de la diversité au(x) endroit(s) stratégique(s) définis par les différents projets pharmacochimiques. L'objectif sous-jacent est de développer de nouvelles méthodologies nous permettant l'accès plus rapide et plus efficace aux dérivés d'intérêts pharmacologiques.

Deux approches peuvent être formellement envisagées :

- soit partir d'un hétérocycle portant deux groupements fonctionnels (notés R_{F1} et R_{F2}) permettant la construction du cycle pipéridine substitué/protégé/fonctionnalisé (Stratégie A)
- soit partir d'une tétrahydropyridine correctement fonctionnalisée (notés R_{F3} et R_{F4}) pour permettre la construction d'un hétérocycle (Stratégie B)

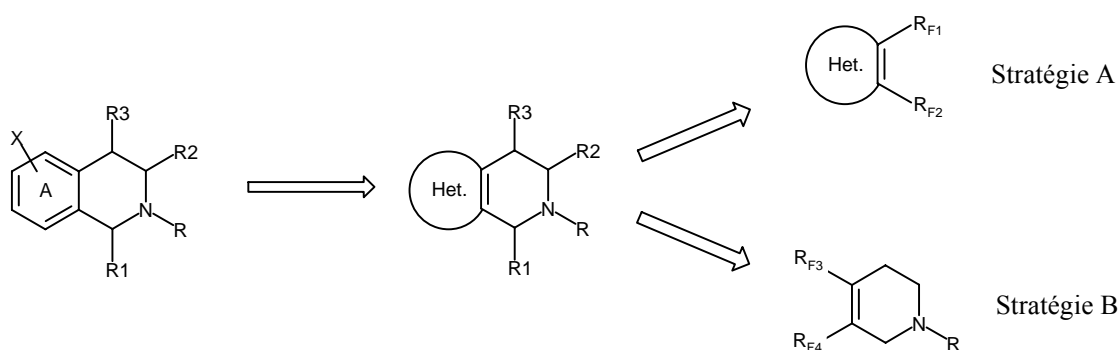


Schéma 2 : Illustration des approches de synthèse envisagées

La première stratégie, A, a surtout été utilisée dans le cas de l'indole, où le cycle pipéridine peut être formé par réaction de Pictet-Spengler.

La stratégie B est plus versatile et permet de combiner le cycle déhydropipéridine avec un hétérocycle à 5 chaînons (pyrazolo), 6 chaînons (pyrimido) ou 7 chaînons (diazépino).

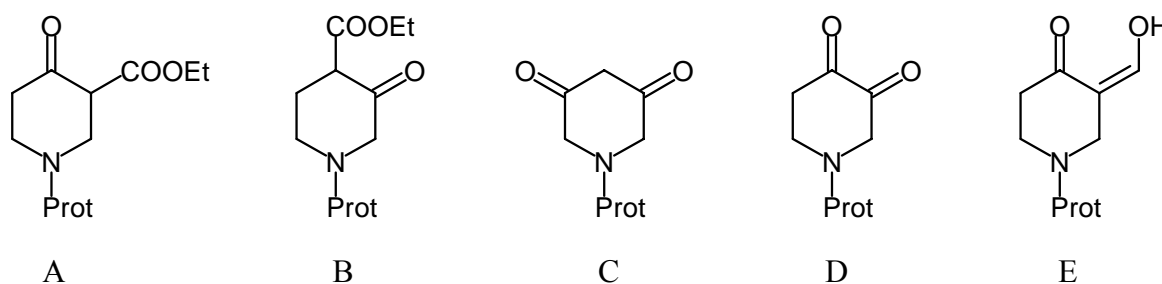


Figure 5 : Pipéridines fonctionnalisées utilisées pour la synthèse de divers hétérocycles

Parmi les pipéridines fonctionnalisées et protégées, notre choix s'est porté sur les pipéridines 4 (ou 3)-ones portant en α (ou en β) une fonction soit carboxylate, soit une deuxième fonction cétonique. Les pipéridines A et B sont disponibles commercialement.

Les pipéridines C, D et E ont été préparées selon des méthodes décrites dans la littérature.

Le chapitre 1 décrit en détail les méthodologies de synthèse utilisées au cours de ce travail.

Le chapitre 2 repose sur des objectifs pharmacochimiques plus spécifiques. En effet, compte-tenu des châssis moléculaires et des méthodologies de substitution/fonctionnalisation de ces châssis moléculaires décrits dans le chapitre 1, trois axes pharmacologiques ont été sélectionnés :

- 1) Les THP azines présentent un cation dans leur structure. Elles sont donc susceptibles d'interférer avec les cibles (récepteurs couplés aux protéines G, enzymes et/ou transporteurs) des amines biogènes en général. Nous avons porté un intérêt particulier sur le système dopaminergique.
- 2) Les châssis tricycliques décrits dans ce travail ont permis de synthétiser des analogues structuraux de la Clozapine.
- 3) L'azote des THP azines constitue un point d'ancrage pour la recherche d'interactions additionnelles vis à vis de cibles d'intérêt pour Neuro3D. Nous avons essayé d'appliquer cette stratégie pour le développement de nouveaux inhibiteurs de phosphodiesterases.

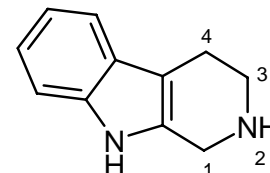
**1^{ère} partie : Méthodologies de synthèses de
Tétrahydropyrido [3,4-x] azines (THP azines)**

1. Méthodologie de synthèse des tétrahydro-β-carbolines

1.1 Introduction

Les tétrahydro-β-carbolines sont des composés tricycliques structurellement apparentées à des amines biogènes tel que la tryptamine ou la sérotonine qui ont été largement étudiée par le Dr. Pierre Potier^{1,2}. Il a été montré dans les années 70 leur présence dans certaines plantes d'Amérique du Sud utilisées par les autochtones pour leurs vertus hallucinogènes³.

D'autres études avaient montré leur présence dans divers tissus ainsi que dans le cerveau de certains mammifères^{3,4}, mais il s'agissait d'artefacts.



Tétrahydro-β-carboline

Les travaux concernant la caractérisation des molécules naturellement présentes dans les aliments ont montré leur présence dans des fruits⁵, dans le chocolat⁶ ou encore les viandes fumées. Ils pourraient posséder, selon les mêmes travaux, des propriétés antioxydantes⁷ ou encore être impliqués dans le phénomène d'accoutumance au chocolat⁶...

Nous avons voulu travailler autour des tétrahydro-β-carbolines pour mettre au point une méthodologie divergente de synthèse de 4-aryl THβCS. Au cours de recherches bibliographiques préliminaires, nous avons mis en exergue plusieurs travaux dont l'objectif était la fonctionnalisation de la position 4 de la THBC.

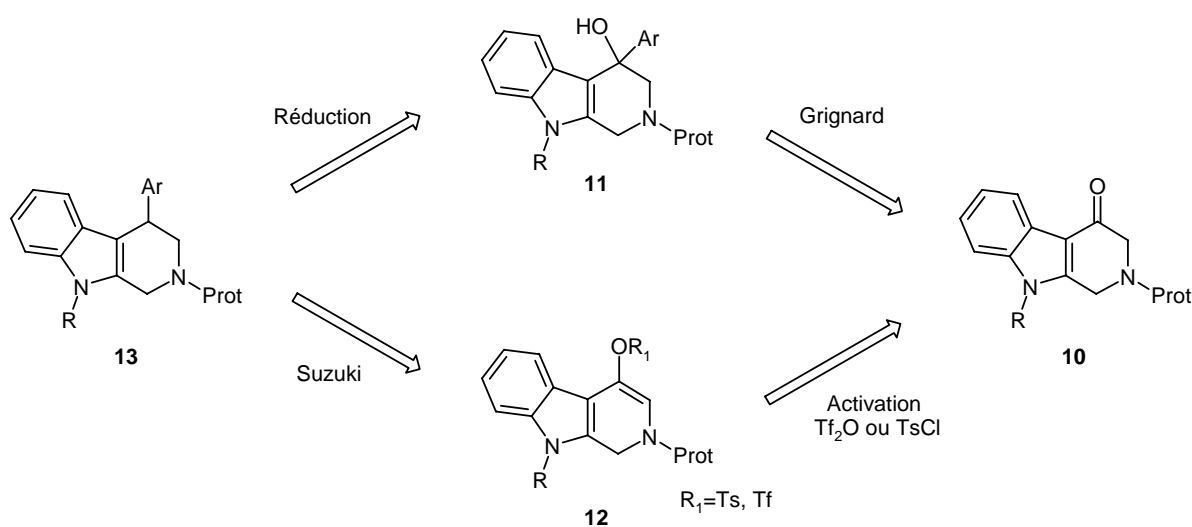


Figure 6 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux 4-aryl THβCS

Une fonction cétone en cette position nous permettrait d'introduire un aromatique soit par le biais d'une réaction de Grignard, soit par le biais d'une réaction de type Suzuki après activation de cette cétone en présence d'anhydride triflique ou de chlorure de tosylo.

La première méthode développée pour introduire une fonction cétone en position 4 est une oxydation de cette position de la THBC en présence de dichlorodicyanoquinone (DDQ)⁸. On y observe la formation d'un second composé, provenant de l'oxydation en position 1.

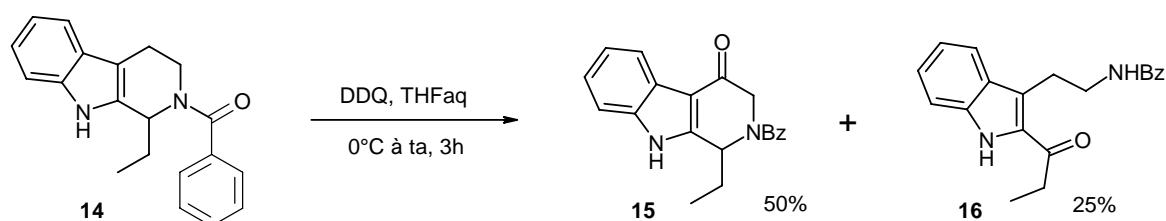


Schéma 3 : Oxydation de THBC via DDQ (Litt.)

D'autres travaux du même groupe ont montré qu'une oxydation avec de l'oxyde de sélénium menait exclusivement au dérivé ouvert **16** avec un rendement de 91%⁹.

Une deuxième méthode utilise comme point de départ l'acide indole 2-carboxylique **17** puis construit le cycle pipéridine¹⁰. L'acide carboxylique est d'abord méthylo en milieu acide, puis l'azote indolique est protégé par un groupement benzyle.

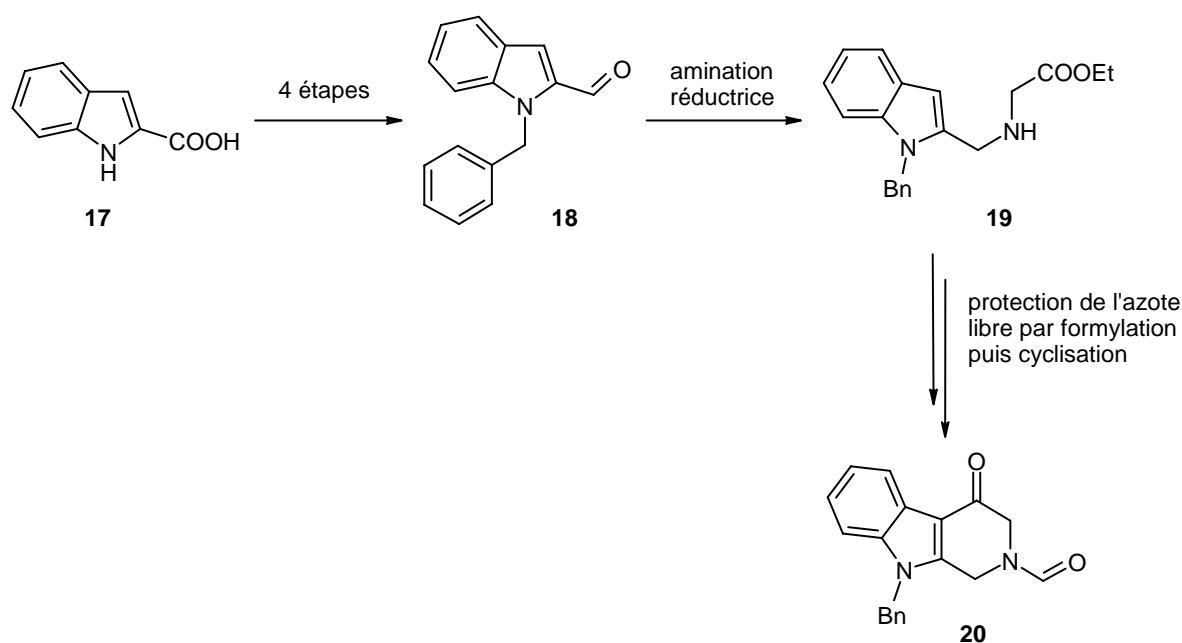


Schéma 4 : Synthèse de la 4-oxo-THBC par construction de la pipéridine (litt.)

L'ester est réduit en alcool en présence de LiAlH_4 puis réoxydé en aldéhyde **18** par action de dioxyde de manganèse activé. S'en suit alors une amination réductrice avec du glycinate d'éthyle permettant d'obtenir **19**. L'azote secondaire est alors protégé par formylation, puis la cyclisation est réalisée en présence d'un acide fort comme l'acide méthane sulfonique.

Enfin une troisième méthode décrit la construction de la THBC fonctionnalisée par un oxygène en position 4 par utilisation de la 3,5-pipéridine-dione et utilisant la réaction de Fischer pour la construction du cycle indolique ¹¹.

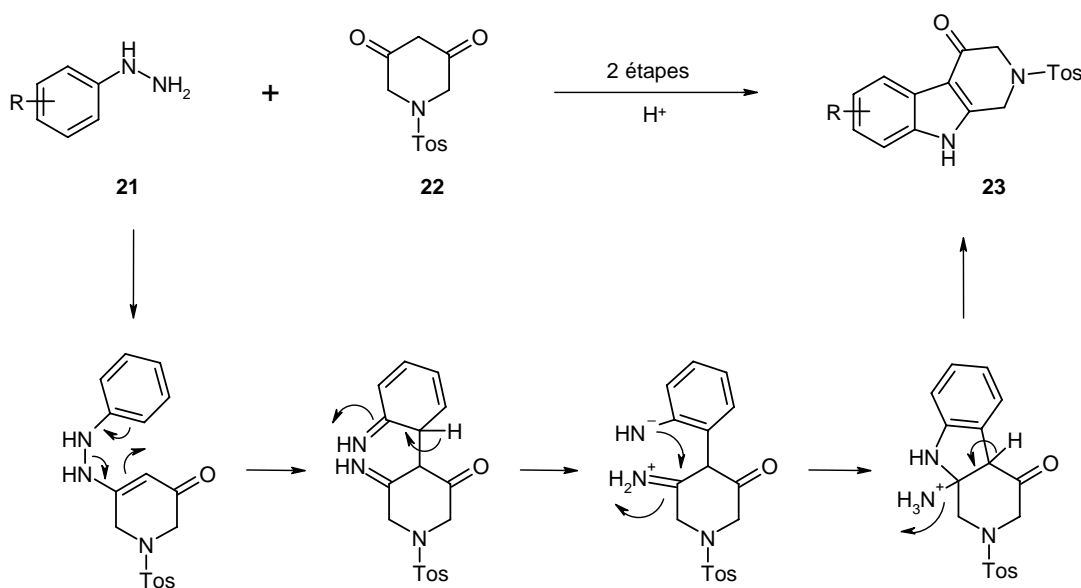


Schéma 5 : Synthèse de la 4-oxo-THBC via une réaction de Fisher (Litt.)

1.2 Fonctionnalisation et réactivité des tétrahydro- β -carbolines

Devant la diversité des méthodes existantes permettant l'accès aux 4-oxo THBC, nous avons décidé d'utiliser la cétone en position 4 comme point d'ancrage de systèmes aromatiques.

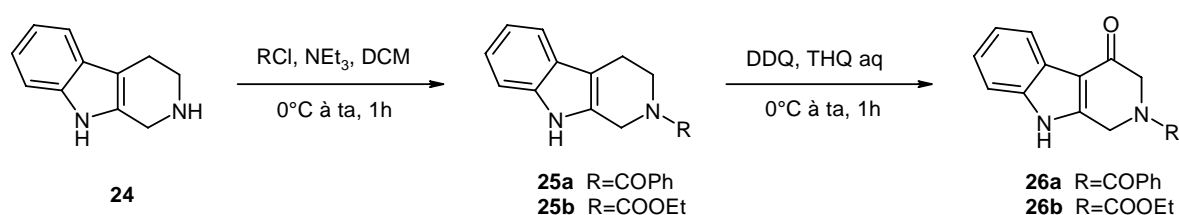
Afin de synthétiser la 4-oxo-THBC, nous avons décidé d'utiliser la première méthode utilisant la DDQ. Bien que ne donnant que des résultats moyens avec le substrat considéré, elle nous permettrait d'accéder au produit désiré en une étape.

Nous avons synthétisé plusieurs dérivés de THBC portant différents groupements protecteurs, puis nous les avons soumis à une oxydation en présence de DDQ dans le THF aqueux.

La première étape consiste à protéger l'azote pipéridinique de la THBC **24**. Le composé **24** est acylé soit par du chlorure de benzoyle soit par du chloroformiate d'éthyle en présence de

triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre. Les THBC, respectivement **25a** et **25b**, correspondantes sont obtenues avec un rendement quantitatif.

Ces intermédiaires sont engagés dans la réaction d'oxydation en présence de DDQ dans un mélange 9:1 THF/eau à 0°C pendant 1h. En suivant le premier protocole (3x1.2eq DDQ), on obtient la 4-oxo THBC **26a** avec un rendement de 25% et la 4-oxo THBC **26b** avec un rendement de 51%. En suivant le deuxième protocole (2.0eq DDQ), on observe une légère augmentation du rendement à 67% pour **26b**.



Entrée	R	étape 1 (Rdt %)	étape 2 (Rdt %)	
			protocole 1	protocole 2
1	COPh	99	25	/
2	COOEt	98	51	67

Tableau 1 : essais de fonctionnalisation

Dans tous les cas on observe la formation d'un produit secondaire, correspondant à la 4-hydroxy- β -carboline **28**, qui serait le résultat de l'aromatisation par oxydation de la 4-oxo THBC **27**. Le faible rendement de **26a** peut être expliqué par une protection plus fragile du groupement benzoyle, menant au dérivé aromatisé.

Cette hypothèse est soutenue par l'augmentation du rendement en **26b** lorsque seulement 2.0 équivalents de DDQ sont utilisés.

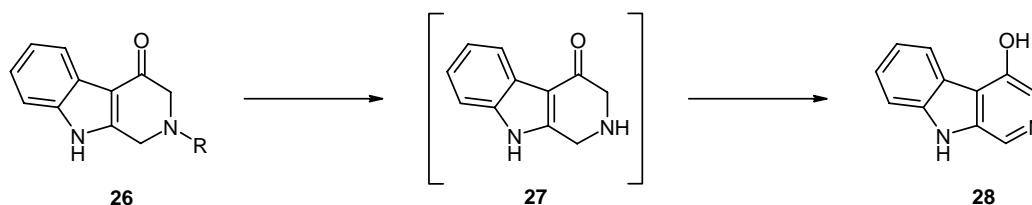
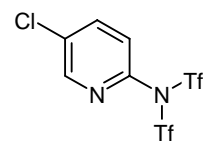


Schéma 6 : Intermédiaire probable menant à l'aromatisation

Nous nous sommes alors intéressés à l'activation de cette cétone, afin de pouvoir l'utiliser comme point d'ancrage via une réaction catalysée au palladium. Ainsi nous avons d'abord voulu l'activer en formant un éther d'énol triflique. Selon un protocole établi au laboratoire,

nous avons mis la cétone **26b** en présence d'anhydride triflique, de triéthylamine et de DMAP dans le dichlorométhane anhydre. Après quelques heures à -78°C ou à 0°C , nous n'avons pas observé de réaction.

Nous avons obtenu le même résultat lorsque nous avons remplacé l'anhydride triflique par le réactif de Comins¹².



Réactif de Comins

Devant ces résultats décevants, nous avons considéré la cétone et l'azote de l'indole comme formant un amide par vinylogie, soit un amide à travers la double liaison en jonction de cycle entre l'indole et la pipéridine. De ce fait, nous avons mis la THBC-carbamate d'éthyle **25b** en présence de POCl_3 afin de le transformer en iminochlorure et de l'engager dans une réaction pallado-catalysée de type Suzuki ou Stille. Cependant cet essai n'a pas été fructueux, menant à un ensemble de produits de dégradation.

Nous avons alors choisi de protéger l'azote indolique du dérivé **26b** afin de masquer sa nucléophilie. Ainsi nous avons montré la possibilité de réaliser l'acylation de l'azote indolique du composé **26b** soit en présence d'anhydride acétique menant à **29** avec un bon rendement, soit en présence de chloroformiate d'éthyle menant au dérivé **30** avec un excellent rendement.

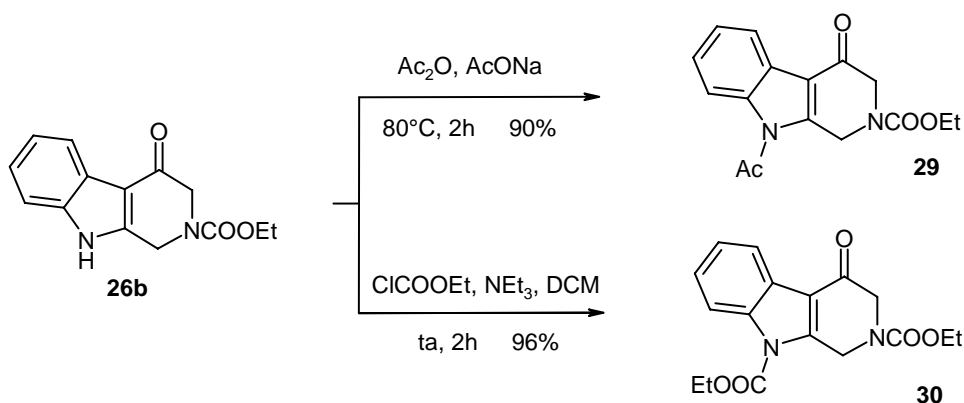


Schéma 7 : Protection de l'azote indolique

Afin de mettre au point la formation de l'éther d'énol triflique **30**, nous avons réalisé plusieurs essais préliminaires sur un système modèle : la tétralone **31**. Les différents essais ont été consignés dans le tableau ci-dessous.

Un résultat surprenant est la gélification du milieu réactionnel dans l'essai **1**. Un traitement de la réaction s'est révélé impossible, car le volume du gel augmentait dans les mêmes

proportions que la quantité d'acétate d'éthyle ajouté pour réaliser l'extraction. Aucune analyse supplémentaire n'a été menée afin d'élucider le mécanisme de cette gélification. Pour 100mg de tétralone et 5ml de THF, nous nous sommes arrêtés à 200ml de matière gélifiée.



Entrée	Conditions		Résultat %
1	Tf ₂ O, LiHMDS, THF	-78°C à 0°C, 4h	gélification
2	Tf ₂ O, NEt ₃ , DCM	-10°C à ta, 24h	CI
3	Tf ₂ O, Lutidine 2,6, DCM	-10°C à ta, 24h	CI
4	Tf ₂ O, Pyridine, DCM	-10°C à ta, 24h	43

Tableau 2 : Essais d'activation de la cétone de la Tétralone

Les **essais 2** et l'**essai 3** n'ont pas montré de conversion suffisante pour être traités. Cette conversion incomplète (CI) est probablement due au fait que les bases utilisées n'ont pas été distillées et conservées sur KOH.

On remarque que seul l'**essai 4** a été concluant. Le faible rendement peut-être expliqué par l'utilisation d'une silice non traitée pour la purification par chromatographie. En effet la silice possède une acidité naturelle qu'il est possible de neutraliser en la traitant au préalable avec une solution d'éther diéthylique contenant 1% en volume de triéthylamine. Une fois traitée, la silice est séchée avant d'être conditionnée.

Nous avons alors appliqué le protocole de l'**essai 4** au dérivé **30**, cependant nous n'avons observé aucune réaction.

Afin de vérifier la réactivité de ce système nous avons soumis le composé **30** à différentes conditions. D'abord nous l'avons mis en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol absolu afin de réduire la cétone en alcool. Après 1h de réaction à température ambiante, nous avons isolé deux produits : la THBC carbamate d'éthyle **26b** avec un rendement de 60% et un

produit secondaire qui n'a pu être caractérisé sans ambiguïté mais dont l'analyse par spectrométrie de masse indiquerait qu'il s'agit du produit réduit attendu **26c**.

D'autre part, lorsque **30** est mis en présence d'hydrazine dans l'éthanol, on récupère quantitativement le dérivé **26b**. Enfin les tentatives de formation du tosylate en présence de chlorure de tosyloxy et d'une base forte (NaH à 0°C ou n-BuLi à -78°C) dans le THF anhydre n'ont donné aucun résultat probant (présence exclusive du produit de départ et du chlorure de tosyloxy).

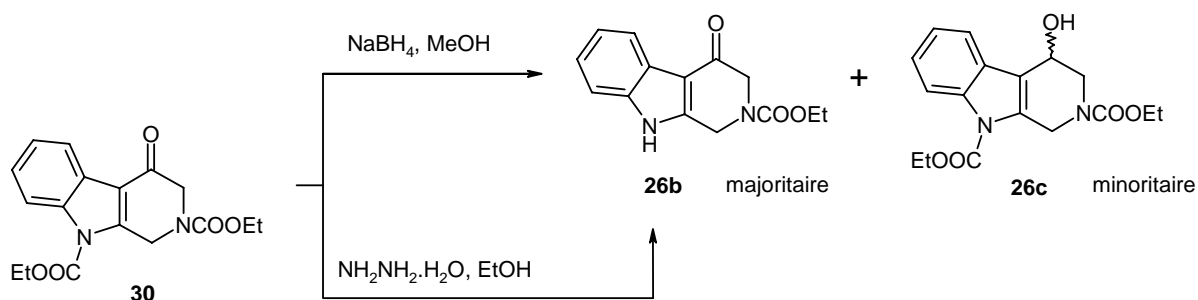


Schéma 8 : Essais de réactivité sur le N,N'-dicarbamate **30**

Afin de conserver l'idée de synthèse divergente, nous avons modifié notre approche et décidé de synthétiser des 4-aryl β-carbolines¹³ que nous réduirons ensuite en 4-aryl THBC.

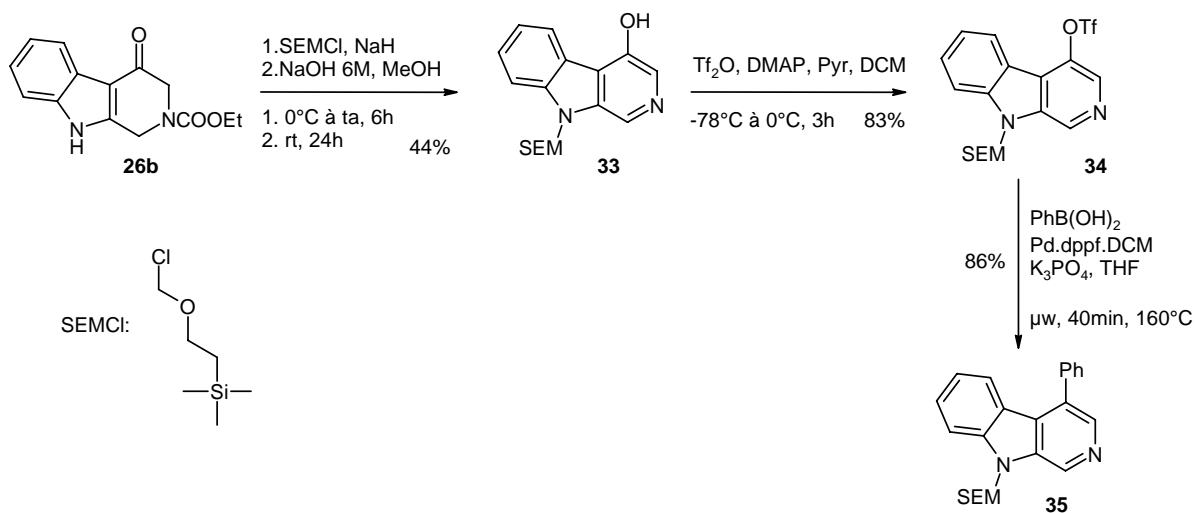


Schéma 9 : Voie alternative de synthèse des 4-aryl β-carbolines

La première étape consiste à protéger l'azote indolique par un groupement SEM (triméthylsilyle éthoxy méthyl) en plaçant la 4-oxo carboline **26b** en présence de chlorure de SEM et d'hydruure de sodium.

L'intermédiaire obtenu est immédiatement engagé dans la déprotection-aromatisation de la carboline en présence d'une solution composée d'hydroxyde de sodium aqueux 6M et de méthanol (1 : 3) qui est maintenue sous agitation pendant 24h. La 4-hydroxycarboline **33** est isolée par chromatographie avec un rendement de 44%.

Il est à remarquer qu'un excès d'hydrure de sodium à la première étape conduit à la formation minoritaire du dérivé **33**.

D'autre part, nous avons récemment réalisé une simulation des pKas du dérivé **33** (figure 7, source Marvin Bean[©]). Ce graphique met en relief les différentes micro-espèces qu'il est possible d'observer selon le pH.

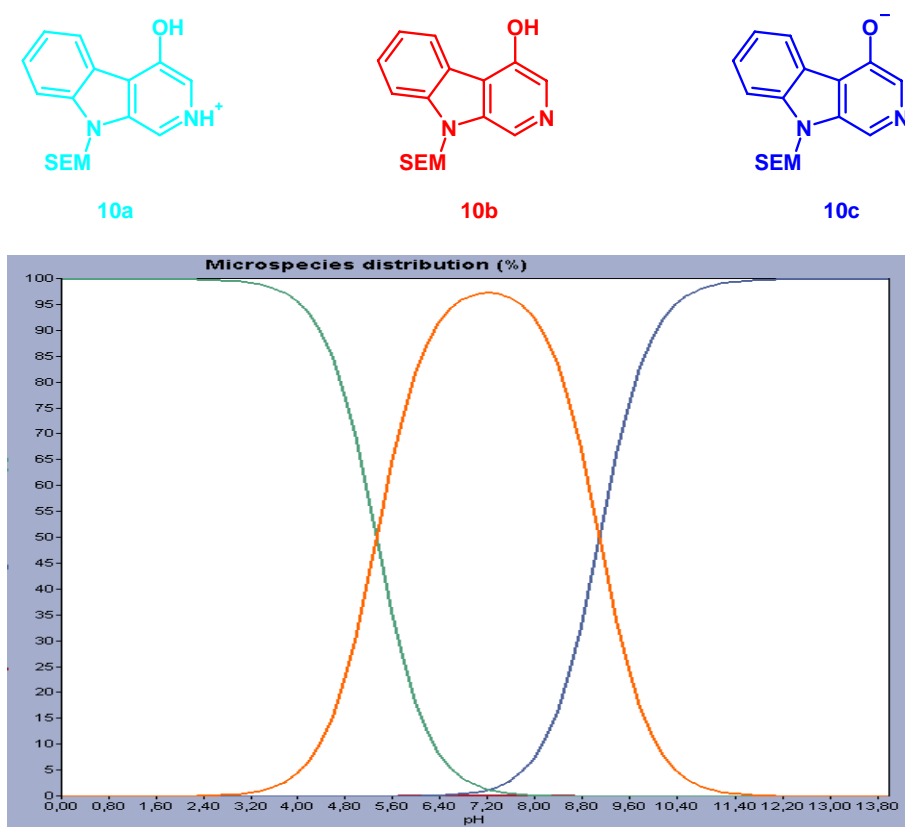
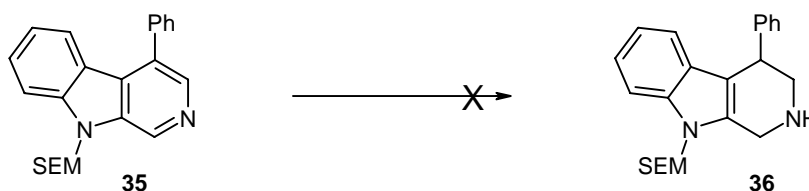


Figure 7 : Répartition des micro-espèces de **10** selon le pH

Dans notre cas nous observons l'existence de 3 micro-espèces principales : la forme cationique **33a** en vert, la forme neutre **33b** en rouge et la forme anionique **33c** en bleu. Ainsi il apparaît que le rendement moyen de transformation du composé **33** serait certainement dû à une mauvaise appréciation du pKa du phénol. En effet la phase aqueuse n'a pas été neutralisée et il est probable qu'une grande partie du produit ait été sous forme chargée (négativement) et soit resté dans la phase aqueuse lors de l'extraction.

La seconde étape (**schéma 9**) est une activation du phénol de la carboline **33** en présence d'anhydride triflique, de DMAP et de pyridine dans le dichlorométhane. Le dérivé activé **34** est obtenu avec un rendement de 83%. Le triflate **34** est ensuite engagé dans une réaction pallado-catalysée de type Suzuki en présence d'acide phényl boronique. La fragilité du triflate **34** en présence d'eau impose un milieu anhydre, ce qui nous a amené à utiliser du phosphate de potassium - K_3PO_4 - dans le THF anhydre. Le mélange réactionnel est porté à 160°C par micro-ondes pendant 40min nous permettant d'isoler la 4-phényl carboline **35** avec un rendement de 86%.

Nous avons enfin réalisé plusieurs essais afin de réduire le cycle pyridine en tétrahydro pyridine. Les essais sont consignés dans le **tableau 3** ci-dessous.



Entrée	Conditions	Résultat	
1	LiBHEt ₃ , THF	ta, 2h pas de réaction	
2	NaBH ₃ CN, HCl (pH 4.5), MeOH _{anh}	ta, 2h pas de réaction	
3	NaBH ₄ , HCl (pH 4.5), MeOH	ta, 2h pas de réaction	
4	H ₂ , Pd/C, HCl 2M, dioxane	60psi, ta, 8h pas de réaction	
5	1. TBAF, éthylène diamine, THF 2. H ₂ , Pd/C, HCl 2M, AcOH	1. 70°C, 10h 2. 65psi, ta, 24h	1. 85% 2. pas de réaction
6	1. mCPBA, DCM 2. HCOONH ₄ , Pd/C, MeOH	1. ta, 6h 2. ta, 5h	1. 95% 2. produit de départ
7	1. BnBr, NaI, acétonitrile 2. NaBH ₄ , MeOH	1. μw, 120°C, 120s 2. ta, 16h ou 80°C, 5h	1. 95% 2. pas de réaction

Tableau 3 : Tentative de réduction du cycle pyridine

Le premier essai consistait à réduire la pyridine en présence de Super Hydride[®] (LiBHEt₃) dans le THF anhydre ¹⁴. Cependant, contrairement au système modèle utilisé dans la publication (une isoquinoline), aucune réaction ne s'est produite sur le substrat **35**.

Le deuxième consistait à utiliser le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide¹⁵. Cette fois encore nous n'avons observé uniquement la présence du produit de départ. Nous avons alors changé le cyanoborohydrure de sodium par du borohydrure de sodium, sans plus de succès (**essai 3**). Une réduction du cycle par hydrogénation catalytique en milieu acide (**essai 4**) n'a pas été plus concluante.

Une déprotection du groupement SEM en présence de TBAF (85%) suivi par une hydrogénation catalytique en milieu acide acétique n'a pas montré l'apparition d'un nouveau produit (**essai 5**). Suivant une autre méthode, nous avons d'abord oxydé l'azote de la pyridine en présence de mCPBA (95%) puis nous avons soumis l'intermédiaire à une réduction en présence de palladium sur charbon et d'acétate d'ammonium. L'unique produit formé est la 4-phényl carboline **35**.

Afin de fragiliser l'aromaticité du système nous avons quaternarisé l'azote de la pyridine en présence de bromure de benzyle (95%), que nous avons ensuite engagé dans une réduction en présence de borohydrure de sodium. Là encore, nous n'avons pas observé la formation du produit désiré mais uniquement un début de débenzylation.

Après une recherche bibliographique approfondie, il est apparu qu'un protocole décrivait dans un brevet¹⁶ en partie la méthodologie divergente que nous avons voulu mettre en place en protégeant les deux azotes avec un groupement Boc.

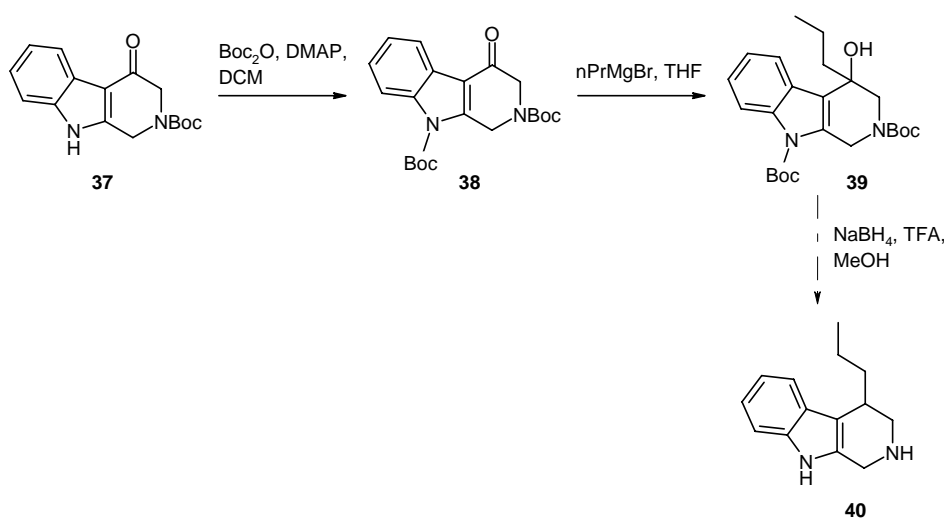


Schéma 10 : Voie divergente de synthèse des 4-aryl THBC (litt.)

La cétone est ensuite mise en réaction avec du bromure de propyle magnésium - $n\text{PrMgBr}$. Nous pourrions envisager d'utiliser cette méthodologie et de tenter de réduire l'alcool résiduel afin d'obtenir les 4-aryl THBC désirées.

Après avoir essayé ces différentes voies d'accès aux 4-aryl THBC, nous avons décidé d'utiliser une méthodologie existante mais non divergente afin de pouvoir synthétiser cette famille de composés afin qu'ils puissent être testés. Le détail de cette synthèse se trouve dans la deuxième partie intitulée « 2.2 Synthèse d'analogues structuraux hétérocycliques de la 4-aryl THIQ ».

1.3 Réarrangement de THBC en présence de DDQ

Au cours des essais d'oxydation de la position 4 de la THBC, nous avons protégé l'azote du cycle pipéridine soit sous forme de carbamate d'éthyle ou de N-benzoyle. Afin de minimiser la déprotection de l'azote nous avons opté pour un groupement tosyloyle, plus résistant que les groupements précédemment cités en milieu oxydant (DDQ).

De plus, étant un groupement attracteur fort, il pourrait également favoriser la formation de l'énol et donc la formation de l'*O*-triflate correspondant.

Nous avons donc synthétisé la tosyloyle THBC **41** à partir de la THBC **24** et de chlorure de tosyloyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre. Une simple extraction conduit au dérivé attendu avec un rendement quantitatif. Ce dernier est alors engagé dans une réaction d'oxydation en présence de DDQ (3 fois 1.2 équivalents) dans le THF aqueux.

Le produit de la réaction est isolé avec un rendement de 51% à 67% - selon que l'on utilise 3.6 ou 2.0 équivalents respectivement. Une analyse par RMN montre la présence de 2 produits. Cependant la spectrométrie de masse montre la présence d'un produit unique de masse 342 au lieu de 340 attendu.

Afin de séparer les 2 produits, on engage le mélange dans une réaction d'alkylation en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium dans le DMF. On obtient alors deux produits dont le majoritaire a pu être caractérisé par RMN (^{13}C , HMBC, HSQC) comme étant un spiro-oxindole **43**.

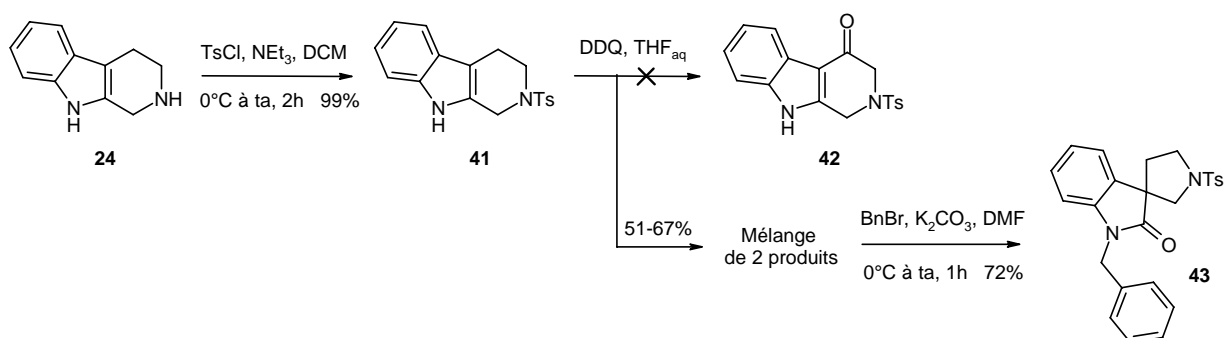


Schéma 11 : Réarrangement de THBC

Des recherches bibliographiques ont montré l'existence de ce type de réarrangement avec les THBC, cependant jamais avec la DDQ. Dans les cas déjà existant le réarrangement est obtenu par deux réactions successives : d'abord une réaction d'oxydation soit de l'azote indolique **44**, suivi par le réarrangement (voie 1) ¹⁷, soit de la double liaison de l'indole conduisant à l'indoline **46**, suivi par le réarrangement (voie 2) ¹⁷.

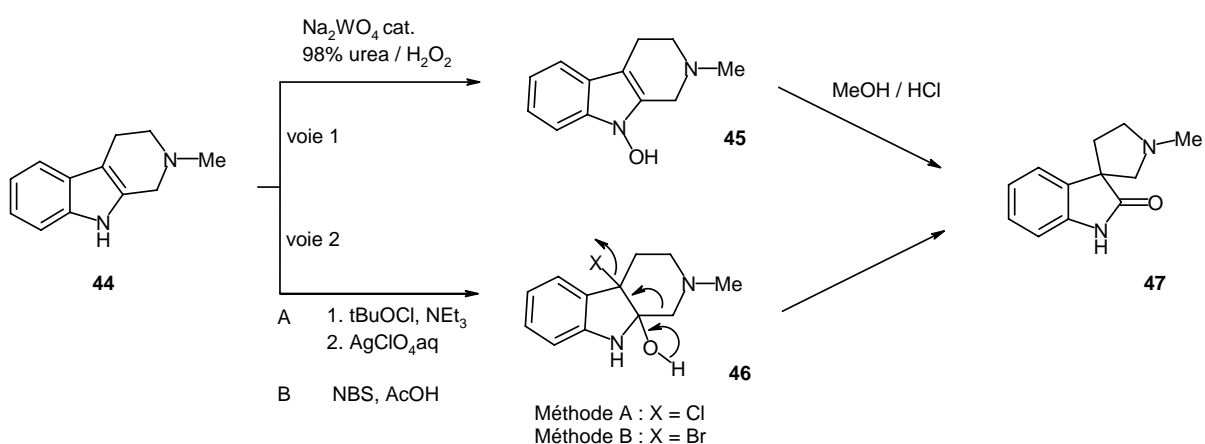


Schéma 12 : Méthodes existantes d'accès aux spiro-oxindoles à partir de THBC (litt.)

Cette méthode de réarrangement des THBC en spiro-oxindole en présence de DDQ est inédite, de plus certains faits montrent que le mécanisme ne peut être le même.

Nous avons mené une expérience complémentaire où nous avons d'abord soumis la THBC **41** à une oxydation au DDQ, puis, après un simple traitement dans l'acétate d'éthyle en présence d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, nous avons dissout le résidu dans du DMF anhydre en présence de carbonate de potassium. Nous avons laissé le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante quelques heures. Une analyse de chromatographie sur couche mince a révélé l'existence de 2 produits ; une des tâches possédant un Rf plus polaire que celui du mélange de produits obtenu lors du précédent essai. Une purification de ce

produit a montré qu'il s'agissait du spiro-oxindole **48**, que nous avons obtenu avec un rendement de 61%.

Cette expérience montre que là encore le dérivé spiro se forme par le biais de 2 réactions successives : d'abord une réaction d'oxydation, puis un réarrangement en milieu basique.

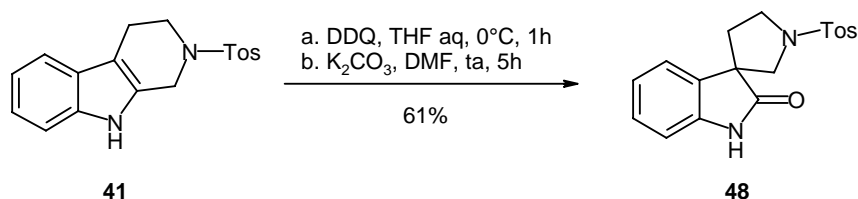


Schéma 13 : Réarrangement de la THBC – tosylé

D'autre part il serait probable que le groupement tosylé, groupement attracteur comme souligné précédemment, soit à même de modifier le courant électronique de la molécule. Nous avons schématisé ci-dessous le courant électronique principal probable de chaque dérivé. Une simulation de la polarisabilité (Marvin sketch Polarizability Calculator Plug-in[®]) du dérivé carbamate **25b** et du dérivé tosylate **41** montre que le dérivé tosylé (P=37.36) est beaucoup plus polarisable que le dérivé carbamate (27.75).

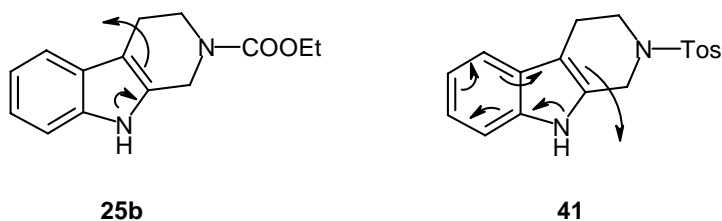


Figure 8 : Courant électronique principaux probables de la THBC selon le substituant

Il est alors possible de postuler un mécanisme réactionnel qui expliquerait le réarrangement observé. La première étape serait une réaction d'oxydation par voie radicalaire où la THBC et une molécule d'eau réagiraient avec le DDQ pour former deux radicaux qui réagiraient ensemble pour former l'intermédiaire **49**. Puis cet alcool peut se réarranger en milieu basique (ou dans les conditions de détection de la spectrométrie de masse) en spiro-oxindole par sigmatropie [1, 2].

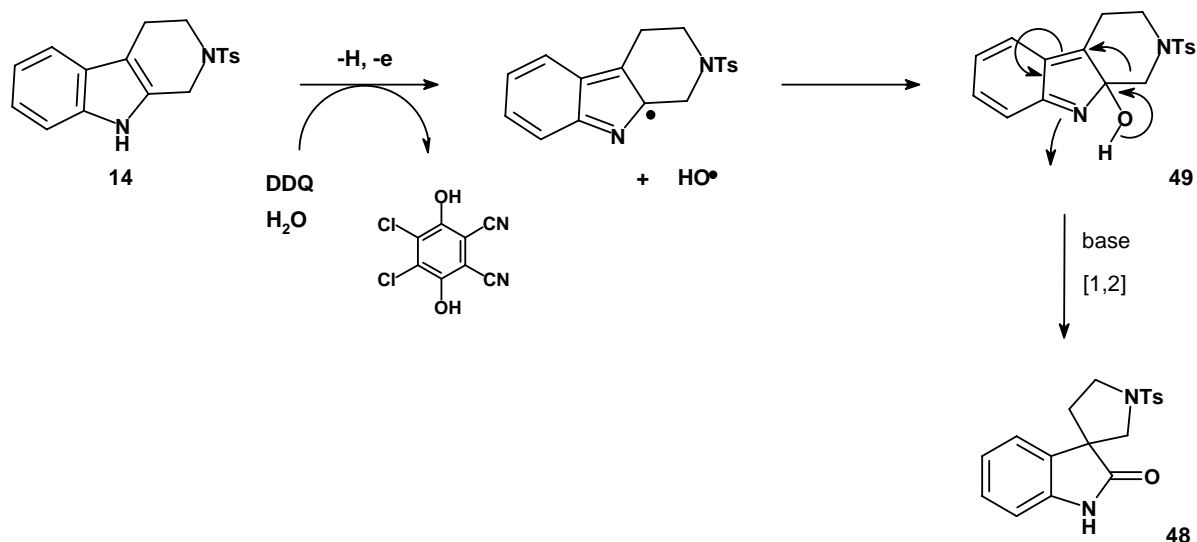


Schéma 13 : Mécanisme postulé du réarrangement de la THBC 14

Afin de soutenir le mécanisme proposé, nous avons cherché à réaliser, en collaboration avec le Dr. Gilles Marcou, une modélisation de ce phénomène en analysant la densité électronique des THβCs **24** et **41**. Ainsi nous avons considéré le conformère de plus basse énergie de chaque molécule, puis nous avons calculé les orbitales de l'état fondamental électronique de cette conformation. Le protocole est détaillé dans l'annexe 1.

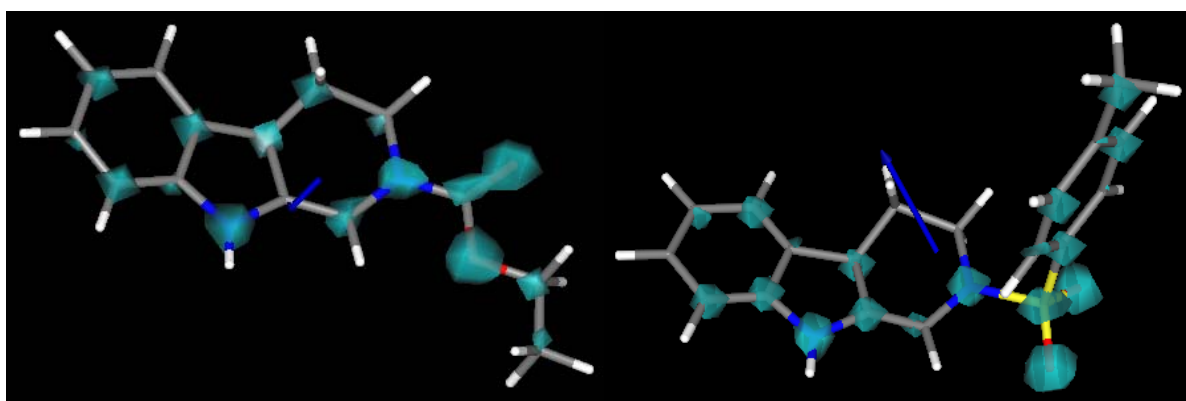


Figure 9 : modélisation de la densité électronique du dérivé **24** (à gauche) et **41** (à droite)

Le calcul des conformations a été réalisé en utilisant un modèle moléculaire (champ de force) et non en utilisant un modèle quantique. Par conséquent les résultats obtenus sont à considérer comme une première approche pouvant confirmer notre hypothèse de travail.

Dans la figure 9, nous pouvons visualiser les dérivés **24** (N-carbamate) et **41** (N-tosyle) sur les structures desquels il est possible de voir la densité électronique de chaque atome sous forme d'une sphère bleue. D'autre part, le moment dipolaire est visible sous la forme d'une flèche

bleue. On observe dans le cas du carbamate **24** une densité électronique certaine sur les carbones 1 et 4 du cycle pipéridine qui sont, expérimentalement, les carbones sensibles à l'oxydation au DDQ. On notera l'absence de densité électronique sur le carbone en alpha de l'azote indolique (le carbone 12).

Dans le cas du tosylate **41**, on observe une densité nulle sur le carbone 4 et une densité faible sur le carbone 1 de la pipéridine. En revanche, on observe cette fois une densité électronique comparable à celle des azotes sur le carbone 12.

Ce résultat serait tout à fait en accord avec l'intermédiaire **49** supposé dans le mécanisme de la réaction de réarrangement.

1.4 Conclusion

A travers ce travail de méthodologie, nous avons pu nous sensibiliser aux difficultés d'accès à une méthodologie divergente nous permettant d'accéder aux 4-aryl THBC. Nous avons également pu évaluer la réactivité des 4-oxo THBC ou encore la stabilité des 4-aryl carbolines face aux réactions de réduction. Enfin nous avons pu mettre en évidence une réactivité différenciée des THBC en présence de DDQ en fonction du substituant porté par l'azote de la pipéridine, mettant en exergue un mécanisme nouveau d'accès aux spiro-oxindoles.

2. Dérivés des THP pyrazoles

2.1 Introduction

La famille des tétrahydropyridopyrazoles (THP pyrazoles) est une classe de composés d'origine synthétique. Nous considérerons ici le pyrazole comme un analogue structural hétérocyclique inférieur du cycle benzo de la THIQ. En effet cet hétérocycle est un cycle à 5 maillons possédant 2 points de substitutions : le premier sur l'un ou l'autre azote (nous y reviendrons plus loin) et le deuxième sur le carbone n'étant pas en jonction de cycle. Il est possible de distinguer deux classes de THP pyrazoles : les THP [3,4-c] pyrazoles **50** et les THP [4,3-c] pyrazoles **51**.

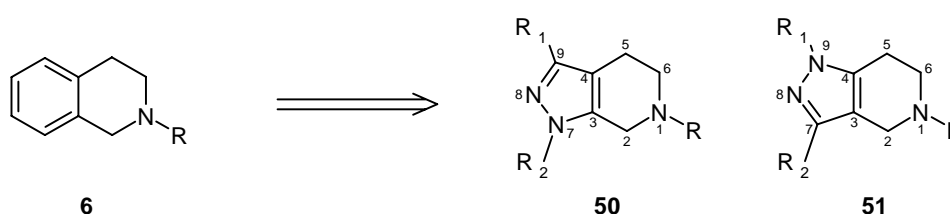


Figure 10 : Analogues hétérocycliques de la THIQ (les THP pyrazoles)

Le premier dérivé (**53**) a été décrit en 1958 par Van Heyningen. Il a notamment décrit la formation du cycle pyrazole par réaction de l'hydrazine sur la 3-benzoyl, 4-oxo pipéridine **52** dans l'éthanol à reflux ¹⁸.

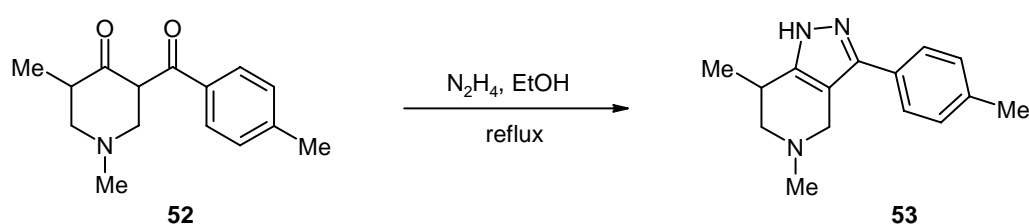


Schéma 13 : Synthèse du premier dérivé de THP pyrazole

Ce châssis moléculaire a fait l'objet de nombreuses études au niveau de la méthodologie de synthèse mais surtout au niveau des propriétés pharmacologiques de certains de ses dérivés. En effet, ce châssis fait partie d'un ensemble de structures dites privilégiées en chimie médicinale.

Nous nous intéresserons particulièrement aux dérivés substitués en position 3 par un aryle.

2.2 Accès aux 3-aryl THP pyrazole

2.2.1 Voies classiques

a. Introduction

Plusieurs méthodologies ont été développées pour permettre un accès plus aisé que la méthodologie d'origine. On distingue deux grandes voies de synthèse utilisant la 4-pipéridone substituée comme produit de départ. La première méthode¹⁹ consiste à activer la cétone **54** en présence de morpholine et d'acide para-toluène sulfonique afin de former une énamine **55**, puis de mettre cette dernière en réaction avec un chlorure de benzoyle substitué. La 3-benzoyl-4-pipéridone **56** est cyclisée en présence d'hydrazine monohydrate dans l'éthanol menant au dérivé pyrazole **57** avec un rendement global de 55%.

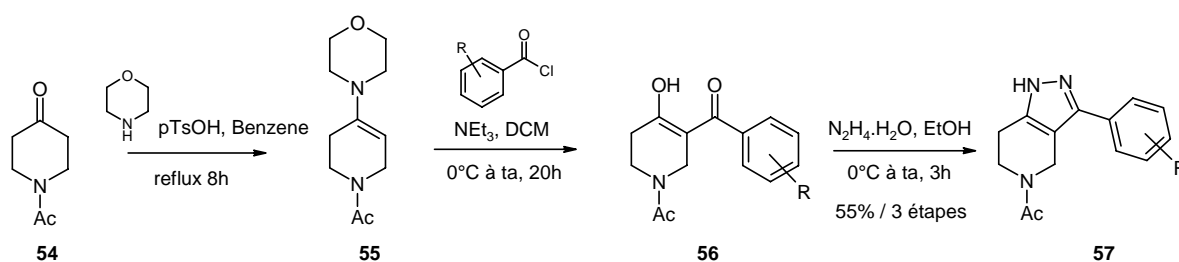


Schéma 14 : Synthèse de THP pyrazole utilisant une énamine (Litt.)

Une deuxième méthode²⁰ consiste à activer la cétone **58** en énol en présence d'une base forte (LiHMDS par exemple) piégé sous forme d'un éther d'énol silylé **59** par réaction avec le chlorure de triméthylsilyle. Le dérivé **59** est mis en réaction avec du méthyl lithium suivi d'une addition de chlorure de benzoyle pour former la 3-benzoyl 4-pipéridone correspondante **60**. L'intermédiaire est cyclisé en présence d'hydrazine pour conduire aux THP pyrazoles **61**.

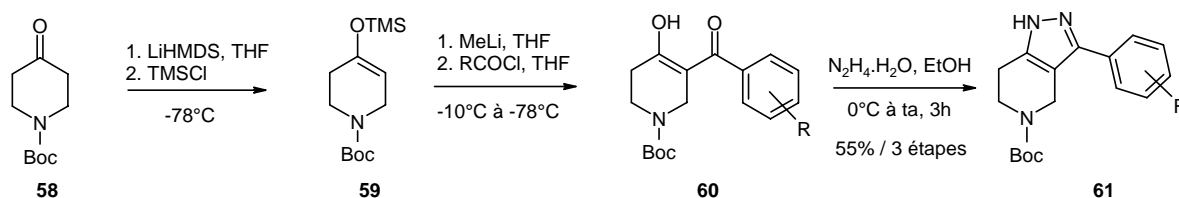


Schéma 15 : Synthèse de THP pyrazole utilisant un éther d'énol silylé (Litt.)

b. Travaux personnels

Afin d'accéder aux 3-phényl THP pyrazoles, nous avons considéré la première méthode qui semblait être une méthodologie efficace. Nous avons donc d'abord synthétisé l'énamine par réaction de la morpholine sur la N-benzyl 4-pipéridone **63** en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique. L'intermédiaire **64** est obtenu avec un rendement de 60%.

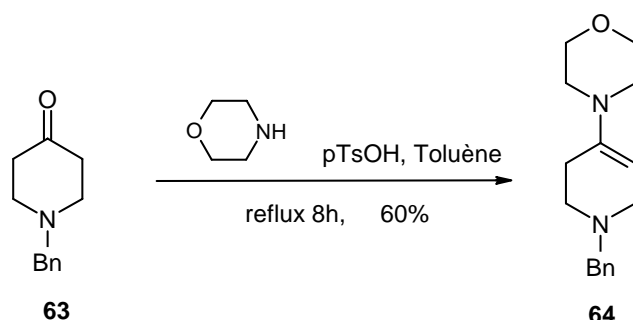


Schéma 16 : Formation de l'énamine **64**

Nous avons fait de même avec la 4-pipéridone carbamate d'éthyle **65** dont l'intermédiaire **66** est engagé directement dans une réaction d'acylation en présence de chlorure de benzoyle afin d'obtenir la dicéto **67** avec le faible rendement de 20% sur 2 étapes.

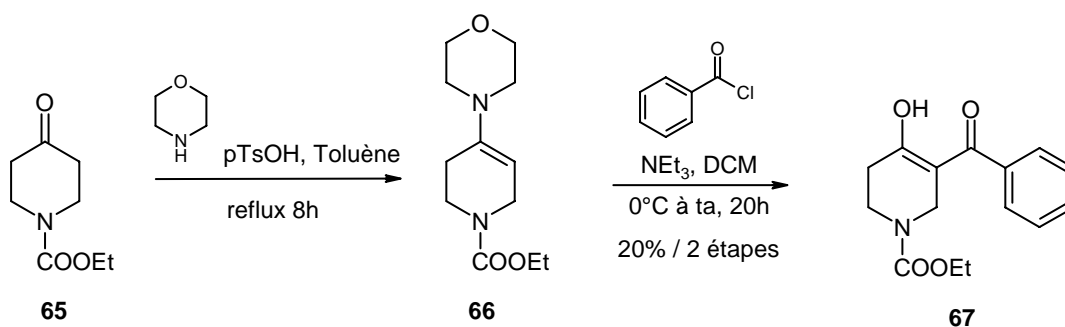
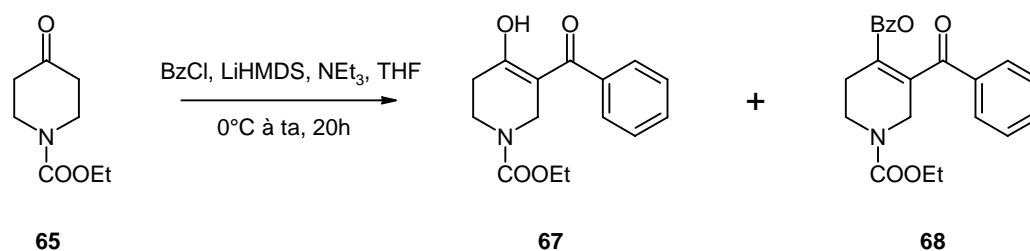


Schéma 17 : Formation de la dicéto **67**

Du fait du faible rendement obtenu, nous avons alors essayé de réaliser directement l'acylation de la 4-pipéridone en métallant le carbone en alpha de la cétone en présence de LiHMDS puis d'ajouter le chlorure de benzoyle (**essai 1**). On obtient le produit désiré **67** ainsi que le dibenzoyl **68** avec un rendement égal de 20%.

D'autre part, un essai en présence d'une solution commerciale de LDA n'augmente pas le rendement.



Entrée	Conditions	Rendement en %	
		67	68
1	LiHMDS 1.0eq, BzCl 1.1eq, NEt ₃ 2.0eq, THF, ta, 12h	20	20
2	Benzoyl-Bt 1.0eq, LDA 2.0eq, THF, -78°C à ta, 3h	34	/
3		42	/
4	LiHMDS 1.1eq, BzCl 2.1eq, NEt ₃ 2.2eq, THF, ta, 12h	/	51

Tableau 4 : Optimisation de la réaction de C-acylation

Lorsque le chlorure de benzoyle est remplacé par du benzoyl-benzotriazole (**essai 2**), obtenu par réaction du chlorure de benzoyle et du benzotriazole (quant.), le rendement augmente légèrement à 34%. Ce rendement modeste, malgré une analyse sur ccm correcte, peut être expliqué par le traitement de la réaction qui se faisait à pH neutre. En effet, une simulation du pKa de la dicétone montre que son pKa serait de 7.33, impliquant l'existence d'une partie du produit sous forme anionique à pH neutre.

En reconduisant la même expérience (**essai 3**), un traitement comprenant l'ajout d'acide acétique a montré une augmentation du rendement de **67** à 42%.

Enfin l'ajout de 2.1 équivalents de chlorure de benzoyle et de 2.2 équivalents de triéthylamine (**essai 4**) ont permis d'isoler majoritairement le dérivé **68** avec un rendement de 51%.

Nous avons été agréablement surpris de constater les dérivés **67** et **68** réagissaient de la même manière en présence d'hydrazine dans le THF pour former la 3-phényl THP pyrazole avec un rendement de 77% et de 92% respectivement.

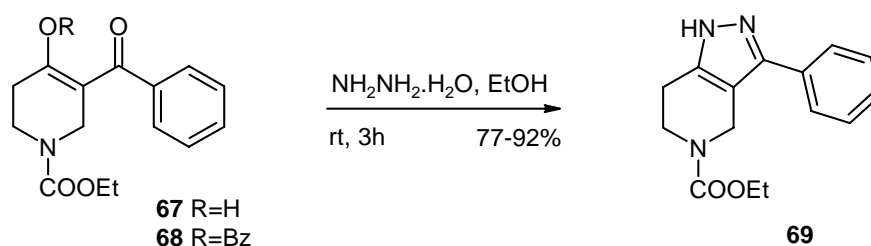


Schéma 18 : Cyclisation de la dicétone en THP pyrazole

Nous avons donc eu accès aux dérivés THP pyrazoles selon une méthode non divergente mais permettant de réaliser la synthèse sur une quantité de plusieurs grammes.

2.2.2 Voie divergente utilisant une réaction de couplage au palladium

L'approche décrite précédemment n'est plus efficace lorsqu'il s'agit d'introduire des substituants variés sur le cycle aromatique. C'est pourquoi nous avons décidé de développer une méthodologie qui nous permettrait d'introduire plus facilement de la diversité en cette position.

Dans la littérature, la seule méthodologie véritablement divergente d'accès aux 3-aryl THP pyrazole est décrite dans un brevet faisant état de la transformation d'une 3-amino THP pyrazole **70** par réaction avec de l'isoamyle nitrite pour obtenir le dérivé iodé correspondant **71**. Ce dernier est alors engagé dans une réaction de couplage au palladium de type Suzuki pour obtenir le 4-phényl THP pyrazole **72** avec un rendement de 38% sur 2 étapes ²¹.

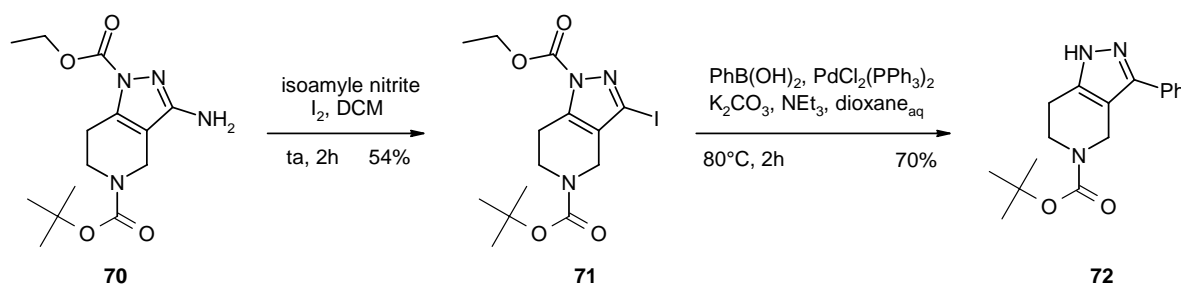


Schéma 19 : Première approche divergente (litt.)

Le dérivé **70** est lui-même obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 18% à partir du N-benzyl glycinate d'éthyle commercial ²².

Nous voulions développer une nouvelle méthodologie de synthèse de type divergente utilisant également une réaction pallado-catalysée tout en s'affranchissant de l'utilisation d'isoamyl nitrite.

a. Utilisation de la THP pyrazolone 74 (travaux personnels)

Nous avons d'abord considéré la THP pyrazolone **74**, obtenu par condensation d'hydrazine sur le β -céto-ester **73** avec un rendement de 54% (non optimisé).

La pyrazolone **74** est engagée dans une réaction d'activation en présence d'oxychlorure de phosphore. Le produit formé semble être le produit désiré **75**, cependant son instabilité ne nous a permis ni de le caractériser, ni de l'utiliser.

Un autre essai a consisté à essayer d'activer la position 3 de la pyrazolone en formant un tosylate. La réaction de tosylation de l'amide **74** en présence de chlorure de tosyloyle et de carbonate de potassium dans l'acétonitrile à reflux n'a pas fourni le produit escompté **76** mais un di-tosylate avec un rendement de 92% (par rapport au réactif en défaut, ici le chlorure de tosyloyle). Malgré les études RMN, il n'a pas été possible de lever l'ambiguïté entre les 3 produits possibles de la réaction **77** ou **78**. Un résultat analogue a été obtenu en présence de chlorure de tosyloyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane.

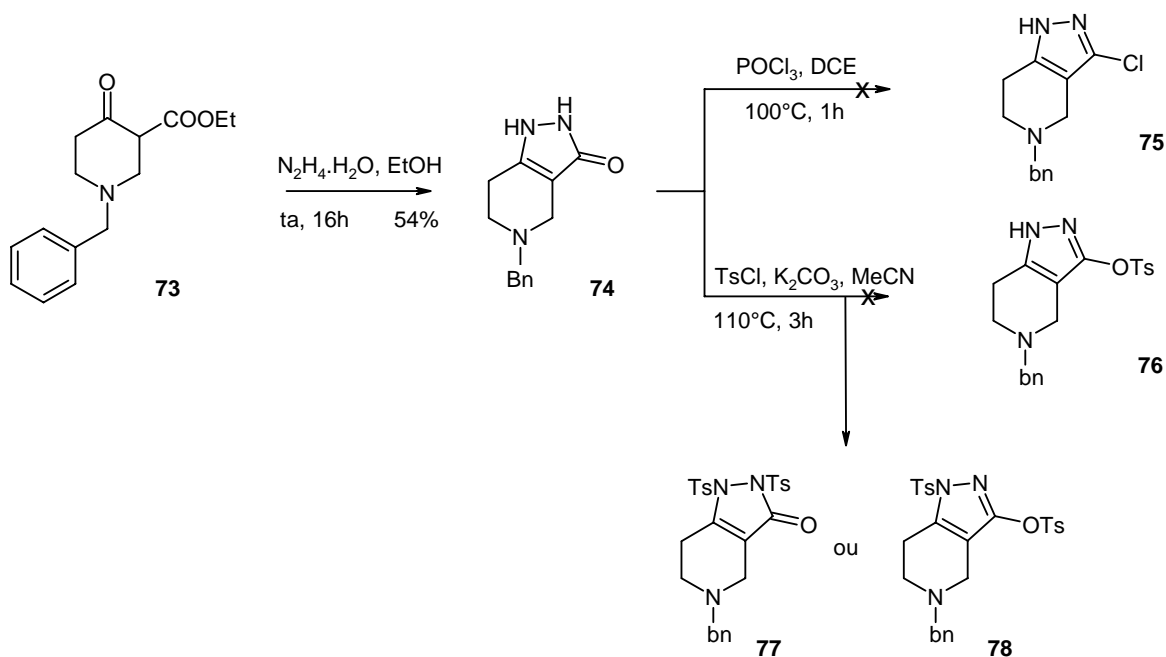


Schéma 20 : Tentative d'activation de la THP pyrazolone **74**

Après ces résultats peu concluants, nous avons choisi de ne pas poursuivre les essais avec la THP pyrazolone non protégée **74**. Cependant il aurait été possible de résoudre le problème de sélectivité de la réaction de tosylation en protégeant un des azotes de la pyrazolone.

En effet, il a été montré à partir de l'indazolone **79** la possibilité de protéger sélectivement l'azote en position 1 en formant dans un premier temps le di-Boc **80**, puis en coupant sélectivement le Boc porté par l'azote en position 2 par action de l'ammoniac dans le méthanol. Le dérivé mono-Boc **81** est alors activé en présence d'anhydride triflique pour former le triflate **82** correspondant. Enfin ce dernier est engagé dans une réaction de Suzuki afin d'introduire la diversité à partir de différents acides boroniques commerciaux²³.

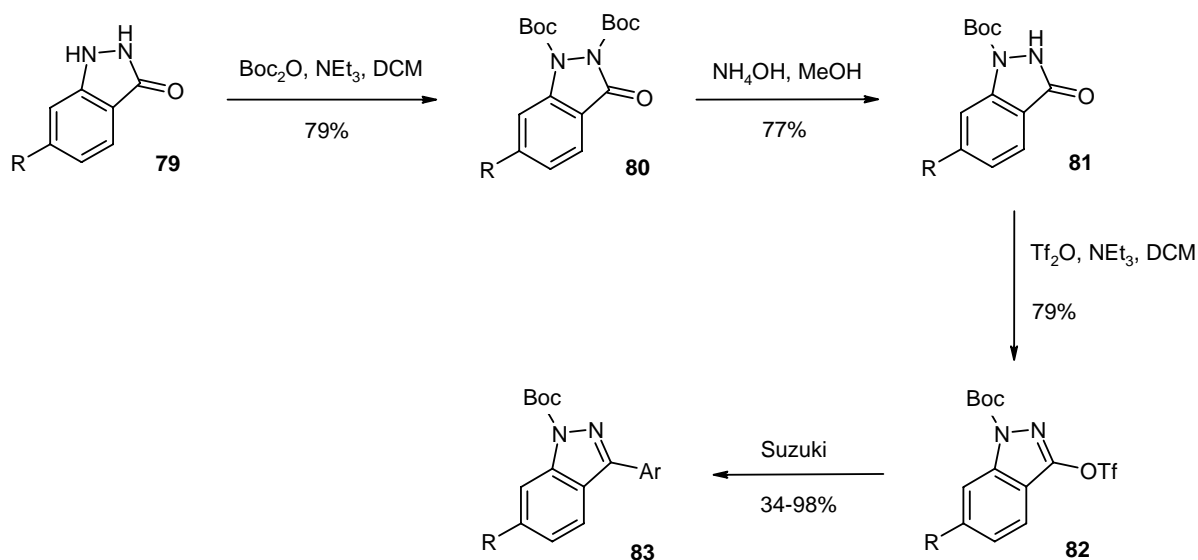


Schéma 21 : Voie de synthèse des 3-aryl indazoles **33** (litt.)

De manière analogue il a été possible d'adapter cette méthodologie aux THP pyrazolones (voir **Annexe 4**). Nous avons notamment pu déterminer par RMN que la structure du composé di-Boc **80** décrit dans la publication de référence est erronée. En effet, si le premier Boc se place effectivement sur l'azote N_1 , le deuxième Boc se place sur l'oxygène, formant un iminol. Cet intermédiaire explique beaucoup plus facilement la réactivité observée en présence d'ammoniac.

b. Utilisation du THP pyrazole **85**

Nous nous sommes intéressés à une nouvelle approche qui consiste à former un intermédiaire THP pyrazole iodé en 3 étapes à partir de la 4-pipéridone N-substituée. L'étape clé est une iodation de l'hétérocycle, permettant de réaliser des réactions de couplage pallado-catalysées.

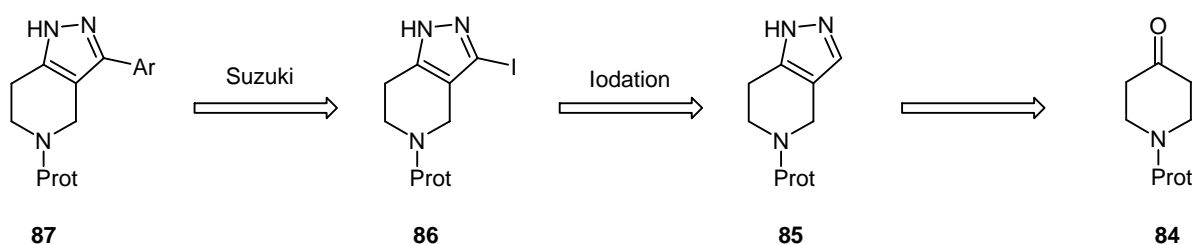


Figure 11 : Analyse d'une méthodologie divergente

Dans notre première approche nous avons construit le cycle pyrazole par une première étape de formylation en présence de formiate d'éthyle et d'hydruire de sodium dans le THF, puis cyclisé en présence d'hydrazine dans le méthanol. Les THP pyrazoles **85a** et **85b** sont obtenu avec des rendements moyens sur 2 étapes de 19% et 31% respectivement.

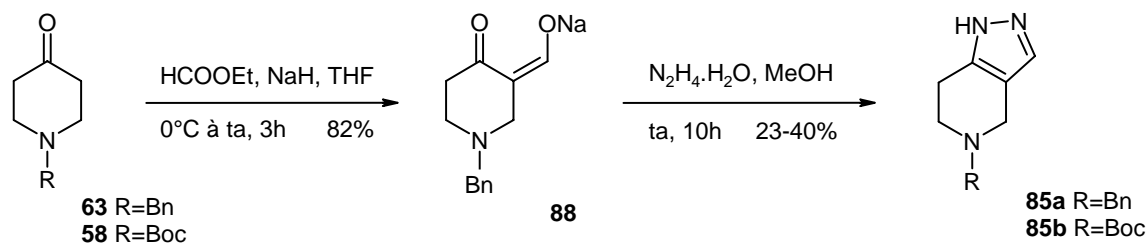


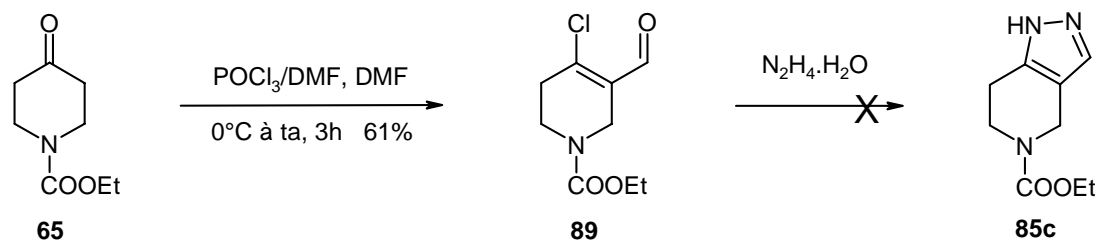
Schéma 22 : Formation de l'hétérocycle – voie 1

Une réaction de formylation sans cyclisation subséquente a montré que le sel de sodium du dérivé formylé **88** est obtenu avec un rendement de 82%. Par conséquent nous en avons déduit que la réaction avec l'hydrazine est à l'origine du faible rendement observé. Une réaction de cyclisation de l'énolate **88** en présence d'hydrazine hydrate dans le méthanol nous a permis d'isoler le produit désiré **85a** avec un rendement de 50%. Le rendement sur 2 étapes est donc de 41%, soit une bonne amélioration.

Dans une seconde approche, nous avons engagé la 4-pipéridone **65** dans une réaction de Vilsmeier-Haack, permettant d'obtenir le dérivé chloroformyle **89** avec un rendement de 61%.

Nous avons remarqué une dégradation de ce composé lors d'un séchage sous vide poussé pendant 3-4 jours. Il est cependant possible de le stocker sous argon au congélateur.

Nous avons ensuite tenté de synthétiser le THP pyrazole **85c** par réaction de l'hydrazine hydrate sur l'intermédiaire **89**.



Entrée	Conditions		Résultat %	Produit
1	EtOH _{abs}	ta, 16h	99	90
2	EtOH _{abs}	μo, 150°C, 20min	99	90
3	acide acétique	ta, 5 minutes	99	90
4	acide acétique	μo, 150°C, 15min	99	91
5	NEt ₃ , MeOH	ta, 3h -> 50°C, 16h		CI
6	Na ₂ CO ₃ , MeOH	ta, 3h -> 50°C, 16h		CI
7	Na ₂ CO ₃ , EtOH	μo, 150°C, 20min		CI

CI : conversion incomplète

Tableau 5 : Essais de cyclisation de l'intermédiaire **89** en présence d'hydrazine

Nous avons d'abord réalisé un essai de cyclisation dans l'éthanol absolu à température ambiante pendant 16h. Nous n'avons observé la formation que de l'hydrazone (**entrée 1**). De même lorsque l'expérience est reconduite et chauffée par micro-ondes à 150°C pendant 20 minutes (**entrée 2**) ou encore dans l'acide acétique à température ambiante pendant 5 minutes (**entrée 3**).

Cependant, lorsque le dérivé chloroformyle est chauffé par micro-ondes à 150°C pendant 5 minutes dans l'acide acétique, on observe la formation probable (analyse par spectrométrie de masse) du dérivé acylé **91** avec une conversion quantitative (**entrée 4**).

Les essais réalisés en présence de base ont montré la formation du produit désiré en quantité très faible, même après des temps de réaction de 16h ou par chauffage micro-onde.

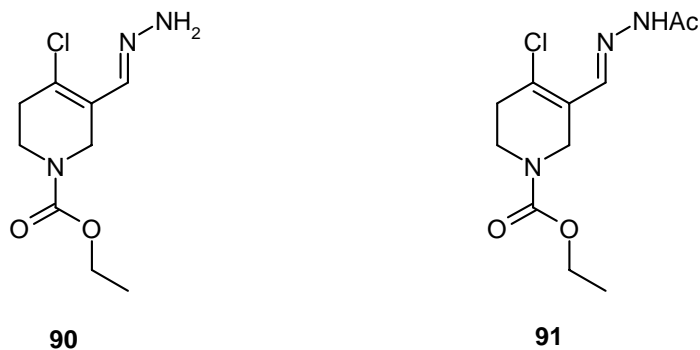
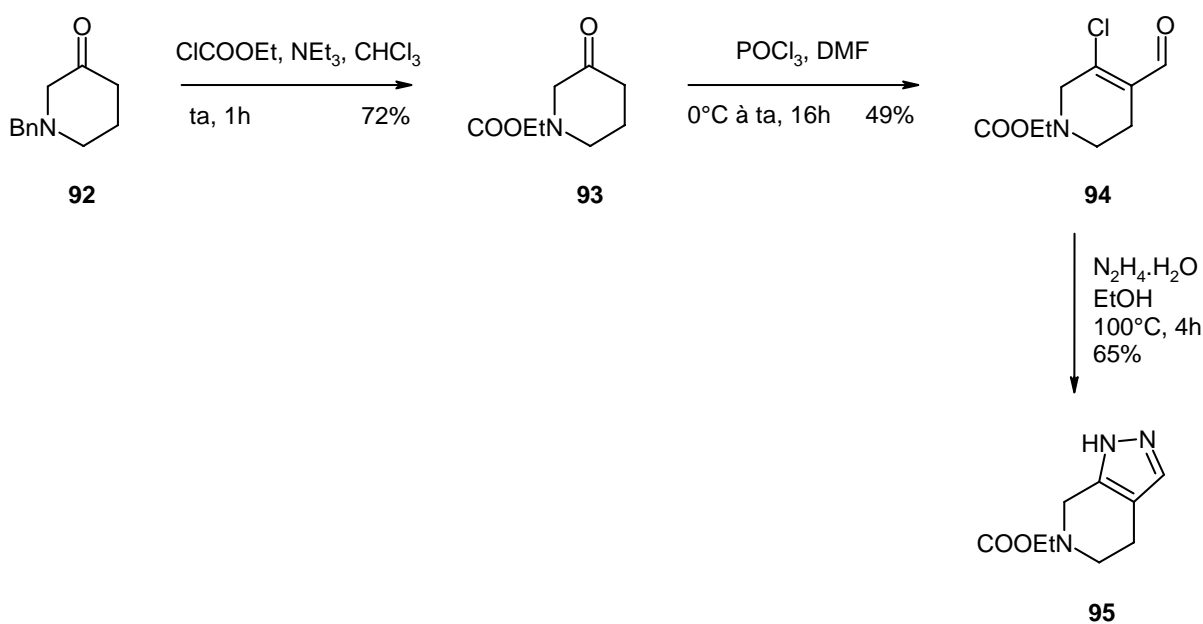


Schéma 23 : Intermédiaires formés en présence d'hydrazine

Dès lors, bien que les analyses RMN et la spectrométrie de masse soient en accord avec la structure du dérivé **89**, il est envisageable que cette structure soit fautive expliquant ainsi la réactivité observée.

Nous avons voulu conduire le même type de réaction sur la 3-pipéridone N-carbamate **93**. Cette dernière est obtenue avec un rendement de 72% à partir de la 3-pipéridone N-benzyle **92** commerciale par transprotection avec du chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine dans le chloroforme²⁴. Puis le composé **93** est formylé en présence du réactif de Vilsmeier avec un rendement de 49%. Le rendement moyen peut être expliqué par la présence d'un produit secondaire qui est l'isomère de position du composé **94**.

Enfin cet intermédiaire est cyclisé en présence d'hydrazine dans l'éthanol à reflux pendant 4h menant au produit désiré **95** avec un rendement de 65%.

Schéma 24 : Synthèse du THP pyrazole **95**

Nous avons ensuite réalisé plusieurs essais d'iodation sur un système modèle : la tétrahydroindazole **96**. Nous avons mis en réaction le composé **96** avec de l'iode, de l'hydroxyde de potassium dans le DMF anhydre. Le mélange est soumis à des ultrasons jusqu'à ce que la solution soit décolorée (indiquant la disparition d'iode). Le premier essai a montré, après traitement de la réaction, une conversion de seulement 50%. Notant ce surprenant résultat, malgré la consommation complète de l'iode), nous avons réalisé un second essai en utilisant cette fois 2.2 équivalents d'iode. Après 10 minutes, la solution incolore est traitée. Une analyse ccm ne montre la présence que d'un seul et unique produit **98** dont la structure a été confirmée par RMN.

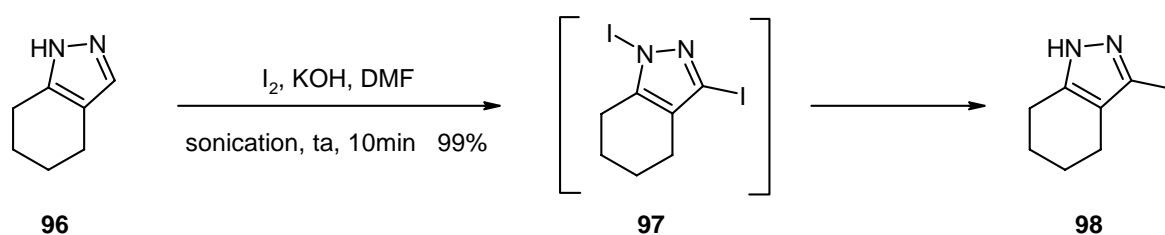


Schéma 25 : Iodation sur le système modèle **96**

La nécessité d'utiliser 2 équivalents d'iode peut être expliquée par la formation in situ de l'intermédiaire **97**. La liaison iode-azote serait fragile et coupée lors du traitement de la réaction pour obtenir le composé **98** avec un rendement quantitatif.

Afin d'éviter une interférence des azotes dans la réaction de couplage, nous avons décidé de protéger ces derniers par un groupement Boc. La réaction, réalisée en présence de Boc_2O , de DMAP et de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante, nous permet d'obtenir le dérivé Boc **99** avec un rendement quantitatif.

Nous avons ensuite engagé le dérivé iodé **99** dans une réaction pallado-catalysée de type Suzuki et de Sonogashira afin de vérifier la réactivité du système.

La réaction de Suzuki est réalisée en présence d'acide phényl boronique dans les conditions décrites ci-dessous. Après hydrolyse, one-pot, du groupement Boc, on obtient la 3-phényl tétrahydroindazole **100** avec un rendement de 90%.

La réaction de Sonogashira est réalisée en présence de phényl acétylène dans les conditions décrites ci-dessous. Après hydrolyse du groupement Boc, après traitement de la réaction, on obtient la 3-phényléthynyl tétrahydroindazole **101** avec un rendement de 98%.

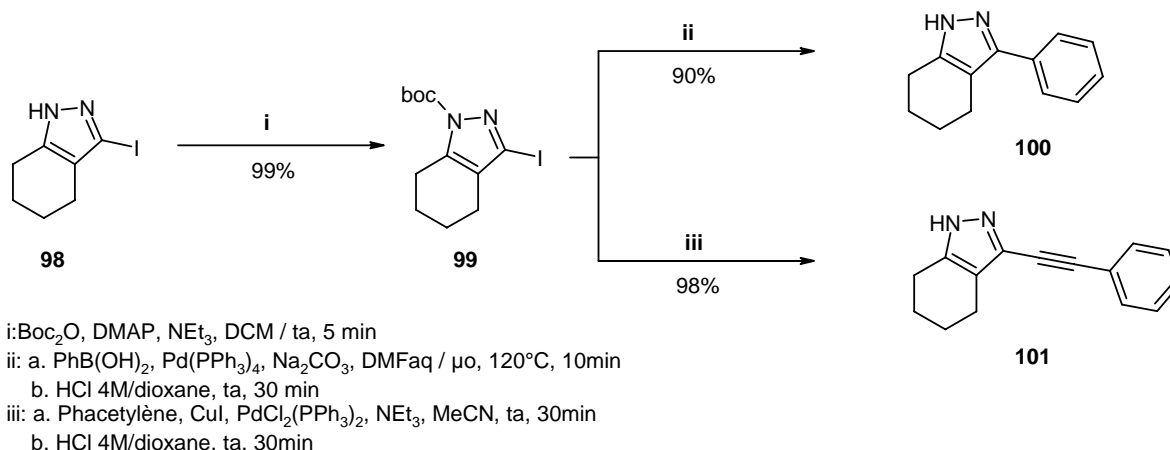


Schéma 26 : Réactions pallado-catalysées sur la 3-iodo tétrahydroindazole **99**

Ainsi nous avons montré sur le système modèle la possibilité de réaliser des réactions pallado-catalysées de type Suzuki et Sonogashira sur le pyrazole iodé.

Bien que nous n'ayons pas eu l'opportunité de tester les réactions pallado-catalysées sur les 3-iodo THP pyrazole, il est vraisemblable que la présence d'un azote n'influera pas ou peu sur la réactivité du système.

c. Conclusion

Nous avons montré dans cette partie la possibilité d'accéder aux 3-aryl THP pyrazole selon une méthodologie divergente et efficace utilisant une réaction pallado-catalysée. De plus, le dérivé iodé **98** est obtenu sans avoir recours à l'isoamyl nitrite et en 3 étapes à partir d'un composé commercial.

2.3 Accès aux 4-aryl THP pyrazoles

2.3.1 Introduction

Ce type de composés résulte d'hypothèses pharmacochimiques bien spécifiques (cf. chap.2). La classe des 4-aryl THP pyrazoles n'est pas décrite dans la littérature. Il est possible de considérer deux sous-familles : la sous-famille des 7-aryl THP [4,3-c] pyrazole (**A**) et la sous-famille des 4-aryl THP [3,4-c] pyrazoles (**B**). Comme précédemment, nous avons voulu développer des stratégies de synthèse où une cétone permettrait l'introduction de diversité (aromatiques, hétéroaromatiques) soit via une réaction pallado-catalysée (iminotosyle, iminotriflate) soit via une réaction mettant en jeu un carbanion (Grignard, lithien...).

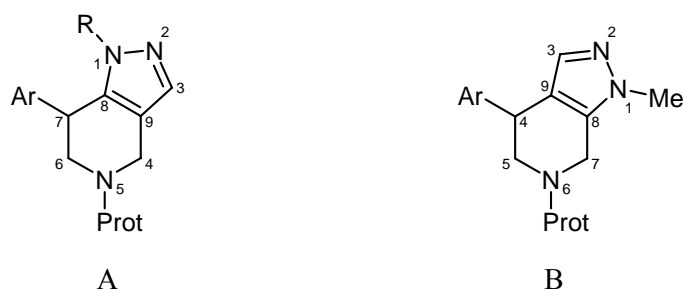


Schéma 27 : Les 2 sous-classes de 4-aryl pyrazoles

2.3.2 7-aryl THP [4,3-c] pyrazole

Nous nous sommes d'abord intéressé à la sous-classe **A**. Nous avons considéré la 4-pipéridone sous forme de carbamate d'éthyle **65** que nous avons fonctionnalisé en alpha en présence de TEMPO activé **103**. Le TEMPO activé est obtenu par réaction de dichlore sur la 2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-1-ol (TEMPO) **102** commerciale avec un rendement de 99%²⁵. Certains travaux montrent qu'il est possible d'activer la butane-2,3-dione **105** en présence de chlorure de benzoyle²⁶ puis de réaliser une cycloaddition de l'intermédiaire **106** en présence de diazométhane²⁷ pour obtenir le pyrazole **107**.

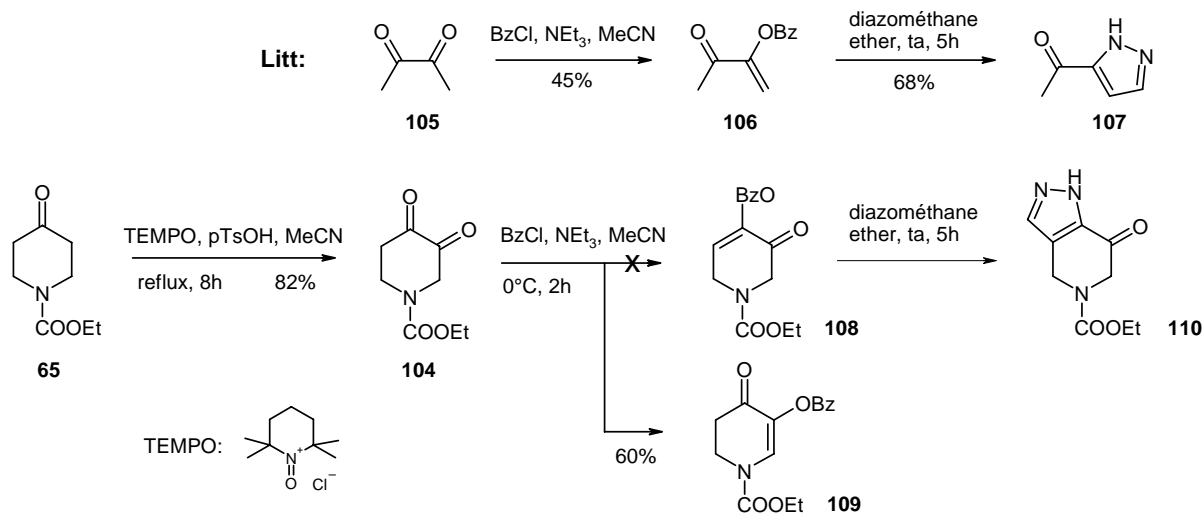


Schéma 28 : Synthèse de la sous-classe A des 4-aryl THP pyrazoles

La première étape a consisté à introduire une deuxième cétone en alpha de la cétone de la 4-pipéridone **65** en présence de TEMPO dans l'acétonitrile à reflux. L' α -dicétone **104** est isolée avec un rendement de 82%.

Nous avons ensuite essayé d'activer la cétone en position 4 afin de pouvoir réaliser une cyclisation en présence de TMS-diazométhane. La dicétone **104** est mise en présence de chlorure de benzoyle et de triéthylamine dans l'acétonitrile. Cependant au lieu d'obtenir le produit désiré **108**, nous avons obtenu l'autre isomère **109** avec un rendement de 60%.

Cela peut être expliqué par une plus grande acidité du méthylène en α de l'azote N-acylé, et donc une plus grande tendance à l'énolisation de ce groupe CH_2 pour former l'éther d'énol **109**. Une manière d'éviter ce phénomène aurait pu être le remplacement du carbamate d'éthyle sur l'azote de la pipéridine par un groupement benzyle.

Bien que les possibilités de résolution du problème de synthèse n'aient pas été évaluées expérimentalement, il a été décidé de suspendre nos investigations dans cette sous-classe de 4-aryl THP pyrazoles au profit du développement de l'autre sous-classe de 4-aryl THP pyrazole via une 3,5-pipéridine dione.

2.3.3 4-aryl THP [3,4-c] pyrazoles

Pour l'obtention de la série B, l'objectif est d'introduire une fonction cétonique sur la pipéridine en position 4 puis d'introduire soit par couplage palladium, soit par alkylation un groupe aryle en cette position.

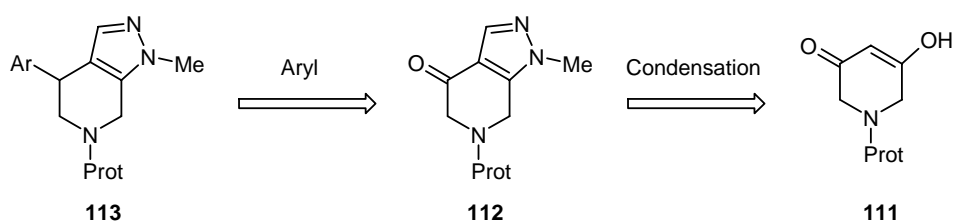


Schéma 29 : Schéma rétrosynthétique

Il s'agit en premier lieu de construire la β -dicétonone **111**, qui n'est pas disponible commercialement. La seule méthode existante à ce jour pour construire la pipéridin-3,5-dione **111** a été développée par Gustafsson et al.²⁸

Nous avons utilisé un protocole analogue décrit plus récemment²⁹, où la première étape consiste à réaliser l'alkylation du N-benzyl glycinate d'éthyle **114** en présence de chloroacétone, de triéthylamine et une quantité catalytique d'iodure de sodium dans l'acétonitrile à reflux. On obtient l'intermédiaire **115** avec un rendement de 84%.

L'étape suivante est une réaction de cyclisation en présence de tert-butanolate de potassium (en solution dans le tert-butanol), nous permettant d'obtenir la dicétonone **111a** avec un rendement de 51%. Cependant ce rendement est tributaire de la cristallisation de la dicétonone dans l'acide acétique aqueux 2M. Récemment une équipe³⁰ a pu isoler la dicétonone avec un rendement de 84% en la piégeant avec de l'anhydride acétique. Nous n'avons pas étudié cette possibilité à ce jour.

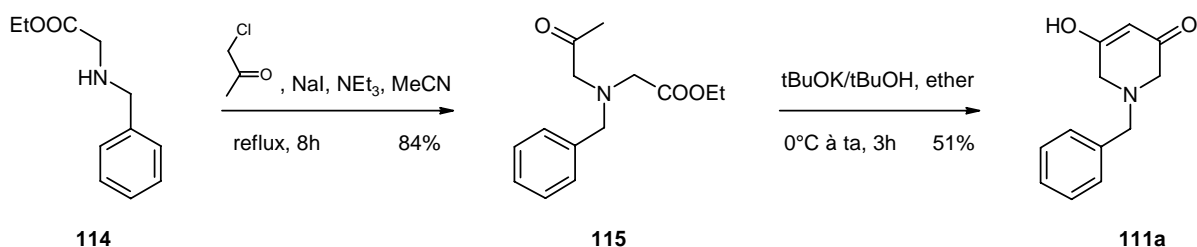


Schéma 30 : Synthèse de la β -dicétonone **111a**

Nous avons ensuite mis en réaction la pipéridine-dione **111a** avec le diméthylformamide diméthylacétal afin de former l'intermédiaire **116** avec un rendement modeste de 41%.

Nous avons remarqué que le composé **116** est instable lorsqu'il est exposé à l'humidité de l'air. En effet, nous avons observé la formation du sous-produit **117**, issu de l'hydrolyse de l'énamine **60**. Les deux produits réagissent de manière analogue en présence d'hydrazine et d'acide acétique dans le méthanol pour former le THP pyrazole **118** avec un rendement de 56 à 73% (à l'échelle de 2 mmoles et 0.2 mmoles respectivement).

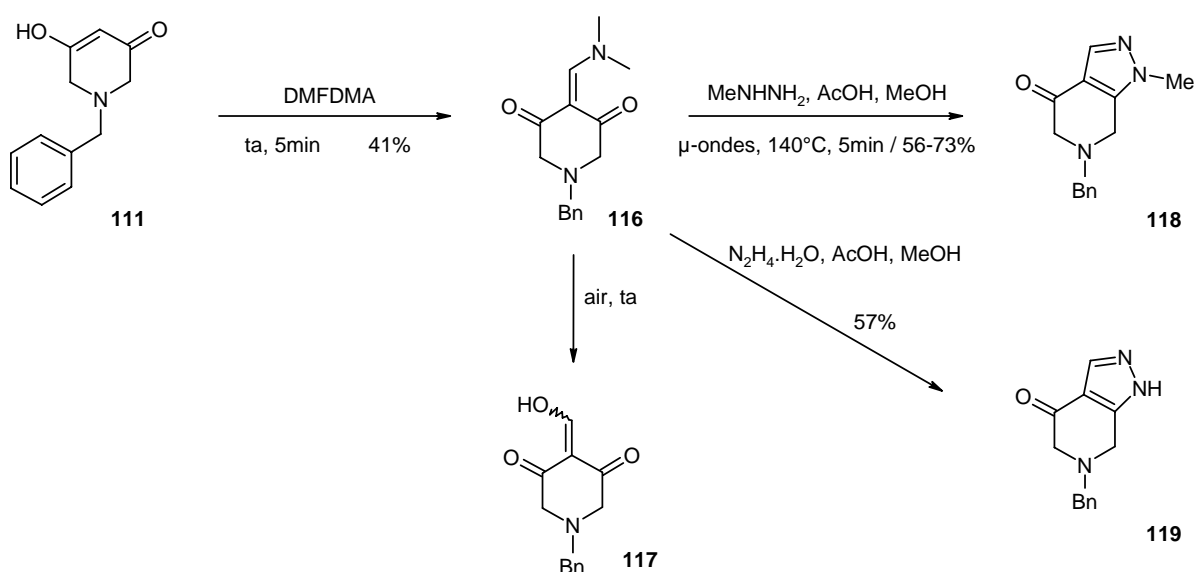


Schéma 31 : Synthèse de la 4-oxo THP pyrazole **118**

Dans des conditions analogues, la réaction de cyclisation en présence d'hydrazine hydrate a permis d'obtenir le 4-oxo THP pyrazole **119** avec un rendement de 57%.

Enfin nous avons procédé à une réaction d'alkylation de la cétone en présence de bromure de phénylmagnésien. Après purification, nous avons pu isoler le produit désiré **120** avec un rendement satisfaisant de 73%. La dernière étape non moins critique consiste à réduire l'alcool résiduel afin d'obtenir le 4-phényl THP pyrazole **121**. En effet, nous avons pu observer sur d'autres systèmes au laboratoire que cette élimination du groupe hydroxyle était rendue impossible par l'environnement électronique de l'alcool, bien qu'une position doublement benzylique puisse sembler très favorable (cf. Thèse Mongeot Alexandre).

La réaction de réduction a été réalisée en présence de borohydrure de sodium et de TFA dans le dichlorométhane. Après chromatographie, nous avons pu isoler le produit final **121** avec un rendement de 91%.

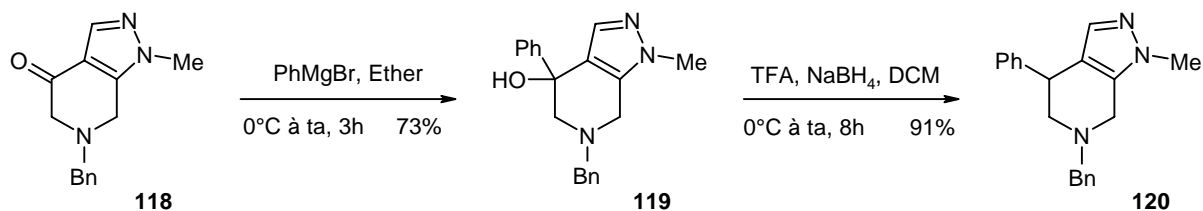


Schéma 32 : Introduction d'un aromatique en position 4

2.3.4 Conclusion

Nous avons réussi à développer une méthodologie divergente permettant d'introduire des aryles en position 4 à partir de l'intermédiaire **118**, lui-même disponible en 4 étapes à partir d'un composé commercial. Bien que ce dernier ne soit obtenu qu'avec un rendement global de 10%, certaines étapes sont en cours d'optimisation au laboratoire. Les deux étapes les plus sensibles étudiées sont : l'étape de cyclisation où on observe des pertes importantes lors de la cristallisation malgré une bonne pureté sur plaque ccm, et l'étape de « formylation » où les pertes semblent également liées à un problème de purification.

3. Dérivés des THP pyrimidines

3.1 Introduction

La famille des tétrahydropyrido pyrimidines (THP pyrimidines) est une classe de composés d'origine synthétique que nous considérons ici comme un analogue hétérocyclique isostère du cycle benzo de la THIQ. Cet hétérocycle à 6 maillons possède 2 points de substitution : le premier entre les 2 azotes et le deuxième sur le carbone n'étant pas en jonction de cycle. Nous distinguons à nouveau deux classes de pyrimidines : la THP [3,4-d] pyrimidine **121** et la THP [4,3-d] pyrimidine **122**.

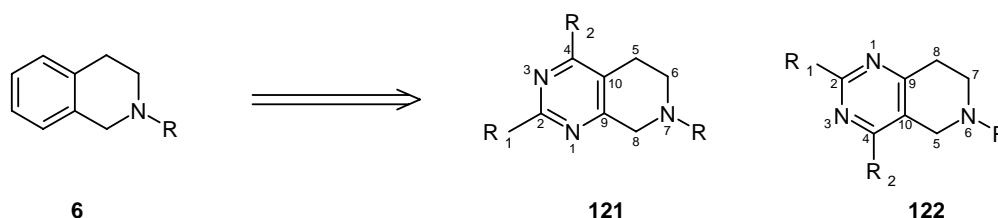


Figure 12 : Analogues hétérocycliques de la THIQ (les THP pyrimidines)

Le premier dérivé a été décrit en 1976^{31,32}. Ce groupe a notamment décrit la formation du cycle pyrimidine par réaction de d'amidines diversement substituées ($R_1=H$, alkyles, aryles, amines substituées) afin de synthétiser des composés anti-inflammatoires.

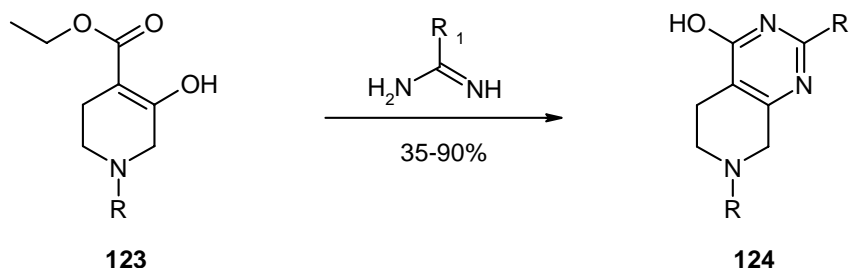


Schéma 33 : Synthèse des premiers dérivés de THP pyrimidine (litt.)

Ce châssis moléculaire, comme le THP pyrazole, fait l'objet de nombreuses études au niveau de la méthodologie de synthèse ainsi qu'au niveau de ses propriétés pharmacologiques intrinsèques. Ce châssis fait également partie de cet ensemble de structures dites privilégiées en chimie médicinale (biodisponibilité et stabilité chimique).

Nous nous intéresserons à la sous-famille des THP [3,4-d] pyrimidine **121**, bien que les méthodologies développées puissent être adaptées directement à la sous-famille **122**.

3.2 Accès aux 2,4-diaryl THP pyrimidines

Cette sous-famille des THP pyrimidines n'a pas été beaucoup étudiée en termes de méthodologie. Le premier exemple de 2,4-diphényl THP pyrimidine a été décrit en 1992³³. La synthèse de la THP pyrimidine était réalisée en 2 étapes à partir de la N-acétyl 4-pipéridone. La première étape est une C-acylation en alpha de la cétone, puis la seconde une cyclocondensation avec des benzamidines diversement substituées.

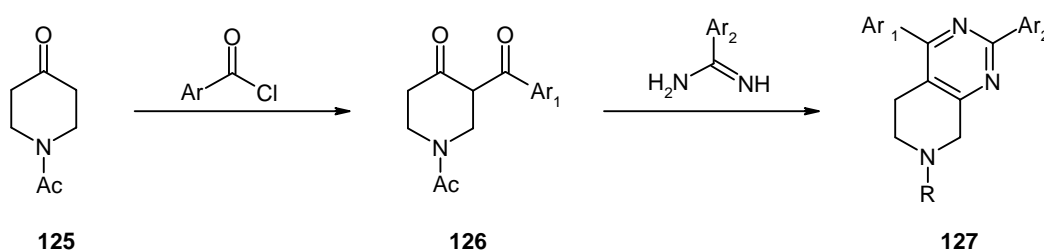


Schéma 34 : Synthèse non divergente de 4-aryl THP pyrimidines (litt.)

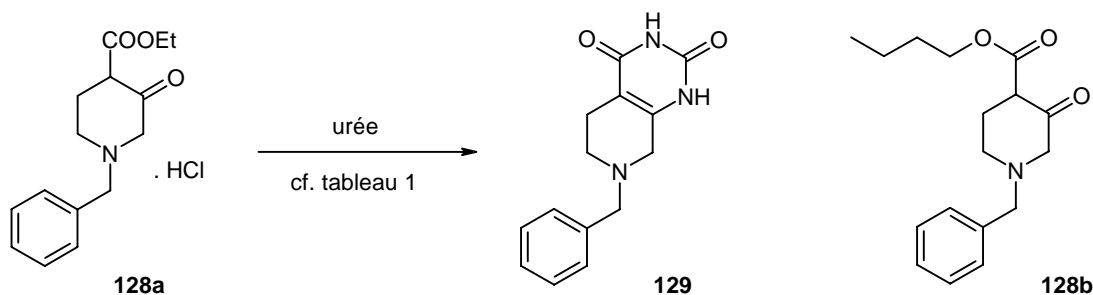
Cependant cette synthèse n'étant pas divergente, nous avons décidé de mettre au point une méthode divergente nous permettant d'accéder plus rapidement à une plus grande diversité de composés d'intérêt pharmacologique.

3.2.1 Fonctionnalisation de la THP pyrimidine

a. Utilisation de la 2,4-THP pyrimidine dione

Dans un premier temps nous avons voulu développer une méthodologie divergente, où il serait possible de contrôler la substitution des 2 carbones non substitués du cycle pyrimidine. Nous avons commencé nos investigations en considérant la 2,4-THP pyrimidine dione **129**. Ainsi nous avons d'abord mis au point l'étape de cyclocondensation de l'urée sur la 1-benzyl-3-oxo-piperidine-4-carboxylate d'éthyle **128a**.

Nous avons d'abord testé un protocole décrit en 2002 où la cyclocondensation était effectuée uniquement en présence d'urée par chauffage micro-ondes³⁴. Afin de neutraliser le chlorhydrate du céto-ester, nous avons également ajouté du carbonate de potassium. Nous avons chauffé le mélange par micro-ondes à 180°C pendant 20 minutes. Nous n'avons pas observé la formation d'un nouveau produit (**entrée 1**).



Entrée	Conditions	Résultat %	
		129	128b
1	K ₂ CO ₃ (1.0eq), urée (16.0eq)	μo, 150°C, 20min	(5) /
2	K ₂ CO ₃ (2.0eq), urée (16.0eq), EtOH _{abs}	μo, 180°C, 15min	PdD
3	idem mais n-butanol 5% aqueux comme solvant	μo, 180°C, 20min	/ 100
4	urée (15.0eq), EtONa (23.0eq), EtOH _{abs}	100°C, 5h	PdD
5	urée (15.0eq), EtONa (23.0eq), EtOH _{abs}	μo, 150°C, 20min	26 (80) /
6	urée (15.0eq), EtONa (23.0eq), EtOH _{abs}	μo, 150°C, 30min	45 /

PdD : produit de départ ; () : conversion

Tableau 6 : Mise au point de l'étape de cyclocondensation en présence d'urée

Nous avons alors décidé de conserver la même quantité d'urée par rapport au céto-ester **128a**, et nous avons doublé la quantité de carbonate de potassium. L'ensemble a été dissout dans de l'éthanol absolu. Le mélange est porté par micro-ondes à 180°C pendant 15 minutes. Une analyse par chromatographie sur couche mince montre la présence quasi-exclusive du céto-ester de départ (**entrée 2**).

En parallèle nous avons effectué un autre essai en remplaçant le solvant (EtOH abs) par du n-butanol 5% aqueux (**entrée 3**). Le mélange a été porté à 180°C pendant 20 minutes par micro-ondes. De manière surprenante, nous avons obtenu un nouveau produit, le composé **128b**, plus apolaire que le produit de départ. Après analyse nous avons pu déterminer qu'il s'agissait du produit de transestérification du n-butanol sur l'ester éthylique.

L'essai suivant a été réalisé par analogie avec un protocole utilisant de la thiourée plutôt que l'urée³⁵. Le céto-ester **128a** et l'urée sont ajoutés à une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol absolu. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 5h. Contrairement à la publication de référence, nous n'avons observé aucune réaction (**entrée 4**), montrant ainsi la faible nucléophilie de l'urée par rapport à la thiourée. Cependant lorsque les mêmes proportions sont reprises et que le mélange est porté à 150°C pendant 20 minutes par micro-

ondes (**entrée 5**), on observe une conversion de 80% et un rendement après purification de 26% de produit désiré **129**.

Enfin la même expérience est renouvelée avec un temps de réaction allongé à 30 minutes permet d'obtenir le composé **129** avec un rendement de 45% (**entrée 6**).

Bien que le rendement en formation de la pyrimidine dione **129** reste moyen, nous n'avons pas jugé utile de poursuivre l'optimisation de cette réaction avant de vérifier la faisabilité de l'activation des 2 fonctions amides cycliques.

Considérant la très faible solubilité du composé dans les solvants classiques utilisés pour former des triflates (par exemple : THF, DCM), nous avons préféré tenter directement une activation des amides en les transformant en iminochlorures, intermédiaires clé pour les réactions pallado-catalysées. Un premier essai consistait à mettre en suspension la pyrimidine dione **129** dans un mélange POCl_3 / N,N Diméthylaniline (DMA) 4:1 , puis à chauffer le mélange à 120°C pendant 1h. Nous n'avons obtenu que le produit secondaire de la réaction – connu au laboratoire – où le composé est effectivement activé en iminochlorure **131** mais il est immédiatement attaqué par la DMA pour former le composé **132**.

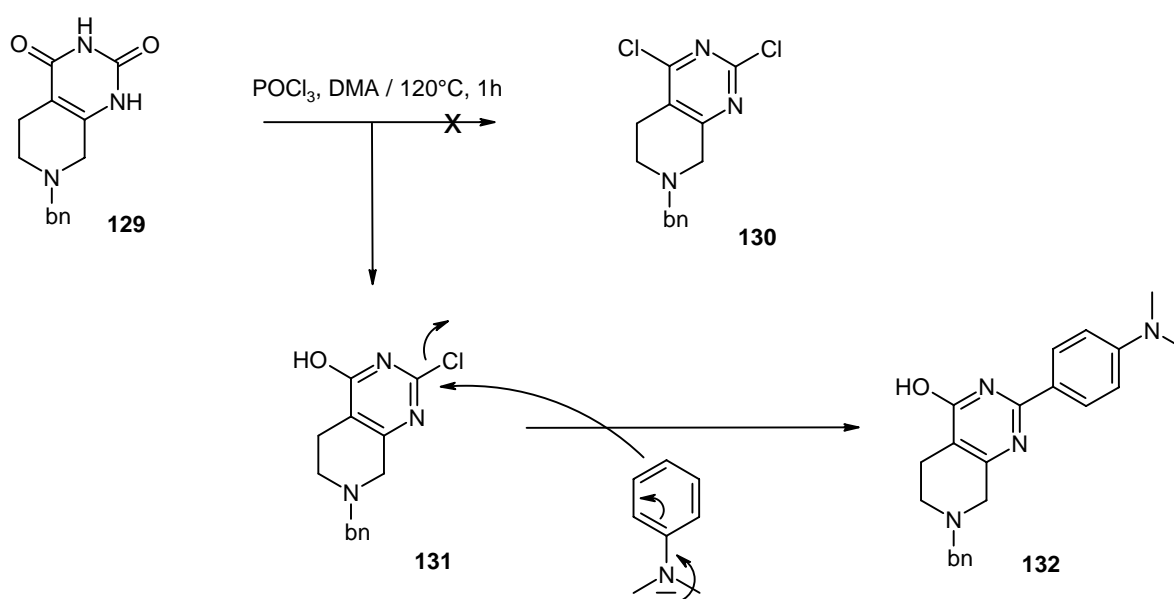


Schéma 35 : Produit secondaire lors de l'activation des amides

Afin de prévenir la formation de ce produit, nous avons remplacé la DMA par de la pyridine anhydre. La suspension, chauffée à 125°C pendant 1h, n'a pas été dissoute et on observe uniquement la présence du produit de départ.

Nous avons choisi de ne pas continuer plus loin nos investigations avec la pyrimidine dione **129** au profit d'autres méthodes moins divergentes.

b. Utilisation de la 2-thioxo-THP pyrimidine-4-one

Dans une seconde approche, nous avons voulu développer une méthodologie différente, où l'intermédiaire clé serait un iminothioether **134**, qui pourrait être engagé dans une réaction de couplage de type Liebeskind ³⁶.

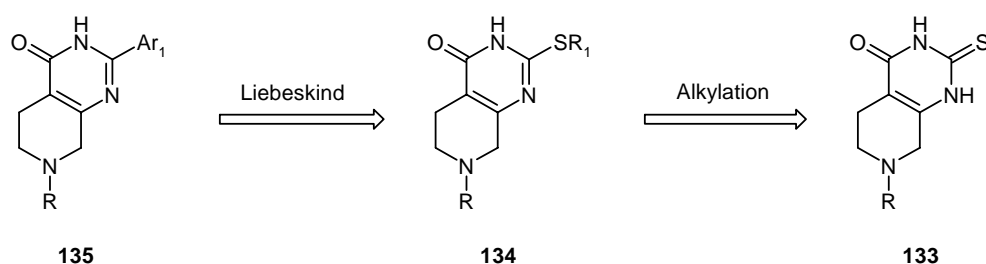


Figure 13 : Schéma rétrosynthétique – utilisation du thioamide

De la même manière que précédemment (avec l'urée) le céto-ester **128** est engagé dans une réaction de cyclocondensation en présence de thiourée dans une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol. Par recristallisation, on obtient le thioamide **133** avec un rendement quantitatif.

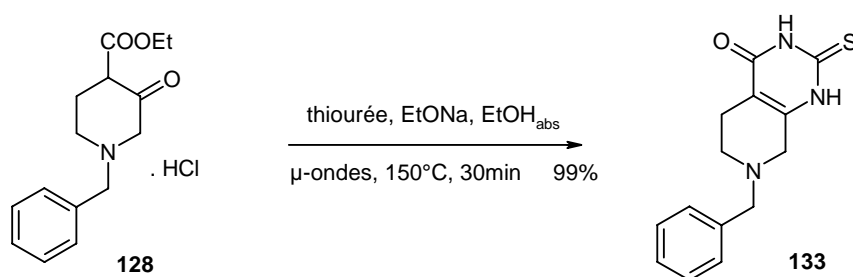


Schéma 36 : Cyclocondensation en présence de thiourée

Nous avons ensuite méthylié le soufre en présence d'iodure de méthyle et d'hydroxyde de sodium dans le méthanol. Le dérivé S-méthyl **134a** est obtenu avec un rendement de 97%.

En parallèle nous avons voulu former directement la S-méthyl thioxo-THP pyrimidone **134a** par cyclocondensation de la S-méthyl thiourée sur le céto-ester **128** selon le protocole

développé précédemment. Il n'a pas été possible de purifier le composé **134a** de manière satisfaisante.

Le dérivé **134a** est engagé dans une réaction de Liebeskind, dans l'espoir d'introduire un aromatique en position 2³⁶. Cependant nous n'avons observé aucune réaction à 50°C. Nous n'avons pas eu plus de succès en chauffant le mélange par micro-ondes à 130°C pendant 25 minutes.

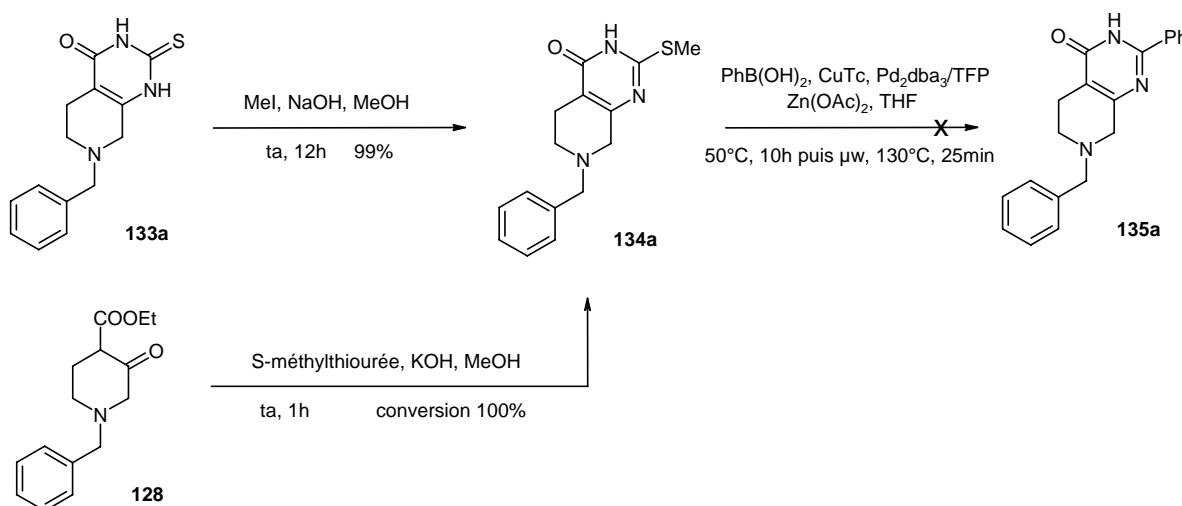


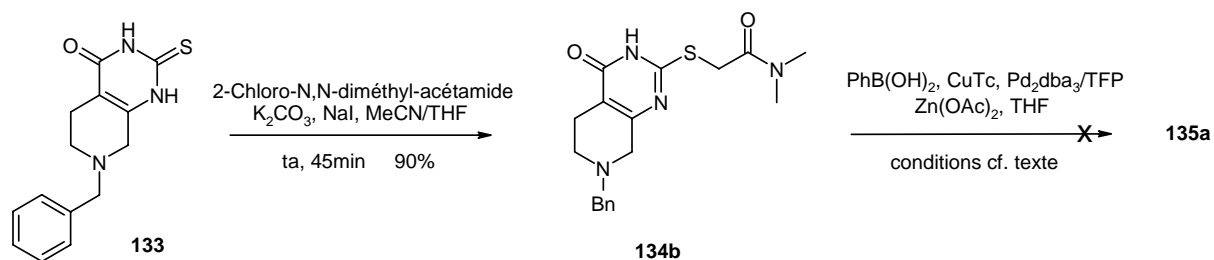
Schéma 37 : Synthèse du S-méthyl **134a** et réaction de Liebeskind

Un essai dans les conditions de Stille en présence de tributylphényl stannane n'a pas permis d'accéder au composé attendu. Nous n'avons observé aucune réaction. Au moment de l'étude, nous n'avons pas tenté de réaliser l'expérience en présence de bromure de phénylmagnésien.

En observant le problème de réactivité auquel nous faisons face, nous avons décidé de synthétiser le dérivé **134b** dont la copule devait permettre d'activer suffisamment le soufre pour permettre une insertion du palladium.

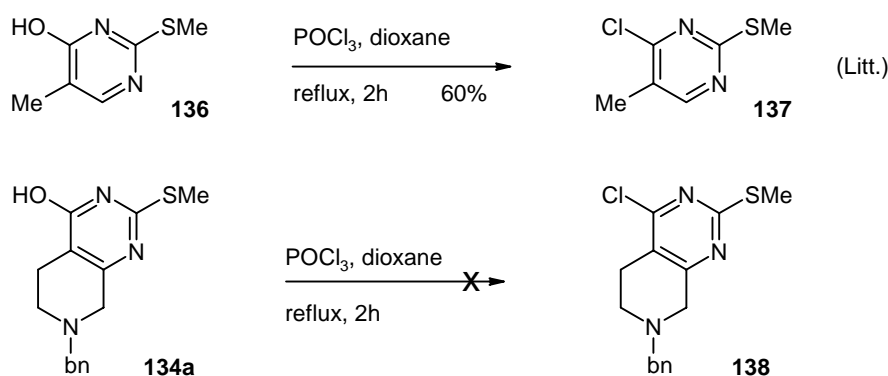
L'alkylation du dérivé **133** est réalisée en présence de 2-chloro-N,N-diméthyl-acétamide, de carbonate de potassium et d'une quantité catalytique d'iodure de sodium dans un mélange acétonitrile/THF. Le composé **134b** est obtenu avec un rendement de l'ordre de 90% en 45 minutes de réaction et est engagé sans purification supplémentaire dans un couplage de Liebeskind. Une alkylation dans des conditions analogues en considérant du DMF comme solvant a montré une conversion de seulement 50% après 45 minutes de réaction.

La réaction de couplage n'a pas montré l'apparition d'un nouveau produit quelle que soit la température testée (50°C, 30min / 100°C, 3h / μ-ondes, 125°C, 25min / μ-ondes, 140°C, 1h).

Schéma 38 : Couplage de Liebeskind sur le dérivé **134b**

Nous en avons déduit que le problème devait provenir de la densité électronique élevée de la pyrimidone qui serait à l'origine de la non-insertion du palladium sur la liaison carbone-soufre.

Nous avons alors tenté de transformer l'amide du dérivé **134a** en iminochlorure en présence d'oxychlorure de phosphore en reprenant un protocole décrit pour obtenir le composé **137** avec un rendement de 60%³⁷. Cependant, on observe, dans notre cas, uniquement la dégradation du produit de départ.

Schéma 39 : Activation de l'amide en présence de POCl_3

Une dernière approche aurait consisté à réaliser une oxydation du thioéther en sulfone, puis de substituer cet intermédiaire par un halogène n'a pas été investigué.

Nous avons décidé de suspendre nos investigations avec des dérivés de pyrimidines thiones.

c. Utilisation de la 2-amino THP pyrimidone

Nous avons voulu élaborer une dernière tentative d'approche divergente en considérant cette fois la 2-amino THP pyrimidone **139**. L'objectif est ici de transformer la fonction NH₂ de la pyrimidone en iode par réaction avec l'isoamyl nitrite.

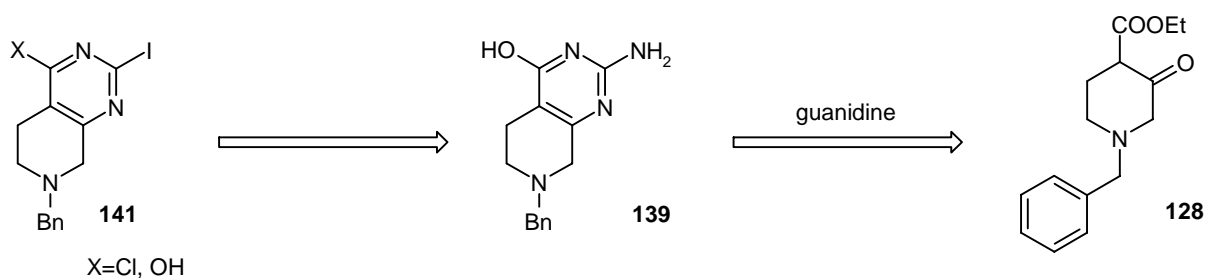


Figure 14 : Rétrosynthèse du dérivé **141**

Nous avons réalisé plusieurs essais afin d'optimiser la synthèse du dérivé **139**. Nous avons d'abord suivi un protocole décrit en 1986³⁸ où le céto-ester **142** est engagé dans une réaction de cyclocondensation en présence de guanidine carbonate dans l'éthanol absolu à reflux pendant 2h. La 2-amino thiopyrano-pyrimidone **143** est obtenue avec un rendement de 87%.

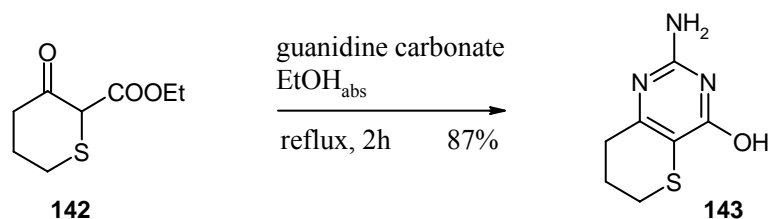
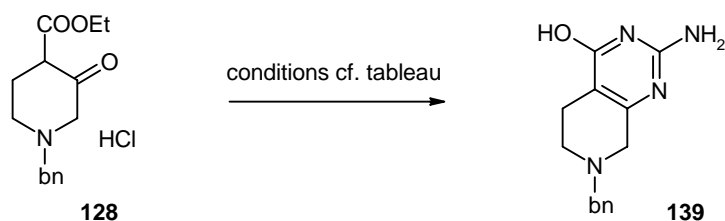


Schéma 40 : Synthèse de la pyrimidone **143** (Litt.)

Nous avons donc reproduit le protocole avec le chlorhydrate du céto-ester **128**. Après 2h de reflux, le produit de départ est complètement converti. La 2-amino THP pyrimidone **139** est obtenue avec un rendement de 32% (**entrée 1**).

Nous avons ensuite reconduit la réaction à température ambiante pendant 16h. Le dérivé **139** est isolé avec un rendement 62% (**entrée 2**).

Enfin nous avons changé les conditions : le céto-ester **128** et la guanidine sont ajoutés à une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol absolu. La suspension est portée à reflux pendant 16h. Le composé désiré est obtenu par simple filtration avec 89% de rendement (**entrée 3**).



Entrée	Conditions		Rendement %
1	guanidine carbonate (1.2eq), EtOH _{abs}	reflux, 2h	32
2	guanidine carbonate (1.2eq), EtOH _{abs}	ta, 16h	62
3	guanidine carbonate (1.2eq), EtONa (1.1eq), EtOH _{abs}	reflux, 16h	89

Tableau 7 : Optimisation de la réaction de cyclocondensation

Nous avons ensuite tenté d'activer l'intermédiaire **139** en présence de nitrite d'isoamyle dans un mélange d'acétonitrile et de diiodométhane. Cependant, après quelques heures de réaction à 90°C, nous n'avons obtenu que le produit de départ.

Pensant que le problème provenait de l'amide, nous avons décidé de l'activer en présence d'oxychlorure de phosphore à 110°C pendant 1h, menant à l'intermédiaire **140**. Le brut de réaction, jugé suffisamment pur par analyse ccm, est directement engagé dans la réaction de diazotation/halogénéation selon un protocole appliqué aux purines³⁹. Cependant nous avons observé une dégradation du produit de départ dans le milieu réactionnel en une mélasse brune foncée.

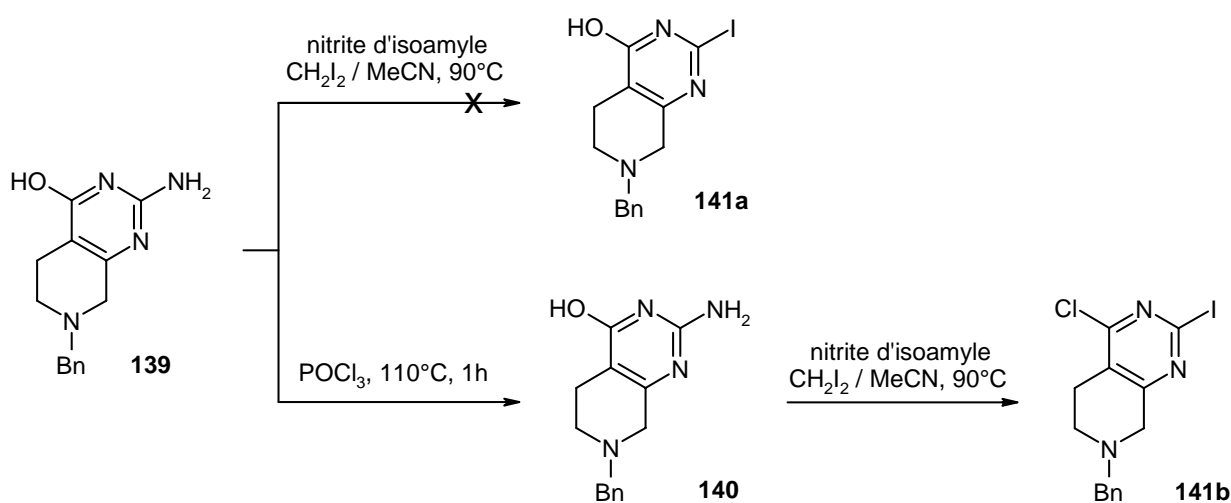


Schéma 41 : essais d'iodation de la position 2 par diazotation

Par conséquent nous avons décidé d'abandonner l'idée d'une méthode totalement divergente au profit d'une méthode où l'introduction de l'aromatique en position 2 se fait lors de l'étape de cyclisation.

3.2.2 Passage par les 2-aryl THP pyrimidones

Nous nous sommes finalement tournés vers une méthodologie de type semi-divergente, où il n'existe qu'un point de diversité et où l'autre point de substitution est défini lors de la formation de l'hétérocycle. Ainsi nous nous sommes inspirés de travaux décrits dans un brevet de 2000 où un exemple de synthèse de 2,4 diaryl THP pyrimidine est détaillé⁴⁰. Bien que la faisabilité de cette synthèse semble établie, nous avons tout de même dû mettre au point les différentes étapes de la synthèse afin d'en optimiser les rendements.

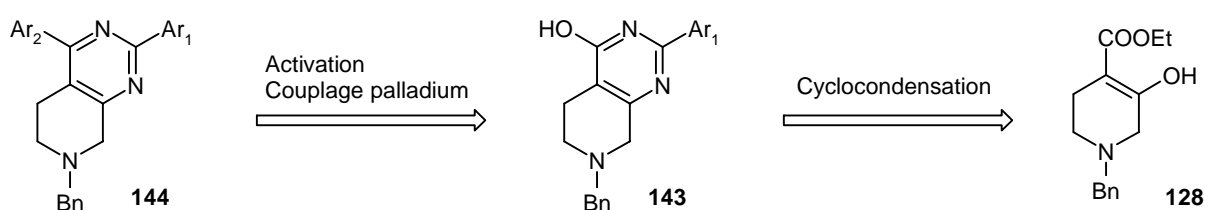


Figure 15 : Rétrosynthèse du composé **144**

a. Cyclocondensation de benzamidines sur le céto-ester **128**

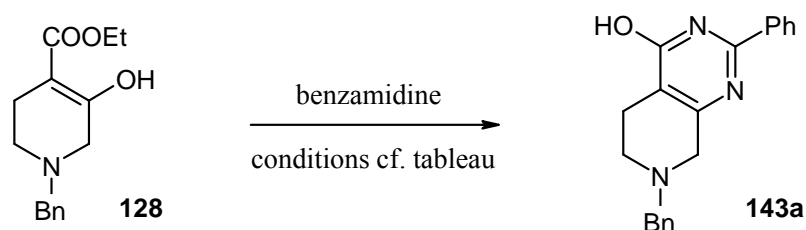
La première étape consiste à nouveau à réaliser une cyclocondensation sur le céto-ester **128** cette fois en présence de benzamidines commerciales ou préparées.

Ainsi nous avons réalisé plusieurs essais afin d'évaluer le rendement de cette réaction et de l'optimiser.

Nous avons d'abord suivi un protocole décrivant la synthèse de l'isomère de **143a** en chauffant à 45°C une suspension de benzamidine et du céto-ester dans de l'eau distillée⁴¹. En reproduisant exactement le protocole, nous avons isolé le produit désiré avec un rendement de seulement 28% (**entrée 1**).

Puis nous avons repris le protocole décrit dans le brevet⁴⁰ où nous avons uniquement changé le mode de chauffage pour un chauffage par micro-ondes (**entrée 2**). Après 3 séquences de

chauffé à 150°C pour un total de 50 minutes, le produit **143a** est isolé avec un rendement faible de 31%.



Entrée	Conditions		Rendement %
1	K ₂ CO ₃ / H ₂ O	45°C, 10h	28
2	EtONa (4.0eq) / EtOH _{abs}	μ-ondes, 150°C, 50 min	31
3	EtONa (8.0eq) / EtOH _{abs}	1. μ-ondes, 150°C, 30 min 2. μ-ondes, 125°C, 60 min 3. ta, 10h	46
4	EtONa (10.0eq) / EtOH _{abs}	ta, 24h	90

Tableau 8 : Optimisation de la réaction de cyclocondensation

La même expérience a été renouvelée en doublant la quantité de sodium (8.0 équivalents) et en chauffant séquentiellement (150°C, 30min ; 125°C, 60min) (**entrée 3**). Notant la présence de produit de départ après un total de 1h30 de chauffage, nous avons décidé de laisser le mélange à température ambiante pendant 10h. Le dérivé **143a** est obtenu avec un rendement de 46%.

Finalement nous avons simplement laissé agiter la benzamidine en présence du céto-ester **128** dans une solution d'éthanolate de sodium (10.0 équivalents) dans l'éthanol absolu à température ambiante pendant 24h pour obtenir la pyrimidone **143a** avec un rendement de 90% (**entrée 4**).

b. Synthèse de benzamidines et leur cyclocondensation

Du fait qu'il n'existe qu'une faible diversité de benzamidines commerciales, nous avons voulu tester une méthodologie permettant d'utiliser une catégorie de composés dont la diversité commerciale est beaucoup plus vaste. Ainsi, en prenant en référence les travaux de la littérature, nous avons synthétisé des benzamidines à partir de benzonitriles⁴².

La synthèse des composés est très simple puisqu'il s'agit de faire réagir du lithium bistriméthylsilylamide (LiHMDS), en solution dans le THF, sur un benzonitrile puis d'hydrolyser l'intermédiaire formé en présence d'une solution d'HCl dans l'éther (ou dioxane).

Nous avons ainsi synthétisé les dérivés **146a** et **146b** dont les rendements sont quantitatifs.

Il est toutefois remarquable que les deux composés sont hygroscopiques les rendant difficiles à purifier.

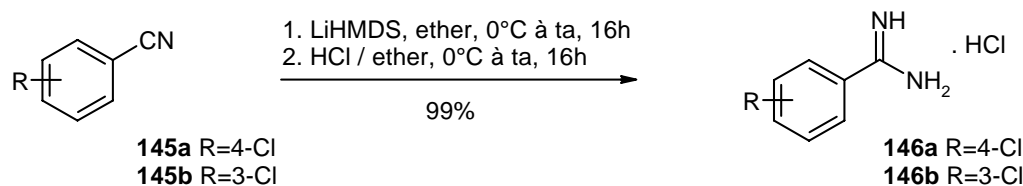


Schéma 41 : Synthèse de benzamidines

Enfin nous avons synthétisé les dérivés de pyrimidone **143b** et **143c** selon le protocole mis au point dans le paragraphe *a.*, en utilisant cette fois 2.0 équivalents de benzamidine **146a** ou **146b** et 15.0 équivalents d'éthanolate de sodium. Les produits désirés sont obtenus avec des rendements de 82% et 73% respectivement.

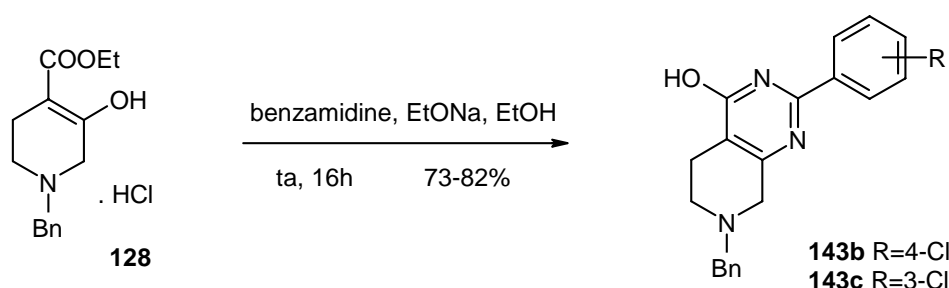


Schéma 42 : Synthèse de pyrimidones **143**

*c. Activation de la 2-phényl THP pyrimidone **143a** et réaction de Suzuki*

Après les essais d'activation infructueux menés sur la 2-thiométhyl THP pyrimidone **134a** (dégradation) et la 2-amino THP pyrimidone **139** (23% de rendement après purification), nous étions un peu sceptiques sur la faisabilité de la réaction d'activation de la position 4 en présence d'oxychlorure de phosphore.

Cependant nous avons pu observer une conversion totale du produit de départ en chauffant à 130°C pendant 1h le dérivé **143a** en présence d'une solution équimolaire d'oxychlorure de phosphore et de dichloroéthane (DCE). Après une légère optimisation des conditions opératoires, l'intermédiaire **147** est obtenu avec un rendement de 98%.

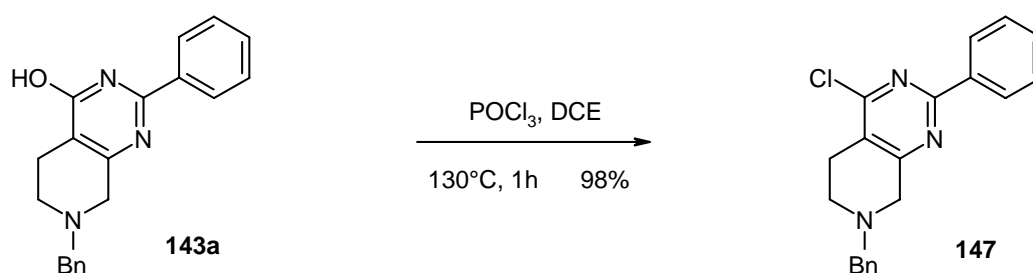


Schéma 43 : Activation de la pyrimidone **143a** en présence de POCl_3

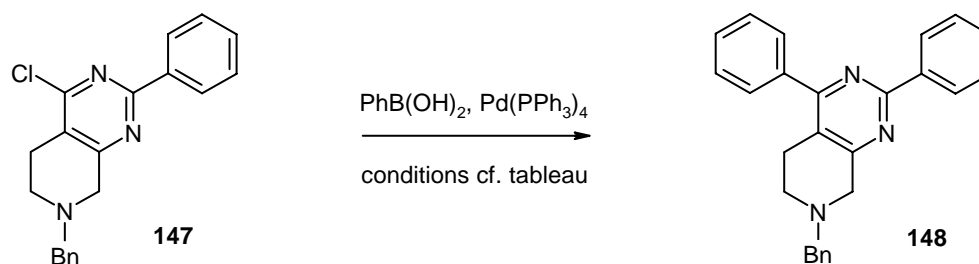
Enfin nous avons réalisé plusieurs essais de couplage pallado-catalysés de type Suzuki afin d'introduire un cycle aromatique en position 4.

Suivant des conditions dites classiques⁴³, nous avons d'abord fait réagir le dérivé **147** en présence d'acide phényl boronique, de carbonate de potassium et de palladium tétrakis dans le toluène à 100°C (**entrée 1**). Cependant, après 16h à 100°C – temps de réaction préconisé dans la publication prise pour référence – nous avons observé une conversion faible (analyse ccm). Nous avons alors reconduit la réaction en chauffant le mélange réactionnel par micro-ondes à 150°C pendant 15 minutes puis 160°C pendant 30 minutes (**entrée 2**). Cette fois la conversion observée était légèrement améliorée.

Les mêmes conditions avec l'ajout d'une faible quantité d'eau distillée et en chauffant par micro-ondes à 150°C pendant 1h a permis d'obtenir la disparition complète du produit de départ ainsi que le produit désiré **148** avec un rendement de 59% (**entrée 3**).

Nous avons finalement utilisé des conditions utilisées au laboratoire pour réaliser des couplages pallado-catalysés de type Suzuki : en présence d'acide phényl boronique, de palladium tétrakis et de carbonate de sodium, l'iminochlorure **147** est chauffé par micro-ondes

dans un mélange de diméthoxyéthane (DME) / eau à 100°C pendant 30 minutes pour obtenir le dérivé **148** avec un rendement de 68% après purification (**entrée 4**). On observe dans ce cas la formation d'une certaine quantité de pyrimidone **143a** estimée à 15-20%.



Entrée	Conditions	Rendement %	
1	K ₂ CO ₃ , Toluène	100°C, 16h	CI
2	idem	1.µondes, 150°C, 15min 2.µondes, 160°C, 30min	CI
3	idem, Toluène/H ₂ O 9 : 1	µondes, 150°C, 60min	59
4	idem, DME/eau 3 : 1	µondes, 100°C, 30min	68

CI : conversion incomplète

Tableau 9 : Optimisation de la réaction de couplage de type Suzuki sur **147**

Enfin nous avons voulu débenzyler l'azote de la pipéridine du dérivé **148** en réalisant une hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10% dans un mélange d'éthanol/méthanol 9:1.

Après 48h de réaction à 60psi de pression d'hydrogène, nous avons observé la formation de 3 produits d'importance égale en intensité sur plaque ccm. Après séparation des différents produits, seul l'un d'eux a pu être identifié sans ambiguïté comme étant le dérivé N-méthyl **150** avec un rendement de 6%. A ce jour nous n'avons pas trouvé d'explication à la formation de ce composé.

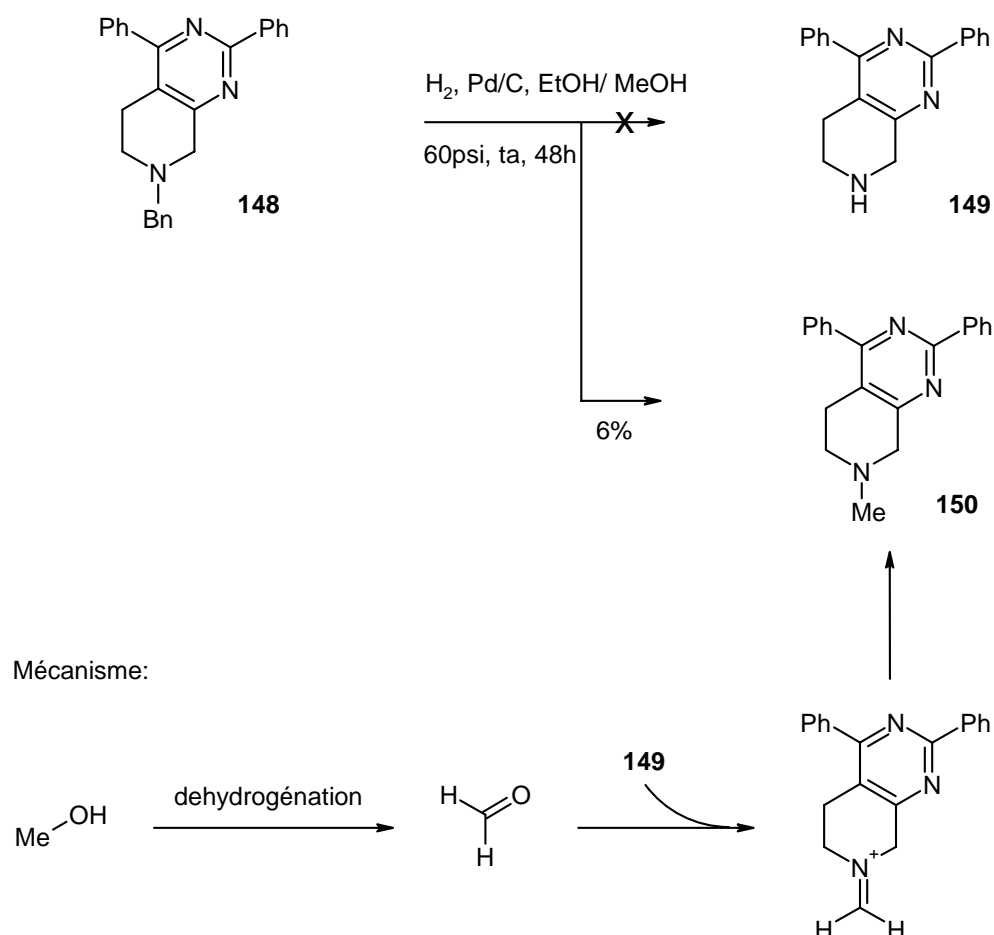


Schéma 44 : Formation de produits secondaires lors de l'étape d'hydrogénation

3.2.3 Conclusion

Malgré nos efforts, nous n'avons pas pu développer une méthodologie divergente permettant l'introduction de groupe aryle en position 2 et 4.

Cependant, nous avons tout de même développé une méthodologie divergente pour l'introduction d'un aryle en position 4 par activation d'une pyrimidone et l'introduction d'une certaine diversité sur la position 2. L'introduction d'un alcyne n'a pas été testée mais semble possible, selon les réactions pallado-catalysées réalisées dans le paragraphe 3.3.

La synthèse n'a pas été optimisée par l'utilisation de la méthodologie mise au point dans le paragraphe 3.4 (passage par un *O*-tosylate) à la vue des résultats corrects obtenus.

3.3 Synthèse divergente de 4,6-diaryl 2-amino pyrimidines (système modèle)

3.3.1 Introduction aux 2-amino pyrimidines **151**

Afin de développer une méthodologie divergente et efficace de synthèse de 2-amino 4-aryl THP pyrimidines, nous avons décidé de nous intéresser d'abord à un système modèle, la 2-amino pyrimidine **151**.

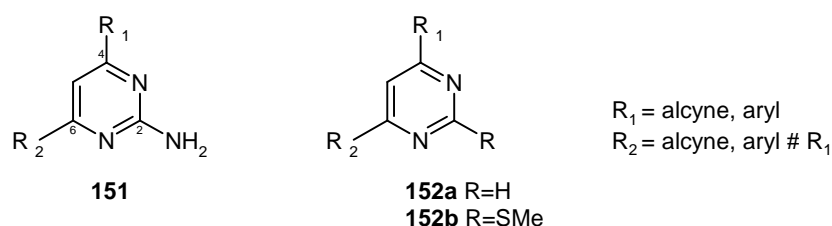


Figure 17 : pyrimidines 4,6-disubstituées

Nous considérerons ici comme divergente la synthèse de 4,6-diaryl pyrimidines en 2 étapes à partir d'un intermédiaire permettant une substitution par un aromatique - ou un alcyne - de la position 4 et 6 du cycle pyrimidine.

Des exemples variés étoffent la littérature concernant la synthèse divergente de 4,6-diaryl pyrimidines **152**, cependant il n'existe pas de référence directe dans la littérature à une synthèse divergente de 2-amino 4,6-diaryl pyrimidines **151**. La seule référence disponible à ce sujet met en relief une réaction de couplage de Suzuki sur la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine **153** permettant d'obtenir le dérivé monosubstitué **154**⁴⁴. Cependant aucun rendement ou protocole n'y est détaillé.

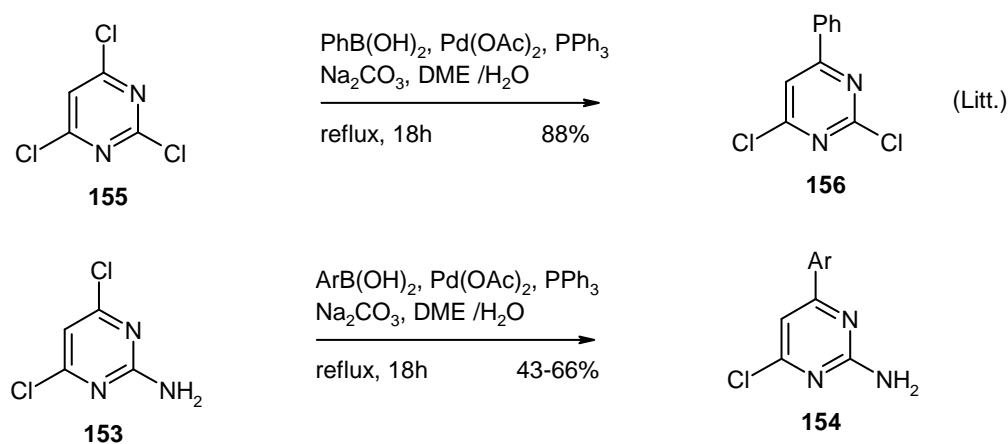


Schéma 45 : Réaction de Suzuki sur les dérivés **155** (litt.) et **153** (lab.)

La publication se réfère à un protocole utilisé pour un mono-couplage de Suzuki de la trichloropyrimidine **155**⁴⁵ permettant d'obtenir le dérivé monosubstitué **155** avec un rendement de 88%. Ce protocole a été testé au laboratoire avec notre substrat commercial (composé **153**), nous permettant d'obtenir le mono-adduit **154** avec des rendements variant de 43% à 66%.

D'autres méthodes dites divergentes ont été également publiées récemment où le cycle pyrimidine est formé en une seule étape en faisant réagir la guanidine sur une alkynone **157** avec un rendement de 54%⁴⁶, ou une imine α, β -insaturée **158**⁴⁷, le but n'étant pas de créer de la diversité sur les 2 points de substitution de la pyrimidine **151**, mais une plus grande diversité d'hétérocycles à partir d'un même intermédiaire.

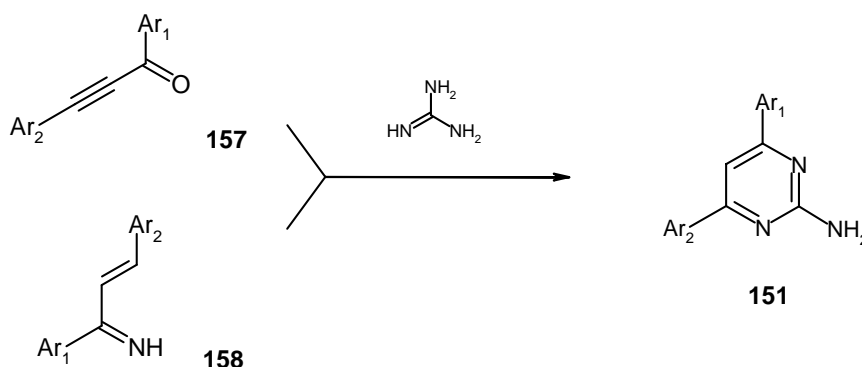


Schéma 46 : Synthèse pseudo-divergente de 2-amino 4,6-diaryl pyrimidines **151** (litt.)

Il est à noter qu'aucun exemple de la littérature ne mentionne une synthèse divergente de 4,6-dialcynes pyrimidines (alcynes différents).

3.3.2 Essais préliminaires – réactions de Suzuki et Sonogashira

Nous voulions développer une méthodologie aussi bien applicable à la synthèse de 4,6-diaryl pyrimidines que de 4,6-dialcyno pyrimidines en augmentant les rendements et en diminuant le temps de réaction. Ce cahier des charges étant établi, nous avons d'abord voulu tester la réactivité du système.

a. Réactivité de la 4,6-dichloropyrimidine 153 dans des réactions pallado-catalysées

Nous avons d'abord considéré la 4,6-dichloropyrimidine **153** que nous avons soumis à des réactions pallado-catalysées de Suzuki et de Sonogashira (travail effectué par le Pr. Xavier de Araújo Júnior au laboratoire).

La réaction de Suzuki est conduite en présence d'acide phényl boronique, de carbonate de sodium et de palladium tétrakis dans un mélange DME/eau 9 :1. Après chauffage par micro-ondes à 150°C pendant 15 minutes, on observe la présence de 3 produits et une consommation totale de l'acide boronique. Après purification, les produits ont pu être identifiés comme étant le produit de départ, le mono-adduit **154** et le di-adduit **159**.

Un essai avec 2.0 équivalents d'acide aryl boronique a confirmé la conversion totale du produit de départ en di-adduit **159** avec des rendements variant de 82% à 99%.

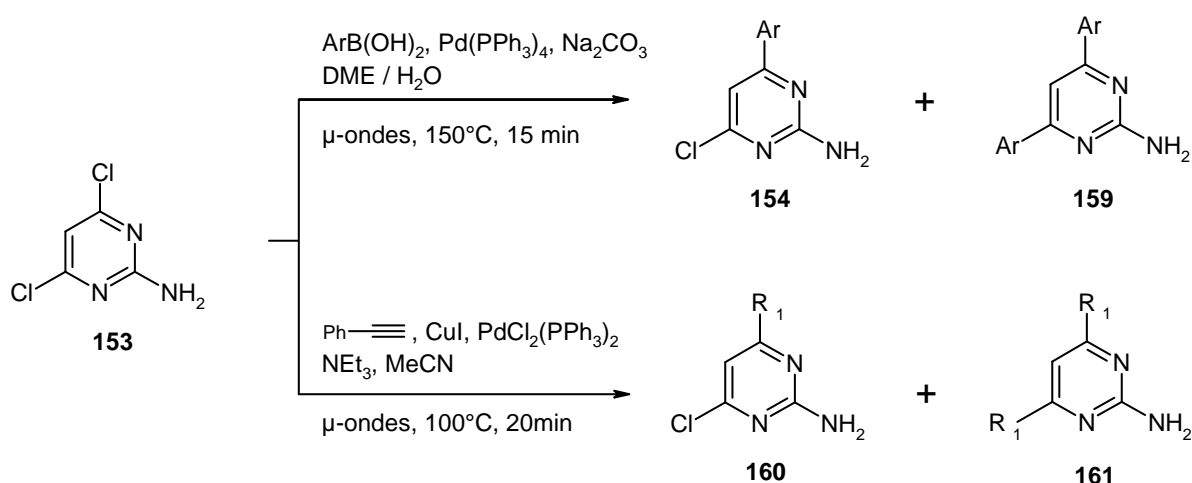


Schéma 47 : Réactions de Suzuki et Sonogashira sur le composé **153** (lab.)

De même une réaction de Sonogashira fournit les produits analogues mono- et di-substitués **160** et **161** (en utilisant 1.1 équivalent de phénylacétylène). On observe donc un problème de sélectivité dans des conditions utilisant les micro-ondes.

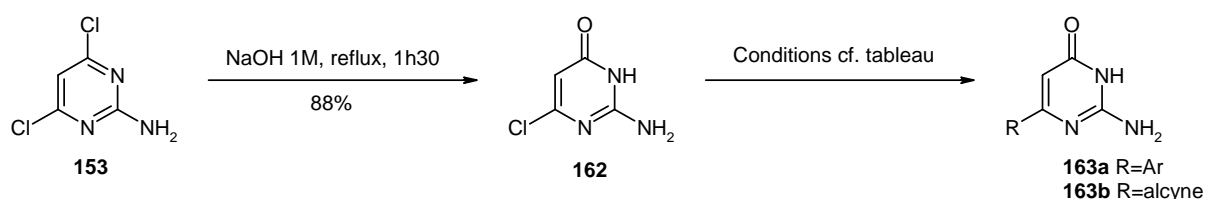
Le problème de sélectivité a déjà été évoqué dans la littérature dans le cas des réactions de type Sonogashira où le mono- et le di-adduit sont formés dans les mêmes proportions que celles observées ici ⁴⁸.

b. Tentative de développement d'une méthodologie semi-divergente

Nous avons d'abord voulu développer une méthodologie semi-divergente pour synthétiser les pyrimidines-4,6-disubstituées **151**.

Nous avons d'abord réalisé des essais sur la 4-chloro-6-hydroxy pyrimidine **162**. Ainsi nous avons tout d'abord hydrolysé partiellement la 4,6-dichloropyrimidine **153** en chauffant à reflux une suspension de ce dernier dans une solution aqueuse de soude 1M. L'intermédiaire **162** est obtenu avec un rendement de 88%.

Lorsque le composé **162** est engagé dans une réaction de Suzuki en présence d'acide phényl boronique dans des conditions aqueuses (par opposition aux conditions de l'entrée 2), on observe une dégradation de l'intermédiaire en divers produits dont la pyrimidine 4,6-dione **164** (entrée 1).



Entrée	Conditions (réactions micro-onde)		Rendement %
1	4-MeOPhB(OH) ₂ , Pd(Ph ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , DMF _{aq}	120°C, 20min	dégradation
2	4-MeOPhB(OH) ₂ , Pd(Ph ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	150°C, 15min	19
3	Ph-acétylène, CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , NEt ₃ , MeCN	100°C, 10min	8

Tableau 10 : Essais de couplage pallado-catalysés sur le dérivé **162**

Nous avons alors testé la réaction de Suzuki dans des conditions anhydres (entrée 2) : on observe la formation d'un produit identifié après purification comme étant le produit désiré avec un rendement faible de 19%.

Enfin nous avons engagé le dérivé monochloré **162** dans une réaction de Sonogashira, nous permettant d'obtenir le produit attendu avec un rendement de seulement 8% (entrée 3).

Après cette brève étude, nous avons conclu à un problème dû à l'amide libre restant dans **162** pouvant poser problème lors des réactions de couplage pallado-catalysées (RCPC). Nous avons donc décidé de protéger la fonction amide de la pyrimidine.

De fait, nous avons décidé de suivre une autre approche, où une position de la 4,6-dichloropyrimidine **164** est bloquée par l'introduction d'un méthoxy, puis une première réaction de couplage est réalisée, permettant d'obtenir **165** avec 77 à 86% de rendement. L'éther est ensuite libéré en présence de tribromure de phosphore puis activé par de l'oxychlorure de phosphore. L'intermédiaire **166** est isolé avec 90% de rendement. Enfin le deuxième couplage est réalisé pour obtenir la 4,6-diaryl pyrimidine **152a** avec un rendement global de 55% sur 5 étapes⁴⁹.

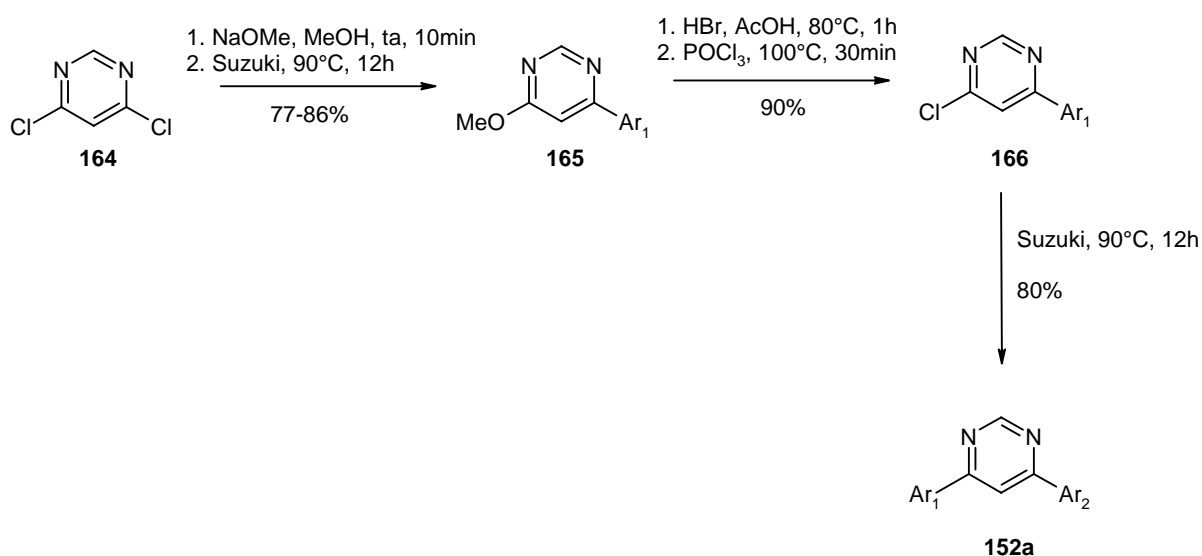


Schéma 46 : Méthodologie semi-divergente d'une 4,6-dichloropyrimidine **152a** (litt.)

Nous avons décidé de notre côté de ne pas bloquer une position avec un méthyl mais plutôt de tenter une protection de l'amide avec un carbamate d'éthyle.

Ainsi la synthèse du O⁶-carbamate **167** est réalisée en présence de chloroformiate d'éthyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de 93%. Il est à noter qu'aucune trace du N²-carbamate **168** n'est observée.

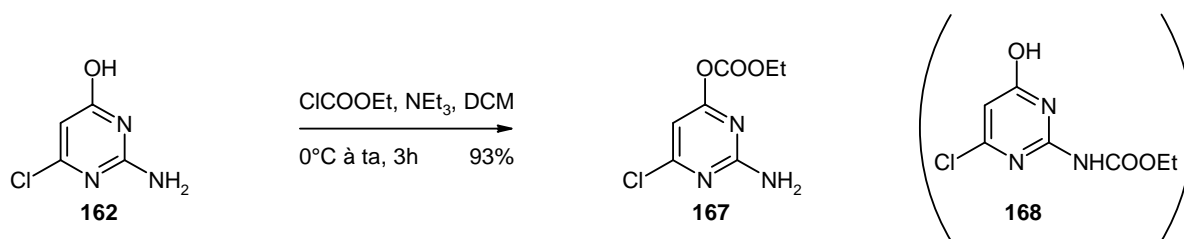


Schéma 47 : Protection de l'amide par un carbamate d'éthyle

L'intermédiaire **167** est engagé dans des réactions de couplage pallado-catalysées.

Le dérivé **167** est d'abord mis en réaction avec de l'acide 4-méthoxyphényl boronique en condition aqueuse. Par chauffage sous micro-ondes à 120°C pendant 20 minutes, le produit désiré **169** est obtenu avec un rendement de 54%.

Puis nous avons mis le composé **167** en présence de phényl acétylène, d'iodure de cuivre (I) et de dichloro, di-(triphénylphosphine) palladium. On observe la formation de 2 produits : le produit désiré **170** ainsi que le produit déprotégé **163b**. On ajoute au milieu réactionnel de la soude 1M puis le mélange est chauffé par micro-ondes à 140°C pendant 4 minutes. Le produit **163b** est isolé avec un rendement faible de 11%, ce qui n'est pas satisfaisant.

Nous avons alors décidé de réaliser la déprotection par injection dans le milieu de méthylamine en excès après la réaction de couplage. Le produit **163b** est cette fois obtenu avec un rendement de 54%.

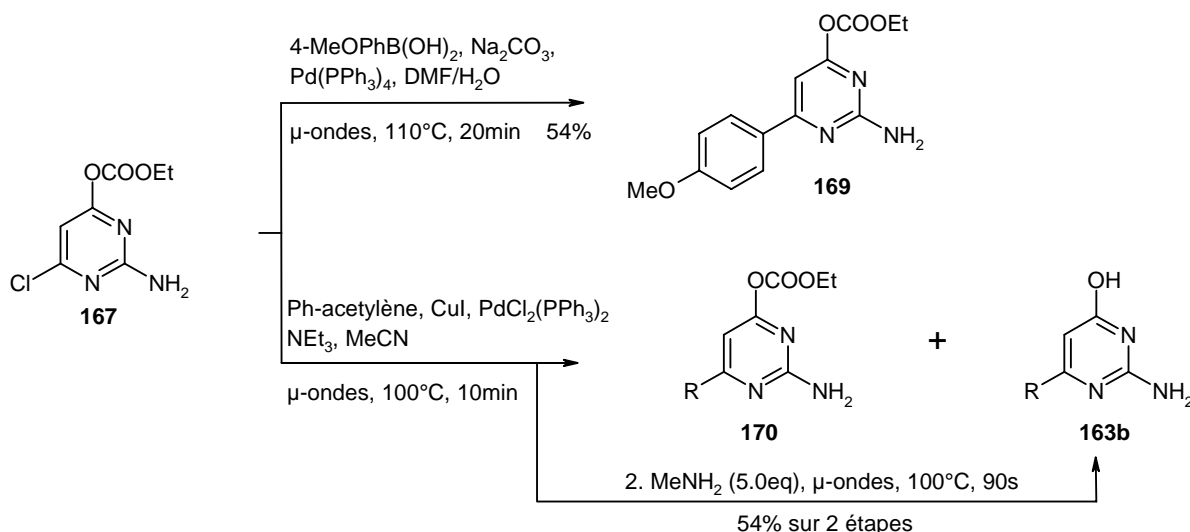


Schéma 48 : RCPC sur le dérivé **167**

Cette voie de synthèse ayant montré ses limites, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'optimisation de cette méthodologie semi-divergente, au profit d'une méthodologie plus efficace.

3.3.3 Développement d'une méthodologie divergente d'accès aux 2-amino pyrimidines 4,6-disubstituées

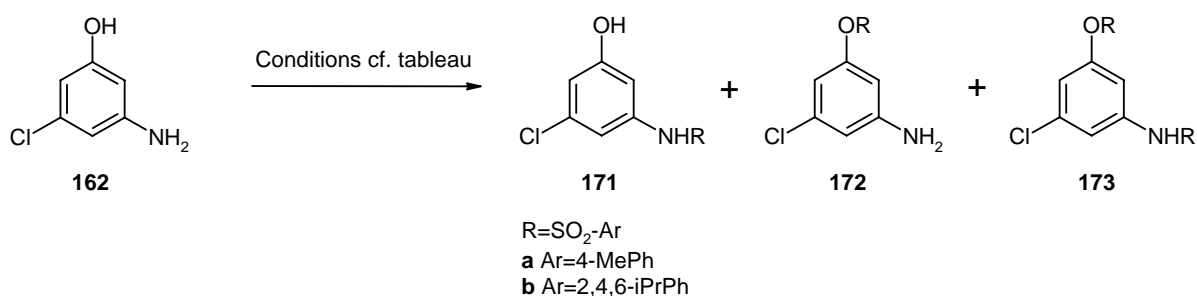
La méthodologie précédente n'avait pas rempli les objectifs de rendement que nous nous étions fixés, bien que les résultats ne soient pas inintéressants.

Fort de l'expérience de cette dernière, l'idée de désymétriser la dichloropyrimidine **153** est alors envisagée sous une autre forme : la synthèse d'un intermédiaire où les 2 points de substitution seraient déjà activés et pourrait être engagé successivement dans des réactions pallado-catalysées (Suzuki, Sonogashira...).

a. Désymétrisation de la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine **153**

Nous avons considéré le composé **162**, produit de l'hydrolyse partielle de la dichloropyrimidine **153**, et nous l'avons engagé dans une réaction de *O*-tosylation.

Une réaction de tosylation en présence de chlorure de tosyloyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane produit un mélange de composés identifiés comme étant le N²-tosylate **171**, le *O*⁶-tosylate **172a** et le N²,*O*⁶-tosylate **173**.



Entrée	Conditions	Résultats
1	TsCl, NEt ₃ , DCM	0°C à ta, 3h mélange
2	TsCl, Pyridine, DCM	0°C à ta, 3h mélange
3	TsCl, K ₂ CO ₃ , MeCN	100°C, 3h 98% 172a
4	TiPSCl, K ₂ CO ₃ , MeCN	100°C, 3h 84% 172b

Tableau 11 : Optimisation de la réaction de *O*-tosylation

De même, le remplacement de la triéthylamine par de la pyridine – en présence ou non d'une quantité catalytique de DMAP – n'a pas permis la formation au moins majoritaire du produit désiré (Travail effectué par le Pr. Xavier de Araújo Júnior).

Ainsi nous avons utilisé un protocole que nous avons adapté d'une publication de la littérature, qui concerne la *O*-tosylation sélective de nucléosides⁵⁰. Cette fois le dérivé *O*⁶-tosylate **172a** est obtenu de manière sélective et quantitative.

Selon le même protocole, le dérivé *O*⁶-TiPS **172b** (TiPS pour triisopropylsulfonate) est obtenu à partir du chlorure de TiPS avec 84% de rendement. En effet, il a été montré au laboratoire que l'encombrement stérique généré par les groupes isopropyles pourrait gêner l'insertion du palladium sur le carbone portant le sulfonate et favoriser la réaction sur l'iminochlorure.

Nous nous sommes intéressés à la réactivité des dérivés **172** dans des réactions pallado-catalysées, donc de la sélectivité du système.

Nous avons réalisé plusieurs essais afin de déterminer des conditions optimales pour les réactions de couplage de type Suzuki ou Sonogashira.

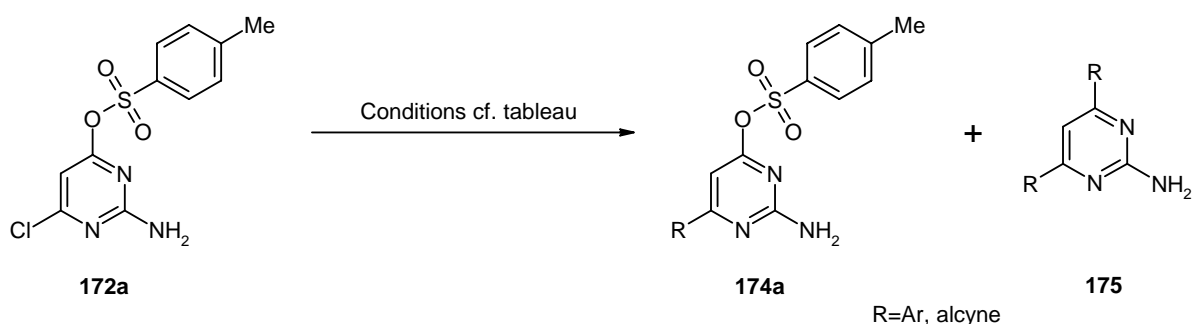
La première tentative a été réalisée en présence d'acide phényl boronique dans des conditions aqueuses de Suzuki. Le milieu réactionnel est porté à 100°C pendant 10 minutes par micro-ondes. Après purification, une analyse RMN montre une conversion de 100% avec la formation du mono-adduit **174** et du di-adduit **175** en proportion 1:1 (**entrée 1**).

Puis nous avons réalisé le même essai mais en condition anhydre de Suzuki (**entrée 2**). Après chauffage par micro-onde à 80°C pendant 40 minutes, puis 100°C pendant 15 minutes, nous avons pu déterminer que la conversion était incomplète. Aucune trace du di-adduit n'a été observée. Enfin, lorsque la réaction est chauffée par micro-ondes à 100°C pendant 20 minutes, on observe également une conversion (**entrée 3**).

Dans le cas où les mêmes conditions seraient reprises avec uniquement un changement de catalyseur pour le palladium dppf, on observe une conversion incomplète. Le di-adduit n'est cependant pas observé (**entrée 4**).

Ainsi nous avons pu mettre en évidence qu'une température modérée pouvait éviter la formation du di-adduit dans le cadre d'une réaction de Suzuki. D'autre part, nous avons pu déterminer que la première substitution se produisait en position 4 (position du chlore).

Par la suite, nous avons voulu déterminer la réactivité du système par rapport à la réaction de Sonogashira.



Entrée	Conditions	Rendement %	
		174	175
1	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , DMFaq	μo, 100°C, 10min	1 : 1
2	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	μo, 80°C, 40min μo, 100°C, 15min	CI
3	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , K ₃ PO ₄ , THF	μo, 100°C, 20min	CI
4	4-MeOPhB(OH) ₂ , Pd.dppf, K ₃ PO ₄ , THF	μo, 100°C, 20min	CI
5	Ph-acétylène, CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , NEt ₃ , MeCN	40°C, 6h	38% 8%
6	Ph-acétylène, CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , NEt ₃ , MeCN	μo, 60°C, 20min	5 : 1
7	Ph-acétylène, CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , NEt ₃ , MeCN	ta, 8h	52% /

CI : conversion incomplète

Tableau 12 : Réactions pallado-catalysées sur le dérivé **172a**

Le premier essai a été réalisé à 40°C pendant 6h en présence de phényl acétylène (**entrée 5**). Après purification le produit désiré **174c** a été obtenu avec 38% de rendement et le dérivé **175** avec 8% de rendement. D'autres essais à 60°C ou 80°C pendant 20 minutes aux micro-ondes ont révélé une proportion à peu près identique par analyse ccm (**entrée 6**).

Enfin un essai à température ambiante pendant 8h fourni le produit désiré avec un rendement de 52% ainsi que du produit de départ (23%) (**entrée 7**). Le di-adduit n'a pas été récupéré mais est estimé à 15%.

Une réaction de Sonogashira a également été réalisée sur le dérivé **172b** à température ambiante en présence de phényl acétylène. Les mono- et di-adduits ont été obtenus dans les mêmes proportions que précédemment.

Malgré la désymétrisation de la 2-amino pyrimidine, nous n'avons pas pu obtenir une sélectivité suffisante avec des rendements élevés.

Cependant il est apparu clairement que la fonction iminochlorure réagissait plus rapidement que la fonction tosylate dans les deux types de réactions pallado-catalysées, c'est pourquoi

nous avons décidé de désymétriser la 2-amino pyrimidine en introduisant un groupement plus réactif que l'iminochlorure afin d'éliminer le produit de double réaction **175**.

b. Synthèse et intérêts de la 2-amino 4-iodo 6-tosyl pyrimidine

Notre choix s'est finalement arrêté sur la synthèse de la 2-amino 4-iodo *O*⁶-tosyl pyrimidine **177** devant constituer notre plate-forme idéale. Afin de synthétiser ce dérivé, nous avons décidé de réaliser dans un premier temps la 2-amino 4-iodo pyrimidone **176** à partir de la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine **153** puis activer l'amide par un tosylate comme précédemment.

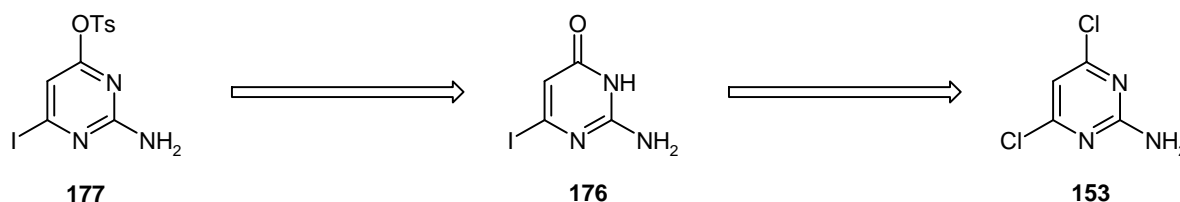


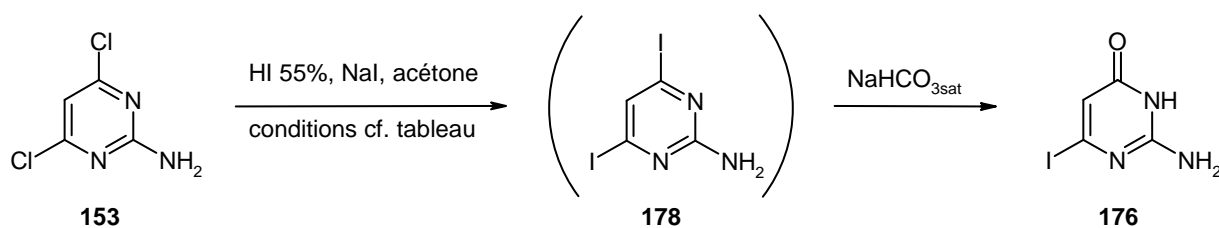
Figure 18 : Approche rétrosynthétique du composé **177**

La première étape est une réaction de Finkelstein appliquée aux hétéro-aromatiques. En effet, la réaction de Finkelstein consiste à réaliser la substitution nucléophile d'un halogène sur un carbone par un autre halogène, généralement le chlore ou le brome est remplacé par un iode. Des travaux récents décrivent cette réaction sur la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine **153** permettant d'introduire l'iode ⁵¹.

La reproduction exacte du protocole n'a pas mené au produit désiré ni même à une dégradation (**entrée 1**).

Nous avons alors revu le protocole d'abord en reprenant des conditions identiques et en chauffant le mélange aux micro-ondes à 100°C pendant 5 minutes. Le produit désiré est cette fois obtenu avec un rendement de 76% (**entrée 2**).

Enfin nous avons pris la liberté d'utiliser comme solvant non plus de l'acide iodhydrique concentré seul mais un mélange 1 :1 de celui-ci avec de l'acétone (**entrée 3**). A nouveau le mélange est porté à 100°C pendant 5 minutes aux micro-ondes pour obtenir le produit **176** avec un rendement quantitatif.

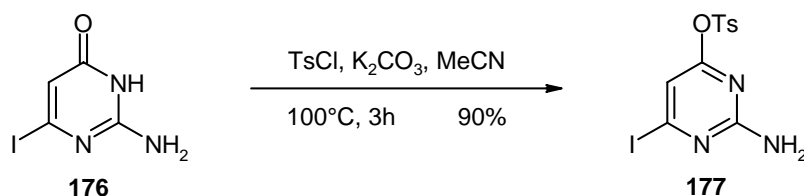


Entrée	Conditions		rendement en 176 %
1	NaI (1.2eq), Acétone (cat.), HI 55%	ta, 48h ⁵¹	/
2	NaI (1.2eq), Acétone (cat.), HI 55%	μo, 100°C, 5min	76
3	NaI (1.2eq), Acétone / HI 55% 1:1	μo, 100°C, 5min	99

Tableau 13 : Optimisation de la réaction de Finkelstein aromatique

L'hydrolyse partielle a lieu au cours du traitement de la réaction. En effet nous avons remarqué la capacité du composé **153** à s'hydrolyser partiellement en présence de soude 1M aqueuse à reflux. Ici nous observons une réactivité beaucoup plus forte (qui nous conforte dans l'idée de synthétiser le composé **177**) où l'intermédiaire 4,6-diiodo pyrimidine **178** est partiellement hydrolysé en présence d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à température ambiante. A nouveau, nous observons que bien que le premier halogène soit très facilement hydrolysé, le deuxième est totalement stabilisé par la présence de l'oxygène induisant un courant électronique complètement différent (forme amide prédominante).

La réaction de *O*-tosylation a été menée selon les conditions optimisées plus haut pour obtenir la 2-amino, 4-iodo, *O*⁶-tosyl pyrimidine **177** avec un rendement de 90%.

Schéma 48 : *O*-tosylation sélective du dérivé **176**

Enfin nous avons réalisé des essais de couplage pallado-catalysés sur notre nouvel intermédiaire. La réaction de Suzuki est réalisée en présence d'acides aryl boroniques aux micro-ondes à 100°C pendant 25 minutes pour obtenir les produits **174a** et **174b** avec des rendements respectifs de 80 et 85%. Aucune trace de di-adduit n'a été détectée.

La réaction de Sonogashira est réalisée en présence de phényl acétylène à température ambiante. En 30 minutes à température ambiante la conversion du produit de départ est complète et le dérivé **174c** est isolé avec un rendement de 98%.

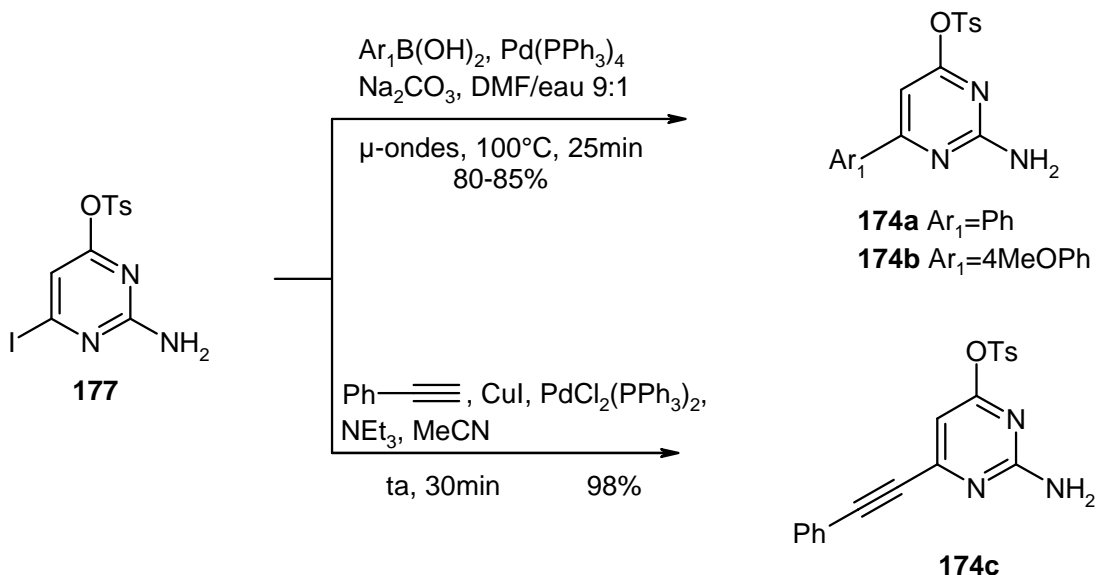


Schéma 49 : Réactions de couplage pallado-catalysées sur l'intermédiaire **177**

Par conséquent le dérivé iodé nous permet d'accéder de façon très propre à un intermédiaire qui va pouvoir être utilisé dans une seconde réaction de couplage pallado-catalysée et ainsi introduire de la diversité au niveau des 2 points de substitution que nous voulions contrôler.

Couplage de type Suzuki sur un aryl-tosylate :

Le dérivé **174a** est engagé dans une réaction de Suzuki en présence d'acide 4-méthoxyphényl boronique pour obtenir, après chauffage micro-onde à 120°C pendant 15 minutes, le composé **179** avec un rendement de 93%.

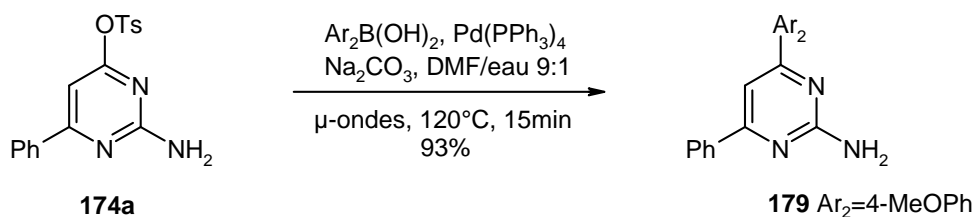
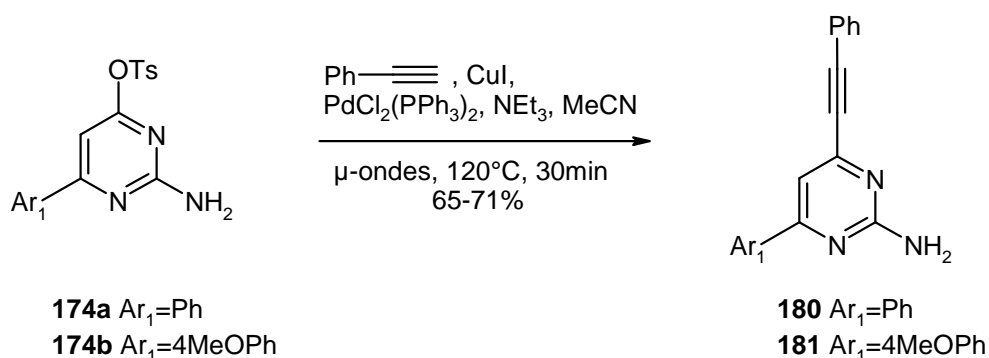


Schéma 50 : Réaction de Suzuki sur le dérivé **174a**

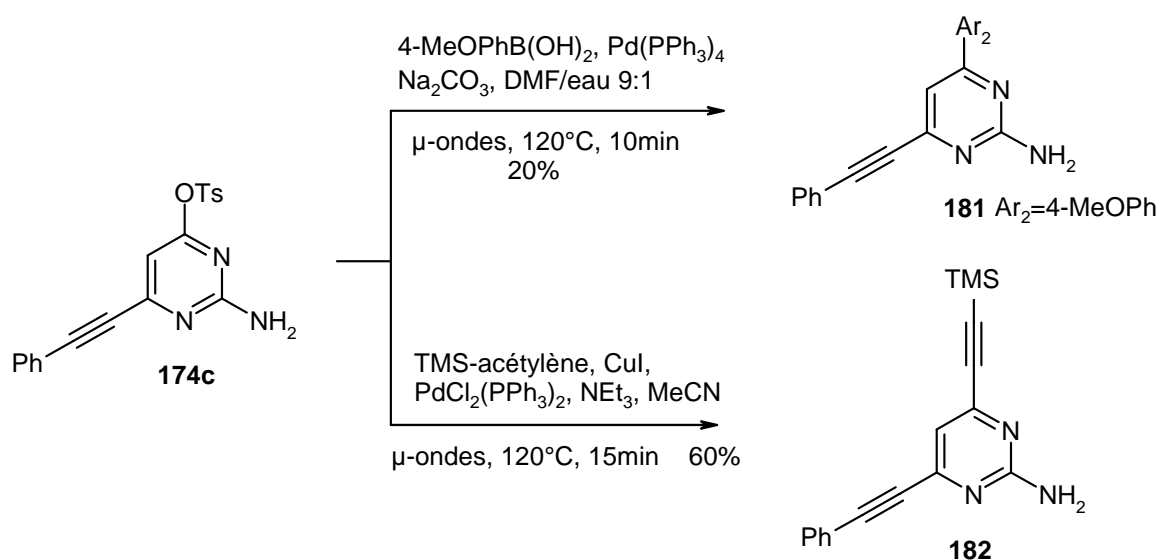
Couplage de type Sonogashira sur un aryl-tosylate :

D'autre part, les dérivés **174a** et **174b** sont engagés dans une réaction de Sonogashira en présence de phényl acétylène qui permet d'obtenir, après chauffage par micro-ondes à 120°C pendant 30 minutes, le composé **180** avec un rendement de 65% et le composé **181** avec un rendement de 71%.

Schéma 51 : Réaction de Sonogashira sur les dérivés **174a** et **174b**

Couplages pallado-catalysés sur l'intermédiaire alcyne-tosylate :

Le composé **174c** est lui aussi engagé dans une réaction de Suzuki en présence d'acide 4-méthoxyphényl boronique pour obtenir, après chauffage micro-onde à 120°C pendant 15 minutes, le composé **181** avec un rendement de 20%.

Schéma 52 : RCPC sur le dérivé **174c**

Le dérivé **174c** est enfin engagé dans une seconde réaction de Sonogashira en présence de TMS-acétylène. Le di-alcyne **182** est obtenu avec un rendement de 60%.

Les rendements plus faibles observés dans le cas du produit **174c** sont probablement dus à la présence de la triple liaison. Une réactivité analogue a été observée sur d'autres systèmes hétérocycliques étudiés au laboratoire comme les pyridazines où seule une hydrogénation de la triple liaison en alcane était à même de palier ce problème.

3.3.4 Conclusions

Dans cette étude, nous avons pu appréhender la réactivité d'un système hétérocyclique particulier : la 2-amino-pyrimidine. Nous avons développé une méthode sélective de *O*-tosylation sur la 2-amino 4-halo pyrimidone. Enfin nous avons pu, par une désymétrisation de la 2-amino pyrimidine, contrôler 2 points de substitutions grâce aux réactions pallado-catalysées.

Ce travail fait l'objet d'une publication soumise prochainement dans *Tetrahedron Letters*.

Enfin ce travail a également initié un programme de recherche au laboratoire pour développer une méthode divergente permettant le contrôle de 3 points de substitution (le nouveau étant la substitution de l'azote exocyclique).

Les perspectives sont une exploration de la réactivité de ce système dans le cadre de réactions d'amination/couplage pallado-catalysés, d'autres réactions pallado-catalysées de type Heck ou encore l'étude de la réactivité de ce système dans la formation d'une imidazo-pyrimidine.

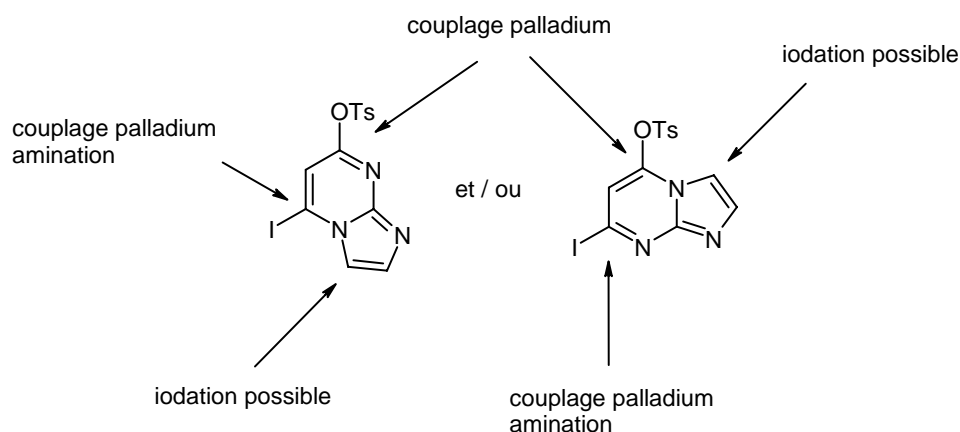


Figure 19 : Perspective d'extension imidazo-pyrimidines correspondantes

3.4 Accès aux 2-amino, 4-aryl THP pyrimidines

3.4.1 Introduction – état de la littérature

Cette sous-famille de THP pyrimidines n'est pas très décrite dans la littérature. Un seul exemple fait état de la synthèse de 2-amino 4-phényl THP [3,4-d] pyrimidine⁴⁰ et deux exemples concernant la synthèse de 2-amino 4-phényl THP [4,3-d] pyrimidine^{33,52} – du même groupe.

Nous ne nous intéresserons qu'aux 2-amino 4-phényl THP [3,4-d] pyrimidines, bien que la méthodologie développée soit en tout point applicable à l'autre sous famille.

La synthèse proposée dans la sous-famille considérée est de type divergente, cependant les rendements obtenus sont faibles. L'analyse rétrosynthétique est de partir du céto-ester **128**, de former la pyrimidone correspondante et d'activer l'amide afin de réaliser des couplages pallado-catalysés.

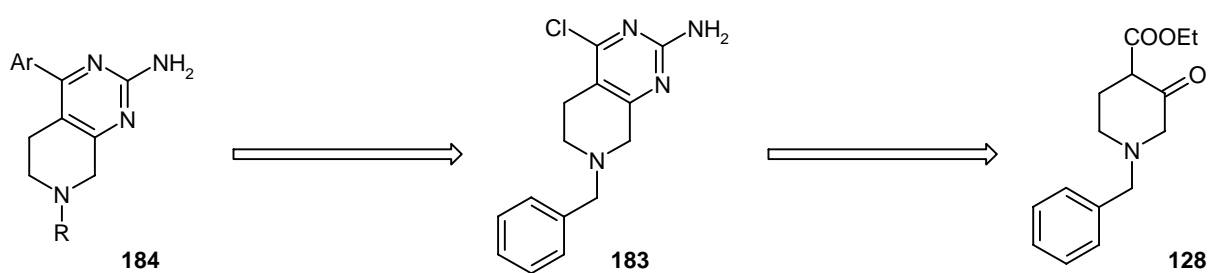


Figure 20 : Rétrosynthèse du dérivé **184**

Dans un premier temps nous avons reproduit le protocole de la littérature puis nous avons optimisé la synthèse du composé **184**, notamment les étapes d'activation et de couplage pallado-catalysés.

3.4.2 Activation de la 2-amino THP pyrimidone

La synthèse de la pyrimidone a été détaillée dans le paragraphe **3.2.1/c.** où le dérivé **139** est obtenu avec un rendement de 89% par condensation de la guanidine sur le céto-ester commercial **128**. De la même manière, le dérivé N-boc **186** est synthétisé en 3 étapes à partir du céto-ester **128** avec un rendement global de 84%.

Le céto-ester **128** est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique, suivie par une protection de l'azote de la pipéridine en présence de di-terbutyl dicarbonate (Boc_2O). Enfin l'hétérocycle est formé par condensation de la guanidine en présence d'éthanolate de sodium.

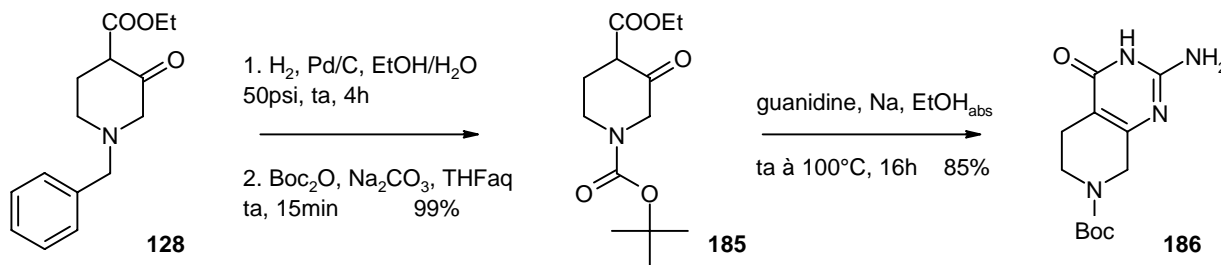


Schéma 52 : Synthèse du dérivé **188**

Nous avons d'abord reproduit le protocole détaillé dans un brevet récent⁴⁰, afin de vérifier les rendements obtenus lors de l'activation de l'amide **139** en présence d'oxychlorure de phosphore. Ainsi nous avons isolé l'iminochlorure avec un rendement de 23% comme réalisé dans le paragraphe 3.2.1 c.. Cet intermédiaire n'est pas stable et se dégrade en quelques heures en présence d'air ambiant.

Le dérivé **186** n'a pas été soumis à ces conditions, car le groupement protecteur de l'amine serait clivé en milieu acide.

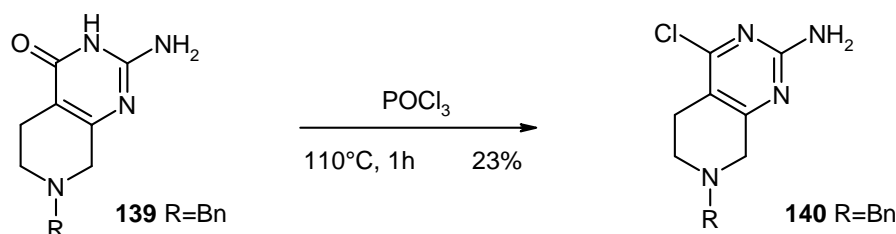
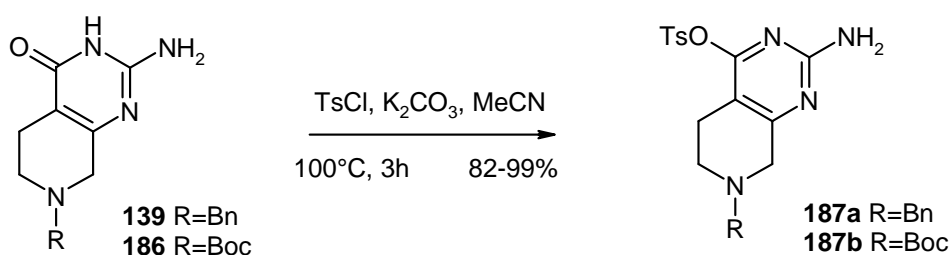


Schéma 53 : Activation de la pyrimidone **139** en présence de POCl_3

Nous avons alors appliqué le protocole mis au point dans le paragraphe 3.3.3/a. où l'amide de la pyrimidone **162** est activé par une *O*-tosylation. En effet les essais de tosylation sur la pyrimidone **139** en présence de chlorure de tosyloyle et de pyridine - ou de triéthylamine - ont mené à un mélange de *N*-, *O*- et *N,O*-tosylation.

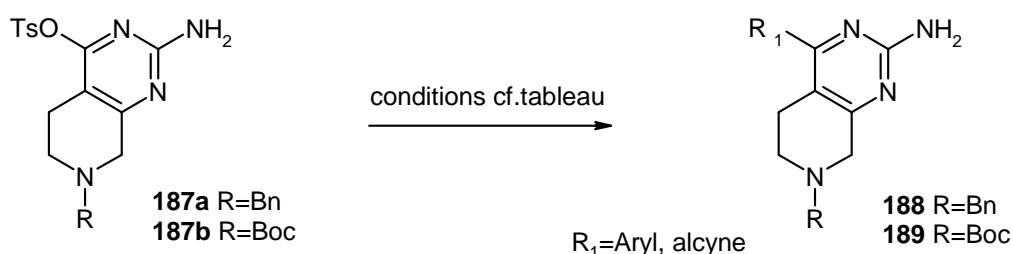
Ainsi nous avons pu obtenir les tosylates **187a** et **187b** avec des rendements respectifs de 82% et de 99%.

Schéma 54 : Réaction de O-tosylation sur les dérivés THP pyrimidone **139** et **186**

Nous avons pu voir que dans ce cas la tosylation est également régiosélective : dans nos conditions opératoires les dérivés formés sont exclusivement *O*-tosylés. De plus cette réaction permet la présence de groupements plus labiles (ici un Boc) qu'un benzyle sur l'azote de la pipéridine.

3.4.3 Réactivité des dérivés *O*-tosylate pyrimidine **187** dans des conditions de Suzuki et Sonogashira

Nous avons soumis les dérivés *O*-tosylés **187a** et **187b** à des réactions de couplage de type Suzuki et Sonogashira.



Entrée	PdD	Conditions (μ -ondes)	Résultat	
			Produit	Rdt %
1	187a	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , DMFaq	188	99
2	187b	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , DMFaq	189a	98
3	187b	4-Cl PhB(OH) ₂ , idem	189b	84
4	187b	4-MeOPhB(OH) ₂ , idem	189c	99
5	187b	3,4-MeOPhB(OH) ₂ , idem	189d	83
6	187b	Ph-acétylène, CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , NEt ₃ , MeCN	189e	78

Tableau 14 : Exemples de couplage de Suzuki et Sonogashira sur les composés **187a** et **187b**

Les réactions de type Suzuki sont conduites dans des conditions aqueuses et sont chauffées par micro-onde. La réaction de Sonogashira est conduite selon des conditions standards et chauffée par micro-ondes.

Sans surprise, les différents produits des réactions pallado-catalysées **188** et **189** sont obtenus avec des bons rendements (78 à 99%).

Ce travail est partie intégrante de la publication sur la synthèse divergente de 2-amino 4,6-diaryl pyrimidine soumise pour *Tetrahedron Letters*.

3.4.4 Conclusions

Grâce à la méthode d'activation développée pour les 2-amino pyrimidines et par le biais de réactions pallado-catalysées, il est à présent possible de construire une chimiothèque autour de ce châssis moléculaire. Bien que ce dernier possède déjà 2 points d'ancrage, il est envisageable d'utiliser la fonction NH₂ de la pyrimidine comme point de substitution par des réactions d'acylation ou de sulfonation ou de Buchwald.

4. Dérivés des THP [1,5] benzodiazépines

4.1 Introduction

La famille des tétrahydropyrido [1,5] benzodiazépines (THP benzodiazépines) est une classe de composés d'origine synthétique que nous considérons ici comme un analogue hétérocyclique, plus éloigné que le cycle pyrimidine, isostère du cycle benzo de la THIQ. Cet hétérocycle à 7 maillons possède à priori 3 points de substitutions : une substitution sur l'azote N¹, une substitution sur l'azote N² et enfin une substitution sur le carbone C⁴ via une activation de la fonction amide. Nous pouvons distinguer deux classes de benzodiazépines : la THP [4,3-e] benzodiazépinone **190** et la THP [3,4-e] benzodiazépinone **191**.

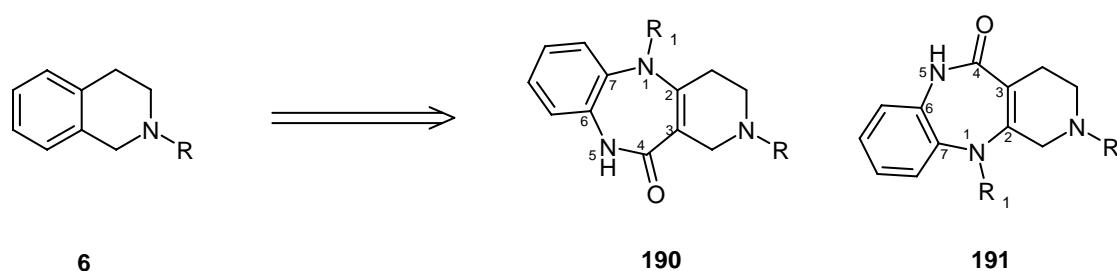


Figure 12 : Analogues hétérocycliques de la THIQ (les THP pyrimidines)

La [4,3-e] THP benzodiazépinone **190** a été décrite pour la première fois en 1959 par Kallischnigg^{53,54} où sa formation est réalisée par condensation de l'orthophénylène diamine sur différents céto-esters commerciaux avec des rendements de 59 à 75%.

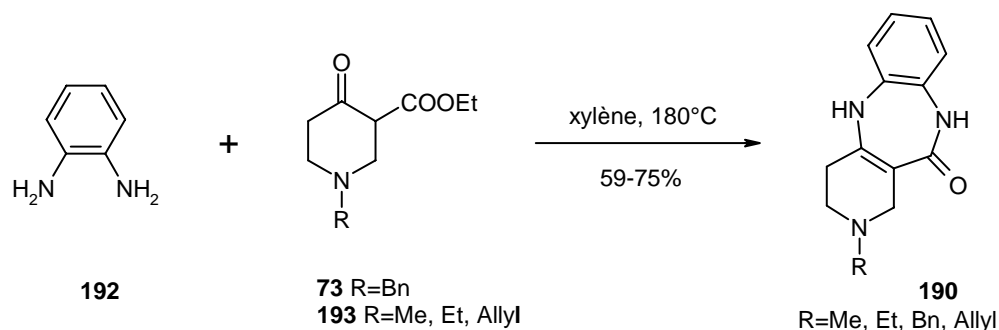


Schéma 55 : Synthèse de la THP benzodiazépinone **190**

D'autres exemples sans l'azote de la pipéridine ont également été publiés utilisant des protocoles analogues⁵⁵. Cependant il n'existe aucun exemple dans la littérature de [3,4-e] THP benzodiazépine **191** isomère du composé **190**.

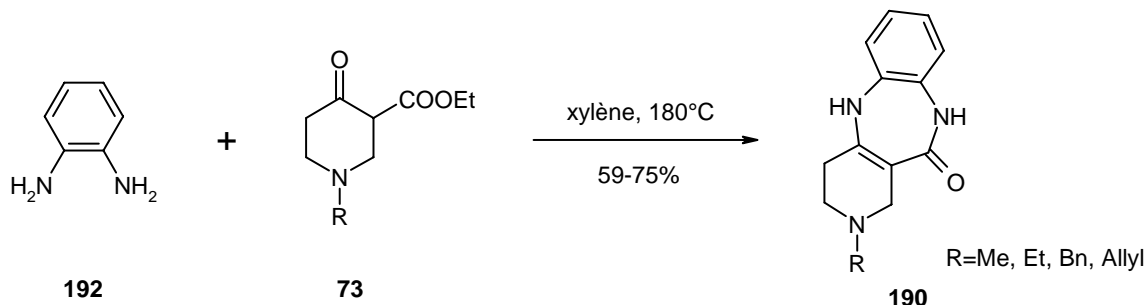


Schéma 56 : Synthèse de la THP benzodiazépinone **190**

D'autres exemples sans l'azote de la pipéridine ont également été publiés utilisant des protocoles analogues⁵⁵.

Enfin lors de nos recherches il est apparu qu'aucune méthodologie n'a été publiée concernant l'activation de la fonction amide et son utilisation dans des réactions d'amination ou dans des réactions pallado-catalysées.

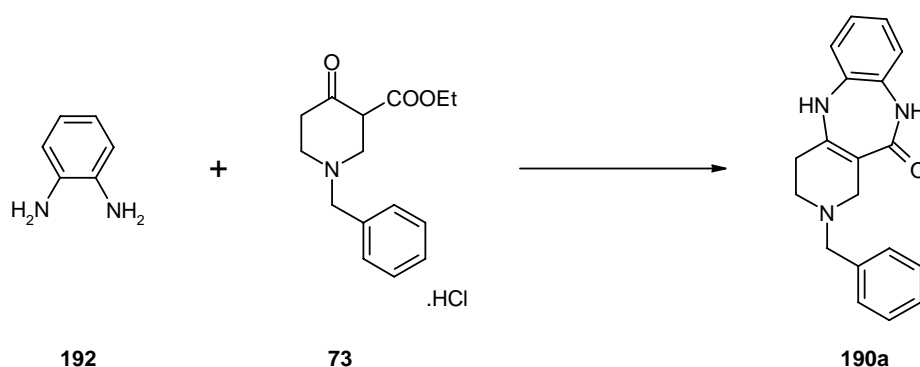
Ainsi, nous avons voulu développer une méthodologie micro-ondes de synthèse des deux isomères de la THP benzodiazépinone puis d'utiliser la fonction amide comme point d'ancrage de substitutions diverses.

4.2 Optimisation de la réaction de condensation par micro-ondes

Bien que la réaction soit décrite par chauffage dans le xylène, il nous était impossible de considérer le même solvant. En effet, le xylène étant un solvant apolaire, il n'absorbe que très peu les ondes générées par l'appareil micro-ondes et ne pourra pas atteindre de hautes températures dans un délai restreint (intérêt principal des micro-ondes). Par conséquent nous avons décidé de remplacer ce solvant par un solvant plus polaire (EtOH, DMF, AcOH ...).

Dans un premier temps nous avons voulu tenter la réaction de cyclocondensation avec les produits commerciaux : l'orthophénylène diamine **192** et le chlorhydrate du composé **73**. Le

premier essai a été réalisé dans l'acide acétique à 150°C pendant 5 minutes. Cependant nous n'avons observé que des produits de dégradation qui n'ont pu être identifiés.



Entrée	Conditions		Résultat %
1	acide acétique	μo, 150°C, 5min	Dg
2	Ethanol absolu	μo, 150°C, 5min	Dg

Dg : dégradation

Tableau 15 : Essais préliminaires de cyclocondensation

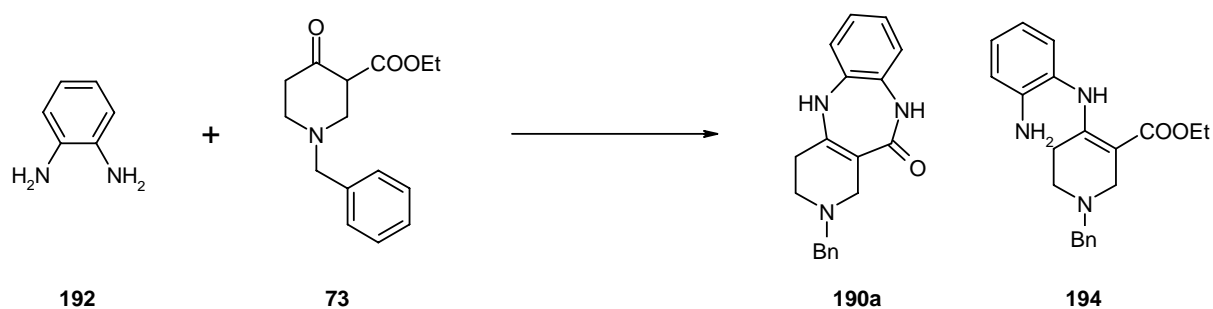
Le second essai a été effectué dans l'éthanol absolu avec le même résultat négatif. Nous avons conclu que la présence d'acide ne permet pas la cyclisation par formation d'un sel d'ammonium.

Nous avons alors réalisé un essai de chauffage classique dans un montage de type Dean-Stark en présence du composé **73** sous forme de base libre, afin de caractériser le produit et évaluer le rendement⁵⁶. Après 3h de réaction dans le toluène anhydre, on observe la formation de nombreux composés dont le produit ouvert **194** et le produit désiré **190a** avec un rendement de l'ordre de 15%.

Le second essai consistait à ajouter dans le milieu réactionnel du carbonate de potassium afin de neutraliser l'équivalent de HCl et de chauffer le mélange dans le DMF anhydre par micro-ondes à 150°C pendant 5 minutes. Nous n'avons observé aucune réaction.

Puis nous avons d'abord extrait le céto-ester **73** (libérer le chlorhydrate) puis engagé dans la réaction de cyclocondensation dans l'éthanol absolu à 150°C pendant 5 minutes. Nous n'avons observé aucune conversion. Cependant la réaction reconduite à 180°C pendant 30 minutes nous a permis d'observer la formation du produit non cyclisé **194** avec une conversion incomplète.

Enfin lorsque la réaction est conduite dans l'acide acétique à température ambiante, on observe après 15 minutes la conversion totale du produit de départ en l'intermédiaire **194**.



Entrée	Conditions		Résultat %
1	toluène	reflux, 3h	190a (15)
2	K ₂ CO ₃ , DMF	μo, 150°C, 5min	/
3	Ethanol absolu	μo, 150°C, 5min	/
4	Ethanol absolu	μo, 180°C, 30min	194 + PdD
5	acide acétique	ta, 15min	194 (80)

Tableau 16 : Essais de cycloaddition sur le céto-ester sous forme de base libre

Après ces résultats peu encourageants, nous avons décidé de revenir au système modèle en considérant le cyclohexan-4-one 3-carboxylate d'éthyle **195**.

Lorsque ce dernier est mis en réaction en présence d'orthophénylène diamine dans le DMF anhydre. Le mélange est chauffé par micro-ondes à 250°C pendant 30 minutes.

Après purification on obtient le dérivé attendu **196** avec un rendement de 44%.

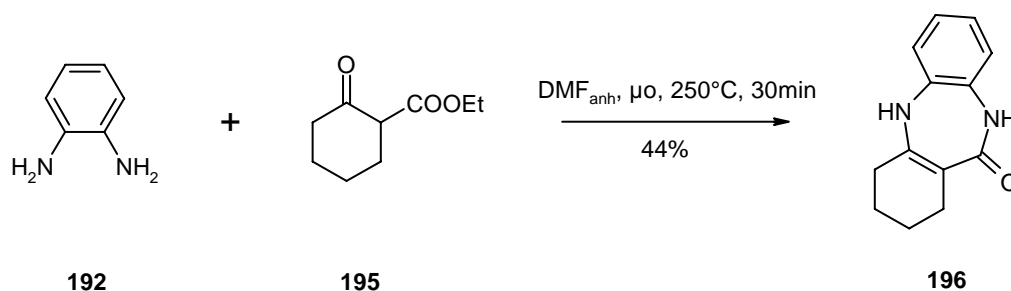


Schéma 57a : Cyclocondensation de l'orthophénylène diamine sur la cyclohexanone

De même nous avons repris le céto-ester **73** et soumis à un chauffage micro-ondes à 180°C pendant 15 minutes. Le dérivé attendu **190a** est obtenu avec un rendement de 54%.

Enfin lorsque la réaction est réalisée en présence de sulfate de sodium (utilisé comme dessicatif) à 180°C pendant 16 minutes, on observe une augmentation du rendement à 69%.

Cet essai montre que l'eau générée joue un rôle sur le rendement final de la réaction.

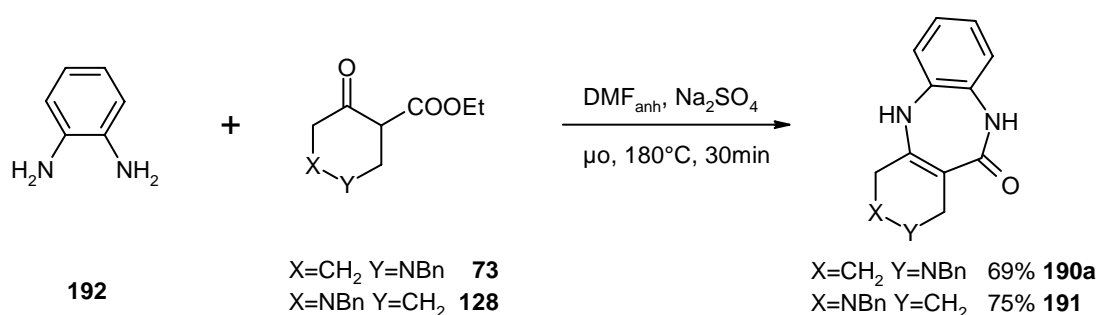


Schéma 57b : Cyclocondensation de l'orthophénylène diamine sur la cyclohexanone

De la même manière, l'isomère [3,4-e] THP benzodiazépnone **191** est obtenu avec un rendement de 75%.

Après quelques tâtonnements il nous a été finalement possible de synthétiser les deux isomères de THP benzodiazépnone selon une méthodologie micro-ondes. En effet cette dernière nous permet d'obtenir les composés **190a** et **191** avec des rendements satisfaisants.

4.3 Utilisation de la fonction amide comme point d'ancrage

4.3.1 Activation de la fonction amide

Comme évoqué plus haut, il n'existe aucune publication ou brevet mentionnant l'utilisation de la fonction amide dans les séries considérées comme point de diversification via une activation (iminochlorure, *O*-tosylate...).

Nous aurions pu utiliser directement la méthodologie développée dans le cadre des THP pyrimidones, soit la formation d'un tosylate par réaction de la fonction amide sur le chlorure de tosyloxy en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile.

Cependant nous voulions auparavant tester la méthode classique d'activation en présence d'oxychlorure de phosphore (POCl_3).

Ainsi, lorsque la [4,3-e] THP benzodiazépinone **190a** est chauffée à 110°C pendant 90 minutes dans de l'oxychlorure de phosphore, nous obtenons très proprement l'iminochlorure **197a** avec un rendement de 65%.

Le rendement moyen peut être expliqué par la présence de produits secondaires qu'il n'a pas été possible d'éliminer lors de la purification de l'étape précédente.

De même l'isomère **197b** est obtenu à partir de la benzodiazépinone **191** avec un rendement de 84%.

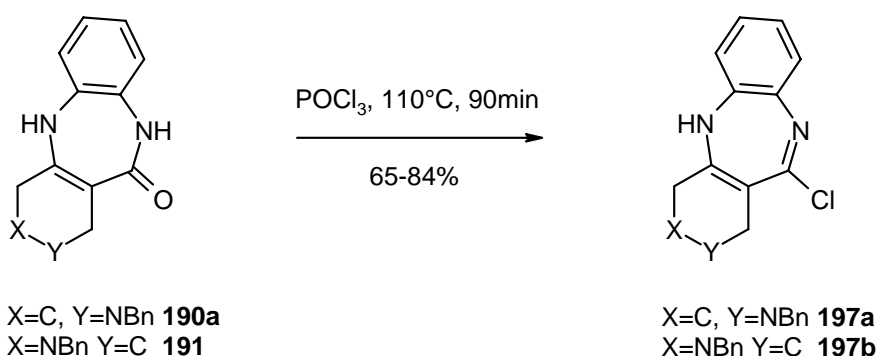


Schéma 58 : Activation de la fonction amide des THP benzodiazépines **190a** et **191**

Il est intéressant de noter que les iminochlorures **197** est stable à température ambiante.

Cependant lorsque cet intermédiaire est laissé plus de 5 heures sous un vide poussé (pompe à palette), on observe une hydrolyse progressive de l'iminochlorure.

4.3.2 Réaction d'amination

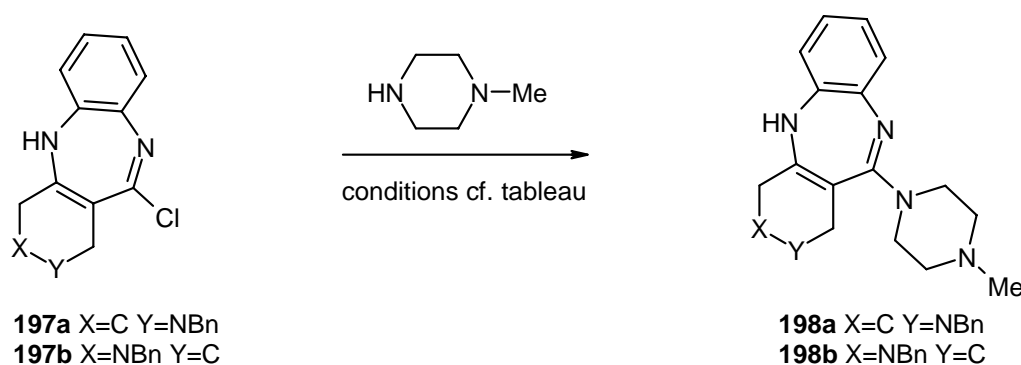
Afin de réaliser une réaction d'amination, nous avons choisi d'utiliser une amine secondaire afin de limiter les possibles réactions secondaires. Nous avons donc considéré la N-méthyl pipérazine comme amine modèle.

Dans un premier temps nous avons traité la THP benzodiazépine **197a** avec un excès de N-méthyl pipérazine dans l'isopropanol en chauffant le mélange par micro-ondes à 180°C pendant 30 minutes. Après purification, nous avons récupéré le composé attendu avec un rendement de 32%. D'autre part nous avons également récupéré 38% de produit de départ.

Nous avons alors voulu réaliser une réaction de Buchwald en utilisant du palladium dibenzylidène acétone (dba) en présence de tri-(*o*-tolyl) phosphine dans le toluène. Le mélange a été chauffé par micro-ondes à 150°C pendant 10 minutes. Le produit de départ a été totalement consommé, cependant la formation de trop nombreux produits a empêché leur caractérisation.

Dans un troisième essai nous avons dissout le composé **197a** dans un minimum de N-méthyl pipérazine, et la solution a été soumise aux micro-ondes à 180°C pendant 90 minutes. Après purification, nous avons pu obtenir le produit désiré **198a** avec un rendement de 82%.

De la même manière l'isomère **198b** est obtenu avec un rendement de 57%.



Entrée	Substrat	Conditions		Rendement %
1	197a	isopropanol	μo, 180°C, 30min	32
2	197a	Pd ₂ (dba) ₃ , P(O-tolyl) ₃ , tBuOK, toluène	μo, 150°C, 10min	Dg
3	197a	sans solvant	μo, 180°C, 90min	82
5	197b	sans solvant	μo, 180°C, 90min	57

Tableau 17 : Réaction d'amination de **197a** et **197b**

Bien que d'autres méthodes plus douces auraient pu être expérimentées, il a été décidé de suspendre nos investigations sur cette série de composés.

4.3.3 Réaction pallado-catalysée de Suzuki

Afin de vérifier la réactivité de l'iminochlorure dans des réactions de type pallado-catalysées, nous avons décidé d'engager les iminochlorures **197a** et **197b** dans une réaction de Suzuki. Le protocole utilisé est un protocole en milieu aqueux qui va nous permettre de vérifier d'une part la formation du dérivé phényle attendu et d'autre part la stabilité de l'intermédiaire chloré en présence d'eau.

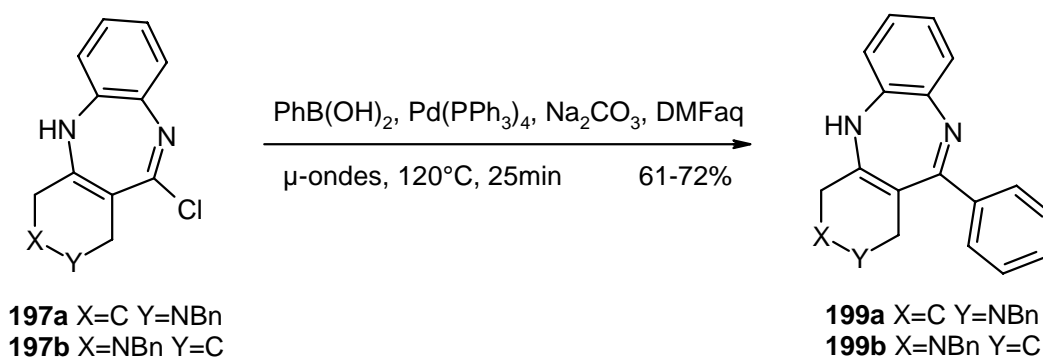


Schéma 59 : Réaction de Suzuki sur les intermédiaires **197a** et **197b**

La réaction de Suzuki est conduite en présence d'acide phényl boronique, de palladium tétrakis et de carbonate de sodium dans le DMF aqueux. Le mélange est porté à 120°C pendant 25 minutes par micro-ondes. Après purification on obtient les composés **199a** et **199b** avec un rendement de 72 et 61% respectivement.

A la vue des rendements corrects obtenus, nous n'avons pas jugé nécessaire d'optimiser les conditions de la réaction de Suzuki.

4.4 Conclusions

Nous avons développé avec succès une méthodologie divergente de synthèse de deux nouvelles sous-familles de THP benzodiazépines, soit par réaction d'amination, soit par réaction de Suzuki. D'autres réactions pallado-catalysées telles que la réaction de Sonogashira sont envisagées, mais n'ont pas été réalisées à ce jour.

5. Analyse et discussion des propriétés physico-chimiques des THP azines

5.1 Analyse des systèmes THP azinones (pyrazolones, benzodiazépines)

Dans cette partie, nous nous proposons d'étudier la corrélation entre les propriétés physico-chimiques de différents systèmes et leur réactivité expérimentale. Nous considérerons ici la THP pyrazolone et la THP benzodiazépnone.

La N-benzyl THP pyrazolone **74** (Figure 13) est une molécule qui est obtenue en une étape par condensation de l'hydrazine hydrate sur le céto-ester commercial.

Une simulation de son état de protonation (Chemsketch) en fonction du pH montre que le premier azote à être déprotoné serait l'azote de l'amide avec un pKa de 6.93. Cependant la réactivité du système apparaît totalement différente.

En effet, les données de la littérature sur des systèmes comportant une pyrazolone montrent que la substitution par alkylation ou acylation est réalisée sur l'autre azote^{57,58} permettant de conclure que le NH d'énamide est le plus acide et alkylé en présence d'une base.

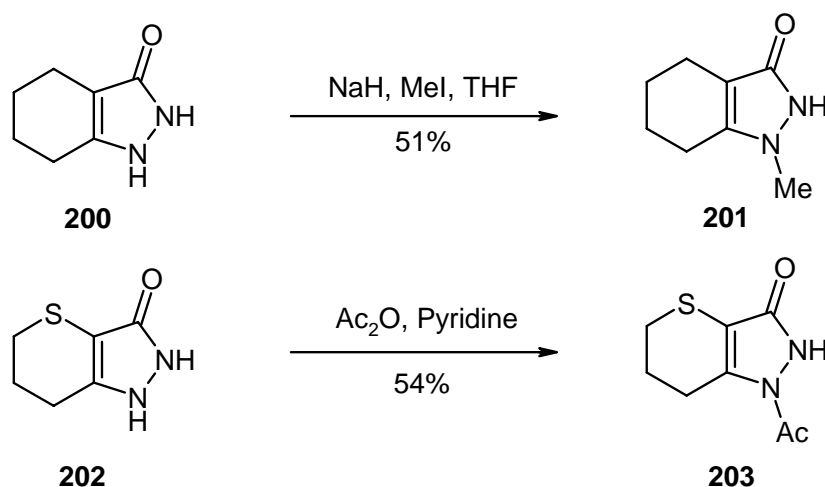


Schéma 60 : Exemple d'alkylation et d'acylation sur un cycle pyrazolone isolé (Litt.)

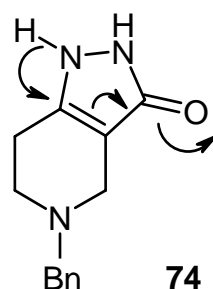


Figure 13 : Courant électronique majoritaire tel qu'observé expérimentalement

La N-benzyl THP benzodiazépinone **190a** est une molécule qui est obtenue en une étape par condensation de l'*o*-phénylène diamine sur le céto-ester commercial (cf. 4.2 p.87).

Une simulation de son état de protonation (Chemsketch) en fonction du pH montre que le premier azote à être déprotoné est l'azote de l'amide avec un pKa de 10.98.

Nous avons testé la réactivité du système en faisant réagir la benzodiazépinone sur le chlorure de benzyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Après analyse du spectre carbone 13 et par comparaison avec les spectres ^{13}C théoriques illustrant les différentes possibilités d'alkylation (N-alkylation et O-alkylation), Annexe 2, nous avons conclu que l'acylation survient sur l'azote de l'amide.

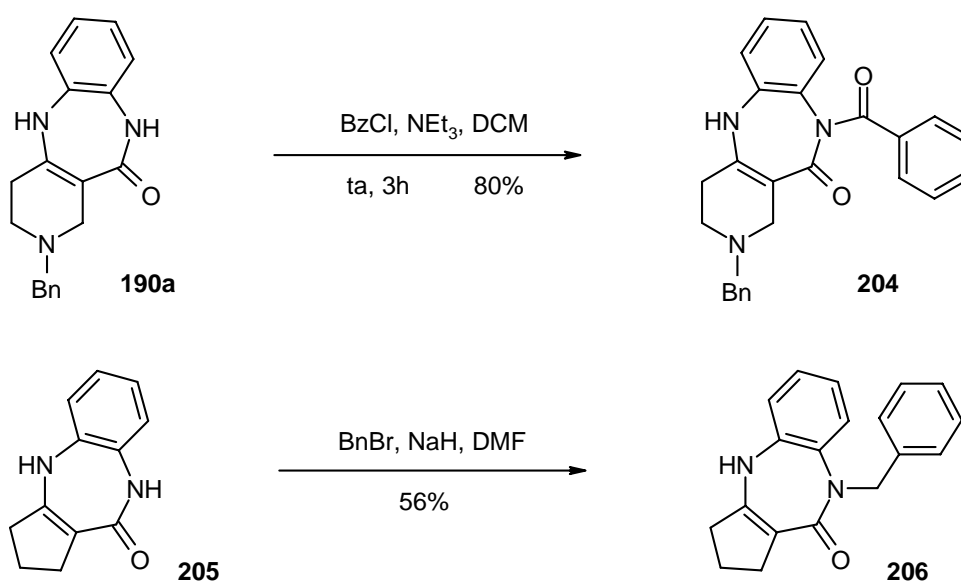


Schéma 61 : Acylation de **190a** (travaux personnels) et benzylation d'une benzodiazépinone (Litt.)

D'autre part, un exemple de la littérature montre une réactivité qui corrèle parfaitement la réactivité observée⁵⁹.

Par conséquent, dans le cas de la benzodiazépinone, on observe que la réactivité est plus proche d'un amide que d'un amide par vinylogie. Ces résultats sont probablement une combinaison de 2 effets : la tension du cycle à 7, qui implique que le NH ne résonne plus. On retrouve alors une fonction amide dite classique. D'autre part le NH est plus basique que précédemment (non délocalisé) et est fortement encombré impliquant une impossibilité de N-substitution.

Cette réactivité est confirmée par le comportement des deux systèmes en présence d'oxychlorure de phosphore à chaud. En effet, dans les 2 cas on observe la formation de

l'iminochlorure. Cependant, dans le cas de la pyrazolone, on observe une instabilité qui conduit à l'hydrolyse rapide de cet intermédiaire.

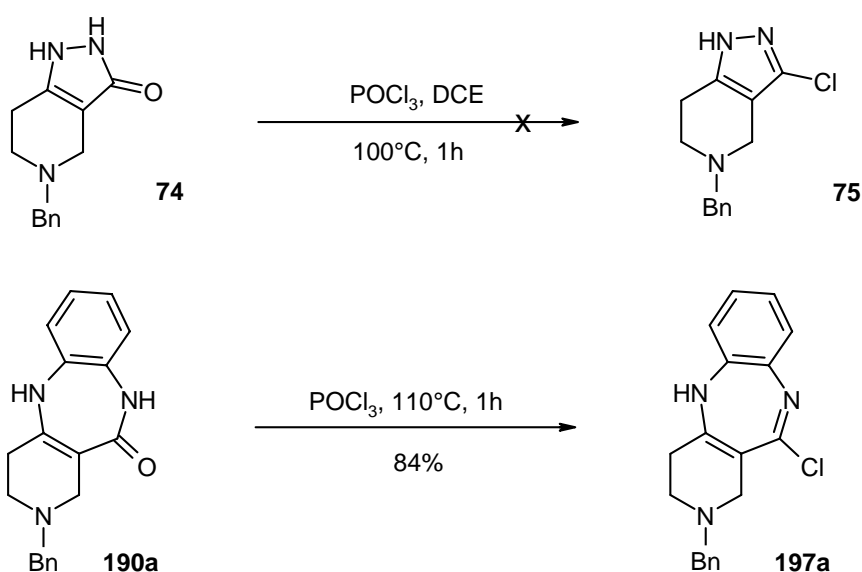


Schéma 62 : Formation d'iminochlorures en présence de POCl_3

5.2 Analyse des systèmes THP azines (pyrazoles, diazépines, benzodiazépines)

Afin de confirmer nos observations concernant la réactivité différente des 2 systèmes, nous avons considéré à présent le 3-phényl THP pyrazole et la 11-phényl THP benzodiazépine. Une simulation des pKa (14.39 et 17.04 respectivement) de déprotonation des NH montre des valeurs relativement proches, laissant croire à une réactivité similaire.

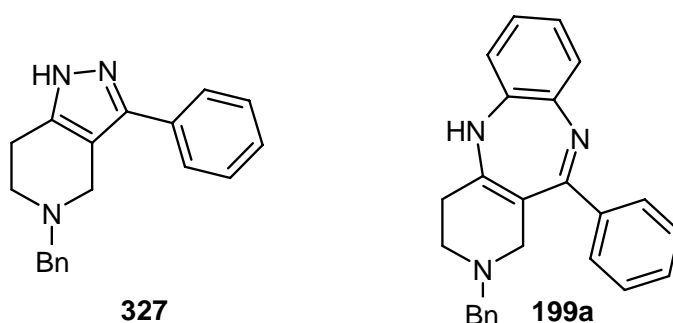


Figure 14 : THP pyrazole et phényl THP benzodiazépine

Cependant le déplacement chimique du proton porté par l'azote non substitué est de 9.40 dans le cas du pyrazole et de 6.05 dans le cas de la benzodiazépine, soit des valeurs très différentes.

Lorsque les deux systèmes sont soumis à une réaction d'alkylation en présence d'hydrure de sodium et d'iodure de méthyle ou de bromure de benzyle, on observe la formation du produit attendu dans le cas du THP pyrazole et aucune réaction dans le cas de la THP benzodiazépine.

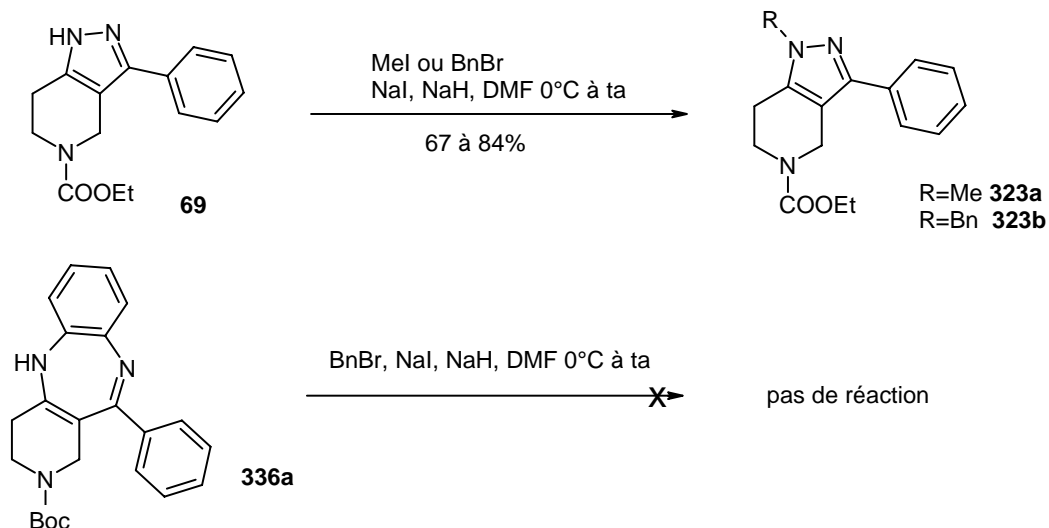


Schéma 63 : Réaction d'alkylation des THP pyrazole et THP benzodiazépine

Ainsi la différence de déplacement chimique pourrait rendre compte de la différence de réactivité : un proton plus déblindé serait plus facilement arraché, alors qu'un proton plus blindé serait plus difficile à arracher.

Une étude du spectre ^{13}C de la THP benzodiazépine comparé aux spectres ^{13}C simulés des deux isomères possibles de la THP benzodiazépine montre une corrélation beaucoup plus proche de la forme **II** (Annexe 2). Ainsi, l'encombrement stérique montre qu'il est bien impossible de le substituer.

Ainsi ces données sont également en accord avec le commentaire précédent à propos des THP benzodiazépinones.

5.3 Conclusion

Nous avons montré que les propriétés physico-chimiques (pKa, déplacement chimique) peuvent permettre d'appréhender la réactivité de certains systèmes. Toutefois, comme nous l'avons observé dans le cas de la THP pyrazolone la simulation du pKa ne tient pas forcément compte des courants électroniques au sein d'une molécule et ne remplace pas l'expérimentation

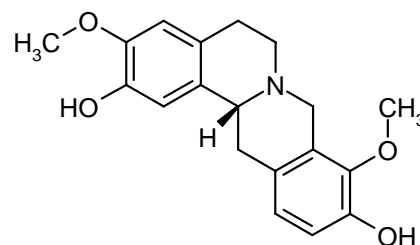
2^{ème} partie : Intérêts pharmacologiques des THP azines

1. Dérivés séco de la Stépholidine

1.1 Introduction

La *l*-Stépholidine (**207**) est un composé qui a été isolé de *Stephania Longipes* H.S.Lo., une plante connue dans la pharmacopée chinoise.

Ses propriétés reconnues sont des effets analgésiques, faiblement sédatifs et antispasmodiques mais surtout une activité très marquée au niveau du système nerveux central due à son affinité particulière pour les récepteurs dopaminergiques⁶⁰.



l - Stepholidine

Les essais cliniques ont montré une quasi-absence d'effets secondaires hormis un effet vasodilatateur induit par l'inhibition des récepteurs noradrénergiques α_1 (pKi=5.6).

1.2 Analyse pharmacochimique

Nous avons décidé de réaliser la synthèse et l'évaluation de dérivés dits « séco » de la Stépholidine afin d'évaluer leur activité résiduelle et préciser l'affinité de la Stépholidine et de ses dérivés. Afin de faciliter l'accès aux dérivés, nous avons considéré le mélange racémique de la Stépholidine.

Ainsi nous avons considéré la Stépholidine que nous avons découpée comme suit :

De manière schématique, nous avons réalisé un découpage du cycle B nous amenant à une tétrahydroisoquinoline portant un benzyle substitué en position 1 du cycle pipéridine.

Nous nommerons ce dérivé le « **séco 1** » ou **1-benzyl THIQ**.

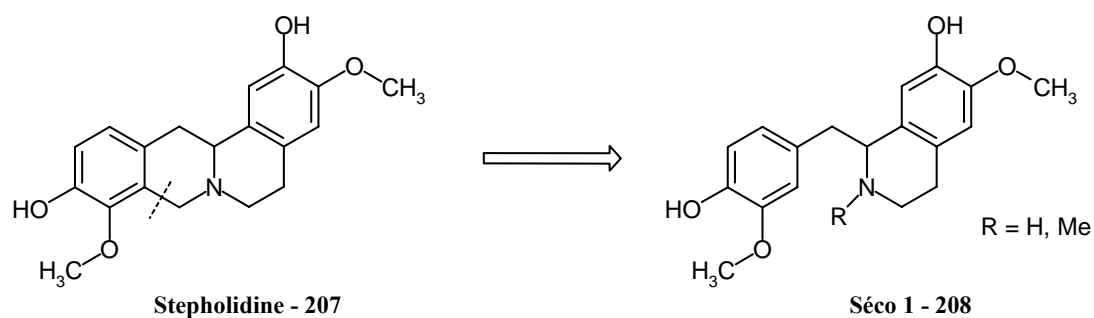


Figure 16 : Design du composé séco 1 - la 1-benzyl THIQ

D'autre part, un découpage du cycle C nous amène à une tétrahydroisoquinoline portant un aromatique substitué en position 3 du cycle pipéridinique. Nous nommerons ce dérivé le « séco 2 » ou 3-aryl THIQ.

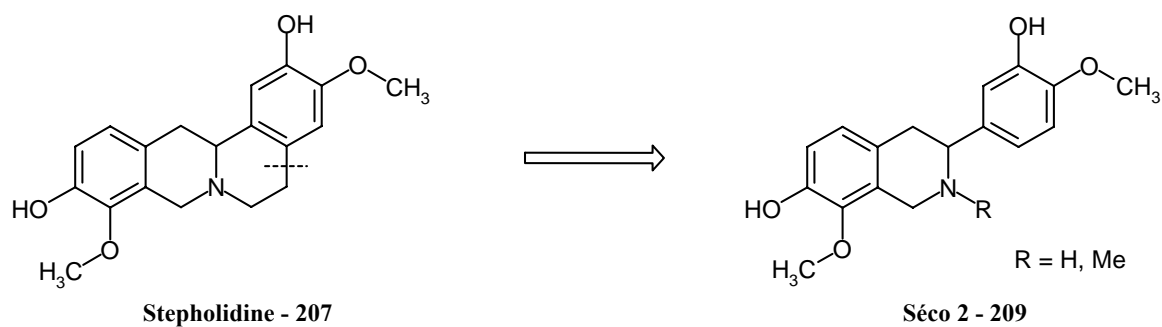
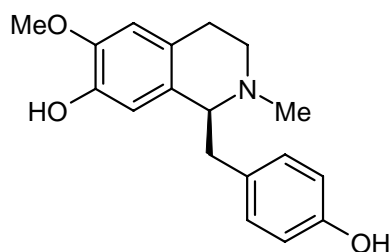


Figure 17 : Design du composé séco 2 – la 3-aryl THIQ

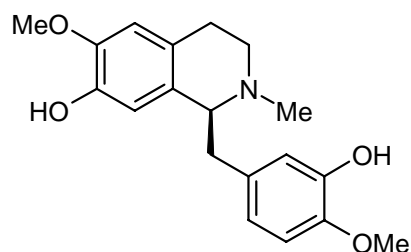
1.3 Synthèse du 1-benzyl tétrahydroisoquinoline (1-benzyl THIQ)

Le dérivé séco 1 de la Stépholidine est déjà connu de la pharmacognosie, car il fut isolé de *Papaver Orientalis*, ou pavot d'orient, et est connue sous le nom d'**Orientaline**. Il fait parti de la famille des 1-benzyl THIQ dont d'autres représentants sont par exemple la Réticuline ou la Coclaurine.

Nous avons choisi de synthétiser ce dérivé en appliquant à notre objectif une partie de la synthèse de la Thébaine⁶¹ (cf. Annexe 3).



Coclaurine - 210



Réticuline - 211

Figure 18 : exemples de 1-benzyl THIQ naturelles

1.3.1 Analyse rétrosynthétique

L'Orientaline **208** est obtenue par cyclisation de l'intermédiaire amide **215** en présence d'oxychlorure de phosphore. L'amide est lui-même obtenu par couplage peptidique entre l'acide carboxylique **214** et la phénéthylamine **213**. Enfin les deux synthons sont produits à partir du même produit commercial **212**.

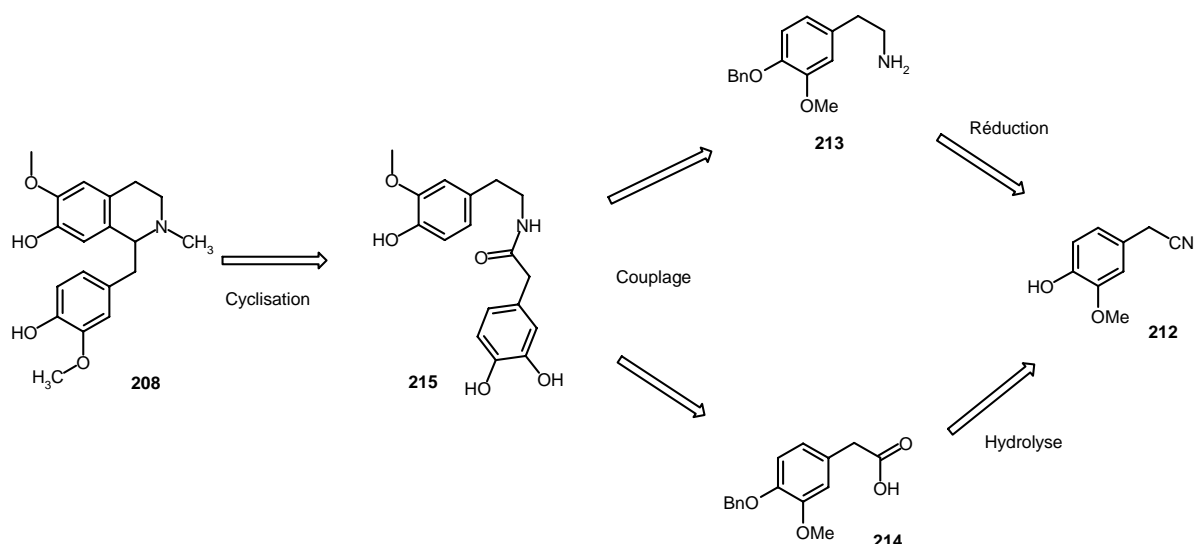


Figure 19 : Analyse rétrosynthétique de l'Orientaline

1.3.2 Synthèse des dérivés 213 et 214

La première étape consiste à protéger le phénol par un groupement qui sera présent tout au long de la synthèse. J'ai choisi d'utiliser le benzyle comme groupement permettant de travailler en milieu basique fort tout en étant résistant à un milieu acide faible.

Cette protection a été réalisée en présence de bromure de benzyle, de carbonate de potassium dans l'acétone à 70°C pendant 3 heures avec un rendement quantitatif.

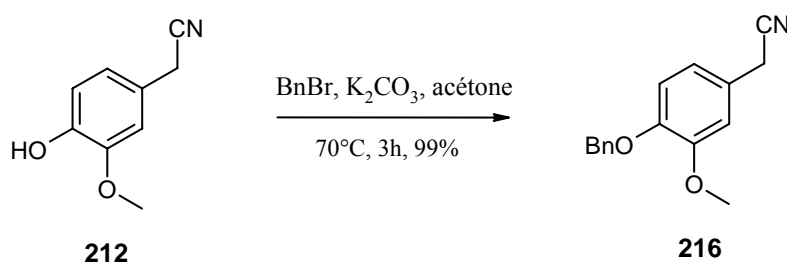


Schéma 64 : Protection du phénol

Il est à noter que l'utilisation du DMF comme solvant aurait permis une réaction aussi efficace (avec un temps de réaction plus court) tout en évitant l'utilisation d'un bain d'huile.

La deuxième étape consiste à réduire le groupement nitrile en amine primaire. Nous avons réalisé des essais préliminaires en prenant comme système modèle le 3,4-diméthoxyphénylacétonitrile 217. Pour des raisons de facilité de mise en œuvre, nous avons voulu éviter

l'utilisation de l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) en cherchant des méthodes plus douces. Ainsi nous avons d'abord essayé une méthode utilisant une solution de borane dans le THF ⁶². Cependant, malgré 18h de réaction à 90°C, la conversion n'était pas totale.

Ainsi nous nous sommes tournés vers une autre méthode utilisant une association de chlorure de cobalt avec du borohydrure de sodium dans le méthanol ⁶¹. Cette dernière nous permis d'obtenir le composé attendu avec un rendement de 85% en seulement 2h de réaction à température ambiante.

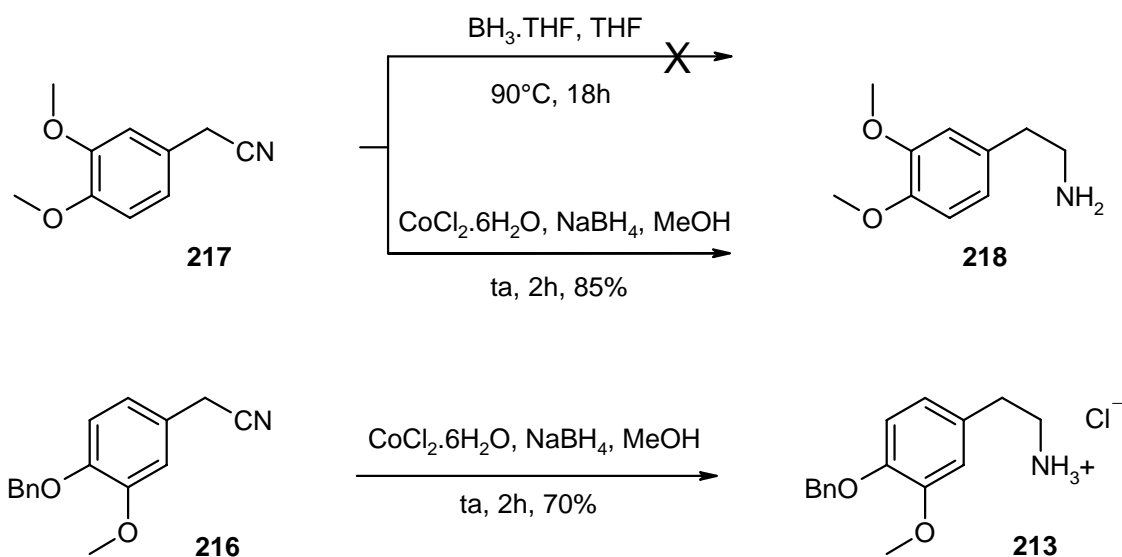


Schéma 65 : Essais de réduction sur un système modèle et application au dérivé 216

Par conséquent, nous avons appliqué cette méthode au nitrile 216, ce qui nous a permis d'obtenir la phényéthylamine 213 avec un rendement de 70%.

Il a été possible de réaliser la synthèse du synthon 214 en partant du même intermédiaire phénylacétonitrile 216, qu'il a suffi d'hydrolyser en milieu basique aqueux ⁶³. L'acide carboxylique 214 est obtenu avec un rendement quantitatif.

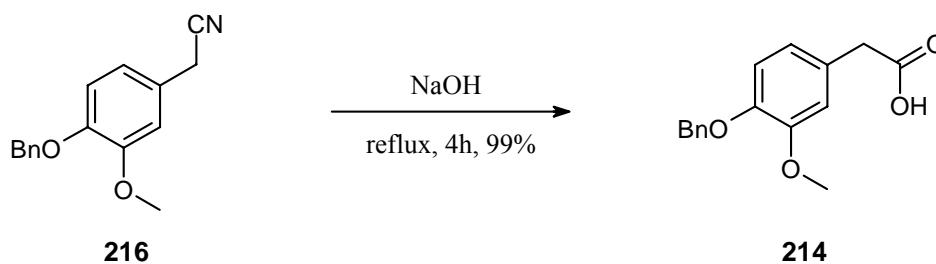


Schéma 66 : Hydrolyse de la fonction nitrile

1.3.3 Synthèse de l'Orientaline et de la Nororientaline

La première étape consiste à réaliser un couplage entre la phénéthylamine **213** et l'acide carboxylique **214**. Plutôt que d'utiliser la méthode utilisée classiquement, à savoir le chauffage à reflux dans le toluène⁶¹, nous avons décidé d'une réaction plus douce empruntée aux méthodes utilisées en chimie peptidique impliquant l'utilisation d'un agent d'activation de l'acide carboxylique. Il existe une gamme très large d'activateurs (DCC, EDC, EDCI/DMAP, HOBt/DCC...), nous avons décidé d'utiliser le HBTU (O-Benzotriazole-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyl-uronium-hexafluoro-phosphate).

L'acide carboxylique **214** est activé par ajout de HBTU et de diisopropylamine dans le milieu réactionnel, puis une fois la solution devenue jaune intense (après 10 à 15 minutes), on ajoute l'amine **213**. Nous obtenons ainsi l'amide **215** avec un rendement de 81% (schéma x+4).

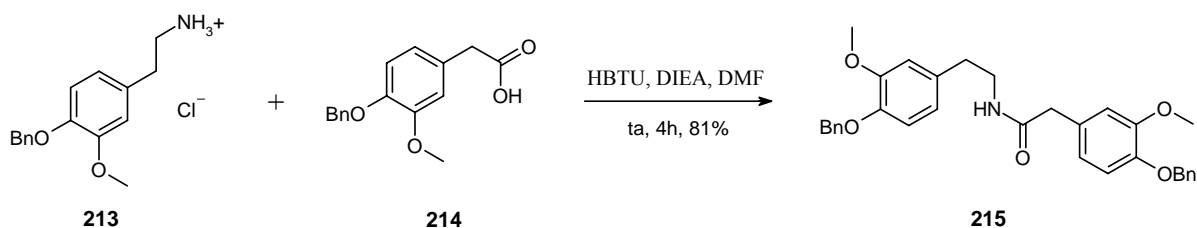


Schéma 67 : Couplage peptidique des précurseurs **213** et **214**

Afin de réaliser la cyclisation, nous avons mis en réaction l'intermédiaire **215** obtenu précédemment avec de l'oxychlorure de phosphore dans du toluène anhydre. Alors que la réaction de référence⁶¹ recommandait de réaliser un chauffage à reflux (via un bain d'huile préchauffé) pendant 10 minutes suivies d'un refroidissement rapide, il nous a paru opportun d'utiliser pour cette réaction la technologie micro-ondes.

De ce fait, nous avons d'abord effectué la réaction de cyclisation sur petite quantité (0.1mmol), nous permettant d'obtenir l'imine **220a** avec un rendement de 89%.

Il est à noter que la réaction sur 1 mmole nous a fourni le produit désiré avec un rendement plus faible, soit 68%. D'après une analyse des courbes de chauffage des deux réactions, que l'appareil micro-onde a mis quatre fois plus de temps à atteindre la température de consigne (120°C), ce qui pourrait expliquer le rendement.

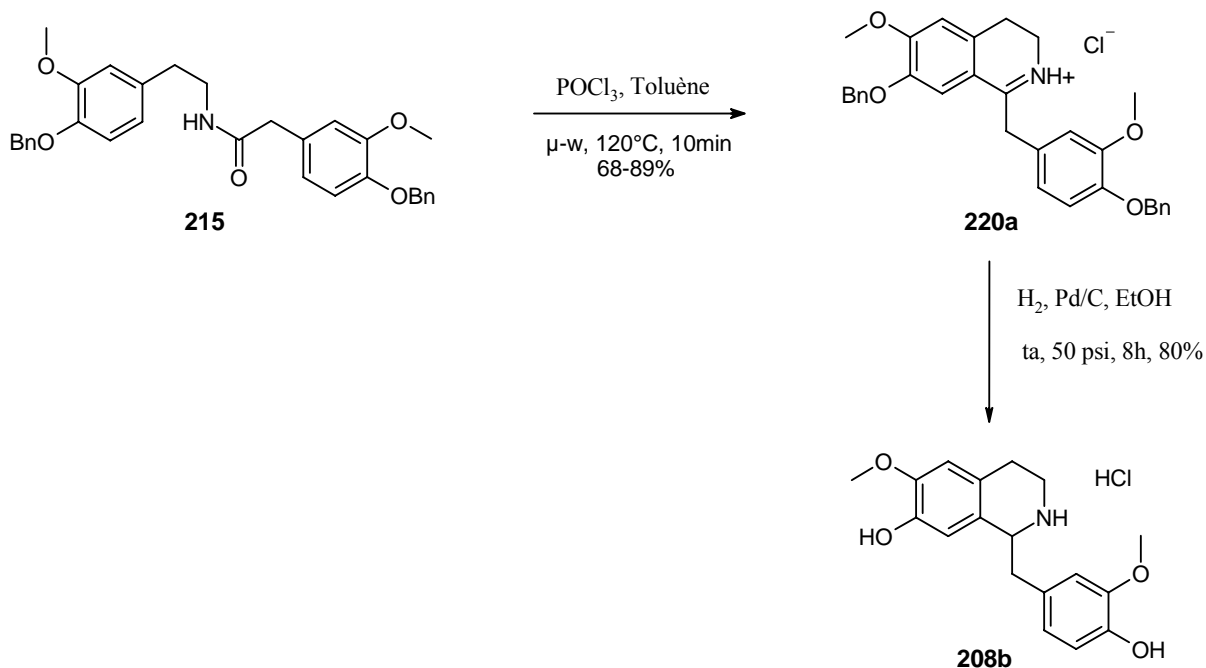


Schéma 68 : Synthèse de la Nororientaline **208b**

La Nororientaline est obtenue avec un rendement de 80% par hydrogénation de l'imine **220a** en présence de palladium sur charbon dans l'éthanol.

L'Orientaline **208a** est obtenue en deux étapes à partir de l'intermédiaire **220a**.

La méthylation de l'imine a été réalisée en présence d'hydroxyde de potassium et d'iodure de méthyle dans du méthanol distillé à reflux pendant 3h. On obtient alors l'iodure de méthyliminium **220b** avec un rendement de 89%.

Cependant, tous les essais de réduction one-pot par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon des protections benzyle et de l'imine n'ont pas abouti. Nous n'avons observé aucune réaction. D'autre part, des travaux rapportés dans la littérature⁶⁴ suggéraient d'éviter l'utilisation d'oxyde de platine comme métal réducteur dans une réaction d'hydrogénation catalytique, qui serait à l'origine de la formation d'une THIQ dont les benzyloxy (groupements protecteurs) seraient hydrogénés en cyclohexanes correspondant. Par conséquent, nous avons suivi un protocole détaillé dans la publication que nous avons pris pour référence dans cette synthèse⁶¹ où l'imine est d'abord réduite par un excès de borohydrure de sodium dans le méthanol (96%), puis les phénols déprotégés par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon.

On obtient l'Orientaline **208a** avec un rendement sur deux étapes de seulement 42%.

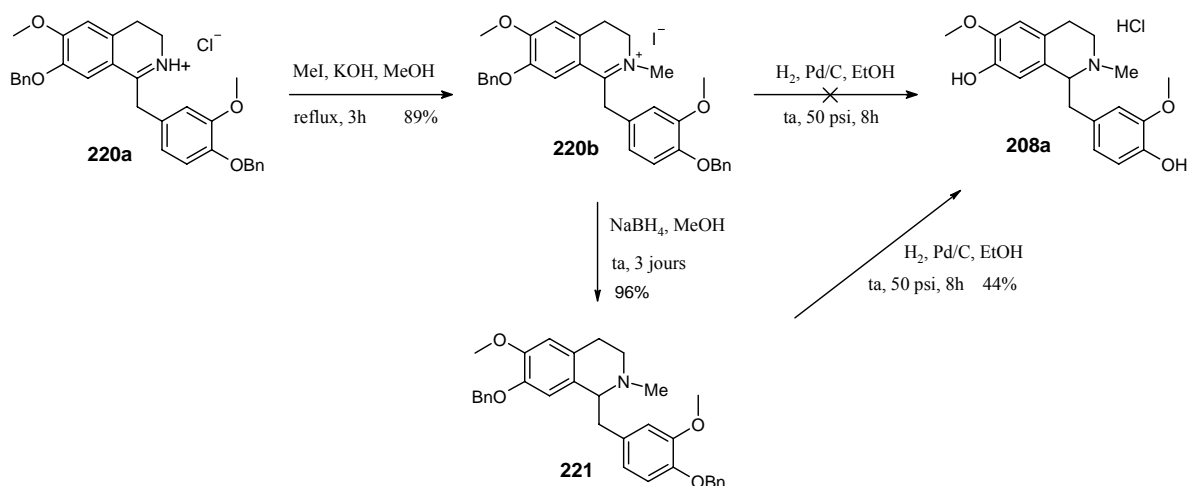


Schéma 69 : Synthèse de l'Orientaline

1.4 Synthèse de la 3-aryl tétrahydroisoquinoline (3-aryl THIQ)

1.4.1 Introduction

Les 3-aryl THIQ sont connues dans la littérature depuis les années 1950 comme faisant partie de la famille des protoberbérines. Ce sont des intermédiaires clés faisant partie du cycle de biosynthèse des berbérines, grande famille d'alcaloïdes, présents dans de nombreuses espèces de plantes. De nombreuses synthèses et hémisynthèses ont été élaborées ces 50 dernières années. Il est actuellement possible de synthétiser de tels composés soit en mélange racémique, soit de synthétiser les dérivés énantiomériquement purs.

1.4.2 Passage par une phénéthylimine

La première méthode considérée consiste à faire réagir un dérivé d'arylmagnésien ou aryllithien sur un dérivé phénylacétonitrile **222**, puis d'effectuer une réduction par LAH afin de récupérer une phénéthylamine **223** possédant un aryle en position 2 (cf. réaction A) ^{65,66}. Il ne restera alors qu'à cycliser cet intermédiaire **224** via une réaction de Pictet-Spengler en présence de formaldéhyde aqueux (cf. réaction B) ⁶⁷.

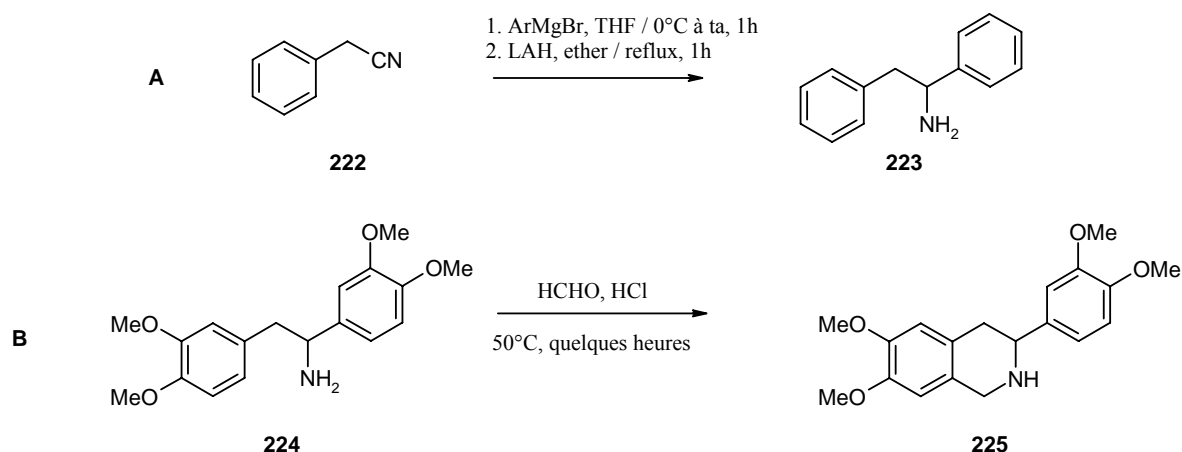


Schéma 70 : Etapes principales de la synthèse de 3-aryl THIQ via l'utilisation d'un Grignard (Litt.)

Nous avons donc essayé cette méthode en utilisant un système modèle : le 3,4-diméthoxyphénylacétonitrile **226**. Bien que la première étape se déroule de manière très propre, il ne nous a pas été possible de récupérer la phénéthylamine **228**. En effet, un ajout direct de LAH dans le milieu réactionnel porté à reflux pendant 3h mène à une dégradation sans produit majoritaire. Un ajout de LAH dans une solution d'imine **227** dans l'éther diéthylique après un traitement rapide de la réaction d'addition (bicarbonate de sodium/glace, extraction acétate d'éthyle, séchage sur sulfate de sodium) ne change pas la distribution des produits formés. Enfin une réduction directe ou après traitement via l'utilisation de borohydrure de sodium dans le méthanol s'est également soldé par un échec.

L'imine après traitement est instable à l'humidité de l'air et à l'eau pour progressivement en la deoxybenzoïne **229** correspondante après seulement quelques heures à température ambiante.

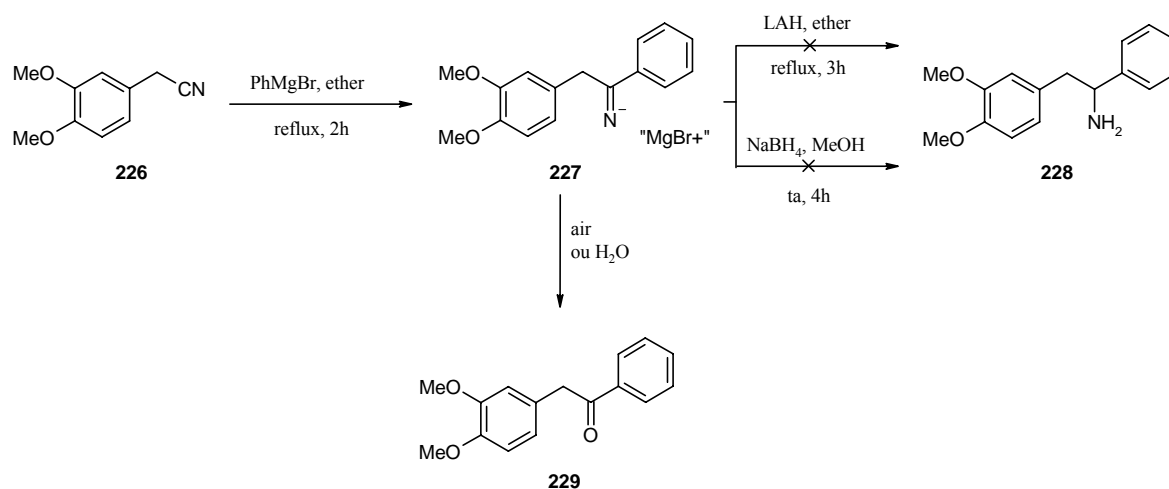


Schéma 71 : Essais préliminaire pour la synthèse de 2-aryl phénéthylamines

1.4.3 Synthèse impliquant un dérivé de phénylglycine

Une autre méthode, permettant notamment l'accès aux dérivés énantiomériquement purs, consiste à utiliser un dérivé de phénylglycine **230**. La fonction carboxylique de l'acide aminé est d'abord réduite en alcool **231**, puis le deuxième aromatique est couplé via une amination réductrice donnant le dérivé **232**. L'amine secondaire est méthylée afin d'éviter des problèmes lors de la cyclisation. L'alcool primaire **233** est ensuite oxydé via une réaction de Swern, puis la THIQ est formée par cyclisation en milieu acide, menant à l'intermédiaire **234**. La dernière étape consiste à réaliser une réduction de l'alcool secondaire résiduel du dérivé **234** afin d'obtenir la 3-aryl THIQ désirée **235**.^{68,69}

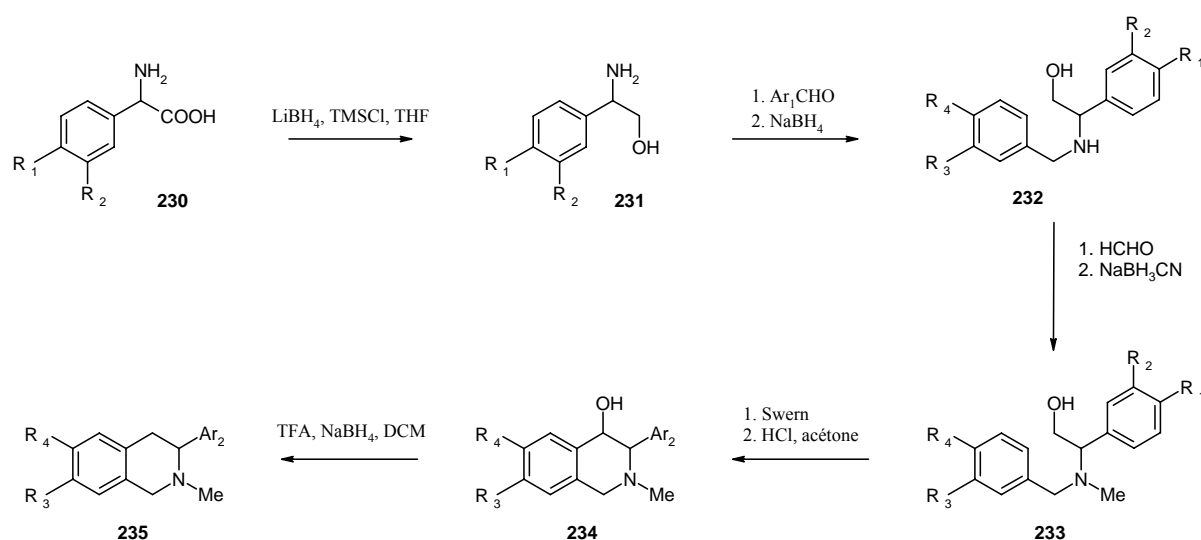


Schéma 72 : Synthèse d'un 3-aryl THIQ en utilisant un dérivé de phénylglycine (Litt.)

Il était cependant nécessaire de synthétiser les dérivés de phénylglycine car les dérivés nous intéressant ne sont pas disponibles commercialement. Les composés **239** s'avèrent accessibles en une étape via la réaction de Petasis. Il s'agit d'une réaction impliquant un acide boronique **236**, une amine primaire ou secondaire **237** et, dans le cas qui nous intéresse, l'acide glyoxylique **238**. La réaction se produit généralement à température ambiante dans du dichlorométhane. Un exemple récent décrit même cette réaction avec des anilines, peu nucléophiles, en utilisant la technologie micro-ondes dans un mélange acétonitrile/DMF⁷⁰.

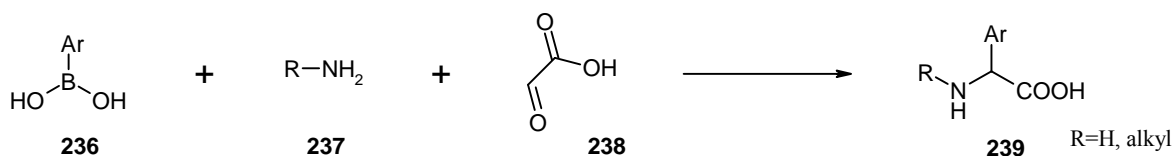


Schéma 73 : Réaction de Petasis (litt.)

Cette voie de synthèse paraît intéressante par son apparente simplicité de mise en œuvre. De plus, des travaux récents montrent la possibilité de synthétiser des arylglycines comportant une amine primaire^{71,72}. Cependant nous n'avons pu réaliser les essais nécessaires pour évaluer le potentiel de cette voie de synthèse.

1.4.4 Synthèse impliquant un tosyliminium

Cette synthèse fait intervenir une THIQ particulière comportant un amidal **240** où l'azote est tosylé. La réaction clé fait intervenir ce dérivé, du trifluoroborate et un aromatique comportant des substituants hydroxy protégés **242**⁷³. Le composé **240** est en réalité un tosyliminium caché **241** activé par la présence d'un acide de Lewis, qui réagit en présence d'un nucléophile (par exemple **242**). Une revue exhaustive a été réalisée sur ce type de réaction⁷⁴.

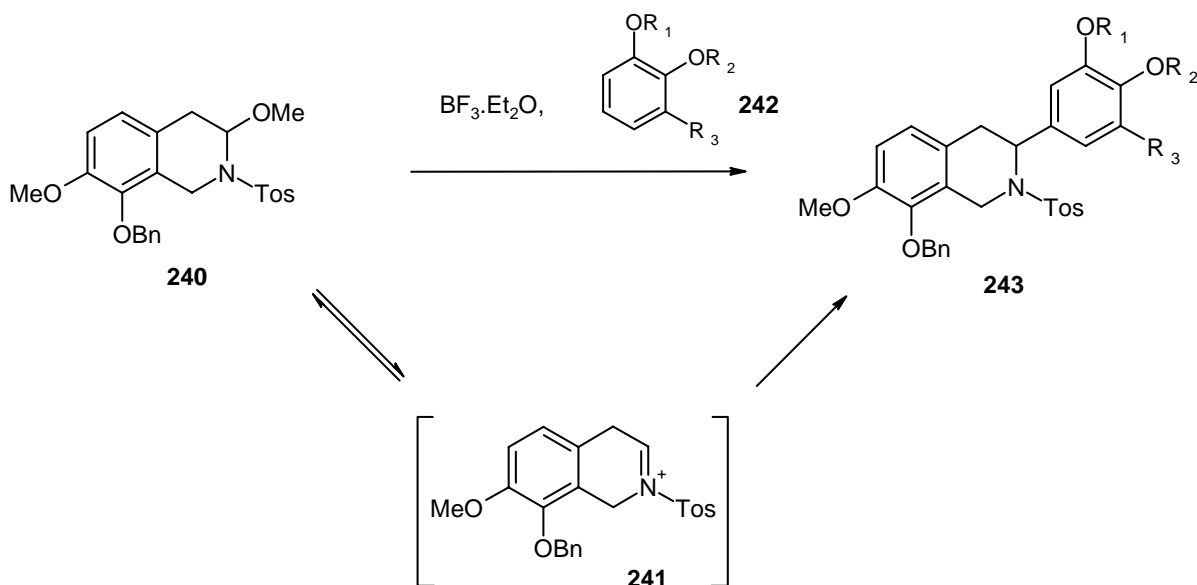


Schéma 74 : Réaction impliquant un tosyliminium (litt.)

Bien que cette synthèse apparaisse courte et accessible, cette méthode de synthèse n'a pas été choisie en raison de la difficulté d'obtenir le produit de départ correctement substitué. Nous

avons cependant conservé le principe d'une THIQ déjà formée et fonctionnalisée pour élaborer une synthèse divergente de 3-aryle THIQ (cf. 1.4.5 ci-dessous).

1.4.5 *Elaboration d'une méthode divergente de synthèse des 3-aryl THIQ (Travaux personnels)*

Comme introduit précédemment, nous avons décidé d'élaborer une stratégie de synthèse de type divergente permettant un accès rapide à une petite série de 3-aryl THIQ possédant une grande variété de substituants sur l'aromatique en position 3. Ainsi nous avons voulu combiner deux idées : la première consistant à utiliser une THIQ déjà formée et fonctionnalisée correctement en position 3 (**244**), la deuxième consistant à utiliser comme réaction clé une réaction de Suzuki. Cette stratégie peut être schématisée comme suit :

Ainsi en partant d'une tétrahydroisoquinolin-3-one **244**, l'amide est protégée par un groupement Boc (tert-butyl carbamate) puis la position 3 est activée par formation du triflate correspondant **245** par analogie avec la publication que nous avons pris pour référence, utilisant un lactame activé par un triflate **247**⁷⁵. L'intermédiaire obtenu est alors utilisé dans une réaction de type Suzuki puis la dihydroisoquinoline est réduite en présence de borohydrure de sodium afin de récupérer la 3-aryl THIQ N-protégée **246**.

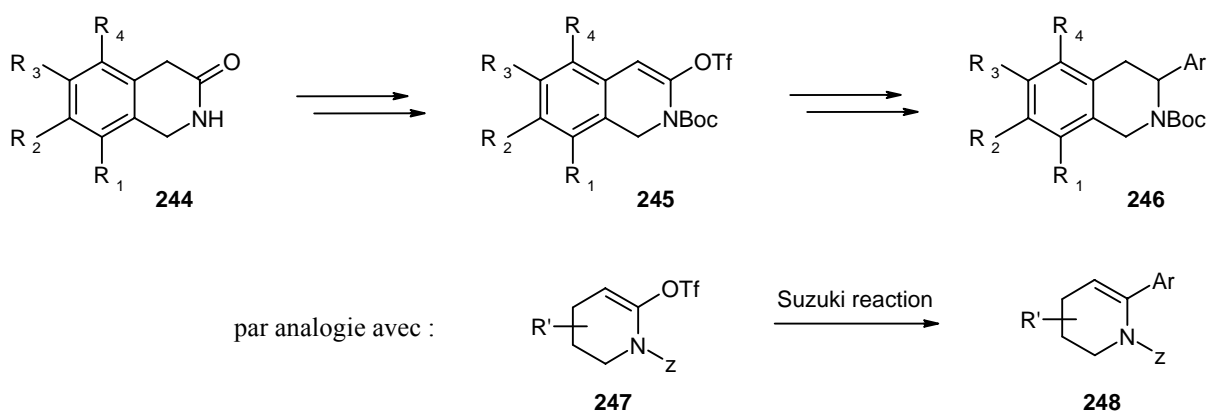


Schéma 75 : Stratégie de synthèse divergente

La première étape clé consiste à synthétiser la tétrahydroisoquinolin-3-one. Nous avons d'abord choisi d'utiliser comme système modèle 3,4-diméthoxy-phénylacétonitrile **217** que nous avons engagé dans une réaction one-pot réalisant l'hydrolyse partielle du groupement nitrile et la fermeture du cycle lactame⁷⁶.

Suivant le protocole décrit dans la publication que nous avons pris pour référence, nous avons réalisé un essai en utilisant de l'acide phosphorique 99%, cependant ce dernier n'a pas donné de résultats concluants, car formant de nombreux produits secondaires correspondants probablement à tous les intermédiaires décrits dans la publication. Un temps de chauffe plus long n'a pourtant pas mené à une amélioration de la distribution des produits formés au cours de la réaction.

Nous avons alors décidé de réaliser un autre essai en utilisant de l'acide phosphorique 85%. Nous avons fait deux essais en parallèle : l'un en chauffant le mélange par bain d'huile à 160°C pendant 1 heure (conditions **A**), soit de chauffer le mélange par micro-onde à 180°C pendant 15 minutes (conditions **B**).

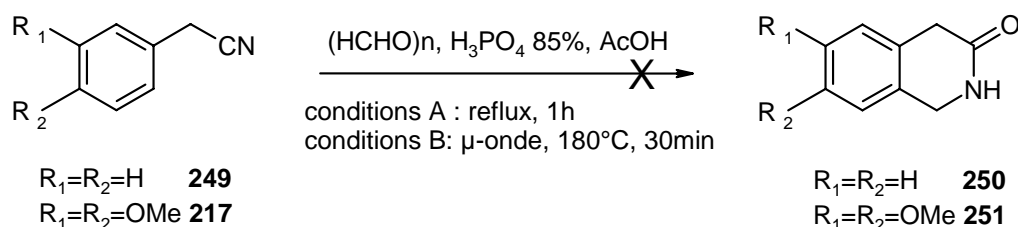


Schéma 76 : Essais pour la synthèse de THIQ-3-one

Ces essais n'ont pas donné de résultats plus encourageants que précédemment.

Nous avons également essayé de synthétiser la THIQ-3-one en utilisant un protocole décrit pour la cyclisation d'une phénéthylamine N-mésylée en THIQ⁷⁷. Cette réaction one-pot était potentiellement réalisable car appuyée par une autre publication qui décrivait l'hydrolyse partielle de nitrile en acétamides en présence de trifluoroborate dans l'acide acétique⁷⁸.

Le substrat **217** a été mis en présence de diméthoxyméthane (DMM) et de trifluoroborate dans le dichlorométhane. Après 1h de réaction à température ambiante, nous avons pu observer la conversion totale et propre du produit de départ. Cependant les analyse RMN ont montré que le produit formé n'était pas le produit attendu mais que nous avons formé le dimère du phénylacétonitrile avec un rendement de 92%.

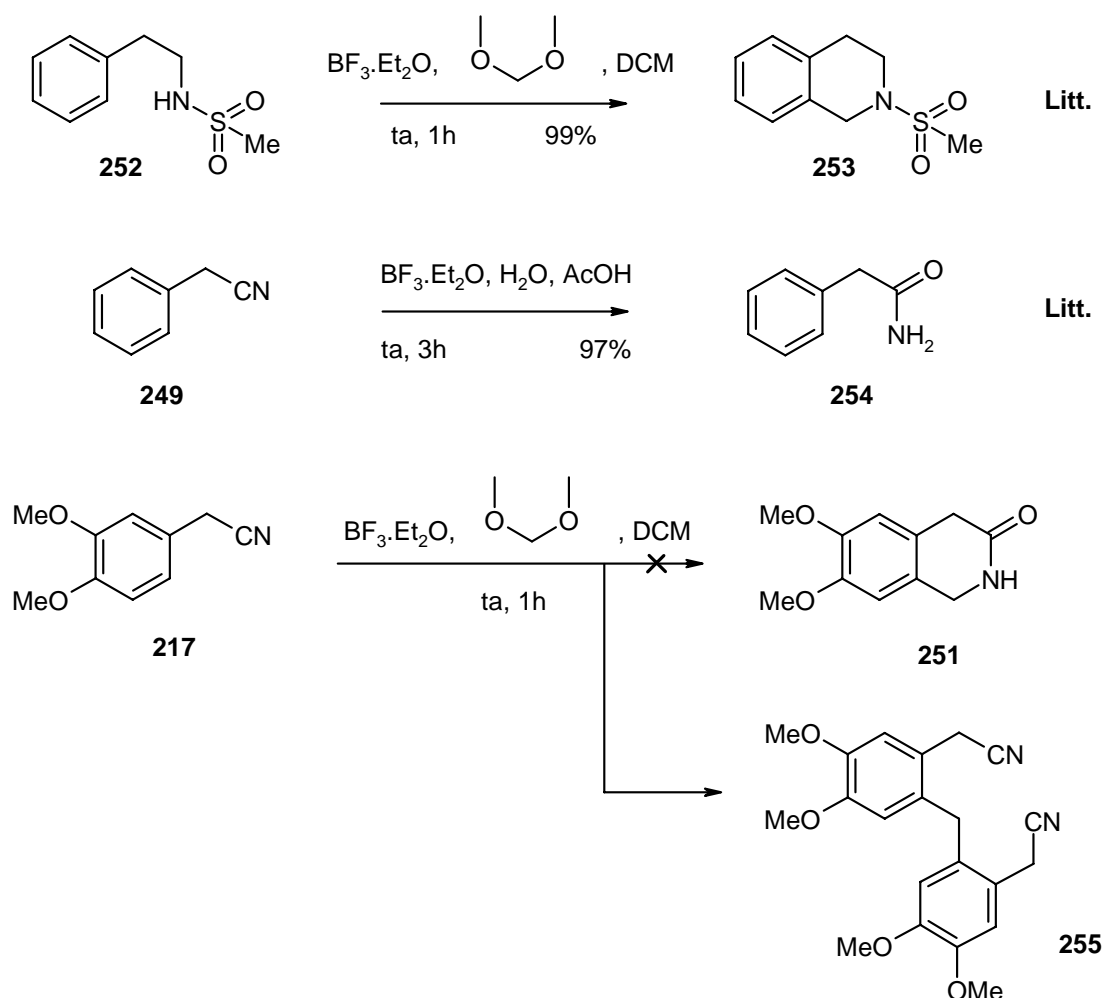


Schéma 77 : Synthèse du dimère phénylacétonitrile

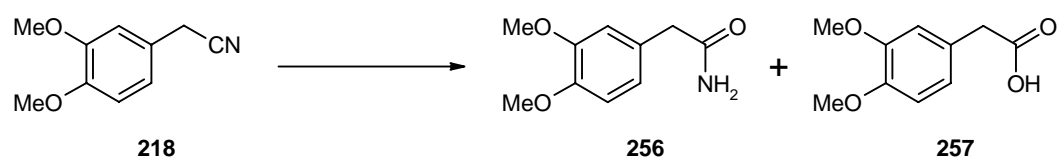
Nous avons alors décidé de synthétiser la THIQ-3-one en deux temps : d'abord une hydrolyse partielle du nitrile en acétamide **256**, nous permettant ainsi d'isoler l'intermédiaire et le caractériser, puis la cyclisation proprement dite.

Afin d'obtenir l'acétamide, nous avons essayé plusieurs conditions résumées dans le **tableau 18** ci-dessous.

La première condition utilisée a été l'hydrolyse du nitrile **217** dans de l'acide chlorhydrique concentré à température ambiante pendant 3h⁷⁹. On récupère le produit désiré **256** avec 59% de rendement. Nous avons alors recherché des méthodes alternatives plus douces, à même de permettre la protection d'un phénol par un benzyle éther.

Nous avons alors tenté l'hydrolyse en utilisant du chlorure de triméthylsilyle dans l'eau⁸⁰ (**entrée 2**). Après 16h de réaction à température ambiante et traitement de la réaction, on observe une conversion de 50%. Par conséquent, nous avons réalisé un autre essai en ajoutant

du toluène comme cosolvant (**entrée 3**), afin d'éviter le problème de solubilité. Cela n'a pas permis l'augmentation de la conversion.



Entrée	conditions	Résultat %		
		256	257	
1	HCl concentré	ta, 3h	59	ND
2	TMSCl (2.0eq), H ₂ O	0°C → ta, 16h	50% de conversion	
3	TMSCl (2.0eq), H ₂ O, Toluène	0°C → ta, 16h	50% de conversion	
4	KOH, ^t BuOH	80°C, 4h	42	55
5	TMSOK, Toluène	Reflux, 2h	45	ND
6	BF ₃ .Et ₂ O (3.5eq), H ₂ O (1.2eq) / MeOH	ta, 4h	Pas de réaction	
7	BF ₃ .Et ₂ O (6.0eq), H ₂ O (3.0eq) / AcOH	ta	Pas de réaction	
8	BF ₃ .Et ₂ O (6.0eq), H ₂ O (3.0eq) / AcOH	110°C, 3h	67	ND

ND : non déterminé

Tableau 18 : Essais d'hydrolyse partielle du nitrile en acétamide

Une troisième condition testée a été l'hydrolyse du nitrile en présence de tert-butanolate de potassium dans le tert-butanol (**entrée 4**)⁸¹. On obtient le produit désiré avec un rendement modeste de 42%. Le deuxième produit formé étant l'acide carboxylique correspondant **257**.

Après d'autres recherches bibliographiques, nous avons décidé de tester une méthode analogue à celle utilisée pour la synthèse des benzamidines à partir de benzonitriles⁴² (cf. 3.2.2.b. partie 1).

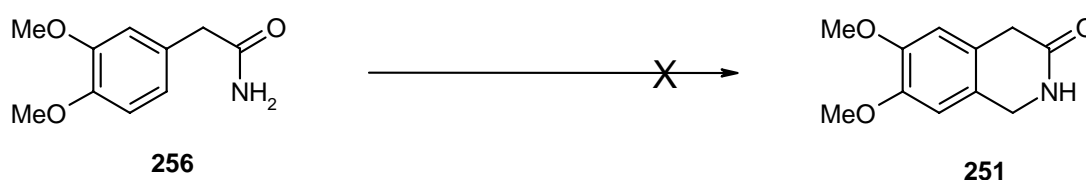
Il s'agit de remplacer le lithium hexaméthylsilylazane (LiHMDS) par du triméthylsilylanolate de potassium (TMSOK)⁸². Nous avons donc réalisé cet essai en utilisant 2.0eq de TMSOK à reflux dans le toluène (séché sur sodium) pendant 2h. On obtient le produit désiré avec un rendement de 45% bien que la conversion soit complète et propre. On notera que le rendement de la littérature à partir de la phénylacétonitrile **249** est de 69%.

Suivant un autre protocole, nous avons réalisé une réaction d'hydrolyse en présence de trifluoroborate et 1.2 équivalents d'eau distillée. Nous avons d'abord remplacé l'acide acétique par du méthanol pour faciliter le traitement après la réaction (**entrée 6**). Cependant nous n'avons observé aucune réaction. Nous avons donc reproduit le protocole comme il était décrit, mais sans plus de succès (**entrée 7**). Finalement nous avons décidé de chauffer le mélange réactionnel de l'entrée 5 à 110°C pendant 3h (**entrée 8**), nous permettant d'obtenir le produit **256** avec un rendement de 67%.

Ayant finalement réussi à synthétiser l'intermédiaire **256**, nous nous sommes intéressés à la deuxième étape, qui consiste à réaliser sa cyclisation. Nous avons essayé plusieurs conditions qui sont reportées dans le **tableau 19** ci-dessous.

En premier lieu, nous avons réitéré l'expérience menée précédemment avec du diméthoxyméthane en présence de trifluoroborate dans le dichlorométhane mais cette fois avec l'acétamide (**entrée 1**). Cependant, nous n'avons observé aucune réaction cette fois.

Puis nous avons tenté une réaction de Pictet-Spengler classique en présence de formaldéhyde aqueux et d'acide formique à 70°C pendant 3h (**entrée 2**), sans plus de succès que la formation de nombreux intermédiaire de synthèse.



Entrée	conditions		Résultat
1	DMM, BF ₃ .Et ₂ O, DCM	ta, 6h	Pas de réaction
2	HCHO _{aq} , HCOOH	70°C, 3h	Aucun produit majoritaire
3	(HCHO) _n , MeSO ₃ H, AcOH	ta, 20h	Pas de réaction
4	(HCHO) _n , TFA, AcOH	ta, 20h	258
5	HMTA, TFA, AcOH	Reflux, 1h	Aucun produit majoritaire
6	HMTA, TFA, AcOH	ta, 1h	259
7	HMTA, PPA	80°C	Dégradation

Tableau 19 : Essais de cyclisation de l'acétamide en THIQ-3-one

Nous avons ensuite réalisé deux essais en parallèle : le premier (**entrée 3**) impliquait du paraformaldéhyde et de l'acide méthane sulfonique dans l'acide acétique, le deuxième (**entrée 4**) où seul l'acide méthane sulfonique était remplacé par du TFA. Bien que le premier n'ait donné aucun résultat (uniquement du produit de départ), le deuxième montrait la formation de deux nouveaux produits.

Après purification, nous n'avons réussi à isoler qu'un produit (les autres n'étant pas séparables). Ce composé n'est pas le produit attendu mais le dérivé non cyclisé **258** (**schéma 78**), formé par addition de formaldéhyde et d'acide acétique sur l'amide primaire **256** avec un rendement de 30%. Tous les essais subséquents visant à sa cyclisation n'ont pas abouti.

Suivant un autre protocole, nous avons remplacé le formaldéhyde et le paraformaldéhyde par de l'héxaméthylènetétramine (HMTA) et chauffant d'abord le milieu réactionnel à reflux pendant 1h dans l'acide acétique (**entrée 5**)⁸³, puis voyant que nous étions au-delà de la réactivité, nous avons recommencé l'expérience en laissant agiter pendant 1h à température ambiante. Nous avons isolé un produit majoritaire, le composé **259** (**schéma 78**), se trouvant être le dimère de l'amide (identifié par RMN).

Utilisant alors d'autres conditions fournies dans la même publication⁸³, à savoir l'utilisation d'acide polyphosphorique à 80°C pendant 3h. Cependant il nous a été impossible d'agiter le mélange réactionnel. De plus il nous a été impossible de procéder au traitement de la réaction dû aux sels de phosphate, phosphite...

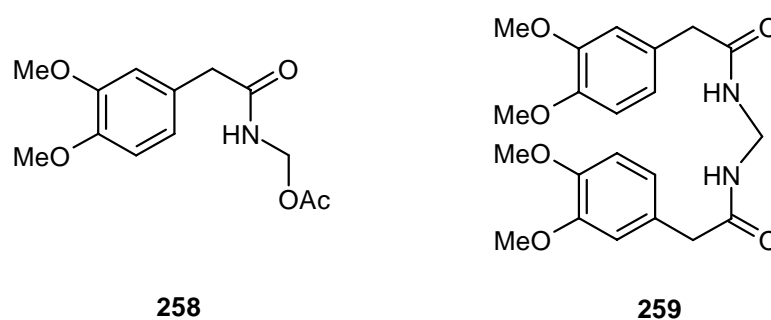


Schéma 78 : Produits formés lors des essais de cyclisation

Face à ces résultats, nous en sommes venus à la conclusion qu'il serait probable que l'imine formée intermédiairement réagirait préférentiellement avec l'acide acétique plutôt que de se cycliser. Ce fait pourrait indiquer une forme *cis* préférentielle de l'imine intermédiaire. Nous avons décidé de palier à ce problème en synthétisant un amide secondaire.

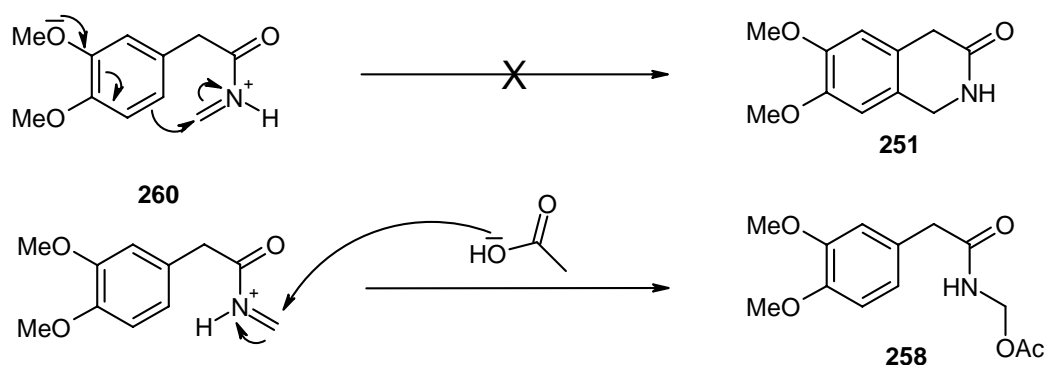


Schéma x+17 : Formation préférentielle du dérivé 258

Ainsi nous avons tenté une approche qui consiste d'abord à faire réagir du TMSOK, afin de former l'intermédiaire imine **261**, puis de le faire réagir à son tour sur du chloroformiate d'éthyle afin de former le produit **262**. Après avoir fait réagir le triméthylsilanolate de potassium, nous avons filtré le sel de potassium du dérivé **261**, puis nous l'avons mis en présence de chloroformiate d'éthyle dans du THF à température ambiante pendant quelques heures.

Après purification, afin d'éliminer les produits secondaires (qui n'ont pu être identifiés), on obtient le produit désiré avec un rendement de seulement 13%.

De part ce résultat, nous avons choisi de ne pas poursuivre nos investigations.

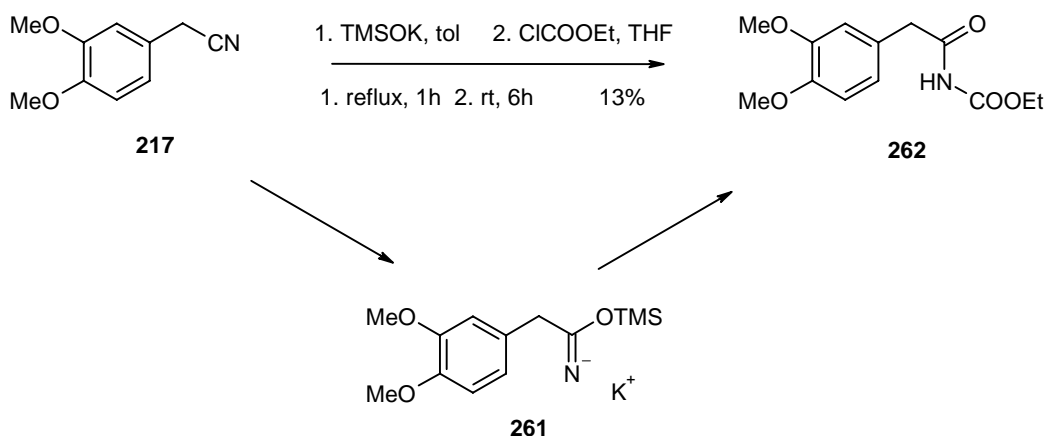


Schéma 79 : essai de formation d'un amide secondaire

Nous n'avons pas envisagé au moment de l'étude la synthèse du dérivé **262** à partir de l'amide **256** en métallant l'amide en présence de LiHMDS puis en ajoutant le chloroformiate d'éthyle.⁸⁴

1.4.6 Synthèse non divergente impliquant une réaction de Curtius comme étape-clé

L'idée d'une nouvelle voie de synthèse est venue par la lecture d'une publication très récente⁸⁵. Nous avons donc choisi de suivre cette voie de synthèse qui utilise une séquence de réaction : d'abord une réaction de couplage entre un bromure de benzyle **263** et un phényl acétate de méthyle **264**, puis une réaction de Curtius, après hydrolyse, menant à une phénéthylamine protégée **266**, et enfin une réaction de Pictet-Spengler permettant d'obtenir la 3-aryl THIQ dérivé **267**.

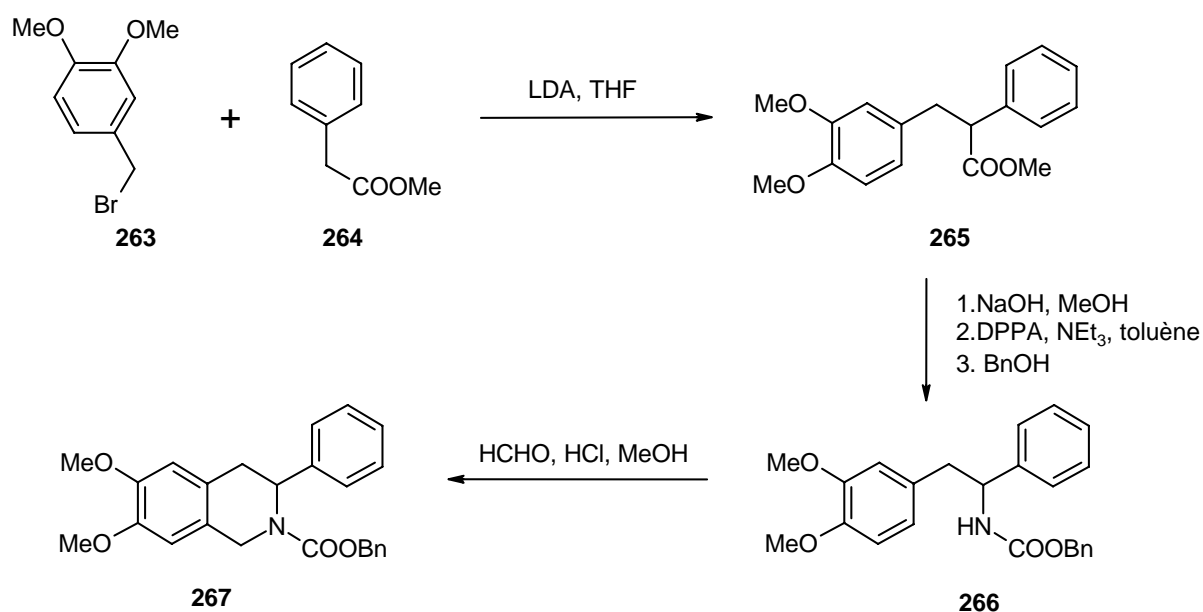


Schéma 80 : Synthèse d'une 3-aryl THIQ via un réarrangement de Curtius (Litt.)

Analyse rétrosynthétique :

De manière rétrosynthétique, la 3-aryl THIQ **209a** est obtenue à partir de la 2-aryl phénéthylamine protégée **271** par une cyclisation de Pictet-Spengler suivie d'une hydrogénation catalytique. Le composé **271** est lui-même obtenu par un réarrangement de Curtius de l'intermédiaire **270**. Ce dernier est le produit de la réaction entre un dérivé activé de l'alcool benzylique **268** et le composé **269**, dont on forme l'anion par action d'une base forte (LDA, LiHMDS).

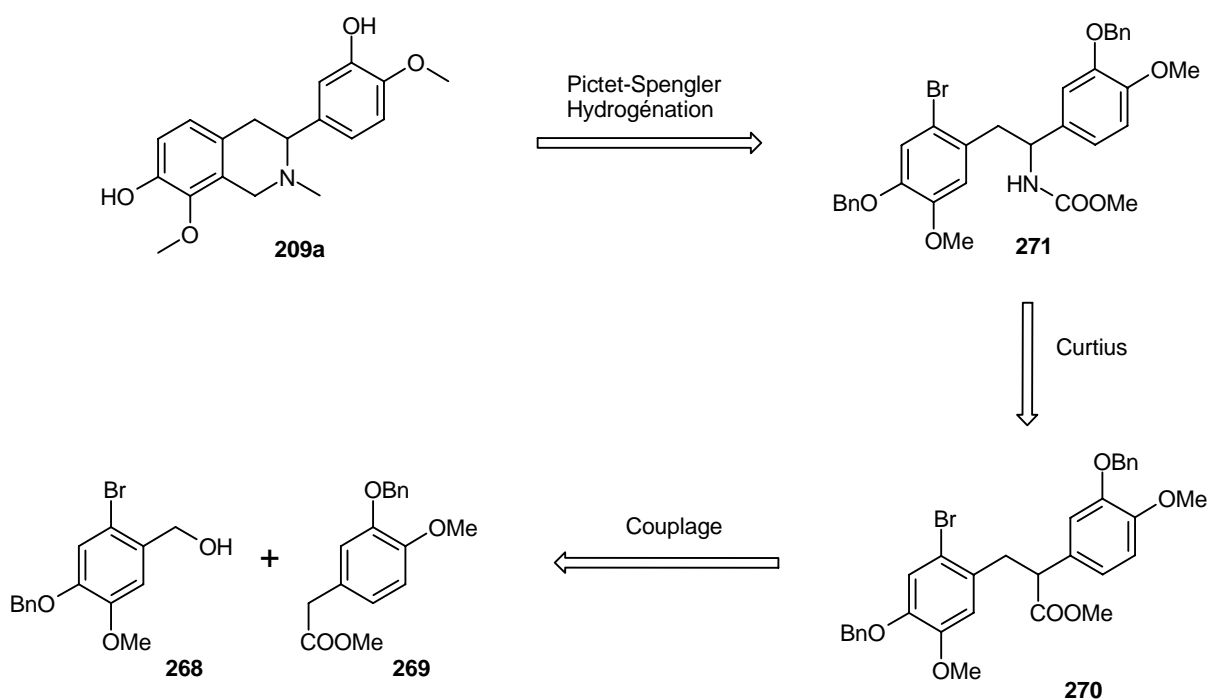


Figure 20 : Schéma rétrosynthétique de la 3-aryle THIQ

Concernant la rétrosynthèse des deux synthons, il s'agit pour l'alcool benzylique **268** de protéger le phénol libre de **272**, puis de bromer la position dégagée en *ortho* de la fonction aldéhydique et enfin de réduire le benzaldéhyde en alcool correspondant. Pour le phényl acétate de méthyle **269**, il s'agit d'abord de réaliser une protection du phénol **273**, de réduire la fonction aldéhydique en alcool, puis d'activer cette dernière par un mésylate afin de le faire réagir avec du cyanure de sodium. Le dérivé acétonitrile **274** sera enfin hydrolysé en acide carboxylique correspondant puis engagé dans une méthylation, nous permettant d'accéder au produit désiré.

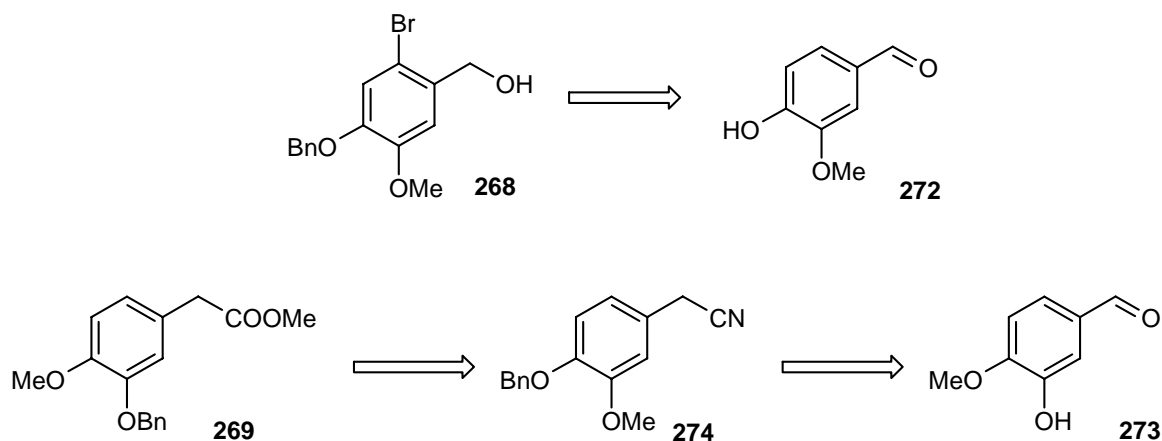


Figure 21 : Schéma rétrosynthétique des deux synthons

a. Synthèse du synthon 1 : L'alcool benzylique 268

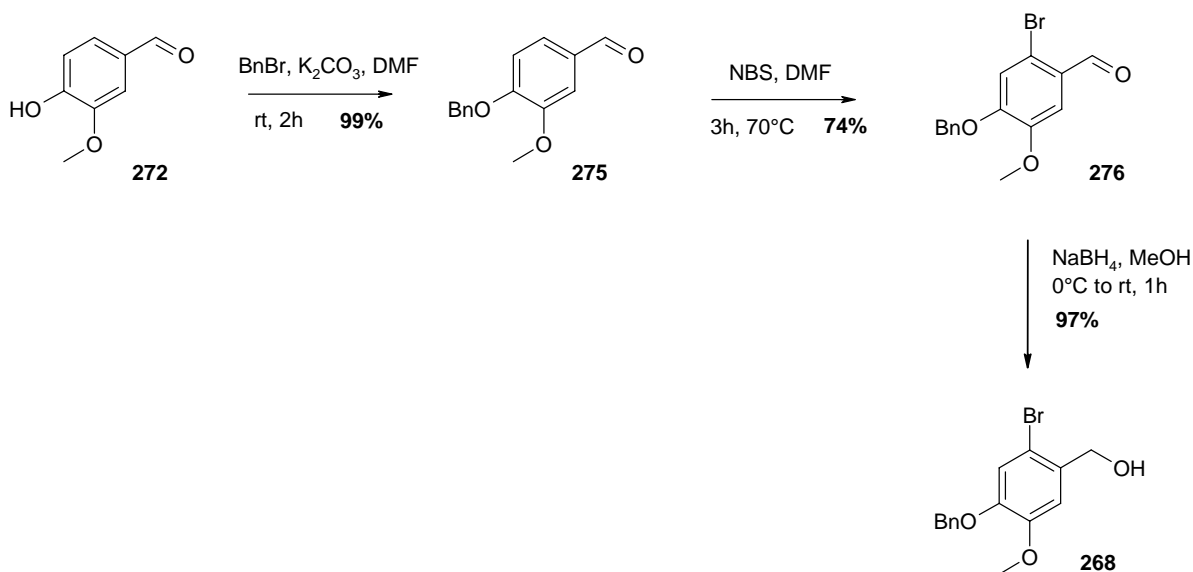


Schéma 81 : Synthèse de l'alcool benzylique **268**

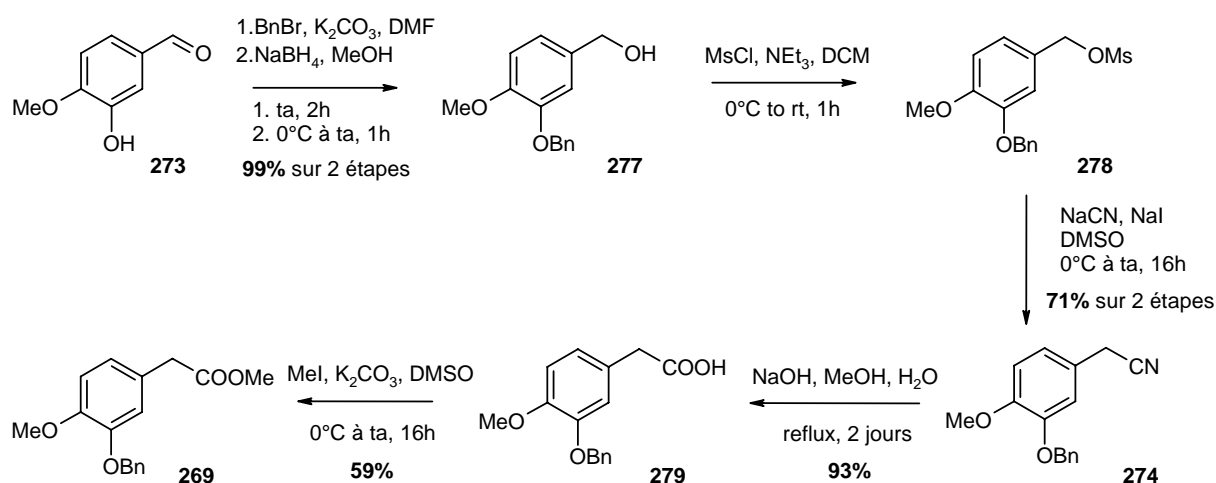
Ce synthon a été synthétisé en 3 étapes à partir de la vanilline **272**.

La première étape consiste à protéger le phénol libre avec du bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF anhydre. Le composé **275**, obtenu quantitativement, est ensuite engagé dans une étape de bromation en présence de N-bromosuccinimide (NBS) dans le DMF anhydre⁸⁶. Il est intéressant de noter qu'un rendement plus élevé est obtenu lorsque le NBS utilisé n'est pas recristallisé (NBS recristallisé : rendement de 54%). Le benzaldéhyde **276** ainsi obtenu avec un rendement de 74% est réduit en présence de borohydrure de sodium afin d'obtenir à 97% l'alcool benzylique **268** après purification.

On obtient donc l'alcool benzylique avec un rendement global de 71% sur 3 étapes.

b. Synthèse du synthon 2 : L'ester phénylacétique 269

De la même manière que précédemment, l'isovanilline **273** a été successivement protégée en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium dans le DMF anhydre pendant 2h à température ambiante puis soumise à une réaction de réduction avec du borohydrure de sodium dans le méthanol en 1h de 0°C à température ambiante. On obtient alors très proprement l'alcool benzylique **277** avec un rendement quantitatif.

Schéma 82 : synthèse de l'ester phénylacétique **269**

Le composé **277** est activé en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le mésylate **278** est soumis à une substitution nucléophile en présence de cyanure de sodium et d'iodure de sodium dans le DMSO anhydre pendant 16h de 0°C à ta ⁸⁷. On obtient le phénylacétonitrile **274** avec un rendement de 71% sur 2 étapes.

Le dérivé **274** est ensuite hydrolysé en milieu basique fort (NaOH 2M) ⁸⁸. L'acide carboxylique **279** est obtenu avec un rendement de 93% et est immédiatement engagé dans une réaction d'estérification menant au dérivé **269** avec un rendement de 59%.

Il est à noter qu'une conversion directe du phénylacétonitrile **274** en ester phénylacétique en présence de chlorure de triméthylsilane dans le méthanol ⁸⁹ n'a donné aucun résultat (absence de réaction).

Finalement on obtient l'ester méthylique de l'acide phénylacétique **269** avec un rendement global de 38% sur 6 étapes.

c. Mise au point de l'étape de couplage

Nous avons réalisé plusieurs essais de couplage afin de mettre au point cette étape de notre synthèse. Dans un premier temps nous avons voulu activer l'alcool benzylique en dérivé *O*-mésyle, puis de le soumettre à une réaction de substitution nucléophile avec l'autre synthon.

Ainsi le phénylacétate **269** est mis en présence de LDA dans le THF anhydre à -78°C pendant une heure afin de réaliser une déprotonation en α de la fonction carboxylate de méthyle. En parallèle, on active l'alcool benzylique **268** à l'aide de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane pendant une heure à 0°C.

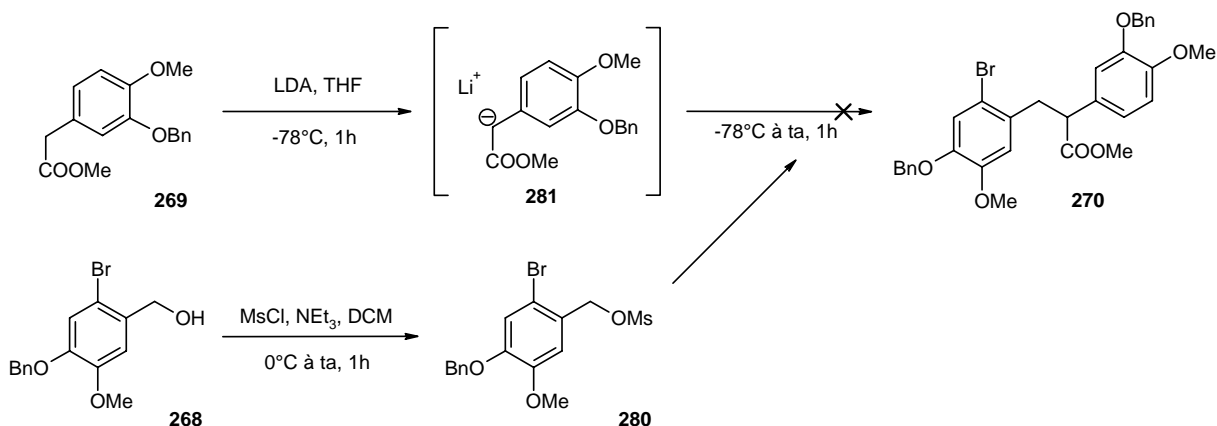


Schéma 83 : Tentative de couplage entre le mésylate **280** et le phénylacétate **269**

Après un traitement rapide du mésylate **280** à froid, ce dernier est dissout dans un minimum de THF anhydre puis ajouté sur le « lithien », toujours à -78°C . On laisse le mélange réactionnel remonter à température ambiante pendant une heure.

Une analyse par ccm montrait une diminution de l'intensité du spot correspondant au dérivé **269**, cependant celui correspondant au mésylate **280** paraissait s'intensifier. Un traitement de la réaction et un isolement du produit qui migrait au même endroit que le mésylate a montré l'existence d'un nouveau produit correspondant non pas au produit attendu **270** mais à l'éther dimérique **283** de l'alcool benzylique de départ.

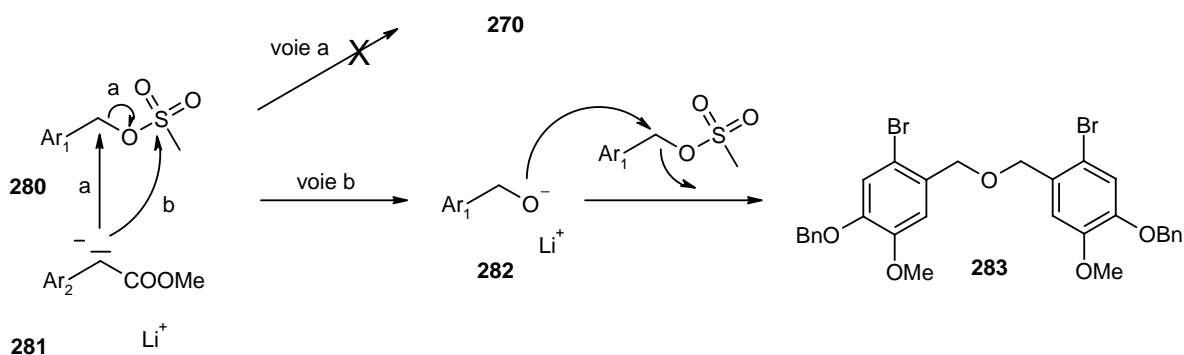


Schéma 84 : Mécanisme probable de formation de l'homo éther

Il est probable que ce résultat soit une combinaison de deux effets : le premier est probablement stérique, dû à la présence d'un brome en ortho du groupement méthanol défavorisant l'approche d'un nucléophile encombré sur le carbone en α de l'aromatique, le deuxième est probablement dû au fait que le soufre est un centre plus dur que carbone. De ce fait le lithien **281**, qui est un centre actif plutôt dur va réagir de préférence avec le soufre^{90,91}.

Ainsi il va former un intermédiaire alcoolate **282** qui va lui-même réagir sur un autre mésylate pour obtenir le composé **283** avec un rendement quantitatif.

Remarque : L'utilisation de LiHMDS comme base forte donne un résultat similaire.

Fort de cet enseignement, nous avons décidé de former le dérivé iodé **284** (schéma 85) en substituant le mésyle du composé **280** par l'iodure de sodium dans l'acétonitrile anhydre⁹². La synthèse directe du dérivé iodé à partir de l'alcool en présence de triphénylphosphine et d'iode dans le dichlorométhane⁹³ a montré le début d'une déprotection des benzyl éthers et a été abandonnée.

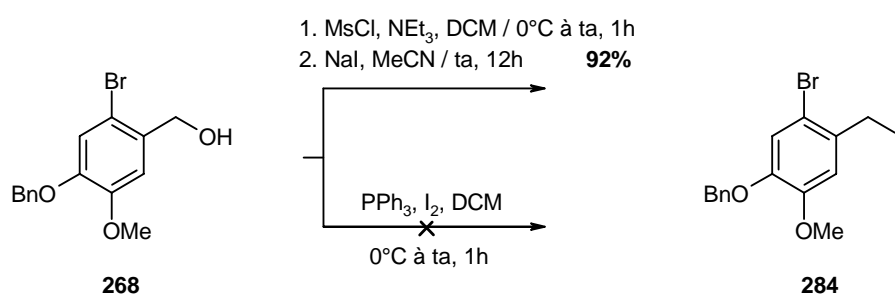


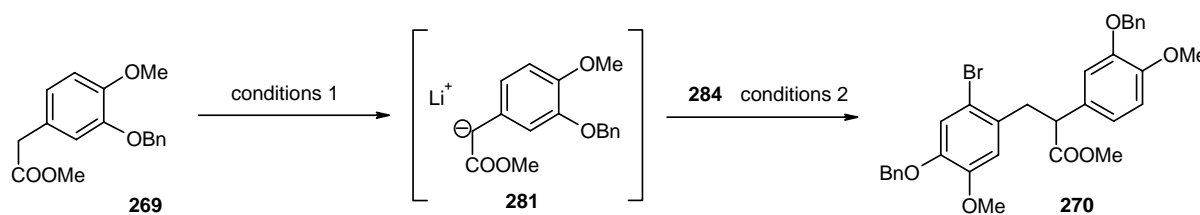
Schéma 85 : transformation de l'alcool benzylique en iodure de benzyle

L'iodure de benzyle **284**, obtenu avec un rendement de 92%, est engagé dans la réaction de couplage comme vu précédemment (schéma 84). En utilisant le dérivé iodé, nous nous rapprochons du système étudié dans la publication que nous avons considéré comme référence pour notre synthèse⁸⁵.

Nous avons testé plusieurs conditions afin d'essayer d'optimiser le rendement de cette réaction. Les différentes conditions sont consignées dans le **tableau 20** ci-dessous.

Afin de faciliter la mise en œuvre de cette étape, j'ai choisi d'utiliser une solution de LiHMDS plutôt que de préparer une solution fraîche de LDA avant chaque manipulation.

La première condition testée, **entrée 1**, a été de mettre l'ester phénylacétique **269** en présence de LiHMDS pendant 30 min à 0°C, puis d'introduire le dérivé iodé dissous dans le THF. Après une heure de réaction à température ambiante, une analyse ccm montre l'apparition d'un nouveau produit en faible quantité.



Entrée	Conditions 1	Conditions 2	Rendement global %
1	LiHMDS, THF, 0°C, 30min	THF, 0°C à ta, 1h	~5*
2	LiHMDS, THF, 0°C, 60min	THF, 0°C à ta, 1h	16
3	LiHMDS, THF, 0°C, 60min	THF, 0°C à ta, 1h 1.05eq HMPA	48

* : analyse ccm

Tableau 21 : Essais de plusieurs conditions pour le couplage des deux synthons

Afin de permettre une conversion plus importante nous avons d'abord essayé d'augmenter le temps de formation du lithien, afin de diminuer au maximum le risque d'avoir encore du LDA présent dans le milieu réactionnel, **entrée 2**. Après une heure d'agitation à 0°C, on ajoute l'iodure de benzyle **284**. Après une heure de réaction, la réaction est traitée et le produit isolé. On récupère le produit désiré **270** avec un rendement inférieur à 16%.

Enfin nous avons décidé d'introduire de l'HMPA (hexaméthyl phosphoramidate) au milieu réactionnel. Le HMPA est connu pour sa capacité à augmenter la dissociation des ions (ici le lithium et le carbanion)⁹⁴. Après avoir mis le dérivé **269** en présence de LiHMDS à 0°C pendant 1h, on introduit d'abord le dérivé iodé **284** dissout dans du THF anhydre et refroidi à 0°C. Enfin on ajoute le HMPA. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer progressivement vers la température ambiante. Après traitement et isolement, on récupère le diphenyl ester **270** avec un rendement de 48%.

Malgré le rendement moyen obtenu, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'optimisation de la réaction.

Le diphenyl ester **270** est à présent hydrolysé en milieu basique (NaOH 2M, MeOH, THF). L'acide carboxylique **285**, obtenu quantitativement, est engagé dans un réarrangement de Curtius. L'acide est d'abord activé en présence de DPPA (diphényl phosphorazide) et de triéthylamine dans le toluène à reflux pendant 1h. A l'intermédiaire isocyanate **286** on ajoute une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol à température ambiante puis le

mélange est chauffé à reflux pendant 1h. On obtient le produit du réarrangement, la phénéthylamine **271** sous forme de N-carbamate avec un rendement de 95%.

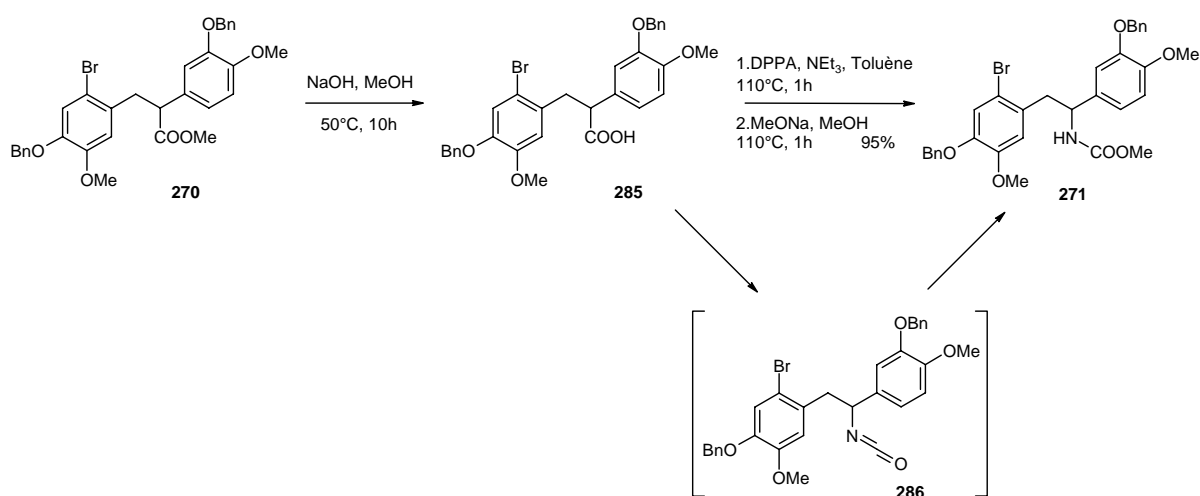


Schéma 86 : Hydrolyse et réarrangement de Curtius

Nous avons ensuite tenté de réaliser la cyclisation de la THIQ selon plusieurs méthodes classiques : la première tentative a été d'utiliser du DMM dans le dichlorométhane en présence de trifluoroborate. Après 2h à température ambiante, nous n'avons observé aucune réaction. La deuxième tentative a été de chauffer le dérivé **271** en présence de paraformaldéhyde dans l'acide formique à 80°C pendant 2h. Nous n'avons observé aucune réaction.

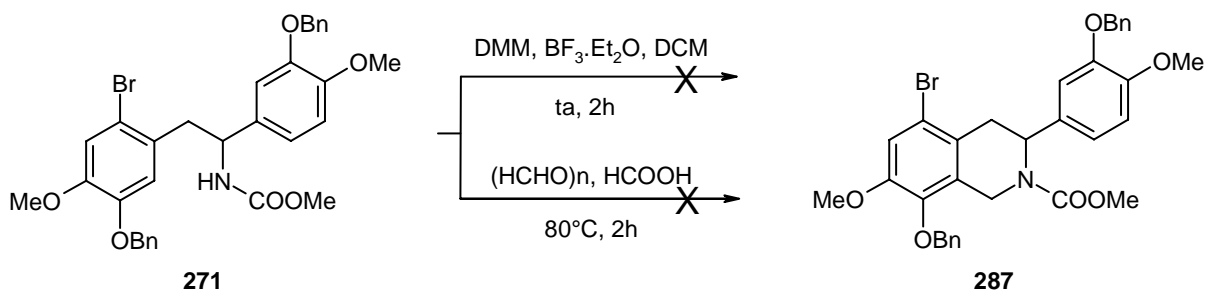


Schéma 87 : Tentative de cyclisation de **271**

Pensant que l'azote n'était plus suffisamment nucléophile, nous avons décidé d'hydrolyser le carbamate en présence d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol par μ -ondes à 150°C pendant 10 minutes. Nous avons alors obtenu la phénéthylamine avec un rendement de 88%.

Nous avons engagé l'amine **288** dans une réaction de Pictet-Spengler en présence de paraformaldéhyde dans l'acide formique à 80°C pendant 2h. Nous avons observé la formation de plusieurs composés qui n'ont pu être identifiés comme le produit attendu par spectrométrie

de masse. Il est à noter que ces composés comportaient encore un atome de brome, excluant ainsi une possible formation d'indole.

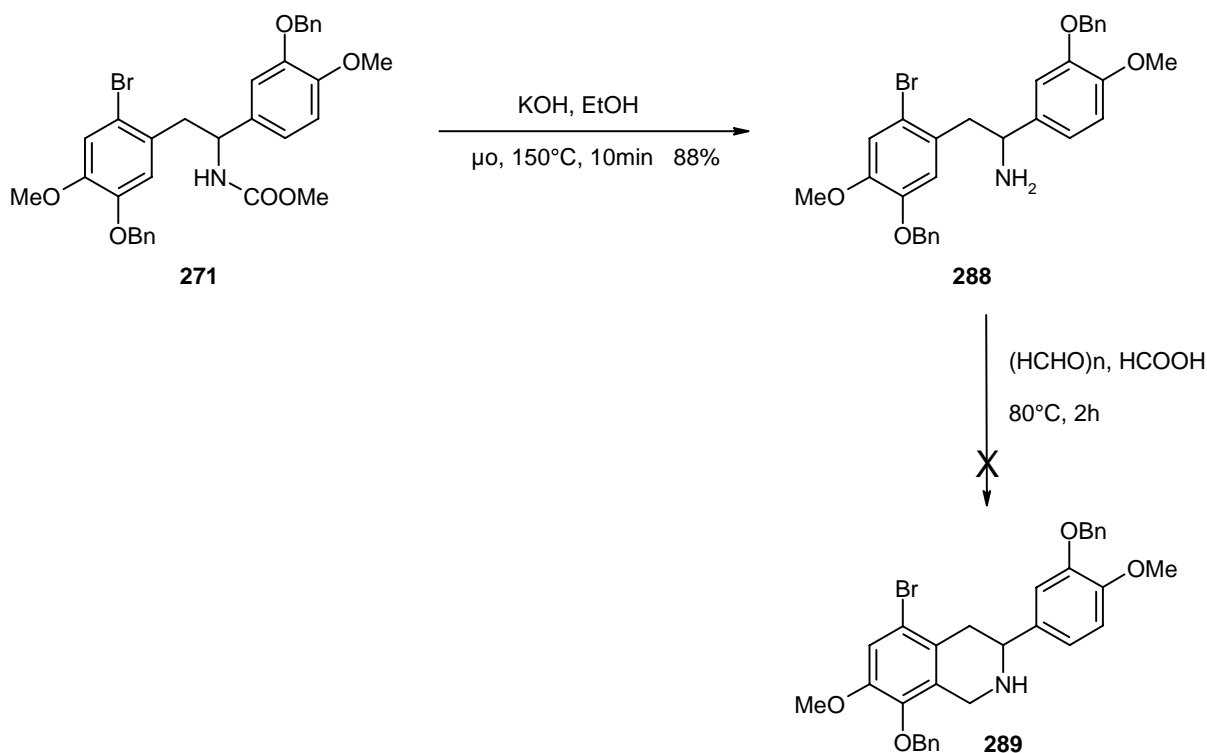


Schéma 88 : Tentative de cyclisation de l'amine **288**

1.5 Résultats et Conclusions

L'Orientaline **208a** et son dérivé desméthyl **208b** n'ont pas encore été testés sur les récepteurs de la dopamine.

D'autre part, ce travail de construction de 3-aryl THIQ s'est avéré en fait plus laborieux que prévu, alors que les schémas réactionnels semblaient relativement simples à effectuer.

De plus, l'existence de plusieurs stratégies plus ou moins divergentes semblait nous garantir l'accès au produit désiré.

Deux remarques peuvent rendre compte des difficultés observées. D'abord la décoration spécifique sur les deux systèmes aromatiques (présence de O-benzyles, brome) et leur position sur les cycles aromatiques (génération d'encombrement stérique, diminution de la réactivité dû au brome, etc....) ont pu largement contribuer aux difficultés rencontrées.

2. THP-azines comme ligands des récepteurs dopaminergiques

2.1 Introduction

La dopamine est la catécholamine prédominante dans le cerveau des mammifères et joue un rôle crucial au niveau central : elle est notamment impliquée dans les fonctions de la cognition, de l'activité motrice ou encore de la régulation endocrinienne.

Ce neurotransmetteur joue également de multiples rôles au niveau périphérique comme modulateur de la fonction cardio-vasculaire, de la motilité gastro-intestinale, dans la fonction rénale ...

Comme cela a été évoqué précédemment, les récepteurs dopaminergiques sont classés en deux sous-types de récepteurs : la famille D₁-like incluant les récepteurs D₁ et D₅ et la sous-famille D₂-like comprenant les récepteurs D₂, D₃ et D₄.

Pendant plus de 30 ans de nombreuses recherches ont porté sur le développement de ligands de récepteurs dopaminergiques. La conception d'antagonistes des récepteurs de la dopamine afin de traiter des pathologies telles que la schizophrénie ou la maladie de Parkinson ont mené à des traitements accompagnés d'effets secondaires important dont les effets extrapyramidaux alors qu'une dose élevée d'agonistes engendrait des syndromes psychotiques.

Toutefois ces travaux ont mené à la découverte d'agonistes et d'antagonistes sélectifs très puissants qui ont permis de connaître le rôle crucial de ces récepteurs au niveau du système nerveux central (SNC) et d'obtenir les outils pharmacologiques nécessaires à une étude pharmacochimique de ces systèmes.

Parmi les différents ligands il est possible de distinguer une classe chimique importante constituée par les tétrahydroisoquinolines.

Ainsi les travaux du groupe de Nichols ⁹⁵ ont permis de développer le 4-(3,4-dihydroxyphényl) tétrahydroisoquinoline **291** (DPTI), composé 100 fois plus puissante que la dopamine **290** sur le récepteur dopaminergique D₁. La structure du DPTI, voir la **figure 1**, est une forme un rigidifiée de la chaîne alkyl de la dopamine.

Afin d'élucider la conformation active du dérivé **291** et de préciser le pharmacophore, des travaux préliminaires de rigidification effectués par Teitel ⁹⁶ ont montré que le composé **292**, dont les phénols sont orientés du même côté que le cation azoté, n'était pas actif au niveau des récepteurs dopaminergiques.

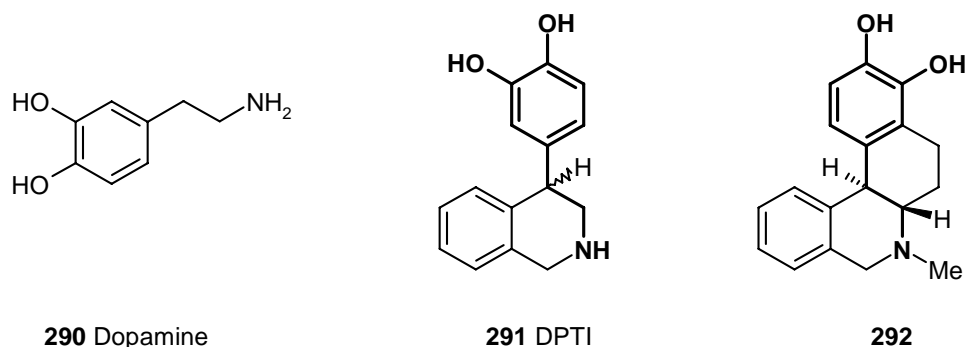


Figure 22 : Premiers dérivés THIQ comme ligands des récepteurs dopaminergiques

D'autres travaux de rigidification du DPTI se basant sur les travaux précédent et sur le SKF 38393 **296**, seul ligand D_1 disponible à cette période, menés par Nichols ^{97,98} ont permis la découverte de la Dihydroxidine (1990) **293** et de la Dinapsoline (1996) **294** (**figure 2**). Ces analogues rigides ont montré une affinité beaucoup plus importante que le DPTI.

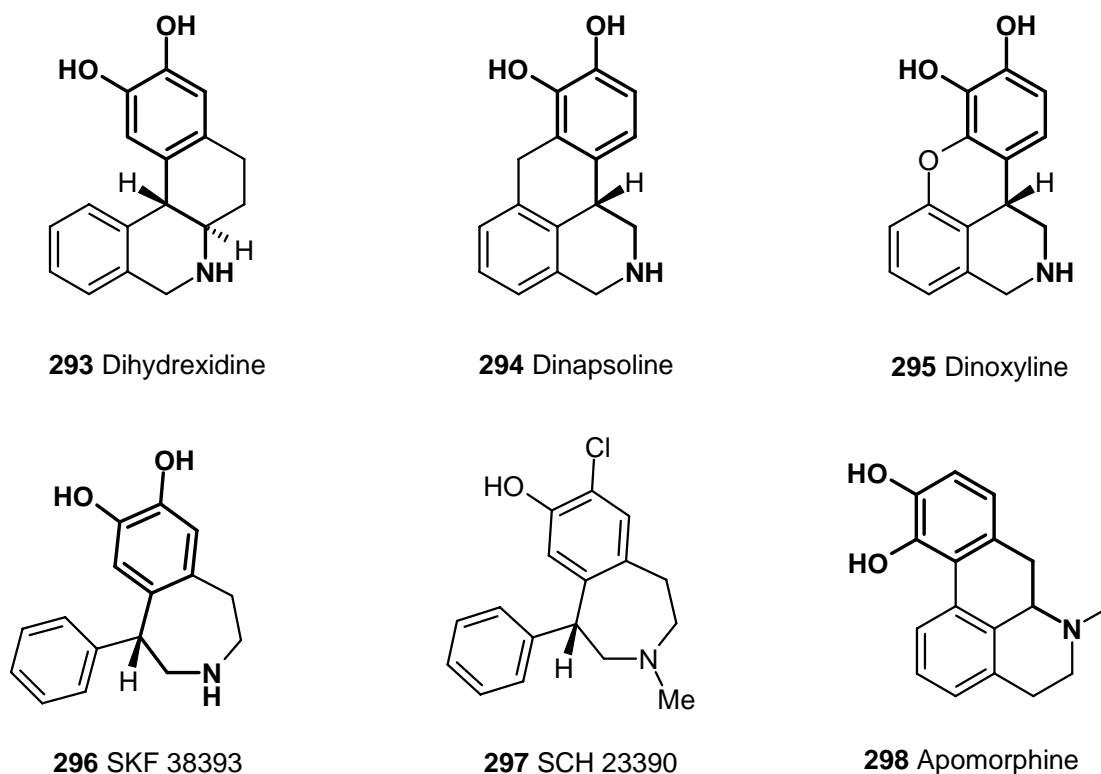


Figure 2 : Ligands semi-rigides des récepteurs de la dopamine et présentant un motif THIQ (ou homologue)

On observe que les dérivés de THIQ sont seulement 10 fois moins puissants que la benzazépine de référence (SCH 23390) sur le récepteur D_1 , et l'ordre de 100nM sur le récepteur D_2 (**tableau 1**).

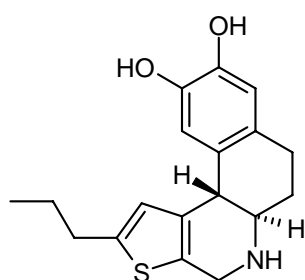
Ligand	Affinité (K _{0.5} en nM)		Activité fonctionnelle (HA-hD ₁) ^b	
	D ₁ (HA-hD ₁) ^b	D _{2L} (C-6) ^a	EC ₅₀ (nM)	IA (%)
SKF 38393	240	/	13	91
Apomorphine	240	ND	37	86
DHX	71	180	15	96
DNS	48	140	4.0	100
DNX	16	86	4.0	102

^a travaux de Grubbs et al (affinité D₂: spiperone)⁹⁹, ^b travaux de Ryman-Rasmussen (affinité D₁: SCH23390)¹⁰⁰

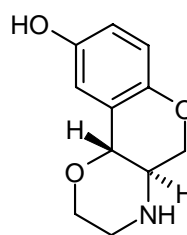
Tableau 22 : Tableau récapitulatif des affinités et de l'efficacité sur les récepteurs D₁

Beaucoup plus récemment un analogue de la Dinapsoline, la Dinoxyline⁹⁹, a montré une affinité légèrement améliorée pour les récepteurs D₁ et D₂ tout en conservant une activité comparable. D'autre part, l'apomorphine, qui incorpore la dopamine dans une conformation rotamérique *trans-α*, montre une affinité 5 fois moindre que celle de la dinapsoline.

Enfin les travaux de Michaelides¹⁰¹ ont eu pour objet de synthétiser un analogue hétérocyclique de la dihydrexidine en utilisant le thiophène comme isostère du phényle du noyau THIQ. Cette étude a permis de montrer l'existence d'une poche hydrophobe moyennement profonde où la présence d'un groupement *n*-propyle est permise. Le composé **298** possède une affinité de 13nM pour le récepteur D₁ ainsi qu'une affinité de 150nM pour le récepteur D₂ (membrane caudale de rat). D'autre part, le dérivé PD 128907 **299** ne montre aucune affinité pour le récepteur D₁, et est sélectif du récepteur D₃ avec une affinité nanomolaire.



298 A-86929



299 PD 128907

Ligands	D ₁ (nM)	D ₂ (nM)	D ₃ (nM)
A-86929	13 ^a	150 ^a	/
PD-128907	>10,000 ^b	42 / 389 / 7470 ^{*,b}	2.3 ^b

^a Travaux de Michaelides *et al*¹⁰¹; ^b Travaux de Blanchet *et al*¹⁰²; * : dépend du type de récepteur et du radioligand utilisés

Tableau 23 : Récapitulatif des affinités pour les composés **298** et **299**

Pharmacophore du récepteur dopaminergique D₁ :

- . La présence d'un cation est indispensable
 - . Un catéchol est indispensable. Sa distance du cation est définie par la conformation étendue de la dopamine. Cependant le composé **292** n'étant pas actif au niveau des récepteurs dopaminergiques, seul un hydroxy, noté O³ (de part sa position sur l'aromatique), semble nécessaire.
 - . Un groupement hydrophobe, tel qu'un aromatique, distant d'un carbone du cation et d'un carbone du catéchol semble nécessaire pour conserver l'affinité pour les récepteurs D₁ et D₂ comme le montre le composé **299**, sélectif des récepteurs D₃.
- Toutefois, il n'est pas établi jusqu'à aujourd'hui si le phényle du catéchol agit comme un simple espaceur, ou si les propriétés physico-chimiques spécifiques du catéchol sont importantes (acidité intrinsèque des phénols).

Modélisation de molécules de référence :

- . Une modélisation de la **Dihydréxidine** montre que l'azote cationique est distant de l'oxygène O³ de 7.6 Å. Le cation est distant de 3.65 et 5.06 Å du centroïde du phényle et du catéchol respectivement et sort du plan moyen défini par le phényle d'un angle de 5°, soit 0.01 Å. Enfin l'angle dièdre entre les 2 aromatiques est de 138°.

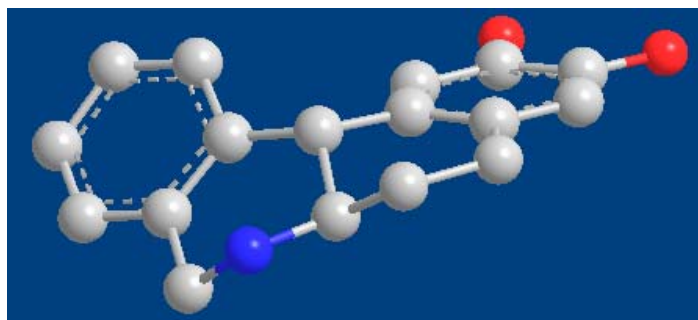


Figure 23 : Modélisation de la Dihydréxidine avec minimisation de l'énergie

- .D'autre part une modélisation du **SKF 38393** montre que l'azote est distant de l'oxygène O³ de seulement 6.48 Å. Le cation est distant de 3.89 et 4.41 Å du centroïde du phényle et du catéchol respectivement. L'angle dièdre entre les 2 aromatique est de 77°.

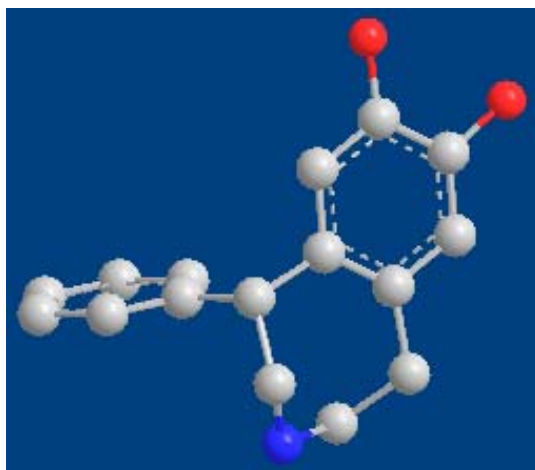


Figure 24 : Modélisation du SKF 38393 avec minimisation de l'énergie

Tous ces éléments nous permettent d'élaborer en première approche un pharmacophore pour le récepteur D₁ en considérant une zone hydrophobe, un cation et un accepteur-donneur de liaison H. La plus faible affinité observée pour le SKF 38393 est probablement dû à une distance trop faible du cation, par conséquent ce dernier doit se trouver préférentiellement à environ 7.6 Å de distance de l'accepteur-donneur de liaison H. L'aromatique ne portant pas d'accepteur de liaison H est placé préférentiellement entre 3.6 et 3.9 Å du cation. La distance entre les deux aromatiques est d'environ 5 Å. Et enfin l'angle dièdre entre les aromatiques ne semble pas déterminant pour l'affinité puisque variant de 77° pour le dérivé SKF à 138° pour la dihydrexidine.

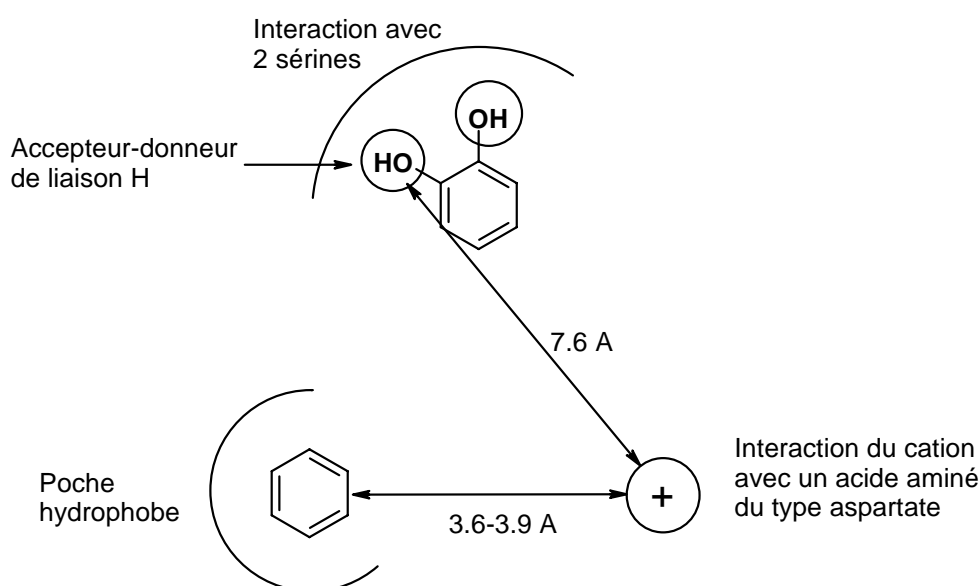


Figure 25 : Modèle de pharmacophore de ligands du récepteur D₁

2.2 Synthèse de 4-aryl THBC comme analogues structuraux de la 4-aryl THIQ

2.2.1 Introduction

L'objectif de mon travail est de concevoir de nouveaux ligands de récepteurs de la dopamine en remplaçant le phényle de la THIQ par différents hétérocycles.

Dans un premier temps nous avons développé des analogues hétérocycliques de la DPTI en remplaçant le cycle benzo par un indole. Nous espérons ainsi occuper de façon plus importante la poche hydrophobe où se positionne le benzo du DPTI et donc observer une affinité plus forte pour la 4-(3,4-diphénol) THBC.

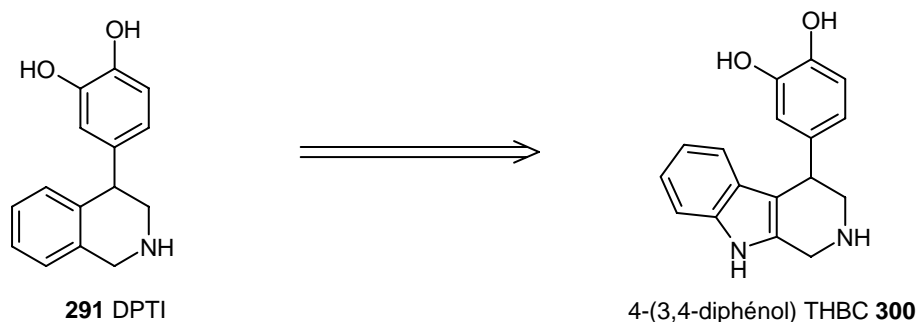


Figure 26 : Analogie de structure entre le DPTI et la 4-aryl THBC

Comme cela a été développé dans la première partie, une synthèse divergente de 4-aryl THBC n'a pas abouti. Cependant nous avons pu synthétiser les composés d'intérêt en utilisant une méthodologie existante¹⁰³. Cette méthodologie, repose sur la réaction de Michael entre l'indole et ici un β -nitrostyrène **302**. Le dérivé nitré aliphatique **303** est ensuite réduit en amine **304** en présence de Nickel de Raney et enfin cyclisé via une réaction de Pictet-Spengler. L'ester méthylique de la tétrahydro- β -carboline **305** est obtenu avec un rendement global de 64%.

Cependant les nitrostyrènes commerciaux ne sont pas très accessibles. Par conséquent il est nécessaire de les synthétiser.

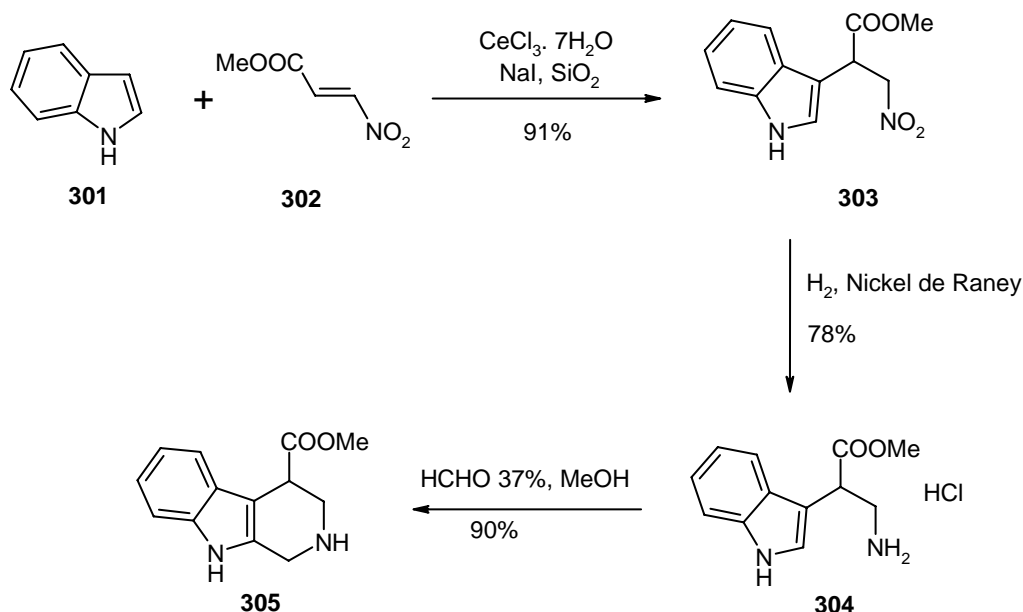


Schéma 89 : Synthèse de la 4-méthylester THBC 5 (litt.)

2.2.2 Synthèse de β -nitrostyrènes

Le nitrostyrène **308** est formé par condensation de Knoevenagel du nitrométhane **307** sur le benzaldéhyde **306** en présence d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à 100°C pendant 3h.¹⁰⁴ Le nitrométhane est également utilisé comme cosolvant.

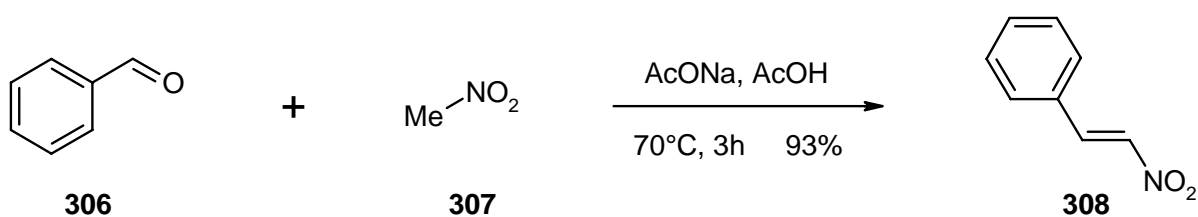
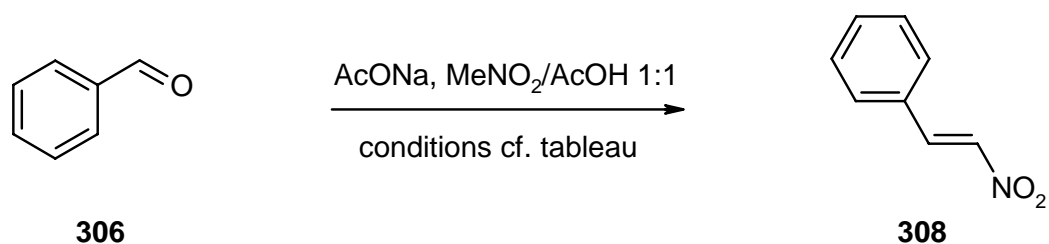


Schéma 90 : Synthèse de nitrostyrènes (Litt.)

Le protocole a été reproduit sans succès. Nous avons seulement obtenu un mélange de nombreux produits de dégradation au bout de 48h de réaction à 100°C ! (**entrée 1**)

Nous avons donc décidé d'optimiser cette réaction en réalisant plusieurs essais en utilisant la technologie micro-onde. Le premier essai a consisté à mettre en présence les mêmes réactifs dans les mêmes proportions que précédemment. Cependant nous avons d'abord chauffé le mélange par micro-onde 6 minutes puis 15 minutes. Nous avons obtenu le produit **308** avec un rendement de 90% (**entrée 2**).



Entrée	concentration en mM	conditions de chauffage	Résultat %
1	0.5	100°C, 48h	Dg
2	0.5	μo, 150°C, 21min	90
3	1.25	μo, 150°C, 6min	94
4	1.11	μo, 150°C, 10min	99

Dg : Dégradation

Tableau 27 : Optimisation de la synthèse de nitrostyrènes

Nous avons ensuite diminué le temps de réaction tout en augmentant la concentration en benzaldéhyde de 0.5mM à 1.25mM. Nous avons alors obtenu le nitrostyrène **308** avec un rendement de 94% (**entrée 3**).

Enfin nous avons réalisé la condensation sur une échelle de 20 mmoles. Afin d'être sûr de convertir entièrement le produit de départ nous avons pris la précaution d'augmenter le temps de réaction à 10 minutes. Le composé **308** est obtenu avec un rendement de 99% (**entrée 4**).

De la même manière nous avons pu synthétiser les 3-méthoxy, 3,4-méthoxy, 3-benzyloxy et 3,4-benzyloxy nitrostyrènes, **308b**, **308c**, **308d** et **308e** respectivement, avec un rendement de 99%.

On notera toutefois la présence minime, dans certains cas, du produit **308f** de di-addition de nitrométhane **308f**.

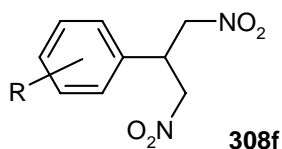


Figure 28 : Produit secondaire de la réaction de Knoevenagel

Par conséquent, nous avons optimisé la synthèse de β-nitrostyrènes par l'utilisation de la technologie micro-onde de façon à convertir rapidement (10 minutes) et de manière quantitative différents benzaldéhydes substitués ou non par des groupements attracteurs.

2.2.3 Synthèse de 4-aryl TH β Cs

A partir des nitrostyrènes synthétisés, nous allons pouvoir suivre la méthodologie présentée dans l'introduction pour obtenir les composés d'intérêt.

a. Synthèse des 3-(2-Nitro-1-aryl-éthyl)-2,3-dihydro-1H-indole

La première étape consiste à réaliser une réaction de type Michael pour former un phényl nitro indole. Cette réaction nécessite la confection au préalable du complexe solide de chlorure de cérium, d'iodure de sodium et de silice.

Puis la réaction de Michael est réalisée en phase hétérogène après avoir homogénéisé le mélange dans de l'acétonitrile.

On obtient les dérivés désirés avec de bons rendements de 68 à 89%.

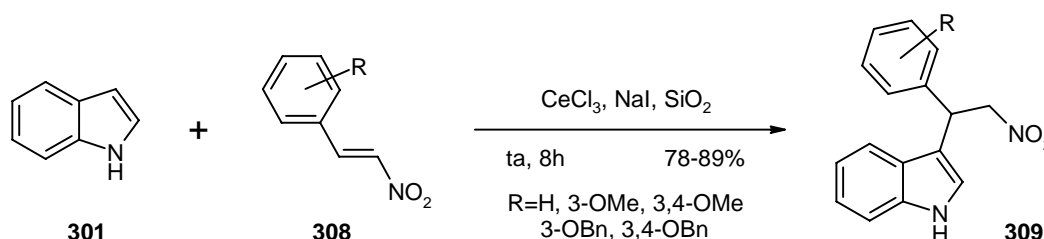
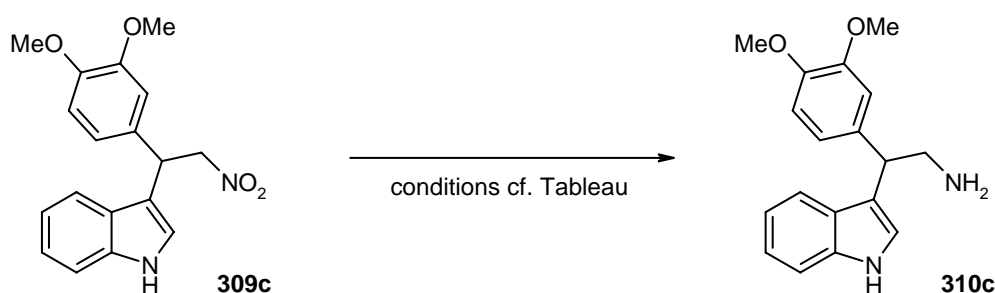


Schéma 91 : Synthèse de 1-aryl, 2-nitrostyrènes 309

b. Réduction du groupement nitro aliphatique

Le protocole proposé dans la publication que nous avons considéré comme référence¹⁰³ paraissait satisfaisant en terme de rendement (H_2 sous 1atm, Nickel de Raney). Cependant nous n'avions pas accès à une pression de seulement 1 bar.

Par conséquent, différentes conditions de la réduction de la fonction nitro ont été essayées. Nous avons réalisé les essais de réduction avec le dérivé **309c**, le 2-(3,4-diméthoxyphényl) nitrostyrène.



Entrée	conditions réactionnelles		Résultat (conversion) %
1	Formiate d'ammonium, Pd/C 10%, EtOH	ta, 24h	(75)
2	Formiate d'ammonium, Pd/C 10%, MeOH	90°C, 2h -> ta, 48h	Dg
3	Formiate d'ammonium, Pd/C 10%, MeOH	μo, 150°C, 25min	22
5	H ₂ , Pd/C 10%, EtOH	ta, 20psi, 24h	Dg
6	Formiate d'ammonium, Ni Raney, EtOH	ta, 16h->90°C	(50) → Dg
7	H ₂ , Nickel de Raney, EtOH	ta, 3h	59

Tableau 24 : Optimisation de la réaction de réduction du nitrostyrène

Le premier essai a consisté à réduire le nitro en présence de formiate d'ammonium¹⁰⁵ (formant de l'hydrogène natif en présence de palladium sur charbon) de palladium sur charbon dans l'éthanol (**entrée 1**). Après 24h à température ambiante, nous observons une conversion du produit de départ de 75%. Cependant nous observons la présence de l'intermédiaire hydroxylamine **311** dans une proportion non négligeable (~35%).

Nous avons repris l'essai en remplaçant l'éthanol par du méthanol et nous avons chauffé le mélange à 90°C pendant 2h, afin de bien activer le formiate d'ammonium. Cependant en laissant le mélange réactionnel sous agitation pendant 48h à température ambiante, nous avons observé la formation de nombreux produits de dégradation (**entrée 2**).

Afin de tenter de diminuer la quantité de produits de dégradation, nous avons reconduit la réaction cette fois en utilisant la technologie micro-onde (**entrée 3**). Nous avons pu observer après 15 minutes à 150°C une bonne conversion. Après 10 minutes supplémentaires, nous avons observé une dégradation. Le produit **310c** a été obtenu avec un rendement de 22%.

Afin de vérifier la faisabilité de la réduction sous pression, nous avons placé le nitro sous atmosphère d'hydrogène (20psi) en présence de palladium sur charbon (**entrée 5**). Après 24h de réaction à température ambiante, nous avons observé la présence de nombreux produits secondaires qui n'ont pu être identifiés par purification.

Nous avons alors décidé d'utiliser le Nickel de Raney comme catalyseur afin de réduire le nitro en présence de formiate d'ammonium (**entrée 6**). Après 16h à température ambiante, nous n'observions qu'une conversion incomplète, nous avons alors chauffé le mélange à 90°C. Cependant nous avons vu la formation d'un produit secondaire croissant en proportion. Ce dérivé correspondrait à l'indoline **312**.

Enfin nous nous sommes résigné à utiliser un ballon d'hydrogène en présence de Nickel de Raney afin de réaliser la réduction du nitro (**entrée 7**). Nous avons observé une conversion de 90% en 3h à température ambiante. On notera la présence de produits secondaires qui a permis d'obtenir l'amine désirée avec un rendement de seulement 59%.

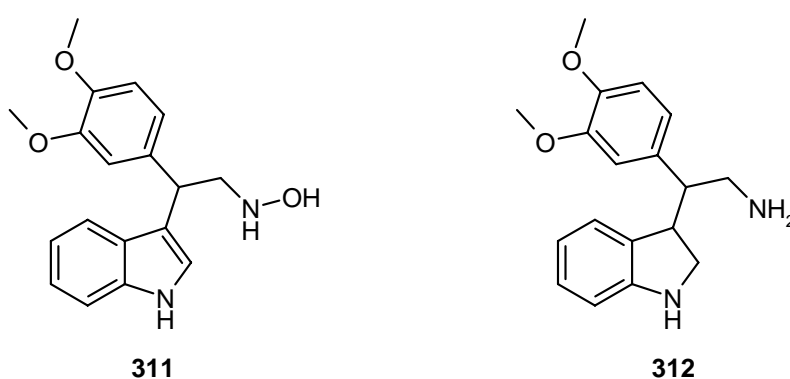


Figure 29 : Produits secondaires observés lors de la réduction du nitro **309c**

De manière analogue, nous avons pu synthétiser l'amine **310a** (R=H), **310b** (R=3-OMe) avec des rendements de 47 et 61% respectivement.

Cependant, la réduction du dérivé **309d** (R=3-OBn) a déprotégé le phénol, menant au dérivé **310d** avec un rendement de 10% et au dérivé **310f** avec un rendement de 43%.

De même, le dérivé **309e** (R=3,4-OBn) a été réduit en présence de Nickel de Raney et l'amine **310e** a été isolée avec un rendement de seulement 28%.

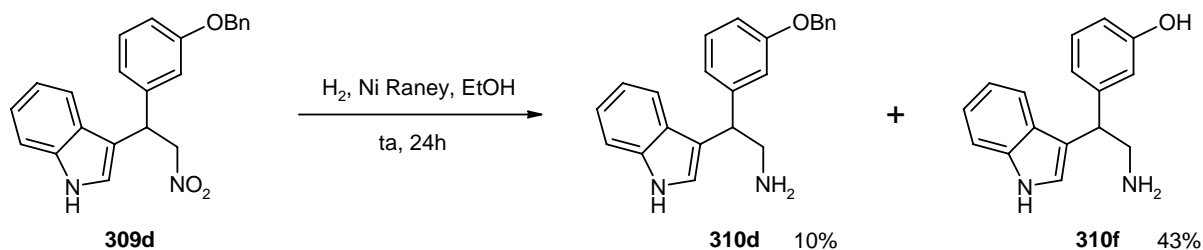
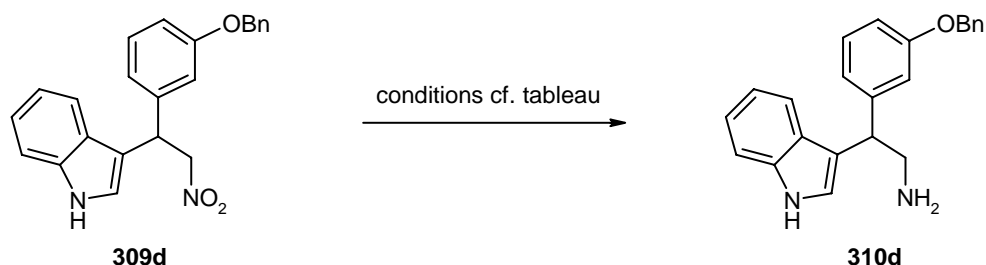


Schéma 92 : Réduction du dérivé **309d** en présence de Nickel de Raney

Ces rendements étant faibles, nous avons décidé de tenter à nouveau une optimisation de l'étape de réduction avec des métaux réducteurs permettant de conserver intact les groupements protecteurs (OBn) des phénols de **309d** et **309e**.



Entrée	conditions réactionnelles		Résultat %
1	Fer, AcOH, EtOH	μo , 140°C, 5 min	/
2	Fer, HCl, H ₂ O	μo , 120°C, 5min	Dg
3	Zinc, MeOH, hydrazine/ac. formique	ta, 2h	/
4	Zinc, MeOH, hydrazine/ac. formique	μo , 100°C, 5min	60

Tableau 25 : Optimisation de la réaction de réduction du nitro **309d**

Dans un premier essai, nous nous sommes inspirés d'un protocole décrit dans la littérature¹⁰⁶ pour la réduction de nitro aromatiques (**entrée 1**). Cependant la réaction aux micro-ondes à 140°C pendant 5 minutes n'a pas permis d'observer de conversion du produit de départ.

Nous avons alors voulu remplacer l'acide acétique par de l'acide chlorhydrique concentré (**entrée 2**). Cette fois nous observons une dégradation telle que nous n'avons pu récupérer de produit à analyser.

Enfin nous avons utilisé un protocole¹⁰⁷ où le nitro est réduit en présence de poudre de zinc, et un mélange d'hydrazine/ acide formique dans le méthanol. A température ambiante nous n'avons observé aucune réaction (**entrée 3**). Cependant, lorsque le mélange est chauffé par micro-ondes à 100°C pendant 5 minutes, on observe une conversion quasi-totale, et le produit désiré est obtenu avec un rendement de 60% (**entrée 4**).

Après une légère adaptation pour une plus grande échelle (de 0.15 à 1.4 mmoles), nous avons pu produire le dérivé **310d** et **310e** avec un rendement de 56 et 55% respectivement, en chauffant le mélange par micro-ondes à 80°C pendant 10 minutes puis à 100°C pendant 20 minutes.

Ainsi, nous avons pu développer une méthodologie micro-onde qui nous permet de nous affranchir de l'utilisation d'un ballon d'hydrogène tout en conservant des rendements corrects.

c. Cyclisation de la phénéthylamine via une réaction de Pictet-Spengler et déprotection

Les phénéthylamines vont donc être cyclisées en présence de formaldéhyde afin de former le cycle pipéridine de la THBC. Il s'agit d'une réaction de Pictet-Spengler sur l'indole.

Les dérivés **310** sont mis en présence de formaldéhyde aqueux dans le méthanol. Après 24h de réaction à température ambiante, les composés cyclisés **313a**, **313b** et **313c** sont obtenus avec des rendements de 60 à 99%.

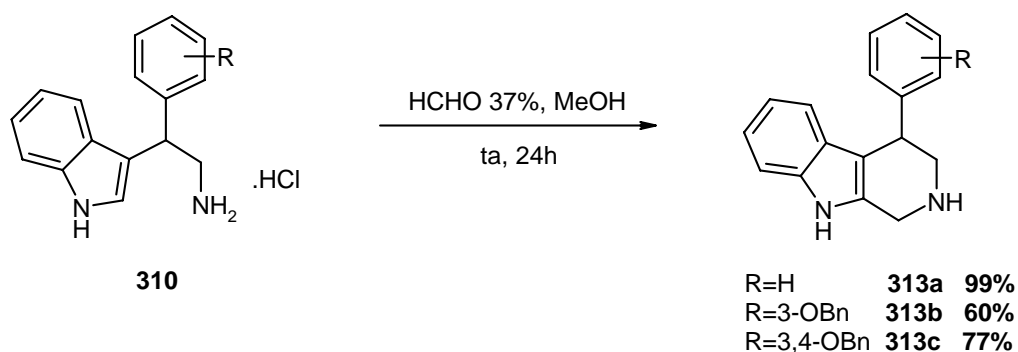


Schéma 93 : Cyclisation de Pictet-Spengler des dérivés **310**

Finalement les dérivés **313b** et **313c** sont déprotégés par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon. Les composés finaux ont été obtenus avec des rendements de 27% pour le dérivé **314a**. Ce faible rendement est probablement dû à un problème de purification (chromatographie normale plutôt qu'une purification par HPLC). Le dérivé **314b** est obtenu avec un rendement de 99% (sans purification).

Les analyses ont été rendues difficiles par un étalement des signaux protons qui peuvent être dus à un couplage entre les protons portés par les carbones C¹ et C³ avec le proton porté par l'azote N² et/ou à plusieurs conformations de la molécule,.

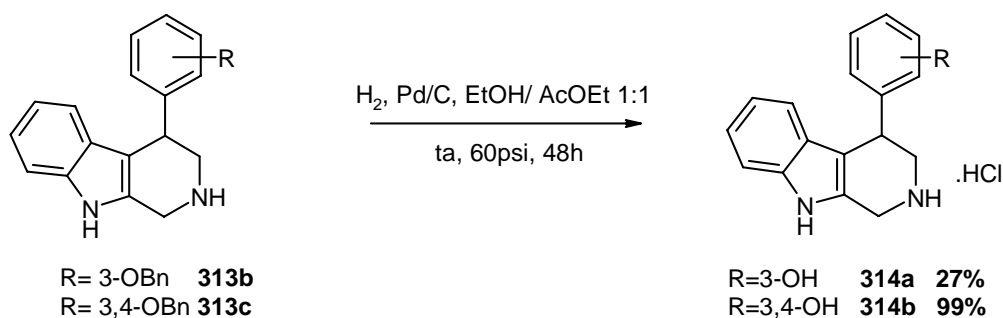


Schéma 94 : Déprotection des phénols par hydrogénation catalytique

De plus, on observe une instabilité des composés dans le DMSO deutéré. En effet lorsque le composé est chauffé afin d'observer la coalescence des signaux, on observe une dégradation du composé **314a**. La décomposition a atteint près de 50% après seulement quelques heures à température ambiante en solution.

Ainsi nous avons pu synthétiser les dérivés 4-aryl THBC en utilisant la trame d'une méthodologie existante, bien que nous ayons dû adapter et optimiser certaines réactions afin d'obtenir les composés d'intérêt qui vont être testés sur les récepteurs dopaminergiques.

2.2.4 Analyse pharmacochimique des résultats

Les molécules **313a**, **314a** et **314b** ont été testés sur les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 afin de déterminer leur affinité vis à vis de ces récepteurs.

Composé	R	Inhibition de la liaison à $1\mu\text{M}$ % (valeur Cerep)		
		D_1 (^3H SCH 23390)	D_2 (^3H Spiperone)	5HT ₂
313a	H	8	0	/
314a	3-OH	2	0	/
314b	3,4-OH	6 (50) ^b	0 (4) ^b	(26)

b : pour D_1 cellules CHO / pour D_{2L} cellules HEK 293 (test CEREP)

Tableau 26 : Résultats des tests biologiques sur les cibles D_1 , D_2 et 5HT₂

Ainsi, comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessus, la série des 4-aryl THBC n'a pas été trouvée active sur les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 et a été abandonnée.

2.3 Synthèse de THP pyrazoles comme analogues structuraux de la 5-benzyl THIQ

2.3.1 Introduction

Considérons à présent la Dinapsoline qui possède une affinité marquée pour les récepteurs dopaminergiques. Si nous réalisons une coupure virtuelle de la liaison carbone-carbone qui lie l'aromatique au cycle pipéridine nous obtenons la 5-benzyl THIQ. Bien qu'il aurait été envisageable de synthétiser dans un premier temps la 5-benzyl THIQ, nous nous sommes intéressés à des analogues hétérocycliques. Ces derniers nous permettent de réaliser une exploration topologique plus aisée ainsi que d'introduire une perturbation au niveau du système aromatique. Ainsi notre choix s'est porté sur la synthèse de dérivés de 3-phényl THP pyrazole. La substitution de la position 3 par un aromatique permet d'éviter les problèmes d'oxydation en cette position.

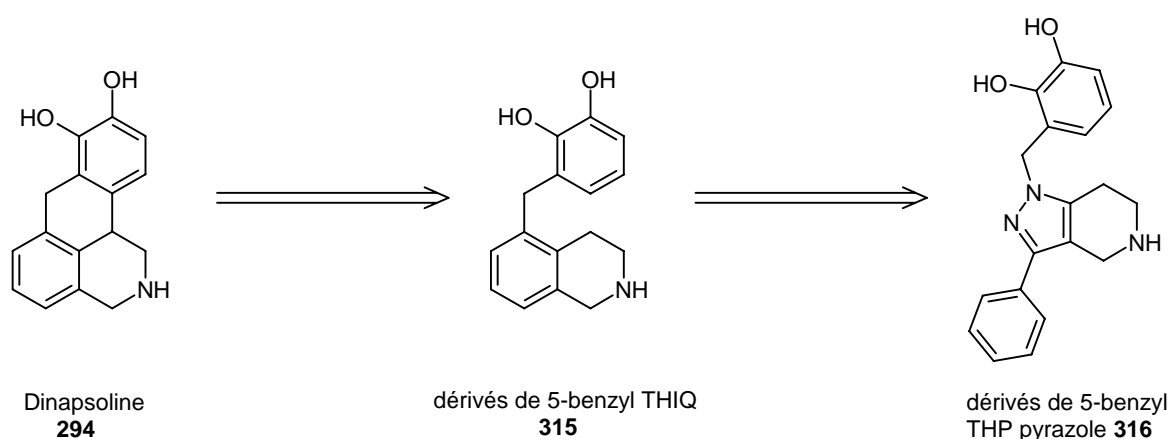


Figure 30 : Analogie de structure entre la séco-Dinapsoline et la 3-phényl 5-benzyl THP pyrazole

Les 3-phényl 5-benzyl THP pyrazoles sont connus dans la littérature depuis 1985 où certains dérivés ont été étudiés pour leur propriétés d'agents hypotenseurs en relation avec leur affinité pour le récepteur adrénergique α_1 ¹⁹.

Grâce aux méthodologies développées dans le premier chapitre, paragraphe « dérivés de THP pyrazoles » il nous est possible d'accéder à différents dérivés substitués en position 5 ou en position 1 par un alkyle.

2.3.2 Synthèse des dérivés de THP pyrazoles

Afin de synthétiser les différents dérivés de THP pyrazoles substitués en position 5, il a fallu synthétiser certains dérivés benzyliques qui ne sont pas commerciaux.

a. Synthèse des chlorures de benzyles substitués

Je détaillerais dans un premier temps la synthèse du chlorure de 3,4-diméthoxybenzyl puis la synthèse du chlorure de 3-hydroxybenzyl diversement protégé.

Nous avons réalisé plusieurs essais afin de transformer le benzyle alcool en halogénure de benzyle. Le premier essai a consisté à engager l'alcool benzylique **317** dans une réaction de substitution en présence de triphénylphosphine et de N-bromo succinimide (NBS). Cependant nous n'avons pu isoler au cours de la purification le produit désiré de la triphénylphosphine ¹⁰⁸.

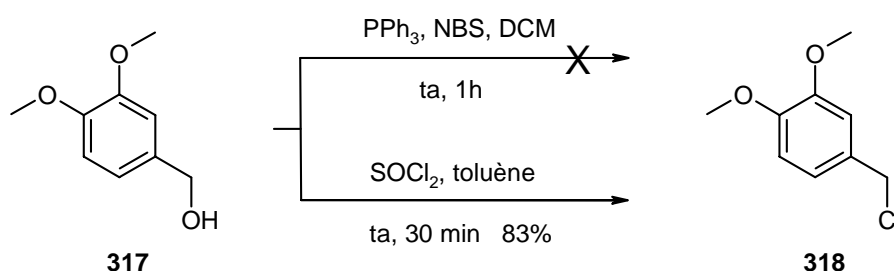


Schéma 95 : Synthèse du chlorure de benzyle **318**

Le second essai a consisté à mettre l'alcool benzylique **317** en présence de chlorure de thionyle dans le toluène¹⁰⁹. Après 30 minutes à température ambiante, nous avons pu isoler le composé désiré **318** avec un rendement de 83%.

Afin de synthétiser le chlorure de 3-hydroxybenzyle protégé, nous avons suivi deux approches. La première approche a été de vouloir former le chlorure de 3-hydroxybenzyle **320** en déprotégeant le groupe méthoxy du chlorure de 3-méthoxybenzyle **319** en présence de tribromure de bore (BBr_3). Cependant nous avons observé une dégradation rendant l'analyse par ccm impossible.

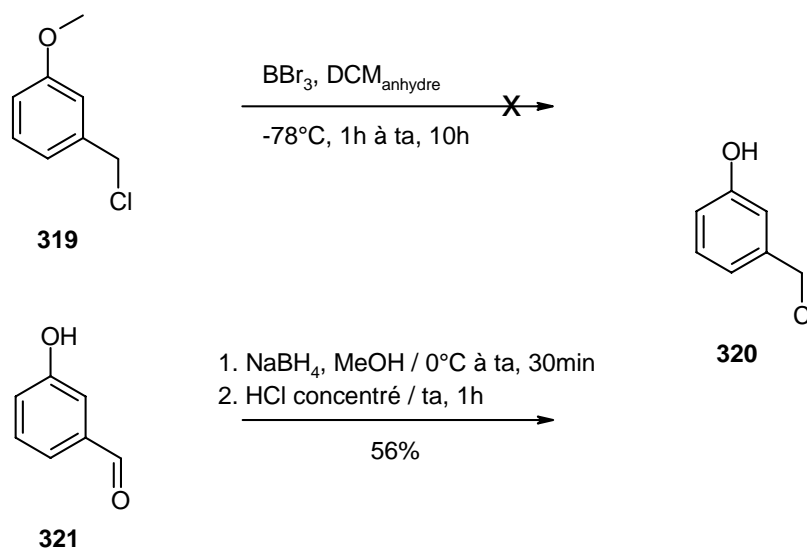


Schéma 96 : Synthèse du 3-hydroxybenzyle **320**

Nous avons alors décidé de synthétiser le chlorure de 3-hydroxybenzyle **320** à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde **321** commercial. La réaction est menée en deux réactions successives : la première étape est une réduction de la fonction aldéhyde en présence de borohydrure de sodium et la deuxième étape est une transformation de l'alcool benzylique en chlorure de benzyle par traitement en milieu acide chlorhydrique concentré. Le chlorure de 3-hydroxybenzyle **320** est obtenu avec un rendement de 56%.¹¹⁰ Le rendement moyen est expliqué par l'instabilité du composé à température ambiante et sous vide poussé.

Cet intermédiaire a été protégé de deux manières différentes. La première est de choisir un dérivé silylé comme groupement protecteur, soit sur le chlorure de *tert*-butyl diméthylsilyle (TBSCl). La protection du composé **320** est réalisée en présence de TBSCl, de 4-diméthylaminopyridine et de triéthylamine dans le dichlorométhane anhydre. Après 3h de réaction à température ambiante, nous avons pu isoler le dérivé protégé **322a** avec un rendement de 79%.

Nous avons également voulu protéger la fonction hydroxy par un groupement benzoyle (Bz). Nous avons mis en présence du composé **320** du chlorure de benzoyle et de la triéthylamine dans le THF anhydre. Après quelques heures de réaction à température ambiante, nous avons obtenus le dérivé protégé **322b** avec un rendement de 65%.

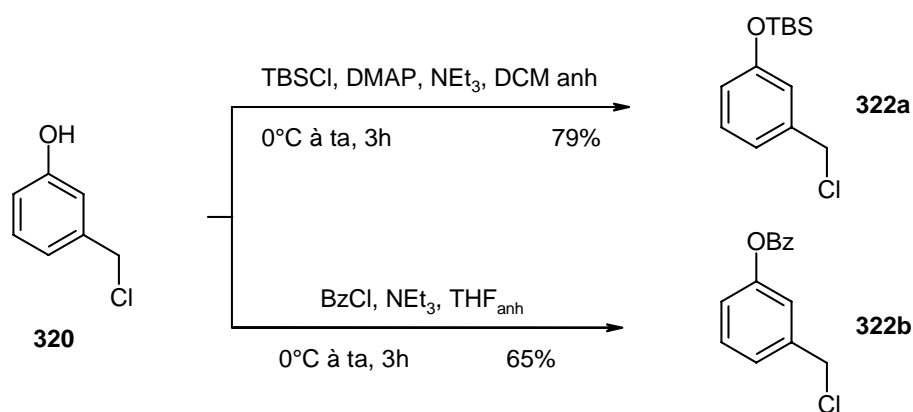


Schéma 97 : Protection de la fonction hydroxy du dérivé **320** par un groupement silylé ou benzoylé

b. Alkylations du cycle pyrazole

Nous avons réalisé différents essais de substitution du THP pyrazole **69** par différents groupes alkyles. Nous avons pu remarquer que la réaction d'alkylation n'a pas lieu en présence d'une base faible comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium.

Cependant on observe une conversion totale lorsque le système est métallé en présence d'une base plus forte, l'hydrure de sodium avec un rendement global de 70 à 99% selon le substituant.

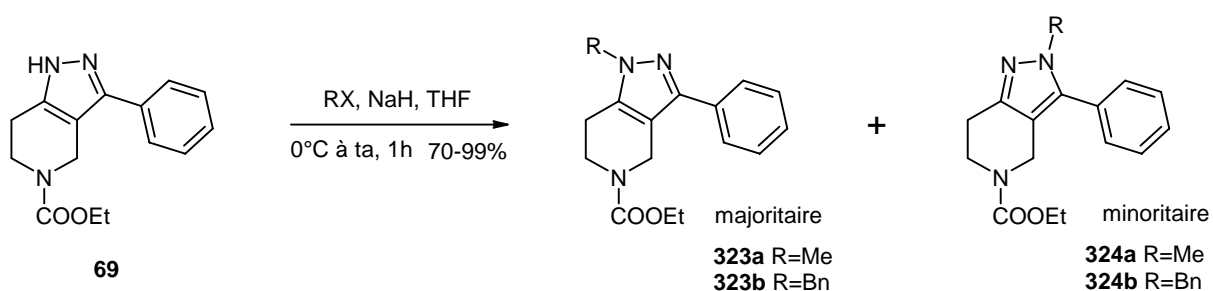


Schéma 98 : alkylation de la THP pyrazole **69**

Cette réaction d'alkylation mène à deux produits. En effet, on observe une alkylation non sélective des azotes du cycle pyrazole. Ainsi lorsque l'électrophile est l'iodure de méthyle, on obtient le 1-méthyl THP pyrazole **323a** avec un rendement de 66% et le 2-méthyl THP pyrazole **324a** avec un rendement de 21%, soit une proportion de 3:1. D'autre part, lorsque le bromure de benzyle est utilisé, la proportion augmente à 6:1 permettant d'obtenir **323b** et **324b** avec un rendement de 86% et 14% respectivement.

La caractérisation des isomères a été possible par une analyse RMN de type NoE en 2 dimensions, permettant de mettre en relief les couplages longue distance entre les alkyles et les protons du cycle pipéridine.

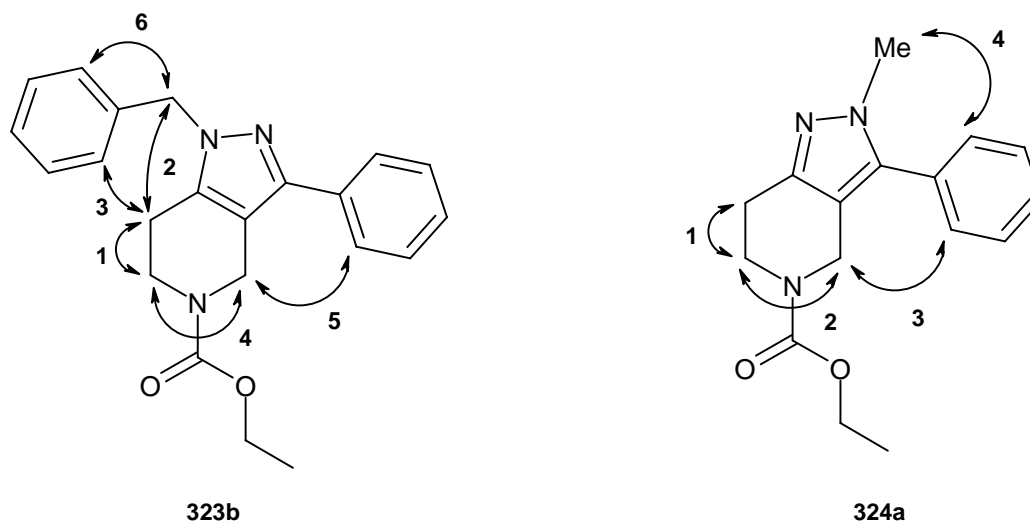


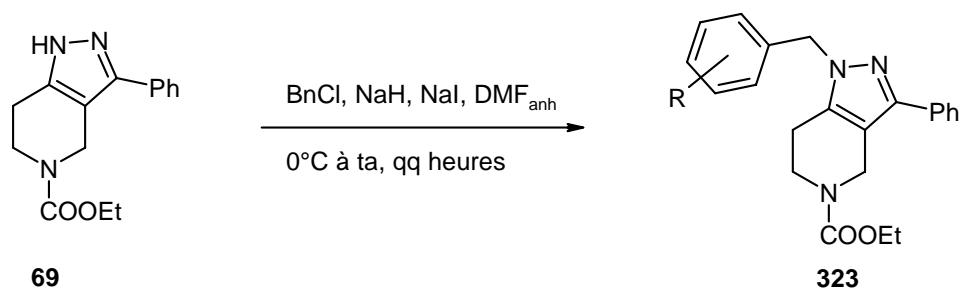
Figure 31 : Couplage NoE observés dans le cas des composés **323b** et **324a**

Bien que le principal facteur discriminant paraisse être d'origine stérique, il n'est pas possible de conclure avec ces seuls exemples. En effet le bromure de benzyle est un électrophile particulier qui n'exclut pas un facteur électronique. Le concept d'HSAB (hard and soft acids and bases) établi par Pearson (ref.) pourrait aussi rendre compte de la variation de la régiosélectivité observée.

Les différents dérivés benzyles synthétisés précédemment ont été engagés dans une réaction d'alkylation du dérivé THP pyrazole **69**. Le THP pyrazole est métallé en présence d'hydrure de sodium, puis le chlorure de benzyle est ajouté à la solution ainsi qu'une quantité catalytique d'iodure de sodium.

Dans le cas où le chlorure de 3,4-diméthoxybenzyle **318** est utilisé, on observe la formation du dérivé attendu **323c** avec un rendement de 51%. Le rendement moyen observé peut être expliqué par la qualité incertaine de la source d'hydrure de sodium utilisée.

D'autre part, lorsque le dérivé silylé **322a** est engagé dans la réaction d'alkylation, on observe la formation d'un produit qui n'est pas le produit attendu **323d** mais le composé **323f** avec un rendement de 50%.



Dérivé	R	Rendement %	Produit formé
318	3,4-MeO	51	323c
commercial	3-MeO	75	323d
322a	3-TBSO	50	323f
322b	3-BzO	77	323e

Tableau 27 : Tableau récapitulatif des alkylations du dérivé THP pyrazole

En effet, on observe une déprotection du groupement silylé pendant la réaction, probablement dû à une attaque de l'hydrure sur le silane. Après purification, environ 25% du THP pyrazole **69** est récupéré, expliquant le rendement modeste.

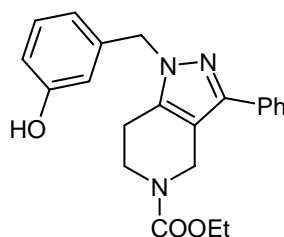
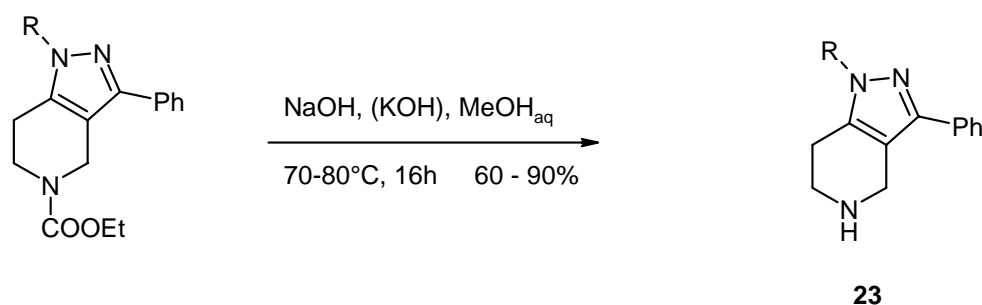


Figure 32 : Dérivé THP pyrazole **323f**

Enfin l'alkylation en présence du dérivé **322b** fournit le composé attendu **323e** avec un rendement de 77% (90% de pureté).

c. Déprotection du carbamate d'éthyle et substitution de l'amine secondaire

Finalement nous avons réalisé les réactions de déprotection de l'amine de la pipéridine des différents dérivés synthétisés.



Dérivé	R	Rendement %	Produit formé
69	H	89	325a
323a	Me	90	325b
323b	Bn	90	325c
323e	3BzOBn	60	325d

Tableau 28 : Tableau récapitulatif d'hydrolyse du carbamate d'éthyle des THP pyrazole

Les dérivés protégés de THP pyrazole **69** et **323** sont engagés dans une réaction d'hydrolyse en présence de soude et/ou d'hydroxyde de potassium dans le méthanol aqueux à chaud. On notera la possibilité de réaliser la déprotection dans l'éthanol 96%. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 90% à l'exception du dérivé **325d** où le rendement n'est que de 60%. Ce rendement plus faible est dû à la robustesse du groupement benzoyle qui s'hydrolyse plus difficilement que le carbamate d'éthyle. En effet, on récupère environ 10% du composé **325e** qui est le produit de l'hydrolyse du carbamate en milieu basique.

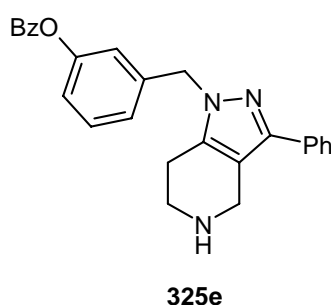


Figure 33 : Dérivé **325e** issu de l'hydrolyse partielle du composé **323e** en milieu basique

Enfin, pour certains composés nous avons réalisé l'alkylation de l'azote de la pipéridine. Pour ce faire, nous avons engagé différents dérivés **325** dans une réaction d'amination réductrice. Pour introduire un groupe méthyle, nous avons opté pour un protocole impliquant du formaldéhyde dans l'acide formique à chaud. Les composés **326a** (R=H), **326b** (R=Me) et **326c** (R=Bn) sont obtenus avec des rendements de 76, 96 et 98% respectivement.

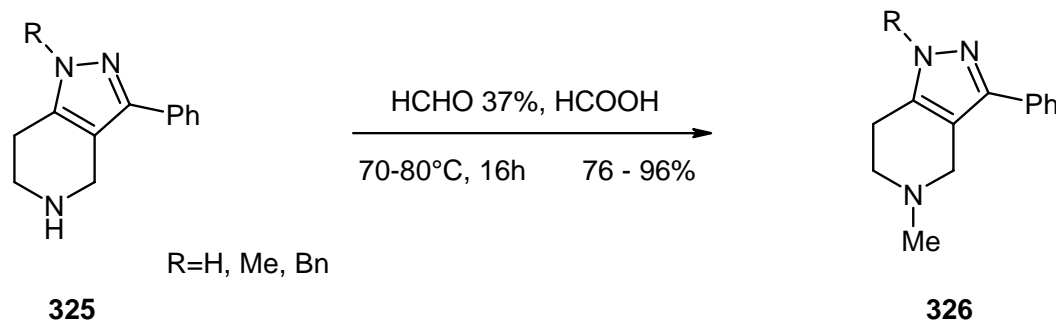


Schéma 99 : Méthylation de l'amine secondaire des dérivés **325**

Pour introduire un groupe benzyle, nous avons choisi un protocole impliquant le benzaldéhyde et du cyanoborohydrure de sodium dans le méthanol à température ambiante. Pour cet essai nous n'avons considéré que le pyrazole **325a**, et nous avons obtenu le dérivé attendu avec un rendement de 80%.

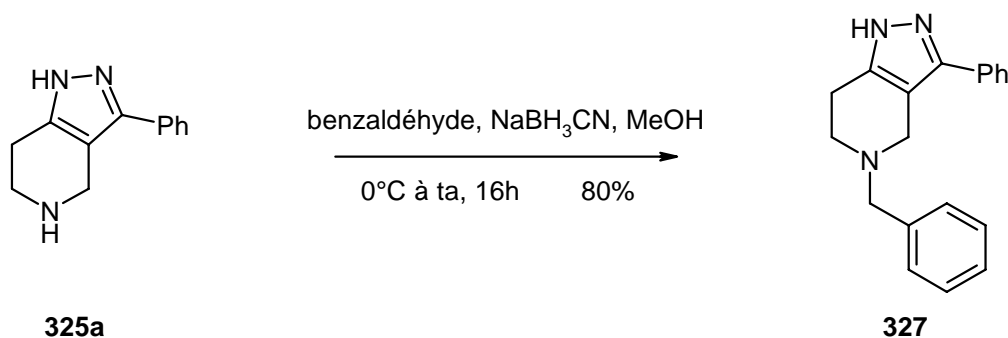
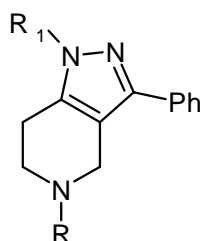


Schéma 100 : Amination réductrice du benzaldéhyde sur le dérivé **325a**

Ainsi nous avons pu obtenir certains des dérivés nécessaires à notre projet pharmacochimique.

2.3.3 Analyse pharmacochimique des résultats

Les dérivés synthétisés précédemment ont été testés sur les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.



Entrée	R ₁	R	Inhibition de la liaison à 1 μM % (IC ₅₀)	
			D ₁ (³ H SCH 23390)	D ₂ (³ H Spiperone)
325a	H	H	NT	NT
326a	H	Me	0	2
325b	Me	H	NT	NT
326b	Me	Me	32	1
325c	Bn	H	4	2
326c	Bn	Me	40 (1)	60 (1)
325d	3-OH	H	35	+15

NT : non testé

Tableau 29 : Activité des dérivés basiques de THP pyrazole sur les récepteurs de la dopamine

On remarque le dérivé sans substituant sur le pyrazole n'est pas actif. D'autre part, on observe que la substitution de l'amine de la piperidine est importante car alors que le dérivé N-méthyl possède une affinité μM pour les récepteurs D₁ et D₂, le dérivé desméthyl en est dépourvu complètement.

Enfin lorsque le groupe benzyle est substitué en position 3 par un hydroxy, l'affinité est presque récupérée pour le récepteur D₁.

Pour conclure, des dérivés que nous avons synthétisés, le dérivé **326** peut être considéré comme un hit. En effet il possède des affinités de l'ordre du μM sur les récepteurs dopaminergiques, alors qu'il ne présente pas encore dans sa structure l'équivalent d'un accepteur-donneur de liaison H comme identifié dans le modèle pharmacochimique.

2.4 Autres ligands putatifs des récepteurs dopaminergiques

Ce paragraphe regroupe d'autres familles de composés qui ont été soit conçues dans le but d'obtenir une affinité pour les récepteurs de la dopamine, soit il s'agit d'intermédiaires qui ont montré une affinité inattendue pour ces mêmes récepteurs.

2.4.1 Les 2-amino THP pyrimidines

a. Conception et synthèse

Cette famille de molécules a été développée afin d'obtenir des composés hétérocycliques ligands des récepteurs de la dopamine. Nous avons voulu combiner les effets de 2 molécules : la Dihydréxidine qui contient la structure de la dopamine en conformation « full trans » et le motif dopaminergique D₂ comme on peut le retrouver dans la structure de l'halopéridol.

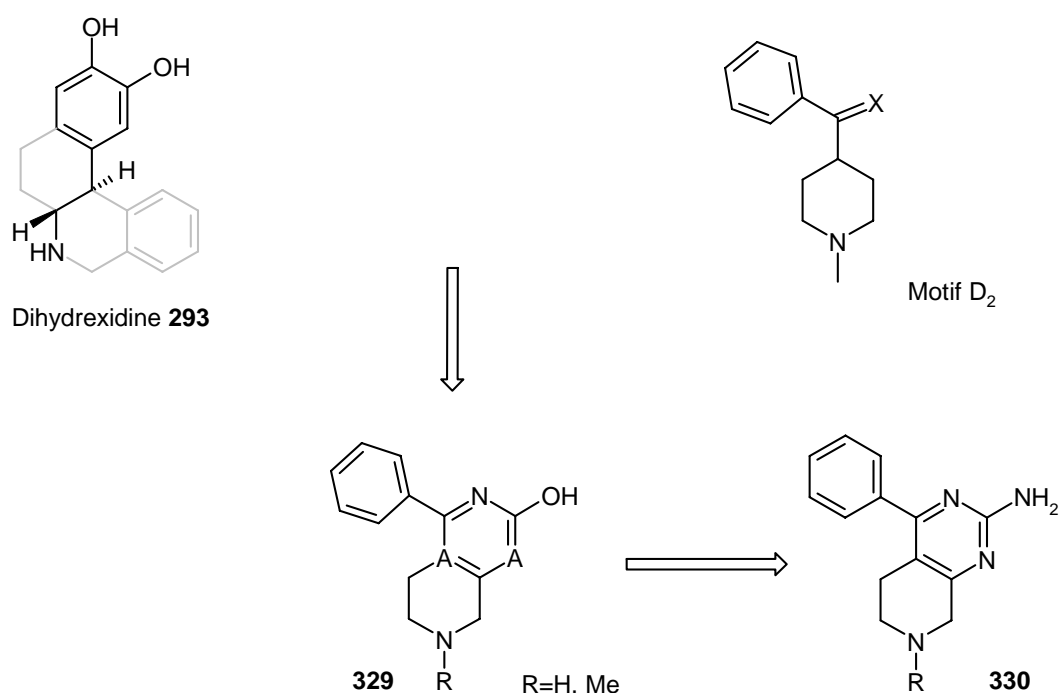


Figure 34 : Schéma de conception de la 2-amino, 4-phényl pyrimidine 330

Par analogie avec le cycle benzo de la THIQ, nous avons choisi une pyrimidine comme hétérocycle. De plus, comme une amine peut être un mimétique d'un OH phénolique, nous avons décidé de synthétiser le composé 330 comportant un groupement amine en position 2.

Grâce à la méthodologie divergente développée dans le paragraphe 3.4 du chapitre 1, nous avons pu synthétiser les composés d'intérêt.

A partir du composé **189a**, on réalise une hydrolyse en milieu acide du groupement protecteur. On obtient le composé désiré **330a** avec un rendement de 68%. L'hydrolyse du groupement Boc a mené à la formation d'un produit secondaire qui n'a pu être identifié sans ambiguïté. Le dérivé N-méthyl **330b** n'a pas été synthétisé à ce jour.

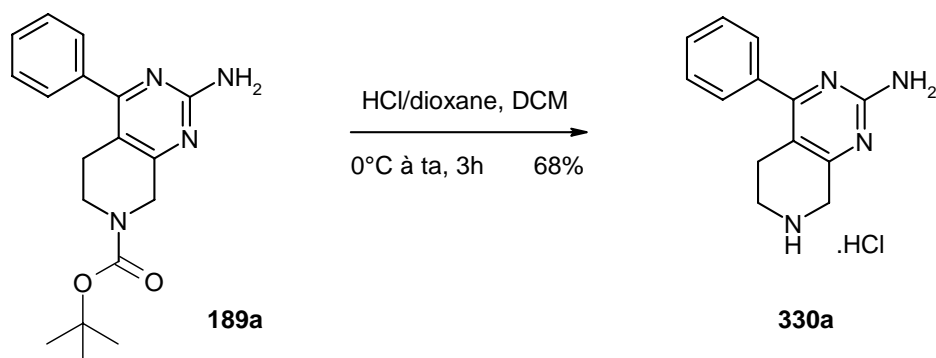


Schéma 101 : Synthèse du dérivé **330a**

b. Résultats et analyse pharmacochimique

Les seuls résultats biologiques disponibles pour cette famille de molécules concernent le dérivé N-benzyl **188**. Ce composé n'a montré aucune affinité pour les récepteurs dopaminergiques.

Toutefois, il est impossible de conclure quant au potentiel de la série avec ce seul résultat. En effet, le test du dérivé **330a** nous permettrait d'obtenir de précieuses informations sur notre hypothèse de pharmacophore.

2.4.2 THP benzodiazépinone

La THP benzodiazépinone est un châssis dont la synthèse a été développée dans le paragraphe 4.2 du chapitre 1. De façon inattendue, la N-benzyl THP benzodiazépinone **190a** a été trouvée active sur le récepteur D₂ avec une affinité de 50% à une concentration de 1 μM.

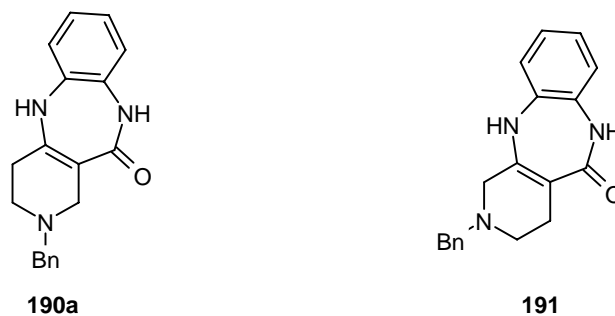
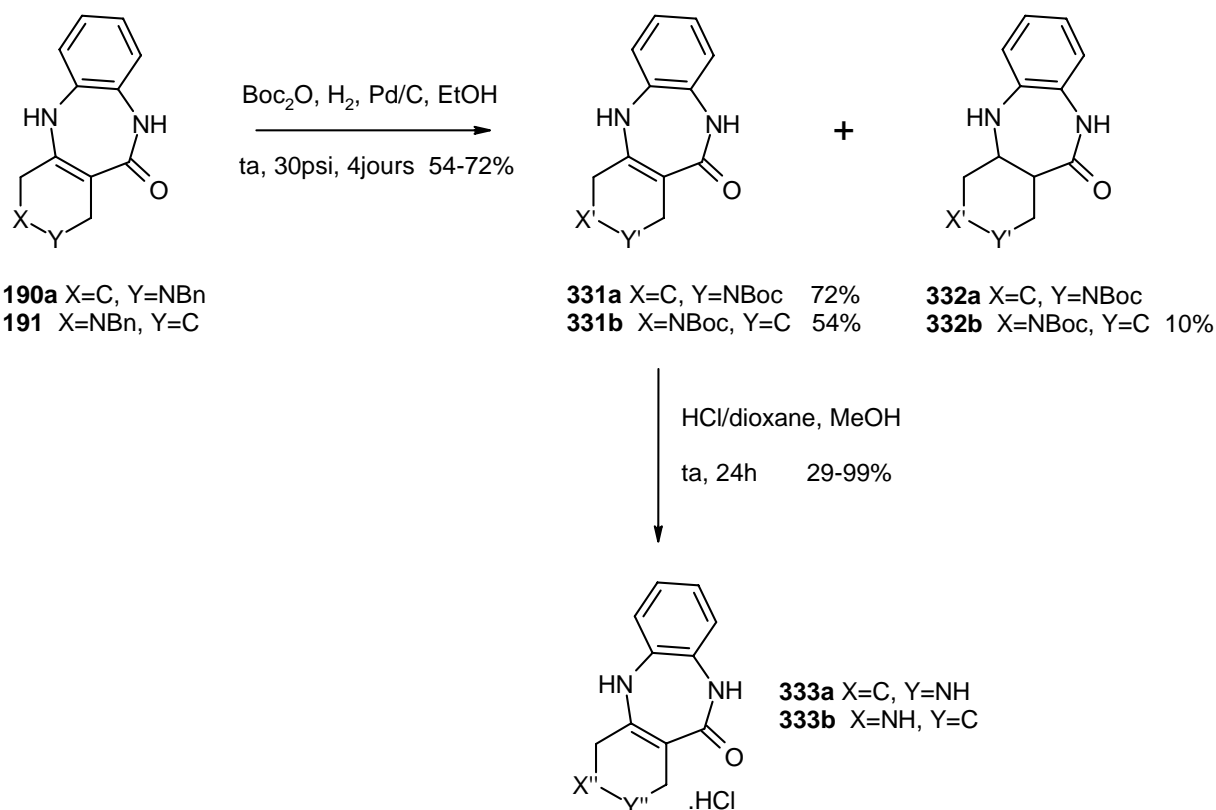


Figure 35 : Dérivés de THP benzodiazépinone

Cependant l'isomère **191** a été trouvé inactif sur la même cible. Nous avons alors décidé de synthétiser les dérivés NH et N-méthyl de chaque isomère afin d'obtenir certaines informations nécessaires à une première optimisation structurale.

Les dérivés N-benzyles **190a** et **191** ont été engagés dans une réaction d'hydrogénolyse en présence de Boc_2O . Les dérivés N-boc **331a** et **331b** ont été obtenus avec un rendement de 72 et 54% respectivement. Dans les deux cas, on observe la formation d'un produit secondaire qui est la N-boc hexahydropyrido benzodiazépinone (N-boc HHP benzodiazépinone) **332**.

Schéma 102 : Synthèse des dérivés NH des THP benzodiazépinones **333a** et **333b**

Les dérivés N-boc sont ensuite déprotégés en présence d'acide chlorhydrique dans le dioxane pour mener aux dérivés **333a** avec un rendement de 29% (dû à un problème de purification) et **333b** avec un rendement quantitatif.

Une première méthode d'accès au dérivé N-méthyl est de réduire le groupement Boc du dérivé **333a** en présence de DIBAL-H dans le THF. On obtient la N-méthyl THP benzodiazépinone **334a** avec un rendement de 45%.

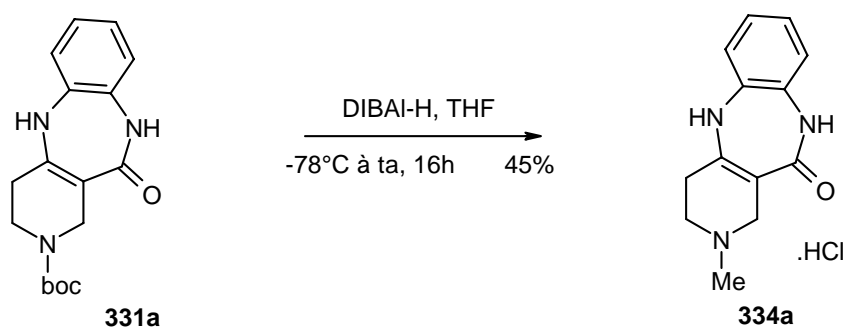


Schéma 103 : Formation du dérivé **334a**

Pour synthétiser l'isomère N-méthyl **334b**, nous avons voulu engager la THP benzodiazépinone **333b** dans une réaction d'amination réductrice en présence de formaldéhyde dans l'acide formique. Cependant nous n'avons observé qu'une dégradation du produit de départ. La synthèse de ce composé est en suspens dans l'attente d'accéder aux tests biologiques.

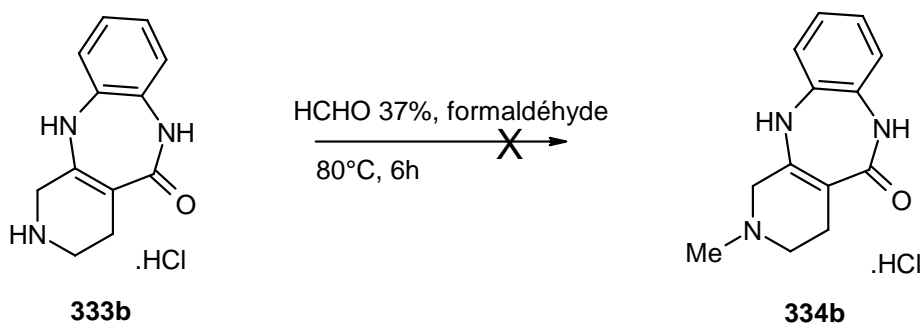


Schéma 104 : Méthylation du dérivé **333b**

Résultats pharmacochimiques :

A ce jour, l'activité des dérivés **333** et **334** n'a pas été encore évaluée.

2.4.3 11-aryl THP benzodiazépines

Les 11-aryl THP benzodiazépines forment une classe de molécules dont la synthèse a été développée dans le paragraphe 4.3.3 du chapitre 1. Ces composés ont été conçus de façon à posséder une affinité pour les récepteurs de la dopamine. En effet, d'après le motif pharmacophorique du récepteur D₂, que l'on retrouve dans la structure de la Clozapine ou l'halopéridol, nous avons déterminé que le dérivé **335** serait un ligand potentiel de ce récepteur.

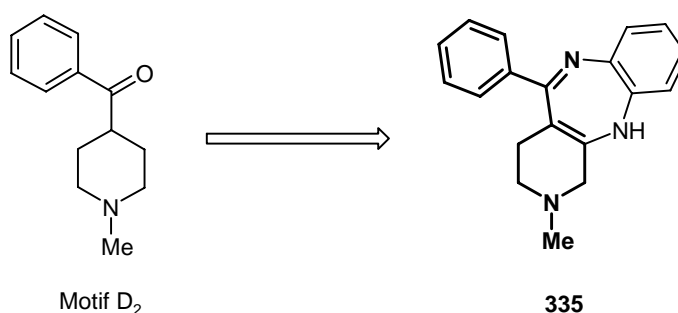
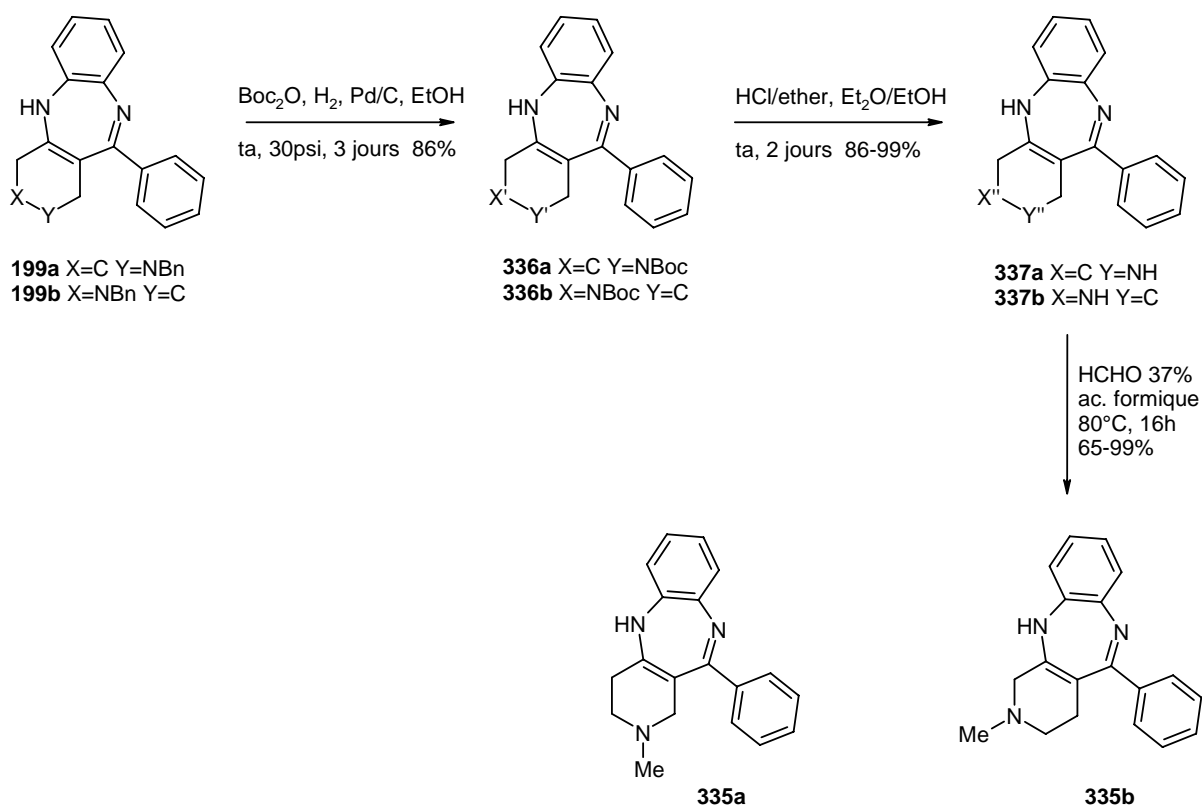


Figure 36 : Conception d'un ligand dopaminergique D₂

Le composé est synthétisé en deux étapes à partir du dérivé N-benzyl **199a** par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon et de tert-butyl dicarbonate sous une atmosphère d'hydrogène (30psi). Les dérivés N-boc **336a** et **336b** sont obtenus avec des rendements de 87 et 86% respectivement. Le groupement protecteur est ensuite hydrolysé en milieu acide pour conduire aux dérivés **337a** et **337b** avec des rendements de 86 et 99% respectivement. Puis les dérivés méthylé correspondants sont formés par amination réductrice en présence de formaldéhyde dans l'acide formique à chaud. Les composés **335a** et **335b** sont obtenus avec des rendements de 65 et 99% respectivement.

Schéma 105 : Synthèse des dérivés de THP benzodiazépine **335**, **336** et **337**

Résultats pharmacochimiques :

Composé	Affinité à 1 μ M (IC ₅₀) %	
	D ₁	D ₂
199a	+3	+3
199b	3	3
337a	2	+22
337b	NT	NT
335a	13	+28
335b	NT	NT

NT : non testé

Tableau 30 : Test biologique sur les récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ des aryl-benzodiazépines

Les dérivés testés sur les récepteurs de la dopamine n'ont pas montré d'affinité particulière pour ces derniers.

Rq : Les valeurs positives peuvent être interprétées comme un effet allostérique renforçant la liaison du radioligand avec les récepteurs dopaminergique. (Effet non confirmé)

3. Analogues structuraux hétérocycliques de la Clozapine

3.1 Introduction

La Clozapine (**338**) est un dérivé de dibenzodiazépine indiqué dans le traitement de la Schizophrénie dans le cas de patients non réceptifs, ou ne tolérant pas, les antipsychotiques conventionnels et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Les neuroleptiques dits classiques (halopéridol **339**) agissent principalement comme des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂. Bien qu'efficaces, leur utilisation a été rapidement limitée dû aux troubles extrapyramidaux qu'ils engendrent (troubles moteurs que l'on peut rapprocher des symptômes parkinsoniens).

Les antipsychotiques atypiques, dont la Clozapine fait partie, sont des faibles antagonistes des récepteurs sérotonergiques et dopaminergiques n'engendrant ainsi pas d'effets extrapyramidaux.

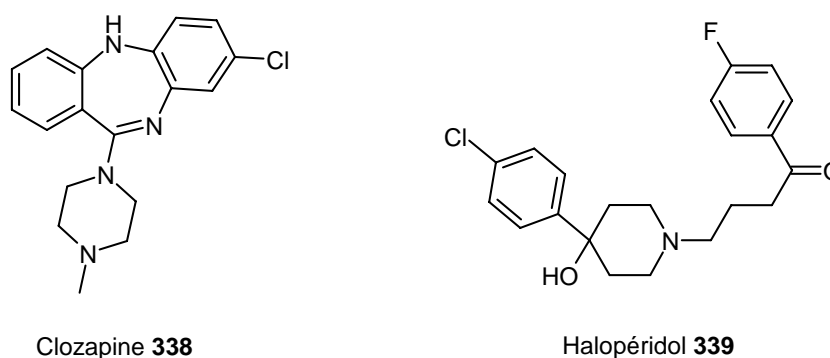


Figure 37 : Molécules de référence la Clozapine et l'Halopéridol

Le profil pharmacologique de la Clozapine et de l'Halopéridol sont consignés dans le tableau ci-dessous.¹¹¹ On observe que la Clozapine possède une affinité moyenne pour les récepteurs dopaminergiques (130nM pour D₁ et 260nM pour D₂) ainsi qu'une affinité forte pour les récepteurs sérotonergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, histaminergique H₁, adrénergique α_1 et muscarinique M₁.

Composé	log P calc.	Affinité IC ₅₀ (nM)						
		D ₁	hD ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	H ₁	α_1	hM ₁
Clozapine	3.48	130	260	12	11	23	9.2	9.4
Halopéridol	3.98	36	7.5	55	>1000	>1000	18	5500

Table 31 : Affinité de la Clozapine et de l'halopéridol sur différents récepteurs

Nous nous sommes intéressés à la synthèse d'analogues structuraux hétérocycliques de la Clozapine afin d'évaluer l'importance d'une perturbation structurale de la molécule sur son profil pharmacologique.

Pour ce projet, nous avons sélectionné deux familles moléculaires que nous avons développées dans le chapitre précédent : les 4-amino THP benzodiazépines et les 4,6-diaryl THP pyrimidines.

3.2 4-amino THP benzodiazépines [1,5]

Dans un premier temps nous avons voulu travailler sur le remplacement du cycle benzo A (ne portant aucune substitution) par une pipéridine diversement substituée. Nous considérerons les deux isomères de position de la pipéridine formant les sous-familles 4-amino [4,3-e] THP benzodiazépines [1,5] et 4-amino [3,4-e] THP benzodiazépines [1,5] **340**.

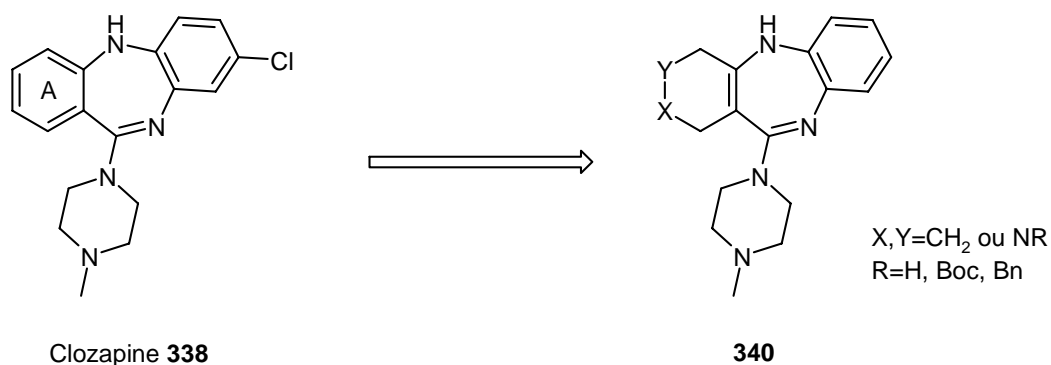
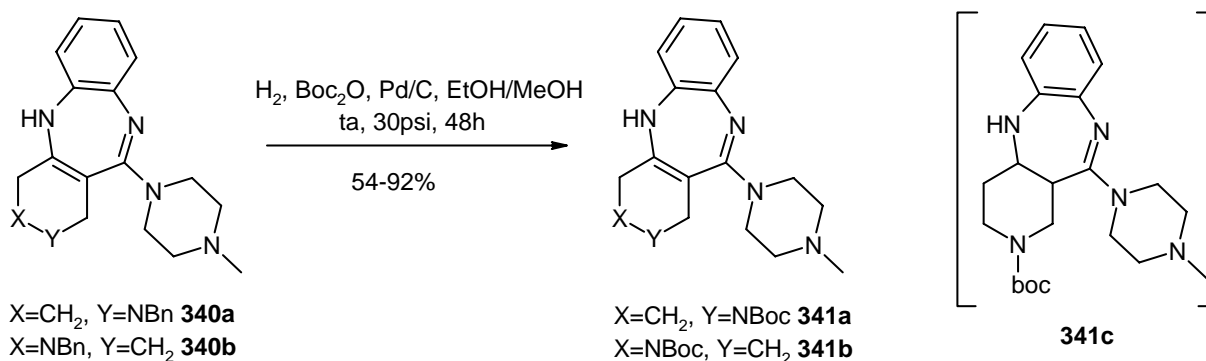
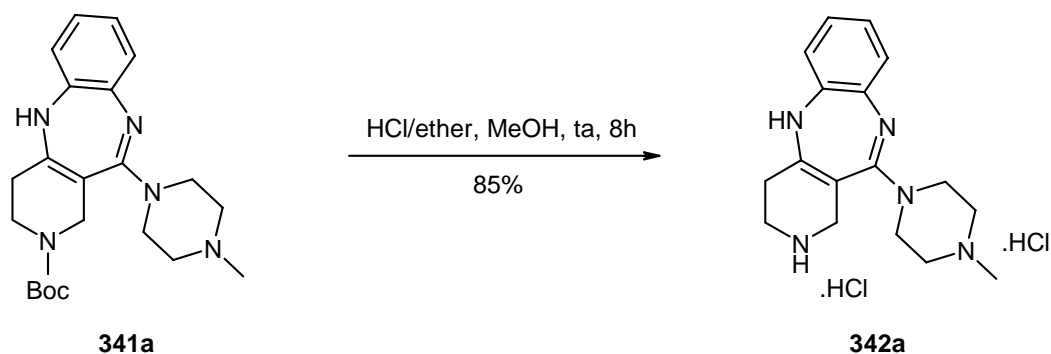


Figure 38 : Analogie structurale de la Clozapine avec un dérivé de THP benzodiazépine

Nous avons donc synthétisé les différents dérivés à partir des N-benzyl THP benzodiazépines synthétisées dans le paragraphe 4.3.2 (Partie 1). Ainsi les dérivés N-benzyl ont été clivés par hydrogénation catalytique et acylés en présence de Boc₂O. Les dérivés **341a** et **341b** sont obtenus avec des rendements de 54 et 92% respectivement. Dans le premier cas le rendement plus faible car l'hydrogénation catalytique a été faite à 60psi d'hydrogène, ce qui a eu pour conséquence de former également le dérivé hexahydropyridine **341c**.

Schéma 105 : Hydrogénation catalytique des dérivés THP benzodiazépine **340**

Enfin le dérivé N-boc **341a** a été hydrolysé en présence d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique. Le dérivé **342a** est alors obtenu avec un rendement de 85 %. Le dérivé **341b** n'a pas été hydrolysé.

Schéma 106 : Hydrolyse du groupement protecteur du dérivé **341a**

Résultats pharmacochimiques :

Les dérivés synthétisés n'ont pu être testés à ce jour dans le cadre de notre projet pharmacochimique.

Toutefois la simulation du calcul des log P (Marvin Bean / ChemsSketch[®]) a été réalisée sur les différents dérivés.

Ce paramètre est défini comme le log du coefficient de partition entre le 1-octanol et l'eau. Il est un descripteur fondamental pour estimer la biodisponibilité des molécules (bonne balance hydrophile/hydrophobe). Sa valeur varie typiquement entre -3 (très hydrophile) et +7 (très hydrophobe). Classiquement une molécule dite Drug-like possède une valeur de log P comprise entre 2 et 5.

Composé	Log P expérimental	log P calculé
Clozapine	3.23	3.39
Deschloro Clozapine	/	2.87
Desméthyl Clozapine	/	3.03
N-Bn 340a / 340b	/	2.30
N-boc 341a / 341b	/	1.28
NH 342a / 342b	/	0.16

Tableau 32 : Log P calculés pour les dérivés THP benzodiazépines et comparés à ceux de la Clozapine

Dans le cas de la Clozapine, on observe que la valeur de log P calculée est assez proche de sa valeur expérimentale (écart inférieur à 5%) montrant ainsi la pertinence du résultat obtenu avec le logiciel de calcul utilisé (Marvin Bean / Chemscketch).

On observe que les dérivés de THP benzodiazépine possèdent un log P dont la valeur est comprise entre 0 et 3. Ces composés sont assez hydrophiles tout en restant suffisamment biodisponibles.

3.3 Les 2,4-diaryl THP pyrimidines

Dans un second temps, nous avons voulu sortir de la structure tricyclique de la Clozapine et tenté de concevoir un analogue non rigide au niveau des systèmes benzo. Ainsi nous avons considéré les 2,4-diaryl THP pyrimidines comme un analogue hétérocyclique qui pourrait nous permettre d'obtenir des informations sur l'effet de cette hypothèse de perturbation structurale.

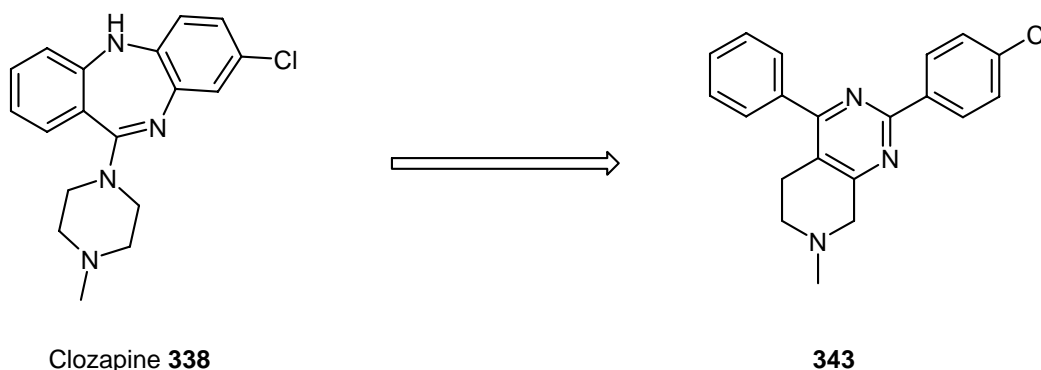
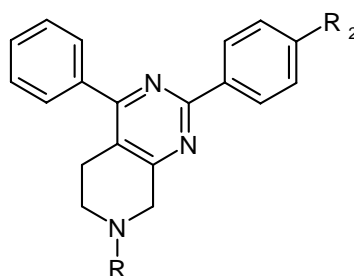


Figure 39 : Analogie structurale de la Clozapine avec un dérivé de THP pyrimidine

Le dérivé **343**, la 4-chlorophényl THP pyrimidine, a été choisi après comparaison, par superposition, des structures 3D minimisées de la Clozapine et différents dérivés diphenyl THP pyrimidine.

Dans l'attente des résultats biologiques sur les dérivés de THP benzodiazépines, aucun dérivé n'a été synthétisé à ce jour.

Nous avons également réalisé des simulations du log P des molécules d'intérêt pharmacologiques dont les résultats sont consignés ci-dessous.



Composé	R	R ₂	Log P calculé
348	Bn	H	5.49
347	H	H	3.35
150	Me	H	3.71
346	Bn	4-Cl	6.00
345	H	4-Cl	3.87
343	Me	4-Cl	4.23

Tableau 33 : Log P calculés pour les dérivés THP benzodiazépines

On observe que les dérivés de THP pyrimidine ont des valeurs de log P entre 3 et 6, soit plus lipophile que la série précédente.

4. Projet pharmacochimique autour des inhibiteurs de phosphodiesterases

4.1 Définition du modèle de pharmacophore

Les phosphodiesterases forment une famille d'enzymes qui dégradent des messagers secondaires de la communication cellulaire : les nucléotides cycliques cAMP et cGMP. Ils régulent la localisation, la durée et l'amplitude du signal de ces messagers dans les domaines sous-cellulaires. Les PDE sont des régulateurs importants de la transduction du signal dont la médiation est assurée par les seconds messagers.

La superfamille des PDE est classifiée en 11 familles chez les mammifères. La phosphodiesterase 4, constituant une de ces familles, est une protéine formée par 3 sous-domaines hélicoïdaux qui coordonnent deux ions métalliques.

Elle est fréquemment la cible de programmes de recherche, dont la conception d'inhibiteurs spécifiques permet de traiter des pathologies soit périphériques telles que les maladies respiratoires (asthme, COPD), soit centrales telles que la démence, la dépression ou la schizophrénie.

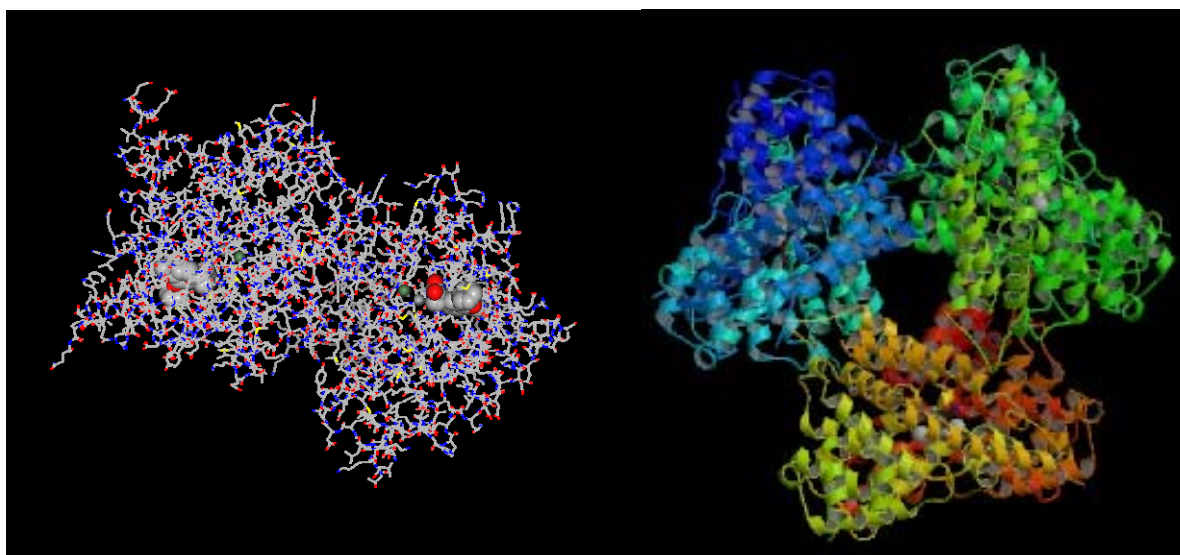


Figure 40 : A gauche l'interaction PDE4/Rolipram, à droite la structure trimérique de la PDE4

La structure 3D de la phosphodiesterase 4 a été déterminée par diffraction aux rayons X après cristallisation soit de la protéine seule, soit en présence d'un ligand. Dans la **figure 40**, il est possible de voir la structure de la PDE 4 co-cristallisée avec le Rolipram (à gauche)¹¹² ainsi que sa structure trimérique (à droite)¹¹³.

Le pharmacophore :

Le pharmacophore d'inhibiteurs de PDE 4 a pu être déterminé d'une part grâce à la connaissance topologique du site de liaison (**figure 2**, à gauche)¹¹² et d'autre part grâce à des études de relations structure-activité quantitatives (QSAR)¹¹⁴.

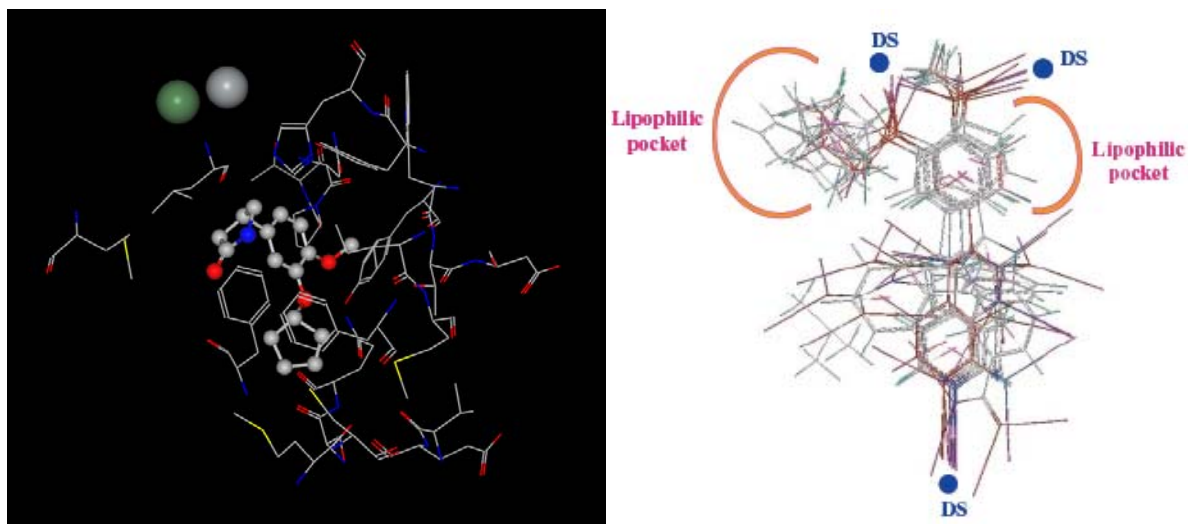


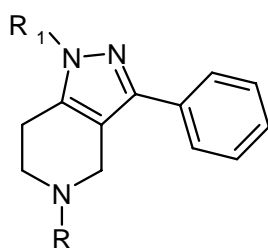
Figure 41 : à gauche le site de liaison du Rolipram, à droite un modèle de pharmacophore d'I-PDE 4

On observe dans le modèle de pharmacophore l'existence de 2 poches lipophiles. La poche schématisée à gauche est constituée par 2 résidus phénylalanine (**Phe 414** et **Phe 446**) tandis que la poche schématisée à droite est constituée par un résidu tyrosine (**Tyr 233**) ainsi qu'une leucine (**Leu 393**). Il existe 2 résidus donneurs de liaison H : une tyrosine (**Tyr 403**) située en haut à droite et enfin une glutamine (**Gln 443**) située près de la poche hydrophobe.

Un travail très complet a d'ailleurs été effectué au laboratoire en ce sens en collaboration avec l'équipe du Dr. Rognan en considérant la famille des pyridazines.¹¹⁵

4.2 THP pyrazoles

Nous avons d'abord considéré la famille des THP pyrazoles. Nous avons testé différents dérivés de THP pyrazoles sur la phosphodiesterase 4 afin d'évaluer leur potentiel face à cette cible biologique. Ces dérivés sont soit des intermédiaires de synthèse, soit des composés conçus dans le cadre d'une hypothèse pharmacochimique axée sur des ligands de la dopamine.



Composé	R	R ₁	inhibition PDE 4 (%) à 10μM
325a	H	H	2
326c	Me	1-Bn	22
327	Bn	H	10
69	COOEt	H	28
323a	COOEt	1-Me	45
324a	COOEt	2-Me	28
323b	COOEt	1-Bn	49
324b	COOEt	2-Bn	46
323c	COOEt	3,4-diMeO-Bn	58
323f	COOEt	3-OH-Bn	28
323g	COOEt	3-MeO-Bn	50

Tableau 34 : Affinité des intermédiaires de THP pyrazoles pour la PDE 4

Ainsi on observe que les composés possédant une amine basique ne sont pas très actifs. En effet leur affinité ne dépasse pas 22% d'inhibition.

Lorsque l'amine de la pipéridine est substituée par un groupement carbamate (la rendant non basique) on observe une amélioration de l'affinité. En effet, le dérivé 4 inhibe la PDE 4 à 28%. D'autre part, lorsque le pyrazole est substitué par un méthyle on observe une augmentation de l'inhibition à 45%. Il est à noter que la substitution par un benzyle substitué ou non ne permet pas d'amélioration franche de la valeur d'inhibition qui reste sous les 60%. On remarquera tout de même par comparaison entre le dérivé **323f** et **323g** que la présence d'un donneur de liaison hydrogène (**323f**) n'est pas souhaitable pour l'inhibition de la PDE 4.

Nous avons alors décidé de réaliser certains dérivés supplémentaires afin de réaliser une première optimisation structurale.

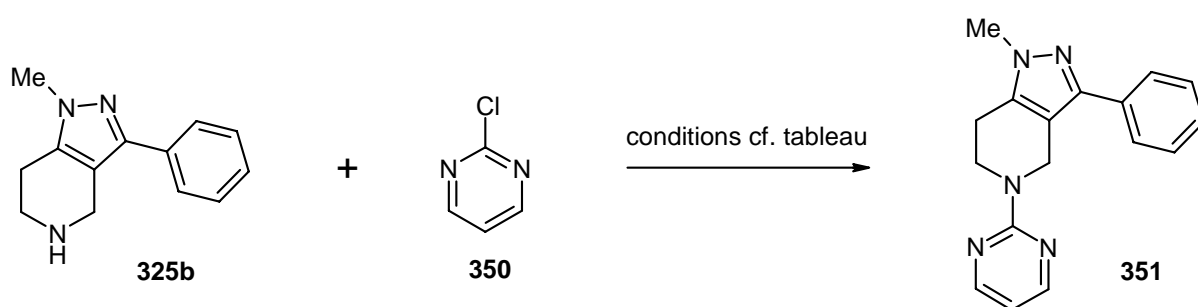
Le 1-méthyl THP pyrazole **325b** est engagé dans une réaction d'acylation en présence de chlorure de benzoyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le dérivé **349** est obtenu avec un rendement de 84%.



Schéma 107 : Acylation de la 1-méthyl THP pyrazole

Le 1-méthyl THP pyrazole **325b** est également engagé dans une réaction de substitution nucléophile aromatique en présence de 2-chloropyrimidine dans l'éthanol absolu. Le mélange est d'abord porté à reflux pendant 8h (**entrée 1**).

N'observant aucune évolution, nous avons reconduit l'essai en ajoutant 1 équivalent de triéthylamine. Après 5h de reflux supplémentaires, nous n'avons observé aucune réaction (**entrée 2**).



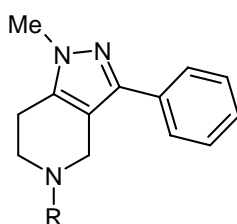
Entrée			Résultat %
1	EtOH _{abs}	110°C, 8h	PdD
2	NEt ₃ (1.0eq), EtOH _{abs}	110°C, 5h	PdD
3	NaI (cat.), K ₂ CO ₃ , MeCN	μo, 180°C, 15min	60

Tableau 35 : Optimisation de la réaction de substitution nucléophile

Enfin, lorsque le méthyl THP pyrazole est porté à 180°C pendant 15 minutes par micro-ondes en présence de 2-chloropyrimidine, d'une quantité catalytique d'iodure de sodium et de carbonate de potassium dans l'acétonitrile anhydre (**entrée 3**), on observe la formation du produit désiré **352** avec un rendement de 60%. Cette réaction n'a pas fait l'objet d'optimisation subséquente.

Résultats pharmacochimiques :

Les deux nouveaux dérivés ont été testés afin de déterminer le potentiel d'inhibition de la phosphodiesterase 4. Nous avons observé dans le cas du premier dérivé une diminution de l'affinité pour la PDE 4 à 26% d'inhibition par rapport au dérivé N-carbamate. Cependant dans le cas du second dérivé on observe une augmentation à 65% de l'inhibition de la PDE 4.



Composé	R	inhibition PDE 4 (%) à 10 μ M
323a	COOEt	45
349	Benzoyle	26
351	2,6-pyrimidine	65

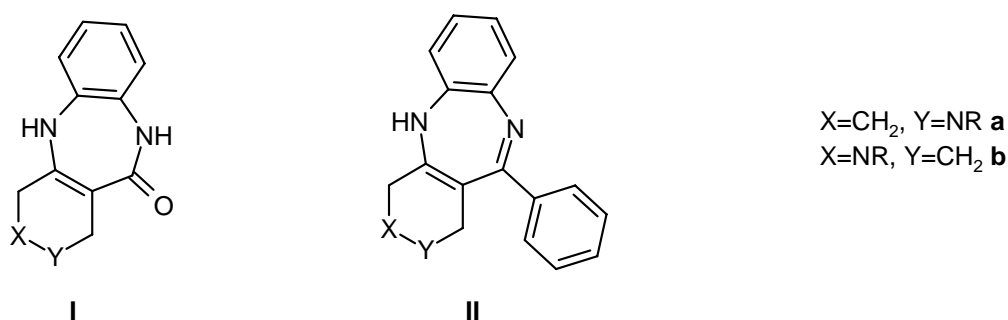
Tableau 36 : Nouveaux inhibiteurs de PDE 4 en série THP pyrazole

Le composé **351** pourrait être considéré comme un nouveau châssis moléculaire pour la conception d'inhibiteurs de PDE 4.

Une perspective serait de synthétiser différents dérivés N₁-benzyls afin de réaliser une exploration de l'environnement proche de l'azote de la pipéridine et d'utiliser la méthodologie développée dans le paragraphe **2.2.2** afin d'explorer la deuxième zone hydrophobe.

4.3 THP benzodiazépines

Cette famille de molécules a également été développée dans le cadre d'une hypothèse pharmacochimique sur les récepteurs dopaminergiques. Nous avons également choisi de tester certains intermédiaires de synthèse afin d'évaluer leur potentiel d'inhibition de la PDE 4.



Composé	type	R	inhibition (%) à 10μM	
			PDE 2	PDE 4
331a	Ia	Boc	2	7
199a	IIa	Bn	19	20
199b	IIb	Bn	15	9
336a	IIa	Boc	12	43
336b	IIb	Boc	25	39

Tableau 37 : Affinité des intermédiaires de THP benzodiazépine pour la PDE 4

On observe dans ce tableau que seuls les dérivés X et X inhibent la PDE 4 à environ 40% à 10μM. Dans l'optique d'une première optimisation structurale, et selon le pharmacophore défini précédemment, la synthèse et l'évaluation du dérivé X ci-dessous pourrait permettre de mieux évaluer le potentiel de cette série comme inhibiteur de PDE 4. Cependant cette activité reste faible et la série n'a pas été plus explorée.

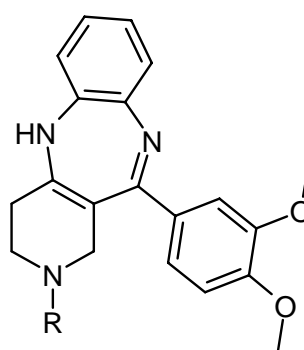
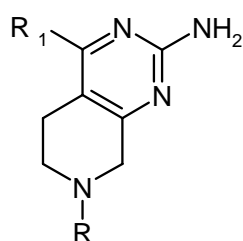


Figure 42 : Tête de série potentielle en série THP benzodiazépine d'inhibiteur de PDE 4

4.4 2-amino THP pyrimidines

Cette dernière famille de molécules a été, comme les familles précédentes, conçue et développée dans le cadre d'un projet pharmacochimique visant à concevoir de nouveaux ligands des récepteurs dopaminergiques ainsi que dans le cadre d'un projet de méthodologie autour des 2-amino pyrimidines. Nous avons testé certains composés afin d'évaluer leur potentiel d'inhibition de la PDE 4.



Composé	R	R ₁	inhibition (%) à 10 μ M
189a	Boc	Ph	70
189b	Boc	4-ClPh	70
189c	Boc	4-MeOPh	45
189d	Boc	3, 4-MeOPh	35
189e	Boc	Ph \equiv	61
188	Bn	Ph	52

Tableau 38 : Affinité des intermédiaires de THP pyrimidine pour la PDE 4

On observe dans cette série de molécule une affinité intéressante pour la phosphodiesterase 4. En effet, en dehors des dérivés contenant des groupements méthoxy (**189c** et **189d**) qui inhibent la PDE 4 à 35 et 45% respectivement, les dérivés **189a** et **189b** inhibent la PDE 4 à 70% pour une concentration de 10 μ M. Ces derniers montrent une certaine sélectivité face à la PDE 2 (20 à 30% d'inhibition à 10 μ M).

Il est intéressant de noter que le composé **188** inhibe la PDE 4 à 52% alors que l'amine de la pipéridine est basique (substitution par un groupement benzyle). Or à ce jour, et à notre connaissance, aucun inhibiteur de PDE 4 ne possède une fonction basique comparable (en série pipéridine). De ce fait ce composé pourrait être une nouvelle tête de série pour la conception d'inhibiteurs de PDE 4.

4.5 Conclusion

L'évaluation de certains représentants de différentes familles de tétrahydropyridine-azines (THP pyrazoles, THP benzodiazépines et THP pyrimidines) nous a permis de réaliser un projet pharmacochimique secondaire dont l'objectif était la découverte de nouveaux inhibiteurs de PDE 4.

Il ressort de ce screening plusieurs informations intéressantes qui pourraient être utilisées dans le cadre d'une étude de relation structure-activité, notamment concernant la série des 2-amino THP pyrimidines qui semble prometteuse.

Conclusion Générale

Ce travail de thèse aspirait à un double objectif : chimique et pharmacochimique.

La première partie, plus méthodologique, a consisté à remplacer le cycle benzo des THIQ par des cycles azotés à 5 (pyrazolo, indolo), 6 (pyrimido) ou 7 (benzodiazépino) maillons.

Du fait de la perte d'aromaticité du cycle tétrahydropyridine, les propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques ont été modifiées de manière significative.

Les systèmes bicycliques étaient déjà connus dans la littérature, cependant nous nous sommes efforcés de développer des méthodes permettant des substitutions (décorations) nombreuses et variées, soit sur le cycle pipéridine, soit sur la partie hétérocyclique.

Pour ce faire, les réactions de couplages catalysés au Pd (0) ont été très efficaces, ainsi que l'utilisation des micro-ondes dans certains cas.

Voici quelques points plus spécifiques de ce travail qui méritent d'être mis en lumière :

1. Lors de nos investigations sur la fonctionnalisation en position 4 des tétrahydro- β -carbolines, nous avons notamment découvert une nouvelle voie d'accès aux spiro-oxindoles par action du DDQ sur une tétrahydro- β -carboline par un mécanisme jamais décrit à ce jour.
2. Nous avons également développé une nouvelle méthodologie de synthèse des THP pyrazoles en utilisant un intermédiaire iodé permettant, par couplage pallado-catalysé, une grande diversité de substitution au niveau de l'aromatique lié au cycle pyrazole.
3. Nous avons optimisé la méthodologie permettant l'accès aux 4-aryl THP pyrimidines en activant la fonction amide de la 2-aminopyrimidone par le biais d'une *O*-tosylation sélective.
4. Enfin nous avons réussi à développer une synthèse hautement divergente et efficace des 4,6-diaryl pyrimidines, utilisant la technologie micro-onde, via une désymétrisation de la 2-amino 4,6-dichloropyrimidine en 2-amino, 4-iodo, 6-tosyl pyrimidine. Une telle méthodologie pourrait être utilisée dans la conception rapide de chimiothèques ciblées dans le cadre d'un projet visant à développer des antagonistes du récepteur de l'adénosine A₂¹¹⁶ ou encore des antibactériens¹¹⁷.

Par contre les systèmes tricycliques, en particulier les tétrahydropyrido benzodiazépines, sont des nouveaux châssis moléculaires avec des propriétés géométriques intéressantes du fait de la présence d'un cycle à 7 maillons dans leur structure.

D'un point de vue pharmacochimique, nous avons d'abord entamé une étude de dérivés séco de la Stépholidine, puissant ligand des récepteurs de la dopamine D₁ et D₂. Bien que nous

n'ayons pu finir le projet, nous avons acquis une expérience certaine dans la synthèse des 3-aryl THIQ qui sera très utile à la poursuite du projet au sein du laboratoire.

Par l'élaboration et la conception d'analogues hétérocycliques de ligands dopaminergiques en série THIQ nous avons pu évaluer leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques nous permettant de confirmer ou d'infirmer certaines de nos hypothèses de travail.

Bien que la série 4-aryl THBC n'ait pas permis d'obtenir d'informations exploitables pour réaliser une étude RSA sur les récepteurs dopaminergiques, la série des 1-benzyl THP pyrazole a montré un potentiel intéressant pour ces récepteurs.

En effet, le dérivé 1-benzyl, N-méthyl THP pyrazole **326c** possède une IC_{50} de l'ordre du micromolaire pour les récepteurs D_1 et D_2 constituant un chef de file potentiel pour la poursuite de ce projet pharmacochimique.

Nous avons également initié un projet pharmacochimique visant à évaluer le potentiel d'analogues hétérocycliques de la Clozapine.

Enfin l'évaluation de certains dérivés sur la phosphodiesterase 4 a mis en relief plusieurs pistes vers la conception de nouveaux inhibiteurs de cet enzyme, notamment la classe des 2-amino THP pyrimidines semble la plus prometteuse.

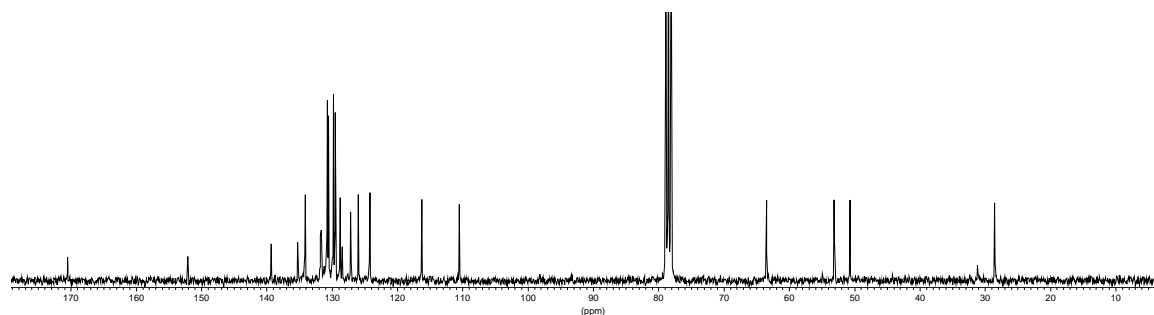
En conclusion, ces travaux ont permis la réalisation de plusieurs méthodologies divergentes permettant l'accès rapide à une grande diversité de bicycles contenant une tétrahydropyridine et donc l'accès à des chimiothèques ciblées.

Annexes

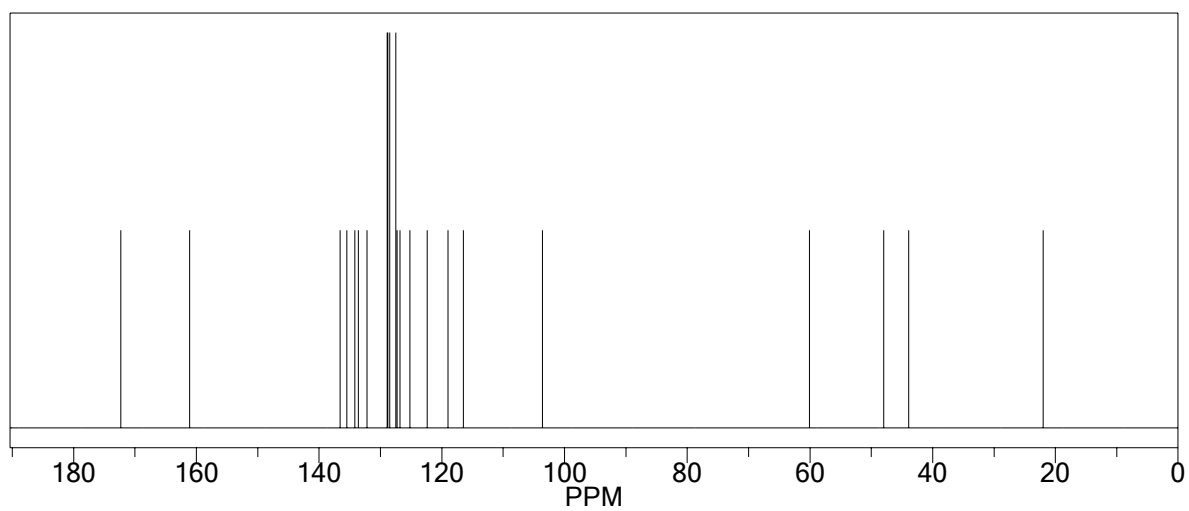
Annexe 1 :

Protocole de modélisation de la densité électronique de TH β Cs.

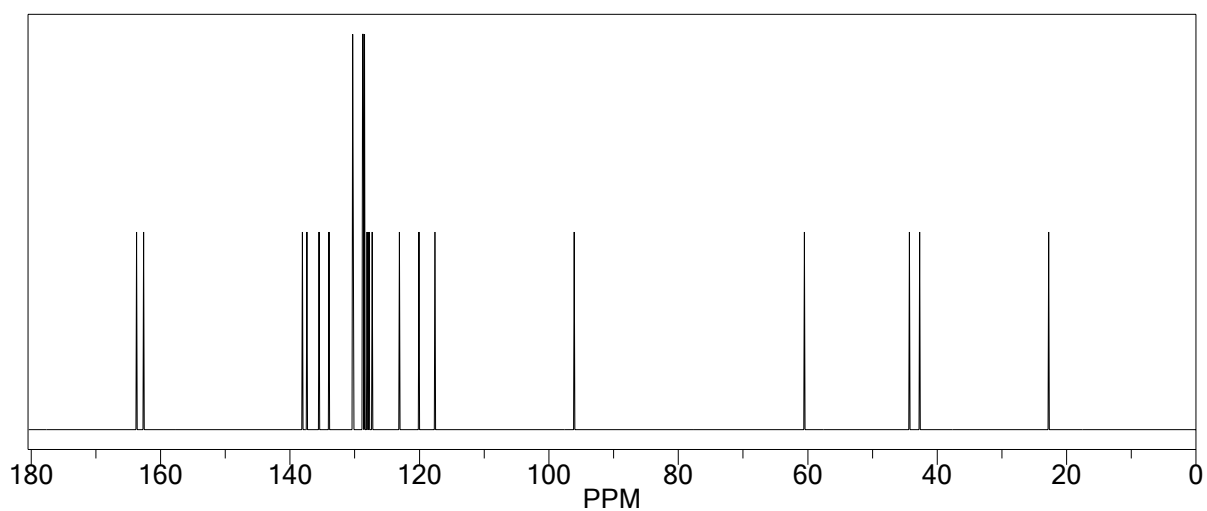
1. Nous avons tout d'abord généré un premier conformère en 3 dimensions avec le logiciel **Corina**.
2. Nous avons ensuite utilisé le logiciel **AMBER8** afin de rechercher les différentes conformations des molécules. A ce niveau, et afin de simplifier les calculs pour cette première approche, nous avons décidé d'appliquer une hypothèse moléculaire, soit d'appliquer un champ de force (logiciel **AMBER03**) pour déterminer ces différentes conformations. Les paramètres manquants ont été complétés avec le logiciel **antechamber** et **tleap**.
3. Puis nous avons considéré le conformère de plus basse énergie et avons calculé les orbitales électroniques de l'état fondamental à l'aide du logiciel **Gaussian 03**. La fonction de calcul utilisé est : DFT B3LYP / 6-31G où B3LYP est le type de modèle utilisé et 6-31G désigne la fonction de base pour le calcul.
4. Enfin nous avons visualisé les résultats via le logiciel **Gabedit**. Afin de comparaison, nous avons choisi de représenter dans ce manuscrit la densité électronique au même niveau d'énergie (0.35) pour le dérivé carbamate et le dérivé tosyle.

Annexe 2 :Spectre ^{13}C de la benzodiazépinone **204** :

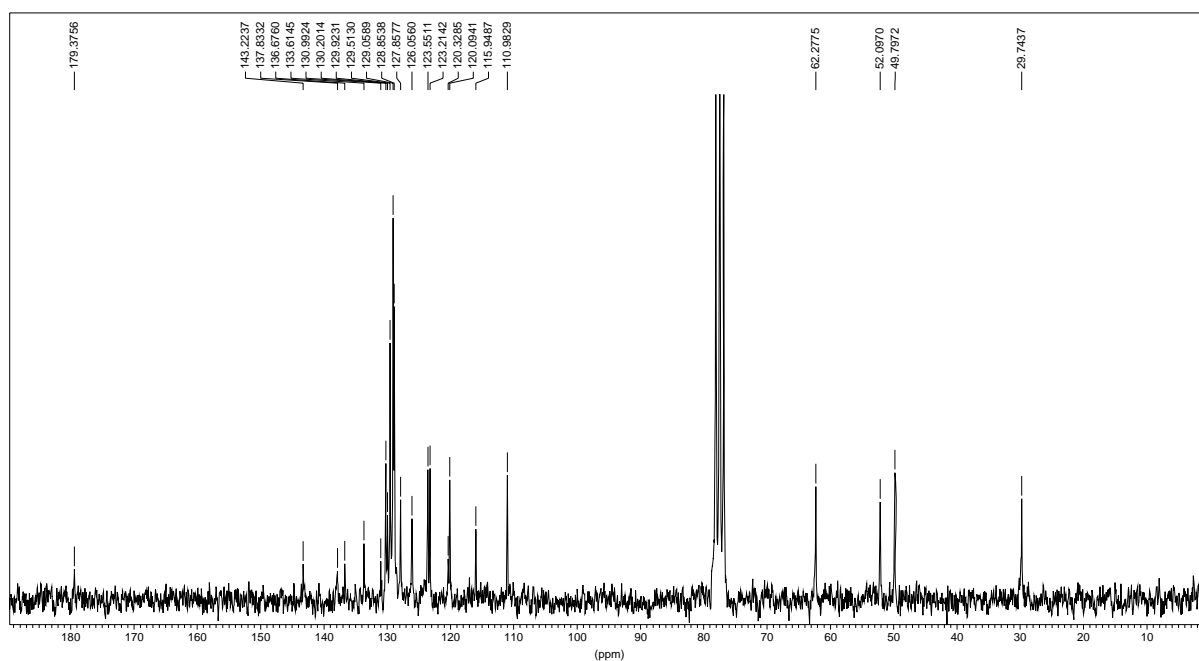
Simulation en faveur d'une N-acylation (Chemdraw) :



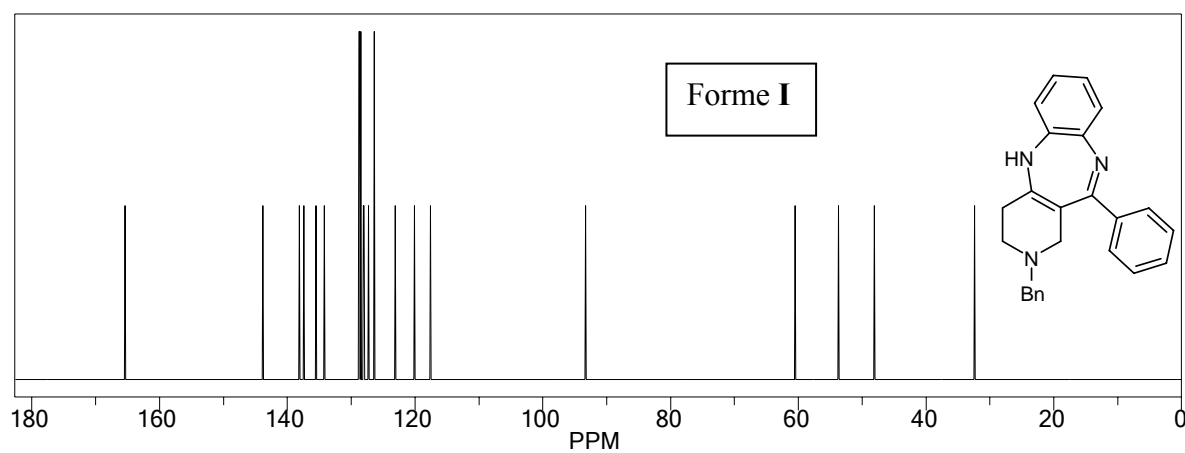
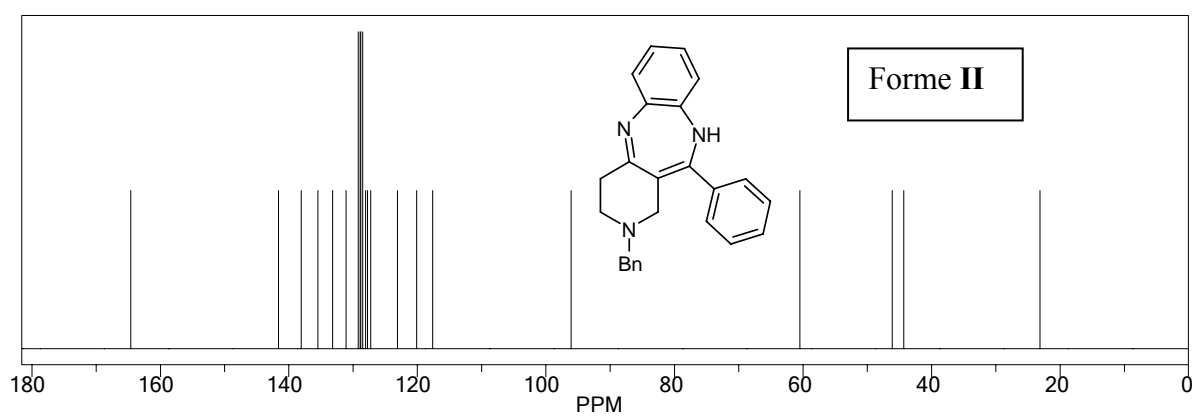
Simulation en faveur d'une O-acylation (Chemdraw) :



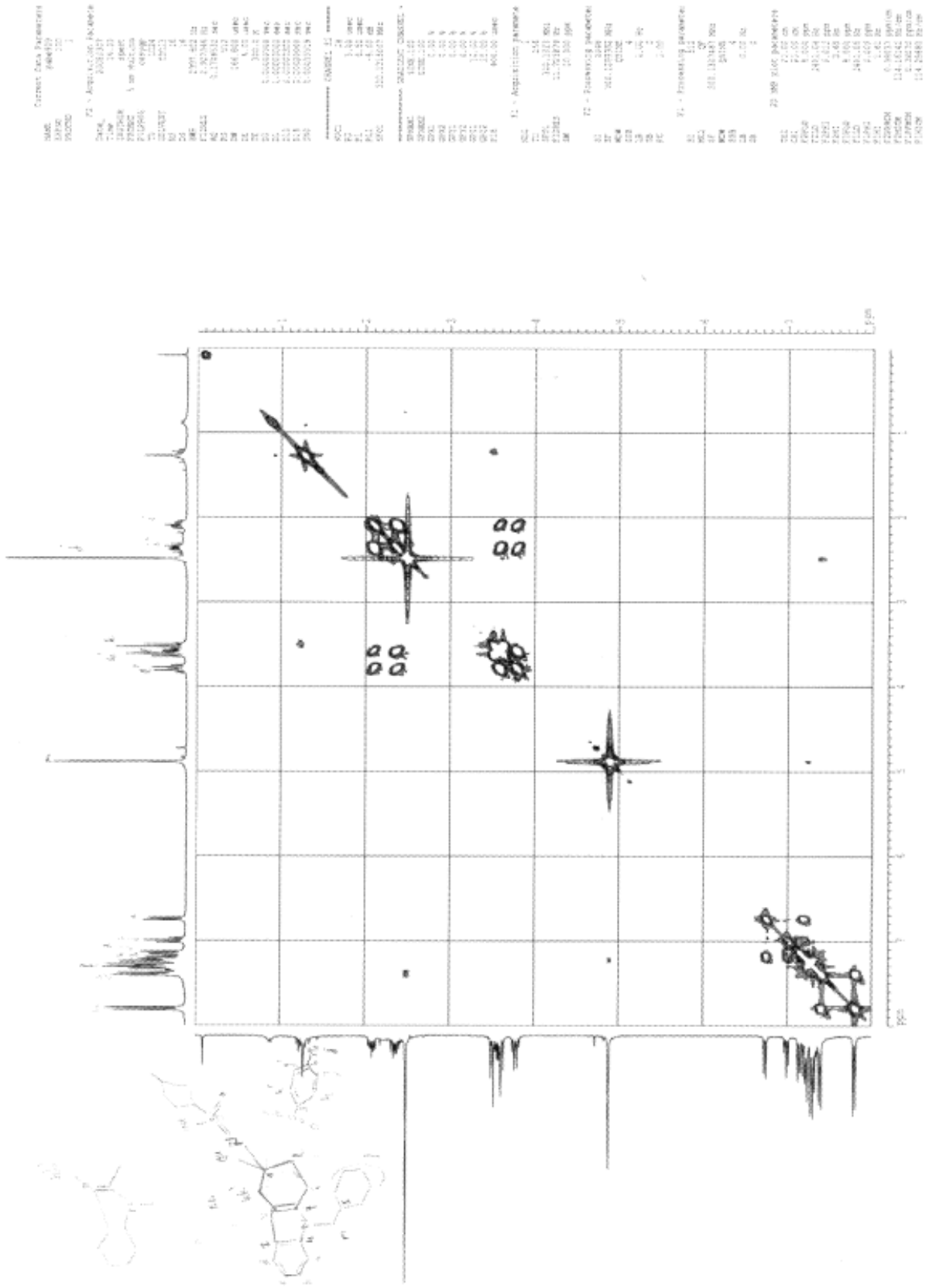
THP benzodiazépine : Spectre ^{13}C expérimental et simulé (Chemdraw)

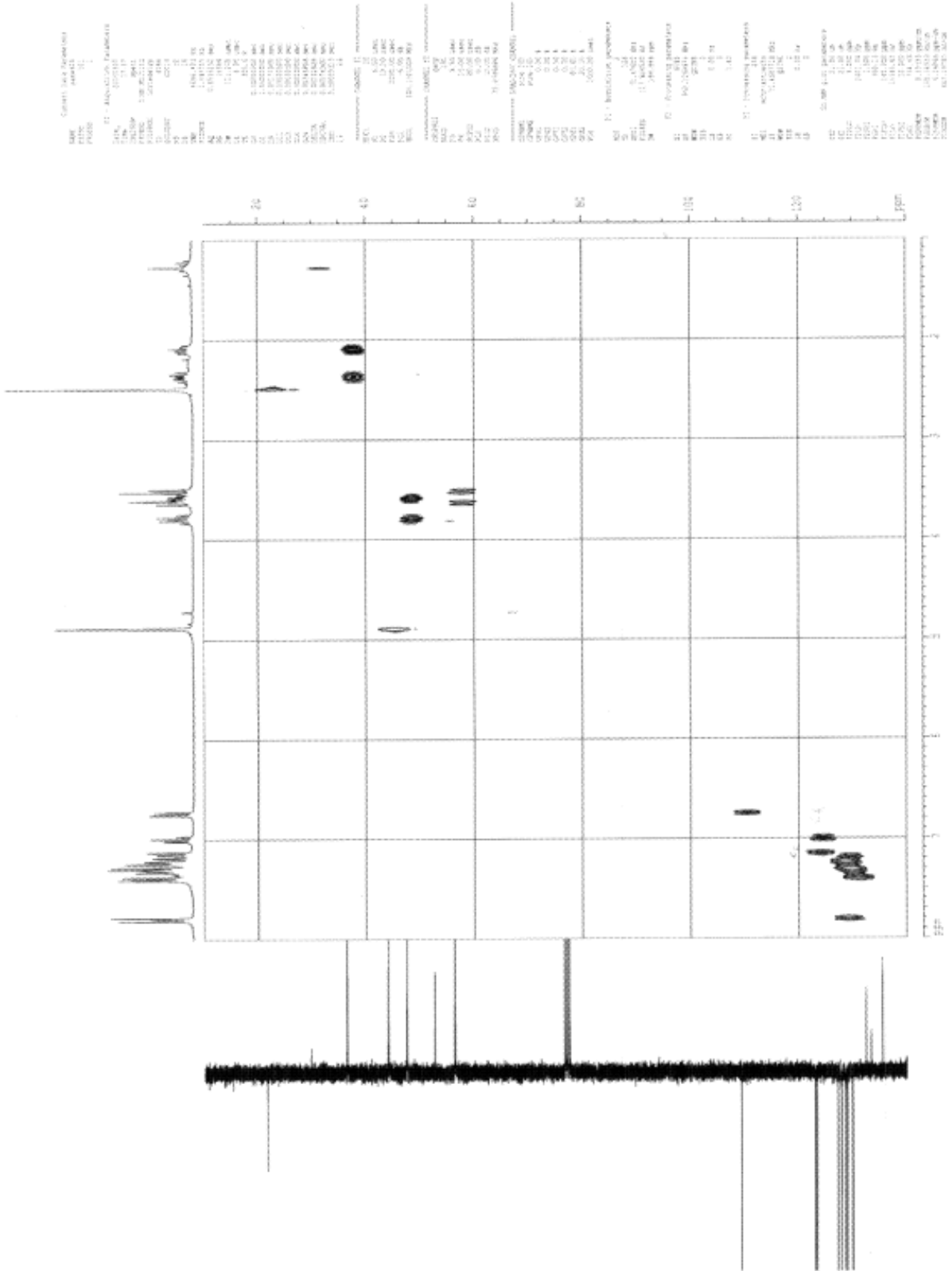


RMN ^{13}C CDCl_3 : δ 23.27, 49.84, 50.85, 62.44, 112.31, 126.80, 127.61, 128.05, 128.78, 129.17, 129.39, 132.47, 138.83, 143.28, 143.65



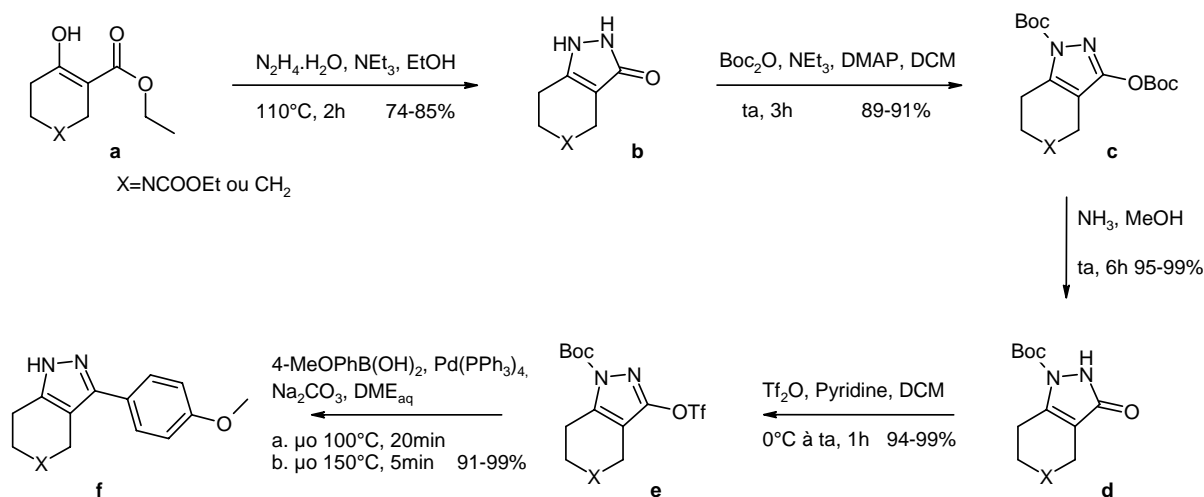
Annexe 3 :





NAME: C:\MSDCHEM\12000101.D
PROC: 12000101
F1: 12000101.F2
F2: 12000101.F2
F3: 12000101.F2
F4: 12000101.F2
F5: 12000101.F2
F6: 12000101.F2
F7: 12000101.F2
F8: 12000101.F2
F9: 12000101.F2
F10: 12000101.F2
F11: 12000101.F2
F12: 12000101.F2
F13: 12000101.F2
F14: 12000101.F2
F15: 12000101.F2
F16: 12000101.F2
F17: 12000101.F2
F18: 12000101.F2
F19: 12000101.F2
F20: 12000101.F2
F21: 12000101.F2
F22: 12000101.F2
F23: 12000101.F2
F24: 12000101.F2
F25: 12000101.F2
F26: 12000101.F2
F27: 12000101.F2
F28: 12000101.F2
F29: 12000101.F2
F30: 12000101.F2
F31: 12000101.F2
F32: 12000101.F2
F33: 12000101.F2
F34: 12000101.F2
F35: 12000101.F2
F36: 12000101.F2
F37: 12000101.F2
F38: 12000101.F2
F39: 12000101.F2
F40: 12000101.F2
F41: 12000101.F2
F42: 12000101.F2
F43: 12000101.F2
F44: 12000101.F2
F45: 12000101.F2
F46: 12000101.F2
F47: 12000101.F2
F48: 12000101.F2
F49: 12000101.F2
F50: 12000101.F2
F51: 12000101.F2
F52: 12000101.F2
F53: 12000101.F2
F54: 12000101.F2
F55: 12000101.F2
F56: 12000101.F2
F57: 12000101.F2
F58: 12000101.F2
F59: 12000101.F2
F60: 12000101.F2
F61: 12000101.F2
F62: 12000101.F2
F63: 12000101.F2
F64: 12000101.F2
F65: 12000101.F2
F66: 12000101.F2
F67: 12000101.F2
F68: 12000101.F2
F69: 12000101.F2
F70: 12000101.F2
F71: 12000101.F2
F72: 12000101.F2
F73: 12000101.F2
F74: 12000101.F2
F75: 12000101.F2
F76: 12000101.F2
F77: 12000101.F2
F78: 12000101.F2
F79: 12000101.F2
F80: 12000101.F2
F81: 12000101.F2
F82: 12000101.F2
F83: 12000101.F2
F84: 12000101.F2
F85: 12000101.F2
F86: 12000101.F2
F87: 12000101.F2
F88: 12000101.F2
F89: 12000101.F2
F90: 12000101.F2
F91: 12000101.F2
F92: 12000101.F2
F93: 12000101.F2
F94: 12000101.F2
F95: 12000101.F2
F96: 12000101.F2
F97: 12000101.F2
F98: 12000101.F2
F99: 12000101.F2
F100: 12000101.F2

Annexe 4 :



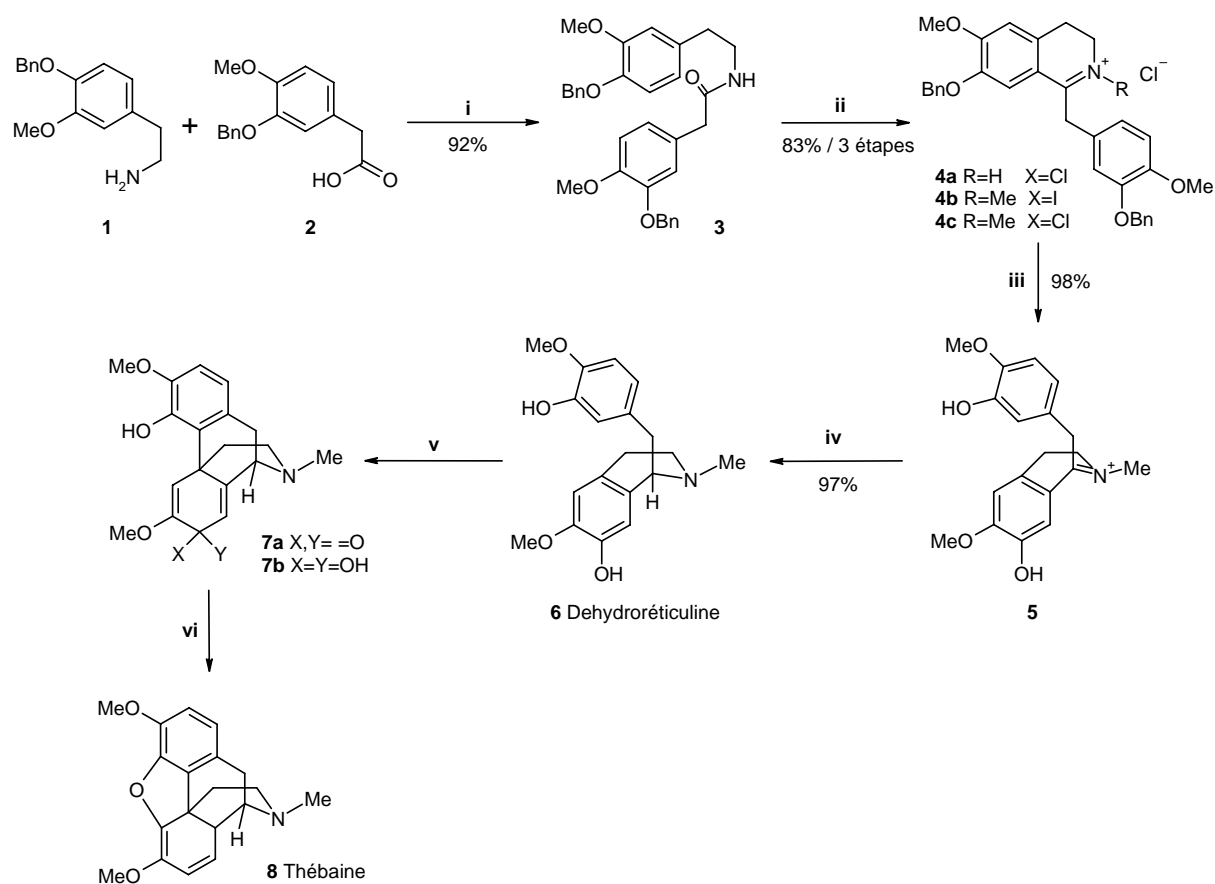
La synthèse dite divergente a été réalisée à partir de la 2-oxo cyclohexane carboxylate d'éthyle **a**₁ ainsi que sur la 4-oxo pipéridine-1,3-dicarboxylate d'éthyle **a**₂.

La première étape consiste à réaliser une cyclocondensation en présence d'hydrazine et de triéthylamine dans l'éthanol à reflux. La pyrazolone **b** est engagée dans une réaction de protection en présence de Boc_2O . Le Boc porté par un oxygène, composé **c**, est clivé sélectivement en présence d'ammoniac dans le méthanol. La fonction amide du produit **d** est activée en présence d'anhydride triflique et de pyridine dans le dichlorométhane. Enfin l'intermédiaire clé **e** est engagé avec succès dans une réaction pallado-catalysée de type Suzuki en présence d'acide 4-méthoxyphényl boronique.

Les produits finaux **f** sont obtenus avec un rendement global de 63% (pipéridine) à 64% (cyclohexanone) en 5 étapes.

Annexe 5 : Synthèse de la Thébaine

Schéma synthétique issu d'une publication de Rapoport ⁶¹



i : Reflux, xylène, 18h

ii : a. POCl₃, toluène, 12min (95%) ; b. MeI, KOH, MeOH, reflux, 3h puis 16h à 0°C (92%)

c. AgCl₂, MeOH, ta, 2h (95%)

iii : HCl, EtOH, reflux, Ar, 18h

iv : a. NaBH₄, MeOH, ta, 2h; b. NaOH 0.1M

Bibliographie

1. Reis, Francisco; Husson, Henri P.; Potier, Pierre; Janot, Maurice M. *Anales de Quimica* **1974**, *70*, 1052-4.
2. Dodd, Robert H.; Ouannes, Catherine; Potier, Marie Claude; Prado de Carvalho, Lia; Rossier, Jean; Potier, Pierre. *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, *30*, 1248-1254.
3. Buckholtz, Neil S. *Life Sciences* **1980**, *27*, 893-903.
4. Barker, Steven A.; Harrison, Robert E. W.; Monti, John A.; Brown, George, B.; Christian, Samuel T. *Biochemical Pharmacology* **1981**, *30*, 9-17.
5. Herraiz, Tomas; Galisteo, Juan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, 7156-7161.
6. Herraiz, Tomas. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2000**, *48*, 4900-4904.
7. Stolc, Svorad. *Life Sciences* **1999**, *65*, 1943-1950.
8. Cook J. M., Mantei R., and Cain M. *Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 4933-4936.
9. Cook J. M., Cain M., Campos O., and Guzman F. *Journal of American Chemical Society* **1983**, *105*, 907-913.
10. Murakami Y., Hideharu Suzuki, Chiemi Iwata (nee Miyagi), Katsumi Sakurai, Kazuhiko Tokumoto, Hiroko Takahashi, Masako Hanada, and Yuusaku Yokoyama. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1593-1606.
11. Suzuki H., Yoshiyuki Tsukakoshi, Takuya Tachikawa, Yuusuke Miura, Makoto Adachi and Yasuoki Murakami. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 3831-3834.
12. Comins, Daniel L.; Dehghani, Ali. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 6299-6302.
13. Busacca C. A., Magnus C. Eriksson, Yong Dong, Anthony S. Prokopowicz, Annette M. Salvagno, and Matt A. Tschantz. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 4564-8.
14. Carroll, Bruce E. Blough and F. Ivy. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7239-7242.
15. Couture A., Eric Deniau, Pierre Granddaudon and Patrice Woisei. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4433-4448.
16. Hargrave K.D., Miao Clara K., Parks Thomas P., Potocki Ian F., and Snow Roger J. *WO9806719* **1998**.
17. Carreira, Christiane Marti and Erick M. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, *12*, 2209-2219.
18. Van Heyningen, Earle. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 156-158.
19. Winters G., Alberto Sala, Domenico Barone, and Emiliana Baldoli. *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, *28*, 934-940.
20. Ashton W. T., Rosemary M. Sisco, a Hong Dong, Kathryn A. Lyons, Huaibing He, George A. Doss, Barbara Leiting, Reshma A. Patel, Joseph K. Wu, Frank Marsilio, Nancy A. Thornberryc and Ann E. Weber. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* **2005**, *15*, 2253-2258.
21. Villa, Manuela; Abrate, Francesca; Fancelli, Daniele; Varasi, Mario; Vulpetti, Anna. ITALIA, P. Ed.: Italia, 2004.
22. Fancelli, Daniele; Pittala, Valeria; Varasi, Mario. SPA, P. U. Ed., 2002.
23. Mona Patel, * James D. Rodgers, Robert J. McHugh, Jr., Barry L. Johnson, Beverly C. Cordova, Ronald M., Klabe, Lee T. Bacheler, Susan Erickson-Viitanen, and Soo S. Ko. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* **1999**, *9*, 3217-3220.
24. Abram N. Brubaker and Matt Colley, Jr. *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, *29*, 1528-1531.
25. D. H. Hunter, D. H. R. Barton and W. J. Motherwell. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 603-606.
26. Vogel, Joaquin Tamariz and Pierre. *Helvetica Chimica Acta* **1981**, *64*, 188-197.
27. Tamariz J., Arumugam Nagarajan, and Gerardo Zepeda. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 6835-6838.

28. Gustafsson, Charley. *Suomen Kemistiseuran Tiedonantoja* **1936**, *46*, 98-103.
29. Bennett, Frederick E. Ziegler and Gregory B. *Journal of American Chemical Society* **1973**, *95*, 7458-64.
30. Liebeskind L. S., Chutian Shu, Ana Alcludia, and Jingjun Yin. *Journal of American Chemical Society* **2001**, *123*, 12477-12487.
31. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. *Roczniki Chemii* **1976**, *50*, 1771-5.
32. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. *Roczniki Chemii* **1976**, *50*, 1777-80.
33. Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Williams, L.; Press, J. B.; Katz, L. B.; Shriver, D. A.; Fernandez, J. A.; Shatynski, D.; Offord, S. J. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *27*, 655-661.
34. Mojtahedi, Mohammad M.; Saidi, Mohammad R.; Shirzi, Jafar S.; Bolourtchian, Mohammad. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 851-855.
35. Pedersen E. B., Petersen Lene, Hansen Thomas H., Khalifa Nagy M., Jorgensen Per T., Nielsen Claus. *Monatshefte fuer Chemie* **2002**, *133*, 1031-1043.
36. Liebeskind, Jiri Srogland Lanny S. *Organic Letters* **2002**, *4*, 979-981.
37. Youssef, Mohamed M.; Youssef, Ayman M. S. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2003**, *178*, 67-81.
38. Ohno, Sachio; Mizukoshi, Kiyoshi; Komatsu, Osamu; Kuno, Yasuo; Nakamura, Yoshiki; Kato, Eiichi; Nagasaka, Mitsuaki. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1986**, *34*, 4150-4165.
39. Raic-Malic S., Prekupec, Svjetlana; Svedruzic, Drazenka; Gazivoda, Tatjana; Mrvos-Sermek, Draginja; Nagl, Ante; Grdisa, Mira; Pavelic, Kresimir; Balzarini, Jan; De Clercq, Erik; Folkers, Gerd; Scapozza, Leonardo; Mintas, Mladen. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46*, 5763-5772.
40. Chu-moyer Margaret Yuhua, Murry Jerry Anthony, Mylari Banavara Lakshman, Zembrowski William James. Inc., P. P. Ed.: USA, 2000; p. 328.
41. Meisel, E. Kretschmar and P. *Pharmazie* **1988**, *43*, 475-476.
42. Reed Robert W., Boeré René T. and Oakley Richard T. *Journal of Organometallic Chemistry* **1987**, *331*, 161-167.
43. Havelkova, Martina; Dvorak, Dalimil; Hocek, Michal. *Synthesis* **2001**, *11*, 1704-1710.
44. Klein P., Baoqing Gong, Feng Hong, Cory Kohm, Scott Jenkins, John Tulinsky, Rama Bhatt, Peter de Vries, and Jack W. Singer. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 2303-2308.
45. Delia, Jennifer M. Schomaker and Thomas J. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7125-7128.
46. Bagley M. C., David D. Hughes, M. Caterina Lubinu, Eleanor A. Merritt, Paul H. Taylor and Nicholas C. O. Tomkinson. *QSAR & Combinatorial Science* **2004**, *23*, 859-867.
47. Kiselyov, Alexander S. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2941-2944.
48. Hockova D., Antonin Holy, Milena Masojdkova and Ivan Votruba. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4983-4987.
49. Zhou B., Brett Taylor and Kathryn Kornau. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 3977-3979.
50. Czernecki S., Hoang A., and J.-M. Valéry. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8857-8860.
51. Hockova, Dana; Masojdkova, Milena; Holy, Antonin. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **2005**, *70*, 247-258.
52. Sanfilippo, Pauline J.; Press, Jeffery B.; Ortho Pharmaceutical Corp., U. Ed.: USA, 1992.
53. Kallischnigg, Rudolf. H., C. F. P. G. m. b. Ed.: Germany, 1959.
54. Kallischnigg, Rudolf. H., C. F. P. G. m. b. Ed.: Germany, 1959.
55. Ried, Walter; Draisbach, Anton. *Chemische Berichte* **1959**, *92*, 949-951.

56. Jeffery B. Press, * Corris M. Hofmann, Nancy H. Eudy, William J. Fanshawe, Ivana P. Day, Eugene N. Greenblatt, and Sidney R. Safir. *Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, *22*, 725-731.
57. Fatutta, S.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1989**, *26*, 183-187.
58. De Mendoza, Javier; Garcia-Ochoa, Silvestre; Prados, Pilar; Parra, Enrique; Elguero, Jose. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2377-86.
59. Masaomi, Ohkawa Shigenori; Fujii Nobuhiro; Kato Koichi; Miyamoto. (JP), T. C. I. L. Ed., 1995; p. 220.
60. Xu S X, Yu L P, Han Y R, Chen Y and Jin G Z. *Acta pharmacologica Sinica* **1989**, *10*, 104-110.
61. Rapoport H., Borkowski P. R., Horn J. S. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 276-81.
62. Michael T. Clark, Adeboye Adejare, Gama1 Shams, Dennis R. Feller, and Duane D. Miller. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, 86-90.
63. Mark F. Oldfield, Lirong Chen and Nigel P. Botting. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1887-1893.
64. Rapoport H., Schwartz J. A., and Kashdan D.S. *Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 2638-2643.
65. Rinaldi P. L., Naido M. S. R., Conawa W. E. *Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 3987-3991.
66. Sullivan H. R., Pohland A. *Journal of American Chemical Society* **1953**, *75*, 5898-5899.
67. Dyke S. F., Brown D.W., Sainsbury M., and Hardy G. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3495.
68. Badia D., Anakabe, E., Vicario, J. L., Carrillo, L., Yoldi, V. *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, 4343.
69. Badia D., Vicario J. L., Carrillo L. and Anakabe E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 347-353.
70. Follmann M., Gaul F., Schäfer T., Kopec S., Hamley P. *Synlett* **2005**, 1009-1011.
71. Dinabandhu Naskar, Amrita Roy, William L. Seibel and David E. Portlock. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 8865-8868.
72. Melissa A. Beenen, Daniel J. Weix, and Jonathan A. Ellman. *Journal of American Chemical Society* **2006**, *128*, 6304-6305.
73. Kaufman T. S., Bianchi D. A. *Canadian Journal of Chemistry* **2000**, *78*, 1165-1169.
74. Speckamp, Marinus J. Moolenaar and W. Nico. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
75. Occhiato E. G. , Trabocchi A., and Guarna A. . *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 2459-2465.
76. Kamochi Y., Watanabe Y. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2385-2391.
77. Cho S.-D., Song S.-Y., Hur E.-J., Chen M., Joo W.-H., Falk J. R., Yoon Y.-J., Shin D.-S. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 6251-6253.
78. Hoffenberg, C. R. Hauser and D. S. *Journal of Organic Chemistry* **1955**, *20*, 1448-1452.
79. Wenner, Wilhelm. *Journal of Organic Chemistry* **1950**, *15*, 548-51.
80. Luo, Manas K. Basu and Fen-Tair. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 3005-3006.
81. Kolis Stanley P., * Marcella T. Clayton, John L. Grutsch and Margaret M. Faul. *Tetrahedron Letters* **2004**, *44*, 5707-5710.
82. Merchant, Kevin J. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 3747-3749.
83. Venkov, Iliyan Ivanov and Atanas. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1569-1572.

84. Wyatt, P. G.; Anslow, A. S.; Coomber, B. A.; Cousins, R. P. C.; Evans, D. N.; Gilbert, V. S.; Humber, D. C.; Paternoster, I. L.; Sollis, S. L.; et al. *Nucleosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 2039-2049.
85. Bosch J., Griera Rosa, Cantos-Llopart Carme, Amat Mercedes, del Castillo Juan-C. and Huguet Joan. *Bioorganic and medicinal chemistry letters* **2006**, *16*, 529-531.
86. Flynn, Karl O. Hessian and Bernard L. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4377-4380.
87. Shiraishi M., Maekawa Tsuyoshi, Yamamoto Satoshi, Igata Yumiko, Ikeda Shota, and Watanabe Toshifumi. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1997**, *45*, 1994-2004.
88. Botting N. P., Oldfield Mark F., and Chen Lirong *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1887-1893.
89. Jeevanandam, Luo Fen-Tair and Arumugasamy. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 9455-9456.
90. Dharanipragada, Ramalinga; Fodor, Gabor. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1986**, *4*, 545-550.
91. Pearson, Ralph G.; Songstad, Jon. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 1827-36.
92. Schiendorfer, Michael; Mattay, Jochen. *Synthesis* **2005**, *16*, 2701-2712.
93. Williams R. M., Lane Jonathan W., and Chen Yuyin. *Journal of American Chemical Society* **2005**, *127*, 12684-12690.
94. Hans J. Reich, D. Patrick Green, Marco A. Medina, Wayne S. Goldenberg, Birgir O., Gudmundsson, Robert R. Dykstra, and Nancy H. Phillips. *Journal of American Chemical Society* **1998**, *120*, 7201-7210.
95. Nichols D. E., James N. Jacob. *Journal of Medicinal Chemistry* **1981**, *24*, 1013-1015.
96. Teitel, Chung-Chen Wei and Sidney. *Heterocycles* **1977**, *8*, 97-102.
97. Nichols D. E., William K. Brewster, Robert M. Riggs, David M. Mottola, Timothy W. Lovenberg, Mark H. Lewis, and Richard B. Mailma. *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*, 1756-1764.
98. Nichols D. E., Debasis Ghosh, Scott E. Snyder, Val J. Watts, and Richard B. Mailman. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 549-555.
99. Grubbs Russell A., Nichols D.E., Mechelle M. Lewis, Connie Owens-Vance, Elaine A. Gay, Amy K. Jassen, and Richard B. Mailmanb. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 1403-1412.
100. Ryman-Rasmussen Jessica P., D. E. Nichols and Richard B. Mailman. *Molecular Pharmacology* **2005**, *68*, 1039-1048.
101. Michael R. Michaelides, * Yufeng Hong, Stanley DiDomenico, Jr., Erol K. Bayburt, Karen E. Asin, Donald R. Britton, Chun Wel Lin, and Kazumi Shiosaki. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 1585-1599.
102. P. J. Blanchet, S. Konitsiotis and T. N. Chase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1997**, *283*, 794-799.
103. Bartoli Guiseppe, Marcella Bosco, Sandra Giuli, Arianna Giuliani, Laura Lucarelli, Enrico Marcantoni, Letizia Sambri and Elisabetta Torregiani. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 1941-1944.
104. Yao, Ju-Tsung Liu and Ching-Fa. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 6147-6150.
105. Boulos Zacharie, Nancie Moreau, and Christopher Dockendorff. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5264-5.
106. Rica Albuschat, Werner Löwe, ManuelaWeber, Peter Luger, Verena Jendrossek. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *39*, 1001-1011.
107. Shankare Gowda A1, B. K. Kempe Gowda A1, D. Channe Gowda *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 281-289.
108. Imperiali, Alicia Torrado and Barbara. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 8940-8948.

109. Andre Rosowsky, Andrew T. Papoulis, Ronald A. Forsch, and Sherry F. Queener. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 1007-1017.
110. In-Seop Cho, Chung-Lan Tu, and Patrick S. Mariano. *Journal of American Chemical Society* **1990**, *112*, 3594-3607.
111. Yi Liao, Bastiaan J. Venhuis, Nienke Rodenhuis, Wia Timmerman, and Hakan Wikström, Eddie Meier, Gerd D. Bartoszyk, Henning Böttcher, Christoph A. Seyfried and Staffan Sundell. *Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 2235-2244.
112. Card, G.L., England, B.P., Suzuki, Y., Fong, D., Powell, B., Lee, B., Luu, C., Tabrizizad, M., Gillette, S., Ibrahim, P.N., Artis, D.R., Bollag, G., Milburn, M.V., Kim, S.-H., Schlessinger, J., Zhang, K.Y.J. *Structure* **2004**, *12*, 2233-2247.
113. Lee, M.E., Markowitz, J., Lee, J.-O., Lee, H. *FEBS Letters* **2002**, *530*, 53-58.
114. Paolo Fossa, Guilia Menozzi and Luisa Mosti. *Quantitative Structure-Activity Relationship* **2001**, *20*, 17-22.
115. Mireille Krier, Joao X. de Araujo-Junior, Martine Schmitt, Jérôme Durantion, Héléne Justiano-Basaran, Claire Lugnier, Jean-Jacques Bourguignon, and Didier Rognan. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 3816-3822.
116. Julius J. Matasi, John P. Caldwell, Jinsong Hao, Bernard Neustadt, Leyla Arik, Carolyn J. Foster, Jean Lachowicz and Deen B. Tulshian. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 1333-1336.
117. Anu Agarwal, Kumkum Srivastava, S. K. Puri, S. Sinha and Prem M. S. Chauhan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 4923-4926.
118. Jean, Suffert. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 509-10.

Partie expérimentale

Introduction à la partie expérimentale

Les réactifs et solvants utilisés ont été achetés chez Acros, Aldrich, Avocado, Carlo-Erba, Fluka, Lancaster ou Sigma. Les catalyseurs proviennent essentiellement de sources commerciales en dehors du palladium tétrakis, préparé au laboratoire.

Les solvants utilisés sous argon sont systématiquement séchés :

Soit par distillation sous argon :

- ❖ Le dichlorométhane a été distillé sur CaH_2
- ❖ La diisopropylamine a été distillé sur KOH
- ❖ L'éther diéthylique a été distillé sur sodium en présence de benzophénone
- ❖ Le tétrahydrofurane a été distillé sur sodium en présence de benzophénone
- ❖ Le méthanol a été distillé sur KOH

Soit :

- ❖ La triéthylamine est séchée sur tamis moléculaire activé 4Å
- ❖ L'acétonitrile est séchée sur tamis moléculaire activé 4Å
- ❖ Le diméthylformamide est séché sur tamis moléculaire activé 4Å
- ❖ Le toluène est séché sur copeaux de sodium

Le n-Butyl lithium est dosé selon la méthode développée par Suffert.¹¹⁸

Pour les réactions sensibles à l'humidité, le ballon est chauffé à 200°C par un décapeur thermique. Un courant continu d'argon assure l'évacuation de l'air et de l'humidité résiduelle pendant le refroidissement du ballon.

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (plaque de gel de silice commerciale Merck 0.25mm Kieselgel 60F₂₅₄, 40-60µm, 230-400 mesh ATSM) qui ont été révélées soit :

- ❖ par fluorescence dans l'ultraviolet (254-365nm)
- ❖ par oxydation au permanganate de potassium suivi d'un chauffage

- ❖ par oxydation par immersion ou pulvérisation d'acide Phosphomolybdique suivi d'un chauffage
 - ❖ par réaction avec la Ninhydrine suivi d'un chauffage
 - ❖ par réaction avec une solution de Cérium suivi d'un chauffage

La rétention frontale (Rf) ainsi que le mélange de solvant utilisé sont indiqués.

Les chromatographies ont été effectuées sous faible courant d'air comprimé, sur gel de silice Merck Si 60 (40-63 μ m).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (^1H) ont été enregistrés, à température ambiante, sur des spectromètres Bruker DPX à 200 ou 300 MHz à transformée de Fourier. Les déplacements chimiques (δ) ont été indiqués en ppm par rapport au signal résiduel du chloroforme deutéré, du méthanol deutéré ou du DMSO deutéré.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (^{13}C) ont été enregistrés, à température ambiante, sur des spectromètres Bruker DPX à 200 ou 300 MHz à transformée de Fourier. Les déplacements chimiques (δ) ont été indiqués en ppm par rapport au signal résiduel du chloroforme deutéré, du méthanol deutéré ou du DMSO deutéré.

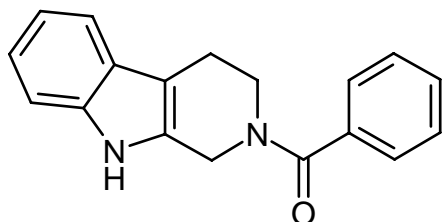
Dans les cas difficiles, des expériences bidimensionnelles (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) ont permis l'attribution des protons et des carbones.

Les spectres de masse (SM) et les spectres de masse haute résolution (SMHR) ont été réalisés avec un spectromètre de masse Applied Biosystems MARINER 5155 à électro-spray temps de vol (ESI TOF, appareil commun de l'IFR 85). Quand cet appareil n'était pas disponible, les SM et SMHR ont été réalisés dans le Laboratoire de Spectrométrie de masse Bioorganique du Dr Alain Van Dorsselaer (ECPM à Cronenbourg). Les SM ont été obtenus avec un spectromètre Hewlett-Packard-Agilent MSD 1100 SERIE (simple quad), auquel cas les valeurs sont obtenues à 10-1 près. Les SMHR ont été réalisés avec un spectromètre Bruker MicroTOF (ESI) et les GCMS (phase gazeuse) avec un appareil Varian Saturne (impact électronique (IE)).

Le nom des molécules a été établi par le programme Autonom2000[®] d'ACDlabs, tenant compte des règles établies par IUPAC.

Partie expérimentale du chapitre 1 :**Phényl-(1,3,4,9-tétrahydro-beta-carbolin-2-yl)-méthanone 25a**

CAS n° : 66859-09-4



Masse = 276,333

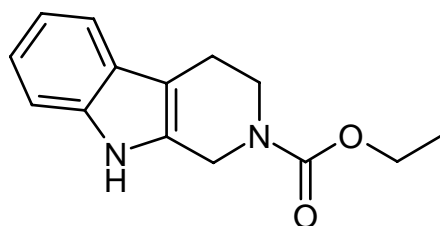
Formule = C₁₈H₁₆N₂O

A une suspension de tétrahydro-β-carboline **24** (2.0g, 11.61mmol, 1.0eq) dans le dichlorométhane anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute la triéthylamine (1.70ml, 12.19mmol, 1.05eq) puis le chlorure de benzoyle (1.415ml, 12.19mmol, 1.05eq) goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation constante pendant quelques heures et est porté à température ambiante. Une fois le produit de départ entièrement consommé, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 200ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau et de saumure (solution saturée en chlorure de sodium). Le produit est cristallisé dans un mélange AE/HP 1:1 en présence d'une faible quantité de méthanol. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 99%.

m = 3.20g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/HP 1:1) = 0.41**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.87 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.5 (s, 5H), 8.31 (s, 1H)

1,3,4,9-Tétrahydro-beta-carboline-2-carbamate d'éthyle 25b

CAS n° : 89424-03-3



Masse = 244,289

Formule = C₁₄H₁₆N₂O₂

A une suspension de tétrahydro-β-carboline **24** (500mg, 2.903mmol, 1.0eq) dans le dichlorométhane anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute la triéthylamine (607μl, 4.35mmol, 1.5eq) puis le chloroformiate d'éthyle (334μl, 3.48mmol, 1.2eq) goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation constante pendant quelques heures et est porté à température ambiante. Une fois le produit de départ entièrement consommé, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 100ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau et de saumure (solution saturée en chlorure de sodium). Le produit désiré est obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 98%.

m = 697mg**Rendement** = 98%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.69**RMN ¹H CDCl₃**: δ 1.36 (t, J=6.6Hz, 3H), 2.86 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.27 (q, J=6.6Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.05-7.60 (m, 4H), 8.00 (d, J=40Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 15.14, 21.53, 42.43, 62.07, 111.26, 118.38, 119.96, 122.16, 127.37, 130.67, 136.54, 156.35

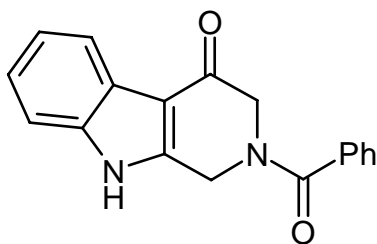
Oxydation par DDQ protocole 1: exemple de la synthèse de 26b

A un mélange de **25b** (584mg, 2.39mmol, 1.0eq) et de DDQ (651mg, 2.869mmol, 1.2eq) on ajoute à 0°C une solution de THF/eau 9:1 goutte à goutte sous agitation. Le mélange est laissé sous agitation constante pendant 6h et est porté à température ambiante puis on ajoute à nouveau 1.2 équivalents de DDQ. Après 6h supplémentaire, on ajoute encore 1.2 équivalents de DDQ.

Une fois le produit de départ entièrement consommé, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 30ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau et d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et enfin concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5.

2-Benzoyl-1,2,3,9-tétrahydro-beta-carbolin-4-one 26a

CAS n° : 98263-41-3



Masse = 290,316

Formule = C₁₈H₁₄N₂O₂

Composé synthétisé à partir du dérivé **25a**.

Apparence : solide amorphe

m = 130mg

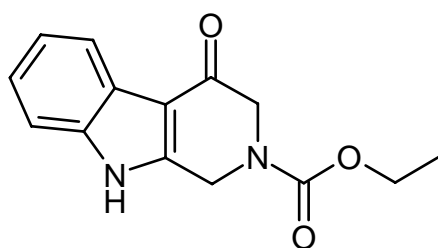
Rendement = 25%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.20

RMN ¹H CDCl₃: δ 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 6H), 8.10-8.20 (m, 1H), 10.72 (s, 1H)

4-Oxo-1,3,4,9-tétrahydro-beta-carboline-2-carbamate d'éthyle 26b

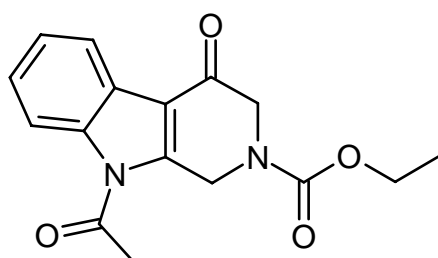
CAS n° : 140840-95-5



Masse = 258,273

Formule = C₁₄H₁₄N₂O₃**Apparence** : solide beige**m** = 316mg**Rendement** = 51%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.64**RMN ¹H** CDCl₃: δ 1.35 (t, J=6.39Hz, 3H), 4.26 (q, J=6.78Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 3H), 8.10-8.30 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)**Oxydation par DDQ protocole 2 :**

A une solution de **25b** (100mg, 0.409mmol, 1.0eq) dans le THF aqueux (mélange 9:1), on ajoute à 0°C sous argon une solution de DDQ (186mg, 0.819mmol, 2.0eq) dans le THF. Le mélange réactionnel, sous agitation, est porté à température ambiante pendant 1h. On réalise ensuite une extraction dans l'acétate d'éthyle en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et enfin concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 97:3. On obtient un solide blanc avec un rendement de 67%.

9-Acétyl-4-oxo-1,3,4,9-tétrahydro-beta-carboline-2-carbamate d'éthyle 29

Masse = 300,309

Formule = C₁₆H₁₆N₂O₄

A une solution de **26b** (10mg, 0.039mmol, 1.0eq) dans 2ml d'anhydride acétique, on ajoute une quantité catalytique d'acétate de sodium. Le mélange est porté à 80°C pendant 2h. La solution est concentrée sous vide. On obtient un solide brun.

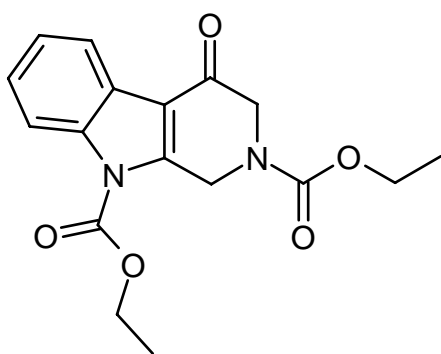
m = 11mg

Rendement = 94%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.49

RMN ¹H CDCl₃: δ 1.28 (t, J=6.80Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.15 (q, J=6.80Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.68-7.85 (m, 1H), 8.15-8.35 (m, 1H)

4-Oxo-3,4-dihydro-1H-beta-carboline-2,9-dicarbamate d'éthyle **30**



Masse = 330,335

Formule = C₁₇H₁₈N₂O₅

A une suspension de **26b** (400mg, 1.548mmol, 1.0eq) dans 20ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute - sous argon et à 0°C - la triéthylamine (259μl, 1.858mmol, 1.2eq) puis le chloroformiate d'éthyle (164μl, 1.703mmol, 1.1eq). La solution est laissée sous agitation pendant 2h et est portée à température ambiante. On ajoute à la solution 60ml d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence de saumure et d'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide rose pâle.

m = 493mg

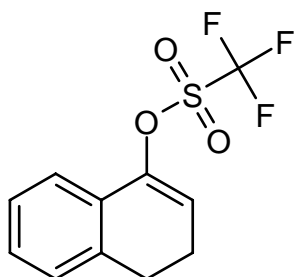
Rendement = 96%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.45

RMN ¹H CDCl₃: δ 1.30 (t, J=7.10Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.10Hz, 3H), 4.21 (q, J=7.10Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.58 (q, J=7.10Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 2H), 8.05-8.25 (m, 2H)

3,4-dihydro-naphthalèn-1-yl triflate 32

CAS n° : 123994-49-0



Masse = 278,249

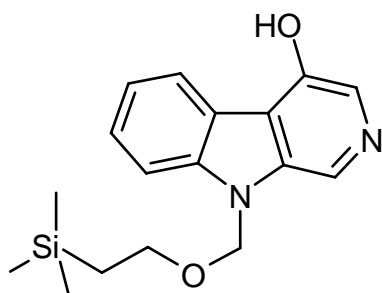
Formule = C₁₁H₉F₃O₃S

Dans un ballon séché par un décapeur thermique et sous atmosphère d'argon, on dissout la tétralone **31** (100mg, 0.648mmol, 1.0eq) dans 4ml de dichlorométhane anhydre. A 0°C on ajoute la pyridine sur KOH (35µl, 0.648mmol, 1.0eq) puis l'anhydride triflique (97µl, 0.648mmol, 1.0eq) goutte à goutte. Après 3h de réaction, on ajoute 0.5 équivalents d'anhydride triflique et 0.5 équivalents de pyridine. Une fois que l'on observe la disparition complète du produit de départ, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 15ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans de l'heptane. On obtient une huile incolore.

m = 77mg**Rendement** = 43%**R_f** (AE/Hp 1:4) = 0.81**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.53 (ddd, J=4.90Hz, J=8.28Hz, 2H), 2.90 (t, J=8.28Hz, 2H), 6.05 (t, J=4.90Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 4H)

9-(2-Triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-9H-beta-carbolin-4-ol 33

CAS n°: 230631-47-7



Masse = 314,454

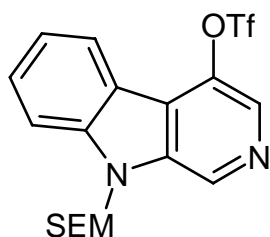
Formule = C₁₇H₂₂N₂O₂Si

A une solution de **26b** (434mg, 1.68mmol, 1.0eq) dans 20ml de THF anhydre, on ajoute – sous argon et à 0°C – l’hydrure de sodium (71mg, 1.76mmol, 1.05eq) par portions. Après 30min à 0°C, on ajoute le chlorure de SEM (312µl, 1.76mmol, 1.05eq) goutte à goutte. On laisse le mélange réactionnel sous agitation et remonter à température ambiante. Après 6h de réaction, on ajoute 50ml d’acétate d’éthyle et on réalise une extraction en présence d’eau et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est dissout dans 100ml de méthanol. A cette solution on ajoute 20ml d’une solution aqueuse d’hydroxyde de sodium 1M. Après 16h à température ambiante, on ajoute 20ml d’une solution aqueuse d’hydroxyde de sodium 6M et on porte le mélange à 80°C pendant 2h. La réaction est laissée sous agitation pendant 36h en présence d’un flux d’air à température ambiante. Le mélange est ensuite concentré sous vide. Le résidu est dissout dans 50ml d’acétate d’éthyle et on réalise une extraction en présence d’eau et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5 pour obtenir des cristaux orange.

m = 234mg**Rendement** = 44%**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.51**RMN ¹H CDCl₃**: δ 0.00 (s, 9H), 0.92 (t, J=7.82Hz, 2H), 3.57 (t, J=8.08Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.5-7.7 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.50-8.65 (m, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 0.00, 19.22, 67.94, 74.40, 110.87, 120.90, 121.77, 122.55, 122.76, 126.49, 127.32, 129.84, 139.48, 142.68, 154.00

9-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-9H-beta-carbolin-4-yl triflate 34

CAS n° : 230631-45-5



Masse = 446,517

Formule = C₁₈H₂₁F₃N₂O₄SSi

Dans un ballon monocol séché au décapeur thermique et sous atmosphère d'argon, on dissout la SEM- β -carboline **33** (250mg, 0.795mmol, 1.0eq) dans 20ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite la DMAP sèche* (388mg, 3.18mmol, 4.0eq) et enfin la pyridine séchée sur KOH (2ml). A -78°C , on ajoute l'anhydride triflique (123 μl , 0.874mmol, 1.1eq) goutte à goutte. Après 1H30 de réaction à cette température on porte le mélange réactionnel à 0°C . Afin de compléter la réaction 25 μl d'anhydride triflique sont ajoutés.

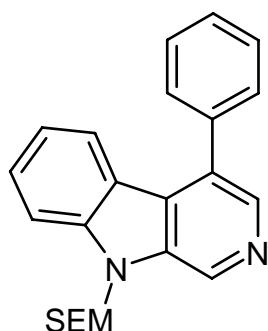
Après disparition complète du produit de départ, on ajoute 5ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La solution est agitée vigoureusement. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:4 pour obtenir des cristaux jaune pâle.

m = 296mg**Rendement** = 83%**R_f** (AE/Hp 1:4) = 0.39**RMN ¹H CDCl₃**: δ -0.06 (s, 9H), 0.92 (t, J=8.28Hz, 2H), 3.59 (t, J=8.28Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.45 (t, J=6.78Hz, 1H), 7.60-7.85 (m, 2H), 8.36 (d, J=7.89Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 0.01, 19.28, 68.31, 74.55, 111.85, 118.11, 119.92, 122.35, 123.38, 125.47, 131.35, 133.34, 133.75, 139.80, 142.54, 142.97

* La DMAP est séchée par co-distillation en présence de toluène 3 fois

4-Phényl-9-(2-triméthylsilanyl-éthoxyméthyl)-9H-beta-carboline 35

CAS n° : 230631-49-9



Masse = 374,551

Formule = C₂₃H₂₆N₂O₂Si

Dans un tube micro-onde de 10-20ml, on ajoute le triflate **34** (96mg, 0.215mmol, 1.0eq), du phosphate de potassium (91mg, 0.43mmol, 2.0eq), l'acide phényl boronique (31mg, 0.258mmol, 1.2eq) et le palladium dppf.DCM (17.6mg, 0.02mmol, 0.1eq). On ajoute enfin 4ml de THF anhydre. Le tube est chauffé par micro-ondes à 160°C pendant 300s. La réaction poursuivie en chauffant par séquence : 160°C, 600s ; 160°C, 500s. La conversion étant d'environ 50%, on ajoute alors 0.5eq de l'acide phényl boronique, 0.5eq de phosphate de potassium et 0.1eq de palladium dffp. Le mélange est chauffé par cycles micro-ondes tel que la séquence : T=160°C, t=900s, T=30°C, 1min soit répétée 4 fois. Le produit de départ étant consommé, le mélange réactionnel est concentré sous vide, puis le résidu chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:2 pour obtenir une huile jaune pâle.

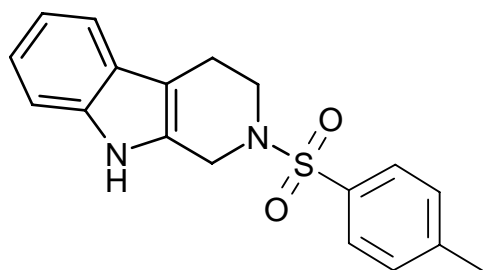
m = 69mg**Rendement** = 86%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.48

RMN ¹H CDCl₃: δ 0.00 (s, 9H), 0.94 (t, J=8.06Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.08Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.07-7.23 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.52-7.73 (m, 6H), 8.08-8.17 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃: δ 0.00, 19.28, 31.13, 67.98, 74.23, 111.42, 122.58, 125.24, 128.55, 128.91, 129.82, 130.20, 130.76, 131.76, 133.56, 135.07, 138.07, 138.70, 140.62, 143.30

2-(Toluène-4-sulfonyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-beta-carboline 41

CAS n° : 876941-75-2



Masse = 326,414

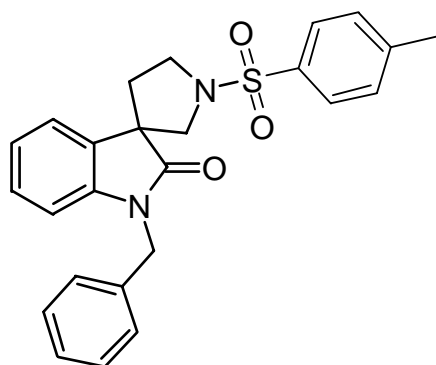
Formule = C₁₈H₁₈N₂O₂S

A une solution de THBC **24** (1.0g, 5.806mmol, 1.0eq) dans 30ml de DMF anhydre, à 0°C on ajoute de la triéthylamine (850µl, 6.096mmol, 1.05eq) puis le chlorure de tosyle (1.162g, 6.096mmol, 1.05eq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation constante pendant que la température est porté à 20°C sur 1h. Après conversion complète du produit de départ, on verse la solution dans 240ml d'eau distillée sous agitation goutte à goutte. Le précipité est filtré, redissout dans le THF chaud puis concentré sous vide. Le résidu est séché sur une pompe à palette. On obtient une poudre blanche.

m = 1.88g**Rendement** = 99%**R_f** (AE) = 0.85

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.35 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.30Hz, 2H), 3.36 (t, J=5.60Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.90 (t, J=7.17Hz, 1H), 6.98 (t, J=7.80Hz, 1H), 7.15-7.35 (m, 4H), 7.64 (d, J=8.10Hz, 2H), 10.41 (s, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃: δ 21.92, 44.20, 44.81, 107.02, 111.67, 118.20, 119.32, 121.69, 126.97, 127.90, 129.75, 130.34, 134.16, 136.81, 144.18

1-Benzyl-1'-(toluene-4-sulfonyl)-1H-spiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-2-one 43

Masse = 432,536

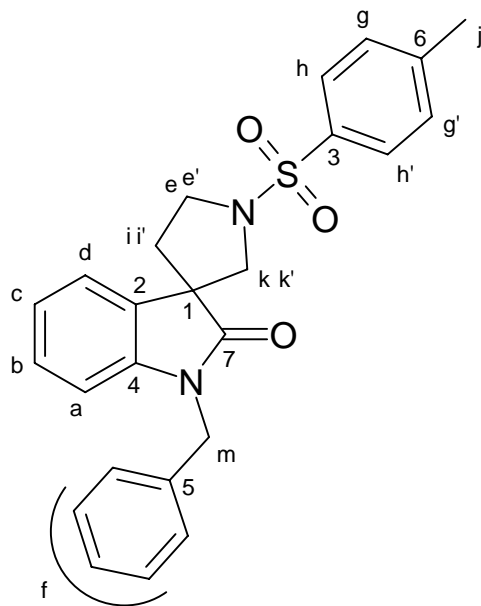
Formule = C₂₅H₂₄N₂O₃S

A une solution du mélange issu la réaction d'oxydation au DDQ (cf. première partie de la synthèse de **48**) (176mg, 0.517mmol, 1.0eq) dans 15ml de DMF, on ajoute du carbonate de potassium (86mg, 0.620mmol, 1.2eq) et une quantité catalytique d'iodure de sodium. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute le bromure de benzyle (63µl, 0.522mmol, 1.01eq) goutte à goutte. On laisse la solution remonter à température ambiante sous agitation continue pendant 3h. Le mélange réactionnel est ensuite ajouté goutte à goutte dans 100ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute à la suspension 30ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de 2ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient un solide beige.

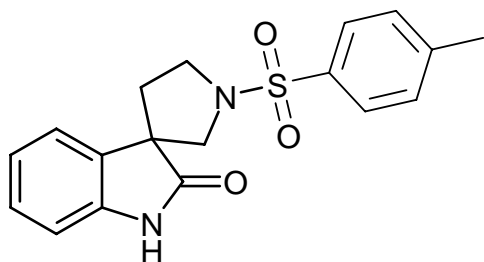
m = 160mg**Rendement** = 72%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.64**Masse** : 433 (M+H), 887 (2M+Na)

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.03-2.14 (m, 1H), 2.31-2.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.51 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.63 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.99 (td, J=7.6Hz, J=0.7Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.9Hz, J=1.3Hz, 2H), 7.28 (s, 3H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 22.5 (CH₃), 37.5 (CH₂-CH₂), 44.8 (CH₂-Bn), 48 (CH₂-CH₂), 55 (C1), 57 (CH₂), 114 (Ca), 123.1 (Cc), 123.5 (Cb), 126.1/127.3/128.1/128.5/130.0(Cf), 133.2(C₂), 134.1 (C₃), 136.4 (C₄), 143.2 (C₅), 145.0 (C₆), 177.5 (C₇)



L'attribution des protons et carbone a été réalisé par des expériences COSY, NOESY et HMBC (cf. Annexe 3)

1'-(Toluene-4-sulfonyl)-1H-spiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-2-one 48

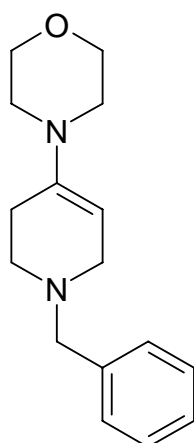
Masse = 342,413

Formule = C₁₈H₁₈N₂O₃S

A une solution de THBC **41** (100mg, 0.306mmol, 1.0eq) dans 4.5ml de THF aqueux 9:1, à 0°C on ajoute le DDQ (83mg, 0.367mmol, 1.2eq) dissout dans 2ml de THF goutte à goutte. On porte le mélange à température ambiante sous agitation constante après une heure de réaction à 0°C. Après disparition du produit de départ, on ajoute 10ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le brut est dissout dans 10ml de DMF, solution à laquelle on ajoute du carbonate de potassium (42mg, 0.306mmol, 1.0eq). On laisse réagir pendant 3h à température ambiante. On dilue le mélange réactionnel en l'ajoutant goutte à goutte à 80ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute alors 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de 2ml d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. L'opération est répétée une fois, puis la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide orange.

m = 61mg**Rendement** = 58%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.48**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.38 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.38Hz, 2H), 3.42 (t, J=5.62Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.80-7.15 (m, 2H), 7.20-7.55 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.08Hz, 2H), 10.81 (s, 1H)**Masse** : 343 (M+H), 707 (2M+Na)

Une instabilité du composé dans le DMSO nous a empêché de réaliser des études RMN complémentaires

4-(1-Benzyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl)-morpholine 64

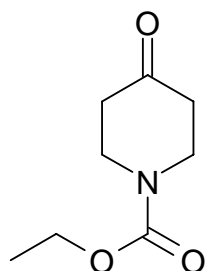
Masse = 258,359

Formule = C₁₆H₂₂N₂O

La N-benzyl pipéridine-4-one **63** (20mL, 0.108mol, 1.02eq, M=189.26, d=1.02) et la morpholine (18.78mL, 0.215mol, 2.0eq) sont dissoutes dans 500mL de toluène séché sur sodium. Le mélange est porté à reflux (130°C) pendant 16h. Une fois refroidi à température ambiante, la solution est concentrée sous vide. Le résidu liquide est distillé sous vide. On obtient un liquide jaune pâle.

m = 16,7g**Rendement** = 60%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.22 (t, J=5.61Hz, 2H), 2.60 (t, J=5.61Hz, 2H), 2.82 (t, J=4.68Hz, 4H), 3.08 (quint., J=3.45Hz, J=5.3Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (t, J=4.68Hz, 4H), 4.60 (t, J=3.45Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 5H)

4-Oxo-pipéridine-1-carbamate d'éthyle 65

Masse = 171,194

Formule = C₈H₁₃NO₃

Le chlorhydrate de 4-pipéridone (20.6g, 0.13mol, 1.0eq, M=123.50) est dissout dans 30mL d'eau distillée. La température est abaissée à 0°C, puis on ajoute une solution d'hydroxyde de sodium (5.4g/15mL d'eau distillée). On ajoute 100mL d'éther anhydre et enfin le (6.5mL, 0.066mol, 1.01eq) goutte à goutte. Après 10min d'agitation, on laisse remonter la température. Puis on refroidi le milieu réactionnel à 0°C auquel on ajoute à nouveau 15mL de soude et 6.5mL de chloroformiate d'éthyle. Après 10min d'agitation supplémentaire, on réalise une extraction avec 3 fois 100mL d'éther. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

On obtient un liquide jaune clair.

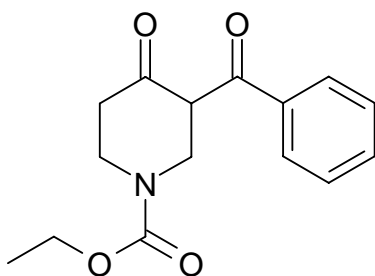
m = 23,45g

Rendement = 90%

R_f (AE/Hexane 65%) = 0.41

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.48 (t, J=6.1Hz, 4H), 3.79 (t, J=6.1Hz, 4H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 15.03, 41.49, 43.42, 62.27, 155.74, 207.83

3-Benzoyl-4-oxo-pipéridine-1-carbamate éthyl ester 67

Masse = 275,300

Formule = C₁₅H₁₇NO₄*Protocole 1 : passage par l'énamine 66*

A une solution de 4-pipéridone éthyl carbamate **65** (5.0g, 29.20mmol, 1.0eq) dans 100ml de toluène anhydre (séché sur sodium) on ajoute la morpholine (28ml, 32.1mmol, 1.1eq) puis une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique (5mg). Le mélange est porté à reflux pendant 8h dans un montage de type Dean-Stark. Une fois refroidi à température ambiante, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 100ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute la triéthylamine (4.88ml, 35.04mmol, 1.5eq) puis le chlorure de benzoyle (3.72ml, 32.1mmol, 1.1eq) à 0°C sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel sous agitation constante est porté lentement jusqu'à température ambiante. Après 20h de réaction, on ajoute à la solution, refroidie à 10°C, 30ml d'une solution à 5% d'acide chlorhydrique. Après 30 minutes supplémentaires, les phases sont séparées, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:5 puis 1:4. On récupère le produit désiré avec un rendement de 21% - huile incolore. On récupère également 1.76g de produit de départ.

Protocole 2 : passage par une métallation

Dans un ballon séché au décapeur thermique, on dissout – sous atmosphère d'argon - la 4-pipéridone éthyl carbamate (1.0g, 5.80mmol, 1.0eq) dans 20mL de THF anhydre. A -78°C on ajoute la solution commerciale de LDA 2M (4.87ml, 9.73mmol, 2.0eq) goutte à goutte. Après 1h, on ajoute une solution de benzoyle Bt (1.086g, 4.87mmol, 1.0eq) dissout dans 5ml de THF anhydre. On laisse la solution se réchauffer jusqu'à température ambiante. Après consommation totale du benzoyle Bt, on acidifie la solution par ajout d'acide acétique. Le mélange est concentré sous vide et co-distillé 3 fois en présence de toluène. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Cy 1:4 → 1:3. On obtient une huile orange.

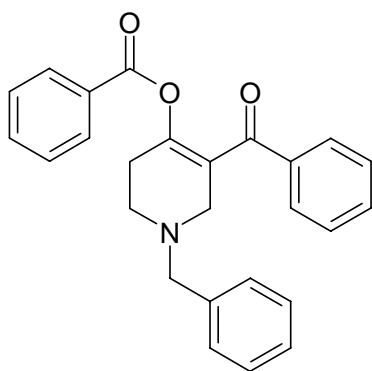
m = 572mg

Rendement = 42%

R_f (AE/Hp 1:2) = 0.31

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.64 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.1Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.4-7.7 (m, 3H), 7.85-8.0 (m, 2H)

Benzoïque 5-benzoyl-1-benzyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl ester **68**



Masse = 379,406

Formule = C₂₂H₂₁NO₅

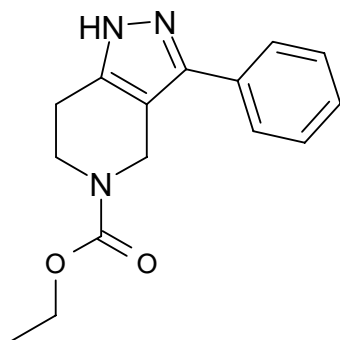
La 4-pipéridone carbamate d'éthyle **65** (200mg, 1.17mmol, 1.0eq) est dissout dans 50mL de THF anhydre. On ajoute, sous atmosphère d'argon, la triéthylamine (326 μ L, 2.36mmol, 2.0eq) puis la solution de LiHMDS 1M dans le THF (1.17mL, 1.17mmol, 1.0eq) goutte à goutte. Enfin on ajoute le chlorure de benzoyle (149 μ L, 1.28mmol, 1.1eq) goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 16h à température ambiante. On ajoute ensuite de l'acétate d'éthyle et la phase organique est extraite avec de la saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie (AE/Hp 1:3). On obtient cristaux incolores.

m = 211mg

Rendement = 87% / au chlorure de benzoyle

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.58

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.35 (t, J=7.32Hz, 3H), 2.70 (quint, J=3.18Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.62Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.32Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 2H)

3-Phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylate d'éthyle 69

Masse = 271,314

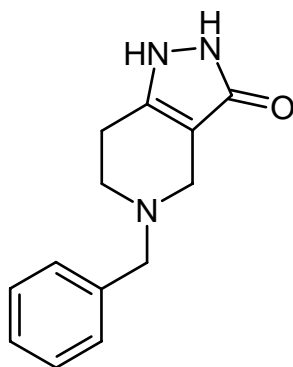
Formule = C₁₅H₁₇N₃O₂

A une solution de **67** (1.04g, 3.78mmol, 1.0eq) dans 50mL d'éthanol à 96%, on ajoute de l'hydrazine hydrate (177 μ l, 5.67mmol, 1.5eq) à 0°C. La solution est ensuite agitée pendant 3h à température ambiante, puis concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans du dichlorométhane. La phase organique est extraite avec de la saumure, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans de l'acétate d'éthyle. On obtient des cristaux incolores.

m = 786mg**Rendement** = 77%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.15

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.38 (t, J=7.18Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.18Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.18Hz, 2H), 10.53 (s large, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 15.17, 30.13, 41.58, 41.93, 62.10, 110.66, 126.69, 128.39, 129.34, 131.77, 142.77, 143.92, 156.30

5-Benzyl-1,2,4,5,6,7-héxahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-one 74

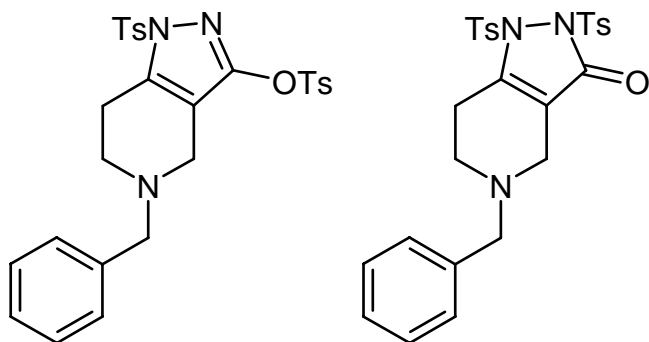
Masse = 229,28

Formule = C₁₃H₁₅N₃O

Dans un premier temps on réalise une extraction du céto-ester commercial **73** (5g, 16.79mmol, 1.0eq) – sous forme de sel HCl – en présence d'acétate d'éthyle et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On obtient une huile orange (m = 4.207g).

La base libre est dissoute dans 150ml d'éthanol 96%, puis on ajoute l'hydrazine hydrate (785µl, 25.186mmol, 1.5eq) goutte à goutte. La solution est agitée jusqu'à disparition du produit de départ. Après 8h de réaction à température ambiante, on filtre la suspension. On récupère 1.28g de produit désiré sous forme d'un solide incolore. La solution est concentrée sous vide puis le résidu est cristallisé en présence de butan-2-ol. On récupère 708mg supplémentaires sous forme d'un solide de couleur orange pâle.

m = 1.991g**Rendement** = 54%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.12**Masse** : 230 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.52 (t, J=5.92Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.92Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.95, 48.46, 50.48, 62.21, 98.59, 127.79, 129.06, 129.56, 139.21, 139.67, 17.51**IR** : 1528, 1571, 1600, 2343, 2371, 2400-3500

Toluène-4-sulfonique 5-benzyl-1-(toluène-4-sulfonyl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo [4,3-c]pyridin-3-yl 77 ou 78

Masse = 537,66

Formule = C₂₇H₂₇N₃O₅S₂*Protocole 1 :*

A une suspension de pyrazolone **74** (250mg, 1.09mmol, 1.0eq) dans 25ml d'acétonitrile, on ajoute le carbonate de potassium (181mg, 1.31mmol, 1.2eq) puis le chlorure de tosyle (229mg, 1.199mmol, 1.1eq). Le mélange est chauffé à 100°C pendant 3h. On observe une disparition complète du produit de départ. La solution est concentrée sous vide, puis le brut est dissout dans 50ml d'acétate d'éthyle. On réalise une extraction en présence de saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, puis filtrée et concentrée sous vide. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 92% / chlorure de tosyle. Cependant une RMN montre un mélange de 2 produits.

Protocole 2 :

A une solution de pyrazolone **74** (250mg, 1.09mmol, 1.0eq) dans 25ml de THF, on ajoute la triéthylamine (182µl, 1.31mmol, 1.2eq) puis le chlorure de tosyle (229mg, 1.199mmol, 1.1eq). Le mélange est agité pendant 16h à température ambiante puis concentré sous vide. Le brut est dissout dans 50ml d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence de saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/pentane 1:2 -> 1:1. On obtient une mousse blanche avec un rendement de 54% (par rapport au chlorure de tosyle).

m = 173mg

Rendement = 54% par rapport au chlorure de tosyle

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.82

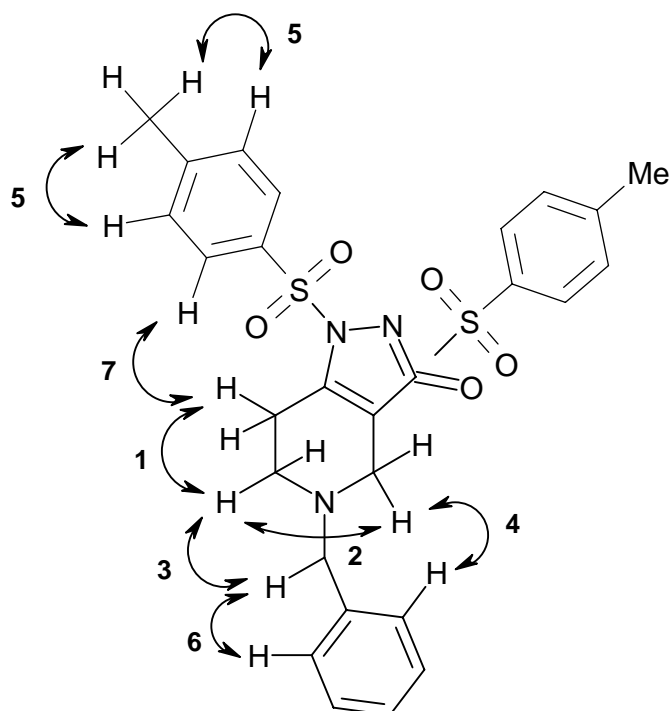
RMN ¹H MeOD : δ 2.46 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.76 (t, J=5.38Hz, 2H), 3.03 (t, J=5.38Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 9H), 7.65-7.85 (m, 4H)

RMN ¹³C MeOD : δ 22.24, 24.89, 47.55, 49.18, 62.06, 111.48, 127.90, 128.35, 128.89, 129.26, 129.48, 130.13, 130.40, 132.58, 134.75, 137.90, 143.86, 146.19, 153.68

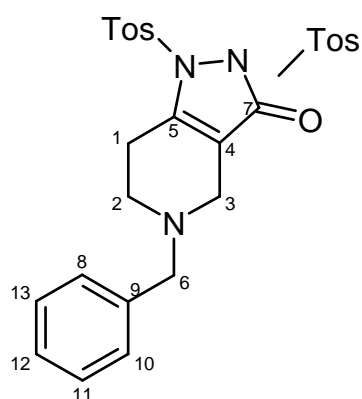
HMBC :

C \ H	2.46	2.49	2.76	3.03	3.37
111.48					J ₂
130.13 ou 130.40	J ₂				
130.40 ou 130.13		J ₂			
143.86			J ₃	J ₂	J ₃
146.19	J ₃				
153.68					J ₃

NOESY :

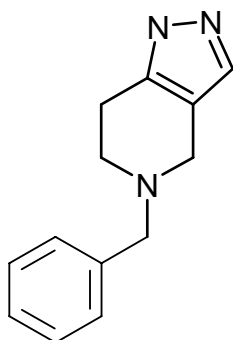


Attribution proton/carbone :



N° du carbone	déplacement proton en ppm	déplacement carbone en ppm
1	3.06	24.89
2	2.75	47.55
3	3.37	62.06
4	/	111.48
5	/	143.86
6	3.69	49.18
7	/	153.68

Malgré ces expériences RMN, il ne nous a pas été possible de lever totalement l'ambiguïté sur la structure du composé formé.

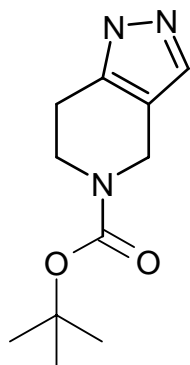
5-Benzyl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 85a

Masse = 213,278

Formule = C₁₃H₁₅N₃

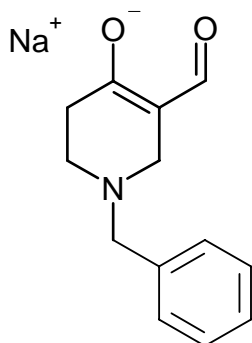
A une solution de la N-benzyl 4-pipéridone **63** (5.0g, 26.40mmol, 1.0eq) dans 100ml de toluène anhydre, on ajoute – à 0°C et sous atmosphère d’argon – de l’hydrure de sodium (3.168g, 79.20mmol, 3.0eq). Après 30 minutes d’agitation à cette température, on ajoute le formiate d’éthyle (3.20ml, 39.60mmol, 1.5eq) et 100µl d’éthanol absolu. Après 3h de réaction, le mélange est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 100ml de méthanol distillé auquel on ajoute ensuite l’hydrazine hydrate (1.23ml, 39.60mmol, 1.5eq) goutte à goutte. Après 10h d’agitation à température ambiante, on concentre la solution sous vide. Le résidu est dissout dans 100ml d’acétate d’éthyle et on réalise une extraction avec une solution saturée de chlorure d’ammonium et une solution saturée d’hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans DCM/MeOH 95:5. On obtient une huile orange.

m = 1.10g**Rendement** = 19%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.57**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.84 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H)

1,4,6,7-Tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique tert-butyl ester 85b

Masse = 223,272

Formule = C₁₁H₁₇N₃O₂Synthétisé à partir de la N-Boc 4-pipéridone **58****m** = 348mg**Rendement** = 31%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.18**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.51 (s, 9H), 2.79 (t, J=5.62Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.62Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.56 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 23.06, 28.84, 40.46, 41.11, 80.42, 113.22, 155.49

1-benzyl-5-formyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-olate de sodium 88

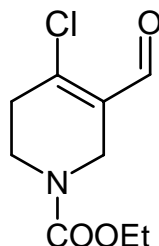
Masse = 239,246

Formule = C₁₃H₁₄NNaO₂

Dans un ballon séché au décapeur thermique et sous atmosphère d'argon on place de l'hydrure de sodium (1.067g, 26.66mmol, 1.01eq) que l'on suspend dans 30ml d'éther anhydre. A 0°C on ajoute 100µl d'éthanol absolu. Enfin on ajoute une solution de N-benzyl 4-pipéridone **63** (5.0g, 26.40mmol, 1.0eq) et de formiate d'éthyle (2.56ml, 31.68mmol, 1.2eq) dans 30ml d'éther anhydre sur 1h. Le mélange est laissé sous agitation pendant 16h. La température est portée lentement à température ambiante pendant cette période. Le sel de sodium est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique anhydre. Le solide est séché dans un dessiccateur sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient un solide jaune clair.

m = 5.22g**Rendement** = 82%**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.37**RMN ¹H DMSO** : δ 1.99 (t, J=5.62Hz, 2H), 2.48 (t, J=5.62Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 5H), 9.13 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 38.35, 52.24, 53.46, 63.71, 106.39, 127.49, 128.91, 129.54, 140.32, 178.57, 187.52

La forme anionique schématisée est la forme la plus probable par comparaison avec les simulations réalisées à l'aide du logiciel de prédiction CNMR Predictor[®] (ACDlabs).

4-Chloro-5-formyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbamate d'éthyle 89

Masse = 217,649

Formule = C₉H₁₂ClNO₃

Dans un ballon séché au décapeur thermique et sous atmosphère d'argon on place 7.12ml de DMF anhydre (87.62mmol, 3.0eq). A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute 5.44ml d'oxychlorure de phosphore (58.41mmol, 2.0eq) goutte à goutte. Après une heure d'agitation à cette température, on ajoute 25ml de dichlorométhane anhydre. Puis on ajoute une solution de 4-pipéridone carbamate d'éthyle **65** (5.0g, 29.20mmol, 1.0eq) dans 25ml de dichlorométhane anhydre goutte à goutte et toujours à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation constante et lentement réchauffé jusqu'à température ambiante. Après 16h de réaction, on ajoute 100g de glace pilée ainsi que 80g d'acétate de sodium. On ajoute ensuite 100ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:3. On obtient une huile jaune pâle.

m = 6.77g**Rendement** = 61%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.76**Masse** : 218 (M+H)

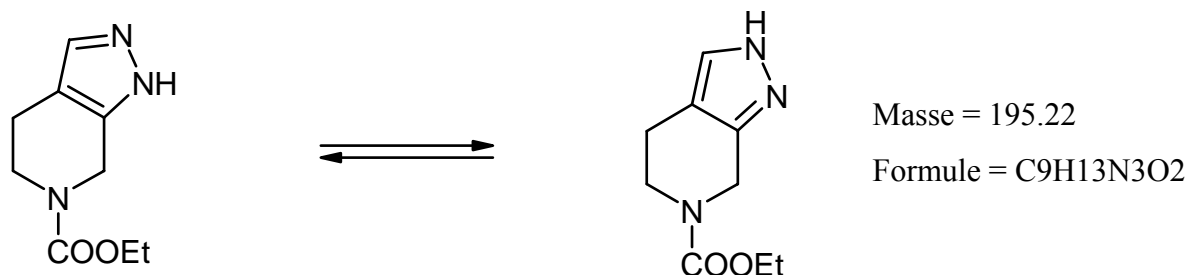
RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.16 (t, J=3.6Hz, 3H), 2.60 (s, 2H), 3.58 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.03 (q, J=3.6Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 10.03 (s, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 14.94, 35.40, 40.74, 42.63, 62.22, 131.30, 149.18, 155.55, 189.17

Le produit est instable à -18°C, même sous atmosphère d'argon.

RMN faite après 1 semaine à -18°C :

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.15 (t, J=3.6Hz, 3H), 1.18 (td, J=7.0Hz, J=1.9Hz, 6H), 2.60 (m, 4H), 3.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.58 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.03 (q, J=3.6Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 10.03 (s, 1H)

1,4,5,7-tétrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridine carbamate d'éthyle 93

Dans un ballon séché au décapeur thermique et sous atmosphère d'argon on place 2.85ml de DMF anhydre (35.05mmol, 3.0eq). A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute 2.18ml d'oxychlorure de phosphore (23.36mmol, 2.0eq) goutte à goutte. Après une heure d'agitation à cette température, on ajoute 22ml de chloroforme anhydre. Puis on ajoute une solution de 3-pipéridone carbamate d'éthyle **93** (2.0g, 11.68mmol, 1.0eq) dans 25ml de chloroforme anhydre goutte à goutte et toujours à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation constante et lentement réchauffé jusqu'à température ambiante. Après 16h de réaction, on ajoute 20g de glace pilée ainsi que 10g d'acétate de sodium. On ajoute ensuite 100ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:3. On obtient 1.25g d'un liquide jaune pâle. L'intermédiaire **94** est dissout dans de l'éthanol absolu, auquel on ajoute l'hydrazine hydrate (357µl, 11.486mmol, 2.0eq). Le mélange est chauffé à 100°C pendant 4 heures. Puis la solution est concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 100ml d'acétate d'éthyle et 10ml d'eau distillée. On réalise alors une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:2.

m = 730mg

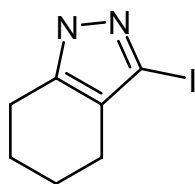
Rendement = 32%

Masse : 196.22 (M+H)

Un problème de résolution sur la RMN 200MHz n'a pas permis d'identifier toutes les constantes de couplage ; on observe un mélange des deux formes du pyrazole ()

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.27 (sl, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.68 (sl, 2H), 4.20 (sl, 2H), 7.50 (7.91) (s, 1H), 10.29 (s, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 15.03, 21.48, 22.52, 44.11, 62.30, 100.02, 121.45 (123.40), 135.85, (137.04), 154.50

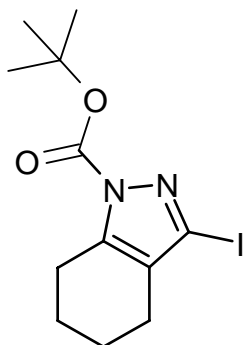
3-Iodo-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole 98

Masse = 248,064

Formule = C7H9IN2

A une solution de tétrahydro-indazole **96** (250mg, 2.046mmol, 1.0eq) dans 4ml de THF anhydre, on ajoute l'hydroxyde de potassium (436mg, 7.77mmol, 3.8eq) et de l'iode (1.038g, 4.092mmol, 2.0eq). Le ballon est placé dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes jusqu'à ce que la décoloration soit complète. Le mélange est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 25ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, de saumure et une solution à 10% en bisulfite de sodium (afin de neutraliser l'excès d'iode restant). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une poudre jaune pâle.

m = 406mg**Rendement** = 80%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.45**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.82 (m, 4H), 2.38 (t, J=5.38Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.86Hz, 2H), 11.68 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 21.99, 22.34, 23.25, 23.43, 96.74, 121.12, 141.82

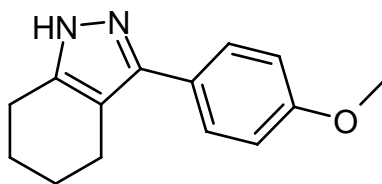
N¹-Boc, 3-Iodo-4,5,6,7-tétrahydro-indazole 99

Masse = 348,180

Formule = C₁₂H₁₇IN₂O₂

A un mélange solide de **98** (250mg, 1.01mmol, 1.0eq), de Boc₂O (235mg, 1.058mmol, 1.05eq) et de DMAP séchée (175mg, 1.43mmol, 1.42eq) on ajoute 5ml d'acétonitrile anhydre ainsi que 141μl de triéthylamine séchée sur KOH (1.01mmol, 1.0eq). La solution est laissée sous agitation pendant 5 minutes à température ambiante puis est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 347mg**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.90**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.54 (s, 9H), 1.68 (m, 4H), 2.21 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.4Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.44, 22.56, 23.11, 24.93, 28.37, 85.57, 106.92, 125.69, 143.40, 147.96

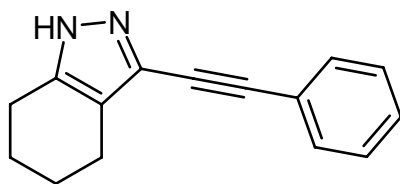
3-(4-Méthoxy-phényl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole 100

Masse = 228,290

Formule = C₁₄H₁₆N₂O

A un mélange solide de **99** (50mg, 0.143mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (26mg, 0.172mmol, 1.2eq), de carbonate de sodium (15mg, 0.143mmol, 1.0eq) et de palladium tétrakis (16mg, 0.014mmol, 0.10eq) on ajoute 2ml d'un mélange 9:1 de DMF et d'eau distillée. La suspension est portée à 120°C pendant 10 minutes. Puis on ajoute au mélange 1ml d'une solution dans le dioxane d'acide chlorhydrique 4M. Après 30 minutes, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient un solide blanc.

m = 30mg**Rendement** = 90%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.36**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.83 (m, 4H), 2.39 (t, J=5.38Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.80Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (d, J=8.79Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.79Hz, 2H), 11.68 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.45, 22.58, 23.09, 24.90, 28.27, 55.82, 101.90, 114.80, 125.42, 144.87, 146.55, 162.3

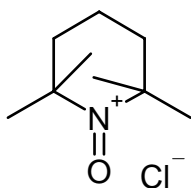
3-Phényléthynyl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole 101

Masse = 222,285

Formule = C₁₅H₁₄N₂

A un mélange solide de **99** (50mg, 0.143mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (3mg, 0.014mmol, 0.10eq) et de dichloro diphénylphosphino palladium (10mg, 0.014mmol, 0.10eq) on ajoute 2ml d'acétonitrile anhydre et 0.5ml de triéthylamine sèche. Après avoir dégazé la solution pendant 5 minutes sous un léger flux d'argon (léger changement de couleur), on ajoute le phényl acétylène (24μl, 0.215mmol, 1.5eq) goutte à goutte. Après 30 minutes à température ambiante, on ajoute au mélange 1ml d'une solution dans le dioxane d'acide chlorhydrique 4M. Après 30 minutes, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient un solide blanc.

m = 31mg**Rendement** = 98%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.42**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.72 (m, 4H), 2.54 (sl, 2H), 2.64 (sl, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.44 (s, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.47, 23.18, 23.41, 30.12, 80.81, 93.54, 123.33, (111.32±1.6), 128.74, 128.83, 131.99 (142.68±4.7), (143.28±6.5)

Chlorure de 2,2,6,6-Tétraméthyl-1-oxo-piperidinium 103

Masse = 191,698

Formule = C₉H₁₈ClNO

On fait buller lentement du chlore dans une solution du radical 1-oxo 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TEMPO) (1.0g, 6.40mmol, 1.0eq) dans 25ml de tétrachlorure de carbone à 0°C.

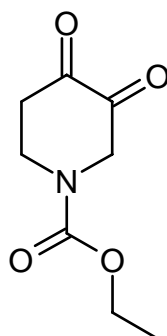
Après 5 minutes, on porte la température lentement vers la température ambiante. Après 30 minutes la suspension est filtrée et lavée 2 fois avec 20ml d'éther diéthylique.

Le solide est séché sous vide en absence de lumière. On obtient un solide orange (citrouille).

Le solide, instable, n'est pas analysé par RMN.

m = 1.16g

Rendement = 95%

3,4-Dioxo-piperidine-1-carbamate d'éthyle 104

Masse = 185,177

Formule = C₈H₁₁NO₄

A une solution de la 4-pipéridone N-éthyl carbamate **65** (893mg, 5.216mmol, 1.0eq) dans 20ml d'acétonitrile sur tamis, on ajoute le TEMPO activé **103** (1.05g, 5.477mmol, 1.05eq) ainsi qu'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique (5mg). La suspension est portée à reflux pendant 8h. Les différents réactifs ont été séchés soit par séchage sous vide poussé, soit par co-distillation 3 fois en présence de toluène anhydre. Le mélange est filtré

(m₁) puis la solution est concentrée sous vide. Le résidu est alors chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. Le solide amorphe est recristallisé en présence d'éther de pétrole. On obtient une poudre jaune pâle.

m = 789mg

Rendement = 82%

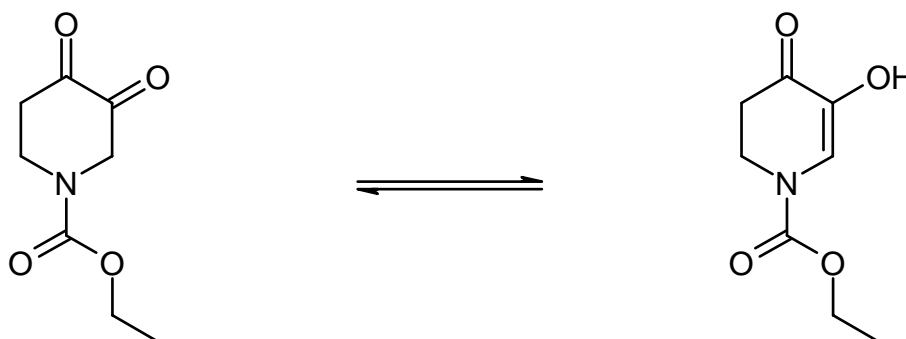
R_f (AE/Hp 1:1) = 0.55

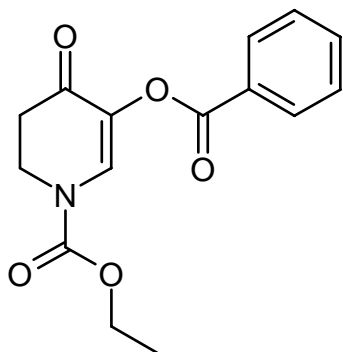
Masse : 208.66 (M+Na)

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.35 (t, J=7.14Hz, 3H), 2.67 (t, J=7.56Hz, 2H), 4.02 (t, J=7.56Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.14Hz, 2H), 5.41 (sl, 0.5H), 7.60 (sl, 0.5H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 14.78, 32.83, 34.69, 36.70, 63.04, 64.14, 153.97, 160.55, 163.16, 175.76, 193.47

De part l'analyse du spectre proton et du spectre carbone, on observe la présence de 2 formes :



5-Benzoyloxy-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyridine-1- carbamate d'éthyle 109

Masse = 289,283

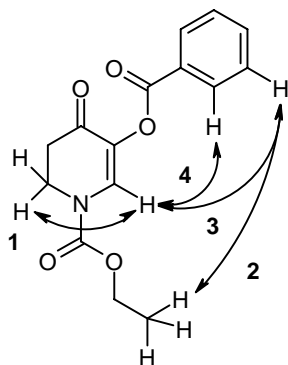
Formule = C₁₅H₁₅NO₅

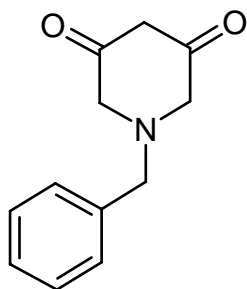
A une solution de triéthylamine (181 μ l, 1.296mmol, 2.4eq) dans 3ml d'acétonitrile séché sur tamis, on ajoute à 0°C – sous atmosphère d'argon – une solution de chlorure de benzoyle (75.2 μ l, 0.648mmol, 1.2eq) dans 2ml d'acétonitrile séché sur tamis goutte à goutte. Au mélange on ajoute la 3,4 pipéridine-dione **104** (100mg, 0.54mmol, 1.0eq) dans 3ml d'acétonitrile séché sur tamis goutte à goutte toujours à 0°C. Après 24h d'agitation constante, la solution est concentrée sous vide puis on réalise une chromatographie dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient une huile orange.

m = 93mg**Rendement** = 60%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.51**Masse** : 312 (M+Na), 601 (2M+Na)

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.37 (t, J=7.17Hz, 3H), 2.74 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.14 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.33 (q, J=7.17Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.94 (sl, 1H), 8.13 (d, J=7.2Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 14.75, 35.56, 42.93, 64.20, 128.90, 129.00, 130.47, 130.70, 133.85, 134.12, 136.56, 152.65, 165.19, 186.28

NOESY :

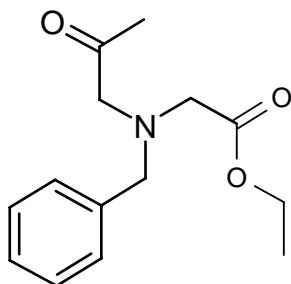
1-Benzyl-piperidine-3,5-dione 111a

Masse = 203,237

Formule = C₁₂H₁₃NO₂

A une solution de **115** (9.02g, 36.22mmol, 1.0eq) dans 2ml d'éther anhydre, on ajoute – à 0°C et sous atmosphère d'argon – une solution de *tert*-butalonnate de potassium dans le *tert*-butanol (39.84ml, 39.84mmol, 1.1eq). Après 1h d'agitation constante on porte lentement la température à température ambiante. Après 4h de réaction supplémentaire, le solide est filtré rapidement (très hygroscopique) et redissout rapidement dans 30ml d'une solution aqueuse d'acide acétique 2M. Le mélange est laissé cristalliser à 4°C pendant 16h. On obtient des cristaux jaune-orange.

m = 4.36g**Rendement** = 51%**R_f** (AE/MeOH 9:1) = 0.35**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.98 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.33 (m, 5H)

[Benzyl-(2-oxo-propyl)-amino]-acétique éthyl ester 115

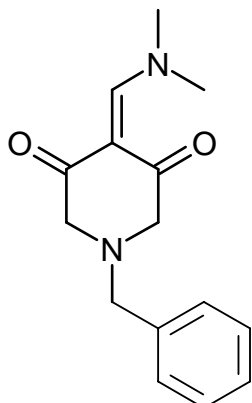
Masse = 249,306

Formule = C₁₄H₁₉NO₃

Dans un premier temps le chlorhydrate de N-benzyl glycinate **114** est libéré sous sa forme neutre par simple extraction en présence d'acétate d'éthyle et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

Le N-benzyl glycinate **114** (7.982g, 41.3mmol, 1.0eq) est dissout dans 100ml d'acétonitrile séché sur tamis. Sous atmosphère d'argon on ajoute la triéthylamine (6.05ml, 43.37mmol, 1.05eq), une quantité catalytique d'iodure de sodium (5mg) et la chloroacétone (3.453ml, 43.37mmol, 1.05eq) goutte à goutte. Le mélange est porté à 100°C pendant 4h. Puis on ajoute à nouveau 0.5eq de chloroacétone ainsi que 0.5eq de triéthylamine. Après 15h de réaction, le mélange est refroidi puis filtré. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:2 pour obtenir un liquide orange.

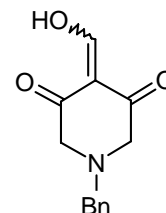
m = 8.806g**Rendement** = 85%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.76**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.27 (t, J=7.17Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.17Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 5H)

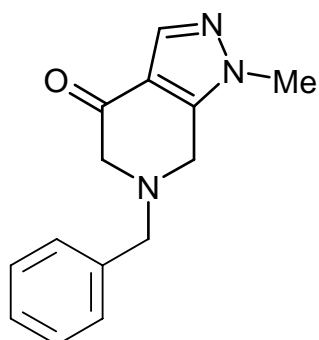
1-Benzyl-4-diméthylaminométhylène-pipéridine-3,5-dione 116

Masse = 258,316

Formule = C₁₅H₁₈N₂O₂

On dissout la 1-Benzyl-piperidine-3,5-dione **111a** (2.0g, 9.84mmol, 1.0eq) dans de la DMFDMA (1.307ml, 9.84mmol, 1.0eq). On laisse agiter pendant 5 minutes à température ambiante puis on ajoute 10ml d'éthanol absolu. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient un solide amorphe. Une trop longue exposition à température ambiante (à l'air ou sous vide) provoque une dégradation rapide en un nouveau produit qui peut être la dione formylée (cf. ci-contre).

m = 1.03g**Rendement** = 41%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.61**Masse** : 259 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.22 (sl, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.03 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 30.09, 35.33, 45.17, 49.09, 61.81, 61.89, 107.71, 127.95, 128.83, 129.62, 136.78, 161.68, 193.10

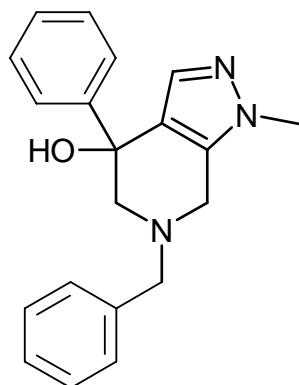
6-Benzyl-1-méthyl-1,5,6,7-tétrahydro-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-one 118

Masse = 241,289

Formule = C₁₄H₁₅N₃O

A solution de la dione **116** (500mg, 1.935mmol, 1.0eq) dans 5ml de méthanol, on ajoute la N-méthyl hydrazine (103µl, 1.935mmol, 1.0eq) puis l'acide acétique (288µl, 5.032mmol, 2.6eq). Le mélange est chauffé par micro-ondes à 140°C, 5 minutes. La solution est ensuite concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié par chromatographie flash selon le gradient : DCM → DCM/MeOH 9:1. On obtient des cristaux vert pâle.

m = 264mg**Rendement** = 56%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.41**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.35 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.91 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 30.08, 36.85, 47.57, 61.49, 118.12, 128.38, 129.13, 129.54, 136.53, 137.22, 147.75, 189.51

6-Benzyl-1-méthyl-4-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-ol 119

Masse = 319,400

Formule = C₂₀H₂₁N₃O

A une solution de la 4-oxo THP pyrazole **118** (100mg, 0.414mmol, 1.0eq) dans 15ml de THF anhydre, on ajoute – à 0°C et sous atmosphère d'argon – le bromure de phényl magnésium (207µl, 0.62mmol, 1.5eq) en solution dans l'éther diéthylique goutte à goutte. Sous agitation constante, le mélange est lentement porté à température ambiante. Après 16h de réaction, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 30ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2 pour obtenir une mousse blanche.

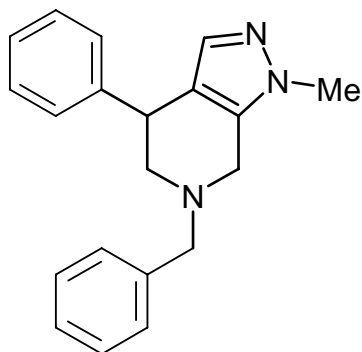
m = 96mg

Rendement = 73%

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.48

RMN ¹H DMSO : δ 2.69 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.20-7.50 (m, 8H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.85-8.00 (m, 1H)

La RMN du carbone n'a pas fourni d'informations claires quant à la nature du produit formé. Sa structure a donc été confirmée via l'étape de réduction décrite ci-dessous.

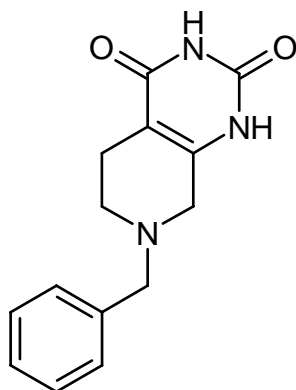
6-Benzyl-1-méthyl-4-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine 120

Masse = 303,401

Formule = C₂₀H₂₁N₃

A une solution de l'alcool THP pyrazole **119** (50mg, 0.156mmol, 1.0eq) dans 5ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute – à 0°C et sous atmosphère d'argon – l'acide trifluoroacétique (723µl, 9.392mmol, 60.0eq) goutte à goutte. Enfin on ajoute le borohydrure de sodium (30mg, 0.783mmol, 5.0eq) par portions. Le mélange, sous constante agitation, est lentement porté à température ambiante. Après 5h de réaction à température ambiante, la solution est concentrée sous vide avec un bain froid. Le résidu est repris dans 15ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5 pour obtenir une huile incolore.

m = 43mg**Rendement** = 91%**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.72**Masse** : 304 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.57 (dd, J=11.72Hz, J=8.54Hz, 1H), 3.16 (dd, J=5.14Hz, J=11.72Hz, 1H), 3.55 (d, J=13.20Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.20Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.15 (dd, J=5.14Hz, J=8.54Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18-7.50 (m, 10H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 36.60, 36.79, 47.04, 56.70, 59.58, 116.73, 128.24, 128.43, 129.31, 129.71, 130.19, 130.54, 130.92, 132.39, 137.06, 139.77

7-Benzyl-5,6,7,8-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-d]pyrimidine-2,4-dione 129

Masse = 257,288

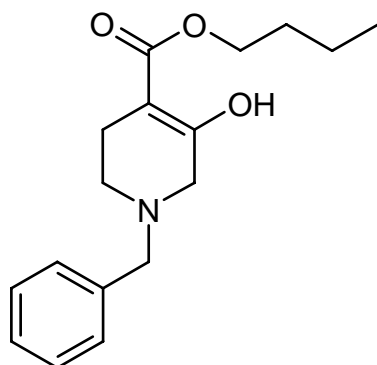
Formule brute = C₁₄H₁₅N₃O₂

A 20ml d'éthanol absolu, on ajoute – sous atmosphère d'argon – le sodium (890mg, 38.617 mmol, 23.0eq) fraîchement découpé par morceau (prévoir un ballon d'argon pour éviter la surpression). Une fois le sodium entièrement dissout, la solution est ajoutée au mélange solide de **128** (500mg, 1.679mmol, 1.0eq) et d'urée (1.517g, 25.185mmol, 15.0eq). La suspension est agitée pendant 2 minutes à température ambiante, puis le mélange réactionnel est chauffé par micro-ondes à 150°C pendant 30 minutes.

La solution est ensuite concentrée sous vide puis on réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle, d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et de saumure. Le pH lors de l'extraction est d'environ 8.

La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On récupère alors un solide beige.

m = 193mg**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.37**Rendement** = 45%**RMN ¹H DMSO** : δ 2.35 (t, J=6.03Hz, 2H), 2.60 (t, J=6.03Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 5H), 9.14 (sl, 1H), 10.22 (sl, 1H)

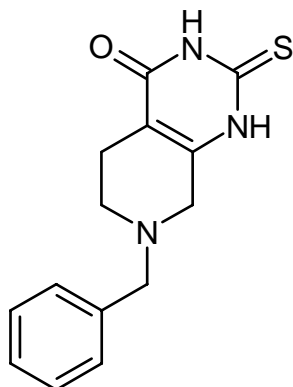
1-Benzyl-5-hydroxy-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine-4-carboxylique acide butyle ester 130

Masse = 289,369

Formule brute = C₁₇H₂₃NO₃

A une suspension de **128** (500mg, 1.68mmol, 1.0eq) dans un mélange de 1-butanol et d'eau (10ml / 0.5ml), on ajoute le carbonate de potassium (464mg, 3.36mmol, 1.0eq) puis l'urée (121mg, 2.01mmol, 1.2eq). Le mélange est porté à 180°C pendant 20 minutes par micro-ondes. On observe une conversion totale et propre du produit de départ. On ajoute alors 90ml d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On réalise ensuite une extraction acido-basique du produit en lavant d'abord la phase organique en présence d'une solution d'acide chlorhydrique 2M. La phase aqueuse est enfin neutralisée et basifiée jusqu'à pH 10 en présence d'une solution 6M de soude. On ajoute alors 90ml d'acétate d'éthyle et on dissout le précipité formé. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 460mg**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.80**Rendement** = 95%**Masse** : 290 (M+H), 312 (M+Na), 328 (M+K)

7-Benzyl-2-thioxo-2,3,5,6,7,8-héxahydro-1H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 133a

Masse = 273,355

Formule brute = C₁₄H₁₅N₃OS

A 10ml d'éthanol absolu, on ajoute – sous atmosphère d'argon – le sodium (250mg, 10.07 mmol, 6.0eq) fraîchement découpé par morceau (prévoir un ballon d'argon pour éviter la surpression). Une fois le sodium entièrement dissout, on ajoute à cette solution le céto-ester **128** (500mg, 1.679mmol, 1.0eq) puis la thiourée (768mg, 10.07mmol, 6.0eq). La suspension est agitée pendant 2 minutes à température ambiante, puis est chauffée par micro-ondes à 150°C pendant 30 minutes.

La solution est ensuite ajoutée lentement à une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le précipité est filtré puis séché sous vide à 50°C.

On récupère alors un solide beige clair.

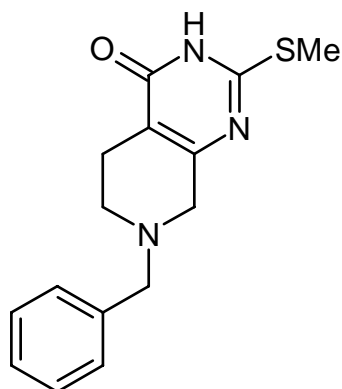
m = 470mg

R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.52

Rendement = 99%

RMN ¹H DMSO : δ 2.31 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.15-7.45 (m, 5H), 12.18 (sl, 1H), 12.36 (sl, 1H)

RMN ¹³C DMSO : δ 21.06, 48.74, 50.78, 60.86, 109.94, 127.54, 128.66, 129.18, 138.04, 161.15, 174.48

7-Benzyl-2-méthylsulfanyl-5,6,7,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 134a

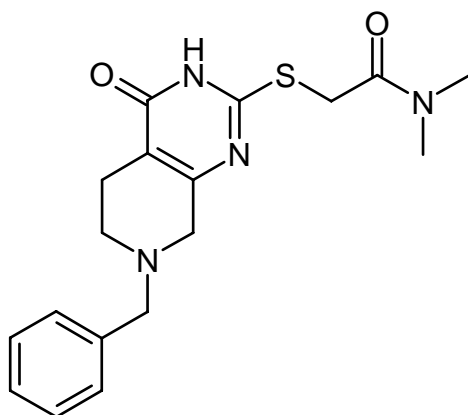
Masse = 287,381

Formule brute = C₁₅H₁₇N₃O_S

A un mélange solide de soude (42mg, 1.05mmol, 1.05eq) et du thiouracile **133a** (273mg, 1.00mmol, 1.0eq), on ajoute – sous atmosphère d'argon – 5ml de méthanol distillé. Après quelques minutes sous agitation à température ambiante, on ajoute l'iodure de méthyle (62µl, 1.00mmol, 1.0eq) goutte à goutte.

Après 12h de réaction à température ambiante, on ajoute 2ml d'eau distillée ainsi que du dichlorométhane. Le volume de dichlorométhane (~20ml) introduit est déterminé par la formation de 2 phases : la phase aqueuse et la phase organique (DCM/MeOH). Les phases sont séparées. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On obtient une poudre blanche.

m = 279mg**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.45**Rendement** = 97%**RMN ¹H DMSO** : δ 2.29-2.43 (m, 5H), 2.63 (t, J=5.26Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 12.51 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 12.99, 22.21, 49.33, 56.37, 61.47, 114.70, 127.49, 128.65, 129.22, 138.19, 147.69, 158.04, 162.19

2-(7-Benzyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-héxahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-ylsulfanyl)-N,N-diméthyl-acétamide 134b

Masse = 358,459

Formule brute = C₁₈H₂₂N₄O₂S

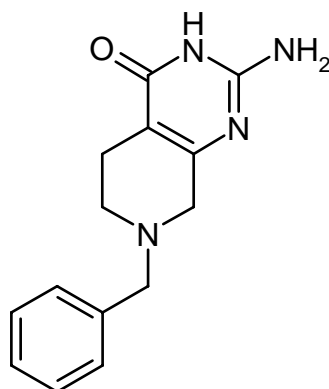
A une suspension du thiouracile **133a** (50mg, 0.183mmol, 1.0eq) dans 3ml d'un mélange acétonitrile/THF 2:1, on ajoute d'abord le carbonate de potassium (28mg, 0.202mmol, 1.1eq), puis le N,N-diméthyl chloroacétamide (20µl, 0.193mmol, 1.05eq) et enfin 1mg d'iodure de sodium. La solution est agitée à température ambiante pendant 45 minutes, jusqu'à complétion. Le solvant est concentré sous vide, puis on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle en présence d'eau et de saumure. On récupère une huile jaune.

L'intermédiaire est directement utilisé dans la réaction de Liebeskind.

m = 53mg

R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.48

Rendement = 90%

2-Amino-7-benzyl-5,6,7,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 139

Masse = 256,303

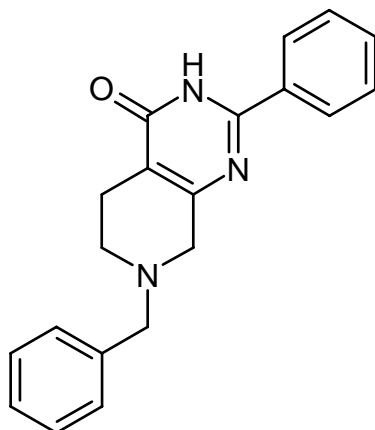
Formule brute = C₁₄H₁₆N₄O

A 30ml d'éthanol absolu, on ajoute – sous atmosphère d'argon et à 0°C – le sodium (250mg) fraîchement découpé par morceau (prévoir un ballon d'argon pour éviter la surpression). Une fois le sodium entièrement dissout, on ajoute à la solution du céto-ester **128** (3.0g, 10.1mmol, 1.0eq) puis la guanidine carbonate (2.18g, 12.12mmol, 1.2eq). La suspension est portée à reflux pendant 16h. Après refroidissement à température ambiante, la suspension est filtrée (**m₁**) et la solution organique est concentrée sous vide. On ajoute alors au résidu un minimum d'éthanol 96% auquel on ajoute de l'eau distillée jusqu'à précipitation (**m₂**). Le précipité est filtré.

Le solide obtenu est séché sous vide (pompe à palette) pendant 3h. On récupère alors une poudre blanche.

m = 2.30g**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.38**Rendement** = 89%**Masse** : 257.1 (M+H), 279.1 (M+Na)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.24 (t, J=5.27Hz, 2H), 2.54 (t, J=5.27Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 6.38 (sl, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 21.91, 49.77, 56.68, 61.47, 106.32, 127.45, 128.58, 129.24, 138.17, (142.60), 154.03, 162.51

() : non observé

7-Benzyl-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 143a

Masse = 317,384

Formule brute = C₂₀H₁₉N₃O

1. Le céto-ester chlorhydrate et la benzamidine ont été neutralisés par extraction en milieu basique dans le dichlorométhane en présence de soude 1M. Les phases organiques ont été séchées sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrées sous vide.

2. A 12ml d'éthanol absolu, on ajoute – sous atmosphère d'argon et à 0°C – le sodium (200mg, 8.325mmol, 5.0eq) fraîchement découpé par morceau. Pendant que le sodium se dissout lentement (prévoir un ballon d'argon pour éviter la surpression), le céto-ester libre **128** (435mg, 1.665mmol, 1.0eq) et la benzamidine (240mg, 1.997mmol, 1.2eq) sont mélangés et séché sous vide (pompe à palette).

3. Enfin la solution d'éthanolate de sodium est ajoutée au mélange solide sous agitation constante. La solution est laissée pendant 16h à température ambiante.

Afin de compléter la réaction 5 équivalents supplémentaires de sodium et 5 équivalents de benzamidine sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 8h supplémentaires, la solution est concentrée sous vide, et le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 9:1.

On obtient un solide blanc.

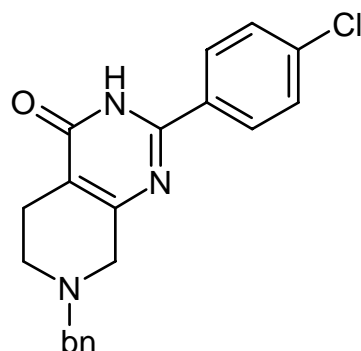
m = 474mg

R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.70

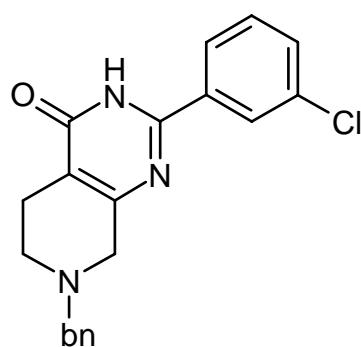
Rendement = 90%

RMN ¹H DMSO : δ 2.47 (t, J=5.31Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.27Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.43-7.60 (m, 3H), 8.0-8.1 (d, J=6.87Hz, 2H)

RMN ¹³C DMSO : δ 21.98, 48.72, 60.97, 117.23, 127.09, 127.38, 128.19, 128.46, 128.87, 131.25, 132.14, (146.24), (148.13), (165.14) () : non observé – accumulation trop faible

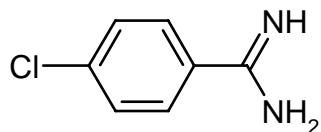
7-Benzyl-2-(4-chloro-phényl)-5,6,7,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 143b

Masse = 351,829

Formule brute = C₂₀H₁₈ClN₃OComposé synthétisé à partir du dérivé **128** et de la benzamidine **146a****m** = 480mg**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.87**Rendement** = 82%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.64 (t, J=5.64Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.64Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 7.21-7.45 (m, 8H), 7.93 (d, J=8.28Hz, 2H)**7-Benzyl-2-(3-chloro-phényl)-5,6,7,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-one 143c**

Masse = 351,829

Formule brute = C₂₀H₁₈ClN₃OComposé synthétisé à partir du dérivé **128** et de la benzamidine **146b****m** = 430mg**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.70**Rendement** = 73%**RMN ¹H DMSO** : δ 2.47 (s, 2H, sous le pic du DMSO), 2.67 (t, J=5.61Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.00 (d, J=7.80Hz, 2H), 8.09 (s, 1H)

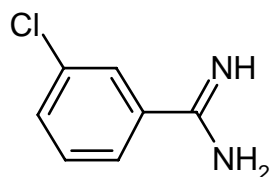
4-Chloro-benzamidine 146a

Masse = 154,597

Formule brute = C7H7ClN2

A une solution de 4-chloro benzonitrile **145a** (1.0g, 7.269mmol, 1.0eq) dans 25ml d'éther diéthylique anhydre, on ajoute – sous atmosphère d'argon et à 0°C – la solution 1M de LiHMDS (7.269ml, 7.269mmol, 1.0eq) goutte à goutte.

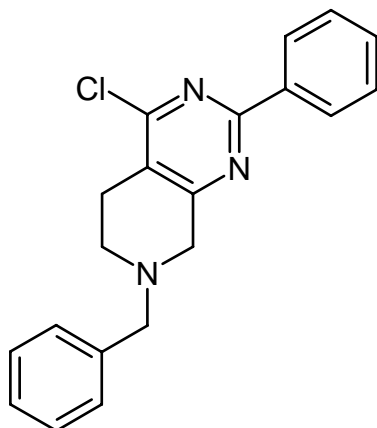
La solution est lentement portée à température ambiante. Après 16h de réaction, la solution est refroidie à 0°C puis on ajoute une solution de chlorure d'hydrogène 2M dans l'éther diéthylique (14.538ml, 29.076mmol, 4.0eq) goutte à goutte. La solution est lentement portée à température ambiante. Le précipité est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. On obtient un solide blanc. Attention produit hygroscopique.

m = 1.524g**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.00**Rendement** = 99%**Masse** : 155 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 7.68 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.8Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)**3-Chloro-benzamidine 146b**

Masse = 154,597

Formule brute = C7H7ClN2

Composé synthétisé à partir du benzonitrile **145b****m** = 1.524g**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.00**Rendement** = 99%**RMN ¹H DMSO** : δ 7.54-8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J=6.78Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 127.02, 129.37, 130.55, 138.96, 165.21

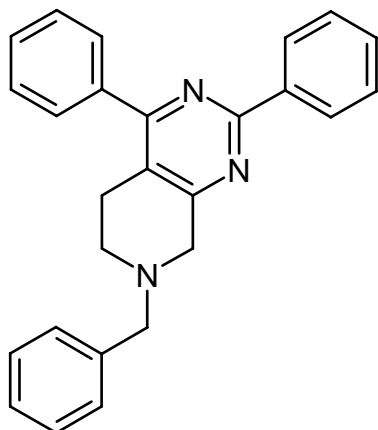
7-Benzyl-4-chloro-2-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine 147

Masse = 335,830

Formule brute = C₂₀H₁₈ClN₃

A une suspension de la pyrimidone **143a** (182mg, 0.57mmol, 1.0eq) dans 4ml de dichloroéthane (DCE), on ajoute 4ml d'oxychlorure de phosphore. Le mélange est porté à 130°C. Après 1h d'agitation à cette température, la solution est refroidie à température ambiante puis concentrée sous vide (prévoir de la glace dans le ballon récupérateur de solvant). Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de glace et d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On obtient une poudre beige clair.

m = 190mg**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.87 **R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.76**Rendement** = 98%**Masse** : 336,17 (M+H), 338 (isotope)**RMN ¹H DMSO** : δ 3.14 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.42-7.62 (m, 6H), 7.63-7.76 (m, 2H), 8.23-8.40 (m, 2H)

7-Benzyl-2,4-diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine 148

Masse = 377,481

Formule brute = C₂₆H₂₃N₃

La chloro-pyrimidine **147** (150mg, 0.446mmol, 1.0eq), le carbonate de sodium (95mg, 0.893mmol, 2.0eq), l'acide phényl boronique (65mg, 0.536mmol, 1.2eq) et le palladium tétrakis (26mg, 0.022mmol, 0.05eq) sont mélangés puis on ajoute 5ml d'un mélange DME/eau 3:1. Le mélange est porté à 100°C par micro-ondes. Après 25minutes de réactions, on ajoute 0.05 équivalents de palladium et 0.5 équivalents d'acide phényl boronique. Après 5 minutes supplémentaires à 100°C, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de saumure et d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:5 → 1:4 (flash Biotage).

On obtient des cristaux incolores.

m = 114mg

R_f (AE/Hp 1:4) = 0.52

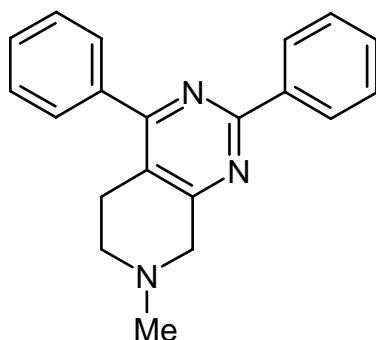
Rendement = 68%

Masse : 378.25 (M+H)

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.79 (t, J=5.31Hz, 2H), 3.01 (t, J=5.31Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.33-7.57 (m, 11H), 7.68-7.78 (m, 2H), 8.41-8.52 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 27.48, 50.43, 58.53, 62.87, 115.85, 123.36, 127.99, 128.51, 128.72, 128.81, 128.93, 129.44, 129.72, 129.94, 130.63, 137.38, 138.26, 138.49, 162.23, 164.39, 165.32

7-Méthyl-2,4-diphényl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidine 150



Masse = 301,385

Formule brute = C₂₀H₁₉N₃

A une solution de N-benzyl 2,4-diphényl THP pyrimidine **148** (50mg, 0.132mmol, 1.0eq) dans un mélange éthanol/méthanol 20:1 on ajoute – sous atmosphère d'argon – le palladium sur charbon 10mg. La suspension est placée sous atmosphère d'hydrogène à 60 psi de pression et à température ambiante. Après 48h de réaction, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans 30ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 97:3. On obtient une huile incolore et deux autres produits qui n'ont pu être identifiés sans ambiguïté.

m = 5mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.47

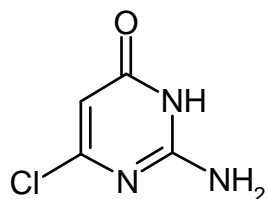
Rendement = 6%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.59 (s, 3H), 2.76 (t, J=5.62Hz, 2H), 3.04 (t, J=5.62Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 7.45-7.62 (m, 6H), 7.69-7.80 (m, 2H), 8.45-8.58 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 26.86, 45.69, 52.55, 59.70, 128.53, 128.81, 128.84, 129.42, 129.88, 130.22, 130.79, 132.57, 138.05, 145.19, 160.51, 162.44

HMBC edition mode : positif (CH, CH₃) → (2.59, 45.69) + aromatiques

négatif (CH₂) → (2.76, 52.55) ; (3.04, 26.86) ; (3.87, 59.70)

2-Amino-6-chloro-3H-pyrimidin-4-one 162

Masse = 145,547

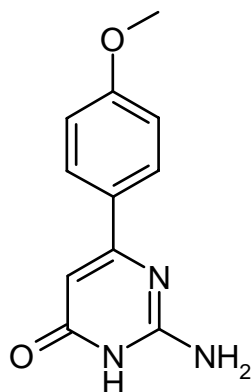
Formule brute = C₄H₄ClN₃O

Une suspension de 4,6-dichloro 2-aminopyrimidine **153** (2.0g, 12.19mmol, 1.0eq) dans 30ml de soude 1M est portée à reflux (110°C) pendant 1h30.

Une fois la réaction complétée, la solution est refroidie à température ambiante, puis on ajoute 40ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium goutte à goutte en agitant.

Le précipité formé est filtré et séché sous vide (pompe à palette). On obtient un solide blanc.

m = 1.547g**R_f** (DCM/MeOH 80:20) = 0.51**Rendement** = 87%**RMN ¹H DMSO** : δ 5.61 (s, 1H), 7.02 (sl, 2H), 11.12 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 100.21, 156.27, 160.29, 163.04

2-Amino-6-(4-méthoxy-phényl)-3H-pyrimidin-4-one 163a

Masse = 217,224

Formule brute = C₁₁H₁₁N₃O₂

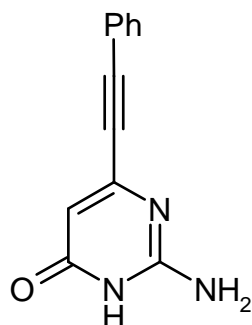
A un mélange solide de 2-Amino-6-chloro-pyrimidin-4-ol **162** (50mg, 0.343mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (62mg, 0.412mmol, 1.2eq), de phosphate de potassium (146mg, 0.686mmol, 2.0eq) et de palladium tétrakis (39mg, 0.034mmol, 0.10eq) on ajoute 2.5ml de THF anhydre.

La suspension est portée à 150°C pendant 15 minutes par micro-ondes. Puis on ajoute 15ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient un solide blanc.

m = 14mg**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.37**Rendement** = 19%**Masse** : 218 (M+H), 240 (M+Na)**Masse exacte** : Observée → 218.0919 (M+H)

Théorique → 218.0924 err.: 2.20ppm ; δ :0.01

RMN ¹H DMSO : δ 3.82 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 6.58 (sl, 2H), 6.99 (d, J=9.30Hz, 2H), 7.94 (d, J=9.30Hz, 2H), 10.84 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 55.62, 96.54, 114.10, 128.60, 129.96, 155.92, 161.19, 162.67, 163.68

2-Amino-6-phényléthynyl-3H-pyrimidin-4-one 163b

Masse = 211,219

Formule brute = C₁₂H₉N₃O*Protocole 1 : En partant de la 6-chloropyrimidone*

A un mélange solide de 2-Amino-6-chloro-pyrimidin-4-ol **162** (100mg, 0.687mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (I) (13mg, 0.069mmol, 0.10eq) et du palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (48mg, 0.069mmol, 0.10eq) on ajoute la triéthylamine sur KOH (0.5ml) ainsi que l'acétonitrile anhydre (4ml). La suspension est agitée et dégazée pendant 5 à 10 minutes avec un courant d'argon. La solution fonce légèrement. Enfin, toujours sous agitation constante, on ajoute le phényl acétylène (151µl, 1.374mmol, 2.0eq) goutte à goutte. La solution devient brune foncée. Le mélange est porté à 100°C pendant 10 minutes par micro-ondes. Puis on ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient un solide jaune pâle.

m = 12mg**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.48**Rendement** = 8%**RMN ¹H DMSO** : δ 5.75 (s, 1H), 6.61 (sl, 2H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 10.92 (sl, 1H)

Protocole 2 : En partant de la 4-chloro, 6-éthylcarbamate pyrimidine

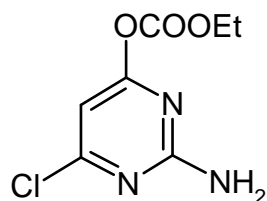
A un mélange solide de l'ester 4-chloro,6-carbamate pyrimidine **167** (100mg, 0.687mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (I) (13mg, 0.069mmol, 0.10eq) et du palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (48mg, 0.069mmol, 0.10eq) on ajoute la triéthylamine sur KOH (0.5ml) ainsi que l'acétonitrile anhydre (4ml). La suspension est agitée et dégazée pendant 5 à 10 minutes avec un courant d'argon. La solution fonce légèrement. Enfin, toujours sous agitation constante, on ajoute le phényl acétylène (101 μ l, 0.919mmol, 2.0eq) goutte à goutte. La solution devient brune foncée. Le mélange est porté à 100°C pendant 10 minutes par micro-ondes. Puis on ajoute la méthylamine (198 μ l, 2.29mmol, 5.0eq). Le mélange est à nouveau porté à 100°C par micro-ondes pendant 90s. Puis on ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5 \rightarrow 90:10 \rightarrow 80:20. On obtient un solide jaune.

m = 52mg

R_f (DCM/MeOH 90:10) = 0.47

Rendement = 54%

RMN ¹H DMSO : δ 5.75 (s, 1H), 6.61 (sl, 2H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 10.92 (sl, 1H)

Acide carbonique 2-amino-6-chloro-pyrimidin-4-yl ester éthyl ester 167

Masse = 217,610

Masse exacte = 217,025419

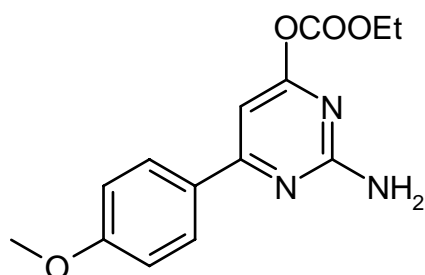
Formule brute = C₇H₈ClN₃O₃

A une suspension de la 4-chloropyrimidone **162** (500mg, 3.435mmol, 1.0eq) dans le dichlorométhane anhydre, on ajoute la triéthylamine (503μl, 3.607mmol, 1.05eq).

A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute le chloroformiate d'éthyle (345μl, 3.607mmol, 1.05eq) goutte à goutte. Sous agitation constante, la solution est lentement portée à température ambiante. Après 3h de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient un solide blanc.

m = 693mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.80**Rendement** = 93%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.25 (t, J=7.17Hz, 3H), 3.88 (sl, 2H), 4.20 (q, J=7.17Hz, 2H), 6.39 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 14.09, 66.03, 100.36, 151.15, 163.02, 163.34, 166.23**Masse exacte** : Observée → 240.0137 (M+Na)

Théorique → 240.0146 err.: 3.73 ppm ; δ :0.02

2-amino-6-(4-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl éthyl carbonate 169

Masse = 289,29

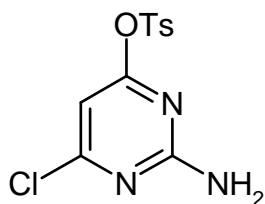
Formule brute = C₁₄H₁₅N₃O₄

A un mélange solide de l'ester 4-chloro, *O*⁶-carbamate pyrimidine **167** (300mg, 1.379mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (230mg, 1.516mmol, 1.1eq), de carbonate de sodium (292mg, 2.757mmol, 2.0eq) et de palladium tétrakis (39mg, 0.034mmol, 0.10eq) on ajoute 10ml de DMF aqueux (90:10).

La suspension est portée à 110°C pendant 20 minutes par micro-ondes. Puis on verse le mélange réactionnel goutte à goutte dans 80ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 96:4. On obtient un solide jaune clair.

m = 192mg**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.48**Rendement** = 54%

RMN : Le produit a été engagé directement dans une déprotection du carbamate d'éthyle et a été analysé par la suite

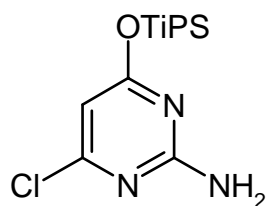
2-amino-6-chloropyrimidin-4-yl 4-méthylbenzène sulfonate 172a

Masse = 299,734

Formule brute = C₁₁H₁₀ClN₃O₃S

A une suspension de la 4-chloropyrimidone **162** (500mg, 3.435mmol, 1.0eq) dans 50ml d'acétonitrile on ajoute du chlorure de tosyle (720mg, 3.778mmol, 1.1eq) ainsi que du carbonate de potassium (570mg, 4.122mmol, 1.2eq). Le mélange est porté à 100°C pendant 2h, puis est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. On obtient une poudre blanche.

m = 1.012g**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.82**Rendement** = 98%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.50 (s, 3H), 5.48 (sl, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.08Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.18, 100.30, 129.15, 130.26, 133.53, 146.49, 162.49, 163.57, 165.52

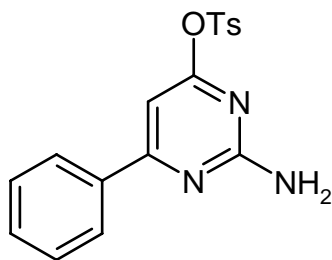
2-amino-6-chloropyrimidine-4-yl 2,4,6-triisopropylbenzène sulfonate 172b

Masse = 411,947

Formule brute = C₁₉H₂₆ClN₃O₃S

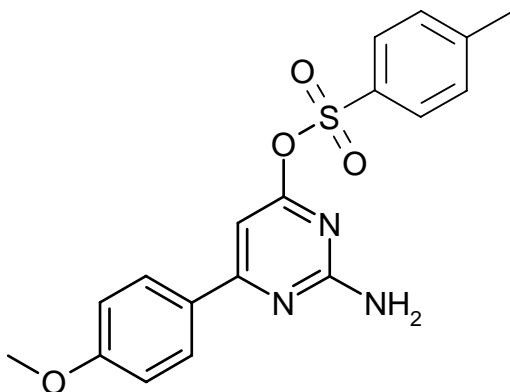
A une suspension de la pyrimidone **162** (500mg, 3.435mmol, 1.0eq) dans 25ml d'acétonitrile on ajoute du TiPS-Cl (1.092g, 3.607mmol, 1.05eq) ainsi que du carbonate de potassium (522mg, 3.779mmol, 1.1eq). Le mélange est porté à 100°C pendant 3h, puis est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le produit est cristallisé dans un mélange pentane/heptane. On obtient un solide blanc.

m = 1.187g**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.47**rendement** = 84%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.23-1.33 (m, 18H), 2.94 (m, J=6.8Hz, 1H), 4.16 (m, J=6.8Hz, 2H), 5.54 (sl, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.22 (s, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 23.91, 24.98, 30.21, 34.73, 99.81, 124.40, 130.92, 151.32, 155.20, 162.57, 163.35, 165.96

Toluène-4-sulfonique 2-amino-6-phényl-pyrimidin-4-yl ester 174a

Masse = 341,385

Formule brute = C₁₇H₁₅N₃O₃SComposé synthétisé à partir de l'intermédiaire **177** selon le protocole décrit pour **174b****m** = 70mg**R_f** (DCM/MeOH 99:1) = 0.78**Rendement** = 80%**Masse** : 364 (M+Na), 380 (M+K), 705 (2M+Na)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.48 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.89-7.98 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃+DMSO** : δ 22.15, 95.27, 127.49, 129.15, 129.35, 130.30, 131.39, 133.88, 137.00, 146.11, 162.23, 163.94, 165.86, 168.79

Toluène-4-sulfonique 2-amino-6-(4-méthoxy-phényl)-pyrimidin-4-yl ester 174b

Masse = 371,411

Masse exacte = 371,093977

Formule brute = C₁₈H₁₇N₃O₄S

A un mélange solide du 4-iodo,6-tosylate pyrimidine **177** (100mg, 0.256mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (39mg, 0.258mmol, 1.01eq), de carbonate de sodium (54mg, 0.511mmol, 2.0eq) et de palladium tétrakis (29mg, 0.025mmol, 0.10eq) on ajoute 4ml de DMF aqueux (90:10).

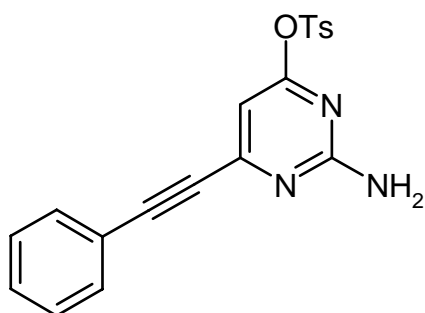
La suspension est portée à 100°C pendant 25 minutes par micro-ondes. Puis on verse le mélange réactionnel goutte à goutte dans 25ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide blanc.

m = 80mg**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.58**Rendement** = 82%**Masse exacte** : Observée → 372.1032 (M+H)

Théorique → 372.1013 err.: -5.33ppm ; δ :0.01

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.49 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.16 (sl, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.30Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.30Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.56Hz, 2H)

RMN ¹³C DMSO: δ 21.67, 56.45, 100.15, 115.42, 126.35, 129.24, 129.54, 132.28, 139.39, 145.19, 152.29, 154.16, 162.25, 163.04

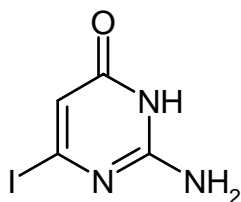
Toluène-4-sulfonique 2-amino-6-phényléthynyl-pyrimidin-4-yl ester 174c

Masse = 365,407

Formule brute = C₁₉H₁₅N₃O₃S

A un mélange solide du 4-iodo,6-tosylate pyrimidine **177** (150mg, 0.511mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (I) (7.5mg, 0.051mmol, 0.10eq) et du palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (27mg, 0.051mmol, 0.10eq) on ajoute la triéthylamine sur KOH (0.5ml) ainsi que l'acétonitrile anhydre (5ml). La suspension est agitée et dégazée pendant 5 à 10 minutes avec un courant d'argon. La solution fonce légèrement. Enfin, toujours sous agitation constante, on ajoute le phényl acétylène (46µl, 0.562mmol, 1.1eq) goutte à goutte. La solution devient brune foncée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 99:1. On obtient des cristaux jaunes.

m = 137mg**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.56**Rendement** = 98%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.48 (s, 3H), 5.42 (sl, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.59 (dd, J=1.14Hz, J=7.53Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.28Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.18, 86.64, 93.96, 103.29, 121.31, 128.96, 129.15, 130.23, 130.42, 132.83, 133.63, 146.35, 154.32, 162.95, 165.28

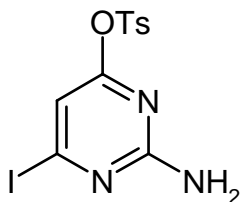
2-Amino-6-iodo-3H-pyrimidin-4-one 176

Masse = 236,999

Formule brute = C₄H₄IN₃O

A un mélange solide de 4,6-dichloro 2-amino pyrimidine **153** (1.0g, 6.098mmol, 1.0eq) et d'iodure de sodium (1.1g, 7.32mmol, 1.2eq), on ajoute l'acide iodhydrique 55% (10ml) puis l'acétone (10ml). Le mélange, après 1 minute d'agitation à température ambiante, est porté à 100°C pendant 5 minutes par micro-ondes. Puis le mélange est lentement dilué dans 20ml d'eau distillée. Enfin, sous agitation, on ajoute une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à neutralisation puis 20ml d'une solution 10% de sulfite de sodium. Le précipité est filtré et séché sous vide (pompe à palette) dans un ballon emballé dans de l'aluminium. On obtient un solide brun.

m = 1.438g**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.46**Rendement** = 99%**Masse** : (-) 235.9 (M-H), 472.8 (2M-H)**RMN ¹H DMSO** : δ 6.05 (s, 1H), 6.91 (sl, 2H), 11.11 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 112.62, 130.57, 154.95, 161.53

Toluène-4-sulfonique 2-amino-6-iodo-pyrimidin-4-yl ester 177

Masse = 391,186

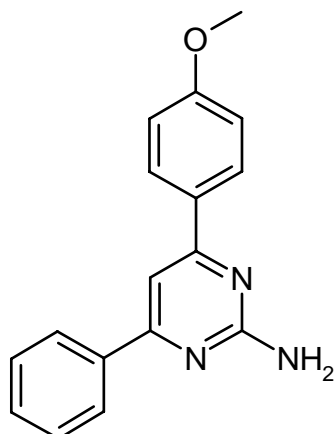
Masse exacte = 390,948755

Formule brute = C₁₁H₁₀IN₃O₃S

A une suspension de la 4-iodopyrimidone **176** (250mg, 1.055mmol, 1.0eq) dans 15ml d'acétonitrile on ajoute du chlorure de tosyle (201mg, 1.055mmol, 1.0eq) ainsi que du carbonate de potassium (146mg, 1.055mmol, 1.0eq). Le mélange est porté à 100°C pendant 3h, puis est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 99:1. On obtient un solide blanc.

m = 373mg**R_f** (DCM/MeOH 98:2) = 0.57**Rendement** = 90%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.44 (s, 3H), 5.44 (sl, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.30Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.30Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.17, 109.09, 129.43, 130.31, 131.26, 133.43, 146.36, 162.44, 163.20**Masse exacte** : Observée → 391.9582 (M+H)

Théorique → 391.9560 err.: 5.53ppm ; δ : 0.00

4-(4-Méthoxy-phényl)-6-phényl-pyrimidin-2-ylamine 179

Masse = 277,321

Masse exacte = 277,121512

Formule brute = C₁₇H₁₅N₃O

A partir de 174a :

A un mélange solide du composé **174a** (25mg, 0.073mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (13.3mg, 0.0878mmol, 1.2eq), de carbonate de sodium (7.8mg, 0.073mmol, 1.0eq) et de palladium tétrakis (8.5mg, 0.007mmol, 0.10eq) on ajoute 2ml de DMF aqueux (9:1).

La suspension est portée à 120°C pendant 15 minutes par micro-ondes. Puis on verse le mélange réactionnel goutte à goutte dans 20ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau distillée (x2). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 99:1. On obtient une mousse blanche.

m = 19mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.80

Rendement = 93%

Masse exacte : Observée → 278.1295 (M+H)

Théorique → 278.1288 err.: -2.50ppm ; δ :0.03

A partir de 174b :

A un mélange solide du composé **174b** (50mg, 0.1278mmol, 1.0eq), d'acide phényl boronique (17mg, 0.140mmol, 1.1eq), de carbonate de sodium (15mg, 0.1278mmol, 1.0eq) et de palladium tétrakis (15mg, 0.013mmol, 0.10eq) on ajoute 2ml de DMF aqueux (9:1).

La suspension est portée à 140°C pendant 20 minutes par micro-ondes. Puis on verse le mélange réactionnel goutte à goutte dans 20ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium et d'eau distillée (x2). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 99:1. On obtient un solide blanc.

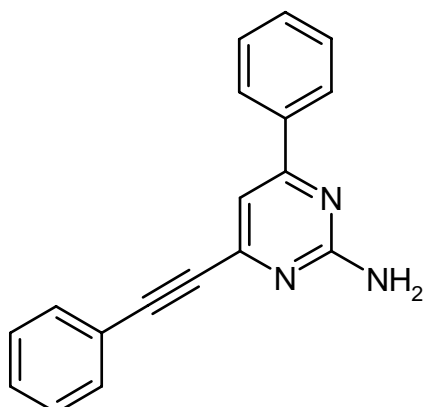
m = 24mg

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.55

Rendement = 65%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 3.91 (s, 3H), 5.34 (sl, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.49-7.62 (m, 3H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 55.82, 103.95, 114.51, 127.51, 129.05, 129.16, 130.51, 130.75, 138.35, 162.05, 164.02, 166.07, 166.41

4-Phényl-6-phényléthynyl-pyrimidin-2-ylamine 180

Masse = 271,316

Formule brute = C₁₈H₁₃N₃

Synthétisé à partir de **174a** et selon le protocole suivant (réaction de Sonogashira).

On obtient un solide orange.

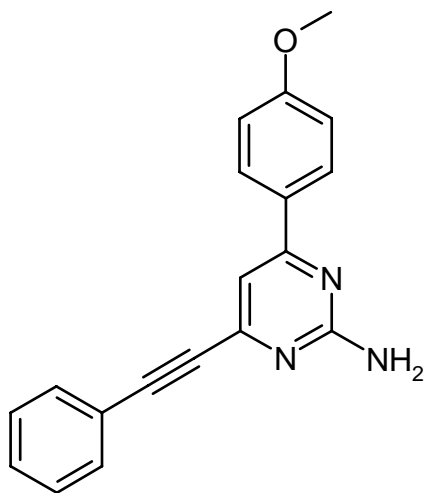
m = 13mg

R_f (DCM/MeOH 98:2) = 0.55

Rendement = 65%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 5.38 (sl, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 6H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.95-8.05 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 87.83, 92.27, 110.80, 121.93, 127.52, 128.90, 129.22, 130.01, 131.26, 132.75, 137.21, 152.28, 163.65, 166.36

4-(4-Méthoxy-phényl)-6-phényléthynyl-pyrimidin-2-ylamine 181

Masse = 301,342

Masse exacte = 301,121512

Formule brute = C₁₉H₁₅N₃O

Protocole 1 : à partir d'un aryl tosylate (Réaction de Sonogashira)

A un mélange solide du composé **174b** (50mg, 0.1278mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (I) (2.5mg, 0.013mmol, 0.10eq) et du palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (9mg, 0.013mmol, 0.10eq) on ajoute la triéthylamine sur KOH (0.5ml) ainsi que l'acétonitrile anhydre (2ml). La suspension est agitée et dégazée pendant 5 à 10 minutes avec un courant d'argon. La solution fonce légèrement. Enfin, toujours sous agitation constante, on ajoute le phényl acétylène (28µl, 0.255mmol, 2.0eq) goutte à goutte. La solution devient brune foncée. Le mélange est porté à 120°C pendant 10 minutes par micro-ondes. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 99:1. On obtient des cristaux jaunes.

m = 29mg**R_f** (DCM/MeOH 98:2) = 0.48**Rendement** = 71%**Masse exacte** : Observée → 302.1281 (M+H)

Théorique → 302.1288 err.: 2.52ppm ; δ :0.00

Protocole 2 : A partir d'un alcyne tosylate (Réaction de Suzuki)

A un mélange solide du composé **174c** (50mg, 0.1368mmol, 1.0eq), d'acide 4-méthoxyphényl boronique (23mg, 0.1505mmol, 1.1eq), de carbonate de sodium (14.5mg, 0.1368mmol, 1.0eq) et de palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (4.8mg, 0.007mmol, 0.05eq) on ajoute 2ml de DMF aqueux (9:1).

La suspension est portée à 120°C pendant 10 minutes puis 140°C pendant 15 minutes par micro-ondes. Puis on verse le mélange réactionnel goutte à goutte dans 25ml d'eau distillée sous agitation. On ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et d'eau distillée (x2). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:2. On obtient un solide blanc.

m = 8mg

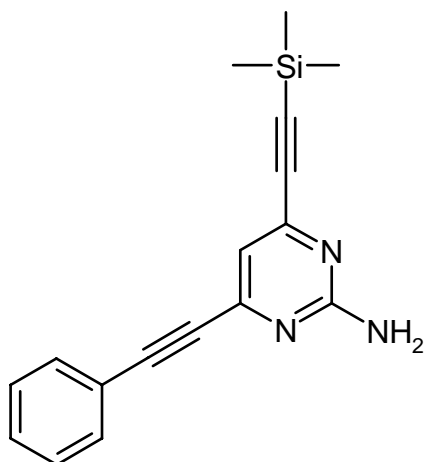
R_f (AE/Hp 1:1) = 0.48

Rendement = 20%

IR (en cm⁻¹) : 2215, 2837, 2933, 3183, 3308, 3481

RMN ¹H CDCl₃ : δ 3.88 (s, 3H), 5.23 (sl, 2H), 6.99 (d, J=9.03Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.01 (d, J=9.03Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 55.80, 87.99, 91.89, 110.07, 114.56, 122.03, 128.86, 129.08, 129.56, 129.90, 132.71, 151.99, 162.41, 163.58, 165.73

4-Phényléthynyl-6-triméthylsilanyléthynyl-pyrimidin-2-ylamine 182

Masse = 291,423

Masse exacte = 291,119174

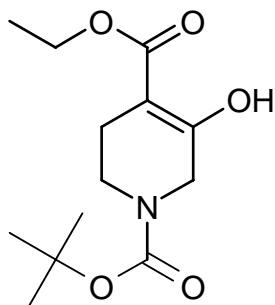
Formule brute = C₁₇H₁₇N₃Si

A un mélange solide du composé **174c** (50mg, 0.1368mmol, 1.0eq), d'iodure de cuivre (I) (2.6mg, 0.014mmol, 0.10eq) et du palladium dichloro, di(triphénylphosphine) (4.8mg, 0.007mmol, 0.05eq) on ajoute la triéthylamine sur KOH (0.5ml) ainsi que l'acétonitrile anhydre (2ml). La suspension est agitée et dégazée pendant 5 à 10 minutes avec un courant d'argon. La solution fonce légèrement. Enfin, toujours sous agitation constante, on ajoute le TMS acétylène (39µl, 0.274mmol, 2.0eq) goutte à goutte. La solution devient brune foncée. Le mélange est porté à 120°C pendant 15 minutes par micro-ondes. La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous vide. Le brut de réaction est alors chromatographié dans un mélange AE/ Hp 1:2. On obtient une huile orange.

m = 24mg**R_f** (AE/ Hp 1:1) = 0.66**Rendement** = 60%**Masse exacte** : Observée → 292.1257 (M+H)

Théorique → 292.1265 err.: 2.61ppm ; δ :0.00

RMN ¹H CDCl₃ : δ 0.29 (s, 9H), 5.36 (sl, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.52-7.66 (m, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ -0.08, 93.43, 99.93, 101.91, 116.69, 121.62, 128.93, 130.22, 132.77, 152.34, 162.26, 163.32

N-boc,5-Hydroxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-4-éthyl ester 185

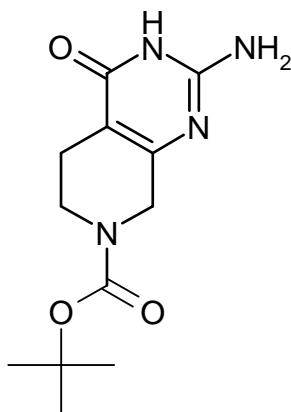
Masse = 271.3095

Formule brute = C₁₃H₂₁NO₅

A une solution de N-benzyl 3-oxo,4-éthyl ester pipéridine (3.0g, 10.07mmol, 1.0eq) dans 30mL d'éthanol 96% on ajoute, sous atmosphère d'argon, 300mg de palladium sur charbon 10%. Le PARR est placé sous atmosphère d'hydrogène (50psi) pendant 4h. Puis le mélange réactionnel est filtré sur un cake de célite et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est suspendu dans 50mL d'un mélange THF/H₂O 9:1 auquel on ajoute du carbonate de sodium (1.068g, 10.058mmol, 1.0eq). Après dissolution complète de la suspension, on ajoute le Boc₂O (2.31g, 10.058mmol, 1.0eq) par portions. Après 30 minutes d'agitation constante à température ambiante, le mélange est concentré sous vide. On ajoute alors 50mL d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une huile orange.

m = 2.73g**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.95**Rendement** = 99%**RMN ¹H DMSO** : δ 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.33 (t, J=5.60Hz, 2H), 3.50 (t, J=5.60Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1Hz, 2H), 12.09 (s, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 14.61, 22.55, 28.76, 40.48, 45.37, 60.98, 80.58, 97.26, 154.74, 167.42, 172.15

Il est à noter que le spectre ¹³C montre la présence de l'espèce énole (cf. schéma ci-dessus) ainsi que l'espèce cétone. On note également que la présence du groupement Boc est probablement à l'origine d'une mauvaise relaxation des carbones CH₂ de la pipéridine.

N-Boc, 2-Amino-4-oxo-4,5,6,8-tétrahydro-3H-pyrido[3,4-d]pyrimidine 186

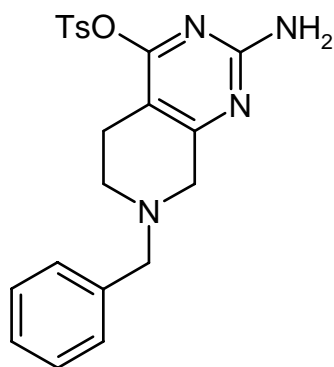
Masse = 266.2963

Formule brute = C₁₂H₁₈N₄O₃

A 30ml d'éthanol absolu, on ajoute – sous atmosphère d'argon et à 0°C – le sodium (250mg) fraîchement découpé par morceau (prévoir un ballon d'argon pour éviter la surpression). Une fois le sodium entièrement dissout, on ajoute à la solution le composé **185** (2.68g, 9.88mmol, 1.0eq) puis la guanidine carbonate (2.13g, 11.85mmol, 1.2eq). La suspension est portée à reflux pendant 16h. Après refroidissement à température ambiante, la suspension est filtrée (**m**₁) et la solution organique est concentrée sous vide. On ajoute alors au résidu un minimum d'éthanol 96% auquel on ajoute de l'eau distillée jusqu'à précipitation (**m**₂). Le précipité est filtré.

Le solide obtenu est séché sous vide (pompe à palette) pendant 3h. On récupère alors une poudre blanche.

m = 2.232g**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.27**Rendement** = 85%**RMN ¹H DMSO** : δ 1.41 (s, 9H), 2.25 (t, J=5.60Hz, 2H), 3.45 (t, J=5.60Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.62 (sl, 2H), 11.61 (sl, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 21.98, 28.92, 42.22, 48.05, 79.84, 106.54, 154.63, 156.17, 158.52, 164.87

N-benzyl,2-amino-4-(toluène-4-sulfonyloxy)-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidine 187a

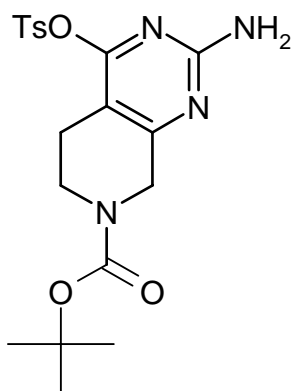
Masse = 410.4894

Formule brute = C₂₁H₂₂N₄O₃S

A une suspension de pyrimidone **139** (500mg, 1.951mmol, 1.0eq) dans l'acétonitrile, on ajoute le carbonate de potassium (323mg, 2.341mmol, 1.2eq) et le chlorure de tosyloxy (409mg, 2.146mmol, 1.1eq). Le mélange est porté à 100°C pendant 3h.

Après refroidissement à température ambiante, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient un solide blanc à jaune pâle.

m = 592mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.37**Rendement** = 74%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.50 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.50Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.50Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.87 (sl, 2H), 7.25-7.50 (m, 7H), 7.89-8.10 (d, J=8.3Hz, 2H)

N-Boc,2-Amino-4-(toluène-4-sulfonyloxy)-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidine 187b

Masse = 420.4827

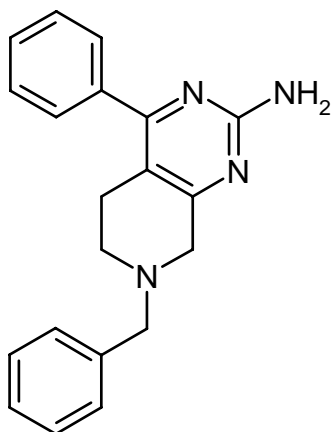
Formule brute = C₁₉H₂₄N₄O₅S

A une suspension de pyrimidone **186** (1.0g, 3.755mmol, 1.0eq) dans l'acétonitrile, on ajoute le carbonate de potassium (623mg, 4.506mmol, 1.2) et le chlorure de tosyle (787mg, 4.13mmol, 1.1eq). Le mélange est porté à 100°C pendant 3h.

Après refroidissement à température ambiante, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 97:3. On obtient un solide blanc à jaune.

m = 1.57g**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.50**Rendement** = 99%**Masse** : 421.2 (M+H), 365.1 (M+H-tBu)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 2.59 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.60 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.09 (sl, 2H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.1Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 21.82, 22.19, 28.80, 41.15, 47.75, 80.87, 107.28, 129.23, 130.08, 134.31, 146.07, 154.81, 160.70, 163.35, (170.8)

() : Non observé

2-amino,7-benzyl-4-phényl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidine 188

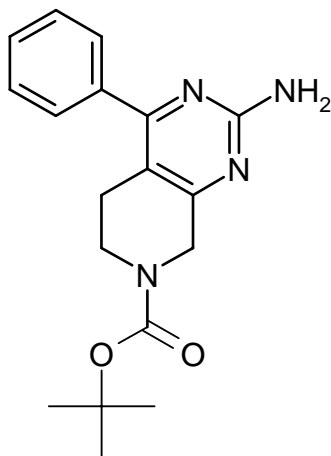
Masse = 316.3996

Formule brute = C₂₀H₂₀N₄

A un mélange de **187a** (800mg, 1.949mmol, 1.0eq), d'acide phényl boronique (288mg, 2.339mmol, 1.2eq), palladium tetrakis (224mg, 0.195mmol, 0.1eq) et de carbonate de sodium (416mg, 3.898mmol, 2.0eq) on ajoute 18mL de DMF ainsi que 2mL d'eau distillée. La suspension est portée à 110°C pendant 15 minutes par micro-ondes.

Le mélange réactionnel est alors transféré goutte à goutte dans 200mL d'eau distillée sous forte agitation. On ajoute ensuite 100mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 97:3. On obtient un solide orange pâle.

m = 637mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.38**Rendement** = 99%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.67 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 5.08 (sl, 2H), 7.23-7.63 (m, 10H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 26.74, 50.84, 58.43, 62.92, 115.58, 127.77, 128.72, 128.81, 129.48, 129.60, 137.87, 138.52, 161.31, 165.42, 166.82

tert-butyl 2-amino-4-phényl-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(8H)-carboxylate 189a

Masse = 326.3929

Masse exacte = 326.1816

Formule brute = C₁₈H₂₂N₄O₂

A un mélange de **187b** (250mg, 0.594mmol, 1.0eq), d'acide phényl boronique (80mg, 0.654mmol, 1.1eq), palladium tetrakis (69mg, 0.059mmol, 0.1eq) et de carbonate de sodium (126mg, 1.189mmol, 2.0eq) on ajoute 4.5mL de DMF ainsi que 0.5mL d'eau distillée. La suspension est portée à 100°C pendant 15 minutes par microondes.

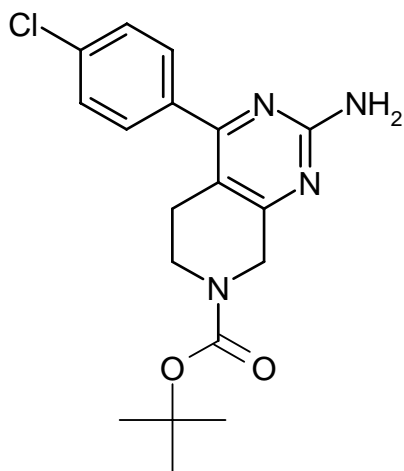
Le mélange réactionnel est alors transféré goutte à goutte dans 50mL d'eau distillée sous forte agitation. On ajoute ensuite 40mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide blanc.

m = 188mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.44**Rendement** = 98%**Masse exacte :** Observée → 327.1833 (M+H)

Théorique → 327.1816 err.: -5.37ppm ; δ :0.00

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.51 (s, 9H), 2.74 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.58 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.51 (sl, 2H), 7.41-7.68 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 26.57, 28.86, 44.27, 48.81, 80.72, 114.23, 115.43, 130.08, 130.66, 132.41, 154.92, 161.11, 161.16, (168.1)

() : Non observé

tert-butyl 2-amino-4-(4-chlorophényl)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(8H)-carboxylate 189b

Masse = 360.8379

Masse exacte = 360.1426

Formule brute = C₁₈H₂₁ClN₄O₂

A un mélange de **187b** (50mg, 0.1189mmol, 1.0eq), d'acide p-chloro phényl boronique (20.5mg, 0.1308mmol, 1.1eq), palladium tetrakis (14mg, 0.0119mmol, 0.1eq) et de carbonate de sodium (25mg, 0.2378mmol, 2.0eq) on ajoute 1.8mL de DMF ainsi que 0.2mL d'eau distillée. La suspension est portée à 100°C pendant 10 minutes par microondes.

Le mélange réactionnel est alors transféré goutte à goutte dans 20mL d'eau distillée sous forte agitation. On ajoute ensuite 20mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide blanc.

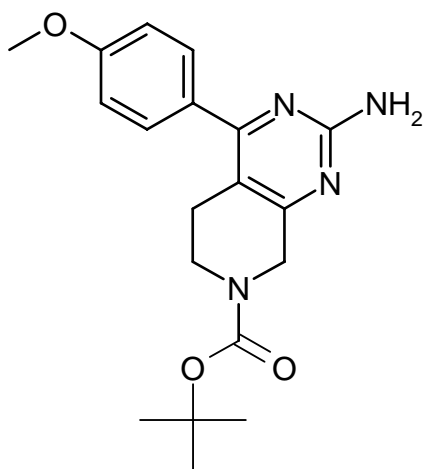
m = 43mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.49**Rendement** = 84%**Masse exacte :** Observée → 361.1444 (M+H)

Théorique → 361.1426 err.: -5.08ppm ; δ :0.02

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.53 (s, 9H), 2.71 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.59 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.25 (sl, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 28.44, 28.85, 44.20, 48.73, 80.85, 118.80, 129.08, 130.42, 132.40, 136.16, 152.65, 154.87, 161.26, 164.56

tert-butyl 2-amino-4-(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(8H)-carboxylate 189c



Masse = 356.4189

Masse exacte = 356.1921

Formule brute = C₁₉H₂₄N₄O₃

A un mélange de **187b** (50mg, 0.1189mmol, 1.0eq), d'acide p-méthoxy phényl boronique (20mg, 0.1308mmol, 1.1eq), palladium tetrakis (14mg, 0.0119mmol, 0.1eq) et de carbonate de sodium (25mg, 0.2378mmol, 2.0eq) on ajoute 1.8mL de DMF ainsi que 0.2mL d'eau distillée. La suspension est portée à 100°C pendant 10 minutes par microondes.

Le mélange réactionnel est alors transféré goutte à goutte dans 20mL d'eau distillée sous forte agitation. On ajoute ensuite 20mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide blanc.

m = 42mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.33

Rendement = 99%

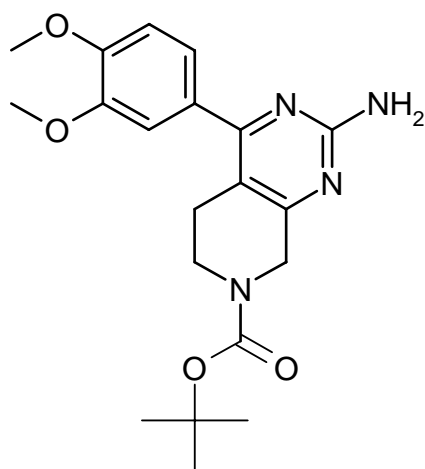
Masse exacte : Observée → 357.1936 (M+H)

Théorique → 357.1921 err.: -4.28ppm ; δ :0.02

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.53 (s, 9H), 2.75 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.58 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.30 (sl, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 26.57, 28.86, 44.27, 48.81, 55.80, 80.72, 114.23, 115.43, 130.08, 130.66, 136.16, 154.92, 161.15, 161.16, (162.9), (168.1)

() : Non observé

tert-butyl 2-amino-4-(3,4-diméthoxyphényl)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(8H)-carboxylate 189d

Masse = 386.4448

Masse exacte = 386.2027

Formule brute = C₂₀H₂₆N₄O₄

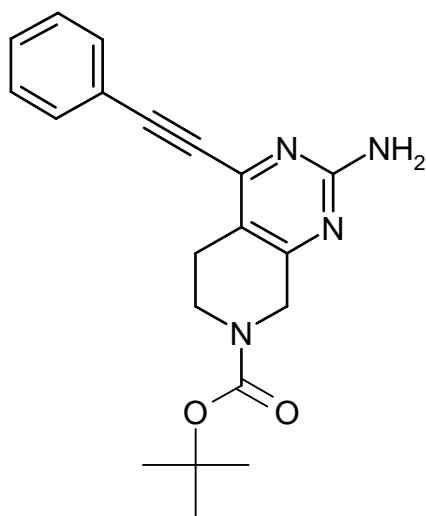
A un mélange de **187b** (50mg, 0.1189mmol, 1.0eq), d'acide 3,4-diméthoxy phényl boronique (20mg, 0.1308mmol, 1.1eq), palladium tetrakis (14mg, 0.0119mmol, 0.1eq) et de carbonate de sodium (25mg, 0.2378mmol, 2.0eq) on ajoute 1.8mL de DMF ainsi que 0.2mL d'eau distillée. La suspension est portée à 100°C pendant 10 minutes par microondes.

Le mélange réactionnel est alors transféré goutte à goutte dans 20mL d'eau distillée sous forte agitation. On ajoute ensuite 20mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide blanc.

m = 38mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.32**Rendement** = 83%**Masse exacte :** Observée → 387.2043 (M+H)

Théorique → 387.2027 err.: -4.17ppm ; δ :0.00

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.52 (s, 9H), 2.76 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.58 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.28 (sl, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 26.67, 28.86, 41.01, 48.61, 56.42, 80.73, 111.07, 112.27, 115.45, 122.12, 130.36, 149.34, 149.52, 150.62, 154.94, 161.27, 164.46

tert-butyl 2-amino-4-(phényléthynyl)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(8H)-carboxylate 189e

Masse = 350.4143

Masse exacte = 350.1816

Formule brute = C₂₀H₂₂N₄O₂

A un mélange de **187b** (50mg, 0.1189mmol, 1.0eq), de palladium dichloro di(triphénylphosphine) (8.15mg, 0.012mmol, 0.1eq) et d'iodure de cuivre (2.26mg, 0.012mmol, 0.1eq) on ajoute l'acétonitrile puis la triéthylamine. La suspension est dégazée en présence d'argon pendant 2 à 3 minutes (léger changement de couleur). Enfin on ajoute le phényl acétylène. Le mélange est porté à 100°C pendant 20 minutes par microondes.

Le mélange réactionnel est alors concentré sous vide. On ajoute ensuite 25mL d'acétate d'éthyle puis on réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut de réaction est enfin chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 98:2. On obtient un solide jaune pâle.

m = 33mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.53**Rendement** = 78%**Masse exacte :** Observée → 351.1835 (M+H)

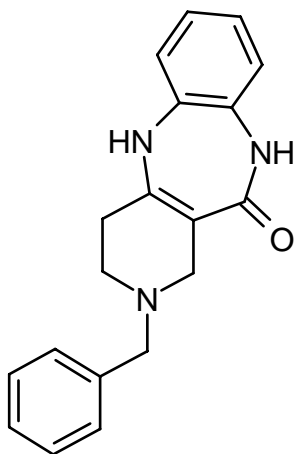
Théorique → 351.1816 err.: -5.50ppm ; δ :0.02

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.48 (s, 9H), 2.85 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.30 (sl, 2H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 28.43, 28.82, 40.88, 48.15, 80.80, (86.50), (90.30), 121.66, 128.96, 129.06, 130.27, 132.72, (149.10), 154.91, 161.51, 164.06 () : non observé

Protocole général de cyclocondensation : formation de la benzodiazépinone 191 :

Le céto-ester **128** (2.0g, 6.716mmol, 1.0eq) est extrait en présence d'acétate d'éthyle et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. A cette huile est ajoutée l'orthophénylène diamine (726mg, 6.716mmol, 1.0eq) et 1.5g de sulfate de sodium. Enfin, au mélange solide est ajouté 20ml de DMF anhydre. La suspension est portée à 180°C pendant 16 minutes par micro-ondes. Puis le mélange réactionnel est dilué goutte à goutte dans 200ml d'eau distillée sous agitation constante. On réalise ensuite une extraction en présence d'acétate d'éthyle et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95 :5. On obtient un solide beige.

2-Benzyl-1,2,3,4,5,10-héxahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépin-11-one **190a**



Masse = 305,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃O

Synthétisé à partir du composé **73** selon le protocole de synthèse de **191**

Apparence : mousse beige

Chromatographie : DCM/MeOH 97:3

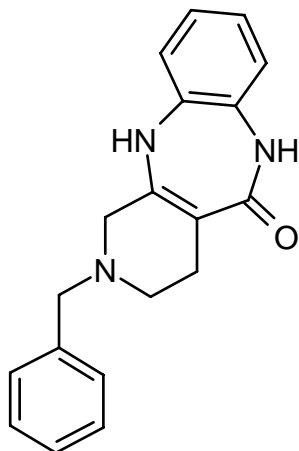
m = 2.815g

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.34

Rendement = 69%

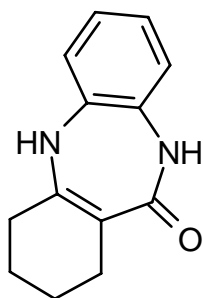
RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.66 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.86Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.01-7.20 (m, 4H), 7.26-7.52 (m, 5H), 10.34 (sl, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 27.85, 49.77, 52.11, 62.55, 109.39, 110.22, 121.66, 122.17, 124.60, 127.69, 128.63, 128.76, 129.61, 130.67, 131.26, 138.23, 155.07

2-Benzyl-1,2,3,4,6,11-héxahydro-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépin-5-one 191

Masse = 305,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃O**m** = 1.537g**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.43**Rendement** = 75%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.49 (m, 2H), 2.79 (t, J=5.62Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.01 (m, 1H), 7.01-7.21 (m, 4H), 7.23-7.49 (m, 5H), 10.42 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 25.51, 49.00, 53.19, 62.38, 109.22, 110.21, 121.76, 122.25, 125.86, 127.65, 128.55, 128.74, 129.59, 130.68, 130.85, 138.17, 154.99

1,2,3,4,5,10-Héxahydro-dibenzo[b,e][1,4]diazépin-11-one 196

Masse = 214,263

Formule brute = C₁₃H₁₄N₂O

Synthétisé à partir du composé **195** selon le protocole de synthèse de **191**

Apparence : poudre blanche

Chromatographie : DCM/MeOH 98:2 → DCM/MeOH 95:5

m = 137mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.59

Rendement = 44%

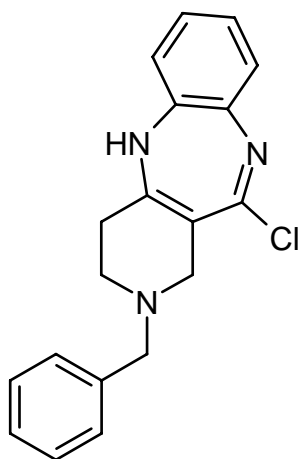
Masse : 215 (M+H), 451 (2M+Na)

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.54-1.85 (m, 4H), 2.13-2.37 (m, 4H), 5.84 (s, 1H), 6.97 (s, 4H), 10.86 (s, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 21.65, 22.50, 24.48, 26.57, 108.49, 109.15, 120.90, 121.37, 126.20, 128.80, 130.54, 132.22, 153.34

Protocole général d'activation de l'amide par POCl₃ : exemple de la synthèse de 197b

La suspension de la [3,4-e] THP benzodiazépinone **191** (1.40g, 4.584mmol, 1.0eq) dans 50ml d'oxychlorure de phosphore est portée à reflux (110°C) pendant 90 minutes. Puis la solution est concentrée sous vide (placer de la glace dans le ballon de récupération du rotavap). Le résidu est repris dans 100ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est alors chromatographié dans un mélange de DCM/MeOH 95:5. On obtient une mousse orange.

2-Benzyl-11-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine 197a

Masse = 323,819

Formule brute = C₁₉H₁₈ClN₃

Synthétisé à partir du composé **190a** selon le protocole de synthèse de **197b**

Apparence : mousse orange

Chromatographie : DCM/MeOH 95:5

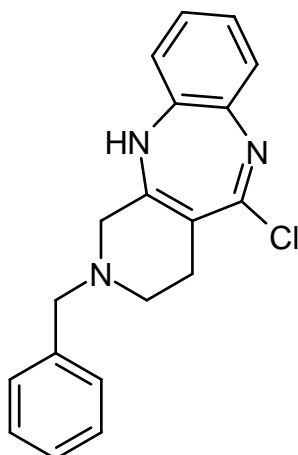
m = 931mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.65

Rendement = 65%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.44-2.58 (m, 2H), 2.86 (t, J=5.61Hz, 2H), 3.31 (q, J=3.01Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.99 (ddd, J=1.56Hz, J=3.45Hz, J=5.01Hz, 1H), 7.22-7.46 (m, 8H), 7.65-7.74 (m, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 29.32, 49.66, 52.05, 62.38, 110.59, 119.71, 123.27, 123.81, 127.81, 128.25, 128.82, 129.53, 131.47, 136.02, 138.02, 140.13, 142.11

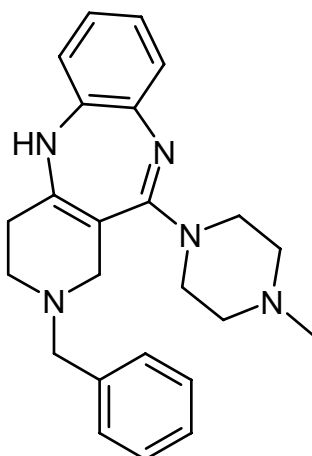
2-Benzyl-5-chloro-2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine 197b

Masse = 323,819

Formule brute = C₁₉H₁₈ClN₃**m** = 1.239g**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.78**Rendement** = 84%**RMN ¹H CDCl₃:** δ 2.44-2.62 (m, 2H), 2.80 (t, J=5.64Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.11 (ddd, J=1.89Hz, J=3.75Hz, J=5.64Hz, 1H), 7.22-7.49 (m, 8H), 7.63, 7.74 (m, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃ + MeOD:** δ 22.62 47.23 49.64 60.32 112.05 118.26 122.56 125.28 126.03 129.82 129.91 130.91 131.77 136.92 137.47 138.54 142.04

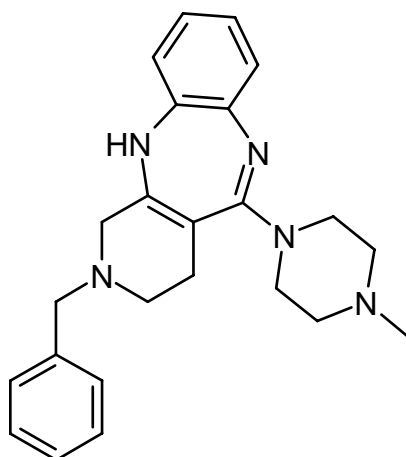
Protocole général d'amination de la benzodiazépine activée :

A une solution de l'iminochlorure **197a** (920mg, 2.841mmol, 1.0eq) dans 12ml de N-méthyl pipérazine, on ajoute 300mg de sulfate de sodium. La suspension est portée à 180°C pendant 90 minutes par micro-ondes. La suspension est ensuite concentrée sous vide et on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est alors chromatographié dans un mélange de DCM/MeOH 90:10. On obtient une mousse orange clair.

2-Benzyl-11-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine 198a

Masse = 387,521

Formule brute = C₂₄H₂₉N₅**m** = 907mg**R_f** (DCM/MeOH 90:10) = 0.42**Rendement** = 82%**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.38 (s, 3H), 2.50 (sl, 2H), 2.59 (t, J=4.38Hz, 4H), 2.78 (t, J=5.61Hz, 2H), 3.29 (q, J=2.91Hz, 2H), 3.55 (t, J=4.38Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.97 (sl, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.26-7.43 (m, 5H), 7.54 (d, J=7.80Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 27.78, 46.46, 48.95, 49.94, 52.33, 54.95, 62.54, 109.33, 117.66, 121.18, 122.33, 124.25, 127.71, 128.78, 129.38, 133.82, 135.78, 138.34, 141.88, 155.82

2-Benzyl-5-(4-méthyl-piperazin-1-yl)-2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine 198b

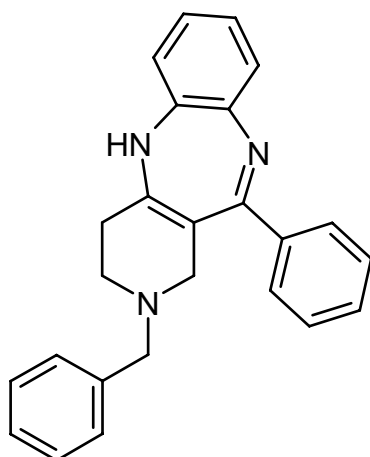
Masse = 387,521

Formule brute = C₂₄H₂₉N₅Synthétisé à partir du composé **197b** selon le protocole de synthèse de **198a****Apparence** : huile jaune**Chromatographie** : DCM/MeOH 98:2 → 97:3 → 95:5**m** = 413mg**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.28**Rendement** = 57%**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.32 (s, 3H), 2.40 (t, J=4.14Hz, 4H), 2.59 (sl, 2H), 2.77 (t, J=5.28Hz, 2H), 3.15 (sl, 2H), 3.48 (t, J=4.14Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 6.05 (sl, 1H), 7.05-7.21 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.52 (d, J=7.53Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 24.35, 44.65, 47.14, 48.65, 51.03, 53.17, 61.40, 107.46, 116.08, 119.55, 120.78, 122.86, 126.23, 127.24, 128.09, 132.15, 134.57, 136.66, 140.35, 154.14

Protocole général de la réaction de Suzuki sur l'iminochlorure benzodiazépine :

A un mélange solide de l'intermédiaire iminochlorure **198a** (617mg, 1.905mmol, 1.0eq), d'acide phényl boronique (279mg, 2.286mmol, 1.0eq), de palladium tétrakis (110mg, 0.095mmol, 0.05eq) et de carbonate de sodium (404mg, 3.81mmol, 2.0eq) on ajoute 20ml de DMF aqueux (9:1). La suspension est portée à 120°C pendant 25 minutes par micro-ondes. Puis le mélange réactionnel est dilué goutte à goutte dans 160ml d'eau distillée sous agitation constante. Enfin on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle en présence d'une solution saturée d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est alors chromatographié dans un mélange de DCM/MeOH 97:3. On obtient une mousse blanche légèrement orange.

2-Benzyl-11-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine **199a**



Masse = 365,470

Formule brute = C₂₅H₂₃N₃

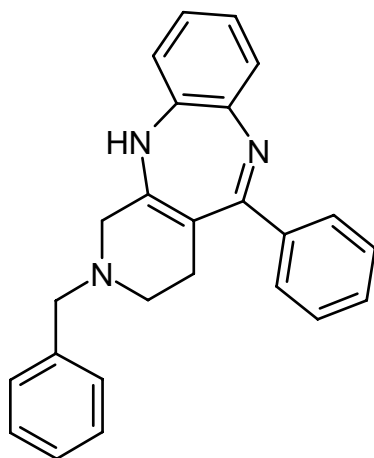
m = 501mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.77

Rendement = 72%

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.30 (sl, 2H), 2.75 (t, J=4.98Hz, 2H), 3.34 (sl, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.83-6.94 (m, 1H), 7.18-7.55 (m, 10H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃: δ 29.74, 49.80, 52.09, 62.28, 110.98, 115.95, 120.09, 123.21, 123.55, 126.06, 127.86, 128.85, 129.06, 129.51, 129.92, 130.20, 130.99, 133.61, 136.68, 137.83, 143.22, 179.37

2-Benzyl-5-phényl-2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine 199b

Masse = 365,470

Formule brute = C₂₅H₂₃N₃

Synthétisé à partir du composé **198b** selon le protocole de synthèse de **199a**

Apparence : solide amorphe jaune clair

Chromatographie : DCM/MeOH 98:2

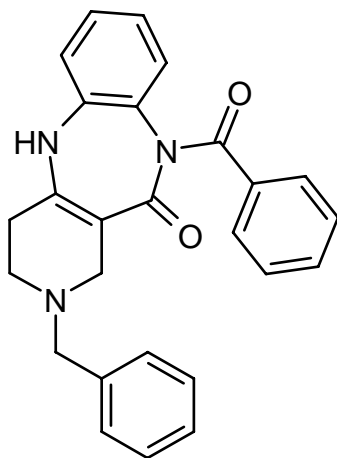
m = 275mg

R_f (DCM/MeOH 95:5) = 0.86

Rendement = 61%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.52 (s, 2H), 2.77 (t, J=5.28Hz, 2H), 3.00 (sl, 2H), 3.60 (s, 2H), 6.15 (sl, 1H), 6.81-6.93 (m, 1H), 7.16-7.35 (m, 6H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 25.68, 49.39, 54.68, 62.21, 110.73, 115.90, 120.10, 123.17, 123.51, 126.92, 127.63, 128.71, 128.93, 129.05, 129.12, 129.93, 130.19, 130.62, 133.25, 136.94, 143.19, 151.93, (164.60)

10-Benzoyl-2-benzyl-1,2,3,4,5,10-héxahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépin-11-one
204

Masse = 409,480

Formule brute = C₂₆H₂₃N₃O₂

A une solution de benzodiazépinone **190a** (50mg, 0.164mmol, 1.0eq) dans 2 ml de DMF anhydre, on ajoute du carbonate de potassium (24mg, 0.199mmol, 1.2eq) puis le chlorure de benzoyle (19 μ l, 0.164mmol, 1.0eq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h puis est dilué dans 15ml d'eau distillée. On réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:2. On obtient un solide blanc.

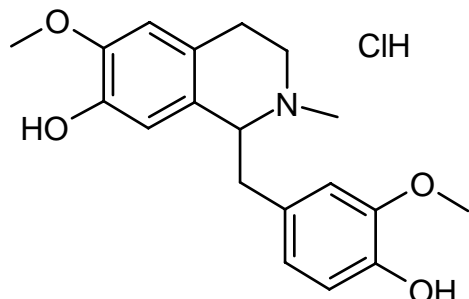
m = 53mg**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.67**Rendement** = 80%

RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.54 (sl, 2H), 2.79 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.24 (d, J=3.10Hz, 1H), 3.26 (d, J=3.10Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 5.97 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.22 (td, J=7.2Hz, J=1.8Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 5H), 7.48 (tt, J=7.6Hz, J=1.3Hz, 2H), 7.60 (tt, J=7.5Hz, J=1.3Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.94-8.03 (m, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 28.52, 50.69, 53.10, 63.48, 110.50, 116.28, 124.23, 125.94, 127.14, 128.42, 128.73, 129.51, 129.80, 130.52, 130.74, 131.64, 131.77, 134.09, 135.26, 139.31, 152.06, 170.48

Partie expérimentale du chapitre 2 :

Orientaline 208a



Masse = 365,851

Formule brute = C₁₉H₂₄ClNO₄

A une solution du méthyl iminium **220b** (70mg, 0.11mmol, 1.0eq) dans 10ml de méthanol, on ajoute du borohydrure de sodium (42mg, 1.101mmol, 10.0eq). On laisse la solution agiter à température ambiante pendant 3 jours. On concentre la solution sous vide, on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans DCM/MeOH 9:1 pour donner 54mg (96%) d'une huile incolore. La méthyl isoquinoline **221** est dissoute dans 10ml d'éthanol, puis on ajoute sous argon le palladium sur charbon (10mg). Le PARR est placé sous atmosphère d'hydrogène (50psi) à température ambiante pendant 18h. La suspension est filtrée sur célite, lavée avec du méthanol et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans DCM/MeOH 9:1. Le produit est alors mis en présence d'une solution d'HCl dans l'éther afin de former le sel correspondant. On obtient un solide beige.

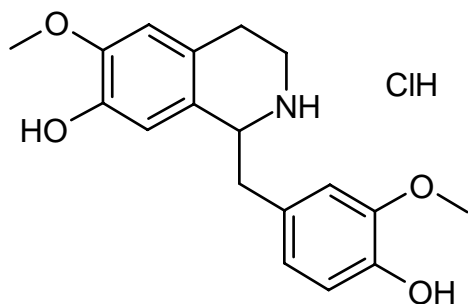
m = 15mg

Rendement = 42%

R_f (DCM/MeOH 90:10) = 0.24

RMN ¹H DMSO: δ 2.48 (sl, 3H), 2.72 (sl, 2H), 2.79-3.01 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.40-4.59 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.67-6.79 (m, 3H), 8.92 (sl, 1H), 8.94 (sl, 1H)

RMN ¹³C DMSO : δ 22.54, 46.03, 57.06, 65.19, 67.87, 113.41, 115.25, 116.29, 116.93, 117.04, 121.69, 123.57, 123.69, 125.91, 128.11, 146.27, 147.02, 149.02

Nororientaline 208b

Masse = 351,824

Masse exacte = 351,123736

Formule brute = C₁₈H₂₂ClNO₄

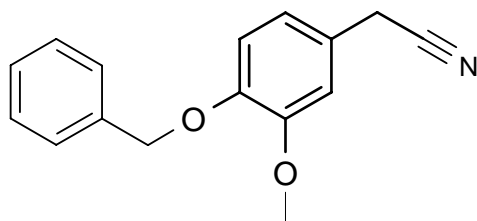
A une solution de l'imine **220a** (100mg, 0.1887mmol, 1.0eq) dans 12mL d'un mélange EtOH/MeOH (5:1), on ajoute sous argon le palladium sur charbon (20mg). Le PARR est placé sous atmosphère d'hydrogène (50psi) à température ambiante pendant 8h. La suspension est filtrée sur célite, lavée avec du méthanol et concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé dans du dichlorométhane / méthanol.

m = 53mg**Rendement** = 81%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.45 alumine**Masse exacte** : Observée → 316.1545 (M+H)

Théorique → 316.1543 err.: -0.42ppm ; δ :0.00

RMN ¹H DMSO: δ 1.02-1.21 (m, 2H, NH₂⁺), 2.70-2.99 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.40 (t, J=6.10Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.59-6.68 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 8.82 (sl, 1H, OH), 8.84 (sl, 1H, OH)

RMN ¹³C DMSO: δ 22.66, 53.22, 53.55, 53.60, 109.90, 111.43, 111.74, 113.53, 119.95, 120.54, 122.59, 124.64, 142.98, 143.58, 145.20, 145.59

(4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-acétonitrile 216

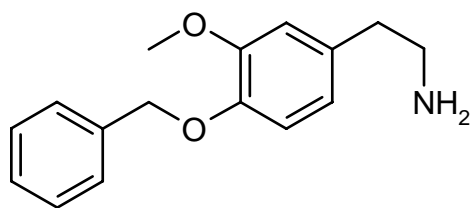
Masse = 253,296

Formule brute = C₁₆H₁₅NO₂

A une solution du phényl acétonitrile **212** (5.0g, 30.64mmol, 1.0eq) dans 100mL d'acétone, on ajoute du carbonate de potassium (4.66g, 33.70mmol, 1.1eq) puis le bromure de benzyle (3.689mL, 30.64mmol, 1.0eq) goutte à goutte. Enfin on ajoute une quantité catalytique d'iodure de sodium. Le mélange réactionnel est porté à 70°C pendant 3h.

La solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle. On réalise une extraction en présence d'eau distillée et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est alors recristallisé dans le n-hexane. On obtient un solide blanc.

m = 8.14g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.59**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.71 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.75-7.00 (m, 3H), 7.25-7.60 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 23.63, 56.48, 71.47, 111.86, 114.67, 118.52, 120.58, 123.10, 127.65, 128.36, 129.00, 137.21, 148.30, 150.48

2-(4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-éthylamine – HCl 213

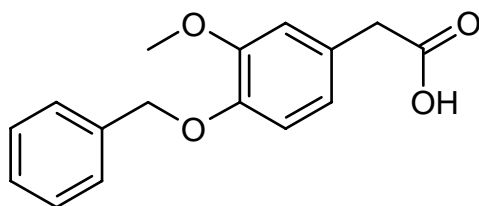
ClH

Masse = 293,788

Formule brute = C₁₆H₂₀ClNO₂

A une solution de (4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-acétonitrile **216** (1.0g, 3.95mmol, 1.0eq) et de chlorure de cobalt hexahydraté (1.597g, 6.711mmol, 1.7eq) dans 130mL de méthanol on ajoute du borohydrure de sodium (1.493g, 39.48mmol, 10.0eq) par portions. Un précipité noir se forme et on observe un dégagement gazeux. La suspension est agitée pendant 2h à température ambiante sous argon. Puis on ajoute 33mL de HCl 3N. Une fois le précipité dissout, on concentre la solution sous vide. On réalise ensuite une extraction avec 2 fois 20mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est basifiée avec de l'ammoniac concentré et extrait avec 4 fois 15mL d'éther diéthylique/acétate d'éthyle (1:1) en présence de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est dissout dans 5mL de méthanol, puis on ajoute HCl dans de l'éther diéthylique. On réalise une cristallisation par ajout d'éther

m = 811mg**Rendement** = 70%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.31 alumine (DCM/MeOH 95:5) = 0.61**RMN ¹H DMSO:** δ 2.88 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.60Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.24-7.51 (m, 5H), 8.34 (sl, 3H)**RMN ¹³C DMSO:** δ 31.54, 54.60, 69.00, 111.85, 112.86, 119.53, 126.73, 126.81, 127.41, 129.35, 136.28, 145.59, 148.20

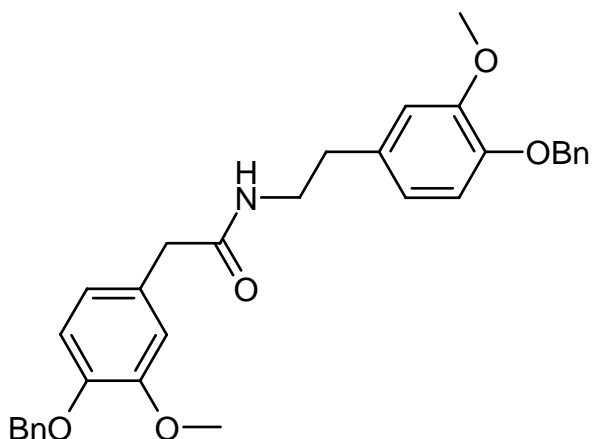
Acide (4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-acétique 214

Masse = 272,296

Formule brute = C₁₆H₁₆O₄

Une suspension de (4-Benzyloxy-3-méthoxy-phényl)-acétonitrile **216** (1.0g, 3.95mmol, 1.0eq) dans 54mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M est chauffée à reflux pendant 4h. Une fois refroidi à température ambiante, la solution est acidifiée à pH 1 par addition d'une solution aqueuse de HCl 2M en présence de glace. On réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec ajout de chlorure de sodium dans la phase aqueuse. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 1.079g**Rendement** = 99%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.53**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.59 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.77 (dd, J=7.9Hz, J=1.5Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 41.07, 56.44, 71.49, 113.52, 114.47, 122.00, 126.69, 127.70, 128.28, 128.99, 137.57, 147.99, 150.11, 178.58

N-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl)-2-(4-(benzyloxy)-3-méthoxyphényl) acétamide
215

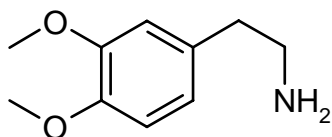
Masse = 511,608

Formule brute = C₃₂H₃₃NO₅

A une solution d'acide carboxylique **214** (500mg, 1.836mmol, 1.0eq) dans 20mL de DMF anhydre, on ajoute du HTBU (696mg, 1.836mmol, 1.0eq). En agitant à température ambiante, on ajoute la DIEA (953μL, 5.51mmol, 3.0eq). Après 10-15min d'agitation, la solution devient jaune intense. On ajoute alors l'amine **213** (539mg, 1.836mmol, 1.0eq). Après 4h de réaction, on ajoute 8 volumes d'eau distillée et réalise une extraction avec de l'acétate d'éthyle (2 fois). La phase organique est lavée avec HCl 1M puis de la saumure, puis est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu obtenu est chromatographié dans DCM/MeOH 99:1 → 98:2 → 97:3. On obtient un solide beige.

m = 758mg**Rendement** = 81%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.73**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.69 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 5.14 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.40-6.90 (m, 6H), 7.23-7.55 (m, 10H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 35.34, 41.09, 43.82, 56.36, 71.44, 112.65, 113.34, 114.45, 114.64, 120.99, 121.95, 127.67, 128.11, 128.33, 128.99, 132.05, 137.38, 137.62, 147.21, 147.84, 150.14, 150.35, 159.71, 162.32, 171.76

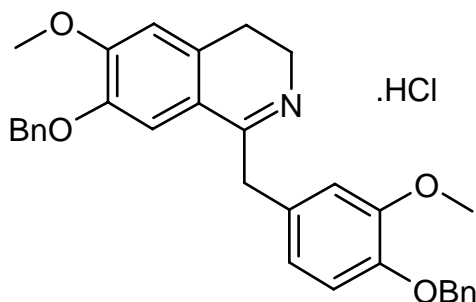
2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthylamine 219

Masse = 181,232

Formule brute = C₁₀H₁₅NO₂

A une solution de 3,4-diméthoxyphényl acétonitrile **218** (1.0g, 5.64mmol, 1.0eq) et de chlorure de cobalt hexahydraté (1.81g, 7.61mmol, 1.35eq) dans 150mL de méthanol on ajoute du borohydrure de sodium (1.69g, 45.14mmol, 8.0eq) par portions. Un précipité noir se forme et on observe un dégagement gazeux. La suspension est agitée pendant 2h à température ambiante sous argon. Puis on ajoute 33mL de HCl 3N. Une fois le précipité dissout, on concentre la solution sous vide. On réalise ensuite une extraction avec 2 fois 15mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est basifiée avec de l'ammoniac concentré et extrait avec 4 fois 15mL d'éther diéthylique en présence de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient une huile jaune pâle.

m = 871mg**Rendement** = 85%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.05**RMN ¹H CDCl₃**: δ 1.89 (sl, 2H), 2.65 (t, J=6.24Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.24Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.62-6.84 (m, 3H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 37.39, 41.47, 53.77, 53.85, 109.28, 109.87, 109.99, 118.67, 130.28, 145.39, 146.85

**7-Benzyloxy-1-(4-benzyloxy-3-méthoxy-benzyl)-6-méthoxy-3,4-dihydro-isoquinoline
220a**

Masse = 530,054

Formule brute = C₃₂H₃₂ClNO₄

A une solution de l'intermédiaire **215** (500mg, 0.977mmol, 1.0eq) dans le toluène anhydre, on ajoute 500µL de POCl₃. La solution est chauffée par micro-ondes à 120°C pendant 10min. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide puis chromatographié dans DCM/MeOH 97 :3. On obtient un solide blanc.

Recristallisation possible dans un mélange EtOH/Et₂O.

m = 382mg

Rendement = 68%

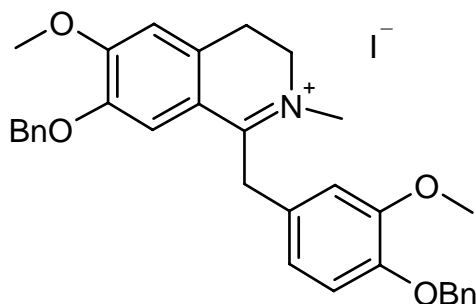
R_f (DCM/MeOH 90:10) = 0.53

Masse : 494.2 (M+H)

RMN ¹H DMSO: δ 2.99 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 11H), 7.78 (s, 1H), 14.01 (s, 1H)

RMN ¹³C DMSO : δ 25.34, 37.45, 56.59, 57.25, 70.78, 71.36, 112.74, 114.25, 114.64, 115.77, 117.62, 122.01, 127.60, 128.58, 128.68, 128.90, 129.25, 129.37, 130.82, 135.49, 137.28, 137.92, 147.52, 148.00, 150.14, 156.88, 175.24

Iodure de 7-Benzyloxy-1-(4-benzyloxy-3-méthoxy-benzyl)-6-méthoxy-2-méthyl-3,4-dihydroisoquinolinium 220b



Masse = 635,532

Masse exacte = 635,153252

Formule brute = C₃₃H₃₄INO₄

A une solution de l'imine **220a** (100mg, 0.1887mmol, 1.0eq) dans 5ml de méthanol, on ajoute une solution 1M de KOH dans le méthanol (190 μ L, 0.1886mmol, 1.0eq). Enfin on ajoute de l'iodure de méthyle (117 μ L, 1.886mmol, 10.0eq). La solution est chauffée à reflux sous argon pendant 3h. Une fois refroidi à température ambiante, on concentre sous vide. On ajoute ensuite 1ml de méthanol et 5ml d'éther diéthylique. On obtient un solide jaune.

m = 107mg

Rendement = 89%

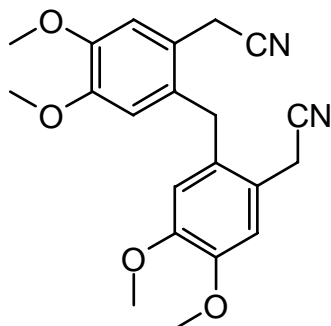
R_f (DCM/MeOH 90:10) = 0.53

Masse exacte : Observée → 508.2498 (M+H)

Théorique → 508.2482 err.: -3.04ppm ; δ :0.08

RMN ¹H DMSO: δ 3.10 (t, J=7.20Hz, 2H), 3.33 (sl, 4H), 3.75 (sl, 6H), 3.91 (sl, 3H), 4.05 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.56 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 10H), 7.63 (s, 1H)

RMN ¹³C DMSO : δ 25.23, 35.03, 44.85, 52.59, 56.06, 56.80, 70.23, 70.77, 111.79, 113.11, 114.32, 115.69, 119.14, 120.22, 126.88, 128.05, 128.13, 128.23, 128.40, 128.79, 134.23, 136.65, 137.41, 146.99, 147.40, 149.80, 156.21, 174.21

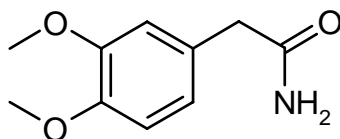
[2-(2-Cyanométhyl-4,5-diméthoxy-benzyl)-4,5-diméthoxy-phényl]-acétonitrile 255

Masse = 366,410

Formule brute = C₂₁H₂₂N₂O₄

A une solution de 3,4-diméthoxyphényl acétonitrile **217** (1.0g, 5.643mmol, 1.0eq) dans 5ml de dichlorométhane sec, on ajoute du DMM (600µl, 6.772mmol, 1.2eq) puis une solution de BF₃ étherate (2.5ml, 19.75mmol, 3.5eq) goutte à goutte. Après 40min de réaction à température ambiante, on concentre sous vide, puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. On réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans le méthanol donnant une poudre blanche.

m = 747mg**Rendement** = 92%**R_f** (AE) = 0.79**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.58 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.91 (s, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 21.64, 35.77, 56.45, 56.52, 113.00, 113.52, 118.15, 120.72, 129.54, 148.52, 149.47

2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-acétamide 256

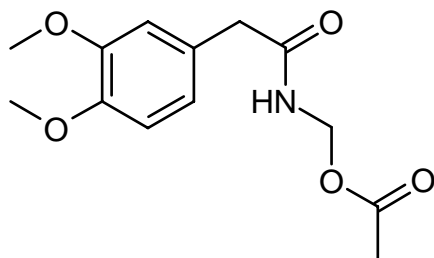
Masse = 195,215

Formule brute = C₁₀H₁₃NO₃

Protocole 1 : On ajoute à du 3,4-diméthoxy-phénylacétonitrile **217** (1.0g, 5.643mmol, 1.0eq) 10ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse agiter à température ambiante pendant 3h. Le pH est ensuite ajusté à 7.0 avec une solution de NaOH 6M puis une solution de chlorure d'ammonium saturée. On réalise une extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

Protocole 2 : A une solution de 3,4-diméthoxy-phénylacétonitrile **217** (1.0g, 5.643mmol, 1.0eq) dans 10ml d'acide acétique de l'eau distillée (305µl, 16.929mmol, 3.0eq). On ajoute ensuite la solution de trifluoroborate étherée (4.29ml, 13.858mmol, 6.0eq) goutte à goutte. La solution est chauffée à 110°C pendant 3h. Après conversion complète du produit de départ, on concentre le mélange réactionnel sous vide. On reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Une partie est recristallisée dans le méthanol et l'autre est chromatographiée dans le DCM/MeOH 95:5. On obtient une poudre blanche.

m (protocole 1) = 650mg**m (protocole 2)** = 738mg**Rendement (1)** = 59%**Rendement (2)** = 67%**R_f** (AE) = 0.23**RMN ¹H DMSO**: δ 3.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.36 (s, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 42.75, 56.26, 56.39, 112.61, 113.84, 121.88, 129.78, 148.28, 149.31, 173.40

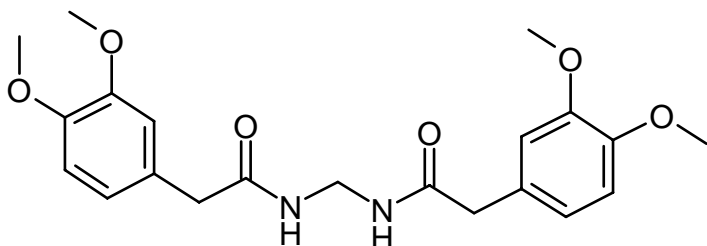
(2-(3,4-diméthoxyphényl)acétamido)méthyl acétate 258

Masse = 267,278

Formule brute = C₁₃H₁₇NO₅

A une solution de l'amide **256** (500mg, 2.561mmol, 1.0eq) dans 30ml d'acide acétique, on ajoute du paraformaldéhyde (92.25mg, 3.073mmol, 1.2eq) puis 1ml de TFA. On laisse agiter à température ambiante pendant 20h. On concentre le mélange réactionnel sous vide. On reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans le DCM/MeOH 97:3. On obtient un solide blanc amorphe.

m = 161mg**Rendement** = 23%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) = 0.40**RMN ¹H CDCl₃**: δ 1.94 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 5.10 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 6.94 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 21.20, 43.31, 56.21, 64.67, 111.87, 112.75, 121.89, 126.89, 148.74, 149.57, 171.86, 172.40

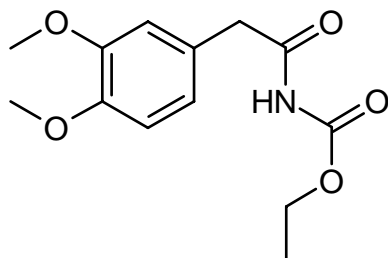
N,N'-méthylènebis(2-(3,4-diméthoxyphényl)acétamide) 259

Masse = 402,45

Formule brute = C₂₁H₂₆N₂O₆

A une solution de l'amide **256** (250mg, 1.281mmol, 1.0eq) dans 2ml d'acide acétique, on ajoute du HMTA (359mg, 2.561mmol, 2.0eq) puis 1ml de TFA. On laisse agiter à température ambiante pendant 1h. On ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'eau distillée, puis on ajoute K₂CO₃ lentement jusqu'à neutralisation du pH. On réalise ensuite une extraction. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans le DCM/MeOH 97:3. On obtient une huile incolore.

m = 198mg**Rendement** = 77%**R_f** (AE) = 0.10**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.31 (s, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.10 (d, J=5.9Hz, 2H), 6.7-6.9 (m, 6H), 7.04 (t, J=5.9Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 43.75, 55.69, 56.31, 111.83, 112.71, 121.68, 127.53, 148.71, 149.58, 173.45

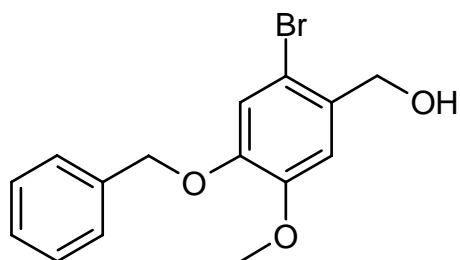
Ethyl 2-(3,4-diméthoxyphényl)acétylcarbamate 262

Masse = 267,278

Formule brute = C₁₃H₁₇NO₅

A une solution de 3,4-diméthoxy-phénylacétonitrile **217** (1.0g, 5.643mmol, 1.0eq) dans 10ml de toluène anhydre, on ajoute du triméthylsilanolate de potassium (1.45g, 11.287mmol, 2.0eq). La solution est chauffée à reflux pendant 2h. Une fois la réaction refroidie à température ambiante, le sel est filtré. On dissout ensuite le résidu dans 50ml de THF anhydre puis on ajoute du chloroformiate d'éthyle (1.08ml, 11.287mmol, 2.0eq). On laisse agiter à température ambiante pendant 16h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. On réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient des cristaux jaunes.

m = 193mg**Rendement** = 13%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.60**RMN ¹H CDCl₃**: δ 1.26 (t, J=7.10Hz, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.94 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.10Hz, 2H), 6.81 (m, 3H), 7.99 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 14.58, 42.72, 56.24, 62.69, 111.70, 113.10, 122.19, 126.39, 148.69, 149.37, 152.05, 172.65

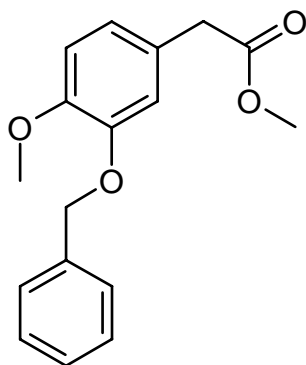
(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-phényl)-méthanol 268

Masse = 323,182

Formule brute = C₁₅H₁₅BrO₃

A une solution de 4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-benzaldéhyde **276** (7.83g, 24.38mmol, 1.0eq) dans 200ml de méthanol, on ajoute à 0°C du borohydrure de sodium (1.107g, 29.25mmol, 1.2eq) par portions. On laisse remonter lentement le mélange réactionnel à température ambiante. Après une heure, la solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. On réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 7.74g**Rendement** = 98%**R_f** (AE/ Hp 1:2) = 0.40**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.23 (s, J=4.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.68 (d, J=4.4Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23-7.55 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 56.59, 65.23, 71.78, 112.83, 118.42, 127.84, 128.51, 129.04, 132.91, 136.81, 148.51, 149.69

(3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acétique méthyl ester 269

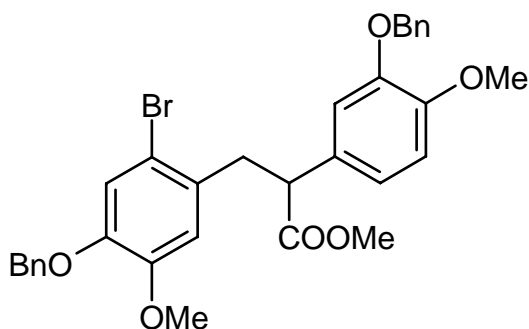
Masse = 286,322

Formule brute = C₁₇H₁₈O₄

1. On met en suspension du (3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acétonitrile **274** (4.0g, 15.79mmol, 1.0eq) dans 100ml d'hydroxyde de sodium 2M, puis le mélange est chauffé à 130°C pendant 3jours. On ajoute alors à la solution 100ml d'eau distillée. On observe la formation d'un précipité blanc. On réalise une extraction avec 50ml d'acétate d'éthyle puis on acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH 1 par addition d'une solution 4M d'acide chlorhydrique. On ajoute 100ml d'acétate d'éthyle et 5ml de méthanol puis on réalise l'extraction en présence de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

2. Le résidu est dissout dans 50ml de DMSO anhydre. On ajoute à la solution de l'hydrogénocarbonate de sodium (1.357g, 16.158mmol, 1.1eq) puis l'iodure de méthyle (1.006ml, 16.158mmol, 1.1eq). On laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 16h. On ajoute ensuite 400ml d'eau distillée puis on réalise une extraction avec 2 fois 150ml d'acétate d'éthyle en présence de 15ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:3. On obtient un solide blanc.

m = 2.50g**Rendement** = 55%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.47**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.68-6.95 (m, 3H), 7.20-7.60 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 41.08, 52.40, 56.47, 71.46, 112.33, 115.59, 122.45, 126.82, 127.81, 128.24, 128.92, 137.51, 149.33, 172.61

3-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-phényl)-2-(3-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-propionique méthyl ester 270

Masse = 591,489

Formule brute = C₃₂H₃₁BrO₆

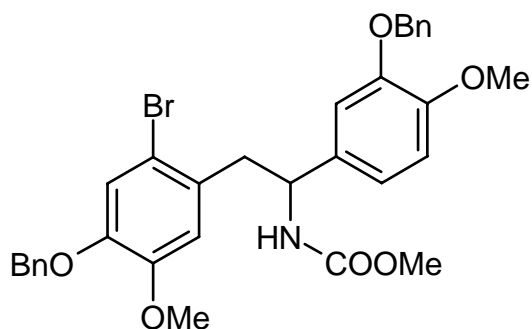
A une solution de (3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acétique méthyl ester **269** (1.403g, 4.90mmol, 1.0eq) dans 50ml de THF anhydre, on ajoute, à 0°C sous atmosphère d'argon, une solution de LiHMDS (5.145ml, 5.145mmol, 1.05eq) goutte à goutte. Après une heure d'agitation à 0°C, on ajoute une solution à 0°C du dérivé iodé **284** (2.228g, 5.145mmol, 1.05eq) et de HMPA séché sur sodium (895µl, 5.145mmol, 1.05eq) dans 10ml de THF anhydre goutte à goutte. On laisse remonter à température ambiante pendant 12h. On ajoute ensuite 150ml d'acétate d'éthyle, puis on réalise l'extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/HP 1:4 → 1:3. On obtient un solide blanc.

m = 1.37g**Rendement** = 47%**R_f** (AE/HP 1:2) = 0.40

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.94 (q, J=Hz, 1H), 3.33 (q, J=Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.82 (dd, J=Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25-7.55 (m, 10H)

RMN ¹³C CDCl₃: δ 40.39, 51.26, 52.40, 56.45, 71.45, 71.69, 112.17, 114.15, 114.63, 115.01, 118.28, 121.16, 127.83, 128.27, 128.46, 128.94, 129.00, 131.21, 131.33, 136.90, 137.43, 147.80, 148.52, 149.00, 149.47, 174.25

[2-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-phényl)-1-(3-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-éthyl]-carbamique acide méthyl ester 271



Masse = 606,504

Masse exacte = 605,141300

Formule brute = C₃₂H₃₂BrNO₆

L'acide carboxylique **285** (1.19g, 2.061mmol, 1.0eq) est dissout dans 50ml de toluène anhydre. Sous atmosphère d'argon, on ajoute la triéthylamine (373μl, 2.679mmol, 1.3eq) puis le diphenyl phosphorazide -DPPA- (533μl, 2.473mmol, 1.2eq). La solution est portée à reflux pendant 1h. En parallèle, on dissout des morceaux fraîchement coupés de sodium dans du méthanol anhydre afin d'obtenir une solution 0.5M de méthanolate de sodium dans le méthanol.

Une fois que le mélange réactionnel, contenant le propionyl azide, a été refroidi à température ambiante, on ajoute la solution 0.5M de méthanolate de sodium (18.55ml, 9.27mmol, 4.5eq) goutte à goutte. Le mélange est à nouveau porté à reflux pendant 1h.

A température ambiante, on ajoute 250ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure. La phase organique est d'abord lavée avec 50ml de HCl 1M et 50ml de NaOH 1M, puis séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

m = 1.25 g

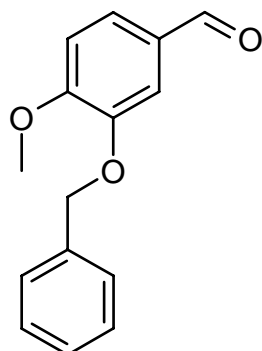
Rendement = 99%

R_f (AE/HP 1:2) = 0.23

Masse : 607.2 (M+H)

RMN ¹H CDCl₃: δ 2.92-3.04 (m, 2H), 3.59 (sl, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81-4.95 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.22-7.47 (m, 9H), 11.98 (sl, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 46.01, 56.50, 71.66, 112.19, 113.20, 118.22, 120.70, 120.76, 123.69, 127.87, 128.31, 128.50, 128.95, 129.03, 129.58, 134.86, 136.83, 137.46, 146.22, 147.95, 148.58, 149.54, 161.78

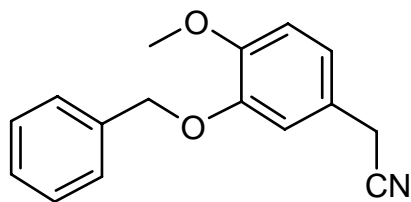
3-Benzyloxy-4-méthoxy-benzaldéhyde 273b

Masse = 242,270

Formule brute = C₁₅H₁₄O₃

A une solution d'isovanilline **273** (10.0g, 65.72mmol, 1.0eq) dans 50ml de DMF anhydre, on ajoute du carbonate de potassium (9.08g, 65.72mmol, 1.0eq) puis du bromure de benzyle (8.20ml, 65.72mmol, 1.0eq) goutte à goutte. On laisse agiter pendant 2h à température ambiante. On ajoute ensuite 400ml d'eau distillée au mélange réactionnel et on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec un peu de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:3 → 1:2. On obtient des cristaux blancs.

m = 15.90g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.47**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.97 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.44-7.51 (m, 4H), 9.83 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 56.61, 71.29, 111.22, 111.86, 127.28, 127.90, 128.53, 129.06, 129.26, 130.42, 136.72, 149.13, 155.48, 191.22

(3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-acétonitrile 274

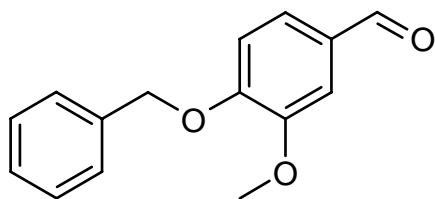
Masse = 253,296

Formule brute = C₁₆H₁₅NO₂

1. A une solution de (3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-méthanol **277** (10.0g, 40.93mmol, 1.0eq) dans 100ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute la triéthylamine (6.85ml, 49.13mmol, 1.2eq). A 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute le chlorure de mésyle (3.48ml, 45.03mmol, 1.1eq) goutte à goutte. On laisse le mélange remonter lentement à température ambiante. Après une heure de réaction, on ajoute 200ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

2. Le résidu **278** est dissout dans 50ml de DMSO anhydre. A 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute l'iodure de sodium (5.22g, 34.84mmol, 1.05eq) par portions. Après 15min d'agitation à 0°C on ajoute le cyanure de sodium (3.43g, 68.02mmol, 2.05eq) par portions. La réaction est laissée sous agitation pendant 10h à température ambiante. On ajoute ensuite 400ml d'eau distillée puis on réalise une extraction avec 2 fois 150ml d'acétate d'éthyle en présence de 15ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 20ml d'une solution à 10% de Na₂S₂O₃. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 1:3. On obtient un solide jaune clair.

m = 7.41g**Rendement** = 71%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.43**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 6H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 23.50, 56.51, 71.57, 112.56, 114.19, 118.51, 121.24, 122.50, 127.82, 128.43, 129.03, 137.09, 148.96, 149.95, 191.24

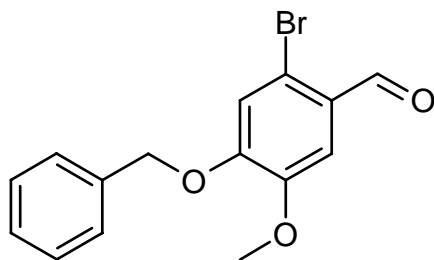
4-Benzyloxy-3-méthoxy-benzaldéhyde 275

Masse = 242,270

Formule brute = C₁₅H₁₄O₃

A une solution de vanilline **272** (10.0g, 65.72mmol, 1.0eq) dans 50ml de DMF anhydre, on ajoute du carbonate de potassium (9.08g, 65.72mmol, 1.0eq) puis du bromure de benzyle (8.202ml, 65.72mmol, 1.0eq) goutte à goutte. On laisse agiter pendant 2h à température ambiante. On ajoute ensuite 400ml d'eau distillée au mélange réactionnel et on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec un peu de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est trituré avec de l'éther diéthylique afin de le cristalliser. On obtient des cristaux blancs.

m = 15.86g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/ Hp 1:1) = 0.67**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.98 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.30-7.70 (m, 7H), 9.87 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 56.43, 71.25, 109.76, 112.79, 126.99, 127.64, 128.62, 129.13, 130.70, 136.43, 150.47, 153.99, 191.31

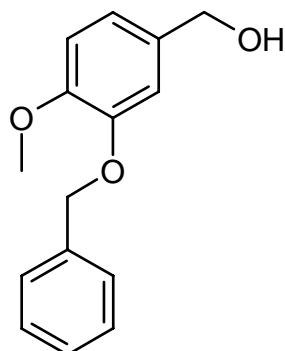
4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-benzaldéhyde 276

Masse = 321,166

Formule brute = C₁₅H₁₃BrO₃

A une solution de 4-benzyloxy-3-méthoxy-benzaldéhyde **275** (8.0g, 33.02mmol, 1.0eq) dans 20ml de DMF anhydre, on ajoute le N-bromosuccinimide (12.93g, 72.64mmol, 2.2eq). On chauffe le milieu réactionnel à 80°C pendant 3h. Une fois la solution refroidie à température ambiante, on ajoute 160ml d'eau distillée et on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec 15ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/HP 1:4. On obtient un solide blanc.

m = 7.83g**Rendement** = 74%**R_f** (AE/HP 1:2) = 0.70**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.93 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.75 (m, 6H), 10.20 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 56.58, 71.66, 111.20, 117.56, 120.49, 127.13, 127.83, 128.88, 129.21, 135.71, 149.75, 154.11, 191.23

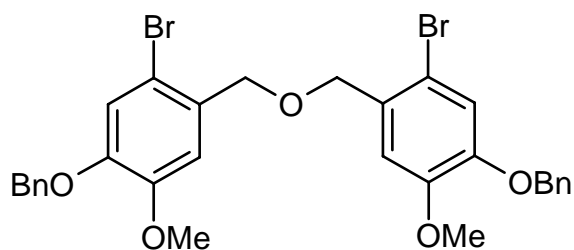
(3-Benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-méthanol 277

Masse = 244,286

Formule brute = C₁₅H₁₆O₃

A une solution de 3-benzyloxy-4-méthoxy-benzaldéhyde **273b** (15.90g, 65.626mmol, 1.0eq) dans 400ml de méthanol, on ajoute à 0°C du borohydrure de sodium (2.61g, 69.01mmol, 1.05eq) par portions. On laisse remonter lentement le mélange réactionnel à température ambiante. Après une heure, la solution est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. On réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 16.03g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.26**RMN ¹H CDCl₃**: δ 2.02 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃**: δ 56.52, 65.47, 71.38, 112.20, 113.58, 120.44, 127.80, 128.28, 128.96, 134.06, 137.51, 148.70, 149.65

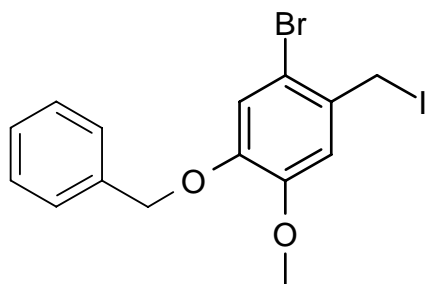
(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-phényl)-méthoxyméthyl-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy)-phényl 283

Masse = 628,348

Formule brute = C₃₀H₂₈Br₂O₅

1. Dans un ballon séché au décapeur thermique sous atmosphère d'argon, on ajoute 5ml de THF anhydre puis on ajoute de la diisopropylamine anhydre (1.35ml, mmol, 1.0eq). A -78°C on ajoute une solution 1.6M de n-butyllithium (627 μl , mmol, 1.1eq) goutte à goutte. On laisse agiter pendant 1h à -78°C .
2. A une solution de **277** (310mg, 0.96mmol, 1.10eq) dans 10ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute la triéthylamine (146 μl , 1.048mmol, 1.2eq). A 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute le chlorure de mésyle (74 μl , 0.96mmol, 1.10eq) goutte à goutte. On laisse le mélange remonter lentement à température ambiante. Après une heure de réaction, on ajoute 20ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.
3. A une solution de **269** (250mg, 0.873mmol, 1.0eq) dans 10ml de THF anhydre, on ajoute, à -78°C sous atmosphère d'argon, la solution 0.76M de LDA (1.26ml, 0.96mmol, 1.1eq). Après une heure d'agitation à cette température, on ajoute une solution de 5ml du mésylate dans du THF anhydre goutte à goutte. On laisse remonter lentement à température ambiante pendant 16h. Puis on ajoute 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/Hp 2:7. On obtient un solide blanc.

m = 187mg**Rendement** = 62%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.67**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.89 (s, 6H), 4.67 (s, 4H), 5.12 (s, 4H), 6.99 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.20-7.50 (m, 10H)

1-Benzyloxy-5-bromo-4-iodométhyl-2-méthoxy-benzène 284

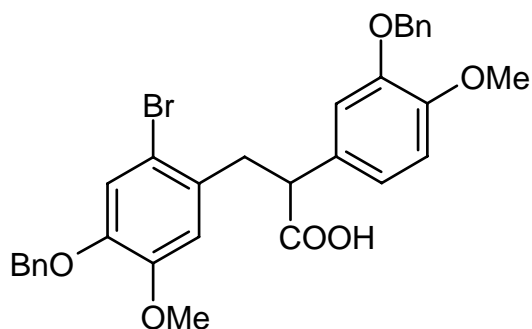
Masse = 433,079

Formule brute = C₁₅H₁₄BrIO₂

A une solution de **277** (7.50g, 23.21mmol, 1.0eq) dans 100ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute la triéthylamine (3.88ml, 27.85mmol, 1.2eq). A 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute le chlorure de mésyle (1.976ml, 25.53mmol, 1.1eq) goutte à goutte. On laisse le mélange remonter lentement à température ambiante. Après une heure de réaction, on ajoute 200ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu est dissout dans 100ml d'acétonitrile anhydre, puis, à 0°C, on ajoute l'iodure de sodium (10.43g, 69.62mmol, 3.0eq) par portions. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à 40°C pendant 4h. La suspension est concentrée sous vide, puis le résidu est repris dans 100ml d'acétate d'éthyle. On réalise une extraction avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Un précipité se forme. Après filtration on obtient un solide blanc (m=5.47g). L'extraction est poursuivie, puis la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans AE/HP 1:2. On obtient un solide blanc.

m = 9.20g**Rendement** = 92%**R_f** (AE/HP 1:2) = 0.50**RMN ¹H CDCl₃**: δ 3.90 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25-7.55 (m, 5H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 7.45, 56.65, 71.66, 113.65, 114.70, 118.54, 127.84, 128.60, 129.10, 130.89, 146.08, 149.21, 149.71

Acide 3-(4-Benzyloxy-2-bromo-5-méthoxy-phényl)-2-(3-benzyloxy-4-méthoxy-phényl)-propionique 285

Masse = 577,462

Formule brute = C₃₁H₂₉BrO₆

On met en suspension l'esther méthylique **270** (1.33g, 2.248mmol, 1.0eq) dans 100ml de méthanol, 20ml de THF et 30ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M. Le mélange est porté à 50°C pendant 10h. La solution est ensuite concentrée sous vide. On ajoute 100ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de glace en ajustant le pH à 1 par ajout de HCl 1M. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc.

m = 1.28g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/HP 1:2) = 0.15**Masse** : 576.3 (M-H)

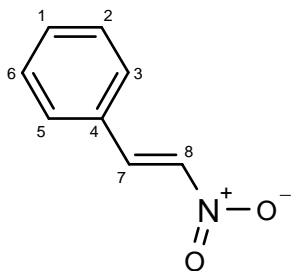
RMN ¹H CDCl₃: δ 3.15 (dd, J=13.7Hz, J=7.1Hz, 1H), 3.54 (dd, J=13.7Hz, J=8.1Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (dd, J=8.1Hz, J=7.1Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.39-7.65 (m, 11H)

RMN ¹³C CDCl₃: δ 39.92, 51.18, 56.36, 56.46, 71.59, 71.66, 112.24, 114.46, 114.65, 115.00, 118.30, 121.37, 127.85, 127.94, 128.33, 128.47, 128.94, 129.00, 130.56, 130.79, 136.86, 137.33, 147.89, 148.58, 149.00, 149.71, 179.42

Protocole général de synthèse des β -nitrostyrènes

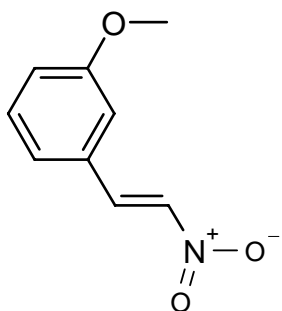
A de l'acétate d'ammonium (1.542g, 20.0mmol, 1.0eq) on ajoute l'acide acétique (9ml) puis le nitrométhane (9ml). Enfin on ajoute le benzaldéhyde **306** sous agitation constante. Le mélange est porté à 150°C pendant 10 à 12 minutes par micro-ondes.

La solution est ensuite concentrée sous vide (dans le cas d'une cristallisation, le solide est dissout dans de l'acétate d'éthyle). On réalise ensuite une extraction dans 50ml d'acétate d'éthyle en présence de soude 1M deux fois. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est obtenu sous forme de cristaux jaun-bruns.

((E)-2-Nitro-vinyl)-benzène 308

Masse = 149,147

Formule brute = C₈H₇NO₂**m** = 2.974g**Rendement** = 99%**Rf** (AE/Hp 1:4) = 0.55**Masse** : 150 (M+H), 172 (M+Na), 299 (2M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 7.37-7.70 (m, 5H), 7.63 (d, J=13.7Hz, 1H, *H*₇), 8.05 (d, J=13.7Hz, 1H, *H*₈)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 129.56, 129.82, 132.56, 134.24, 137.54, 139.50

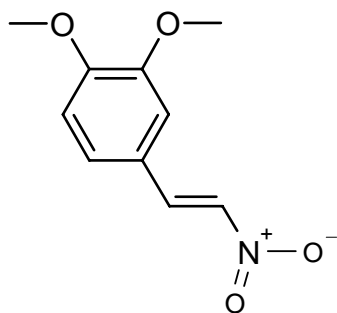
1-Méthoxy-3-((E)-2-nitro-vinyl)-benzène 308b

Masse = 179,173

Formule brute = C₉H₉NO₃

A partir du 3-méthoxy benzaldéhyde

Apparence : cristaux dorés**m** = 3.612g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.54**Masse** : 202 (M+Na)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.86 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.15 (dl, J=7.47Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.47Hz, J=9.06Hz, 1H), 7.58 (d, J=13.41Hz, 1H, H₇), 7.98 (d, J=13.41Hz, 1H, H₈)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 55.82, 114.37, 118.35, 122.13, 130.82, 131.71, 137.74, 139.45, 160.52

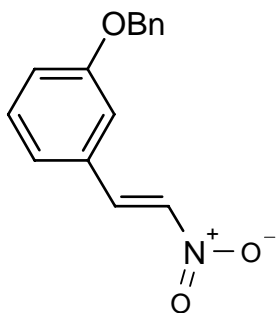
1,2-Diméthoxy-4-((E)-2-nitro-vinyl)-benzène 308c

Masse = 209,199

Formule brute = C₁₀H₁₁NO₄

A partir du 3,4-diméthoxy benzaldéhyde

Apparence : cristaux jaunes**m** = 4.19g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.40**Masse** : 210 (M+H), 232 (M+Na), 248 (M+K)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.95 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.96Hz, 1H), 7.22 (dd, J=1.96Hz, J=8.30Hz, 1H), 7.56 (d, J=13.68Hz, 1H), 8.01 (d, J=13.68Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 56.43, 56.51, 110.63, 111.74, 123.21, 125.03, 135.59, 139.74, 149.98, 153.21

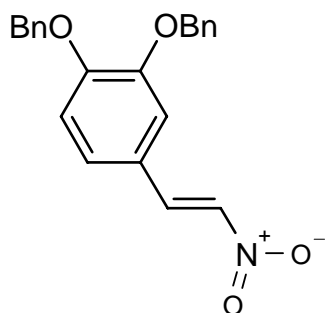
1-Benzyloxy-3-((E)-2-nitro-vinyl)-benzène 308d

Masse = 255,269

Formule brute = C₁₅H₁₃NO₃

A partir du 3-benzyloxy benzaldéhyde

Apparence : cristaux verts clair**m** = 3.08g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:4) = 0.52**Masse** : 256 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 5.14 (s, 2H), 7.07-7.32 (m, 3H), 7.33-7.53 (m, 7H), 7.58 (d, J=13.68Hz, 1H), 8.00 (d, J=13.68Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 70.64, 115.46, 119.19, 122.41, 127.87, 128.68, 129.15, 130.89, 131.78, 136.68, 137.77, 139.40, 159.69

1,2-Bis-benzyloxy-4-((E)-2-nitro-vinyl)-benzène 308e

Masse = 361,391

Formule brute = C₂₂H₁₉NO₄

A partir du 3,4-benzyloxy benzaldéhyde

Apparence : cristaux jaunes**m** = 3.389g**Rendement** = 99%**R_f** (AE/Hp 1:4) = 0.36**Masse** : 362 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 5.20 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.31-7.51 (m, 13H), 7.90 (d, J=13.4Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 71.32, 71.83, 114.58, 114.76, 123.54, 125.22, 127.58, 127.70, 128.57, 129.09, 135.72, 136.69, 136.94, 139.60, 149.54**Préparation du cérium supporté sur silice**

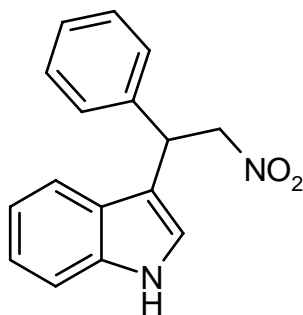
A un mélange solide de chlorure de cérium heptahydrate (10.0g, 26.84mmol, 1.0eq), d'iodure de sodium (4.030g, 26.84mmol, 1.0eq) et 30.6g de silice (pour chromatographie) on ajoute 200ml d'acétonitrile. La suspension est agitée sous argon pendant 16h puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est séché sous vide poussé (pompe à palette) pendant 3h jusqu'à obtention d'une fine poudre.

La poudre obtenue est légèrement jaune. Sa stabilité n'est pas vérifiée en réaction, cependant on observe une coloration de plus en plus foncée avec le temps en présence ou en absence d'oxygène quelle que soit la température de stockage (0°C ou ta).

Protocole général addition de l'indole sur un aryl nitrostyrène

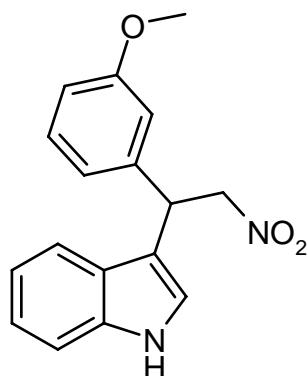
A un mélange solide d'indole **301** (1.0g, 7.60mmol, 1.0eq), de phényl-nitrostyrène (1.133g, 7.60mmol, 1.0eq) et de cérium supporté (4.0g) on ajoute 45ml d'acétonitrile anhydre ainsi que 2 spatules de silice (afin d'obtenir une poudre après évaporation du solvant). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le solvant est concentré sous vide. La poudre obtenue est agitée à température ambiante pendant 8h.

Puis on ajoute 100ml d'éther diéthylique et on filtre la suspension sur un cake de célite. Le cake est lavé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est concentrée sous vide, puis le résidu est chromatographié dans un mélange AE/He 1:4 → 1:3.

3-(2-Nitro-1-phényl-éthyl)-1H-indole 309a

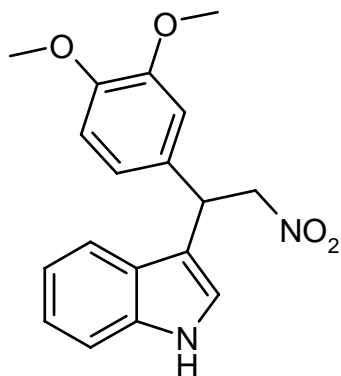
Masse = 266,295

Formule brute = C₁₆H₁₄N₂O₂**Apparence :** solide amorphe rose**m** = 1.806g**Rendement** = 89%**R_f** (AE/He 1:2) = 0.45**Masse :** 267 (M+H), 289 (M+Na), 305 (M+K)**RMN ¹H CDCl₃ :** δ 4.90-5.31 (m, 3H), 7.00-7.55 (m, 10H), 8.14 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 41.94, 79.94, 111.79, 114.91, 119.41, 120.43, 122.07, 123.17, 126.59, 128.04, 128.24, 129.38, 136.97, 139.65

3-[1-(3-Méthoxy-phényl)-2-nitro-éthyl]-1H-indole 309b

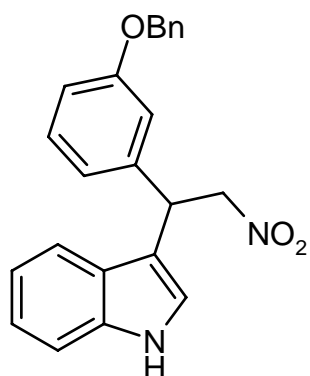
Masse = 296,321

Formule brute = C₁₇H₁₆N₂O₃**Chromatographie** : AE/Hp 1:3 → 1:2**Apparence** : solide amorphe orange**m** = 1.761g**Rendement** = 78%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.39**Masse** : 297 (M+H), 319 (M+Na), 335 (M+K)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.81 (s, 3H), 4.90-5.31 (m, 3H), 6.75-7.55 (m, 9H), 8.14 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 41.92, 55.60, 79.85, 111.76, 112.92, 114.41, 114.73, 119.29, 120.37, 121.97, 123.09, 126.51, 130.31, 136.87, 141.21, 160.33

3-[1-(3,4-Diméthoxy-phényl)-2-nitro-éthyl]-1H-indole 309c

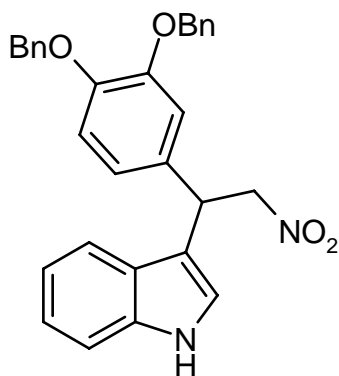
Masse = 296,321

Formule brute = C₁₇H₁₆N₂O₃**Chromatographie** : AE/Hp 1:2 → 1:1**Apparence** : mousse orange**m** = 2.012g**Rendement** = 81%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.20**Masse** : 349 (M+Na), 365 (M+K)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.70-5.25 (m, 3H), 6.65-7.55 (m, 8H), 8.23 (sl, 1H)

3-[1-(3-Benzyloxy-phényl)-2-nitro-éthyl]-1H-indole 309d

Masse = 372,417

Formule brute = C₂₃H₂₀N₂O₃**Chromatographie** : AE/Hp 1:3**Apparence** : mousse orange clair → dégradation en huile rouge**m** = 1.932g**Rendement** = 68%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.45**Masse** : 373 (M+H), 395 (M+Na), 411 (M+K)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 4.87-5.27 (m, 5H), 6.85-7.55 (m, 14H), 8.19 (sl, 1H)

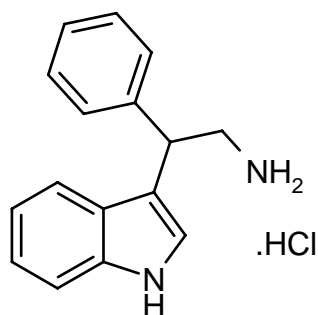
3-[1-(3,4-Bis-benzyloxy-phényl)-2-nitro-éthyl]-1H-indole 309e

Masse = 478,539

Formule brute = C₃₀H₂₆N₂O₄**Chromatographie** : AE/ Hp 1:3**Apparence** : mousse orange clair**m** = 3.067g**Rendement** = 84%**R_f** (AE/ Hp 1:2) = 0.39**RMN ¹H CDCl₃** : δ 4.83 (dd, J=8.67Hz, J=12.42Hz, 1H), 4.99 (dd, J=7.53Hz, J=12.42Hz, 1H), 5.05-5.20 (m, 5H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.08 (t, J=7.14Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.92Hz, 1H), 7.25-7.55 (m, 13H), 8.12 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 40.47, 70.47, 70.68, 79.07, 111.06, 112.70, 114.26, 114.59, 117.93, 118.59, 120.14, 121.29, 125.39, 126.67, 126.89, 127.17, 127.76, 127.78, 132.21, 136.09, 136.36, 136.48, 147.59, 148.07

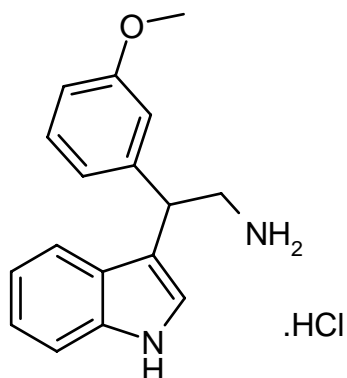
Réduction du nitro aliphatique – protocole 1 :

A une solution du nitro **309a** (500mg, 1.877mmol, 1.0eq) dans 25ml d'éthanol absolu on ajoute environ 3g de Nickel de Raney mouillé (eau). Sous agitation, on fait buller dans le mélange réactionnel sous agitation constante de l'hydrogène. Après 3h de réaction à température ambiante le mélange est filtré sur un cake de célite. Le cake est lavé avec de l'éthanol. La solution est concentrée sous vide puis le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 80:20. Le chlorhydrate est formé par ajout de HCl en solution dans l'éther à une solution de l'amine dans l'éther.

2-(1H-Indol-3-yl)-2-phényl-éthylamine 310a

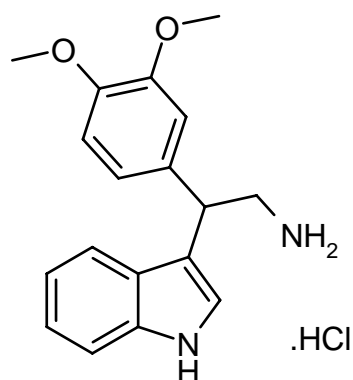
Masse = 236,312

Formule brute = C₁₆H₁₆N₂**Apparence :** solide beige clair**m** = 241mg**Rendement** = 47%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.30**Masse :** 237 (M+H)**RMN ¹H DMSO :** δ 3.30-3.70 (m, 2H), 4.62 (t, J=Hz, 1H), 6.80-7.60 (m, 10H), 8.19 (sl, 2H), 11.20 (sl, 1H)

2-(1H-Indol-3-yl)-2-(3-méthoxy-phényl)-éthylamine 310b

Masse = 266,338

Formule brute = C₁₇H₁₈N₂O**Chromatographie** : DCM/MeOH 80:20**Apparence** : poudre blanche**m** = 186mg**Rendement** = 61%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.29**Masse** : 267 (M+H)**RMN ¹H MeOD** : δ 3.97 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.88 (sl, 2H), 5.35 (t, J=7.94Hz, 1H), 7.50-8.30 (m, 9H), 8.86 (sl, 2H), 11.94 (sl, 1H)**RMN ¹³C MeOD** : δ 45.97, 51.64, 58.06, 114.61, 114.95, 116.84, 117.02, 121.48, 121.60, 123.23, 124.34, 125.67, 129.32, 132.69, 139.47, 146.24, 162.47

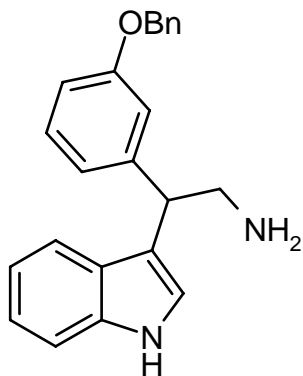
2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-2-(1H-indol-3-yl)-éthylamine 310c

Masse = 296,364

Formule brute = C₁₈H₂₀N₂O₂**Chromatographie** : DCM/MeOH 85:15**Apparence** : poudre blanche**m** = 151mg**Rendement** = 59%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.23**R_f** (DCM/MeOH 8:2) = 0.52**Masse** : 297 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 3.32-3.48 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.57 (7.5Hz, 1H), 6.84-6.96 (m, 2H), 6.98-7.11 (m, 2H), 7.28-7.51 (m, 3H), 8.20 (sl, 3H), 11.19 (s, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 27.59, 45.22, 57.61, 113.61, 113.98, 116.35, 120.49, 120.61, 122.08, 123.25, 124.55, 128.37, 136.01, 138.50, 149.74, 150.84

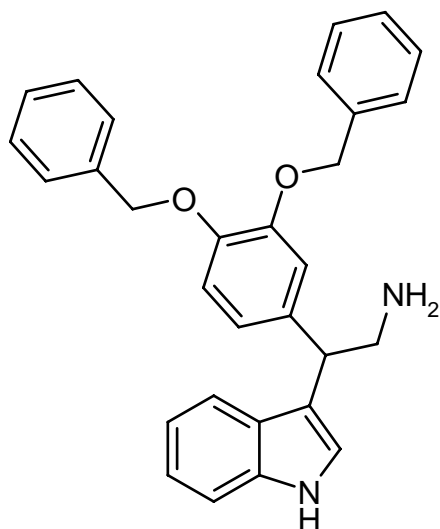
Réduction du nitro aliphatique – protocole 2:

1. De l'hydrazine hydrate (0.2 mmoles) est neutralisée à 0°C en présence d'acide formique (0.2mmoles). La solution est laissée sous agitation pendant 30 minutes.
2. A une solution du dérivé nitro (250mg, 0.671mmol, 1.0eq) dans 12ml de méthanol anhydre, on ajoute la poudre de zinc (250mg, < 99mesh) (une oxydation fait rapidement chuter le rendement de la réaction). Sous atmosphère d'argon et sous agitation constante, on ajoute la solution d'hydrazine/acide formique (4ml) goutte à goutte. Le mélange est ensuite porté à 80°C pendant 10 minutes puis à 100°C pendant 20 minutes par micro-ondes. Le mélange est alors concentré sous vide puis le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure après filtration des insolubles. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 9:1 → 8:2.

2-(3-Benzyloxy-phényl)-2-(1H-indol-3-yl)-éthylamine 310d

Masse = 342,434

Formule brute = C₂₃H₂₂N₂O**Apparence :** mousse blanche**m** = 132mg**Rendement** = 57%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.28**Masse :** 343 (M+H)**RMN ¹H DMSO :** δ 3.19 (dd, J=7.72Hz, J=12.42Hz, 1H), 3.30 (dd, J=7.33Hz, J=12.42Hz, 1H), 4.21 (t, J=7.40Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.75-7.10 (m, 3H), 7.18 (t, J=7.92Hz, 1H), 7.25-7.60 (m, 10H), 10.95 (sl, 1H)

2-(3,4-Bis-benzyloxy-phényl)-2-(1H-indol-3-yl)-éthylamine 310e

Masse = 448,556

Formule brute = C₃₀H₂₈N₂O₂**Chromatographie** : DCM/MeOH 9:1 → 8:2**Apparence** : mousse beige**m** = 257mg**Rendement** = 55%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.28**Masse** : 449.27 (M+H)

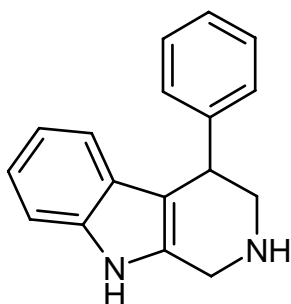
RMN ¹H CDCl₃ : δ 3.65-3.85 (ddd, J=7.82Hz, J=13.44Hz, J=5.62Hz, 1H), 4.10 (ddd, J=6.72Hz, J=13.44Hz, J=6.84Hz, 1H), 4.33 (t, J=7.46Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.51 (sl, 1H), 6.75-7.00 (m, 4H), 7.06 (dt, J=1.00Hz, J=6.84Hz, 1H), 7.21 (dt, J=1.22Hz, J=7.46Hz, 1H), 7.28-7.52 (m, 12H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (sl, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 42.49, 42.98, 71.70 (d), 111.66, 115.48, 115.93, 116.77, 119.77, 119.95, 121.40, 121.93, 122.67, 127.05, 127.74, 127.89, 128.23, 128.86, 128.89, 135.42, 136.93, 137.59, 137.68, 148.34, 148.99, 161.60

Protocole général de cyclisation par réaction de Pictet-Spengler

A une solution de 3-phényl tryptamine chlorhydrate (137mg, 0.502mmol, 1.0eq) dans 5ml de méthanol, on ajoute le formaldéhyde (45 μ l, 0.603mmol, 1.2eq, 37%). Le mélange est laissé sous agitation constante pendant 16h à température ambiante. Puis le solvant est concentré sous vide et on réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle, d'eau distillée, de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

On récupère alors une poudre blanche.

4-Phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-béta-carboline 313a

Masse = 248,322

Formule brute = C₁₇H₁₆N₂

m = 133mg

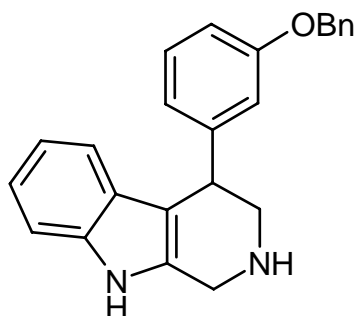
Rendement = 99%

R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.27 (orange / Ninhydrine)

Masse : 249.17 (M+H)

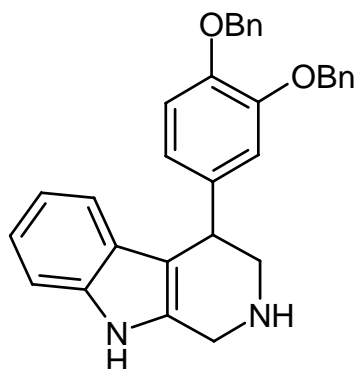
RMN ¹H MeOD : δ 3.59 (dd, J=7.34Hz, J=12.46Hz, 1H), 4.12 (dd, J=5.12Hz, J=12.46Hz, 1H), 4.81 (d, J=6.11Hz, 2H), 4.94 (t, J=6.11Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.95-8.15 (m, 6H), 11.69 (sl, 1H)

RMN ¹³C MeOD : δ 32.10, 45.52, 55.87, 112.28, 113.98, 121.16, 121.22, 123.23, 129.16, 129.56, 131.18, 137.96, 138.83, 147.19

4-(3-Benzyloxy-phényl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-béta-carboline 313b

Masse = 354,444

Formule brute = C₂₄H₂₂N₂O**Apparence** : solide jaune pâle**Chromatographie** : DCM/MeOH 95:5 → 90:10**m** = 79mg**Rendement** = 60%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.46 (orange / Ninhydrine)**Masse** : 461 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.82 (dd, J=7.10Hz, J=12.46Hz, 1H), 3.31 (dd, J=4.64Hz, J=12.46Hz, 1H), 4.00 (d, J=6.60Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.17Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.66-6.88 (m, 5H), 6.94 (t, J=6.47Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.18Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 6H), 10.78 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃ + MeOD** : δ 49.43, 53.27, 58.20, 69.54, 111.67, 112.87, 113.32, 115.65, 119.01, 119.12, 121.15, 125.80, 128.02, 128.66, 129.88, 136.53, 137.27, 143.13, 154.72, 158.87

4-(3,4-Bis-benzyloxy-phényl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-bétab-carboline 313c

Masse = 460,566

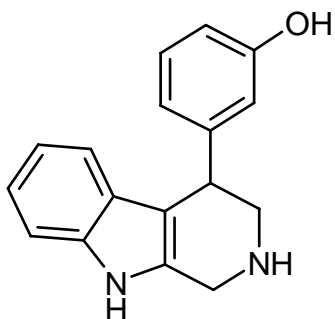
Formule brute = C₃₁H₂₈N₂O₂**Apparence** : solide jaune pâle**Chromatographie** : DCM/MeOH 95:5 → 90:10**m** = 214mg**Rendement** = 77%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.53 (orange / Ninhydrine)**Masse** : 461 (M+H)

RMN ¹H CDCl₃ + MeOD : δ 2.95 (dd, J=6.86Hz, J=12.72Hz, 1H), 3.36 (dd, J=5.36Hz, J=12.72Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.98Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.66 (d, J=8.54Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.54Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.18 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 11H), 8.47 (sl, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ + MeOD : δ 27.51, 36.90, 40.01, 49.87, 69.34 (d), 107.29, 108.82, 113.09, 113.53, 116.84, 116.88, 119.21, 124.35, 125.31, 125.39, 125.61, 125.65, 126.19, 126.27, 129.79, 133.97, 134.14, 135.02, 135.12, 145.61, 146.57

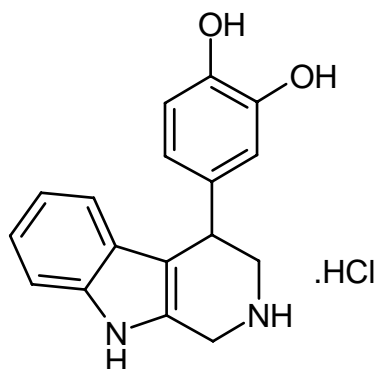
Protocole général d'hydrogénation des THBC : exemple de la synthèse de 314b

A une solution de 4-(3,4-dibenzyloxyphényl) THBC **313c** (200mg, 0.435mmol, 1.0eq) dans un mélange équivolume de 20ml d'éthanol et d'acétate d'éthyle on ajoute, sous atmosphère d'argon, le palladium sur charbon (50mg). Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène (60psi) pendant 48h. La suspension est ensuite filtrée sur célite puis la solution est concentrée sous vide. Par trituration dans l'éther on obtient une poudre grise.

3-(2,3,4,9-Tétrahydro-1H-beta-carbolin-4-yl)-phénol 314a

Masse = 264,322

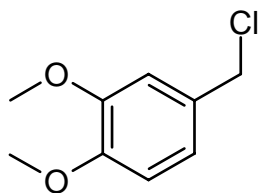
Formule brute = C₁₇H₁₆N₂O**Apparence** : huile incolore**m** = 10mg**Rendement** = 27%**R_f** (DCM/MeOH 8:2) = 0.28**Masse** : 265 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.66-2.95 (m, 2H), 3.23-3.43 (m, 2H), 3.96-4.15 (m, 3H), 6.52-6.79 (m, 5H), 6.94 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.20 (sl, 1H), 10.90 (s, 1H)**RMN ¹³C DMSO** : Dégradation dans le DMSO en quelques heures

4-(2,3,4,9-Tétrahydro-1H-beta-carbolin-4-yl)-benzène-1,2-diol 314b

Masse = 280,321

Masse exacte = 280,121178

Formule brute = C₁₇H₁₆N₂O₂**m** = 149mg**Rendement** = 99%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.24**Masse exacte** : Observée → 281.1282 (M+H)Théorique → 281.1285 err.: 0.85ppm ; δ :0.11**RMN ¹H DMSO** : δ 2.87 (sl, 1H), 3.64 (sl, 1H), 4.26-4.61 (m, 3H), 6.53-6.64 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 2H), 6.80 (t, J=7.82Hz, 1H), 7.02 (t, J=6.90Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.82Hz, 1H), 8.72 (sl, 2H, OH), 11.13 (sl, 1H, NH indole)**RMN ¹³C DMSO** : δ 42.12, 46.00 (sous DMSO), 54.60, 114.54 116.79 120.83 121.13 124.31 124.71 126.85 131.01 132.84 136.57 141.88 150.03 150.84

4-Chlorométhyl-1,2-diméthoxy-benzène 318

Masse = 186,635

Formule brute = C₉H₁₁ClO₂

A une solution de l'alcool benzylique (1.00g, 5.946mmol, 1.0eq) dans le toluène, on ajoute le chlorure de thionyle (486 μ l, 6.659mmol, 1.0eq) goutte à goutte sur 1 minute et sous vive agitation. Après 30 minutes à température ambiante, la solution est concentrée sous vide et co-distillée une fois en présence de toluène (afin d'éliminer le maximum de chlorure de thionyle). Le résidu est trituré en présence d'un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole à -78°C . Le précipité est filtré et lavé avec du n-pentane.

On obtient une poudre blanche.

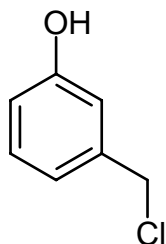
m = 924mg

Rendement = 83%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.72

RMN ¹H CDCl₃ : δ 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.84 (d, J=7.92Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.92Hz, 1H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 44.70, 53.90, 53.95, 108.99, 109.71, 119.16, 128.01, 147.13, 147.23

3-Chlorométhyl-phénol 320

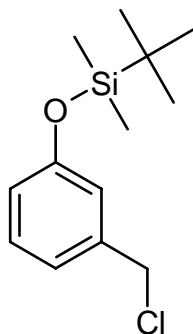
Masse = 142,583

Formule brute = C7H7ClO

1. A une solution à 0°C de 3-Hydroxy-benzaldéhyde **321** (1.50g, 12.28mmol, 1.0eq) dans 30ml de méthanol distillé, on ajoute le borohydrure de sodium (465mg, 12.28mmol, 1.0eq) par portions. La solution est maintenue sous agitation constante et laissée réchauffée à température ambiante. La solution est ensuite concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchées sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

2. Les cristaux blancs obtenus sont dissout dans 30ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution est agitée à température ambiante pendant 4h. Puis on ajoute de la glace jusqu'à précipitation du produit. On réalise ensuite une extraction en présence d'éther diéthylique et de saumure. La phase organique est séchées sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Enfin le brut est chromatographié dans le dichlorométhane. On obtient un solide blanc.

m = 987mg**Rendement** = 56%**R_f** (DCM) = 0.47**RMN ¹H CDCl₃** : δ 5.04 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.06Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 65.48, 114.20, 115.07, 119.52, 130.27, 156.32

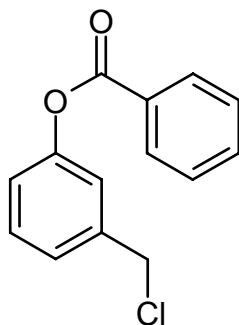
Tert-butyl(3-chlorométhyl-phénoxy)-diméthyl-silane 322a

Masse = 256,843

Formule brute = C₁₃H₂₁ClOSi

A une solution du chlorure de benzyle **320** (954mg, 6.69mmol, 1.0eq) dans 30ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute à 0°C et sous atmosphère d'argon une quantité catalytique de DMAP (5mg), de la triéthylamine (979µl, 7.025mmol, 1.05eq) et enfin le chlorure de tert-butyl diméthylsilane (1.092g, 6.757mmol, 1.01eq) par portions. La solution est lentement portée à température ambiante. Après 2h de réaction, on ajoute 0.1eq de TBSCl supplémentaire. Après 3h de réaction, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchées sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:3. On obtient une huile incolore.

m = 1.366g**Rendement** = 79%**R_f** (AE/Hp 1:2) = 0.85**RMN ¹H CDCl₃** : δ 0.63 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 4.95 (s, 2H), 7.21 (dt, J=1.24Hz, J=7.58Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.58Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.58Hz, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ -4.0, 18.61, 26.08, 46.47, 120.47, 120.71, 121.84, 130.07, 139.30, 156.30

Ester Benzoïque 3-chlorométhyl-phényl 322b

Masse = 246,689

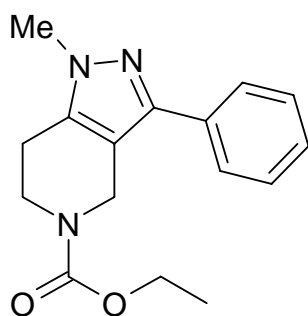
Formule brute = C₁₄H₁₁ClO₂

A une solution du chlorure de benzyle **320** (1.0g, 7.018mmol, 1.0eq) dans 25ml de THF anhydre, on ajoute la triéthylamine (1.173ml, 8.416mmol, 1.2eq) puis, à 0°C et sous atmosphère d'argon, le chlorure de benzoyle (813µl, 7.013mmol, 1.0eq). La solution est portée lentement à température ambiante. Après 4h de réaction, la solution est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchées sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:4. On obtient une poudre blanche.

m = 1.18g**Rendement** = 65%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.90**RMN ¹H CDCl₃** : δ 4.63 (s, 2H), 7.17-7.36 (m, 3H), 7.45 (t, J=7.89Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.89Hz, 2H), 7.65 (td, J=7.92Hz, J=1.14Hz, 1H), 8.23 (dd, J=7.71Hz, J=1.14Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 45.93, 122.18, 122.31, 126.37, 129.02, 129.75, 130.20, 130.60, 134.12, 139.49, 151.49, 165.46

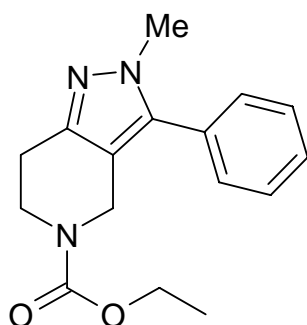
Protocole de méthylation du pyrazole

Le THP pyrazole **69** (50mg, 0.184mmol, 1.0eq) est dissoute dans 1mL de THF anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute l'hydrure de sodium (11mg, 0.276mmol, 1.5eq). Après 30min à 0°C, on ajoute l'iodure de méthyle (11.6µL, 0.186mmol, 1.01eq, d=2.28). On laisse agiter à température ambiante pendant 16h. La réaction est quenchée avec de la saumure. On ajoute de l'acétate d'éthyle. Cette phase organique est extraite avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Enfin la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié (DCM/MeOH 99:1→98:2) et on obtient deux solides : un solide jaune pâle (a) et un solide incolore (b).

1-Méthyl-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester
323a

Masse = 285,341

Formule brute = C₁₆H₁₉N₃O₂**m** = 27mg**Rendement** = 51%**R_f** (DCM/MeOH 98:2) = 0.62**Masse** : 286.2 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.76 (t, J=5.86Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.86Hz, 2H ;s, 3H), 4.21 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.68 (d, J=7.08Hz, 2H)

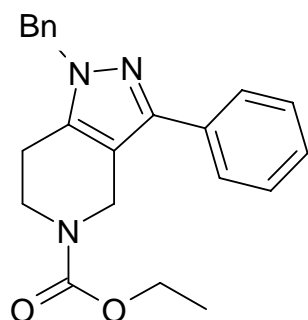
2-Méthyl-3-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester
324a

Masse = 285,341

Formule brute = C₁₆H₁₉N₃O₂**m** = 14mg**Rendement** = 27%**R_f** (DCM/MeOH 98:2) = 0.43**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.33 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.84 (t, J=5.86Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.86Hz, 2H ;s, 3H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.34-7.55 (m, 5H)***Protocole de benzylation du pyrazole***

Le THP pyrazole **69** (50mg, 0.184mmol, 1.0eq) est dissoute dans 1mL de THF anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute l'hydrure de sodium (11mg, 0.276mmol, 1.5eq). Après 30min à 0°C, on ajoute le chlorure de benzyle (24.1 μ L, 0.202mmol, 1.1eq, d=1.438). On laisse agiter à température ambiante pendant 16h. La réaction est quenchée avec de la saumure. On réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec de la saumure et une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié (AE/Hp 1:2) et on obtient un solide cristallin jaune pâle (a) et une huile incolore (b).

1-Benzyl-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 323b



Masse = 361,437

Formule brute = C₂₂H₂₃N₃O₂

m = 47mg

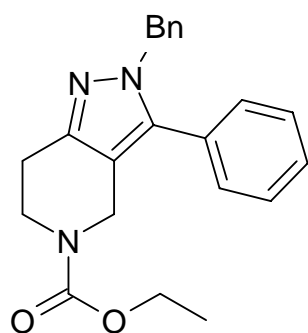
Rendement = 70%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.44

Masse : 362.2 (M+H)

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.30 (CH₃CH₂, t, J=7.1Hz, 3H), 2.64 (CH₂-CH₂, t, J=5.86Hz, 2H), 3.78 (CH₂-CH₂, t, J=5.86Hz, 2H ;s, 3H), 4.20 (CH₃CH₂, q, J=7.1Hz, 2H), 4.74 (CH₂, s, 2H), 5.34 (CH₂Ph, s, 2H), 7.15-7.55 (ArH, m, 9H), 7.68-7.79 (ArH, m, 2H)

2-Benzyl-3-phényl-2,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 324b



Masse = 361,437

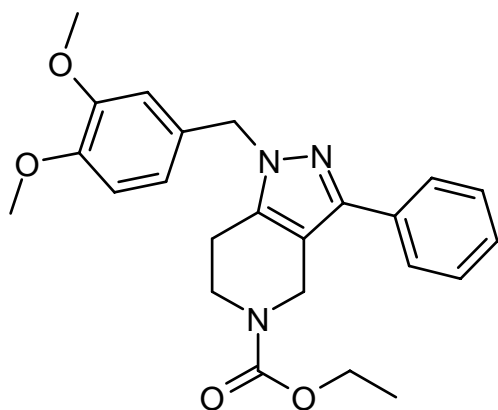
Formule brute = C₂₂H₂₃N₃O₂

m = 20mg

Rendement = 14%

R_f (AE/Hp 1:1) = 0.14

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.30 (CH₃CH₂, t, J=7.1Hz, 3H), 2.88 (CH₂-CH₂, t, J=5.86Hz, 2H), 3.84 (CH₂-CH₂, t, J=5.86Hz, 2H ;s, 3H), 4.20 (CH₃CH₂, q, J=7.1Hz, 2H), 4.50 (CH₂, s, 2H), 5.29 (CH₂Ph, s, 2H), 7.02-7.14 (ArH, m, 2H), 7.23-7.38 (ArH, m, 7H), 7.39-7.53 (ArH, m, 2H)

1-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 323c

Masse = 421,489

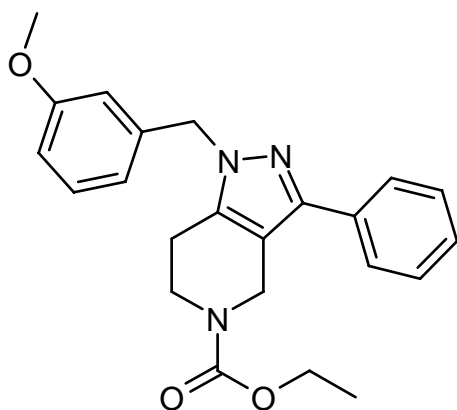
Formule brute = C₂₄H₂₇N₃O₄

La pyrazolopiperidine **69** (300mg, 1.106 mmol, 1.0eq) est dissoute dans 1mL de THF anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute l'hydrure de sodium (66.5mg, 1.658mmol, 1.5eq, 60%). Après 30min à 0°C, on ajoute le chlorure de diméthoxy-benzyle (216.7mg, 1.161mmol, 1.05eq). On laisse agiter à température ambiante pendant 16h. La réaction est quenchée avec de l'eau distillée. La suspension est concentrée sous vide. Puis on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec de la saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/HP 1:1 (2X) et on obtient une huile orange.

m = 238mg**Rendement** = 51%**R_f** (AE/HP 1:1) = 0.48**Masse** : 422.3

RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.29 (t, J=7.08Hz, 3H), 2.64 (t, J=5.64Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.64Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, J=7.08Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.69-6.89 (m, 3H), 7.27-7.52 (m, 3H), 7.66-7.77 (m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 12.84, 23.74, 38.68, 39.84, 51.24, 54.05, 59.78, 108.64, 109.26, 109.89, 117.68, 124.57, 125.60, 126.81, 127.16, 131.81, 135.95, 144.23, 146.84, 147.38, 153.89

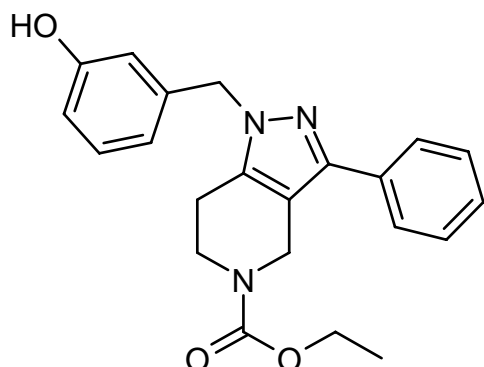
1-(3-Méthoxy-benzyl)-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 323d

Masse = 421,489

Formule brute = C₂₄H₂₇N₃O₄

La pyrazolopiperidine **69** (300mg, 1.106 mmol, 1.0eq) est dissoute dans 1mL de THF anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, on ajoute l'hydrure de sodium (66.5mg, 1.658mmol, 1.5eq, 60%). Après 30min à 0°C, on ajoute le chlorure de diméthoxy-benzyle (216.7mg, 1.161mmol, 1.05eq). On laisse agiter à température ambiante pendant 16h. La réaction est quenchée avec de l'eau distillée. La suspension est concentrée sous vide. Puis on réalise une extraction dans l'acétate d'éthyle avec de la saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1 (2X) et on obtient une huile orange.

m = 109mg**Rendement** = 75%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.55**Masse** : 392.2 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.62 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.72-3.81 (m, 5H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.71-6.87 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.70 (d, J=7.3Hz, 2H)

1-(3-Hydroxy-benzyl)-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 323f

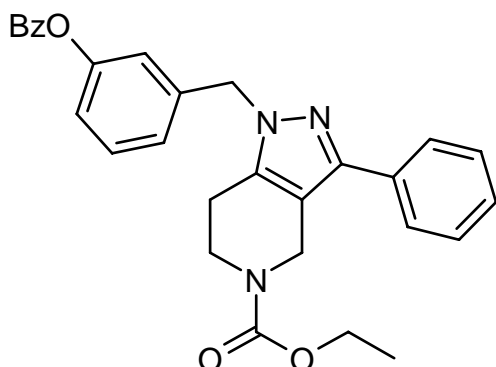
Masse = 377,436

Formule brute = C₂₂H₂₃N₃O₃

A une solution du pyrazole **69** (100mg, 0.3686mmol, 1.0eq) dans 12ml d'acétonitrile anhydre, on ajoute l'hydrure de sodium (18mg, 0.442mmol, 1.2eq, 60%) par portions. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 30 minutes puis est refroidi à température ambiante. On ajoute alors goutte à goutte le dérivé silylé du chlorure de benzyle **322a** (96mg, 0.372mmol, 1.01eq) dissout dans 2ml d'acétonitrile. Après 3h de réaction à 50°C, on ajoute deux fois 0.5eq de chlorure de benzyle et 0.5eq d'hydrure de sodium supplémentaire. La solution concentrée sous vide puis on réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle, de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/HP 1:4 et on obtient une huile incolore.

m = 71mg**Rendement** = 50%**R_f** (AE/HP 1:1) = 0.80**Masse** : 378.3 (M+H)

RMN ¹H CDCl₃ + ε MeOD: δ 1.19 (t, J=7.17Hz, 3H), 2.58 (sl, 2H), 3.67 (t, J=5.64Hz, 2H), 4.08 (q, J=7.17Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.51-6.75 (m, 3H), 7.08 (t, J=8.28Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.28Hz, 2H)

1-(3-Benzoyloxy-benzyl)-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylique éthyl ester 323e

Masse = 481,542

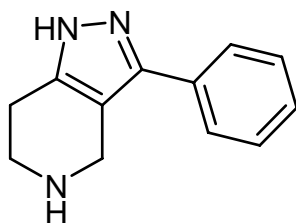
Formule brute = C₂₉H₂₇N₃O₄

A une solution du pyrazole **69** (100mg, 0.368mmol, 1.0eq) dans 20ml de DMF anhydre, on ajoute sous atmosphère d'argon l'hydrure de sodium (18mg, 0.442mmol, 1.2eq) par portions. Le mélange est chauffé à 50°C pendant 30 minutes puis est refroidi à température ambiante. On ajoute alors le dérivé benzoyle du chlorure de benzyle **322b** (91mg, 0.368mmol, 1.0eq) par portions. Après 3h de réaction à 50°C, on ajoute 0.2eq de chlorure de benzyle supplémentaire. La solution est diluée goutte à goutte dans 160ml d'eau distillée puis on réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle, de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, puis filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:2 et on obtient une mousse blanche.

m = 137mg**Rendement** = 77%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.54**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.27 (t, J=6.78Hz, 3H), 2.65 (sl, 2H), 3.76 (sl, 2H), 4.18 (q, J=6.78Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.00-7.58 (m, 9H), 7.60-7.77 (m, 3H), 8.15-8.27 (m, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 15.12 22.53 40.92 42.11 53.12 62.06 112.27 120.78 121.66 124.89 126.88 127.93 128.99 129.08 130.34 130.59 133.93 134.07 138.76 139.07 151.56 151.68 156.15 165.44

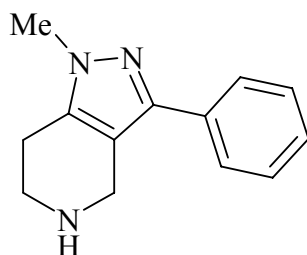
Protocole général d'hydrolyse du carbamate des dérivés de THP pyrazole

Le THP pyrazole **69** (50mg, 0.184mmol, 1.0eq) est dissoute dans 2mL de méthanol. A la solution est ajoutée de l'hydroxyde de sodium (2 pastilles). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 16h, puis est concentré sous vide. Le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau distillée. On réalise une extraction avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée sous vide. E

3-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 325a

Masse = 199,252

Formule brute = C₁₂H₁₃N₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 9:1 → 8:2**m** = 32mg**Rendement** : 89%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) : 0.16**RMN ¹H DMSO** : δ 2.86 (CH₂CH₂, t, J=5.61Hz, 2H), 3.27 (CH₂CH₂, t, J=5.61Hz, 2H), 4.19 (CH₂, s, 2H), 7.25-7.34 (ArH, m, 1H), 7.35-7.45 (ArH, m, 2H), 7.48-7.57 (ArH, m, 2H)

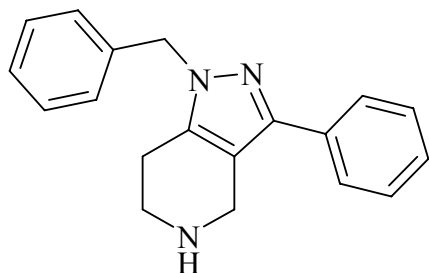
1-Méthyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 325b

Masse = 213,278

Formule brute = C₁₃H₁₅N₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 9:1 → 8:2**m** = 43mg**Rendement** : 90%**R_f** (DCM/MeOH/NEt₃ 9:1:0.1) : 0.59 (jaune à la Ninhydrine)

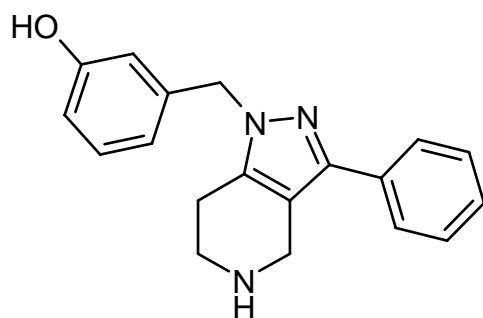
RMN ¹H CDCl₃ : δ 2.09 (NH, s, 1H), 2.63 (CH₂CH₂, t, J=6.03Hz, 2H), 3.15 (CH₂CH₂, t, J=6.03Hz, 2H), 3.78 (CH₃, s, 3H), 4.05 (CH₂, s, 2H), 7.21-7.32 (ArH, m, 2H), 7.24-7.34 (ArH, m, 1H), 7.35-7.46 (ArH, m, 2H), 7.59-7.69 (ArH, m, 2H)

RMN ¹³C CDCl₃ : δ 23.38, 35.85, 42.98, 43.54, 113.50, 126.70, 127.54, 128.96, 134.44, 138.51, 146.41

1-Benzyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 325c

Masse = 289,374

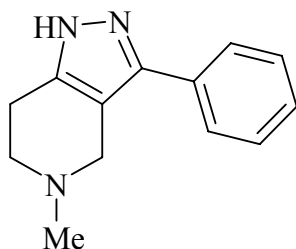
Formule brute = C₁₉H₁₉N₃**Apparence :** huile incolore**Chromatographie :** DCM/MeOH 9:1**m =** 36mg**Rendement :** 90%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) : 0.37 (jaune à la Ninhydrine)**RMN ¹H CDCl₃ :** δ 2.68 (NH, s, 1H), 2.63 (CH₂CH₂, s, 2H), 3.20 (CH₂CH₂, s, 2H), 4.17 (CH₂, s, 2H), 5.40 (PhCH₂, s, 2H), 7.21-7.32 (ArH, m, 2H), 7.32-7.45 (ArH, m, 4H), 7.45-7.56 (ArH, m, 2H), 7.72-7.83 (ArH, m, 2H)

3-(3-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-ylméthyl)-phénol 325d

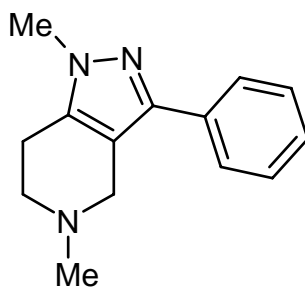
Masse = 305,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃O**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 95:5 → 9:1 → 8.5:1.5**m** = 38mg**Rendement** : 60%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) : 0.39 (jaune à la Ninhydrine)**RMN ¹H MeOD** : δ 2.71 (t, J=5.61Hz, 2H), 3.19 (t, J=5.61Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.50Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.86Hz, J=8.10Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.80Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.17Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.50Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.43Hz, 2H)**RMN ¹³C MeOD** : δ 22.19, 42.16, 42.56, 52.93, 112.42, 114.03, 115.20, 118.39, 126.99, 128.12, 129.06, 130.25, 133.51, 138.36, 138.51, 147.20, 157.91***Protocole général de méthylation de l'azote de la pipéridine des dérivés de THP pyrazole***

A une solution de pyrazolopiperidine **325a** (40mg, 0.16mmol, 1.0eq) dans l'acide formique (1mL), on ajoute du formaldéhyde (50μL). Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 16h puis concentré sous vide. Le résidu est dissout dans du dichlorométhane, puis extrait avec de la saumure et une solution d'hydroxyde de sodium 1M. La phase organique est séchée avec du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié en utilisant comme éluant DCM/MeOH/NEt₃ 95: 5: 0.1. On obtient un solide blanc.

5-Méthyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 326a

Masse = 213,278

Formule brute = C₁₃H₁₅N₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 95:5 → 9:1 → 8.5:1.5**m** = 26mg**Rendement** : 76%**R_f** (DCM/MeOH/NEt₃ 95: 5: 0.1) : 0.32**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.56 (CH₃, s, 3H), 2.83 (CH₂CH₂, m, 4H), 3.70 (CH₂, s, 2H), 7.29-7.47 (ArH, m, 3H), 7.50-7.58 (ArH, m, 2H)**1,5-Diméthyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 326b**

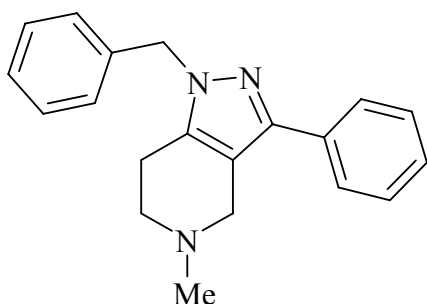
Masse = 227,305

Formule brute = C₁₄H₁₇N₃**Apparence** : huile incolore**Chromatographie** : DCM/MeOH 95:5**m** = 44mg**Rendement** : 96%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) : 0.32

RMN ^1H CDCl_3 : δ 2.57 (s, 3H), 2.80 (t, $J=5.67\text{Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J=5.67\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.30 (td, $J=1.50\text{Hz}$, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.40 (td, $J=1.50\text{Hz}$, $J=7.14\text{Hz}$, 2H), 7.62 (dt, $J=1.50\text{Hz}$, $J=7.35\text{Hz}$, 2H)

RMN ^{13}C CDCl_3 : δ 22.13, 36.13, 45.25, 51.66, 52.48, 112.04, 126.80, 127.64, 128.96, 134.22, 137.66, 167.45

1-Benzyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 326c



Masse = 303,401

Formule brute = $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$

Apparence : solide blanc

Chromatographie : DCM/MeOH 9:1

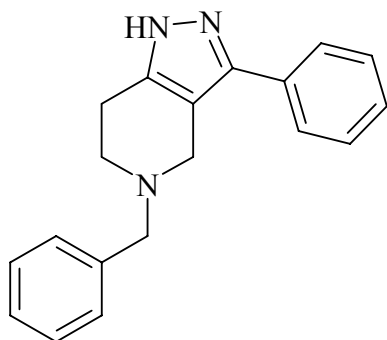
m = 37mg

Rendement : 98%

R_f (DCM/MeOH 9:1) : 0.32

RMN ^1H CDCl_3 : δ 2.64 (CH_3 , s, 3H), 2.76 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$, t, $J=5.86\text{Hz}$, 2H), 3.04 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$, t, $J=5.86\text{Hz}$, 2H), 3.98 (CH_2 , s, 2H), 5.31 (CH_2Ph , s, 2H), 7.15 (ArH, d, $J=7.54\text{Hz}$, 2H), 7.29 (ArH, d, $J=7.54\text{Hz}$, 2H), 7.33 (ArH, s, 1H), 7.35 (ArH, s, 1H), 7.42 (ArH, t, $J=7.54\text{Hz}$, 2H), 7.62 (ArH, d, $J=7.54\text{Hz}$, 2H)

RMN ^{13}C CDCl_3 : δ 20.65, 43.38, 50.57, 51.44, 53.72, 110.28, 126.99, 127.33, 128.09, 128.27, 129.12, 129.25, 133.62, 136.55, 136.75, 147.11

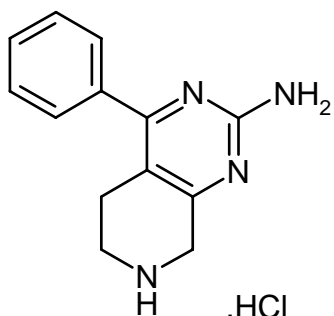
5-Benzyl-1-méthyl-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Masse = 289,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃

Le dérivé THP pyrazole **325a** (50mg, 0.251mmol, 1.0eq) est dissout dans 5mL de méthanol. A cette solution est ajouté du borohydrure de sodium (31.5mg, 0.502mmol, 2.0eq) par portions puis le benzaldéhyde (30.62μl, 0.301mmol, 1.2eq) dilué dans 1ml de méthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16h. Puis on ajoute 3ml d'une solution saturée de carbonate de potassium. La suspension est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Cy 1:1. On obtient un solide blanc.

m = 58mg**Rendement** : 80%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) : 0.73 (jaune à la Ninhydrine)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.77 (t, J=4.90Hz, 2H), 2.83 (t, J=4.90Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.26-7.48 (m, 8H), 7.49-7.58 (m, 2H), 9.40 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 23.27, 49.84, 50.85, 62.44, 112.31, 126.80, 127.61, 128.05, 128.78, 129.17, 129.39, 132.47, 138.83, 143.28, 143.65

4-Phényl-5,6,7,8-tétrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-ylamine 330a

Masse = 226,277

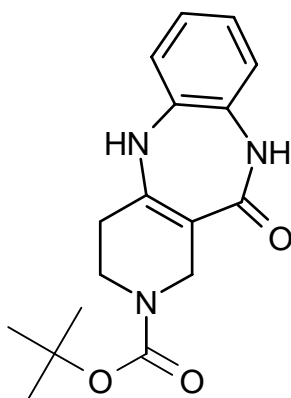
Formule brute = C₁₃H₁₄N₄

A une solution de N-boc 2-amino, 4-aryl THP pyrimidine **189a** (100mg, 0.306mmol, 1.0eq) dans 5ml de dichlorométhane, on ajoute 1ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 3h. La solution est concentrée sous vide. Puis on réalise une extraction en présence d'acétate d'éthyle, de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5 puis 9:1. Le produit est repris dans un mélange d'éther diéthylique/méthanol et on forme le chlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans le dioxane. On obtient une poudre brune.

m = 60mg**Rendement** : 75%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) :**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.87 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.26 (sl, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.59 (sl, 5H), 8.78 (sl, 3H), 10.31 (s, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 22.24, 41.12, 45.55, 113.32, 129.55, 129.59, 131.67, 134.05, 158.22, 162.79, 162.83

Protocole d'hydrogénation catalytique des THP benzodiazépinones

A une solution de N-benzyl THP benzodiazépinone **190a** (500mg, 1.637mmol, 1.0eq) dans 25ml d'un mélange 1 :1 d'éthanol/méthanol on ajoute le Boc₂O (392mg, 1.801mmol, 1.1eq) puis le palladium sur charbon (50mg). Le PARR est placé sous atmosphère d'argon (30psi) pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un cake de célite et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 97:3. On obtient un solide beige.

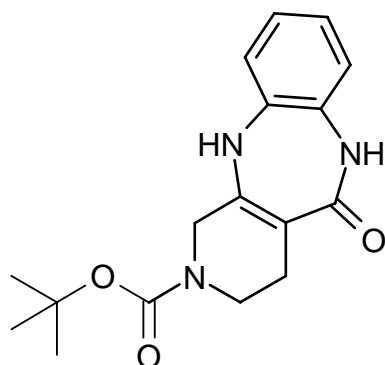
11-Oxo-1,3,4,5,10,11-héxahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester **331a**

Masse = 315,367

Formule brute = C₁₇H₂₁N₃O₃

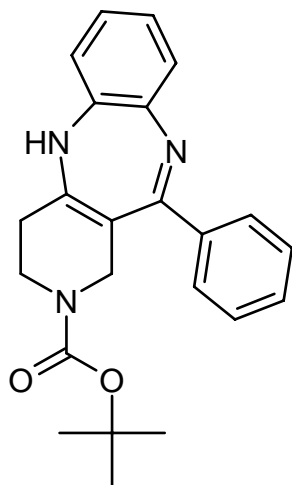
m = 373mg

Rendement : 72%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) : 0.31**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.50 (s, 9H), 2.59 (sl, 2H), 3.74 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.96-7.19 (m, 4H), 10.31 (s, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 27.50, 28.90, 40.20, 43.17, 80.58, 109.23, 110.38, 121.83, 122.45, 123.71, 128.63, 130.43, 131.34, 154.99, 155.18

5-Oxo-1,3,4,5,6,11-héxahydro-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester 331b

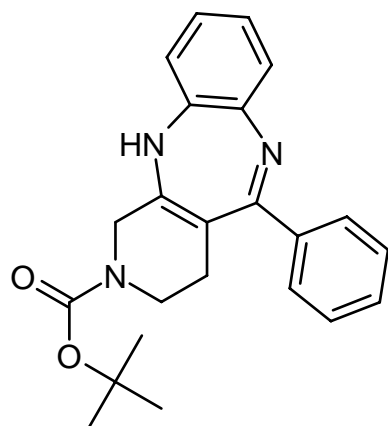
Masse = 315,367

Formule brute = C₁₇H₂₁N₃O₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 97:3**m** = 422mg**Rendement** : 54%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) : 0.36**RMN ¹H CDCl₃** : δ 1.70 (s, 9H), 2.64 (sl, 2H), 3.87 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.17-7.41 (m, 4H), 10.77 (sl, 1H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 25.00, 28.90, 39.75, 44.24, 80.61, 109.12, 110.43, 121.89 122.53 126.48 128.72 130.06 130.66 155.23

11-Phényl-1,3,4,5-tétrahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester 338a

Masse = 375,464

Formule brute = C₂₃H₂₅N₃O₂**Apparence :** solide blanc**Chromatographie :** AE/DCM 1:3**m =** 423mg**Rendement :** 87%**R_f** (DCM/MeOH 95:5) : 0.74**RMN ¹H CDCl₃ :** δ 1.51 (s, 9H), 2.25 (sl, 2H), 3.62 (t, J=5.31Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.29-7.43 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.83-7.96 (m, 3H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 28.83, 29.44, 43.42, 43.57, 80.81, 110.72, 120.11, 123.58, 123.89, 129.00, 129.15, 130.54, 136.35, 142.28, 155.51

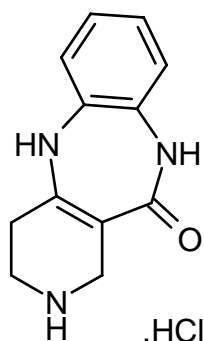
5-Phényl-1,3,4,11-tétrahydro-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester 338b

Masse = 375,464

Formule brute = C₂₃H₂₅N₃O₂**Apparence: mousse blanche****Chromatographie : AE/Hp 1:1 → AE****m** = 234mg**Rendement** : 86%**R_f** (AE/Hp 1:1) : 0.53**RMN ¹H CDCl₃ :** δ 1.34 (s, 9H), 2.49 (sl, 2H), 3.64 (t, J=5.31Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.28-7.55 (m, 6H), 7.80-8.03 (m, 3H)**RMN ¹³C CDCl₃ :** δ 25.07, 28.63, 39.95, 45.80, 80.70, 110.57, 120.29, 123.44, 123.79, 127.60, 129.08, 130.39, 136.80, 143.20, 154.76

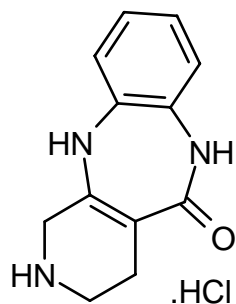
Protocole d'hydrolyse des THP benzodiazépinones

A une solution de N-boc THP benzodiazépinone 331a (300mg, 0.951mmol, 1.0eq) dans 18ml de méthanol, on ajoute 4.76ml d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique. La solution est laissée sous agitation pendant 6h à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur un cake de célite. Le filtrat est concentré sous vide puis le résidu est repris dans 50ml d'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence de saumure et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Une analyse ccm a montré que le produit est absent de la phase organique. On concentre la phase aqueuse sous vide et le résidu est chromatographié dans un mélange de DCM/MeOH 9:1. On forme ensuite le chlorhydrate en présence d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.

1,2,3,4,5,10-Hexahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazepin-11-one 333a

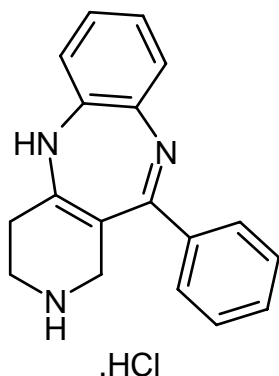
Masse =215,251

Formule brute = C₁₂H₁₃N₃O**m** = 70mg**Rendement** = 29%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.10**Masse** : 238.2 (M+Na)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.67 (sl, 2H), 3.35 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.96-7.19 (m, 4H), 8.12 (sl, 2H), 10.31 (s, 1H)

1,2,3,4,6,11-Hexahydro-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazepin-5-one 333b

Masse = 215,251

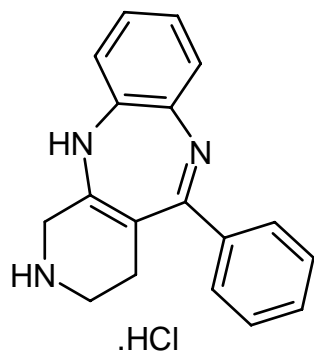
Formule brute = C₁₂H₁₃N₃O**Apparence** : solide beige**m** = 258mg**Rendement** = 99%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.10**Masse** : 216.1 (M+H)**RMN ¹H DMSO** : δ 2.69 (sl, 2H), 3.37 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.95-7.19 (m, 4H), 8.15 (sl, 2H), 10.27 (s, 1H)

11-Phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine 337a

Masse = 275,348

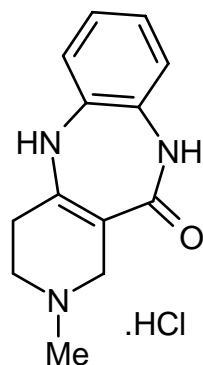
Formule brute = C₁₈H₁₇N₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : DCM/MeOH 9:1**m** = 86mg**Rendement** = 86%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.25**RMN ¹H DMSO** : δ 2.62 (s, 2H), 3.40 (sl, 2H), 3.89 (sl, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.42-7.78 (m, 5H), 7.85-8.25 (m, 4H), 9.97 (sl, 2H)**RMN ¹³C DMSO** : δ 29.31, 43.85, 44.57, (92), 112.88, 116.75, 125.38, 125.50, 129.64, 129.68, 130.89, 132.12, 134.67, 149.59, (165)

() : non observé

5-Phényl-2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine 337b

Masse = 275,348

Formule brute = C₁₈H₁₇N₃**Apparence** : solide blanc**Chromatographie** : /**m** = 177mg**Rendement** = 99%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.54**RMN ¹H DMSO** : δ 2.61 (s, 2H), 3.36 (sl, 2H), 3.84 (sl, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.94-8.12 (m, 3H), 10.30 (sl, 1H)

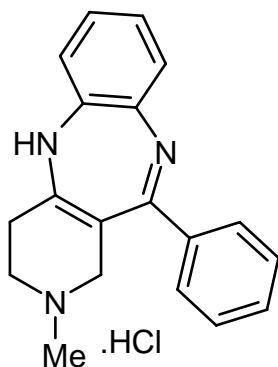
2-Méthyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépin-11-one 334a

Masse = 229,278

Formule brute = C₁₃H₁₅N₃O

A une solution de N-boc THP benzodiazépinone **331a** (100mg, 0.317mmol, 1.0eq) dans 8ml de THF anhydre, on ajoute (sous atmosphère d'argon et à -78°C) le DIBAL-H (1.05ml, 1.585mmol, 1.5M, 5.0eq) goutte à goutte. Après 16h à température ambiante, on ajoute 10ml d'eau distillée, 10ml d'acétate d'éthyle et 10ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On réalise une extraction en présence de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange de DCM/MeOH 9:1. Le produit est stocké sous forme de chlorhydrate. On obtient des cristaux blancs

m = 32mg**Rendement** = 45%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.47**Masse** : 230.1 (M+H)**RMN ¹H MeOD** : δ 2.35 (s, 3H), 2.48 (sl, 2H), 2.71 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.13 (sl, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.80-7.06 (m, 5H)**RMN ¹³C MeOD** : δ 28.42, 45.71, 53.02, 54.71, 110.01, 110.59, 120.91, 122.61, 123.16, 125.03, 129.80, 131.99, 147.65

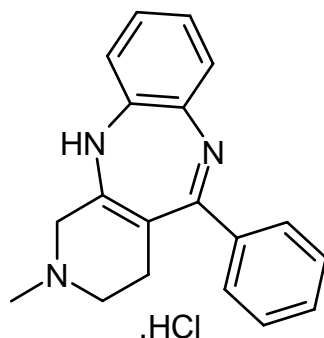
2-Méthyl-11-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine 335a

Masse = 289,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃

A une solution de la THP benzodiazépine **337a** (36mg, 0.115mmol, 1.0eq) dans 2ml d'acide formique, on ajoute 50µl de formaldéhyde aqueux. La solution est portée à 80°C pendant 16h. Puis le mélange réactionnel est concentré sous vide, et le résidu est repris dans 10ml d'acétate d'éthyle. On réalise une extraction en présence d'eau distillée et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5. On obtient une poudre blanche pour le chlorhydrate.

m = 24mg**Rendement** = 65%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.66**RMN ¹H MeOD** : δ 3.05 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), (*, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.58-8.11 (m, 9H)**RMN ¹³C MeOD** : δ 25.70, 42.17, 50.21, 51.24, 113.17, 115.02, 123.52, 126.13, 126.85, 127.00, 129.68, 130.05, 130.38, 132.64, 133.31, 133.71, 149.84

2-Méthyl-5-phényl-2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine 335b

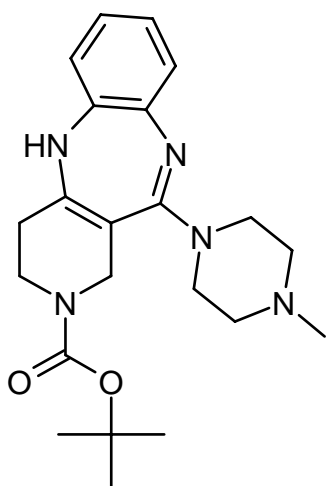
Masse = 289,374

Formule brute = C₁₉H₁₉N₃**Apparence :** poudre blanche**Chromatographie :** /**m** = 94mg**Rendement** = 99%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.54**RMN ¹H MeOD :** δ 2.90 (sl, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.61 (sl, 2H), 4.03 (sl, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.65-8.21 (m, 9H)

Protocole d'hydrogénation catalytique des THP benzodiazépine amines

A une solution de THP benzodiazépine amine **340a** (575mg, 1.484mmol, 1.0eq) dans 50ml d'acétate d'éthyle, on ajoute sous atmosphère d'argon du tert-butyl dicarbonate (356mg, 1.632mmol, 1.1eq) et 100mg de palladium sur charbon 10%. Cette suspension est placée sous atmosphère d'hydrogène (60psi) pendant 16h à température ambiante.

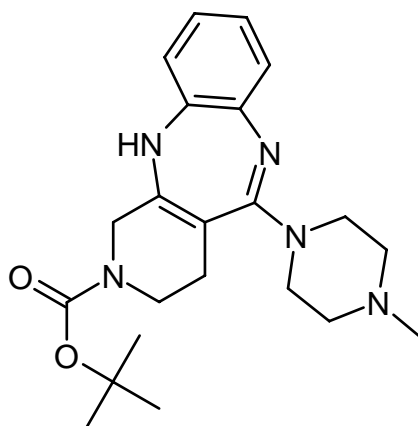
Puis la suspension est concentrée sous vide après filtration sur un cake de célite. On réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié dans un mélange DCM/MeOH 95:5.

11-(4-Méthyl-pipérazine-1-yl)-1,3,4,5-tétrahydro-benzo[b]pyrido[4,3-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester **341a**

Masse = 397,514

Formule brute = C₂₂H₃₁N₅O₂**Apparence** : mousse blanche - Hygroscopique**m** = 321mg**Rendement** = 54%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.47

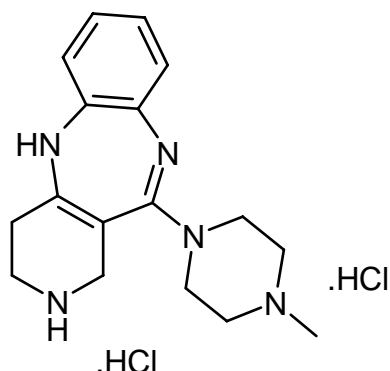
RMN ¹H CDCl₃ : δ 1.49 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.47 (sl, 2H), 2.55 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.48 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.67 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.01-7.22 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 1H)

5-(4-Méthyl-pipérazine-1-yl)-1,3,4,11-tétrahydro-benzo[b]pyrido[3,4-e][1,4]diazépine-2-carboxylique tert-butyl ester 341b

Masse = 397,514

Formule brute = C₂₂H₃₁N₅O₂**Solvant utilisé :** MeOH**Apparence :** mousse blanche**Chromatographie :** /**m** = 275mg**Rendement** = 92%**R_f** (DCM/MeOH 9:1) = 0.49**RMN ¹H CDCl₃ :** δ 1.54 (s, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (sl, 2H), 2.65 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.56 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.67 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.51-7.66 (m, 1H)

Di-chlorhydrate de 11-(4-Méthyl-pipérazine-1-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]pyrido [4,3-e][1,4]diazépine 342a



Masse = 297,398

Formule brute = C₁₇H₂₃N₅

A une solution de THP benzodiazépine amine **341a** (120mg, 0.302mmol, 1.0eq) dans 30ml de méthanol, on ajoute 1.51ml d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique. La solution est laissée sous agitation constante et à température ambiante. Après 8h de réaction, la solution est concentrée sous vide puis le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et on réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est cristallisé sous forme de chlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique en présence d'éther diéthylique et d'isopropanol. On obtient un solide beige.

m =86mg

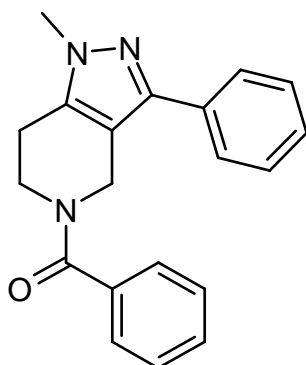
Rendement = 85%

R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.07

RMN ¹H DMSO : δ 2.67 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.38-3.59 (m, 6H), 3.84-4.11 (m, 4H), 6.24 (s, 1H), 7.12-7.29 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 2H), 9.69 (sl, 2H), 10.92 (s, 1H)

RMN ¹³C DMSO : δ 23.61, (39.6), (42.2), 42.48, 45.87, 52.05, 110.26, 116.53, 121.99, 122.94, 131.32, 134.52, 134.63, 153.20

() : sous le pic du DMSO

(1-Méthyl-3-phényl-1,4,6,7-tétrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-phényl-méthanone
349

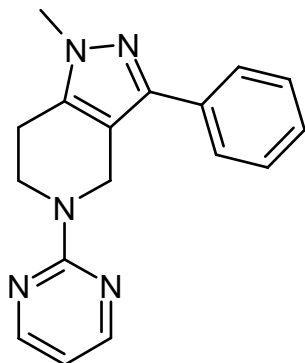
Masse = 317,384

Formule brute = C₂₀H₁₉N₃O

A une solution de THP pyrazole **325b** (70mg, 0.328mmol, 1.0eq) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute (sous atmosphère d'argon et à 0°C) la triéthylamine anhydre (55µl, 0.394mmol, 1.2eq) puis le chlorure de benzoyle (38µl, 0.328mmol, 1.0eq). La réaction est portée lentement à température ambiante puis laissée sous agitation pendant 5h. La solution est alors concentrée sous vide, et le résidu repris dans 25ml d'acétate d'éthyle et 1ml de méthanol. On réalise une extraction en présence d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient une poudre blanche.

m = 96mg**Rendement** = 92%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.29**Masse** : 318 (M+H), 340 (M+Na)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.65-2.87 (sl, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.60-3.71 (sl, 1H), 3.71-3.78 (m, 3H), 7.25-7.48 (m, 9H), 7.60 (sl, 1H)

L'observation du spectre proton suggère la présence de deux conformères.

1-Méthyl-3-phényl-5-pyrimidin-2-yl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine 351

Masse = 291,351

Formule brute = C₁₇H₁₇N₅

A une solution de THP pyrazole **325b** (70mg, 0.328mmol, 1.0eq) dans 4ml d'acétonitrile, on ajoute une quantité catalytique d'iodure de sodium (2mg), la 2-chloropyrimidine (38mg, 0.328mmol, 1.0eq) et le carbonate de potassium (45mg, 0.328mmol, 1.0eq). Le mélange est porté à 180°C pendant 15 minutes par micro-ondes. Puis la suspension est concentrée sous vide et le résidu est repris dans 20ml d'acétate d'éthyle. On réalise alors une extraction en présence d'eau distillée et de saumure. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le brut est chromatographié dans un mélange AE/Hp 1:1. On obtient une poudre blanche.

m = 57mg**Rendement** = 60%**R_f** (AE/Hp 1:1) = 0.38**Masse** : 292 (M+H)**RMN ¹H CDCl₃** : δ 2.81 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22 (t, J=5.4Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.52 (t, J=4.7Hz, 1H), 7.33 (tt, J=7.4Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.34 (d, J=4.8Hz, 2H)**RMN ¹³C CDCl₃** : δ 28.47, 34.46, 39.45, 40.71, 108.89, 115.70, 125.19, 126.07, 127.85, 132.55, 137.27, 144.92, 156.55, 160.46