



HAL
open science

Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides

Deborah Mousset

► **To cite this version:**

Deborah Mousset. Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides. Autre. Université d'Orléans, 2005. Français. NNT : . tel-00168376

HAL Id: tel-00168376

<https://theses.hal.science/tel-00168376>

Submitted on 27 Aug 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE D'ORLEANS

**THESE PRESENTEE
A L'UNIVERSITE D'ORLEANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

Discipline : *Chimie et Physico-chimie des Composés d'Intérêt Biologique*

PAR

Deborah MOUSSET

**Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine.
Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides.**

Soutenue publiquement
le 20 octobre à 14h30
à l'Auditorium Charles Sadron

MEMBRES DU JURY

- Président :** T. Hévor, Professeur, Université d'Orléans.
- Rapporteurs :** J. C. Madelmont, Directeur de Recherche INSERM, Clermont-Ferrand.
J. C. Quirion, Professeur, Université de Rouen.
- Examineurs :** G. Coudert, Professeur, Université d'Orléans.
I. Gillaizeau, Maître de Conférences, Université d'Orléans.
A. Jeanguenat, Team et Project Leader, Syngenta Crop Protection, Basel.

A ma sœur,
A ma maman et à mon papa,

Merci pour votre soutien,
votre confiance, et votre
amour.

A Ulrich,
mon amour.

A mes amis.
MERCI.

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR 6005) de l'université d'Orléans, sous la direction du Professeur G. Coudert. Je tiens à lui adresser ma profonde reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ce travail, ainsi que la confiance qu'il m'a accordée.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur G. Guillaumet pour m'avoir accueilli au sein de l'Institut qu'il dirige et pour m'avoir permis de mener ce travail dans d'excellentes conditions.

Je tiens à remercier le Professeur J. C. Quirion (Université de Rouen) et le Professeur J. C. Madelmont (Directeur de Recherche de l'INSERM, Clermont-Ferrand) d'avoir accepté de juger ce travail et honoré de leur présence le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur T. Hevor (Université d'Orléans) qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, ainsi qu'au Docteur A. Jeanguenat (Team et Project Leader, Syngenta Crop Protection, Basel) et I. Gillaizeau (Université d'Orléans) pour l'honneur qu'ils m'ont fait de siéger dans ce jury.

Je souhaite également remercier le Docteur P. Bouyssou (Université d'Orléans) et le Docteur I. Gillaizeau, pour leurs précieux conseils et leurs grandes disponibilités.

J'associe à ces remerciements tous mes collègues de laboratoire pour leur aide et leurs encouragements.

Je tiens également à exprimer ma sympathie à tous les membres de l'ICOA avec lesquels j'ai créé des liens d'amitié permettant de travailler dans la décontraction et la bonne humeur.

PRINCIPALES ABREVIATIONS.	4
INTRODUCTION.	6
INTRODUCTION.	7
I. GENERALITES SUR LE CANCER.	7
II. MECANISME D'APPARITION DU CANCER.	7
III. PROLIFERATION CELLULAIRE.	8
1. CYCLE CELLULAIRE.	8
2. REGULATEURS DU CYCLE CELLULAIRE.	9
IV. DIFFERENTS TRAITEMENTS UTILISES POUR COMBATTRE LE CANCER.	10
1. CHIRURGIE.	10
2. RADIOTHERAPIE.	10
3. CHIMIOOTHERAPIE.	10
4. HORMONOTHERAPIE.	10
5. IMMUNOTHERAPIE.	10
V. CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE.	11
1. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR MODE D'ACTION.	11
i. AGENTS ELECTROPILES.	11
ii. INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES.	12
iii. ANTIMETABOLITES.	15
iv. AGENTS TUBULO-AFFINS.	16
v. AGENTS HORMONAUX.	17
2. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR IMPACT SUR LE CYCLE CELLULAIRE.	17
VI. LIMITATIONS DE LA CHIMIOOTHERAPIE ET LES NOUVELLES	18
ELLIPTICINE ET COMPOSES APPARENTES.	19
ELLIPTICINE ET COMPOSES APPARENTES.	20
I. ISOLEMENT ET METABOLISME.	20
II. MOLECULES APPARENTEES AUX ELLIPTICINES.	22
III. ANALOGUES BENZODIOXINIQUES, BENZOAZINIQUES ET	
PYRIDOXAZINIQUES DE L'ELLIPTICINE.	26
1. ANALOGUES CONSTITUES D'UN NOYAU BENZODIOXINE.	26
2. ANALOGUES BENZOAZINIQUES ET PYRIDOXAZINIQUES DE	
L'ELLIPTICINE EN SERIE ANGULAIRE.	29
IV. BILAN ET PERSPECTIVES.	31
SYNTHESE DE L'ANALOGUE BENZOAZINIQUE DE	
L'ELLIPTICINE.	32
SYNTHESE DE L'ANALOGUE BENZOAZINIQUE DE L'ELLIPTICINE.	33
I. PREPARATION DE LA 4-TERT-BUTOXYCARBONYL-4H-1,4-BENZOAZINE	
3.	35
1. PREMIERE VOIE DE SYNTHESE.	35
2. DEUXIEME VOIE DE SYNTHESE.	36
II. PREPARATION DES 4-FORMYLNICOTINAMIDES 7 ET 9.	37

1. PREPARATION DU <i>N,N</i> -DIETHYL-4-FORMYLNICOTINAMIDE 7 .	37
2. SYNTHÈSE DU <i>N,N</i> -DIISOPROPYL-4-FORMYLNICOTINAMIDE 9 .	38
III. ACCÈS AU SYSTÈME TETRACYCLIQUE.	40
1. PREPARATION DES ALCOOLS 10 ET 11 SUIVANT UNE RÉACTION DE METALLATION.	40
2. OXYDATION DES ALCOOLS 10 ET 11 .	41
3. FORMATION DU SYSTÈME TETRACYCLIQUE 14 .	42
IV. SYNTHÈSE D'ANALOGUES BENZOAZINIQUES DE L'ELLIPTICINE.	43
1. PAR RÉACTION DE RÉDUCTION À PARTIR DU TETRACYCLE 14 .	43
2. SUBSTITUTION DE LA POSITION 12 DU SYSTÈME TETRACYCLIQUE <i>VIA</i> UNE RÉACTION DE COUPLAGE PALLADIÉ.	47
i. FORMATION DU TRIFLATE À PARTIR DU PHÉNOL 16 .	47
ii. INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT MÉTHYLE EN POSITION 12.	49
a. RAPPEL SUR LES RÉACTIONS DE COUPLAGE CATALYSÉES PAR LE PALLADIUM.	49
b. RÉACTION DE COUPLAGE DE STILLE.	50
a. RAPPEL.	50
b. REACTIVITÉ DU TRIFLATE 20 .	51
iii. INTRODUCTION D'UNE CHAÎNE LATÉRALE AMINÉE EN POSITION 12 DU TRIFLATE 20 .	52
a. RÉACTION DE CARBONYLATION.	52
a. RAPPEL.	52
b. REACTIVITÉ DU TRIFLATE 20 .	53
b. FORMATION D'UNE AMIDE À PARTIR DE L'ESTER MÉTHYLIQUE 23 .	53
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.	55
VI. RESULTATS PHARMACOLOGIQUES <i>IN VITRO</i>.	57
1. ÉVALUATION DE LA CYTOTOXICITÉ : TEST STANDARD.	57
2. ÉTUDE DU CYCLE CELLULAIRE.	57
3. RESULTATS DES TESTS <i>IN VITRO</i> .	58

SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DE BIS-VINYLPHOSPHATES DÉRIVÉS D'IMIDES. **59**

SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DE BIS-VINYLPHOSPHATES DÉRIVÉS D'IMIDES.	60
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.	60
1. INTRODUCTION.	60
2. REACTIVITÉ DES PHOSPHATES VINyliQUES.	60
i. RÉACTIONS DE SUBSTITUTIONS.	60
ii. CYCLOADDITIONS DE DIELS-ALDER.	61
iii. FORMATION D'ALCYNES TERMINAUX ET TRANSPOSITIONS.	62
iv. RÉACTIONS DE COUPLAGE MÉTALLO-CATALYSÉES.	64
a. RÉACTION DE STILLE.	65
b. RÉACTION DE SONOGASHIRA.	66
c. RÉACTION DE SUZUKI.	67
d. RÉACTION DE NEGISHI.	68
e. RÉACTION DE KUMADA-TAMAŌ.	69
f. RÉACTION DE CARBONYLATION.	70

g.	REACTION D’HYDROGENOLYSE.	70
h.	SYNTHESE TOTALE.	71
3.	RAPPELS DES TRAVAUX ANTERIEURS EFFECTUES AU LABORATOIRE.	72
II.	OBJECTIFS.	74
III.	REALISATION DU TRAVAIL.	76
1.	PROTECTION DES LACTAMES SOUS FORME DE CARBAMATES.	76
2.	FORMATION DES PHOSPHATES VINyliQUES A PARTIR DES IMIDES.	76
3.	REACTIONS DE COUPLAGE CATALYSEES PAR LE PALLADIUM.	77
i.	OBTENTION DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES SYMETRIQUES.	78
a.	REACTIONS DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYARA.	78
a.	RAPPEL.	78
b.	REACTIVITES DES BIS-VINYLPHOSPHATES 28, 29 et 30 .	79
b.	REACTION DE COUPLAGE DE STILLE AVEC LE BIS-VINYLPHOSPHATE 28 .	83
c.	REACTION DE COUPLAGE DE SONOGASHIRA.	85
a.	RAPPEL.	85
b.	REACTIVITE DES BIS-VINYLPHOSPHATES 28 ET 30 .	86
ii.	ESSAIS DE MONO-COUPLAGE SUR LE BIS-VINYLPHOSPHATE.	88
a.	REACTIVITE DISYMETRIQUE DU BIS-VINYLPHOSPHATE 30 .	88
b.	FORMATION DU MONO-PHOSPHATE A PARTIR DU LACTAME 27 – ESSAIS DE COUPLAGE PALLADIE.	90
4.	REACTIONS D’ALKYLATION EN POSITION 4 DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES.	92
i.	RAPPEL.	92
ii.	CONDITIONS D’ALKYLATION EN POSITION 4 DE LA 1,4-DIHYDROPYRIDINE 31 .	95
5.	REACTIONS DE DIALKYLATION EN POSITION 4 DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES.	99
6.	REACTION DE METHATHESE.	104
i.	RAPPEL.	104
ii.	REACTIVITE DU DIENE 65 .	106
7.	REACTION D’AROMATISATION EN MILIEU ACIDE ANHYDRE.	106
8.	REACTION D’OUVERTURE EN MILIEU ACIDE AQUEUX.	108
9.	ESSAIS DE DIHYDROXYLATION DE LA 1,4-DIHYDROPYRIDINE 49 .	111
10.	CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER.	112
11.	REACTION D’HYDROGENATION.	113
IV.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.	115
	BIBLIOGRAPHIE.	117
	PARTIE EXPERIMENTALE.	127

PRINCIPALES ABREVIATIONS.

Å	angström
Ac ₂ O	anhydride acétique
AcOH	acide acétique glacial
ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
aq.	aqueux
ar	aromatique
Boc ₂ O	dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle
<i>t</i> Bu	fonction <i>tert</i> -butyle
<i>n</i> -BuLi	solution de <i>n</i> -butyllithium
<i>t</i> -BuLi	solution de <i>tert</i> -butyllithium
<i>n</i> -BuMgCl	chlorure de butylmagnesium
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butylate de potassium
Bz ₂ O ₂	péroxyde de benzoyle
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDK	kinase dépendante des cyclines
Cy ₃ P	tricyclohexylphosphine
d	doublet
dd	doublet de doublet
DCM	dichlorométhane
DMAD	acétylène dicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis-(diphénylphosphino)-propane
Et ₂ O	éther diéthylique
EtOH	éthanol
éq.	équivalent
H.	heure
IC ₅₀	concentration inhibitrice à 50%
IE	ionisation par impact électronique
IR	infra rouge
IS	ionisation par électrospray (Spray d'ions)
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiTMP	tétraméthylpypéridine de lithium
m.	multiplet
M	mol/L
MeCN	acétonitrile
MeI	iodométhane
MeLi	méthyllithium
MeOH	méthanol
Me ₄ Sn	tétraméthyle étain
min.	minute
mol.	molaire
MsCl	chlorure de mésyle

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
PDC	pyridinium dichromate
Pd / C (10%)	palladium sur charbon
PdCl ₂ (PhCN) ₂	bis-(benzonitrile)-dichloro-palladium
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dichlorobistriphénylphosphine palladium
Pd ₂ (dba) ₃	tris-dibenzylidène acétone di-palladium
Pd(PPh ₃) ₄	palladium tétrakistriphénylphosphine
Pd(OAc) ₂	acétate de palladium
PhNTf ₂ O	<i>N</i> -phényltrifluorométhane sulfonimide
Ph ₃ P	triphénylphosphine
ppm	partie par million
<i>i</i> -Pr ₂ NH	diisopropylamine
q	quadruplet
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
sl	singulet large
sat.	saturée
SM	spectrométrie de masse
t	triplet
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TEA	triéthylamine
TFA	acide trifluoroacétique
Tf ₂ O	anhydride triflique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpypéridine
TMSCL	chlorotriméthylsilane
UV	ultra-violet

INTRODUCTION.

INTRODUCTION.

I. GENERALITES SUR LE CANCER.

Le terme cancer, venant du grec *karkino*, est une affection dans laquelle un ensemble de cellules prolifère de manière anarchique et incontrôlé. Ce phénomène affecte la plupart des tissus de l'organisme. Il existe de nombreux facteurs favorisant la carcinogénèse, pouvant être d'origine :

- interne : prédispositions héréditaires, hormonales,
- externe : radiations ou produits chimiques qualifiés de carcinogènes, virus, bactéries de type *Helicobacter pylori*, ...

En France, le cancer est la première cause de mortalité prématurée, environ 150 000 morts par an. Une inquiétante progression montre qu'entre 1978 et 2000, l'incidence des cancers, c'est à dire le nombre de nouveaux cas, a augmenté de 30%.¹ A ce titre, la lutte contre le cancer est une priorité gouvernementale qui vient de faire l'objet d'un plan quinquennal de mobilisation nationale lancé par le chef d'Etat en 2003.²

II. MECANISME D'APPARITION DU CANCER.³

Le cancer est caractérisé par des dysfonctionnements du cycle cellulaire. Des règles complexes régissent celui-ci, bases du bon fonctionnement de tout l'organisme. Cette division est dirigée par deux grandes familles de gènes :

- les pro-oncogènes, qui stimulent la croissance cellulaire,
- les gènes supresseurs de tumeurs, qui inhibent cette division cellulaire.

Ainsi, lorsqu'un nombre suffisant de gènes a subi une série de mutations, l'apparition d'une tumeur cancéreuse est à craindre, il faut alors faire la distinction entre :

- les tumeurs bénignes, petites et localisées, pouvant être retirées par la chirurgie,
- les tumeurs malignes, volumineuses et mal limitées, pouvant infiltrer les tissus voisins et le reste de l'organisme par les voies sanguines et lymphatiques entraînant la formation de métastases.

Les substances responsables de l'apparition du cancer chez un individu, appelées cancérigènes ou cancérogènes, sont recensées et identifiées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Nous pouvons citer :

- le tabac, qui se trouve au premier rang des accusés,
- l'amiante,
- le soleil qui porte aussi sa part de responsabilité,
- l'accident de Tchernobyl en 1986, ...

¹ P. Chaubon, M. Beuzard, *Sciences et Vie*, **2004**, 1041, 46-69.

² Site Internet de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, <http://www.invs.sante.fr>).

³a) Site Internet du Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC, <http://www.iarc.fr>) ; b) R. Weinberg, *Pour la sciences*, **1996**, 229, 34.

III. PROLIFERATION CELLULAIRE.

1. CYCLE CELLULAIRE.⁴

Une bonne compréhension du cycle cellulaire est une étape importante pour connaître les mécanismes d'action des agents anticancéreux. Ainsi, les cellules dans le tissu vivant se trouvent dans l'un des trois états suivants :

- la division active (le cycle cellulaire proprement dit),
- la différenciation,
- la phase de repos (ou G_0).

Le cycle cellulaire se divise en quatre phases bien distinctes : (schéma 1).

- la phase G_1 est la phase post-mitotique, la cellule fabrique l'ARNm, les protéines et l'ensemble du matériel nécessaire à son bon fonctionnement,
- la phase S, constitue la phase pendant laquelle la cellule fabrique tous les éléments indispensables pour la formation des deux cellules filles, notamment l'ADN. Ainsi, à la fin de la phase S, la cellule a une quantité double d'ADN. De plus les enzymes telles que les ADN ou ARN polymérase, les topoisomérases I et II voient leur activité amplifiée,
- la phase G_2 est la phase pré-mitotique, pendant laquelle la cellule continue à synthétiser de l'ARN, des protéines et contrôle que la réplication de l'ADN a bien été réalisée (réparation post-répllicative),
- la phase M (mitose) est la phase pendant laquelle, les chromosomes cellulaires se dédoublent et se séparent, conduisant ainsi à deux cellules filles, identiques à la cellule mère.

Au cours de cette période active qu'est le cycle cellulaire, la cellule peut entrer en phase de repos (ou G_0), pendant laquelle elle est susceptible de débiter un nouveau cycle à tout moment.

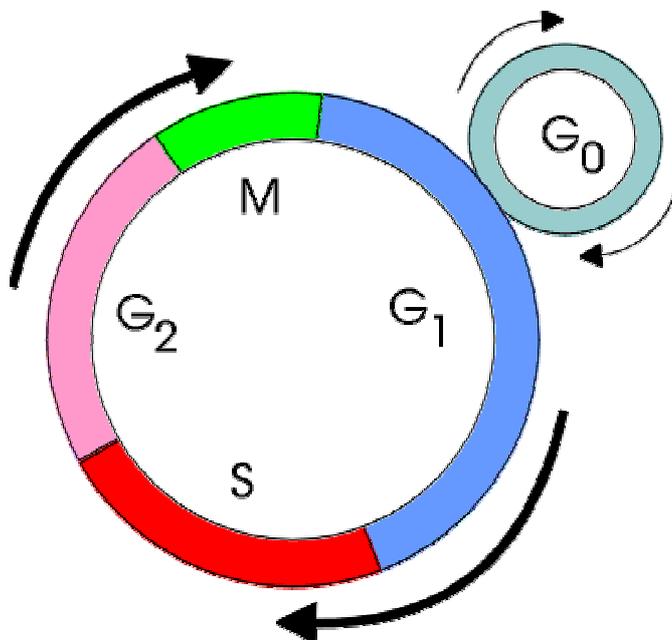


Schéma 1

⁴ a) P. Nurse, *Cell.*, 2000, 100, 71 ; b) Site Internet (<http://www.virologie.free.fr>).

Entre ces différentes étapes, se situent des points de contrôle, ayant pour but de vérifier l'intégrité de la transmission de l'ADN de la cellule mère vers les cellules filles. Les principaux points de contrôle sont :

- un contrôle entre la phase G₁ et S, qui autorise ou non la poursuite de la duplication de l'ADN et dont le régulateur majeur est la protéine p53,
- un contrôle entre la phase G₂ et M, qui autorise la division cellulaire.⁵

2. REGULATEURS DU CYCLE CELLULAIRE.

La compréhension des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire a connu une grande avancée dans les années 1970-1980, grâce aux recherches et découvertes des trois lauréats du prix Nobel de Physiologie et Médecine en 2001, L. Hartwell, P. Nurse et T. Hunt. Ils ont identifié les molécules clés qui régulent le cycle cellulaire chez tous les organismes eucaryotes.

Ainsi, à la fin des années 1980, la conception du cycle cellulaire s'est enrichie par la démonstration que les transitions au sein d'un cycle cellulaire sont universellement contrôlées par les variations d'activité de protéines kinases spécialisées.

Ces protéines se divisent en deux sous-unités :

- la sous-unité catalytique appartenant à la famille des CDK (Cyclin Dependent Kinase), nous pouvons citer :
 - les CDK₁ à CDK₄ et CDK₆ intervenant dans le cycle cellulaire,
 - les CDK₇, CDK₈ et CDK₉ agissant sur la régulation de la transcription,⁶
 - la CDK₇ jouant également un rôle d'activateur de ces CDK parents,⁷
 - la CDK₅ intervenant dans les mécanismes de différenciation neuronale.⁸
- La sous-unité régulatrice appartenant à la famille des Cyclines.⁹

L'activité des complexes CDK / Cyclines est parfois dépendante de mécanismes de surveillance (point de restriction) empêchant la cellule de poursuivre son cycle si un défaut est constaté. Cet arrêt du cycle cellulaire est mis à contribution pour réparer les erreurs constatées, avant que la cellule ne progresse à un stade où toute réparation serait impossible.

La connaissance de ces molécules permet de mieux comprendre les mécanismes de cancérisation viraux et chimiques, et d'élaborer des inhibiteurs sélectifs de ces complexes CDK / Cyclines.

⁵a) L. H. Hartwell, T. A. Weinert, *Science*, **1989**, 246, 629 ; b) A. G. Paulovich, D. P. Toczyski, L. H. Hartwell, *Cell*, **1997**, 88, 315.

⁶ S. Akoulitchev, S. Chuikov, D. Reinberg, *Nature*, **2000**, 407, 102.

⁷ a) J. W. Harper, P. D. Adams, *Chem. Rev.*, **2001**, 1012, 2511 ; b) A. M. Senderowicz, E. A. Sausville, *J. Natl. Cancer Inst.*, **2000**, 92, 376.

⁸ a) G. Paglini, A. Caceres, *Eur. J. Biochem.*, **2001**, 268, 1528 ; b) J. Lew, R. J. Winkfein, H. K. Paudel, J. H. Wang, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 25922.

⁹ T. Evans, E. T. Rosenthal, J. Youngblom, D. Distel, T. Hunt, *Cell*, **1983**, 33, 389.

IV. DIFFERENTS TRAITEMENTS UTILISES POUR COMBATTRE LE CANCER.¹⁰

Aujourd'hui, dans les traitements du cancer, cinq armes sont employées, seules ou en association, pour combattre la croissance anarchique des cellules cancéreuses, l'invasion des tissus cellulaires et la formation de métastases.

1. CHIRURGIE.

Elle consiste à enlever la tumeur ou les tissus détériorés par le cancer. C'est le principal mode de traitement des tumeurs solides localisées. Son efficacité est maximale lorsque le dépistage est précoce.

2. RADIOTHERAPIE.¹¹

Elle est utilisée seule ou en association avec la chirurgie. La tumeur est traitée de l'extérieur ou de l'intérieur, par des sources radioactives introduites dans l'organisme (curiethérapie).

3. CHIMIOOTHERAPIE.¹²

Consiste en l'emploi d'agents chimiques ayant la propriété de tuer les cellules en cours de division. Cette arme thérapeutique s'est révélée efficace face à un certain nombre de maladies, comme la leucémie, le cancer des testicules, les lymphomes ou encore contre les tumeurs malignes. Cependant les anticancéreux utilisés cliniquement manquent de sélectivité, ils détruisent de nombreuses cellules saines entraînant parfois des effets secondaires (anémie, diarrhée, chute des cheveux, nausées, ...)

4. HORMONOTHERAPIE.¹³

Elle est utilisée pour les cancers affectant des organes dont le fonctionnement est hormono-dépendant (sein, prostate, thyroïde). Il s'agit d'injecter dans l'organisme des substances inhibitrices de la production hormonale (anti-œstrogènes dans le cas du cancer du sein) de sorte à dérégler le cycle de production des cellules tumorales.

5. IMMUNOTHERAPIE.¹⁴

Elle consiste à stimuler de façon sélective le système immunitaire, chargé d'inhiber le développement des tumeurs cancéreuses. Actuellement, les traitements sont peu sélectifs, et engendrent un renforcement de l'activité globale de ce système immunitaire plutôt que l'activation sélective de molécules et / ou de cellules, pouvant combattre les cellules cancéreuses. Néanmoins, les progrès récents dans la compréhension du système immunitaire laissent à espérer la fabrication de nouvelles armes plus spécifiques contre le cancer, comme les vaccins peptidiques antitumoraux.

¹⁰ a) S. Hellman, E. Vokes, *Pour la science*, **1996**, 229, 86-92 ; b) Site Internet de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC, <http://www.arc.fr>).

¹¹ Cours de radiothérapie du Pr. S. Schraub, faculté de médecine de Strasbourg.

¹² Site Internet (<http://www.oncoprof.net>).

¹³ Cours d'hormonothérapie des cancers du Pr. J. P. Bergerat, faculté de médecine de Strasbourg.

¹⁴ L. Old, *Pour la science*, **1996**, 229,106-114.

V. CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE.¹⁵

La chimiothérapie antitumorale est le traitement dans lequel les chimistes sont les plus impliqués par l'utilisation d'un ensemble de substances chimiques, pouvant par divers mécanismes, tuer les cellules cancéreuses actives. Ces substances peuvent agir :

- en interférant (le plus souvent) avec la biosynthèse de macromolécules (ADN, ARN, protéines),
- en inhibant la prolifération cellulaire,
- en entraînant la mort cellulaire.

Chaque famille d'agents anticancéreux agit spécifiquement sur une phase déterminée du cycle cellulaire. Une classification peut-être effectuée suivant :

- leur mode d'action,
- leur impact sur le cycle cellulaire.

1. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR MODE D'ACTION.

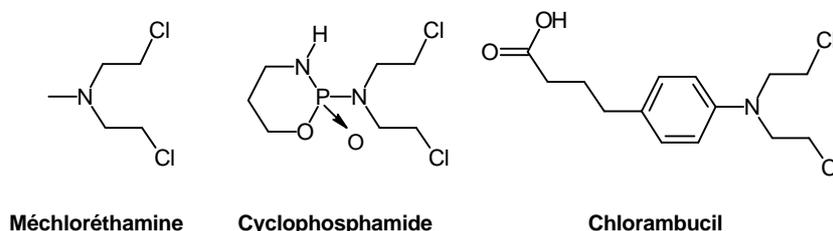
i. AGENTS ELECTROPHILES.

Ces agents peuvent réagir avec des centres nucléophiles (sites porteurs d'électrons non engagés dans une liaison) tels que les acides nucléiques, les protéines, les enzymes, les coenzymes, ..., en établissant des liaisons covalentes fortes entraînant soit l'inhibition de la transcription et la réplication de l'ADN, soit la libération de radicaux libres.

Ces agents agissent par alkylation des sites nucléophiles de l'ADN : l'azote-7 ou l'oxygène-6 de la guanine, ou l'azote-3 de la cytosine. Ces agents peuvent être monofonctionnels et ainsi créant un seul lien chimique avec l'ADN, mais également bifonctionnels engendrant de véritables ponts entre différents secteurs de l'ADN.

Le premier agent alkylant utilisé mis en évidence a été une moutarde à l'azote, la méchloréthamine (Caryolysine[®]). Actuellement, cinq grandes familles d'agents alkylants sont utilisées en chimiothérapie.

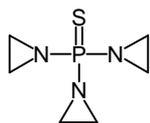
- **Les moutardes à l'azote** [Cyclophosphamide (Endoxan[®]), Chlorambucil (Chloraminophène[®]), ...].



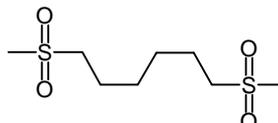
- **Les aziridines** [Triéthyléthiophosphoramide (Thiotépa[®]), ...].
- **Les esters sulfoniques** [Busulfan (Misulban[®]),¹⁶ ...].

¹⁵ a) Cours de chimiothérapie anticancéreuse du Doc. Duclos, faculté de médecine de Strasbourg ; b) Site Internet (<http://www.oncoprof.net>).

¹⁶ M. Schoderet et al., *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, Frison-Roche, Slatkine, 1992,80.



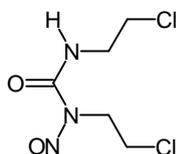
Triéthylèthiophosphoramidate



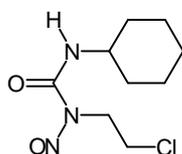
Busulfan

- **Les nitrosurées** [Carmustine (BIONU[®]), Lomustine (Bélustine[®]), ...]. Ces composés liposolubles, traversant la barrière hémato-encéphalique, sont utilisés dans le traitement des tumeurs du cerveau.

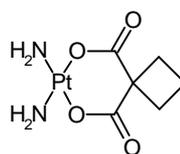
- **Les dérivés du platine.**¹⁷ [Paraplatine (Carboplatine[®]), Cisplatine (Cisplatyl[®]), ...]. Les complexes de platine, de configuration cis et convenablement substitués, possèdent d'excellentes activités antitumorales. Quelques hypothèses sont avancées quant à leur mécanisme d'action : stimulation de la réponse auto-immune de l'hôte, formation de complexes inter- ou intrabrans, ...



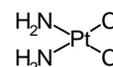
Carmustine



Lomustine



Carboplatine



Cisplatine

ii. INHIBITEURS DES TOPOISOMERASES.

La topoisomérase I (enzyme permettant de couper un seul brin d'ADN) et la topoisomérase II (enzyme permettant la rupture de deux brins d'ADN)¹⁸ sont des enzymes capables de réguler la topologie de l'ADN durant la transcription, en effectuant une rupture transitoire et réversible d'une liaison phosphodiester de l'ADN. Ces agents anticancéreux, inhibiteurs de topoisomérases, stabilisent ces ruptures de l'ADN, et empêchent le phénomène de réplication et de réparation de l'ADN.¹⁹

Certains de ces dérivés sont également décrits comme agents intercalants. Ce concept d'intercalation, proposé par Lerman²⁰ en 1961, décrit la capacité de ces composés à s'insérer entre les paires de bases de l'ADN. Ce phénomène d'intercalation participe sans doute à la toxicité de ces agents antitumoraux, mais il ne l'explique pas de façon exhaustive.

Nous pouvons citer : (tableau 1).

¹⁷ a) I. Judson, L. R. Kelland, *Drugs*, **2000**, 59, 29 ; b) J.-M. Malinge, M.-J. Giraud-Panis, M. Leng, *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 77, 23.

¹⁸ a) D. Russo, *Oncologica*, **1993**, 5, 2 ; b) B. Gatto, G. Capranico, M. Palumbo, *Curr. Pharm. Des.*, **1999**, 5, 195.

¹⁹ a) S. J. Froelich-Ammon, N. Osheroff, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 21429 ; b) J. C. Wang, *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, 65, 635.

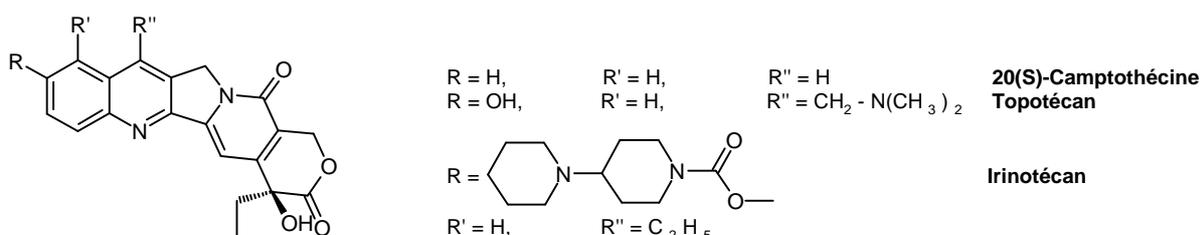
²⁰ L. S. Lerman, *J. Mol. Biol.*, **1961**, 3, 18.

agents intercalants	inhibiteurs de topo-I	inhibiteurs de topo-I et II	inhibiteurs de topo-II
OUI	Indolocarbazoles	Actinomycine D Intoplicine	Acridines Ellipticine Anthracyclines Naphthoquinones
NON	Camptothécines	Indoloquinolinediones	Etoposides Téniposides

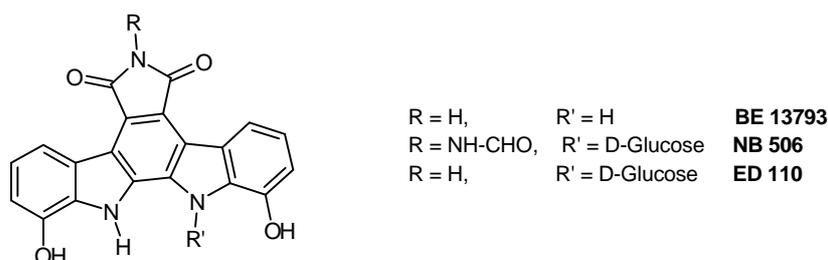
Tableau 1 : Exemple d'agents intercalants et inhibiteurs de topoisomérase

• **Les inhibiteurs de la topoisomérase I**

- **La camptothécine et ses dérivés**²¹ (Topotécan²² et l'Irinotécan,²³ ...).



- **Les indolocarbazoles**²⁴ (BE 13793, NB 506, ED 110, ...).



²¹ a) M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. Mc Phail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 88, 3888-3890 ; b) S. Sawada, T. Yokokura, T. Miyasaka, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 113-132 ; c) K. Lackey, J. M. Besterman, W. Fletcher, P. Leitner, B. Morton, D. D. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 906-911.

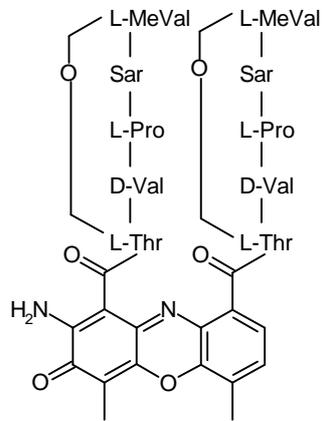
²² W. D. Kingsbury, J. C. Bohem, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 98-107.

²³ T. Kunimoto, K. Nitta, T. Tanaka, N. Uehara, H. Baba, M. Takeuchi, T. Yokokura, S. Sawada, T. Miyasaka, M. Mutai, *Cancer Res.*, **1987**, 47, 5944-5947.

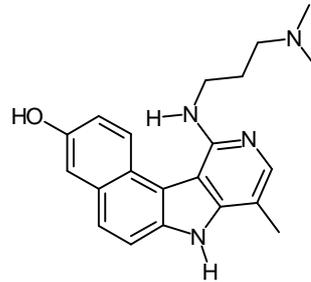
²⁴ a) T. Yoshinari, A. Yamada, D. Uemara, K. Nomura, H. Arakawa, K. Kojiri, E. Yoshidi, H. Suda, A. Okura, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 490 ; b) H. Arakawa, T. Iguchi, M. Morita, T. Yoshinari, K. Kojiri, H. Suda, A. Okura, S. Nishimura, *Cancer Res.*, **1995**, 55, 1316-1320 ; c) M. Ohkudo, T. Nishimura, H. Kawamoto, M. Nakano, T. Honma, T. Yoshinari, H. Arakawa, H. Suda, H. Morishima, S. Nishimura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 419-422.

- **Les inhibiteurs des topoisomères I et II**

- **L'actinomycine D** (Cosmogen®).
- **L'intoplicine**.²⁵



Actinomycine D



Intoplicine

- **Les inhibiteurs de la topoisomérase II**

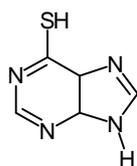
- **Les acridines** (Amsacrine, ...).
- **Les ellipticines** (Acétate d'ellipticinium, ...).
- **Les anthracyclines**²⁶ (Mitoxantrone, Daunorubicine, Doxorubicine, ...).
- **Les épipodophyllotoxines**²⁷ [Podophyllotoxine,²⁸ Etoposide (Vepeside®), Ténoposide (Vehem®), ...].

²⁵ J.-F. Riou, P. Fossé, C. H. Nguyen, A. K. Larsen, M.-C. Bissery, L. Grondard, J.-M. Saucier, E. Bisagni, F. Lavelle, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 5987-5993.

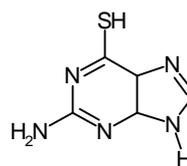
²⁶ M. Bakker, W. T. A. Van der Graff, H. J. M. Groen, E. F. Smit, E. G. E. De Vries, *Curr. Pharm., Des.*, **1995**, 1, 133-144.

²⁷ a) L. Daley, Y. Guminski, P. Demerseman, A. Kruczynski, C. Etiévant, T. Imbert, B. T. Hill, C. Monneret, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4475-4485 ; b) X.-K. Zhu, J. Guan, Y. Tachibana, K. F. Bastow, S. J. Cho, H. H. Cheng, M. Gurwith, K. H. Lee, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2441-2446.

²⁸ G. L. Chen, L. Yang, T. C. Rowe, B. D. Halligan, K. M. Tewey, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259, 13560.

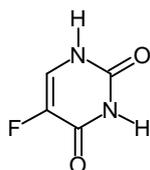


6-mercaptopurine

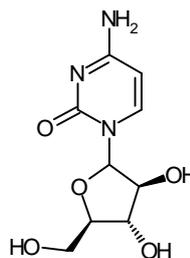


6-thioguanine

- **Les antiprimidines**, mimes des bases pyrimidiques, [5-Fluorouracile (Fluorouracile Roche), Cytarabine (Aracytine[®]), ...].



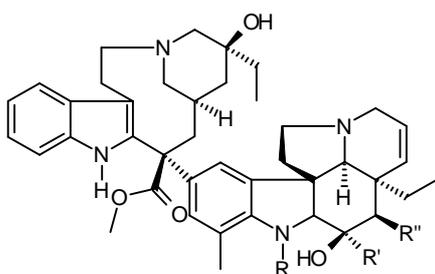
5-Fluorouracile



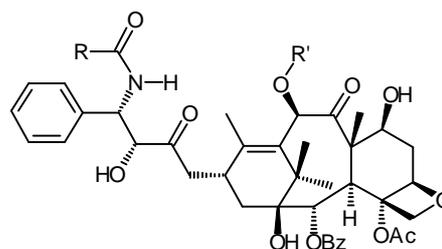
Cytarabine

iv. AGENTS TUBULO-AFFINS.

La tubuline est une autre cible, après l'ADN, des agents antitumoraux. C'est une protéine, permettant la répartition symétrique des différents chromosomes lors de la division cellulaire. Elle se présente soit sous la forme d'un dimère, soit sous la forme d'un polymère (microtubules). Certaines substances sont capables de bloquer la polymérisation ou la dépolymérisation de la tubuline ; la Vincristine (Oncovin[®]), la Vinblastine (Velbé[®]) ou Vindésine (Eldégine[®]) se fixent sur la tubuline et inhibent sa polymérisation,³⁰ tandis que Paclitaxel (Taxol[®]) ou Docétaxel (Taxotère[®]) inhibent sa dépolymérisation.³¹



R = CH₃, R' = COOCH₃, R'' = OCOCH₃ **Vinblastine**
 R = CHO, R' = COOCH₃, R'' = OCOCH₃ **Vincristine**
 R = CH₃, R' = CONH₂, R'' = OH **Vindésine**



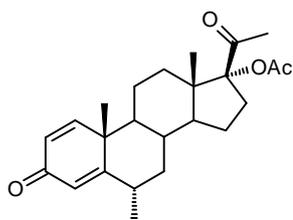
R = Ph, R' = Ac, **Paclitaxel**
 R = Or-Bu, R' = H, **Docétaxel**

³⁰ P. Potier, *L'actualité chimique*, **1995**, 1, 5.

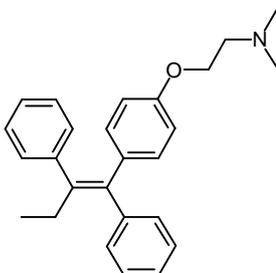
³¹ a) F. Guéritte-Voegelien, D. Guenard, F. Lavelle, M. T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 992 ; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 15 ; c) D. Guenard, F. Guéritte-Voegelien, F. Lavelle, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 95-112 ; d) I. Ojima, S. Lin, T. Wang, *Curr. Med. Chem.*, **1999**, 6, 927-954.

v. **AGENTS HORMONAUX.**

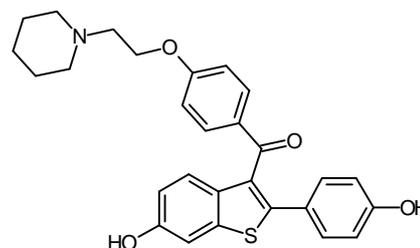
L'existence de tumeurs hormono-dépendantes (cancer du sein, de la prostate, de l'utérus, ...) a amené l'utilisation de composés analogues aux hormones dans les traitements anticancéreux, tels que l'acétate de méthoxyprogesterone, le Tamoxifène et le Raloxifène.³² En effet, les récepteurs hormonaux jouent un rôle fondamental dans le développement des cellules cancéreuses.³³



Acétate de méthoxyprogesterone



Tamoxifène



Raloxifène

2. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR IMPACT SUR LE CYCLE CELLULAIRE.

Les agents anticancéreux peuvent être également classés selon le type de cible dans le cycle cellulaire. (schéma 2).

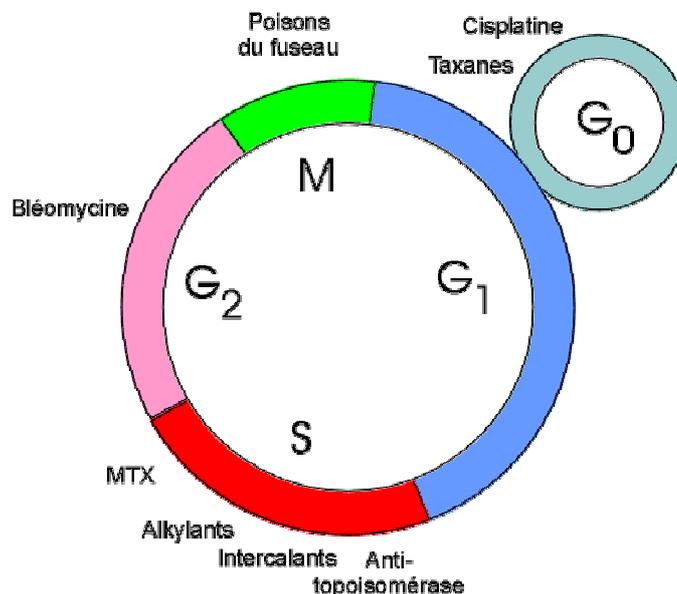


Schéma 2

³² a) C. R. Schmid, J. P. Sluka, K. M. Duke, A. W. Glasebrook, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 523 ; b) J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, J.-M. Schlaeppli, W. Stark, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2945 ; c) P. Lombardi, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 23.

³³ P. Lombardi, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 23-50.

VI. LIMITATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE ET LES NOUVELLES APPROCHES.

Malgré le large éventail d'agents anticancéreux, la chimiothérapie se heurte encore à plusieurs problèmes majeurs :

- Il a été montré qu'une tumeur, d'une taille de deux centimètres, peut contenir un nombre moyen de 8 milliards de cellules cancéreuses. Or, il n'y a que 10 à 20% de ces cellules cancéreuses qui se divisent, les autres restent à l'état de repos. Ce sont les cellules en phase de division qui incorporent les substances actives destinées à combattre les tumeurs. Les autres cellules, au repos, pourront poursuivre le cycle cellulaire à des instants variables, au moment où la substance active ne sera plus efficace.
- De plus, les cellules cancéreuses ou non, ont tendance à développer des mécanismes de résistance aux différents produits utilisés. Ces mécanismes consistent en la destruction, la détoxification ou l'expulsion à travers la membrane cellulaire des agents toxiques.
- Le principal problème est le manque de sélectivité des agents antitumoraux utilisés dans cette lutte contre le cancer. Les cellules saines, qui se divisent, sont amenées à absorber les molécules actives. Certaines catégories de cellules saines (comme les plaquettes, les globules blancs, les cellules du système digestif, les cellules du cuir chevelu) sont peu résistantes aux modifications apportées par l'absorption de ces agents anticancéreux, et subissent une mort prématurée.

De nouvelles approches thérapeutiques ont été élaborées pour apporter des solutions à ces problèmes, grâce à une meilleure connaissance des différents mécanismes d'action des substances actives. Nous pouvons citer :

- L'utilisation d'ADEPT (Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy), prodrogue non toxique, qui permet d'augmenter la concentration de l'agent thérapeutique dans les tissus atteints, et de minimiser la toxicité des médicaments.³⁴
- Un autre concept, consiste à inhiber l'angiogénèse, qui est indispensable pour l'apport d'oxygène et des différents éléments nécessaires pour la vie cellulaire, en utilisant par exemple le TNP 470. Ainsi, l'inhibition de celle-ci s'accompagne d'une diminution de la taille de la tumeur.
- Les oncogènes sont une autre cible potentielle. Ces gènes ont pour rôle de contrôler la division et la différenciation cellulaire. Dans le cas d'une tumeur cancéreuse, ils présentent à la fois une structure et une activité anormales. La thérapie envisagée consiste à bloquer les gènes responsables du développement de la tumeur au sein de la cellule, ou alors à encourager l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs.
- Le dernier concept est la thérapie génique. Elle correspond à l'utilisation de gènes sains pour remplacer les gènes défectueux, à des fins thérapeutiques.

Ces nouveaux concepts semblent prometteurs, cependant, la recherche doit continuer, pour tenter de mieux expliquer, diagnostiquer et traiter les cancers en optimisant les familles chimiques déjà existantes et en recherchant de nouvelles molécules actives.

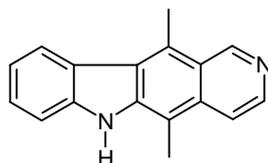
³⁴ J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, M. Mondon, P. Petit, B. Renoux, S. Andrianomenjanahary, H. Dufat, T. Van, M. Koch, S. Michel, F. Tillequin, J.-C. Florent, C. Monneret, J. Czech, D. Hoffmann, *Anti-Cancer Drug Des.*, **1994**, 9, 409.

ELLIPTICINE ET COMPOSES APPARENTES.

ELLIPTICINE ET COMPOSES APPARENTES.

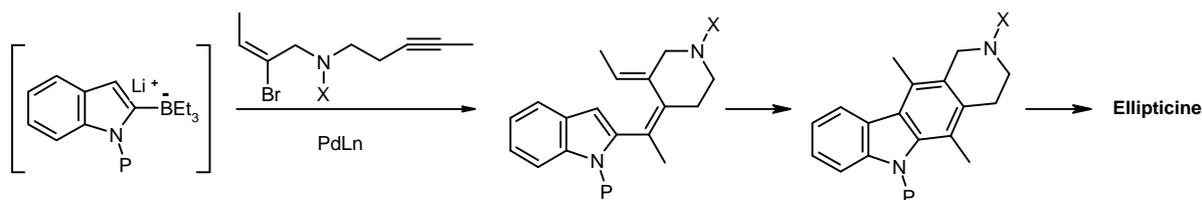
I. ISOLEMENT ET METABOLISME.

L'ellipticine a été isolée pour la première fois en 1959 des feuilles d'*Ochrosia elliptica*, petit arbre d'Australie, de la famille des *Apocynaceae*.³⁵ Sa structure plane tétracyclique, 5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole, a définitivement été établie en 1959 par Woodward et *al.*³⁶ grâce à la première synthèse totale.

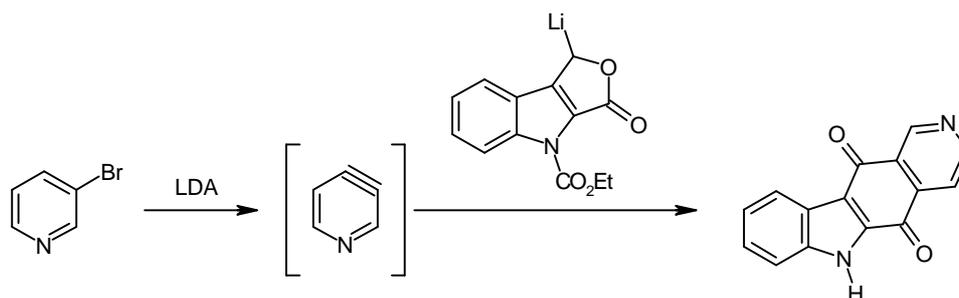


Ellipticine

Depuis, la recherche de nouvelles voies de synthèse efficaces et innovantes reste toujours d'actualité. Ainsi récemment, Ishikura³⁷ a décrit un accès efficace à l'ellipticine en employant comme étape clé une réaction tandem de cyclisation et de couplage palladié entre un indolylborate et un bromure de vinyle.



L'équipe de Mal³⁸ a dernièrement réalisé la synthèse d'un intermédiaire clé *via* une cycloaddition [4+2] anionique entre des furoindolones et des 3,4-déhydropyridines.



L'activité antitumorale de l'ellipticine et de la 9-méthoxyellipticine a été mise en évidence en 1967 par Dalton et *al.*³⁹ puis confirmée en 1968 par Svoboda et collaborateurs.⁴⁰ Il semble que

³⁵ S. Grodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1903-1908.

³⁶ R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4434-4435.

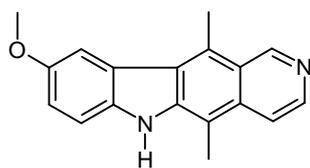
³⁷ a) M. Ishikura, A. Hiro, T. Yaginuma, I. Agato, N. Katagiri, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 193-207 ; b) M. Ishikura, A. Hino, N. Katagiri, *Heterocycles*, **2000**, 53, 11-14.

³⁸ D. Mal, B. K. Senapati, P. Pahari, *Synlett*, **2005**, 6, 994-996.

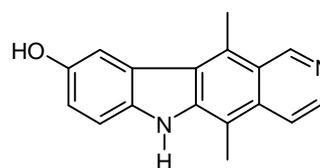
³⁹ L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teiti, *Aust. J. Chem.*, **1967**, 20, 2715-2727.

⁴⁰ G. H. Svoboda, G. A. Poore, M. L. Monfort, *J. Pharm. Sci.*, **1967**, 57, 1720-1725.

l'activité biologique de l'ellipticine soit obtenue après une bioactivation résultant de l'hydroxylation de la position 9. En effet, la 9-hydroxyellipticine a été détectée aussi bien *in vitro* que *in vivo*.⁴¹



9-méthoxyellipticine



9-hydroxyellipticine

Des études biologiques ont montré que l'ellipticine et ses dérivés peuvent, entre autres, se lier à l'ADN double-brin,⁴² dénaturer l'ADN,⁴³ induire des coupures et stabiliser les complexes ADN-protéines.⁴⁴ A partir de ces nombreuses études, quatre mécanismes principaux pourraient expliquer l'activité antitumorale de l'ellipticine et des pyridocarbazoles apparentés.⁴⁵

- Le premier mécanisme d'action met en jeu la faculté de l'ellipticine à s'**intercaler** entre les paires de bases de l'ADN induisant une dénaturation locale de l'ADN puis une **inhibition de la topoisomérase II**.⁴⁶

- Le deuxième mode d'action met en jeu un intermédiaire **radicalaire** de l'ellipticine qui formerait des radicaux libres (OH^\bullet , O_2^\bullet) provoquant des dommages moléculaires dans l'ADN.⁴⁷

- Le troisième mode d'action ferait intervenir une **quinone-imine**, puissant électrophile, susceptible de former des liaisons covalentes avec les sites nucléophiles de l'ADN, au niveau des bases azotées.⁴⁸

- Enfin, un mode d'action de **type alkylant** avec la formation de liaisons covalentes irréversibles aurait pour cible les ARNt et inhiberait la biosynthèse des protéines.⁴⁹

⁴¹ P. Lesca, P. Lecointe, C. Paoletti, D. Mansuy, *C. R. Seances Acad. Sci. Paris*, **1976**, 282D, 1457-1460.

⁴² J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1974**, 71, 5078-5082.

⁴³ a) R. Guy, B. Paul, B. Jean, R. Setna Douc, *Janssen Res. Found. Ser.*, **1980**, 651 ; b) J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz, *Nucleic Acids Res.*, **1983**, 11, 7555-7568.

⁴⁴ J. Filipinski, W. K. Kohn, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1982**, 698, 280-286.

⁴⁵ G. W. Gribble, *The alkaloids*, Ed. A. Brossi, Academic Press, **1990**, 39, 293.

⁴⁶ a) C. Paoletti, J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, P. Juret, H. Garnier, J. L. Amiel, J. Rouesse, *Recent Results in Cancer Research*, **1980**, 74, 107-123 ; b) B. Festy, J. Poisson, C. Paoletti, *FEBS Lett.*, **1971**, 17, 321-323 ; c) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Glaubiger, C. A. Friedman, *Cancer Res.*, **1975**, 35, 71-76 ; d) J. Freigon, W. A. Denny, W. Leupin, D. R. Kearns, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 450-465 ; e) V. K. Kansal, P. Potier, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2389-2408 ; f) D. Reha, M. Kabelác, F. Ryjáček, J. Šponer, J. E. Šponer, M. Elstner, S. Suhai, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3366-3376.

⁴⁷ a) C. Auclair, K. Hyland, C. Paoletti, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1438-1444 ; b) S. D. Nelson, *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 753-765.

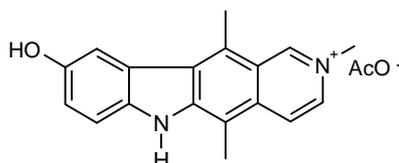
⁴⁸ a) V. K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B. C. Das, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4933-4936 ; b) V. K. Kansal, P. Potier, B. Gillet, E. Guittet, J. Y. Lallemand, T. Huynh-Dinh, J. Igolen, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2891-2894 ; c) G. Pratiavel, J. Bernadou, C. Paoletti, B. Meunier, B. Gillet, E. Guittet, J. Y. Lallemand, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **1985**, 128, 1173-1179 ; d) A. G. Pratiavel, J. Bernadou, T. Ha, G. Meunier, S. Cros, B. Meunier, B. Gillet, E. Guittet, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1350-1355 ; e) C. Auclair, C. Paoletti, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 289-295.

⁴⁹ S. Archer, B. S. Ross, L. Pica-Mattotia, D. Cioli, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1204-1210.

II. MOLECULES APPARENTEES AUX ELLIPTICINES.

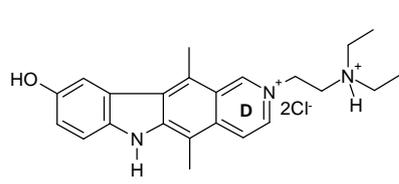
La structure initiale de l'ellipticine a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux et à donné lieu à de très nombreuses modifications : insertion d'hétéroatomes, remplacement de la sous-structure indolique par d'autres hétérocycles, greffage de substituants et de chaînes latérales aminées...

Toutes ces modifications ont finalement abouti, au début des années 1990, à l'émergence comme médicaments de dérivés antitumoraux de première génération tels que le Celiptium[®] (acétate de 9-hydroxy-2-méthyl-ellipticinium).

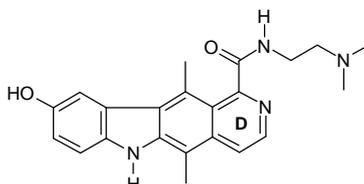


Celiptium[®]

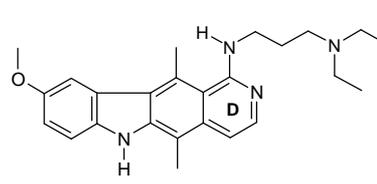
Ce composé, prescrit pour le traitement du cancer du sein, a malheureusement été abandonné compte tenu des sévères effets secondaires observés. Les améliorations les plus significatives ont ainsi été obtenues avec l'apport d'un groupement hydroxy ou méthoxy en position 9 et l'introduction d'une chaîne latérale aminée sur le cycle D, favorisant la biodistribution *in vivo* et la diffusion à travers la membrane cellulaire.⁵⁰ Ainsi actuellement, des composés analogues de seconde génération, plus actifs et moins toxiques, tels que le Datellipticinium[®],⁵¹ le S-16020⁵² et la Retelliptine (BD84)⁵³ font l'objet d'études cliniques.



Datellipticinium



SR 16020



Retelliptine

D'autre part, de nombreuses pharmacomodulations ont été réalisées sur le squelette pyridocarbazole. Notons par exemple, le remplacement du motif indole par un noyau azaindole avec le Pazelliptine (BD40),⁵⁴ ou encore le développement de structures angulaires

⁵⁰ a) S. Sainsbury, A. D. Smith, K. K. Vong, D. I. C. Scopes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1988**, 2945-2954 ; b) C. Gansser, C. Viel, B. Viostat, N. Rodier, C. Merienne, *Il Farmaco*, Ed. Sci., **1988**, 43, 301-309.

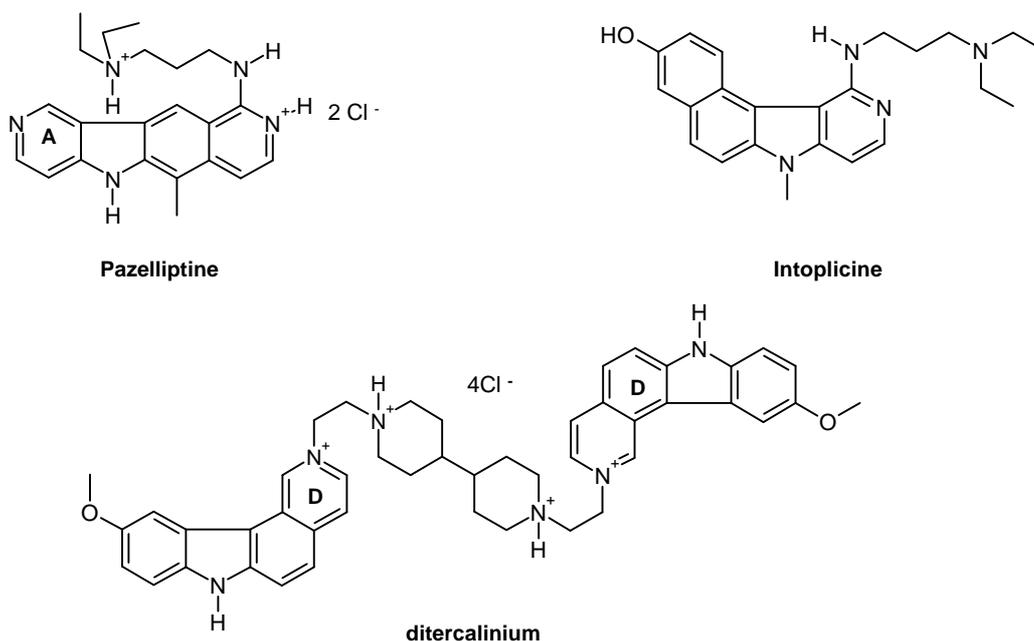
⁵¹ a) C. Auclair, A. Pierre, E. Voisin, O. Pepin, S. Cros, C. Colas, J.-M. Saucier, B. Verschuere, P. Gros, C. Paoletti, *Cancer Res.*, **1987**, 47, 6254-6261 ; b) D. Khayat, C. Borel, M. Azad, D. Paraisot, E. Malaurie, C. Bouloux, M. Weil, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1992**, 30, 226-228.

⁵² a) S. Léonce, V. Perez, M. R. Casabianca-Pignede, M. Ansett, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **1996**, 14, 365 ; b) N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, D. Saint-Dizier, M. H. Rouillon, M. Jan, M. Burbridge, M. Visalli, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1996**, 38, 513-521 ; c) A. Pierré, G. Atassi, M. Devissaguet, E. Bisagni, *Drug of the Future*, **1997**, 22, 53-59.

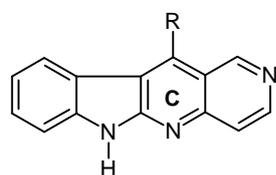
⁵³ R. Jaszold-Howorko, C. Landras, A. Pierré, G. Atassi, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, Y. Rolland, J. F. Prost, E. Bisagni, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2445-2452.

⁵⁴ a) C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste, E. Bisagni, J. C. Chermann, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 181-185 ; b) D. Carrez, A. Croisy, *Cell. Pharmacol.*, **1994**, 1, 107-111 ; c) V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros, *Cancer Res.*, **1988**, 48, 1404-1409 ; d) R. Libereau, J. C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, C. Ducrocq, C. Rivalle, E. Bisagni, *Bull. Cancer*, **1980**, 67, 1-8.

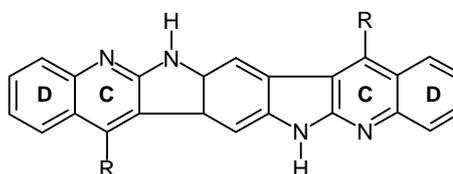
avec l'Intoplicine (RP60475)⁵⁵ et le Ditercalinium.⁵⁶ Ce dernier est un dimère bis-intercalant dont l'activité est supérieure à celle du monomère correspondant.



Récemment, l'équipe de Wang⁵⁷ a réalisé des analogues 5-aza- de l'ellipticine (composé de type indolo[2,3,*b*]naphthyridine) ainsi que des bis-indoloquinolines, espérant obtenir de bonnes intercalations avec l'ADN et une activité biologique encourageante.



R = CH₃, Pr, 1-cyclohexényle, Ph.
indolo[2,3, *b*]naphthyridine



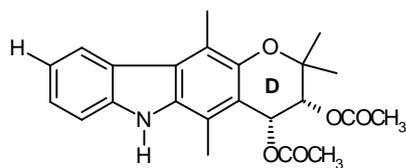
R = n-C₈H₁₇.
indoloquinoline

Quant à Trinh-Van-Dufat,⁵⁸ il a réalisé la préparation d'analogues assez éloignés de l'ellipticine en série pyranocarbazole dont l'activité testée *in vitro* sur les cellules leucémiques de la lignée L1210 s'est avérée décevante.

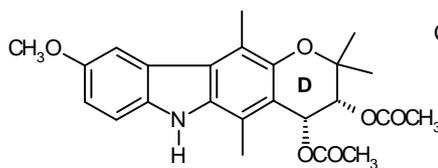
⁵⁵ a) C. H. Nguyen, J. M. Lhoste, F. Lavelle, M. C. Bissery, E. Bisagni, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1519-1528 ; J. F. Riou, P. Fosse, C. H. Nguyen, A. K. Larsen, M. C. Bissery, L. Grondard, J. M. Saucier, E. Bisagni, F. Lavelle, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 5987-5993 ; c) R. A. Newman, J. Kim, B. M. Newman, R. Bruno, M. Bayssas, M. Klink-Alakl, R. Pazdur, *Anti-Cancer Drugs*, **1999**, 10, 889-897 ; d) R. an Gijn, W. W. Huinink, S. Rodenhuis, J. B. Vermorken, O. Van Tellingen, H. Rosing, L. J. C. Van Warmerdam, J. H. Beijnen, *Anti-Cancer Drugs*, **1999**, 10, 17-23 ; e) H.-L. Tai, *Curr. Opinion Oncol., Endoc. Met. Invest. Drugs*, **1999**, 1, 206-210.

⁵⁶ a) D. Pelapat, A. Delbarre, I. Le Guen, B. P. Roques, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 1336-1343 ; b) A. Delbarre, M. Delpierre, C. Garbay, J. Igolen, J.6B. Le Pecq, B. P. Roques, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 2155-2159 ; c) S. D. G. Crow, C. Bailly, C. Garbay-Jaureguiberry, B. Roques, B. R. Shaw, M. J. Waring, *Biochemistry*, **2002**, 41, 8672-8682 ; d) B. P. Roques, D. Pelapat, J. Le Guen, G. Porches, C. Grosse, J. B. Le Pecq, *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, 28, 1811.

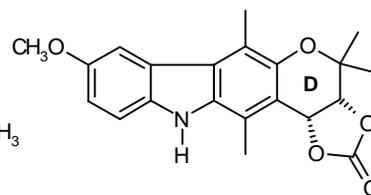
⁵⁷ Q. Zhang, C. Shi, H. -R. Zhang, K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7977-7983.



IC_{50} (L1210) = 16,8 μ M

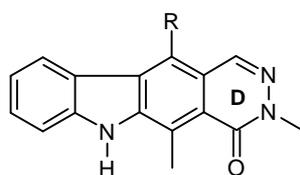


IC_{50} (L1210) = 13,6 μ M

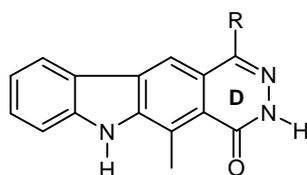


IC_{50} (L1210) = 16,6 μ M

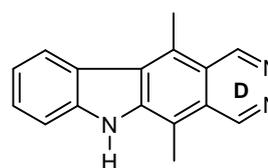
Il est à noter que Haider⁵⁹ a également travaillé sur la préparation d'analogues de l'ellipticine, en remplaçant le noyau pyridinique par un noyau pyridazinique, mais sans toutefois obtenir une activité biologique significative.



R = H, CH₃.

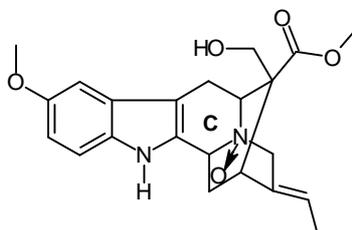


R = CH₃, CH₂OH.

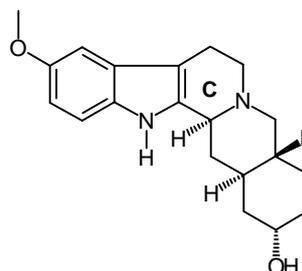


3-aza-ellipticine

En 2004, l'équipe de Craik⁶⁰ a isolé deux nouveaux alcaloïdes indoliques, le polyneuridine-N-oxide et le 17-hydroxy-10-méthoxy-yohimbane, d'*Ochrosia acuminata*, petit arbre, dont les IC_{50} ont été évalués à 1,4 et 0,75 μ g . mL⁻¹.



polyneuridine- N-oxide



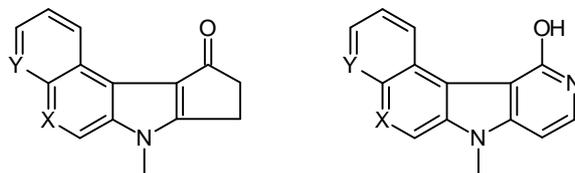
17-hydroxy-10-méthoxy-yohimbane

⁵⁸ H. A. Tran-Thi, T. Nguyen-Thi, S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, B. Pfeiffer, A. Pierré, H. Trinh-Van-Dufat, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 540-545.

⁵⁹ N. Haider, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39, 511-521.

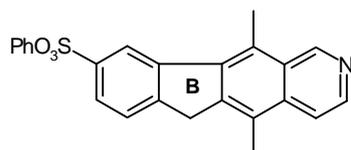
⁶⁰ A. A. Salim, M. J. Garson, D. J. Craik, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1719-1721.

En ce qui concerne les structures angulaires, analogue de l'Intoplicine (p. 23), Blache et collaborateurs⁶¹ ont réalisé des dérivés pyridopyrroloquinolines *via* une approche photochimique. Les premières études *in vitro* révèlent que le principal intérêt de ces composés réside dans leur activité envers les lignées cellulaires résistantes.

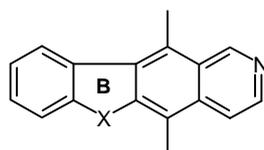


X = N ou CH,
Y = N ou CH.

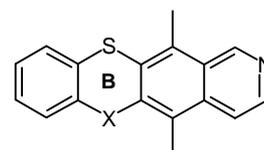
En revanche, la préparation de déazaellipticines⁶² et le remplacement du noyau indolique par un noyau benzofurane et benzothiophène,⁶³ ou encore par des structures benzoxathiine ou benzothiazine,⁶⁴ conduisent à une diminution de l'activité antitumorale par rapport à l'ellipticine



benzènesulfonate de la
9-hydroxy-6-déazaellipticine



6-oxaellipticine X = O
6-thiaellipticine X = S



Analogue benzoxathiine X = O
Analogue benzothiazine X = NEt

Au laboratoire, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au remplacement du noyau indole de l'ellipticine par une structure benzodioxinique.

⁶¹ P. J. Aragon, A. -D. Yapi, F. Pinguet, J. -M. Chezal, J. -C. Teulade, J. -P. Chapat, Y. Blache, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 659-663.

⁶² J. Hayler, M. Sainsbury, *J. Chem. Res. Synop.*, **1988**, 312-313.

⁶³ a) A. N. Fujiwara, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 853-858 ; b) A. N. Fujiwara, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 5, 379-387 ; c) E. M. Acton, V. L. Narayanan, P. A. Risbood, R. H. Shoemaker, D. T. Vistica, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2185-2189.

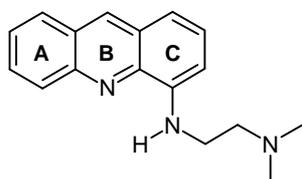
⁶⁴ D. Sengupta, N. Anand, *Indian. J. Chem.*, **1986**, 25B, 72-75.

III. ANALOGUES BENZODIOXINIQUES, BENZOAZINIQUES ET PYRIDOXAZINIQUES DE L'ELLIPTICINE.

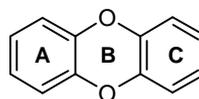
1. ANALOGUES CONSTITUES D'UN NOYAU BENZODIOXINE.

Depuis un certain nombre d'années, la synthèse et l'étude de la réactivité du cycle benzodioxinique ont fait l'objet de nombreux travaux au sein du laboratoire.⁶⁵ Son utilisation dans l'élaboration de composés présentant une activité biologique et / ou thérapeutique a également été largement développée.⁶⁶

Nous avons donc précédemment envisagé la synthèse d'analogues benzodioxiniques de l'ellipticine. Ce choix s'était trouvé conforté par la publication des travaux de Denny⁶⁷ réalisés en série acridine et sur plusieurs systèmes tricycliques possédant un ou deux hétéroatomes sur le cycle B.



Acridine substituée



dibenzo[b,e][1,4]dioxine ou
oxanthrène

La dibenzo[b,e][1,4]dioxine ou oxanthrène a montré une activité significative sur divers modèles de leucémies (IC_{50} L1210 = 14 μ M) et un comportement *in vivo* voisin de celui de l'acridine, pour des doses toutefois supérieures.

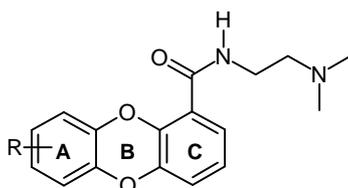
L'aromaticité du système polycyclique n'est donc pas une condition indispensable à la manifestation de l'activité recherchée. Par ailleurs, d'autres études ont montré l'importance de la nature et de la position de la chaîne latérale sur le système tricyclique comme l'indiquent les résultats obtenus par l'équipe de Denny.⁶⁸ (tableau 2).

⁶⁵ a) L. Lalloz, V. Loppinet, G. Coudert, G. Guillaumet, B. Loubinoux, C. Labrid, M. Beaughard, G. Dureng, J. C. Lamar, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 994-998 ; b) G. Guillaumet, M. Hretani, G. Coudert, *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 193-197 ; c) G. Csik, R. Ronto, S. Nocentini, S. Averbek, T. Besson, G. Coudert, G. Guillaumet, *J. Photochem. Photobiol. B.*, **1994**, 24, 129-139 ; d) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *Il Farmaco*, **1996**, 51, 175-184 ; e) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *Il Farmaco*, **1996**, 51, 185-188.

⁶⁶ a) C. B. Chapleo, P. L. Meyers, R. C. M. Butter, J. C. Doxey, A. G. Roach, C. F. C. Smith, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 823-831 ; b) C. N. Lin, S. C. Fang, H. C. Lin, F. N. Ko, B. J. Shieh, H. W. Liu, C. M. Teng, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1994**, 46, 917-921 ; c) C. Davrinche, E. N. T. Xuong, Y. El Hamad, P. Reynaud, P. P. Rinard, G. Tran, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, 27, 765-778 ; d) G. P. Fagan, C. P. Chapleo, A. C. Lane, M. Myers, A. G. Roach, C. F. C. Roach, M. R. Stillings, A. P. Welbourn, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 944-948 ; e) Y. Satoh, C. Powers, L. M. Toledo, T. J. Kowalski, P. A. Peters, E. F. Kimble, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 68-75 ; f) A. M. Birch, P. A. Bradley, J. C. Gill, F. Kerrigan, P. L. Needham, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3342-3355 ; g) W. Quaglia, M. Pignini, A. Piergentili, M. Giannella, G. Marucci, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2961-2968 ; h) H. Itazaki, K. Hayashi, M. Matsura, Y. Yonetani, M. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 3404-3432 ; i) S. Ghosal, K. S. Saini, S. Razdan, Y. Kumar, *J. Chem. Res., Synop.*, **1985**, 100-101 ; j) A. R. Katritzky, G. W. Rewcastle, L. M. Vazquez de Miguel, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 794-799.

⁶⁷ a) L. P. G. Wakelin, G. J. Atwell, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 855-861 ; b) B. D. Palmer, G. W. Rewcastle, G. J. Atwell, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 707-712 ; c) H. H. Lee, W. A. Denny, *J. Chem., Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1071-1074.

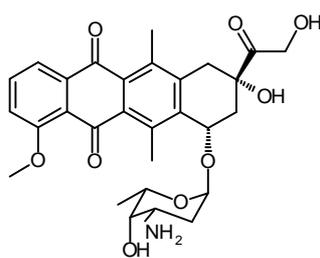
⁶⁸ H. H. Lee, B. D. Palmer, M. Boyd, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 258-266.



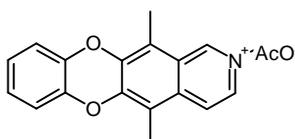
R	IC ₅₀ (mM) P388
H	3,0
6-OMe	1,6
9-OMe	0,38
9-Cl	0,21
9-NO ₂	0,032

Tableau 2 : Test *in vitro* en série dibenzodioxinique

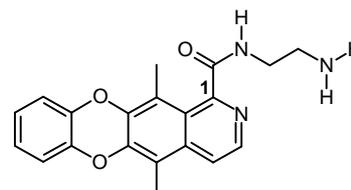
Au laboratoire, l'analogue benzodioxinique **A** de l'ellipticine a été préparé par N. Ruiz⁶⁹. Ce dérivé a révélé, *in vitro* et *in vivo*, une activité antitumorale modeste mais significative. Par la suite, C. Buon a préparé l'analogue **B** porteur d'une chaîne latérale sur la position 1 du système tétracyclique.⁷⁰ Les résultats des tests *in vitro* sur des cellules tumorales de la lignée L1210 et HT29 (cancer du colon humain) sont regroupés dans le tableau 3.



Adriamycine



A



B

COMPOSES	IC ₅₀ (mM)		EFFET SUR LE CYCLE CELLULAIRE
	L1210	HT29	
A	2,2	7,6	G ₂ +M (++) 25 mM
B	3,0	2,9	NS TOX 10 mM
ADRIAMYCINE	0,066	0,025	G ₂ +M (+++) 0,1 mM

NS : non spécifique ; Tox : toxique.

Tableau 3 : Résultats des tests *in vitro* des analogues benzoxaziniques de l'ellipticine

L'introduction d'une chaîne aminée latérale augmente la cytotoxicité vis-à-vis des cellules de la lignée HT29, mais ce résultat n'est pas confirmé pour la lignée L1210. Par ailleurs, le composé **B** n'est pas spécifique d'une phase cellulaire et s'avère toxique à 10 µM.

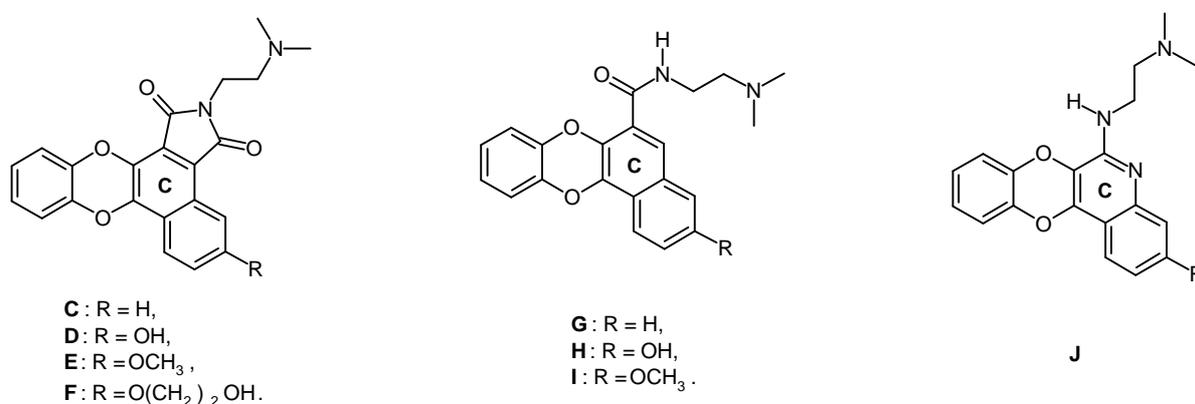
⁶⁹a) N. Ruiz, *Thèse de l'Université d'Orléans*, 1995 ; b) N. Ruiz, P. Bouyssou, M. Rapp, J. C. Maurizis, J. C. Madelmont, G. Coudert, *Heterocyclic Commun.*, 1997, 3, 509-514.

⁷⁰C. Buon, *Thèse de l'Université d'Orléans*, 1999.

Ces données ont ainsi conforté la poursuite de l'étude des dérivés benzodioxiniques avec la préparation, par S. Khatib,⁷¹ d'une seconde génération de systèmes tétracycliques présentant la particularité de ne plus être linéaires, mais angulaires.

Au laboratoire, nous avons également étudié l'activité antitumorale des benzo[*a*]oxanthrènes. Ces systèmes tétracycliques possèdent à la fois une sous-structure dibenzodioxiniques ou azadibenzodioxiniques, et un noyau aromatique complémentaire les rapprochant des 7*H*-pyridocarbazoles et des 11*H*-pyridocarbazoles. Le squelette tétracyclique est également porteur d'une chaîne latérale aminée fixée directement sur le cycle C, par le biais d'une fonction amine, carboxamide ou imide.

Les pharmacomodulations réalisées autour de ce type de structure ont permis d'accéder à des molécules présentant une activité notable sur les lignées L1210 et HT29. (tableau 4).⁷²



COMPOSES	IC ₅₀ (mM)		EFFET SUR LE CYCLE CELLULAIRE
	L1210	HT29	
C	3,0	12,9	G₂+M (+++ 10 mM)
D	0,34	1,1	G₂+M (+++ 0,5 mM)
E	0,69	1,2	G₂+M (+++ 2,5 mM)
F	0,8	1,7	G₂+M (+++ 20 mM)
G	2,0	3,6	G₂+M (+++ 5 mM)
H	0,37	1,6	G₂+M (+++ 2,5 mM)
I	1,9	NT	G₂+M (+++ 5 mM)
J	4,5	3,1	G₂+M (+++ 5 mM)
ADRIAMYCINE	0,025	0,066	G₂+M (+++ 0,1 mM)

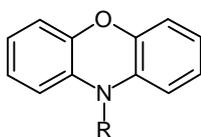
NT : non testé.

Tableau 4 : Résultats des tests *in vitro* en série benzo[*a*]oxanthrène

⁷¹ a) S. Khatib, *Thèse de troisième cycle*, Université Hassan II, Casablanca (Maroc), **1996** ; b) S. Khatib, *Thèse d'Etat*, Université Hassan II, Casablanca (Maroc), **1998**.

⁷² a) G. Coudert, S. Khatib, P. Moreau, D. H. Caignard, P. Renard, G. Atassi, A. Pierre, *Brevet Français n°96 13653*, **1996** ; b) G. Coudert, S. Khatib, P. Moreau, D. H. Caignard, P. Renard, G. Atassi, A. Pierre, *Brevet Européen, n°97 402654*, **1997**.

Il est à noter également que, récemment, des tests biologiques réalisés sur des composés tricycliques comportant une unité phénoxazinique ont révélé une activité antitumorale *in vitro* intéressante, notamment sur les lignées cellulaires résistantes.⁷³



R = H, CO(CH₂)_nA.

A = chaîne dialkylamino substituée ou non hétérocycles substitués.

2. ANALOGUES BENZOXAZINIQUES ET PYRIDOXAZINIQUES DE L'ELLIPTICINE EN SERIE ANGULAIRE.

Le vif intérêt porté aux phénoxazines s'est traduit par la parution de nombreuses publications mentionnant leur préparation. Néanmoins, ces différentes voies de synthèse ne pouvaient être exploitées afin d'élaborer les analogues phénoxaziniques de la série benzo[*a*]oxanthrène. Une nouvelle stratégie a de ce fait été développée au laboratoire ; elle fait appel à la fonctionnalisation régiosélective de la 4*H*-1,4-benzoxazine ou de la 4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine grâce à des réactions de métallation, de couplages catalysés par le palladium, de cycloadditions de type Diels-Alder et des réactions d'aromatization. (schéma 3).

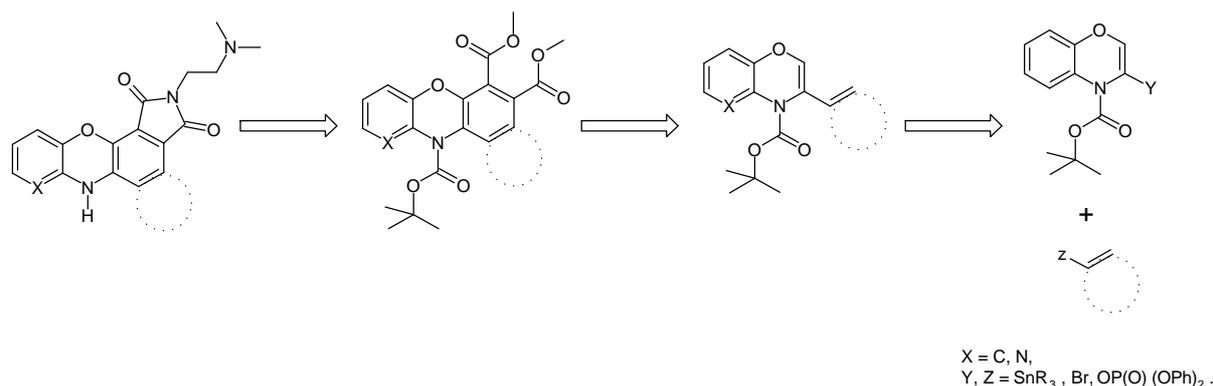
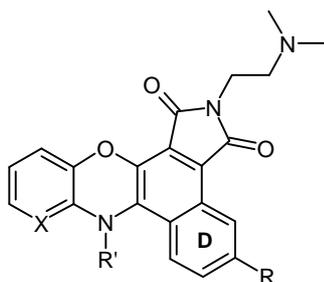


Schéma 3 : Rétrosynthèse en série benzodioxiniques et en série pyridoxaziniques

Cette étude nécessitait au préalable une parfaite maîtrise de la préparation et de la réactivité des 4*H*-1,4-benzoxazines et des 4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazines. Plusieurs composés ont ainsi été préparés puis testés *in vitro* sur la lignée cellulaire L1210. Les résultats, si on les compare à ceux de la série benzo[*a*]oxanthrène, s'avèrent très prometteurs, aussi bien en terme de cytotoxicité que de perturbation du cycle cellulaire. (tableau 5).

⁷³ P. J. Houghton, J. K. Horton, K. N. Thimmaiah (Research Corp. Technologies, Inc., USA) World Patent 9303729 (4 mars 1993), *Chem. Abstr.*, 1993, 119, 139247.



- P**: X = C, R = H, R' = H,
Q: X = C, R = OCH₃, R' = H,
R: X = C, R = OH, R' = H,
S: X = C, R = O(CH₂)OH, R' = H,
T: X = C, R = O(CH₂)OSO₂CH₃, R' = H,
U: X = C, R = O(CH₂)₂OH, R' = CHO,
V: X = N, R = O(CH₂)OH, R' = H.

Composés	IC ₅₀ (mM) L1210	Effet sur le cycle cellulaire
P	1,3	G ₂ +M (+++ 2,5 μM)
Q	1,1	G ₂ +M (++ 2,5 μM) Tox 5 μM
R	0,25	G ₂ +M (+++ 0,5 μM)
S	0,74	G ₂ +M (+++ 2,5 μM)
T	1,19	G ₂ +M (+++ 5 μM) Tox 10 μM
U	0,54	G ₂ +M (+++ 2,5 μM)
V	En cours	En cours
ADRIAMYCINE	0,025	G₂+M (+++ 0,1 mM)

NT : non testé ; NS : non spécifique ; Tox : toxique.

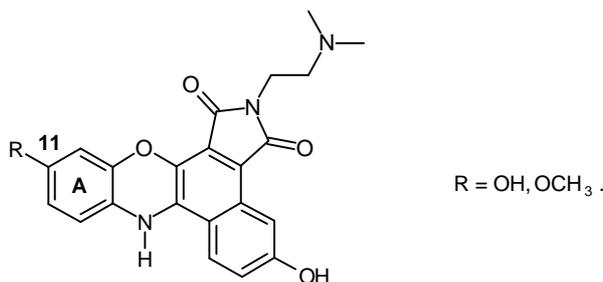
Tableau 5 : Résultats des tests *in vitro* des séries benzoxaziniques, pyridoxaziniques et benzodioxiniques

Ces résultats confirment, comme en série benzodioxinique, l'importance de la fonction phénolique sur le cycle D de ces systèmes pentacycliques.

En effet le composé **R** apparaît le plus puissant de la série, aussi bien en terme d'inhibition de prolifération cellulaire, que de la perturbation du cycle cellulaire. Ce composé **R** fait l'objet d'études complémentaires *in vivo* et *in vitro* sur différents modèles tumoraux humains.

Par ailleurs, la présence d'une chaîne hydroxylée (composés **S** et **T**) est légèrement défavorable sans que cela soit d'ailleurs très significatif. De la même façon, la présence d'une fonction mésyle sur le composé **U** ne contribue pas à une augmentation de la cytotoxicité.

De nombreuses modifications peuvent être envisagées dans le but d'affiner l'activité biologique recherchée. Parmi celles-ci, l'introduction d'une fonction méthoxyle ou hydroxyle sur le noyau A, notamment en position 11, semble particulièrement intéressante lorsque l'on considère les résultats observés en série indolocarbazole. Il serait également intéressant de profiter de la réactivité de la fonction mésyle du composé **T** pour élaborer des dimères ou des hétérodimères.

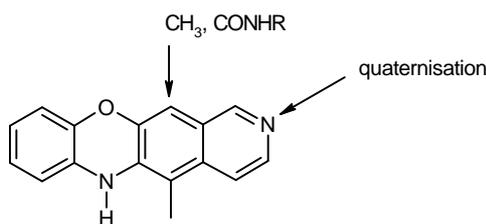


IV. BILAN ET PERSPECTIVES.

Au laboratoire, le remplacement du noyau indole de l'ellipticine par un noyau benzodioxinique, benzoxazinique, pyridoxazinique et les pharmacomodulations en série angulaire ont finalement abouti à des dérivés dont les résultats biologiques sont très encourageants. Ces résultats montrent l'importance de la nature et du positionnement de la chaîne aminée et le bénéfice tiré, en terme d'activité, de la présence d'un groupement méthoxyle ou hydroxyle sur le cycle D. Ainsi, dans la continuité de cette étude, nous souhaitons compléter la série en préparant l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine, en série linéaire.

Les dérivés dont nous envisageons la synthèse devront donc posséder les caractéristiques structurales laissant espérer une activité cytotoxique :

- un squelette polycyclique plan,
- la présence d'hétéroatomes (N, O) sur le squelette polycyclique et / ou sur une chaîne latérale. Ces hétéroatomes constituent soit des sites protonables, soit des sites susceptibles de former des liaisons hydrogènes,
- la présence d'une chaîne latérale aminée greffée sur des positions adéquates qui contribue à augmenter l'activité antitumorale,
- la présence éventuelle de groupements améliorant les propriétés physico-chimiques ou la biodisponibilité des molécules.



**SYNTHESE DE L'ANALOGUE BENZOXAZINIQUE DE
L'ELLIPTICINE.**

SYNTHÈSE DE L'ANALOGUE BENZOAZINIQUE DE L'ELLIPTICINE.

Parmi les différentes voies d'accès aux analogues benzoxaziniques de l'ellipticine susceptibles d'être envisagées, R. Rabot,⁷⁴ au cours de sa thèse, au laboratoire, avait déjà effectué des études préliminaires sur deux types d'approches. La première fait appel, comme réaction clé, à une cycloaddition de Diels-Alder entre la 1,3-diméthylfuro[3,4-*b*]-4*H*-1,4-benzoxazine et la 3,4-déhydropyridine. (schéma 4).

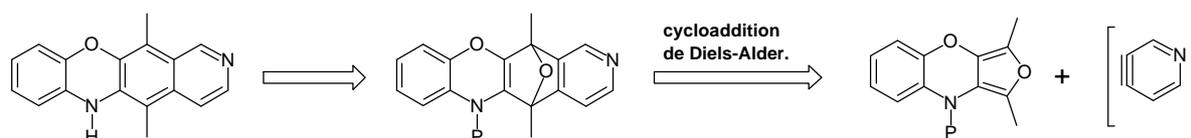


Schéma 4

Toute fois le manque de sélectivité observé lors de cette réaction de cycloaddition de Diels-Alder nous a amené à envisager une seconde approche. Celle-ci s'inspire de travaux réalisés en série indolique,⁷⁵ et fait appel à une double réaction de métallation d'une benzoxazine de type **A** ($P = \textit{tert}$ -butoxycarbonyle) suivant le schéma rétrosynthétique suivant. (schéma 5).

Après préparation des deux synthons de départ qui sont une benzoxazine **A** et un *N,N*-dialkyl-4-formylnicotinamide **B**, nous avons envisagé de les condenser après formation préalable du lithien en position 3 de la benzoxazine **A**. L'alcool **C** ainsi obtenu serait ensuite oxydé pour donner le dérivé cétonique **D**. L'action du méthyllithium en excès sur le dérivé **D** devrait permettre d'une part d'introduire un groupement méthyle par attaque de la fonction cétone et d'autre part d'accéder au système tétracyclique **E** par attaque du lithien, formé en α de l'oxygène, sur la fonction carbonyle de l'amide. En s'appuyant sur les travaux de Gribble⁷⁶, cet intermédiaire clé **E** permettrait ensuite d'accéder directement à l'analogue **F** de l'ellipticine après réaction avec le méthyllithium puis traitement au borohydrure de sodium. Par ailleurs, à partir de cette même cétone tétracyclique **E**, de façon alternative nous avons envisagé l'introduction du groupement méthyle par un couplage palladié.

⁷⁴ R. Rabot, *Thèse de l'Université d'Orléans*, 1999.

⁷⁵ a) G. W. Gribble, M. G. Saulnier, J. A. Obaza-Nutaitis, D. M. Ketcha, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5891-5899 ; b) S. P. Modi, M. A. Michael, S. Archer, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6539-6548 ; c) M. Watanabe, V. Sniekus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1457-1460.

⁷⁶ G. W. Gribble, G. L. Fletcher, D., M. Ketcha, M. Rajopadhye, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3264-3269.

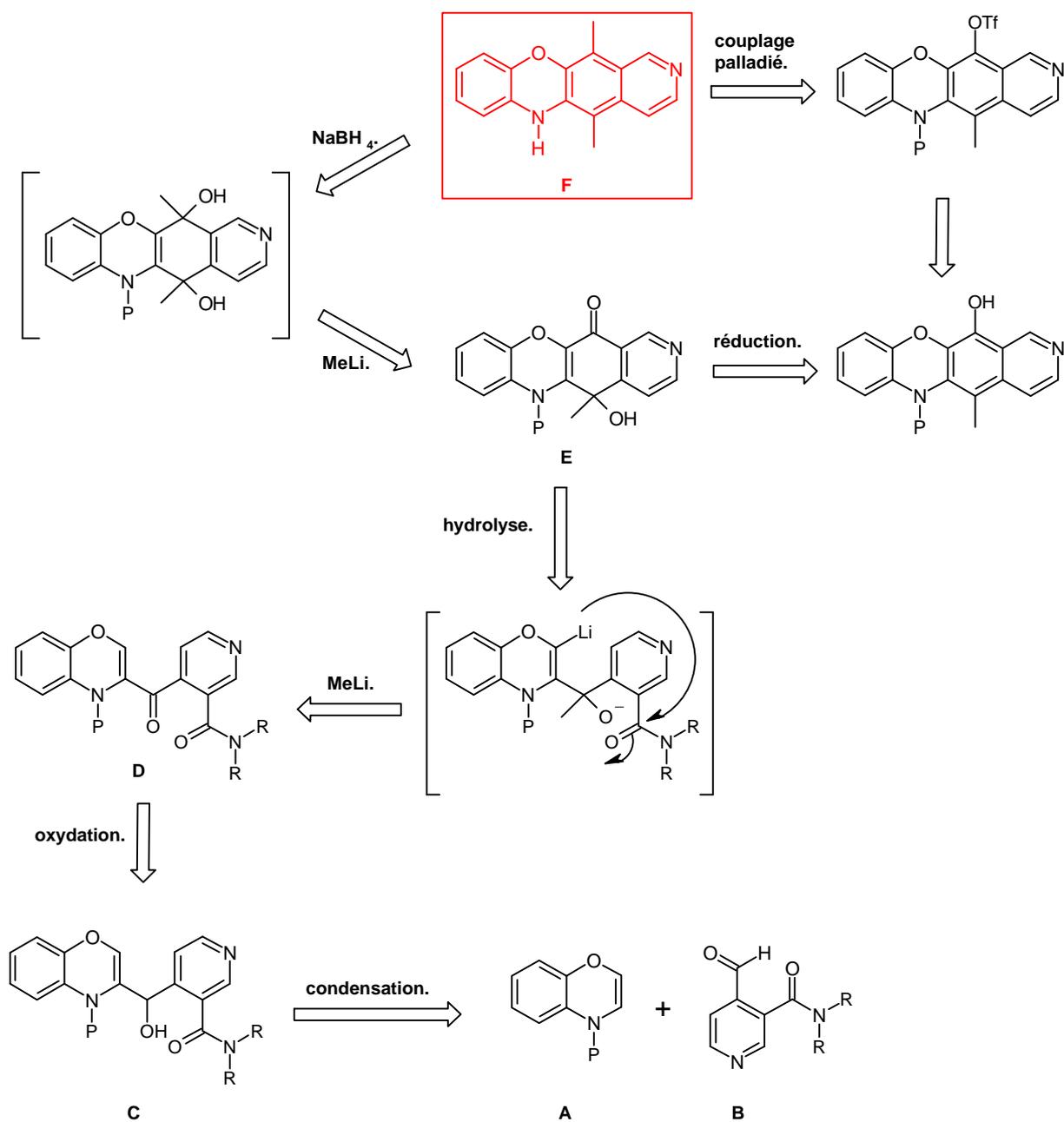


Schéma 5

Nous avons donc dans un premier temps entrepris la préparation des composés **A** et **B**.

I. PREPARATION DE LA 4-*tert*-BUTOXYCARBONYL-4*H*-1,4-BENZOXAZINE 3.

Afin de préparer la 4-*tert*-butoxycarbonyl-4*H*-1,4-benzoxazine **3**, deux voies de synthèses ont été développées au laboratoire.

1. PREMIERE VOIE DE SYNTHÈSE.

L'azote du 2-aminophénol est protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle en utilisant du dicarbonate de di-*tert*-butyle au sein du tétrahydrofurane, à température ambiante durant deux heures ; le carbamate **1** est isolé avec un rendement de 96%. (schéma 6).

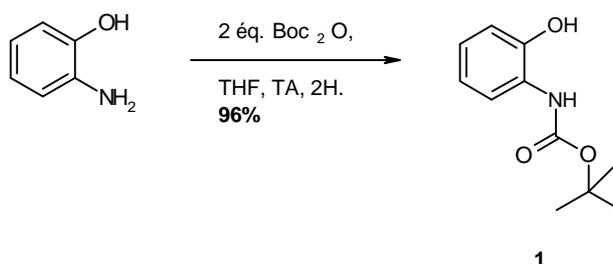


Schéma 6

La condensation de 8 équivalents de dibromoéthane sur le carbamate **1**, en présence d'un large excès de carbonate de potassium sec, est effectuée soit au reflux de l'acétone, soit sous irradiation micro-ondes dans la pentan-3-one ; la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine **2** est obtenue dans les deux cas avec un rendement de 80%.⁷⁷ (schéma 7).

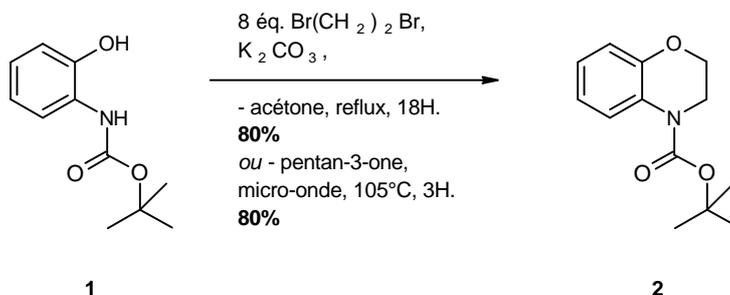


Schéma 7

Finalement, la 4-*tert*-butoxycarbonyl-4*H*-1,4-benzoxazine **3** est obtenue suivant une séquence de bromation / élimination. Pour cela, la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine **2** est traitée par 2,2 équivalents de *N*-bromosuccinimide en présence d'un initiateur de radicaux, le peroxyde de benzoyle en quantité catalytique, au sein du tétrachlorure de carbone à reflux pour conduire de manière quantitative au dérivé dibromé correspondant. L'élimination des atomes de brome à l'aide de 5 équivalents d'iodure de sodium, dans l'acétone à température ambiante pendant 1 heure, permet d'accéder au composé désiré **3**, avec un rendement de 85%. (schéma 8).

⁷⁷ C. Buon, L. Chacun-Lefèvre, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 605-614.

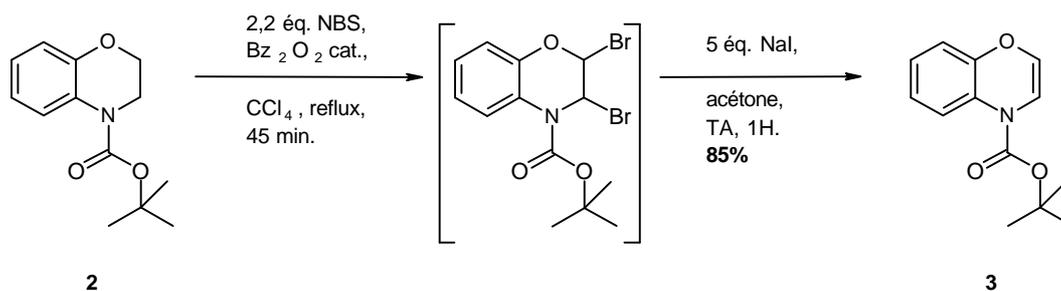


Schéma 8

Le dérivé dibromé intermédiaire étant très instable, cette étape de bromation-élimination n'est réalisée de manière satisfaisante que sur de petites quantités. C'est pourquoi, nous avons envisagé une deuxième voie de synthèse, à partir de la 3,4-dihydro-2*H*-benzoxazin-3-one **4**.

2. DEUXIEME VOIE DE SYNTHÈSE.

Le 2-aminophénol commercial est traité par 1,1 équivalents de chlorure de chloroacétyle en présence de 2,4 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium dans un mélange eau / 4-méthylpentan-2-one pour conduire à la 3,4-dihydro-2*H*-benzoxazin-3-one **4**, avec un rendement de 72%. (schéma 9)

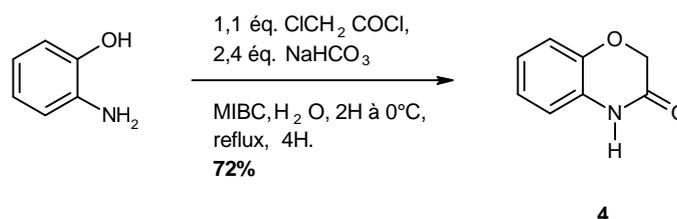


Schéma 9

La benzoxazinone **4** est ensuite traitée, à température ambiante, par 1,1 équivalents de dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence de 1,1 équivalents de 4-diméthylaminopyridine au sein du tétrahydrofurane. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-one **5** est obtenue avec un rendement de 86%. (schéma 10).

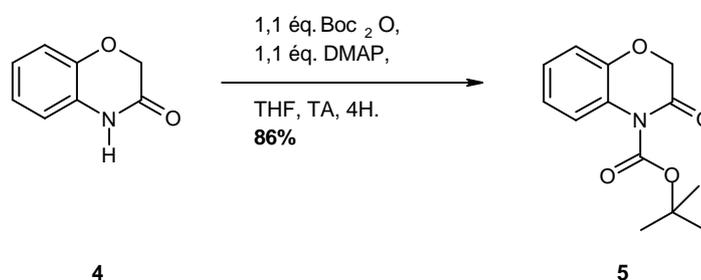


Schéma 10

La benzoxazinone **5**, protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonyle, est ensuite engagée dans une réaction permettant la formation d'un phosphate vinylique.

En s'appuyant sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire,^{77,78} l'énolate lithié du lactame **5** est formé par action de 1,3 équivalents de diisopropylamidure de lithium au sein du tétrahydrofurane, à -78°C , puis piégé par 1,2 équivalents de chlorophosphate de diphenyle. (schéma 11).

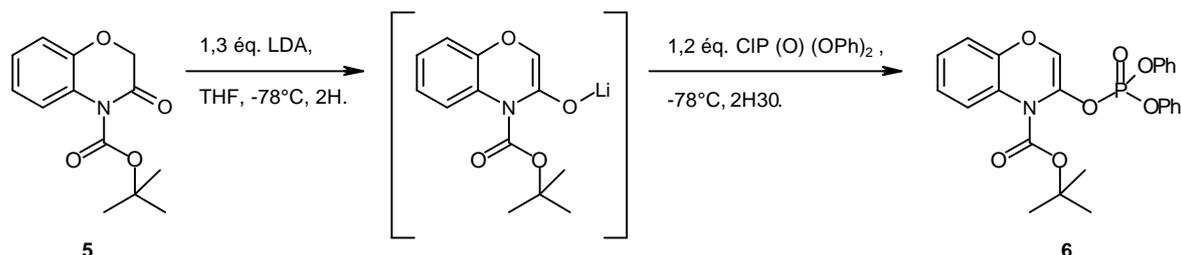


Schéma 11

Le phosphate vinylique brut **6** est ensuite directement soumis à des conditions d'hydrogénolyse, à savoir, l'utilisation d'acétate de palladium (4 moles %), de triphénylphosphine (8 moles %), et de formiate de triéthylammonium, comme générateur d'hydrogène, au reflux du tétrahydrofurane, pendant 1 heure. La 4-*tert*-butoxycarbonyl-4*H*-1,4-benzoxazine **3** est ainsi obtenue en deux étapes, avec un rendement de 50%. (schéma 12).

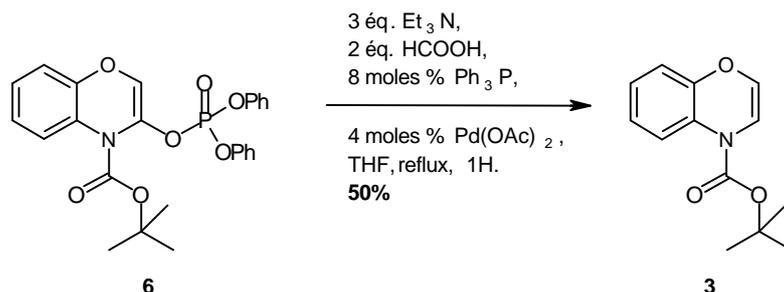


Schéma 12

Cette méthode, applicable avec succès sur des dizaines de grammes, présente donc un avantage certain sur la précédente, dès lors que l'on désire obtenir la benzoxazine **3** en quantité relativement importante.

II. PREPARATION DES 4-FORMYLNICOTINAMIDES **7** ET **9**.

1. PREPARATION DU *N,N*-DIETHYL-4-FORMYLNICOTINAMIDE **7**.

Afin de réaliser le schéma réactionnel décrit précédemment, nous avons pensé préparer l'aldéhyde **7** à partir du *N,N*-diéthylnicotinamide commercial.

En s'appuyant sur la littérature,⁷⁹ nous avons tout d'abord envisagé la lithiation du *N,N*-diéthylnicotinamide par 1,2 équivalents de diisopropylamidure de lithium au sein du tétrahydrofurane à -50°C durant 1 heure, puis condensation de 2,5 équivalents de

⁷⁸ a) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 701-702 ; b) F. Lepifre, S. Clavier, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6969-6975 ; c) F. Lepifre, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2002**.

⁷⁹ J. Epszajn, Z. Berski, J. Z. Brzezinski, A. J?zwiak. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4739-4742.

diméthylformamide sur le lithien ainsi généré. Malheureusement, cette réaction ne présente pas la régiosélectivité espérée. Le composé **7** est effectivement formé, mais en mélange avec d'autres dérivés, ce qui rend sa purification très problématique. (schéma 13).

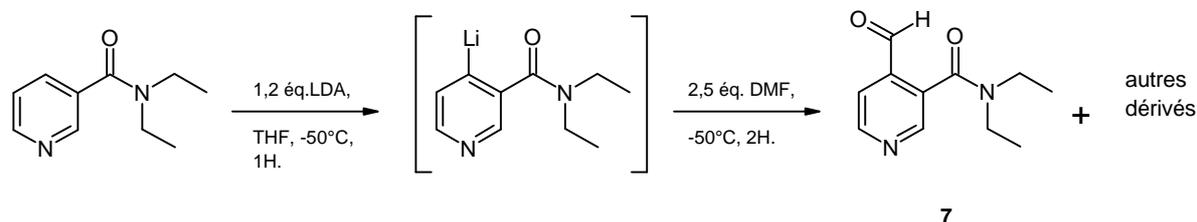


Schéma 13

Compte tenu de ce résultat décevant, nous avons fait appel aux conditions décrites par Mulzer et *al.*⁸⁰ qui ont utilisé comme base un amidure encombré, résultant de l'action de 2,2 équivalents de chlorure de butyle magnésium sur 2,5 équivalents de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.

Si le diméthylformamide est utilisé comme électrophile, le rendement du produit formylé **7** n'excède pas les 25%.

Si l'agent de formylation est la *N*-formylpipéridine, le rendement est sensiblement amélioré et atteint 53%.

Ce résultat, modeste mais acceptable, s'explique en partie par les difficultés rencontrées lors de la formation de l'amidure encombré, ainsi que durant la purification, du fait du large excès de *N*-formylpipéridine utilisé lors de la réaction de condensation.

Il est à noter que le chlorure de butyle magnésium doit obligatoirement avoir une concentration de 2M pour que le rendement demeure satisfaisant. (schéma 14).

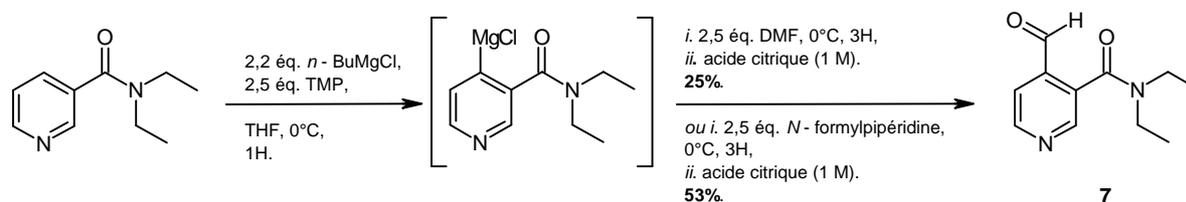


Schéma 14

2. SYNTHÈSE DU *N,N*-DIISOPROPYL-4-FORMYLNICOTINAMIDE **9**.

Le *N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide **7** étant difficile à préparer, nous avons envisagé la préparation de son analogue le *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **9**.

En effet, de nombreuses publications donnaient à penser que nous pouvions aisément fonctionnaliser la position 4 du *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **8**, du fait de la présence du groupement *ortho*-directeur.

⁸⁰ W. Schleckler, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8414-8416.

Afin d'accéder au *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **9**, nous avons envisagé de préparer le *N,N*-diisopropylnicotinamide **8**, puis de réaliser une réaction d'alkylation régiosélective en position 4.

A partir de l'acide nicotinique commercial, en utilisant les conditions de Dupas et collaborateurs,⁸¹ nous avons formé le chlorure d'acide intermédiaire par action du chlorure de thionyle. Ce dernier non isolé, réagit ensuite avec 3 équivalents de diisopropylamine, au reflux du dichlorométhane pour conduire au *N,N*-diisopropylnicotinamide **8** avec un rendement de 60%. (schéma 15).

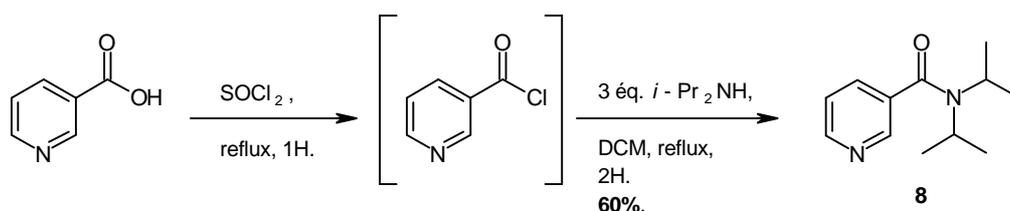


Schéma 15

Une fois le diisopropylnicotinamide **8** obtenu, nous avons essayé d'introduire une fonction aldéhyde en position 4.⁸²

L'anion lithié intermédiaire formé par action de 3 équivalents de diisopropylamide de lithium préparé *in-situ*, réagit avec 1 équivalent de *N,N*-diméthylformamide, à -78°C au sein de l'éther diéthylique pour conduire au *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **9**, avec un rendement modeste de 31%. (schéma 16).

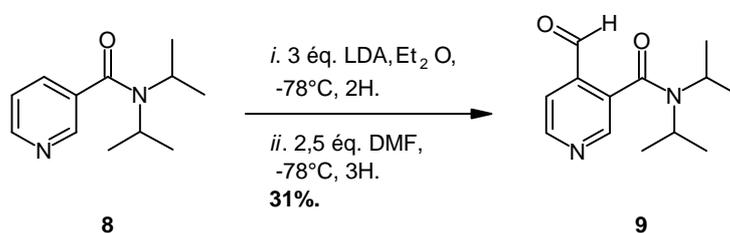


Schéma 16

Il est à noter que non seulement le rendement est médiocre, mais que le composé **9** est en mélange (1 : 1) avec le produit de départ et que ces deux composés sont très difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Ce résultat étant peu satisfaisant, nous avons envisagé de changer de stratégie de synthèse et d'utiliser les conditions décrites par Epszajtjn.^{79 et 83}

Le lithien intermédiaire formé par action du tétraméthylpipéridine de lithium, à -78°C , au sein du tétrahydrofurane, réagit sur 5 équivalents de diméthylformamide, pour conduire après 2 heures, au composé désiré **9** avec un rendement de 93%. (schéma 17).

⁸¹ C. Papamica?, G. Quéguiner, J. Bourguignon, G. Dupas, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5385-5391.

⁸² I. Praly-Deprez, C. Rivalle, C. Huel, J. Belehradec, C. Paoletti, E. Bisagni. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 3165-3171.

⁸³ J. Epszajtjn, J. Z. Brzezinski, A. J?zwiak, *J. Chem. Res. Synop.*, **1986**, 18-19.

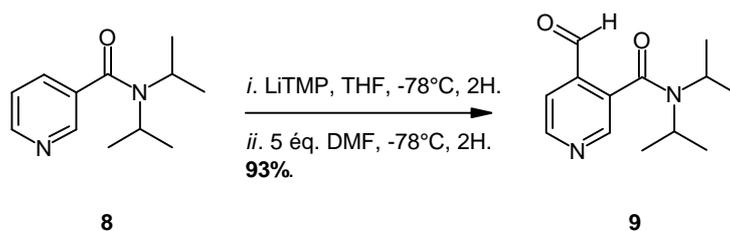


Schéma 17

Une fois ces deux aldéhydes **7** et **9** obtenus et dans le but d'accéder au système tétracyclique **E**, nous les avons condensés sur le lithien de la benzoxazine **3**.

III. ACCES AU SYSTEME TETRACYCLIQUE.

Afin d'accéder aux alcools intermédiaires **10** et **11**, nous avons réalisé la condensation du *N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide **7** et du *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **9** sur l'organolithien de la 1,4-benzoxazine **3**. Les alcools **10** ou **11** seront ensuite oxydés pour conduire aux dérivés cétoniques **12** ou **13** précurseurs du système tétracyclique **E**.

1. PREPARATION DES ALCOOLS **10** ET **11** SUIVANT UNE REACTION DE METALLATION.

L'action de 2 équivalents de *n*-butyllithium sur la benzoxazine **3**, à -78°C , dans le tétrahydrofurane, pendant 35 minutes, conduit à la lithiation régiosélective en α de l'azote. Le *N,N*-diéthyl- ou le *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide **7** ou **9** est alors condensé sur le lithien, à -78°C , pour conduire, après hydrolyse, à la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3-[(3-diéthylcarbamoyl-pyridin-4-yl)-hydroxy-méthyl]-benzo[1,4]oxazine **10** ou à la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3-[(3-diisopropylcarbamoyl-pyridin-4-yl)-hydroxy-méthyl]-benzo[1,4]oxazine **11**, avec des rendements respectifs de 62 et 46 %. (schéma 18). Il est à noter que les conditions de réaction pour la préparation de l'alcool **11** n'ont pas été optimisées.

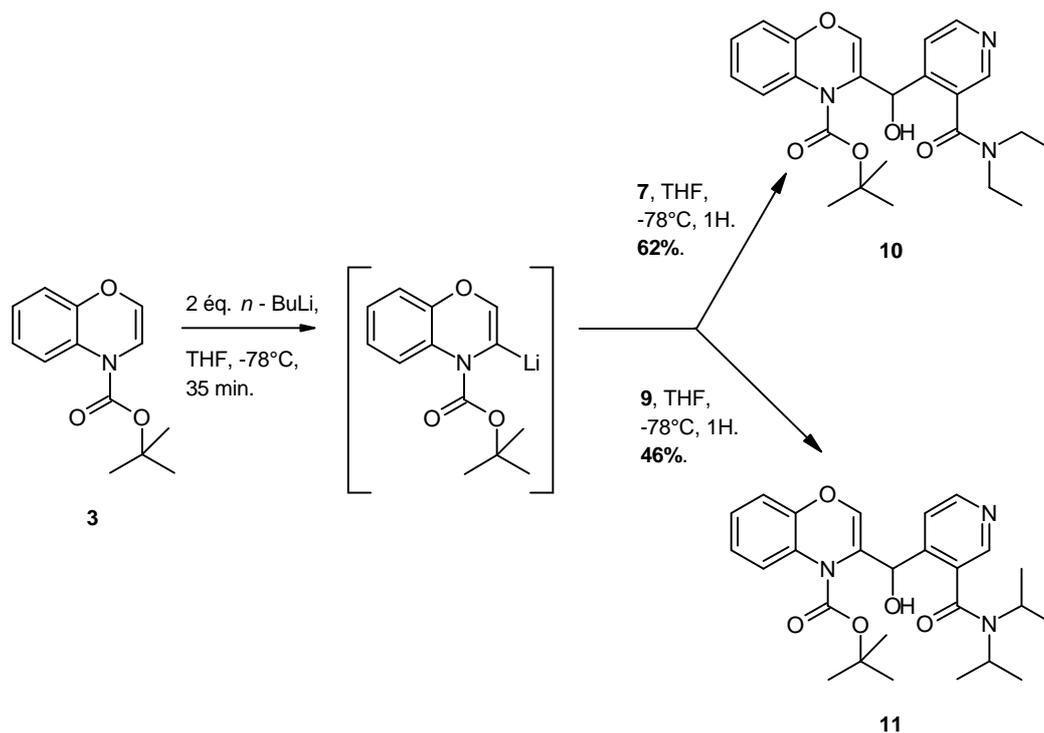


Schéma 18

2. OXYDATION DES ALCOOLS 10 ET 11.

Lorsque le réactif de Dess-Martin,⁸⁴ est utilisé pour oxyder l'alcool **10**, au sein du dichlorométhane à température ambiante, la réaction d'oxydation ne se produit pas et l'on récupère le produit de départ. (schéma 19).

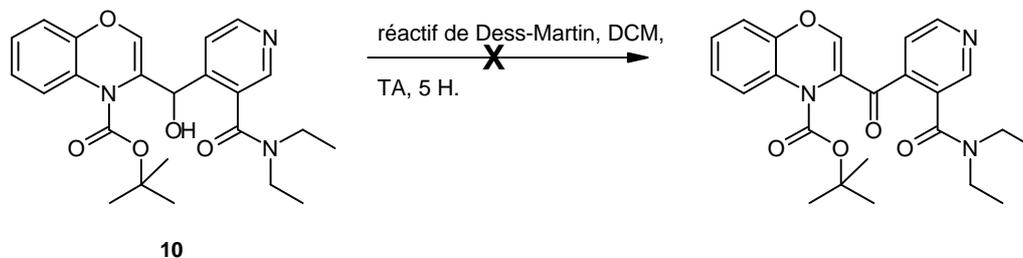


Schéma 19

En revanche ce même composé **10** traité selon les conditions de Swern, en présence de 1,3 équivalents de chlorure d'oxalyle, de 2,4 équivalents de diméthylsulfoxyde et de 5 équivalents de triéthylamine, conduit à la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3-(3-diéthylcarbamoyl-pyridin-4-carbonyl)-benzo[1,4]oxazine **12**, avec un rendement de 79%. (schéma 20).

⁸⁴D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.

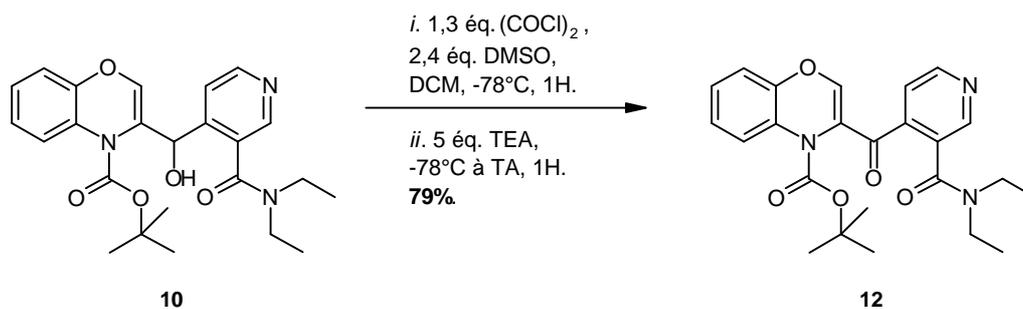


Schéma 20

En appliquant les mêmes conditions d'oxydation de Swern à l'alcool **11**, nous avons isolé la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3-(3-diisopropylcarbamoyl-pyridin-4-carbonyl)-benzo[1,4]oxazine **13**, avec un rendement de 54%. (schéma 21).

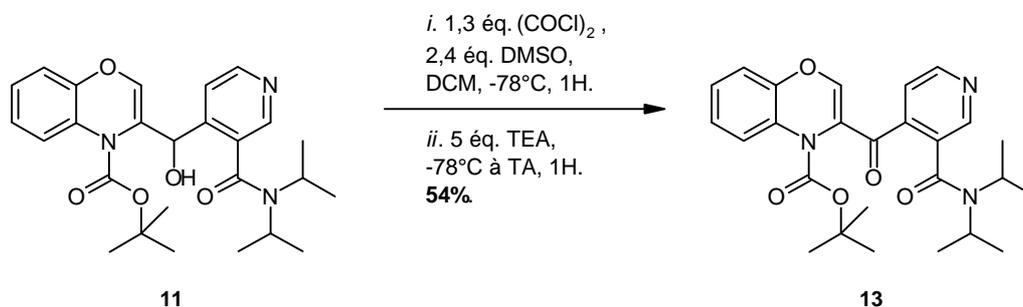


Schéma 21

3. FORMATION DU SYSTEME TETRACYCLIQUE 14.

Suivant le schéma de rétrosynthèse exposé précédemment et en s'appuyant sur les résultats obtenus au laboratoire, nous avons envisagé d'utiliser un large excès de méthyllithium afin d'obtenir directement le système tétracyclique **14** désiré.

La cétone **12** traitée par 3,5 équivalents de méthyllithium à -78°C au sein du tétrahydrofurane, pendant 1 heure, conduit après hydrolyse, à la 6-*tert*-butoxycarbonyl-5-hydroxy-5-méthyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*]phénoxazine-12-one **14**, avec un rendement de 46%. Ce rendement, bien que modeste, est relativement satisfaisant si l'on considère les deux étapes clés réalisées simultanément.

Le composé **14** résulte en effet de l'addition du méthyllithium sur le carbonyle de la cétone, accompagnée d'une étape de cyclisation intramoléculaire par attaque de l'organolithien formé en position 2 de la benzoxazine, sur l'amide secondaire. (schéma 22).

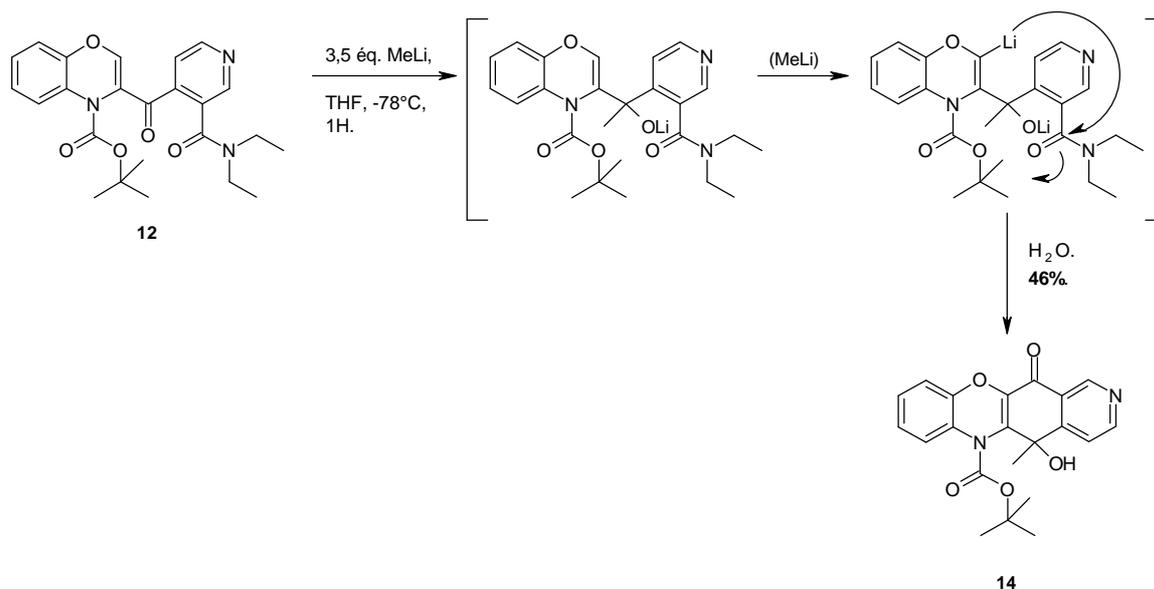


Schéma 22

Le composé **14** étant extrêmement fragile et ne supportant pas la purification par chromatographie sur gel de silice, nous l'avons isolé par précipitation dans de l'éther diéthylique et nous l'avons ensuite engagé directement dans la réaction suivante.

Suivant le même procédé, la 4-*tert*-butoxycarbonyl-3-(3-diisopropylcarbamoyl-pyridin-4-carbonyl)-benzo[1,4]oxazine **13** n'a pas donné accès au système tétracyclique **14** désiré ; nous isolons uniquement le produit de départ n'ayant pas réagi. Nous expliquons ce résultat par l'encombrement stérique autour de la fonction amide engendré par les deux groupements diisopropyle.

IV. SYNTHÈSE D'ANALOGUES BENZOXAZINIQUES DE L'ELLIPTICINE.

1. PAR RÉACTION DE RÉDUCTION À PARTIR DU TÉTRACYCLE **14**.

- Afin de préparer l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine nous nous sommes tout d'abord appuyés sur les travaux de Gribble^{75a,76} qui décrit la préparation de l'ellipticine à partir du cétolactame **A** par addition de métyllithium à -100°C, dans le tétrahydrofurane, suivi d'une hydrolyse puis d'un traitement à l'aide de borohydrure de sodium au reflux de l'éthanol. (schéma 23).

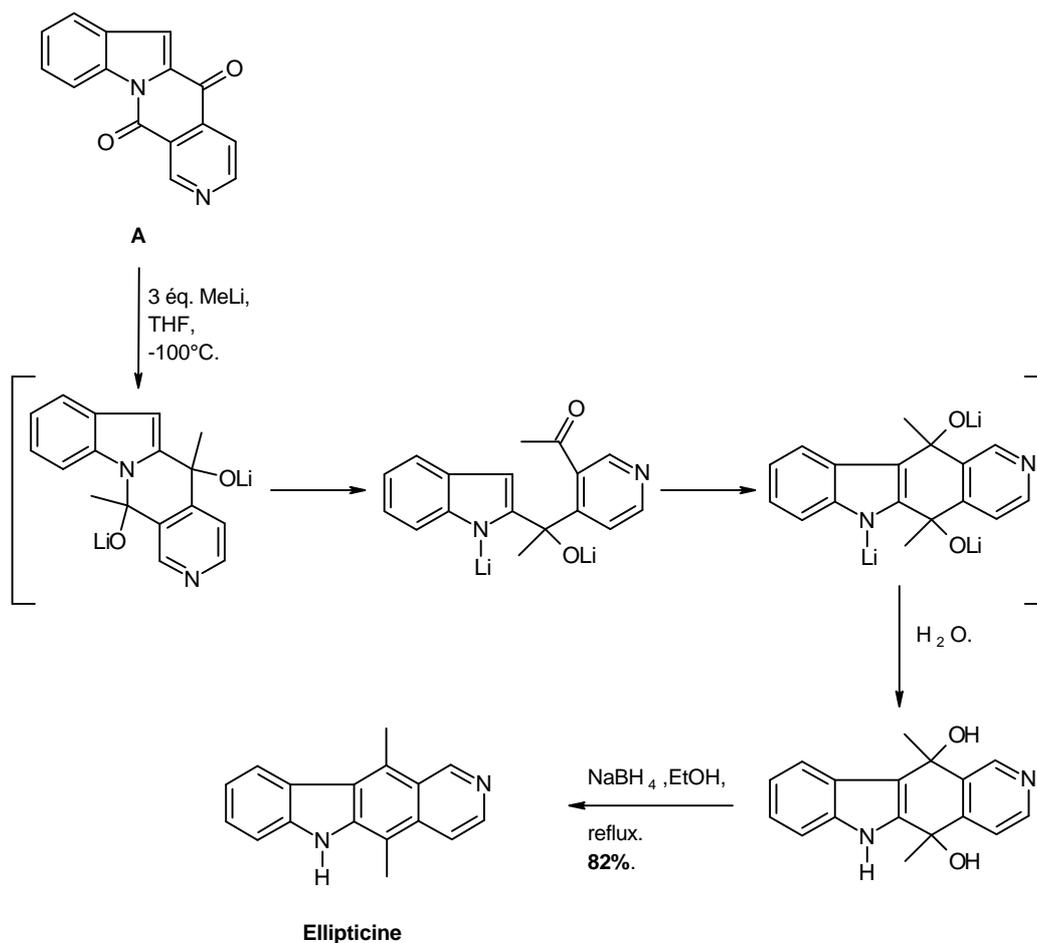


Schéma 23

En appliquant ces conditions opératoires au composé **14**, nous n'avons malheureusement jamais pu isoler le composé aromatisé désiré ; malgré les multiples essais effectués nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. (schéma 24).

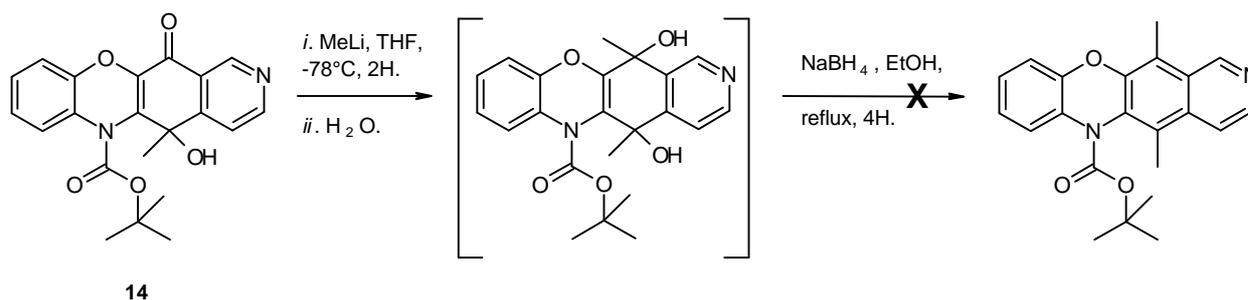


Schéma 24

Devant cet échec, nous avons envisagé d'effectuer directement la réduction de la fonction cétone du composé **14** afin de provoquer une réaction d'aromatisation par déshydratation. Le phénol ainsi obtenu pourrait ensuite être transformé en groupement nucléofuge permettant d'introduire le méthyle en position 12 *via* une réaction de couplage palladié. (schéma 25).

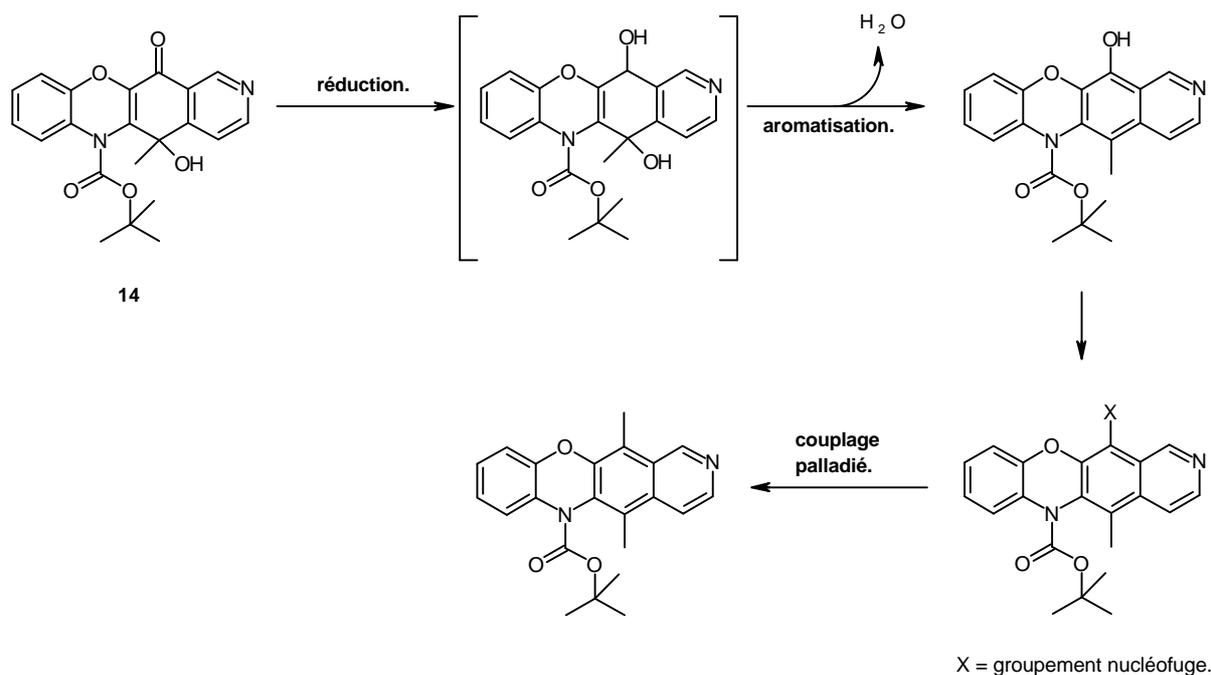


Schéma 25

- Nous avons tout d'abord utilisé un réducteur puissant, l'hydrure double d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane, à 0°C, espérant observer une réduction rapide du carbonyle suivie d'une aromatisation spontanée. Malheureusement, une nouvelle fois nous n'avons obtenu que des produits de dégradation. (schéma 26).

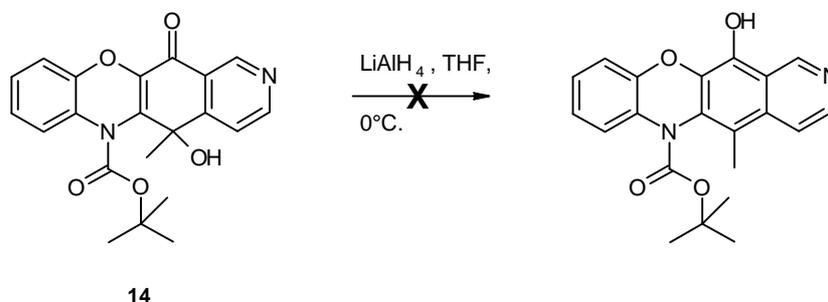


Schéma 26

- Nous avons fait appel ensuite à un réducteur moins énergétique, le borohydrure de sodium utilisé au sein du méthanol, à température ambiante. Cette réaction conduit également à des produits de dégradation. (schéma 27).

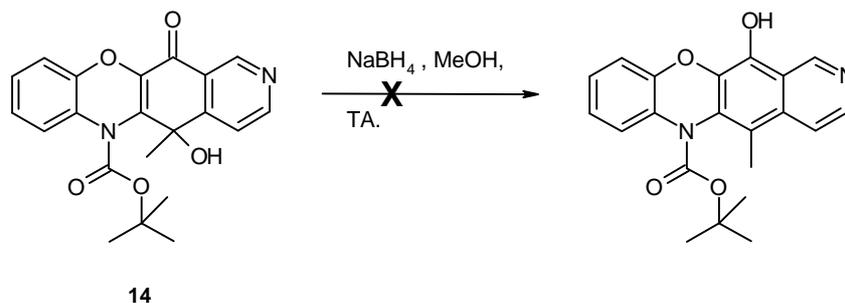


Schéma 27

• Nous avons par ailleurs soumis le cétoalcool **14** à une réaction d'hydrogénation catalytique. En effet, nous espérons que le produit hydrogéné se déshydraterait spontanément pour conduire à un produit aromatisé. (schéma 28).

Effectivement, et de manière extrêmement rapide, le composé **14** soumis à l'action de l'hydrogène, dans du méthanol et en présence de palladium (10%) sur charbon, conduit au produit aromatisé **15** curieusement déprotégé et ce avec un rendement quantitatif.

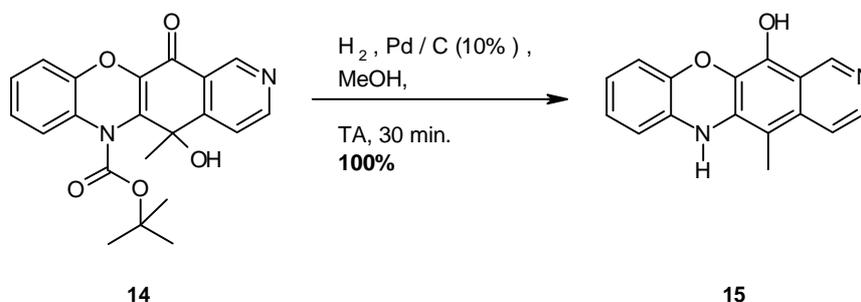


Schéma 28

Le système tétracyclique **15** est ensuite traité par 1,1 équivalents de dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence de 1,1 équivalents de 4-diméthylaminopyridine dans l'acétonitrile, à température ambiante durant une nuit pour conduire au composé **16** avec un rendement médiocre de 36%. (schéma 29). Nous isolons également le produit de départ n'ayant pas réagi ainsi que des produits de dégradation.

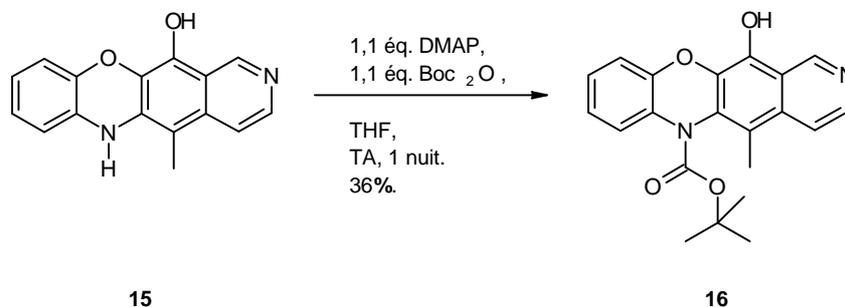


Schéma 29

2. SUBSTITUTION DE LA POSITION 12 DU SYSTEME TETRACYCLIQUE VIA UNE REACTION DE COUPLAGE PALLADIÉ.

i. FORMATION DU TRIFLATE A PARTIR DU PHENOL 16.

Afin d'introduire un méthyle en position 12 *via* une réaction de couplage palladié, nous avons choisi de transformer le phénol en triflate.

• Le phénol **16** dont l'azote benzoxazinique est protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle, est engagé dans une réaction de sulfonation. Le phénolate intermédiaire, formé par l'action de 2 équivalents d'une base, est piégé par l'anhydride trifluorométhanesulfonique ou par le *N*-phényltrifluorométhane sulfonimide au sein du dichlorométhane. Malheureusement, malgré les différents essais effectués, nous n'avons jamais obtenu le produit désiré ; dans tous les cas et de manière fort surprenante, seuls des produits de dégradation ont été observés. (schéma 30, tableau 6).

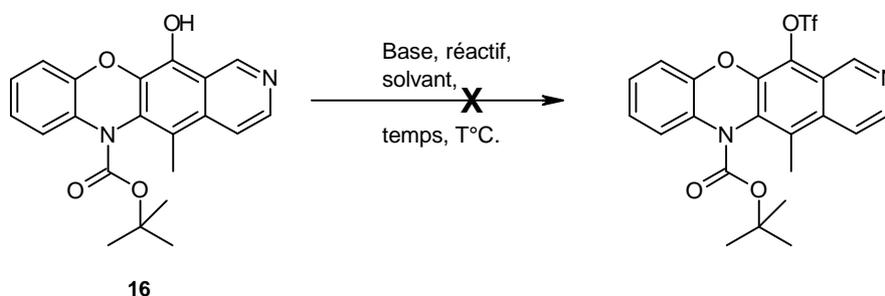


Schéma 30

Entrée	Réactifs	Solvant	Base	T (°C)	Temps	Observation
1	Tf ₂ O	DCM	TEA	0	2 H	Dégradation
2	Tf ₂ O	DCM	Pyridine	-78 → TA	1 nuit	Dégradation
3	Tf ₂ O	DCM	Pyridine	-15 → 0 → TA	6 H	Dégradation
4	PhNTf ₂	DCM	TEA	0 → TA	1 nuit	Dégradation

Tableau 6 : Essais de formation d'un triflate à partir du phénol 16

Suite à ces résultats, nous nous sommes appuyés sur les travaux décrits par Bohlmann⁸⁵ et avons protégé l'azote benzoxazinique du composé **15** par une fonction acétate au lieu du groupement *tert*-butoxycarbonyle.

• Le phénol **15** traité par 2 équivalents de triéthylamine, 2 équivalents d'anhydride acétique, de 0,2 équivalent de 4-diméthylaminopyridine au sein du dichlorométhane, à température ambiante durant 50 minutes, conduit à un mélange de produits O-acétylé **17** et diacétylé **18**. (schéma 31).

⁸⁵ K. Nickisch, W. Klose, F. Bohlmann, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2036-2037.

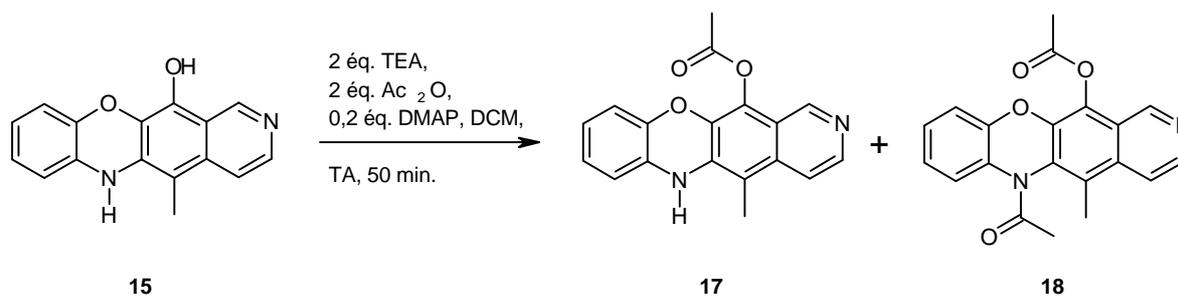


Schéma 31

Notons que l'acétylation du groupement phénol précède celle de l'amine.

N'arrivant pas à protéger sélectivement l'azote, nous avons délibérément augmenté le nombre d'équivalents d'anhydride acétique afin d'isoler le composé diacétylé et d'effectuer ensuite une déprotection sélective de la fonction phénol. En effet, en présence de 4 équivalents de triéthylamine, 4 équivalents d'anhydride acétique et de 0,4 équivalents de 4-diméthylaminopyridine au sein du dichlorométhane, à température ambiante durant une nuit, nous avons isolé le composé diacétylé **18** avec un rendement de 61%. (schéma 32).

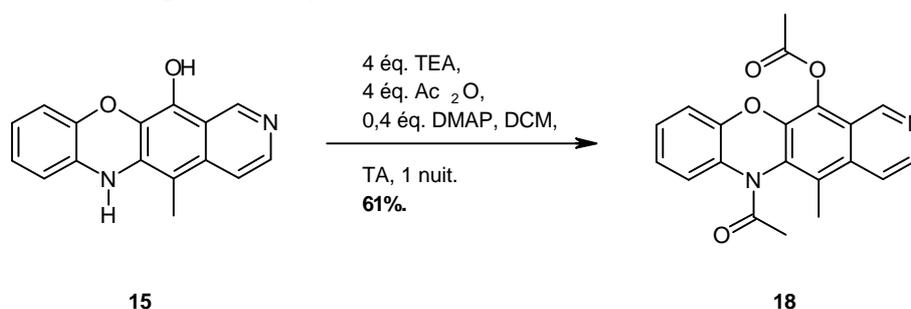


Schéma 32

Ce dernier est ensuite partiellement déprotégé de manière sélective en utilisant les conditions de Ding.⁸⁶

Par traitement avec 4,3 équivalents de soude au sein d'un mélange eau / méthanol, à température ambiante, durant 3 heures, nous obtenons, avec un rendement quantitatif, le produit **19** déprotégé sélectivement au niveau de la fonction phénol. (schéma 33).

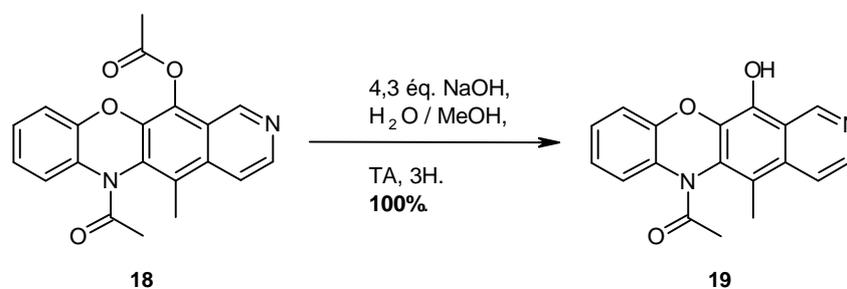


Schéma 33

⁸⁶ Y. Wang, X. Li, K. Ding, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13, 1291-1297.

La fonction amine du composé **19** étant protégée sous forme d'acétate, nous avons de nouveau tenté la formation du triflate sur le groupement phénol.

• Le phénate intermédiaire, formé par l'action d'un large excès de triéthylamine, est piégé par 1,3 équivalents de *N*-phényltrifluorométhane sulfonimide, à -78°C , au sein du dichlorométhane, pour conduire, avec un rendement modeste de 45%, après purification sur gel de silice, au produit **20**. Par suivi CCM ou analyse RMN du brut, nous avons cependant constaté une conversion totale du produit de départ. Ce composé étant apparemment peu stable, nous devrions envisager soit un autre principe de purification afin d'éviter la formation des produits de dégradation, soit engager le composé **20** directement dans les réactions suivantes. (schéma 34).

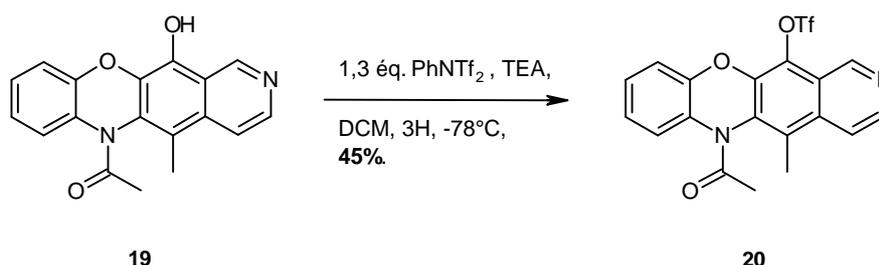


Schéma 34

ii. INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT METHYLE EN POSITION 12.

Dans le but d'accéder aisément à l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine, nous avons envisagé d'introduire le groupement méthyle en position 12 *via* un couplage de Stille catalysé par le palladium.

a. RAPPEL SUR LES REACTIONS DE COUPLAGE CATALYSEES PAR LE PALLADIUM.

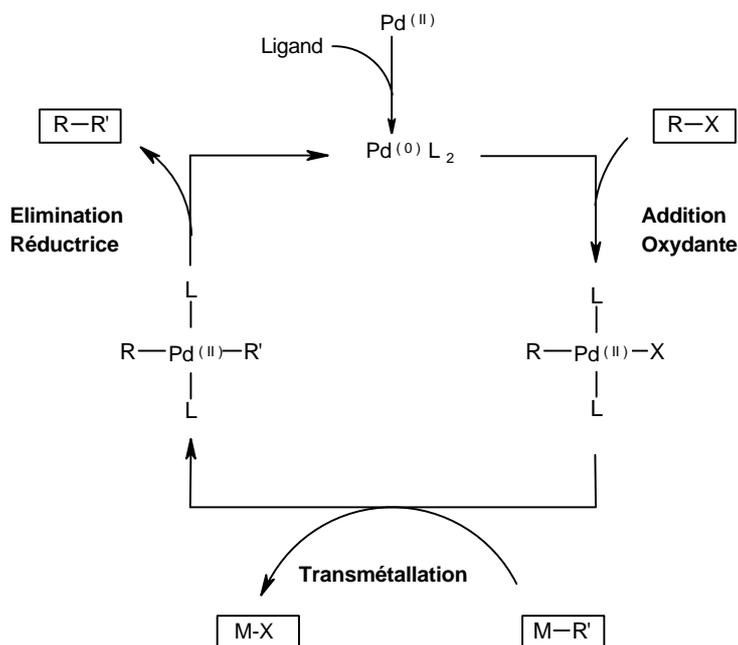
L'utilisation des complexes de palladium en synthèse organique s'est particulièrement développée au cours des dernières années. Ces complexes employés comme catalyseurs s'adaptent en effet à un grand nombre de substrats et de réactions, et sont compatibles avec la présence de toute une gamme de fonctionnalités (cétones, aldéhydes, alcools, groupements soufrés...). Enfin, les complexes de palladium sont peu toxiques et facilement éliminés, ce qui permet leur emploi en milieu industriel.

Au laboratoire, nous nous sommes particulièrement intéressés aux couplages catalysés par le palladium (0) de type Stille, Sonogashira, Suzuki, et aux réactions de carbonylation ; pour cette raison les rappels bibliographiques seront limités à ces quatre types de réactions.

Le mécanisme des réactions mettant en jeu le palladium (0) peut se résumer généralement en quatre opérations successives : (schéma 35).

- formation de l'espèce catalytique à partir de sels stables de palladium (0) ou (II),
- addition oxydante de l'halogénure d'aryle (ou d'un dérivé apparenté) sur le palladium (0),
- transformation de l'espèce organopalladiée (transmétallation, insertion),

- élimination réductrice du complexe de palladium libérant le produit de couplage et régénérant l'espèce catalytique.



b. REACTION DE COUPLAGE DE STILLE.

a. RAPPEL.

Les réactions de couplage catalysées par des complexes de palladium, qui impliquent des dérivés stannylés sont connues depuis les années 80 sous le nom de couplage de Stille.⁸⁷ (schéma 36).

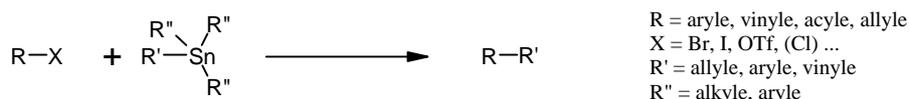


Schéma 36

Le mécanisme de cette réaction a suscité de nombreux travaux, notamment ceux de Farina et Casado.⁸⁸ De ce fait, de nombreuses informations sont disponibles. La vitesse de l'étape de transmétallation (étape limitante) est dépendante du groupement transféré par l'organostannane, et respecte généralement l'ordre suivant :

alcynyle > alcényle > aryle > allyle > benzyle >>>alkyle.

⁸⁷ a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 108, 508-524 ; b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815 ; c) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585-9595.

⁸⁸ a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5905-5911 ; b) A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics*, **1998**, 17, 954-959 ; c) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8978-8985.

Il a également été montré que la création, par dissociation d'un ligand phosphine, d'un site de coordination sur le métal était un élément clé de l'étape de transmétallation. Ainsi, l'utilisation de ligands, tels que la trifurylphosphine et la triphénylarsine, au pouvoir nucléofuge et dissociant plus important que la triphénylphosphine, a conduit à une augmentation remarquable de la vitesse de ce type de réaction.

Les principaux avantages de la réaction de Stille résident dans sa compatibilité avec une grande variété de groupes fonctionnels, ainsi que l'accès aisé et la stabilité des organostannanes. Néanmoins, il existe des inconvénients notables, tels que la toxicité des sels d'étain et l'élimination parfois difficile des résidus organostannylés.⁸⁹ Cette toxicité est toutefois nettement réduite par l'utilisation de tributylstannanes, de trihalogénostannanes⁹⁰ ou encore de quantités catalytiques de sels d'étain.⁹¹

Enfin, l'utilisation de quantités catalytiques de sels de cuivre (I) comme additifs dans les réactions de Stille a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature.⁹² Il semblerait que ces sels de cuivres favorisent une transmétallation préalable Sn / Cu, où l'espèce "cuivrée" résultante est susceptible d'effectuer plus rapidement l'étape de transmétallation.

b. REACTIVITE DU TRIFLATE 20.

Nous avons tout d'abord adopté les conditions de Cappelli et collaborateurs⁹³ ; le système tétracyclique **20**, possédant un triflate en position 12 et un groupement protecteur de type acétate sur l'atome d'azote de la benzoxazine, a été mis en réaction avec du tétraméthylétain, en présence de 15 moles % de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II) et de 5 équivalents de chlorure de lithium, au reflux du diméthylformamide durant deux heures. L'analogue de l'ellipticine **21** est obtenu avec un rendement de 74% après purification sur gel de silice. (schéma 37).

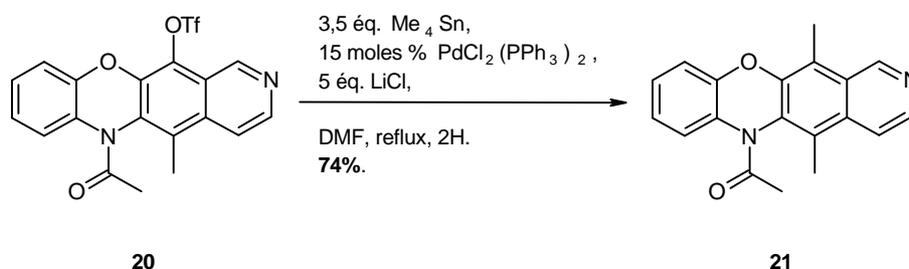


Schéma 37

Ayant obtenu le composé **21**, nous avons déprotégé l'azote du cycle benzoxazinique, en utilisant une nouvelle fois les conditions décrites par Ding.⁸⁶

Par traitement du dérivé **21** par 2 équivalents de soude au sein d'un mélange eau / méthanol, durant trois heures à 50°C, nous avons obtenu l'analogue de l'ellipticine en série benzoxazinique **22** avec un rendement de 85%. (schéma 38).

⁸⁹ C. J. Salomon, G. O. Davelon, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 9220-9222.

⁹⁰ A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 125-128.

⁹¹ R. E. Maleczka, I. Terstiege, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9622-9623.

⁹² L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5359-5364.

⁹³ a) A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Giogi, C. Ghelardini, S. Collina, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 779-801 ; b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5478-5486.

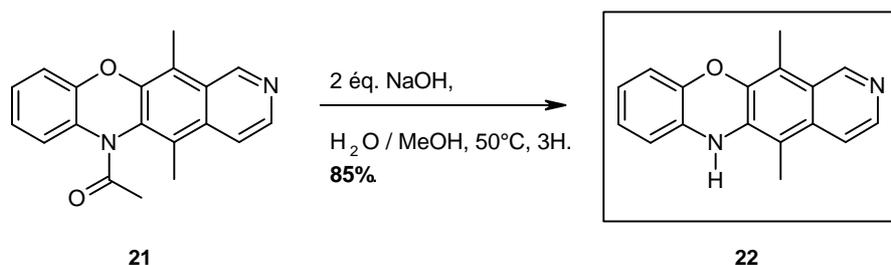


Schéma 38

Nous avons ainsi accédé, en 9 étapes à partir de la benzoxazine **3**, à l'analogue de l'ellipticine en série benzoxazinique avec un rendement global d'environ 4%.

iii. INTRODUCTION D'UNE CHAÎNE LATÉRALE AMINÉE EN POSITION 12 DU TRIFLATE **20**.

Disposant de la structure de base **20**, nous avons envisagé d'introduire en position 12, une chaîne latérale aminée. Cette chaîne devrait être accessible par l'intermédiaire d'une fonction ester méthylique et traitement par une amine primaire. Afin de parvenir à cet ester méthylique, nous avons fait appel à une réaction de carbonylation du triflate, catalysée par le palladium.

a. REACTION DE CARBONYLATION.

a. RAPPEL.

Dans ce type de réaction, le complexe de palladium intermédiaire subit, après insertion du monoxyde de carbone, une attaque nucléophile pour conduire à des esters, des amides ou des aldéhydes. La base utilisée sert à piéger les halogénures d'acides formés.⁹⁴ (schéma 39).

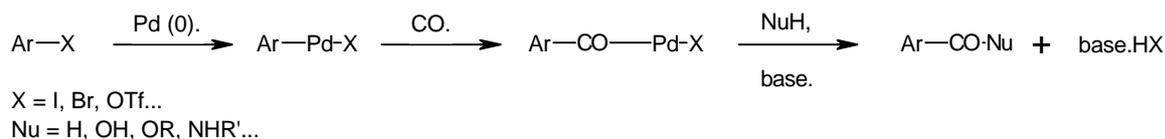


Schéma 39

Le palladium (0) est formé *in-situ* à partir du palladium (II) et de phosphines. D'après les travaux consacrés au sujet,⁹⁵ les diphosphines donnent de meilleurs résultats. Dans le cas de la formation d'esters, de très bon rendements ont été obtenus avec le système catalytique acétate de palladium et 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp).⁹⁶

⁹⁴ A. Schoenberg, I. Baroletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3318-3326.

⁹⁵ C. Narayana, M. Periasamy, *Synthesis*, **1985**, 253-268.

⁹⁶ S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortan, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3931-3934.

b. REACTIVITE DU TRIFLATE 20.

Nous avons dans un premier temps effectué une métoxycarbonylation du système tétracyclique **20** en présence de 10 moles % d'acétate de palladium, de 10 moles % de 1,3-bis(diphénylphosphino)propane et de 2 équivalents de triéthylamine au sein d'un mélange diméthylsulfoxyde / méthanol, sous atmosphère de monoxyde de carbone. L'ester **23** est obtenu avec un rendement de 74% après purification sur gel de silice. (schéma 40).

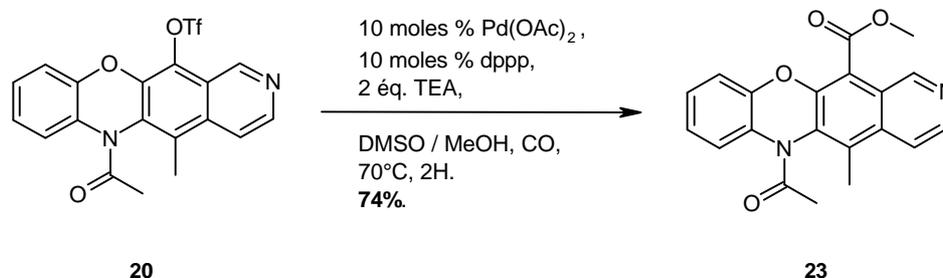


Schéma 40

b. FORMATION D'UNE AMIDE A PARTIR DE L'ESTER METHYLIQUE 23.

Une fois l'ester méthylique **23** obtenu, nous l'avons soumis à l'action de la *N,N*-diéthyléthylènediamine, espérant ainsi, par simple chauffage, obtenir le produit désiré possédant une chaîne latérale aminée en position 12 et du même coup réaliser la déprotection de l'azote 6. Après 3 heures, à 100°C, nous n'avons obtenu que le produit **24** déprotégé, (tableau 7, entrée 1) avec un rendement quantitatif. Malheureusement, après avoir laissé la réaction se poursuivre pendant une nuit, à 100°C, nous avons obtenu un mélange de produits inséparables par chromatographie sur gel de silice. (schéma 41, tableau 7, entrée 2).

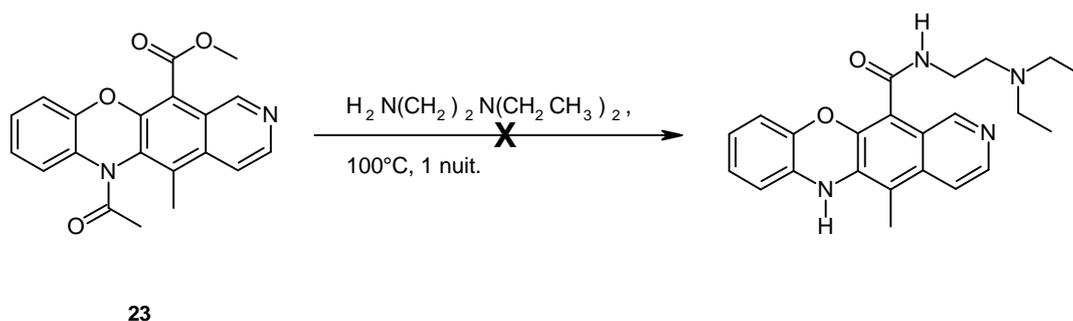


Schéma 41

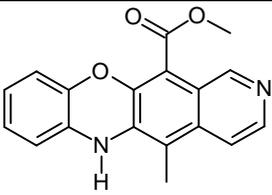
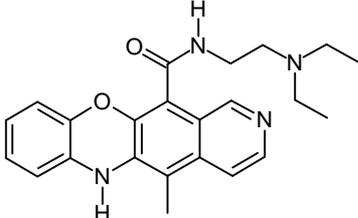
Entrée	Composé	Temps de chauffage	Rdt (%)
1	 <p style="text-align: center;">24</p>	3H.	100
2		1 nuit	Multiples produits

Tableau 7 : Essais d'introduction d'une chaîne latéral aminée en position 12.

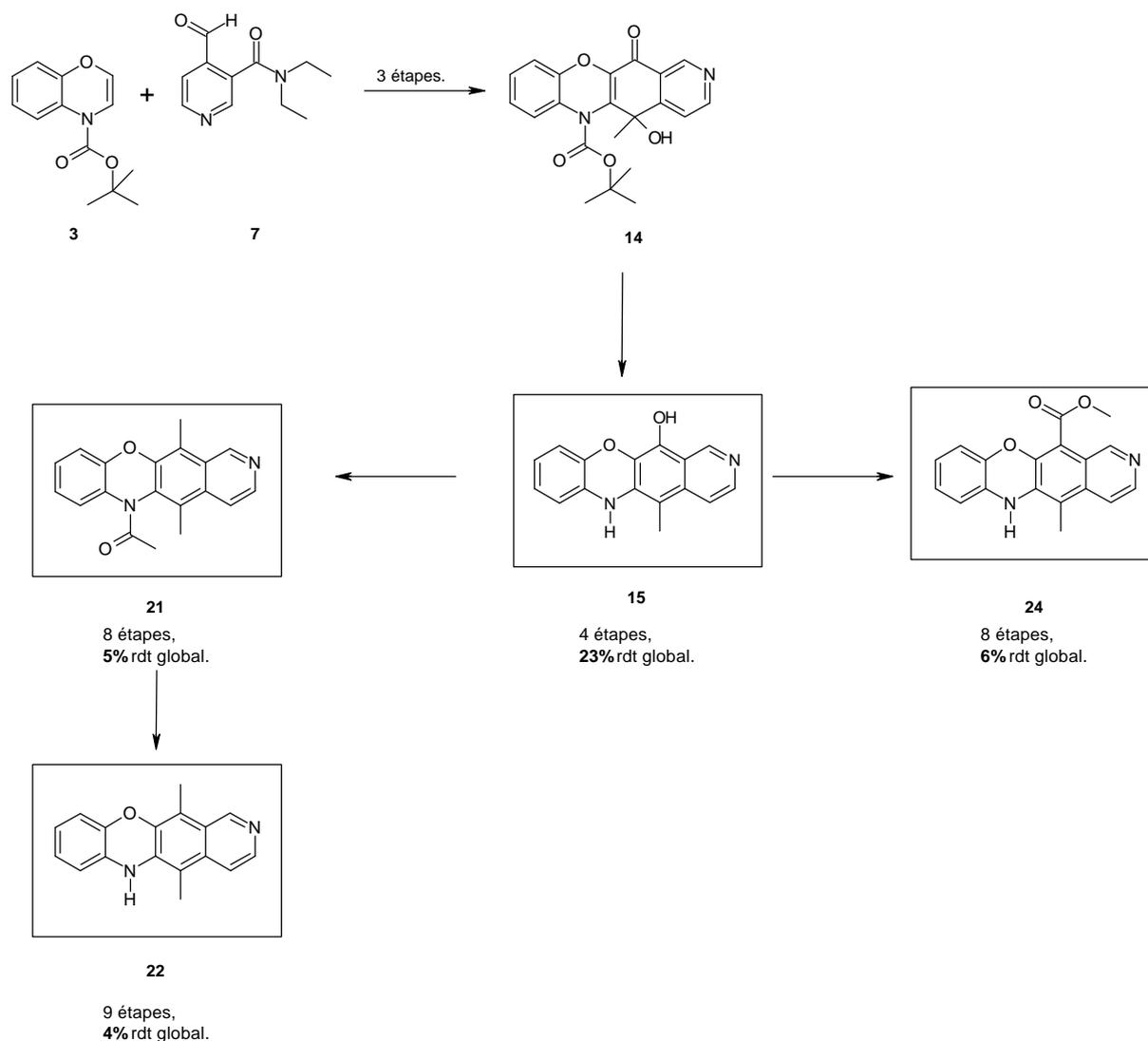
Ne disposant plus suffisamment de temps pour effectuer d'autres essais, nous nous sommes limités à ces résultats. Néanmoins le greffage d'une chaîne aminée latérale devrait être relativement facile directement à partir du composé **23** soit en employant des conditions plus douces, soit après hydrolyse de la fonction ester en réalisant par la suite une réaction de type couplage peptidique.

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.

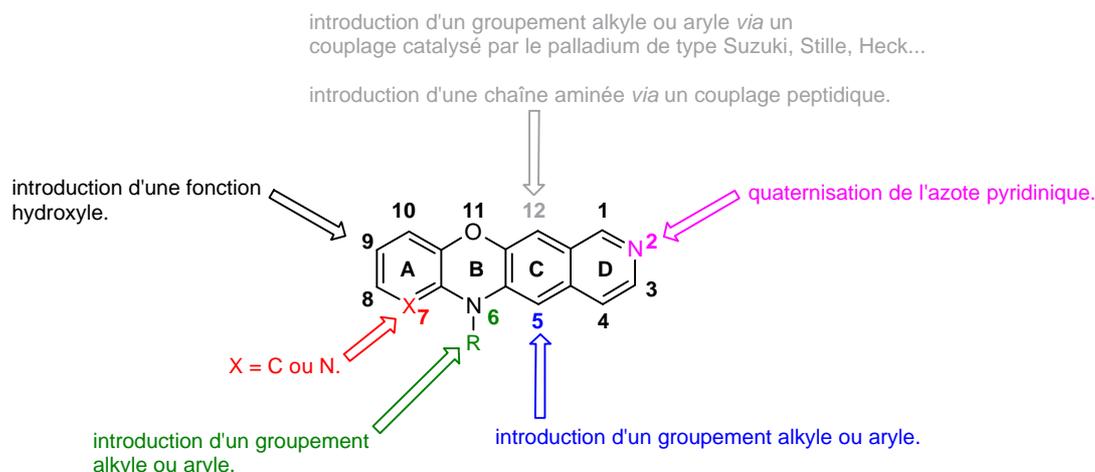
Dans la continuité des travaux réalisés au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la préparation d'un nouveau système polycyclique, l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine, afin de savoir si cette structure de base pouvait permettre la synthèse de nouveaux agents antitumoraux.

Pour accéder à ces composés, nous avons mis au point une méthode efficace faisant intervenir des réactions anioniques et des réactions de couplage catalysées par le palladium. Dans ces conditions, nous avons montré qu'il était possible d'accéder à l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine en 9 étapes avec un rendement global de 4%.

L'étape clé de notre stratégie permettant la formation du système tétracyclique **14** consiste à condenser la benzoxazine **3** protégée par un groupement *tert*-butoxycarbonate sur le *N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide **7** en présence de méthyllithium suivant une double réaction de métallation.



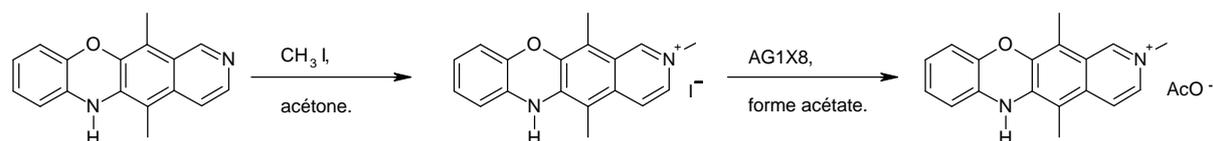
En utilisant la même voie de synthèse de nombreuses modifications peuvent être envisagées, qui devraient permettre d'optimiser une éventuelle activité biologique.



Ainsi lors de la formation du tétracycle **14**, l'utilisation d'un autre type de lithien que le méthyllithium permettrait de faire varier la nature du substituant en position 5 du cycle C. On peut également envisager de substituer cette même position (par exemple à partir du composé **18**) par divers nucléophiles *via* le dérivé bromé benzylique correspondant.

Par ailleurs des pharmacomodulations très variées peuvent être réalisées sur la position 12 du cycle C à partir du triflate **20** en faisant appel à tout un panel de réactions catalysées par le palladium ; il devrait, ainsi être possible d'introduire sur cette position des chaînes aminées soit directement greffées, soit encore fixées par l'intermédiaire d'un espaceur de type triple liaison (réaction de Sonogashira) ou double liaison (réaction de Heck). Nous pouvons même envisager de fixer sur cette position 12, des groupements aryliques diversement substitués ou des groupements hétéroatomiques variés.

Il reste également à effectuer des substitutions sur le cycle A, avec essentiellement le positionnement d'un groupement hydroxyle en position 9. De la même façon on pourrait aussi préparer des composés substitués sur l'azote 6 benzoxazinique et / ou des sels de pyridinium en utilisant la réactivité de l'azote pyridinique du cycle D afin d'augmenter l'activité antitumorale éventuelle. Cette quaternisation se ferait par exemple par l'action de l'iodure de méthyle au sein de l'acétone suivi d'un échange de l'iode par l'acétate par passage sur résine échangeuse d'ion pour conduire à l'analogue benzoxazinique, par exemple hydroxylé ou non, du Celiptinium[®].



Enfin, il serait possible, si l'on considère les travaux réalisés au laboratoire par F. Lepifre, d'adapter notre schéma synthétique à la préparation d'un analogue pyridobenzoxazinique de l'ellipticine possédant un atome d'azote en position 7 sur le cycle A.

Toutes ces pharmacomodulations peuvent être envisagées de façon relativement simple en fonction des cibles biologiques visées.

VI. RESULTATS PHARMACOLOGIQUES *IN VITRO*.

Les tests pharmacologiques ont été réalisées à l'Institut de Recherche Servier. Les composés ont été testés *in vitro* sur des cellules tumorales des lignées cellulaires L1210 (leucémie murine). Deux paramètres ont été pris en considération, la valeur de l' IC_{50} , dose à laquelle 50% des cellules tumorales sont inhibées (donnée significative de la cytotoxicité des produits testés), et l'effet des composés testés sur le cycle cellulaire, permettant de connaître le mode d'action du produit testé.

1. EVALUATION DE LA CYTOTOXICITE : TEST STANDARD.

La cytotoxicité est déterminée par le test MTT.⁹⁷ Les cellules tumorales sont distribuées sur des plaques de 96 puits en présence de différentes concentrations en produits testés. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C dans une étuve à 5% de CO₂ et 95% d'air pendant une durée correspondant à 4 fois le temps de dédoublement des cellules des lignées testées (4×9 heures pour les L1210). Ces dernières sont ensuite traitées par 15 µL de bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol)-2,5-diphényltétrazolium, composé qui est réduit en formazan (composé absorbant à 540 nm) coloré par les cellules vivantes. Le nombre de cellules vivantes après incubation est alors déterminé par mesure de l'absorbance.

La valeur d' IC_{50} correspond à la concentration réduisant de 50% la densité optique des cellules traitées par rapport aux cellules témoins est calculée moyennant une régression linéaire de la courbe du pourcentage d'accroissement en fonction du logarithme de la concentration.

2. ETUDE DU CYCLE CELLULAIRE.

Pour l'étude du cycle cellulaire, les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Ces cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70% (V/V), lavées deux fois par du Phosphate Buffered Saline (PBS : tampon 0,15 M NaCl phosphate à pH 7,4) et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µL.mg⁻¹ de RNase et 50 µL.mg⁻¹ d'iodure de propidium. Dix mille cellules sont ensuite analysées sur un cytomètre de flux ATC3000 (Bruker) équipé d'un laser argon émettent 400 mW à 488 nm.

Chaque famille d'agents cytotoxiques agissant spécifiquement sur une phase déterminée du cycle cellulaire, la mise en évidence de la phase perturbée permet de définir à quelle classe appartient un agent antitumoral. Ainsi les agents alkylants agissent sur les cellules en phase G₀ et G₁, les antimétabolites en phase S, les intercalants et antimitotiques en phase G₂ et M.

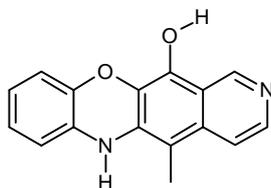
Le pourcentage de cellules dans une phase est exprimé par rapport au témoin et est ainsi noté :

Témoin	20%
G ₂ +M (+)	30-50%
G ₂ +M (++)	50-70%
G ₂ +M (+++)	> 70%

⁹⁷ a) S. Léonce, V. Perez, M.-R. Casabianca-Pignede, M. Anstett, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **1996**, 14, 169-180 ; b) M. C. Alley, D. A. Scuderio, A. Monks, M. J. Cserwinski, D. L. Fine, B. J. Abbott, J. G. Mayo, R. H. Shoermarker, M. R. Boyd, *Cancer Res.*, **1988**, 48, 589-601.

3. RESULTATS DES TESTS *IN VITRO*.

Le composé **15** a été testé *in vitro* sur les cellules L1210, dont voici le résultat : (tableau 10).

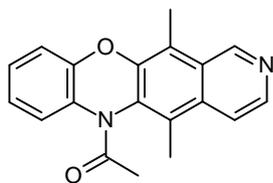


15

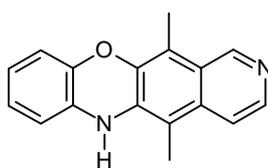
Composé	IC50 (mM) L1210	Cycle cellulaire
15	5,9	-

Tableau 10 : Résultats des tests *in vitro* de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine

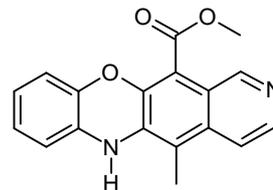
Les composés **21**, **22** et **24** sont actuellement en test.



21



22



24

**SYNTHESE ET REACTIVITE DE BIS-
VINYLPHOSPHATES DERIVES D'IMIDES.**

SYNTHESE ET REACTIVITE DE BIS-VINYLPHOSPHATES DERIVES D'IMIDES.

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.

1. INTRODUCTION.

Dans de nombreuses réactions, les phosphates vinyliques se sont montrés plus intéressants à utiliser que les triflates vinyliques correspondants du fait du faible coût des précurseurs, de leur stabilité, de leur préparation aisée ainsi que de leur efficacité dans les réactions de couplage.

Parmi les différentes méthodes de synthèse des phosphates vinyliques, les deux principales sont :⁹⁸ (schéma 42).

- la réaction de phosphatation⁹⁹ à partir d'un énolate par condensation d'un chlorophosphate de dialkyle ou de diaryle,
- la réaction de Perkow¹⁰⁰ par l'emploi de triaryl- ou trialkylphosphite sur des composés carbonylés alpha-halogénés.

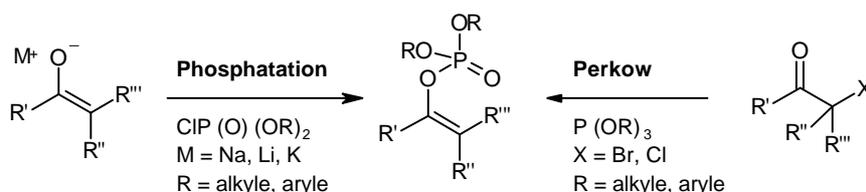


Schéma 42

2. REACTIVITE DES PHOSPHATES VINyliQUES.

Comme en témoigne la littérature, les phosphates vinyliques ont été largement utilisés dans le domaine de la synthèse organique. Nous pouvons par exemple citer leur usage pour les réactions suivantes.

i. REACTIONS DE SUBSTITUTIONS.

Le caractère nucléofuge du groupement phosphate permet d'effectuer un grand nombre de réactions de substitutions. Parmi celles-ci, nous pouvons citer l'action de l'iodotriméthylsilane,¹⁰¹ d'organocuprates de lithium,¹⁰² ou de thiols.¹⁰³ (schéma 43).

⁹⁸ F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607-649.

⁹⁹ R. E. Ireland, G. Pfister, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2145-2148.

¹⁰⁰ W. Perkow, K. Ullrich, F. Meyer, *Naturwissenschaften*, **1952**, 39, 353.

¹⁰¹ a) R. P. Frutos, M. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6509-6511 ; b) K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2433-2436 . c) M. H. Kress, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4583-4584.

¹⁰² L. Blaszcak, J. Winkler, S. O'Kuhn, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 4405-4408.

¹⁰³ a) T. N. Salzmänn, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6161-6163 ; b) D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2783-2786 ; c) H. Imamura, A. Shimizu, H. Sato, Y. Sugimoto, S. Sakuraba, R. Nagano, K. Yamada, T. Hashizume, H. Morishima, *J. Antibiotics.*, **2000**, 53, 314-316.

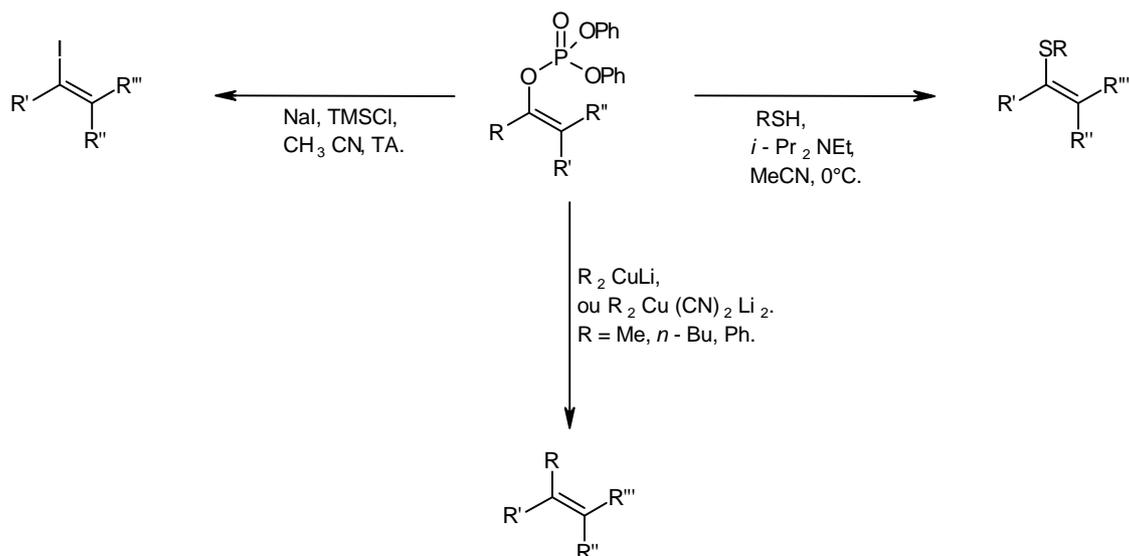


Schéma 43

ii. CYCLOADDITIONS DE DIELS-ALDER.

Des réactions de cycloaddition de Diels-Alder ont également été effectuées en mettant en jeu des systèmes diéniques porteurs d'une fonction phosphate.¹⁰⁴

L'équipe de Wiemer¹⁰⁵ a préparé une série de diènes de ce type afin de les tester dans des réactions de cycloaddition [4+2] avec des diénophiles représentatifs tels que la cyclohexénone ou l'anhydride maléique. (schéma 44).

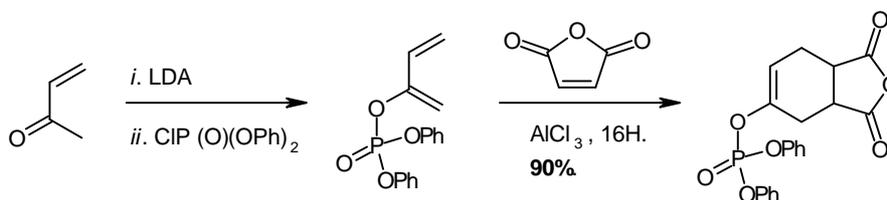


Schéma 44

Pour sa part, Tatsuta¹⁰⁶ a également décrit une cycloaddition de Diels-Alder [4+2] entre la cyclohexénone et le système diénique, préparé en quatre étapes à partir du 1,2,4-trihydroxybutane, afin de réaliser la synthèse totale de l'UCE6, composé naturel tétracyclique ayant une activité antitumorale, isolé par fermentation d'un bouillon d'actinomycètes. (schéma 45).

¹⁰⁴ a) F. Kienzle, P. Rosen, *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 442-447 ; b) H. J. Liu, T. K. Ngooi, *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2676-2680 ; c) H. J. Liu, W. M. Feng, *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 1485-1492 ; d) A. Skowronska, P. Dybowski, M. Koprowski, E. Krawczyk, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8133-8136 ; e) H. J. Liu, W. F. Feng, J. B. Kim, N. C. Browne, *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 2163-2175 ; f) C. Kouklovsky, A. Pouilhès, Y. Langlois, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6672-6679.

¹⁰⁵ T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2295-2299.

¹⁰⁶ K. Tatsuta, T. Inukai, S. Itoh, M. Kawarasaki, Y. Nakano, *J. Antibiotics*, **2002**, 55, 1076-1080.

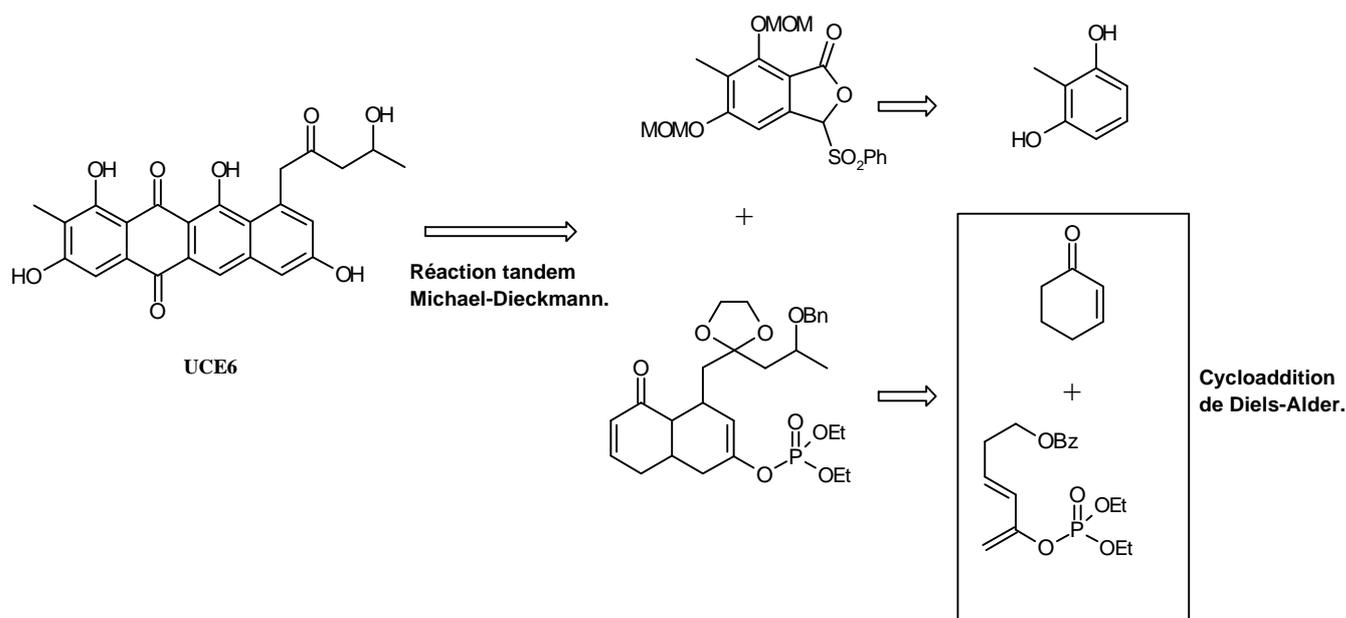


Schéma 45

iii. FORMATION D'ALCYNES TERMINAUX ET TRANSPOSITIONS.

• L'action d'une base sur un phosphate vinylique permet d'effectuer, à basse température, une déprotonation dirigée par le phosphate. Dans le cas d'un alcène terminal, une élévation de la température entraîne la formation prédominante de l'alcyne terminal correspondant par élimination du groupement phosphate (schéma 46).

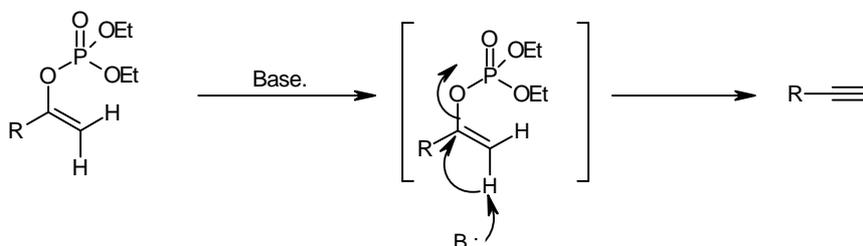


Schéma 46

L'équipe de Negishi¹⁰⁷ a ainsi utilisé le caractère nucléofuge des phosphates pour transformer des cétones méthyliques en alcyne terminaux. (schéma 47).

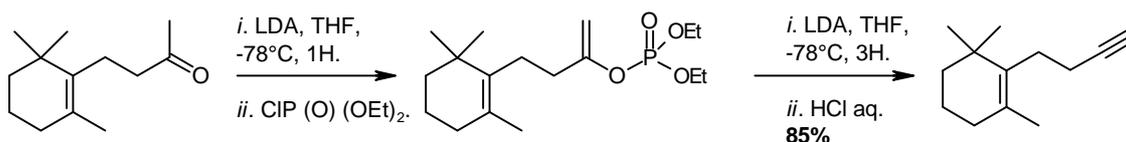


Schéma 47

¹⁰⁷ E. I. Negishi, A. O. King, W. L. Klima, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2526-2528.

Pour leur part, Cabezas et Oehlschlager¹⁰⁸ ont appliqué cette stratégie pour transformer des acétates en éthers acétyléniques. (schéma 48).

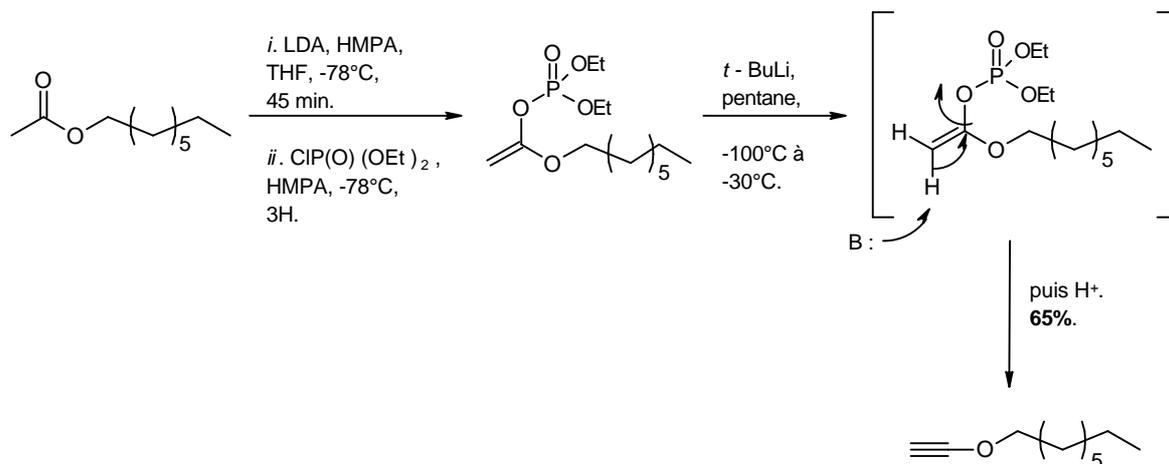


Schéma 48

• Par contre, dans le cas d'alcènes di- et trisubstitués, l'élévation de température entraîne le réarrangement du phosphate vinylique en β -cétophosphonate par coupure de la liaison O-P et formation d'une nouvelle liaison C-P.¹⁰⁹ (schéma 49).

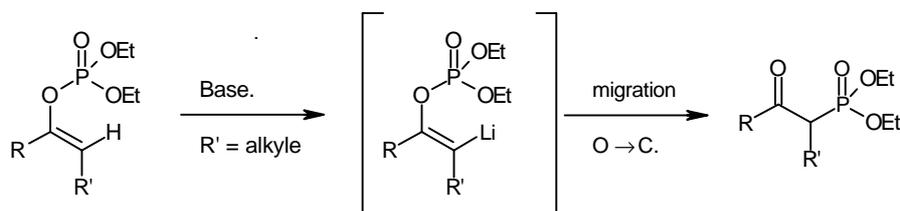


Schéma 49

Depuis 1986, Wiemer¹¹⁰ s'est intéressé à la transposition de phosphates vinyliques en β -cétophosphonates à partir de cétones cycliques, d'esters et de lactones. (schéma 50).

¹⁰⁸ J. A. Cabezas, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7523-7525.

¹⁰⁹ a) B. Dhawan, D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4018-4021 ; b) B. Dhawan, D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 179-183.

¹¹⁰ a) T. J. Baker, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2613-2618 ; b) K. B. Gloer, T. Calogeropoulou, J. A. Jackson, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2842-2846 ; c) T. Calogeropoulou, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4185-4190 ; d) G. B. Hammond, T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4265-4268 ; e) J. A. Jackson, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4750-4754.

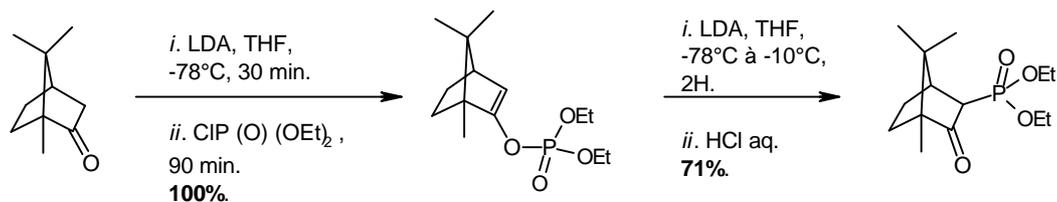


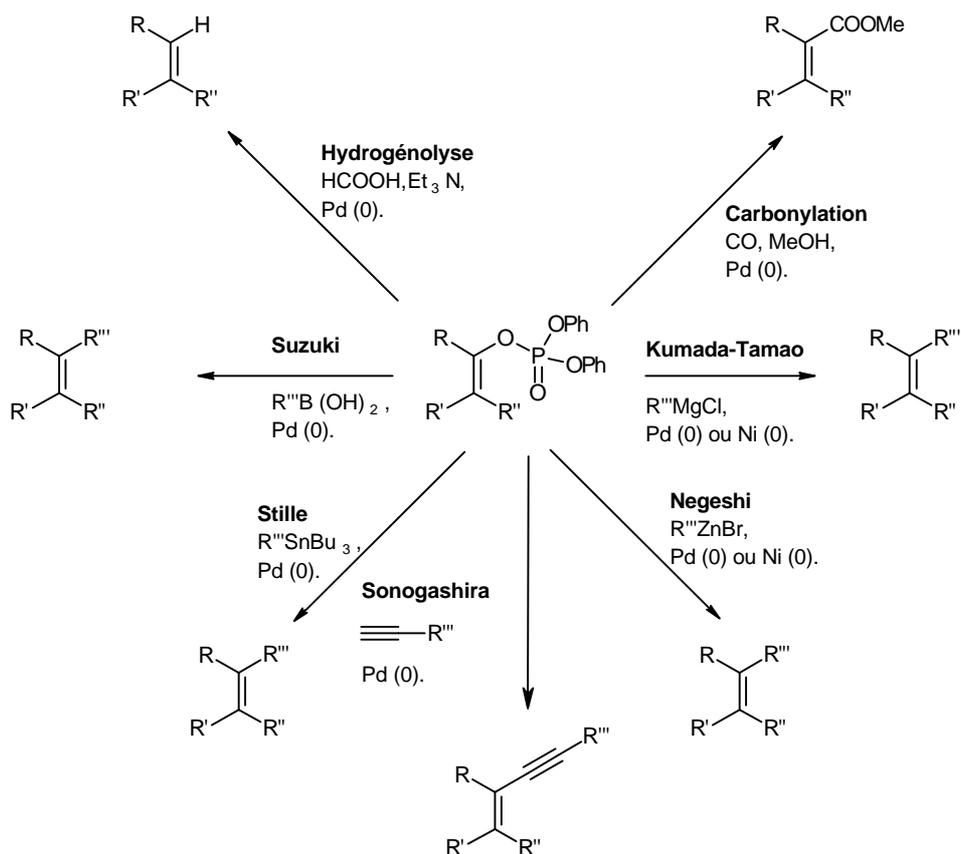
Schéma 50

iv. REACTIONS DE COUPLAGE METALLO-CATALYSEES.¹¹¹

Ces dernières années les phosphates d'énols ont été utilisés de manière efficace dans les réactions de couplage métal-catalysées, telles que : (schéma 51).

- le couplage de Stille,
- le couplage de Sonogashira,
- le couplage de Suzuki,
- le couplage de Negishi,
- le couplage de Kumada-Tamao,
- la réaction de carbonylation,
- la réaction d'hydrogénolyse.

¹¹¹ a) J.-M. Campagne, D. Prim, *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Ed., Paris, **2001** ; b) E.-I. Negishi, F. Liu, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH : Weinheim Ed, **1998**, 1-48 ; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis*, Wiley and Sons : Chichester, UK, **1995** ; d) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH : Weinheim, Germany, **1998** ; e) *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. In Topics in Current Chemistry*, N. Myyaura, Vol. Ed., Springer-Verlag : Berlin, Germany, **2002**, Vol. 219 ; f) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359-1469.



Les pionniers en la matière sont d'une part Nicolaou et ses collaborateurs qui ont développé en séries lactones et lactames l'utilisation des phosphates vinyliques dans des réactions de couplage catalysées par le palladium (Stille, Sonogashira, carbonylation, ...) et d'autre part notre laboratoire qui a réalisé les premières réactions de Suzuki et mis au point des conditions simples et efficaces d'hydrogénolyse des phosphates vinyliques. D'autres équipes ont depuis travaillé dans ce domaine et apporté leur contribution témoignant de l'intérêt de l'utilisation en synthèse organique des phosphates vinyliques. Avant d'évoquer nos propres résultats, nous commencerons par rapporter l'essentiel de ces travaux sans se soucier exagérément de l'ordre chronologique.

a. REACTION DE STILLE.¹¹²

Nicolaou¹¹³ a considérablement développé la champ d'application des phosphates d'énols issus de lactames. Pour ce qui est des réactions de Stille, son équipe a travaillé notamment sur la bis-fonctionnalisation de bis-lactone afin d'obtenir, avec de bons rendements, des systèmes tétraéniques ayant différentes applications en particulier dans les réactions de cycloaddition de Diels-Alder. (schéma 52).

¹¹² a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508-524 ; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, J. W. Scott, *Org. React.*, **1997**, 1-652 ; c) K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5467-5468.

¹¹³ K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8105-8106.

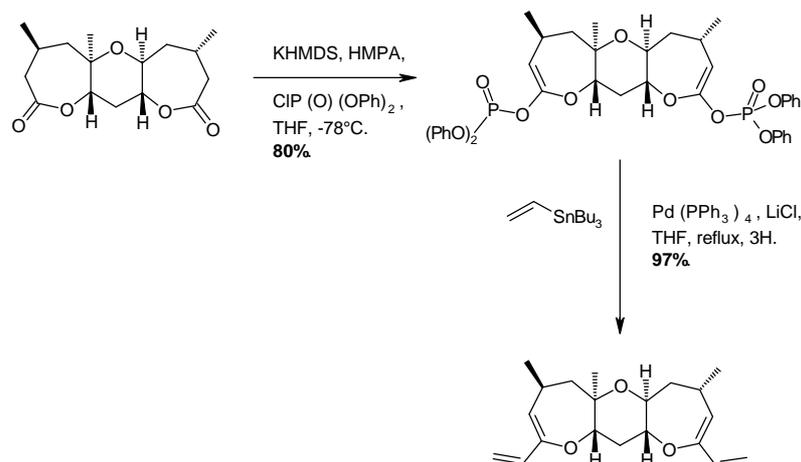


Schéma 52

Peu de temps après, Jiang¹¹⁴ a également exploité ce procédé pour préparer des décahydroquinoléines par l'intermédiaire d'une réaction de couplage de Stille suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder. (schéma 53).

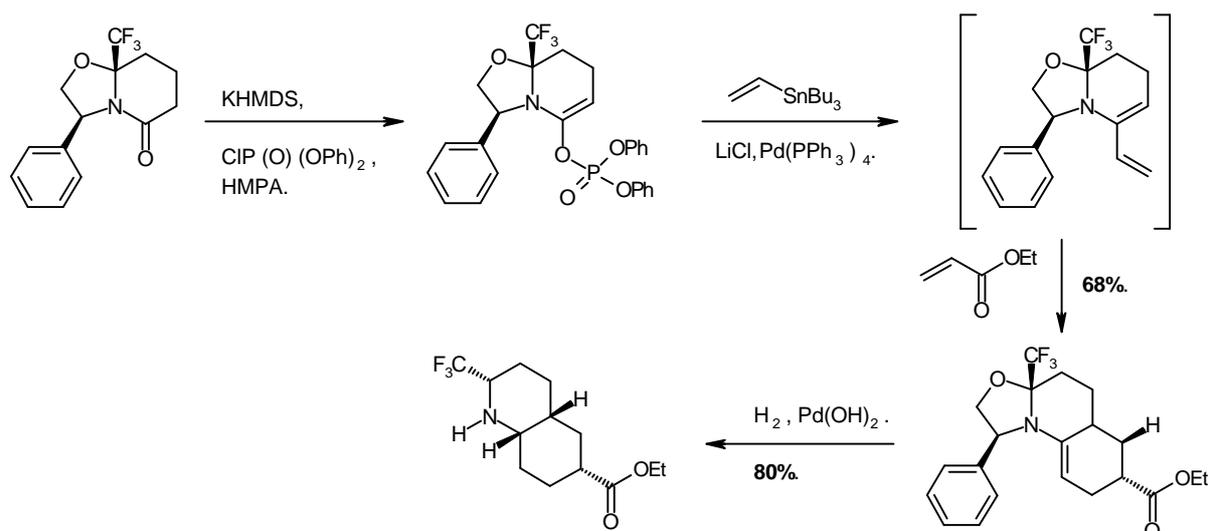


Schéma 53

b. REACTION DE SONOGASHIRA.

Il existe peu d'exemples dans la littérature de réaction de couplage de Sonogashira avec les phosphates vinyliques.

Le pionnier dans ce domaine est Nicolaou¹¹⁵ qui a décrit la synthèse d'hétérocycles variés en appliquant la réaction de couplage de Sonogashira catalysée par le palladium ou le nickel à des phosphates d'énols issus de lactames. (schéma 54).

¹¹⁴ J. Jiang, R. J. Devita, G. A. Doss, M. T. Goulet, M. J. Wyvrat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 593-594.

¹¹⁵ K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, K. Namoto, F. Bernal, *Chem. Commun.*, **1998**, 1757-1758.

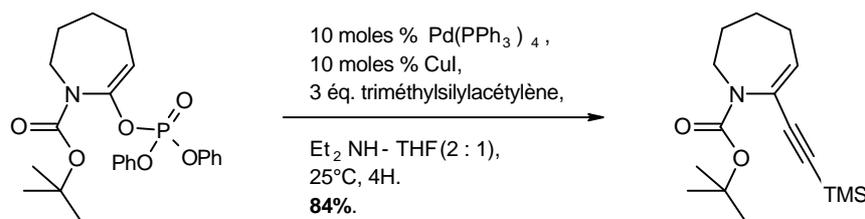


Schéma 54

Quant à Occhiato,¹¹⁶ il a réalisé diverses réactions catalysées par le palladium de type Sonogashira, à partir du mono-phosphate vinylique du glutarimide. (schéma 55).

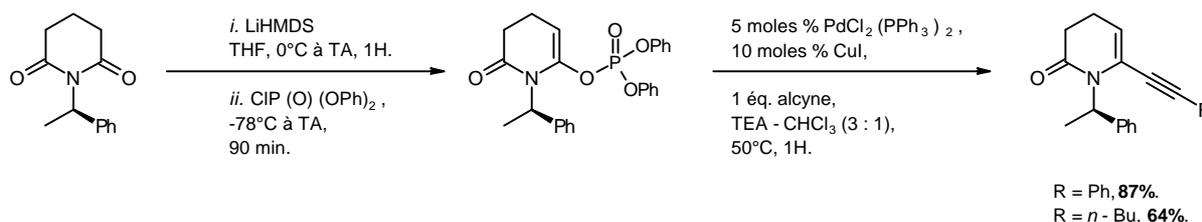


Schéma 55

c. REACTION DE SUZUKI.¹¹⁷

En ce qui concerne les couplages de Suzuki, Occhiato¹¹⁶ a réalisé diverses réactions catalysées par le palladium à partir du mono-phosphate vinylique de la glutarimide. (schéma 56).

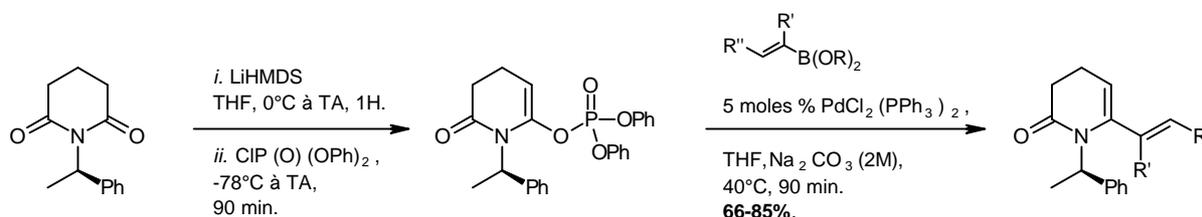


Schéma 56

L'équipe de Campbell¹¹⁸ a réalisé des réactions de couplage sur support solide, catalysées par le palladium, en utilisant des phosphates d'énols fixés sur une résine. (schéma 57).

¹¹⁶ a) F. Lo Galo, E. G. Occhiato, A. Guarna, C. Faggi, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6360-6368 ; b) E. G. Occhiato, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2004**, 1, 149-162.

¹¹⁷ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483 ; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147-168 ; c) A. Suzuki, In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* ; Diederich, F. Stang, P. J., Eds, VCH : Weinheim, Germany, **1998**, 49-97 ; d) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359-1469 ; e) Y. Nan, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3321-3324 ; f) M. A. Huffman, N. Yasuda, *Synlett*, **1999**, 471-473.

¹¹⁸ I. B. Campbell, J. Guo, E. Jones, P. G. Steel, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2725-2727.

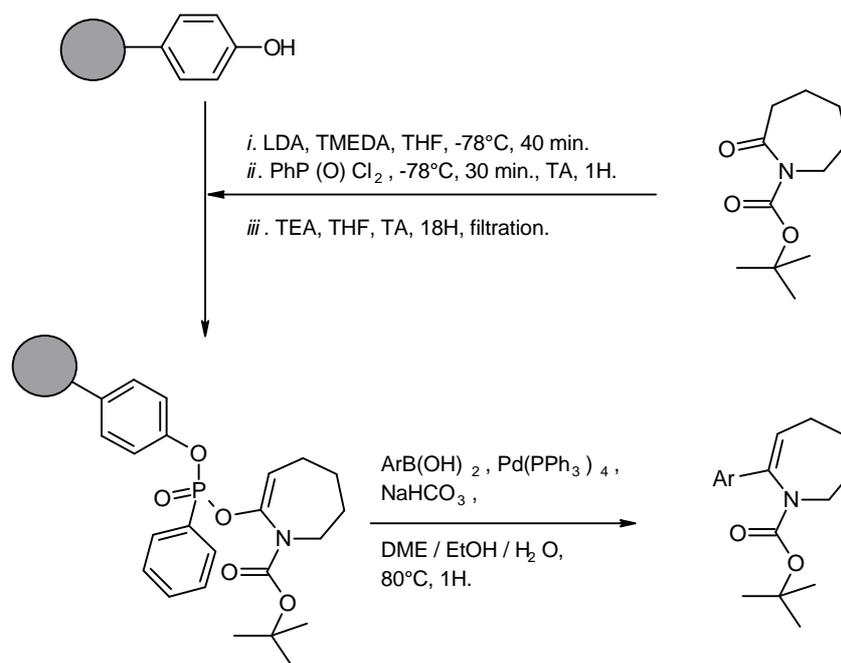


Schéma 57

Yang,¹¹⁹ pour sa part a effectué des couplages catalysés par le nickel entre des phosphates d'énols cycliques et des acides boroniques, afin d'obtenir des cyclohexènes diversément substitués par des groupements aryles. (schéma 58).

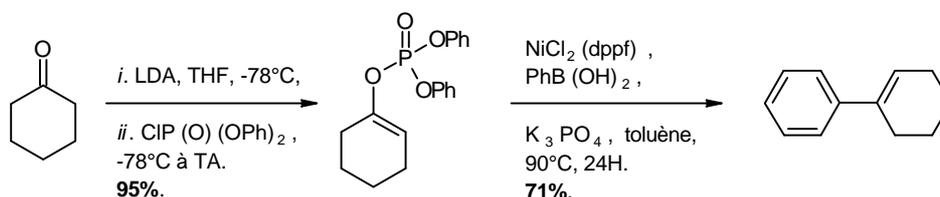


Schéma 58

d. REACTION DE NEGISHI.

Yang,¹²⁰ s'est également intéressé aux couplages de Negishi en utilisant les phosphates vinyliques, afin de mettre au point une nouvelle méthodologie de synthèse de coumarines substituées en position 4. La réaction est réalisée à l'aide de dérivés organozinciques en présence de catalyseurs au palladium ou au nickel. (schéma 59).

¹¹⁹ Y. Nan, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3321-3324.

¹²⁰ J. Wu, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7875-7878.

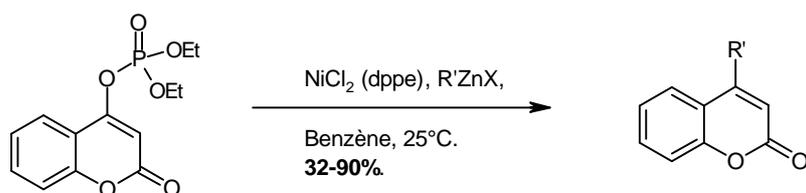


Schéma 59

e. REACTION DE KUMADA-TAMAO.¹²¹

En ce qui concerne les réactions de type Kumada-Tamao, Miller¹²² a préparé des phosphates vinyliques *in-situ* à partir des cétones correspondantes, en présence d'un réactif de Grignard, puis les a convertis en oléfines diversement substituées par des groupements aryles ou alkyles via un couplage catalysé par le palladium. (schéma 60).

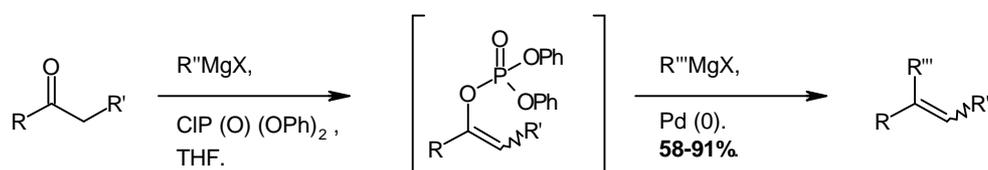


Schéma 60

L'équipe de Bäckvall,¹²³ pour sa part, a décrit des couplages catalysés par un complexe de nickel, entre des phosphates diéniques et un réactif de Grignard afin de réaliser la synthèse de systèmes 1,3-diéniques substitués en position 2. (schéma 61).

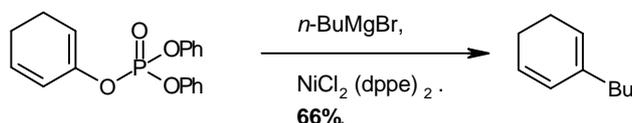


Schéma 61

L'équipe de Cahiez¹²⁴ a également prouvé l'efficacité de couplages réalisés entre des phosphates vinyliques et un réactif de Grignard en faisant appel, cette fois, à une catalyse par le fer. (schéma 62).

¹²¹ a) Y. Liao, Y. H. Hu, H. Wu, Q. Zhu, M. Donovan, R. Fathi, Z. Yang, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 2285-2316 ; b) K. Takai, M. Sato, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 108 ; c) N. Fukamiya, M. Oki, T. Aratani, *Chem. Ind. (London)*, **1981**, 606 ; d) T. Hayashi, T. Fujiwa, Y. Okamoto, Y. Katsuro, M. Kumada, *Synthesis*, **1981**, 1001-1003 ; e) K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, **1987**, 2203-2206 ; f) R. C. Verboom, B. A. Persson, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3102-3111 ; g) G. Blotny, R. M. Pallack, *Synthesis*, **1988**, 109-111 ; h) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669.

¹²² J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7111-7114.

¹²³ A. Sofia, E. Karlstrom, K. Itami, J. Backvall, *J. Org., Chem.*, **1999**, 64, 1745-1749.

¹²⁴ G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis*, **1998**, 8, 1199-1205.

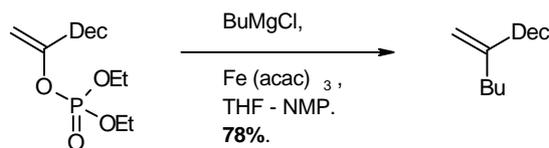
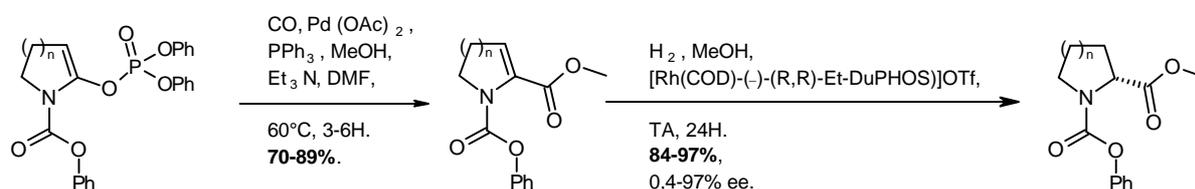


Schéma 62

f. REACTION DE CARBONYLATION.¹²⁵

Pour ce qui est des réactions de carbonylation, Nicolaou¹¹⁵ a mis au point une méthode permettant la synthèse d'hétérocycles azotés de tailles diverses (cycles de C5 à C9, C13 et C16) substitués en position 2 par un ester méthylique ; il a ainsi effectué à partir de phosphates vinyliques cycliques des réactions de carbonylation suivies d'une réaction d'hydrogénation asymétrique. (schéma 63).



n = 1-5, 9, 12.

Schéma 63

g. REACTION D'HYDROGENOLYSE.¹²⁶

L'équipe de Greene¹²⁷ a mis au point une méthode de réduction de divers phosphates vinyliques afin d'obtenir les éthers d'énols correspondants. (schéma 64).

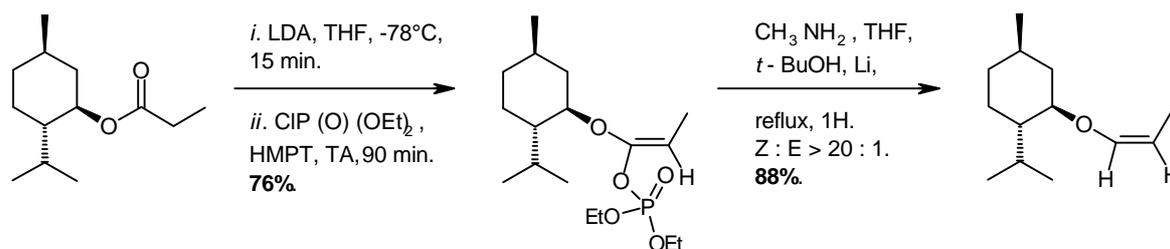


Schéma 64

¹²⁵ a) M. Sasaki, S. Honda, T. Noguchi, H. Takakura, K. Tachibana, *Synlett.*, **2000**, 6, 838-840 ; b) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1109-1112.

¹²⁶ a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3033-3040 ; b) S. Cacchi, E. Morena, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4821-4824.

¹²⁷ F. Charbonnier, A. Moyano, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2303-2306.

h. SYNTHÈSE TOTALE.¹²⁸

Ces dernières années, les phosphates vinyliques ont également été utilisés en synthèse totale.

Par exemple, nous pouvons citer l'équipe de Sasaki,¹²⁹ qui a réalisé la synthèse totale de divers éthers polycycliques naturels dont le Gambierol, en utilisant comme étape clé un coupage de Suzuki. (schéma 65).

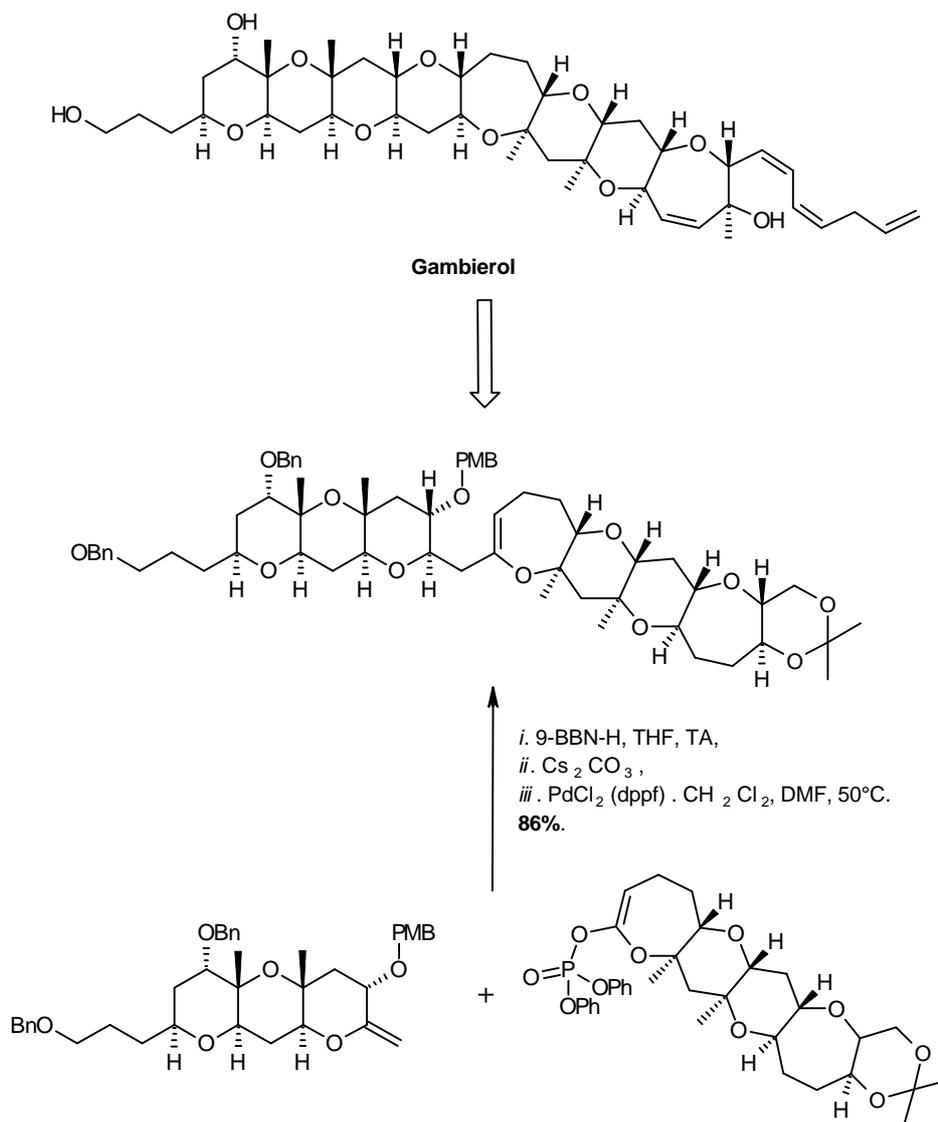


Schéma 65

¹²⁸ a) H. Takakura, M. Sasaki, S. Honda, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2771-2774 ; b) M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1425-1428 ; c) M. Sasaki, S. Honda, T. Noguchi, H. Takakura, K. Tachibana, *Synlett*, **2000**, 838-840 ; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G. Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature*, **1998**, 392, 264-269 ; e) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1262-1265 ; f) H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14983-14992.

¹²⁹ M. Sasaki, H. Fuwa, *Synlett*, **2004**, 11, 1851-1874.

3. RAPPELS DES TRAVAUX ANTERIEURS EFFECTUES AU LABORATOIRE.

La fonctionnalisation des lactames *via* des couplages palladiés connaît un essor important depuis ces dix dernières années. Cette méthodologie permet en effet un accès efficace à de nombreux hétérocycles azotés présents de façon récurrente dans de nombreux produits naturels et synthétiques présentant une activité biologique et / ou thérapeutique.

Nous avons récemment décrit la préparation de ène-carbamates diversement substitués en C₂ par des groupement aryles ou hétéroaryles. Ces composés sont préparés à partir de lactames *via* les phosphates vinyliques correspondants grâce à des réactions de couplage catalysées par le palladium (Suzuki, Stille, Sonogashira, hydrogénolyse).^{77,78}

Nous avons ainsi, dans un premier temps, appliqué cette méthodologie afin d'accéder efficacement, avec de bons rendements, à divers 4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazines, benzo[1,4]oxazines et benzo[1,4]thiazines substituées ou non en position 3, à partir des lactames correspondants.¹³⁰ (schéma 66).

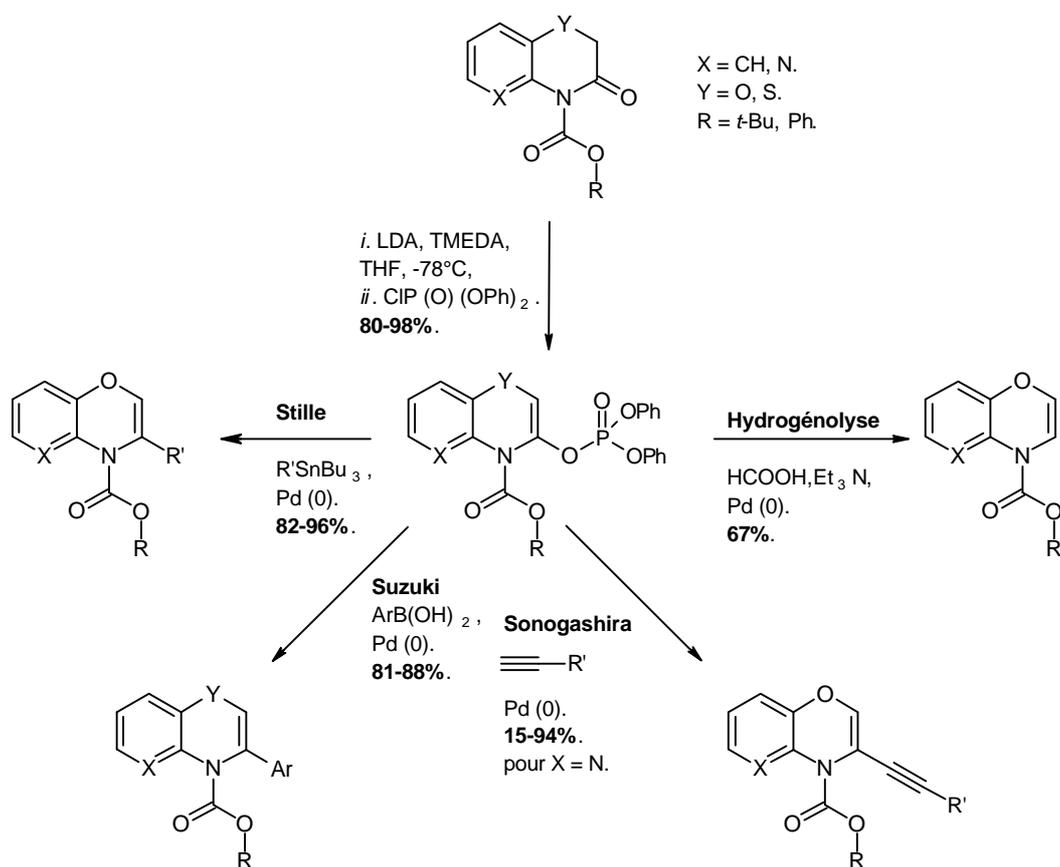


Schéma 66

¹³⁰ F. Lepifre, C. Buon, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6373-6376 ; b) cf. 78b et 78c.

Par la suite, étant donné l'intérêt croissant que suscitent ces réactions de couplage pour la formation de liaison C-C, nous avons voulu étendre le champ d'application de cette méthodologie à d'autres hétérocycles azotés. Nous avons ainsi décrit la préparation de ène-carbamates cycliques de tailles variées (cycle en C6, C7 et C13) diversement substitués à partir du phosphate vinylique correspondant. Le couplage palladié de type Suzuki et la réaction d'hydrogénolyse ont conduit aux composés désirés avec de bons rendements.^{78b,c} (schéma 67).

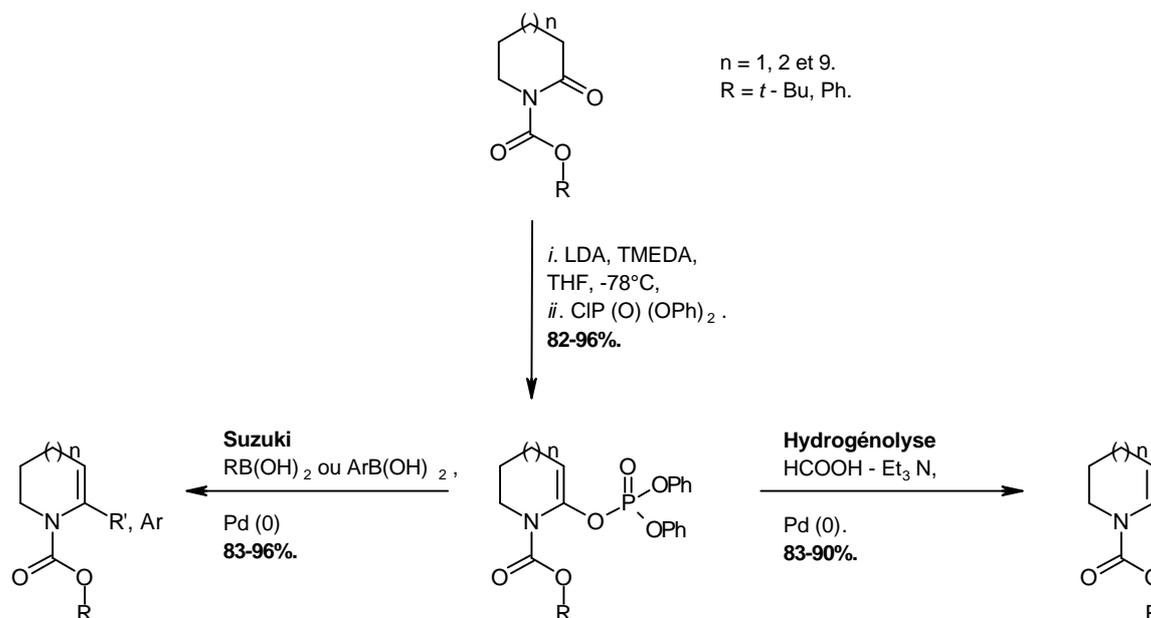


Schéma 67

Nous nous sommes également intéressés à l'étude de la réactivité de ces ène-carbamates pour la construction de systèmes hétérocycliques plus complexes. A notre connaissance, l'addition d'un organométallique sur la double liaison des ène-carbamates n'avait pas été décrite. Nous avons donc décidé d'étudier cette réaction sur le ène-carbamate à sept chaîons.¹³¹

Lorsque nous avons traité le ène-carbamate par un excès d'organolithien suivi d'une hydrolyse, nous avons isolé des perhydroazépines disubstitués sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères avec de bons rendements. (schéma 68).

¹³¹ F. Lepifre, B. Cottineau, D. Mousset, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 483-484.

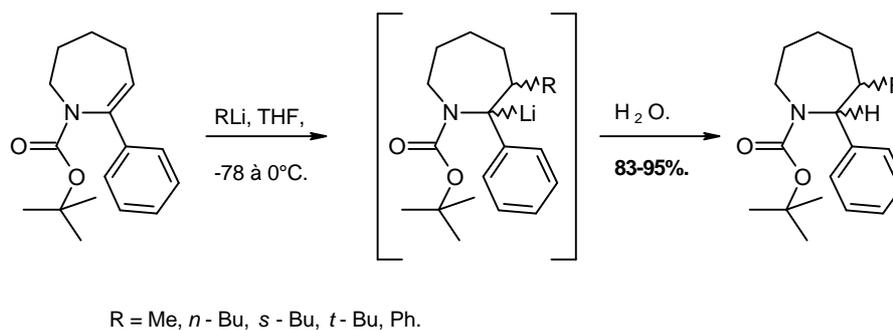


Schéma 68

Suivant la même approche, nous avons souhaité condenser un agent de bromation. Nous espérons que la présence d'un large excès de base provoquerait dans le même temps une déhydrobromation afin de conduire à des ène-carbamates substitués en α et en β . (schéma 69).

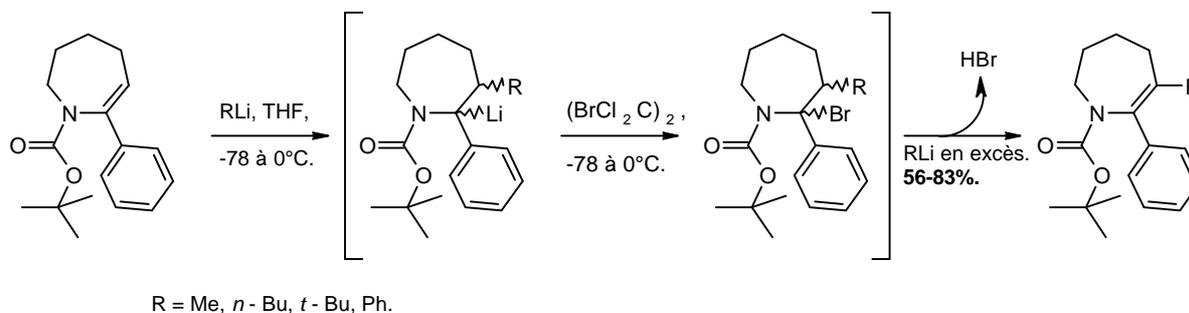


Schéma 69

En effet nous avons obtenus directement, avec des bons rendements des ène-carbamates disubstitués suite à une réaction d'élimination. Cette méthodologie pourrait alors être envisageable à divers ène-carbamates cycliques de tailles diverses ainsi qu'à des 1,4-dihydropyridines.

II. OBJECTIFS.

En s'appuyant sur le savoir-faire du laboratoire, notre objectif a été de préparer des bis-vinylphosphates dérivés d'imides, dans le but d'accéder en peu d'étapes à des dihydropyridines et des pyridines di- et trisubstituées ; ces structures de base peuvent permettre, éventuellement la préparation de molécules plus complexes susceptibles de présenter un intérêt biologique et / ou thérapeutique. (schéma 70)

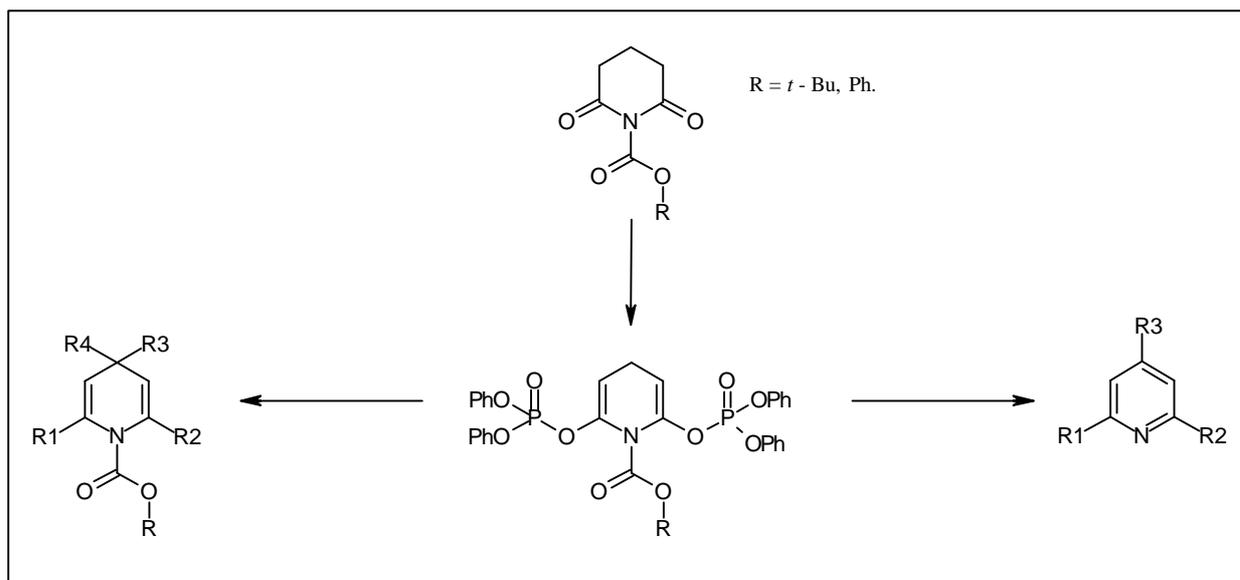
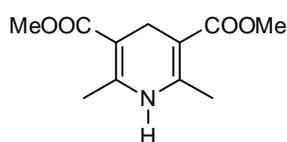


Schéma 70

A notre connaissance, la réactivité des bis-vinylphosphates cycliques n'a pas fait l'objet, à ce jour, de publications dans la littérature.

Les 1,4-dihydropyridines sont de plus des composés particulièrement intéressants jouant un rôle important en synthèse organique, thérapeutique et bioorganique.¹³²

L'étude des dihydropyridines a commencé en 1882, lorsque Hantzsch a décrit la première synthèse de ces composés. Les travaux préliminaires dans ce domaine ont consisté à isoler et étudier la NADH (forme réduite de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide) ; cofacteur de réduction *via* le transport d'électrons. Un bond en avant a été réalisé lors de la synthèse de la dihydropyridine de Hantzsch, mime de NADH, utilisée comme drogue hypertensive. Dès lors l'intérêt pour les dihydropyridines a principalement résidé dans la conception de nouveaux mimes de NADH et comme précurseurs de produits naturels.



dihydropyridine de Hantzsch

¹³² a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1141-1156 ; b) M. Lounasmaa, A. Tolvanen, *In comprehensive Heterocycl Chemistry II*, A. R. Katrisky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds Pergamon : Oxford, **1996**, 5, 135 ; c) A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Marte, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11829-11830 ; d) R. Lavilla, M. C. Bernabeu, I. Carranco, J. L. Diaz, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 717-720 ; e) M. P. S. Ishar, K. Kumar, S. Kaur, S. Kumar, N. K. Girdhar, S. Sachar, A. Marwaha, A. Kapoor, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2133-2136.

III. REALISATION DU TRAVAIL.

1. PROTECTION DES IMIDES SOUS FORME DE CARBAMATES.

Pour réaliser cette étude, consacrée à la réactivité des bis-vinylphosphates, nous avons choisi de partir, dans un premier temps, de glutarimides commerciaux substitués ou non en position 4.

Les lactames de départ sont tout d'abord protégés sous forme de carbamates de *tert*-butyle en utilisant du dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence de 4-diméthylaminopyridine dans l'acétonitrile, à température ambiante durant une nuit ; les composés **25** et **27** sont isolés avec des rendements respectifs de 84 et 95%. Nous avons dans un premier temps choisi de protéger l'azote par un groupement *tert*-butoxycarbonyle car ce groupement protecteur est en effet facilement clivable en milieu acide.

Le glutarimide a également été protégé sous la forme de carbamate de phényle, en utilisant du chloroformiate de phényle, en présence de triéthylamine, au sein du tétrahydrofurane, à température ambiante durant une nuit ; le composé **26** a été obtenu dans ce cas avec un rendement de 52%.¹³³ (schéma 71).

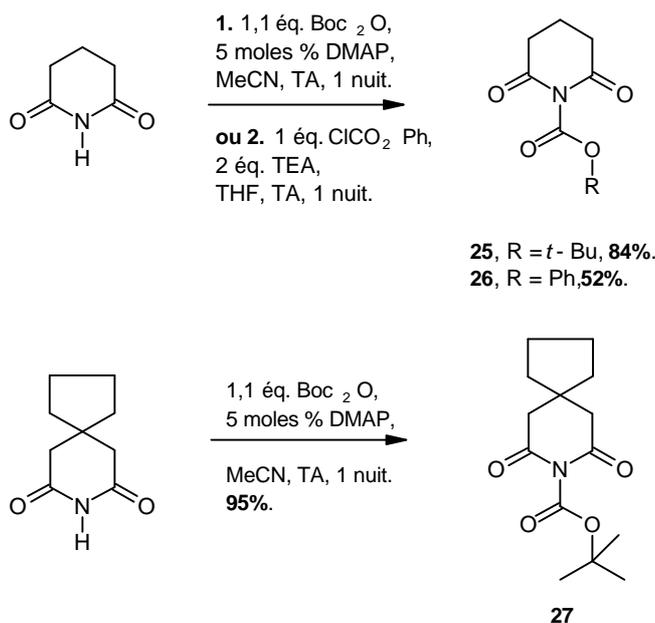


Schéma 71

2. FORMATION DES PHOSPHATES VINyliques A PARTIR DES IMIDES.

Les composés **25** et **27**, protégés par un groupement *tert*-butoxycarbonyle, ont été ensuite engagés dans des réactions de formation des phosphates vinyliques.

Dans un premier temps, en s'appuyant sur des travaux antérieurs réalisés au laboratoire,¹³⁰ le bis-énolate intermédiaire, formé par action de diisopropylamide de lithium en présence de

¹³³ T. Itoh, Y. Matsuya, Y. Enomoto, A. Ohsawa, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7277-7289.

N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine, est piégé par le chlorophosphate de diphenyle à -78°C au sein du tétrahydrofurane. Les bis-vinylphosphates désirés **28** et **30** sont isolés après purification sur gel de silice avec respectivement des rendements de 42 et 52%. Il est à noter que, dans ce cas, la présence d'un agent de complexation, tel que la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine, loin de favoriser la réaction, crée un énolate trop fortement stabilisé le rendant beaucoup moins réactif.

Nous avons donc optimisé cette réaction en la réalisant en l'absence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine. De cette manière, les deux bis-vinylphosphates désirés **28** et **30** sont isolés cette fois avec des rendements respectifs de 64 et 70% nettement plus satisfaisant. L'imide **26** protégé par un carbamate de phényle, a également été engagé dans cette réaction. Le bis-vinylphosphate désiré **29** a été isolé après purification sur gel de silice avec un rendement, non optimisé de seulement 35%. (schéma 72).

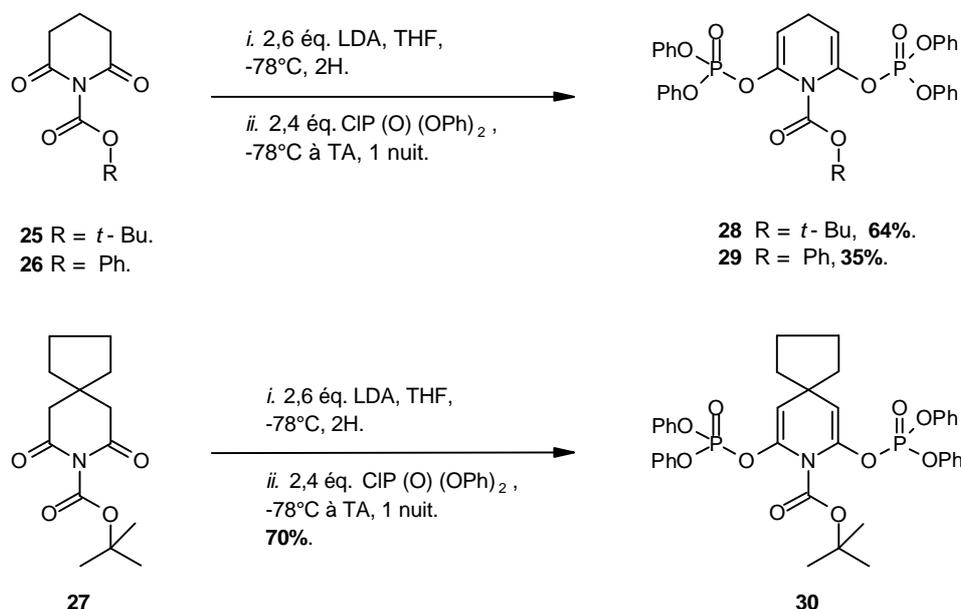


Schéma 72

Une fois ces bis-vinylphosphates obtenus et dans le but d'accéder à des dihydropyridines substituées, nous les avons engagés dans des réactions de couplage catalysées par le palladium.

3. REACTIONS DE COUPLAGE CATALYSEES PAR LE PALLADIUM.

Les réactions de couplage envisagées sur les bis-vinylphosphates **28**, **29** et **30** sont les réactions de Suzuki, Stille et Sonogashira. (schéma 73). Ce travail a fait l'objet d'une publication.¹³⁴ (cf. rappel sur les réactions de couplage catalysées par le palladium, p. 48).

¹³⁴ D. Mousset, I. Gillaizeau, J. Hassan, F. Lepifre, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3703-3705.

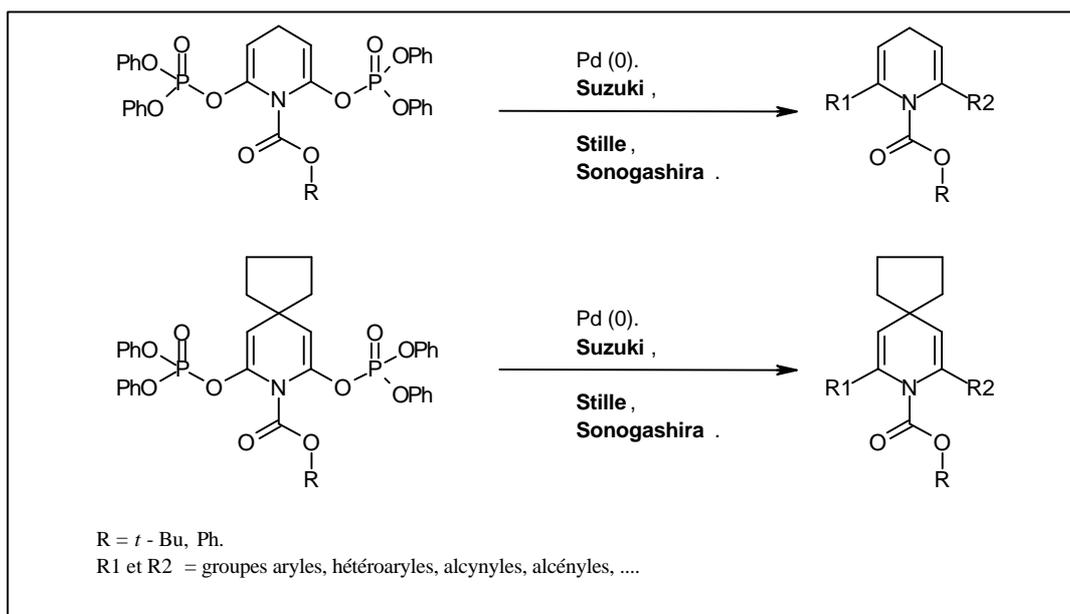


Schéma 73

i. **OBTENTION DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES SYMETRIQUES.**

a. **REACTIONS DE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAURA.**

a. **RAPPEL.**

La réaction de Suzuki-Miyaura¹³⁵ est l'une des plus récentes réactions de couplage catalysées par le palladium (0), permettant la création d'une liaison C-C. Elle suscite actuellement beaucoup d'intérêts si l'on se réfère au nombre croissant de dérivés du bore disponibles commercialement. Son principal avantage réside en effet dans l'utilisation d'esters ou d'acides boroniques, aisément accessibles, stables et peu toxiques. (schéma 74).



Schéma 74

Dans le mécanisme de la réaction, l'étape limitante du cycle catalytique peut être la transmétallation (X = I) ou l'addition oxydante (X = Br), selon la nature du groupement partant.

La présence d'une base est essentielle dans cette réaction et, à ce jour, deux mécanismes ont été proposés pour expliquer son influence. Dans le premier mécanisme, l'espèce organoborée est transformée en borate par action de la base, alors qu'une espèce alcoxy-palladiée intervient dans le second mécanisme (cas des bases faibles). (schéma 75).

¹³⁵ a) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 178-184 ; b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 419-422 ; c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 97, 2457-2483 ; d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147-168.

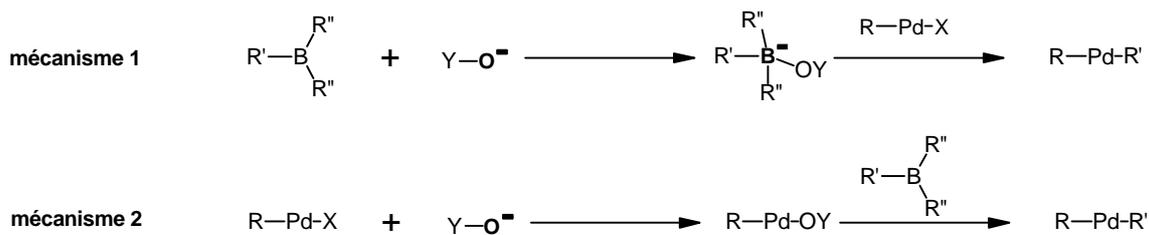


Schéma 75

De nombreuses bases ont été utilisées. Le carbonate de potassium ou de sodium, la soude et la potasse sont les plus employées en solution aqueuse ou en suspension dans les solvants organiques. Il a été montré récemment que des bases dérivées du thallium (TlOH, Tl₂CO₃) favorisent l'espèce alcoxy-palladiée du mécanisme 2, par formation de sels insolubles de thallium, permettant ainsi d'effectuer de nombreuses réactions à température ambiante.

En ce qui concerne la nature du groupement partant, les iodures, bromures, triflates et phosphates restent les substrats de choix pour effectuer ce type de réaction.

Cependant, l'utilisation récente de groupements chlorés¹³⁶ et de sels de diazonium,¹³⁷ ouvre de nouvelles perspectives, en particulier pour les applications industrielles.

b. REACTIVITES DES BIS-VINYLPHOSPHATES 28, 29 et 30.

• Le bis-vinylphosphate **28**, comportant un groupement *tert*-butoxycarbonyle, a été mis en réaction avec divers acides boroniques commerciaux en présence d'une quantité catalytique de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II), de quelques gouttes d'éthanol, pour solubiliser l'acide boronique, et de 2 équivalents d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M. Les dihydropyridines **31** à **37** désirées disubstituées en position 2 et 6 sont obtenues, après purification sur gel de silice, avec globalement de bons rendements après trois heures au reflux du tétrahydrofurane. (schéma 76, tableau 8).

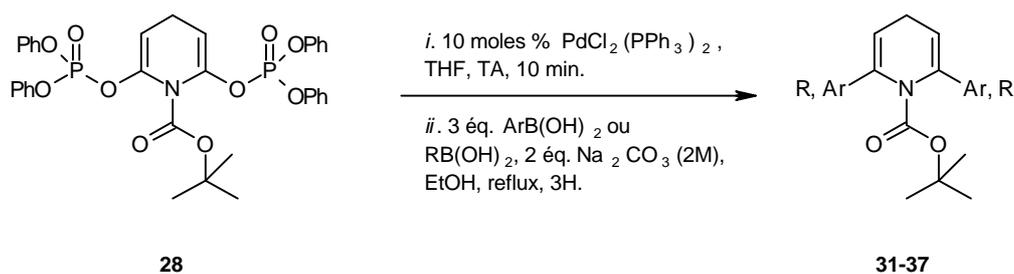


Schéma 76

¹³⁶ a) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6797-6803 ; b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9550-9561.

¹³⁷ a) S. Darse, T. Jeffery, J. L. Demoute, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 1095-1102 ; b) S. Sengupta, S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3405-3406.

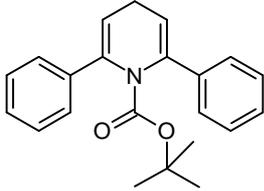
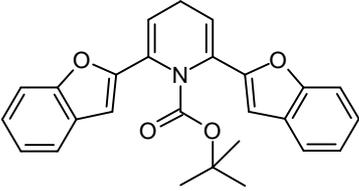
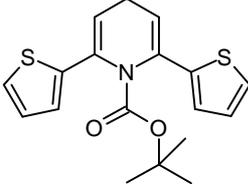
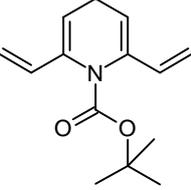
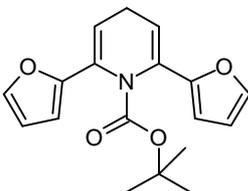
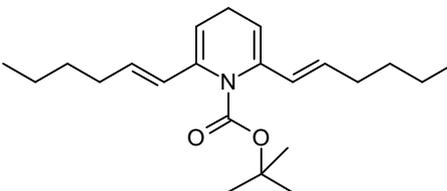
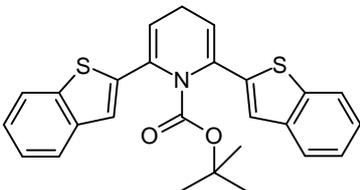
Entrée	Produits	Rdt (%)	Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 31	88	5	 35	25
2	 32	60	6	 36	54
3	 33	61	7	 37	60
4	 34	83			

Tableau 8 : Couplages de Suzuki mettant en jeu le bis-vinylphosphate 28

En ce qui concerne le produit bis-phénylé **31** (entrée 1, tableau 8), celui-ci est obtenu avec un rendement de 88%, après seulement 30 minutes de reflux au sein du tétrahydrofurane. Il est à noter qu'après 3 heures de chauffage, nous avons observé un produit monosubstitué **38**, très intéressant, avec un rendement de 75%, mais sans toutefois hélas pouvoir réitérer ce résultat. Notons que la qualité du catalyseur, la concentration du milieu réactionnel, ainsi que le nombre d'équivalent de base peuvent jouer sur cette réaction. (schéma 77).

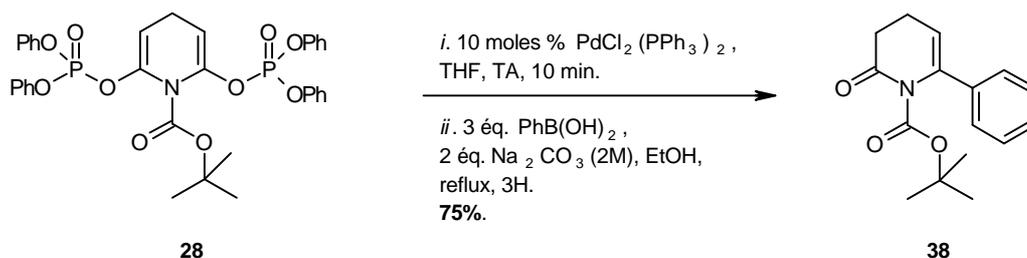


Schéma 77

Dans le but d'accéder à des systèmes polypyridiniques, nous avons également envisagé d'introduire un groupement pyridinyl *via* un couplage de Suzuki.

L'acide 2-pyridinylboronique étant difficile à préparer et à conserver, nous avons préféré utiliser le trifluoroborate de potassium correspondant décrit dans la littérature¹³⁸ comme étant plus stable et plus réactif. Ce dernier est préparé à partir de la 2-bromopyridine par l'action de *n*-butyllithium à -78°C , suivi d'un piégeage de l'anion lithié par le borate de triméthyle suivi d'un traitement à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénéofluorure de potassium à 0°C . (schéma 78).

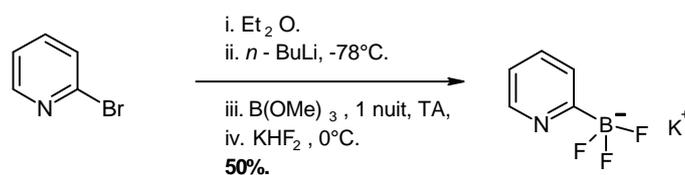


Schéma 78

Malheureusement, en employant cette pyridine substituée en 2 par un tel groupement, en présence d'une quantité catalytique de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II), de quelques gouttes d'éthanol, et du bis-vinylphosphate **28**, nous n'avons pu isoler le produit de couplage désiré. Seuls des composés de dégradation sont observés. (schéma 79).

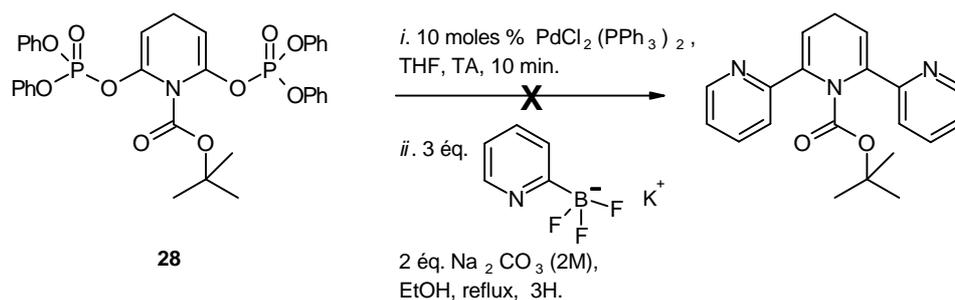


Schéma 79

¹³⁸ a) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4302-4314 ; b) G. A. Molander, T. Ito, *Organic Lett.*, **2001**, 3, 393-396 ; c) A. A. Fuller, H. R. Hester, E. V. Salo, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2935-2938.

Dans la littérature, il est effectivement décrit que lors de couplages palladiés, les acides boroniques hétéroaromatiques qui portent l'atome de bore en ortho par rapport à l'hétéroatome, conduisent quelquefois à une protodéboronation.

Cette étude a alors été poursuivie en utilisant un couplage de Stille. (cf. p. 84).

- Suivant le même procédé le bis-vinylphosphate **29**, protégé sur l'azote par un groupement phényloxycarbonyle, a donné accès, avec un faible rendement de 31%, à la dihydropyridine **39** disubstituée en position 2 et 6, par un groupement phényle, après une heure au reflux du tétrahydrofurane. (schéma 80).

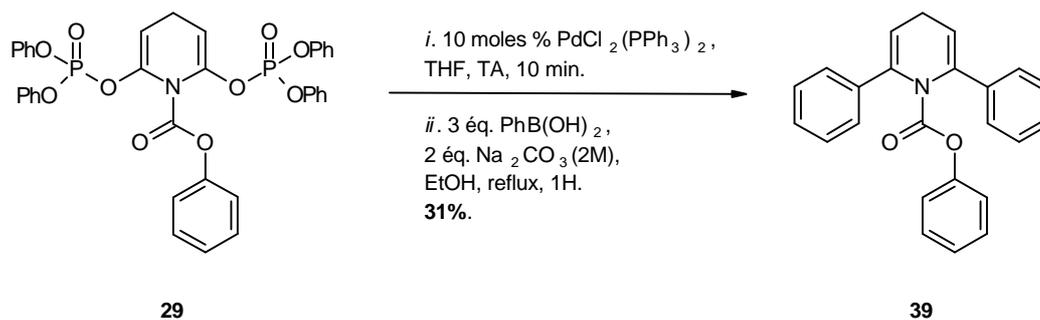


Schéma 80

- En appliquant les mêmes conditions de couplage palladié au bis-vinylphosphate **30**, porteur d'un groupement spiro en position 4 et protégé par un groupement tert-butoxycarbonyle, nous avons pu isoler respectivement les dihydropyridines **40** et **41** disubstituées en position 2 et 6 par des groupements phényles et des groupements benzothiophényles avec de bons rendements. (schéma 81, tableau 9).

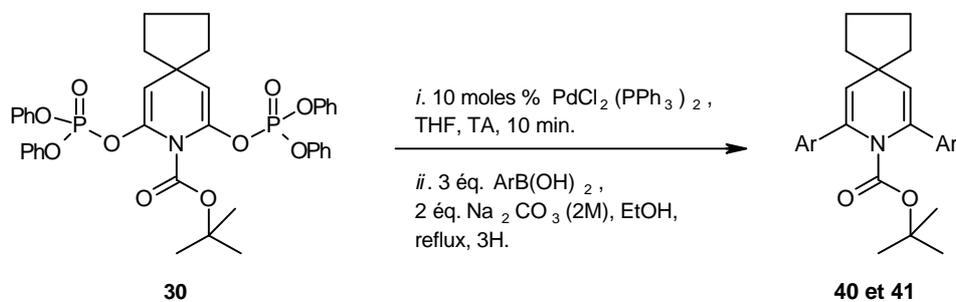


Schéma 81

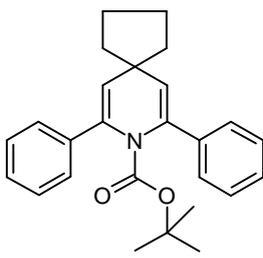
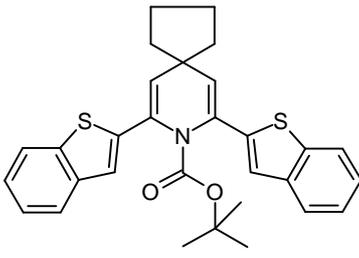
Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 <p style="text-align: center;">40</p>	85
2	 <p style="text-align: center;">41</p>	70

Tableau 9 : Couplages de Suzuki mettant en jeu le bis-vinylphosphate 30

Nous avons remarqué que le dérivé bis-vinylphosphate **30** porteur d'un groupement spiro en position 4 apparaît comme étant moins réactif que le bis-vinylphosphate **28** issu du glutarimide. Les réactions de couplage effectuées en présence d'autres acides boroniques, tels que l'acide furan-2-boronique, l'acide benzo[*b*]furan-2-boronique et l'acide thiophène-2-boronique, se sont en effet soldées par un échec ; seul le produit de départ est isolé. Afin d'accéder à ces composés, d'autres conditions opératoires (catalyseurs, bases, ...) seraient également à tester.

b. REACTION DE COUPLAGE DE STILLE AVEC LE BIS-VINYLPHOSPHATE 28.

Des réactions de couplage de Stille catalysées par le palladium (0) ont été entreprises à partir du bis-vinylphosphate **28**. (cf. réaction de couplage de Stille, rappel, p. 49).

Nous nous sommes basés sur les conditions de couplage décrites originellement par Stille¹³⁹ pour réaliser un couplage entre un triflate vinylique et un dérivé organostannique, conditions reprises récemment par Nicolaou¹⁴³ pour des phosphates vinyliques.

Le composé **28**, comportant un groupement *tert*-butoxycarbonyle, a ainsi été couplé, après optimisation, avec divers composés stannylés, commerciaux ou non, en présence de 10 moles % de palladium tétrakistriphénylphosphine (0) et de 3 équivalents de chlorure de lithium, au reflux du tétrahydrofurane. Les dihydropyridines **36**, **37** et **42** disubstituées en position 2 et 6 sont obtenues avec globalement des bons rendements après purification sur gel de silice. (schéma 82, tableau 10).

¹³⁹ W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3033-3040.

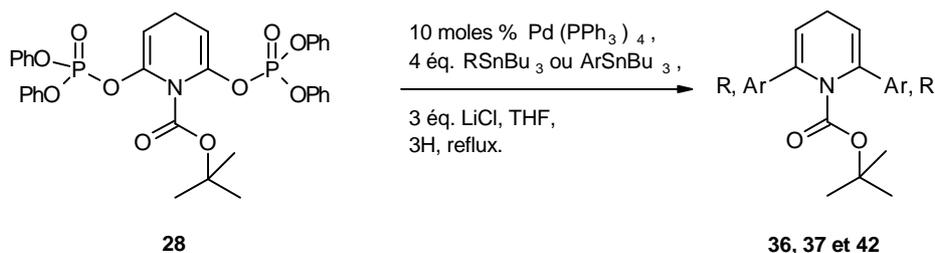


Schéma 82

Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 36	88
2¹⁴⁰	 37	54
3	 42	66

Tableau 10 : Couplages de Stille mettant en jeu le bis-vinylphosphate 28

Il est à noter que :

- le (E)-hex-1-én-1-yltriméthylétain a été synthétisé à partir du (E)-1-iodo-1-hexène.¹⁴¹ (entrée 2, tableau 10).
- la benzodioxine stannylé en position 2 est obtenue par condensation du chlorotributylétain et de la 2-lithio-1,4-benzodioxine suivant une procédure précédemment décrite au laboratoire.^{77,78 et 142} (entrée 3, tableau 10).

¹⁴⁰ a) A. J. Leusink, H. A. Budding, J. W. Mansman, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 285-294 ; b) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 813-817 ; c) C. M. Hettrick, J. K. Kling, W. J. Scott, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1489-1492.

¹⁴¹ a) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 813-817 ; b) S. Matsubara, J. L. Hibino, M. Yoshimoto, O. Koichiro, H. Nozaki, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 163-171.

¹⁴² W. Adam, E. Schmidt, K. Takayama, *Synthesis*, **1982**, 322-324.

Dans le but d'accéder, à nouveau, à des systèmes polypyridiniques, nous avons également envisagé d'introduire une pyridine *via* un couplage de Stille. Plusieurs méthodes d'obtention de la 2-tributylstannylnpyridine *via* la 2-lithiopyridine sont proposées dans la littérature.¹⁴³ Elles passent toutes par un échange halogène-métal de la 2-bromopyridine avec une base lithiée du type alkyllithium puis piégeage par le chlorure de tributylétain. Seules les conditions opératoires (temps, température, concentration) varient.

Pour notre part, la 2-lithiopyridine a été préparée par échange halogène-métal de la 2-bromopyridine avec le *n*-butyllithium à -78°C . Après condensation de la 2-lithiopyridine sur le chlorure de tributylétain, (schéma 83), nous avons isolé la 2-tributylstannylnpyridine avec un rendement de 80%.

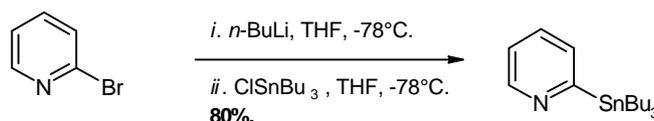


Schéma 83

Malheureusement, lors de la réaction de couplage palladié, cette fois encore, seuls des composés de dégradation sont observés. (schéma 84).

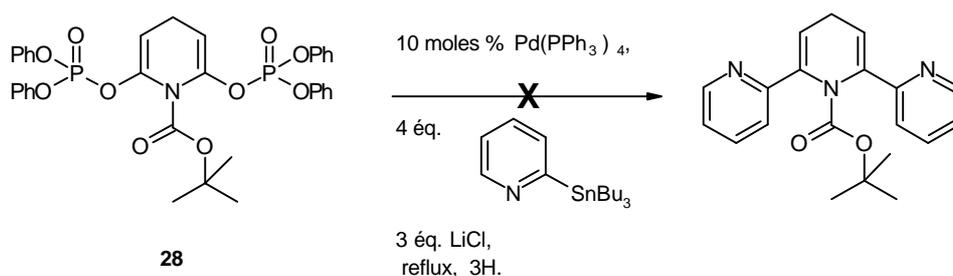


Schéma 84

c. REACTION DE COUPLAGE DE SONOGASHIRA.

a. RAPPEL.

La réaction de couplage catalysée par le palladium (0) de type Sonogashira nécessite l'utilisation d'un alcyne vrai et d'une quantité catalytique de sels de cuivre.¹⁴⁴ Cette réaction présente un domaine d'application extrêmement varié en raison d'une grande tolérance vis à vis des fonctionnalités présentes sur les substrats.¹⁴⁵ (schéma 85).

¹⁴³ a) H. Zhang, M. K. Tse, K. S. Chan, *Synth. Comm.*, **2001**, 31, 1129-1139 ; b) C. Bolm, W. Ewald, M. Felder, G. Schingloff, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1169-1190 ; c) D. Peters, A. -B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 2165-2173 ; d) W. R. McWhinnie, R. C. Poller, M. Thevaraser, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 11, 499 ; e) F. A. Alfonse, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2003**.

¹⁴⁴ K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

¹⁴⁵ a) K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattendens, Eds., Pergamon, Oxford **1991**, 3, 521-549 ; b) P. Siemensen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2632-2657.

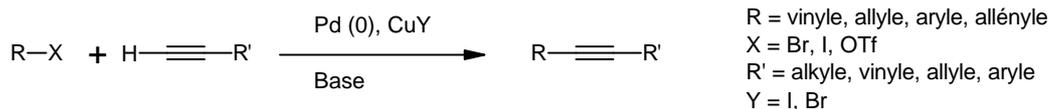


Schéma 85

L'espèce catalytique peut être générée par une source de palladium (0) ou de palladium (II), ce dernier formant alors une quantité catalytique de diyne. (schéma 86)

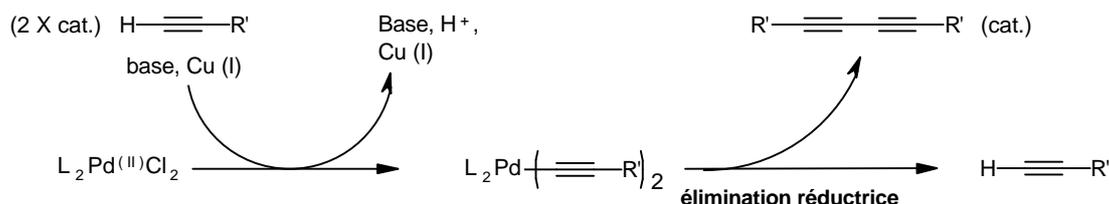


Schéma 86

L'étape de transmétallation est très particulière car l'espèce organométallique "cuivrée" est formée *in situ* de façon catalytique. En effet, l'alcyne réagit dans un premier temps avec le cuivre (I) en présence d'une base, pour former une quantité catalytique de cuprate. Ce dernier intervient dans la transmétallation avec l'espèce palladiée issue de l'addition oxydante, ce qui permet ainsi la régénération du sel de cuivre. (schéma 87)

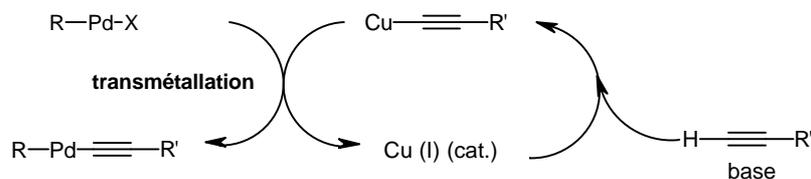


Schéma 87

En ce qui concerne les groupement partants, l'iode, le brome et le triflate sont les plus couramment utilisés. Néanmoins, l'utilisation récente de chlorures vinyliques offre de nouvelles perspectives.¹⁴⁶ De la même façon, en remplacement de l'iodure de cuivre, on peut souligner l'apparition récente de réactions de Sonogashira co-catalysées par de l'iodure ou du chlorure de zinc en présence d'iodure de sodium ou d'iode.¹⁴⁷

b. REACTIVITE DES BIS-VINYLPHOSPHATES 28 ET 30.

Devant le succès rencontré au laboratoire par le couplage de Sonogashira sur les dérivés phosphates vinyliques issus de la 4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine (cf : p. 71, schéma 66), nous avons envisagé d'effectuer ces réactions de couplage à partir des bis-vinylphosphates **28** et **30** préparés précédemment.

¹⁴⁶ M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 624, 114-123.

¹⁴⁷ G. T. Crisp, P. D. Turner, K. A. Stephens, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 570, 219-224.

Il est à noter également que seulement deux exemples récents de réaction de couplage de Sonogashira sont décrits sur des phosphates vinyliques par Occhiato (cf. : p. 67, ref. 116) et par Nicolaou (cf. : p. 66, ref. 115).

Le composé **28** ou **30**, comportant un groupement *tert*-butoxycarbonyle, a ainsi été mis en réaction avec le phénylacétylène ou le triméthylsilylacétylène en présence de 10 moles % d'espèce palladiée, et de 3 équivalents d'iodure de cuivre, dissous dans un mélange de base et de solvant organique porté à reflux ou à température ambiante.

Malheureusement, malgré les différents essais effectués, nous avons observé une dégradation du produit de départ en partant du bis-vinylphosphate **28**. A partir du bis-vinylphosphate **30**, composé plus stable, nous isolons uniquement le produit de départ n'ayant pas réagi. (schéma 88, tableau 11 et 12).

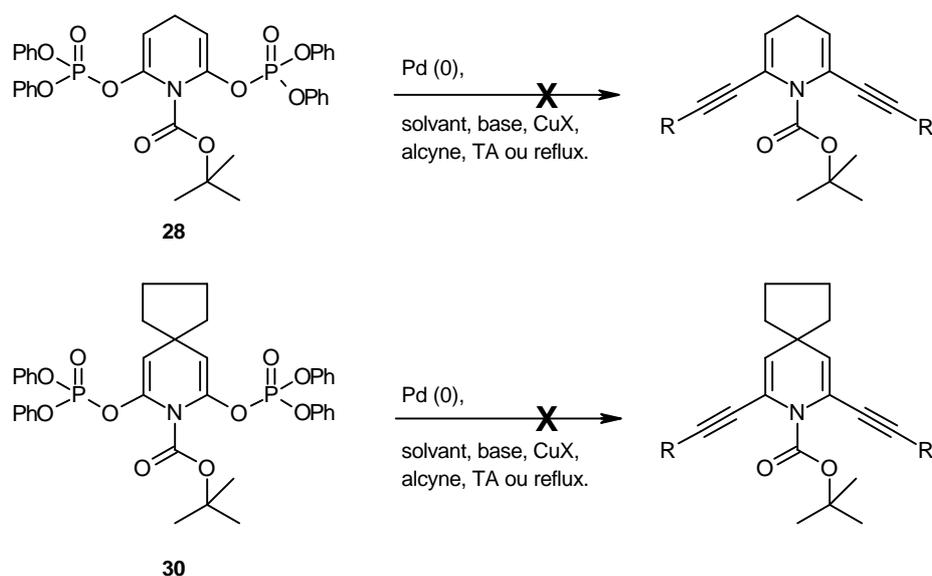


Schéma 88

Entrée	Palladium	Solvant	Base	CuX	Alcyne	T (°C)	Temps (H)	Observation
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CHCl ₃	TEA	CuI	H—≡—SiMe ₃	50	1	Dégradation
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CHCl ₃	TEA	CuI	H—≡—Ph	50	1	Dégradation
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CHCl ₃	TEA	CuI	H—≡—Ph	TA	4	Dégradation
4	Pd(PPh ₃) ₄	THF	DEA	CuI	H—≡—Ph	50	1	Dégradation
5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	DMF	TEA	CuI	H—≡—Ph	60	1	Dégradation
6	Pd(PPh ₃) ₄	DME	TEA	CuI	H—≡—Ph	TA	1	Dégradation
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	TEA	-	H—≡—Ph	TA	1	Dégradation
8 ¹⁴⁸	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	-	CuCl	Ph—≡—SiMe ₃	80	1	Dégradation

Tableau 11 : Essais de couplages de Sonogashira mettant en jeu le bis-vinylphosphate **28**

¹⁴⁸ Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J.I. Ando, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1780-1787.

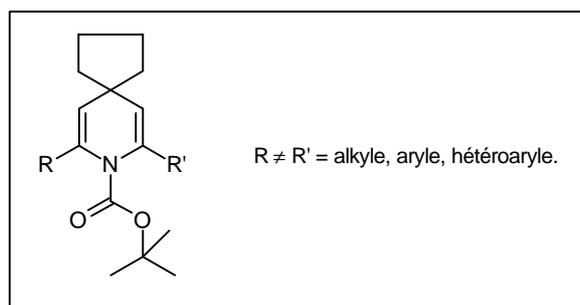
Entrée	Palladium	Solvant	Base	CuX	Alcyne	T (°C)	Temps (H)	Observation
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CHCl ₃	TEA	CuI	H—≡—SiMe ₃	90	4	Départ
2 ^{132a)}	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CHCl ₃	TEA	CuI	H—≡—Ph	90	4	Départ
3 ¹⁴⁴	Pd(PPh ₃) ₄	THF	DEA	CuI	H—≡—SiMe ₃	90	4	Départ
4	Pd(PPh ₃) ₄	THF	DEA	CuI	H—≡—Ph	90	4	Départ
5	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	-	CuCl	H—≡—SiMe ₃	80	4	Départ

Tableau 12 : Essais de couplages de Sonogashira mettant en jeu le bis-vinylphosphate 30

Suite à ces résultats très décevants, nous sommes actuellement à la recherche de nouvelles conditions opératoires susceptibles de conduire aux produits de couplage désirés.

ii. ESSAIS DE MONO-COUPPAGE SUR LE BIS-VINYLPHOSPHATE.

Notre objectif, après avoir préparé des 1,4-dihydropyridines symétriques, a été d'appliquer notre méthodologie à la préparation de 1,4-dihydropyridines disymétriques.



a. REACTIVITE DISYMETRIQUE DU BIS-VINYLPHOSPHATE 30.

Dans un premier temps, nous avons essayé de réaliser des couplages de Suzuki disymétriques à partir du dérivé bis-vinylphosphate **30** pensant pouvoir faire réagir successivement les deux fonctions phosphates vinyliques.

Pour cela, le bis-vinylphosphate **30**, comportant un groupement *tert*-butoxycarbonyle, a été mis en réaction avec 1,1 équivalents d'acide phénylboronique en présence de 5 moles % de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II), de quelques gouttes d'éthanol et de 2 équivalents d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M, au reflux du tétrahydrofurane durant 30 minutes. Nous espérions ainsi, obtenir préférentiellement le composé monophénylé, mais malheureusement nous avons obtenu le produit diphénylé **40** avec un rendement de 45%, accompagné du produit de départ **30** n'ayant pas réagi, isolé avec un rendement de 55%. (schéma 89).

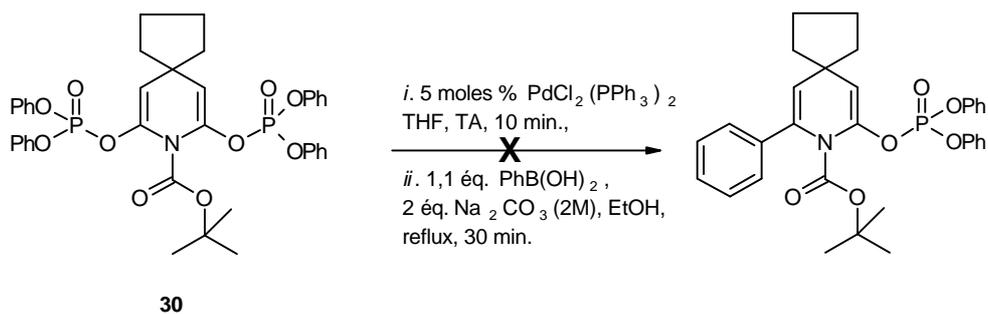


Schéma 89

D'autre part, dans la littérature, Hirao¹⁴⁹ a décrit des couplages de Suzuki non symétriques afin de préparer des quinoxalines disymétriquement disubstituées en position 2 et 3 à partir de la 2,3-dichloroquinoxaline en jouant sur les conditions de réactions (source de palladium, ligands, bases, solvants).

Ainsi, en réalisant la première réaction de couplage dans le dioxane en employant le système catalytique $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{Cy}_3\text{P}$, le carbonate de césium comme base, Hirao et collaborateurs ont pu réaliser la monosubstitution de la 2,3-dichloroquinoxaline. (schéma 90).

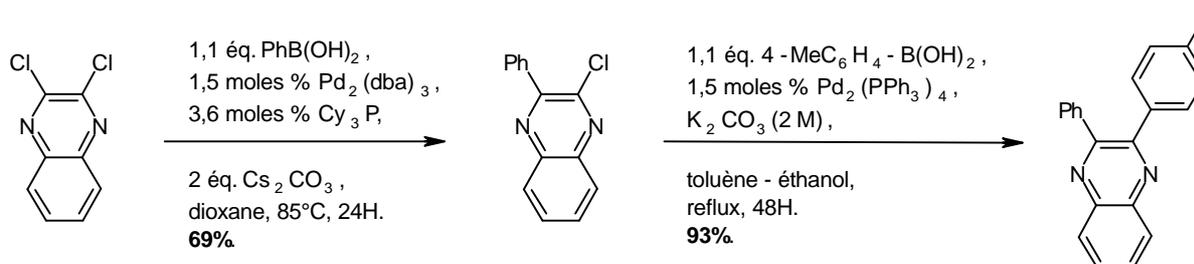


Schéma 90

Malheureusement dans notre cas, en appliquant ces conditions opératoires au bis-vinylphosphate **30**, nous n'avons pu faire réagir sélectivement une seule fonction phosphate vinylique. Au bout d'une heure de réaction, nous avons isolé le composé diphénylé **40** avec un rendement de 40%, accompagné du produit de départ **30** avec un rendement de 50%. (schéma 91).

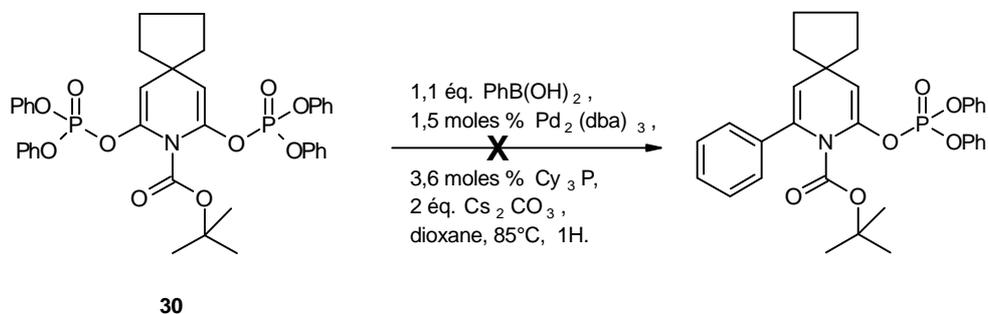


Schéma 91

¹⁴⁹ L. Mao, H. Sakurai, T. Hirao, *Synthesis*, **2004**, 15, 2535-2539.

b. FORMATION DU MONO-PHOSPHATE A PARTIR DU LACTAME 27 – ESSAIS DE COUPLAGE PALLADIÉ.

Afin d'accéder à des dihydropyridines disymétriques, nous avons donc envisagé d'introduire les substituants aryles, alkyles ou alcényles en deux étapes, en réalisant successivement sur chaque groupement carbonylé de l'imide la formation du phosphate vinylique suivi de la réaction de couplage palladié.

• Pour ce faire, l'imide **27** est tout d'abord engagé dans une réaction de monophosphatation. (cf : p. 67, ref 116). L'énolate intermédiaire, formé par l'action de bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium, est piégé par le chlorophosphate de diphényle à -78°C au sein du tétrahydrofurane. Le mono-phosphate vinylique **43** est isolé après purification sur gel de silice avec un rendement de 74%. (schéma 92).

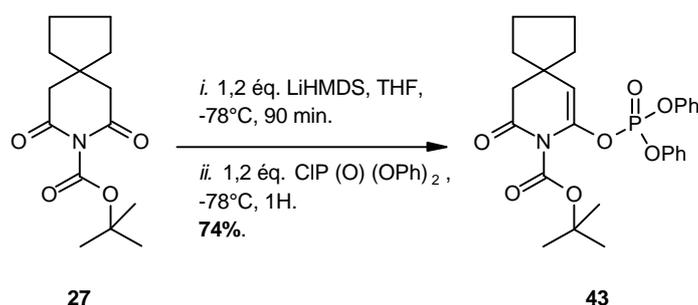


Schéma 92

Il est à noter qu'en employant comme base le diisopropylamidure de lithium au lieu du bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium, nous isolons le dérivé bis-vinylphosphate accompagné du produit de départ.

• Le mono-phosphate vinylique **43** a ensuite été testé dans les réactions de couplage palladié de type Suzuki. Ainsi en présence de l'acide phénylboronique et d'une quantité catalytique de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II), de quelques gouttes d'éthanol et de 2 équivalents d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M, le composé **44** monosubstitué par un groupement phényle est obtenu avec un rendement de 77%. (schéma 93).

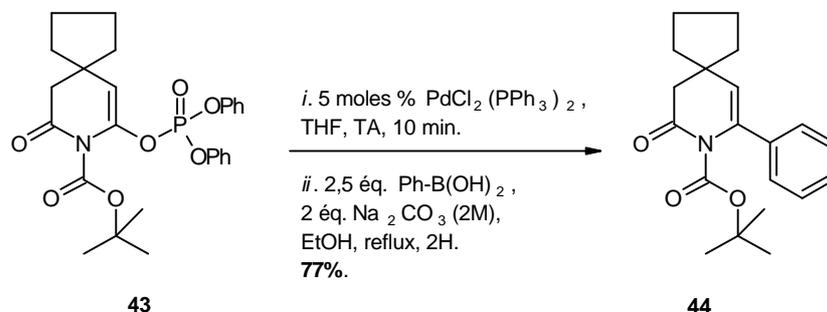


Schéma 93

• Le lactame **44** est de nouveau engagé dans une réaction de phosphatation. L'énolate intermédiaire, formé par l'action de bis-(triméthylsilyl)amidure de lithium, est piégé par le

chlorophosphate de diphenyle à -78°C au sein du tétrahydrofurane. Le phosphate vinylique **45** est isolé après purification sur gel de silice avec un rendement de 78%. (schéma 94).

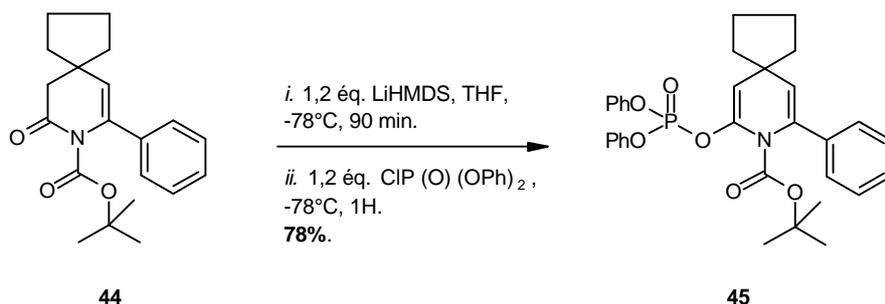


Schéma 94

• Le phosphate vinylique **45** est ensuite mis en réaction avec divers acides boroniques commerciaux en présence d'une quantité catalytique de dichlorobistriphénylphosphine palladium (II), de quelques gouttes d'éthanol et de 2 équivalents d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M. Les dihydropyridines **46**, **47** et **48** disubstituées en position 2 et 6 sont obtenues avec de bons rendements, après trois heures au reflux du tétrahydrofurane. (schéma 95, tableau 13).

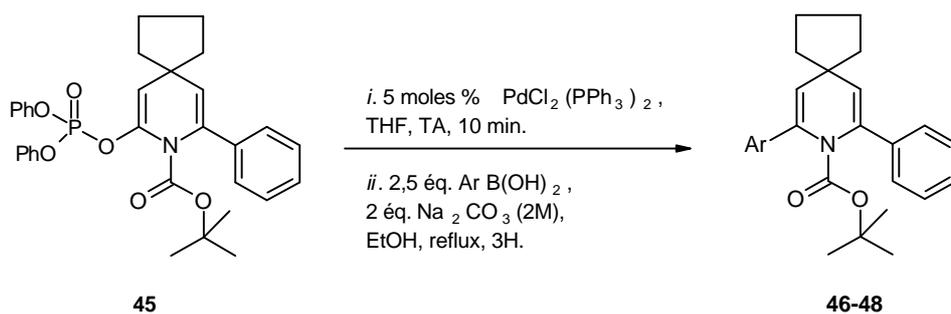


Schéma 95

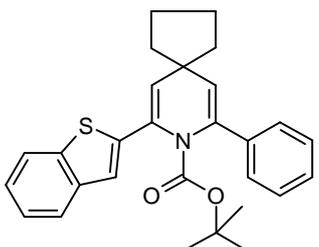
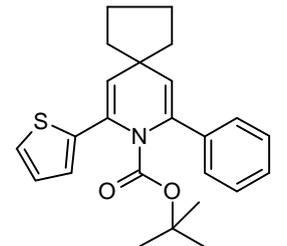
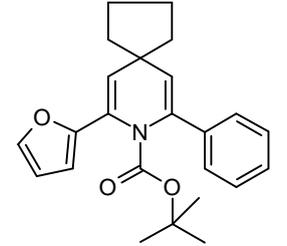
Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 <p style="text-align: center;">46</p>	80
2	 <p style="text-align: center;">47</p>	100
3	 <p style="text-align: center;">48</p>	79

Tableau 13 : Couplages de Suzuki mettant en jeu le mono-vinylphosphate 45

4. REACTIONS D'ALKYLATION EN POSITION 4 DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES.

Une fois ces 1,4-dihydropyridines disubstituées en position 2 et 6 obtenues, nous avons souhaité fonctionnaliser la position 4.

i. RAPPEL.

A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature de références ayant trait à l'alkylation directe en position 4 des 1,4-dihydropyridines. Quelques exemples sont décrits sur les squelettes pipéridiniques, dans chaque cas en passant par la 2-méthoxy-1,2,5,6-tétrahydropyridine.

Matsumura et collaborateurs ont ainsi décrit une méthode d'introduction sélective de divers électrophiles en position 4 sur des squelettes pipéridiniques :

- par addition nucléophile de réactif de Grignard en présence de bromure de cuivre.¹⁵⁰ (schéma 96).

¹⁵⁰T. Shono, J. Terauchi, Y. Ohki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6385-6386.

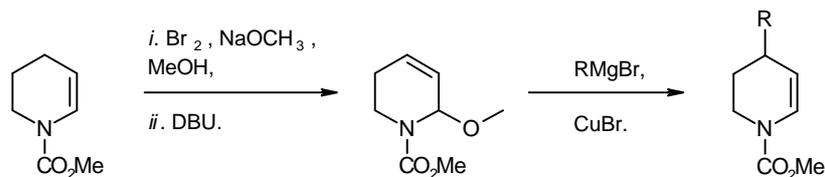


Schéma 96

- par addition stéréosélective de diméthylmalonate d'alkyle en présence d'un sel de tétrachlorure de titane dans un mélange triéthylamine / dichlorométhane.¹⁵¹ (schéma 97).

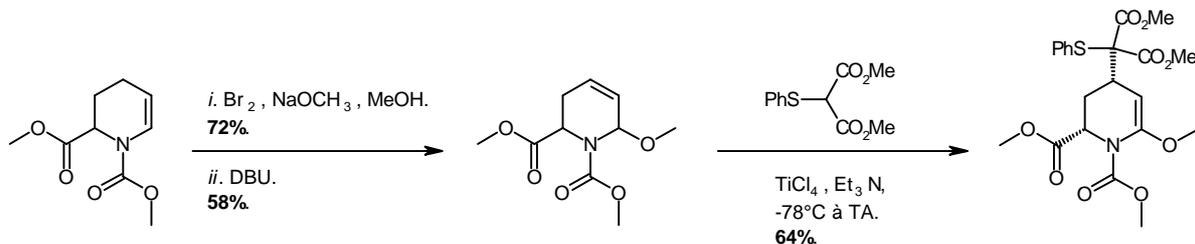


Schéma 97

Tori¹⁵² a décrit un accès rapide à la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydropyridine. A partir de l'énamide **A**, il a réalisé une haloalkoxylation électrochimique suivie d'une dihydrohalogénéation en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) pour conduire à la *N*-éthoxycarbonyl-6-méthoxy-1,2,3,6-tétrahydropyridine **B**, qui subit un réarrangement acidocatalysé pour conduire à la 4-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydropyridine **C**. (schéma 98).

¹⁵¹ Y. Matsumura, Y. Yoshimoto, C. Horikawa, T. Maki, M. Watanaba, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5715-5718.

¹⁵² S. Tori, T. Inokuchi, F. Akahosi, M. Kubota, *Synthesis*, **1987**, 3, 242-245.

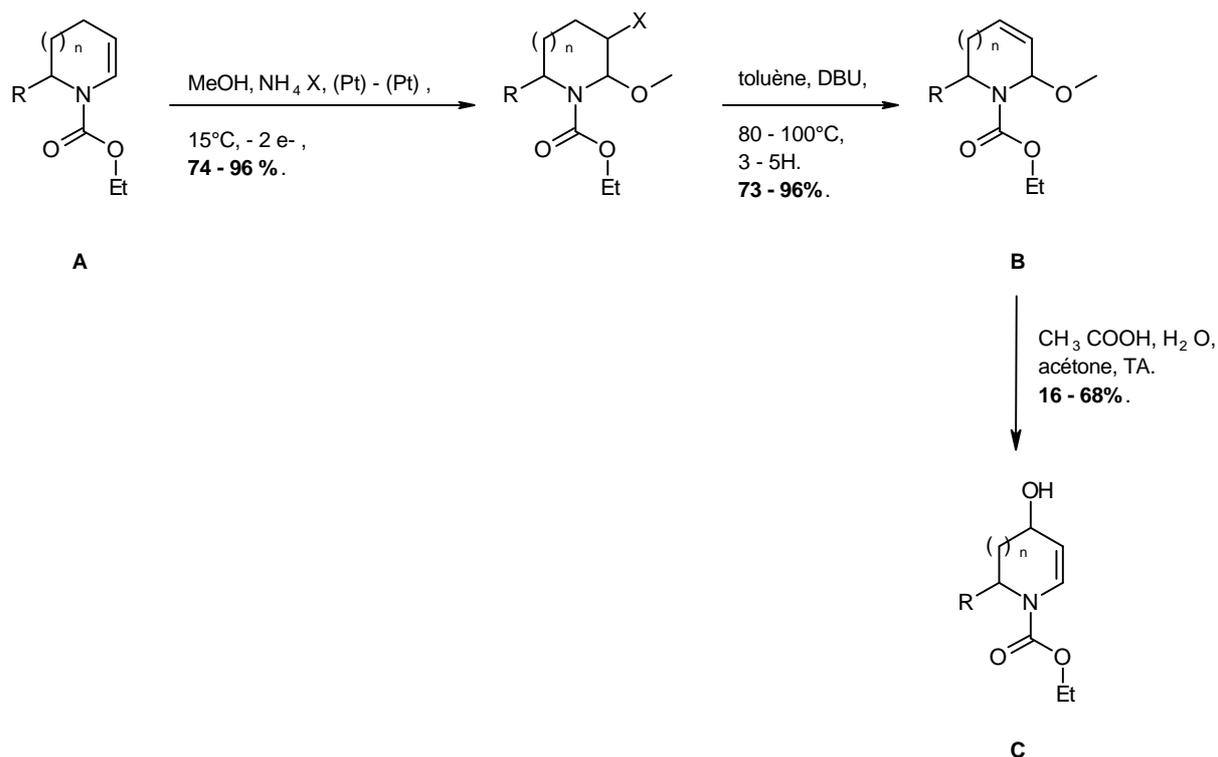


Schéma 98

ii. CONDITIONS D'ALKYLATION EN POSITION 4 DE LA 1,4-DIHYDROPYRIDINE 31.

Nous avons donc décidé d'essayer d'introduire différents substituants en position 4 de la 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine **31**, après formation de l'anion lithié intermédiaire à l'aide d'une base de type diisopropylamidure de lithium ou *n*-butyllithium.

- Afin d'accéder aux conditions optimales, nous avons dans un premier temps réalisé la réaction en choisissant l'acétone comme électrophile afin d'obtenir après hydrolyse l'alcool **49**. Nous remarquons qu'en présence de 1,1 à 3 équivalents de diisopropylamidure de lithium comme base et 45 minutes de temps de contact, nous isolons le produit secondaire **50** (tableau 14, entrée 1, 2 et 3). Ce dernier résulte de l'aromatisation de la 1,4-dihydropyridine **31** suite à la perte du groupement *tert*-butoxycarbonyl. En diminuant le temps de réaction, nous isolons le composé alkylé **49** désiré (tableau 14, entrée 4, 5 et 6) avec un rendement de 48, 51 et 44% accompagné du produit de départ **31**. L'utilisation de diisopropylamidure de lithium n'étant pas satisfaisante, nous avons utilisé une base plus forte. Ainsi en utilisant une solution de *n*-butyllithium, comme base, et en appliquant un temps de contact de 5 minutes, nous avons isolé l'alcool **49** (tableau 14, entrée 8) avec un rendement quantitatif. (schéma 99, tableau 14).

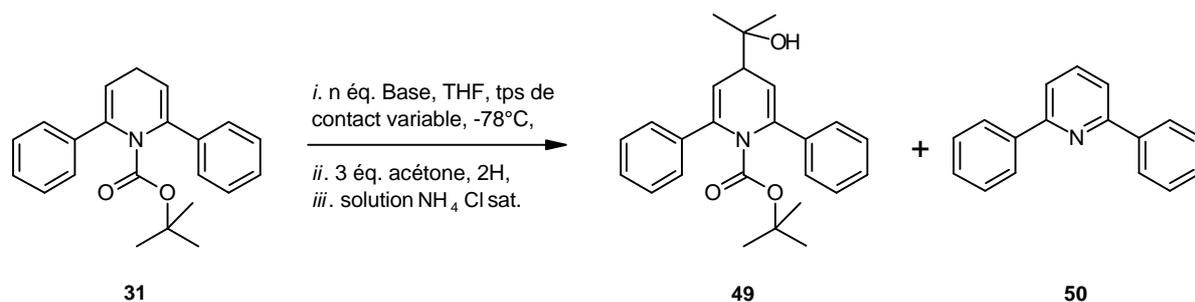


Schéma 99

Entrée	Base	n éq.	Temps de contact (min.)	49 Rdt (%)	50 Rdt (%)	31 Rdt (%)
1	LDA	1,1	45	42	58	0
2	LDA	2	45	51	49	0
3	LDA	3	45	40	60	0
4	LDA	2	1	48	0	52
5	LDA	2	10	51	0	49
6	LDA	3	1	44	0	56
7	<i>n</i> -BuLi	1,1	1	69	0	31
8	<i>n</i> -BuLi	1,1	5	100	0	0

Tableau 14 : mise au point de la fonctionnalisation en position 4 de la 1,4-dihydropyridine 31

• Les conditions expérimentales étant déterminées, cette méthode a été appliquée à divers électrophiles. La 1,4-dihydropyridine **31** disubstituée en position 2 et 6 par des groupes phényles, est mise en contact 5 minutes avec 1,1 équivalents de *n*-butyllithium, à -78°C dans le tétrahydrofurane. L'anion lithié ainsi formé réagit sur les différents électrophiles pour donner accès aux composés **51** à **56** monoalkylés en position 4, avec de bons rendements. (schéma 100, tableau 15).

Il est à noter que le produit **56** n'est obtenu qu'avec un rendement de 40% (tableau 18, entrée 6) ; ce résultat médiocre peut s'expliquer par la polymérisation de la méthylvinylcétone *in-situ* ainsi que par la formation de produits de dégradation.

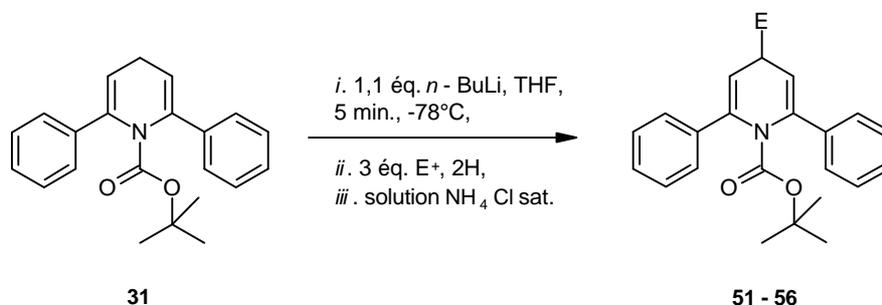


Schéma 100

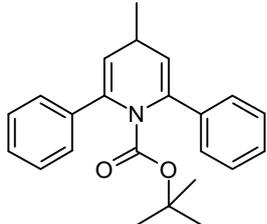
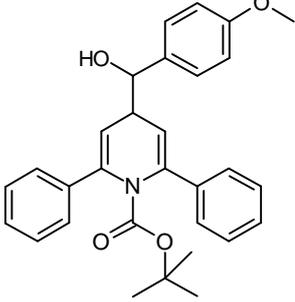
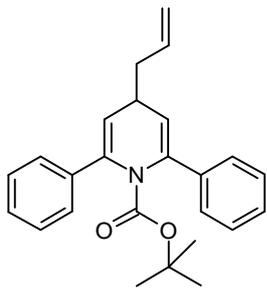
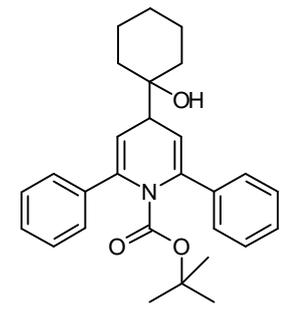
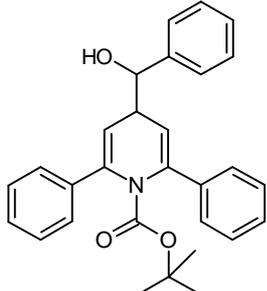
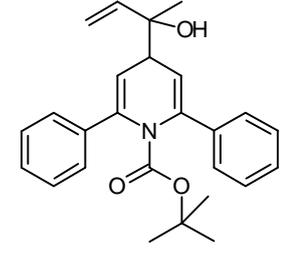
Entrée	Produits	Rdt (%)	Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 51	100	4	 54	65
2	 52	100	5	 55	80
3	 53	75	6	 56	40

Tableau 15 : alkylation en position 4 de la 1,4-dihydropyridine 31

• Au vu de ces résultats, suivant le même schéma de synthèse, d'autres essais d'alkylation ont été tentés. (tableau 16).

✓ En présence de chlorure de tributylétain comme électrophile, la pyridine disubstituée **50**, résultant de la déprotection de l'azote, a été isolée de manière quantitative (tableau 16, entrée 1).

✓ Dans le but d'introduire un halogène, l'iode ou le brome,¹⁵³ l'anion lithié réagit sur le diiode ou le tétrabromure de carbone espérant donner le composé monohalogéné en position 4 (tableau 16, entrée 2) ; malheureusement, nous avons isolé le dimère **57**. La formation de ce dimère pourrait être consécutive à l'apparition dans le milieu d'espèces radicalaires du fait d'une réactivité trop faible des électrophiles considérés. Si tel était bien le cas, ce type de mécanisme pourrait être mis à profit d'un point de vue synthétique. Cependant il ne s'agit que d'une hypothèse et des études mécanistiques plus approfondies devraient être entreprises. Etant engagés dans d'autres travaux nous n'avons malheureusement pas pu éclaircir ce point.

✓ En présence de dioxyde de carbone, l'acide 2,6-diphényl-isocotinique **58** a été isolé avec un rendement de seulement 27% (tableau 16, entrée 3).

✓ Lorsque nous voulons introduire un ester boronique, un halogène (iode ou chlore), un ester méthylique ou un acétate, dans tous les cas nous avons isolé de manière quantitative le dimère **59** protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (tableau 16, entrée 4).

¹⁵³ T. J. Brocksom, N. Petragani, R. Rodrigues, H. La Scala Teixeira, *Synthesis*, **1975**, 6, 396-397.

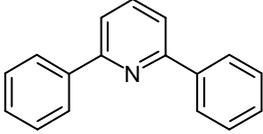
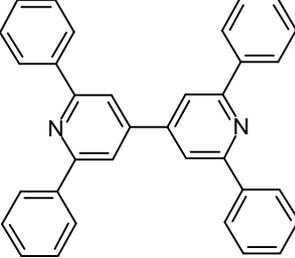
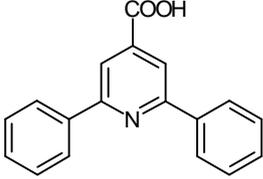
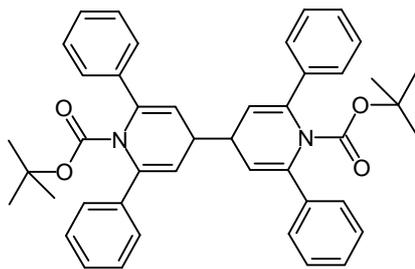
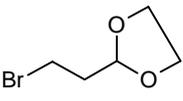
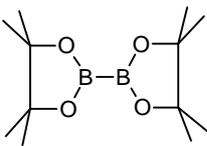
Entrée	Electrophile	Produit	Rdt (%)
1	$\text{ClSn}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_3$	 <p style="text-align: center;">50</p>	100
2	I_2	 <p style="text-align: center;">57</p>	100
	CBr_4		
3	CO_2	 <p style="text-align: center;">58</p>	27
4	$\text{B}(\text{OCH}_3)_3$	 <p style="text-align: center;">59</p>	100
	$\text{BrCCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$		
	C_2Cl_6		
	ClCO_2CH_3		
	DMF		
			
			

Tableau 16 : Essais d'alkylation en position 4 de la 1,4-dihydropyridine 31

En ce qui concerne l'acide 2,6-diphényl-isonicotinique **58**, pour confirmer la structure nous avons effectué une estérification. Pour cela, le composé **58** est mis en contact, durant une nuit, avec un excès d'iodométhane au sein d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et de diméthylsulfoxyde. Nous obtenons ainsi l'ester méthylique **60** avec un rendement de 100%. (schéma 101).

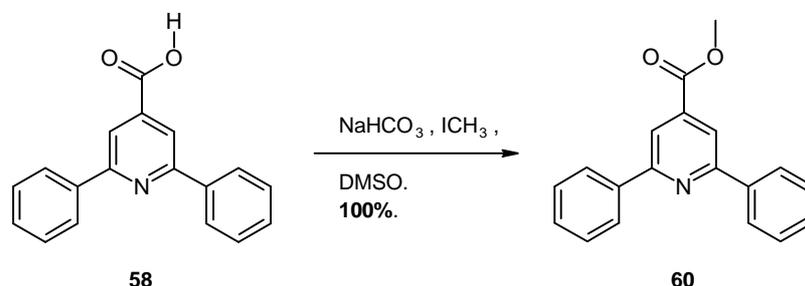


Schéma 101

Pour pallier les différents problèmes observés lors de l'alkylation en 4, avec des dérivés halogénés, boroniques ou stannylés, nous avons envisagé d'étudier la réactivité du composé **29** protégé sous la forme de carbamate de phényle, mais jusqu'à présent les essais n'ont pas été plus concluants.

5. REACTIONS DE DIALKYLATION EN POSITION 4 DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES.

Une fois les conditions déterminées pour la monoalkylation, nous avons désiré appliquer cette méthode pour introduire en position 4, de nouveaux substituants.

- Nous avons dans un premier temps fait réagir l'anion lithié de la 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-méthyl-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine **51** formé par l'action du *n*-butyllithium avec un électrophile modèle, l'iodométhane. Nous avons ainsi isolé le produit diméthylé **61**, mais la réaction n'est pas totale. Une base plus forte, le *tert*-butyllithium a été utilisé dans les mêmes proportions, et cette fois nous obtenons le produit désiré **61** avec un rendement quantitatif. (schéma 102, tableau 17, entrée 1).

- Cherchant à étendre nos expériences aux différents électrophiles étudiés précédemment, la 1,4-dihydropyridine **51** est mise en contact cinq minutes avec 1,1 équivalents de solution de *tert*-butyllithium, à -78°C dans le tétrahydrofurane. Le lithien correspondant réagit avec l'acétone et le bromure d'allyle pour donner des composés dialkylés en position 4. Malheureusement, nous avons observé la formation minoritaire des produits attendus **62** et **63** accompagné du composé **64** résultant de la migration de la double liaison. (schéma 102, tableau 17, entrée 2 et 3).

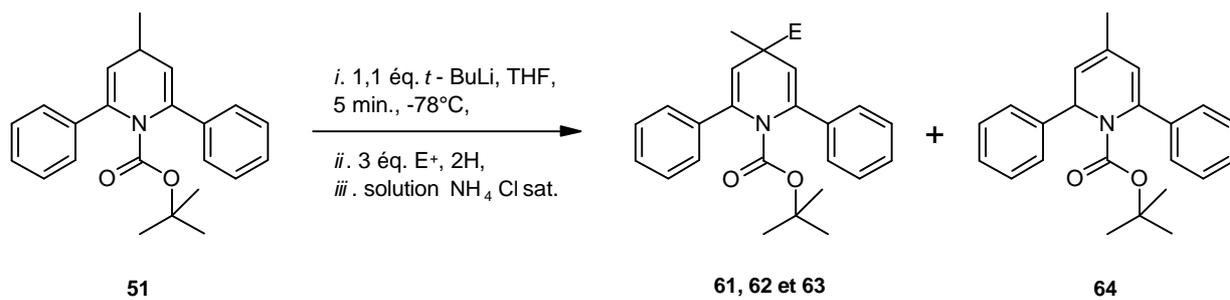


Schéma 102

Entrée	Produits	Rdt (%)	64 Rdt (%)
1	<p>61</p>	100	0
2	<p>62</p>	10	90
3	<p>63</p>	34	66

Tableau 17 : dialkylation en position 4 de la 1,4-dihydropyridine 51

Nous devons certainement avoir dans le milieu un équilibre entre les deux formes anioniques. (schéma 103).

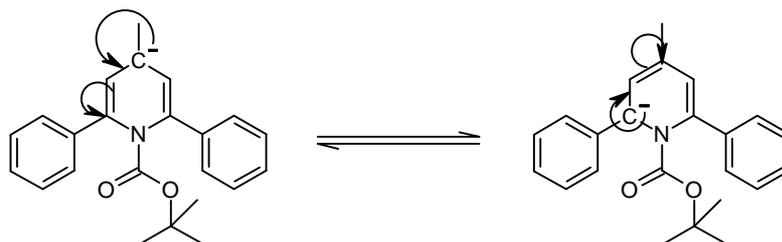
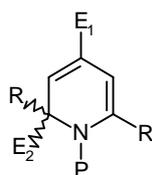


Schéma 103

L'anion en α de l'azote, mis en évidence sur la deuxième forme mésomère, ne réagit pas avec l'électrophile (ou tout du moins beaucoup plus lentement) et conduit après hydrolyse au dérivé **64** isomérisé. Celui-ci doit être en tout état de cause plus stable et moins réactif. La réaction semble très sensible aux conditions opératoires et une étude systématique devra être entreprise pour valoriser cette transposition (variation de la concentration, du temps de réaction et de la température) et éventuellement aboutir à la synthèse de dérivés répondants à la formule générale suivante :



Il est à noter que nous avons pu mettre en évidence l'équilibre entre ces deux carbanions. En effet à partir du composé isomérisé **64**, par action de *tert*-butyllithium en présence de iodométhane, nous avons isolé le produit diméthylé **61** avec un rendement quantitatif. (schéma 104).

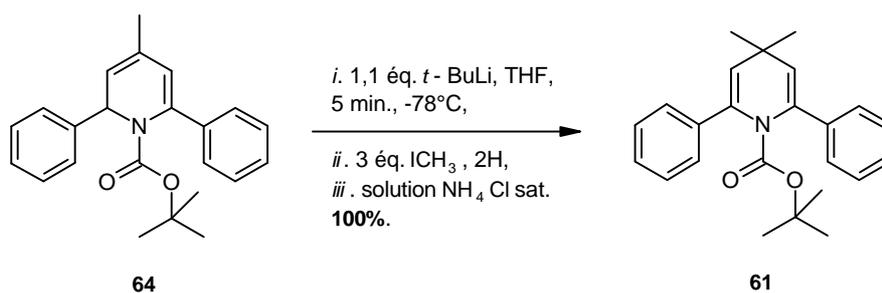


Schéma 104

- Pour compléter notre étude nous avons modifié la concentration de l'électrophile ainsi que la nature de la 1,4-dihydropyridine. Le composé **52**, déjà substitué en 4 par un groupement allyle, est mis en contact cinq minutes avec 1,1 équivalents de *tert*-butyllithium, à -78°C , au sein du tétrahydrofurane. L'anion correspondant a réagi avec l'iodométhane, dilué dans le tétrahydrofurane, pour conduire au composés **63** dialkylé en position 4 désiré avec cette fois-ci un rendement quantitatif. (schéma 105, tableau 18, entrée 1).

• Suivant le même procédé, la 1,4-dihydropyridine **52** a donné accès aux composés **65** et **66** dialkylés en 4, avec respectivement des rendements de 100 et 88% (schéma 105, tableau 18, entrée 2 et 3).

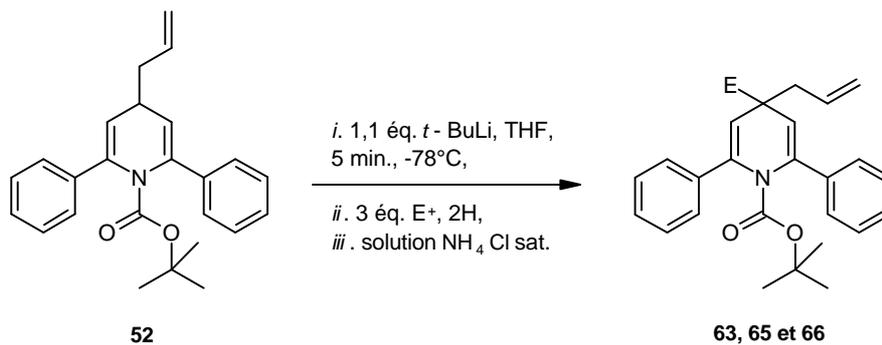


Schéma 105

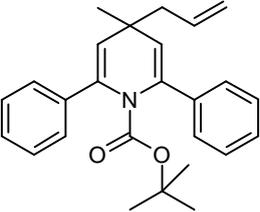
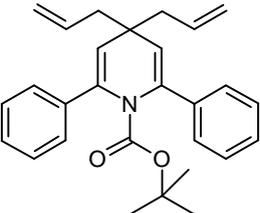
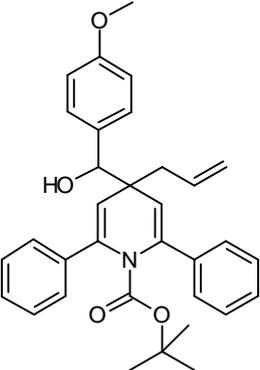
Entrée	Produits	Rdt (%)
1	 63	100
2	 65	100
3	 66	88

Tableau 18 : dialkylation en position 4 de la 1,4-dihydropyridine 52

- Il est à noter que le composé **65** dialkylé en position 4 par les deux groupements allyles peut être obtenu, sans isoler le dérivé monoalkylé intermédiaire, à partir du dérivé bis-phénylé **31**. Pour cela, la dihydropyridine **31** disubstituée en position 2 et 6 par des groupement phényles est mise en contact cinq minutes avec 1,1 équivalents de *n*-butyllithium, à -78°C dans le tétrahydrofurane. L'anion ainsi formé réagit sur 3 équivalents de bromure d'allyle pour donner accès au composé monoalkylé **52** en position 4 non isolé. Celui-ci après une heure de réaction (contrôle CCM) est mis de nouveau en contact avec 3 équivalents de *tert*-butyllithium, à -78°C au sein du tétrahydrofurane. L'anion lithié formé est mis en contact une nouvelle fois avec 3 équivalents de bromure d'allyle, pour conduire au produit **65** dialkylé en 4 avec un rendement quantitatif. (schéma 106).

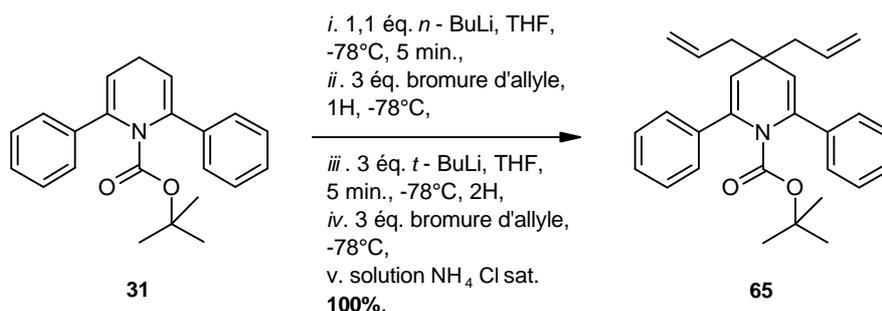


Schéma 106

Ce dérivé diallylique **65** obtenu a été ensuite engagé dans une réaction de métathèse afin d'obtenir par exemple l'analogue insaturé du composé spiro **40**, dérivé qu'il ne serait pas simple d'obtenir par une autre voie.

6. REACTION DE METHATHESE.

i. RAPPEL.

La réaction de métathèse fut découverte en 1954 par Anderson et Mercking¹⁵⁴ en observant la polymérisation du norbornène en présence d'une espèce titanée. (schéma 107).

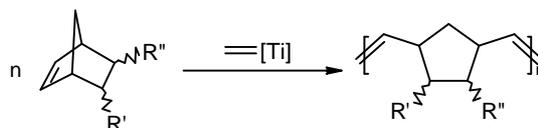


Schéma 107

En 1964, Banks et Baley¹⁵⁵ remarquèrent le phénomène de redistribution des oléfines à hautes températures, en catalyse hétérogène. (schéma 108).

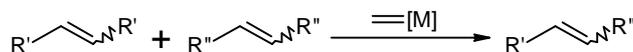


Schéma 108

Malgré le grand nombre d'applications industrielles, la réaction de métathèse n'a trouvé d'intérêt de la part des organiciens qu'au début des années 90 par la découverte d'alkylidènes métalliques par Schrock¹⁵⁶ et par Grubbs.¹⁵⁷ Ceci est du aux conditions d'utilisations relativement douces requises par ces nouvelles espèces catalytiques.

Il existe de nombreux types de réaction de métathèse : (tableau 19)

¹⁵⁴ A. W. Anderson, M. G. Merckling, *Dupont Nemours U.S.A.*, **1955**, 2 271 189 (*Chem. Abstr.* **1955**, 50, 3008).

¹⁵⁵ R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Engl. Process. Des. Dev.*, **1964**, 3, 170.

¹⁵⁶ a) C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2771 ; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Di Mare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875.

¹⁵⁷ a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974 ; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 100.

ii. **REACTIVITE DU DIENE 65.**

Afin d'acquérir une expérience en ce domaine, nous avons effectué une réaction de métathèse sur le composé **65**.

Pour cela, le composé diallylé **65** est mise en contact avec le catalyseur de Nolan¹⁵⁹ (catalyseur de ruthenium 2^{ème} génération) au sein du toluène durant 24 heures, à 60°C. Nous isolons le produit désiré **67** avec un rendement quantitatif. (schéma 110).

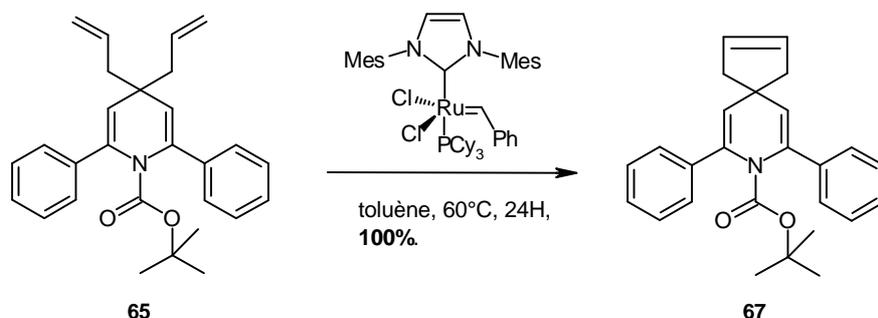


Schéma 110

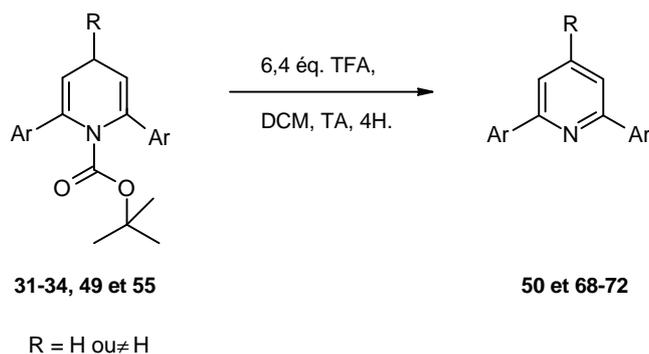
Nous avons entrepris de continuer à valoriser les 1,4-dihydropyridines décrites précédemment en montrant l'intérêt de ces composés pour accéder à la diversité moléculaire, que ce soit l'accès à des dérivés aromatiques (pyridines) ou aliphatiques. Nous avons donc entrepris dans un premier temps la déprotection de la fonction carbamate pour accéder après aromatisation à des pyridines diversement substituées.

7. REACTION D'AROMATISATION EN MILIEU ACIDE ANHYDRE.

Nous avons utilisé la sensibilité en milieu acide de ces 1,4-dihydropyridines protégées par un groupement *tert*-butoxycarbonate afin d'accéder après déprotection et aromatisation à des pyridines substituées.

Pour cela, les 1,4-dihydropyridines di- ou trisubstituées en position 2,4 et 6 sont mises en contact avec 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique anhydre au sein du dichlorométhane pendant 4 heures à température ambiante. Nous obtenons ainsi des pyridines di- ou trisubstituées dont le rendement varie de 50 à 95%, selon les substituants. (schéma 111, tableau 20). Nous obtenons ainsi, une nouvelle voie d'accès efficace à de nouvelles pyridines diversement substituées ou non.

¹⁵⁹ J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2674-2678.



Sch\u00e9ma 111

Entr\u00e9e	Produit	Rdt (%)	Entr\u00e9e	Produit	Rdt (%)
1¹⁶⁰	 50	95	4	 70	100
2¹⁶¹	 68	50	5	 71	80
3¹⁶²	 69	50	6	 72	85

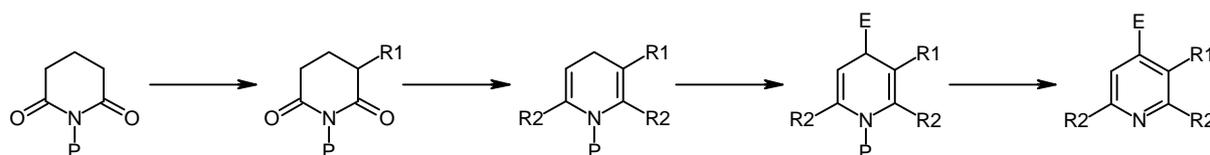
Tableau 20 : R\u00e9action d'aromatisation en milieu acide anhydre des 1,4-dihydropyridines di- ou trisubstitu\u00e9es

Les exemples donn\u00e9s dans le tableau 20 concernent des pyridines di- et trisubstitu\u00e9es mais il devrait \u00eatre possible en substituant au d\u00e9part l'imide d'obtenir finalement des pyridines t\u00e9tra- voire pentasubstitu\u00e9es.

¹⁶⁰ M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis*, **2005**, 3, 485-492.

¹⁶¹ O. Meth-Cohn, H. Jiang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 22, 3737-3745.

¹⁶² K. Oda, R. Nakagami, N. Niszonohi, M. Machida, *Chem. Comm.*, **1999**, 23, 2371-2372.



8. REACTION D'OUVERTURE EN MILIEU ACIDE AQUEUX.

En plaçant en milieu acide aqueux les dérivés 1,4-dihydropyridines synthétisées précédemment, nous avons isolés, après hydrolyse des fonctions énamines, les produits d'ouverture, des dicétones.

- Les 1,4-dihydropyridines di- ou trisubstituées en position 2,4 et 6 ont été ainsi mises en contact avec 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique et de quelques gouttes d'eau, au sein du dichlorométhane pendant 4 heures, à température ambiante. Nous avons obtenu ainsi les dicétones correspondantes avec des rendements généralement acceptables. (schéma 112, tableau 21).

Il est à noter que le produit **75** n'est obtenu qu'avec un rendement de 37% (tableau 21, entrée 3) ; ce résultat médiocre peut s'expliquer par l'hydrolyse du furane.

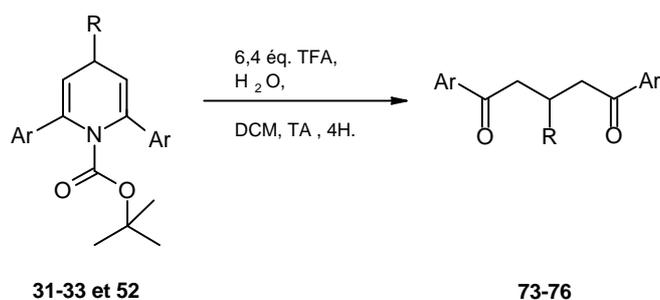


Schéma 112

Entrée	Produit	Rdt (%)	Entrée	Produit	Rdt (%)
1 ¹⁶³		66	3		37
2 ¹⁶⁴		100	4		77

Tableau 21 : Réaction d'ouverture en milieu acide aqueux des 1,4-dihydropyridines di- ou trisubstituées

¹⁶³ H. Imagawa, T. Kurisaki, M. Nishizawa, *Organic Lett.*, **2004**, 6, 3679-3681.

¹⁶⁴ K. Takahashi, M. Matsuzaki, K. Ogura, H. Iida, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1909-1912.

L'obtention de ces dicétones se fait selon le mécanisme suivant : (schéma 113).

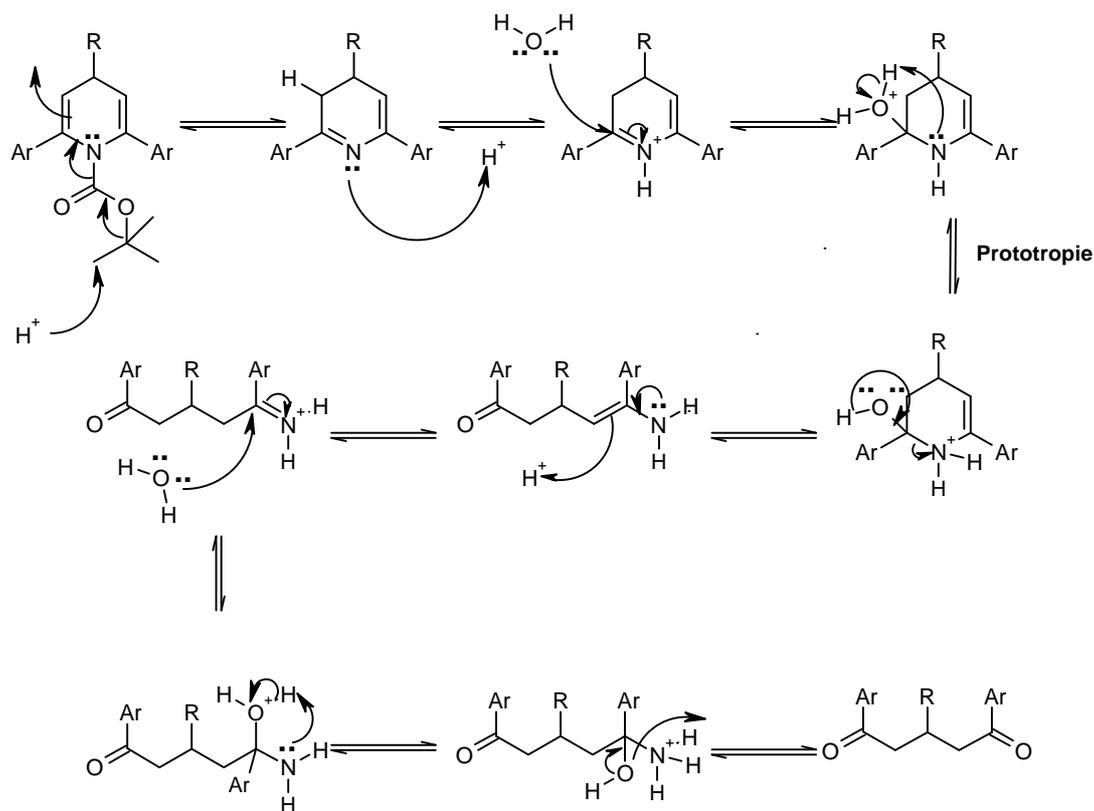


Schéma 113

• Dans le cas des dérivés 1,4-dihydropyridines disubstituées en position 4 et protégées par un groupement *tert*-butoxycarbonyle, après traitement par 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique et de quelques gouttes d'eau au sein du dichlorométhane pendant 4 heures, à température ambiante, nous n'isolons pas les dicétones correspondantes mais les aza-diènes conjugués **77** et **78**, obtenus par migration de la double liaison. (schéma 114, tableau 22).

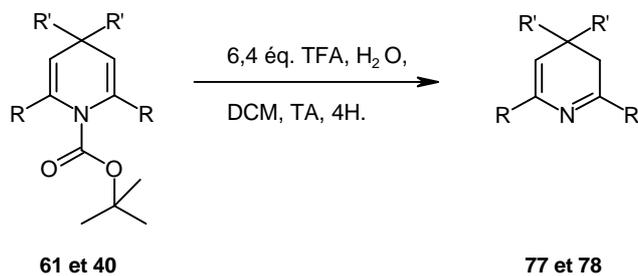


Schéma 114

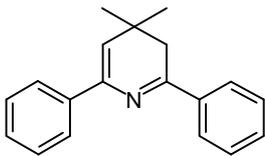
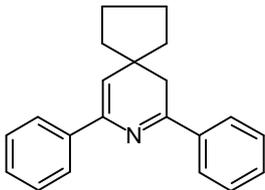
Entrée	Produit	Rdt (%)
1	 77	22
2	 78	72

Tableau 22 : Réaction d'ouverture en milieu acide aqueux des 1,4-dihydropyridines disubstituées en position 4

• Effectivement en se plaçant dans les conditions acides plus drastiques (acide chlorhydrique 3N dans l'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 4 heures) nous isolons les dicétones correspondantes **79** à **82** avec de bons rendements. (schéma 115, tableau 23).

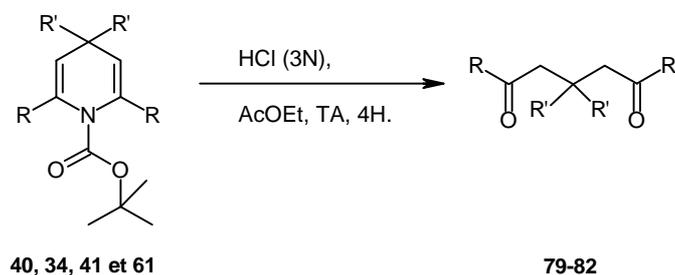


Schéma 115

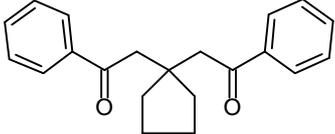
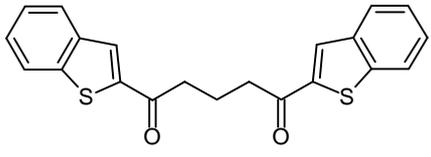
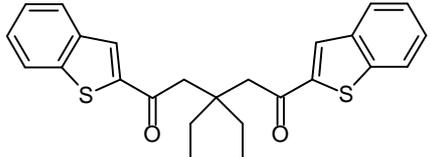
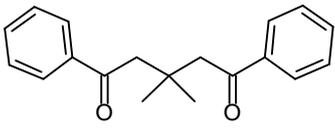
Entrée	Produit	Rdt (%)
1 ¹⁶⁵	 79	94
2	 80	95
3	 81	82
4	 82	100

Tableau 23 : Réaction d'ouverture en milieu acide aqueux des 1,4-dihydropyridines substituées en position 4

9. ESSAIS DE DIHYDROXYLATION DE LA 1,4-DIHYDROPYRIDINE 49.

En vue d'accéder à des pipéridines polyhydroxylées et polysubstituées nous avons réalisé quelques tentatives pour réaliser la dihydroxylation des insaturations des 1,4-dihydropyridines : notre molécule modèle a été la 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine **49**.

- Nous avons ainsi envisagé de former des di-*syn*-diols vicinaux par oxydation à l'aide de permanganate de potassium. En utilisant les conditions de Saegebarth,¹⁶⁶ la 1,4-dihydropyridine **49** est mise en contact avec du permanganate de potassium, à froid en présence d'une solution aqueuse de potasse, pendant 12 heures. Nous espérons ainsi obtenir les diols vicinaux désirés, malheureusement nous n'avons obtenu que le composé de départ **49**. (schéma 116).

¹⁶⁵ G. H. Posner, D. Wang, L. González, X. Tao, J. N. Cumming, D. Klinedinst, T. A. Shapiro, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 815-818.

¹⁶⁶ K. B. Wiberg, K. A. Saegebarth, *J. Org. Chem.*, **1957**, 79, 2822-2824.

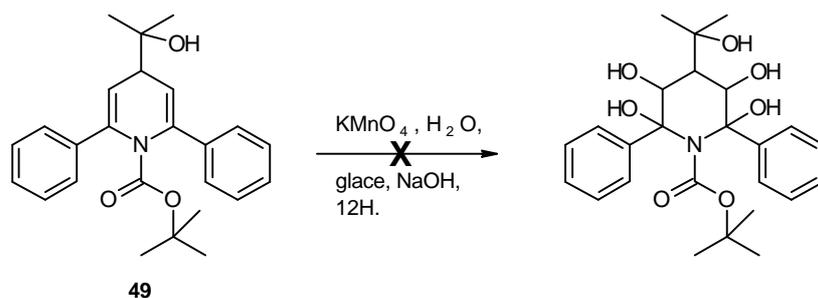


Schéma 116

• Au vu de ce résultat, nous avons envisagé d'effectuer la dihydroxylation *syn* en employant le tétr oxyde d'osmium, donnant habituellement de meilleur résultat. Pour cela nous avons utilisé les conditions de Sharpless,¹⁶⁷ c'est à dire que la 1,4-dihydropyridine **49** est mise en contact avec une quantité catalytique de tétr oxyde d'osmium, à température ambiante en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine, au sein de l'acétone durant 3 jours. Malheureusement, nous n'isolons une fois encore que le composé de départ **49**. (schéma 117).

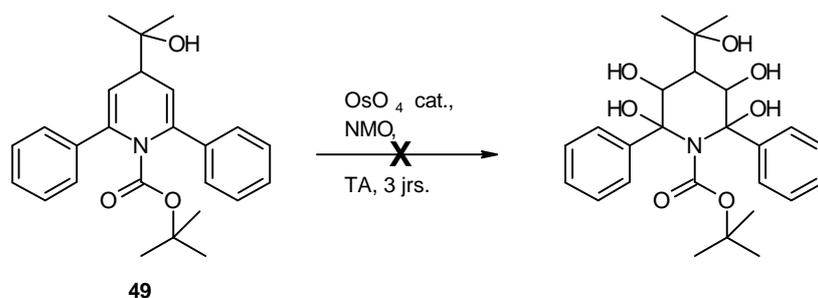


Schéma 117

Nous n'avons pas réussi la réaction de dihydroxylation sur le dérivé **49**, il faudrait essayer sur un composé peut-être moins encombré et dans des conditions plus sévères.

10. CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER.

Par ailleurs, les 1,4-dihydropyridine **36** et **42** disubstituées respectivement en position 2 et 6 par des groupements éthényles et benzodioxin-2-yles sont des substrats particulièrement intéressants pour élaborer des systèmes polycycliques complexes par l'intermédiaire de réactions de cycloaddition de Diels-Alder suivies de réactions d'aromatisation. Cela pourrait constituer, par exemple, une nouvelle voie d'accès à des acridines diversement fonctionnalisées. (schéma 118).

¹⁶⁷ C. Y. Park, B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1003-1006.

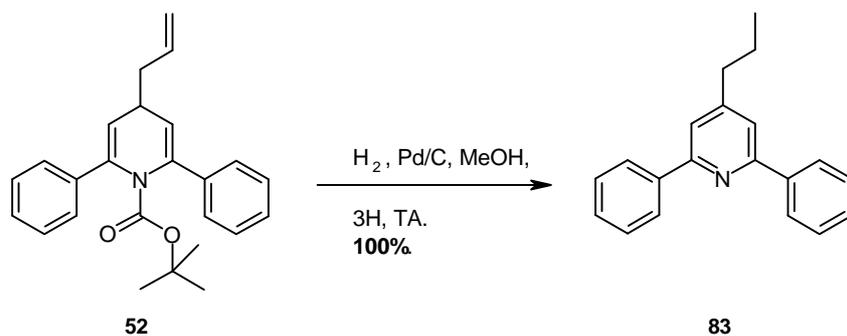


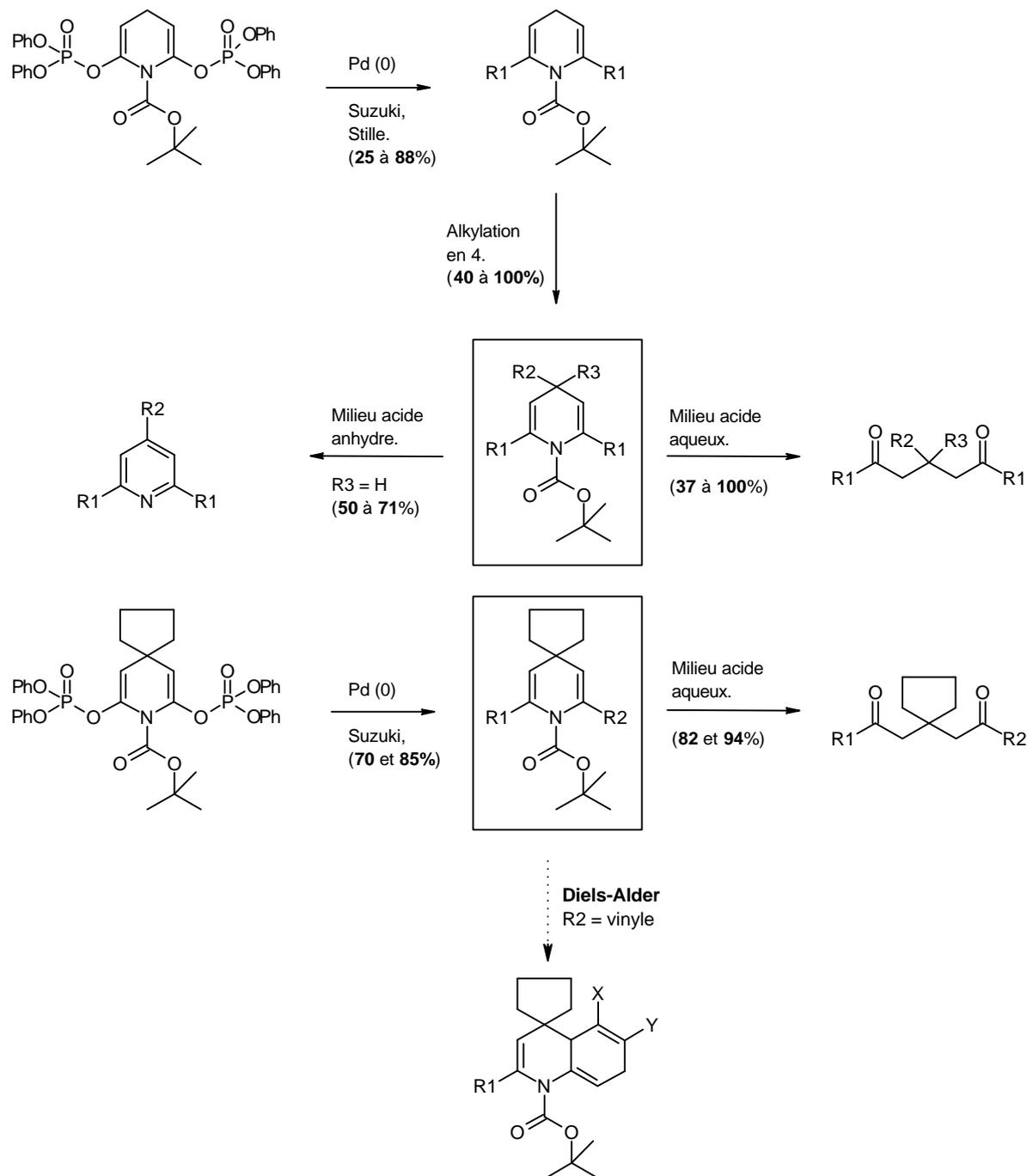
Schéma 120

Après une recherche bibliographique, il s'est avéré qu'il était très difficile d'hydrogéner des dihydropyridines que se soit en utilisant comme catalyseur le Pd/C, PtO₂ ou Rh/C. Il serait alors intéressant d'essayer d'utiliser un mélange de catalyseur Rh/Pc avec un ratio 1 : 9 selon les conditions de Steiner et *al.*¹⁶⁸

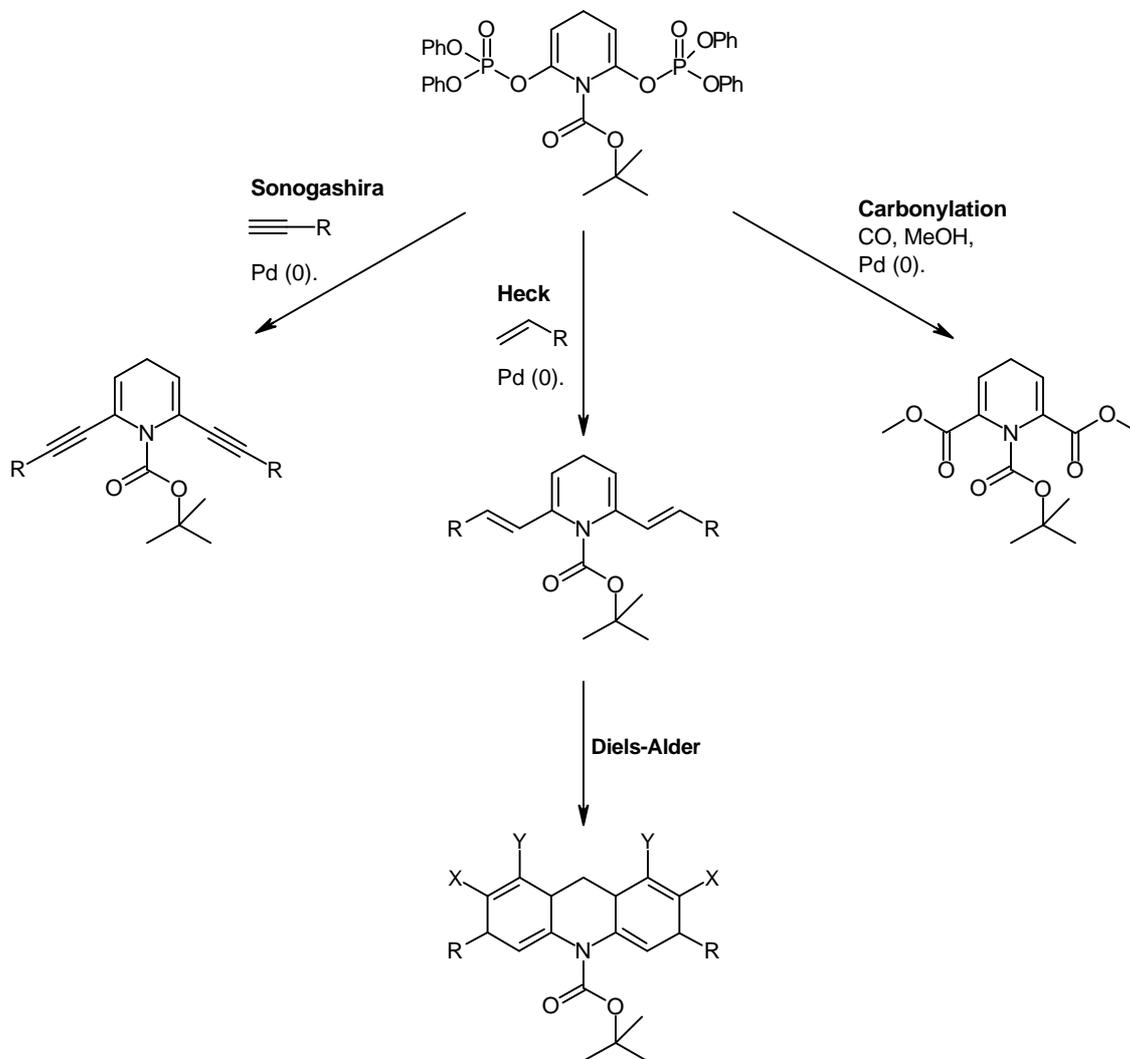
¹⁶⁸ a) H. Steiner, P. Giannousis, A. Pirsche-Jacques, H. U. Blaser, *Top. Catal.*, **2000**, 13, 191-194 ; b) G. P. Buffat, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1701-1729.

IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.

Nous avons réalisé la préparation de bis-vinylphosphates à partir de glutarimides commerciaux substitués ou non en position 4. Des réactions de Suzuki-Miyaura et Stille ont permis l'introduction de groupement aryles, hétéroaryles ou vinyles conduisant aux 1,4-dihydropyridines symétriques et dissymétriques 2,6-disubstituées avec de bons rendements (de 25 à 88%). Nous avons ensuite décrit une réaction d'alkylation en position 4 en réalisant l'anion lithié correspondant et en le faisant réagir avec divers électrophiles. Par traitement acide de ces composés nous avons pu accéder à des pyridines diversement substitués ainsi qu'à des composés dicétoniques dicarboxylés.



Actuellement, de nombreuses réactions sont envisagées. La première d'entre elle serait de trouver de nouvelles conditions de couplage de type Sonogashira en utilisant d'autres catalyseurs. Mais également d'effectuer des couplages de type de Heck ainsi que des réactions de carbonylation.



BIBLIOGRAPHIE.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1 P. Chaubon, M. Beuzard, *Sciences et Vie*, **2004**, 1041, 46-69.
- 2 Site Internet de l'Institut de Veille Sanitaire (InVs, <http://www.invs.sante.fr>).
- 3 a) Site Internet du Centre International de la Recherche sur le Cancer (CIRC, <http://www.iarc.fr>) ; b) R. Weinberg, *Pour la sciences*, **1996**, 229, 34.
- 4 a) P. Nurse, *Cell.*, **2000**, 100, 71 ; b) Site Internet (<http://www.virologie.free.fr>).
- 5 a) L. H. Hartwell, T. A. Weinert, *Science*, **1989**, 246, 629 ; b) A. G. Paulovich, D. P. Toczyski, L. H. Hartwell, *Cell*. **1997**, 88, 315.
- 6 S. Akoulitchev, S. Chuikov, D. Reinberg, *Nature*, **2000**, 407, 102.
- 7 a) J. W. Harper, P. D. Adams, *Chem. Rev.*, **2001**, 1012, 2511 ; b) A. M. Senderowicz, E. A. Sausville, *J. Natl. Cancer Inst.*, **2000**, 92, 376.
- 8 a) G. Paglini, A. Caceres, *Eur. J. Biochem.*, **2001**, 268, 1528 ; b) J. Lew, R. J. Winkfein, H. K. Paudel, J. H. Wang, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 25922.
- 9 T. Evans, E. T. Rosenthal, J. Youngblom, D. Distel, T. Hunt, *Cell.*, **1983**, 33, 389.
- 10 a) S. Hellman, E. Vokes, *Pour la science*, **1996**, 229, 86-92 ; b) Site Internet de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC, <http://www.arc.fr>).
- 11 Cours de radiothérapie du Pr. S. Schraub, faculté de médecine de Strasbourg.
- 12 Site Internet (<http://www.oncoprof.net>).
- 13 Cours d'hormonothérapie des cancers du Pr. J. P. Bergerat, faculté de médecine de Strasbourg.
- 14 L. Old, *Pour la science*, **1996**, 229, 106-114.
- 15 a) Cours de chimiothérapie anticancéreuse du Doc. Duclos, faculté de médecine de Strasbourg ; b) Site Internet (<http://www.oncoprof.net>).
- 16 M. Schoderet et al., *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, Frison-Roche, Slatkine, **1992**, 80.
- 17 a) I. Judson, L. R. Kelland, *Drugs*, **2000**, 59, 29 ; b) J.-M. Malinge, M.-J. Giraud-Panis, M. Leng, *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, 77, 23.
- 18 a) D. Russo, *Oncologica*, **1993**, 5, 2 ; b) B. Gatto, G. Capranico, M. Palumbo, *Curr. Pharm. Des.*, **1999**, 5, 195.
- 19 a) S. J. Froelich-Ammon, N. Osheroff, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 21429 ; b) J. C. Wang, *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, 65, 635.
- 20 L. S. Lerman, *J. Mol. Biol.*, **1961**, 3, 18.
- 21 a) M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. Mc Phail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 88, 3888-3890 ; b) S. Sawada, T. Yokokura, T. Miyasaka, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 113-132 ; c) K. Lackey, J. M. Besterman, W. Fletcher, P. Leitner, B. Morton, D. D. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 906-911.
- 22 W. D. Kingsbury, J. C. Bohem, D. R. Jakas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 98-107.
- 23 T. Kunimoto, K. Nitta, T. Tanaka, N. Uehara, H. Baba, M. Takeuchi, T. Yokokura, S. Sawada, T. Miyasaka, M. Mutai, *Cancer Res.*, **1987**, 47, 5944-5947.
- 24 a) T. Yoshinari, A. Yamada, D. Uemara, K. Nomura, H. Arakawa, K. Kojiri, E. Yoshidi, H. Suda, A. Okura, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 490 ; b) H. Arakawa, T. Iguchi, M. Morita, T. Yoshinari, K. Kojiri, H. Suda, A. Okura, S. Nishimura, *Cancer Res.*, **1995**, 55, 1316-1320 ; c) M. Ohkudo, T. Nishimura, H. Kawamoto, M. Nakano, T. Honma, T. Yoshinari, H. Arakawa, H. Suda, H. Morishima, S. Nishimura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 419-422.
- 25 J.-F. Riou, P. Fossé, C. H. Nguyen, A. K. Larsen, M.-C. Bissery, L. Grondard, J.-M. Saucier, E. Bisagni, F. Lavelle, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 5987-5993.

- 26 M. Bakker, W. T. A. Van der Graff, H. J. M. Groen, E. F. Smit, E. G. E. De Vries, *Curr. Pharm., Des.*, **1995**, 1, 133-144.
- 27 a) L. Daley, Y. Guminski, P. Demerseman, A. Kruczynski, C. Etiévant, T. Imbert, B. T. Hill, C. Monneret, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4475-4485 ; b) X.-K. Zhu, J. Guan, Y. Tachibana, K. F. Bastow, S. J. Cho, H. H. Cheng, M. Gurwith, K. H. Lee, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2441-2446.
- 28 G. L. Chen, L. Yang, T. C. Rowe, B. D. Halligan, K. M. Tewey, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259, 13560.
- 29 A. Oliff, J. Gibbs, F. McCormick, *Pour la science*, **1996**, 229, 116-122.
- 30 P. Potier, *L'actualité chimique*, **1995**, 1, 5.
- 31 a) F. Gueritte-Voegelein, D. Guenard, F. Lavelle, M. T. Le Goff, L. Mangatal, P. Potier, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 992 ; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 15 ; c) D. Guenard, F. Guéritte-Voegelein, F. Lavelle, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 95-112 ; d) I. Ojima, S. Lin, T. Wang, *Curr. Med. Chem.*, **1999**, 6, 927-954.
- 32 a) C. R. Schmid, J. P. Sluka, K. M. Duke, A. W. Glasebrook, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 523 ; b) J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, J.-M. Schlaeppli, W. Stark, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2945 ; c) P. Lombardi, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 23.
- 33 P. Lombardi, *Curr. Pharm. Des.*, **1995**, 1, 23-50.
- 34 J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, M. Mondon, P. Petit, B. Renoux, S. Andrianomenjanahary, H. Dufat, T. Van, M. Koch, S. Michel, F. Tillequin, J.-C. Florent, C. Monneret, J. Czech, D. Hoffmann, *Anti-Cancer Drug Des.*, **1994**, 9, 409.
- 35 S. Groom, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1903-1908.
- 36 R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4434-4435.
- 37 a) M. Ishikura, A. Hiro, T. Yaginuma, I. Agato, N. Katagiri, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 193-207 ; b) M. Ishikura, A. Hino, N. Katagiri, *Heterocycles*, **2000**, 53, 11-14.
- 38 D. Mal, B. K. Senapati, P. Pahari, *Synlett*, **2005**, 6, 994-996.
- 39 L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teiti, *Aust. J. Chem.*, **1967**, 20, 2715-2727.
- 40 G. H. Svoboda, G. A. Poore, M. L. Monfort, *J. Pharm. Sci.*, **1967**, 57, 1720-1725.
- 41 P. Lesca, P. Lecointe, C. Paoletti, D. Mansuy, *C. R. Seances Acad. Sci. Paris*, **1976**, 282D, 1457-1460.
- 42 J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1974**, 71, 5078-5082.
- 43 a) R. Guy, B. Paul, B. Jean, R. Setna Douc, *Janssen Res. Found. Ser.*, **1980**, 651 ; b) J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz, *Nucleic Acids Res.*, **1983**, 11, 7555-7568.
- 44 J. Filipinski, W. K. Kohn, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1982**, 698, 280-286.
- 45 G. W. Gribble, *The alkaloids*, Ed. A. Brossi, Academic Press, **1990**, 39, 293.
- 46 a) C. Paoletti, J. B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, P. Juret, H. Garnier, J. L. Amiel, J. Rouesse, *Recent Results in Cancer Research*, **1980**, 74, 107-123 ; b) B. Festy, J. Poisson, C. Paoletti, *FEBS Lett.*, **1971**, 17, 321-323 ; c) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Glaubiger, C. A. Friedman, *Cancer Res.*, **1975**, 35, 71-76 ; d) J. Freigon, W. A. Denny, W. Leupin, D. R. Kearns, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 450-465 ; e) V. K. Kansal, P. Potier, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2389-2408 ; f) D. Reha, M. Kabelác, F. Ryjáček, J. Šponer, J. E. Šponer, M. Elstner, S. Suhai, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3366-3376.
- 47 a) C. Auclair, K. Hyland, C. Paoletti, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1438-1444 ; b) S. D. Nelson, *J. Med. Chem.*, **1982**, 25, 753-765.

- 48 a) V. K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B. C. Das, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4933-4936 ; b) V. K. Kansal, P. Potier, B. Gillet, E. Guittet, J. Y. Lallemand, T. Huynh-Dinh, J. Igolen, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2891-2894 ; c) G. Pratiavel, J. Bernadou, C. Paoletti, B. Meunier, B. Gillet, E. Guittet, J. Y. Lallemand, *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **1985**, 128, 1173-1179 ; d) A. G. Pratiavel, J. Bernadou, T. Ha, G. Meunier, S. Cros, B. Meunier, B. Gillet, E. Guittet, *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1350-1355 ; e) C. Auclair, C. Paoletti, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 289-295.
- 49 S. Archer, B. S. Ross, L. Pica-Mattotia, D. Cioli, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1204-1210.
- 50 a) S. Sainsbury, A. D. Smith, K. K. Vong, D. I. C. Scopes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I*, **1988**, 2945-2954 ; b) C. Gansser, C. Viel, B. Viossat, N. Rodier, C. Merienne, *Il Farmaco*, **1988**, 43, 301-309.
- 51 a) C. Auclair, A. Pierre, E. Voisin, O. Pepin, S. Cros, C. Colas, J.-M. Saucier, B. Verschuere, P. Gros, C. Paoletti, *Cancer Res.*, **1987**, 47, 6254-6261 ; b) D. Khayat, C. Borel, M. Azad, D. Paraisot, E. Malaurie, C. Bouloux, M. Weil, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1992**, 30, 226-228.
- 52 a) S. Léonce, V. Perez, M. R. Casabianca-Pignede, M. Ansett, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **1996**, 14, 365 ; b) N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, D. Saint-Dizier, M. H. Rouillon, M. Jan, M. Burbridge, M. Visalli, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1996**, 38, 513-521 ; c) A. Pierré, G. Atassi, M. Devissaguet, E. Bisagni, *Drug of the Future*, **1997**, 22, 53-59.
- 53 R. Jaszold-Howorko, C. Landras, A. Pierré, G. Atassi, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, Y. Rolland, J. F. Prost, E. Bisagni, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2445-2452.
- 54 a) C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.-M. Lhoste, E. Bisagni, J. C. Chermann, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 181-185 ; b) D. Carrez, A. Croisy, *Cell. Pharmacol.*, **1994**, 1, 107-111 ; c) V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros, *Cancer Res.*, **1988**, 1404-1409 ; d) R. Libereau, J. C. Chermann, J. Gruet, L. Montagnier, C. Ducrocq, C. Rivalle, E. Bisagni, *Bull. Cancer*, **1980**, 67, 1-8.
- 55 a) C. H. Nguyen, J. M. Lhoste, F. Lavelle, M. C. Bissery, E. Bisagni, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1519-1528 ; J. F. Riou, P. Fosse, C. H. Nguyen, A. K. Larsen, M. C. Bissery, L. Grondard, J. M. Saucier, E. Bisagni, F. Lavelle, *Cancer Res.*, **1993**, 53, 5987-5993 ; c) R. A. Newman, J. Kim, B. M. Newman, R. Bruno, M. Bayssas, M. Klink-Alakl, R. Pazdur, *Anti-Cancer Drugs*, **1999**, 10, 889-897 ; d) R. an Gijn, W. W. Huinink, S. Rodenhuis, J. B. Vermorken, O. Van Tellingen, H. Rosing, L. J. C. Van Warmerdam, J. H. Beijnen, *Anti-Cancer Drugs*, **1999**, 10, 17-23 ; e) H.-L. Tai, *Curr. Opinion Oncol., Endoc. Met. Invest. Drugs*, **1999**, 1, 206-210.
- 56 a) D. Pelaprat, A. Delbarre, I. Le Guen, B. P. Roques, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 1336-1343 ; b) A. Delbarre, M. Delpierre, C. Garbay, J. Igolen, J.6B. Le Pecq, B. P. Roques, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 2155-2159 ; c) S. D. G. Crow, C. Bailly, C. Garbay-Jaureguiberry, B. Roques, B. R. Shaw, M. J. Waring, *Biochemistry*, **2002**, 41, 8672-8682 ; d) B. P. Roques, D. Pelaprat, J. Le Guen, G. Porches, C. Grosse, J. B. Le Pecq, *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, 28, 1811.
- 57 Q. Zhang, C. Shi, H. -R. Zhang, K. K. Wang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7977-7983.
- 58 H. A. Tran-Thi, T. Nguyen-Thi, S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, B. Pfeiffer, A. Pierré, H. Trinh-Van-Dufat, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 540-545.
- 59 N. Haider, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39, 511-521.
- 60 A. A. Salim, M. J. Garson, D. J. Craik, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1719-1721.
- 61 P. J. Aragon, A. -D. Yapi, F. Pinguet, J. -M. Chezal, J. -C. Teulade, J. -P. Chapat, Y. Blache, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 659-663.
- 62 J. Hayler, M. Sainsbury, *J. Chem. Res. Synop.*, **1988**, 312-313.

- 63** a) A. N. Fujiwara, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 853-858 ;
b) A. N. Fujiwara, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 5, 379-387 ;
c) E. M. Acton, V. L. Narayanan, P. A. Risbood, R. H. Shoemaker, D. T. Vistica, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2185-2189.
- 64** D. Sengupta, N. Anand, *Indian. J. Chem.*, **1986**, 25B, 72-75.
- 65** a) L. Lalloz, V. Loppinet, G. Coudert, G. Guillaumet, B. Loubinoux, C. Labrid, M. Beaughard, G. Dureng, J. C. Lamar, *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 994-998 ; b) G. Guillaumet, M. Hretani, G. Coudert, *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 193-197 ; c) G. Csik, R. Ronto, S. Nocentini, S. Averbeck, T. Besson, G. Coudert, G. Guillaumet, *J. Photochem. Photobiol. B.*, **1994**, 24, 129-139 ; d) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *Il Farmaco*, **1996**, 51, 175-184 ; e) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *Il Farmaco*, **1996**, 51, 185-188.
- 66** a) C. B. Chapleo, P. L. Meyers, R. C. M. Butter, J. C. Doxey, A. G. Roach, C. F. C. Smith, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 823-831 ; b) C. N. Lin, S. C. Fang, H. C. Lin, F. N. Ko, B. J. Shieh, H. W. Liu, C. M. Teng, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1994**, 46, 917-921 ; c) C. Davrinche, E. N. T. Xuong, Y. El Hamad, P. Reynaud, P. P. Rinard, G. Tran, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, 27, 765-778 ; d) G. P. Fagan, C. P. Chapleo, A. C. Lane, M. Myers, A. G. Roach, C. F. C. Roach, M. R. Stillings, A. P. Welbourn, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 944-948 ; e) Y. Satoh, C. Powers, L. M. Toledo, T. J. Kowalski, P. A. Peters, E. F. Kimble, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 68-75 ; f) A. M. Birch, P. A. Bradley, J. C. Gill, F. Kerrigan, P. L. Needham, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3342-3355 ; g) W. Quaglia, M. Pignini, A. Piergentili, M. Giannella, G. Marucci, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2961-2968 ; h) H. Itazaki, K. Hayashi, M. Matura, Y. Yonetani, M. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 3404-3432 ; i) S. Ghosal, K. S. Saini, S. Razdan, Y. Kumar, *J. Chem. Res., Synop.*, **1985**, 100-101 ; j) A. R. Katritzky, G. W. Rewcastle, L. M. Vazquez de Miguel, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 794-799.
- 67** a) L. P. G. Wakelin, G. J. Atwell, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 855-861 ; b) B. D. Palmer, G. W. Rewcastle, G. J. Atwell, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 707-712 ; c) H. H. Lee, W. A. Denny, *J. Chem., Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1071-1074.
- 68** H. H. Lee, B. D. Palmer, M. Boyd, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 258-266.
- 69** a) N. Ruiz, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **1995** ; b) N. Ruiz, P. Bouyssou, M. Rapp, J. C. Maurizis, J. C. Madelmont, G. Coudert, *Heterocyclic Commun.*, **1997**, 3, 509-514.
- 70** C. Buon, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **1999**.
- 71** a) S. Khatib, *Thèse de troisième cycle*, Université Hassan II, Casablanca (Maroc), **1996** ; b) S. Khatib, *Thèse d'Etat*, Université Hassan II, Casablanca (Maroc), **1998**.
- 72** a) G. Coudert, S. Khatib, P. Moreau, D. H. Caignard, P. Renard, G. Atassi, A. Pierre, *Brevet Français n°96 13653*, **1996** ; b) G. Coudert, S. Khatib, P. Moreau, D. H. Caignard, P. Renard, G. Atassi, A. Pierre, *Brevet Européen, n°97 402654*, **1997**.
- 73** P. J. Houghton, J. K. Horton, K. N. Thimmaiah (Research Corp. Technologies, Inc., USA) World Patent 9303729 (4 mars **1993**), *Chem. Abstr.*, **1993**, 119, 139247.
- 74** R. Rabot, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **1999**.
- 75** a) G. W. Gribble, M. G. Saulnier, J. A. Obaza-Nutaitis, D. M. Ketcha, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5891-5899 ; b) S. P. Modi, M. A. Michael, S. Archer, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6539-6548 ; c) M. Watanabe, V. Sniekus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1457-1460.

- 76 G. W. Gribble, G. L. Fletcher, D. M. Ketcha, M. Rajopadhye, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3264-3269.
- 77 C. Buon, L. Chacun-Lefèvre, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 605-614.
- 78 a) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 701-702 ; b) F. Lepifre, S. Clavier, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6969-6975 ; c) F. Lepifre, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2002**.
- 79 J. Epsztajn, Z. Berski, J. Z. Brzezinski, A. J?zwiak. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4739-4742
- 80 W. Schleckner, A. Huth, E. Ottow, J. Mulzer, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8414-8416.
- 81 C. Papamica?l, G. Quéguiner, J. Bourguignon, G. Dupas, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5385-5391.
- 82 I. Praly-Deprez, C. Rivalle, C. Huel, J. Belehradec, C. Paoletti, E. Bisagni. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 3165-3171.
- 83 J. Epsztajn, J. Z. Brzezinski, A. J?zwiak, *J. Chem. Res. Synop.*, **1986**, 18-19.
- 84 D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.
- 85 K. Nickisch, W. Klose, F. Bohlmann, *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2036-2037.
- 86 Y. Wang, X. Li, K. Ding, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13, 1291-1297.
- 87 a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 108, 508-524 ; b) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815 ; c) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585-9595.
- 88 a) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5905-5911 ; b) A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics*, **1998**, 17, 954-959 ; c) A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8978-8985.
- 89 C. J. Salomon, G. O. Davelon, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 9220-9222.
- 90 A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 125-128.
- 91 R. E. Maleczka, I. Terstiege, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9622-9623.
- 92 L. S. Liebeskind, R. W. Fengl, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5359-5364.
- 93 a) A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. De Benedetti, G. Giogi, C. Ghelardini, S. Collina, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 779-801 ; b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5478-5486.
- 94 A. Schoenberg, I. Baroletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3318-3326.
- 95 C. Narayara, M. Periasamy, *Synthesis*, **1985**, 253-268.
- 96 S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortan, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3931-3934.
- 97 a) S. Léonce, V. Perez, M.-R. Casabianca-Pignede, M. Anstett, E. Bisagni, A. Pierré, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **1996**, 14, 169-180 ; b) M. C. Alley, D. A. Scuderio, A. Monks, M. J. Cserwinski, D. L. Fine, B. J. Abbott, J. G. Mayo, R. H. Shoermarker, M. R. Boyd, *Cancer Res.*, **1988**, 48, 589-601.
- 98 F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607-649.
- 99 R. E. Ireland, G. Pfister, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2145-2148.
- 100 W. Perkow, K. Ullerich, F. Meyer, *Naturwissenschaften*, **1952**, 39, 353.
- 101 a) R. P. Frutos, M. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6509-6511 ; b) K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2433-2436 . c) M. H. Kress, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4583-4584.
- 102 L. Blaszcak, J. Winkler, S. O'Kuhn, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 17,4405-4408.
- 103 a) T. N. Salzman, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6161-6163 ; b) D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2783-2786 ; c) H. Imamura, A. Shimizu, H.

- Sato, Y. Sugimoto, S. Sakuraba, R. Nagano, K. Yamada, T. Hashizume, H. Morishima, *J. Antibiotics.*, **2000**, 53, 314-316.
- 104** a) F. Kienzle, P. Rosen, *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 442-447 ; b) H. J. Liu, T. K. Ngooi, *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2676-2680 ; c) H. J. Liu, W. M. Feng, *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 1485-1492 ; d) A. Skowronska, P. Dybowski, M. Koprowski, E. Krawczyk, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8133-8136 ; e) H. J. Liu, W. F. Feng, J. B. Kim, N. C. Browne, *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 2163-2175 ; f) C. Kouklovsky, A. Pouilhès, Y. Langlois, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6672-6679.
- 105** T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2295-2299.
- 106** K. Tatsuta, T. Inukai, S. Itoh, M. Kawarasaki, Y. Nakano, *J. Antibiotics*, **2002**, 55, 1076-1080.
- 107** E. I. Negishi, A. O. King, W. L. Klima, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2526-2528.
- 108** J. A. Cabezas, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7523-7525.
- 109** a) B. Dhawan, D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4018-4021 ; b) B. Dhawan, D. Redmore, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 179-183.
- 110** a) T. J. Baker, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2613-2618 ; b) K. B. Gloer, T. Calogeropoulou, J. A. Jackson, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2842-2846 ; c) T. Calogeropoulou, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4185-4190 ; d) G. B. Hammond, T. Calogeropoulou, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4265-4268 ; e) J. A. Jackson, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4750-4754.
- 111** a) J.-M. Campagne, D. Prim, *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Ed., Paris, **2001** ; b) E.-I. Negishi, F. Liu, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH : Weinheim Ed, **1998**, 1-48 ; c) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis*, Wiley and Sons : Chichester, UK, **1995** ; d) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH : Weinheim, Germany, **1998** ; e) *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. In Topics in Current Chemistry*, N. Myyaura, Vol. Ed., Springer-Verlag : Berlin, Germany, **2002**, Vol. 219 ; f) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.
- 112** a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508-524 ; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, J. W. Scott, *Org. React.*, **1997**, 1-652 ; c) K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5467-5468.
- 113** K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8105-8106.
- 114** J. Jiang, R. J. Devita, G. A. Doss, M. T. Goulet, M. J. Wyvratt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 593-594.
- 115** K. C. Nicolaou, G. -Q. Shi, K. Namoto, F. Bernal, *Chem. Commun.*, **1998**, 1757-1758.
- 116** a) F. Lo Galo, E. G. Occhiato, A. Guarna, C. Faggi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6360-6368 ; b) E. G. Occhiato, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2004**, 1, 149-162.
- 117** a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483 ; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147-168 ; c) A. Suzuki, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* ; Diederich, F. Stang, P. J., Eds, VCH : Weinheim, Germany, **1998**, 49-97 ; d) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359-1469 ; e) Y. Nan, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3321-3324 ; f) M. A. Huffman, N. Yasuda, *Synlett*, **1999**, 471-473.
- 118** I. B. Campbell, J. Guo, E. Jones, P. G. Steel, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2725-2727.
- 119** Y. Nan, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3321-3324.
- 120** J. Wu, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7875-7878.

- 121 a) Y. Liao, Y. H. Hu, H. Wu, Q. Zhu, M. Donovan, R. Fathi, Z. Yang, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 2285-2316 ; b) K. Takai, M. Sato, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 108 ; c) N. Fukamiya, M. Oki, T. Aratani, *Chem. Ind. (London)*, **1981**, 606 ; d) T. Hayashi, T. Fujiwa, Y. Okamoto, Y. Katsuro, M. Kumada, *Synthesis*, **1981**, 1001-1003 ; e) K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, **1987**, 2203-2206 ; f) R. C. Verboom, B. A. Persson, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3102-3111 ; g) G. Blotny, R. M. Pallack, *Synthesis*, **1988**, 109-111 ; h) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 669.
- 122 J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7111-7114.
- 123 A. Sofia, E. Karlstrom, K. Itami, J. Backvall, *J. Org., Chem.*, **1999**, 64, 1745-1749.
- 124 G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis*, **1998**, 8, 1199-1205.
- 125 a) M. Sasaki, S. Honda, T. Noguchi, H. Takakura, K. Tachibana, *Synlett.*, **2000**, 6, 838-840 ; b) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1109-1112.
- 126 a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3033-3040 ; b) S. Cacchi, E. Morena, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4821-4824.
- 127 F. Charbonnier, A. Moyano, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2303-2306.
- 128 a) H. Takakura, M. Sasaki, S. Honda, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2771-2774 ; b) M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1425-1428 ; c) M. Sasaki, S. Honda, T. Noguchi, H. Takakura, K. Tachibana, *Synlett*, **2000**, 838-840 ; d) K. C. Nicolaou, Z. Yang, G. Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature*, **1998**, 392, 264-269 ; e) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 1262-1265 ; f) H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14983-14992.
- 129 M. Sasaki, H. Fuwa, *Synlett*, **2004**, 11, 1851-1874.
- 130 F. Lepifre, C. Buon, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6373-6376 ; b) 78b et 78c.
- 131 F. Lepifre, B. Cottineau, D. Mousset, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 483-484.
- 132 a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 1141-1156 ; b) M. Lounasmaa, A. Tolvanen, *In comprehensive Heterocycl Chemistry II*, A. R. Katrisky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds Pergamon : Oxford, **1996**, 5, 135 ; c) A. B. Charette, M. Grenon, A. Lemire, M. Pourashraf, J. Marte, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11829-11830 ; d) R. Lavilla, M. C. Bernabeu, I. Carranco, J. L. Diaz, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 717-720 ; e) M. P. S. Ishar, K. Kumar, S. Kaur, S. Kumar, N. K. Girdhar, S. Sachar, A. Marwaha, A. Kapoor, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2133-2136.
- 133 T. Itoh, Y. Matsuya, Y. Enomoto, A. Ohsawa, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7277-7289.
- 134 D. Mousset, I. Gillaizeau, J. Hassan, F. Lepifre, P. Bouyssou, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3703-3705.
- 135 a) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 178-184 ; b) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 419-422 ; c) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 97, 2457-2483 ; d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147-168.
- 136 a) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6797-6803 ; b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9550-9561.
- 137 a) S. Darse, T. Jeffery, J. L. Demoute, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 1095-1102 ; b) S. Sengupta, S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3405-3406.
- 138 a) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4302-4314 ; b) G. A. Molander, T. Ito, *Organic Lett.*, **2001**, 3, 393-396 ; c) A. A. Fuller, H. R. Hester, E. V. Salo, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2935-2938.
- 139 W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3033-3040.

- 140 a) A. J. Leusink, H. A. Budding, J. W. Mansman, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 9, 285-294 ; b) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 813-817 ; c) C. M. Hettrick, J. K. Kling, W. J. Scott, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1489-1492.
- 141 a) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 813-817 ; b) S. Matsubara, J. L. Hibino, M. Yoshimoto, O. Koichiro, H. Nozaki, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 163-171.
- 142 W. Adam, E. Schmidt, K. Takayama, *Synthesis*, **1982**, 322-324.
- 143 a) H. Zhang, M. K. Tse, K. S. Chan, *Synth. Comm.*, **2001**, 31, 1129-1139 ; b) C. Bolm, W. Ewald, M. Felder, G. Schingloff, *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 1169-1190 ; c) D. Peters, A. -B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Heterocyclic Chem.*, **1990**, 27, 2165-2173 ; d) W. R. McWhinnie, R. C. Poller, M. Thevaraser, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 11, 499 ; e) F. A. Alfonse, *Thèse de l'Université d'Orléans*, **2003**.
- 144 K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- 145 a) K. Sonogashira dans *Comprehensive Organic Chemistry*, B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattendens, Eds., Pergamon, Oxford **1991**, 3, 521-549 ; b) P. Siemensen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 2632-2657.
- 146 M. Alami, B. Crousse, F. Ferri, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 624, 114-123.
- 147 G. T. Crisp, P. D. Turner, K. A. Stephens, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 570, 219-224.
- 148 Y. Nishihara, K. Ikegashira, K. Hirabayashi, J.I. Ando, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1780-1787.
- 149 L. Mao, H. Sakurai, T. Hirao, *Synthesis*, **2004**, 15, 2535-2539.
- 150 T. Shono, J. Terauchi, Y. Ohki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6385-6386.
- 151 Y. Matsumura, Y. Yoshimoto, C. Horikawa, T. Maki, M. Watanaba, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5715-5718.
- 152 S. Tori, T. Inokuchi, F. Akahosi, M. Kubota, *Synthesis*, **1987**, 3, 242-245.
- 153 T. J. Brocksom, N. Petragani, R. Rodrigues, H. La Scala Teixeira, *Synthesis*, **1975**, 6, 396-397.
- 154 A. W. Anderson, M. G. Merkling, *Dupont Nemours U.S.A.*, **1955**, 2 271 189 (*Chem. Abstr.* **1955**, 50, 3008).
- 155 R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Engl. Process. Des. Dev.*, **1964**, 3, 170.
- 156 a) C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2771 ; b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Di Mare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875.
- 157 a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974 ; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 100.
- 158 J. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1970**, 141, 161
- 159 J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2674-2678.
- 160 M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis*, **2005**, 3, 485-492.
- 161 O. Meth-Cohn, H. Jiang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 22, 3737-3745.
- 162 K. Oda, R. Nakagami, N. Niszono, M. Machida, *Chem. Comm.*, **1999**, 23, 2371-2372.
- 163 H. Imagawa, T. Kurisaki, M. Nishizawa, *Organic Lett.*, **2004**, 6, 3679-3681.
- 164 K. Takahashi, M. Matsuzaki, K. Ogura, H. Iida, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1909-1912.
- 165 G. H. Posner, D. Wang, L. González, X. Tao, J. N. Cumming, D. Klinedinst, T. A. Shapiro, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 815-818.
- 166 K. B. Wiberg, K. A. Saegbarth, *J. Org. Chem.* **1957**, 79, 2822-2824.
- 167 C. Y. Park, B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1003-1006.

- 168** a) H. Steiner, P. Giannousis, A. Pirsche-Jacques, H. U. Blaser, *Top. Catal.*, **2000**, 13, 191-194 ; b) G. P. Buffat, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1701-1729.

PARTIE EXPERIMENTALE.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES GENERALES

Les réactions nécessitant des conditions rigoureusement anhydres sont effectuées dans une verrerie flambée au bec bunsen puis refroidie sous argon. Les solvants anhydres sont distillés :

- Sur sodium pour le toluène.
- Sur sodium et benzophénone pour le tétrahydrofurane.
- Sur anhydride phosphorique pour le dichlorométhane et le diméthylformamide.
- Sur hydroxyde de potassium pour les amines.

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince, sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merk 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolet (à 254 nm et 365 nm) puis par des solutions de nitrate de cérium ammoniacal, de permanganate de potassium et / ou de ninhydrine suivi d'un chauffage à l'aide d'un bec électrique. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 µm (230-400 mesh) sous une pression d'azote d'environ 0,3 bar.

Toutes les masses molaires (M) indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en gramme par mole.

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres Infra-Rouge (IR) sont enregistrés :

- sur un spectromètre Perkin-Elmer FT PARAGON 1000 PC. Ils sont réalisés en pastille de bromure de potassium pour les solides (KBr) et en film entre deux pastilles de chlorure de sodium pour les huiles (NaCl).
- sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H sont effectués sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport :

- au tétraméthylsilane pris comme référence inerte pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl₃).
- au signal résiduel du diméthylsulfoxyde (DMSO), du méthanol (CD₃OD), ou de l'eau deutériée (D₂O) pour les spectres effectués dans ces solvants.

Les constantes de couplage (*J*) sont exprimés en Hertz (Hz) et sont définies avec une incertitude de 0,3 Hertz. La multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet de doublet (ddd), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m).

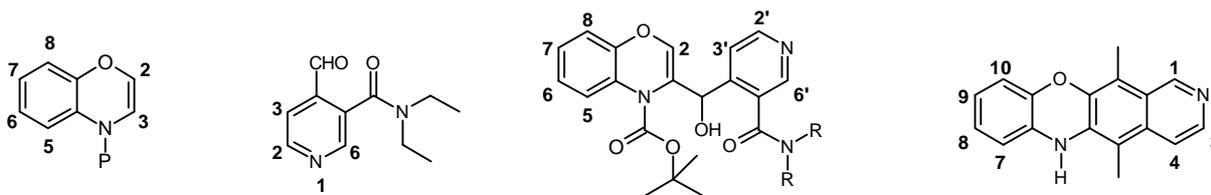
Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone ¹³C découplé du proton sont effectués sur un appareil Bruker Avance DPX250 (62,9 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au signal du solvant utilisé (CDCl₃, DMSO et CD₃OD).

Les spectres de masse (SM) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300, les échantillons sont ionisés par la technique d'ionspray (IS). Seule le pic de masse moléculaire est indiqué dans la partie expérimentale. Néanmoins, certains produits présentent des pics de fragmentation caractéristiques dont les principaux sont :

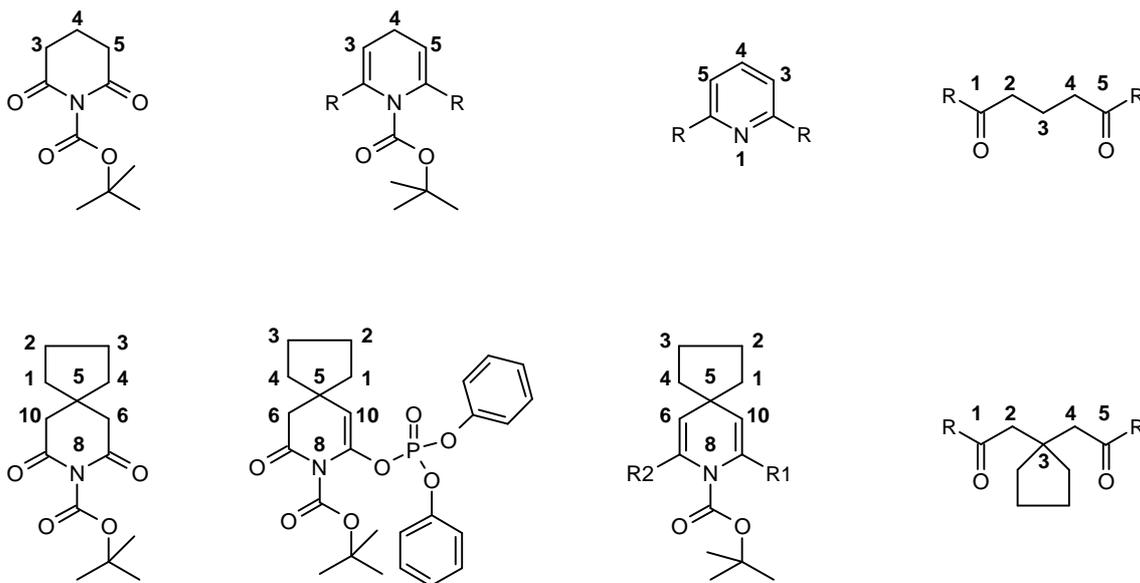
- $[M-Ac]^+$ pour les composés *N*-acétylés.
- $[M-tBu]^+$ et $[M-Boc]^+$ pour les composés *N*-Boc et *O*-Boc.
- $[M-Ph]^+$ et $[M-CO_2Ph]^+$ pour les composés *N*- CO_2Ph .

La numérotation des principaux hétérocycles étudiés est précisée ci-dessous, par chapitre :

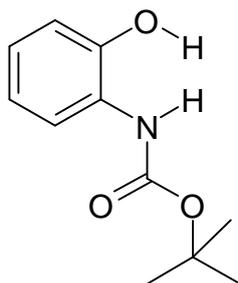
- synthèse de l'analogue de l'ellipticine en série benzoxazinique.



- synthèse et réactivité des bis-vinylphosphates dérivés d'imides.



***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminophéno**l** (1)**



Sous atmosphère inerte, 2 équivalents de Boc₂O (20g, 91,60 mmol) sont additionnés à 1 équivalent de 2-aminophéno**l** (5g, 45,80 mmol) dissous dans 70 mL de THF. Après 2 heures à TA, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, hydrolysé puis extrait par l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est lavé avec du CCl₄, filtré et séché, pour conduire au produit désiré. (9,20 g, 96%).



M = 209,25

Aspect : solide blanc

F = 140-141°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,51 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 6,66 (sl, 1H, NH) ; 6,80-7,08 (m, 4H, C_{ar}H) ; 8,12 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 28,4 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 82,1 (C, C(CH₃)₃) ; 118,6 (CH, C₆) ; 120,9 (CH, C₃) ; 121,4 (CH, C₄) ; 125,5 (CH, C₅) ; 125,8 (C₂) ; 147,3 (C₁) ; 155,1 (C, C=O).

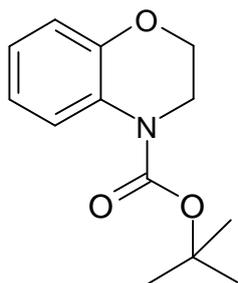
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3427 (O-H) ; 3291 (N-H) ; 2985, 2968, 2935 (C-H) ; 1691 (C=O) ; 1614, 1597, 1522 (C=C) ; 1151 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 210,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,75 (EP / AcOEt : 6 / 4).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazine (2)



Voie classique.

Sous atmosphère inerte, 8 équivalents de 1,2-dibromoéthane (13,78 mL, 160,00 mmol) et un large excès de K_2CO_3 (55,28 g, 400,00 mmol), sont additionnés à 1 équivalent de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminophénol (**1**) (4,18 g, 20,00 mmol) dissous dans 400 mL d'acétone. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 18 heures, filtré sur célite, concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est lavé à l'eau, extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 95 / 5) pour conduire au produit désiré. (3,73 g ; 80%).

Voie micro-onde.

Dans un réacteur micro-onde, 8 équivalents de 1,2-dibromoéthane (16,50 mL, 191,20 mmol) et un large excès de K_2CO_3 (66,00 g, 478,00 mmol), sont additionnés à 1 équivalent de *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminophénol (**1**) (5,00 g, 23,89 mmol) dissous dans 400 mL de pentan-3-one. Le mélange réactionnel est chauffé à 105°C pendant 3 heures. Le traitement décrit pour la voie classique conduit au composé **2**. (4,50 g, 80%).



$$M = 235,28$$

Aspect : solide blanc

$$F = 76-77^\circ C$$

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm) : 1,54 (s, 9H, $3 \times CH_3$, $C(CH_3)_3$) ; 3,84-3,87 (m, 2H, C_3H) ; 4,22-4,26 (m, 2H, C_2H) ; 6,83-7,01 (m, 3H, $C_{ar}H$) ; 7,76 (d, 1H, $C_{ar}H$, $J = 7,5$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm) : 28,3 ($3 \times CH_3$, $C(CH_3)_3$) ; 42,1 (CH_2 , C_3) ; 65,6 (CH_2 , C_2) ; 81,6 (C, $C(CH_3)_3$) ; 116,9 (CH, C_5) ; 120,2 (CH, C_6) ; 123,5 (CH, C_7) ; 124,3 (CH, C_8) ; 126,2 (C_{4a}) ; 145,9 (C_{8a}) ; 152,5 (C, C=O).

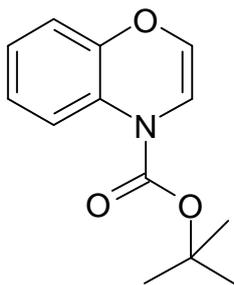
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2974, 2926, 2893 (C-H) ; 1689 (C=O) ; 1583, 1495, 1450 (C=C) ; 1164 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 236,00 [M+H]^+$.

Rf : 0,65 (EP / AcOEt : 6 / 4).

Révéléteur : UV, $KMnO_4$.

4-*tert*-butoxycarbonyl-4*H*-1,4-benzoxazine (3)



Voie 1 : bromation-débromation de la 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazine (2)

Sous atmosphère inerte, 2,2 équivalents de NBS (850 mg, 4,77 mmol) et une quantité catalytique de Bz₂O₂ sont additionnés à une solution de 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazine (2) (510 mg, 2,17 mmol) dans 25 mL de CCl₄. Le mélange réactionnel est porté à reflux, à l'aide d'une lampe (75 W), pendant 45 minutes. Après retour à température ambiante, le précipité est filtré sur célite et les solvants sont évaporés. Le dérivé dibromé ainsi obtenu est dissous dans 25 mL d'acétone puis 5 équivalents d'iodure de sodium (1,62 g, 10,85 mmol) sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 1 heure. Les solvants sont évaporés et le résidu est repris dans l'AcOEt et lavé abondamment avec une solution de Na₂S₂O₃ (1M). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9 / 1) pour conduire au produit désiré. (838 mg ; 85%).

Voie 2 : phosphatation-hydrogénolyse de la 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-3-one (5)

Sous atmosphère inerte, à -78°C, 1,3 équivalents de LDA (en solution 2M dans un mélange heptane / THF / éthylbenzène) (3,90 mL, 7,80 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à 1 équivalent de 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-3-one (5) (1,50 g, 6,02 mmol) dans 12 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact, 1,2 équivalents de ClP(O)(OPh)₂ (1,50 mL, 7,30 mmol) sont ajoutés lentement et l'agitation est maintenue 2 heures 30 à -78°C. Après retour à TA, le milieu est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est directement engagé dans l'étape de réduction. Sous atmosphère inerte, 2 équivalents d'acide formique (234 µL, 6,22 mmol) sont additionnés à une solution de 3 équivalents de TEA (1,30 mL, 9,33 mmol) dans 3 mL de THF. Après 10 minutes d'agitation à TA, une solution d'1 équivalent du phosphate vinylique brut (1,50 g, 3,11 mmol), 8 moles % de Ph₃P (50 mg, 0,25 mmol) et 4 moles % de Pd(OAc) (28 mg, 0,12 mmol) dans 5 mL de THF sont additionnée, le milieu réactionnel est porté 1 heure à reflux. Après retour à TA et dilution à l'eau, le milieu est extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 85 / 15) pour conduire au produit désiré. (696 mg ; 50%).



M = 233,27

Aspect : solide jaune

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,54 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 5,97 (d, 1H, C₃H, *J* = 2,5 Hz) ; 6,18 (d, 1H, C₂H, *J* = 2,5 Hz) ; 6,71-6,75 (m, 1H, C₈H) ; 6,90-6,99 (m, 2H, C₆H et C₇H) ; 7,80 (sl, 1H, C₅H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 28,4 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 82,3 (C, C(CH₃)₃) ; 110,6 (CH, C₃) ; 116,5 (CH, C₈) ; 121,6 (CH, C₅) ; 123,7 (CH, C₆) ; 125,7 (CH, C₇) ; 127,9 (C_{4a}) ; 130,1 (CH, C₂) ; 147,5 (C_{8a}) ; 150,3 (C, C=O).

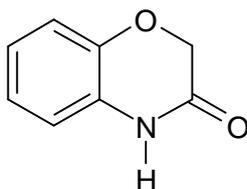
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 2979, 2932 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1587, 1495, 1461 (C=C) ; 1151 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 234,00 [M+H]⁺.

R_f : 0,52 (EP / AcOEt : 85 / 15).

Révélateur : UV, CAN.

2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-3-one (4)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de 2-aminophénol (10,00 g, 91,64 mmol) est additionné lentement à une solution de 2,4 équivalents de NaHCO₃ (18,48 g, 219,94 mmol) dans 60 mL d'eau et 60 mL de MIBC. Le milieu réactionnel est refroidit à 5°C, 1,1 équivalents de chlorure de chloroacétyle (8,25 mL, 103,55 mmol) dans 60 mL de MIBC sont additionnés goutte à goutte. Après 2 heures à 5°C, le milieu réactionnel est agité à TA pendant 1 heure, puis à reflux durant 4 heures. Après retour à TA, le MIBC est évaporé. Le précipité ainsi obtenu et filtré, rincé à l'eau, recristallisé dans un mélange éthanol / eau pour conduire au produit désiré. (9,85 g ; 72%).



M = 149,15

Aspect = solide brun

F = 171-172°C

RMN ¹H (DMSO), δ (ppm) : 4,53 (s, 2H, C₂H) ; 6,89 (sl, 4H, C_{ar}H) ; 10,65 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO), δ (ppm) : 66,7 (CH₂, C₂) ; 115,8 (CH, C_{ar}) ; 122,3 (CH, C_{ar}) ; 122,9 (CH, C_{ar}) ; 125,5 (CH, C_{ar}) ; 127,2 (C_{4a}) ; 143,3 (C_{8a}) 164,9 (C, C=O).

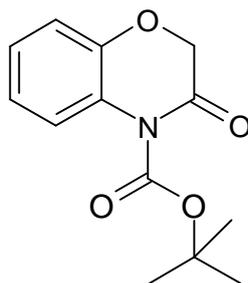
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3058 (N-H) ; 2982, 2906, 2846 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1607, 1500, 1435 (C=C) ; 1115 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 150,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,58 (DCM / MeOH : 9 / 1).

Révélateur : UV, KMnO₄.

4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-3-one (5)



Sous atmosphère inerte, 1,1 équivalents de DMAP (3,94 g, 32,26 mmol) et 1,1 équivalents de Boc₂O (7,07 g, 32,26 mmol) sont additionnés à une solution d'1 équivalent de 2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-3-one (**4**) (4,02 g, 29,75 mmol) dans 65 mL de THF. Après 4 heures à TA, le milieu est concentré, repris dans de l'AcOEt et lavé avec une solution aqueuse de HCl (1M). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 95 / 5) pour conduire au produit désiré. (6,37 g ; 86%).



$$M = 249,27$$

Aspect : solide blanc

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,61 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 4,56 (s, 2H, C₂H) ; 7,03-7,06 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,17-7,21 (m, 1H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 27,9 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 68,6 (CH₂, C₂) ; 85,9 (C, C(CH₃)₃) ; 117,6 (CH, C_{ar}) ; 118,6 (CH, C_{ar}) ; 123,0 (CH, C_{ar}) ; 125,5 (CH, C_{ar}) ; 126,5 (C_{4a}) ; 145,6 (C_{8a}) ; 149,7 (C, C=O) ; 164,5 (C, C=O).

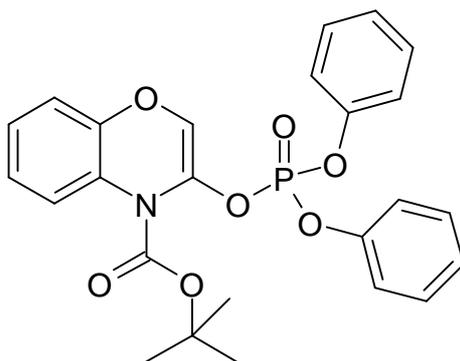
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 2983, 2936 (C-H) ; 1779, 1702 (C=O), 1606, 1500, 1463 (C=C) ; 1148 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 250,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,50 (EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, CAN.

4-*tert*-butoxycarbonyl-3-(diphénoxyphosphoryloxy)-benzo[1,4]oxazine (6)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,3 équivalents de LDA (en solution 2M dans un mélange heptane / THF / éthylbenzène) (2,61 mL, 5,21 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à 1 équivalent de 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-3-one (**5**) (1 g, 4,01 mmol) dans 8 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact, 1,2 équivalents de $\text{ClP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ (1 mL, 4,81 mmol) sont ajoutés lentement et l'agitation est maintenue 2 heures 30 à -78°C . Après retour à TA, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 9 / 1) pour conduire au produit désiré. (1,56 g ; 81%).



$$\text{M} = 481,45$$

Aspect : solide blanc

$$\text{F} = 64-65^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,46 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 6,70 (d, 1H, C_2H , $J = 4$ Hz) ; 6,91-7,41 (m, 14H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,9 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 83,2 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 116,0 (CH, C_{ar}) ; 119,9 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 123,6 (CH, C_{ar}) ; 125,0 (CH, C_{ar}) ; 125,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,6 (CH, C_{ar}) ; 128,4 (CH, C_2) ; 128,5 (C_{ar}) ; 129,9 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 132,3 (C_3) ; 150,3 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 150,9 (C_{ar}) ; 151,7 (C, $\text{C}=\text{O}$).

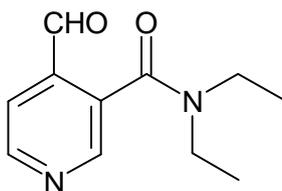
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2983, 2940 (C-H) ; 1732 (C=O) ; 1591, 1489, 1457 (C=C) ; 1313 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 482,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Rf : 0,40 (EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 , CAN.

***N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide (7)**



Sous atmosphère inerte, 2,2 équivalents de *n*-BuMgCl (en solution 2M dans le THF) (6,91 mL, 12,46 mmol) sont additionnés à une solution de 2,5 équivalents de TMP (2,37 mL, 14,03 mmol) dans 21 mL de THF, le milieu réactionnel est porté 90 minutes à reflux, puis refroidit à 0°C. Une solution d'1 équivalent de *N,N*-diéthylnicotinamide (943 µL, 5,61 mmol) dans 6 mL de THF est ajoutée lentement. Après 1 heure de temps de contact à 0°C, 2,5 équivalents de *N*-formylpipéridine (1,56 mL, 14,03 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est maintenue 3 heures à 0°C, puis hydrolysé par 30 mL d'une solution d'acide citrique (1M), et extrait à l'éther. La phase aqueuse est basifiée avec une solution de NaOH (8%) puis extraite au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 6 / 4) pour conduire au produit désiré. (615 mg ; 53%).



M = 206,25

Aspect : huile jaune

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,10 (t, 3H, CH₃, CH₂CH₃, *J* = 7,5 Hz) ; 1,33 (t, 3H, CH₃, CH₂CH₃, *J* = 7,5 Hz) ; 3,13-3,22 (m, 2H, CH₂, CH₂CH₃) ; 3,60-3,69 (m, 2H, CH₂, CH₂CH₃) ; 7,76 (d, 1H, C₅H, *J* = 5 Hz) ; 8,74 (s, 1H, C₂H) ; 8,88 (d, 1H, C₆H, *J* = 5 Hz) ; 10,12 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 12,6 (CH₃) ; 14,0 (CH₃) ; 39,4 (CH₂) ; 43,2 (CH₂) ; 121,8 (CH, C₅) ; 132,4 (C_{ar}) ; 138,1 (C_{ar}), 148,1 (CH, C₂) ; 151,1 (CH, C₆) ; 166,0 (C, C=O) ; 190,0 (C, CHO).

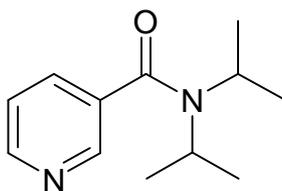
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 2970, 2951, 2883 (C-H) ; 1712, 1627 (C=O) ; 1550, 1484 (C=C).

SM (IS) : m/z = 207,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,14 (AcOEt / DCM : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

***N,N*-diisopropylnicotinamide (8)**



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent d'acide nicotinique (10 g ; 81,23 mmol) dans 25 mL de chlorure de thionyle est porté à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le milieu réactionnel est évaporé, lavé deux fois au cyclohexane puis concentré pour conduire au chlorure d'acide correspondant. Celui-ci est additionné lentement à 3 équivalents (35,53 mL ; 243,68 mmol,) de diisopropylamine dissous dans 100 mL de DCM. Après 2 heures de reflux, le résidu est repris dans du DCM et lavé avec de l'H₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est lavé dans l'eau, filtré pour conduire au produit désiré. (8,03 g ; 56%).



M = 206,287

Aspect : solide beige

F = 98-99°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 11,38 (dl, 12H, 4×CH₃, CH(CH₃)₂, *J* = 6,25 Hz) ; 3,72 (sl, 2H, 2×CH, CH(CH₃)₂) ; 7,29-7,36 (m, 1H, C₄H) ; 7,66 (dt, 1H, C₅H, *J* = 2,5 et 7,8 Hz) ; 8,61 (m, 2H, C₂H, et C₆H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 20,8 (4×CH₃, CH(CH₃)₂) ; 46,1 (CH, CH(CH₃)₂) ; 51,5 (CH, CH(CH₃)₂) ; 123,6 (C₄) ; 133,7 (CH, C₅) ; 134,6 (C₃) ; 146,8 (CH, C₆) ; 150,0 (CH, C₂) ; 168,3 (C=O).

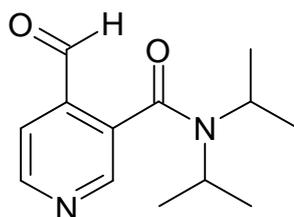
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2971, 2934, 2874 (C-H) ; 1630 (C=O) ; 1567, 1478, 1447 (C=C, C=N).

SM (IS) : *m/z* = 207,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,17 (AcOEt / DCM : 6 / 4).

Révéléteur : UV.

***N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide (9)**



Sous atmosphère inerte, à -70°C , 3 équivalents de *n*-BuLi (1,1M, dans l'hexane) (6,61 mL, 7,27 mmol) sont additionnés lentement à une solution de 3 équivalents de TMP (8,68 mL, 7,27 mmol) dans 10 mL de THF. Après 15 minutes d'agitation à -20°C , la solution de LiTMP, formée *in-situ*, est ajoutée goutte à goutte à 1 équivalent de *N,N*-diisopropylnicotinamide (**8**) (500 mg, 2,42 mmol) dans 5 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact, à -78°C , 5 équivalents de DMF (936 μL , 12,04 mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu 3 heures à -78°C , puis hydrolysé avec un mélange EtOH / H₂O (1 / 1), lavé avec une solution de HCl (2M) et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 6 / 4) pour conduire au produit désiré. (531 mg ; 93 %).



$$M = 234,297$$

Aspect : solide blanc

$$F = 64-65^{\circ}\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,16 (d, 6H, 2 \times CH₃, CH(CH₃)₂, $J = 7,5$ Hz) ; 1,62 (d, 6H, 2 \times CH₃, CH(CH₃)₂, $J = 7,5$ Hz) ; 3,53-3,69 (m, 2H, 2 \times CH, CH(CH₃)₂) ; 7,75 (dd, 1H, C₅H, $J = 2,5$ et 4 Hz) ; 8,67 (s, 1H, C₂H) ; 8,85 (d, 1H, C₆H, $J = 5,0$ Hz) ; 10,14 (s, 1H, HC=O).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 20, 9 (2 \times CH₃, CH(CH₃)₂) ; 20,8 (2 \times CH₃, CH(CH₃)₂) ; 46,7 (CH, CH(CH₃)₂) ; 51,7 (CH, CH(CH₃)₂) ; 121,9 (CH, C₅) ; 134,0 (C_{ar}) ; 138,00 (C_{ar}) ; 147,8 (CH, C₂) ; 150,8 (CH, C₆) ; 165,8 (C, C=O) ; 190,1 (C, CHO).

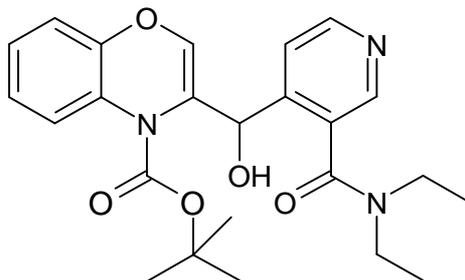
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2973, 2934, 2875 (C-H) ; 1713, 1633 (C=O) ; 1559, 1471, 1445 (C=C, C=N).

SM (IS) : $m/z = 235,00$ [M+H]⁺.

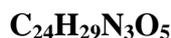
Rf : 0,17 (AcOEt / DCM : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

4-*tert*-butoxycarbonyl-3-[(3-diéthylcarbamoylpyridin-4-yl)-hydroxyméthyl]-benzo[1,4]oxazine (10)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2 équivalents de *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (1,84 mL ; 2,90 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 2 équivalents de 4-*tert*-butoxycarbonyl-4*H*-1,4-benzoxazine (**3**) (678 mg ; 2,90 mmol) dans 52 mL de THF. Après 35 minutes de temps de contact à -78°C , 1 équivalent de *N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide (**7**) (300 mg ; 1,45 mmol) dans 4 mL de THF sont additionnés. L'agitation est maintenue 1 heure à -78°C , puis la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 8 / 2) pour conduire au produit désiré. (397 mg ; 62%).



$$\text{M} = 439,52$$

Aspect : solide jaune

$$\text{F} = 137-138^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 0,99-1,09 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$, NCH_2CH_3) ; 1,46 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,22 (sl, 2H, CH_2 , NCH_2CH_3) ; 3,34 (sl, 2H, CH_2 , NCH_2CH_3) ; 5,98 (sl, 1H, OH) ; 6,33 (d, 1H, CH, CH-OH, $J = 8$ Hz) ; 6,75 (s, 1H, C_2H) ; 6,88-7,08 (m, 4H, $4\times\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,60 (s, 1H, C_5H) ; 8,37 (s, 1H, C_2H) ; 8,61 (d, 1H, C_6H , $J = 5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 12,1 (CH_3 , NCH_2CH_3) ; 13,9 (CH_3 , NCH_2CH_3) ; 28,1 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 39,2 (CH_2 , NCH_2CH_3) ; 42,6 (CH_2 , NCH_2CH_3) ; 60,5 (CH, CH-OH) ; 83,7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 116,5 ($2\times\text{CH}$, C_2 et C_{ar}) ; 123,4 (CH, C_{ar}) ; 124,8 (C_{ar}) ; 125,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,5 (CH, C_{ar}) ; 128,4 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 130,3 (C_{ar}) ; 149,1 (C_{ar}) ; 150,5 ($2\times\text{CH}$, C_2 et C_6) ; 153,4 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 167,4 (C, $\text{C}=\text{O}$).

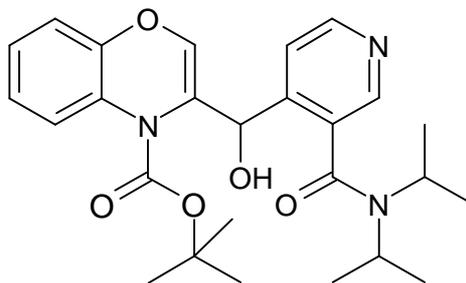
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3500-3250 (O-H) ; 2970, 2945, 2872 (C-H) ; 1681-1667 (C=O) ; 1629, 1587 (C=C, C=N) ; 1151 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 440,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,26 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

4-*tert*-butoxycarbonyl-3-[(3-diisopropylcarbamoylpyridin-4-yl)-hydroxyméthyl]-benzo[1,4]oxazine (11)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2 équivalents de *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (1,84 mL ; 2,90 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 2 équivalents de 4-*tert*-butoxycarbonyl-4H-1,4-benzoxazine (**3**) (678 mg ; 2,90 mmol) dans 52 mL de THF. Après 35 minutes de temps de contact à -78°C , 1 équivalent de *N,N*-diisopropyl-4-formylnicotinamide (**9**) (300 mg ; 1,45 mmol) dans 4 mL de THF sont additionnés. L'agitation est maintenue 1 heure à -78°C , puis la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 8 / 2) pour conduire au produit désiré. (275 mg ; 46%).



$$M = 467,57$$

Aspect : solide jaune

$$F = 86-87^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (DMSO 50°C), δ (ppm) : 1,00-1,17 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,44-1,51 (m, 15H, $5\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,48-3,62 (m, 2H, $2\times\text{CH}$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 5,91 (s, 1H, OH) ; 6,28 (s, 1H, CH-OH) ; 6,77 (s, 1H, C_2H) ; 6,92-7,32 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 8,36 (s, 1H, C_2H) ; 8,50 (dd, 1H, C_6H , $J = 5$ et 27 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 44,9 ($2\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 50,7 ($2\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 65,3 (CH, CH-OH) ; 66,4 ($2\times\text{CH}$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 82,1 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 115,7 (CH, C_{ar}) ; 121,4 (CH, C_5) ; 123,4 (CH, C_{ar}) ; 125,1 (CH, C_{ar}) ; 126,2 (CH, C_{ar}) ; 127,5 (C_{ar}) ; 128,7 (C_{ar}) ; 134,3 (C_{ar}) ; 139,1 (CH, C_{ar}) ; 145,8 (CH, C_2) ; 149,3 (CH, C_6) ; 150,5 (C_{ar}) ; 150,8 (C_{ar}) ; 151,4 (C, C=O) ; 166,6 (C, C=O).

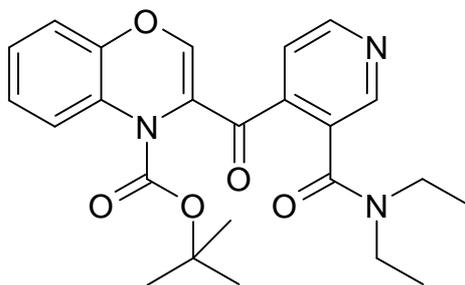
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3500-3234 (O-H) ; 2976, 2950, 2875 (C-H) ; 1714, 1679 (C=O) ; 1630, 1592, 1588 (C=C, C=N), 1161 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 468,80$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

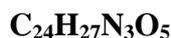
Rf : 0,31 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

**4-tert-butoxycarbonyl-3-[(3-diéthylcarbamoylpyridin-4-carbonyl)]-benzo[1,4]oxazine
(12)**



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2,4 équivalents de DMSO (113 μL ; 1,59 mmol) sont additionnés goutte à goutte à une solution de 1,3 équivalents de chlorure d'oxalyle (75 μL ; 0,86 mmol) dissous dans 2,2 mL de DCM. Après 30 minutes d'agitation, 1 équivalent d'alcool (**10**) (291 mg ; 0,66 mmol) dans 2,9 ml de DCM est ajoutée. Après 1 heure à -78°C , 5 équivalents de TEA (461 μL ; 3,31 mmol) sont additionnés. Après 10 minutes supplémentaires à -78°C , le milieu réactionnel est agité 1 heure à TA puis dilué à l' H_2O . Le milieu est extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 8 / 2) pour conduire au produit désiré. (228 mg ; 79%).



$$M = 437,50$$

Aspect : solide jaune

$$F = 194-195^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,19 (q, 6H, $2\times\text{CH}_3$, NCH_2CH_3 , $J = 7$ et 14 Hz) ; 1,44 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,29 (q, 2H, CH_2 , NCH_2CH_3 , $J = 7,5$ et 14 Hz) ; 3,50 (q, 2H, CH_2 , NCH_2CH_3 , $J = 7,5$ et 14Hz) ; 6,90-6,93 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 6,99 (s, 1H, C_2H) ; 7,06-7,15 (m, 2H, C_6H et C_7H) ; 7,61-7,67 (m, 2H, C_5H , et $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 8,63 (s, 1H, C_2H) ; 8,76 (d, 1H, C_6H , $J = 5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 12,7 (CH_3 , NCH_2CH_3) ; 13,9 (CH_3 , NCH_2CH_3) ; 28,3 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 39,5 (CH_2 , NCH_2CH_3) ; 43,8 (CH_2 , NCH_2CH_3) ; 83,5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 116,4 (CH, C_{ar}) ; 122,8 (CH, C_5) ; 124,7 (CH, C_{ar}) ; 125,0 (C_{ar}) ; 125,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,3 (CH, C_{ar}) ; 127,9 (C_{ar}) ; 134,2 (C_{ar}) ; 143,0 (C_{ar}) ; 147, 7 (CH, C_2) ; 148,4 (C_{ar}) ; 150,1 (CH, C_6) ; 150,2 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 167,4 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 187,4 (C, $\text{C}=\text{O}$).

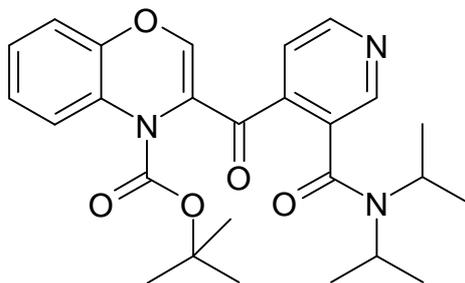
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3021, 2999, 2905 (C-H) ; 1718, 1673, 1638 (C=O) ; 1599, 1585, 1563 (C=C, C=N), 1156 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 438,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 382,00 [$\text{M}-t\text{Bu}$] ; 338,00 [$\text{M}-\text{Boc}$].

Rf : 0,26 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

4-tert-butoxycarbonyl-3-[(3-diisopropylcarbamoylpyridin-4-carbonyl)]-benzo[1,4]oxazine (13)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2,4 équivalents de DMSO (113 μL ; 1,59 mmol) sont additionnés goutte à goutte à une solution de 1,3 équivalents de chlorure d'oxalyle (75 μL ; 0,86 mmol) dissous dans 2,2 mL de DCM. Après 30 minutes d'agitation, 1 équivalent d'alcool (**11**) (291 mg ; 0,66 mmol) dans 2,9 ml de DCM est ajoutée. Après 1 heure à -78°C , 5 équivalents de TEA (461 μL ; 3,31 mmol) sont additionnés. Après 10 minutes supplémentaires à -78°C , le milieu réactionnel est agité 1 heure à TA puis dilué à l' H_2O . Le milieu est extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / DCM : 8 / 2) pour conduire au produit désiré. (156 mg ; 54%).



$$M = 465,55$$

Aspect : solide blanc

$$F = 208-209^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,43 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,47 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,50 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,46-3,57 (m, 1H, CH, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,68-3,78 (m, 1H, CH, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 6,89-6,92 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 6,93 (s, 1H, C_2H) ; 7,05-7,15 (m, 2H, C_6H et C_7H) ; 7,63 (d, 1H, C_5H , $J = 5$ Hz) ; 7,67-7,71 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 8,57 (s, 1H, C_2H) ; 8,73 (d, 1H, C_6H , $J = 5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 20,5 ($4\times\text{CH}_3$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 28,2 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 46,3 (CH, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 52,0 (CH, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$) ; 83,4 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 116,4 (CH, C_{ar}) ; 123,1 (CH, C_5) ; 124,6 (CH, C_{ar}) ; 125,0 (C_{ar}) ; 125,0 (CH, C_{ar}) ; 126,3 (CH, C_{ar}) ; 128,1 (C_{ar}) ; 134,2 (C_{ar}) ; 142,6 (C_{ar}) ; 147,1 (CH, C_{ar}) ; 148,4 (C_{ar}) ; 149,6 (CH, C_2) ; 149,7 (CH, C_6) ; 151,1 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 167,0 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 187,5 (C, $\text{C}=\text{O}$).

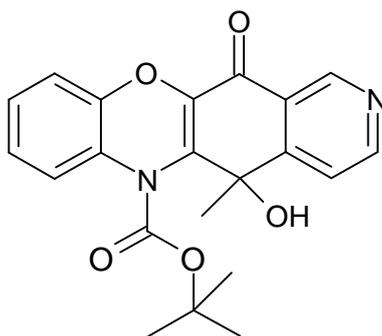
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3012, 2980, 2875 (C-H) ; 1720, 1684, 1630 (C=O) ; 1597, 1572 (C=C, C=N), 1147 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 466,80$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 410,30 [$\text{M}-t\text{Bu}$] ; 366,80 [$\text{M}-\text{Boc}$].

Rf : 0,38 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

6-tert-butoxycarbonyl-5,12-dihydro-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-one (14)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 3,5 équivalents de méthyllithium (1,6M dans l'éther diéthylique) (1,1 mL, 1,73 mmol) sont additionnés goutte à goutte à une solution d'1 équivalent de cétone (**12**) (216 mg, 0,49 mmol) dans 21,5 mL de THF. Après 1 heure d'agitation à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'éther diéthylique. Le précipité formé est filtré pour conduire au produit désiré. (186 mg ; 100%).



$$M = 380,40$$

Aspect : solide orange

$$F = 163-164^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (DMSO), δ (ppm) : 1,29 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,81 (s, 3H, CH_3) ; 6,64-6,76 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,55 (d, 1H, C_4H , $J = 5$ Hz) ; 8,75 (d, 1H, C_3H , $J = 7,5$ Hz) ; 9,05 (s, 1H, C_1H) ; 9,33 (sl, 1H, OH).

RMN ^{13}C (DMSO), δ (ppm) : 27,1 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 28,7 (CH_3) ; 74,27 (C_5) ; 83,7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 115,2 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 115,5 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 124,0 (CH, C_{ar}) ; 124,7 (CH, C_{ar}) ; 125,4 (CH, C_{ar}) ; 127,9 (C_{ar}) ; 129,2 (C_{ar}) ; 144,4 (C_{ar}) ; 145,1 (C_{ar}) ; 146,7 (C_{ar}) ; 149,8 (C_{ar}) ; 152,3 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 170,1 (C, $\text{C}=\text{O}$).

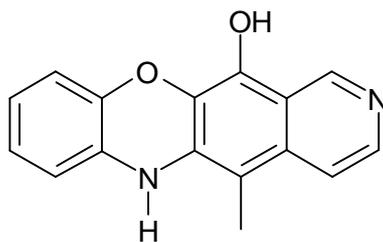
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3441 (O-H) ; 2983, 2935, 2870 (C-H) ; 1751, 1637 (C=O) ; 1615, 1585, 1496 (C=C, C=N) ; 1155 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 381,00$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

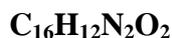
Rf : 0,41 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

12-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-ol (15)



Sous flux d'hydrogène, 1 équivalent de composé (**14**) (100 mg, 0,26 mmol) dans 5 mL de MeOH, en présence d'une pointe de spatule de Pd / C (10%) est fortement agité à TA durant 30 minutes. Le milieu réactionnel est filtré sur célite, rincé au MeOH puis concentré sous pression réduite, pour conduire au produit désiré. (69 mg, 100%).



$$M = 264,29$$

Aspect : solide jaune

$$F > 250^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (DMSO), δ (ppm) : 2,23 (s, 3H, CH_3) ; 6,66-6,91 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,43 (d, 1H, C_4H , $J = 5$ Hz) ; 8,18 (d, 1H, C_3H , $J = 5$ Hz) ; 8,24 (s, 1H, OH) ; 9,04 (s, 1H, C_1H) ; 9,60 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO), δ (ppm) : 10,4 (CH_3) ; 102,2 (C_{ar}) ; 114,7 (CH, C_{ar}) ; 115,1 (CH, C_{ar}) ; 115,3 (CH, C_4) ; 118,0 (C_{ar}) ; 121,2 (CH, C_{ar}) ; 123,7 (CH, C_{ar}) ; 129,5 (C_{ar}) ; 130,1 (C_{ar}) ; 133,1 (C_{ar}) ; 133,9 (C_{ar}) ; 136,6 (C_{ar}) ; 141,9 (C_{ar}) ; 142,3 (CH, C_3) ; 145,5 (CH, C_1).

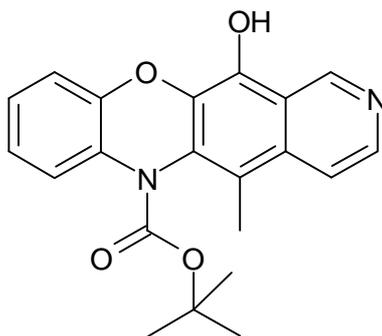
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3422 (O-H) ; 3296 (N-H) ; 3054, 2992, 2875 (C-H) ; 1637 (C=N), 1581, 1556, 1484 (C=C), 1165 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 265,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,08 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

6-tert-butoxycarbonyl-12-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-ol (16)



Sous atmosphère inerte, 1,1 équivalents de DMAP (30 mg, 0,25 mmol) et 1,1 équivalents de Boc₂O (54 mg, 0,25 mmol) sont additionnés à une solution d'1 équivalent de phénol (**15**) (60 mg, 0,23 mmol) dans 3 mL de THF. Après 4 heures à TA, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 95 : 5) pour conduire au produit désiré. (30 mg ; 36%).



$$M = 364,40$$

Aspect : solide jaune

$$F > 250^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,81 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,00 (s, 3H, CH₃) ; 5,98 (dd, 1H, C_{ar}H, *J* = 1,2 et 7,5 Hz) ; 6,17 (td, 1H, C_{ar}H, *J* = 1,2 et 7,5 Hz) ; 6,41 (td, 1H, C_{ar}H, *J* = 1,2 et 7,5 Hz) ; 6,52 (d, 1H, C_{ar}H, *J* = 1 Hz) ; 6,55-6,57 (m, 1H, C₇H) ; 7,02 (d, 1H, C₄H, *J* = 6 Hz) ; 8,12 (d, 1H, C₃H, *J* = 6 Hz) ; 8,85 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 10,8 (CH₃) ; 28,4 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 85,3 (C, C(CH₃)₃) ; 109,3 (C_{ar}) ; 114,8 (CH, C_{ar}) ; 115,4 (CH, C_{ar}) ; 116,2 (CH, C₄) ; 120,2 (C_{ar}) ; 122,1 (CH, C_{ar}) ; 124,4 (CH, C_{ar}) ; 128,8 (C_{ar}) ; 130,0 (C_{ar}) ; 133,1 (C_{ar}) ; 133,9 (C_{ar}) ; 136,4 (C_{ar}) ; 141,7 (C_{ar}) ; 142,3 (CH, C₃) ; 144,8 (CH, C₁) ; 152,5 (C, C=O).

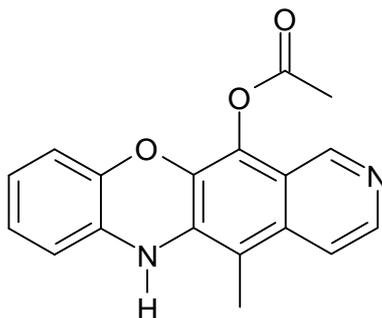
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3380 (O-H), 3018, 2972, 2904 (C-H), 1685 (C=O) ; 1640 (C=N) ; 1591, 1546 (C=C) ; 1122 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 365,00 [M+H]⁺.

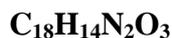
Rf : 0,27 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

Acétate de 5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-yl (17)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phénol (**15**) (341 mg, 1,29 mmol), 2 équivalents de TEA (260 mg, 2,58 mmol), 2 moles % de DMAP (31 mg, 0,26 mmol) et 2 équivalents d'anhydride acétique (266 mg, 2,58 mmol) dans 5 mL de DCM sont agités à TA pendant 50 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite lavé et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 8 : 2) pour conduire au produit désiré. (110 mg, 28%).



$$M = 306,32$$

Aspect : huile brune

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,04 (s, 3H, CH₃) ; 2,54 (s, 3H, CH₃, COCH₃) ; 6,20 (s, 1H, C_{ar}H) ; 6,23 (s, 1H, NH) ; 6,43-6,61 (m, 3H, C_{ar}H) ; 6,17 (d, 1H, C₄H, J = 5 Hz) ; 8,21 (d, 1H, C₃H, J = 5 Hz) ; 8,80 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) 14,9 (CH₃) ; 21,0 (CH₃, OCOCH₃) ; 119,5 (C_{ar}) ; 124,1 (CH, C_{ar}) ; 124,4 (CH, C_{ar}) ; 127,0 (CH, C₄) ; 127,7 (CH, C_{ar}) ; 128,2 (C_{ar}) ; 128,7 (C_{ar}) ; 131,0 (2×C_{ar}) ; 131,4 (2×C_{ar}) ; 142,0 (CH, C₃) 142,4 (C_{ar}) ; 146,0 (CH, C₁) ; 154,8 (C, C=O).

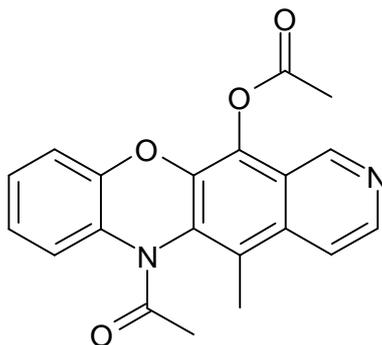
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 3351 (N-H) ; 3058, 3036, 3006 (C-H) ; 1763 (C=O), 1644 (C=N) ; 1610, 1592, 1505 (C=C) ; 1113 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 307,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,16 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

Acétate de 6-acétyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-yl (18)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phénol (**15**) (341 mg, 1,29 mmol), 4 équivalents de TEA (520 mg, 5,16 mmol), 4 moles % de DMAP (62 mg, 0,52 mmol) et 4 équivalents d'anhydride acétique (532 mg, 5,16 mmol) dans 10 mL de DCM sont agités à TA pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est ensuite lavé et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 8 : 2) pour conduire au produit désiré. (274 mg, 61%).



$$M = 348,36$$

Aspect : solide jaune

$$F = 74-75^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 2,58 (s, 6H, 2×CH₃) ; 7,18-7,33 (m, 3H, C_{ar}H) ; 6,45-6,48 (m, 1H, C₇H) ; 7,82 (d, 1H, C₄H, J = 6 Hz) ; 8,57 (d, 1H, C₃H, J = 6 Hz) ; 9,31 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 14,8 (CH₃) ; 20,6 (CH₃, OCOCH₃)₃ ; 22,6 (CH₃, NCOCH₃) ; 117,7 (CH, C_{ar}) ; 117,8 (CH, C_{ar}) ; 124,4 (CH, C_{ar}) ; 128,1 (CH, C_{ar}) ; 128,8 (C_{ar}) ; 130,6 (2×C_{ar}) ; 131,3 (2×C_{ar}) ; 131,7 (C_{ar}) ; 132,8 (CH, C_{ar}) ; 142,3 (C_{ar}) ; 142,7 (CH, C₃) ; 146,2 (CH, C₁) ; 151,1 (C_{ar}) ; 168,2 (C, C=O) ; 169,6 (C, C=O).

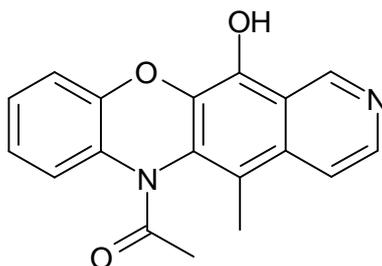
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3022, 2986, 2942 (C-H) ; 1776, 1694 (C=O), 1633 (C=N) ; 1588, 1494, 1453 (C=C) ; 1113 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 349,00 [M+H]⁺ ; 307,00 [M-2×COCH₃]⁺.

Rf : 0,29 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

6-acétyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazin-12-ol (19)



A TA, 1 équivalent d'acétate (**22**) (260 mg, 0,75 mmol) et 4,3 équivalents de NaOH (45 mg, 3,21 mmol), dans 1,3 mL d'H₂O et 20 mL méthanol sont agités 3 heures. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite, pour conduire au produit désiré. (m = 227 mg, 99%).



$$M = 306,32$$

Aspect : solide beige

$$F > 250^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (DMSO), δ (ppm) : 2,20 (s, 3H, CH₃) ; 2,43 (s, 3H, COCH₃) ; 7,24-7,40 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,73 (d, 1H, C₇H, $J = 7,5$ Hz) ; 7,82 (d, 1H, C₄H, $J = 6$ Hz) ; 8,49 (d, 1H, C₃H, $J = 6$ Hz) ; 9,50 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (DMSO), δ (ppm) : 13,64 (CH₃) ; 22,25 (CH₃, NCOCH₃) ; 117,17 (CH, C_{ar}) ; 123,10 (C_{ar}) ; 124,10 (CH, C_{ar}) ; 126,43 (2×CH, C₄ et C₇) ; 127,90 (CH, C_{ar}) ; 130,76 (2×C_{ar}) ; 131,92 (2×C_{ar}) ; 132,51 (C_{ar}) ; 136,65 (C_{ar}) ; 139,24 (C_{ar}) ; 142,54 (CH, C₃) ; 147,03 (CH, C₁) ; 151,55 (C, C=O)

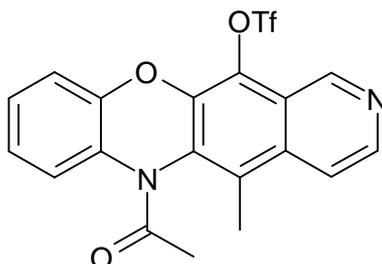
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3500-3200 (O-H) ; 3022, 2934, 2886 (C-H) ; 1694 (C=O), 1636 (C=N) ; 1582, 1496 (C=C) ; 1136 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 307,00$ [M+H]⁺.

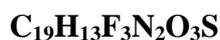
Rf : 0,18 (AcOEt : DCM ; 8 : 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

6-acétyl-5-méthyl-12-trifluorométhane sulfonat-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazine (20)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , un large excès de TEA (357 μL , 26,11 mmol) et une solution de 1,3 équivalents de *N*-trifluorométhane sulfonimide (150 mg, 0,42 mmol) dans 7,1 mL de DCM sont additionnés à 1 équivalent de phénol (**19**) (100 mg, 0,33 mmol) dans 36 mL de DCM. Après 3 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 5 : 5) pour conduire au produit désiré. (65 mg, 45%).



$$M = 438,39$$

Aspect : solide jaune

$$F = 64-65^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,30 (s, 3H, CH_3) ; 2,60 (s, 3H, COCH_3) ; 7,25-7,37 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,48 (d, 1H, C_7H , $J = 7,5\text{Hz}$) ; 7,85 (d, 1H, C_4H , $J = 6\text{ Hz}$) ; 8,68 (d, 1H, C_3H , $J = 6\text{ Hz}$) ; 9,44 (s, 1H, C_1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 15,2 (CH_3) ; 22,7 (CH_3 , NCOCH_3) ; 79,1 (C, CF_3) ; 118,0 (CH, C_{ar}) ; 120,4 (C_{ar}) ; 122,0 (C_{ar}) ; 125,03 (CH, C_{ar}) ; 125,9 (CH, C_{ar}) ; 127,4 (CH, C_{ar}) ; 128,5 (CH, C_{ar}) ; 131,6 (C_{ar}) ; 141,1 (C_{ar}) ; 142,1 (C_{ar}) ; 143,8 (CH, C_3) ; 145,7 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 146,2 (CH, C_1) ; 156,5 (C, $\text{C}=\text{O}$).

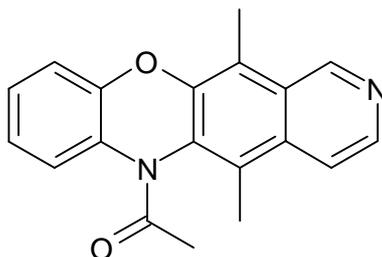
IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 2977, 2924 (C-H) ; 1702 (C=O) ; 1635 (C=N) ; 1587, 1486, 1451 (C=C) ; 1136 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 439,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,35 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

6-acétyl-5,12-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazine (21)



Sous atmosphère inerte, après dégazage du milieu réactionnel, 1 équivalent de tétraméthylétain (22 μ L, 0,32 mmol) est additionné à 1 équivalent de triflate (**20**) (70 mg, 0,16 mmol) et 5 équivalents de LiCl (34 mg, 0,80 mmol) dissous dans 1,2 mL de DMF. Après 15 minutes de temps de contact, 15 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (15 mg, 0,02 mmol) sont additionnés au milieu réactionnel. Le milieu est porté au reflux pendant 15 minutes, puis 2,5 équivalents de tétraméthylétain (55 μ l, 0,40 mmol) sont de nouveau ajoutés. Après 2 heures au reflux du DMF, le milieu est concentré, repris dans le DCM et lavé à l'H₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 8 : 2) pour conduire au produit désiré. (36 mg, 74%).



M = 304,35

Aspect : solide jaune

F = 136-137°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 2,56 (s, 3H, CH₃) ; 2,75 (s, 3H, COCH₃) ; 7,16-7,29 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,46-7,53 (m, 1H, C₇H) ; 7,76 (d, 1H, C₄H, *J* = 6 Hz) ; 8,52 (d, 1H, C₃H, *J* = 6 Hz) ; 9,39 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 9,9 (CH₃) ; 14,5 (CH₃) ; 22,4 (CH₃, NCOCH₃) ; 117,4 (CH, C_{ar}) ; 117,7 (CH, C_{ar}) ; 118,3 (C_{ar}) ; 123,8 (CH, C_{ar}) ; 125,8 (CH, C_{ar}) ; 126,9 (C_{ar}) ; 127,7 (CH, C_{ar}) ; 130,8 (C_{ar}) ; 131,4 (C_{ar}) ; 133,1 (C_{ar}) ; 133,4 (C_{ar}) ; 142,2 (CH, C₃) ; 148,7 (C_{ar}) ; 149,1 (CH, C₁) ; 169,7 (C, C=O).

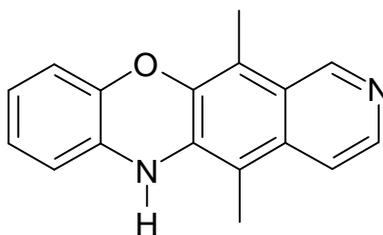
IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 2915, 2867 (C-H) ; 1690 (C=O), 1614 (C=N) ; 1586, 1493, 1453 (C=C) ; 1100 (C-O-C).

SM (IS) : *m/z* = 305,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,29 (AcOEt / DCM : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

5,12-diméthyl-6H-pyrido[4,3-*b*]phénoxazine (22)



A 50°C, 1 équivalent du composé (21) (30 mg, 0,10 mmol), 2 équivalents de NaOH (3 mg, 0,20 mmol) dans 150 μ L d'H₂O et 2,5 mL de MeOH sont agités pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite, pour conduire au produit désiré. (22 mg, 85%).

C₁₇H₁₄N₂O

M = 262,31

Aspect : solide orange

F > 250°C

RMN ¹H (DMSO, 80°C), δ (ppm) : 2,28 (s, 3H, CH₃) ; 2,43 (s, 3H, CH₃) ; 6,64-6,71 (m, 1H, C_{ar}H) ; 6,78-6,91 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,51-7,65 (m, 2H, C₃H et C₄H) ; 8,27 (s, 1H, C₁H) ; 8,95 (s, 1H, N-H).

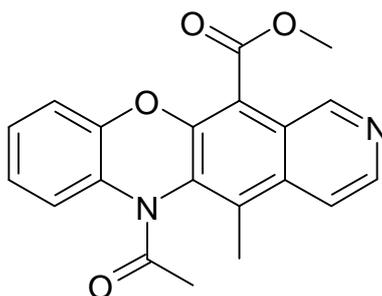
RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 9,1 (CH₃) ; 10,8 (CH₃) ; 108,6 (C_{ar}) ; 114,4 (CH, C_{ar}) ; 115,0 (C_{ar}) ; 115,1 (CH, C_{ar}) ; 121,0 (CH, C_{ar}) ; 123,8 (CH, C_{ar}) ; 125,4 (C_{ar}) ; 128,7 (CH, C_{ar}) ; 128,9 (C_{ar}) ; 130,0 (2×C_{ar}) ; 131,4 (CH, C_{ar}) ; 131,6 (CH, C_{ar}) ; 132,7 (C_{ar}) ; 141,9 (C_{ar}).

IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 3177 (N-H) ; 2924, 2846 (C-H) ; 1587 (C=N) ; 1512, 1487, 1458 (C=C) ; 1095 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 263,50$ [M+H]⁺.

Révéléateur : UV, KMnO₄.

6-acétyl-12-carboxylate de méthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]phénoxazine (23)



Sous atmosphère inerte, 2 équivalents de TEA (38 μ L, 0,27 mmol), 10 moles % de Pd(OAc) (3 mg, 0,01 mmol) et 10 moles % de dppp (6 mg, 0,01 mmol) sont additionnés successivement à 1 équivalent de triflate (**20**) (60 mg, 0,14 mmol) dans 4 mL de DMSO / MeOH (3 / 1). Le milieu réactionnel est ensuite saturé en CO (30 minutes de barbotage de gaz dans la solution) puis porté à 70°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'AcOEt puis lavé 3 fois à l'H₂O. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène : acétone ; 8 : 2) pour conduire au produit désiré. (35 mg, 74%).



$$M = 348,36$$

Aspect : solide jaune

$$F = 203-204^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 2,61 (s, 3H, COCH₃) ; 4,14 (s, 3H, OCH₃) ; 7,15-7,48 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,81 (d, 1H, C₄H, $J = 6$ Hz) ; 8,58 (d, 1H, C₃H, $J = 4,5$ Hz) ; 9,34 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 15,3 (CH₃) ; 22,5 (CH₃) ; 53,0 (CH₃) ; 115,4 (C_{ar}) ; 117,7 (CH, C_{ar}) ; 124,5 (CH, C_{ar}) ; 125,4 (C_{ar}) ; 125,7 (CH, C_{ar}) ; 128,1 (CH, C_{ar}) ; 128,3 (C_{ar}) ; 129,1 (CH, C_{ar}) ; 130,4 (C_{ar}) ; 131,0 (C_{ar}) ; 131,5 (CH, C_{ar}) ; 132,9 (C_{ar}) ; 143,0 (CH, C₃) ; 149,5 (C_{ar}) ; 149,8 (CH, C₁) ; 150,9 (C_{ar}) ; 165,4 (C, C=O) ; 169,5 (C, C=O).

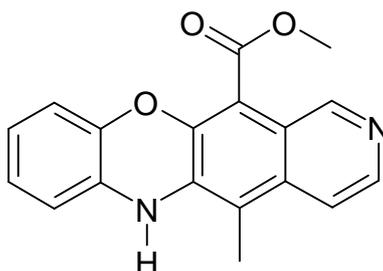
IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 2923, 2854 (C-H) ; 1727, 1693 (C=O), 1582 (C=N) ; 1497, 1485, 1446 (C=C) ; 1103 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 349,50$ [M+H]⁺.

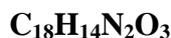
Rf : 0,51 (AcOEt / DCM : 5 / 5).

Révélateur : UV, KMnO₄.

12-carboxylate de méthyl-5-méthyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]phénoxazine (24)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent d'ester méthylique (**23**) (12 mg, 0,03 mmol) dans 1 mL de *N,N*-diéthyléthylèndiamine est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt : DCM ; 5 : 5) pour conduire au produit désiré. (9 mg, 85%).



$$M = 306,32$$

Aspect : solide jaune

$$F > 250^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 4,06 (s, 3H, OCH₃) ; 5,48 (s, 1H, NH) ; 6,53 (d, 1H, C₇H, *J* = 7 Hz) ; 6,71-6,84 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,38 (d, 1H, C₄H, *J* = 6 Hz) ; 8,30 (d, 1H, C₃H, *J* = 6 Hz) ; 8,84 (s, 1H, C₁H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 10,9 (CH₃) ; 52,8 (CH₃) ; 112,3 (C_{ar}) ; 114,2 (CH, C_{ar}) ; 114,9 (C_{ar}) ; 115,7 (CH, C_{ar}) ; 115,8 (C_{ar}) ; 116,2 (CH, C_{ar}) ; 122,4 (CH, C_{ar}) ; 124,4 (CH, C_{ar}) ; 128,7 (C_{ar}) ; 131,8 (C_{ar}) ; 133,7 (C_{ar}) ; 142,0 (C_{ar}) ; 142,2 (C_{ar}) ; 143,2 (CH, C₃) ; 148,4 (CH, C₁) ; 162,1 (C, C=O).

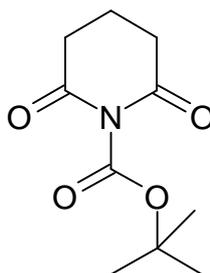
IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 2917, 2894 (C-H) ; 1732 (C=O), 1567, 1497, 1485, 1446 (C=C) ; 1111 (C-O-C).

SM (IS) : *m/z* = 307,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,21 (AcOEt / DCM : 5 / 5).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-dioxopipéridine (25)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de glutarimide (5,00 g, 44,20 mmol) dans 66 mL d'acétonitrile en présence de 5 moles % de DMAP (270 mg, 2,21 mmol) et de 1,1 équivalents de Boc₂O (10,61 g, 48,62 mmol) sont agités 1 nuit à TA. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, repris dans l'AcOEt, lavé avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'AcOEt avec du noir animal, filtré sur célite, et concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans de l'EP, filtré et séché pour conduire au produit désiré. (7,923 g ; 84%).



M = 213,24

Aspect : solide jaune

F = 93-94°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,57 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,95-2,06 (m, 2H, C₄H₂) ; 2,35 (t, 4H, C₃H₂ et C₅H₂, J = 7,5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 17,1 (CH₂, C₄) ; 27,5 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 31,9 (2×CH₂, C₃ et C₅) ; 86,3 (C, C(CH₃)₃) ; 149,0 (C, C=O) ; 170,2 (2×C, C=O).

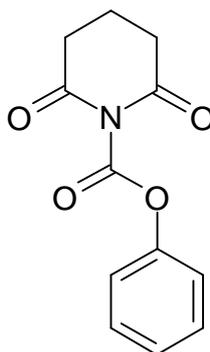
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2981, 2940, 2904 (C-H) ; 1783, 1726, 1696 (C=O) ; 1143 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 214,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,35 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(phényloxy-carbonyl)-2,6-dioxopipéridine (26)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de chloroformiate de phényle (550 μ L, 0,44 mmol) est ajouté à une solution d'1 équivalent de glutarimide (500 mg, 0,44 mmol) dans 4,4 mL de THF en présence de 2 équivalents de TEA (1,20 mL, 0,88 mmol). Après 1 nuit à TA, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP : AcOEt ; 6 : 4) permet d'isoler le produit désiré. (520 mg, 52%).



$$M = 233,23$$

Aspect : solide beige

$$F = 140-141^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,00-2,11 (m, 2H, C_4H_2) ; 2,73 (t, 4H, C_3H_2 et C_5H_2 , $J = 6,5$ Hz) ; 7,27-7,33 (m, 3H, C_{ar}H) ; 7,40-7,46 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 17,1 (CH_2 , C_4) ; 31,9 ($2\times\text{CH}_2$, C_3 et C_5) ; 121,0 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,1 (CH , C_{ar}) ; 129,8 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 150,0 (C_{ar}) ; 150,8 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 170,2 ($2\times\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$).

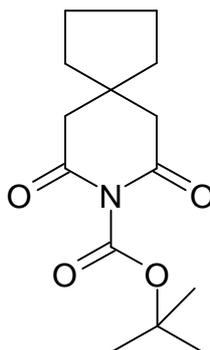
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2981, 2960, 2910 (C-H) ; 1812, 1734, 1697 (C=O) ; 1142 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 234,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,29 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

8-(*tert*-butoxycarbonyl)-7,9-dioxo-8-aza-spiro[4.5]décane (27)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de 8-aza-spiro[4.5]décane-7,9-dione (1,00 g, 6,00 mmol) dans 9 mL d'acétonitrile en présence de 5 moles % de DMAP (370 mg, 0,30 mmol) et de 1,1 équivalents de Boc₂O (1,40, 6,60 mmol) sont agités 1 nuit à TA. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, repris dans l'AcOEt, lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'AcOEt avec du noir animal, filtré sur célite, et concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans de l'EP, filtré et séché pour conduire au produit désiré. (3,00 g ; 95%).



M = 267,33

Aspect : solide beige

F = 76-77°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,56 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,70-1,76 (m, 4H, 2×CH₂) ; 2,58 (s, 4H, 2×CH₂) ; 3,00 (s, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,2 (2×CH₂) ; 27,6 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 37,6 (2×CH₂) ; 40,2 (C₄) ; 44,0 (2×CH₂) ; 86,3 (C, C(CH₃)₃) ; 150,0 (C, C=O) ; 170,0 (2×C, C=O)

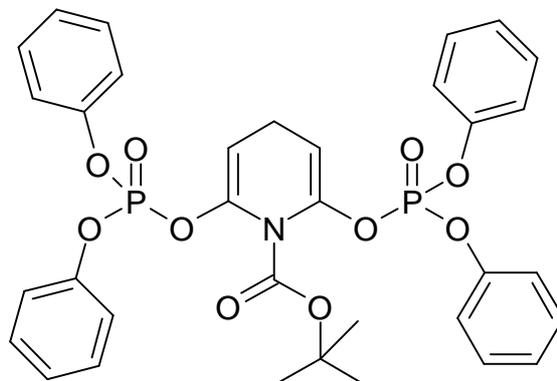
IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 2944, 2903, 2858 (C-H) ; 1778, 1724, 1688 (C=O) ; 1143 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 268,00 [M+H]⁺ ; 168,00 [M-Boc]⁺.

Rf : 0,54 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

**2,6-bis{(phényloxy)[bis-phosphoryl]oxy}-1-(*tert*-butoxycarbonyl)- 1,4-dihydropyridine
(28)**



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2,6 équivalents de LDA (2 M dans THF / heptane / éthylbenzène) (6,10 mL, 12,19 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (25) (1,00 g, 4,69 mmol) dans 9 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact à -78°C , 2,4 équivalents de $\text{ClP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ (2,33 mL, 11,25 mmol) sont additionnés. Le milieu repasse à TA au cours de la nuit puis est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4) permet d'isoler le produit désiré. (2,03 g, 64%).



$M = 677,59$

Aspect : huile brune

$F < 50^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,41 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,75-2,78 (m, 2H, C_4H_2) ; 5,36-5,40 (m, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,14-7,33 (m, 20H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 21, 6 (CH_2 , C_4) ; 28,0 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 83,9 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 101,7 et 101,8 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 120,2 et 120,3 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,7 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,9 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 141, 5 et 141,6 ($2\times\text{C}$, C_6 et C_2) ; 150,5 et 150,6 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 151,4 (C, $\text{C}=\text{O}$).

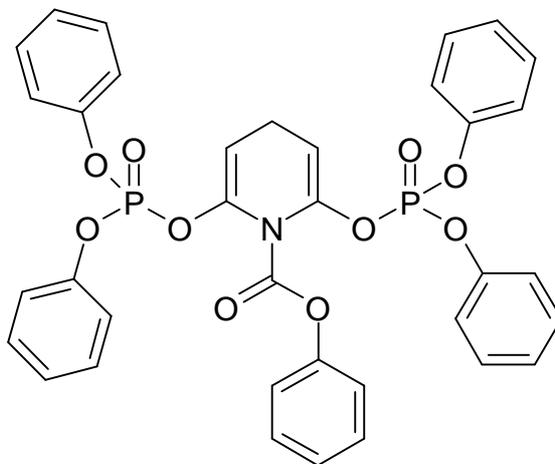
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3071, 2980, 2934 (C-H) ; 1743 (C=O) ; 1590, 1493, 1457 (C=C) ; 1345 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 678,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,42 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

**2,6-bis{(phényloxy)[bis-phosphoryl]oxy}-1-(phényloxy-carbonyl)-1,4-dihydropyridine
(29)**



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2,6 équivalents de LDA (2 M dans THF / heptane / éthylbenzène) (1,27 mL, 2,54 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**26**) (228 mg, 0,98 mmol) dans 2 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact à -78°C , 2,4 équivalents de ClP(O)(OPh)_2 (485 μL , 2,34 mmol) sont additionnés. Le milieu repasse à TA au cours de la nuit puis est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4) permet d'isoler le produit désiré. (240 mg, 35%).



$$M = 697,58$$

Aspect : huile brune

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,82-2,84 (m, 2H, C_4H_2) ; 5,48-5,52 (m, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,12-7,32 (m, 25H, C_{ar}H).

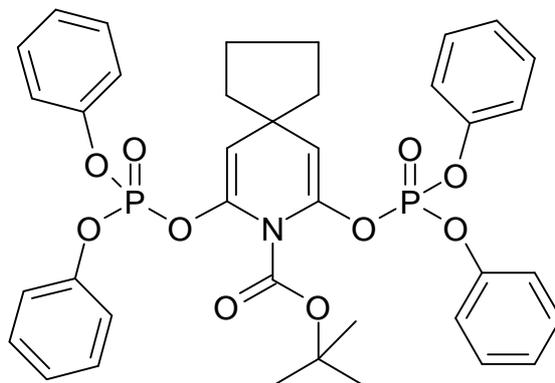
RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 21,6 (CH_2 , C_4) ; 102,6 et 102,6 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 120,1 et 120,2 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 121,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,7 et 125,7 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,0 (CH , C_{ar}) ; 129,3 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,9 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 140,8 et 140,8 ($2\times\text{C}$, C_6 et C_2) ; 150,3 ($3\times\text{C}_{ar}$) ; 150,4 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 150,7 (C , $\text{C}=\text{O}$).

IR (NaCl), ν cm^{-1} : 3071, 2980, 2934 (C-H) ; 1743 (C=O) ; 1590, 1493, 1457 (C=C) ; 1345 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 698,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

7,9-bis{(phényloxy)-[bis-phosphoryl]oxy)-8-(tert-butoxycarbonyl)-8-aza-spiro[4.5]déca-6,9-diène (30)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 2,6 équivalents de LDA (2 M dans THF/heptane/éthylbenzène) (4,80 mL, 9,60 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (27) (1,00 g, 3,70 mmol) dans 7,2 mL de THF. Après 2 heures de temps de contact, 2,4 équivalents de $\text{ClP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ (1,9 mL, 9,00 mmol) sont additionnés. Le milieu repasse à TA au cours de la nuit puis est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4) permet d'isoler le produit désiré. (1,88 g, 70%).



$$M = 731,68$$

Aspect : huile brune

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,56-1,64 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$) ; 5,30 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 2,2$ Hz) ; 7,14-7,33 (m, 20H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 23,6 ($2\times\text{CH}_2$) ; 27,9 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 40,5 ($2\times\text{CH}_2$) ; 44,1 (C_4) ; 83,8 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 110,8 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 120,3 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 120,3 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,9 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 140,2 et 140,3 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 150,7 (C, $\text{C}=\text{O}$).

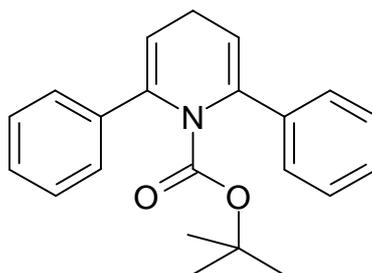
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3012, 2959, 2875 (C-H) ; 1743 (C=O) ; 1591, 1489, 1456 (C=C) ; 1301 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 732,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 632,50 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,61 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (31)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide phénylboronique (449 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 30 minutes de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (305 mg, 88%).



$$M = 333,43$$

Aspect : solide blanc cassé

$$F = 126-127^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,03 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,94 (t, 2H, C₄H₂, J = 5 Hz) ; 5,78 (t, 2H, C₃H et C₅H, J = 5 Hz) ; 7,24-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,52-7,57 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,9 (CH₂, C₄) ; 27,7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 81,3 (C, C(CH₃)₃) ; 116,9 (2×CH, C₃ et C₅) ; 125,4 (4×CH, C_{ar}) ; 127,4 (2×CH, C_{ar}) ; 128,3 (4×CH, C_{ar}) ; 139,0 (2×C_{ar}) ; 142,6 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,3 (C, C=O).

IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2971, 2930, 2812 (C-H) ; 1716 (C=O) ; 1670, 1629, 1598 (C=C).

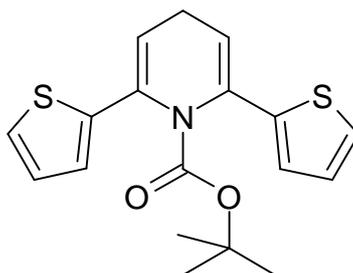
SM (IS) : m/z = 334,30 [M+H]⁺ ; 278,30 [M-*t*Bu]⁺ ; 232,30 [M-Boc]⁺.

SM (IE) : m/z = 232,1112 [M-Boc]⁺.

Rf : 0,68 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-dithiophèn-2-yl-1,4-dihydropyridine (32)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide thiophèn-2-boronique (490 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (150 mg, 60%).



$$M = 345,49$$

Aspect : solide blanc cassé

$$F = 117-118^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,19 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,88 (t, 2H, C₄H₂, *J* = 5 Hz) ; 5,90 (t, 2H, C₃H et C₅H, *J* = 5 Hz) ; 6,97-7,00 (m, 2H, C_{ar}H), 7,16-7,20 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,8 (CH₂, C₄) ; 27,7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 81,8 (C, C(CH₃)₃) ; 117,1 (2×CH, C₃ et C₅) ; 123,2 (2×CH, C_{ar}) ; 123,9 (2×CH, C_{ar}) ; 127,1 (2×CH, C_{ar}) ; 137,4 (2×C_{ar}) ; 142,2 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,5 (C, C=O).

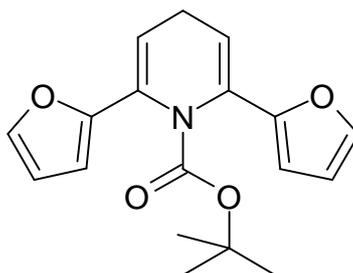
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3024, 2979, 2932 (C-H) ; 1712 (C=O) ; 1566, 1524, 1461 (C=C).

SM (IE) : *m/z* = 345,0856 [M]⁺.

Rf : 0,54 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-difuran-2-yl-1,4-dihydropyridine (33)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide furan-2-boronique (425 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (140 mg, 61%).



M = 313,36

Aspect : huile orange

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,26 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,88 (t, 2H, C₄H₂, J = 5 Hz) ; 5,98 (t, 2H, C₃H et C₅H, J = 5 Hz) ; 6,37-6,41 (m, 4H, C_{ar}H), 7,36 (s, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (CH₂, C₄) ; 27,2 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 81,4 (C, C(CH₃)₃) ; 106,1 (2×CH, C₃ et C₅) ; 111,1 (2×CH, C_{ar}) ; 116,2 (2×CH, C_{ar}) ; 133,9 (2×C_{ar}) ; 141,2 (2×CH, C_{ar}) ; 151,3 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,3 (C, C=O).

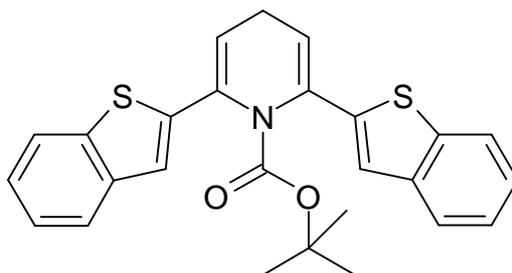
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 2979, 2933, 2818 (C-H) ; 1719 (C=O) ; 1613, 1573, 1496 (C=C) ; 1163 (C-O-C).

SM (IS) : m/z = 213,00 [M-Boc]⁺.

Rf : 0,45 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-dibenzo[*b*]thiophèn-2-yl-1,4-dihydropyridine (34)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide benzo[*b*]thiophèn-2-boronique (657 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (243 mg, 83%).



$$M = 445,61$$

Aspect : solide jaune

$$F = 149-150^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 0,82 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 3,08 (t, 2H, C₄H₂, *J* = 5 Hz) ; 5,83 (t, 2H, C₃H et C₅H, *J* = 5 Hz) ; 7,32-7,44 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,49 (s, 2H, C_{ar}H) ; 7,85-7,88 (m, 2H, C_{ar}H) ; 8,08-8,11 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24, 8 (CH₂, C₄) ; 27,6 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 81,2 (C, C(CH₃)₃) ; 117,0 (2×CH, C₃ et C₅) ; 123,0 (2×CH, C_{ar}) ; 123,1 (2×CH, C_{ar}) ; 124,3 (2×CH, C_{ar}) ; 124,5 (2×CH, C_{ar}) ; 135,2 (2×C_{ar}) ; 136,5 (2×C_{ar}) ; 138,0 (2×C_{ar}) ; 140,2 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,1 (C, C=O).

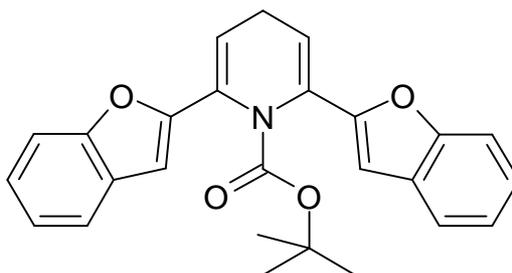
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3018, 2976, 2938 (C-H) ; 1700 (C=O) ; 1640, 1571, 1545 (C=C).

SM (IE) : *m/z* = 389,0521 [M-*t*Bu]⁺ ; 344,0562 [M-Boc]⁺.

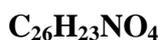
Rf : 0,71 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-dibenzo[*b*]furan-2-yl-1,4-dihydropyridine (35)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide benzo[*b*]furan-2-boronique (620 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (75 mg, 25%).



$$M = 413,48$$

Aspect : solide saumon

$$F = 159-160^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,22 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 3,03 (t, 2H, C₄H₂, *J* = 5 Hz) ; 6,33 (t, 2H, C₃H et C₅H, *J* = 5 Hz) ; 6,80 (s, 2H, C_{ar}H) ; 7,17-7,29 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,46-7,49 (m, 2H, C_{ar}H), 7,55-7,58 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,7 (CH₂, C₄) ; 27,9 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 82,2 (C, C(CH₃)₃) ; 102,9 (2×CH, C_{ar}) ; 111,1 (2×CH, C₃ et C₅) ; 119,3 (2×CH, C_{ar}) ; 121,1 (2×CH, C_{ar}) ; 122,9 (2×CH, C_{ar}) ; 124,3 (2×CH, C_{ar}) ; 128,9 (2×C_{ar}) ; 134,1 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,5 (C, C=O) ; 153,0 (2×C_{ar}) ; 154,6 (2×C_{ar}).

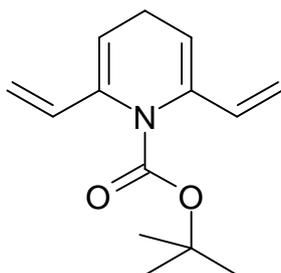
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2977, 2933, 2813 (C-H) ; 1719 (C=O) ; 1596, 1540, 1478 (C=C).

SM (IS) : *m/z* = 414,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,44 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

(E, E)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-diéthényl-1,4-dihydropyridine (36)



Voie 1 : Couplage de Suzuki.

Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents de dibutoxyvinylborane (679 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (91 mg, 54%).

Voie 2 : Couplage de Stille.

Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 4 équivalents de tributylvinylétain (863 µL, 2,95 mmol), 6 équivalents de LiCl (188 mg, 4,43 mmol) et 10 moles % de Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0,07 mmol). Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (151 mg, 88%).



M = 233,31

Aspect : solide orange

F = 134-135°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,44 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,74 (t, 2H, C₄H₂, J = 5 Hz) ; 5,08 (d, 2H, CH₂' et CH₂'', J_{cis} = 10 Hz) ; 5,35 (d, 2H, CH₂' et CH₂'', J_{trans} = 17 Hz) ; 5,70 (t, 2H, C₃H et C₅H, J = 5 Hz) ; 6,35 (d, 2H, CH₁' et CH₁'', J_{cis} = 10 Hz, J_{trans} = 17 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,6 (CH₂, C₄) ; 28,2 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 81,5 (C, C(CH₃)₃) ; 112,8 (2×CH₂) ; 119,4 (2×CH, C₃ et C₅) ; 133,2 (2×CH, -CH=CH₂) ; 141,9 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,9 (C, C=O).

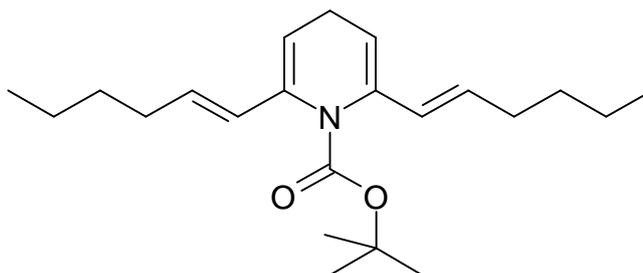
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2979, 2930 (C-H) ; 1715 (C=O) ; 1596 (C=C).

SM (IS) : m/z = 234,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,47 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

(E, E)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2,6-dihex-1-èn-1-yl-1,4-dihydropyridine (37)



Voie 1 : Couplage de Suzuki.

Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (51 mg, 0,07 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide (E)-hex-1-èn-1-ylboronique (472 mg, 3,69 mmol) dans 1,25 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (153 mg, 60%).

Voie 2 : Couplage de Stille.

Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,738 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 5 équivalents de (E)-hex-1-èn-1-yltriméthylétain (919 mg, 3,69 mmol), 6 équivalents de LiCl (188 mg, 4,428 mmol) et 10 moles % de Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0,074 mmol). Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (138 mg, 54%).



$$M = 345,53$$

Aspect : huile jaune

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 0,80-0,88 (m, 6H, 2×CH₃) ; 1,27-1,41 (m, 17H, 4×CH₂ et 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,06 (q, 4H, 2×CH₂, J = 6,5 et 13 Hz) ; 2,60 (t, 2H, 2×CH, C₃H et C₅H, J = 4,5 Hz) ; 5,51 (t, 2H, C₄H₂, J = 4,5 Hz) ; 5,68-5,80 (m, 2H, 2×CH) ; 5,92 (s, 1H, CH) ; 5,99 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 14,1 (2×CH₃) ; 22,5 (2×CH₂) ; 24,6 (CH₂, C₄) ; 28,3 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 31,3, 31,6, 32,3 et 32,6 (4×CH₂) ; 80,8 (C, C(CH₃)₃) ; 117,6 (2×CH, C₃ et C₅) ; 126,1 (2×CH, -CH=CH-) ; 130,0 (2×CH, -CH=CH-) ; 142,0 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,8 (C, C=O).

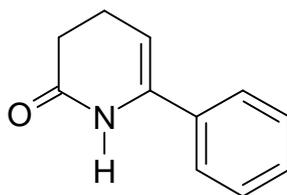
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2960, 2930, 2872, 2864 (C-H) ; 1715 (C=O) ; 1660, 1633, 1578 (C=C).

SM (IS) : m/z = 346,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,57 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

6-phényl-3,4-dihydro-1H-pyridin-2-one (38)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (1,297 g, 1,91 mmol) dans 2 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (134 mg, 0,19 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide phénylboronique (700 mg, 5,74 mmol) dans 1 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (250 mg, 75%).

C₁₁H₁₁NO

M = 173,22

Aspect : solide blanc

F = 166-167°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,44-2,58 (m, 4H, C₃H₂ et C₄H₂) ; 5,41-5,45 (m, 1H, C₅H) ; 7,31-7,41 (m, 5H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 20,8 (CH₂) ; 30,5 (CH₂) ; 102,7 (C₅H) ; 125,0 (2×CH, C_{ar}) ; 128,9 (CH, C_{ar}) ; 129,0 (2×CH, C_{ar}) ; 135,3 (C_{ar}) ; 137, 2 (C_{ar}) ; 172,0 (C, C=O).

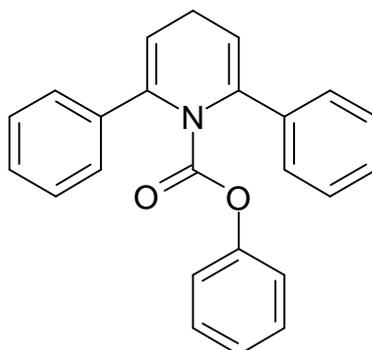
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3074, 3043, 3021 (C-H) ; 1602 (C=O) ; 1572, 1493, 1444 (C=C).

SM (IS) : m/z = 174,30 [M+H]⁺.

Rf : 0,33 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1-(phényloxycarbonyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (39)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**29**) (100 mg, 0,14 mmol) dans 766 μL de THF est mis en contact avec 10 moles % de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0,01 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide phénylboronique (85 mg, 0,70 mmol) dans 383 μL de Na_2CO_3 (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (32 mg, 31%).



$$M = 353,42$$

Aspect : gomme beige

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 3,02 (t, 2H, C_4H_2 , $J = 5$ Hz) ; 5,92 (t, 2H, C_3H et C_5H , $J = 5$ Hz) ; 6,64-6,68 (m, 2H, C_{ar}H) ; 6,98-7,04 (m, 1H, C_{ar}H) ; 7,08-7,15 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,27-7,43 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,61-7,64 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 26,7 (CH_2 , C_4) ; 119,6 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 122,8 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,0 (CH , C_{ar}) ; 127,1 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,9 (C_{ar}) ; 129,40 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 130,2 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 130,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,7 (C_{ar}) ; 143,9 (C_{ar}) ; 152,2 (C_{ar}) ; 153,2 (C, $\text{C}=\text{O}$).

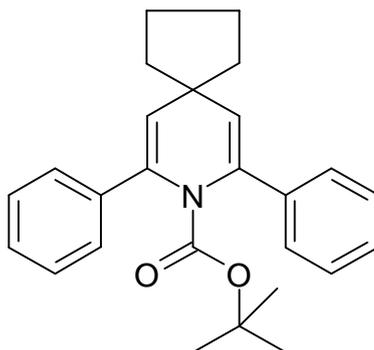
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3048, 2926, 2844 (C-H) ; 1740 (C=O) ; 1598, 1578 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 354,50[\text{M}+\text{H}]^+$.

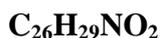
Rf : 0,68 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

8-(tert-butoxycarbonyl)-7,9-diphényl-8-aza-spiro[4.5]déca-6,9-diène (40)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**30**) (700 mg, 0,96 mmol) dans 4,5 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (68 mg, 0,09 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide phénylboronique (585 mg, 4,80 mmol) dans 2,3 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (317 mg, 85%).



M = 387,53

Aspect : solide blanc

F = 137-138°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,03 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,74-1,82 (m, 8H, 4×CH₂) ; 5,67 (s, 2H, C₃H et C₅H) ; 7,25-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,54-7,57 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (2×CH₂) ; 27, 7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 40,8 (2×CH₂) ; 45,7 (C₄) ; 81,1 (C, C(CH₃)₃) ; 125,6 (4×CH, C_{ar}) ; 126,5 (2×CH, C₃ et C₅) ; 127,3 (2×CH, C_{ar}) ; 128,2 (4×CH, C_{ar}) ; 139,1 (2× C_{ar}) ; 140,6 (2×C, C₂ et C₆) ; 152,3 (C, C=O).

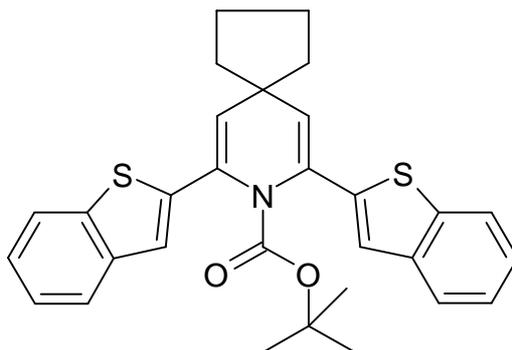
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3017, 2956, 2874 (C-H) ; 1707 (C=O) ; 1520, 1494, 1450 (C=C).

SM (IE) : m/z = 286,1576 [M-Boc]⁺.

Rf : 0,65 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

8-(tert-butoxycarbonyl)-7,9-dibenzo[*b*]thiophèn-2-yl-8-aza-spiro[4.5]déca-6,9-diène (41)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**30**) (200 mg, 0,27 mmol) dans 900 μ L de THF est mis en contact avec 10 moles % de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg, 0,03 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 5 équivalents d'acide benzo[*b*]thiophèn-2-boronique (146 mg, 0,82 mmol) dans 450 μ L de Na_2CO_3 (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (93 mg, 70%).



$$M = 499,70$$

Aspect : solide saumon

$$F = 142-143^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,17 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,83 (s, 8H, $4\times\text{CH}_2$) ; 5,98 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,29-7,37 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,42 (s, 2H, C_{ar}H) ; 7,74-7,82 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 24,3 ($2\times\text{CH}_2$) ; 27,9 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 40,4 ($2\times\text{CH}_2$) ; 46,4 (C_4) ; 82,1 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 119,8 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 123,3 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 123,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 124,3 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 124,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 124,9 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 128,9 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 135,8 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 139,2 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 140,2 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,0 (C, $\text{C}=\text{O}$).

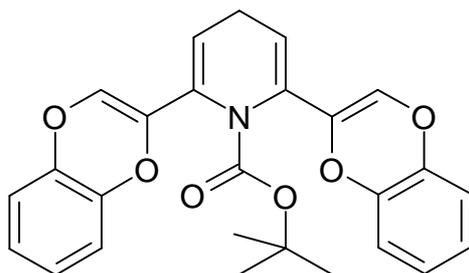
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3077, 2963, 2874 (C-H) ; 1718 (C=O) ; 1593, 1489, 1457 (C=C).

SM (IE) : $m/z = 444,00$ [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$; 401,50 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

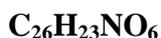
Rf : 0,57 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-bis-1,4-benzodioxin-2-yl-1,4-dihydropyridine (42)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de bis-vinylphosphate (**28**) (500 mg, 0,74 mmol) dans 2,5 mL de THF est mis en contact avec 5 équivalents de benzodioxin-2-yltriméthylétain (1,09 g, 3,69 mmol), 6 équivalents de LiCl (188 mg, 4,43 mmol) et 10 moles % de Pd(PPh₃)₄ (85 mg, 0,07 mmol). Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 6 / 4) permet d'isoler le produit désiré. (217 mg, 66%).



$$M = 445,48$$

Aspect : solide jaune

F = gomme vers 100°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,44 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 2,75 (t, 2H, C₄H₂, *J* = 5 Hz) ; 5,93 (t, 2H, C₃H et C₅H, *J* = 5 Hz) ; 6,17 (s, 2H, C_{3'}H et C_{3''}H) ; 6,67-7,25 (m, 8H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (CH₂, C₄) ; 28,1 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 82,5 (C, C(CH₃)₃) ; 116,2 et 116,3 (4×CH, C_{ar}) ; 117,3 (2×CH, C₃ et C₅) ; 124,1 et 124,2 (4×CH, C_{ar}) ; 124,4 (2×CH, C_{3'} et C_{3''}) ; 134,2 et 134,6 (4×C_{ar}) ; 142,2 et 142,7 (4×C, C_{ar}, C₂ et C₆) ; 152,3 (C, C=O).

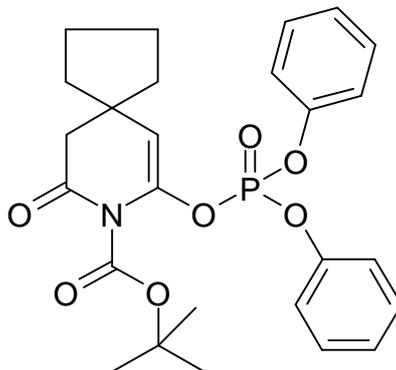
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2926, 2854 (C-H) ; 1751 (C=O) ; 1600, 1494, 1463 (C=C) ; 1135, 1098 (C-O-C).

SM (IS) : *m/z* = 446,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,55 (éluant : EP / AcOEt : 6 / 4).

Révélateur : UV, KMnO₄.

9-((phényloxy)[bis-phosphoryl]oxy)-8-(tert-butoxycarbonyl)-8-aza-spiro[4.5]déca-9-èn-7-one (43)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1 équivalent de composé (**27**) (200 mg, 0,75 mmol) dans 3 mL de THF sont ajoutés à 1,2 équivalents de LiHMDS (1M dans le THF) (899 μL , 0,90 mmol) dans 4 mL de THF. Après 90 minutes de temps de contact, 1,2 équivalents de $\text{ClP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ (186 μL , 0,90 mmol) dans 3 mL de THF sont additionnés. Après 1 heure à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : toluène / AcOEt + 0,5% de TEA : 9 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (276 mg, 74%).



$$\text{M} = 499,51$$

Aspect : huile incolore

$$\text{F} < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,49 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,52-1,68 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$) ; 2,41 (s, 2H, C_3H_2) ; 5,27 (d, 1H, C_5H , $J = 2,2$ Hz) ; 7,22-7,26 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,33-7,39 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 23,7 ($2\times\text{CH}_2$) ; 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 38,5 ($2\times\text{CH}_2$) ; 41,06 (C_4) ; 44,0 (CH_2 , C_3) ; 85,3 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 103,6 (CH, C_5) ; 120,1 et 120,2 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,0 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 130,1 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 138,5 (C_6) ; 148,6 (C, $\text{C}=\text{O}$) ; 150,3 et 150,4 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 168,8 (C, $\text{C}_2=\text{O}$).

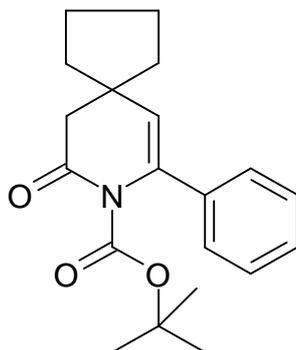
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3017, 2962, 2875 (C-H) ; 1780, 1741, 1698 (C=O) ; 1490, 1456 (C=C) ; 1343 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 500,51$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Rf : 0,4 (éluant : toluène / AcOEt / DCM : 8 / 1 / 1).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

8-(tert-butoxycarbonyl)-9-phényl-8-aza-spiro[4.5]déca-9-èn-7-one (44)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phosphate vinylique (**43**) (900 mg, 1,80 mmol) dans 10 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (75 mg, 0,18 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 2,5 équivalents d'acide phénylboronique (550 mg, 4,51 mmol) dans 2,9 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 2 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt / DCM : 8 / 1 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (453 mg, 77%).



M = 327,43

Aspect : huile incolore

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,14 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,65-1,78 (m, 8H, 4×CH₂) ; 2,54 (s, 2H, C₃H) ; 5,48 (s, 1H, C₅H) ; 7,30-7,36 (m, 5H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (2×CH₂) ; 27,3 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 38,2 (2×CH₂) ; 42,4 (C₄) ; 44,7 (CH₂, C₃) ; 84,0 (C, C(CH₃)₃) ; 122,7 (CH, C₅) ; 126,0 (2×CH, C_{ar}) ; 128,3 (CH, C_{ar}) ; 128,6 (2×CH, C_{ar}) ; 137,4 (C_{ar}) ; 138,4 (C₆) ; 150,3 (C, C=O) ; 170,7 (C, C₂=O).

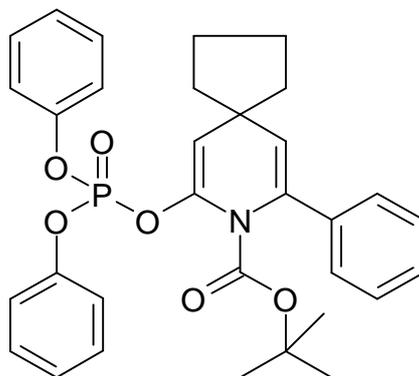
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3060, 2980, 2847 (C-H) ; 1771, 1698 (C=O) ; 1493, 1474, 1447 (C=C).

SM (IS) : m/z = 328,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,55 (éluant : EP / AcOEt / DCM : 8 : 1 : 1).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

7-((phényloxy)[bis-phosphoryl]oxy)-8-(tert-butoxycarbonyl)-9-phényl-8-aza-spiro[4.5]deca-6,9-diène (45)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1 équivalent de composé (**44**) (100 mg, 0,31 mmol) dans 4 mL de THF sont ajoutés à 1,7 équivalents LiHMDS (1M dans le THF) (520 μL , 0,52 mmol) dans 4 mL de THF. Après 90 minutes de temps de contact, 1,5 équivalents de ClP(O)(OPh)_2 (95 μL , 0,46 mmol) dans 3 mL de THF, sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis toluène / AcOEt / DCM : 8 / 1 / 1) permet d'isoler le produit désiré. (134 mg, 78%).



$$M = 559,60$$

Aspect : huile incolore

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,18 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,66-1,75 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$) ; 5,26 (dd, 1H, C_3H , $J = 1$ et 3 Hz) ; 5,6 (d, 1H, C_5H , $J = 1$ Hz) ; 7,16-7,45 (m, 13H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 23,9 ($2\times\text{CH}_2$) ; 27,8 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 38,3 (C_4) ; 40,5 ($2\times\text{CH}_2$) ; 82,3 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 120,3 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) , 120,4 (CH, C_3) ; 125,8 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,4 (CH, C_5) ; 127,5 (CH, C_{ar}) ; 128,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,9 ($6\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 137,9 (C_{ar}) ; 140,5 (C_6) ; 141,5 (C_2) ; 150,7 et 150,8 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 151,9 (C, $\text{C}=\text{O}$).

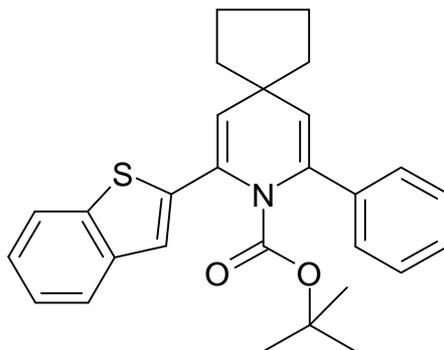
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 2956, 2872 (C-H) ; 1731, 1691 (C=O) ; 1489, 1456 (C=C) ; 1345 (P=O).

SM (IS) : $m/z = 560,60$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,5 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

**7-benzo[b]thiophèn-2-yl-8-(tert-butoxycarbonyl)-9-phényl-8-aza-spiro[4.5]déca-6,9-diène
(46)**



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phosphate vinylique (**45**) (100 mg, 0,18 mmol) dans 1 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (7,5 mg, 0,02 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 2,5 équivalents d'acide benzo[b]thiophèn-2-boronique (64 mg, 0,36 mmol) dans 0,5 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (70 mg, 80%).



M = 443,61

Aspect : solide orange

F = 64-65°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,02 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,70-1,74 (m, 8H, 4×CH₂) ; 5,64 (s, 2H, C₃H ou C₅H) ; 5,88 (s, 1H, C₃H ou C₅H) ; 7,17-7,34 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,48-7,52 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,64-7,73 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,2 (2×CH₂) ; 27,7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 40,6 (2×CH₂) ; 46,1 (C₄) ; 81,6 (C, C(CH₃)₃) ; 119,4 (CH, C_{ar}) ; 122,3 (CH, C_{ar}) ; 123,6 (CH, C_{ar}) ; 124,2 (CH, C_{ar}) ; 124,4 (CH, C_{ar}) ; 125,6 (2×CH, C_{ar}) ; 126,6 (CH, C₃ ou C₅) ; 127,5 (CH, C_{ar}) ; 128,3 (2×CH, C_{ar}) ; 128,7 (CH, C₃ ou C₅) ; 135,5 (C_{ar}) ; 138,7 (C_{ar}) ; 139,2 (C_{ar}) ; 140,1 (C₂ ou C₆) ; 140,9 (C₂ ou C₆) ; 142,7 (C_{ar}) ; 152,5 (C, C=O).

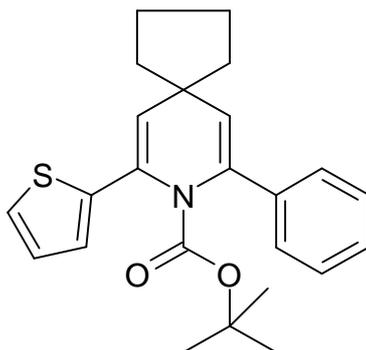
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3022, 2968, 2864 (C-H) ; 1715 (C=O) ; 1616, 1502, 1456 (C=C).

SM (IS) : m/z = 444,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,72 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO₄.

8-(tert-butoxycarbonyl)-9-phényl-7-thiophène-2-yl-8-aza-spiro[4.5]deca-6,9-diène (47)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phosphate vinylique (**45**) (100 mg, 0,18 mmol) dans 1 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de PdCl₂(PPh₃)₂ (7,5 mg, 0,02 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 2,5 équivalents d'acide thiophène-2-boronique (48 mg, 0,36 mmol) dans 0,5 mL de Na₂CO₃ (2M) et quelques gouttes d'EtOH sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (70 mg, 100%).



$$M = 393,55$$

Aspect : solide incolore

$$F = 116-117^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,10 (s, 9H, 3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 1,74-1,78 (m, 8H, 4×CH₂) ; 5,71 (s, 2H, C₃H ou C₅H) ; 5,79 (s, 1H, C₃H ou C₅H) ; 6,98-7,01 (m, 1H, C_{ar}H) ; 7,17-7,37 (m, 5H, C_{ar}H) ; 7,52-7,55 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (2×CH₂) ; 27,7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 40,5 (2×CH₂) ; 45,9 (C₄) ; 81,3 (C, C(CH₃)₃) ; 122,9 (CH, C₃ ou C₅) ; 123,8 (CH, C₃ ou C₅) ; 125,5 (2×CH, C_{ar}) ; 126,5 (CH, C_{ar}) ; 126,8 (CH, C_{ar}) ; 127,0 (CH, C_{ar}) ; 127,3 (CH, C_{ar}) ; 128,2 (2×CH, C_{ar}) ; 135,3 (C_{ar}) ; 138,6 (C_{ar}) ; 140,9 (C₂ ou C₆) ; 142,7 (C₂ ou C₆) ; 152,5 (C, C=O).

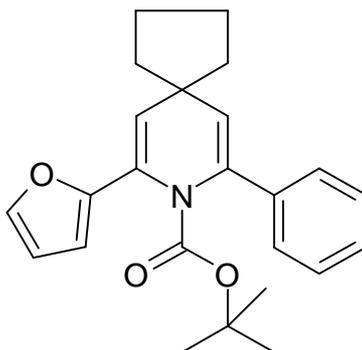
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3002, 2960, 2878 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1453 (C=C).

SM (IS) : m/z = 394,50 [M+H]⁺.

Rf : 0,69 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

8-(tert-butoxycarbonyl)-7-furan-2-yl-9-phényl-8-aza-spiro[4.5]deca-6,9-diène (48)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de phosphate vinylique (**45**) (100 mg, 0,18 mmol) dans 1 mL de THF est mis en contact avec 10 moles % de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7,5 mg, 0,02 mmol). Après 15 minutes de temps de contact, 2,5 équivalents d'acide furan-2-boronique (41 mg, 0,36 mmol) dans 0,5 mL de Na_2CO_3 (2M) et quelques gouttes d'éthanol sont ajoutés. Après 3 heures de reflux, le milieu est hydrolysé puis extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP puis EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (68 mg, 79%).



$$M = 377,49$$

Aspect : gomme incolore

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,13 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,74-1,79 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$) ; 5,67 (s, 2H, C_3H ou C_5H) ; 5,90 (s, 1H, C_3H ou C_5H) ; 7,22-7,40 (m, 5H, C_{ar}H) ; 7,48-7,54 (m, 3H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 24,1 ($2\times\text{CH}_2$) ; 27,8 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 40,5 ($2\times\text{CH}_2$) ; 45,7 (C_4) ; 81,2 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 125,5 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,8 (CH, C_{ar}) ; 126,6 (CH, C_3 ou C_5) ; 127,3 (CH, C_3 ou C_5) ; 128,2 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,9 (CH, C_{ar}) ; 131,0 (CH, C_{ar}) ; 132,2 (C_{ar}) , 132,6 (C_{ar}) ; 138,7 (C_2 ou C_6) ; 140,8 (C_2 ou C_6) ; 141,2 (CH, C_{ar}) ; 152,3 (C, $\text{C}=\text{O}$).

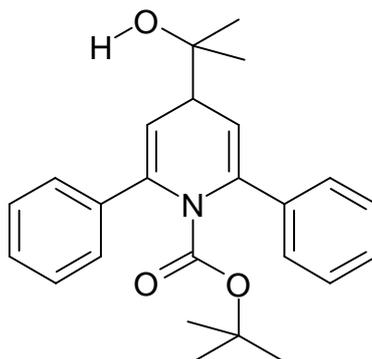
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2946, 2872 (C-H) ; 1727 (C=O) ; 1600, 1579 (C=C) ; 1122 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 378,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $322,50$ [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$; $278,50$ [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

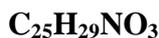
Rf : 0,66 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (49)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (310 μL , 0,49 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (31) (150 mg, 0,45 mmol) dans 3 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents d'acétone (1,00 mL, 1,35 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (176 mg, 100%).



$$\text{M} = 391,51$$

Aspect : solide jaune

$$\text{F} = 133-134^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 0,99 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,33 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,17 (d, 1H, C_4H , $J = 6$ Hz) ; 5,74 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 6$ Hz) ; 7,25-7,41 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,55-7,59 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,0 ($2\times\text{CH}_3$) ; 27,6 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 48,1 (CH, C_4) ; 74,7 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 81,4 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 117,5 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,0 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 143,4 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,2 (C, $\text{C}=\text{O}$).

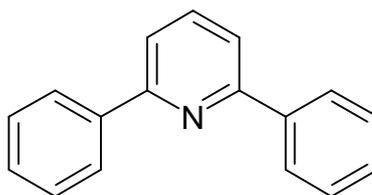
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3528 (O-H) ; 2975, 2944, 2898 (C-H) ; 1709 (C=O) ; 1599, 1577 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 392,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 373,30 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$; 336,30 [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$; 290,30 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

Rf : 0,16 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

2,6-diphényl-pyridine (50)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**31**) (50 mg, 0,15 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (890 μL , 0,96 mmol) dans 160 μL de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 , et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (33 mg, 95%).



$M = 231,30$

Aspect : solide jaune

F = 80-81 $^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 7,39-7,57 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,66-7,69 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,77-7,83 (m, 1H, C_{ar}H) ; 8,12-8,17 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 118,8 (2 \times CH, C_3 et C_5) ; 127,1 (4 \times CH, C_{ar}) ; 128,8 (4 \times CH, C_{ar}) ; 129,1 (2 \times CH, C_{ar}) ; 137,6 (CH, C_4) ; 139,6 (2 \times C_{ar}) ; 157,0 (2 \times C, C_2 et C_6).

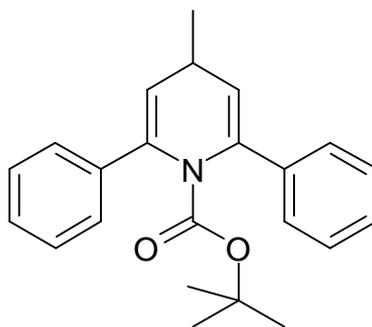
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2964, 2924, 2872 (C-H) ; 1589, 1598, 1567 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 232,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

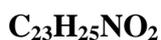
Rf : 0,54 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-méthyl-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (51)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (310 μL , 0,49 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (150 mg, 0,45 mmol) dans 3 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de iodométhane (840 μL , 1,35 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (157 mg, 97%).



$$\text{M} = 347,46$$

Aspect : huile jaune pâle

$$\text{F} < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,03 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,28 (d, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz) ; 3,10-3,22 (m, 1H, C_4H) ; 5,63 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 3,5$ Hz) ; 7,24-7,41 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,54-7,57 (m, 4H, C_{ar}H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 14,3 (CH_3) ; 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 30,3 (CH , C_4) ; 81,3 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 123,1 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,5 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 138,9 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 141,4 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,3 (C , $\text{C}=\text{O}$).

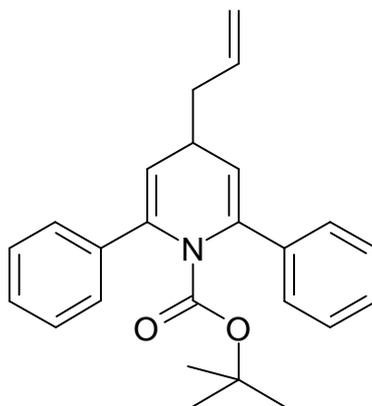
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 2977, 2930, 2872 (C-H) ; 1717 ($\text{C}=\text{O}$) ; 1578, 1557 ($\text{C}=\text{C}$).

SM (IS) : $m/z = 348,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 292,30 [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$; 248,30 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

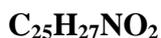
Rf : 0,59 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

4-allyl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (52)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (310 μL , 0,49 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6-diphényl-4H-pyridine (**31**) (150 mg, 0,45 mmol) dans 3 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de bromure d'allyle (116 μL , 1,35 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (124 mg, 74%).



$$M = 373,50$$

Aspect : solide jaune pâle

$$F = 128-129^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,02 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,35 (t, 2H, CH_2 , $J = 7$ Hz) ; 3,13-3,20 (m, 1H, C_4H) ; 5,08-5,16 (m, 2H, CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 5,67 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 3,5$ Hz) ; 5,78-5,95 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,24-7,41 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,54-7,57 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 35,1 (CH , C_4) ; 39,3 (CH_2) ; 81,3 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 117,3 (CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 120,7 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,5 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 135,7 (CH , $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 139,0 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 142,1 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,2 (C , $\text{C}=\text{O}$).

IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2976, 2925, 2889 (C-H) ; 1711 (C=O) ; 1593 (C=C).

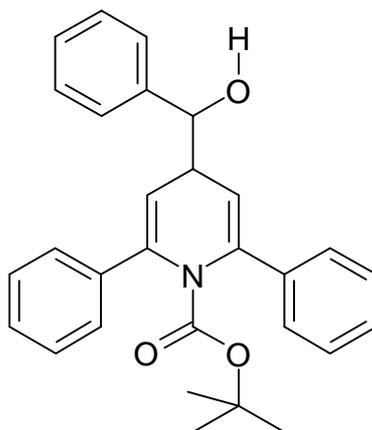
SM (IS) : $m/z = 374,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 333,30 [M -allyl] $^+$; 318,30 [M -*t*Bu] $^+$; 274,30 [M -Boc] $^+$.

SM (IE) : $m/z = 332,1640$ [M - C_3H_5] $^+$.

Rf : 0,58 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(hydroxybenzyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (53)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hétéxane) (310 μL , 0,49 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (31) (150 mg, 0,45 mmol) dans 3 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de benzaldéhyde (137 μL , 1,35 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (148 mg, 75%).

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

M = 439,56

Aspect : huile jaune

F < 50°C

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,05 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,38-3,45 (m, 1H, C_4H) ; 4,72 (sl, 2H, CH et OH) ; 5,45-5,48 (dd, 1H, CH , $J = 2,5$ et $7,5$ Hz) ; 5,82-5,85 (dd, 1H, CH , $J = 2,5$ et $7,5$ Hz) ; 7,27-7,50 (m, 13H, C_{ar}H) ; 7,55-7,59 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 44,2 (CH , C_4) ; 81,7 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 117,4 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 126,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar} et CH-OH) ; 128,04 (C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 142,4 (C_{ar}) ; 143,5 (C_{ar}) ; 143,6 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 152,2 (C , C=O).

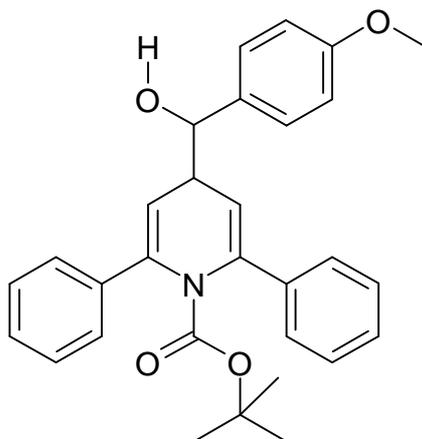
IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 3421 (O-H) ; 3062, 3025, 2976 (C-H) ; 1705 (C=O) ; 1596, 1556, 1494 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 440,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 384,30 [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$; 340,30 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

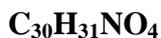
Rf : 0,25 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(hydroxy-4-methoxybenzyl)-2,6-diphényl-4H-pyridine (54)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (200 μL , 0,33 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (31) (100 mg, 0,30 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de 4-méthoxybenzaldéhyde (109 μL , 0,90 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (91 mg, 65%).



$$M = 469,59$$

Aspect : gomme jaune

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,09 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,79 (s, 3H, CH_3) ; 4,58 (s, 1H, CH) ; 4,64 (d, 1H, C_4H , $J = 7,5$ Hz) ; 5,42 et 5,86 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 5$ Hz) ; 6,86-6,95 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,24-7,49 (m, 10H, C_{ar}H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,6 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 44,3 (CH, C_4) ; 55,4 (CH_3) ; 76,4 (CH-OH) ; 81,5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 113,9 et 114,02 ($2\times\text{C}_{ar}\text{H}$) ; 117,5 et 117,8 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 et 125,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,2 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,6 et 127,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,8 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 et 128,7 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,9 (C_{ar}) ; 133,3 (C_{ar}) ; 138, 8 (C_{ar}) ; 143,1 (C_{ar}) ; 143,2 (C_{ar}) ; 152,2 (C_{ar}) ; 159,3 (C, $\text{C}=\text{O}$).

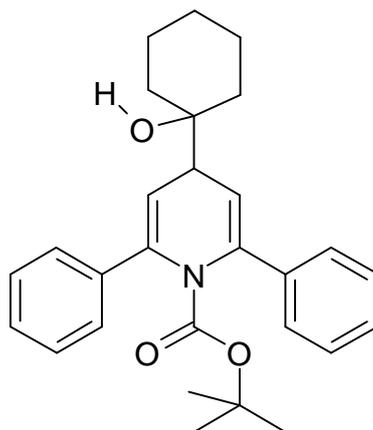
IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 3444 (O-H) ; 3008, 2982, 2938 (C-H) ; 1707 (C=O) ; 1513, 1504 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 470,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 370,50 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

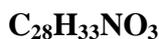
Rf : 0,13 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(1-hydroxycyclohexyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (55)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hékane) (288 μL , 0,46 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (140 mg, 0,42 mmol) dans 2,8 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de cyclohexanone (130 μL , 1,26 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (181 mg, 80%).



$$M = 431,58$$

Aspect : solide blanc

$$F = 154-155^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,00 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,54-1,66 (m, 11H, $5\times\text{CH}_2$ et OH) ; 3,15 (t, 1H, C_4H , $J = 5$ Hz) ; 5,74 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 5$ Hz) ; 7,29-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,56-7,59 (m, 4H, C_{ar}H) .

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 21,8 ($2\times\text{CH}_2$) ; 25, 9 (CH_2) ; 27,6 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 34,6 ($2\times\text{CH}_2$) ; 47,9 (CH, C_4) ; 75,8 (C, $\text{C}(\text{OH})$) ; 81,3 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 117,2 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,5 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,1 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 143,5 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,3 (C, $\text{C}=\text{O}$).

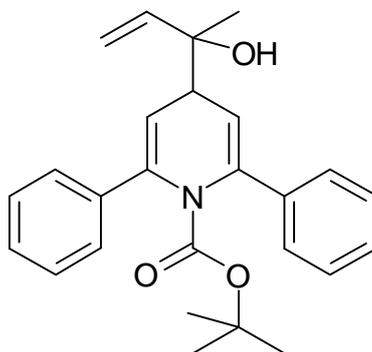
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3549 (O-H) ; 2976, 2930, 2853 (C-H) ; 1711 (C=O) ; 1486 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 432,50$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ; 376,50 [$\text{M}-t\text{Bu}$]⁺ ; 332,50 [$\text{M}-\text{Boc}$]⁺.

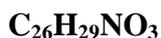
Rf : 0,47 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(1-hydroxy-1-méthylallyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (56)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (206 μL , 0,66 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (100 mg, 0,60 mmol) dans 5 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de méthylvinylcétone (148 μL , 1,80 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (50 mg, 41%).



$$M = 403,53$$

Aspect : gomme blanche

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,01 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,40 (s, 3H, CH_3) ; 3,23 (t, 1H, C_4H , $J = 7,5$ Hz) ; 5,14-5,36 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ - et OH) ; 5,68-5,73 (m, 2H, C_3H et C_5H) ; 5,99-6,11 (M, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,27-7,41 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,54-7,58 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) .

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 25,0 (CH_3) ; 27,6 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 46,9 (CH , C_4) ; 81,4 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 113,4 (CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CH}$ -) ; 116,6 (C) ; 116,7 (CH , $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 125,7 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 127,6 (CH , C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,0 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 142,9 (CH , C_{ar}) ; 143,7 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 151,8 (C, $\text{C}=\text{O}$).

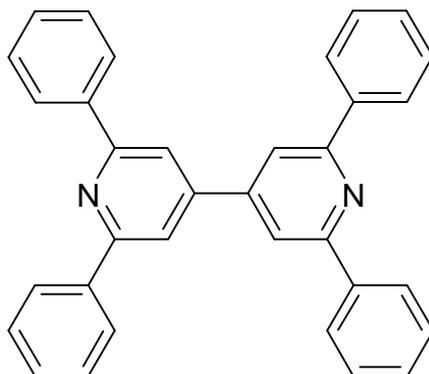
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3411 (OH) ; 2981, 2930, 2848 (C-H) ; 1701 (C=O) ; 1578, 1557 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 302,50$ [M-Boc] $^+$.

Rf : 0,43 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

2,6,2',6'-tétraphényl-[4,4']-dipyridinyle (57)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (210 μL , 0,66 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (100 mg, 0,60 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de tétrabromure de carbone (300 mg, 0,80 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (138 mg, 100%).



$$M = 460,58$$

Aspect : huile orange

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 7,54-7,58 (m, 12H, C_{ar}H) ; 7,99 (s, 4H, C_3H , $\text{C}_3'\text{H}$, C_5H et $\text{C}_5'\text{H}$) ; 8,23-8,28 (m, 8H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 117,1 (4 \times CH, C_3 , C_3' , C_5 et C_5') ; 127,3 (8 \times CH, C_{ar}) ; 129,0 (8 \times CH, C_{ar}) ; 129,5 (4 \times CH, C_{ar}) ; 139,3 (4 \times C_{ar}) ; 148,6 (4 \times C, C_2 , C_2' , C_6 et C_6') ; 158,1 (2 \times C, C_4 et C_4').

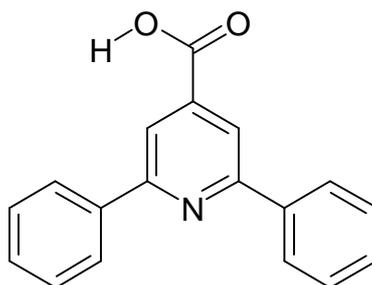
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 2951, 2929, 2850 (C-H) ; 1572, 1488 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 461,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 232,30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+ / 2$.

Rf : 0,61 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

Acide 2,6-diphénylisonicotinique (58)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (206 μL , 0,66 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (100 mg, 0,60 mmol) dans 5 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, de la carboglace est additionnée. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (22 mg, 27%).



$$\text{M} = 275,31$$

Aspect : solide blanc

$$\text{F} > 250^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 7,50-7,59 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 8,24-8,27 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$, C_3H et C_5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 117,7 (2 \times CH, C_3 et C_5) ; 126,8 (4 \times CH, C_{ar}) ; 129,0 (4 \times CH, C_{ar}) ; 129,7 (2 \times CH, C_{ar}) ; 138,0 (2 \times C_{ar}) ; 156,8 (2 \times C_{ar}) ; 160,5 (C_4).

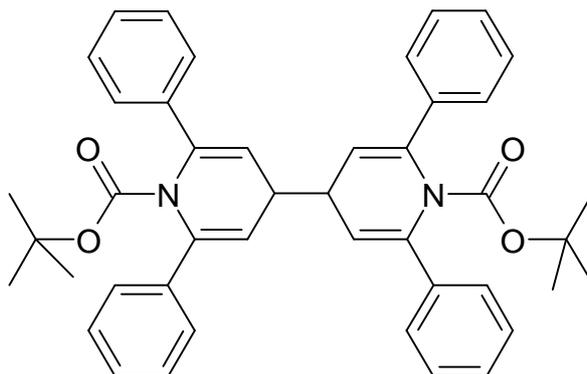
IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 1697 (C=O) ; 1536, 1554, 1463 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 276,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,54 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,6,2',6'-tétraphényl-4H,4'H-[4,4']-dipyridinyle (59)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *n*-BuLi (1,6 M dans hexane) (210 μL , 0,66 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**31**) (100 mg, 0,60 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents d'hexachloroéthane (426 mg, 180 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (199 mg, 100%).



$$M = 664,85$$

Aspect : solide jaune

$$F = 194-195^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,01 (s, 18H, $6\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,46 (s, 2H, C_4H) ; 5,74 (s, 4H, C_3H , $\text{C}_3'\text{H}$, C_5H et $\text{C}_5'\text{H}$) ; 7,29-7,40 (m, 12H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,56 (d, 8H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$, $J = 5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,6 ($6\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 40,2 ($2\times\text{CH}$, C_4 et C_4') ; 81,7 ($2\times\text{C}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 119,1 ($4\times\text{CH}$, C_3 , C_3' , C_5 et C_5') ; 125,7 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,7 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,4 ($8\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 138,6 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 143,3 ($4\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 152,1 ($2\times\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$).

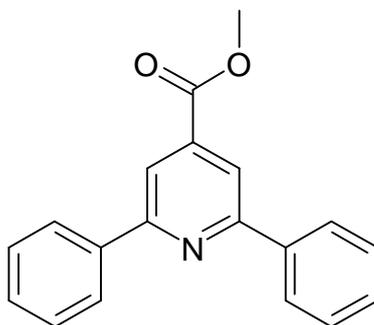
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2976, 2931 et 2822 (C-H) ; 1715 (C=O) ; 1597 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 665,80$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 333,30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+/2$.

Rf : 0,45 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléteur : UV, KMnO_4 .

2,6-diphénylisonicotinate de méthyle (60)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent d'acide (**58**) (20 mg, 0,07 mmol), de 6 équivalents de iodométhane (191 μ L, 0,44 mmol), et 1 mL de solution saturée de NaHCO_3 dans 1 mL de DMSO, est agité 1 nuit à TA. Le milieu est ensuite extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (21 mg, 100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

M = 289,34

Aspect : solide blanc

F = 79-80°C

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 4,02 (s, 3H, CH_3) ; 7,43-7,56 (m, 6H, C_{ar}H) ; 8,20-8,23 (m, 4H, C_{ar}H), 8,26 (s, 2H, C_3H et C_5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 52,9 (CH_3) ; 117,9 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 127,2 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,9 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 138,8 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 139,2 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 158,0 (C_4).

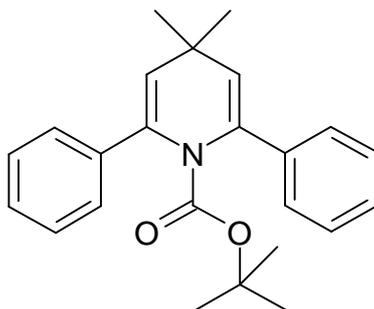
IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 2956, 2911, 2838 (C-H) ; 1732 (C=O) ; 1564, 1461 (C=C) ; 1125 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 290,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,53 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4,4-diméthyl-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (61)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (200 μL , 0,33 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**51**) (104 mg, 0,30 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents de iodométhane (600 μL , 0,90 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (108 mg, 100%).



$$M = 361,49$$

Aspect : solide blanc

$$F = 106-107^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,01 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,24 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$) ; 5,60 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,24-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,56 (d, 4H, C_{ar}H , $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 29,1 ($2\times\text{CH}_3$) ; 34,1 (C_4) ; 81,2 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 123,1 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,0 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 140,5 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,3 (C, $\text{C}=\text{O}$).

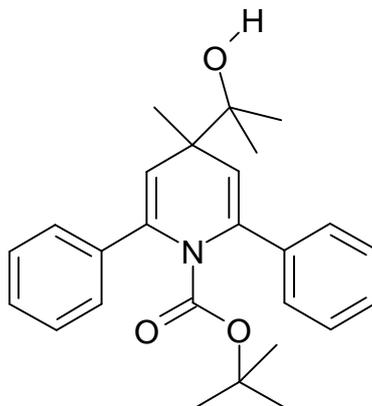
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2969, 2918, 2874 (C-H) ; 1707 (C=O) ; 1507, 1469, 1450 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 362,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 306,00 [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$.

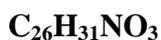
Rf : 0,57 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-méthyl-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (62)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (200 μL , 0,33 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**51**) (104 mg, 0,30 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 3 équivalents d'acétone (693 μL , 0,90 mmol) sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans de l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (12 mg, 10%).



$$M = 405,54$$

Aspect : solide beige

$$F = 124-125^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 0,99 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,27 (s, 3H, CH_3) ; 1,33 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$) ; 5,49 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,30-7,41 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,57 (d, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$, $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,3 (CH_3) ; 25,5 ($2\times\text{CH}_3$) ; 27,6 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 46,2 (C_4) ; 81,4 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 123,1 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,2 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 141,6 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,2 (C, $\text{C}=\text{O}$).

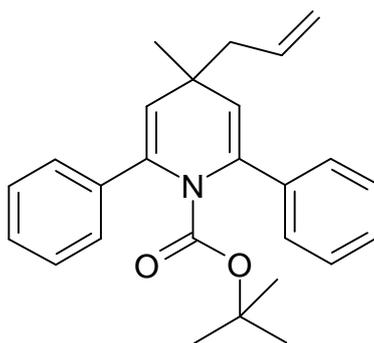
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3530 (O-H) ; 2977, 2938, 2868 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1493, 1474, 1450 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 406,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 306,00 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

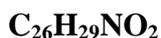
Rf : 0,11 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

4-allyl-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-méthyl-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (63)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (173 μL , 0,30 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**51**) (100 mg, 0,27 mmol) dans 4 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 6 équivalents de iodométhane (100 μL , 1,61 mmol) dilué dans 3 mL de THF sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 95 / 5) permet d'isoler le produit désiré. (104 mg, 100%).



$$M = 387,53$$

Aspect : gomme beige

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,01 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,23 (s, 3H, CH_3) ; 2,27 (d, 2H, CH_2 , $J = 7$ Hz) ; 5,07 (t, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$, $J = 8,5$ Hz) ; 5,51 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 5,75-5,92 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,25-7,40 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,54-7,56 (d, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$, $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,6 ($4\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et CH_3) ; 37; 7 (C_4) ; 46,5 (CH_2) ; 81,1 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 118,0 (CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 125,3 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,41 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 134,3 (CH, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 139,1 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 141,1 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,1 (C, $\text{C}=\text{O}$).

IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 2960, 2924, 2846 (C-H) ; 1721 (C=O) ; 1574, 1550 (C=C).

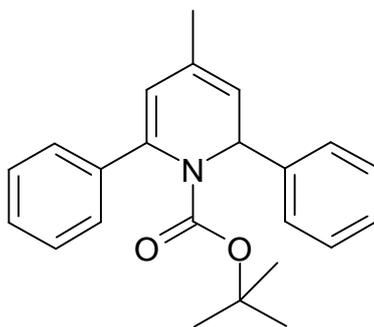
SM (IS) : $m/z = 388,50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

SM (IE) : $m/z = 386,1826$ $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$.

Rf : 0,73 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)- 4-méthyl-2,6-diphényl-1,2-dihydropyridine (64)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 1,1 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (200 μL , 0,33 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**51**) (100 mg, 0,30 mmol) dans 2 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, le milieu est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (100 mg, 100%).



$$M = 347,46$$

Aspect : huile beige

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,09 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,99 (s, 3H, CH_3) ; 5,67 (d, 1H, C_3H , $J = 6$ Hz) ; 5,73 (s, 1H, C_5H) ; 6,03 (d, 1H, C_2H , $J = 6$ Hz) ; 7,07-7,11 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,18-7,48 (m, 6H, C_{ar}H) ; 8,13 (d, 2H, C_{ar}H , $J = 7$ Hz).

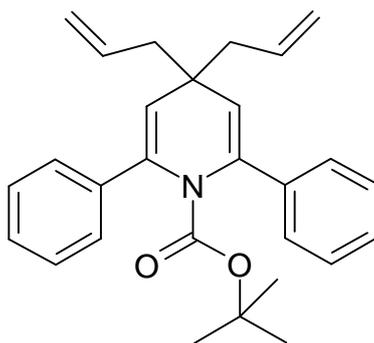
RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 20,3 (CH_3) ; 27,8 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 55,0 (CH , C_2) ; 81,2 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 116,2 (CH , C_3) ; 119,9 (CH , C_5) ; 125,6 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,8 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,5 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 132,1 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 137,0 (C_4) ; 140,8 (C_6) ; 154,2 (C , $\text{C}=\text{O}$).

IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 2980, 2918, 2955 (C-H) ; 1701 ($\text{C}=\text{O}$) ; 1581, 1492 ($\text{C}=\text{C}$).

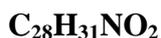
SM (IS) : $m/z = 348,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4,4-diallyl-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (65)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 4 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (630 μL , 1,07 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (**52**) (100 mg, 0,27 mmol) dans 5 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 6 équivalents de bromure d'allyle (139 μL , 1,61 mmol) dilué dans 3 mL de THF sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 95 / 5) permet d'isoler le produit désiré. (110 mg, 100%).



$$M = 413,56$$

Aspect : gomme jaune

$$F < 50^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,00 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,30 (d, 4H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 7$ Hz) ; 5,03-5,11 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 5,49 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 5,73-5,90 (m, 2H, $2\times-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,29-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,52-7,56 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 41,1 (C_4) ; 44, 8 ($2\times\text{CH}_2$) ; 81,1 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 118,2 ($2\times\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 123,4 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,8 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,2 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 134,1 ($2\times\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 139,2 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 141,9 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 150,8 (C, $\text{C}=\text{O}$).

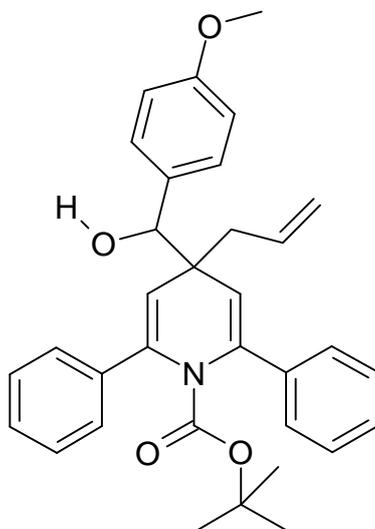
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3018, 2976, 2944 (C-H) ; 1712 (C=O) ; 1507, 1475, 1443 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 414,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 338,50 [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$.

Rf : 0,71 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-allyl-4-(hydroxy-4-méthoxybenzyl)-2,6-diphényl-1,4-dihydropyridine (66)



Sous atmosphère inerte, à -78°C , 4 équivalents de *t*-BuLi (1,7 M dans hexane) (630 μL , 1,07 mmol) sont ajoutés à 1 équivalent de composé (52) (100 mg, 0,27 mmol) dans 5 mL de THF. Après 5 minutes de temps de contact, 6 équivalents de 4-méthoxybenzaldéhyde (195 μL , 1,61 mmol) dilué dans 3 mL de THF sont additionnés. Après 2 heures à -78°C , le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (120 mg, 88%).



$$M = 509,65$$

Aspect : solide blanc

$$F = 161-162^{\circ}\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,03 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,17-2,48 (m, 2H, CH_2) ; 2,31 (s, 1H, CH) ; 3,84 (s, 3H, CH_3) ; 4,68 (s, 1H, OH) ; 4,91-5,03 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 5,44 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 11$ Hz) ; 5,57-5,74 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 6,92 (d, 2H, C_{ar}H , $J = 8,5$ Hz) ; 7,31-7,42 (m, 8H, C_{ar}H) ; 7,58 (d, 4H, C_{ar}H , $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 27,7 ($3\times\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 40,1 (CH_2) ; 47,3 (C_4) ; 55,4 (CH_3) ; 80,6 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 113,3 (CH, C_{ar}) ; 118,1 (CH_2 , $\text{CH}_2=\text{CH}-$) ; 121,4 et 121,4 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 125,7 et 125,8 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 127,6 et 127,8 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,3 et 128,4 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,0 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 132,5 (C_{ar}) ; 134,6 (CH, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 138,8 et 138,9 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 142,5 et 143,2 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6) ; 152,4 (C, $\text{C}=\text{O}$), 159,3 (C_{ar}).

IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3020, 2970, 2938 (C-H) ; 1716 (C=O) ; 1520, 1424 (C=C).

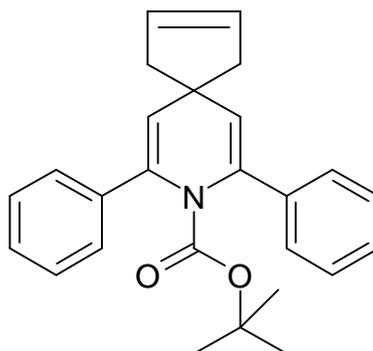
SM (IS) : $m/z = 510,50$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

SM (IE) : $m/z = 412,1539$ $[M-C_3H_5-C_4H_8]^+$; $372,1928$ $[M-CHOPhOMe]^+$.

Rf : 0,19 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, $KMnO_4$.

8-(tert-butoxycarbonyl)-7,9-diphényl-8-aza-spiro[4.5]déca-2,6,9-triène (67)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**65**) (213 mg, 0,51 mmol) dans 3 mL de toluène est dégazé puis mis en contact avec 10 moles % de catalyseur de Nolan (43 mg, 0,05 mmol). Après 24 heures à reflux, le milieu est hydrolysé et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 95 / 5) permet d'isoler le produit désiré. (198 mg, 100%).



$$M = 385,51$$

Aspect : solide jaune

$$F = 120-121^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,03 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,55 (s, 4H, 2×CH₂) ; 5,76 (s, 2H, 2×CH) ; 5,80 (s, 2H, C₃H et C₅H) ; 7,27-7,40 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,54-7,58 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 27,7 (3×CH₃, C(CH₃)₃) ; 48,0 (2×CH₂) ; 44,5 (C₄) ; 81,3 (C, C(CH₃)₃) ; 125,0 (2×CH, C₃ et C₅) ; 125,6 (4×CH, C_{ar}) ; 127,0 (2×CH, C_{ar}) ; 127,4 (2×CH, C_{ar}) ; 128,3 (4×CH, C_{ar}) ; 129,4 (2×CH, -CH=CH-) ; 139,0 (2×C_{ar}) ; 140,6 (2×C_{ar}) ; 152,4 (C, C=O).

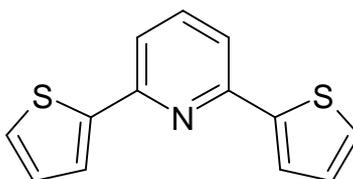
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3017, 2976, 2931(C-H) ; 1709 (C=O) ; 1590, 1494, 1450 (C=C).

SM (IE) : m/z = 386,50 [M-Boc].

Rf : 0,66 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

2,6-dithiophène-2-yl-pyridine (68)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**32**) (100 mg, 0,32 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (160 μ L, 2,04 mmol) dans 340 μ L de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (39 mg, 55%).



$M = 243,35$

Aspect : huile brune

$F < 50\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 7,10-7,13 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,39-7,42 (dd, 2H, C_{ar}H , $J = 1$ et 6 Hz) ; 7,48 et 7,51 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 7,63-7,64 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,66-7,68 (m, 1H, C_4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 116,8 (2 \times CH, C_3 et C_5) ; 124,9 (2 \times CH, C_{ar}) ; 127,9 (2 \times CH, C_{ar}) ; 128,1 (2 \times CH, C_{ar}) ; 137,5 (CH, C_4) ; 143,3 (2 \times C, C_{ar}) ; 153,0 (2 \times C, C_2 et C_6).

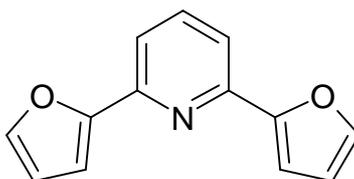
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 2987, 2952, 2883 (C-H) ; 1563, 1511 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 244,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,50 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

2,6-difuran-2-yl-pyridine (69)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**33**) (100 mg, 0,32 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (160 μ L, 2,04 mmol) dans 340 μ L de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré.(34 mg, 50%).



M = 211,22

Aspect : huile verte

F < 50 °C

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 6,53-6,55 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,13 (d, 2H, C_{ar}H , $J = 3,5$ Hz) ; 7,53-7,56 (m, 4H, $2\times\text{C}_{ar}\text{H}$, C_3H et C_5H) ; 7,70-7,76 (m, 1H, C_4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 109,0 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 112,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 116,8 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 137,3 (CH, C_4) ; 143,4 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 149,3 ($2\times\text{C}$, C_{ar}) ; 153,8 ($2\times\text{C}$, C_2 et C_6).

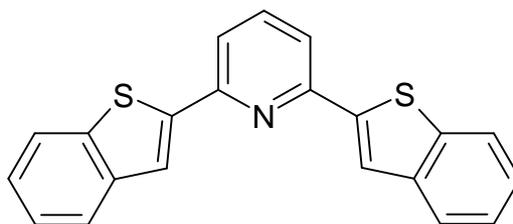
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3022, 2925, 2853 (C-H) ; 1578, 1501 (C=C), 1158 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 212,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,48 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

2,6-dibenzo[*b*]thiophèn-2-yl-pyridine (70)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**34**) (30 mg, 0,07 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (32 μ L, 0,43 mmol) dans 50 μ L de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (23 mg, 100%).



$M = 343,47$

Aspect : huile jaune

$F = < 50\text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 7,37-7,42 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,69 (d, 2H, C_3H et C_5H , $J = 7,5$ Hz) ; 7,85-7,96 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 8,62-8,66 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 120,7 (2 \times CH, C_3 et C_5) ; 122,8 (2 \times CH, C_{ar}) ; 124,7, 124,8 (6 \times CH, C_{ar}) ; 126,8 (2 \times CH, C_{ar}) ; 136,8 (2 \times C_{ar}) ; 137,4 (CH, C_4) ; 137,5 (2 \times C_{ar}) ; 141,1 (2 \times C_{ar}) ; 154,5 (2 \times C, C_6 et C_2).

IR (Ge), ν (cm^{-1}) : 3054, 2964, 2928 (C-H) ; 1586, 1567, 1512 (C=C).

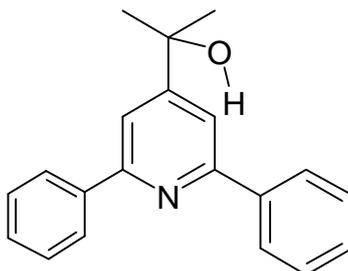
SM (IS) : $m/z = 344,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

SM (IE) : $m/z = 343,0513$ [M] $^+$.

Rf : 0,60 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,6-diphényl-pyridine (71)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**49**) (50 mg, 0,13 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (61 μ L, 0,81 mmol) dans 125 μ L de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (29 mg, 80%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$

M = 289,38

Aspect : huile orange

F = < 50 °C

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,67 (s, 6H, CH_3) ; 7,39-7,53 (m, 8H, C_{ar}H) ; 7,80 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 8,14-8,18 (m, 2H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 31,6 ($2\times\text{CH}_3$) ; 72,5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$) ; 114,9 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 127,2 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,8 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,1 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 139,9 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 157,3 ($2\times\text{C}$, C_6 et C_2) ; 159,5 (C_4).

IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3424 (O-H) ; 3028, 2982, 2930 (C-H) ; 1562, 1532 (C=C).

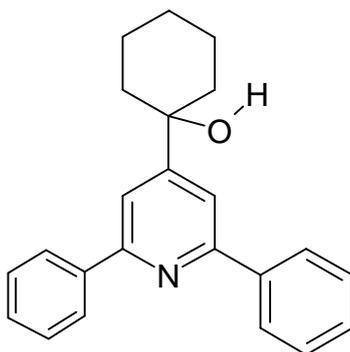
SM (IS) : $m/z = 290,30$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

SM (IE) : $m/z = 289,1455$ [M] $^+$. ; 274,1238 [$\text{M}-\text{CH}_3$] $^+$.

Rf : 0,15 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV, KMnO_4 .

4-cyclohexan-1-ol-2,6-diphényl-pyridine (72)



Sous atmosphère inerte, 1 équivalent de composé (**55**) (50 mg, 0,12 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (55 μ L, 0,74 mmol) dans 125 μ L de DCM, sont agités 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (32 mg, 85%).



M = 329,45

Aspect : gomme beige

F < 50°C

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,25 (s, 10H, CH_2) ; 7,38-7,53 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,82 (s, 2H, C_3H et C_5H) ; 8,14-8,18 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 22,0 ($2\times\text{CH}_2$) ; 38,6 ($3\times\text{CH}_2$) ; 73,4 (C) ; 115,2 ($2\times\text{CH}$, C_3 et C_5) ; 127,3 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,8 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 129,0 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 140,0 ($2\times\text{C}_{ar}$) ; 157,3 ($2\times\text{C}$, C_6 et C_2) ; 159,8 (C_4).

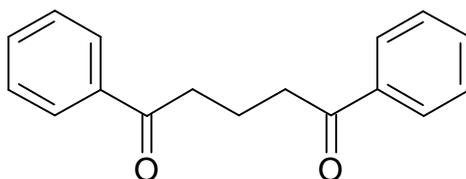
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3408 (O-H) ; 3017, 2931, 2848 (C-H) ; 1597, 1558, 1583 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 330,00$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Rf : 0,46 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO_4 .

1,5-diphényl-pentane-1,5-dione (73)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de composé (**31**) (100 mg, 0,30 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (143 μ L, 1,92 mmol) dans 2 mL de DCM et quelques gouttes d'H₂O, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (51 mg, 66%).



M = 252,32

Aspect : solide blanc

F = 65-66 °C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,15-2,26 (m, 2H, C₃H₂) ; 3,13 (t, 4H, CH₂, C₂ et C₅, $J = 7$ Hz) ; 7,43-7,59 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,97-8,00 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18,9 (CH₂, C₃) ; 37,7 (2 \times CH₂, C₂ et C₄) ; 128, 2 (4 \times CH, C_{ar}) ; 128,7 (4 \times CH, C_{ar}) ; 133,2 (2 \times C_{ar}) ; 137,0 (2 \times CH, C_{ar}), 197,4 (2 \times C, C=O).

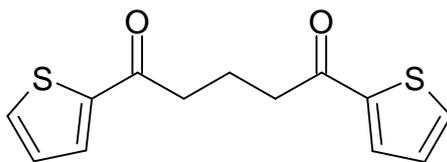
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 2970, 2938, 2900 (C-H) ; 1692 (C=O) ; 1576, 1449 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 253,00$ [M+H]⁺.

Rf : 0,33 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

1,5-dithiophène-2-yl-pentane-1,5-dione (74)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de composé (**32**) (40 mg, 0,12 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (55 μ L, 0,74 mmol) dans 80 μ L de DCM et quelques gouttes d' H_2O , est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est trituré dans l'EP, puis filtré pour conduire au produit désiré. (30 mg, 100%).



$$M = 264,37$$

Aspect : solide brun

$$F = 84-85^{\circ}C$$

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm) : 2,14-2,25 (q, 2H, C_3H_2 , $J = 7$ et 14 Hz) ; 3,05 (t, 4H, CH_2 , C_2 et C_4 , $J = 7$ Hz) ; 7,10-7,14 (m, 2H, $C_{ar}H$) ; 7,61-7,63 (m, 2H, $C_{ar}H$) ; 7,73-7,75 (m, 2H, $C_{ar}H$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm) : 19,4 (CH_2 , C_3) ; 38,3 ($2 \times CH_2$, C_2 et C_4) ; 128,2 ($2 \times CH$, C_{ar}) ; 132,1 ($2 \times CH$, C_{ar}) ; 133,7 ($2 \times CH$, C_{ar}) ; 144,2 ($2 \times C_{ar}$) ; 192,8 ($2 \times C$, $C=O$).

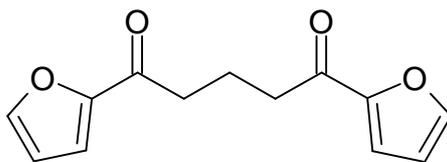
IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 2915, 2895, 2850 (C-H) ; 1661 (C=O) ; 1516, 1494, 1413 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 265,00$ [$M+H$] $^+$.

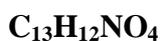
Rf : 0,21 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, $KMnO_4$.

1,5-difuran-2-yl-pentane-1,5-dione (75)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de composé (**33**) (100 mg, 0,32 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (151 μ L, 2,04 mmol) dans 2 mL de DCM et quelques gouttes d'H₂O, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (27 mg, 37%).



M = 232,24

Aspect : solide brun

F = 63-64°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,12-2,21 (q, 2H, C₃H₂, $J = 7$ et 14 Hz) ; 2,95 (t, 4H, CH₂, C₂ et C₄, $J = 7$ Hz) ; 6,52-6,54 (m, 2H, C_{ar}H) ; 7,20 (d, 2H, C_{ar}H, $J = 14$ Hz) ; 7,57 (d, 2H, 2×C_{ar}H, $J = 1$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18,6 (CH₂, C₃) ; 37,5 (2×CH₂, C₂ et C₄) ; 112,3 (2×CH, C_{ar}) ; 117,3 (2×CH, C_{ar}) ; 146,5 (2×CH, C_{ar}) ; 157,7 (2×C, C_{ar}) ; 189,0 (2×C, C=O).

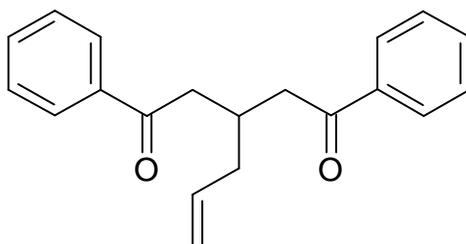
IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 3119, 2928, 2850 (C-H) ; 1662 (C=O) ; 1570, 1468 (C=C) ; 1162 (C-O-C).

SM (IS) : $m/z = 233,00$ [M+H]⁺.

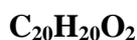
Rf : 0,10 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

3-allyl-1,5-diphényl-pentane-1,5-dione (76)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de composé (**52**) (100 mg, 0,27 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (150 μ L, 1,73 mmol) dans 1,8 mL de DCM et quelques gouttes d'H₂O, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (60 mg, 77%).



M = 292,38

Aspect : huile incolore

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,25 (t, 2H, CH₂, J = 7 Hz) ; 2,80-2,91 (m, 1H, C₃H) ; 3,08 (t, 4H, CH₂, C₂ et C₄, J = 7 Hz) ; 5,04-5,09 (m, 2H, CH₂=CH-) ; 5,73-5,89 (m, 1H, -CH=CH₂) ; 7,43-7,97 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,97-8,00 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 30,8 (CH, C₃) ; 38,5 (CH₂) ; 42,5 (2 \times CH₂, C₂ et C₄) ; 117,7 (CH₂, CH₂=CH-) ; 128,3 (4 \times CH, C_{ar}) ; 128,7 (4 \times CH, C_{ar}) ; 133,2 (CH, -CH=CH₂) ; 136,1 (2 \times C_{ar}) ; 137,2 (2 \times C_{ar}) ; 199,9 (2 \times C, C=O).

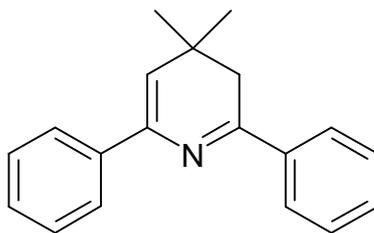
IR (NaCl), ν (cm⁻¹) : 3026, 2976, 2918 (C-H) ; 1684 (C=O) ; 1584, 1570 (C=C).

SM (IS) : m/z = 293,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,44 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, KMnO₄.

4,4-diméthyl-2,6-diphényl-3,4-dihydropyridine (77)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de composé (**61**) (62 mg, 0,17 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (81 μ L, 1,09 mmol) dans 1 mL de DCM et quelques gouttes d' H_2O , est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (10 mg, 22%).

$C_{19}H_{19}N$

M = 261,37

Aspect : huile jaune

F < 50°C

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm) : 1,12 (s, 6H, CH_3) ; 2,62 (s, 2H, C_3H_2) ; 5,86 (s, 1H, C_5H) ; 7,29-7,47 (m, 6H, $C_{ar}H$) ; 7,89-7,92 (m, 2H, $C_{ar}H$) ; 8,05-8,09 (m, 2H, $C_{ar}H$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm) : 27,5 ($2 \times CH_3$) ; 30,4 (C_4) ; 38,6 (CH_2 , C_3) ; 125,6 (CH , C_5) ; 127,2 ($2 \times CH$, C_{ar}) ; 128,4 ($4 \times CH$, C_{ar}) ; 128,6 ($4 \times CH$, C_{ar}) ; 135,3 (C_{ar}) ; 138,9 (C_{ar}) ; 143,1 (C_6) ; 164,7 (C_2).

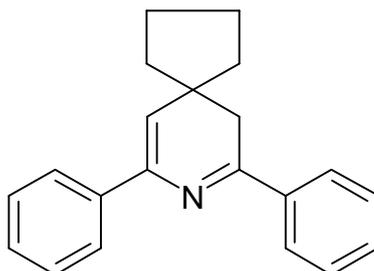
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3017, 2975, 2925 (C-H) ; 1590, 1532, 1475 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 262,50 [M+H]^+$.

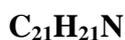
Rf : 0,83 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, $KMnO_4$.

7,9-diphényl-8-aza-spiro[4.5]déca-6,8-diène (78)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de produit (**40**) (102 mg, 0,26 mmol) et de 6,4 équivalents d'acide trifluoroacétique (129 μ L, 1,68 mmol) dans 1,8 mL de DCM et quelques gouttes d' H_2O , est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et extrait au DCM. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (52 mg, 72%).



M = 287,41

Aspect : huile jaune

F < 50°C

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm) : 1,25 (s, 2H, C_3H_2) ; 1,63-1,77 (m, 8H, CH_2) ; 4,73 (s, 1H, C_5H) ; 7,24-7,53 (m, 6H, $C_{ar}H$) ; 7,89-7,92 (m, 2H, $C_{ar}H$) ; 8,03-8,07 (m, 2H, $C_{ar}H$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm) : 24,0 ($2 \times CH_2$) ; 38,4 ($2 \times CH_2$) ; 41,4 (C_4) ; 46,6 (CH_2 , C_3) ; 125,6 (CH, C_5) ; 127,2 ($2 \times CH$, C_{ar}) ; 128,4 ($4 \times CH$, C_{ar}) ; 128,5 ($4 \times CH$, C_{ar}) ; 138,9 (C_{ar}) ; 139,6 (C_{ar}) ; 143,4 (C_6) ; 164,7 (C_2).

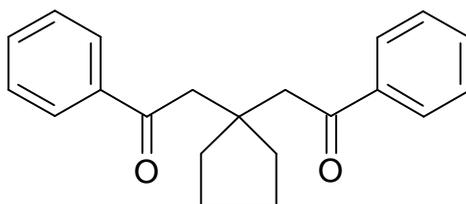
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3023, 2953, 2868 (C-H) ; 1600, 1560, 1535 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 291,00 [M+H_2O]^+$.

Rf : 0,53 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV, $KMnO_4$.

3-cyclopentyl-1,5-diphénylpentane-1,5-dione (79)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de produit (**40**) (50 mg, 0,13 mmol) et de 25 équivalents d'acide chloridrique (1,07 mL, 3,22 mmol) dans 2 mL d'AcOEt, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (39 mg, 94%).



$$M = 306,41$$

Aspect : solide beige

$$F = 78-79^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,67-1,80 (m, 8H, CH₂) ; 3,42 (s, 4H, CH₂, C₂ et C₄) ; 7,37-7,53 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,90-7,94 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,3 (2×CH₂) ; 39,2 (2×CH₂) ; 43,3 (C₃) ; 45,5 (2×CH₂, C₂ et C₄) ; 128,0 (4×CH, C_{ar}) ; 128,6 (4×CH, C_{ar}) ; 132,9 (2×CH, C_{ar}) ; 138,2 (2×C_{ar}) ; 200,7 (2×C, C=O).

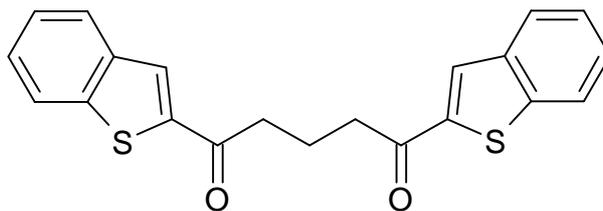
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3018, 2963, 2867 (C-H) ; 1685 (C=O) ; 1564, 1513, 1450 (C=C).

SM (IS) : m/z = 307,00 [M+H]⁺.

Rf : 0,46 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révéléateur : UV.

1,5-dibenzo[*b*]thiophèn-2-ylpentane-1,5-dione (80)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de produit (**34**) (50 mg, 0,11 mmol) et de 25 équivalents d'acide chloridrique (990 μ L, 2,80 mmol) dans 1,8 mL d'AcOEt, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (39 mg, 95%).



$$M = 364,49$$

Aspect : huile jaune

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,24-2,35 (m, 2H, C₃H₂) ; 3,38 (t, 4H, CH₂, C₂ et C₄, $J = 7$ Hz) ; 7,39-7,54 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,85-7,88 (d, 2H, C_{ar}H, $J = 7,5$ Hz) ; 8,39 (s, 2H, C_{ar}H) ; 8,78-8,81 (d, 2H, C_{ar}H, $J = 7,5$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19,7 (CH₂, C₃) ; 39,3 (2 \times CH₂, C₂ et C₄) ; 122,4 (2 \times CH, C_{ar}) ; 125,6(2 \times CH, C_{ar}) ; 125,8 (4 \times CH, C_{ar}) ; 1260(2 \times CH, C_{ar}) ; 135,2(2 \times C_{ar}) ; 136,8 (2 \times C_{ar}) ; 137,2 2 \times C_{ar}) ; 195,4(2 \times C, C=O).

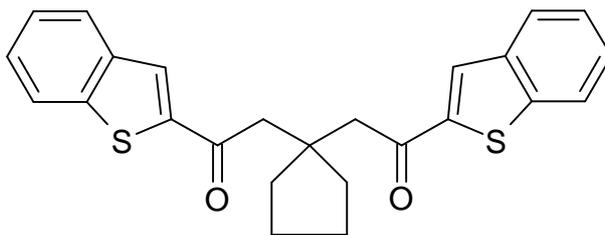
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3028, 2982, 2938 (C-H) ; 1674 (C=O) ; 1502, 1466, 1436 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 382,00$ [M+H₂O]⁺.

Rf : 0,54 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV.

3-cyclopentyl-1,5-dibenzo[b]thiophèn-2-ylpentane-1,5-dione (81)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de produit (**41**) (50 mg, 0,10 mmol) et de 25 équivalents d'acide chloridrique (883 μ L, 2,50 mmol) dans 1,6 mL d'AcOEt, est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (34 mg, 82%).



$$M = 418,58$$

Aspect : solide brun

$$F = 128-129^\circ\text{C}$$

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 1,72-1,83 (m, 8H, CH₂) ; 3,38 (s, 4H, CH₂, C₂ et C₄) ; 7,27-7,41 (m, 4H, C_{ar}H) ; 7,80 (t, 4H, C_{ar}H, $J = 7$ Hz) ; 7,92 (s, 2H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 24,1 (2 \times CH₂) ; 38,9 (2 \times CH₂) ; 44,3 (C₃) ; 45,7 (2 \times CH₂, C₂ et C₄) ; 122,9 (2 \times CH, C_{ar}) ; 124,9 (2 \times CH, C_{ar}) ; 126,0 (2 \times CH, C_{ar}) ; 127,4 (2 \times CH, C_{ar}) ; 129,3 (2 \times CH, C_{ar}) ; 139,2 (2 \times C_{ar}) ; 142,5 (2 \times C_{ar}) ; 145,0 (2 \times C_{ar}) ; 195,1 (2 \times C, C=O).

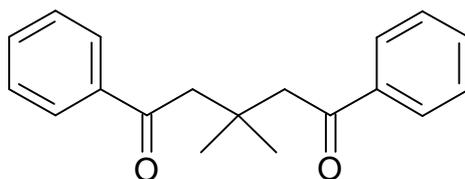
IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3020, 2944, 2874 (C-H) ; 1648 (C=O) ; 1596,1564, 1513 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 419,50$ [M+H]⁺.

Rf : 0,43 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV.

3,3-diméthyl-1,5-diphénylpentane-1,5-dione (82)



Le milieu réactionnel composé d' 1 équivalent de produit (**61**) (32 mg, 0,09 mmol) et de 25 équivalents d'acide chloridrique (738 μ L, 2,21 mmol) dans 1,8 mL d'AcOEt est agité 4 heures à TA. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et extrait à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (25 mg, 100%).



$$M = 280,37$$

Aspect : huile incolore

$$F < 50^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,23 (s, 6H, CH_3) ; 3,28 (s, 4H, CH_2 , C_2 et C_4) ; 7,40-7,56 (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$) ; 7,93-7,96 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 29,1 ($2\times\text{CH}_3$) ; 33,40 (C_3) ; 42,3 ($2\times\text{CH}_2$, C_2 et C_4) ; 128,1 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 128,6 ($4\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 132,9 ($2\times\text{CH}$, C_{ar}) ; 138,3 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}$) ; 200,4 ($2\times\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$).

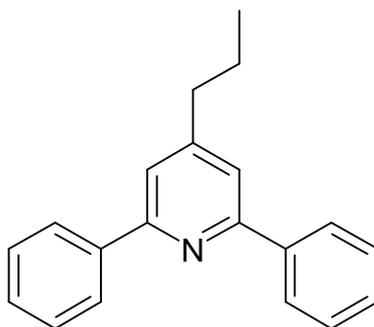
IR (NaCl), ν (cm^{-1}) : 3018, 2958, 2931 (C-H) ; 1685 (C=O) ; 1580, 1570 (C=C).

SM (IS) : $m/z = 281,50$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 181,00 [$\text{M}-\text{Boc}$] $^+$.

Rf : 0,70 (éluant : EP / AcOEt : 8 / 2).

Révélateur : UV.

4-propyl-2,6-diphénylpyridine (83)



Sous flux d'hydrogène, 1 équivalent de composé (**52**) (50 mg, 0,13 mmol) et une pointe de spatule de Pd / C (10%) dans 2 mL de MeOH, sont agités fortement durant 3 heures à TA. Le milieu est ensuite filtré sur célite, rincé au MeOH et concentré sous pression réduite. Une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : EP, EP / AcOEt : 8 / 2) permet d'isoler le produit désiré. (36 mg, 100%).



M = 273,38

Aspect : gomme incolore

F < 50°C

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 0,86 (t, 3H, CH₃, J = 7,5 Hz) ; 1,23-1,32 (m, 2H, CH₂) ; 1,84-1,92 (m, 2H, CH₂) ; 7,39-7,53 (m, 6H, C_{ar}H) ; 7,75 (s, 2H, C_{ar}H) ; 8,15-8,18 (m, 4H, C_{ar}H).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 14,1 (CH₃) ; 23,1 (CH₂) ; 30,2 (CH₂) ; 115,4 (2×CH, C₃ et C₅) ; 127,3 (4×CH, C_{ar}) ; 128,8 (4×CH, C_{ar}) ; 129,0 (2×CH, C_{ar}) ; 139,9 (C_{ar}) ; 157,5 (2×C, C₂ et C₆) ; 158,6 (C₄).

IR (Ge), ν (cm⁻¹) : 2956, 2915, 2858 (C-H) ; 1580, 1553 (C=C).

SM (IS) : m/z = 273,40 [M+H]⁺.

Révélateur : UV, KMnO₄.

Résumé :

L'Ellipticine, alcaloïde représentatif des composés de type pyrido[4,3-*b*] carbazole, est un puissant cytotoxique de part ses propriétés intercalantes mais également du fait de son aptitude à inhiber l'activité de religation de l'ADN de la topoisomérase II. De nombreux laboratoires se sont attachés à réaliser des synthèses efficaces de l'ellipticine mais également de ses analogues structuraux.

Dans la première partie, en s'appuyant sur des travaux antérieurs du laboratoire, nous avons développé une voie de synthèse d'un nouvel analogue benzoxazinique de l'Ellipticine, en 9 étapes, avec un rendement global de 4%. L'étape clé de notre stratégie, permettant la construction du squelette tétracyclique, consiste à condenser la benzoxazine protégée par un groupement *N*-Boc sur le *N,N*-diéthyl-4-formylnicotinamide suivant une double réaction de metallation. Une réaction de couplage palladiée est ensuite utilisée afin d'introduire de manière judicieuse les substituants désirés.

Dans une deuxième partie, nous avons préparé des dérivés 1,4-dihydropyridiniques originaux substitués en positions 2 et 6 par divers groupements alkyles, allyles, aryles ou hétéroaryles ; nous avons réalisé des réactions de couplage palladié de type Suzuki-Miyaura ou Stille à partir de bis-vinylphosphates obtenus à partir de glutarimides commerciaux. Nous avons ensuite mis au point les conditions d'alkylation de ces composés en position 4. Le traitement acide des diverses dihydropyridines ainsi obtenues a ensuite permis d'accéder, suivant les conditions expérimentales, à des pyridines diversement substituées ou à des composés dicétoniques.

Title :

Synthesis of a benzoxazine analogue of ellipticine.
Synthesis and reactivity of bis-vinylphosphate derivative of imide.

Abstract :

Ellipticine, a representative member of pyrido[4,3-*b*] carbazole alkaloids, is highly cytotoxic because of its intercalating properties and also because of its ability to inhibit DNA relegation activity of the topoisomerase II. A large number of laboratories are invested in the development of new efficient synthetic strategies of ellipticine and analogues.

In the first part of my work, by using a methodology previously reported by our group, we have developed an access to a new benzoxazinic analogue of ellipticine in 9 steps and in 4% global yield. The key step of our strategy allowed the formation of the tetracyclic skeleton by the condensation of the *N*-Boc protected 1,4-benzoxazine with the *N,N*-diethyl-4-formylnicotinamide according to a double reaction of metallation. The introduction of various substituents is then realized by using palladium cross-coupling reactions.

In a second part, we have described the preparation of original 1,4-dihydropyridines substituted in position 2 and 6 by a range of alkenyl, allyl, aryl or heteroaryl groups by using a Suzuki-Miyaura or Stille cross-coupling reactions on glutarimide derived bis-vinylphosphates. In addition, we optimized the alkylation reaction on the C-4 position of the dihydropyridines. By acidic treatment of substituted 1,4-dihydropyridines, we obtained, according to experimental conditions, various substituted original pyridines or open diketonic compounds.

Mots clés :

Antitumoraux ; Ellipticine ; 1,4-benzoxazine ; bis-vinylphosphate ; 1,4-dihydropyridine ; couplages catalysées par le palladium.

Discipline :

Chimie et Physicochimie des Composés d'Intérêt Biologique.

Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR 6005, rue de Chartres, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2.