HAL
open science

Synthèse de composés aromatiques, anticancéreux potentiels, modulateurs des voies de signalisation de l'apoptose

Sidonie Broch

▶ **To cite this version:**

Sidonie Broch. Synthèse de composés aromatiques, anticancéreux potentiels, modulateurs des voies de signalisation de l'apoptose. Chimie organique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2009. Français. NNT : 2009CLF21970 . tel-00725076

HAL Id: tel-00725076

https://theses.hal.science/tel-00725076v1

Submitted on 23 Aug 2012

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.

Numéro d'ordre : D.U. 1970

UNIVERSITE BLAISE PASCAL
(U.F.R. Sciences et Technologies)

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

N° : 617

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Spécialité : Chimie Organique Biologique

par

Sidonie BROCH

Master Recherche Spécialité Chimie Organique, Bio-organique et Environnementale

Synthèse de composés aromatiques, anticancéreux potentiels, modulateurs des voies de signalisation de l'apoptose

Soutenue publiquement le 29 octobre 2009 devant la Commission d'Examen :

Président :	G. COUDERT, Pr. émérite, ICOA, Université d'Orléans
Rapporteurs :	J-P. BAZUREAU, Pr., Université de Rennes I
	G. COUDERT, Pr. émérite, ICOA, Université d'Orléans
Examinateur :	P. BELMONT, Chargé de Recherche CNRS, UMR 176 CNRS et Institut Curie Recherche, Paris
Directeurs de thèse :	P. MOREAU, Pr., Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand
	F. ANIZON, Pr., Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Jean BOLTE, Professeur à l'Université Blaise Pascal et Madame Anne-Marie DELORT, Directrice de Recherche CNRS, respectivement ancien et nouveau responsables du Laboratoire SEESIB (UMR 6504), de m'avoir accueillie dans leur laboratoire.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame Pascale MOREAU et à Monsieur Fabrice ANIZON, Professeurs, pour avoir encadré mes travaux de recherche. Merci pour leur disponibilité et leur soutien tout au long de ces trois années (je garderai un souvenir particulier de la fin de rédaction !!!).

J'exprime mes sincères remerciements à mes deux rapporteurs, Messieurs Gérard COUDERT et Jean-Pierre BAZUREAU, Professeurs, pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Je tiens également à remercier Monsieur Philippe BELMONT, Chargé de Recherche au CNRS, pour avoir participé à mon jury de thèse.

Je remercie Mesdames Nathalie BONNEFOY-BERARD, Directrice de Recherche INSERM et Anne-Laure DEBAUD, Ingénieur de Recherche INSERM, pour leur contribution au projet, à travers l'évaluation biologique de nos composés.

Je tiens à remercier Madame Bettina ABOAB, Maître de Conférences pour la réalisation des études de modélisation moléculaire. Je voudrais également associer mes sincères remerciements à Messieurs Régis EGROT et Bertrand LEGERET pour la réalisation des spectres RMN et de masse et pour leur disponibilité.

Je remercie sincèrement les stagiaires que j'ai eu l'opportunité d'encadrer pendant ma thèse : Audrey, Pierrik, Angèle et Benoît. Merci pour leur excellent travail.

Un très grand merci à Hélène avec qui j'ai partagé ma dernière année de thèse et qui a pu apprécier les joies de la synthèse des quinolones. Merci pour son soutien, sa bonne humeur et son énergie toujours aussi débordante !

Merci infiniment à ma petite Doudou qui a été là pour moi depuis mon arrivée au laboratoire et jusqu'à la fin de ma thèse malgré sa nouvelle vie parisienne. Merci pour les

bons moments qu'on a passés au labo (et ce n'est pas fini). Et pour les excellents gâteaux toujours précieusement ramenés dans les valises !!

Un grand merci à tous « mes amis » sans qui la vie au labo n'aurait pas été aussi agréable et enichissante :

- de la pause café (ou thé pour ma part) : Anthony, Mickaël, Stéphane, Eléonore, Martine et Elodie,

- des labos 3014-3018 : Manue, Rufine, Emilie, et plus récemment Laurent et Francis,

- les « anciennes » qui ont laissé de très bons souvenirs : Chacha, Steph, Marlène et Elisabeth,

- et toute la clique du SEESIB : Aurélien, Carlos, Cécile, Flora, Greg, Johan, José, Marie-Laure et Marielle.

Merci à tous les membres du laboratoire qui, grâce à leur bonne humeur, ont contribué particulièrement à la réussite de ces trois années de thèse.

Je souhaite enfin adresser une pensée à toute ma famille pour sa présence et son soutien.

Un merci tout particulier à mes parents qui m'ont toujours fait confiance et grâce à qui je suis là en ce moment. Merci à ma petite sœur, mes grands-parents, mes oncles, (grandes) tantes et cousins, sans oublier ma super belle-famille !

Merci infiniment à Pierre avec qui je partage tout depuis quelques années déjà. Merci d'être toujours là pour moi…

Sommaire

Abréviations 5

Introduction 6

Première partie : Etude bibliographique 10

I- MECANISMES DE MORT CELLULAIRE : GENERALITES 12
I.1 La nécrose 13
I.2 L'apoptose 13
I.3 L'autophagie 14

II- L'APOPTOSE OU MORT CELLULAIRE PROGRAMMEE 15
II.1 Mise en évidence du contrôle génétique de l'apoptose chez C. elegans 15
II.2 Mécanisme d'activation des caspases 17
II.2.a. Structure 17
II.2.b. Mode d'action 17
II.2.b.i) Voie extrinsèque 18
II.2.b.ii) Voie intrinsèque 20

III- REGULATION DE L'APOPTOSE PAR LES PROTEINES Bcl-2 21
III.1 Présentation de la famille des protéines Bcl-2 21
III.1.a. Classification 21
III.1.b. Structure tridimensionnelle 23
III.1.c. Localisation 23
III.2 Activation des protéines pro-apoptotiques par les protéines « BH3 only » 24
III.2.a. Modèle d'activation directe 24
III.2.b. Modèle d'activation indirecte ou modèle de déplacement 25
III.3 Effet des protéines Bcl-2 sur la mitochondrie 26
III.3.a. Libération des facteurs pro-apoptotiques par le PTP 26
III.3.b. Formation de canaux par les protéines pro-apoptotiques 27

IV- INHIBITION DES PROTEINES ANTI-APOPTOTIQUES 28
IV.1 Thérapie antisens 28
IV.2 Mise en évidence du complexe Bcl-x_L/Bak 29
IV.3 Inhibiteurs peptidiques 30
IV.4 Petites molécules inhibitrices 34
IV.4.a. Premiers ihnhibiteurs découverts 34
IV.4.a.i) HA14-1 34
IV.4.a.ii) Famille des BH3I 35
IV.4.a.iii) NSC 365400 37
IV.4.a.iv) Produits naturels 37
IV.4.b. Inhibiteurs en phase clinique 39
IV.4.b.i) Gossypol et dérivés 39
IV.4.b.ii) Obatoclax (GX15-070) 41
IV.4.c. Pepdidomimétiques, mimes du domaine BH3 42
IV.4.c.i) ABT-737 42
IV.4.c.ii) Mimes d'hélices 44

V- CONCLUSION 49

Deuxième partie : Résultats et discussion 50

Chapitre I : Synthèse des trimères non substitués 54

I- INTRODUCTION 54

II- SYNTHESE DES MONOMERES NON SUBSTITUES 54
II.1 Synthèse de l'acide boronique 54
II.2 Synthèse de la 7-bromoquinolone 56
II.2.a. Synthèse de quinolones non substituées en positions 3 et 4 57
II.2.a.i) Condensation aldolique intramoléculaire 57
II.2.a.ii) Cyclisation d'amides α,β-insaturés 57
II.2.b. Synthèse de la 7-bromoquinolone 59
II.2.b.i) Travaux de Huang 59
II.2.b.ii) Synthèse de la 6-bromoquinolone **4** 60
II.2.b.iii) Synthèse de la 7-bromoquinolone **9** 62

III- SYNTHESE DES 3,6'- ET 3,7'-BIQUINOLONES 64
III.1 Exemples de fonctionnalisation des quinolones en position 6 ou 7 64
III.1.a. Couplage de Negishi 65
III.1.b. Couplage de Stille 65
III.1.c. Couplage de Suzuki 66
III.2 Synthèse des dimères par couplage de Suzuki 66
III.2.a. Essais de couplage avec la 6-bromoquinolone 66
III.2.b. Protection des bromoquinolones 67
III.2.c. Synthèse des dimères 68

IV- SYNTHESE DES TRIMERES 71
IV.1 Essai de synthèse de l'acide boronique 71
IV.2 Synthèse des 2-alkoxyquinoléines 72
IV.2.a. Synthèse des acides boroniques 72
IV.2.b. Synthèse des dérivés bromés 72
IV.3 Synthèse des trimères 73
IV.4 Déprotection des quinolones 74
IV.5 Modélisation moléculaire 75

V- CONCLUSION 76

Chapitre II : Synthèse des trimères substitués 77

I- INTRODUCTION 77

II- SYNTHESE DES MONOMERES SUBSTITUES 78
II.1 Synthèse des quinolones **IX** (composés **41** et **42**) 79
II.2 Accès à la fonction aldéhyde en position 5 84
II.2.a. Synthèse des 2-chloroquinoléines 84
II.2.b. Réduction de la fonction ester 85
II.3 Synthèse des familles **III** (composés **62** et **63**) et **IV** (composés **82a/82b** et **83**) 87

II.3.a. Monomères **III** : introduction de la chaîne isopropyle à partir de l'aldéhyde.. 87
II.3.b. Monomères **III** : synthèse des 5-isopropyl-2-méthoxyquinoléines **62** et **63**… 88
II.3.c. Synthèse des monomères **IV** (composés **82a/82b** et **83**)…….. 90
II.3.c.i) Synthèse des cétones **XI**..... 91
II.3.c.ii) Synthèse des quinoléines **IV** 95
II.4 Synthèse du dérivé bromé **V** 97

III- SYNTHESE DES TRIMERES SUBSTITUES..... 98
III.1 Synthèse du trimère **I** (composé **95**)..... 99
III.2 Synthèse du trimère **XIII** (composé **98**) 101

IV- CONCLUSION..... 103

Conclusion et perspectives …….....104

Partie expérimentale ……108

Abréviations

ANT : Adenine Nucleotide Translocator

Apaf : Apoptosis protease-activating factor

Bcl : B-cell lymphoma

BH : Bcl-2 Homology

BTMA.ICl_2 : Dichloroiodate de benzyltriméthylammonium

CARD : Caspase-Activation Recruitment Domain

CDK : Cycline Dependant Kinase

CED : *Caenorhabditis Elegans* Death

CLL : Chronic Lymphocytic Leukemia (Leucémie Lymphocytaire Chronique)

DED : Death Effector Domain

DIBAL-H : Hydrure de Diisobutylaluminium

DISC : Death-Inducing Signaling Complex

DMP : Periodinane de Dess-Martin

FADD : Fas-Associated Protein with Death Domain

ICE : Interleukin-1β Converting Enzyme

KSHV : Kaposi Sarcoma-associated HerpesVirus

LDA : Diisopropylamidure de lithium

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidinone

PTP : Pore de Transition de Perméabilité

RMSD : Root-Mean-Square Deviation

SAHB : Stabilized Alpha-Helix of Bcl-2 domains

SCLC : Small Cell Lung Carcinoma (carcinome du poumon à petites cellules)

TMEDA : Tetraméthyléthylènediamine

TNF : Tumour Necrosis Factor

TRADD : TNF-Receptor-Associated Death Domain

TRAIL : TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

VDAC : Voltage-Dependant Anion Channel

Introduction

Le corps humain est constitué d'un très grand nombre de cellules qui s'organisent et se regroupent pour former des tissus ou des organes et se renouvellent en permanence. Au cours du développement normal et tout au long de la vie adulte, des systèmes complexes de contrôle génétique régulent le nombre de cellules en réponse à des signaux qui induisent, inhibent leur prolifération ou entraînent leur mort.

Un des processus majeurs conduisant à la mort cellulaire est l'apoptose ou mort cellulaire programmée, dont le contrôle au niveau de la mitochondrie fait intervenir les protéines de la famille des Bcl-2. Cette famille comporte deux types de protéines : des protéines pro-apoptotiques qui permettent le déclenchement de la mort cellulaire et des protéines anti-apoptotiques qui l'empêchent. Une des caractéristiques principales de ces protéines est leur capacité à former des hétérodimères par insertion d'un domaine en hélice α des protéines pro-apoptotiques, appelé domaine BH3, dans une poche hydrophobe des protéines anti-apoptotiques. Dans une cellule saine, les protéines pro-apoptotiques sont ainsi séquestrées et la cellule est maintenue en vie. Lorsque la cellule entre en apoptose suite à divers signaux extérieurs, les protéines pro-apoptotiques sont libérées et le processus de mort cellulaire peut être mis en place. La régulation du nombre de protéines de chaque catégorie permet ainsi de déclencher ou d'inhiber la mort cellulaire pour contribuer au bon fonctionnement de l'organisme.

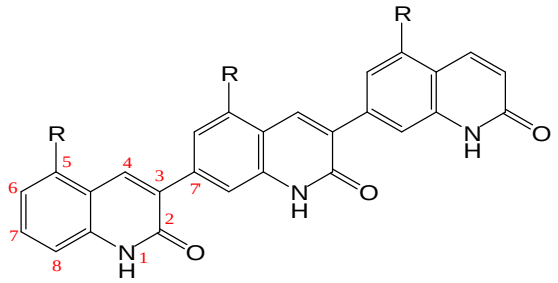
A la suite d'une exposition répétée à certains carcinogènes liés à l'environnement (radiations, virus) ou au mode de vie (alcool, tabac, alimentation, exposition au soleil), une cellule peut subir des modifications irréversibles au niveau de son ADN et devenir cancéreuse. Ces mécanismes affectent des proto-oncogènes qui sont des gènes normaux codant pour des protéines impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire, et les convertissent en oncogènes responsables de cancers. La cellule anormale résultante échappe ainsi à tout contrôle et se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur. Dans le cas du gène *bcl-2*, situé initialement sur le chromosome 18 et codant pour la protéine anti-apoptotique Bcl-2, une translocation avec le chromosome 14 provoque une dérégulation de l'expression du gène et une surproduction de protéines anti-apoptotiques. La cellule perd ainsi ses capacités d'apoptose et peut devenir résistante aux agents de chimiothérapie antiprolifératifs.

Les protéines anti-apoptotiques, qui sont surexprimées dans de nombreux types de cancers, représentent donc une cible de choix pour concevoir de nouveaux traitements visant à

rétablir l'apoptose et augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux traitements de chimio- ou de radiothérapie. Plusieurs stratégies sont actuellement envisagées pour inhiber les protéines anti-apoptotiques :

- la thérapie antisens dont l'objectif est de diminuer l'expression de l'oncogène afin de rétablir un taux normal de protéines anti-apoptotiques,
- l'utilisation de molécules mimant le domaine BH3 des protéines pro-apoptotiques. Parmi ces composés, on distingue les inhibiteurs peptidiques, les petites molécules non peptidiques et les peptidomimétiques.

Dans le but de découvrir de nouveaux inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques, notre laboratoire a développé un nouveau sujet de recherche basé sur la synthèse de composés non peptidiques susceptibles de mimer l'hélice α du domaine BH3 des protéines pro-apoptotiques. En nous basant sur l'analyse du site d'interaction du ligand naturel Bak avec la protéine anti-apoptotique Bcl-x_L et sur la structure des inhibiteurs connus, nous avons envisagé la préparation de trimères de quinolones, susceptibles d'adopter, par atropoisomérie, une structuration hélicoïdale au contact de la cible (**Figure 1**).



R = H, alkyle

Figure 1 : Structures cibles

Afin d'initier une étude de relation structure-activité sur ces nouveaux composés, les trimères pourront être substitués en position 5 des quinolones par des chaînes alkyles mimant les chaînes latérales des acides aminés présents dans le site d'interaction de la protéine Bak avec Bcl-x_L.

Ce mémoire comportera trois parties :

- Une première partie sera consacrée à une étude bibliographique dans laquelle seront présentés les protéines de la famille des Bcl-2, leur mode d'action et les principaux inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques connus à ce jour.

- Dans une deuxième partie, nous développerons la synthèse des trimères de quinolones substituées ou non en position 5.
- La partie expérimentale constituera la dernière partie de ce travail.

Première partie :

Etude bibliographique

I- MECANISMES DE MORT CELLULAIRE : GENERALITES

Un organisme pluricellulaire sain est constitué d'un ensemble de cellules différenciées dont le nombre est régulé par l'établissement d'un équilibre permanent entre naissance et mort des cellules. La mort cellulaire est un processus physiologique essentiel qui permet un développement normal et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Elle assure le contrôle du nombre de cellules en éliminant l'excès produit lors de la mitose et agit comme défenseur de l'organisme en détruisant les cellules infectées, mutées ou endommagées. Ce phénomène de régulation intervient à différents stades, du développement embryonnaire jusqu'à la vie adulte de l'organisme et diffère selon le type de cellules et leur fonction[1,2] :

- certaines cellules prolifèrent en permanence : c'est le cas des globules blancs ou encore des cellules épithéliales intestinales qui ne vivent que quelques jours avant d'être remplacées et permettent un renouvellement continu des tissus.
- d'autres vivent une durée déterminée avant d'être remplacées par les générations suivantes, comme les cellules cutanées qui persistent entre 2 et 4 semaines avant de desquamer.
- dans certains types de tissus, les cellules ne prolifèrent pas sauf lors des processus de réparation et peuvent rester fonctionnelles pendant de longues périodes, voire durant toute la vie de l'organisme (hépatocytes, cellules musculaires et cardiaques, neurones).
- enfin, certaines cellules accomplissent leurs fonctions lors du développement et disparaissent définitivement. Chez le fœtus par exemple, les cellules constituant les palmures qui se développent initialement entre les doigts meurent d'une façon précise et ordonnée. Les neurones n'ayant pas établi de connexion disparaissent également et certains lymphocytes capables de générer des réactions auto-immunes sont éliminés avant leur maturation.

L'importance du rôle régulateur de la mort cellulaire est soulignée par les lourdes conséquences provoquées par les perturbations de ce processus[3]. En effet, un excès de mort cellulaire peut engendrer des pathologies dégénératives comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, certaines déficiences cardiaques ou encore des syndromes d'immunodéficience. A l'inverse, un défaut de mort cellulaire est à l'origine de désordres proliératifs rencontrés

[1] Lodish, Berk, Matsudaira et al., *Biologie moléculaire de la cellule*, 3ème édition, Editions De Boeck, Bruxelles, **2005**, 924-929.
[2] www.rndsystems.com/mini_review_detail_objectname_MR00_ApoptosisI.aspx.
[3] Ségal-Bendirjian E., Dudognon C., Mathieu J., Hillion J., Besançon F., *Bull. Cancer*, **2005**, *92*(1), 23-35.

dans les cas de cancers et de maladies auto-immunes. L'efficacité des traitements repose donc sur une bonne compréhension des mécanismes qui régissent la mort cellulaire.

On distingue trois processus majeurs selon lesquels les cellules meurent : la nécrose, l'apoptose et l'autophagie, mettant en jeu des signaux déclencheurs et des mécanismes différents. De plus en plus d'études tendent cependant à montrer que ces programmes de mort cellulaire peuvent coexister.

I.1 La nécrose

La nécrose est l'arrêt anormal de fonctionnement d'une cellule suite à une lésion tissulaire résultant de certaines pathologies ou d'un déficit métabolique. C'est une mort cellulaire dite « désordonnée » au cours de laquelle se produisent des changements morphologiques importants[4]. La cellule et ses organites se gorgent d'eau et gonflent, entraînant la lyse de la membrane plasmique et une libération du contenu cytoplasmique dans le milieu environnant. Les cellules du système immunitaire sont attirées vers cette zone et libèrent des cytokines (TNFα : Tumour Necrosis Factor, interleukines) qui génèrent une réponse inflammatoire caractéristique.

Le noyau de la cellule subit également des modifications particulières. La chromatine nucléaire est progressivement dégradée et l'ADN est fractionné par des endonucléases produisant des fragments caractéristiques.

I.2 L'apoptose

Contrairement à la nécrose, l'apoptose ou mort programmée est un phénomène « ordonné » obéissant à une séquence bien définie de changements morphologiques[1] (**Figure 2**) :

- les cellules qui entrent en apoptose s'isolent des cellules environnantes,
- le noyau et le cytoplasme se condensent induisant ainsi un net rétrécissement du corps cellulaire,

[4] Ricci J-E., www.123bio.net/revues/jericci/iapoptose.html.
[1] Lodish, Berk, Matsudaira *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule*, 3ème édition, Editions De Boeck, Bruxelles, **2005**, 924-929.

- le potentiel membranaire de la mitochondrie diminue et les pores de transition de perméabilité s'ouvrent, permettant la libération de cytochrome c dans le cytoplasme,
- la chromatine est clivée, le noyau et le cytoplasme se fragmentent, et la membrane plasmique bourgeonne, formant des corps apoptotiques contenant une partie du cytoplasme,
- les corps apoptotiques sont phagocytés.

Ces différents changements entraînent une modification du contenu phospholipidique de la membrane plasmique. La phosphatidylsérine initialement dirigée vers le cytoplasme s'oriente du côté extracellulaire, ce qui permet aux phagocytes de reconnaître la cellule apoptotique.

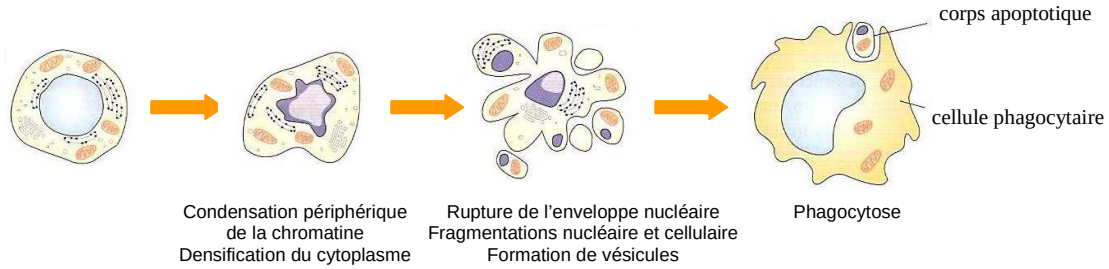


Figure 2 : Changements morphologiques au cours de l'apoptose (d'après Lodish *et al.*[1])

La membrane plasmique n'étant pas altérée lors de la formation des corps apoptotiques, le contenu cellulaire n'est pas relargué, évitant ainsi tout effet nocif sur les tissus environnants. L'apoptose se distingue donc de la nécrose par une absence d'inflammation.

I.3 L'autophagie

L'autophagie est une voie majeure du catabolisme lysosomique permettant normalement à la cellule d'éliminer certains composants inutiles ou dangereux pour l'organisme[5]. Elle agit en réponse à des signaux d'urgence tels qu'une infection bactérienne ou une carence en nutriments et entraîne l'élimination des bactéries invasives ou la dégradation de constituants du cytoplasme pour faire des réserves en amino-acides. De la même manière que l'apoptose, l'autophagie est ordonnée et génétiquement contrôlée. Sur le plan cellulaire, l'autophagie se déroule en trois étapes essentielles :

- formation d'une vésicule initiale appelée autophagosome contenant des fragments de cytoplasme et des organelles,

[1] Lodish, Berk, Matsudaira *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule*, 3ème édition, Editions De Boeck, Bruxelles, **2005**, 924-929.
[5] Komatsu M., Ueno T., Waguri S., Uchiyama Y., Kominami E., Tanaka K., *Cell Death Diff.*, **2007**, *14*, 887-894.

- fusion de l'autophagosome avec les lysosomes pour former un autolysosome,
- dégradation du contenu par les hydrolases du lysosome.

De manière générale, l'autophagie est un processus permettant la survie de la cellule. Cependant, elle peut devenir dans certaines circonstances un mécanisme de mort cellulaire dépendant ou non de l'apoptose. L'augmentation de l'expression de certains gènes, notamment ceux impliqués dans la formation de l'apoptosome (gènes *atg*), entraîne une perte de contrôle de l'autophagie induisant la mort cellulaire. Dans le cas où l'apoptose est inhibée, un processus autophagique menant à la mort de la cellule peut être mis en place.

Après cette description succincte des trois processus majeurs de mort cellulaire, nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'apoptose, car son dérèglement est une des causes principales de la prolifération anarchique des cellules tumorales et de l'apparition de résistances aux traitements par des agents anticancéreux.

II- L'APOPTOSE OU MORT CELLULAIRE PROGRAMMEE

II.1 Mise en évidence du contrôle génétique de l'apoptose chez C. elegans

Les études génétiques effectuées chez le nématode *Cænorhabditis elegans* ont permis de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apoptose[6,7]. Le lignage complet des cellules somatiques de l'œuf fécondé jusqu'au ver mature a pu être établi et il a été montré que sur les 1090 cellules somatiques générées, 131 sont programmées pour mourir durant le développement. Des expériences de mutagenèse dirigée ont fait ressortir 11 gènes impliqués dans la régulation de l'apoptose, dont 3 principaux régulateurs : les gènes *ced-3*, *ced-4* et *ced-9* (*ced* : *Cænorhabditis elegans death*).

Différentes mutations ont permis d'établir le rôle de ces gènes :

- lorsque *ced-3* ou *ced-4* est inactivé, les 131 cellules condamnées survivent, ce qui montre que ces gènes sont indispensables à la mort cellulaire.

- lorsque *ced-9* est muté, toutes les cellules meurent au cours du développement embryonnaire. Ce gène code donc pour un inhibiteur de l'apoptose.

[6] Vaux D.L., Korsmeyer S.J., *Cell*, **1999**, *96*, 245-254.
[7] Danial N.N., Korsmeyer S.J., *Cell*, **2004**, *116*, 205-219.

- chez les doubles mutants *ced-9*/*ced-3*, la mort cellulaire ne se produit pas, donc *ced-9* agit en amont de *ced-3* pour bloquer la voie apoptotique.

Le clonage de ces gènes a permis d'établir un lien entre les protéines codées par les gènes de *C. elegans* et celles rencontrées chez l'homme :

- la protéase CED-3 présente une homologie avec l'enzyme ICE humaine (Interleukin-1β Converting Enzyme) qui induit la mort cellulaire.

- la protéine CED-4 est similaire à la protéine humaine Apaf-1 (Apoptosis protease-activating factor). Elle active la protéase effectrice CED-3 en générant l'auto-clivage de son précurseur.

- CED-9 est une protéine anti-apoptotique homologue à la protéine Bcl-2 préalablement identifiée chez l'Homme.

Les chercheurs à l'origine de ces travaux : Sydney Brenner, John Sulston et Robert Horvitz ont reçu le Prix Nobel de médecine en 2002 pour leur contribution majeure dans la compréhension du contrôle génétique de l'apoptose.

La voie apoptotique fait donc intervenir trois types de protéines (**Figure 3**). Des régulateurs (CED-9, Bcl-2) induisent ou inhibent l'apoptose en réponse à divers signaux. Des protéases effectrices appelées caspases (CED-3, ICE) dégradent les substrats cellulaires et entraînent la mort de la cellule une fois activées. Des adaptateurs interagissent enfin avec les régulateurs et les effecteurs et ont un rôle activateur des protéases.

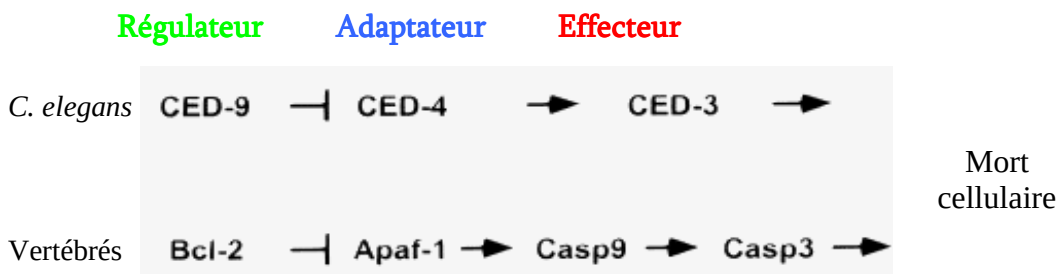


Figure 3 : Comparaison entre les mécanismes apoptotiques chez le nématode et les vertébrés (d'après Vaux *et al.*[6])

[6] Vaux D.L., Korsmeyer S.J., *Cell*, **1999**, *96*, 245-254.

II.2 Mécanisme d'activation des caspases

II.2.a. Structure

La plupart des modifications morphologiques caractéristiques de l'apoptose sont induites par les protéines de la famille des caspases (cysteine-dependant aspartate-specific proteases)[3,8]. Ce sont des peptidases qui utilisent un résidu cystéine de leur site catalytique comme nucléophile (au sein d'une séquence QA**C**XG) et clivent spécifiquement les protéines au niveau de sites proches d'un résidu acide aspartique.

A l'état latent, les caspases se présentent sous la forme de précurseurs appelés procaspases ou zymogènes, ce qui permet d'éviter un éventuel dérèglement de leur activité qui pourrait être létal pour la cellule. Les procaspases sont constituées d'un prodomaine *N*-terminal de taille variable suivi d'une grande sous–unité contenant le résidu cystéine essentiel à l'activité (17-21 kDa) et d'une petite sous-unité (10-14 kDa) reliées entre elles par un domaine de liaison. Sous l'influence d'un stimulus apoptotique, les procaspases sont converties en protéases actives. Selon la structure et la fonction des caspases concernées, cette étape d'activation peut nécessiter un clivage protéolytique préalable.

II.2.b. Mode d'action

Les 14 caspases présentes chez les mammifères sont classées en deux catégories selon leur implication dans la cascade apoptotique : les caspases initiatrices et les caspases effectrices.

Les caspases initiatrices (2, 8, 9 et 10) sont les premières à être activées lors du processus apoptotique. Elles sont caractérisées par la présence d'un long prodomaine et leur activation ne nécessite généralement pas de clivage protéolytique. Les zymogènes des caspases initiatrices sont présents sous la forme de monomères inactifs et leur oligomérisation, après interaction avec une protéine adaptatrice au niveau de leur prodomaine, suffit à leur conférer leurs propriétés. Un clivage protéolytique peut cependant intervenir ultérieurement pour augmenter l'activité enzymatique.

---

[3] Ségal-Bendirjian E., Dudognon C., Mathieu J., Hillion J., Besançon F., *Bull. Cancer*, **2005**, *92*(1), 23-35.
[8] Boatright K.M., Salvesen G.S., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **2003**, *15*, 725-731.

Les caspases effectrices (3, 6 et 7) ont un court prodomaine et sont activées par les caspases initiatrices (et d'autres protéases occasionnellement) par clivage protéolytique au niveau de deux résidus aspartates. Les deux sous-unités ainsi libérées hétérodimérisent puis forment des tétramères actifs (**Figure 4**).

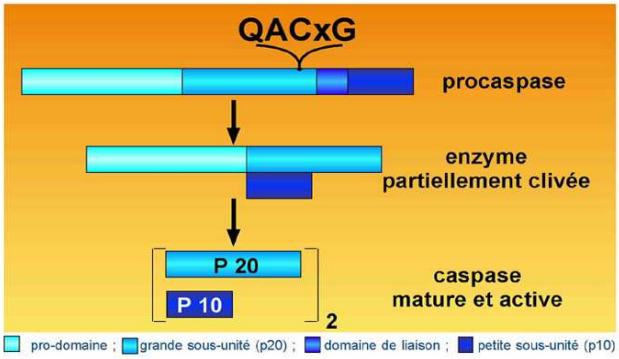


Figure 4 : Structure et activation des caspases (d'après Ricci[4])

Les caspases activées clivent alors les substrats cellulaires conduisant à la destruction de la cellule (composants structuraux de la membrane nucléaire et du cytosquelette), inactivent certaines enzymes essentielles à la préservation de l'intégrité de l'ADN et permettent l'exposition des phosphatidylsérines à l'extérieur de la membrane plasmique.

Selon le type cellulaire et le stimulus déclencheur de l'apoptose, deux voies convergentes aboutissent à l'activation des caspases : la voie des récepteurs à « domaine de mort » ou voie extrinsèque et la voie mitochondriale ou intrinsèque, déclenchée par de multiples stress et responsable du relargage des protéines mitochondriales dans le cytoplasme.

II.2.b.i) Voie extrinsèque

Cette voie apoptotique est responsable notamment de l'élimination des cellules indésirables lors du développement. Elle fait intervenir les membres de la famille du récepteur du TNF (Tumor Necrosis Factor), qui sont des protéines transmembranaires dont la partie intracellulaire est appelée « domaine de mort »[3,8]. Le récepteur le plus étudié dans la voie extrinsèque est la protéine Fas (CD95/Apo-1). La fixation du ligand spécifique entraîne la trimérisation du récepteur. Cette activation mobilise une protéine adaptatrice du cytosol, la

[4] Ricci J-E., www.123bio.net/revues/jericci/iapoptose.html.
[3] Ségal-Bendirjian E., Dudognon C., Mathieu J., Hillion J., Besançon F., *Bull. Cancer*, **2005**, *92*(1), 23-35.
[8] Boatright K.M., Salvesen G.S., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **2003**, *15*, 725-731.

protéine FADD (Fas-Associated Protein with Death Domain) qui vient former un complexe appelé DISC (Death-Inducing Signaling Complex). Ce complexe est responsable de l'activation de la caspase-8 initiatrice par interaction entre les domaines effecteurs de mort (DED) du prodomaine de la caspase-8 et de FADD. Chez l'Homme, la caspase-10 intervient également comme protéine initiatrice dans la voie extrinsèque. Une succession de signaux aboutit alors à l'activation des caspases effectrices (**Figure 5**).

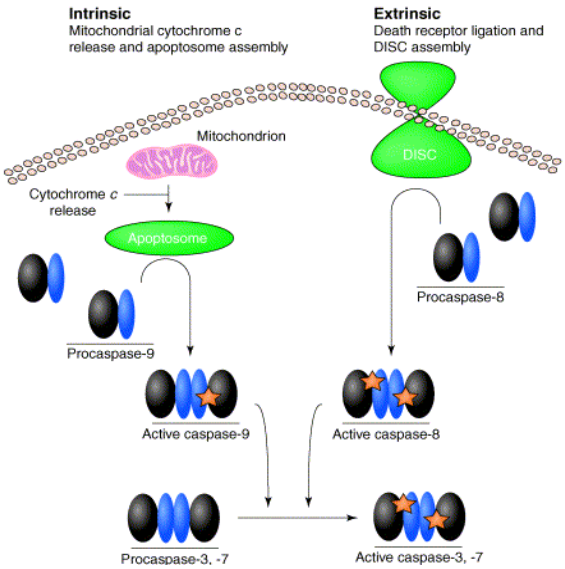


Figure 5 : Déclenchement de la cascade des caspases lors des deux voies de l'apoptose (d'après Boatright *et al.*[8])

De la même manière, les récepteurs DR4 et DR5 du TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) font intervenir la protéine FADD et déclenchent l'apoptose lorsqu'ils sont activés. Dans le cas du récepteur du TNF, TNFR1, deux cas se présentent : si le complexe formé fait intervenir la protéine FADD, la mort cellulaire est provoquée, et si une autre protéine adaptatrice, la protéine TRADD (TNF-Receptor-Associated Death Domain) est mobilisée, ce nouveau complexe peut activer la survie cellulaire par l'intermédiaire de protéines kinases (**Figure 6**).

[8] Boatright K.M., Salvesen G.S., *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **2003**, *15*, 725-731.

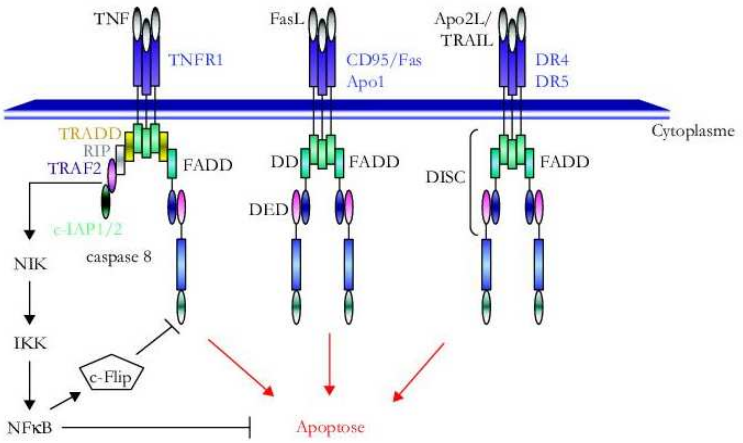


Figure 6 : Voies de signalisation par les récepteurs à "domaines de mort" (d'après Ségal-Bendiridjian *et al.*[3])

II.2.b.ii) Voie intrinsèque

La voie intrinsèque permet d'éliminer les cellules endommagées par des rayonnements ionisants ou en réponse à des traitements anticancéreux. Suite à un signal déclencheur de mort (carence en cytokines, dommages à l'ADN, agents anticancéreux), la membrane de la mitochondrie se perméabilise, induisant la libération du cytochrome c qui se fixe sur le domaine WD40 de la protéine Apaf-1 (Apoptosis protease-activating factor-1). En présence d'ATP, la protéine Apaf-1 subit un changement de conformation, ce qui induit une oligomérisation du complexe sous forme d'heptamère. La caspase-9 se lie au complexe au niveau de son domaine *N*-terminal CARD (Caspase-Activation Recruitment Domain) pour former l'apoptosome. La caspase-9 provoque alors le clivage des caspases effectrices 3 et 7 (**Figure 7**).

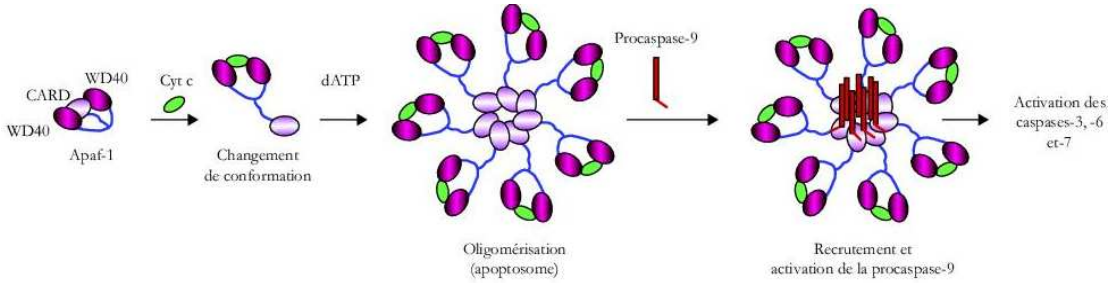


Figure 7 : Formation de l'apoptosome (d'après Ségal-Bendiridjian *et al.*[3])

[3] Ségal-Bendirjian E., Dudognon C., Mathieu J., Hillion J., Besançon F., *Bull. Cancer*, **2005**, *92*(1), 23-35.

La voie intrinsèque de l'apoptose fait l'objet d'un contrôle génétique rigoureux au niveau de la mitochondrie. Il a été montré que les protéines de la famille des Bcl-2 jouent un rôle régulateur clé dans la survie ou le déclenchement de la mort cellulaire.

III- REGULATION DE L'APOPTOSE PAR LES PROTEINES Bcl-2

III.1 Présentation de la famille des protéines Bcl-2

III.1.a. Classification

Le membre fondateur de cette famille est la protéine Bcl-2 (B-cell lymphoma). Elle a été identifiée pour la première fois comme produit d'un proto-oncogène situé à la jonction de la translocation chromosomique t(14;18) dans les lymphomes folliculaires à cellules B. La surexpression de Bcl-2 résultant de cette translocation induit une prolifération anarchique des cellules cancéreuses, ce qui a permis de mettre en évidence le rôle anti-apoptotique de cette protéine.

La famille des Bcl-2 comporte plus d'une vingtaine de protéines réparties selon leur fonction : les protéines pro-apoptotiques provoquent la mort cellulaire et les protéines anti-apoptotiques la bloquent. D'un point de vue structural, leur homologie de séquence est assez faible et se résume à la présence d'un à quatre domaines appelés BH (Bcl-2 Homology) leur permettant d'interagir pour former des homo- ou hétérodimères. On distingue ainsi trois types de protéines[9,10,11] (**Figure 8**) :

- les protéines anti-apoptotiques : Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1, A1 (Bfl-1), Bcl-B et Boo possèdent des homologies de séquences dans les domaines BH1-4. Cependant, certaines protéines n'ont pas de domaine BH4 apparent.
- les protéines pro-apoptotiques multidomaines : Bax, Bak et Bok (Mtd) possèdent les domaines BH1-3, mais pas BH4.
- les protéines pro-apoptotiques dites « BH3 only » : Bid, Bad, Bim, Bik, Bmf, Puma, Noxa, Hrk, Bnip3, Bcl-x_S ne présentent des homologies de séquence qu'au niveau de leur domaine BH3.

[9] Antonsson B., Martinou J-C., *Exp. Cell Res.*, **2000**, *256*, 50-57.
[10] Frenzel A., Grespi F., Chmelewskij W., Villunger A., *Apoptosis*, **2009**, *14*, 584-596.
[11] Tsujimoto Y., Shimizu S., *FEBS Lett.*, **2000**, *466*, 6-10.

Certaines protéines possèdent également un domaine *C*-terminal hydrophobe permettant leur insertion dans les membranes.

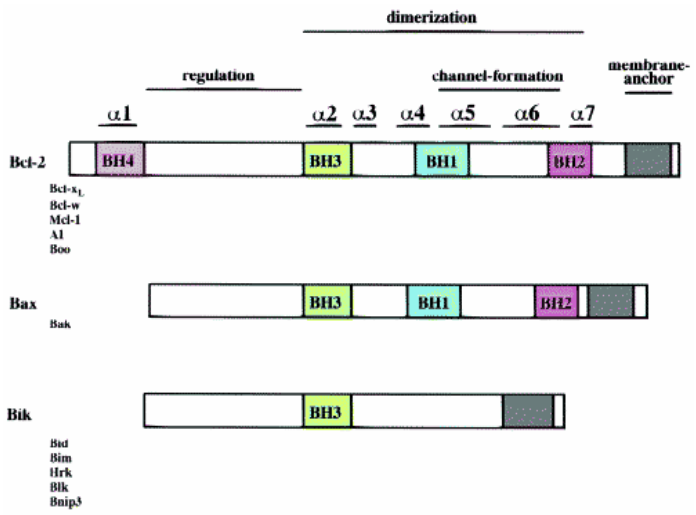


Figure 8 : Représentation schématique des protéines de la famille Bcl-2 (d'après Tsujimoto *et al.*[11])

Les protéines pro- et anti-apoptotiques ont la particularité de pouvoir se complexer et ainsi former des hétérodimères. Cette complexation résulte de l'insertion du domaine BH3 d'une protéine pro-apoptotique dans la poche hydrophobe formée par les domaines BH1, 2 et 3 d'une protéine anti-apoptotique. Le domaine BH4 des protéines anti-apoptotiques est nécessaire à leur activité, mais sa fonction n'est pas encore bien comprise.

Les différentes associations déterminent le devenir de la cellule. Ainsi, les protéines anti-apoptotiques maintiennent la cellule en vie en séquestrant les protéines multidomaines Bax et Bak responsables de la perméabilisation de la membrane mitochondriale. Lorsque l'apoptose est déclenchée, les protéines « BH3 only » reçoivent et transmettent les signaux de stress. Elles permettent alors la libération et l'activation de Bax et Bak en neutralisant les protéines anti-apoptotiques (voir paragraphe III.2). La proportion de protéines anti-apoptotiques par rapport aux protéines pro-apoptotiques comme Bcl-2/Bax détermine donc la susceptibilité de la cellule à subir l'apoptose.

[11] Tsujimoto Y., Shimizu S., *FEBS Lett.*, **2000**, *466*, 6-10.

III.1.b. Structure tridimensionnelle

La première structure identifiée par cristallographie aux rayons X est celle de Bcl-x_L[12]. Cette protéine est constituée de huit hélices α connectées par des boucles de longueur variable. Deux hélices centrales principalement hydrophobes (α5 et α6) sont entourées par des hélices amphipathiques (**Figures 8 et 9**). La région entre α1 et α2 constitue une longue boucle peu structurée contenant des sites de phosphorylation et semble avoir un rôle régulateur.

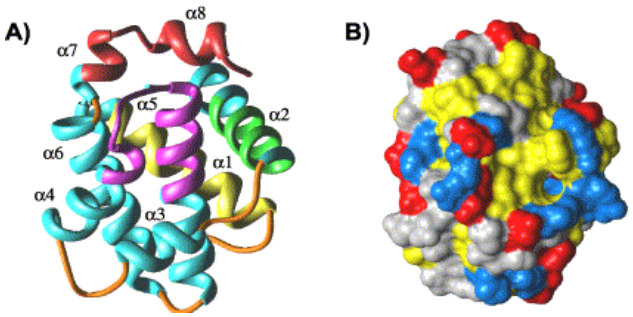


Figure 9 : Représentation de Bcl-x_L (d'après Petros *et al.*[12])
A. en ruban (domaine BH1 : magenta, BH2 : rouge, BH3 : vert, BH4 : jaune).
B. en surface où le sillon hydrophobe apparaît en jaune.

La structure de cinq autres protéines de cette famille a été caractérisée : Bcl-2, Bcl-w, Bax, Bid ainsi qu'une protéine virale homologue de Bcl-2, la protéine KSHV-Bcl-2 (Kaposi Sarcoma-associated HerpesVirus). Malgré la diversité de séquences et de fonctions, les hélices hydrophobes centrales et les hélices amphipathiques sont conservées.

III.1.c. Localisation

Dans une cellule viable, les protéines de la famille Bcl-2 peuvent être cytosoliques ou transmembranaires. Le domaine *C*-terminal hydrophobe semble être requis ou au moins faciliter l'association des protéines aux membranes, mais il existe quelques exceptions. La protéine Bcl-2 est exclusivement associée aux membranes de la mitochondrie, du réticulum endoplasmique ou de l'enveloppe nucléaire, alors que Bax et Bcl-x_L, qui contiennent également ce domaine, se retrouvent initialement dans le cytosol.

Il a été montré que la localisation des protéines change durant l'apoptose. La protéine Bax inactive est présente dans le cytosol sous la forme d'un monomère alors que Bak est associé à la membrane mitochondriale externe. Le déclenchement de l'apoptose induit un

[12] Petros A.M., Olejniczak E.T., Fesik S.W, *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, *1644*, 83-94.

changement de conformation de ces protéines, la migration des protéines du cytosol vers la mitochondrie et l'oligomérisation de Bax et Bak. La membrane externe de la mitochondrie est perméabilisée et les protéines contenues dans l'espace intermembranaire sont libérées.

En réponse aux signaux apoptotiques, les protéines « BH3 only » initialement présentes dans le cytoplasme subissent également des modifications conformationnelles qui exposent leur domaine BH3 et le rendent disponible pour interagir avec les protéines anti-apoptotiques. Par exemple, dans les cellules saines, la protéine Bad cytosolique est phosphorylée et associée à une protéine 14-3-3. En réponse à un stress apoptotique, Bad est déphosphorylée par des phosphatases et libérée de la protéine régulatrice. La protéine pro-apoptotique est alors relocalisée vers la mitochondrie où elle dimérise avec les protéines anti-apoptotiques. De la même manière, Bid est clivée par la caspase-8 lors de la voie extrinsèque de l'apoptose et la protéine tronquée résultante tBid se lie à la membrane mitochondriale. La mitochondrie est donc le point de convergence des signaux apoptotiques.

III.2 Activation des protéines pro-apoptotiques par les protéines « BH3 only »

Une fois localisées au niveau de la mitochondrie, les protéines « BH3 only » s'associent aux protéines anti-apoptotiques *via* leur domaine BH3. Deux modèles d'activation ont été proposés : les modèles d'activation directe et indirecte[10,13,14].

III.2.a. Modèle d'activation directe

Ce modèle fait intervenir deux types de protéines pro-apoptotiques à domaine BH3. Les « activateurs directs » (Bim, tBid et probablement Puma) sont capables de se lier à la fois aux protéines anti-apoptotiques et aux protéines multidomaines Bax et Bak alors que les « sensibilisateurs » comme Bad ne se lient qu'aux protéines anti-apoptotiques. Dans la cellule viable, les activateurs sont séquestrés par les protéines anti-apoptotiques ce qui empêche l'activation de Bak et Bax. Sous l'effet d'un stimulus apoptotique, les sensibilisateurs prennent la place des activateurs en se liant aux protéines anti-apoptotiques. Les activateurs

[10] Frenzel A., Grespi F., Chmelewskij W., Villunger A., *Apoptosis*, **2009**, *14*, 584-596.
[13] Adams J.M., Cory S., *Curr. Opin. Immunol*, **2007**, *19*, 488-496
[14] Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A., *Leuk. Res.*, **2007**, *31*, 277-286.

ainsi libérés peuvent alors se complexer avec Bax ou Bak et déclencher leur action pro-apoptotique (**Figure 10**).

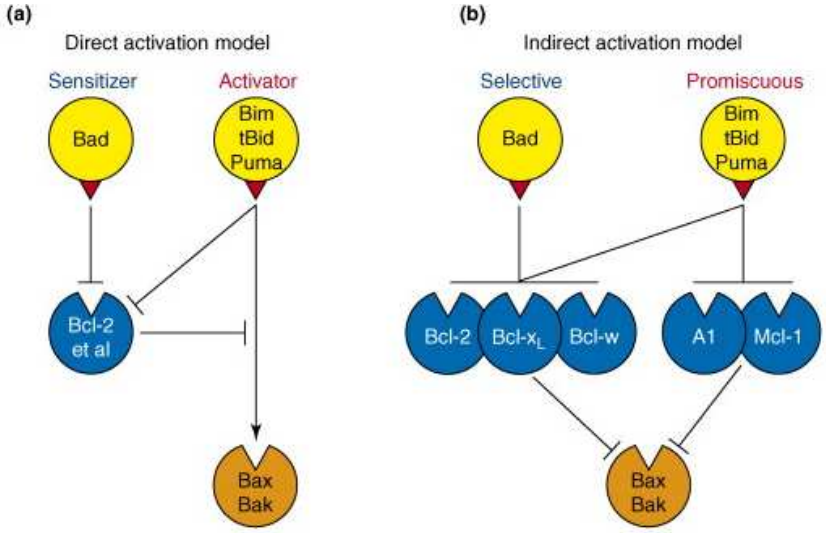


Figure 10 : Modèles d'activation des protéines Bax et Bad par les protéines à domaine BH3 (d'après Adams *et al.*[13])

III.2.b. Modèle d'activation indirecte ou modèle de déplacement

Ce modèle est basé sur la différence d'affinité des protéines à domaine BH3 pour les protéines anti-apoptotiques. Par exemple, Bim, tBid et Puma se lient à toutes les protéines anti-apoptotiques, alors que Noxa ou Bad sont spécifiques de certaines protéines anti-apoptotiques (**Figure 11**).

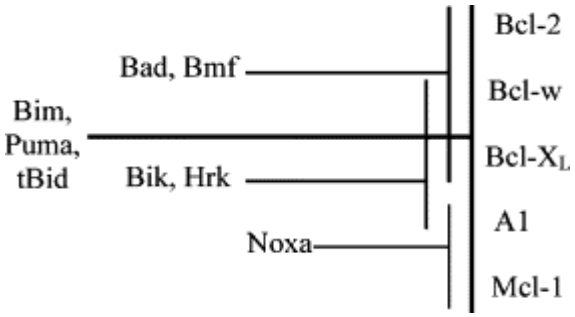


Figure 11 : Coopération entre les protéines "BH3 only" pour complexer leurs partenaires anti-apoptotiques (d'après Skommer *et al.*[14])

Les protéines « BH3 only » se lient donc spécifiquement aux protéines anti-apoptotiques, pour empêcher la séquestration des protéines Bak et Bax. Ainsi, une cellule

[13] Adams J.M., Cory S., *Curr. Opin. Immunol*, **2007**, *19*, 488-496
[14] Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A., *Leuk. Res.*, **2007**, *31*, 277-286.

entre en apoptose lorsque toutes les protéines anti-apoptotiques qu'elle contient sont neutralisées. Si sa survie dépend des protéines Bcl-2 et Mcl-1, elle pourra être détruite sous l'action de Bim seule ou d'une combinaison de Bmf et Noxa.

Les études génétiques menées sur la souris favorisent plutôt le modèle d'activation indirecte. Les cellules des souris ne possédant pas Bim/Bid ou Bim/Puma restent sensibles aux signaux apoptotiques. Dans le cas du modèle d'activation directe, l'absence de ces activateurs aurait bloqué l'apoptose et entraîné un développement anormal, comme dans le cas de souris non porteuses de Bak et Bax. De plus, des homologues viraux de Bcl-2 résistants à l'interaction avec les protéines « BH3 only » ont la capacité de séquestrer Bak et Bax.

III.3 Effet des protéines Bcl-2 sur la mitochondrie

Une fois activées, les protéines Bak et Bax s'oligomérisent et entraînent une perméabilisation de la membrane mitochondriale. La libération des facteurs apoptotiques qui en résulte peut s'expliquer par deux mécanismes. Le premier implique l'ouverture d'un canal mitochondrial appelé pore de transition de perméabilité (PTP) et le deuxième met en jeu un canal spécifique formé par les oligomères de Bak ou Bax.

III.3.a. Libération des facteurs pro-apoptotiques par le PTP

Le pore de transition de perméabilité est une oligoprotéine constituée, sur la membrane externe, de porine (encore appelée canal anionique voltage-dépendant, VDAC), d'un translocateur à adénine nucléotide (ANT) sur la membrane interne et d'une protéine matricielle, la cyclophiline D[11,14]. Il a été montré que le dimère de Bax et/ou Bak interagit avec le VDAC permettant ainsi l'ouverture du canal. L'ouverture du PTP provoque une perte de potentiel membranaire induisant un flux osmotique d'eau et de solutés dans la mitochondrie. Après gonflement, la membrane externe de la mitochondrie se rompt et les protéines comme le cytochrome c sont libérées passivement.

[11] Tsujimoto Y., Shimizu S., *FEBS Lett.*, **2000**, *466*, 6-10.
[14] Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A., *Leuk. Res.*, **2007**, *31*, 277-286.

III.3.b. Formation de canaux par les protéines pro-apoptotiques

L'ouverture d'un autre canal que le pore de transition de perméabilité dans la membrane externe de la mitochondrie peut permettre la libération du cytochrome c. L'étude structurale des protéines de la famille Bcl-2 a permis d'établir une similarité entre les protéines Bcl-x_L ou Bid et certaines toxines bactériennes ayant la capacité de former des pores. Des études ont montré que les protéines Bax, Bcl-2, Bcl-x_L et tBid sont capables de former des pores dans des membranes lipidiques artificielles[9]. Ces canaux sont sensibles au pH et présentent une faible sélectivité ionique. Les canaux de Bcl-2 et Bcl-x_L sont plutôt cations-sélectifs alors que Bax est anion-sélectif à pH physiologique. Le cytochrome c peut être directement libéré par le canal formé par Bax ou résulter d'un mécanisme indirect consécutif à la formation de ce canal. Cependant, la capacité des protéines Bcl-2 à former des pores reste controversée car cette propriété n'a été observée que lorsqu'elles sont associées ou pré-insérées dans des membranes artificielles et à pH faible[14].

Les protéines de la famille Bcl-2 jouent donc un rôle crucial dans le contrôle de l'apoptose, et la balance entre les membres pro- et anti-apoptotiques, régie par les interactions protéine-protéine, détermine le devenir de la cellule. Un taux trop élevé de protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2 ou Bcl-x_L devient ainsi défavorable à l'exécution de la mort cellulaire et induit une prolifération anarchique. Il n'est donc pas surprenant que le dérèglement de l'expression des protéines anti-apoptotiques survienne dans de nombreux types de cancers humains. Par exemple, Bcl-2 est surexprimée dans 80% des lymphomes à cellules B, 30 à 60% des cancers de la prostate et 90% des adénocarcinomes colorectaux et Bcl-x_L est surtout surexprimée dans les cancers du sein et du poumon[15]. Cet excès de protéines anti-apoptotiques entraîne également l'apparition de résistances à la chimiothérapie ou aux rayonnements en empêchant le déclenchement de la mort cellulaire provoqué par ces traitements.

Il est donc indispensable de développer des molécules qui ciblent et neutralisent spécifiquement les protéines anti-apoptotiques. De plus, il semble plus pertinent d'agir sur ces protéines plutôt que sur les voies apoptotiques en amont de la mitochondrie qui sont souvent

[9] Antonsson B., Martinou J-C., *Exp. Cell Res.*, **2000**, *256*, 50-57.
[14] Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A., *Leuk. Res.*, **2007**, *31*, 277-286.
[15] Rutledge S.E., Chin J.W., Schepartz A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, *6*, 479-485.

altérées par les facteurs oncogéniques. L'utilisation de tels inhibiteurs en combinaison avec un traitement traditionnel par chimio- ou radiothérapie représente une stratégie thérapeutique encourageante.

IV- INHIBITION DES PROTEINES ANTI-APOPTOTIQUES

Plusieurs stratégies ont été envisagées pour rétablir l'apoptose des cellules tumorales en ciblant les protéines Bcl-2. Tout d'abord, il est possible de réduire l'expression des protéines anti-apoptotiques pour rétablir un taux acceptable dans la cellule en utilisant la thérapie antisens. L'autre stratégie consiste à inhiber les protéines anti-apoptotiques par des molécules capables de s'insérer dans le site de liaison du domaine BH3 et d'empêcher leur hétérodimérisation avec les protéines pro-apoptotiques.

IV.1 Thérapie antisens

Cette technique consiste à préparer un oligonucléotide dit antisens, dont la séquence est complémentaire de celle d'un ARN messager choisi. L'hétéroduplexe ARNm/ADN ainsi formé est dégradé par la ribonucléase H et l'ARNm ne peut pas être traduit en protéine[16]. L'agent le plus efficace actuellement en phase clinique est le Genasense® (Oblimersen sodium, G3139) développé par Genta Incorporation et Aventis[17]. Cet oligonucléotide phosphorothioate synthétique de 18 unités se lie aux six premiers codons de l'ARNm de Bcl-2 et peut réduire son taux d'expression jusqu'à 97% dans les cellules du cancer du sein. Son activité a été évaluée sur de nombreuses tumeurs (cancer du poumon à petites cellules, cancer de la prostate, leucémie myéloïde, lymphome non-Hodgkin) et des essais cliniques avancés sont en cours sur des tumeurs réfractaires (leucémie lymphocytaire chronique (CLL), myélome multiple, mélanome)[18]. Une étude randomisée de phase III de ce composé injecté avec de la dacarbazine (agent alkylant) montre notamment que cette association est efficace (augmentation significative du taux de survie) chez des patients atteints de mélanome avancé. La combinaison oblimersen/fludarabine (antimétabolite)/cyclophosphamide (agent alkylant) a également donné des résultats encourageants dans des cas de CLL résistante ou récidivante.

[16] Shangary S., Johnson D.E., *Leukemia*, **2003**, *17*, 1470-1481.
[17] Fischer U., Schulze-Osthoff K., *Cell Death Diff.*, **2005**, 1-20.
[18] Labi V., Grespi F., Baumgartner F., Villunger A., *Cell Death Diff.*, **2008**, *15*, 977-987.

Néanmoins, pour optimiser l'efficacité d'une thérapie antisens, il est nécessaire de réduire l'expression de Bcl-2 et Bcl-x_L simultanément, car beaucoup de tumeurs surexpriment ces deux protéines. Pour cela, il faut envisager l'administration de deux antisens différents ou d'un oligonucléotide dirigé contre une séquence hautement homologue de Bcl-2 et Bcl-x_L. Une stratégie alternative plus directe consiste à administrer des inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques qui permettent de restaurer l'apoptose des tumeurs en libérant les protéines pro-apoptotiques séquestrées. La découverte de tels composés a été rendue possible grâce à la compréhension des interactions entre les protéines pro- et anti-apoptotiques.

IV.2 Mise en évidence du complexe Bcl-x_L/Bak

La première structure tridimensionnelle d'un hétérodimère de protéines pro- et anti-apoptotiques a été révélée par RMN en 1997. Il s'agit du complexe entre Bcl-x_L et un court peptide issu de Bak. En effet, bien qu'une surface étendue contenant les domaines BH1 et BH2 des protéines anti-apoptotiques soit indispensable à l'hétérodimérisation, seule une petite portion des protéines pro-apoptotiques contenant le domaine BH3 est nécessaire à leur complexation[14,15]. Il a été montré qu'un peptide de 16 résidus incluant le domaine BH3 de Bak (Bak_{72-87}) pouvait se lier à Bcl-x_L avec une affinité (K_d) de 340 nM et induire l'apoptose des cellules HeLa (cancer du col de l'utérus). L'étude structurale révèle que le peptide initialement non structuré s'insère dans la poche hydrophobe décrite par les domaines BH1-3 de Bcl-x_L et forme une hélice α amphipathique (**Figure 12**).

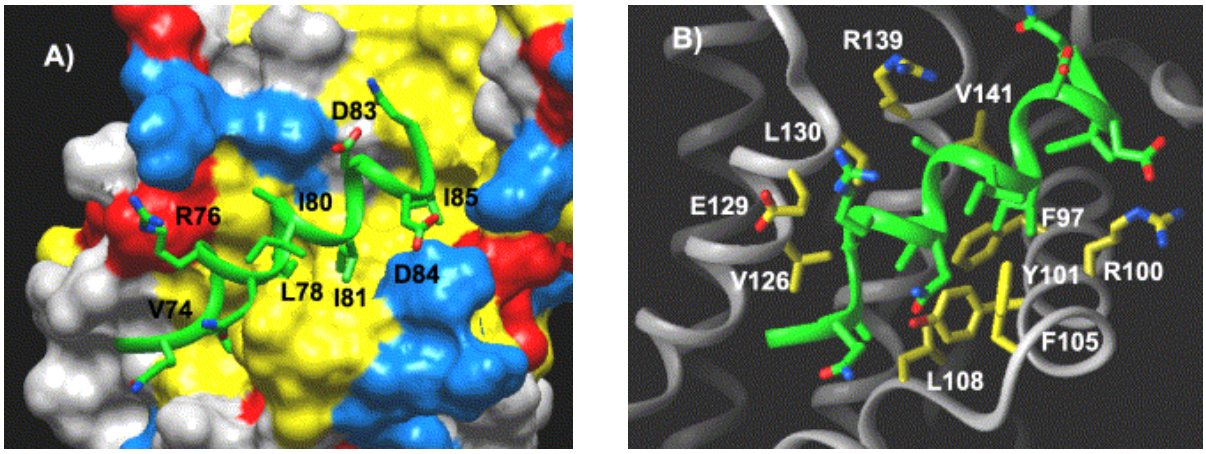


Figure 12 : Représentation du complexe Bcl-x_L/peptide Bak (d'après Petros *et al.*[12])
A. Les résidus hydrophobes clés du peptide sont numérotés conformément à la protéine Bak.
B. Résidus hydrophobes du sillon de Bcl-x_L.

[14] Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A., *Leuk. Res.*, **2007**, *31*, 277-286.
[15] Rutledge S.E., Chin J.W., Schepartz A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, *6*, 479-485.
[12] Petros A.M., Olejniczak E.T., Fesik S.W, *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, *1644*, 83-94.

Les deux protéines établissent des interactions hydrophobes dont l'importance a été démontrée par l'effet de modifications de certains acides aminés. Par exemple, la mutation de la leucine 78 du peptide Bak en alanine diminue 800 fois son affinité pour la protéine. Les chaînes latérales chargées du peptide contribuent également à la stabilité du complexe.

La compréhension des interactions entre les protéines pro- et anti-apoptotiques a stimulé le développement d'inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques. En effet, la taille des hélices α des domaines BH3 requises est assez faible et souple (14 à 24 acides aminés) pour permettre un design structural de petites molécules BH3-mimétiques[19]. De plus, la surexpression des protéines anti-apoptotiques dans les tumeurs rend les inhibiteurs plus sélectifs des cellules cancéreuses, ce qui peut limiter considérablement leur toxicité envers les tissus sains et permettre la réduction des doses administrées.

Les inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques se classent en trois familles distinctes : les peptides basés sur la séquence du domaine BH3 des protéines pro-apoptotiques, les petites molécules capables de s'insérer dans la poche hydrophobe des protéines anti-apoptotiques et les peptidomimétiques mimes du domaine BH3.

IV.3 Inhibiteurs peptidiques

Les peptides correspondant aux domaines BH3 des protéines pro-apoptotiques sont des candidats intéressants pour l'élaboration d'agents thérapeutiques ciblant les protéines anti-apoptotiques[19,20]. En effet, des études ont révélé que les peptides dérivés des domaines BH3 de Bak (19-mère), Bid (20-mère), Bad (21-mère) et Bax (20-mère) sont capables d'induire l'apoptose de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, y compris celles surexprimant Bcl-2 ou Bcl-x_L. La libération de cytochrome c résultante a mis en évidence l'interaction entre ces peptides et les protéines anti-apoptotiques. La modification de séquence par mutagenèse dirigée et l'optimisation de la longueur du peptide ont permis d'augmenter l'affinité de ces composés pour les protéines anti-apoptotiques (**Tableau 1**)[21].

[19]Zhang L., Ming L., Yu J., *Drug Resist. Updat.*, **2007**, *10*, 207-217.
[20]Shangary S., Oliver C.L., Tillman T.S., Cascio M., Johnson D.E., *Mol. Cancer. Ther.*, **2004**, *3*(11), 1343-1353.
[21] Petros A.M., Nettesheim D.G., Wang Y., Olejniczak E.T., Meadows R.P., Mack J., Swift K., Matayoshi E.D., Zhang H., Thompson C.B., Fesik S.W., *Protein Sci.*, **2000**, *9*, 2528-2534.

Séquence		K_d (nM)
GQVGRQLAIIGDDINR	(Bak 16-mère)	480
QRYGRELRRMSDEFVD	(Bad 16-mère)	50 000
NLWAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK	(Bad 25-mère)	0,6
ALWAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,4
NAWAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,7
NLAAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,3
AAAAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,5
NLWGAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,8
NLWAGQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		2,4
NLWAAQRYGRELRRMSDEFVDAFKK		0,3
NLWAAQRYGRELRRMSDEFVDSAKK		2,1
NLWAAQRYGRELRRMSDEFVDSFAK		1,2
NLWAAQRYGRELRRMSDEFVDSFKK		0,2

Tableau 1 : Affinité des peptides mutés pour Bcl-x_L (d'après Petros *et al.*[21])

Cependant, l'utilisation thérapeutique des peptides BH3 est limitée par leur profil pharmacologique défavorable : faible pénétration cellulaire, mauvaise solubilité et stabilité métabolique *in vivo* limitée. Pour contourner ce problème, plusieurs techniques ont été utilisées. Tout d'abord, l'intégration des peptides dans la cellule peut être facilitée par ajout de domaines de transduction issus de certaines protéines. La séquence la plus utilisée est celle de la protéine antennapedia de *Drosophila* (ANT) comportant 16 acides aminés. Elle permet notamment au peptide ANT-BakBH3 d'entrer rapidement dans les cellules HeLa et de provoquer une réponse apoptotique en 2-3 heures[16]. D'autres motifs peuvent améliorer la pénétration cellulaire comme l'acide décanoïque ou la poly-D-arginine.

Une autre stratégie consiste à contraindre chimiquement le peptide avec un pont hydrocarboné afin qu'il adopte une conformation en hélice α. En effet, lorsque le peptide contenant le domaine BH3 est isolé de la protéine et placé en solution, il perd sa structure secondaire. Il devient alors sensible à la dégradation protéolytique et pénètre très difficilement dans les cellules entières. Walensky *et al.* ont intégré à la chaîne peptidique deux résidus acides aminés α,α-disubstitués non naturels contenant une chaîne oléfinique[22]. Une réaction de métathèse catalysée au ruthénium permet de générer une « agrafe » hydrocarbonée entre les deux résidus stabilisant la conformation en hélice. Plusieurs peptides ont ainsi été préparés

[21] Petros A.M., Nettesheim D.G., Wang Y., Olejniczak E.T., Meadows R.P., Mack J., Swift K., Matayoshi E.D., Zhang H., Thompson C.B., Fesik S.W., *Protein Sci.*, **2000**, *9*, 2528-2534.
[16] Shangary S., Johnson D.E., *Leukemia*, **2003**, *17*, 1470-1481.
[22] Walensky L.D., Kung A.L., Escher I., Malia T.J., Barbuto S., Wright R.D., Wagner G., Verdine G.L., Korsmeyer S.J., *Science*, **2004**, *305*, 1466-1470.

(SAHBs : Stabilized Alpha-Helix of Bcl-2 domains) pour mimer le domaine BH3 de Bid (**Figure 13**).

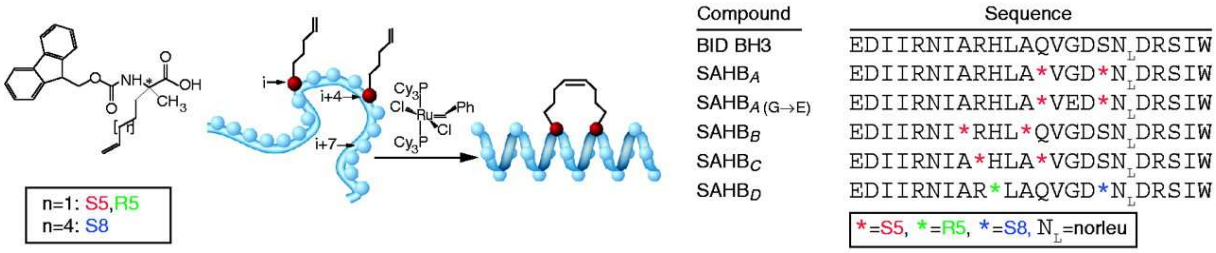


Figure 13 : Stabilisation du peptide BH3 de Bid par une "agrafe" hydrocarbonée (d'après Walensky *et al.*[22])

Les peptides contraints de Bid présentent une hélicité et une pénétration cellulaire accrues. Le plus actif, SAHB$_A$, induit l'apoptose *in vivo* des cellules leucémiques en activant Bax et inhibe leur croissance chez des souris xénogreffées.

Enfin, la conformation des peptides BH3 peut être stabilisée par des acides aminés non naturels. Sadowsky *et al*. ont préparé des oligomères possédant une conformation bien définie appelés foldamères, capables de mimer la structure secondaire des protéines pro-apoptotiques[23]. Les ligands les plus intéressants sont des oligomères chimériques appelés α/β+α-peptides, composés d'un α/β-peptide *N*-terminal et d'un α-peptide *C*-terminal. Des études menées sur les composés les plus actifs (**Figure 14**) ont montré que ces ligands se lient fortement à Bcl-x_L (K_i = 2 nM pour le composé **1** et 5 nM pour **2**). La liaison de ces peptides avec les protéines anti-apoptotiques induit la libération de cytochrome c depuis la mitochondrie.

[22] Walensky L.D., Kung A.L., Escher I., Malia T.J., Batbuto S., Wright R.D., Wagner G., Verdine G.L., Korsmeyer S.J., *Science*, **2004**, *305*, 1466-1470.
[23] Sadowsky J.D., Fairlie W.D., Hadley E.B., Lee H-S., Umezawa N., Nikolovska-Coleska Z., Wang S., Huang D.C.S., Tomita Y., Gellman S.H., *J. Am.Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 139-154.

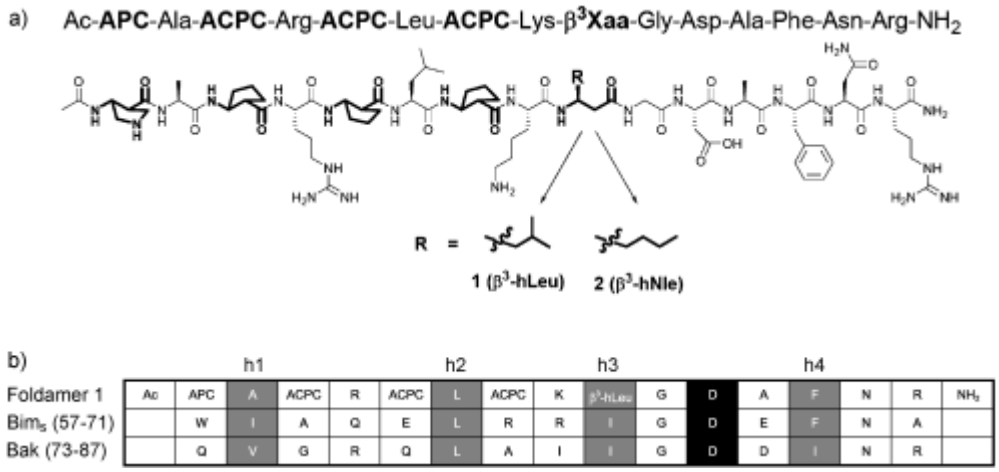


Figure 14 : a) Structure des foldamères 1 et 2 (les β-amino-acides sont en gras).
b) Alignement des séquences des domaines BH3 de Bim et Bak et du foldamère 1
(en gris : conservation des résidus hydrophobes des domaines BH3, en noir : Asp invariant)
(d'après Lee *et al.*[24])

Récemment, le foldamère **1** a été co-cristallisé avec Bcl-x_L et le complexe a été étudié par cristallographie aux rayons X[24]. La structure révèle que **1** adopte une conformation en hélice et s'oriente de la même manière que les domaines BH3 naturels dans la poche hydrophobe de Bcl-x_L (**Figure 15**). L'hélice ainsi formée se caractérise par un enchaînement régulier de liaisons hydrogène entre les résidus C=O(*i*)···HN(*i+4*) sur presque toute la longueur du peptide. Cette structuration, facilitée par les cycles à 5 chaînons contraints des résidus β du foldamère, permet de mimer les ligands naturels des protéines anti-apoptotiques.

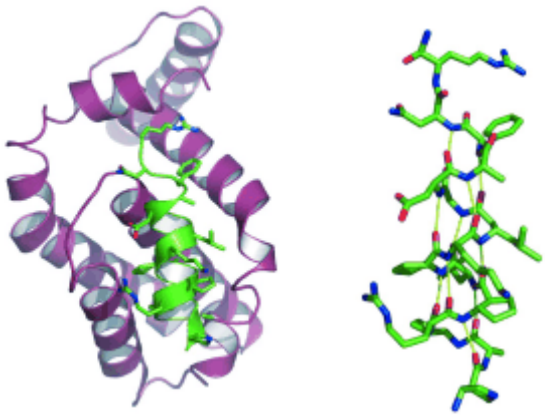


Figure 15 : Structure cristallographique du complexe Bcl-x_L/foldamère 1 et du foldamère seul
(d'après Lee *et al.*[24])

[24] Lee E.F., Sadowsky J.D., Smith B.J., Czabotar P.E., Peterson-Kaufman K.J., Colman P.M., Gellman S.H., Fairlie W.D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4318-4322.

La synthèse de nouveaux peptides contraints qui adoptent une conformation en hélice α a donc permis d'améliorer l'affinité de ces composés pour les protéines anti-apoptotiques ainsi que leur pénétration cellulaire.

IV.4 Petites molécules inhibitrices

Les problèmes liés à l'utilisation thérapeutique des peptides BH3 ont stimulé la découverte et le design de petites molécules organiques capables d'inhiber Bcl-2 ou Bcl-x_L.

IV.4.a. Premiers ihnhibiteurs découverts

IV.4.a.i) HA14-1

La première molécule inhibitrice de Bcl-2 décrite par Wang *et al*. en 2000 est le composé HA14-1 (**Figure 16**)[25,19].

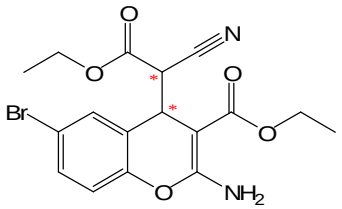


Figure 16 : Structure de HA14-1

Cette molécule a été identifiée par un screening virtuel de 193 833 composés issus de la base de données MDL/ACD 3D. Un modèle de la poche hydrophobe de **Bcl-2** basé sur la structure du complexe Bcl-x_L/Bak peptide a été choisi pour les expériences de docking. Parmi les 35 meilleurs composés sélectionnés sur des critères énergétiques et structuraux, 28 ont pu être obtenus pour une évaluation biologique. Des tests de polarisation de fluorescence en compétition avec le peptide BakBH3 marqué ont montré que HA14-1 se lie à Bcl-2 et déplace le peptide avec une **IC_{50}** de **9 µM**.

Malgré son affinité modérée pour Bcl-2, ce composé restaure l'apoptose de 90% des cellules de la lignée HL-60 (leucémie myéloïde) résistante à l'étoposide (inhibiteur de topoisomérase II) à une concentration de 50 µM (IC_{50} de 17 µM). HA14-1 induit également l'apoptose

[25] Wang J-L., Liu D., Zhang Z-J., Shan S., Han X., Srinivasula S.M., Croce C.M., Alnemri E.S., Huang Z., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*(13), 7124-7129.
[19] Zhang L., Ming L., Yu J., *Drug Resist. Updat.*, **2007**, 207-217.

d'autres types de tumeurs (carcinome pulmonaire H1299, leucémie monoblastique U937, glioblastome), augmente leur réponse apoptotique aux rayonnements et aux agents anticancéreux et empêche les phénomènes de résistance dus à la surexpression de Bcl-2.

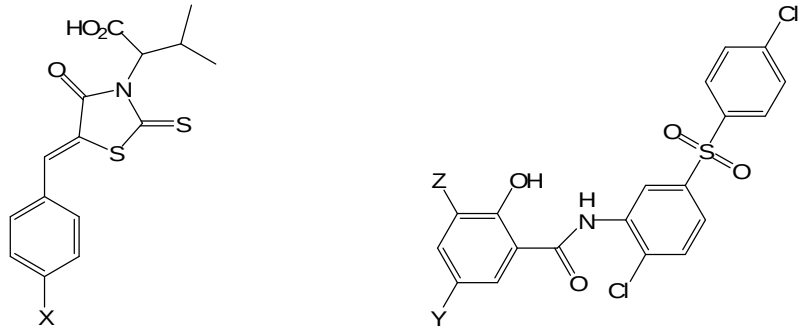
Différents analogues de HA14-1 ont été préparés et testés afin d'établir une relation structure-activité[26]. Il s'avère que le brome en position 6 du chromène n'est pas indispensable à l'activité et peut être remplacé par divers substituants. L'introduction de groupements lipophiles (chaînes alkyles) augmente l'affinité pour les protéines anti-apoptotiques. Le composé HA14-1 et ses analogues se lient à Bcl-2, Bcl-x_L et Bcl-w, avec une affinité moindre pour Bcl-2.
De plus, la détermination de la stéréochimie de HA14-1 a été étudiée car les tests de Wang ont été réalisés sur un mélange de diastéréoisomères de configurations inconnues. Des analyses de RMN et de cristallographie aux rayons X ont permis de montrer que HA14-1 et ses analogues sont en fait des mélanges d'énantiomères de configuration relative (*R*,*R*) et (*S*,*S*). Cependant, aucune étude n'a été menée pour déterminer l'isomère actif.

IV.4.a.ii) Famille des BH3I

Une série de sept composés appelés BH3I (BH3 Inhibitors) a été identifiée par Degterev *et al*. en 2001 grâce à un screening de polarisation de fluorescence réalisé sur une chimiothèque de 16 320 molécules[27]. Ces composés se classent en deux catégories : les thiazolidines BH3I-1 et les benzamides BH3I-2 (**Figure 17**) et leur affinité pour **Bcl-x_L** a été évaluée (K_i mesuré par FP).

[26] Doshi J.M., Tian D., Xing C., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(26), 7731-7739.
[27] Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M., Mulley B., Wagner G., Mitchison T., Yuan J., *Nat. Cell. Biol.*, **2001**, *3*, 173-182.

BH3I-1 **BH3I-2**



	K_i		K_i
BH3I-1 : X = Br	2,4 µM	**BH3I-2** : Y = Cl, Z = Br	4,1 µM
BH3I-1' : X = Cl	3,6 µM	**BH3I-2'** : Y = Cl, Z = I	3,3 µM
BH3I-1'' : X = H	12,5 µM	**BH3-2''** : Y = I, Z = I	6,4 µM
BH3I-1''' : X = $N(CH_3)_2$	15,6 µM (déterminé par RMN)		

Figure 17 : Structure et affinité des BH3I envers Bcl-x_L

Les composés BH3I-1, BH3I-1' et BH3-2 qui présentent les meilleures affinités ont été choisis pour des analyses complémentaires. La liaison directe de ces molécules à la poche hydrophobe de Bcl-x_L a été validée par RMN HSQC ^{1}H-^{15}N et des études ont confirmé l'inhibition de l'interaction de Bax/Bcl-x_L *in vivo*.

Les composés BH3I induisent l'apoptose des lignées Jurkat (leucémie lymphoblastique) et HeLa à des concentrations de l'ordre du micromolaire.

Une approche utilisant la modélisation moléculaire pour prédire les interactions entre les BH3I et Bcl-x_L a été mise au point ultérieurement et sa fiabilité a été montrée par la corrélation entre les énergies de liaison calculées et les activités inhibitrices déterminées expérimentalement[15]. Cette méthode a permis de réaliser un screening virtuel de 93 homologues des BH3I et d'identifier un nouvel inhibiteur de Bcl-x_L, BH3-1SCH3 (**Figure 18**).

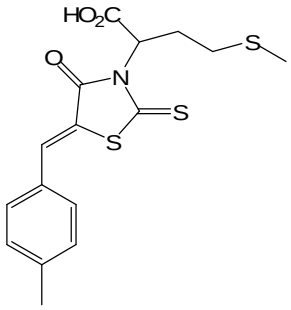


Figure 18 : Structure de BH3I-1SCH3

[15] Rutledge S.E., Chin J.W., Schepartz A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, *6*, 479-485.

Cet analogue possède la même affinité que les BH3I-1s et des expériences de polarisation de fluorescence et de RMN ont confirmé sa liaison à **Bcl-x_L** (**K_i = 8,5 µM**).

IV.4.a.iii) NSC 365400

En 2001, Enyedy *et al*. ont réalisé un screening virtuel de 206 876 molécules du National Cancer Institute en utilisant un modèle de Bcl-2 basé sur la structure RMN du complexe Bcl-x_L/BakBH3[28]. Des expériences de docking ont mis en avant 35 ligands potentiels dont 7 qui se lient à **Bcl-2** avec une IC_{50} comprise entre 1,6 et 14 µM (tests de liaison par déplacement du peptide BakBH3). L'activité antiproliférative de ces inhibiteurs a été évaluée sur la lignée HL-60 décrite comme exprimant le taux le plus élevé de Bcl-2. Le composé le plus actif est le NSC 365400 qui présente une **IC_{50}** de **4 µM** sur cette lignée (**Figure 19**).

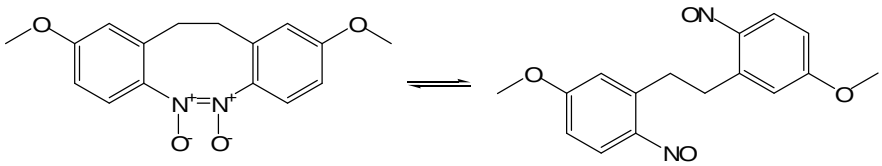


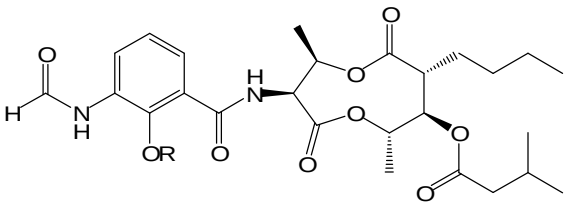
Figure 19 : Structure du NCS 365400

Le NCS 365400 induit l'apoptose des cellules présentant des taux élevés de Bcl-2 et des expériences de RMN ont montré qu'il se lie également à la poche hydrophobe de Bcl-x_L.

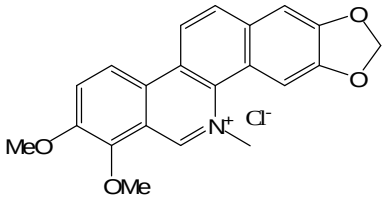
IV.4.a.iv) Produits naturels

Plusieurs inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques ont été découverts grâce au screening de chimiothèques de produits naturels possédant des propriétés biologiques intéressantes (**Figure 20**)[15,16,29].

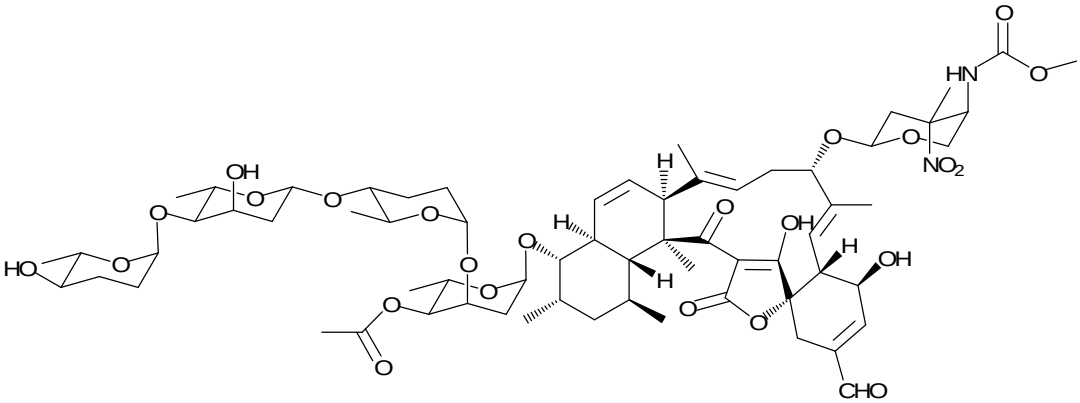
[28] Enyedy I.J., Ling Y., Nacro K., Tomita Y., Wu X., Cao Y., Guo R., Li B., Zhu X., Huang Y., Long Y-Q., Roller P.P., Yang D., Wang S., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4313-4324.
[15] Rutledge S.E., Chin J.W., Schepartz A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2002**, *6*, 479-485.
[16] Shangary S., Johnson D.E., *Leukemia*, **2003**, *17*, 1470-1481.
[29] O'Neill J., Manion M., Schwartz P., Hockenbery D.M., *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, *1705*, 43-51.



R = H : Antimycine A_3
R = Me : 2-méthoxyantimycine A_3



Chélérythrine



Tétrocarcine A

Figure 20 : Inhibiteurs naturels de Bcl-2 et Bcl-x_L

L'antimycine A et ses analogues ont été identifiés par screening d'inhibiteurs de la respiration mitochondriale connus pour leur capacité à induire l'apoptose. Les études préalables de docking ayant prédit la liaison de l'antimycine A aux poches hydrophobes de **Bcl-2** et **Bcl-x_L**, cette famille de composés a été sélectionnée pour des tests de polarisation de fluorescence. Ces études montrent que l'antimycine A déplace le peptide BakBH3 des protéines Bcl-2 et Bcl-x_L *in vitro*. L'affinité de ces composés pour les protéines anti-apoptotiques a également été mesurée. Par exemple, les antimycines A inhibent **Bcl-x_L** avec des $\boldsymbol{K_d}$ de **1 à 2,4 µM** et l'antimycine A_3 inhibe **Bcl-2** avec un $\boldsymbol{K_d}$ de **0,82 µM** (contre 2,85 µM pour BakBH3). L'analogue 2-méthoxyantimycine A_3 qui ne possède pas les propriétés inhibitrices de transfert d'électrons conserve néanmoins l'affinité pour Bcl-2.
Ces composés induisent l'apoptose des cellules surexprimant Bcl-x_L et inhibent la formation de pores par Bcl-x_L dans les liposomes synthétiques.

Comme l'antimycine A, d'autres produits naturels ont montré une activité inhibitrice envers les protéines anti-apoptotiques. La chélérythrine, un alkaloïde à noyau benzophénanthridine préalablement identifié comme inhibiteur de la protéine kinase C, dissocie le complexe BakBH3/**Bcl-x_L** avec une **IC_{50}** de **1,5 µM**. Ce composé présente

également une activité *in vivo* contre les cellules du carcinome squameux de la tête et du cou. La tétrocarcine A, antibiotique agissant sur les bactéries Gram-positives, inhibe **Bcl-2** et augmente la sensibilité des cellules surexprimant Bcl-2 aux traitements par agents antitumoraux. Divers analogues ont été préparés afin d'augmenter l'activité de la tétrocarcine A en supprimant les propriétés antimicrobiennes. Enfin, certains constituants abondants du thé noir (flavines) ou du thé vert (épigallocatéchines) inhibent **Bcl-2** et **Bcl-x_L** avec des K_i de quelques centaines de nM.

Bien que tous les composés décrits dans ce paragraphe inhibent Bcl-2 et Bcl-x_L et induisent l'apoptose de certaines lignées tumorales, ils ne peuvent pas être considérés comme de bons candidats pour l'élaboration de nouveaux traitements. En effet, leur affinité de liaison étant de l'ordre du micromolaire, il est difficile d'administrer ces composés dans des concentrations thérapeutiques raisonnables. Cependant, ces premières molécules ont servi de base à l'élaboration d'inhibiteurs plus puissants de deuxième ou troisième génération.

IV.4.b. Inhibiteurs en phase clinique

IV.4.b.i) Gossypol et dérivés

Le gossypol est un polyphénol naturel extrait des graines et des racines de coton, utilisé à l'origine en Chine comme agent contraceptif masculin. Depuis les années 1980, cette molécule est connue pour ses propriétés antitumorales envers plusieurs types de cancers (sein, prostate, utérus, pancréas) et testée en phase clinique. En 2003, Kitada *et al*. ont réalisé le screening de 50 produits naturels en utilisant une combinaison de techniques de RMN et de polarisation de fluorescence et ont ainsi montré que le gossypol possède des propriétés inhibitrices des protéines anti-apoptotiques[30].

Ce composé se présente sous trois formes : le (-)-gossypol, le (+)-gossypol et le mélange racémique (±)-gossypol (**Figure 21**).

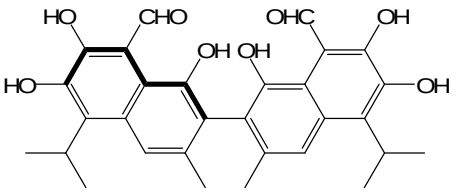


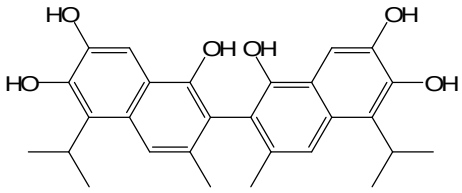
Figure 21 : Structure du (-)-gossypol

[30] Kitada S., Leone M., Sareth S., Zhai D., Reed J.C., Pellecchia M., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 4259-4264.

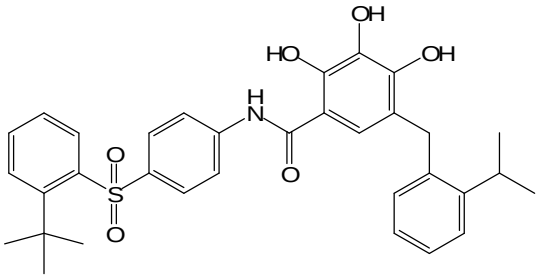
Le mélange racémique testé par Kitada déplace le peptide BadBH3 avec une **IC_{50}** de **0,5 µM** et des expériences de RMN HSQC ^{1}H-^{15}N ont confirmé la liaison directe à **Bcl-x_L**. La cytotoxicité de ce composé a été évaluée sur deux lignées de cellules de cancer du sein (MCF-7 et ZR75-1) et il a été montré que le (±)-gossypol réduit la viabilité cellulaire avec un effet dose-dépendant et des IC_{50} de 13,2 et 8,4 µM.

Wang *et al*. ont testé séparément le (-)-gossypol et les valeurs des K_i mesurées par polarisation de fluorescence sont de **320 nM** pour **Bcl-2**, **480 nM** pour **Bcl-x_L** et **180 nM** pour **Mcl-1**[31]. Les deux énantiomères possèdent des affinités similaires pour Bcl-2 et Bcl-x_L, mais l'activité antiproliférative du (-)-gossypol et sa capacité à induire l'apoptose sont supérieures à celles du (+)-gossypol.

Cependant, les essais cliniques effectués sur le gossypol ont révélé des problèmes de toxicité dus à la présence des fonctions aldéhydes très réactives qui ciblent d'autres protéines cellulaires et notamment les déshydrogénases. Pour tenter de résoudre ce problème, un dérivé du gossypol dans lequel les aldéhydes ont été supprimés a été préparé par l'équipe de Kitada (**Figure 22**)[32]. L'apogossypol, résultant d'une étude de relation structure-activité, déplace ainsi les peptides BH3 de **Bcl-x_L** avec un K_i de **2,3 µM**. Bien que ce nouveau composé soit un inhibiteur moins puissant que le gossypol pour la protéine isolée, il rétablit la mort cellulaire à des concentrations similaires. De plus, il présente une meilleure stabilité qui lui permet d'accéder plus facilement aux protéines cibles dans les cellules entières.



Apogossypol



TW-37

Figure 22 : Inhibiteurs dérivés du gossypol

[31] Wang G., Nikolvska-Coleska Z., Yang C-Y., Wang R., Tang G., Guo J., Shangary S., Qiu S., Gao W., Yang D., Meagher J., Stuckey J., Krajewski K., Jiang S., Roller P.P., Ozel Abaan H., Tomita Y., Wang S., *J. Med. Chem*., **2006**, *49*(21), 6139-6142.

[32] Becattini B., Kitada S., Leone M., Monosov E., Chandler S., Zhai D., Kipps T.J., Reed J.C., Pellecchia M., *Chem. Biol.*, **2004**, *11*, 389-395.

L'équipe de Wang a également développé des dérivés du gossypol en se basant sur des expériences de docking du (-)-gossypol dans la poche hydrophobe de Bcl-2 et d'un peptide BimBH3 présentant une affinité élevée pour Bcl-2[31]. Des modifications successives basées sur l'affinité et le mode de liaison de chaque nouvelle molécule ont conduit à l'élaboration d'un composé plus actif sur Bcl-2 que le gossypol : le TW-37 (***K*$_i$ = 290 nM**). Le TW-37 est également actif sur Bcl-x_L et Mcl-1 avec des K_i de 1100 et 260 nM. Ce composé inhibe la prolifération des cellules du cancer du pancréas, PC-3, avec une IC_{50} de 200 nM et induit l'apoptose de cette même lignée avec un effet dose-dépendant. Des études précliniques ont révélé que le TW-37 en association avec un inhibiteur de MEK (protéine kinase) inhibe la croissance de cellules de mélanome et empêche les phénomènes de chimiorésistance dans certains lymphomes[19].

IV.4.b.ii) Obatoclax (GX15-070)

L'Obatoclax ou GX15-070 est un inhibiteur à large spectre des protéines Bcl-2 développé par les laboratoires Gemin X Biotechnologies (**Figure 23**). Des études de polarisation de fluorescence en compétition avec le peptide BidBH3 ont montré que ce composé inhibe la plupart des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1, Bfl-1 et Bcl-B) avec des ***K*$_i$** compris entre **1** et **7 µM**[19,33].

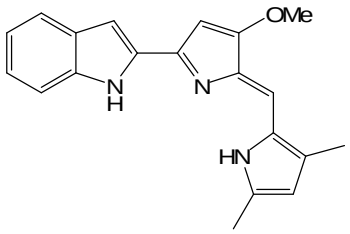


Figure 23 : Structure de l'Obatoclax

L'Obatoclax active la voie apoptotique mitochondriale en déplaçant le peptide Bak de Mcl-1 et Bcl-x_L. Il a été également montré que ce composé induit :

- l'activation de la protéine pro-apoptotique Bim,
- des changements conformationnels de Bax et Bak,

[31] Wang G., Nikolvska-Coleska Z., Yang C-Y., Wang R., Tang G., Guo J., Shangary S., Qiu S., Gao W., Yang D., Meagher J., Stuckey J., Krajewski K., Jiang S., Roller P.P., Ozel Abaan H., Tomita Y., Wang S., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(21), 6139-6142.
[19] Zhang L., Ming L., Yu J., *Drug Resist. Updat.*, **2007**, 207-217.
[33] Marzo I., Naval J., *Biochem. Pharmacol.*, **2008**, *76*, 939-946.

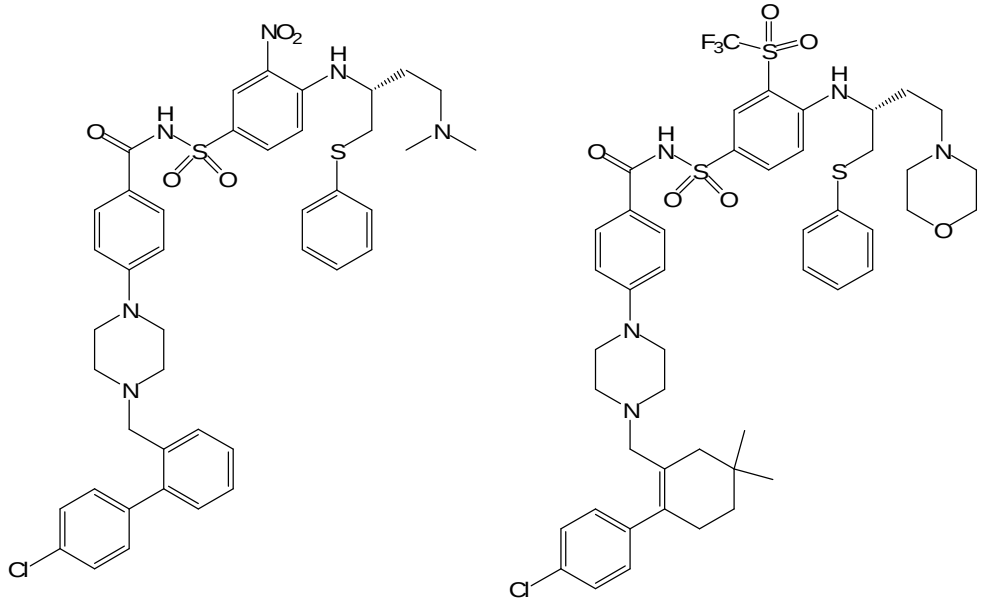
- la dépolarisation mitochondriale,
- l'activation des caspases.

Plusieurs essais cliniques sont en cours avec la molécule seule ou en association avec d'autres agents de chimiothérapie. Par exemple, l'administration d'Obatoclax en combinaison avec le bortézomibe (inhibiteur du protéasome) augmente l'efficacité des traitements dans les cas de lymphome du manteau ou de mélanome. Il est également testé sur de nombreux types de cancers tels que le lymphome de Hodgkin, la leucémie lymphocytaire chronique, le cancer du poumon non à petites cellules ou encore le lymphome folliculaire.

IV.4.c. Pepdidomimétiques, mimes du domaine BH3

IV.4.c.i) ABT-737

L'inhibiteur le plus puissant spécifique des protéines Bcl-2 et Bcl-x_L connu à ce jour est l'ABT-737. Son analogue administrable par voie orale est l'ABT-263 (**Figure 24**).



ABT-737 **ABT-263**

Figure 24 : Structure de l'ABT-737 et de l'ABT-263

L'ABT-737 a été élaboré par les laboratoires Abbott suite à une étude de relation structure-activité basée sur la RMN[34]. Tout d'abord, un screening de chimiothèques a été

[34] Oltersdorf T., Elmore S.W., Shoemaker A.R., Armstrong R.C., Augeri D.J., Belli B.A., Bruncko M., Deckwerth T.L., Dinges J., Hajduk P., Joseph M.K., Kitada S., Korsmeyer S.J., Kunzer A.R., Letai A., Li C., Mitten M.J., Nettesheim D.G., Ng S., Nimmer P.M., O'Connor J.M., Oleksijew A., Petros A.M., Reed J.C., Shen W., Tahir S.K., Thompson C.B., Tomaselli K.J., Wang B., Wendt M., Zhang H., Fesik S.W., Rosenberg S.H., *Nature*, **2005**, *435*(2), 677-681.

réalisé pour trouver des petites molécules capables de se lier à Bcl-x_L. Ces travaux ont permis de mettre en évidence deux sites de liaison distincts mais proches et d'identifier deux composés ayant la meilleure affinité pour chaque site : l'acide 4'-fluorobiphényl-4-carboxylique (K_d = 0,30 mM) et le 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalèn-1-ol (K_d = 4,3 mM). Des études structurales basées sur la RMN et des techniques de synthèse parallèle ont alors été utilisées pour concevoir une molécule possédant les deux pharmacophores et présentant une haute affinité pour la protéine. Le composé résultant est l'ABT-737, qui se lie à **Bcl-x_L**, **Bcl-2** et **Bcl-w** avec un $\boldsymbol{K_i}$ **< 1 nM**, mais dont l'affinité pour Bcl-B, Mcl-1 et A1 est limitée.

Des études mécanistiques ont montré que l'ABT-737 mime le domaine BH3 de Bad et inhibe la formation du complexe Bax/Bcl-2[19]. Il déplace également les protéines BH3-only des protéines anti-apoptotiques et augmente l'effet apoptotique de certains signaux de mort. Enfin, il a été montré que l'activité de l'ABT-737 dépend de la présence de Bax et Bak dans les cellules, ce qui suggère que ce composé agit réellement comme un BH3-mimétique.

Pour la plupart des lignées de cellules tumorales, et notamment celles dérivées de tumeurs solides, l'ABT-737 seul possède une faible cytotoxicité. Ce phénomène peut s'expliquer par l'inactivité de ce composé sur Mcl-1 qui est surexprimée dans de nombreuses tumeurs. Ainsi, l'ABT-737 est surtout efficace sur le carcinome du poumon à petites cellules (SCLC) et certains cancers lymphocytaires qui possèdent un faible taux de protéines Mcl-1. De plus, la combinaison de cette molécule avec des agents qui diminuent le taux de Mcl-1 comme la roscovitine (inhibiteur des CDK) ou le cycloheximide (inhibiteur de synthèse protéique) augmente considérablement ses effets dans des cas de leucémie ou de SCLC.

L'ABT-737 agit également en synergie avec de nombreux agents anticancéreux quel que soit leur mode d'action :

- *les agents génotoxiques* : étoposide, doxorubicine, cisplatine, melphalan,
- *les antimétabolites* : arabinoside,
- *les médicaments qui ciblent les microtubules* : paclitaxel, vincristine,
- *les glucocorticoïdes* : dexaméthasone,
- *les anti-inflammatoires* : thalidomide,
- *les inhibiteurs du protéasome* : bortézomibe.

[19] Zhang L., Ming L., Yu J., *Drug Resist. Updat.*, **2007**, 207-217.

La combinaison avec l'ABT-737 peut donc permettre de diminuer les doses administrées et de réduire ainsi la toxicité envers les cellules saines ou d'envisager des rémissions plus stables avec les mêmes doses.

L'ABT-737 donne également des résultats très encourageants *in vivo*[35]. En effet, les souris tolèrent des injections quotidiennes de ce composé pendant trois semaines sans effets secondaires majeurs (seulement une diminution du nombre de plaquettes et de lymphocytes). De plus, des souris xénogreffées avec deux SCLC différents et traitées par l'ABT-737 démontrent une régression tumorale complète dans 77% des cas sans récidive après l'arrêt du traitement. Des tests d'activité des caspases montrent que cette régression est bien due à l'apoptose.

Afin de permettre une meilleure flexibilité de dosage, les laboratoires Abbott ont développé un inhibiteur oralement disponible, l'ABT-263 (**Figure 24**)[18,36]. Comme l'ABT-737, ce composé :

- se lie à Bcl-2, Bcl-x_L et Bcl-w avec des $\boldsymbol{K_i}$ **< 1 nM**,
- montre une efficacité seul envers la leucémie lymphocytaire chronique (CLL), le SCLC et certains lymphomes,
- augmente l'effet des rayonnements γ et des chimiothérapies.

L'ABT-263 fait l'objet d'essais cliniques de phase I/IIA pour le traitement de patients atteints de CLL, de SCLC et de lymphomes, mais quelques effets secondaires comme la thrombocytopénie apparaissent. De plus, la toxicité à long terme de ce composé n'a pas encore été évaluée.

IV.4.c.ii) Mimes d'hélices

Une autre stratégie pour concevoir des inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques repose sur le design rationnel de nouvelles molécules capables de mimer les hélices α des domaines BH3 des protéines pro-apoptotiques. La structure du complexe Bak/Bcl-x_L dérivée de la RMN indique que le peptide BakBH3 est une hélice amphipathique qui interagit avec Bcl-x_L en projetant les chaînes latérales hydrophobes (Val74 (*i*), Leu78 (*i+4*), Ile81 (*i+7*) et

[35] Cory S., Adams J.M., *Cancer Cell*, **2005**, *8*(1), 5-6.
[18] Labi V., Grespi F., Baumgartner F., Villunger A., *Cell Death Diff.*, **2008**, *15*, 977-987.
[36] Vogler M., Dinsdale D., Dyer M.J.S., Cohen G.M., *Cell Death Diff.*, **2009**, *16*, 360-367.

Ile 85 (*i+11*)) sur une face de l'hélice α dans la poche hydrophobe de Bcl-x_L. D'après ces constatations, plusieurs mimes d'hélices ont été préparés.

- **Terphényles**

Kutzki *et al*. ont préparé une série de composés contenant un squelette terphényle 3,2',2''-trisubstitué qui reproduit la projection de fonctionnalité au niveau des positions *i*, *i+4* et *i+7* d'une hélice α (**Figure 25**)[37,38].

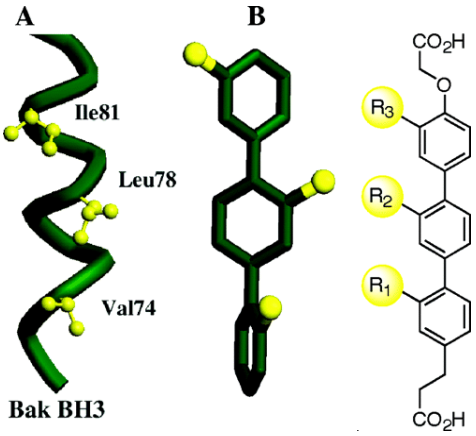


Figure 25 : Structure des inhibiteurs terphényles (d'après Yin *et al.*[39])
A. Structure RMN du domaine BH3 de Bak complexé. Les chaînes latérales jouant un rôle essentiel sont représentées en jaune. ***B.*** Structure générique des inhibiteurs terphényles mimes d'hélices.

Plusieurs inhibiteurs ont ainsi été préparés contenant divers substituants en position ortho (R_1, R_2, R_3) et une fonction acide carboxylique à chaque extrémité pour mimer les interactions ioniques du peptide BakBH3 avec Bcl-x_L. Les mesures d'affinité par polarisation de fluorescence ont montré que le composé le plus actif (R_1 = R_3 = isobutyle et R_2 = 1-naphtalèneméthylène) inhibe **Bcl-x_L** avec un K_i de **114 nM** (**Figure 26**).

[37] Kutzki O., Park H.S., Ernst J.T., Orner B.P., Yin H., Hamilton A.D., *J. Am. Chem. Soc*., **2002**, *124*, 11838-118339.
[38] Yin H., Lee G., Lee G., Sedey K.A., Kutzki O., Park H.S., Orner B.P., Ernst J.T., Wang H-G., Sebti S.M., Hamilton A.D., *J. Am. Chem. Soc*., **2005**, *127*, 10191-10196.
[39] Yin H., Lee G., Sedey K.A., Rodriguez J.M., Wang H-G., Sebti S.M., Hamilton H.D., *J. Am. Chem. Soc*., **2005**, *127*, 5463-5468.

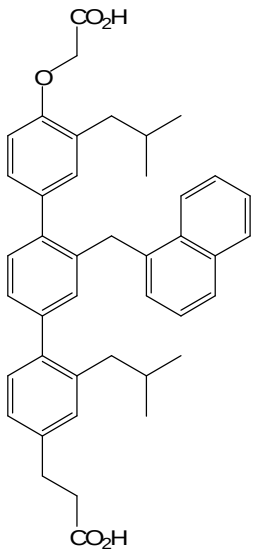


Figure 26 : Inhibiteur terphényle le plus actif sur Bcl-x_L

La reconnaissance du site de liaison s'effectue de manière spécifique car la modification des groupements R entraîne des variations importantes d'activité. Par exemple, l'introduction de chaînes latérales plus petites ou l'inversion des substituants entraîne une perte d'activité. De plus, l'importance des acides carboxyliques a été mise en évidence, car leur remplacement ou leur suppression diminue considérablement l'affinité du composé pour la protéine.

Des études cristallographiques ont confirmé qu'à l'état solide, les terphényles adoptent une conformation décalée (angles de torsion aryle-aryle de 56 et 55,9°) reproduisant l'arrangement spatial d'une hélice α, ce qui leur permet d'établir des contacts hydrophobes avec Bcl-x_L. Les calculs effectués pour le 3,2',2''-triméthylterphénylène montrent que les distances entre les méthyles sont de 5,2 ; 6,1 et 9 Å (**Figure 27**), ce qui est proche des valeurs connues pour les chaînes latérales des positions *i*, *i+4* et *i+7* d'une hélice α (distances de 5,6 ; 6,6 et 10,1 Å). De plus, la superposition du terphényle avec une hélice α de type polyalanine donne une valeur de RMSD (Root-Mean-Square Deviation : distance moyenne entre les atomes des structures superposées) de 0,851 Å, ce qui suggère une bonne similitude stéréochimique entre les deux structures.

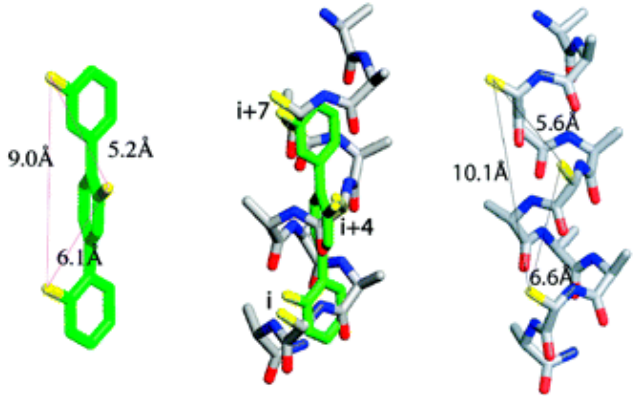


Figure 27 : Superposition des structures du 3,2',2''-triméthylterphénylène et d'une hélice α polyalanine (d'après Yin *et al.*[38])

.

- **Terephthalamides**

Une seconde génération de mimes d'hélices à été développée par l'équipe d'Hamilton dans laquelle la complexité structurale a été réduite et la solubilité augmentée[39]. Les deux phényles extrêmes ont été remplacés par des carboxamides fonctionnalisés qui conservent une géométrie plane en raison de la rotation limitée des fonctions amides (**Figure 28**). De plus, la conformation est contrainte par la présence d'une liaison hydrogène entre l'amide et l'alkoxy, ce qui influence le positionnement des autres groupements. Le terephthalamide le plus actif ($R_1 = R_2 = R_3 =$ *i*Pr et $R_4 =$ *i*Bu) inhibe **Bcl-x$_L$** avec un K_i de **0,78 µM**.

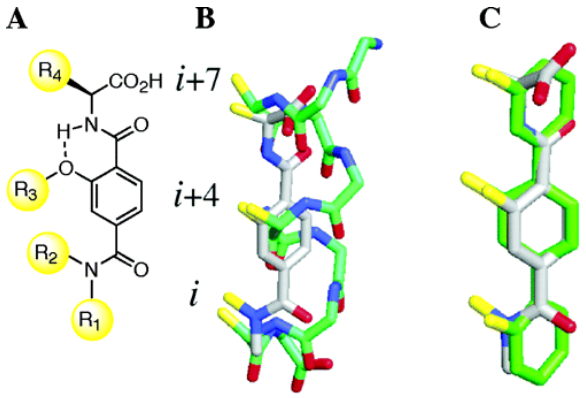


Figure 28 : Mimes d'hélice de type terephthalamides (d'après Yin *et al.*[39])
A. Structure générale des terephthalamides. ***B.*** Superposition avec une hélice α.
C. Superposition avec un terphényle.

[38] Yin H., Lee G., Lee G., Sedey K.A., Kutzki O., Park H.S., Orner B.P., Ernst J.T., Wang H-G., Sebti S.M., Hamilton A.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10191-10196.
[39] Yin H., Lee G., Sedey K.A., Rodriguez J.M., Wang H-G., Sebti S.M., Hamilton H.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5463-5468.

La superposition des structures d'un terephthalamide avec une hélice α et avec un terphényle donne des valeurs de RMSD de 1,03 Å et 0,34 Å respectivement, ce qui montre la similitude de stéréochimie existant entre ces trois composés.

Les tests effectués sur la lignée cellulaire HEK293 (cellules embryonnaires du rein) ont montré que les terphényles et les terephthalamides sont capables d'inhiber la formation du complexe Bak/Bcl-x_L dans les cellules entières.

- **Autres mimes d'hélices**

Les résultats concernant les terphényles et les terephthalamides ayant encouragé la synthèse de nouveaux inhibiteurs de Bcl-x_L non peptidiques capables de se structurer en hélice, l'équipe d'Hamilton a développé d'autres molécules dans lesquelles la nature et le nombre de cycles du squelette ont été modifiés[40,41]. Ainsi, les composés de la famille des terpyridines, des trispyridylamides ou des énaminones miment les résidus *i*, *i+4* et *i+7* de l'hélice α (**Figure 29**). D'autres molécules comme les diphénylindanes ou les 4,4'-dicarboxamide-biphényles peuvent mimer les résidus *i*, *i+3*, *i+4* et *i+7* (deux tours d'hélice) et *i*, *i+4*, *i+7* et *i+11* (trois tours) respectivement. En effet, les interactions protéine-protéine s'effectuant souvent par contact entre plus de trois résidus, il semble intéressant de concevoir des molécules plus longues afin d'augmenter la surface d'interaction.

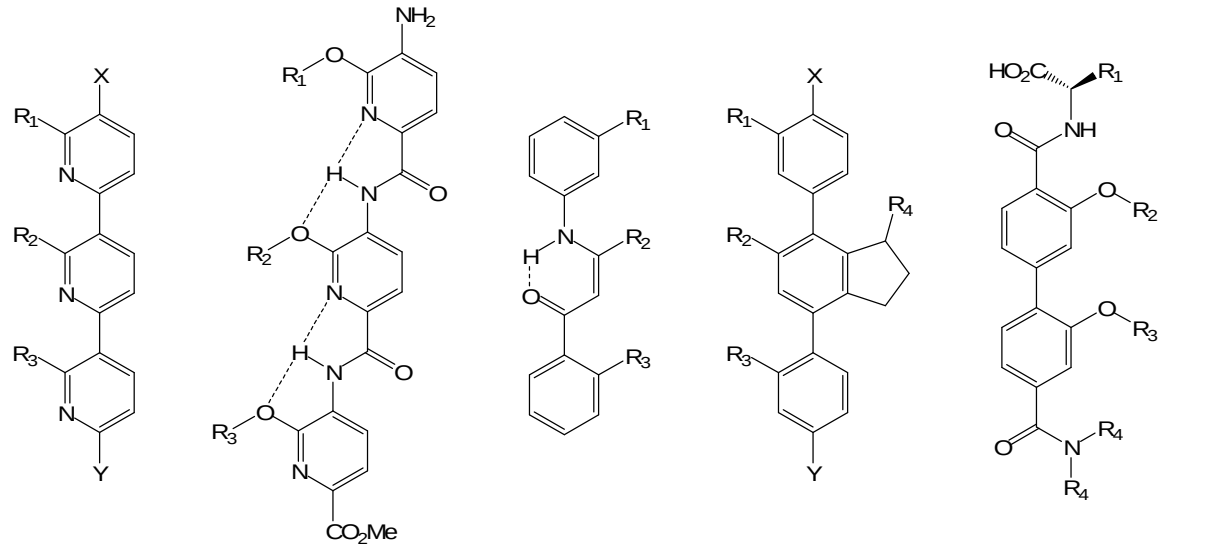


Figure 29 : Mimes d'hélices développés par Hamilton

[40] Davis J.M., Tsou L.K., Hamilton A.D., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 326-334.
[41] Rodriguez J.M., Nevola L., Ross N.T., Lee G., Hamilton A.D., *ChemBioChem*, **2009**, *10*, 829-833.

Les composés développés par l'équipe d'Hamilton ont donc été les premières molécules non peptidiques capables de mimer remarquablement les hélices α des domaines BH3 des protéines pro-apoptotiques et ainsi d'inhiber Bcl-x_L, y compris dans des cellules entières. Cependant, l'évaluation de leur activité biologique reste encore à approfondir, afin d'envisager leur utilisation thérapeutique.

V- CONCLUSION

Les protéines de la famille des Bcl-2 jouent donc un rôle déterminant dans le déclenchement de l'apoptose par l'intermédiaire d'interactions entre les protéines anti- et pro-apoptotiques. Les protéines anti-apoptotiques étant surexprimées dans de nombreux types de cancers et responsables de phénomènes de résistance aux thérapies anticancéreuses, elles représentent une cible de choix pour l'élaboration de nouveaux traitements visant à rétablir l'apoptose des tumeurs. Les techniques avancées de modélisation moléculaire et de RMN ont permis l'identification de plusieurs composés capables d'inhiber les protéines anti-apoptotiques, de manière spécifique (ABT-737, HA14-1) ou plus générale (Obatoclax). Cependant, en raison de l'affinité modérée de la plupart de ces molécules pour les protéines anti-apoptotiques (de l'ordre du micromolaire), seuls quelques composés sont actuellement testés en phase clinique (**Tableau 2**).

Composé	Protéines cibles	Maladies visées	Stade
SAHB-Bid	Bax, Bak	Leucémie	Préclinique
HA14-1 et analogues	Bcl-2	Leucémie, myélome, glioblastome, cancer de la prostate, gliome, cancer du côlon	Préclinique
BH3Is et analogues	Bcl-x_L	Leucémie, cancer de la prostate, cancer du poumon non à petites cellules	Préclinique
Antimycine A et analogues	Bcl-2, Bcl-x_L	Leucémie, cancer de l'utérus	Préclinique
Gossypol, Apogossypol et TW-37	Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1	Leucémie lymphocytaire chronique, lymphome non Hodgkin's, glioblastome, carcinome de la tête et du cou, cancer de la prostate, cancer du poumon à petites cellules	Phase I/II
Obatoclax	Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1, Bcl-w	Leucémie, lymphome, myélome multiple, cancer du poumon non à petites cellules	Phase I/II
ABT-263	Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w	Leucémie, lymphome, myélome multiple, cancer du poumon à petites cellules, cancer du sein, cancer de l'utérus, cancer colorectal, cancer de la prostate.	Phase I/II
Oblimersen (Genasense)	Bcl-2	Leucémie, lymphomes, mélanome, cancer du sein, cancer colorectal, cancer du poumon, tumeurs solides	Phase II/III

Tableau 2 : Inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques actuellement en développement

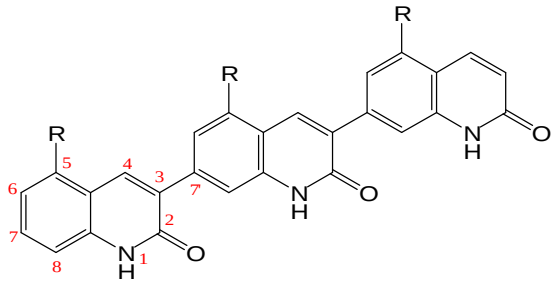
L'étude approfondie de la famille des Bcl-2 reste un domaine de recherche assez récent, car les principales avancées découlent de la détermination structurale de Bcl-x_L en 1996 et de la compréhension du mode d'action de ces protéines. Les résultats encourageants récemment décrits dans la littérature et l'importance de l'implication des Bcl-2 dans le cancer ont conduit notre laboratoire à concevoir de nouveaux ligands potentiels des protéines anti-apoptotiques. En effet, bien que l'ABT-737 soit actuellement l'inhibiteur le plus puissant des protéines anti-apoptotiques (K_i<1 nM), il agit sélectivement sur Bcl-x_L, Bcl-2 et Bcl-w, ce qui limite considérablement son utilisation comme agent simple ou le destine à traiter certains types de tumeurs. Nous avons donc envisagé la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques dont l'activité est susceptible de s'élargir aux autres protéines anti-apoptotiques.

Deuxième partie :

Résultats et discussion

Les travaux réalisés au cours de ma thèse concernent la synthèse de nouveaux ligands potentiels des protéines de la famille des Bcl-2. Nous avons orienté plus particulièrement notre choix vers le développement de composés polyaromatiques capables de mimer les hélices α des domaines BH3 des protéines pro-apoptotiques.

La structure générale des composés préparés est représentée **Figure 30**.



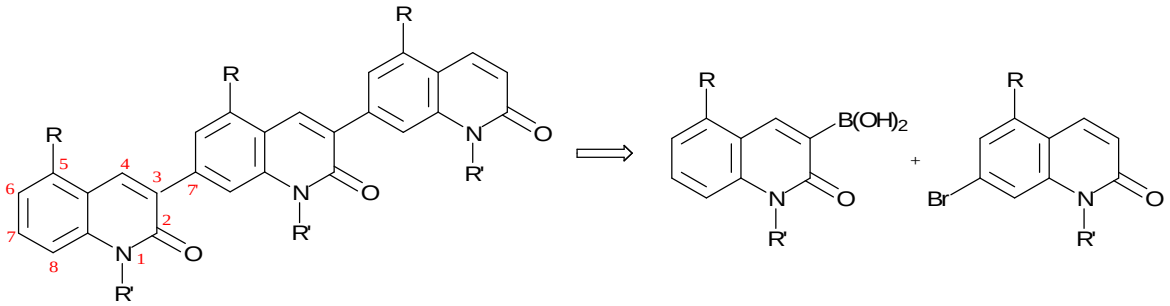
R = H, alkyle

Figure 30 : Structures cibles

Ces molécules sont des trimères de quinolones comportant un enchaînement de type 3,7' entre chaque résidu. Les quinolones ont été choisies pour leurs nombreuses propriétés pharmacologiques intéressantes (antibactériennes, antifongiques, antitumorales, inhibitrices de kinases…) et leur enchaînement pourra permettre aux trimères résultants d'adopter, par atropoisomérie, une structuration en hélice.

Afin d'initier l'étude de relation structure-activité sur ces nouveaux composés, deux familles ont été préparées : des trimères non substitués (R = H) et des trimères substitués en position 5 de chaque noyau quinolone par des chaînes alkyles qui reproduisent les chaînes latérales des acides aminés des résidus *i*, *i+4* et *i+7* de l'hélice α de Bak (voir **Figure 25 p. 44**).

L'étape clé envisagée pour la synthèse de tels composés est une réaction de couplage de Suzuki entre un noyau quinolone possédant une fonction acide boronique en position 3 et une quinolone bromée en position 7 (**Figure 31**).



R = H, alkyle, R' = H, groupement protecteur

Figure 31 : Schéma rétrosynthétique général envisagé pour la préparation des trimères

La préparation de tous les monomères nécessaires ainsi que les réactions de couplage de Suzuki permettant d'obtenir les dimères puis les trimères seront détaillées dans cette partie.

La numérotation des composés présentés dans cette partie suit la convention suivante :

- ***chiffres arabes*** : composés obtenus et décrits dans la partie expérimentale,

- ***lettres majuscules*** : composés dont la synthèse a été envisagée mais qui n'ont pas été obtenus,

- ***chiffres romains*** : structures cibles et molécules décrites dans les rétrosynthèses.

.

***Chapitre I* : Synthèse des trimères non substitués**

I- INTRODUCTION

Afin de mettre au point et de valider la voie de synthèse envisagée, nous avons tout d'abord préparé une famille de trimères non substitués sur les noyaux quinoléines. La préparation de tels composés nécessite la synthèse préalable de deux quinolones différemment substituées : une quinoléin-2(1*H*)-one (que l'on appellera désormais quinolone) comportant une fonction acide boronique en position 3 et une quinolone bromée en position 7 (voir **Figure 31** avec R = R' = H).

II- SYNTHESE DES MONOMERES NON SUBSTITUES

II.1 Synthèse de l'acide boronique

L'étude de la littérature fait ressortir deux voies de synthèse pour l'introduction d'une fonction acide boronique en position 3 d'une quinolone ou d'une quinoléine.
Tagawa *et al*. ont décrit la synthèse de l'acide 4,8-diméthoxy-2(1*H*)-quinolone-3-boronique par ortho-métallation de la quinolone correspondante suivie d'une substitution en présence de triméthylborate[42] (**Figure 32**).

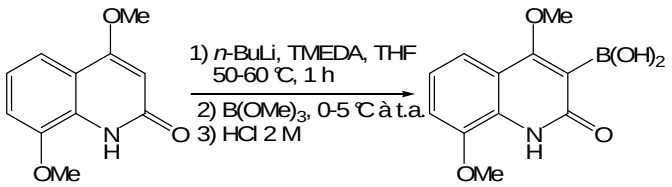


Figure 32 : Synthèse décrite par Tagawa

Le rendement obtenu est de 90% et la sélectivité de la réaction peut s'expliquer par la présence de deux intermédiaires lithiés stabilisés par des interactions lithium-oxygène (**Figure 33**).

[42] Tagawa Y., Kawaoka T., Goto Y., *J. Het. Chem.*, **1997**, *34*, 1677-1683.

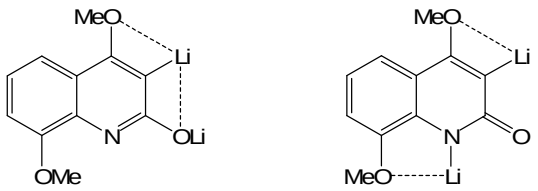


Figure 33 : Intermédiaires lithiés stabilisés orientant la substitution en position 3

Une autre voie de synthèse plus fréquemment rencontrée et qui évite les éventuels problèmes de régiosélectivité consiste à effectuer un échange halogène-métal sur une quinoléine bromée en position 3. Li *et al*. ont optimisé la synthèse d'acides pyridine-3-boroniques et appliqué ce protocole à la préparation de l'acide quinoléine-3-boronique[43] (**Figure 34**).

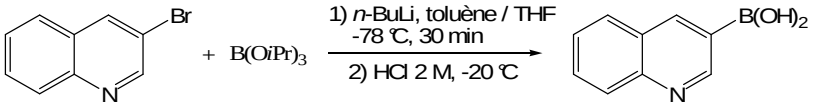


Figure 34 : Synthèse de l'acide quinoléine-3-boronique

L'étude approfondie des conditions réactionnelles pour la synthèse de l'acide pyridine-3-boronique a mis en évidence l'importance de l'ordre et de la température d'ajout des réactifs :

- traditionnellement, lorsque la 3-bromopyridine est traitée par le *n*-butyllithium à -78 °C puis par le triisopropylborate, les rendements obtenus sont faibles (de l'ordre de 20-30%),
- dans le cas de l'ajout inversé, où la 3-bromopyridine est ajoutée à une solution de *n*-butyllithium, les rendements sont meilleurs mais la réaction doit être effectuée à des températures inférieures à -70 °C ce qui rend la transposition à grande échelle plus difficile,
- enfin, lorsque le *n*-butyllithium est ajouté à une solution de 3-bromopyridine et de triisopropylborate et que cette addition est suivie d'un traitement acide *in situ*, les rendements sont très bons, même à des températures supérieures à -70 °C (90-95% à -40 °C et 80% à 0 °C).

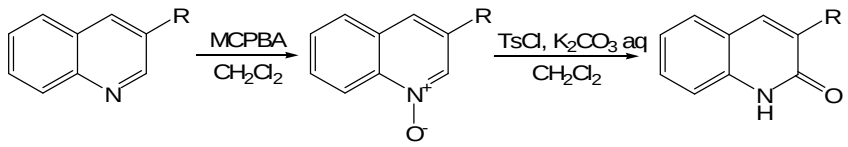
Li *et al.* expliquent ces observations par une différence de vitesse entre les réactions susceptibles de se produire dans le milieu. En effet, l'échange lithium-brome étant beaucoup plus rapide que la réaction entre le *n*-butyllithium et le triisopropylborate, la 3-lithiopyridine

[43] Li W., Nelson D.P., Jensen M.S., Hoerrner R.S., Cai D., Larsen R.D., Reider P.J., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5394-5397.

générée peut réagir rapidement avec le borate et être moins facilement engagée dans des réactions secondaires.

Ce dernier protocole a été appliqué à la synthèse de nombreux acides boroniques et les rendements ont été comparés à ceux obtenus lors de l'ajout traditionnel. Dans le cas de l'acide quinoléine-3-boronique, les résultats sont très satisfaisants et le rendement passe de 31 à 79%.

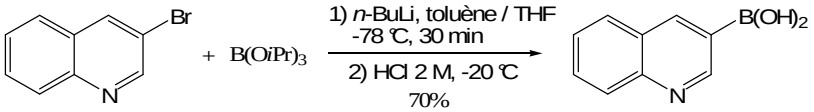
Etant donné que la présence de groupements chélatants semble faciliter la réaction sur la quinolone et que la synthèse de l'acide quinoléine-3-boronique a été optimisée, nous avons envisagé de suivre le protocole de Li. De plus, la 3-bromoquinoléine pourra être convertie facilement en quinolone par la procédure classique d'oxydation en deux étapes *via* le *N*-oxyde correspondant[44,45] (**Figure 35**).



R = alkyle, halogène, OMe, NHAc

Figure 35 : Conversion d'une quinoléine en quinolone

Ainsi, l'acide quinoléine-3-boronique **1** a été préparé à partir de la 3-bromoquinoléine commerciale avec un rendement de 70% (**Figure 36**).



1

Figure 36 : Synthèse de l'acide quinoléine-3-boronique 1

II.2 Synthèse de la 7-bromoquinolone

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de la 7-bromoquinolone. D'une manière générale, la synthèse de quinolones non substituées sur le cycle azoté est effectuée par cyclisation intramoléculaire d'anilides. Plusieurs exemples sont décrits dans la littérature.

[44] Timári G., Soós T., Hajós G., *Synlett*, **1997**, 1067-1068.
[45] Miura Y., Takaku S., Nawata Y., Hamana M., *Heterocycles*, **1991**, *32*(8), 1579-1586.

II.2.a. Synthèse de quinolones non substituées en positions 3 et 4

II.2.a.i) Condensation aldolique intramoléculaire

La formation du cycle quinoléin-2(1*H*)-one peut tout d'abord être effectuée par condensation aldolique intramoléculaire d'un *N*-phénylacétamide formylé en position 2 du cycle aromatique[46,47] (**Figure 37**).

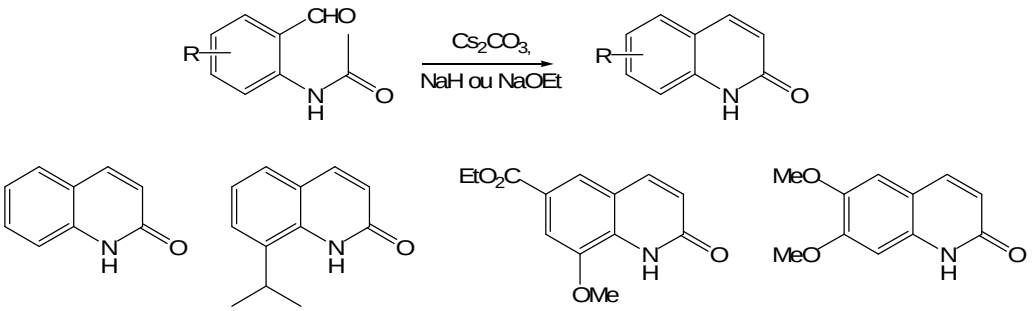


Figure 37 : Synthèse de quinolones par condensation aldolique intramoléculaire

La réaction est effectuée en milieu basique avec de bons rendements (60-90%) et permet la présence de nombreux substituants sur le cycle carboné.

II.2.a.ii) Cyclisation d'amides α,β-insaturés

La méthode de synthèse des quinolones la plus fréquemment rencontrée est la cyclisation d'anilides α,β-insaturés en milieu acide (**Figure 38**).

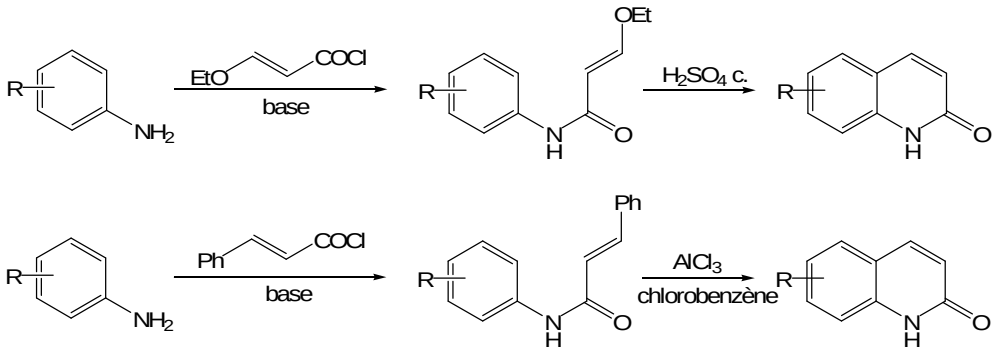


Figure 38 : Synthèse de quinolones par cyclisation d'anilides α,β-insaturés

[46] Park K.K., Jung J.Y., Heterocycles, **2005**, *65*(9), 2095-2105.
[47] Teramoto S., Tanaka S., Shimizu H., Fujioka T., Tabusa F., Imaizumi T., Yoshida K., Fujiki H., Mori T., Sumida T., Tominaga M., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3033-3044.

Cette réaction est effectuée en deux étapes : acylation en milieu basique d'une aniline en présence d'un chlorure d'acyle (chlorure de (*E*)-3-éthoxy-2-propénoyle[48] ou chlorure de cinnamoyle[47]) puis cyclisation en milieu acide (acide de Brönsted : H_2SO_4 ou acide de Lewis : $AlCl_3$). Les conditions basiques de la première étape varient selon les composés et les bases les plus courantes sont la pyridine et les bases aqueuses (conditions de Schotten-Baumann, NaOH aq. ou K_2CO_3 aq.).

Bien que cette voie de synthèse soit très générale et applicable à la préparation de nombreuses quinolones diversement substituées, un problème de régiosélectivité se pose lors de la cyclisation d'anilides substitués en position 3 (et/ou 5) du cycle aromatique (**Figure 39**).

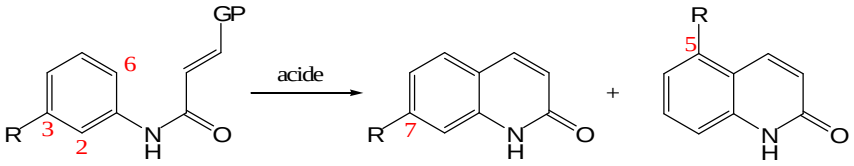


Figure 39 : Régiosélectivité de la réaction de cyclisation

En effet, la cyclisation est réalisée au niveau des positions 2 et 6 du cycle et conduit ainsi à la formation de deux régioisomères substitués en position 5 ou 7 de la quinolone. Ces composés ne sont généralement pas séparables par chromatographie et leur séparation nécessite une modification fonctionnelle ou une purification par recristallisation qui conduit à des rendements souvent faibles.

Alabaster *et al*. ont appliqué cette méthode à la synthèse de la 7-bromoquinolone. La 3-bromoaniline réagit avec le chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle dans la pyridine puis l'anilide obtenu est cyclisé dans l'acide sulfurique concentré[49] (**Figure 40**).

[48] Leclerc G., Marciniak G., Decker N., Scwartz J., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 2433-2438.
[47] Teramoto S., Tanaka S., Shimizu H., Fujioka T., Tabusa F., Imaizumi T., Yoshida K., Fujiki H., Mori T., Sumida T., Tominaga M., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3033-3044.
[49] Alabaster C.T., Bell A.S., Campbell S.F., Ellis P., Henderson C.G., Roberts D.A., Ruddock K.S., Samuels G.M.L., Stefaniak M.H., *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2048-2056.

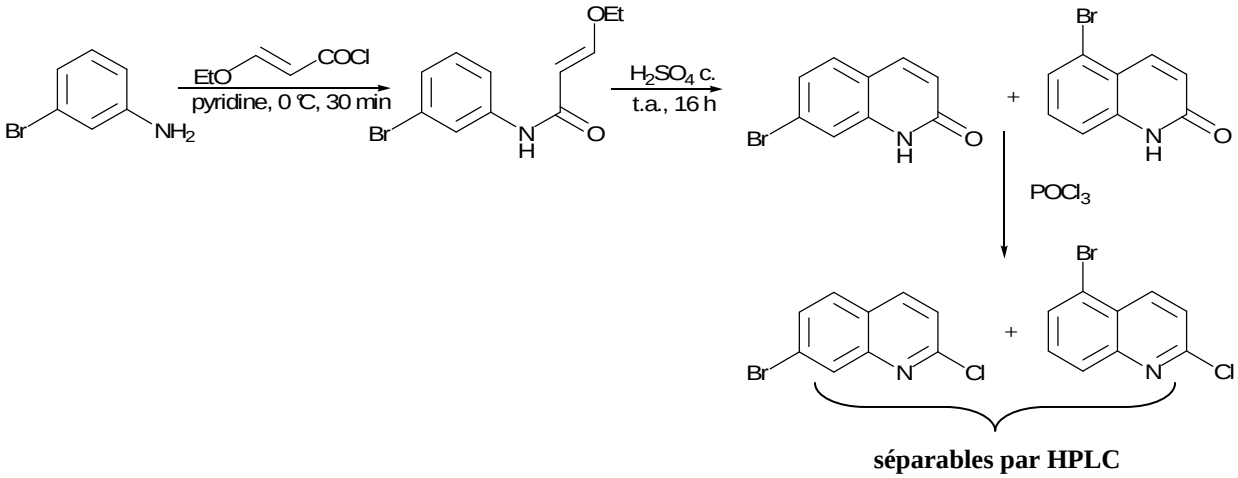


Figure 40 : Synthèse de la 7-bromoquinolone par Alabaster

Un mélange de 5- et 7-bromoquinolones inséparables est obtenu et la purification nécessite la préparation de la 2-chloroquinoléine par chauffage à reflux dans l'oxychlorure de phosphore. Les 5- et 7-bromo-2-chloroquinoléines peuvent alors être séparées par HPLC pour obtenir un échantillon de chaque composé.

Afin de nous affranchir de ce problème de régiosélectivité, nous avons envisagé une autre voie de synthèse de la 7-bromoquinolone.

II.2.b. Synthèse de la 7-bromoquinolone

II.2.b.i) Travaux de Huang

En 2006, Huang *et al.* ont décrit la synthèse de la 6-bromoquinolone en deux étapes à partir de la 4-bromo-2-iodoaniline[50] (**Figure 41**).

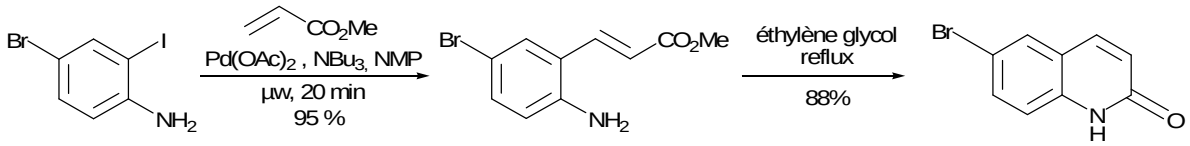


Figure 41 : Synthèse de la 6-bromoquinolone par Huang

[50] Huang S., Garbaccio R.M., Fraley M.E., Steen J., Kreatsoulas C., Hartman G., Stirdivant S., Drakas B., Rickert K., Walsh E., Hamilton K., Buser C.A., Hardwick J., Mao X., Abrams M., Beck S., Tao W., Lobell R., Sepp-Lorenzino L., Yan Y., Ikuta M., Murphy J.Z., Sardana V., Munshi S., Kuo L., Reilly M., Mahan E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*(22), 5907-5912.

La 4-bromo-2-iodoaniline réagit sélectivement avec l'acrylate de méthyle dans une réaction de couplage de Heck sous irradiation micro-ondes. Le composé obtenu est ensuite cyclisé dans l'éthylène glycol à reflux pour donner la 6-bromoquinolone. Cette synthèse est rapide et le rendement global est de 84%.

Etant donné que les données expérimentales n'étaient pas détaillées dans la publication de Huang, nous avons dû tout d'abord remettre au point la synthèse de la 6-bromoquinolone. Puis nous avons appliqué cette méthode à la préparation de la 7-bromoquinolone.

II.2.b.ii) Synthèse de la 6-bromoquinolone 4

Nous nous sommes donc inspirés des travaux de Huang pour préparer la 6-bromoquinolone **4**. La 4-bromo-2-iodoaniline **2** n'étant pas commerciale, nous avons préalablement effectué sa synthèse (**Figure 42**).

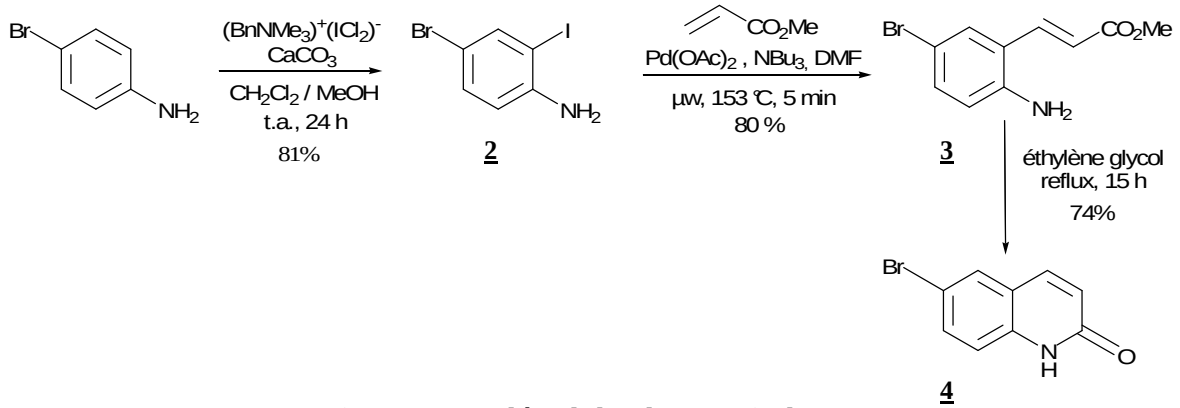


Figure 42 : Synthèse de la 6-bromoquinolone 4

La 4-bromo-2-iodoaniline **2** est obtenue par iodation de la 4-bromoaniline commerciale par le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium (BTMA.ICl_2) avec un rendement de **81%**. La position 4 de l'aniline étant déjà substituée, l'iode est introduit en ortho de l'amine et seul un léger excès de réactif (1,1 équivalent) est utilisé pour éviter l'iodation en position 6. Le mécanisme proposé fait intervenir le méthanol, car il a été montré que la présence de ce solvant facilite fortement la réaction (**Figure 43**)[51].

[51] Kajigaeshi S., Kakinami T., Yamasaki H., Fujisaki S., Okamoto T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 600-602.

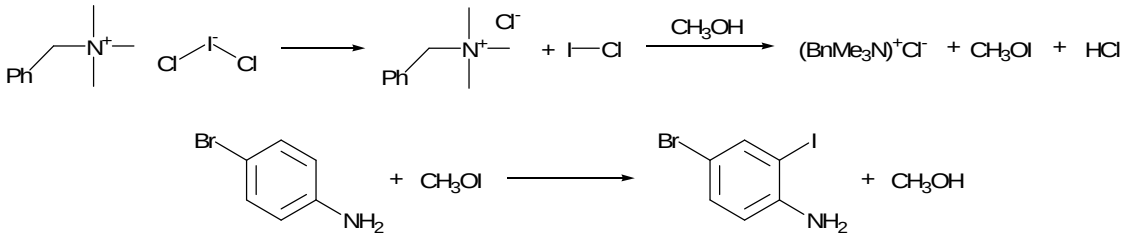


Figure 43 : Iodation par le BTMA.ICl$_2$

La réaction entre le chlorure d'iode provenant du dichloroiodate et le méthanol génère l'hypoiodite de méthyle, source d'iode électrophile. L'acide chlorhydrique libéré est piégé dans le milieu par le carbonate de calcium.

La 4-bromo-2-iodoaniline **2** est ensuite engagée dans une réaction de couplage de Heck avec l'acrylate de méthyle en présence d'acétate de palladium (II) et de tributylamine. Plevyak *et al*. ont initialement décrit cette synthèse en utilisant la triéthylamine comme base et l'acétonitrile comme solvant[52]. Le chauffage à 100 °C pendant 24 h permet d'obtenir le (*E*)-3-(2-amino-5-bromophényl)prop-2-énoate de méthyle **3** attendu avec un rendement de 33% seulement. Afin d'optimiser cette étape, nous avons remplacé le système triéthylamine/acétonitrile par le système tributylamine/diméthylformamide, qui permet d'augmenter la température. De plus, nous avons effectué la réaction sous micro-ondes afin de diminuer le temps réactionnel et ainsi minimiser la formation de produits secondaires. Ces conditions réactionnelles améliorées permettent d'obtenir le composé **3** en 5 minutes avec un rendement de **80%**.

Il semble que le mécanisme du couplage de Heck dans les conditions détaillées ci-dessus diffère du mécanisme généralement proposé. En effet, dans les conditions de couplage classiques, l'acétate de palladium (II) qui est un pré-catalyseur stable, est réduit *in situ* par la triphénylphosphine pour générer l'espèce catalytique Pd(0)PPh$_3$. Ainsi, le palladium (0) est stabilisé par un ligand pour éviter la génération de palladium « black » dans le milieu réactionnel. L'utilisation importante des réactions de Heck a motivé la mise au point de nouveaux systèmes catalytiques plus économiques et aussi efficaces en supprimant notamment l'apport de ligand. Yao *et al.* ont proposé un mécanisme réactionnel pour le couplage en présence de Pd(OAc)$_2$ sans ligand (**Figure 44**)[53].

[52] Plevyak J.E., Dickerson J.E., Heck R.F., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*(23), 4078-4080.
[53] Yao Q., Kinney E.P., Yang Z., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7528-7531.

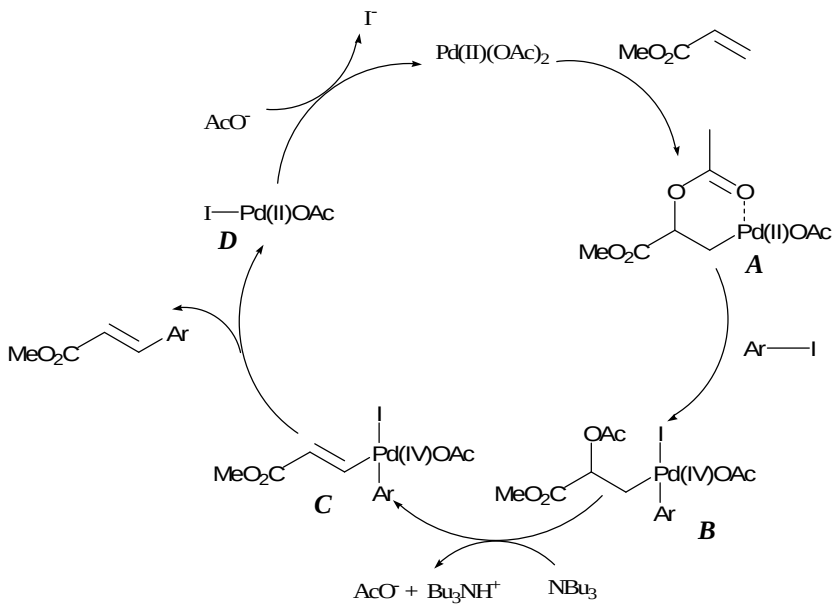


Figure 44 : Mécanisme du couplage de Heck sans ligand

La réaction entre l'acétate de palladium (II) et l'oléfine permet la formation d'un palladacycle ***A*** dont la conformation est bloquée par une interaction entre le palladium et l'oxygène du groupement acétyle. Le palladacycle est alors engagé dans une réaction d'addition oxydante avec l'iodure d'aryle pour former le composé ***B*** comportant un atome de Pd (IV). L'élimination d'un ion acétate par l'intermédiaire de la base produit le composé ***C***. Enfin, l'étape d'élimination réductrice génère l'alcène de configuration *trans* et libère l'espèce ***D*** contenant du Pd(II) qui participe au cycle catalytique en recyclant le catalyseur de départ.

Enfin, la cyclisation du composé **3** en 6-bromoquinolone **4** est effectuée dans l'éthylène glycol à reflux avec un rendement de **74%**.
Ainsi la 6-bromoquinolone **4** est obtenue en 3 étapes à partir de la 4-bromoaniline avec un rendement global de **48%**.

II.2.b.iii) Synthèse de la 7-bromoquinolone 9

Nous avons appliqué la voie de synthèse décrite précédemment à la préparation de la 7-bromoquinolone **9**[54]. La position de cyclisation étant fixée au départ par la présence de l'atome d'iode, seule la 7-bromoquinolone est formée (**Figure 45**).

[54] Broch S., Anizon F., Moreau P., *Synthesis*, **2008**, *13*, 2039-2044.

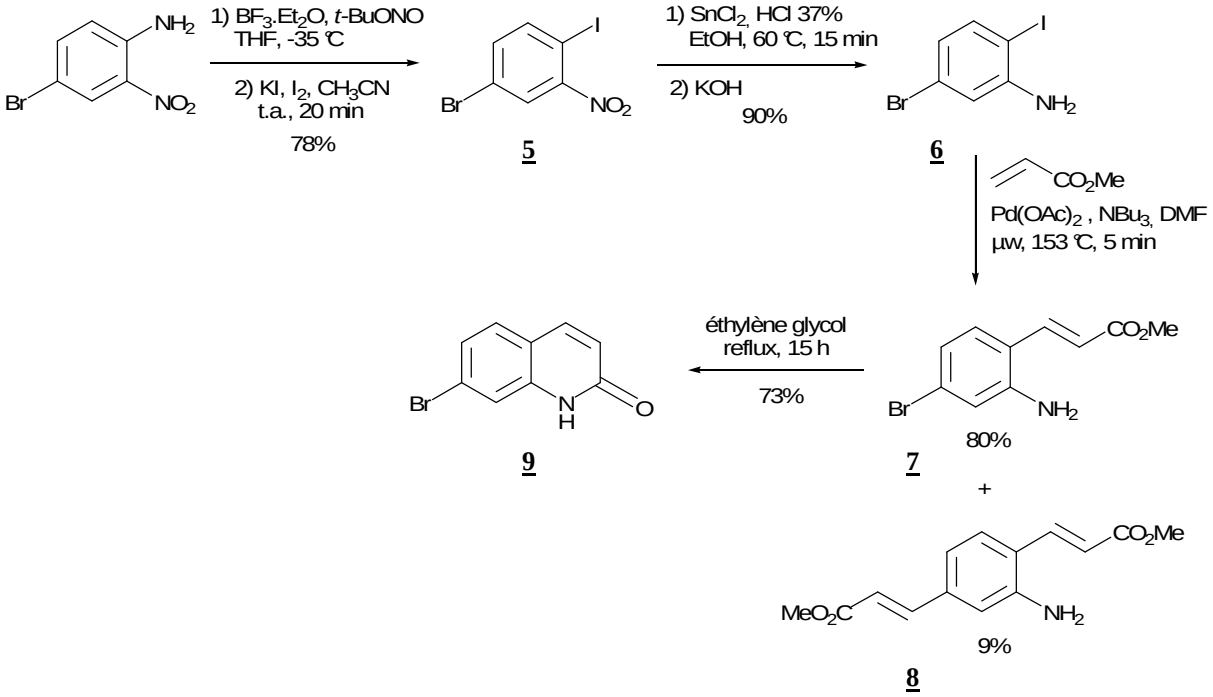


Figure 45 : Synthèse de la 7-bromoquinolone 9

La diazotation puis l'iodation de la 4-bromo-2-nitroaniline commerciale dans les conditions précédemment décrites par Flatt *et al.* conduisent à la formation du dérivé iodé correspondant **5**[55]. La réduction du groupement nitro en amine est réalisée en présence de chlorure d'étain (II). Sakamoto *et al.* ont décrit cette réduction avec 4 équivalents de $SnCl_2$ et et un rendement de 69%[56]. Nous avons reproduit cette synthèse et expliqué le faible rendement de Sakamoto par la formation d'un produit secondaire, la 3-bromoaniline, issue de la déiodation du composé **6**. Afin de limiter cette réaction et d'obtenir un meilleur rendement, nous avons diminué le nombre d'équivalents de réducteur. Les résultats obtenus sont détaillés **Tableau 3**.

Nombre d'équivalents de $SnCl_2$	**Composé 5**	**Composé 6**	**3-bromoaniline**
3	21%	78%	-
3,5	-	90%	-
4	-	64%	20%

Tableau 3 : Optimisation des conditions de réduction du groupement nitro du composé 5

[55] Flatt A.K., Yao Y., Maya F., Tour J.M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1752-1755.
[56] Sakamoto T., Konda Y., Iwashita S., Yamanaka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*(5), 1823-1828.

D'après ces observations, nous avons ajusté le nombre d'équivalents de réducteur à 3,5 afin d'obtenir la 5-bromo-2-iodoaniline **6** avec un très bon rendement de **90%**.

La formation de la quinolone est poursuivie dans les conditions décrites pour la 6-bromoquinolone. Le couplage de Heck entre le dérivé iodé **6** et l'acrylate de méthyle permet d'obtenir le (*E*)-3-(2-amino-4-bromophényl)prop-2-énoate de méthyle **7** ainsi que son analogue disubstitué **8**. Là encore, nous avons réduit le nombre d'équivalents d'acrylate de méthyle pour minimiser la formation du composé **8**. En utilisant 1,3 équivalent comme au cours de la préparation du composé **3** (**Figure 42**), nous avons obtenu 65% de produit **7** et 21% de produit secondaire **8**. Seul un léger excès d'acrylate (1,05 équivalent) doit être utilisé pour obtenir le composé désiré avec un rendement de **80%** et limiter la formation du composé **8**. Enfin, le composé **7** est cyclisé dans l'éthylène glycol à reflux pour donner la 7-bromoquinolone **9** avec un rendement de **73%**.

Nous avons donc décrit la première synthèse de la 7-bromoquinolone en 4 étapes avec un rendement global de **41%**.

Les différents monomères obtenus (**1**, **4** et **9**) ont été engagés dans des réactions de couplage de Suzuki afin d'obtenir les premiers dimères.

III- SYNTHESE DES 3,6'- ET 3,7'-BIQUINOLONES

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des dimères. Les 6- et 7-bromoquinolones ayant été obtenues préalablement, nous avons envisagé la préparation de 3,6'- et 3,7'-biquinolones.

III.1 Exemples de fonctionnalisation des quinolones en position 6 ou 7

L'étude de la littérature fait ressortir assez peu d'exemples de fonctionnalisation de quinolones halogénées en position 6 ou 7 par des aryles ou hétéroaryles. Les principales réactions étudiées sont les couplages pallado-catalysés de type Negishi, Stille ou Suzuki.

III.1.a. Couplage de Negishi

Alabaster *et al.* ont décrit des réactions de couplage de Negishi entre des 6- ou 7-bromo- ou iodoquinolones diversement substituées et des chlorures de pyridinylzinc[49] (**Figure 46**).

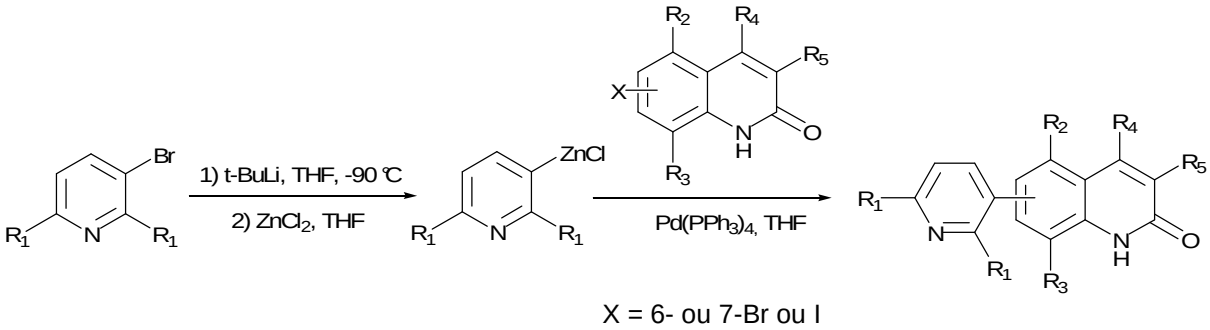


Figure 46 : Couplages de Negishi

Les rendements obtenus sont meilleurs avec les dérivés iodés, car la déprotonation préalable de la quinolone désactive le système pour le couplage. Les réactions effectuées sur des quinoléines donnent des résultats plus satisfaisants.

III.1.b. Couplage de Stille

La fonctionnalisation de quinolones bromées en position 7 par couplage de Stille a été réalisée par Jaroch *et al.* (**Figure 47**)[57].

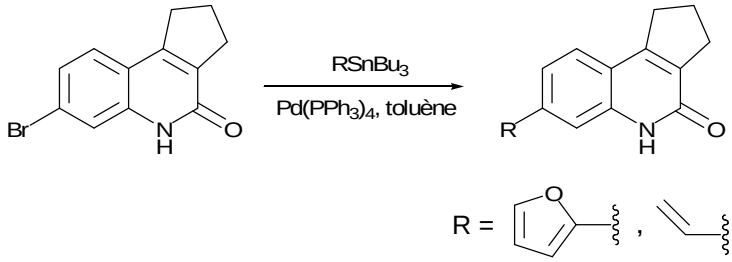


Figure 47 : Couplages de Stille

Divers substituants ont été ainsi introduits, tels que des hétéroaryles ou encore des vinyles, qui permettent une fonctionnalisation ultérieure.

[49] Alabaster C.T., Bell A.S., Campbell S.F., Ellis P., Henderson C.G., Roberts D.A., Ruddock K.S., Samuels G.M.L., Stefaniak M.H., J. Med. Chem., **1988**, *31*, 2048-2056.
[57] Jaroch S., Hölscher P., Rehwinkel H., Sülzle D., Burton G., Hillmann M., Mc Donald F.M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1981-1984.

III.1.c. Couplage de Suzuki

Le seul exemple de couplage de Suzuki sur une 6-bromoquinolone a été décrit par Huang *et al.* (**Figure 48**)[50].

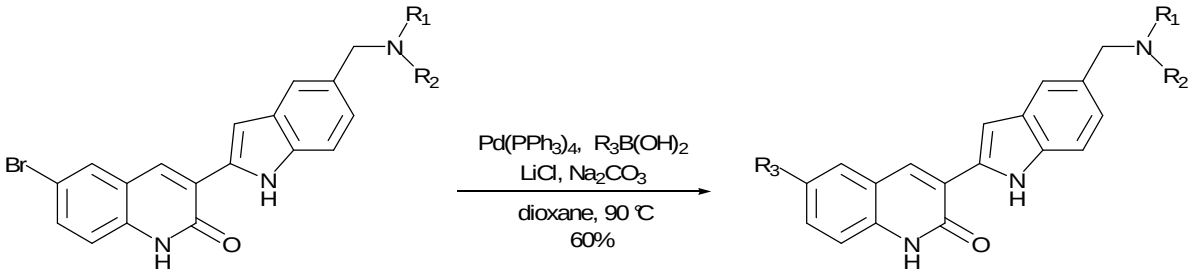


Figure 48 : Couplage de Suzuki sur la 6-bromoquinolone

Ce couplage est effectué entre la 6-bromoquinolone substituée en position 3 et différents acides aryl- ou hétéroarylboroniques en présence de palladium tetrakis-triphénylphosphine et de carbonate de sodium. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 60%.

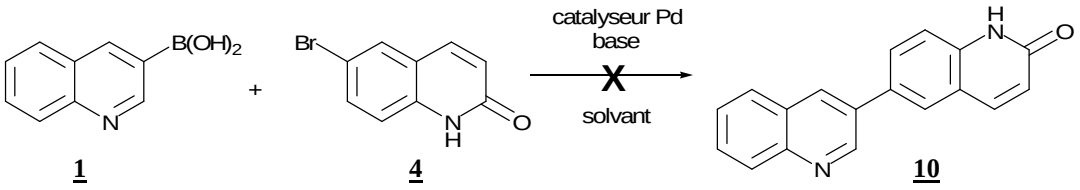
Nous nous sommes inspirés de ces résultats pour préparer les dimères souhaités. En effet, les acides boroniques peuvent être obtenus en une seule étape à partir du dérivé bromé correspondant et s'avèrent moins toxiques que les stannanes utilisés dans les couplages de Stille.

III.2 Synthèse des dimères par couplage de Suzuki

III.2.a. Essais de couplage avec la 6-bromoquinolone

Afin de mettre au point les conditions réactionnelles pour le couplage de Suzuki entre l'acide quinoléine-3-boronique **1** et les bromoquinolones **4** et **9** préparées précédemment, nous avons testé différents systèmes catalyseur/base/solvant avec la 6-bromoquinolone **4** (**Figure 49**).

[50] Huang S., Garbaccio R.M., Fraley M.E., Steen J., Kreatsoulas C., Hartman G., Stirdivant S., Drakas B., Rickert K., Walsh E., Hamilton K., Buser C.A., Hardwick J., Mao X., Abrams M., Beck S., Tao W., Lobell R., Sepp-Lorenzino L., Yan Y., Ikuta M., Murphy J.Z., Sardana V., Munshi S., Kuo L., Reilly M., Mahan E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*(22), 5907-5912.



Catalyseur	Base	Solvant	Température	Observations
$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3 aq. 2 M LiCl	Dioxane	100 °C	Dégradation
$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3 aq. 2 M	Dioxane	100 °C	Dégradation
$Pd(PPh_3)_4$	Na_2CO_3 aq. 2 M	DME	85 °C	Dégradation
$Pd(OAc)_2$	Na_2CO_3 aq. 2 M	THF	80 °C	Dégradation
$Pd(OAc)_2$	NaOMe	MeOH	65 °C	Dégradation
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Na_2CO_3 aq. 2 M	THF	80 °C	Dégradation

Figure 49 : Conditions réactionnelles testées pour le couplage de Suzuki

Les différents systèmes catalytiques classiques testés n'ont pas permis d'isoler le dimère **10** attendu et le profil CCM multi-taches du milieu réactionnel montre une nette dégradation du mélange. Afin d'éviter ce phénomène, nous avons effectué ces réactions sous irradiaion micro-ondes, mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.
Compte tenu de ces observations, la quinolone **4** a été protégée.

III.2.b. Protection des bromoquinolones

Nous avons choisi de protéger les bromoquinolones par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) en raison de sa facilité d'introduction et de clivage (déprotection en milieu acide) (**Figure 50**).

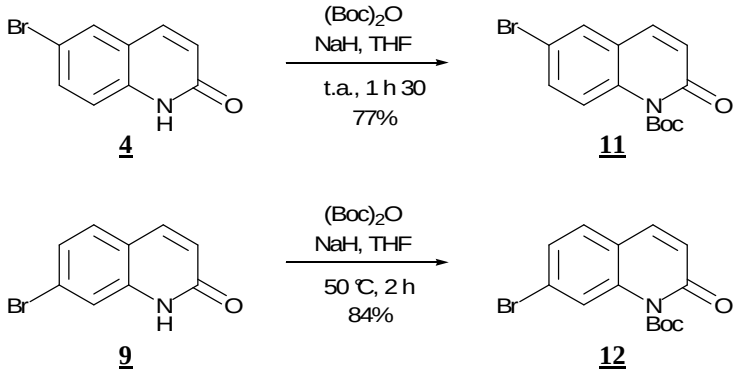


Figure 50 : Protection des quinolones par un groupement Boc

Les quinolones **4** et **9** réagissent avec le di-*tert*-butyldicarbonate en présence d'hydrure de sodium pour former les analogues protégés **11** et **12**. Alors que la réaction à température ambiante donne un bon rendement de **77%** avec la 6-bromoquinolone, un léger chauffage à 50 °C est nécessaire pour protéger la 7-bromoquinolone. La réaction a également été effectuée en utilisant la triéthylamine comme base avec ou sans catalyse à la DMAP, mais les rendements obtenus ne dépassent pas 30%.

III.2.c. Synthèse des dimères

Les composés **11** et **12** obtenus précédemment sont engagés dans une réaction de couplage de Suzuki avec l'acide quinoléine-3-boronique **1** (**Figure 51**).

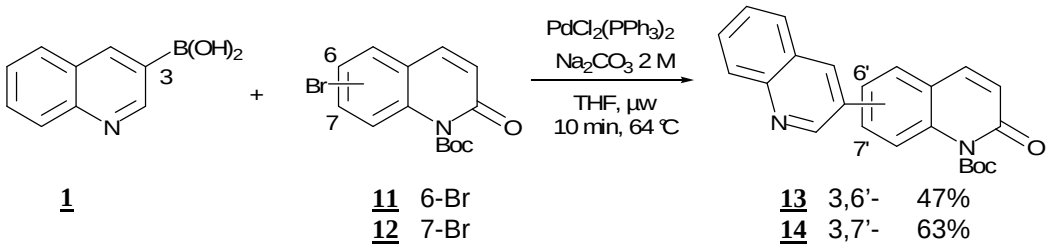


Figure 51 : Synthèse des dimères par couplage de Suzuki

Différents systèmes catalytiques ont été testés : $Pd(OAc)_2/Na_2CO_3$ et $PdCl_2(PPh_3)_4/Na_2CO_3$ et la réaction a été effectuée avec ou sans irradiation micro-ondes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le système $PdCl_2(PPh_3)_4/Na_2CO_3$ sous irradiation micro-ondes. En effet, la réaction entre l'acide quinoléine-3-boronique et la 6-bromo-1-(*tert*-butoxycarbonyl)quinoléin-2(1*H*)-one **11** dans le THF à reflux pendant 4 h permet la formation

du dimère **13** avec un rendement de 34%, alors que l'irradiation par micro-ondes à 64 °C pendant 10 minutes permet d'augmenter le rendement à **47%**.
L'utilisation des micro-ondes permet donc de réduire considérablement les temps de réaction. Cependant, les rendements restent moyens en raison de la formation de produits de dégradation.

Le mécanisme du couplage de Suzuki est présenté **Figure 52**[58].

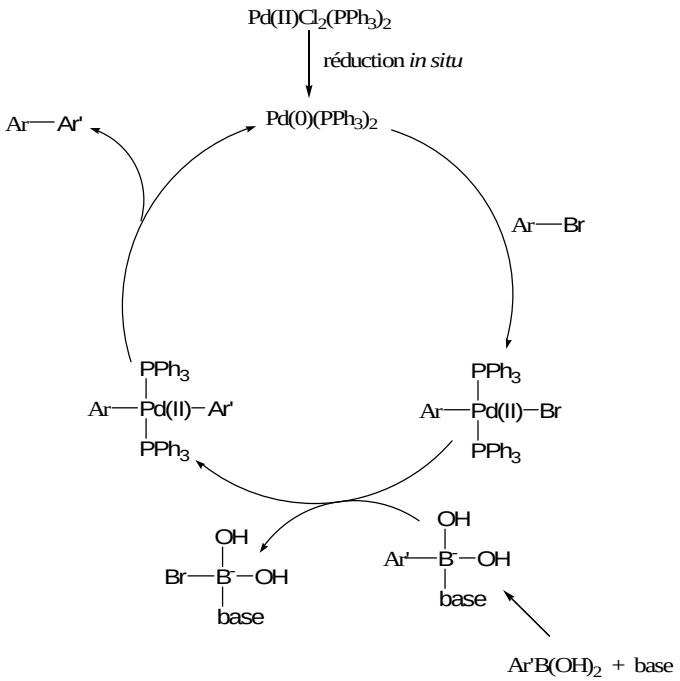


Figure 52 : Mécanisme du couplage de Suzuki

Le mécanisme du couplage de Suzuki fait intervenir les 4 étapes classiques rencontrées dans les réactions de couplages pallado-catalysés :

- formation de l'espèce catalytique par réduction du complexe de palladium (II),
- addition oxydante du bromure d'aryle sur le complexe de palladium (0) qui est l'étape limitante de la réaction,
- transmétallation avec l'organoborate,
- élimination réductrice sur un composé *cis* permettant de libérer le biaryle formé et de régénérer le catalyseur.

Le mécanisme précis de l'étape de transmétallation reste encore ambigu, mais il apparaît que la présence d'une base est indispensable. En effet, l'électronégativité de l'atome

[58] Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.

de bore étant proche de celle du carbone, le groupement porté par le bore n'est pas assez nucléophile pour réagir dans l'étape de transmétallation. La coordination du bore avec une base chargée négativement permet de former un complexe « ate » qui peut alors réagir.

Les dimères obtenus sont ensuite déprotégés et oxydés afin d'obtenir les biquinolones souhaitées (**Figure 53**).

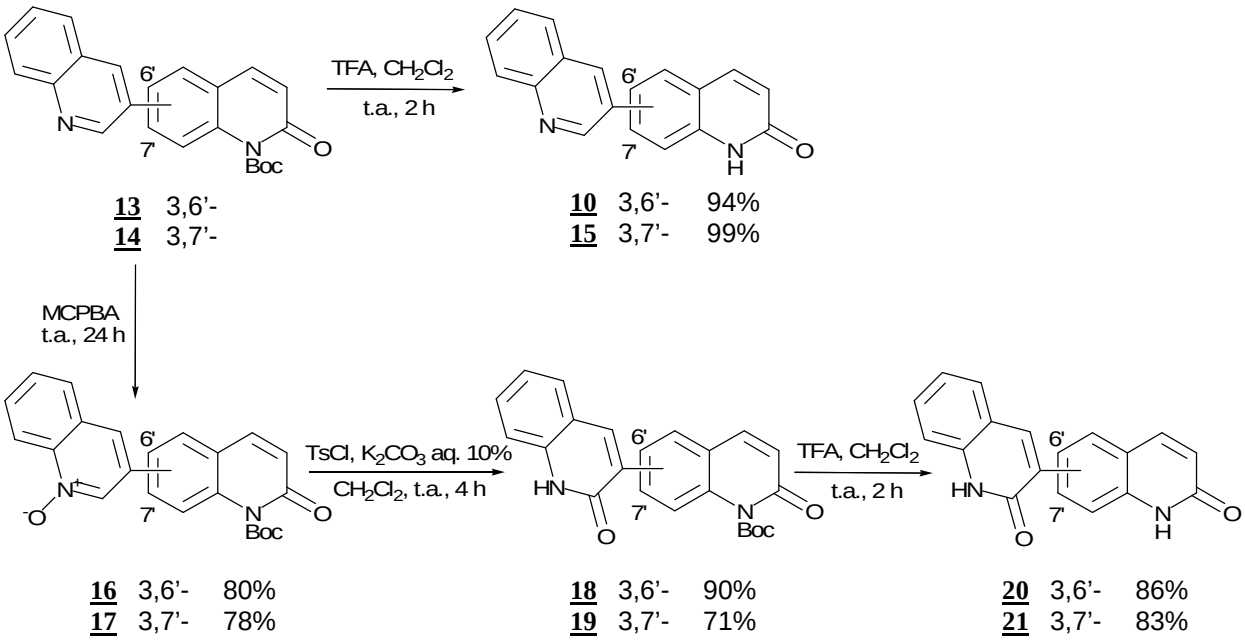


Figure 53 : Synthèse des biquinolones

La déprotection des dimères **13** et **14** par l'acide trifluoroacétique permet d'obtenir les composés **10** et **15** avec des rendements respectifs de **94** et **99%**. Les dimères **18** et **19** sont obtenus par oxydation des composés **13** et **14** suivie d'une isomérisation en présence de carbonate de potassium aqueux avec de bons rendements. Enfin, les 3,6'- et 3,7'-biquinolones **20** et **21** sont obtenues par déprotection des composés **18** et **19** par l'acide trifluoroacétique avec des rendements de **86** et **83%**. Cependant, la mauvaise solubilité des dimères déprotégés dans les solvants organiques pose certains problèmes, notamment au niveau des tests biologiques et de la caractérisation du composé **21** dont nous n'avons pas pu enregistrer de spectre ^{13}C. L'introduction de chaînes alkyles au niveau du cycle carboné devrait permettre d'augmenter la solubilité de ces composés.

L'activité biologique des dimères **13**, **14**, **10**, **15**, **18**, **19**, **20** et **21** est actuellement en cours d'évaluation.

IV- SYNTHESE DES TRIMERES

Afin d'obtenir les trimères non substitués, nous avons tout d'abord tenté de préparer les acides boroniques à partir des dimères obtenus précédemment.

IV.1 Essai de synthèse de l'acide boronique

Nous avons appliqué les conditions décrites par Tagawa *et al.* à la synthèse de l'acide boronique à partir du dimère **21** (**Figure 54**)[42].

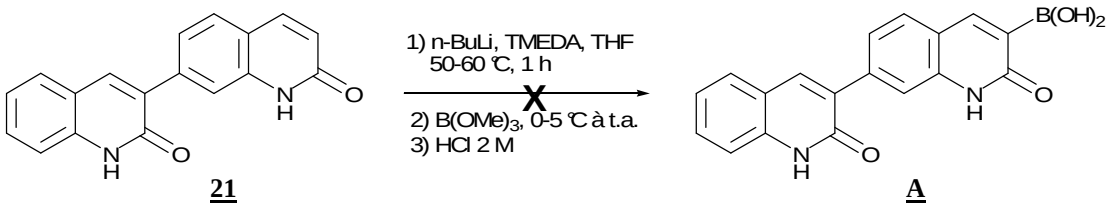


Figure 54 : Synthèse de l'acide boronique A

L'acide boronique **A** attendu ne s'est pas formé, mais nous avons observé une dégradation du mélange réactionnel. Nous avons alors tenté d'effectuer la déprotonation à des températures plus basses (0 °C, -78 °C), mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.

Les rendements obtenus lors de la synthèse des dimères par couplage de Suzuki étant très moyens, nous avons envisagé de remplacer le groupement Boc par un autre groupement protecteur permettant d'obtenir des composés plus stables. Nous avons ainsi choisi de protéger les quinolones sous forme de 2-alkoxyquinoléines qui s'hydrolysent facilement en milieu acide fort à reflux.

[42] Tagawa Y., Kawaoka T., Goto Y., *J. Het. Chem.*, **1997**, 1677-1683.

IV.2 Synthèse des 2-alkoxyquinoléines

IV.2.a. Synthèse des acides boroniques

La synthèse des acides boroniques est effectuée en deux étapes à partir de la 2-chloroquinoléine commerciale selon le protocole décrit pour l'acide 2-méthoxyquinoléine-3-boronique (**Figure 55**)[59,60].

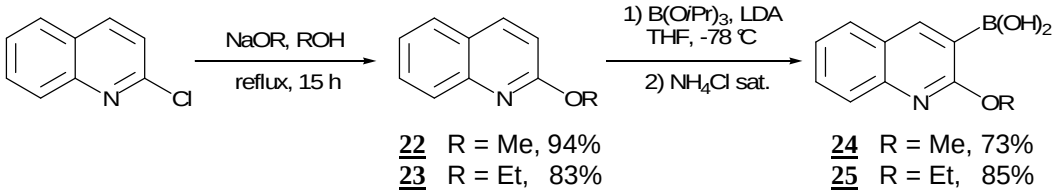


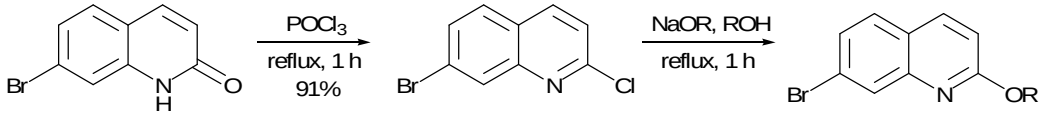
Figure 55 : Synthèse des acides boroniques 24 et 25

La 2-chloroquinoléine réagit avec les alcoolates de sodium dans l'alcool correspondant à reflux pour donner les 2-alkoxyquinoléines **22** et **23** avec des rendements de **94** et **83%** respectivement. Nous avons introduit différentes chaînes alkyles (méthyle et éthyle) afin d'augmenter la solubilité des produits et de déterminer leur éventuelle influence sur l'activité biologique. Les acides boroniques **24** et **25** correspondants sont ensuite obtenus par ortholithiation des alkoxyquinoléines et réaction avec le triisopropylborate. De la même manière que pour la préparation de l'acide quinoléine-3-boronique, le diisopropylamidure de lithium est ajouté au mélange de quinoléine et de triisopropylborate, pour minimiser l'apparition de réactions secondaires indésirables.

IV.2.b. Synthèse des dérivés bromés

Nous avons ensuite appliqué cette voie de synthèse à la préparation des dérivés bromés **27** à **29** (**Figure 56**). Trois chaînes alkyles linéaires ont été introduites : méthyle, éthyle et butyle.

[59] Lister T., Prager R.H., Tsaconas M., Wilkinson K.L., *Aust. J. Chem.*, **2003**, *56*, 913-916.
[60] Fang Y-Q., Karisch R., Lautens M., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1341-1346.



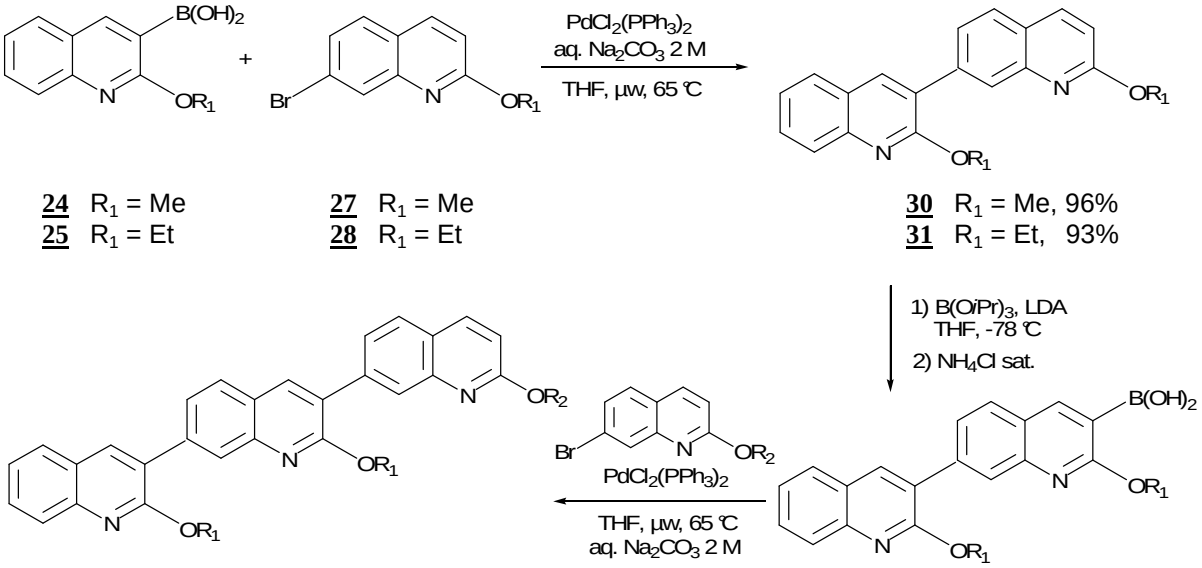
9 **26** **27** R = Me, 98%
28 R = Et, 88%
29 R = Bu, 91%

Figure 56 : Synthèse des dérivés bromés 27 à 29

Les 7-bromoquinoléines **27** à **29** sont obtenues en 2 étapes à partir de la 7-bromo-quinoléin-2(1*H*)-one **9**. La chloration du composé **9** par l'oxychlorure de phosphore à reflux permet de former la 7-bromo-2-chloroquinoléine **26** avec un rendement de **91%**. Les analogues alkoxy sont alors obtenus par substitution du chlore par les alcoolates de sodium correspondants avec de très bons rendements.

IV.3 Synthèse des trimères

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des trimères en série alkoxy (**Figure 57**).



24 R_1 = Me
25 R_1 = Et

27 R_1 = Me
28 R_1 = Et

30 R_1 = Me, 96%
31 R_1 = Et, 93%

34 $R_1 = R_2$ = Me, 52%
35 $R_1 = R_2$ = Et, 82%
36 R_1 = Me, R_2 = Bu, 77%

27 R_2 = Me
28 R_2 = Et
29 R_2 = Bu

32 R_1 = Me, 77%
33 R_1 = Et, 83%

Figure 57 : Synthèse des trimères protégés

Les dimères **30** et **31** sont préparés par couplage de Suzuki entre les acides boroniques **24** et **25** et les 2-alkoxy-7-bromoquinoléines **27** et **28** en présence de bistriphénylphosphine-

dichloropalladium et d'une solution de carbonate de sodium à 2 M avec d'excellents rendements. Les conditions de couplage sont identiques à celles de la synthèse des dimères **13** et **14** protégés par un groupement Boc. Cependant, la protection des quinolones sous forme d'alkoxyquinoléines très stables diminue fortement l'apparition de produits secondaires et permet d'obtenir des rendements de couplage quasi-quantitatifs.
Les acides boroniques **32** et **33** sont obtenus avec des rendements de **77** et **83%** par réaction des dimères avec le triisopropylborate en présence de diisopropylamidure de lithium.

Enfin, la synthèse des trimères **34** à **36** est effectuée par couplage de Suzuki dans les conditions décrites précédemment. Dans le cas du composé **34** protégé par des groupements méthoxy, le faible rendement obtenu s'explique par la mauvaise solubilité du trimère dans les solvants organiques. Malgré la précipitation du produit dans le milieu réactionnel, le problème d'insolubilité a entraîné certaines difficultés d'isolement et de purification. Comme nous l'avions attendu, l'augmentation de la longueur des chaînes alkyles a permis d'augmenter considérablement la solubilité. Ainsi les trimères peuvent se classer par ordre de solubilité croissante de la manière suivante : **34**<**35**<**36**.

Les tests d'activité biologique des dimères **30** et **31** et des trimères **34** à **36** sont en cours.

IV.4 Déprotection des quinolones

Afin d'obtenir les trimères de quinolones souhaités, nous avons réalisé des essais de déprotection sur le trimère **35** (**Figure 58**).

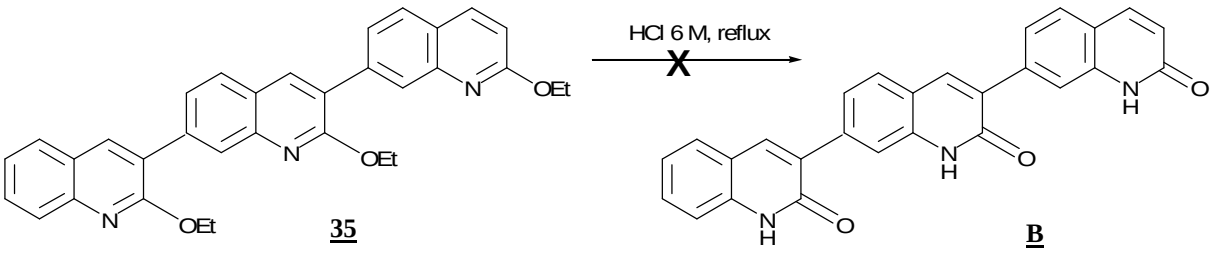


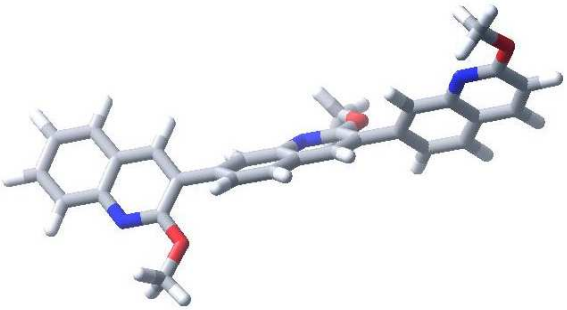
Figure 58 : Essai de déprotection du trimère 35

La déprotection du trimère **35** est réalisée par hydrolyse acide dans une solution d'acide chlorhydrique à 6 M à reflux. En CCM, nous avons effectivement observé la

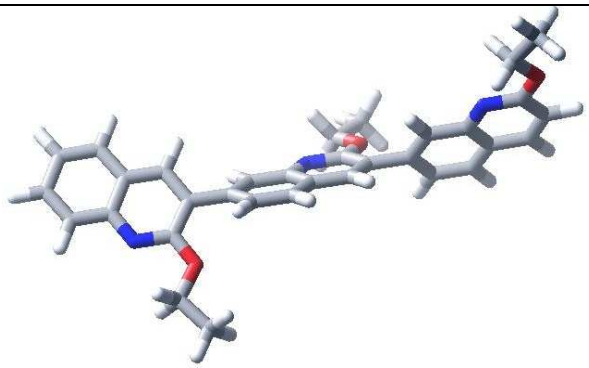
formation d'un produit beaucoup plus polaire correspondant certainement au trimère **B** attendu. Cependant, en raison de l'insolubilité totale de ce composé dans les solvants organiques, nous ne sommes pas parvenus à le caractériser.

IV.5 Modélisation moléculaire

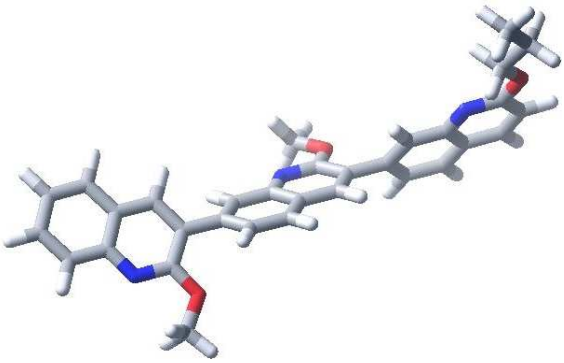
Afin d'avoir un premier aperçu de la structure tridimensionnelle des trimères obtenus, des expériences de modélisation moléculaire ont été réalisées par Bettina Aboab (Laboratoire SEESIB, UMR 6504) sur les composés **34** à **36** (programme Macromodel 7.0, méthode multiple Monte-Carlo, champ de forces MM3). Comme le montre la **Figure 59**, les composés **34** à **36** adoptent, par atropoisomérie, une structuration hélicoïdale.



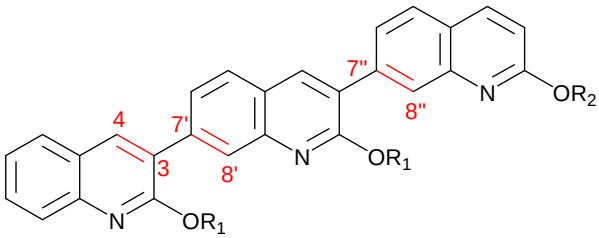
34 (R_1 = R_2 = Me)



35 (R_1 = R_2 = Et)



36 (R_1 = Me, R_2 = Bu)



Angle dièdre ϕ_1 (C_4-C_3-$C_{7'}$-$C_{8'}$) = -51°
(valeur moyenne)
Angle dièdre ϕ_2 (C_4-C_3-$C_{7''}$-$C_{8''}$) = 83°
(valeur moyenne)

Figure 59 : Structures obtenues par modélisation moléculaire

Afin d'évaluer l'orientation relative des quinoléines, deux angles dièdres Φ_1 et Φ_2 ont été mesurés. Φ_1 correspond à l'angle formé par les atomes C_4-C_3-$C_{7'}$-$C_{8'}$ et Φ_2 est associé aux

atomes C_4-C_3-$C_{7''}$-$C_{8''}$ ce qui permet de déterminer la position relative de deux quinoléines adjacentes et extrêmes. Les valeurs moyennes mesurées sont de -51° pour Φ_1 et 83° pour Φ_2 et mettent en évidence la structuration en hélice attendue et le positionnement relatif en anti des atomes d'azote et des groupements alkoxy des quinoléines terminales par rapport au motif central.

V- CONCLUSION

Dans la première partie de ce projet, nous avons donc mis au point la synthèse de la 7-bromoquinoléin-2(1*H*)-one **9** en nous affranchissant des problèmes de régiosélectivité inhérents aux synthèses précédemment décrites dans la littérature. De plus, nous avons présenté la première synthèse de 3,6' et 3,7'-biquinoléines par couplage de Suzuki sous irradiation micro-ondes en utilisant le groupement protecteur Boc. Cependant, en raison de la labilité de ce groupement, nous nous sommes tournés vers la préparation de dimères puis de trimères d'alkoxyquinoléines qui ont donné des résultats beaucoup plus satisfaisants.

Néanmoins, les dimères et trimères non substitués posent d'importants problèmes de solubilité qui rendent les analyses et les tests d'évaluation biologique difficiles. Notre objectif de départ concernant la synthèse de trimères substitués sur les cycles carbonés par des chaînes alkyles devrait nous permettre, non seulement d'établir des relations structure-activité, mais également d'augmenter la solubilité de ces composés.

***Chapitre II* : Synthèse des trimères substitués**

I- INTRODUCTION

Dans cette deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de trimères substitués par des chaînes alkyles mimant les chaînes latérales des acides aminés des positions *i*, *i+4* et *i+7* de l'hélice α du peptide BakBH3, ligand naturel des protéines anti-apoptotiques (**Figure 60**).

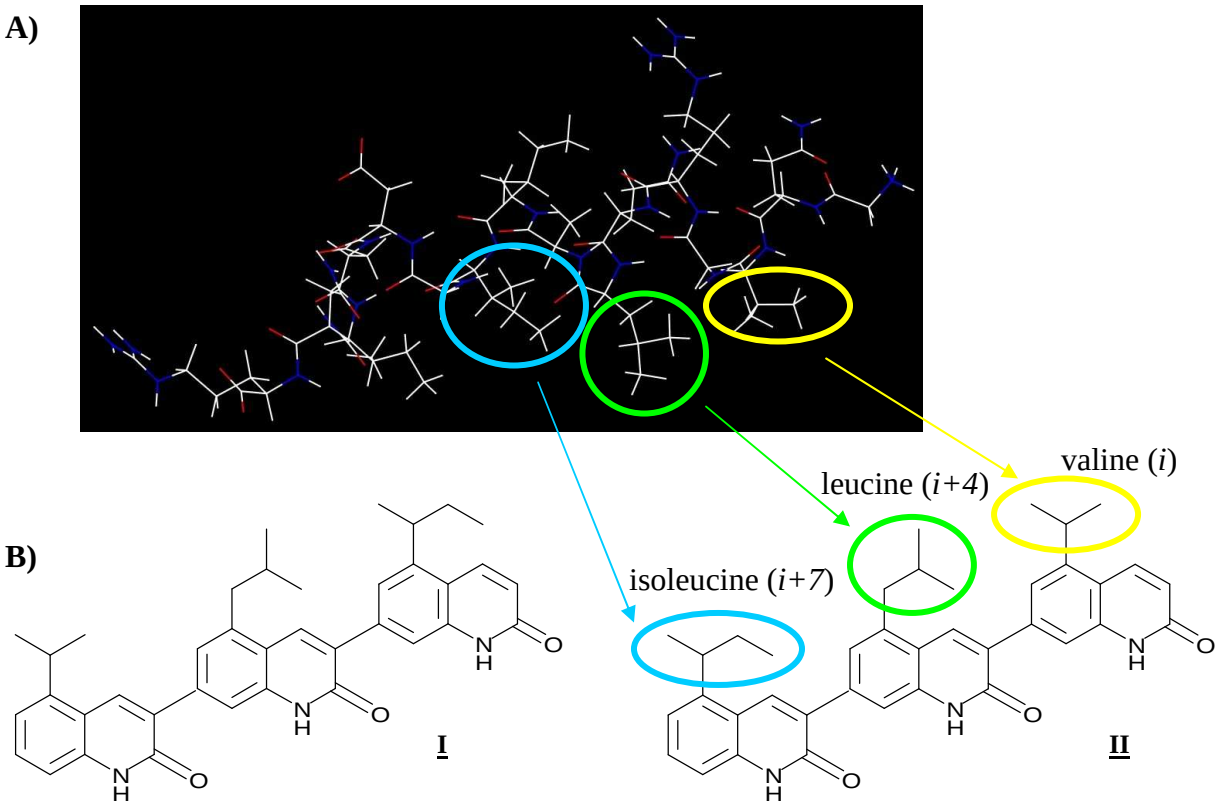


Figure 60 : Conception des structures cibles
A. Structure du ligand BakBH3. Les résidus *i*, *i+4* et *i+7* de l'hélice sont entourés. ***B.*** Structure des trimères substitués envisagés par analogie avec BakBH3.

Ces trimères sont substitués en position 5 des quinolones par des groupements isopropyle, isobutyle et *sec*-butyle afin de mimer les résidus clés en *i*, *i+4* et *i+7* de l'hélice α du peptide BakBH3. Afin de déterminer une éventuelle influence de la position relative des substituants sur l'activité biologique, nous avons envisagé la synthèse de deux trimères, **I** et **II**, dans lesquels la nature des substituants situés aux extrémités des trimères a été inversée.

De la même manière que pour la préparation des trimères non substitués, ces nouveaux composés pourront être obtenus par couplage de Suzuki entre les 2-méthoxyquinoléines bromées en position 7 et les acides 2-méthoxyquinoléine-3-boroniques correspondants, puis déprotection des produits de couplage pour conduire aux quinolones attendues. Les monomères nécessaires à cette synthèse sont représentés **Figure 61**.

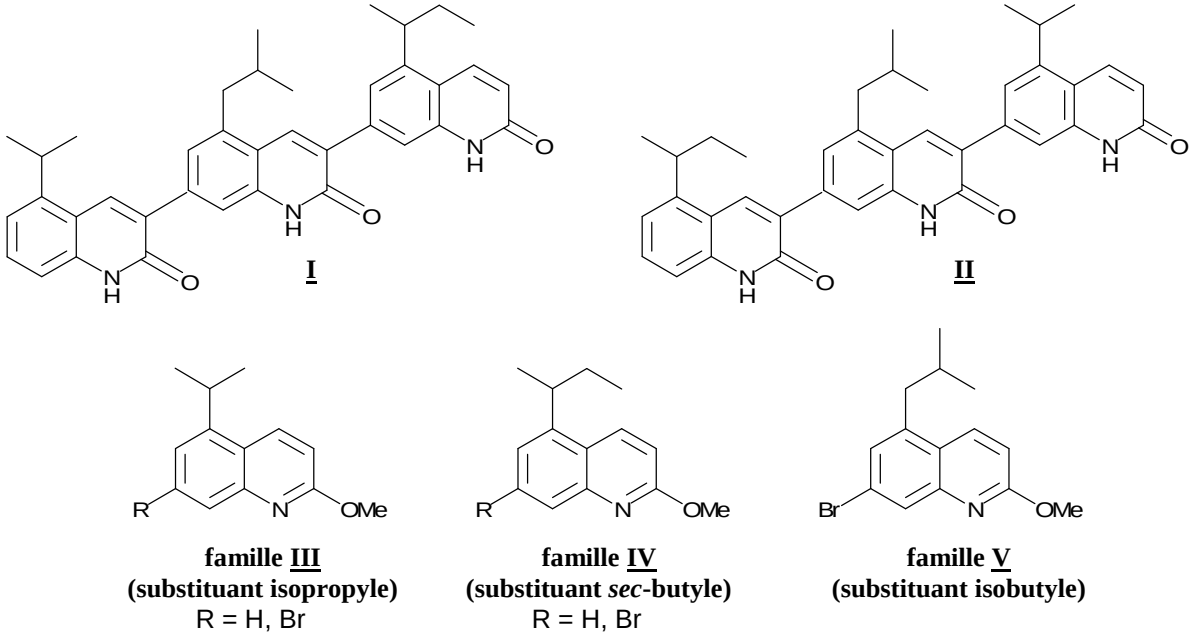


Figure 61 : Trimères envisagés et monomères nécessaires à leur préparation

Nous détaillerons tout d'abord la synthèse des familles de monomères **III** à **V**, puis nous présenterons les étapes de couplage de Suzuki menant dans un premier temps aux dimères puis aux trimères.

II- SYNTHESE DES MONOMERES SUBSTITUES

Afin de préparer les monomères souhaités en un minimum d'étapes, nous avons envisagé une stratégie visant à différencier les voies de synthèse le plus tard possible pour préparer un seul intermédiaire commun facilement fonctionnalisable (**Figure 62**).

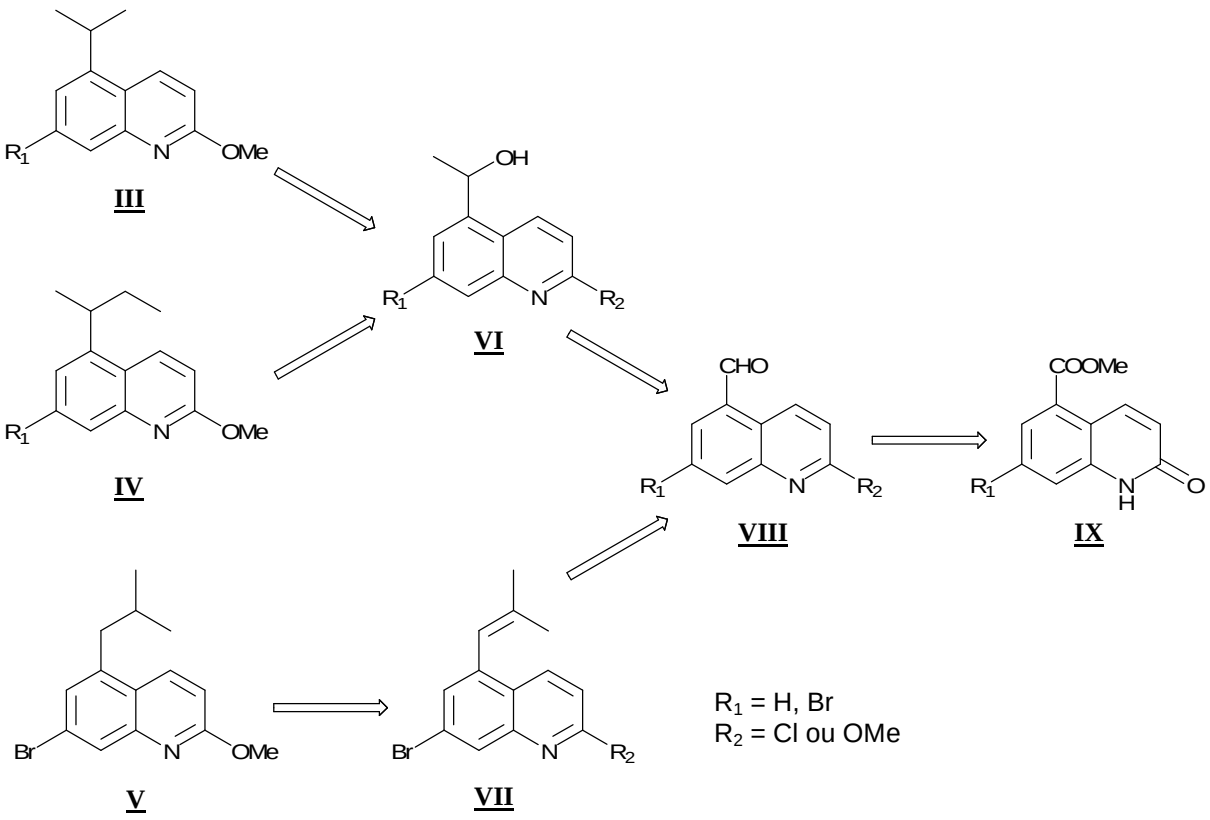


Figure 62 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse des monomères

Les familles **III** et **IV** peuvent être préparées par une réaction de Grignard sur les aldéhydes **VIII** suivie d'une substitution nucléophile des alcools **VI** préalablement activés. Le monomère **V** résulte d'une réaction de Wittig puis d'une réduction à partir de l'aldéhyde bromé. Les aldéhydes **VIII** sont obtenus par protection des quinolones **IX** et réduction de la fonction ester en position 5. Le groupement protecteur 2-méthoxy est introduit à une étape de la synthèse judicieusement choisie à partir du dérivé chloré.

Nous allons tout d'abord nous intéresser à la préparation des quinolones bromée et non bromée contenant une fonction ester en position 5 (famille **IX**).

II.1 Synthèse des quinolones IX (*composés* 41 *et* 42)

Nous nous sommes inspirés des travaux de Zaragoza[61] et Tominaga[62] pour effectuer la synthèse des quinolones souhaitées.

[61] Zaragoza F., Stephensen H., Peschke B., Rimvall K., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 306-311.
[62] Tominaga M., Yo E., Ogawa H., Yamashita S., Yabuuchi Y., Nakagawa K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*(2), 682-693.

Zaragoza *et al.* ont décrit la synthèse de la 7-chloroquinolone à partir de la 3-chloroaniline commerciale (**Figure 63**).

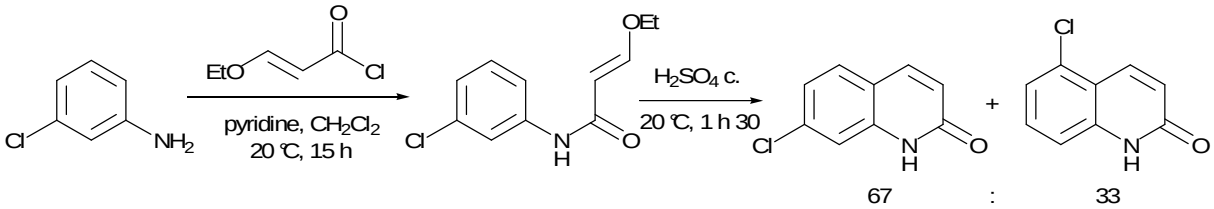


Figure 63 : Synthèse de la 7-chloroquinolone décrite par Zaragoza

La 3-chloroaniline réagit de manière quantitative avec le chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle. L'anilide obtenu est ensuite cyclisé dans l'acide sulfurique concentré pour donner le mélange de régioisomères chlorés en position 7 ou 5 avec un rapport de 67:33 en faveur de la 7-chloroquinolone (déterminé par intégration des signaux du spectre RMN ^{1}H des deux isomères de position). Les deux isomères sont alors séparés par recristallisation dans l'acide acétique pour donner la 7-chloroquinolone avec un rendement de 27%.

Les travaux de Tominaga *et al.* concernent la synthèse de l'acide 1,2-dihydro-2-oxoquinoléine-5-carboxylique (**Figure 64**).

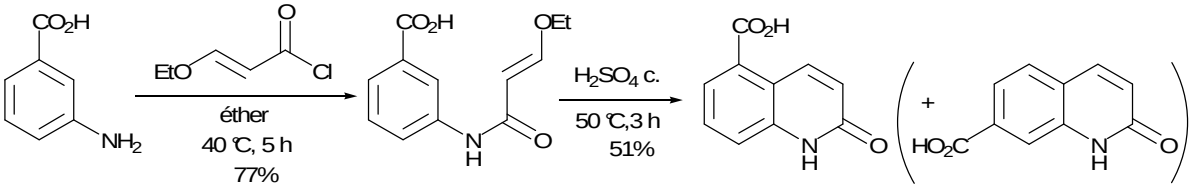


Figure 64 : Synthèse de l'acide 1,2-dihydro-2-oxoquinoléine-5-carboxylique décrite par Tominaga

Comme dans la synthèse de Zaragoza, la cyclisation de l'anilide est susceptible de former le mélange des régioisomères substitués en position 5 ou 7. Cependant, aucune étude n'a été menée pour confirmer la présence de l'isomère minoritaire. La recristallisation du mélange réactionnel permet d'obtenir l'acide 1,2-dihydro-2-oxoquinoléine-5-carboxylique majoritaire avec un rendement de 51%.

Ces résultats encourageants nous ont naturellement amenés à préparer nos quinolones selon la même méthode (**Figure 65**).

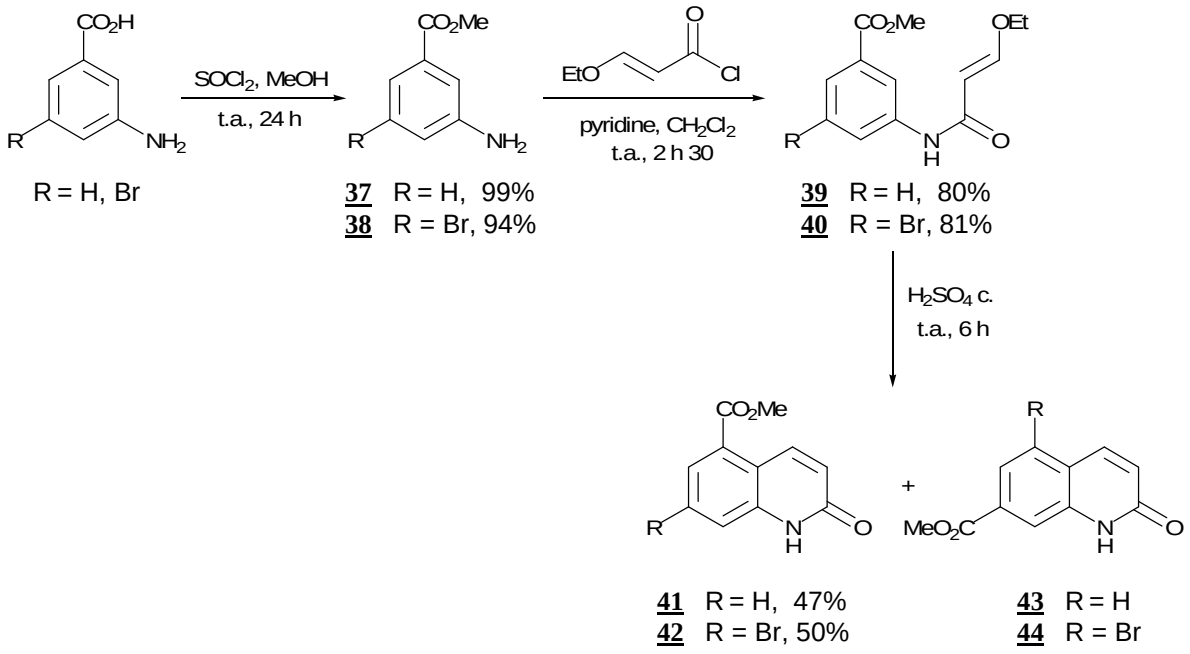


Figure 65 : Synthèse des quinolones 41 et 42

Pour faciliter la manipulation des intermédiaires, nous avons préféré travailler avec les esters méthyliques plutôt qu'avec les acides carboxyliques. Ainsi, les acides 3-aminobenzoïque et 3-amino-5-bromobenzoïque commerciaux réagissent avec le chlorure de thionyle dans le méthanol pour donner les esters **37** et **38** correspondants avec d'excellents rendements. Cependant, l'acide 3-amino-5-bromobenzoïque de départ étant un produit assez coûteux, nous avons envisagé une voie de synthèse alternative pour la préparation du composé **38** (**Figure 66**).

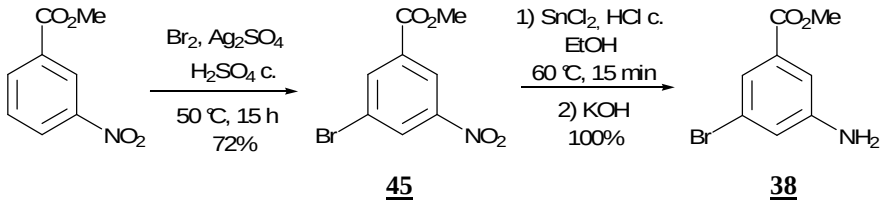


Figure 66 : Synthèse alternative du composé 38

Le 3-bromo-5-nitrobenzoate de méthyle **45** est obtenu par bromation du 3-nitrobenzoate de méthyle commercial dans l'acide sulfurique concentré en présence de sulfate

d'argent, selon les conditions décrites par Kobayashi *et al*[63]. Afin d'optimiser cette étape, plusieurs températures ont été testées (**Tableau 4**).

Température (°C)	Rendement en composé 45
20°C	34%
50°C	72%
80°C	dégradation

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse du composé 45

Il est nécessaire de chauffer pour augmenter le taux de conversion de la réaction. Cependant, un chauffage trop fort entraîne une dégradation du milieu réactionnel. Les meilleurs résultats sont obtenus à une température de 50 °C.

Le groupement nitro du composé **45** est ensuite réduit dans les conditions précédemment décrites pour la préparation du composé **6** (voir p. 62) pour donner le composé **38** de manière quantitative.

Les anilides **39** et **40** sont ensuite obtenus avec des rendements respectifs de **80** et **81%**, par réaction entre les composés **37** et **38** et le chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle préalablement obtenu selon une optimisation du protocole décrit par Zaragoza *et al.* (**Figure 67**)[61].

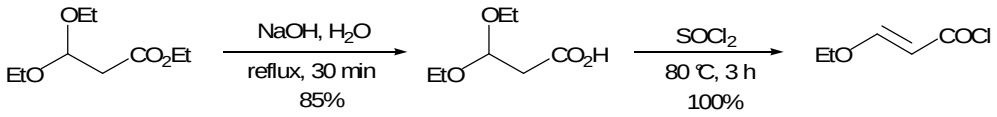


Figure 67 : Synthèse optimisée du chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle

Le 3,3-diéthoxypropanoate d'éthyle commercial est saponifié avec un rendement de **85%** et converti en chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle par chauffage dans le chlorure de thionyle. Durant cette deuxième étape, Zaragoza *et al.* ont obtenu après une heure de chauffage un mélange du composé souhaité avec le chlorure de 3,3-diéthoxypropanoyle dans un rapport de 84:16. En augmentant le temps de réaction à 3 h, nous avons réussi à obtenir uniquement le chlorure d'acyle souhaité de manière quantitative.

[63] Kobayashi S., Yamaguchi Y., Wakamiya T., Matsubara Y., Sugimoto K., Yoshida Z., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1469-72.
[61] Zaragoza F., Stephensen H., Peschke B., Rimvall K., *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 306-311.

Les anilides **39** et **40** sont enfin cyclisés dans l'acide sulfurique concentré pour donner les mélanges de régioisomères **41**/**43** et **42**/**44** avec des rendements respectifs de **89** et **86%** (**Figure 65**). Dans les deux cas, un des isomères est très majoritaire (rapports de 10:1 et 9,5:1 déterminés par intégration des signaux du spectre de RMN ^{1}H correspondant aux protons Ha et Hb) (**Figure 68**).

En ce qui concerne les dérivés non bromés, l'identification du composé majoritaire est aisée et repose sur l'analyse de la multiplicité des signaux RMN ^{1}H obtenus pour les protons du cycle carboné. En effet, la présence d'un triplet à 7,60 ppm et de deux doublets à 7,55 et 7,71 ppm montre que l'isomère majoritaire est bien le composé **41** souhaité.

Dans le cas des isomères **42** et **44**, l'attribution des structures a été effectuée grâce à des expériences de RMN 2D : HMBC ^{1}H-^{15}N, HSQC et HMBC ^{1}H-^{13}C.

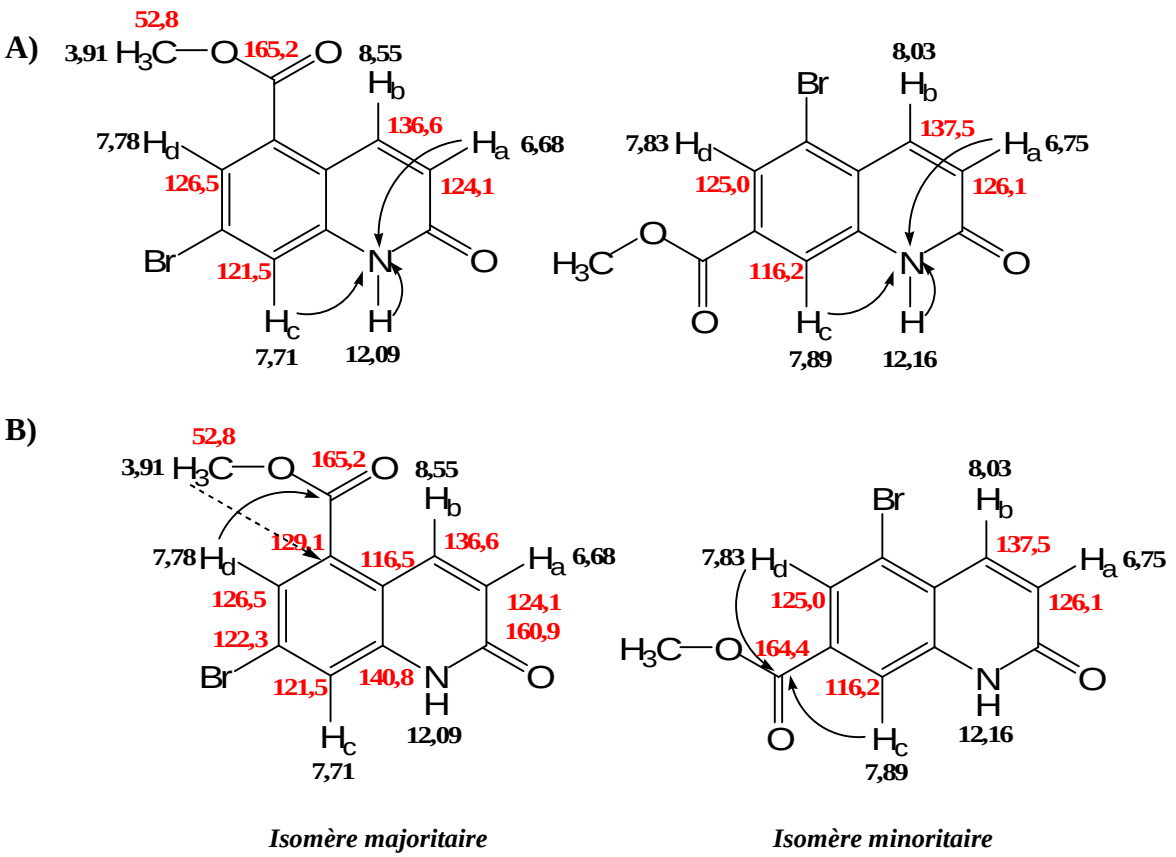


Figure 68 : Détermination de la structure des isomères du mélange 42/44
A. Résultats obtenus par HMBC ^{1}H-^{15}N et HSQC ^{1}H-^{13}C. ***B.*** Corrélations obtenues par HMBC ^{1}H-^{13}C permettant de déterminer la strucure des isomères.

Les expériences HMBC ^{1}H-^{15}N et HSQC ^{1}H-^{13}C nous ont permis d'identifier les protons Ha et Hc proches du NH de la fonction amide, d'en déduire le déplacement chimique des protons Hb et Hd et d'identifier les carbones correspondants. Les corrélations obtenues

pour les protons Hb, Hc, Hd et NH en HMBC ^{1}H-^{13}C ont permis l'attribution des signaux des carbones manquants dans le cas de l'isomère majoritaire.
Les spectres obtenus pour les deux isomères présentent une différence notable : les protons Hc et Hd de l'isomère minoritaire établissent une corrélation avec un carbone à 164,4 ppm correspondant au C=O de l'ester alors que seul le proton Hd de l'isomère majoritaire est corrélé au carbone correspondant à 165,2 ppm. De plus, dans le cas de l'isomère majoritaire, une tache de corrélation apparaît faiblement entre les protons du méthyle de l'ester à 3,91 ppm et le carbone 5 à 129,1 ppm. D'après ces observations, nous avons pu déduire que l'isomère majoritaire présente le groupement méthoxycarbonyle en position 5 comme nous l'avions supposé.

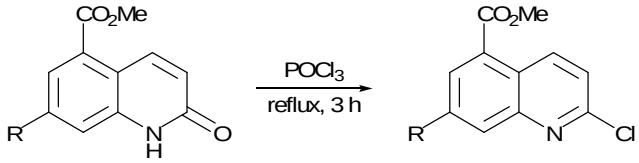
Afin d'isoler les quinolones **41** et **42**, les mélanges de régioisomères correspondants ont été recristallisés. Plusieurs solvants ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'éthanol. Les rendements après recristallisation sont de **47%** pour le composé **41** et **50%** pour le composé **42**. Ces quinolones étant peu solubles dans les solvants organiques, une grande quantité d'éthanol a été nécessaire pour solubiliser la totalité du produit, ce qui peut expliquer les faibles rendements obtenus.

II.2 Accès à la fonction aldéhyde en position 5

Nous nous sommes ensuite intéressés à la préparation de l'aldéhyde. Afin d'augmenter la solubilité des quinolones, nous avons choisi de les protéger directement sous la forme de 2-chloroquinoléines.

II.2.a. Synthèse des 2-chloroquinoléines

Comme dans le cas des monomères non substitués, les 2-chloroquinoléines sont préparées par chauffage à reflux des quinolones **41** et **42** dans l'oxychlorure de phosphore (**Figure 69**).

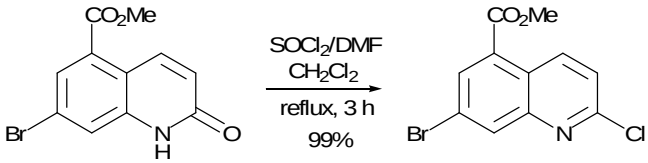


41 R = H
42 R = Br

46 R = H, 96%
47 R = Br, 60%

Figure 69 : Chloration des quinolones 41 et 42

Dans le cas du composé non bromé, le rendement obtenu lors de la chloration est excellent. En revanche, dans le cas du composé bromé, le faible rendement observé s'explique par une dégradation partielle du milieu réactionnel. Pour contourner ce problème, nous avons choisi d'utiliser les conditions de Vilsmeier qui sont plus douces (**Figure 70**)[64].



42 **47**

Figure 70 : Synthèse du composé 47 dans les conditions de Vilsmeier

La quinolone **42** réagit avec un mélange de chlorure de thionyle et de *N*,*N*-diméthylformamide dans le dichlorométhane à reflux. Dans ces conditions, la 2-chloroquinoléine **47** attendue est obtenue de manière quasi-quantitative.

II.2.b. Réduction de la fonction ester

Nous avons ensuite réduit la fonction ester des composés **46** et **47** dans le but d'obtenir les aldéhydes correspondants. Dans un premier temps, nous avons envisagé d'utiliser des conditions réactionnelles permettant d'obtenir l'aldéhyde en une seule étape. Nous nous sommes donc inspirés des travaux de Plobeck *et al.* qui ont utilisé l'hydrure de diisobutylaluminium à -78 °C pour réduire une fonction ester en aldéhyde sur une isoquinoléine[65]. Nous avons testé ces conditions pour réduire le composé **46** (**Figure 71**).

[64] Nanni D., Pareschi P., Rizzoli C., Sagarabotto P., Tundo A., *Tetrahedron*, **1995**, *51*(33), 9045-9062.
[65] Plobeck N., Delorme D., Wei Z-Y., Yang H., Zhou F., Schwarz P., Gawell L., Gagnon H., Pelcman B., Schmidt R., Yue S.Y., Walpole C., Brown W., Zhou E., Labarre M., Payza K., St-Onge S., Kamassah A., Morin P-E., Projean D., Ducharme J., Roberts E., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3878-3894.

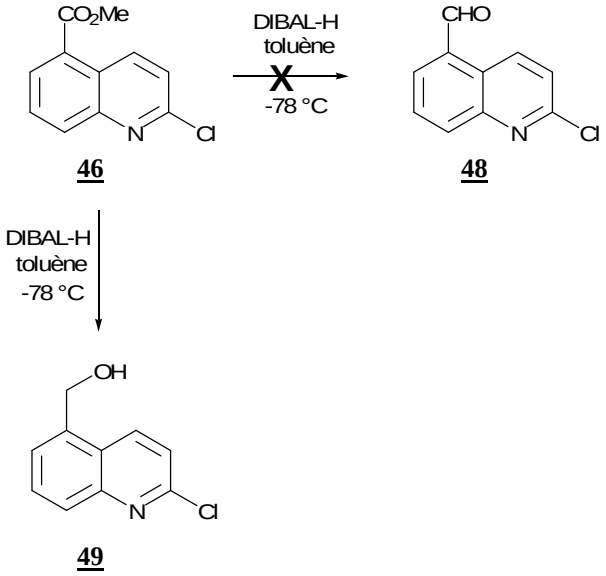


Figure 71 : Essai de réduction du composé 46

Malgré le contrôle de la température, un temps de réaction très court et un milieu réactionnel assez dilué, nous ne sommes pas parvenus à isoler l'aldéhyde, mais seulement l'alcool primaire. Nous avons donc envisagé une autre méthode couramment utilisée pour préparer des aldéhydes à partir d'esters, c'est-à-dire réduire totalement l'ester et oxyder ensuite l'alcool obtenu en aldéhyde (**Figure 72**).

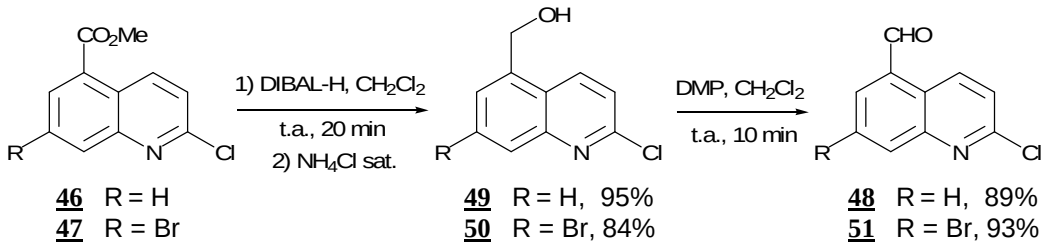


Figure 72 : Synthèse des aldéhydes 48 et 51

La réduction des esters **46** et **47** est effectuée à température ambiante par l'hydrure de diisobutylaluminium avec des rendements respectifs de **95** et **84%**. Les alcools **49** et **50** obtenus sont alors oxydés par le periodidane de Dess-Martin pour donner les aldéhydes **48** et **51** avec de bons rendements[66]. Cette méthode est efficace car les deux réactions sont très rapides et peuvent être effectuées à température ambiante. De plus, le réactif de Dess-Martin peut être facilement éliminé du milieu réactionnel par lavage basique aqueux.

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

II.3 Synthèse des familles III *(composés* 62 *et* 63*) et* IV *(composés* 82a/82b *et* 83)

II.3.a. Monomères **III** : introduction de la chaîne isopropyle à partir de l'aldéhyde **48**

Afin de mettre au point les conditions réactionnelles, nous avons tout d'abord réalisé des essais sur l'aldéhyde non bromé **48**.

La préparation de l'alcool secondaire **52** est réalisée par réaction de Grignard sur l'aldéhyde **48** en présence de bromure de méthylmagnésium (**Figure 73**).

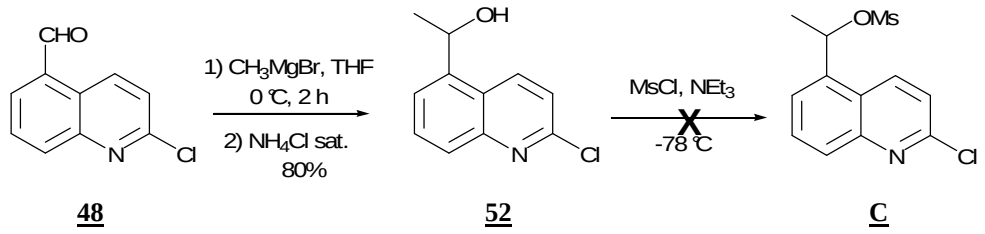


Figure 73 : Synthèse et activation de l'alcool 52

Le rendement obtenu est de **80%**. Nous avons ensuite tenté d'activer l'alcool **52** par formation d'un mésylate. La réaction est effectuée avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine à 0 °C. Cependant, nous n'avons pas observé la formation du composé **C** attendu mais celle du dérivé chloré correspondant **53** avec un rendement quantitatif (**Figure 74**).

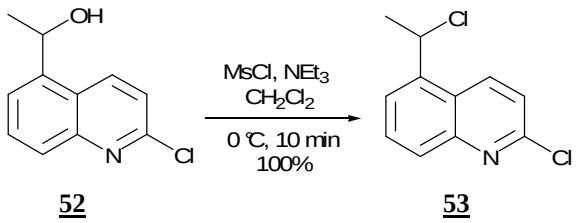


Figure 74 : Synthèse du dérivé chloré 53

A la suite de ces résultats, nous avons tenté d'effectuer la substitution nucléophile du chlore par le bromure de méthylmagnésium afin d'obtenir l'isopropyle souhaité (**Figure 75**).

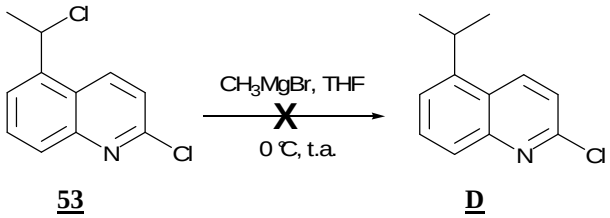


Figure 75 : Essai de substitution sur le composé 53

Malgré plusieurs essais à différentes températures, aucune réaction n'a été observée. Nous avons donc envisagé une autre voie de synthèse pour la préparation des monomères **III**.

II.3.b. Monomères **III** : synthèse des 5-isopropyl-2-méthoxyquinoléines **62** et **63**

L'introduction du groupement isopropyle en position 5 des quinolones est effectuée à partir des quinolones **41** et **42** (**Figure 76**).

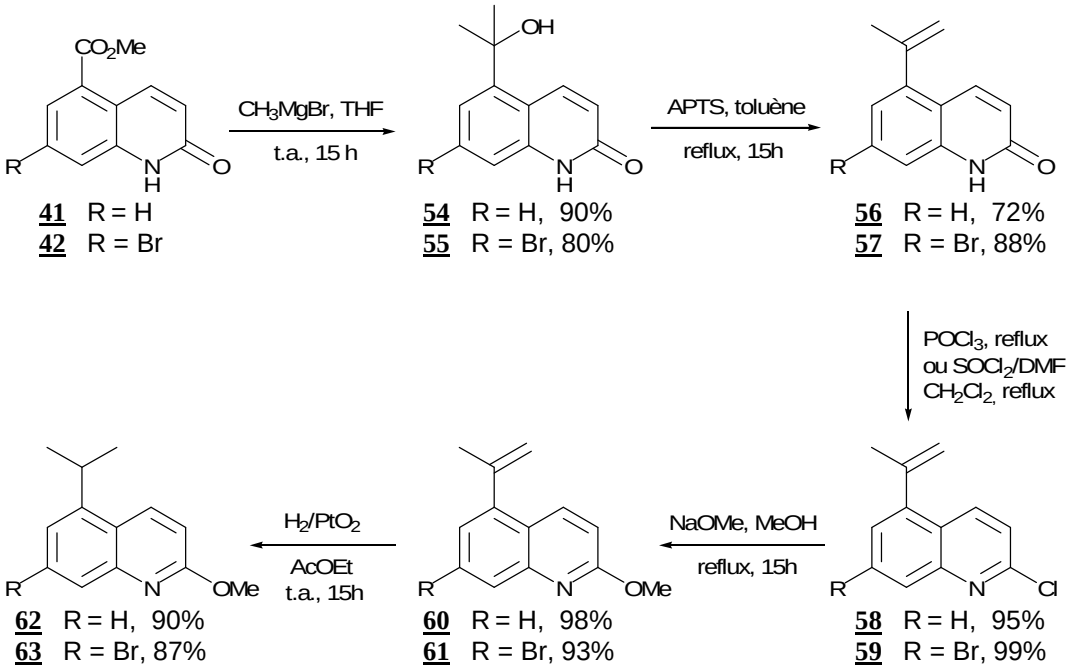


Figure 76 : Synthèse des composés 62 et 63

Les quinolones **41** et **42** réagissent avec le bromure de méthylmagnésium dans le THF pour former les alcools **54** et **55** avec des rendements respectifs de **90** et **80%**. Les alcènes **56** et **57** sont obtenus par déshydratation des alcools en présence d'acide *para*toluènesulfonique avec de bons rendements. L'introduction du groupement protecteur méthoxy- en position 2 est réalisée en deux étapes, par chloration des quinolones **56** et **57** dans les conditions

précédemment décrites pour la préparation des composés **46** et **47** (voir p. 84), puis substitution du chlore en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol à reflux. Nous n'avons pas introduit le groupement protecteur plus tôt pour éviter d'éventuelles réactions d'hydrolyse lors de la déshydratation par l'APTS. Enfin, la réduction de la double liaison exocyclique est effectuée par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle pour donner les composés **62** et **63**.

Plusieurs systèmes catalytiques ont été testés pour cette réduction et des conditions douces permettant d'éviter la débromation des composés **61** et **63** ont été choisies. Le premier catalyseur envisagé est le catalyseur de Wilkinson ($RhCl(PPh_3)_3$) connu pour hydrogéner les alcènes en alcanes sans hydrogénolyse des liaisons C-Br de composés aromatiques halogénés (**Figure 77**)[67].

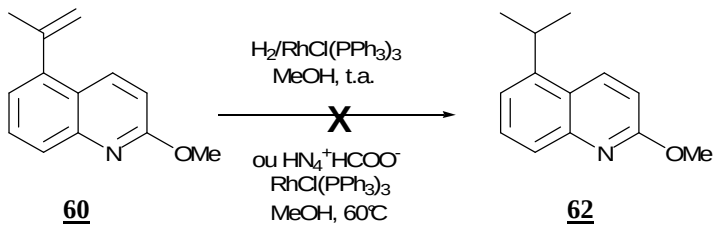


Figure 77 : Essais de réduction du composé 60 avec le catalyseur de Wilkinson

Deux essais ont été réalisés en utilisant deux sources d'hydrogène différentes : l'hydrogène gazeux et le formiate d'ammonium (réaction par transfert d'hydrogène). Dans les deux cas, aucune réaction ne se produit.

Nous avons alors testé les conditions décrites par Miki *et al.*, qui ont utilisé l'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle pour réduire une double liaison exocyclique sur un système contenant une 3-bromopyridine (**Figure 78**)[68].

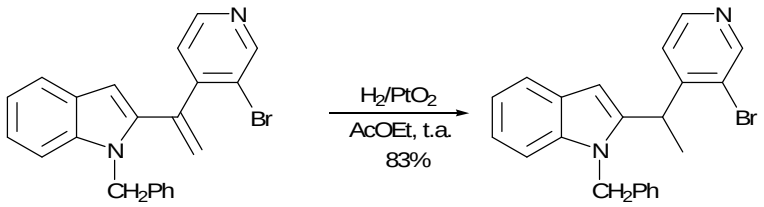


Figure 78 : Conditions de réduction décrites par Miki *et al.*

[67] Chin C-L., Tran D.D-P., Shia K-S., Liu H-J., *Synlett*, **2005**, *3*, 417-420.
[68] Miki Y., Hachiken H., Yanase N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **2001**, 2213-2216.

Le rendement obtenu est de 83% et la formation de 10% de produit débromé a été observée. Nous avons donc appliqué ce protocole à la préparation des composés **62** et **63** et nous avons obtenu de très bons rendements de **90** et **87%** respectivement, sans débromation des composés **61** et **63**.

La synthèse des 5-isopropyl-2-méthoxyquinoléines **62** et **63** est donc effectuée en 5 étapes à partir des esters **41** et **42** avec des rendements globaux respectifs de **50** et **56%**. De plus, cette voie de synthèse est facile à mettre en œuvre (réactions peu sensibles, température ambiante ou chauffage à reflux) et nécessite peu d'étapes intermédiaires de purification.

Nous avons ensuite réalisé la synthèse des monomères de la famille **IV** substitués en position 5 par un groupement *sec*-butyle.

II.3.c. Synthèse des monomères **IV** (composés **82a/82b** et **83**)

La synthèse de cette famille de monomères a été réalisée en collaboration avec Hélène Hénon-Vial dans le cadre des travaux de recherche qu'elle a effectués durant son poste d'ATER.

La principale difficulté inhérente à cette synthèse est l'introduction d'une chaîne alkyle dissymétrique en position 5 de la quinoléine. La synthèse à partir de l'aldéhyde **48** n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, nous avons choisi une autre méthode *via* un amide de Weinreb[69]. En effet, ces amides particuliers sont connus pour réagir avec les organomagnésiens et les organolithiens pour donner des cétones exclusivement. Même l'ajout d'un large excès d'organométallique ne conduit pas à la formation de l'alcool tertiaire. Ceci s'explique par la formation d'un complexe stable entre le produit d'addition et le métal qui, une fois hydrolysé, donne la cétone attendue (**Figure 79**).

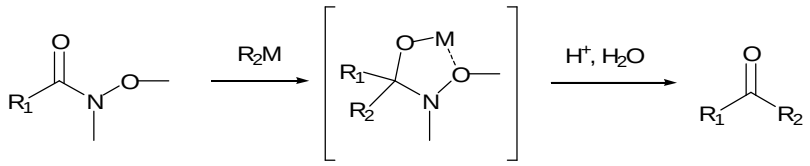


Figure 79 : Formation d'une cétone à partir d'un amide de Weinreb

[69] Nahm S., Weinreb S.M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*(39), 3815-3818.

Le schéma rétrosynthétique envisagé pour la préparation des monomères **IV** est représenté **Figure 80**.

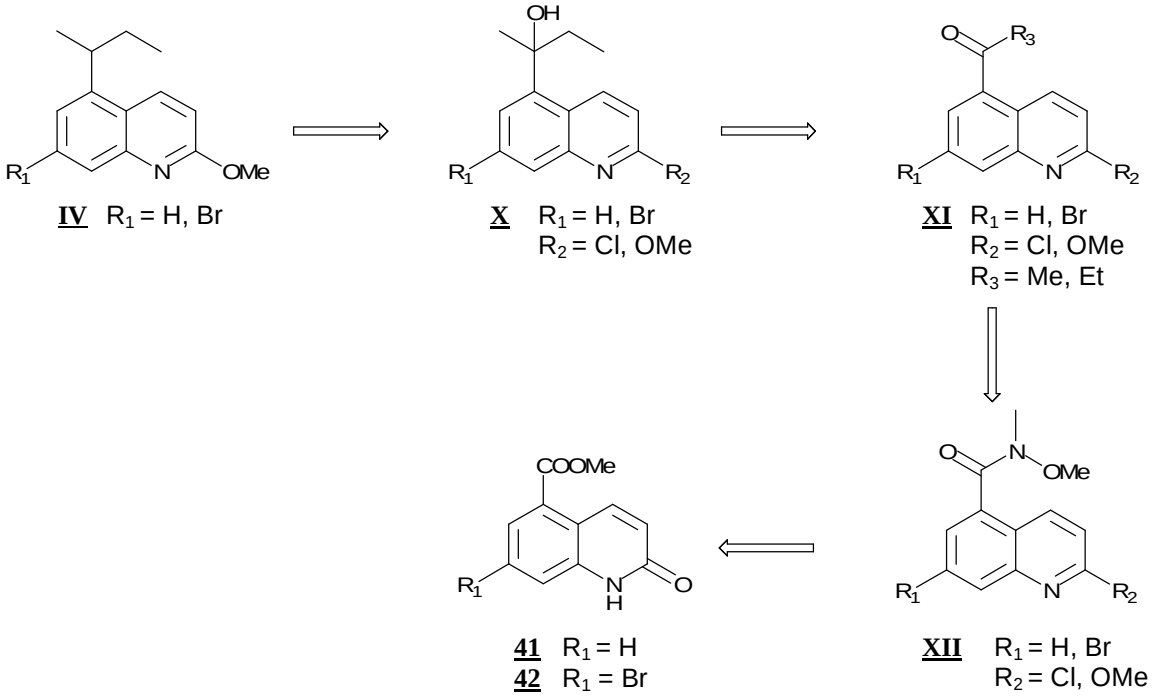


Figure 80 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse des composés IV

Les quinoléines **IV** peuvent être obtenues par déshydratation de l'alcool tertiaire **X** suivie d'une hydrogénation. La synthèse d'un amide de Weinreb à partir des quinolones **41** et **42** permettra d'introduire séquentiellement les groupements méthyle et éthyle.

II.3.c.i) Synthèse des cétones XI

La préparation des cétones **XI** nécessite la synthèse préalable des amides de Weinreb **XII**. Nous avons envisagé leur préparation à partir des 2-chloroquinoléines **46** et **47**.

Synthèse à partir des 2-chloroquinoléines

Afin de mettre au point les conditions expérimentales, nous avons effectué les premiers essais sur le composé **46** (**Figure 81**).

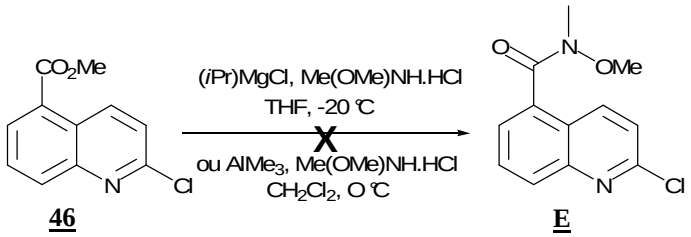


Figure 81 : Essai de synthèse de l'amide de Weinreb à partir du composé 46

Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées. Tout d'abord, l'ester est mis en réaction avec le chlorhydrate de *N*,*O*-diméthylhydroxylamine en présence de triméthylaluminium, mais aucune réaction n'a été observée[70]. Nous avons donc réalisé un autre essai en présence de chlorure d'isopropylmagnésium[71]. Dans ces conditions, nous n'avons pas obtenu le produit désiré, mais un mélange de différents produits difficilement identifiables, probablement issus d'une réaction secondaire au niveau de l'atome de chlore.

Synthèse à partir des quinolones

Suite aux problèmes rencontrés lors de la synthèse à partir du dérivé chloré, nous avons effectué des essais sur les quinolones **41** et **42** (**Figure 82**).

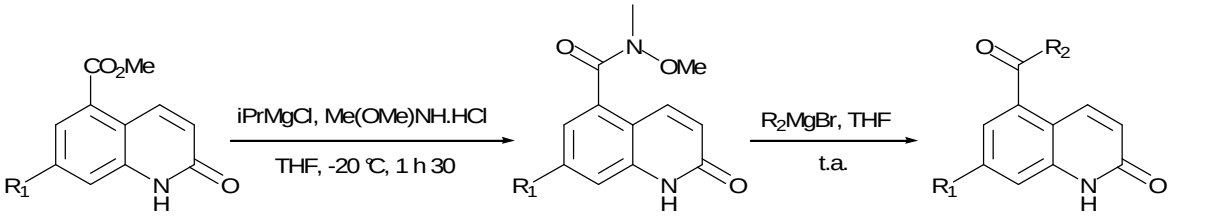


Figure 82 : Synthèse des cétones 66 à 68

Les amides de Weinreb **64** et **65** sont préparés par réaction entre les quinolones **41** et **42** et la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine en présence de chlorure d'isopropylmagnésium. Les rendements obtenus sont de **71** et **48%** respectivement et peuvent s'expliquer par des difficultés d'extraction et de purification des amides liées à leur faible solubilité, surtout dans le cas du dérivé bromé **65**. La synthèse des cétones méthylique et éthyliques **66** à **68** est

[70] Marshall J.A., Seletsky B.M., Luke G.P., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*(12), 3413-3420.
[71] Williams J.M., Jobson R.B., Yasuda N., Marchesini G., Dolling U-H., Grabowski E.J.J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(31), 5461-5464.

effectuée par réaction entre les amides de Weinreb précédemment préparés et les bromures d'alkylmagnésium correspondants. Les rendements obtenus pour les trois cétones sont inférieurs à 40%, car la réaction n'est pas totale malgré un nombre d'équivalents de réactifs élevé.

Le manque de solubilité des quinolones et les faibles rendements obtenus sur les deux étapes nous ont conduits à réaliser des essais sur les 2-méthoxyquinoléines.

Synthèse à partir des 2-méthoxyquinoléines

La synthèse des cétones **73** à **76** est détaillée **Figure 83**.

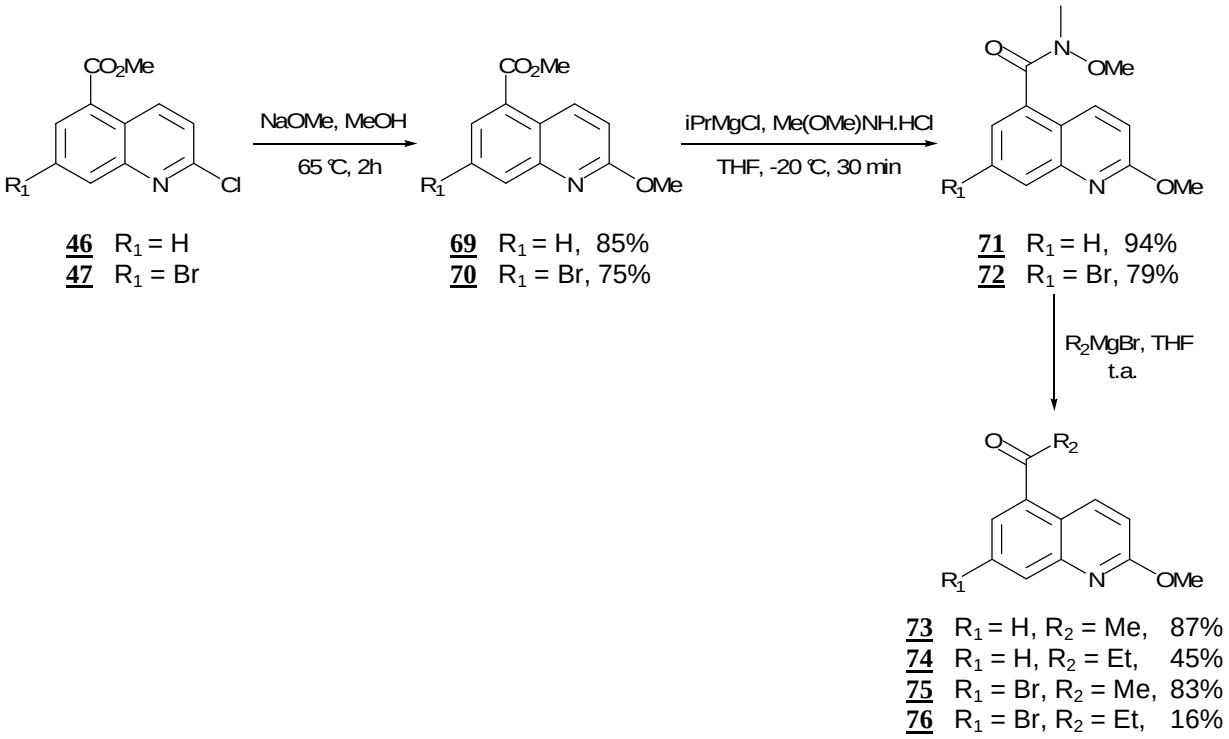


Figure 83 : Synthèse des cétones 73 à 76

Les 2-méthoxyquinoléines **69** et **70** sont obtenues par substitution des dérivés chlorés correspondants **46** et **47** en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol avec des rendements de **85** et **75%**. Les amides de Weinreb **71** et **72** sont préparés dans les conditions décrites précédemment et les rendements obtenus sont très bons comparés à la préparation des composés **64** et **65** (voir **Figure 82**). De plus, la bonne solubilité de ces composés rend leur purification plus aisée. Enfin, les amides sont engagés dans des réactions de Grignard avec les bromures de méthyl- et éthylmagnésium pour donner les cétones **73** à **76**. Dans le cas des

cétones méthyliques **73** et **75**, la conversion est totale et les rendements obtenus sont très bons. Cependant, la synthèse des cétones éthyliques **74** et **76** est effectuée avec des rendements de **45** et **16%** respectivement. Ces rendements s'expliquent par la formation d'un *N*-méthylamide comme produit secondaire de la réaction et, dans le cas de la cétone **76**, par la présence de produit de départ **72** résiduel (**Figure 84**).

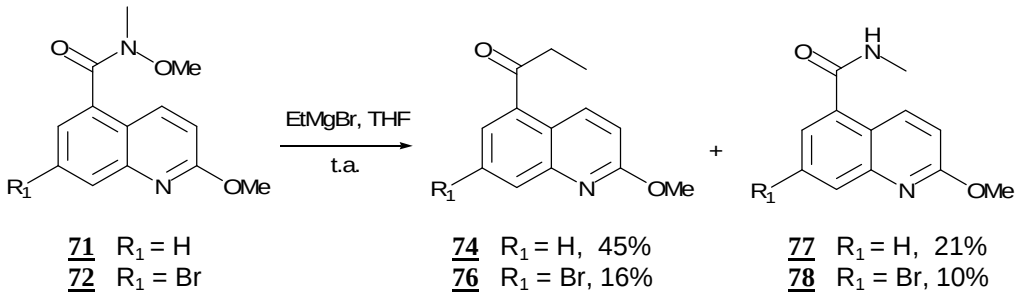


Figure 84 : Réaction secondaire lors de la préparation des cétones 74 et 76

Cette réaction de décomposition est fréquemment rencontrée lors des réactions entre les amides de Weinreb et les réactifs fortement basiques (organomagnésiens, organolithiens et LDA notamment) ou les triflates[72,73]. Le mécanisme envisagé est une réaction d'élimination bimoléculaire E_2 générant l'anion de l'amide et du formaldéhyde (**Figure 85**).

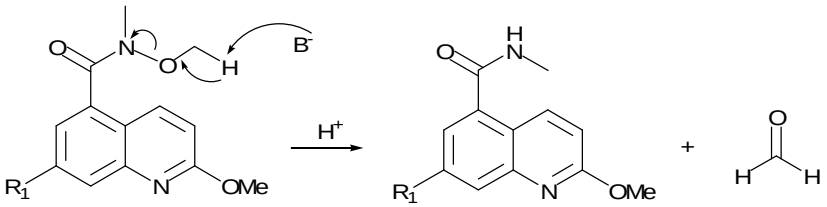


Figure 85 : Mécanisme de la formation des *N*-méthylamides en milieu basique fort

Cette réaction secondaire est difficile à contrôler, car le produit de décomposition se forme très rapidement, même à des températures très basses (LDA à -78 °C).

[72] Graham S.L., Scholz T.H., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*(44), 6269-6272.
[73] Keck G.E., McHardy S.F., Murry J.A., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*(39), 6215-6218.

II.3.c.ii) Synthèse des quinoléines IV

Nous avons ensuite envisagé la préparation des quinoléines **IV** par synthèse et déshydratation de l'alcool tertiaire **X** (**Figure 86**). Les premiers essais ont été réalisés sur la cétone éthylique non bromée **74**.

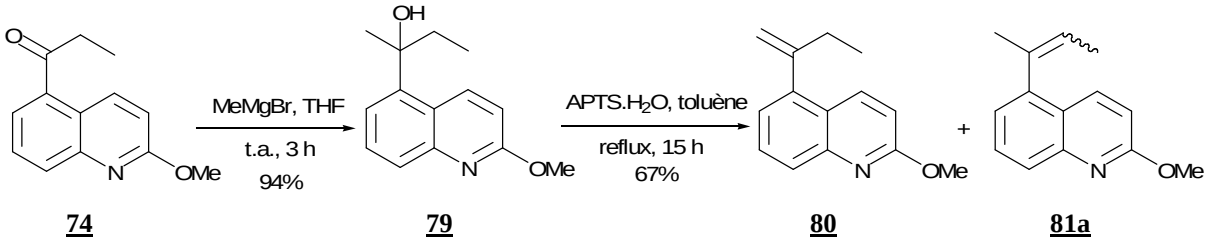


Figure 86 : Synthèse et déshydratation de l'alcool tertiaire 79

La cétone **74** réagit avec le bromure de méthylmagnésium pour former l'alcool tertiaire **79** qui est ensuite déshydraté en présence d'acide *para*toluènesulfonique avec un rendement de **67%**. Cette dernière étape conduit à la formation d'un mélange de régioisomères **80** et **81a** (dont la stéréochimie n'a pas été déterminée), correspondant aux deux positions possibles de déshydratation. Le rendement moyen de cette réaction s'explique par la formation des quinolones issues de l'hydrolyse des composés **80** et **81a** (environ 22%). Cette réaction secondaire étant difficile à contrôler, nous avons envisagé une autre voie de synthèse faisant intervenir une réaction de Wittig sur les cétones méthyliques **73** et **75** (**Figure 87**).

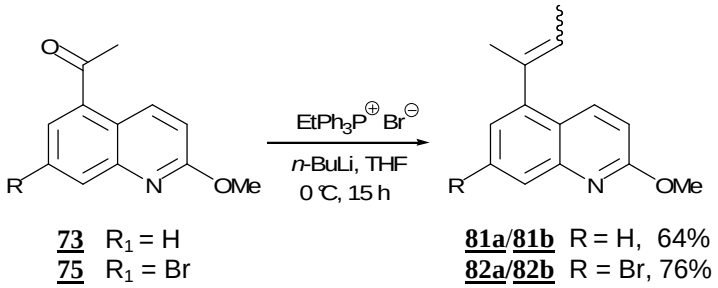


Figure 87 : Réaction de Wittig sur les cétones 73 et 75

Les cétones **73** et **75** réagissent avec le bromure d'éthyltriphénylphosphonium en présence de *n*-butyllithium pour former les mélanges de diastéréoisomères **81a**/**81b** et **82a**/**82b** avec des rendements respectifs de **64** et **76%**. Ces réactions de Wittig ne sont pas totales, mais aucun produit de dégradation n'est observé. Les cétones **73** et **75** peuvent donc être facilement recyclées pour augmenter la quantité de produit formée.

La dernière étape de cette synthèse conduisant à la formation des quinoléines **IV** est une réduction de la double liaison par hydrogénation catalytique. Afin d'éviter la débromation du mélange **82a**/**82b**, les dérivés bromés non réduits seront directement engagés dans les réactions de couplage de Suzuki et la réduction sera effectuée sur le produit de couplage.

Plusieurs essais ont été réalisés pour la réduction du mélange **81a**/**81b** (**Figure 88**).

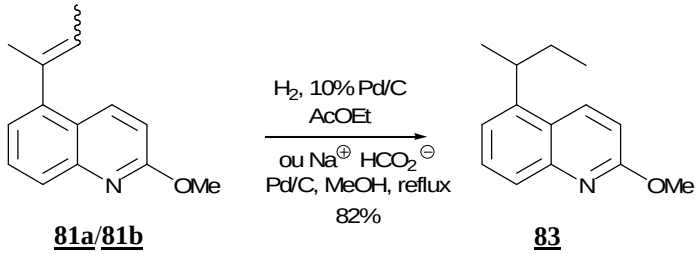


Figure 88 : Essais de réduction du mélange 81a/81b

Nous avons tout d'abord tenté de réduire le mélange de diastéréoisomères par hydrogénation catalytique en présence de charbon palladié à 10%. Lorsque la réaction est effectuée à pression atmosphérique, il reste encore du produit non réduit après 15 h. D'autres essais réalisés sous pression d'hydrogène (4 bars) n'ont pas donné de résultats plus satisfaisants. Nous avons enfin utilisé des conditions de réduction par transfert d'hydrogène, en présence de formiate d'ammonium dans le méthanol à reflux. Après 2 h 30 de réaction, tout le mélange de diastéréoisomères est réduit et le composé **83** est obtenu avec un rendement de **82%**.

Lors de ces différents essais de réduction, nous avons observé une réaction secondaire inattendue lorsque le mélange des produits **83** et **81a**/**81b** purifié (**83** étant majoritaire) est remis en réaction à pression atmosphérique en présence de charbon palladié à 10% pour conduire à une conversion totale. En effet, nous observons d'une part la réduction de liaison C3-C4 du cycle aromatique et d'autre part un réarrangement conduisant à la formation de l'analogue *N*-méthylquinolone **84** (**Figure 89**).

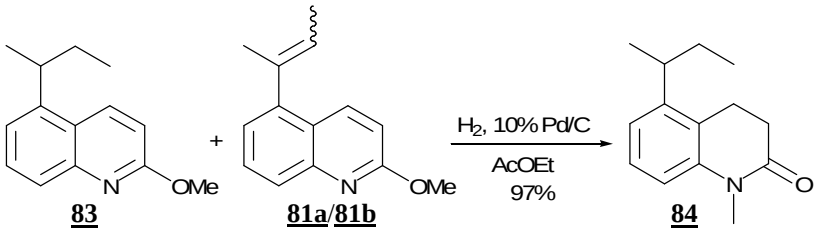


Figure 89 : Formation du composé 84

La 3,4-dihydroquinolone **84** est obtenue de manière quantitative.

II.4 Synthèse du dérivé bromé V

Nous avons enfin envisagé la préparation du composé **V** à partir de l'ester **70** (**Figure 90**).

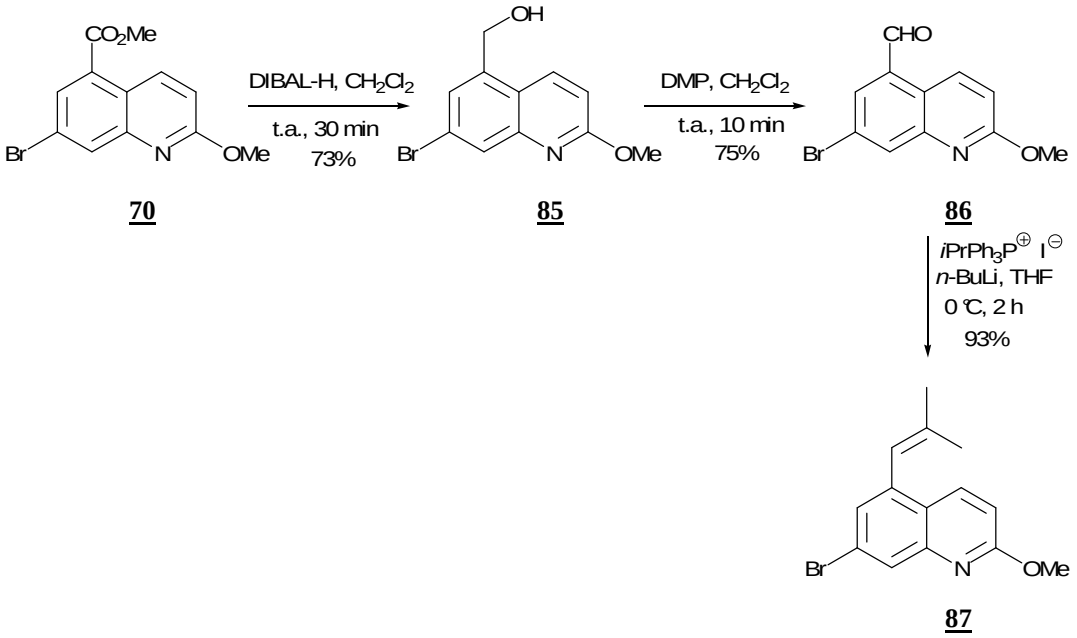


Figure 90 : Synthèse du composé 87

L'ester **70** est réduit puis oxydé pour donner l'aldéhyde **86** avec un rendement global de **47%**. Ce dernier est engagé dans une réaction de Wittig en présence d'iodure d'isopropyl-triphénylphosphonium et de *n*-bulyllithium dans le THF afin de conduire au composé **87** avec un rendement de **93%**.

Nous avons alors effectué plusieurs tentatives de réduction du composé **87** pour obtenir le composé **V** (composé **88**) (**Figure 91**).

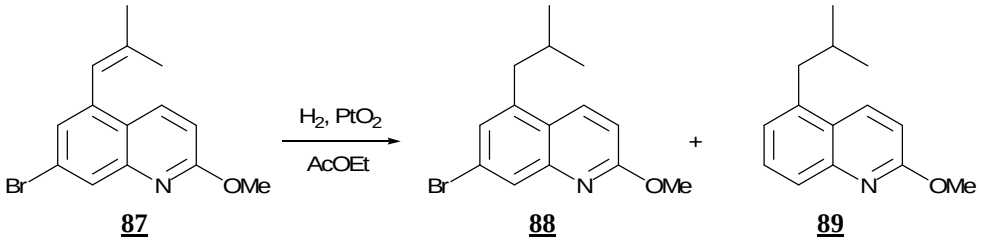


Figure 91 : Réduction du composé 87

Le composé **87** est réduit par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine dans l'acétate d'éthyle. La réaction est suivie par GCMS et les résultats sont détaillés **Tableau 5**.

Temps de réaction	% de composé 87	% de composé 88	% de composé 89
30 min	88	12	0
1 h 45	59	36	5
3 h	59	37	4

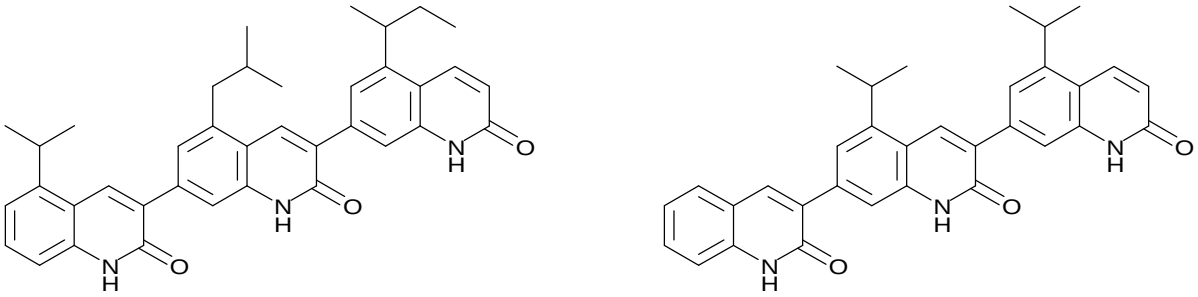
Tableau 5 : Réduction du composé 87

Après 30 minutes de réaction, seul le composé **88**, issu de la réduction de la double liaison, apparaît. Cependant, au fur et à mesure de la formation du composé **88**, celui-ci subit une débromation conduisant à la formation du composé **89** et la réaction ralentit considérablement après 1 h 45. De plus, les composés **88** et **89** sont difficilement séparables par chromatographie sur colonne. D'après ces résultats, nous avons donc envisagé d'engager le composé **87** dans les réactions de couplages de Suzuki et d'effectuer la réduction ultérieurement.

Par manque de temps, seuls les monomères **62**, **82a**/**82b** et **87** ont été engagés dans des réactions de couplage de Suzuki. Dans la partie suivante, nous ne décrirons donc pas la préparation du trimère **II**, mais uniquement celle du composé **I**.

III- SYNTHESE DES TRIMERES SUBSTITUES

Dans cette dernière partie, nous allons détailler la synthèse du trimère **I** correspondant à une de nos deux cibles de synthèse initiales. Afin de comparer l'activité de trimères diversement substitués, un deuxième composé, le trimère **XIII** a également été préparé à partir des monomères **25** et **63** dont nous disposions en quantités suffisantes (**Figure 92**).

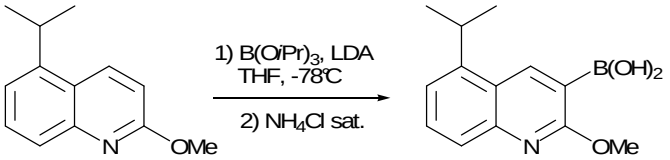


I **XIII**

Figure 92 : Trimères préparés

III.1 *Synthèse du trimère* I (*composé* 95)

Afin d'accéder au dimère **91**, nous avons été amenés à effectuer la synthèse de l'acide boronique **90**. Ce dernier a été obtenu par ortholithiation du composé **62** et réaction avec le triisopropylborate selon le protocole décrit pour la préparation des composés non substitués **24** et **25** (**Figure 93**).



62 **90**

Figure 93 : Synthèse de l'acide boronique 90

Cependant, en raison de la dégradation de l'acide boronique **90** lors des essais de purification et de son utilisation en large excès dans l'étape de couplage de Suzuki, ce composé est mis en réaction sans purification du mélange réactionnel obtenu. Aucun rendement ne sera donc donné pour la préparation de cet acide boronique. Cette procédure sera utilisée pour les autres acides boroniques préparés dans cette partie (voir composés **93** et **97**).

Le dimère **91** a ensuite été préparé par couplage de Suzuki sous micro-ondes entre la bromoquinoléine **87** et l'acide boronique **90** puis réduction de la double liaison par transfert d'hydrogène en présence de formiate d'ammonium (**Figure 94**).

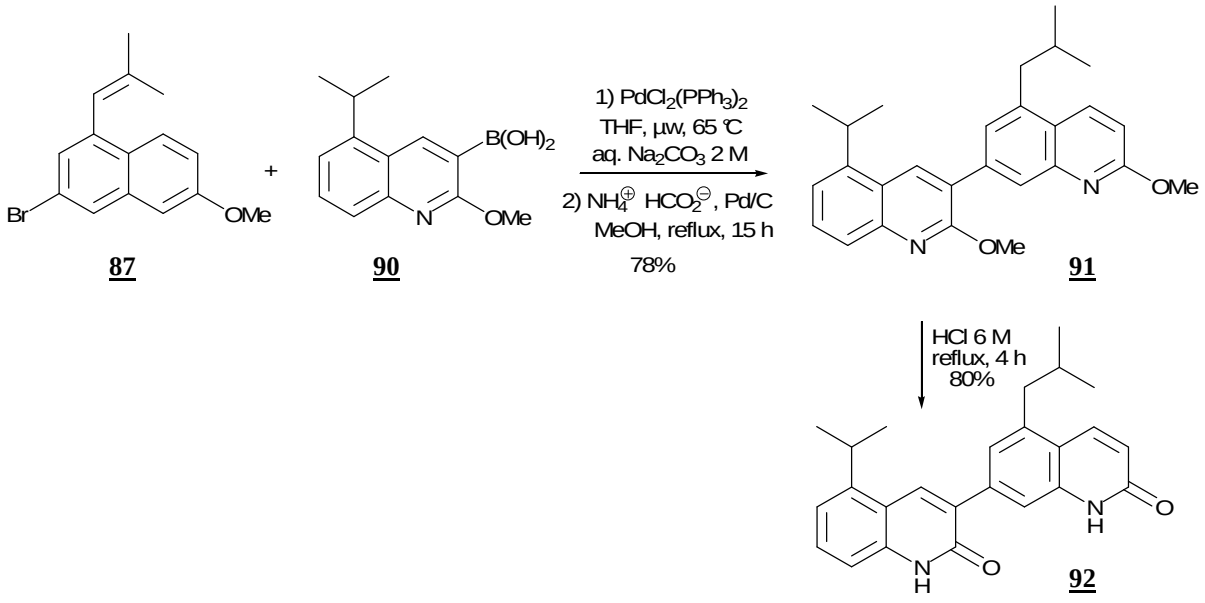


Figure 94 : Synthèse et déprotection du dimère 91

Dans le but de comparer l'activité des dimères avec celle des trimères correspondants, le dimère **91** est déprotégé par chauffage à reflux dans l'acide chlorhydrique à 6 M pour donner le composé **92** avec un rendement de **80%**.

La synthèse du trimère final **95** est présentée **Figure 95**.

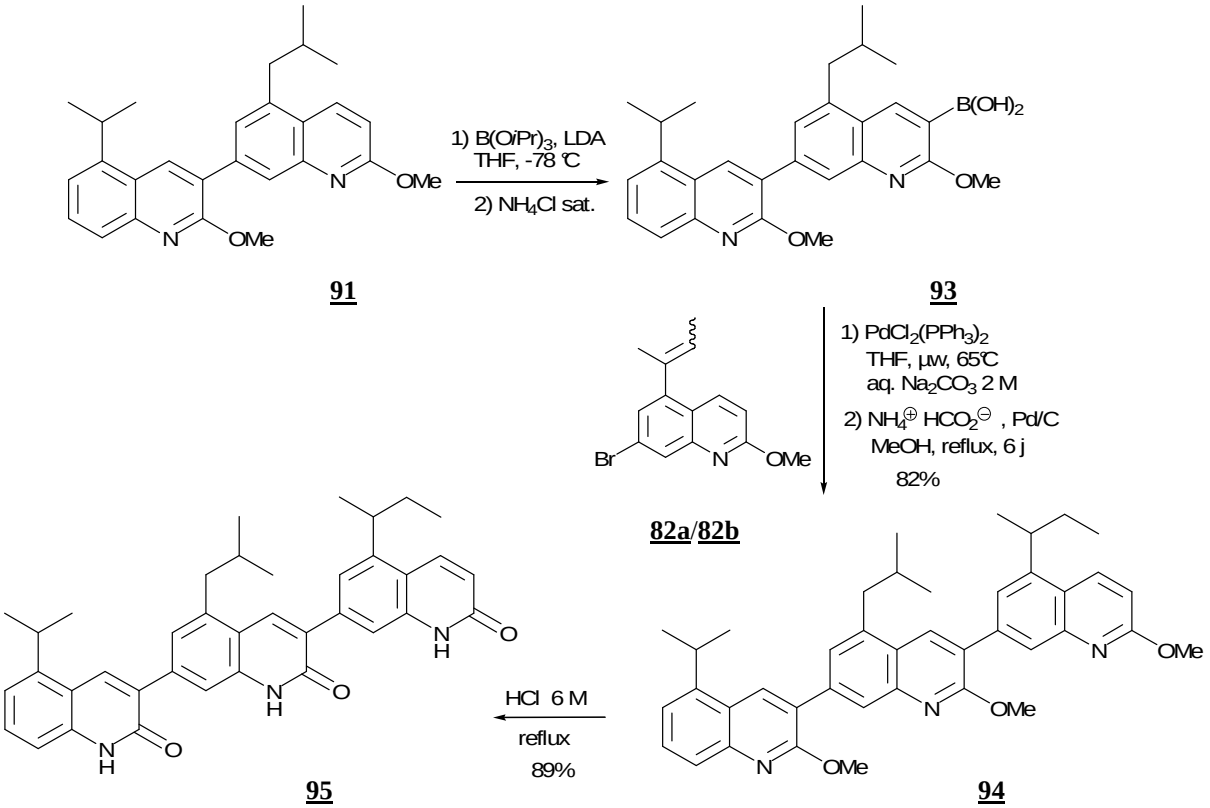


Figure 95 : Synthèse du trimère 95

L'acide boronique **93** est obtenu à partir du dimère **91** et utilisé sans purification préalable. Le couplage de Suzuki entre le mélange de diastéréoisomères **82a** et **82b** et l'acide boronique **93** suivi de l'étape de réduction de la double liaison permettent d'obtenir le trimère **94** protégé avec un bon rendement de **82%**. Il est intéressant de noter que l'hydrogénation de la double liaison au niveau du trimère est beaucoup plus lente que dans le cas de la préparation du monomère **83** ou encore du dimère **91**. En effet, plusieurs jours sont nécessaires pour obtenir une réduction totale du trimère.

Enfin, la déprotection des quinolones est effectuée par chauffage à reflux du trimère **94** dans une solution d'acide chlorhydrique à 6 M avec un rendement de **89%**.

III.2 Synthèse du trimère XIII (*composé* 98)

La synthèse du trimère **XIII** est réalisée selon la même voie que son analogue **95** (**Figure 96**). Cependant, tous les monomères étant réduits préalablement, l'étape de couplage de Suzuki mène directement au dimère puis au trimère attendus.

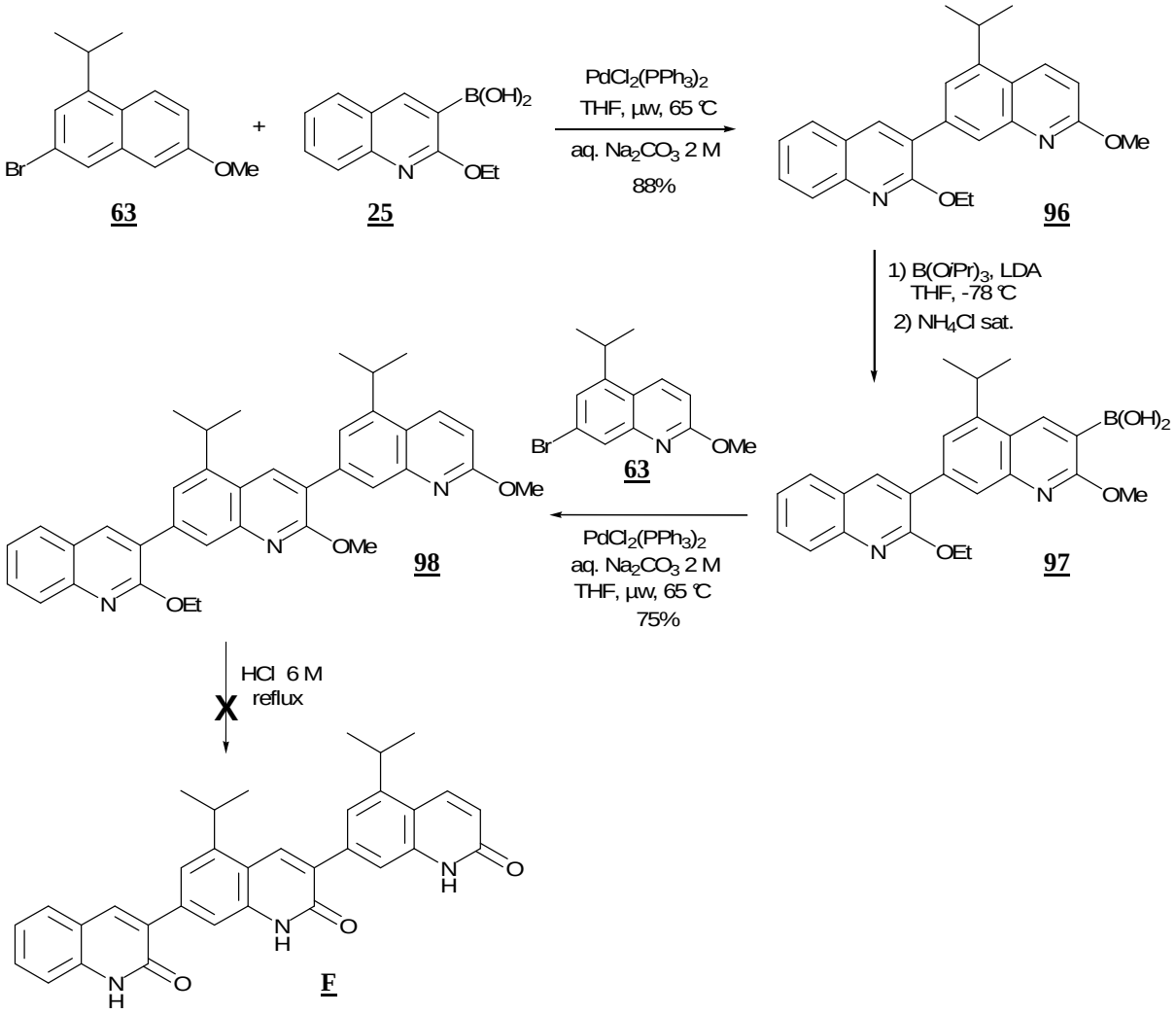


Figure 96 : Synthèse et déprotection du trimère 98

Ainsi, le dimère **96** est préparé par couplage de Suzuki entre le composé **63** et l'acide boronique **25** initialement utilisé dans la synthèse des trimères non substitués. Le rendement obtenu est de **88%**. De la même manière, le trimère **98** résulte du couplage entre le composé **63** et l'acide boronique **97** issu du dimère **96** avec un rendement de **75%**. Les différents essais de déprotection du trimère **98** n'ont, à ce jour, pas encore permis d'accéder au composé **F** entièrement déprotégé. L'optimisation de cette réaction de déprotection est donc toujours en développement au laboratoire.

Les tests d'activité biologique des composés **91**, **92**, **94**, **95**, et **98** sont en cours.

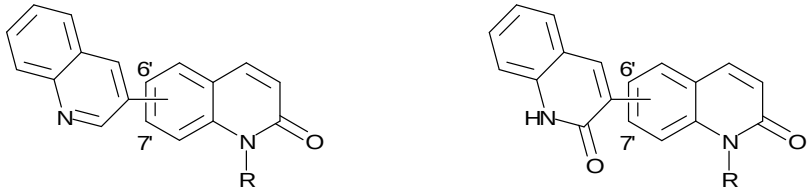
IV- CONCLUSION

Dans cette dernière partie, nous avons préparé les monomères des familles **III**, **IV** et **V** substitués en position 5 de la quinoléine par des chaînes alkyles. A partir de ces composés, les trimères **94** et **98** ont pu être préparés avec de bons rendements. Le trimère **94** a été déprotégé afin d'accéder à la polyquinolone **95** attendue. En ce qui concerne le composé **98**, la mise au point des conditions permettant une déprotection totale afin d'accéder au produit **F** est en cours. Par manque de temps, la synthèse du trimère **II**, deuxième cible de synthèse envisagée, n'a pas pu être finalisée. Les tests d'évaluation biologique des dimères **91** et **92** et des trimères **94**, **95** et **98** sont actuellement en cours dans l'équipe du Dr Nathalie Bonnefoy-Bérard (unité INSERM U851, IFR 128-BioSciences Lyon-Gerland).

Conclusion et perspectives

Au cours de ces travaux de recherche, nous avons accédé à trois familles de nouveaux dérivés de quinoléines.

Dans un premier temps, des dimères de type 3,6'- et 3,7'-biquinoléines non substitués sur le cycle quinoléine et protégés ou non sur l'atome d'azote par un groupement *tert*-butoxycarbonyle ont été préparés (**Figure 97**).

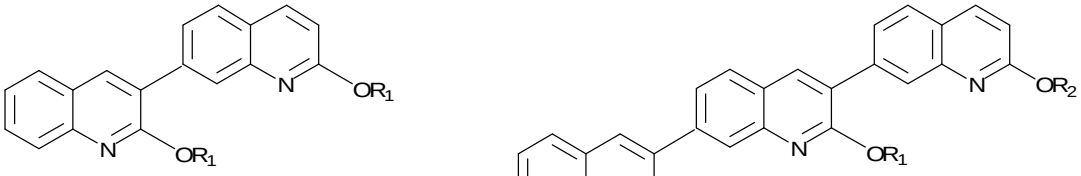


13 3,6'-, R = Boc
14 3,7'-, R = Boc
10 3,6'-, R = H
15 3,7'-, R = H

18 3,6'-, R = Boc
19 3,7'-, R = Boc
20 3,6'-, R = H
21 3,7'-, R = H

Figure 97 : 3,6'- et 3,7'-biquinoléines préparées

Ensuite, nous avons préparé des dimères et des trimères de type 3,7'-biquinoléines et 3,7':3',7"-terquinoléines dont la quinolone est protégée sous forme de 2-alkoxyquinoléine (**Figure 98**).



30 R_1 = Me
31 R_1 = Et

34 $R_1 = R_2$ = Me
35 $R_1 = R_2$ = Et
36 R_1 = Me, R_2 = Bu

Figure 98 : Dimères et trimères non substitués protégés sous la forme de 2-alkoxyquinoléines

Les études de modélisation moléculaire effectuées sur les composés **34** à **36** ont mis en évidence une structuration en hélice des trimères avec un positionnement relatif en anti des atomes d'azote et des groupements alkoxy des quinoléines terminales par rapport au motif central. Ces premiers résultats sont encourageants et permettent de confirmer notre hypothèse structurale.

Cependant, nous avons rencontré des problèmes de solubilité au niveau des composés de ces deux premières familles qui ont rendu les analyses structurales et la mise en œuvre des tests biologiques difficiles.

Des trimères de type 3,7':3',7"-terquinoléines substitués en position 5 des quinolones par des chaînes alkyles ont donc été préparés (**Figure 99**). Ces composés ont préalablement été protégés sous forme de 2-méthoxyquinoléines.

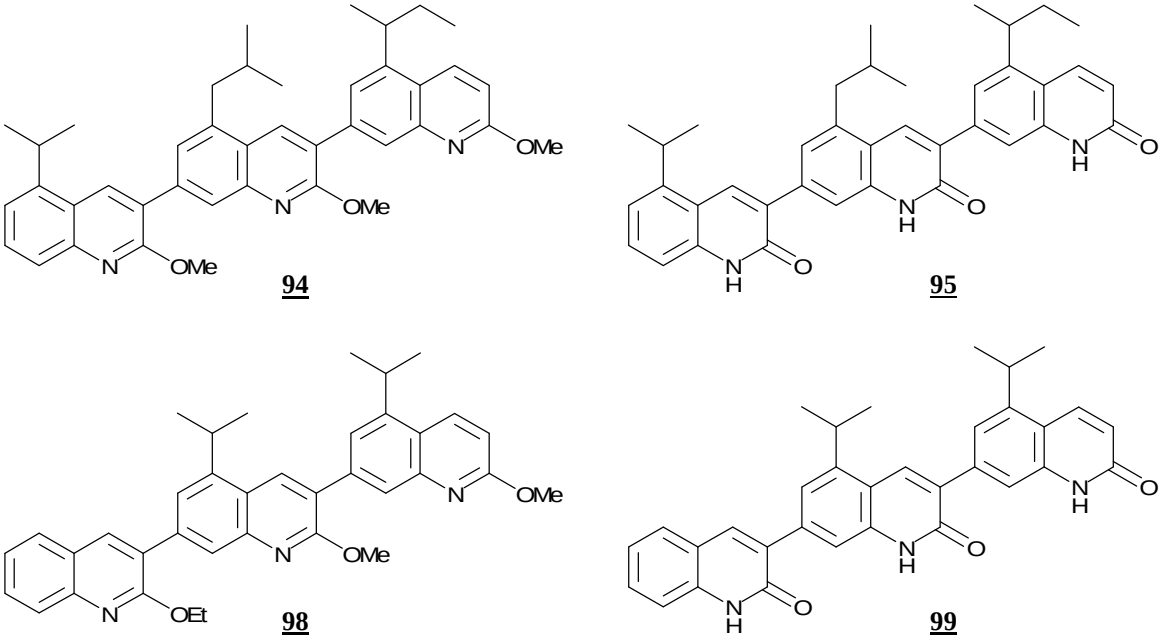


Figure 99 : Trimères substitués en position 5 des quinoléines par des chaînes alkyles

Comme nous l'avions supposé, la présence des chaînes alkyles sur ces derniers composés a permis d'augmenter considérablement leur solubilité.

L'évaluation de l'activité biologique de tous ces composés sur les protéines anti-apoptotiques de la famille des Bcl-2 est actuellement en cours. Les premiers résultats obtenus nous permettront d'orienter nos travaux de synthèse et ainsi de poursuivre l'étude de relation structure-activité entreprise sur cette famille de composés.

La préparation du trimère **II** à partir des monomères **83**, **87** et **63** dont la synthèse a été mise au point lors de ces travaux, reste encore à poursuivre (**Figure 100**).

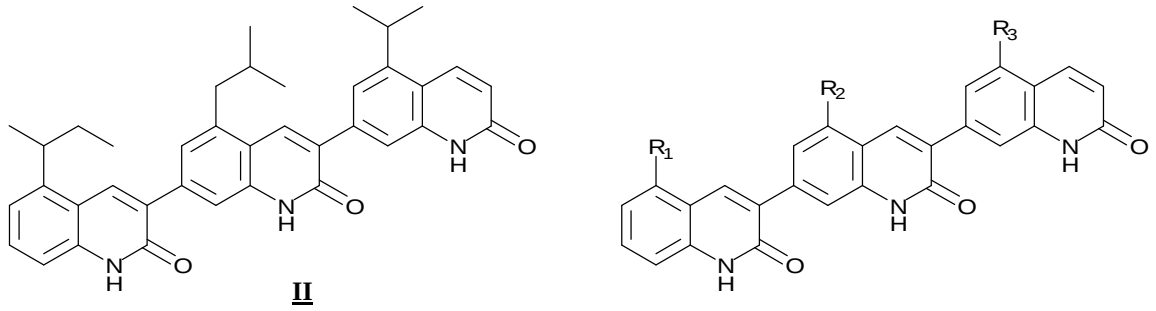


Figure 100 : Trimères restant à obtenir

De plus, il serait intéressant de préparer plusieurs autres trimères en variant le plus possible la nature des substituants position 5 des quinolones, afin de déterminer plus précisément leur influence sur l'activité biologique.

Partie expérimentale

Général

Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope Reichert.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer Paragon 500 (pastilles de KBr pour les solides et sous forme de films (NaCl) pour les huiles) ou Shimadzu FTIR-8400S (ATR). Les nombres d'onde des bandes principales sont exprimés en cm^{-1}.

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés en ionisation ElectroSpray positive (ES+) sur un appareil Waters Micro Q-Tof (Centre Régional de Mesures Physiques, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand) ou sur un appareil Waters Q-Tof 2 (CRMPO, Université de Rennes, France).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker Avance 400 (400 MHz en ^{1}H et 100 MHz en ^{13}C) et Avance 500 (500 MHz en ^{1}H et 125 MHz en ^{13}C). Des expériences COSY ^{1}H-^{1}H, HSQC ^{1}H-^{13}C, HMBC ^{1}H-^{13}C et HMBC ^{1}H-^{15}N ont été réalisées en cas de nécessité pour caractériser les composés préparés. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour la multiplicité des signaux sont les suivantes :

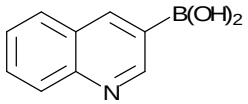
- s : singulet,
- se : signal élargi,
- d : doublet,
- dd : doublet de doublets,
- ddd : doublet de doublets de doublets,
- dt : doublet de triplets,
- t : triplet,
- q : quadruplet,
- sext : sextuplet,
- hept : heptuplet,
- m : multiplet.

Les experiences sous irradiation micro-ondes ont été réalisées à l'aide d'un appareil CEM Discover Benchmate.

Les différentes synthèses ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM). Celles-ci ont été effectuées sur des plaques de silice MERCK 60 F - 254.

Les purifications par chromatographie sur gel de silice ont été effectuées sur silice flash GEDURAN SI 60 (Merck) 0,040-0,063 mm.

Acide quinoléine-3-boronique (1)



$C_9H_8BNO_2$
M = 172,98 g.mol^{-1}

1

La 3-bromoquinoléine (2,00 g ; 9,61 mmol) et le triisopropylborate (2,67 mL ; 2,17 g ; 11,6 mmol ; 1,2 éq) sont ajoutés à un mélange de toluène (16 mL) et de THF (8 mL) anhydres et préalablement dégazés. Le milieu est refroidi à –78 °C, puis le *n*-butylithium (solution à 1,6 M dans l'hexane ; 9,60 mL ; 15,4 mmol ; 1,6 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité à –78 °C pendant 30 min. La température du bain est portée à –20 °C, puis une solution aqueuse 2 N de HCl (5 mL) est ajoutée. Lorsque le mélange est revenu à température ambiante, les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est basifiée à pH≈12 par ajout d'une solution aqueuse 5 N de NaOH, lavée à l'AcOEt, neutralisée à pH≈8 par ajout d'une solution aqueuse 2 N de HCl et extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **1** (1,16 g ; 6,71 mmol ; R = 70%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F > 300 °C (décomposition).

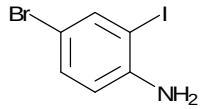
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_9BNO_2$ $(M+H)^+$ 174,0726 ; trouvée 174,0733.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3426 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,60 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,78 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,98 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,49 (2H, s, OH) ; 8,71 (1H, d, J = 1,0 Hz) ; 9,17 (1H, d, J = 1,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 126,4 ; 128,5 ; 128,6 ; 130,1 ; 143,0 ; 154,8 (CH_{arom}) ; 127,3 ; 148,3 (C_{arom}), C-B non observé.

4-Bromo-2-iodoaniline (2)



C_6H_5BrIN
M = 297,92 g.mol^{-1}
2

A une solution de 4-bromoaniline (5,00 g ; 29,1 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) et le méthanol (75 mL) anhydres sont ajoutés le BTMA.ICl_2 (11,13 g ; 32,0 mmol ; 1,1 éq) et le $CaCO_3$ (3,78 g ; 37,8 mmol ; 1,3 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h. Après filtration et évaporation des solvants, une solution aqueuse à 5% de $NaHSO_3$ (75 mL) est ajoutée puis le mélange est extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé **2** (6,98 g ; 23,4 mmol ; R = 81%) sous la forme de cristaux violets.

F = 63–64 °C.

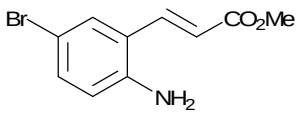
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_6H_6{}^{79}Br^{127}IN$ $(M+H)^+$ 297,8728 ; trouvée 297,8731.

IR (KBr) : 3384, 3292, 3179, 1622, 1471 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 5,35–5,43 (2H, se, NH_2) ; 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,21 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz) ; 7,65 (1H, d, J = 2,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 115,5 ; 131,5 ; 139,3 (CH_{arom}) ; 83,4 ; 106,6 ; 148,1 (C_{arom}).

(*E*)-3-(2-Amino-5-bromophényl)acrylate de méthyle (3)



$C_{10}H_{10}BrNO_2$
M = 256,10 g.mol^{-1}
3

A une solution de 4-bromo-2-iodoaniline **2** (1,45 g ; 4,87 mmol) dans le DMF anhydre (30 mL) sont ajoutés l'acrylate de méthyle (0,57 mL ; 545 mg ; 6,33 mmol ; 1,3 éq), la tributylamine (1,16 mL ; 902 mg ; 4,87 mmol ; 1 éq) et le $Pd(OAc)_2$ (10,9 mg ; 0,049 mmol ; 1 mol%). Le mélange est irradié sous micro-ondes (153 °C ; 50 W ; P_{atm}) pendant 5 min puis versé dans l'eau (150 mL) et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé **3** (1,00 g ; 3,90 mmol ; R = 80%) sous la forme d'un solide jaune.

F = 91–92 °C.

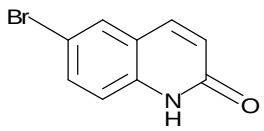
Masse (IE) *m*/*z* : 255/257 $(M+H)^+$. Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_7{}^{79}BrNO$ $(M-MeOH+H)^+$ 223,9711 ; trouvée 223,9608.

IR (KBr) : 3408, 3347, 3239 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1707 cm^{-1} ; 1629 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,71 (3H, s, CH_3) ; 5,78–5,85 (2H, se, NH_2) ; 6,45 (1H, d, J = 16,0 Hz) ; 6,65 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,19 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz) ; 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 7,79 (1H, d, J = 16,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 51,3 (CH_3) ; 116,5 ; 118,4 ; 129,1 ; 133,6 ; 139,2 (CH) ; 107,1 ; 119,4 ; 147,5 (C_{arom}) ; 166,9 (C=O).

6-Bromoquinoléin-2(1*H*)-one (4)



C_9H_6BrNO
M = 224,06 g.mol^{-1}
4

Une solution de (*E*)-3-(2-amino-5-bromophényl)acrylate de méthyle **3** (800 mg ; 3,12 mmol) dans l'éthylène glycol (15 mL) est chauffée à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le mélange est versé dans l'eau (150 mL), puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, de l'éther

est ajouté au résidu. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'éther ce qui permet d'obtenir le composé **4** (515 mg ; 2,30 mmol ; R = 74%) sous la forme d'un solide beige.

F = 274 °C.

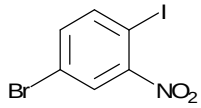
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_7{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 223,9711 ; trouvée 223,9710.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3620–3280 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$1697 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,55 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,24 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,63 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,87 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,91 (1H, s) ; 11,80–11,93 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 117,2 ; 123,1 ; 129,9 ; 132,8 ; 139,1 (CH) ; 113,3 ; 120,8 ; 137,9 (C_{arom}) ; 161,6 (C=O).

4-Bromo-1-iodo-2-nitrobenzène (5)



$C_6H_3BrINO_2$
M = 327,90 g.mol^{-1}
5

Une solution de 4-bromo-2-nitroaniline (6,00 g ; 27,6 mmol) dans le THF anhydre (75 mL) est ajoutée goutte à goutte à du $BF_3.Et_2O$ (14,7 mL ; 16,5 g ; 116 mmol ; 4,2 éq) refroidi dans un bain à –35 °C. Une solution de *tert*-butylnitrite (12,2 mL ; 10,6 g ; 103 mmol ; 3,7 éq) dans le THF anhydre (75 mL) est ensuite ajoutée goutte à goutte à la même température. Après avoir laissé la température du bain remonter à –5 °C, de l'éther est ajouté (150 mL) et le mélange est agité à –5 °C pendant 10 min jusqu'à apparition d'un précipité. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'éther, puis ajouté en une portion à une solution de KI (6,43 g ; 38,7 mmol ; 1,4 éq) et d'I_2 (4,91 g ; 19,3 mmol ; 0,7 éq) dans l'acétonitrile (100 mL). Le mélange est agité pendant 20 min à température ambiante, puis une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (200 mL) et du CH_2Cl_2 (200 mL) sont ajoutés. Après 10 min d'agitation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **5** est obtenu (7,09 g ; 21,6 mmol ; R = 78%) sous la forme d'un solide jaune-orangé.

F = 87–88 °C.

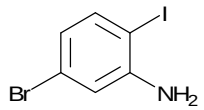
Masse (IE) *m*/*z* : 326/328 $(M-H)^+$.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{CH}$ 3086 cm^{-1} ; 1636, 1531, 1451, 1352 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,62 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz) ; 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 127,4 ; 136,4 ; 142,5 (CH_{arom}) ; 86,8 ;121,7 ; 154,2 (C_{arom}).

5-Bromo-2-iodoaniline (6)



C_6H_5BrIN
M = 297,92 $g.mol^{-1}$
6

A une solution de 4-bromo-1-iodo-2-nitrobenzène **5** (11,5 g ; 35,1 mmol) dans l'éthanol (75 mL), refroidie dans un bain d'eau froide (15–18 °C), est ajoutée une solution de $SnCl_2$ (23,3 g ; 123 mmol ; 3,5 éq) dans du HCl à 37% (50 mL). Le mélange est agité à 55–60 °C pendant 15 min. Après refroidissement, du KOH solide est ajouté jusqu'à pH≈12. Après extraction au CH_2Cl_2, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **6** (9,42 g ; 31,6 mmol ; R = 90%) sous la forme d'un solide beige.

F = 49–50 °C.

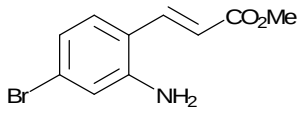
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_6H_6N^{79}Br^{127}I$ $[M+H]^+$ 297,8728 ; trouvée 297,8730.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3206, 3312 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1615, 1574 cm^{-1}.

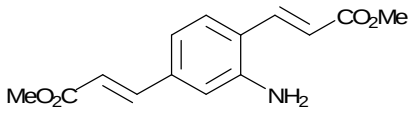
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 5,42–5,52 (2H, se, NH_2) ; 6,47 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz) ; 6,91 (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 116,0 ; 120,3 ; 140,0 (CH_{arom}) ; 81,3 ; 122,1 ; 150,3 (C_{arom}).

(*E*)-3-(2-Amino-4-bromophényl)prop-2-ènoate de méthyle (7) et
(2*E*,2'*E*)-3,3'-(2-amino-benzène-1,4-diyl)bisprop-2-ènoate de diméthyle (8)



$C_{10}H_{10}BrN0_2$
M = 256,10 g.mol^{-1}
7



$C_{14}H_{15}NO_4$
M = 261,28 g.mol^{-1}
8

A une solution de 5-bromo-2-iodoaniline **6** (4,44 g ; 14,9 mmol) dans le DMF anhydre (30 mL) sont ajoutés l'acrylate de méthyle (1,41 mL ; 1,35 g ; 15,6 mmol ; 1,05 éq), la tributylamine (3,55 mL ; 2,76 g ; 14,9 mmol ; 1 éq) et le $Pd(OAc)_2$ (33,5 mg ; 0,149 mmol ; 1 mol%). Le mélange est irradié sous micro-ondes (153 °C ; 50 W ; P_{atm}) pendant 5 min puis versé dans l'eau (300 mL) et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **7** (3,07 g ; 12,0 mmol ; R = 80%) sous la forme de cristaux jaunes et le composé **8** (364 mg ; 1,39 mmol ; R = 9%) sous la forme d'un solide jaune.

Composé **7** :
F = 112–114 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_{11}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 255,9973 ; trouvée 255,9981.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3700–3000 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1713 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1649, 1621 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,70 (3H, s, CH_3) ; 5,87–5,96 (2H, se, NH_2) ; 6,40 (1H, d, J = 15,5 Hz) ; 6,66 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,80 (1H, d, J = 15,5 Hz).

RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) : 51,3 (CH_3) ; 115,8 ; 118,1 ; 118,8 ; 129,1 ; 139,6 (CH) ; 116,6 ; 124,5 ; 149,6 (C_{arom}) ; 166,9 (C=O).

Composé **8** :

F = 148–149 °C.

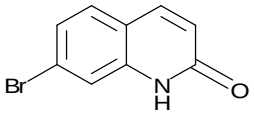
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{14}H_{16}NO_4$ $(M+H)^+$ 262,1079 ; trouvée 262,1092.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3750–3000 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1700 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1635 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,71 (3H, s, CH_3) ; 3,72 (3H, s, CH_3) ; 5,72–5,78 (2H, se, NH_2) ; 6,45 (1H, d, J = 16,0 Hz) ; 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz) ; 6,91 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 6,94 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 7,47 (1H, d, J = 16,0 Hz) ; 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,87 (1H, d, J = 16,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 51,2 ; 51,5 (CH_3) ; 116,0 ; 116,1 ; 116,2 ; 118,0 ; 127,9 ; 139,8 ; 144,3 (CH) ; 119,5 ; 136,4 ; 148,4 (C_{arom}) ; 166,5 ; 166,9 (C=O).

7-Bromoquinoléin-2(1*H*)-one (9)



C_9H_6BrNO
M = 224,06 g.mol^{-1}
9

Une solution de composé **7** (4,58 g ; 17,9 mmol) dans l'éthylène glycol (60 mL) est chauffée à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le mélange est versé dans de l'eau (200 mL) puis le précipité obtenu est filtré et lavé à l'Et_2O et au CH_2Cl_2. Le composé **9** (2,94 g ; 13,1 mmol ; R = 73%) est obtenu sous la forme d'un solide brun.

F = 270−272 °C.

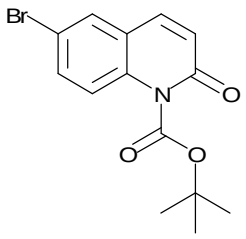
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_7{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 223,9711 ; trouvée 223,9711.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3100−2800 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$1698 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,52 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,33 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,47 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,89 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 11,74−11,86 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 117,3 ; 122,4 ; 124,6 ; 129,8 ; 139,7 (CH) ; 118,1 ; 123,4 ; 139,9 (C_{arom}) ; 161,6 (C=O).

6-Bromo-1-(*tert*-butoxycarbonyl)quinoléin-2(1*H*)-one (11)



$C_{14}H_{14}BrNO_3$
M = 324,17 g.mol^{-1}
11

La 6-bromoquinolone **4** (1,50 g ; 6,7 mmol) est ajoutée à une suspension de NaH (60% dans l'huile minérale ; 1,07 g ; 26,8 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (20 mL). Le mélange est agité à 50 °C pendant 1 h. Après refroidissement, une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (5,84 g, 26,8 mmol, 4 éq) dans le THF anhydre (10 mL) est ajoutée. Après 2 h d'agitation à 50 °C, le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (150 mL) et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé **11** (1,67 g, 5,15 mmol, R = 77%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 98−99 °C.

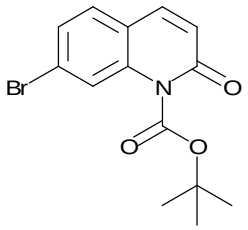
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_7{}^{79}BrNO$ $(M+H-CO_2-C_4H_8)^+$ 223,9711 ; trouvée 223,9601.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1747 cm^{-1} ; 1592, 1488, 1374, 1280, 1254, 1213, 1145 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,52 (9H, s, CH_3) ; 7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,87 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,92 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,36 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 ($3CH_3$) ; 116,6 ; 130,0 (2C) ; 133,5 ; 140,1 (CH) ; 84,2 ; 119,5 ; 128,1 ; 144,4 (C) ; 150,2 ; 156,2 (C=O).

7-Bromo-1-(*tert*-butoxycarbonyl)quinoléin-2(1*H*)-one (12)



$C_{14}H_{14}BrNO_3$
M = 324,17 g.mol^{-1}
12

La 7-bromoquinolone **9** (2,10 g ; 9,4 mmol) est ajoutée à une suspension de NaH (60% dans l'huile minérale ; 750 mg ; 18,8 mmol ; 2 éq) dans le THF anhydre (30 mL). Le mélange est agité à 50 °C pendant 1 h. Après refroidissement, une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (4,10 g, 18,8 mmol, 2 éq) dans le THF anhydre (20 mL) est ajoutée. Après 2 h d'agitation à 50 °C, le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (150 mL) et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **12** (2,56 g ; 7,9 mmol ; R = 84%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 95–96 °C.

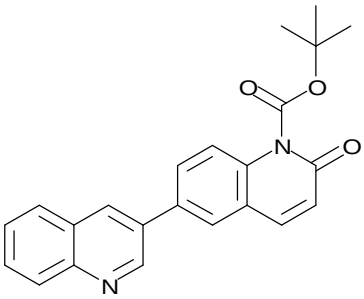
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{14}H_{14}{}^{79}BrNNaO_3$ $(M+Na)^+$ 346,0055 ; trouvée 346,0058.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1766 cm^{-1} ; 1610, 1489, 1261, 1215, 1144, 1118 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,52 (9H, s, CH_3) ; 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,80 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,57 (1H, d, J = 8,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 (3CH_3) ; 116,1 ; 129,8 ; 129,9 (2C) ; 141,1 (CH) ; 84,3 ; 123,9 ; 125,7 ; 146,4 (C) ; 150,2 ; 156,7 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,6'-biquinoléin-2'(1'*H*)-one (13)



$C_{23}H_{20}N_2O_3$
M = 372,42 g.mol^{-1}
13

A une solution de composé **11** (200 mg ; 0,62 mmol) dans le THF (7 mL) sont ajoutés le $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21,7 mg ; 0,031 mmol ; 5 mol%), une solution aqueuse 2 M de Na_2CO_3 (1,54 mL ; 3,08 mmol ; 5 éq) et l'acide quinoléine-3-boronique **1** (160 mg ; 0,92 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est irradié sous micro-ondes (64 °C ; 50 W ; P_{atm}) pendant 10 min, versé dans l'eau (20 mL) puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 8:2 puis 6:4) ce qui permet d'obtenir le composé **13** (109 mg ; 0,293 mmol ; R = 47%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 143−144 °C.

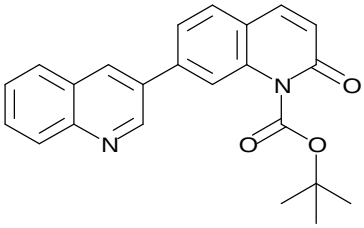
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{23}H_{21}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 373,1552 ; trouvée 373,1561.

IR (KBr) : IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$1758 cm^{-1} ; 1213, 1145 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,54 (9H, s, CH_3) ; 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,68 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,81 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 8,07−8,12 (3H, m) ; 8,35 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,60−8,65 (2H, m) ; 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 9,42 (1H, d, J = 2,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 (3CH_3) ; 116,2 ; 126,1 ; 127,2 ; 128,5 ; 128,7 ; 128,8 ; 129,6 ; 129,9 ; 133,5 ; 141,2 ; 149,5 (CH) ; 84,1 ; 127,2 ; 127,6 ; 131,8 ; 135,1 ; 145,4 ; 147,0 (C) ; 150,4 ; 156,2 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,7'-biquinoléin-2'(1'*H*)-one (14)



$C_{23}H_{20}N_2O_3$
M = 372,42 g.mol^{-1}
14

A une solution de composé **12** (100 mg ; 0,308 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés le $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10,8 mg ; 0,015 mmol ; 5 mol%), une solution aqueuse 2 M de Na_2CO_3 (0,77 mL ; 1,54 mmol ; 5 éq) et l'acide quinoléine-3-boronique **1** (80,0 mg ; 0,46 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est irradié sous micro-ondes (62 °C ; 50 W ; P_{atm}) pendant 5 min, versé dans l'eau (10 mL) puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : cyclohexane/AcOEt 8:2 puis 7:3) ce qui permet d'obtenir le composé **14** (72,6 mg ; 0,195 mmol ; R = 63%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 145−146 °C.

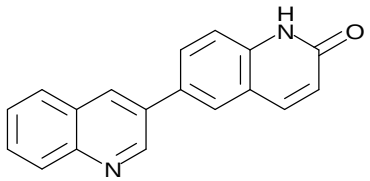
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{23}H_{21}N_2O_3$ $(M+H)^+$ 373,1552 ; trouvée 373,1571.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1763, 1652 cm^{-1} ; 1219, 1143 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,54 (9H, s, CH_3) ; 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,68 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,82 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 8,07−8,13 (2H, m) ; 8,20 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,45−8,46 (1H, m) ; 8,61 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 9,45 (1H, d, J = 2,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 (3CH_3) ; 115,8 ; 125,8 (2C) ; 127,1 ; 128,6 (2C) ; 128,9 ; 129,9 ; 133,9 ; 140,7 ; 149,5 (CH) ; 84,0 ; 126,4 ; 127,6 ; 131,7 ; 139,0 ; 146,1 ; 147,1 (C) ; 150,4 ; 156,4 (C=O).

3,6'-Biquinoléin-2'(1'*H*)-one (<u>10</u>)



$C_{18}H_{12}N_2O$
M = 272,31 g.mol^{-1}
<u>10</u>

A une solution de composé **<u>13</u>** (191 mg ; 0,51 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (5 mL) est ajouté le TFA (0,38 mL ; 583 mg ; 5,12 mmol, 10 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h, puis basifié avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther. Le composé **<u>10</u>** (131 mg ; 0,48 mmol ; R = 94%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 225 °C.

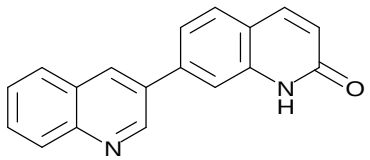
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O$ $(M+H)^+$ 273,1028 ; trouvée 273,1029.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3625–3000 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1675 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,58 (1H, d, *J* = 9,5 Hz) ; 7,47 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 7,65 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 7,77 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 8,01 (1H, d, *J* = 9,5 Hz) ; 8,03−8,08 (3H, m), 8,24 (1H, s) ; 8,67 (1H, s) ; 9,30 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 11,69−12,21 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 116,1 ; 122,6 ; 126,3 ; 127,1 ; 128,3 ; 128,7 ; 129,2 ; 129,4 ; 132,3 ; 140,3 ; 149,3 (CH) ; 119,7 ; 127,7 ; 130,4 ; 132,0 ; 138,8 ; 146,7 (C_{arom}) ; 161,9 (C=O).

3,7'-Biquinoléin-2'(1'*H*)-one (<u>15</u>)



$C_{18}H_{12}N_2O$
M = 272,31 g.mol^{-1}
<u>15</u>

A une solution de composé **14** (600 mg ; 1,61 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) est ajouté le TFA (0,60 mL ; 921 mg ; 8,1 mmol, 5 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h, puis basifié avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther. Le composé **15** (437 mg ; 1,60 mmol ; R = 99%) est obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle.

F = 241 °C.

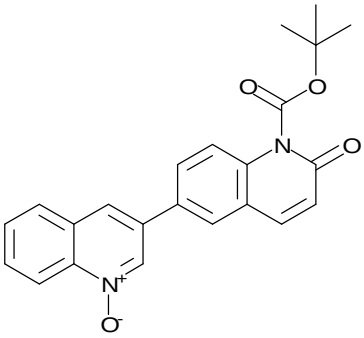
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O$ $(M+H)^+$ 273,1028 ; trouvée 273,1039.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3388 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1678 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,56 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,68−7,73 (3H, m) ; 7,83 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,85 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,99 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,13 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,25 (1H, d, J = 2,5 Hz) ; 11,87 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 113,4 ; 121,0 ; 122,4 ; 127,4 ; 128,3 ; 128,6 ; 128,8 ; 130,2 ; 133,9 ; 139,9 ; 149,0 (CH) ; 118,9 ; 127,6 ; 132,2 ; 138,8 ; 139,5 ; 146,5 (C_{arom}) ; 162,0 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1-oxido-3,6'-biquinoléin-2'(1'*H*)-one (16)



$C_{23}H_{20}N_2O_4$
M = 388,42 g.mol^{-1}
16

Une solution de composé **13** (600 mg ; 1,61 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de mCPBA (70−75% ; 411 mg) dans le dichlorométhane (10 mL) refroidie à 0 °C. Après retour à température ambiante, le mélange

est agité pendant 62 h puis basifié avec une solution aqueuse saturée de K_2CO_3. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (éluant : AcOEt/MeOH 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **16** (500 mg ; 1,29 mmol ; R = 80%) sous la forme d'un solide jaune.

F = 168−170 °C.

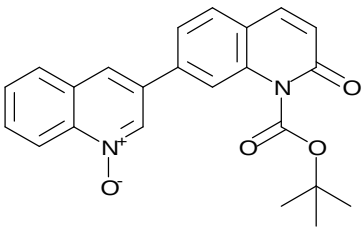
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{23}H_{21}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 389,1501 ; trouvée 389,1503.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1750 cm^{-1} ; 1574, 1372, 1288, 1218, 1150 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,54 (9H, s, CH_3) ; 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,79 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,85 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,17 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,32 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,46 (1H, s) ; 8,56 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,60 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 9,18 (1H, d, J = 1,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 (3CH_3) ; 116,3 ; 118,8 ; 122,9 ; 126,5 ; 128,7 ; 129,1 ; 129,3 (2C) ; 130,5 ; 134,0 ; 141,3 (CH) ; 84,2 ; 127,1 ; 130,1 ; 133,1 ; 133,3 ; 139,9 ; 145,7 (C) ; 150,3 ; 156,4 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1-oxido-3,7'-biquinoléin-2'(1'*H*)-one (17)



$C_{23}H_{20}N_2O_4$
M = 388,42 g.mol^{-1}
17

Une solution de composé **14** (200 mg ; 0,537 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de mCPBA (70−75% ; 185 mg) dans le dichlorométhane (5 mL) refroidie à 0 °C. Après retour à température ambiante, le mélange est agité pendant 24 h puis basifié avec une solution aqueuse saturée de K_2CO_3. La phase aqueuse

est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le solide obtenu est lavé à l'Et_2O ce qui permet d'obtenir le composé **17** (164 mg ; 0,422 mmol ; R = 79%) sous la forme d'un solide beige.

F = 180−182 °C.

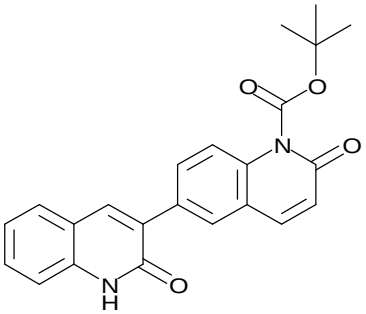
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{23}H_{21}N_2O_4$ $(M+H)^+$ 389,1501 ; trouvée 389,1508.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1761 cm^{-1} ; 1585, 1370, 1255, 1212, 1141 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,54 (9H, s, CH_3) ; 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,80 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,86 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 8,17 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 8,22 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,45 (1H, s) ; 8,54 (1H, s) ; 8,57 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,61 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 9,20 (1H, d, J = 1,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 ($3CH_3$) ; 116,2 ; 118,8 ; 123,4 ; 125,6 ; 126,1 ; 128,9 ; 129,2 ; 129,3 ; 130,7 ; 134,1 ; 140,7 (CH) ; 84,1 ; 126,8 ; 130,0 ; 133,1 ; 137,3 ; 140,0 ; 146,0 (C) ; 150,4 ; 156,5 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,6'-biquinoléine-2,2'(1*H*,1'*H*)-dione (18)



$C_{23}H_{20}N_2O_4$
M = 388,42 g.mol^{-1}
18

A une solution de composé **16** (300 mg ; 0,77 mmol) dans le dichlorométhane (8 mL) sont ajoutés une solution aqueuse à 10% m/v de K_2CO_3 (6 mL) et du chlorure de tosyle (177 mg ; 0.93 mmol ; 1,2 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 h. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques sont

rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le solide obtenu est lavé au CH_2Cl_2 ce qui permet d'obtenir le composé **18** (270 mg ; 0,70 mmol ; R = 90%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 284 °C.

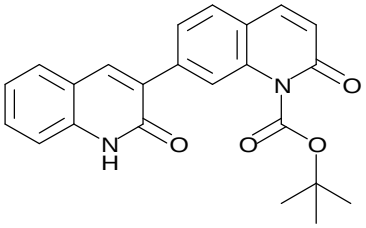
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O_2$ $(M+H-CO_2-C_4H_8)^+$ 289,0977 ; trouvée 289,0984.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3650−3175 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1752 cm^{-1} ; 1144 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,54 (9H, s, CH_3) ; 7,23 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,54 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,78 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,97 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,21 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,32 (1H, s) ; 8,50 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,59 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 11,99−12,17 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,2 ($3CH_3$) ; 114,8 ; 115,7 ; 122,1 ; 127,2 ; 127,6 ; 128,3 ; 130,5 ; 131,4 ; 138,6 ; 141,1 (CH) ; 84,0 ; 119,5 ; 126,6 ; 130,4 ; 134,6 ; 138,6 ; 145,2 (C) ; 150,4 ; 156,1 ; 161,0 (C=O).

1'-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3,7'-biquinoléine-2,2'(1*H*,1'*H*)-dione (19)



$C_{23}H_{20}N_2O_4$
M = 388,42 g.mol^{-1}
19

A une solution de composé **17** (200 mg ; 0,515 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL) sont ajoutés une solution aqueuse à 10% m/v de K_2CO_3 (4 mL) et du chlorure de tosyle (118 mg ; 0,62 mmol ; 1,2 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'Et_2O, ce qui permet d'obtenir le composé **19** (142 mg ; 0,366 mmol ; R = 71%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 280 °C.

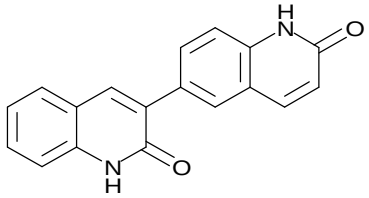
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O_2$ $(M+H-CO_2-C_4H_8)^+$ 289,0977 ; trouvée 289,0992.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3650−3000 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1763, 1660 cm^{-1} ; 1567, 1430, 1213, 1152 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,53 (9H, s, CH_3) ; 7,23 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 7,37−7,44 (2H, m) ; 7,54 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 7,79 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 8,05 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,09 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,38 (1H, s) ; 8,39 (1H, s) ; 8,55 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 12,00−12,40 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 27,3 ($3CH_3$) ; 114,8 ; 115,5 ; 122,0 ; 127,2 ; 127,4 (2C) ; 128,4 ; 130,7 ; 139,0 ; 140,5 (CH) ; 84,0 ; 119,5 ; 126,3 ; 130,3 ; 138,4 ; 138,7 ; 145,6 ; 150,5 (C) ; 156,1 ; 161,0 (C=O).

3,6'-Biquinoléine-2,2'(1*H*,1'*H*)-dione (<u>20</u>)



$C_{18}H_{12}N_2O_2$
M = 288,31 g.mol^{-1}
<u>20</u>

A une solution de composé **<u>18</u>** (253 mg ; 0,65 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) est ajouté le TFA (0,10 mL ; 154 mg ; 1,35 mmol, 2,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h, puis basifié avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther. Le composé **<u>20</u>** (161 mg ; 0,56 mmol ; R = 86%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

F = 291 °C.

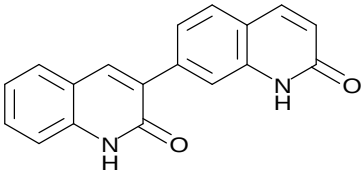
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 289,0977 ; trouvée 289,0993.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3650−3000 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1668 cm^{-1} ; 1570, 1430 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,52 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,20 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,33−7,37 (2H, m) ; 7,50 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,73 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,92 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,96 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 8,12 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,15 (1H, s) ; 11,50−12,30 (2H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 114,7 (2C) ; 121,9 ; 122,0 ; 127,9 ; 128,0 ; 130,1 ; 130,9 ; 137,2 ; 140,4 (CH) ; 118,7 ; 119,6 ; 129,7 ; 130,6 ; 138,3 ; 138,5 (C) ; 161,1 ; 162,0 (C=O).

3,7'-Biquinoléine-2,2'(1*H*,1'*H*)-dione (<u>21</u>)



$C_{18}H_{12}N_2O_2$
M = 288,31 g.mol^{-1}
<u>21</u>

A une solution de composé **<u>19</u>** (90 mg ; 0,232 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (4 mL) est ajouté le TFA (86 µL ; 132 mg ; 1,16 mmol, 5 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h, puis basifié avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'eau puis à l'éther. Le composé **<u>21</u>** (55,3 mg ; 0,192 mmol ; R = 83%) est obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle.

F = 289 °C.

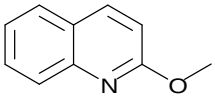
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{18}H_{13}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 289,0977 ; trouvée 289,0995.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3200-3650 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1662 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 6,51 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,48−7,57 (2H, m) ; 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,80 (1H, s) ; 7,93 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 8,18 (1H, s) ; 11,76 (1H, s, NH) ; 12,03 (1H, s, NH).

Le spectre RMN ^{13}C n'a pas été enregistré en raison de l'insolubilité du produit.

2-Méthoxyquinoléine (22)



$C_{10}H_9NO$
M = 159,18 g.mol^{-1}
22

La 2-chloroquinoléine (4,00 g ; 24,4 mmol) est ajoutée à une solution de MeONa (142 mmol ; 5,8 éq ; préparé à partir de 3,26 g de Na) dans le méthanol anhydre (50 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **22** (3,65 g ; 22,9 mmol ; R = 94%) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

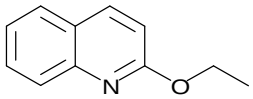
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_{10}NO$ $(M+H)^+$ 160,0762 ; trouvée 160,0760.

IR (NaCl) : 1619, 1608 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,98 (3H, s) ; 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,43 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,66 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,78 (1H, m) ; 7,87 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,1 (CH_3) ; 112,9 ; 124,1 ; 126,7 ; 127,7 ; 129,7 ; 139,2 (CH_{arom}) ; 124,8 ; 145,9 ; 161,9 (C_{arom}).

2-Ethoxyquinoléine (23)



$C_{11}H_{11}NO$
M = 173,21 g.mol^{-1}
23

La 2-chloroquinoléine (1,00 g ; 6,11 mmol) est ajoutée à une solution de EtONa (20,4 mmol ; 3,3 éq ; préparé à partir de 468 mg de Na) dans l'éthanol (20 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange

est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **23** (884 mg ; 5,10 mmol ; R = 83%) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

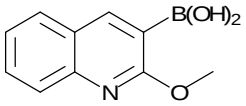
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{12}NO$ $(M+H)^+$ 174,0919 ; trouvée 174,0908.

IR (NaCl) : 1619, 1607 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 4,45 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,41 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,65 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,75 (1H, m) ; 7,86 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 8,21 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,4 (CH_3) ; 61,2 (CH_2) ; 113,0 ; 124,0 ; 126,7 ; 127,7 ; 129,6 ; 139,2 (CH_{arom}) ; 124,7 ; 146,0 ; 161,5 (C_{arom}).

Acide 2-méthoxyquinoléine-3-boronique (24)



$C_{10}H_{10}BNO_3$
M = 203,00 $g.mol^{-1}$
24

Une solution de diisopropylamine (4,8 mL ; 34,0 mmol ; 1,5 éq) dans le THF anhydre (20 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de n-BuLi (1,6 M dans l'hexane ; 25,6 mL ; 41,0 mmol ; 1,8 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de 2-méthoxyquinoléine **22** (3,63 g ; 22,8 mmol) et de triisopropylborate (7,9 mL ; 34,2 mmol ; 1,5 éq) dans le THF anhydre (40 mL). Le milieu réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est acidifié à pH≈5 par ajout d'une solution aqueuse d'HCl 2N. Après évaporation des solvants organiques, le précipité obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau, ce qui permet d'obtenir le composé **24** (3,37 g ; 16,6 mmol ; R = 73%) sous la forme de cristaux blancs.

F = 254 °C.

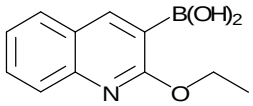
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_{11}BNO_3$ $(M+H)^+$ 204,0832 ; trouvée 204,0817.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3497, 3380 cm^{-1} ; 1623, 1602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,00 (3H, s) ; 7,41 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,66 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 8,09 (2H, s, OH) ; 8,39 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,2 (CH_3) ; 124,0 ; 126,4 ; 128,0 ; 130,1 ; 145,4 (CH_{arom}) ; 124,7 ; 146,5 ; 164,1 (C_{arom}). C-B non observé.

Acide 2-éthoxyquinoléine-3-boronique (25)



$C_{11}H_{12}BNO_3$
M = 217,03 g.mol^{-1}
25

Une solution de diisopropylamine (2,2 mL ; 15,6 mmol ; 3,1 éq) dans le THF anhydre (15 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de n-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 6,4 mL ; 16,00 mmol ; 3,2 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de 2-éthoxyquinoléine **23** (877 mg ; 5,06 mmol) et de triisopropylborate (3,5 mL ; 15,1 mmol ; 3,0 éq) dans le THF anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est acidifié à pH≈5 par ajout d'une solution aqueuse d'HCl 2N. Après évaporation des solvants organiques, le précipité obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau puis avec un minimum de cyclohexane, ce qui permet d'obtenir le composé **25** (933 mg ; 4,30 mmol ; R = 85%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 259 °C.

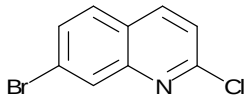
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$ 218,0988 ; trouvée 218,0972.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3504, 3353 cm^{-1} ; 1618, 1599 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 4,48 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 7,40 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,65 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,88 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 8,04 (2H, s, OH) ; 8,39 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,7 (CH_3) ; 61,7 (CH_2) ; 124,3 ; 126,7 ; 128,3 ; 130,5 ; 145,7 (CH_{arom}) ; 124,8 ; 146,8 ; 164,0 (C_{arom}). C-B non observé.

7-Bromo-2-chloroquinoléine (26)



C_9H_5BrClN
M = 242,50 g.mol^{-1}
26

Une solution de 7-bromoquinoléin-2(1*H*)-one **9** (719 mg ; 3,21 mmol) dans le $POCl_3$ (15 mL) est chauffée à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée (100 mL) et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **26** (712 mg ; 2,94 mmol ; R = 91%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

F = 115 °C.

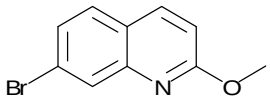
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_9H_6{}^{79}Br^{35}ClN$ $(M+H)^+$ 241,9372 ; trouvée 241,9358.

IR (KBr) : IR (KBr) : 1606, 1582 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,81 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 8,02 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,49 (1H, d, J = 8,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 123,0 ; 129,8 ; 130,1 ; 130,4 ; 140,1 (CH_{arom}) ; 124,3 ; 125,6 ; 147,7 ; 151,0 (C_{arom}).

7-Bromo-2-méthoxyquinoléine (27)



$C_{10}H_8BrNO$
M = 238,08 g.mol^{-1}
27

La 7-bromo-2-chloroquinoléine **26** (2,83 g ; 11,7 mmol) est ajoutée à une solution de MeONa (81 mmol ; 7,0 éq ; préparée à partir de 1,87 g de Na) dans le méthanol anhydre (30 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **27** (2,72 g ; 11,4 mmol ; R = 98%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

F = 68 °C.

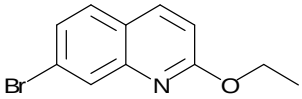
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_9{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 237,9868 ; trouvée 237,9851.

IR (KBr): 1617, 1602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,98 (3H, s) ; 7,05 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,57 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,95 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,25 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,3 (CH_3) ; 113,5 ; 127,2 ; 128,7 ; 129,7 ; 139,3 (CH_{arom}) ; 122,9 ; 123,7 ; 146,8 ; 162,6 (C_{arom}).

7-Bromo-2-éthoxyquinoléine (28)



$C_{11}H_{10}BrNO$
M = 252,11 g.mol^{-1}
28

La 7-bromo-2-chloroquinoléine **26** (1,04 g ; 4,29 mmol) est ajoutée à une solution de EtONa (21,7 mmol ; 5,1 éq ; préparée à partir de 500 mg de Na) dans l'éthanol (20 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 95:5) ce qui permet d'obtenir le composé **28** (955 mg ; 3,79 mmol ; R = 88%) sous la forme de cristaux blancs.

F = 79 °C.

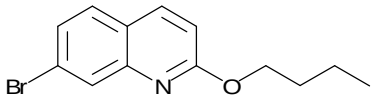
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{11}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 252,0024 ; trouvée 252,0004.

IR (KBr) : 1618 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 4,44 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,57 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,24 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,3 (CH_3) ; 61,5 (CH_2) ; 113,7 ; 127,1 ; 128,7 ; 129,6 ; 139,2 (CH_{arom}) ; 122,9 ; 123,6 ; 146,8 ; 162,3 (C_{arom}).

7-Bromo-2-butoxyquinoléine (29)



$C_{13}H_{14}BrNO$
M = 280,16 g.mol^{-1}
29

M = 280,16 g.mol^{-1}

La 7-bromo-2-chloroquinoléine **26** (500 mg ; 2,06 mmol) est ajoutée à une solution de BuONa (11,2 mmol ; 5,4 éq ; préparée à partir de 258 mg de Na) dans le butanol (15 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de

silice flash (cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé **29** (528 mg ; 1,88 mmol ; R = 91%) sous la forme d'une huile incolore.

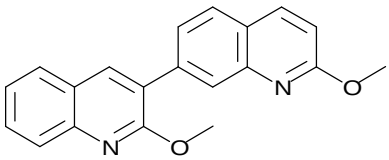
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{15}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 280,0337 ; trouvée 280,0327.

IR (NaCl) : 1614 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz) ; 1,44 (2H, sx, J = 7,5 Hz) ; 1,69−1,78 (2H, m) ; 4,38 (2H, t, J = 6,5 Hz) ; 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,56 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,83 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,23 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 13,7 (CH_3) ; 18,8 ; 30,4 ; 65,4 (CH_2) ; 113,6 ; 127,0 ; 128,6 ; 129,6 ; 139,2 (CH_{arom}) ; 122,9 ; 123,6 ; 146,8 ; 162,4 (C_{arom}).

2,2'-Diméthoxy-3,7'-biquinoléine (30)



$C_{20}H_{16}N_2O_2$
M = 316,35 g.mol^{-1}
30

A une solution de 7-bromo-2-méthoxyquinoléine **27** (1,00 g ; 4,20 mmol) dans le THF (20 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (147 mg ; 0,21 mmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (10,5 mL ; 21 mmol ; 5 éq) et l'acide 2-méthoxyquinoléine-3-boronique **24** (1,28 g ; 6,31 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 10 min puis versé dans l'eau et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 96:4) ce qui permet d'obtenir le composé **30** (1,28 g ; 4,05 mmol ; R = 96%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 139 °C.

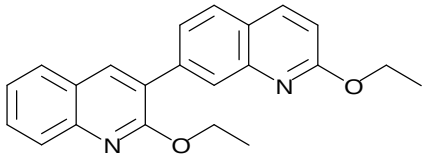
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{20}H_{17}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 317,1290 ; trouvée 317,1279.

IR (KBr): 1618 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,01 (3H, s) ; 4,05 (3H, s) ; 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,48 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,68−7,75 (2H, m) ; 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,95−8,00 (2H, m) ; 8,04 (1H, s) ; 8,29 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,45 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,2 ; 53,7 (CH_3) ; 113,3 ; 124,5 ; 125,6 ; 126,3 ; 127,0 ; 127,4 ; 128,1 ; 129,9 ; 138,9 ; 139,0 (CH_{arom}) ; 124,2 ; 125,2 ; 125,3 ; 137,6 ; 145,3 ; 145,8 ; 159,1 ; 162,3 (C_{arom}).

2,2'-Diéthoxy-3,7'-biquinoléine (31)



$C_{22}H_{20}N_2O_2$
M = 344,41 g.mol^{-1}
31

A une solution de 7-bromo-2-éthoxyquinoléine **28** (350 mg ; 1,39 mmol) dans le THF (7 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (48,7 mg ; 69 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (3,5 mL ; 7,0 mmol ; 5 éq) et l'acide 2-éthoxyquinoléine-3-boronique **25** (452 mg ; 2,08 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min puis versé dans l'eau et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 95:5) ce qui permet d'obtenir le composé **31** (444 mg ; 1,29 mmol ; R = 93%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 118 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{22}H_{21}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 345,1603 ; trouvée 345,1611.

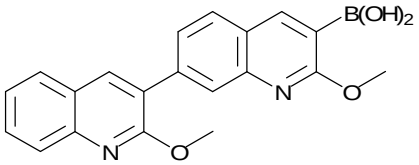
IR (KBr): 1625, 1611 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 4,48 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 4,55 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,46 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,69 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,74 (1H, dd,

J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,96 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,26 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,43 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,4 (2CH_3) ; 61,3 ; 61,7 (CH_2) ; 113,4 ; 124,3 ; 125,5 ; 126,3 ; 127,0 ; 127,2 ; 128,0 ; 129,8 ; 138,9 (2C) (CH_{arom}) ; 124,1 ; 125,1 ; 125,2 ; 137,8 ; 145,4 ; 145,9 ; 158,7 ; 161,9 (C_{arom}).

Acide 2,2'-diméthoxy-3,7'-biquinoléine-3'-boronique (32)



$C_{20}H_{17}BN_2O_4$
M = 360,17 g.mol^{-1}
32

Une solution de diisopropylamine (0,14 mL ; 0,99 mmol ; 1,5 éq) dans le THF anhydre (1 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de n-BuLi (1,6 M dans l'hexane ; 0,73 mL ; 1,17 mmol ; 1,8 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de 2,2'-diméthoxy-3,7'-biquinoléine **30** (206 mg ; 0,65 mmol) et de triisopropylborate (0,23 mL ; 1,00 mmol ; 1,5 éq) dans le THF anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est acidifié à pH≈5 par ajout d'une solution aqueuse d'HCl 2N. Après évaporation des solvants organiques, le précipité obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau, ce qui permet d'obtenir le composé **32** (181 mg ; 0,50 mmol ; R = 77%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 235 °C.

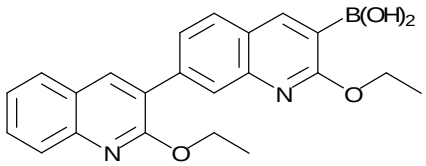
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{20}H_{18}BN_2O_4$ $(M+H)^+$ 361,1360 ; trouvée 361,1355.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3502, 3390 cm^{-1} ; 1620 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,02 (3H, s) ; 4,06 (3H, s) ; 7,48 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,68−7,74 (2H, m) ; 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,96−8,02 (3H, m) ; 8,13 (2H, s, OH) ; 8,45 (1H, s) ; 8,46 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,3 ; 53,7 (CH_3) ; 124,5 ; 125,5 ; 126,4 ; 126,8 ; 127,7 ; 128,1 ; 130,0 ; 139,0 ; 145,2 (CH_{arom}) ; 124,0 ; 125,2 ; 125,3 ; 138,0 ; 145,3 ; 146,5 ; 159,1 ; 164,6 (C_{arom}). C-B non observé.

Acide 2,2'-diéthoxy-3,7'-biquinoléine-3'-boronique (33)



$C_{22}H_{21}BN_2O_4$
M = 388,22 g.mol^{-1}
33

Une solution de diisopropylamine (0,50 mL ; 3,54 mmol ; 3,0 éq) dans le THF anhydre (3,5 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de n-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 1,48 mL ; 3,70 mmol ; 3,1 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de 2,2'-diéthoxy-3,7'-biquinoléine **31** (405 mg ; 1,18 mmol) et de triisopropylborate (0,82 mL ; 3,55 mmol ; 3,0 éq) dans le THF anhydre (8 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est acidifié à pH≈5 par ajout d'une solution d'HCl 2N. Après évaporation des solvants organiques, le précipité obtenu est filtré et lavé abondamment à l'eau et avec un minimum d'éther, ce qui permet d'obtenir le composé **33** (377 mg ; 0,97 mmol ; R = 83%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 210 °C.

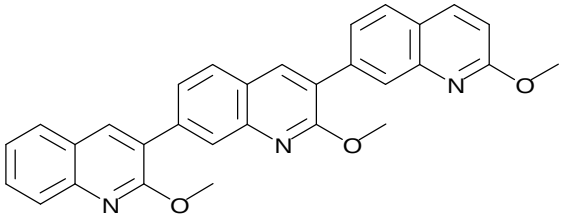
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{22}H_{22}BN_2O_4$ $(M+H)^+$ 389,1673 ; trouvée 389,1685.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3527, 3413 cm^{-1} ; 1620, 1609 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 4,51 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 4,56 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 7,47 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,69 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,74 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,94−8,00 (3H, m) ; 8,07 (2H, s, OH) ; 8,45 (2H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,6 (2CH_3) ; 61,7 ; 62,0 (CH_2) ; 124,6 ; 125,6 ; 126,5 ; 126,9 ; 127,8 ; 128,3 ; 130,2 ; 139,1 ; 145,4 (CH_{arom}) ; 124,1 ; 125,4 (2C) ; 138,4 ; 145,6 ; 146,8 ; 158,9 ; 164,4 (C_{arom}). C-B non observé.

2,2',2"-Triméthoxy-3,7':3',7"-terquinoléine (34)



$C_{30}H_{23}N_3O_3$
M = 473,52 g.mol^{-1}
34

A une solution de 7-bromo-2-méthoxyquinoléine **27** (71 mg ; 0,30 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10,5 mg ; 15,0 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (0,75 mL ; 1,5 mmol ; 5 éq) et l'acide 2,2'-diméthoxy-3,7'-biquinoléine-3'-boronique **32** (160 mg ; 0,44 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 15 min. Le précipité formé est filtré et lavé à l'eau et à l'éther, ce qui permet d'obtenir le composé **34** (73 mg ; 0,15 mmol ; R = 52%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 261 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{30}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 474,1818 ; trouvée 474,1819.

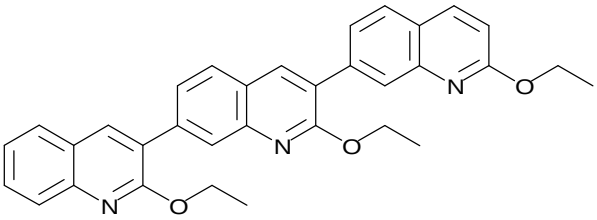
IR (KBr): 1621 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,03 (3H, s) ; 4,08 (3H, s) ; 4,09 (3H, s) ; 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,50 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,72 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,77 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,79 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2

= 1,5 Hz) ; 7,86 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,98−8,03 (2H, m) ; 8,08 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,08 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,11 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,31 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,49 (1H, s) ; 8,52 (1H, s).

RMN ^{13}C: en raison de problèmes de solubilité, le spectre RMN ^{13}C n'a pas pu être enregistré.

2,2',2"-Triéthoxy-3,7':3',7"terquinoléine (35)



$C_{33}H_{29}N_3O_3$
M = 515,60 g.mol^{-1}
35

A une solution de 7-bromo-2-éthoxyquinoléine **28** (120 mg ; 0,48 mmol) dans le THF (5 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16,7 mg ; 23,8 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (1,2 mL ; 2,4 mmol ; 5 éq) et l'acide 2,2'-diéthoxy-3,7'-biquinoléine-3'-boronique **33** (240 mg ; 0,62 mmol ; 1,3 éq). Le mélange est agité sous irradiation sous micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min puis versé dans l'eau et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **35** (201 mg ; 0,39 mmol ; R = 82%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 127 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{33}H_{30}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 516,2287 ; trouvée 516,2289.

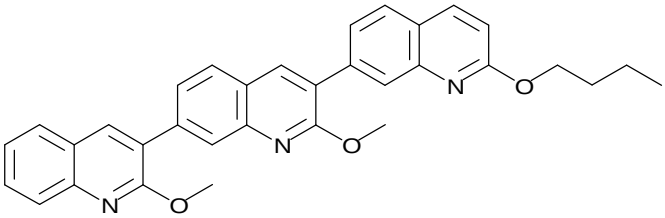
IR (KBr): 1615 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,39 (6H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 1,41 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 4,50 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 4,57 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 4,58 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 7,04 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,48 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,70 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,79 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,80 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,81−7,84 (1H, m) ; 7,97 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 7,99 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,05 (1H, d, *J* = 8,5

Hz) ; 8,05 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,08 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,28 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,48 (1H, s) ; 8,50 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,4 (2C) ; 14,5 (CH_3) ; 61,3 ; 61,8 (2C) (CH_2) ; 113,4 ; 124,4 ; 125,5 ; 125,8 ; 126,3 ; 126,6 ; 127,0 ; 127,3 ; 127,6 ; 128,1 ; 129,9 ; 138,6 ; 138,9 (2C) (CH_{arom}) ; 124,1 ; 124,5 ; 125,2 (2C) ; 125,4 ; 137,7 ; 137,9 ; 145,3 ; 145,4 ; 145,9 ; 158,7 ; 159,0 ; 161,9 (C_{arom}).

2”-Butoxy-2,2’-diméthoxy-3,7’:3’,7”-terquinoléine (36)



$C_{33}H_{29}N_3O_3$
M = 515,60 g.mol^{-1}
36

A une solution de 7-bromo-2-butoxyquinoléine **29** (360 mg ; 1,28 mmol) dans le THF (7 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (45,1 mg ; 64,3 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (3,2 mL ; 6,4 mmol ; 5 éq) et l’acide 2,2’-diméthoxy-3,7’-biquinoléine-3’-boronique **32** (602 mg ; 1,67 mmol ; 1,3 éq). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 30 min puis versé dans l’eau et extrait à l’AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 94:6) ce qui permet d'obtenir le composé **36** (507 mg ; 0,98 mmol ; R = 77%) sous la forme d’un solide blanc.

F = 113 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{33}H_{30}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 516,2287 ; trouvée 516,2300.

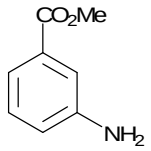
IR (KBr) : 1615 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 0,96 (3H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 1,47 (2H, sx, *J* = 7,5 Hz) ; 1,73−1,82 (2H, m) ; 4,07 (3H, s) ; 4,08 (3H, s) ; 4,44 (2H, t, *J* = 6,5 Hz) ; 7,04 (1H, d, *J* = 9,0

Hz) ; 7,49 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,71 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,74 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,77 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,99 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,03−8,06 (2H, m) ; 8,09 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 8,27 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,47 (1H, s) ; 8,48 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 13,7 ; 53,7 (2C) (CH_3) ; 18,8 ; 30,5 ; 65,3 (CH_2) ; 113,4 ; 124,5 ; 125,4 ; 125,9 ; 126,4 ; 126,6 ; 127,0 ; 127,4 ; 127,7 ; 128,1 ; 129,9 ; 138,5 ; 138,9 (2C) (CH_{arom}) ; 124,1 ; 124,6 ; 125,2 ; 125,3 ; 125,4 ; 137,5 ; 137,8 ; 145,1 ; 145,3 ; 145,8 ; 159,1 ; 159,4 ; 162,1 (C_{arom}).

3-Aminobenzoate de méthyle (37)



$C_8H_9NO_2$
M = 151,16 g.mol^{-1}
37

Une solution d'acide 3-aminobenzoïque (5,00 g ; 36,5 mmol) dans le méthanol anhydre (100 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de $SOCl_2$ (6,6 mL ; 10,8 g ; 91 mmol ; 2,5 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h, évaporé, neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **37** (5,48 g ; 36,3 mmol ; R = 99%) est obtenu sous la forme d'un solide brun.

F = 44 °C.

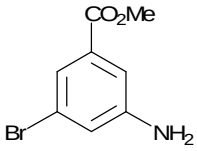
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_8H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$ 152,0712 ; trouvée 152,0696.

IR (KBr): $\bar{\nu}_{NH}$ 3459, 3372, 3229 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1710 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1626, 1604 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,79 (3H, s) ; 5,33−5,39 (2H, se, NH_2) ; 6,79 (1H, ddd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 2,5 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,08 (1H, dt, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,13 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,19 (1H, t, J = 2,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 51,8 (CH_3) ; 114,1 ; 116,3 ; 118,3 ; 129,1 (CH_{arom}) ; 130,2 ; 149,0 (C_{arom}) ; 166,7 (C=O).

3-Amino-5-bromobenzoate de méthyle (38)



$C_8H_8BrNO_2$
M = 230,06 g.mol^{-1}
38

Mode opératoire à partir de l'acide 3-amino-5-bromobenzoïque :

Une solution d'acide 3-amino-5-bromobenzoïque (2,25 g ; 10,4 mmol) dans le méthanol anhydre (25 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de $SOCl_2$ (1,5 mL ; 2,46 g ; 20,7 mmol ; 2 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h, évaporé, neutralisé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **38** (2,25 g ; 9,8 mmol ; R = 94%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

Mode opératoire à partir du 3-bromo-5-nitrobenzoate de méthyle :

A une solution de 3-bromo-5-nitrobenzoate de méthyle **45** (5,17 g ; 20,0 mmol) dans l'éthanol (39 mL), refroidie dans un bain d'eau froide (15–18 °C), est ajoutée une solution de $SnCl_2$ (13,2 g ; 70 mmol ; 3,5 éq) dans du HCl à 37% (26 mL). Le mélange est agité à 55–60 °C pendant 15 min. Après refroidissement, du KOH solide est ajouté jusqu'à pH≈12. Après extraction au CH_2Cl_2, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et le solvant est évaporé. Le composé **38** (4,57 g ; 20,0 mmol ; R = 100%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

F = 96 °C.

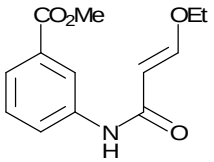
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_8H_9{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 229,9817 ; trouvée 229,9821.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3413, 3325, 3218 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ = 1714 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,81 (3H, s) ; 5,68−5,78 (2H, se, NH_2) ; 6,96 (1H, t, J = 2,0 Hz) ; 7,12 (1H, t, J = 1,5 Hz) ; 7,16 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 52,2 (CH_3) ; 113,3 ; 118,0 ; 119,8 (CH_{arom}) ; 122,0 ; 132,0 ; 150,6 (C_{arom}) ; 165,5 (C=O).

3-[(*E*)-3-Ethoxyprop-2-ènoylamino]benzoate de méthyle (<u>39</u>)



$C_{13}H_{15}NO_4$
M = 249,26 g.mol^{-1}
<u>39</u>

A une solution de composé **<u>37</u>** (7,47 g ; 49,4 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (700 mL) sont ajoutées la pyridine (6,6 mL ; 6,5 g ; 82 mmol ; 1,7 éq) et une solution de chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle (10,9 g ; 81 mmol ; 1,6 éq) dans le dichlorométhane anhydre (40 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2,5 h. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau avec précaution, acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (CH_2Cl_2 puis CH_2Cl_2/AcOEt 95:5) ce qui permet d'obtenir le composé **<u>39</u>** (9,90 g ; 39,7 mmol ; R = 80%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 105 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{15}N\ NaO_4$ $(M+Na)^+$ 272,0899 ; trouvée 272,0888.

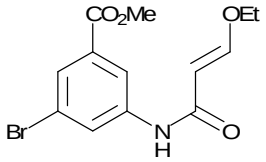
IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3245cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1728 ; 1656 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1617, 1602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 3,84 (3H, s) ; 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 5,51 (1H, d, J = 12,5 Hz) ; 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz) ; 7,51 (1H, d, J = 12,5 Hz) ; 7,60

(1H, ddd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,86 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 8,28 (1H, t, *J* = 2,0 Hz) ; 9,95 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,5 ; 52,1 (CH_3) ; 66,6 (CH_2) ; 99,6 ; 119,4 ; 123,3 (2C) ; 129,2 ; 159,9 (CH) ; 130,1 ; 140,0 (C_{arom}) ; 164,9 ; 166,2 (C=O).

3-Bromo-5-[(*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoylamino]benzoate de méthyle (40)



$C_{13}H_{14}BrNO_4$
M = 328,16 g.mol^{-1}
40

A une solution de composé **38** (5,14 g ; 22,3 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (40 mL) sont ajoutées la pyridine (3,8 mL ; 3,7 g ; 47 mmol ; 2,1 éq) et une solution de chlorure de (*E*)-3-éthoxyprop-2-ènoyle (6,40 g ; 47,6 mmol ; 2,1 éq) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau avec précaution, acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 9:1 puis 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **40** (5,93 g ; 18,1 mmol ; R = 81%) sous la forme d'un solide orange.

F = 121 °C.

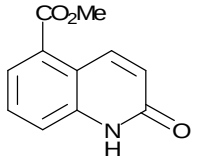
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{15}{}^{79}BrNO_4$ $(M+H)^+$ 328,0184 ; trouvée 328,0187.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3361cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1715, 1682 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1602 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,27 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 3,86 (3H, s) ; 3,97 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 5,47 (1H, d, *J* = 12,5 Hz) ; 7,54 (1H, d, *J* = 12,5 Hz) ; 7,68 (1H, t, *J* = 1,5 Hz) ; 8,14 (1H, t, *J* = 1,5 Hz) ; 8,22 (1H, t, *J* = 2,0 Hz) ; 10,13 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 14,5 ; 52,6 (CH_3) ; 66,8 (CH_2) ; 99,2 ; 118,3 ; 125,1 ; 125,3 ; 160,5 (CH) ; 121,7 ; 131,9 ; 141,5 (C_{arom}) ; 164,8 ; 165,1 (C=O).

2-Oxo-1,2-dihydroquinoléine-5-carboxylate de méthyle (41)



$C_{11}H_9NO_3$
M = 203,19 g.mol^{-1}
41

Une solution de composé **39** (3,00 g ; 12,0 mmol) dans l'acide sulfurique concentré (95−97% ; 30 mL) est agitée à température ambiante pendant 6 h, puis versée dans de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 96,2° ce qui permet d'obtenir le composé **41** (1,15 g ; 5,7 mmol ; R = 47%) sous la forme d'un solide beige.

F = 259 °C.

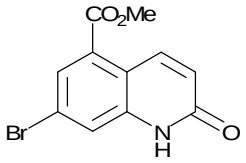
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{10}NO_3$ $(M+H)^+$ 204,0661 ; trouvée 204,0654.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1716, 1668 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,90 (3H, s) ; 6,64 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,55 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 7,60 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,71 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 8,62 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 11,95−12,01 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 52,5 (CH_3) ; 119,8 ; 123,7 ; 124,4 ; 129,8 ; 137,0 (CH) ; 117,3 ; 127,4 ; 139,8 (C_{arom}) ; 161,1 ; 166,6 (C=O).

7-Bromo-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-5-carboxylate de méthyle (42)



$C_{11}H_8BrNO_3$
M = 282,09 g.mol^{-1}
42

Une solution de composé **40** (6,35 g ; 19,4 mmol) dans l'acide sulfurique concentré (95-97% ; 40 mL) est agitée à température ambiante pendant 6 h, puis versée dans de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 96,2° ce qui permet d'obtenir le composé **42** (2,74 g ; 9,7 mmol ; R = 50%) sous la forme d'un solide beige.

F = 263 °C.

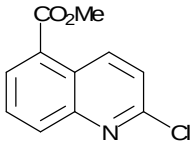
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_9{}^{79}BrNO_3$ $(M+H)^+$ 281,9766 ; trouvée 281,9771.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1729, 1668 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,91 (3H, s) ; 6,68 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 7,71 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,55 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 11,99−12,06 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 52,8 (CH_3) ; 121,5 ; 124,1 ; 126,5 ; 136,6 (CH) ; 116,5 ; 122,3 ; 129,1 ; 140,8 (C_{arom}) ; 160,9 ; 165,2 (C=O).

2-Chloroquinoléine-5-carboxylate de méthyle (46)



$C_{11}H_8ClNO_2$
M = 221,64 g.mol^{-1}
46

Une solution de composé **41** (1,83 g ; 9,0 mmol) dans le $POCl_3$ (15 mL) est chauffée à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé avec précaution dans de l'eau glacée puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **46** (1,92 g ; 8,7 mmol ; R = 96%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 118 °C.

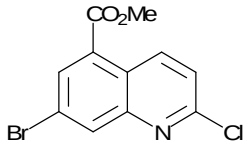
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_9{}^{35}ClNO_2$ $(M+H)^+$ 222,0322 ; trouvée 222,0340.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1719 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,96 (3H, s) ; 7,76 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,93 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 8,22 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,28 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 9,21 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 52,6 (CH_3) ; 123,9 ; 130,0 ; 130,8 ; 133,2 ; 137,6 (CH_{arom}) ; 124,9 ; 126,9 ; 147,5 ; 150,3 (C_{arom}) ; 166,1 (C=O).

7-Bromo-2-chloroquinoléine-5-carboxylate de méthyle (47)



$C_{11}H_7BrClNO_2$
M = 300,54 g.mol^{-1}
47

A une solution de composé **42** (1,33 g ; 4,71 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (40 mL) sont ajoutés du $SOCl_2$ (0,45 mL ; 0,74 g ; 6,2 mmol ; 1,3 éq) et du DMF (0,39 mL ; 0,37 g ; 5,1 mmol ; 1,1 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h, refroidi, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **47** (1,40 g ; 4,66 mmol ; R = 99%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 126 °C.

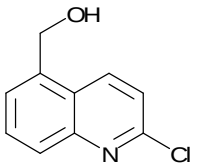
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_8{}^{79}Br^{35}ClNO_2$ $(M+H)^+$ 299,9427 ; trouvée 299,9432.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1717 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,95 (3H, s) ; 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,26 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,41 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 9,10 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,0 (CH_3) ; 124,3 ; 133,3 ; 134,8 ; 137,7 (CH_{arom}) ; 122,9 ; 123,8 ; 128,6 ; 148,0 ; 151,5 (C_{arom}) ; 164,8 (C=O).

2-Chloroquinoléin-5-ylméthanol (<u>49</u>)



$C_{10}H_8ClNO$
M = 193,63 g.mol^{-1}
<u>49</u>

A une solution de composé **<u>48</u>** (1,73 g ; 7,8 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de DIBAL dans le CH_2Cl_2 anhydre (1 M ; 24,0 mL ; 24,0 mmol ; 3,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 min, puis une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Le tout est versé dans une solution aqueuse de sels de Rochelle 1 M. Après agitation pendant 30 min, le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de HCl 0,1 M, à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **<u>49</u>** (1,44 g ; 7,4 mmol ; R = 95%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.
F = 124 °C.

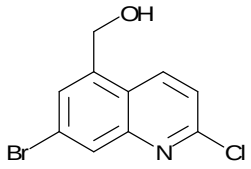
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_9{}^{35}ClNO$ $(M+H)^+$ 194,0373 ; trouvée 194,0378.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3308 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1613, 1591, 1570, 1499 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,95 (2H, d, J = 5,5 Hz) ; 5,46 (1H, t, J = 5,5 Hz) ; 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz) ; 7,78 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz) ; 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,59 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 60,7 (CH_2) ; 122,0 ; 125,5 ; 127,2 ; 130,6 ; 136,7 (CH_{arom}) ; 124,7 ; 139,2 ; 147,7 ; 149,5 (C_{arom}).

7-Bromo-2-chloroquinoléin-5-ylméthanol (50)



$C_{10}H_7BrClNO$
M = 272,53 g.mol^{-1}
50

A une solution de composé **47** (1,36 g ; 4,53 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de DIBAL dans le CH_2Cl_2 anhydre (1 M ; 14,0 mL ; 14,0 mmol ; 3,1 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 min, puis une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Le tout est versé dans une solution de sels de Rochelle 1 M. Après agitation pendant 30 min, le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de HCl 0,1 M, à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **50** (1,03 g ; 3,78 mmol ; R = 84%) est obtenu sous la forme d'un solide jaune pâle.

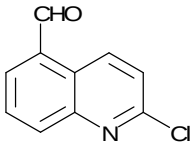
F = 178 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_8{}^{79}Br^{35}ClNO$ $(M+H)^+$ 271,9478 ; trouvée 271,9461.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3302 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1599, 1587, 1564 cm^{-1}.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,96 (2H, d, J = 5,5 Hz) ; 5,60 (1H, t, J = 5,5 Hz) ; 7,66 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,79 (1H, m) ; 8,10 (1H, m) ; 8,56 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 59,9 (CH_2) ; 122,5 ; 128,0 ; 128,8 ; 136,7 (CH_{arom}) ; 123,4 ; 124,1 ; 141,8 ; 148,2 ; 150,8 (C_{arom}).

2-Chloroquinoléine-5-carbaldéhyde (48)



$C_{10}H_6ClNO$
M = 191,61 g.mol^{-1}
48

A une solution de composé **49** (1,37 g ; 7,1 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) est ajoutée une solution de périodinane de Dess-Martin dans le CH_2Cl_2 (15% wt ; 22,0 mL ; 10,6 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 min, versé dans une solution aqueuse de NaOH 1 M puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **48** (1,21 g ; 6,3 mmol ; R = 89%) sous la forme de cristaux blancs.

F = 129 °C.

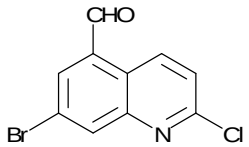
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_7{}^{35}ClNO$ $(M+H)^+$ 192,0216 ; trouvée 192,0219.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1692 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1607, 1584, 1566, 1497 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,80 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,06 (1H, t, J = 8,0 Hz) ; 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,32 (1H, d, J = 7,0 Hz) ; 9,46 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 10,39 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 124,8 ; 130,5 ; 134,4 ; 136,4 ; 136,5 (CH_{arom}) ; 124,0 ; 131,3 ; 147,5 ; 150,7 (C_{arom}) ; 193,9 (CHO).

7-Bromo-2-chloroquinoléine-5-carbaldéhyde (51)



$C_{10}H_5BrClNO$
M = 270,51 g.mol^{-1}
51

A une solution de composé **50** (500 mg ; 1,83 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) est ajoutée une solution de périodinane de Dess-Martin dans le CH_2Cl_2 (15% wt ; 6,0 mL ; 2,9 mmol ; 1,6 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 min, versé dans une solution aqueuse de NaOH 1 M puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **51** (461 mg ; 1,70 mmol ; R = 93%) sous la forme de cristaux blancs.

F = 145 °C.

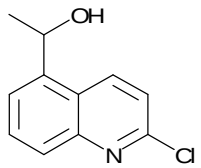
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{10}H_6{}^{79}Br^{35}ClNO$ $(M+H)^+$ 269,9321 ; trouvée 269,9333.

IR (KBr) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1699 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,83 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 8,47 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 8,51 (1H, s) ; 9,39 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 10,34 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 125,2 ; 135,9 ; 136,6 ; 138,5 (CH_{arom}) ; 122,9 ; 123,5 ; 132,7 ; 148,1 ; 151,7 (C_{arom}) ; 192,8 (CHO).

1-(2-chloroquinoléin-5-yl)-éthanol (52)



$C_{11}H_{10}ClNO$
M = 207,66 g.mol^{-1}
52

A une solution de composé **48** (80 mg ; 0,42 mmol) dans le THF anhydre (4 mL) refroidie à 0 °C est ajoutée une solution de bromure de méthylmagnésium (3,0 M dans l'éther ; 0,21 mL ; 0,63 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité à 0 °C pendant 15 h puis versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 6:4) ce qui permet d'obtenir le composé **52** (70 mg ; 0,34 mmol ; R = 80%) sous la forme d'une solide jaune pâle.

F = 167 °C.

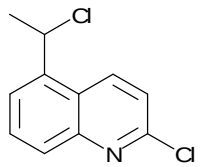
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{11}ClNO$ $(M+H)^+$ 208,0520 ; trouvée 208, 0534.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3326 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1587, 1568 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,46 (3H, d, J = 6,5 Hz) ; 5,43 (1H, q, J = 6,5 Hz) ; 5,47-5,57 (1H, se, OH) ; 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,73 (1H, dd, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,79 (1H, t, J = 7,0 Hz) ; 7,84 (1H, m) ; 8,74 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 25,3 ; 65,4 (CH_3, CH) ; 121,7 ; 123,5 ; 126,9 ; 130,5 ; 136,6 (CH_{arom}) ; 123,9 ; 144,1 ; 147,7 ; 149,3 (C_{arom}).

2-Chloro-5-(1-chloroéthyl)-quinoléine (<u>53</u>)



$C_{11}H_9Cl_2N$
M = 226,10 $g.mol^{-1}$
<u>53</u>

A une solution de composé **<u>52</u>** (61 mg ; 0,29 mmol) et de triéthylamine (61 µL ; 45 mg ; 0,44 mmol ; 1,5 éq) dans le dichlorométhane anhydre refroidie à 0 °C est ajouté le chlorure de mésyle (25 µL ; 37 mg ; 0,32 mmol ; 1,1 éq). Le mélange est agité à 0 °C pendant 10 min. Après retour à température ambiante, le mélange est versé dans l'eau et extrait au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le composé **<u>53</u>** (66 mg ; 0,29 mmol ; R = 100%) est obtenu sous la forme d'une solide beige.

F = 132 °C.

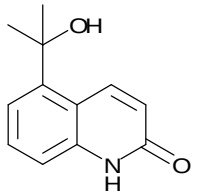
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{10}Cl_2N$ $(M+H)^+$ 226,019 ; trouvée 226,0176.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1601, 1574 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,89 (3H, d, J = 6,5 Hz) ; 5,72 (1H, q, J = 6,5 Hz) ; 7,70 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,85 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,90 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,97 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 8,78 (1H, d, J = 8,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,5 ; 54,2 (CH_3, CH) ; 122,6 ; 124,9 ; 128,9 ; 130,7 ; 136,2 (CH_{arom}) ; 124,2 ; 138,9 ; 147,7 ; 150,0 (C_{arom}).

5-(2-Hydroxypropan-2-yl)quinoléin-2(1*H*)-one (54)



$C_{12}H_{13}NO_2$
M = 203,24 g.mol^{-1}
54

Une solution de composé **41** (1,16 g ; 5,71 mmol) dans le THF anhydre (50 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte d'une solution de bromure de méthylmagnésium (3,0 M dans l'éther ; 11,5 mL ; 34,5 mmol ; 6 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 h puis versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **54** (1,04 g ; 5,12 mmol ; R = 90%) sous la forme d'un solide beige.

F = 238 °C.

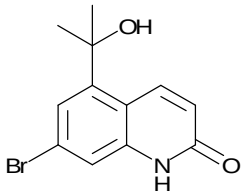
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{14}NO_2$ $(M+H)^+$ 204,1025 ; trouvée 204,1037.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{NH}$ 3397 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=O}$ 1638 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,59 (6H, s) ; 5,39 (1H, s, OH) ; 6,46 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 7,17 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz) ; 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz) ; 11,69 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 31,8 (2CH_3) ; 71,9 (C) ; 114,8 ; 118,6 ; 120,0 ; 129,4 ; 139,9 (CH) ; 116,8 ; 140,4 ; 146,4 (C_{arom}) ; 161,2 (C=O).

7-Bromo-5-(2-hydroxypropan-2-yl)quinoléin-2(1*H*)-one (<u>55</u>)



$C_{12}H_{12}BrNO_2$
M = 282,13 g.mol^{-1}
<u>55</u>

Une solution de composé **<u>42</u>** (250 mg ; 0,89 mmol) dans le THF anhydre (15 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte d'une solution de bromure de méthylmagnésium (3,0 M dans l'éther ; 1,8 mL ; 5,4 mmol ; 6 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 h, versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **<u>55</u>** (201 mg ; 0,71 mmol ; R = 80%) sous la forme d'un solide jaune pâle.

F = 258 °C.

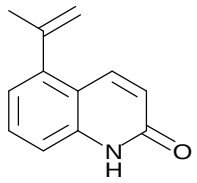
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{13}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 282,0130 ; trouvée 282,0139.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1647 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,58 (6H, s) ; 5,51 (1H, s, OH) ; 6,51 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 7,43 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 8,79 (1H, d, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 11,77 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 31,5 (2CH_3) ; 71,7 (C) ; 116,9 ; 120,7 ; 121,6 ; 139,2 (CH) ; 115,7 ; 122,7 ; 141,4 (C_{arom}) ; 148,9 ; 161,0 (C=O).

5-(Propèn-2-yl)quinoléin-2(1*H*)-one (56)



$C_{12}H_{11}NO$
M = 185,22 g.mol^{-1}
56

De l'APTS monohydraté (852 mg ; 4,48 mmol ; 0,8 éq) est ajouté à une solution de composé **54** (1,14 g ; 5,61 mmol) dans le toluène (80 mL). Le montage est équipé d'un Dean-Stark et le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 1:1) ce qui permet d'obtenir le composé **56** (747 mg ; 4,03 mmol ; R = 72%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 184 °C.

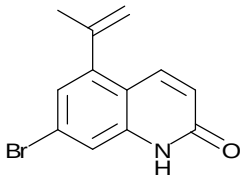
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{12}NO$ $(M+H)^+$ 186,0919 ; trouvée 186,0925.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O,C=C}$ 1682, 1655, 1641, 1611, 1557 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,09 (3H, s) ; 4,92 (1H, m) ; 5,40 (1H, m) ; 6,49 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 7,02 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,45 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 7,92 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 11,77 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,8 (CH_3) ; 114,2 ; 120,5 ; 121,7 ; 130,0 ; 137,5 (CH) ; 115,9 ; 117,0 ; 139,4 ; 142,2 ; 142,5 (=CH_2, C) ; 161,6 (C=O).

7-Bromo-5-(propèn-2-yl)quinoléin-2(1*H*)-one (57)



$C_{12}H_{10}BrNO$
M = 264,12 g.mol^{-1}
57

De l'APTS monohydraté (133 mg ; 0,70 mmol ; 0,8 éq) est ajouté à une solution de composé **55** (246 mg ; 0,87 mmol) dans le toluène (15 mL). Le montage est équipé d'un Dean-Stark et le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 1:1) ce qui permet d'obtenir le composé **57** (202 mg ; 0,76 mmol ; R = 88%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 225 °C.

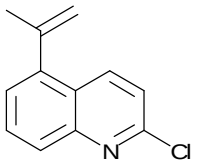
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{11}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 264,0024 ; trouvée 264,0042.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O,C=C}$ 1665, 1653 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,09 (3H, dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 4,96 (1H, m) ; 5,43 (1H, m) ; 6,53 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 7,42 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 7,88 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 11,85 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,4 (CH_3) ; 116,4 ; 122,3 ; 123,1 ; 137,2 (CH) ; 115,1 ; 117,9 ; 123,0 ; 140,5 ; 141,3 ; 144,2 (=CH_2, C) ; 161,4 (C=O).

2-Chloro-5-(propèn-2-yl)quinoléine (58)



$C_{12}H_{10}ClN$
M = 203,67 g.mol^{-1}
58

Une solution de composé **56** (790 mg ; 4,27 mmol) dans le $POCl_3$ (20 mL) est chauffée à reflux pendant 2 h, refroidie puis versée dans l'eau. Le mélange est extrait à l'AcOEt puis les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **58** (827 mg ; 4,06 mmol ; R = 95%) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

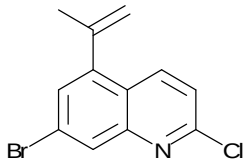
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{11}{}^{35}ClN$ $(M+H)^+$ 204,0580 ; trouvée 204,0585.

IR (ATR) : $\overline{\nu}_{C=C}$ 1601, 1584, 1568 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,18 (3H, dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 5,03 (1H, m) ; 5,51 (1H, m) ; 7,52 (1H, dd, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,79 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz) ; 7,89 (1H, dt, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,45 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,8 (CH_3) ; 122,3 ; 125,4 ; 127,0 ; 130,5 ; 137,7 (CH_{arom}) ; 117,7 ; 124,1 ; 142,1 ; 142,2 ; 147,6 ; 149,7 (=CH_2, C).

7-Bromo-2-chloro-5-(propèn-2-yl)quinoléine (59)



$C_{12}H_9BrClN$
M = 282,56 g.mol^{-1}
59

A une solution de composé **57** (185 mg ; 0,70 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (8 mL) sont ajoutés du $SOCl_2$ (66 µL ; 108 mg ; 0,91 mmol ; 1,3 éq) et du DMF (70 µL ; 67 mg ; 0,91 mmol ; 1,3 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h, refroidi puis versé dans l'eau et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **59** (195 mg ; 0,69 mmol ; R = 99%) est obtenu sous la forme de cristaux beiges.

F = 108 °C.

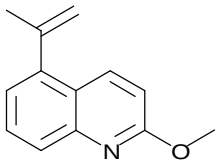
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{10}{}^{79}Br^{35}ClN$ $(M+H)^+$ 281,9685 ; trouvée 281,9700.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1591, 1581,1560 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,17 (3H, dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 5,07 (1H, m) ; 5,54 (1H, m) ; 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,13 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,43 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,5 (CH_3) ; 122,9 ; 128,3 ; 128,9 ; 138,0 (CH_{arom}) ; 118,7 ; 123,2 ; 123,8 ; 141,0 ; 144,1 ; 148,2 ; 151,0 (=CH_2, C).

2-Méthoxy-5-(propèn-2-yl)quinoléine (60)



$C_{13}H_{13}NO$
M = 199,25 g.mol^{-1}
60

Une solution de MeONa (2,35 mmol ; 5 éq ; préparée à partir de 54 mg de Na) dans le méthanol anhydre (5 mL) est ajoutée au composé **58** (95 mg ; 0,47 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **60** (91 mg ; 0,46 mmol ; R = 98%) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

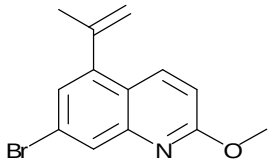
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{14}NO$ $(M+H)^+$ 200,1075 ; trouvée 200,1081.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1578, 1503, 1485 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,15 (3H, dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 3,98 (3H, s) ; 4,97 (1H, m) ; 5,45 (1H, m) ; 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,28 (1H, dd, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,62 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz) ; 7,70 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 8,26 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,9 ; 53,1 (CH_3) ; 112,7 ; 122,5 ; 125,9 ; 129,2 ; 136,8 (CH_{arom}) ; 116,9 ; 121,9 ; 141,8 ; 143,0 ; 146,3 ; 161,6 (=CH_2, C).

7-Bromo-2-méthoxy-5-(propèn-2-yl)quinoléine (<u>61</u>)



$C_{13}H_{12}BrNO$
M = 278,14 g.mol^{-1}
<u>61</u>

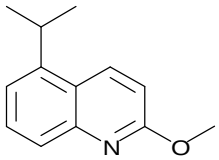
Le composé **<u>59</u>** (180 mg ; 0,64 mmol) est ajouté à une solution de MeONa (2,87 mmol ; 4,5 éq ; préparée à partir de 66 mg de Na) dans le méthanol anhydre (5 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après évaporation du solvant, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le composé **<u>61</u>** (164 mg ; 0,59 mmol ; R = 93%) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{13}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 278,0181 ; trouvée 278,0185.
IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1580, 1570, 1497 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 2,15 (3H, dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 3,98 (3H, s) ; 5,01 (1H, m) ; 5,48 (1H, m) ; 7,05 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 7,89 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,24 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 24,6 ; 53,4 (CH_3) ; 113,4 ; 125,3 ; 127,8 ; 137,0 (CH_{arom}) ; 117,9 ; 121,0 ; 122,5 ; 141,7 ; 143,9 ; 147,3 ; 162,5 (=CH_2, C).

5-Isopropyl-2-méthoxyquinoléine (62)



$C_{13}H_{15}NO$
M = 201,26 g.mol^{-1}
62

Un mélange de composé **60** (300 mg ; 1,51 mmol) et de PtO_2 (68 mg ; 0,30 mmol ; 20 mol%) dans l'acétate d'éthyle (10 mL) est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 h puis filtré sur Célite. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **62** (272 g ; 1,35 mmol ; R = 90%) sous la forme d'une huile incolore.

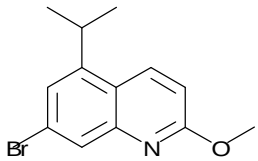
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{16}NO$ $(M+H)^+$ 202,1232 ; trouvée 202,1231.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1578, 1508, 1487 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,30 (6H, d, J = 7,0 Hz) ; 3,67 (1H, hept, J = 7,0 Hz) ; 3,98 (3H, s) ; 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,34 (1H, dd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 2,5 Hz) ; 7,60−7,63 (2H, m) ; 8,47 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 23,5 (2C) ; 27,8 ; 53,0 (CH_3, CH) ; 112,3 ; 120,0 ; 125,0 ; 129,5 ; 135,1 (CH_{arom}) ; 122,5 ; 145,1 ; 146,4 ; 161,3 (C_{arom}).

7-Bromo-5-isopropyl-2-méthoxyquinoléine (63)



$C_{13}H_{14}BrNO$
M = 280,16 g.mol^{-1}
63

Un mélange de composé **61** (83 mg ; 0,30 mmol) et de PtO_2 (13,4 mg ; 59 µmol ; 20 mol%) dans l'acétate d'éthyle (5 mL) est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 h

puis filtré sur Célite. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **63** (73,1 mg ; 0,26 mmol ; R = 87%) sous la forme d'une huile incolore.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{15}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 280,0337 ; trouvée 280,0353.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1609, 1591, 1574, 1501, 1464 cm^{-1}.

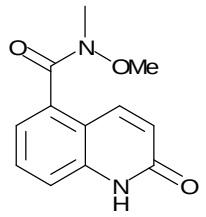
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,33 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 3,51 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 4,04 (3H, s) ; 6,88 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,38 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,91 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,14 (1H, d, *J* = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 23,4 (2C) ; 28,6 ; 53,3 (CH_3, CH) ; 112,7 ; 123,5 ; 127,9 ; 134,3 (CH_{arom}) ; 121,6 ; 123,7 ; 146,8 ; 148,0 ; 162,4 (C_{arom}).

Procédure pour la préparation des composés 64 et 65

A une solution de *N,O*-diméthylhydroxylamine (1,5 éq) et d'ester **41** ou **42** dans le THF (5,1 mL/mmol), refroidie à −15 °C, est ajoutée goutte à goutte, pendant 15 min, une solution de *i*-PrMgCl dans le THF (1 M ; 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à −15 °C pendant 30 min puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

***N*-Méthoxy-*N*-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-5-carboxamide (64)**



$C_{12}H_{12}N_2O_3$
M = 232,24 $g.mol^{-1}$
64

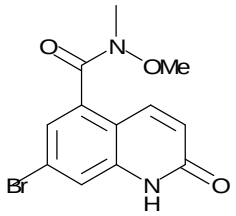
41 (100 mg ; 0,49 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (AcOEt), le composé **64** (81 mg ; 0,35 mmol ; R = 71%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Masse (ES+) : *m/z* 233 $(M+H)^+$, 255 $(M+Na)^+$.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) : 3,30 (3H, se) ; 3,43 (3H, se) ; 6,55 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,19 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,54 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 7,70 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 11,90 (1H, se).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) : 31,8* ; 61,0 (CH_3) ; 116,3 ; 119,7 ; 122,9 ; 129,8 ; 137,0 (CH) ; 115,4 ; 133,9 ; 139,0 (C_{arom}) ; 161,4 ; 168,0* (C=O). Le déplacement chimique des carbones indiqués (*) a été determiné d'après les spectres HSQC ^{1}H-^{13}C et HMBC ^{1}H-^{13}C.

7-Bromo-*N*-méthoxy-*N*-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-5-carboxamide (65)



$C_{12}H_{11}BrN_2O_3$
M = 311,13 g.mol^{-1}
65

42 (80 mg ; 0,284 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (AcOEt/cyclohexane 9:1 puis AcOEt), le composé **65** (42,1 mg ; 0,135 mmol ; R = 48%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{12}{}^{79}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$ 311,0031 ; trouvée 311,0044.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,41 (3H, se) ; 3,47 (3H, se) ; 6,77 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,38 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 7,69 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 7,84 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 12,94 (1H, se).

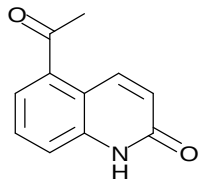
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 61,7 (CH_3) ; 120,2 ; 122,4 ; 124,5 ; 138,1 (CH) ; 115,9 ; 124,2 ; 134,9 ; 139,6 (C) ; 164,3 (C=O). Un $\underline{C}H_3$ et un $\underline{C}$=O ne sont pas visibles sur le spectre ^{13}C.

Procédure pour la préparation des composés 66 à 68

A une solution d'amide de Weinreb **64** ou **65** dans le THF anhydre (7,5 mL/mmol), refroidie à 0 °C, est ajouté goutte à goutte une solution d'halogénure d'alkylmagnésium dans l'éther (MeMgBr 3 M, EtMgBr 1 M ; 3 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl refroidie à 0 °C.

Le mélange est extrait à l'AcOEt, puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

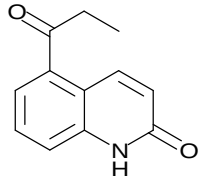
5-Ethanoylquinoléin-2(1*H*)-one (66)



$C_{11}H_9NO_2$
M = 187,19 g.mol^{-1}
66

64 (27 mg ; 0,12 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (AcOEt), le composé **66** (8,7 mg ; 46 µmol ; R = 40%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.
En raison de la mauvaise qualité des spectres enregistrés, ce composé ne sera pas caractérisé.

5-Propanoylquinoléin-2(1*H*)-one (67)



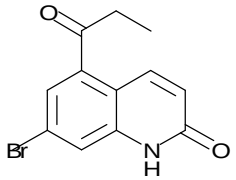
$C_{12}H_{11}NO_2$
M = 201,22 g.mol^{-1}
67

64 (50 mg ; 0,22 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (CH_2Cl_2/MeOH 98:2), le composé **67** (14,4 mg ; 72 µmol ; R = 33%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{12}NO_2$ $(M+H)^+$ 202,0868 ; trouvée 202,0851.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 3,04 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 6,80 (1H, d, J = 10,0 Hz) ; 7,56 (1H, t, J = 8,0 Hz) ; 7,63 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,66 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz, J_3 = 0,5 Hz) ; 8,66 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 13,07 (1H, se, NH).

7-Bromo-5-propanoylquinoléin-2(1*H*)-one (68)



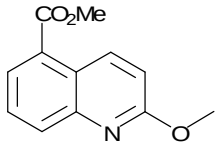
$C_{12}H_{10}BrNO_2$
M = 280,12 g.mol^{-1}
68

65 (60 mg ; 0,19 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (CH_2Cl_2/MeOH 98:2), le composé **68** (12,5 mg ; 45 µmol ; R = 23%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{11}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 279,9973 ; trouvée 279,9986.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 3,07 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 6,60 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 2,0 Hz) ; 7,64 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,12 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 11,98 (1H, se, NH).

2-Méthoxyquinoléine-5-carboxylate de méthyle (69)



$C_{12}H_{11}NO_3$
M = 217,22 g.mol^{-1}
69

Une solution de composé **46** (1,52 g ; 6,86 mmol) et de MeONa (30,8 mmol ; 4,5 éq ; préparé à partir de 709 mg de Na) dans le méthanol (25,6 mL) est agitée pendant 2 h dans un bain d'huile chauffé à 65 °C. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl refroidie à 0 °C. Après extraction au CH_2Cl_2, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées ce qui permet d'obtenir le composé **69** (1,27 g ; 5,85 mmol ; R = 85%) sous la forme d'un solide blanc cassé.

F = 100−102 °C.

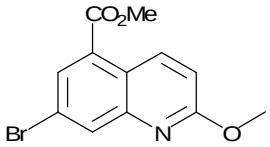
Masse exacte (ES+) calculée pour $C_{12}H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$ 218,0817 ; trouvée 218,0836.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1717 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,99 (3H, s) ; 4,08 (3H, s) ; 7,02 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,63 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 8,04 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 8,09 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 9,14 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 52,3 ; 53,4 (CH_3) ; 114,5 ; 128,0 ; 128,2 ; 132,7 ; 136,9 (CH_{arom}) ; 124,0 ; 126,8 ; 147,2 ; 162,3 ; 167,4 (C_{arom}, C=O).

7-Bromo-2-méthoxyquinoléine-5-carboxylate de méthyle (70)



$C_{12}H_{10}BrNO_3$
M = 296,12 g.mol^{-1}
70

Une solution de composé **47** (700 mg ; 2,33 mmol) et de MeONa (10,5 mmol ; 4,5 éq ; préparé à partir de 241 mg de Na) dans le méthanol (8,7 mL) est agitée pendant 2 h dans un bain d'huile chauffé à 65 °C. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl refroidie à 0 °C. Après extraction au CH_2Cl_2, les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1) ce qui conduit au composé **70** (518 mg ; 1,75 mmol ; R = 75%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 95−97 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{11}{}^{79}BrNO_3$ $(M+H)^+$ 295,9922 ; trouvée 295,9932.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1721 cm^{-1}.

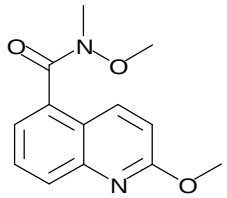
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,98 (3H, s) ; 4,05 (3H, s) ; 7,00 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,20 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 9,07 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 52,6 ; 53,6 (CH_3) ; 114,9 ; 131,0 ; 134,7 ; 136,8 (CH_{arom}) ; 122,1 ; 122,7 ; 127,9 ; 148,0 ; 162,8 ; 166,1 (C_{arom}, C=O).

Procédure pour la préparation des composés 71 et 72

A une solution de *N*,*O*-diméthylhydroxylamine (1,5 éq) et d'ester **69** ou **70** dans le THF (5,1 mL/mmol), refroidie à −15 °C, est ajoutée goutte à goutte, pendant 15 min, une solution de *i*-PrMgCl dans le THF (1 M ; 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à −15 °C pendant 30 min puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

***N*,2-Diméthoxy-*N*-méthylquinoléine-5-carboxamide (71)**



$C_{13}H_{14}N_2O_3$
M = 246,26 g.mol^{-1}
71

69 (1,27 g ; 5,85 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 1:1), le composé **71** (1,35 g ; 5,48 mmol ; R = 94%) est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle.

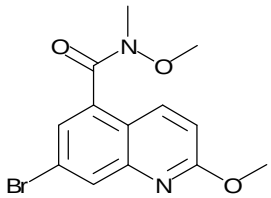
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{14}N_2NaO_3$ $(M+Na)^+$ 269,0902 ; trouvée 269,0913.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1649 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1616 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,28−3,46 (3H, se) ; 3,34−3,60 (3H, se) ; 4,07 (3H, s) ; 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,42 (1H, d, J = 7,0 Hz) ; 7,61 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz) ; 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 33,7* ; 53,5 ; 61,4 (CH_3) ; 114,0 ; 122,6 ; 128,6 ; 129,0 ; 136,1 (CH_{arom}) ; 121,9 ; 132,9 ; 146,5 ; 162,5 (C_{arom}). Le déplacement chimique du carbone indiqué (*) a été determiné d'après le spectre HSQC ^1H-^{13}C ; le carbone du carbonyle n'a pas été détecté.

7-Bromo-*N*,2-diméthoxy-*N*-méthylquinoléine-5-carboxamide (72)



$C_{13}H_{13}BrN_2O_3$
M = 325,16 g.mol^{-1}
72

70 (495 mg ; 1,67 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 4:1), le composé **72** (427 mg ; 1,31 mmol ; R = 79%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 106−108 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{14}{}^{79}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$ 325,0188 ; trouvée 325,0204.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1645 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1613 cm^{-1}.

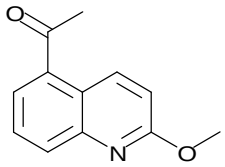
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,30−3,48 (3H, se) ; 3,36−3,58 (3H, se) ; 4,05 (3H, s) ; 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,00 (1H, d, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 8,09 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 33,4* ; 53,7 ; 61,6 (CH_3) ; 114,3 ; 125,8 ; 131,2 ; 136,0 (CH_{arom}) ; 120,8 ; 122,4 ; 134,3 ; 147,4 ; 163,1 (C_{arom}). Le déplacement chimique du carbone indiqué (*) a été determiné d'après le spectre HSQC ^{1}H-^{13}C ; le carbone du carbonyle n'a pas été détecté.

Procédure pour la préparation des composés 73 à 77

A une solution d'amide de Weinreb **71** ou **72** dans le THF anhydre (7,5 mL/mmol) refroidie à 0 °C, est ajouté goutte à goutte une solution d'halogénure d'alkylmagnésium dans l'éther (EtMgBr 1 M ; MeMgBr 3 M ; 3 éq). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante puis versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl refroidie à 0 °C. Le mélange est extrait à l'AcOEt, puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

1-(2-Méthoxyquinoléin-5-yl)éthan-1-one (73)



$C_{12}H_{11}NO_2$
M = 201,22 g.mol^{-1}
73

69 (238 mg ; 0,97 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 4:1), le composé **73** (170 mg ; 0,84 mmol ; R = 87%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 59−61 °C.

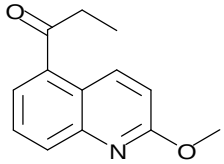
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{12}NO_2$ $(M+H)^+$ 202,0868 ; trouvée 202,0876.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1674 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1607, 1503 cm^{-1}.

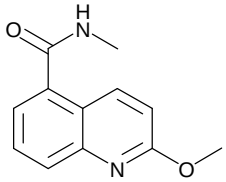
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 2,72 (3H, s) ; 4,07 (3H, s) ; 6,99 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,63 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 7,86 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz) ; 8,01 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, J_2 = 1,1 Hz, J_3 = 0,8 Hz) ; 9,00 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 0,8 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 29,6 ; 53,4 (CH_3) ; 114,8 ; 126,9 ; 128,0 ; 132,5 ; 137,2 (CH_{arom}) ; 122,7 ; 134,8 ; 147,4 ; 162,4 (C_{arom}) ; 201,0 (C=O).

1-(2-Méthoxyquinoléin-5-yl)propan-1-one (74) et 2-Méthoxy-*N*-méthylquinoléine-5-carboxamide (77)



$C_{13}H_{13}NO_2$
M = 215,25 g.mol^{-1}
74



$C_{12}H_{12}N_2O_2$
M = 216,24 g.mol^{-1}
77

69 (164 mg ; 0,67 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 4:1), les composé **74** (64 mg ; 0,30 mmol ; R = 45%) et **77** (30 mg ; 0,14 mmol ; R = 21%) sont obtenus sous la forme de solides blancs.

Composé **74** :
F = 45−47 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{14}NO_2$ $(M+H)^+$ 216,1025 ; trouvée 216,1017.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1674 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1613, 1599, 1503 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz) ; 3,06 (2H, q, J = 7,5 Hz) ; 4,06 (3H, s) ; 6,97 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,61 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 7,79 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz) ; 7,98 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,2 Hz, J_3 = 0,8 Hz) ; 8,86 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 0,8 Hz).

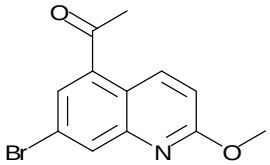
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 8,6 ; 53,4 (CH_3) ; 34,8 (CH_2) ; 114,6 ; 125,6 ; 128,1 ; 131,8 ; 137,1 (CH_{arom}) ; 122,6 ; 135,3 ; 147,3 ; 162,4 (C_{arom}) ; 204,2 (C=O).

Composé **77** :
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{13}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 217,0977 ; trouvée 217,0981.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 3,01 (3H, d, J = 5,0 Hz) ; 4,06 (3H, s) ; 6,26 (1H, se) ; 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,39 (1H, dd, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,50 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz) ; 7,87 (1H, dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 8,49 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 26,9 ; 53,5 (CH_3) ; 113,9 ; 122,7 ; 128,4 ; 129,8 ; 136,8 (CH_{arom}) ; 122,5 ; 134,1 ; 146,9 ; 162,5 ; 169,5 (C).

1-(7-Bromo-2-méthoxyquinoléin-5-yl)propan-1-one (75)



$C_{12}H_{10}BrNO_2$
M = 280,12 $g.mol^{-1}$
75

70 (357 mg ; 1,10 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 9:1), le composé **75** (256 mg ; 0,91 mmol ; R = 83%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 102−105 °C.

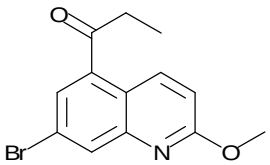
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{12}H_{11}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 279,9973 ; trouvée 279,9979.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1684 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1614, 1568, 1501 cm^{-1}.

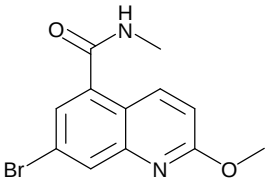
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 2,72 (3H, s) ; 4,06 (3H, s) ; 7,00 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,21 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 8,90 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 29,6 ; 53,6 (CH_3) ; 115,2 ; 129,8 ; 134,4 ; 137,1 (CH_{arom}) ; 121,4 ; 121,9 ; 136,1 ; 148,3 ; 163,0 (C_{arom}) ; 199,8 (C=O).

1-(7-Bromo-2-méthoxyquinoléin-5-yl)propan-1-one (76) et
7-Bromo-2-méthoxy-*N*-méthylquinoléine-5-carboxamide (78)



$C_{13}H_{12}BrNO_2$
M = 294,14 g.mol^{-1}
76



$C_{12}H_{11}BrN_2O_2$
M = 216,24 g.mol^{-1}
78

70 (56 mg ; 0,17 mmol). Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 1:1), les composé **76** (8,0 mg ; 27 µmol ; R = 16%) et **78** (3,5 mg ; 17 µmol ; R = 10%) sont obtenus sous la forme de solides blancs.

Composé **76** :
F = 76−78 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{13}H_{13}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 294,0130 ; trouvée 294,0148.

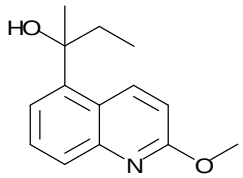
IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1682 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1609, 1499 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,26 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 3,05 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 4,05 (3H, s) ; 6,98 (1H, d, *J* = 9,5 Hz) ; 7,85 (1H, d, *J* = 2,0 Hz) ; 8,18 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz) ; 8,74 (1H, dd, J_1 = 9,5 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 8,5 ; 53,7 (CH_3) ; 35,0 (CH_2) ; 115,0 ; 128,5 ; 133,8 ; 137,0 (CH_{arom}) ; 121,4 ; 122,1 ; 136,8 ; 148,3 ; 163,0 (C_{arom}) ; 203,0 (C=O).

Composé **78** :
En raison de la faible quantité de produit obtenue et la mauvaise qualité des spectres, ce composé ne sera pas décrit.

(*R*,*S*)-2-(2-Méthoxyquinoléin-5-yl)butan-2-ol (79)



$C_{14}H_{17}NO_2$
M = 231,29 g.mol^{-1}
79

A une solution de composé **74** (81,0 mg ; 0,376 mmol) dans le THF anhydre (3,7 mL), refroidie à 0 °C, est ajouté goutte à goutte une solution de MeMgBr dans l'éther (3 M ; 376 µL ; 1,13 mmol ; 3 éq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis versé dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl refroidie à 0 °C. Le mélange est extrait à l'AcOEt puis les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cylohexane à cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui conduit à l'obtention du composé **79** (82 mg ; 0,355 mmol ; R = 94%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 151°C.

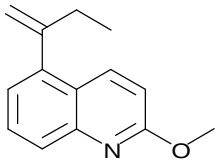
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{14}H_{18}NO_2$ $(M+H)^+$ 232,1338 ; trouvée 232,1353.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3410 cm^{-1} ; 1611 ; 1580 cm^{-1}.

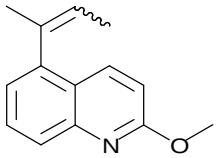
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 0,81 (3H, t, J = 7,5 Hz) ; 1,76 (3H, s) ; 1,95−2,03 (1H, se) ; 2,06−2,16 (2H, m) ; 4,07 (3H, s) ; 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 7,37 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,52 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,5 Hz) ; 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 9,07 (1H, d, J = 9,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 8,9 ; 29,3 ; 53,2 (CH_3) ; 35,9 (CH_2) ; 76,8 (C) ; 111,6 ; 121,9 ; 127,6 ; 128,2 ; 138,4 (CH_{arom}) ; 123,1 ; 142,9 ; 148,2 ; 161,4 (C_{arom}).

5-(But-1-èn-2-yl)-2-méthoxyquinoléine (<u>80</u>)
et (*Z* ou *E*)-5-(But-2-èn-2-yl)-2-méthoxyquinoléine (<u>81a</u>)



$C_{14}H_{15}NO$
M = 213,28 g.mol^{-1}
<u>80</u>



$C_{14}H_{15}NO$
M = 213,28 g.mol^{-1}
<u>81a</u>

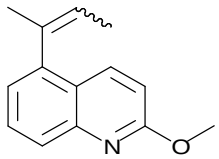
De l'APTS monohydraté (58 mg ; 0,30 mmol ; 0,3 éq) est ajouté à une solution de composé **<u>79</u>** (236 mg ; 1,02 mmol) dans le toluène (5 mL). Le montage est équipé d'un Dean-Stark et le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir les composés **<u>80</u>** et **<u>81a</u>** (145 mg ; 0,68 mmol ; R = 67%) sous la forme d'un mélange de régioisomères.

Procédure pour la préparation des composés <u>81a</u>/<u>81b</u> et <u>82a</u>/<u>82b</u>

A une solution de $EtPPh_3Br$ (5 éq) dans le THF (2,14 mL/mmol) refroidie à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi dans l'hexane (2,4 M ; 0,9 éq / phosphonium). Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 min puis une solution du composé **<u>73</u>** ou **<u>75</u>** dans le THF (10,7 mL/mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 h puis une solution aqueuse de NH_4Cl 1 M est ajoutée. Après extraction à l'AcOEt, les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice flash

(cyclohexane/AcOEt 99:1) ce qui permet d'obtenir les alcènes **81a/81b** **et** **82a/82b** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères.

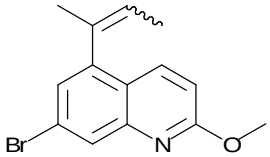
(*Z*,*E*)-5-(But-2-èn-2-yl)-2-méthoxyquinoléine (81a/81b)



$C_{14}H_{15}NO$
M = 213,28 g.mol^{-1}
81a/81b

73 (500 mg ; 2,48 mmol) ; **81a/81b** (340 mg ; 1,59 mmol ; R = 64%).

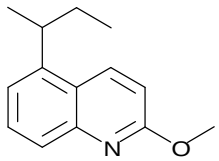
(*Z*,*E*)-7-Bromo-5-(but-2-èn-2-yl)-2-méthoxyquinoléine (82a/82b)



$C_{14}H_{14}BrNO$
M = 292,17 g.mol^{-1}
82a/82b

75 (256 mg ; 0,91 mmol) ; **82a/82b** (203 mg ; 0,69 mg ; R = 76%).
En raison de la complexité des spectres RMN et de l'impossibilité de différencier les deux isomères, les composés **81a/81b** et **82a/82b** ne sont pas caractérisés.

(*R*,*S*)-5-(Butan-2-yl)-2-méthoxyquinoléine (83)



$C_{14}H_{17}NO$
M = 215,29 g.mol^{-1}
83

A une solution du mélange **81a/81b** (117 mg ; 0,55 mmol) dans le méthanol anhydre (2,6 mL) sont ajoutés le formiate d'ammonium (173 mg ; 2,74 mmol ; 5 éq) et le Pd/C 10%

(55 mg ; 10 mol%). Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h et filtré sur Célite, puis le résidu est lavé à l'acétate d'éthyle. Après évaporation du filtrat, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/acétate d'éthyle 99,5:0,5) ce qui permet d'obtenir le composé **83** (97 mg ; 0,45 mmol ; R = 82%) sous la forme d'une huile incolore.

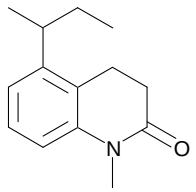
Masse exacte (ESI+) : calculée pour $C_{14}H_{18}NO$ $(M+H)^+$ 216,1388 ; trouvée 216,1368.

IR (ATR) : 1611, 1578 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 0,89 (3H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 1,35 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,63−1,85 (2H, m) ; 3,37 (1H, sext, *J* = 7,0 Hz) ; 4,08 (3H, s) ; 6,91 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,27 (1H, dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,59 (1H, t, *J* = 8,0 Hz) ; 7,73 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,30 (1H, d, *J* = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 12,3 ; 21,4 ; 53,3 (CH_3) ; 30,9 (CH_2) ; 35,5 (CH) ; 112,3 ; 120,7 ; 125,3 ; 129,4 ; 134,6 (CH_{arom}) ; 123,5 ; 144,2 ; 147,2 ; 161,9 (C_{arom}).

(*R*,*S*)-5-(Butan-2-yl)-1-méthyl-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one (84)



$C_{14}H_{19}NO$
M = 217,31 g.mol^{-1}
84

Un mélange des composés **83** (92,9 mg ; 0,43 mmol) et **81a**/**81b** (7,1 mg ; 33 µmol) et de Pd/C à 10% (1,5 mg) dans l'AcOEt (2 mL) est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 15 h puis filtré sur Célite. Après purification par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 7:3), le composé **84** (98 mg ; 0,45 mmol ; R = 97%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

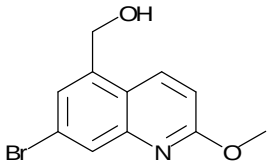
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{14}H_{20}NO$ $(M+H)^+$ 218,1545

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=C}$ 1676, 1587, 1470 cm^{-1}

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 0,86 (3H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 1,21 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,60 (2H, m) ; 2,60 (2H, m) ; 2,85−2,94 (3H, m) ; 3,36 (3H, s) ; 6,85 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 6,98 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,23 (1H, t, *J* = 8,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 12,3 ; 21,1 ; 30,2 ; 36,2 (CH_3, CH) ; 21,2 ; 30,6 ; 31,6 (CH_2) ; 112,7 ; 120,6 ; 127,1 (CH_{arom}) ; 124,5 ; 140,8 ; 145,0 ; 170,8 (C).

7-Bromo-2-méthoxyquinoléin-5-ylméthanol (85)



$C_{11}H_{10}BrNO_2$
M = 268,11 g.mol^{-1}
85

A une solution de composé **70** (562 mg ; 1,90 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de DIBAL dans le CH_2Cl_2 anhydre (1 M ; 5,7 mL ; 5,70 mmol ; 3 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min, puis une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Le tout est versé dans une solution de sels de Rochelle 1 M. Après agitation pendant 30 min, le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de HCl 0,1 M, à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 8:2) ce qui permet d'obtenir le composé **85** (372 mg ; 1,39 mmol ; R = 73%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 148 °C.

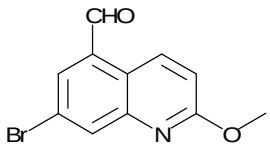
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_{11}{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 267,9973 ; trouvée 267,9988.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{OH}$ 3327 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1616, 1593, 1574, 1504 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 3,98 (3H, s) ; 4,91 (2H, d, *J* = 5,5 Hz) ; 5,50 (1H, t, *J* = 5,5 Hz) ; 7,07 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,58 (1H, m) ; 7,87 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,36 (1H, d, *J* = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,3 (CH_3) ; 60,1 (CH_2) ; 113,0 ; 125,1 ; 127,8 ; 135,7 (CH_{arom}) ; 121,3 ; 122,7 ; 141,3 ; 147,2 ; 162,3 (C_{arom}).

7-Bromo-2-méthoxyquinoléine-5-carbaldéhyde (86)



$C_{11}H_8BrNO_2$
M = 266,09 g.mol^{-1}
86

A une solution de composé **85** (340 mg ; 1,27 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (8 mL) est ajoutée une solution de périodinane de Dess-Martin dans le CH_2Cl_2 (15% wt ; 4,0 mL ; 1,93 mmol ; 1,5 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 10 min, versé dans une solution aqueuse de NaOH 1 M puis extrait à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 9:1) ce qui permet d'obtenir le composé **86** (254 mg ; 0,95 mmol ; R = 75%) sous la forme de cristaux blancs.

F = 143 °C.

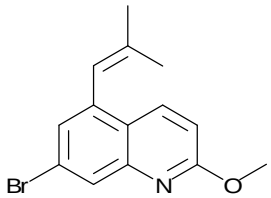
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{11}H_9{}^{79}BrNO_2$ $(M+H)^+$ 265,9817 ; trouvée 265,9833.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=O}$ 1692 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1586, 1503 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 4,00 (3H, s) ; 7,22 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz) ; 9,19 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 10,29 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 53,4 (CH_3) ; 115,7 ; 134,7 ; 135,0 ; 135,5 (CH_{arom}) ; 121,0 ; 122,2 ; 132,5 ; 147,4 ; 162,6 (C_{arom}) ; 193,0 (CHO).

7-Bromo-2-méthoxy-5-(2-méthylpropèn-1-yl)quinoléine (87)



$C_{14}H_{14}BrNO$
M = 292,17 g.mol^{-1}
87

Du *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 0,60 mL ; 1,50 mmol ; 1,8 éq) est ajouté à une suspension, refroidie à 0 °C, d'iodure d'isopropyltriphénylphosphonium (715 mg ; 1,65 mmol ; 2 éq) dans le THF anhydre (8 mL). Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 min. Une solution de composé **86** (220 mg ; 0,83 mmol) dans le THF anhydre (5 mL) est ajoutée puis le mélange est agité à 0 °C pendant 2 h, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **87** (225 mg ; 0,77 mmol ; R = 93%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 63 °C.

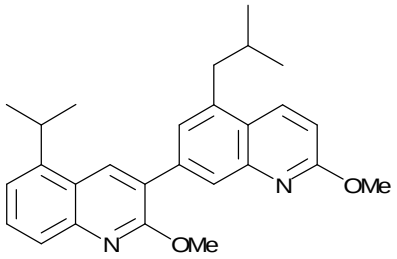
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{14}H_{15}{}^{79}BrNO$ $(M+H)^+$ 292,0337 ; trouvée 292,0350.

IR (ATR) : $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1582, 1497 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) : 1,66 (3H, d, J = 1,0 Hz) ; 1,98 (3H, d, J = 1,5 Hz) ; 3,98 (3H, s) ; 6,60 (1H, m) ; 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,32 (1H, dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,85 (1H, m) ; 8,20 (1H, dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 0,5 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) : 19,4 ; 25,8 ; 53,3 (CH_3) ; 113,1 ; 120,4 ; 127,1 ; 127,3 ; 136,7 (CH) ; 122,2 ; 122,4 ; 137,9 ; 139,1 ; 147,1 ; 162,4 (C).

2,2'-Diméthoxy-5'-isobutyl-5-isopropyl-3,7'-biquinoléine (91)



$C_{27}H_{30}N_2O_2$
M = 414,54 g.mol^{-1}
91

Etape A. Une solution de diisopropylamine (0,31 mL ; 2,19 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (2 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 0,80 mL ; 2,00 mmol ; 3,7 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de composé **62** (109 mg ; 0,54 mmol) et de triisopropylborate (0,50 mL ; 2,16 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées, ce qui permet d'obtenir le composé **90** (132 mg) sous la forme d'un solide jaune pâle.

Etape B. A une solution de composé **87** (132 mg ; 0,45 mmol) dans le THF (4 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15,9 mg ; 23 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (1,1 mL ; 2,2 mmol ; 4,9 éq) et l'acide boronique **90** obtenu lors de l'étape A (221 mg). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 99:1) ce qui permet d'obtenir le dimère intermédiaire (169 mg ; 0,41 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Etape C. A une solution du dimère obtenu lors de l'étape B (169 mg ; 0,41 mmol) dans le méthanol anhydre (2 mL), sont ajoutés du formiate d'ammonium (258 mg ; 4,10 mmol ; 10 éq) et du Pd/C à 10% (41 mg). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 h. Après filtration sur Célite, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par

chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/acétate d'éthyle 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **91** (146 mg ; 0,35 mmol ; R = 78%) sous la forme d'un solide blanc.
F = 141 °C.

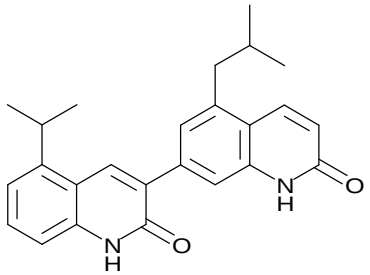
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{27}H_{31}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 415,2386, trouvée 415,2389.

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=C}$ 1611, 1570 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,02 (6H, d, *J* = 6,5 Hz) ; 1,40 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 2,01 (1H, m) ; 2,93 (2H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 3,71 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 4,13 (2×3H, 2s) ; 6,95 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,35 (1H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 7,50 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,62 (1H, t, *J* = 8,0 Hz) ; 7,80 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,00 (1H, s) ; 8,24 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,42 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 22,8 (2C) ; 23,9 (2C) ; 28,7 ; 30,2 ; 53,8 ; 53,9 (CH_3, CH) ; 42,1 (CH_2) ; 112,6 ; 120,3 ; 125,0 ; 125,8 ; 127,2 ; 129,6 ; 134,6 ; 135,5 (CH_{arom}) ; 123,3 ; 123,4 ; 125,6 ; 137,8 ; 138,4 ; 145,5 ; 146,5 ; 147,0 ; 159,3 ; 162,3 (C_{arom}).

5'-Isobutyl-5-isopropyl-3,7'-biquinoléine-2,2'(1*H*,1'*H*)-dione (92)



$C_{25}H_{26}N_2O_2$
M = 386,49 g.mol^{-1}
92

Une suspension du composé **91** (16 mg ; 39 µmol) dans une solution aqueuse d'HCl 6 N est chauffée à reflux pendant 4 h. Le mélange est versé dans l'eau et extrait au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le composé **92** (12 mg ; 31 µmol, R = 80%) est obtenu sous la forme d'un solide beige.

F = 246 °C.

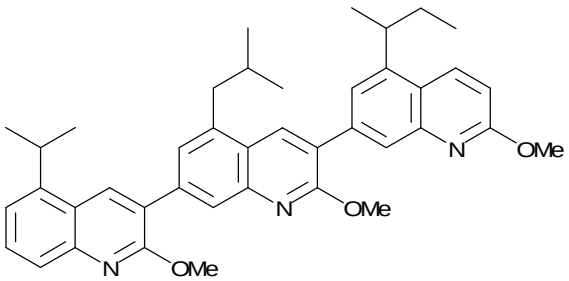
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{25}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 387,2073 ; trouvée 387,2086.

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=O}$ 1655 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,02 (6H, d, *J* = 6,5 Hz) ; 1,41 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,98 (1H, m) ; 2,90 (2H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 3,63 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 6,82 (1H, d, *J* = 9,5 Hz) ; 7,20 (1H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 7,27 (1H, s) ; 7,47 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,52 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 8,11 (1H, d, *J* = 9,5 Hz) ; 8,44 (1H, s) ; 8,71 (1H, s) ; 13,50 (1H, se, NH) ; 13,95 (1H, se, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 22,7 (2C) ; 23,7 (2C) ; 28,8 ; 30,5 (CH_3, CH) ; 42,0 (CH_2) ; 114,4 ; 116,2 ; 119,3 ; 120,7 ; 123,8 ; 131,0 ; 135,3 ; 137,6 (CH_{arom}) ; 117,9 ; 118,6 ; 129,1 ; 137,9 ; 138,9 ; 139,3 ; 139,4 ; 146,2 (C_{arom}) ; 163,4 ; 165,2 (C=O).

(*R*,*S*)-5”-(Butan-2-yl) -5’-isobutyl-5-isopropyl-2,2’,2”-triméthoxy-3,7’:3,7”-terquinoléine (<u>94</u>)



$C_{41}H_{45}N_3O_3$
M = 627,81 g.mol^{-1}
<u>94</u>

Etape A. Une solution de diisopropylamine (0,14 mL ; 0,99 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (1 mL) est refroidie à 0 °C avant l’addition goutte à goutte de *n*-BuLi (2,5 M dans l’hexane ; 0,36 mL ; 0,90 mmol ; 3,7 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de composé **<u>91</u>** (100 mg ; 0,24 mmol) et de triisopropylborate (0,22 mL ; 0,95 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d’une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est extrait à l’AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées, ce qui permet d’obtenir le composé **<u>93</u>** (112 mg) sous la forme d’un solide jaune pâle.

Etape B. A une solution de mélange **<u>82a</u>/<u>82b</u>** (24 mg ; 82 µmol) dans le THF (2 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,9 mg ; 4 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (0,21 mL ; 0,42 mmol ; 5 éq) et l’acide boronique **<u>93</u>** obtenu lors de l’étape A (112 mg). Le

mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 99:1) ce qui permet d'obtenir le trimère intermédiaire (47 mg ; 75 µmol) sous la forme d'un solide blanc.

Etape C. A une solution du trimère obtenu lors de l'étape B (47 mg ; 75 µmol) dans le méthanol anhydre (1 mL) sont ajoutés du formiate d'ammonium (95 mg ; 1,5 mmol ; 20 éq) et du Pd/C à 10% (7,5 mg). Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 jours. Après filtration sur Célite, de l'eau est ajoutée puis le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/acétate d'éthyle 98:2) ce qui permet d'obtenir le composé **94** (42 mg ; 67 µmol ; R = 81%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 131 °C.

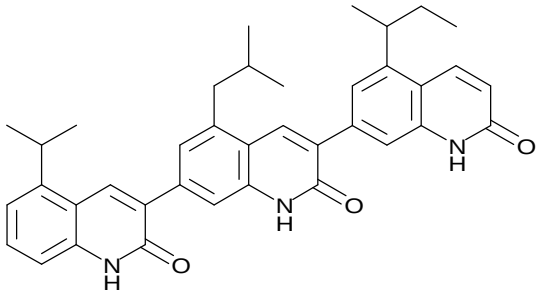
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{41}H_{46}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 628,3539

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=C}$ 1609, 1570 cm^{-1}.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) : 0,99 (3H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 1,04 (6H, d, *J* = 6,5 Hz) ; 1,42 (9H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,71−1,96 (2H, m) ; 2,10 (1H, m) ; 2,99 (2H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 3,46 (1H, sext, *J* = 7,0 Hz) ; 3,74 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 4,13 (3H, s) ; 4,15 (3H, s) ; 4,16 (3H, s) ; 6,96 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,36 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 7,53 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,59 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,62 (1H, t, *J* = 8,0 Hz) ; 7,80 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,00 (1H, s) ; 8,02 (1H, s) ; 8,34 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,34 (1H, s) ; 8,45 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 12,2 ; 21,5 ; 22,8 (2C) ; 23,9 (2C) ; 28,7 ; 30,1 ; 35,6 ; 53,6 ; 53,8 ; 53,9 (CH_3, CH) ; 30,7 ; 42,2 (CH_2) ; 112,7 ; 120,3 ; 122,9 ; 125,1 ; 125,7 (2C) ; 127,3 ; 129,5 ; 134,4 ; 134,6 ; 134,9 (CH_{arom}) ; 123,0 ; 123,5 ; 123,9 ; 125,8 ; 126,1 ; 137,9 ; 138,2 ; 138,4 ; 143,7 ; 145,4 ; 146,6 ; 146,7 ; 147,2 ; 159,3 ; 159,8 ; 162,3 (C_{arom}).

(*R*,*S*)-5”-(Butan-2-yl)-5’-isobutyl-5-isopropyl-3,7’:3,7”-terquinoléine-2,2’,2”(1*H*, 1’*H*, 1”*H*)-trione (95)



$C_{38}H_{39}N_3O_3$
M = 585,73 g.mol^{-1}
95

Une suspension du composé **94** (29 mg ; 46 µmol) dans une solution aqueuse d’HCl 6 N (1,5 mL) est chauffée à reflux pendant 7 jours. Le mélange est versé dans l’eau et extrait au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après filtration et évaporation du solvant, le composé **95** (24 mg ; 41 µmol, R = 89%) est obtenu sous la forme d’un solide jaune.

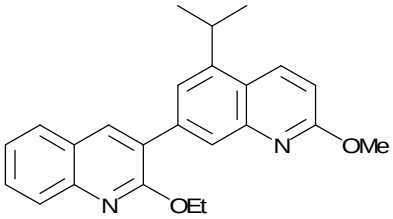
F = 281 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{38}H_{40}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 586,3070, trouvée 586,3070.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 0,99 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 1,07 (6H, d, *J* = 6,5 Hz) ; 1,43 (9H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,73−1,94 (2H, m) ; 2,05 (1H, m) ; 2,98 (2H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 3,39 (1H, sext, *J* = 7,0 Hz) ; 3,65 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 6,82 (1H, dd, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 1,5 Hz) ; 7,21 (1H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 7,29 (1H, s) ; 7,36 (1H, s) ; 7,47 (1H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,53 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 8,21 (1H, d, *J* = 10,0 Hz) ; 8,35 (1H, s) ; 8,45 (1H, s) ; 8,73 (1H, s) ; 8,75 (1H, s) ; 13,60 (1H, se) ; 13,99 (1H, se) ; 14,14 (1H, se).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 12,2 ; 21,6 ; 22,8 (2C) ; 23,8 (2C) ; 28,8 ; 30,8 ; 35,6 (CH_3, CH) ; 30,9 ; 42,2 (CH_2) ; 114,4 ; 115,8 ; 116,0 ; 119,3 ; 119,6 ; 120,6 ; 123,9 ; 131,1 ; 135,2 ; 135,8 ; 136,8 (CH) ; 117,9 ; 118,1 ; 118,8 ; 129,1 ; 129,6 ; 138,0 ; 138,2 ; 138,9 ; 139,0 ; 139,3 ; 139,6 ; 145,1 ; 146,1 ; 163,4 ; 163,8 ; 165,1 (C).

2-Ethoxy-5'-isopropyl-2'-méthoxy-3,7'-biquinoléine (96)



$C_{24}H_{24}N_2O_2$
M = 372,46 g.mol^{-1}
96

A une solution de composé **63** (100 mg ; 0,36 mmol) dans le THF (3 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (12,5 mg ; 18 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (0,89 mL ; 1,78 mmol ; 5 éq) et l'acide boronique **25** (155 mg ; 0,71 mmol ; 2 éq). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 99:1) ce qui permet d'obtenir le composé **96** (117 mg ; 0,31 mmol ; R = 88%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 157 °C.

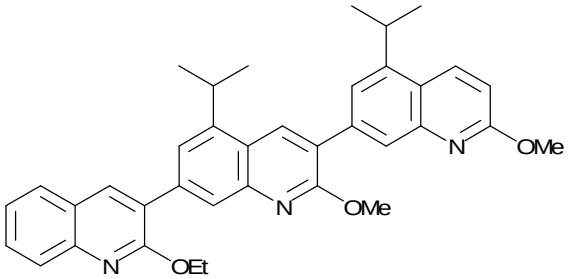
Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{24}H_{25}N_2O_2$ $(M+H)^+$ 373,1916.

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=C}$ 1609, 1570 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,43 (6H, d, J = 7,0 Hz) ; 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz) ; 3,68 (1H, hept, J = 7,0 Hz) ; 4,11 (3H, s) ; 4,64 (2H, q, J = 7,0 Hz) ; 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz) ; 7,40 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,64 (1H, ddd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,5 Hz) ; 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz) ; 7,78 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,90 (1H, d, J = 8,5 Hz) ; 7,98 (1H, s) ; 8,17 (1H, s) ; 8,32 (1H, d, J = 9,0 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 14,7 ; 23,8 (2C) ; 28,7 ; 53,5 (CH_3, CH) ; 62,2 (CH_2) ; 112,6 ; 122,1 ; 124,2 ; 125,7 ; 126,9 ; 127,6 ; 129,5 ; 134,4 ; 138,4 (CH_{arom}) ; 122,4 ; 125,6 ; 126,5 ; 138,3 ; 144,3 ; 146,1 ; 147,2 ; 159,5 ; 162,2 (C_{arom}).

2-Ethoxy-5',5"-Diisopropyl-2',2"-diméthoxy-3,7':3,7"-terquinoléine (98)



$C_{37}H_{37}N_3O_3$
M = 571,71 g.mol^{-1}
98

Etape A. Une solution de diisopropylamine (0,12 mL ; 0,85 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (1 mL) est refroidie à 0 °C avant l'addition goutte à goutte de *n*-BuLi (2,5 M dans l'hexane ; 0,32 mL ; 0,80 mmol ; 3,7 éq). Le mélange est agité 1 h à 0 °C puis ajouté goutte à goutte à une solution refroidie à −78 °C de composé **96** (80 mg ; 0,21 mmol) et de triisopropylborate (0,20 mL ; 0,87 mmol ; 4 éq) dans le THF anhydre (2 mL). Le mélange réactionnel est agité 4 h à −78 °C puis laissé remonter à température ambiante et agité pendant 15 h. Après addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl, le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées, ce qui permet d'obtenir le composé **97** (89 mg) sous la forme d'un solide jaune pâle.

Etape B. A une solution de composé **63** (20 mg ; 71 µmol) dans le THF (2 mL) sont ajoutés du $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2,5 mg ; 3,6 µmol ; 5 mol%), une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M (0,18 mL ; 0,36 mmol ; 5 éq) et l'acide boronique **97** obtenu lors de l'étape A (89 mg). Le mélange est agité sous irradiation micro-ondes (65 °C, 50 W, P_{atm}) pendant 20 min, versé dans l'eau puis extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice flash (cyclohexane/AcOEt 99:1) ce qui permet d'obtenir le composé **98** (31 mg ; 54 µmol ; R = 75%) sous la forme d'un solide blanc.

F = 109 °C.

Masse exacte (ES+) : calculée pour $C_{37}H_{38}N_3O_3$ $(M+H)^+$ 572,2913.

IR (ATR): $\bar{\nu}_{C=C}$ 1609, 1568 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 1,46 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,47 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ; 1,48 (3H, t, *J* = 7,0 Hz) ; 3,70 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 3,78 (1H, hept, *J* = 7,0 Hz) ; 4,13 (3H, s) ; 4,16 (3H, s) ; 4,66 (2H, q, *J* = 7,0 Hz) ; 6,97 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 7,42 (1H, ddd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 7,0 Hz, J_3 = 1,0 Hz) ; 7,62−7,68 (2H, m) ; 7,76 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 7,81 (1H, dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,0 Hz) ; 7,90 (1H, d, *J* = 8,5 Hz) ; 8,00 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,03 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) ; 8,21 (1H, s) ; 8,34 (1H, d, *J* = 9,0 Hz) ; 8,44 (1H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 14,7 ; 23,8 (2C) ; 23,9 (2C) ; 28,7 ; 28,8 ; 53,5 ; 53,8 (CH_3, CH) ; 62,2 (CH_2) ; 112,7 ; 122,1 ; 122,3 ; 124,3 ; 125,4 ; 125,8 ; 126,9 ; 127,6 ; 129,5 ; 134,2 ; 134,5 ; 138,3 (CH_{arom}) ; 122,5 ; 122,9 ; 125,6 ; 126,1 ; 126,6 ; 138,2 ; 138,6 ; 144,6 ; 144,7 ; 146,1 ; 146,8 ; 147,3 ; 159,6 (2C) ; 162,3 (C_{arom}).

Résumé

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée est un processus complexe génétiquement contrôlé, essentiel au développement de l'organisme. Il permet notamment le maintien de l'homéostasie tissulaire et l'élimination des cellules endommagées ou infectées. Les protéines de la famille des Bcl-2 (B-cell lymphoma), qui jouent un rôle important dans la régulation de l'apoptose, peuvent se classer en deux catégories selon leur fonction : les protéines pro-apoptotiques et les protéines anti-apoptotiques. Ces protéines interagissent et déterminent le devenir de la cellule en contrôlant la libération de facteurs apoptotiques depuis la mitochondrie.

Les protéines anti-apoptotiques sont surexprimées dans de nombreux types de cancers et sont souvent associées à des phénomènes de résistance aux traitements conventionnels. Elles représentent donc une cible de choix pour l'élaboration de nouveaux traitements visant à rétablir l'apoptose dans les tumeurs. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de trimères de quinoléines, inhibiteurs potentiels des protéines anti-apoptotiques.

La première partie de ce travail est une étude bibliographique présentant les protéines de la famille des Bcl-2, leur mode d'action et les inhibiteurs décrits dans la littérature.

Dans une deuxième partie, la synthèse des trimères envisagés est présentée. L'étape clé de la préparation de ces molécules est un couplage pallado-catalysé de type Suzuki, nécessitant la synthèse préalable de différents monomères diversement substitués. L'activité biologique de ces nouveaux composés est en cours d'évaluation, et les résultats obtenus nous permettront d'établir une première étude de relation structure-activité.

Abstract

Apoptosis or programmed cell death is a genetically and complex process required for normal development. It is involved in maintenance of tissue homeostasis and removal of damaged or infected cells. Proteins of the Bcl-2 (B-cell lymphoma) family play a critical role in the regulation of apoptosis. Based on their function, these proteins can be divided into two groups : pro-apoptotic and anti-apoptotic members. Protein-protein interactions determine life-or-death of a cell by controlling the release of mitochondrial apoptogenic factors.

Anti-apoptotic proteins are overexpressed in many human cancers and often associated with resistance to conventional forms of therapies. So, there is a considerable need to develop agents that specifically target these proteins in order to restore apoptosis in tumours. We were interested in the preparation of quinoline trimers which could inhibit anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family.

In the first part of this manuscript, members of the Bcl-2 protein family are described as well as inhibitors of anti-apoptotic proteins.

The second part of this work develops the synthesis of our quinolein derivatives. The key step is a Suzuki cross-coupling, involving preparation of various diversely substituted monomers. Biological evaluation of these new compounds is in progress.