



HAL
open science

Accès original aux hétérocycles par la catalyse organométallique : développement de nouveaux inhibiteurs de kinases

Gaëlle Mariaule

► **To cite this version:**

Gaëlle Mariaule. Accès original aux hétérocycles par la catalyse organométallique : développement de nouveaux inhibiteurs de kinases. Chimie organique. Université René Descartes - Paris V, 2014. Français. NNT : 2014PA05P612 . tel-01165013

HAL Id: tel-01165013

<https://theses.hal.science/tel-01165013>

Submitted on 18 Jun 2015

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

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

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Ecole doctorale Médicament, Toxicologie, Chimie et Environnement
Institut Curie/CNRS

THESE DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie Organique

Gaëlle MARIAULE

Accès original aux hétérocycles par la catalyse organométallique
Développement de nouveaux inhibiteurs de kinases

Soutenue le 28 novembre 2014

Membres du jury :

Professeur Jacques LEBRETON

Rapporteur

Docteur Mouad ALAMI

Rapporteur

Docteur Véronique MICHELET

Examinatrice

Professeur Hervé GALONS

Examineur

Professeur Philippe BELMONT

Directeur de thèse

Abréviations – Acronymes – Formule Chimique

A	Å	Angstrom (= 10 ⁻¹⁰ mètre)
	ADN	Acide désoxyribonucléique
	ADP	Adénosine-5'-diphosphate
	appt.	Triplet apparent
	ARN	Acide ribonucléique
	ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
	ATP	Adénosine-5'-triphosphate
	ATR	ATM-and Rad3-related
	Asp	Acide aspartique (aspartate)
C	CAK	CDKs Activating Kinase
	CAMK	Kinase calcium/calmoduline dépendante
	calcd.	calculé
	cat.	Quantité catalytique
	CCM	Chromatographie sur couche mince
	CDC25	Cell division cycle 25 (phosphatases)
	CDK	Kinase dépendante des cyclines
	Cl ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
	CK1	Caséine Kinase 1
	CKI	Cyclin-dependent Kinase Inhibitors
	CLHP	Chromatographie liquide à haute pression
	conv.	conversion
D	DAST	trifluorure de diméthylaminosulfure
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCE	Dichloroéthane
	DCM	Dichlorométhane
	DMF	Diméthylformamide
	dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
E	E2f	Facteurs de transcription E2
	ee	Excès énantiomérique
	éq. ou équiv.	Equivalent
	EtOAc	Ethyle Acetate
	Ets2	Facteur de transcription Ets2
G	G0	Phase de quiescence hors du cycle cellulaire
	G1	Phase <i>Gap 1</i> du cycle cellulaire
	G2	Phase <i>Gap 2</i> du cycle cellulaire
	Glu	Acide glutamique (glutamate)
H	h	heure
	His	Histidine
	HOTf	Acide triflique
	HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
I	<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyle
	IR	Infrared spectroscopy
K	kDa	kiloDalton
L	LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy
	Lys	Lysine
M	min	minute
	mmol	millimole
	MOM	méthoxyméthyle

	mp	Melting point
	mRNA	Acide ribonucléique messenger
	μM	Micromolaire
N	NMO	N-oxyde de N-méthylmorpholine
	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
	n.r.	Non réactif
	nM	Nanomolaire
P	Ph	Phényle
	PBS	Phosphate buffered saline (tampon phosphate salin)
	PCR	Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase)
	PDB	Protein Data Bank
	pRb	Protéine du rétinoblastome
	Py	Pyridine
Q	quant.	Quantitatif
R	Rdt	Rendement
	R _f	Rapport frontal
	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	rt	Room temperature
S	S	Phase de Synthèse du cycle cellulaire
	Ser	Sérine
T	t (h)	Temps
	t.a.	Température ambiante
	TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
	TTBP	2,4,6-tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
	THF	Tétrahydrofurane
	TMANO	N-oxyde de triméthylamine
	TMS	Triméthylsilyle
	TMSI	Iodure de triméthylsilyle
	TIPS	Triisopropylsilyle
	Thr	Thréonine
	TK	Tyrosine kinase
	TKL	« tyrosine kinase like »
	Tyr	Tyrosine

Sommaire

ABRÉVIATIONS – ACRONYMES – FORMULE CHIMIQUE	3
SOMMAIRE.....	5
INTRODUCTION GENERALE.....	11
PARTIE A : CONCEPTION, SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE NOUVEAUX INHIBITEURS DE KINASES.....	13
Introduction	15
Chapitre I: Les kinases dépendantes des cyclines, une cible thérapeutique potentielle contre le cancer	17
I.1 Le cycle cellulaire	17
I.2 Les protéines kinases	19
I.3 Les kinases dépendantes des cyclines, CDKs	21
I.1.1 Structure des CDKs	22
I.1.2 Régulation des CDKs.....	24
I.2 Fonctions des différents complexes CDK/cycline	27
I.2.1 Les CDKs et la régulation du cycle cellulaire	27
I.2.2 Rôle biologique des autres CDKs.....	32
I.3 Influence des CDKs dans le développement de pathologies	33
I.3.1 Les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines.....	35
(a) Les inhibiteurs non compétitifs de l'ATP	35
(b) Les inhibiteurs allostériques	37
(c) Les inhibiteurs compétitifs de l'ATP	38
I.4 Origine du projet.....	46
I.4.1 Résultats préliminaires.....	47
I.4.2 Objectifs	51
Chapitre II: Pharmacomodulation : synthèse d'une nouvelle génération de composés	52
II.1 Etude des relations structure-activité	54
II.2 Etudes de l'interaction du composé 14/CDK2 par modélisation moléculaire (Docking).....	57
II.3 Justifications de la synthèse des nouvelles structures	59
II.4 Synthèse des molécules de deuxième génération – première série de composés	64
II.4.1 Synthèse des quinoléines de départ	65
II.4.2 Déprotection des groupements méthoxy	67
II.4.3 Couplage de Sonogashira	72
II.4.4 Alkylation	76
II.4.5 Réaction de Pauson-Khand	77
(a) Substitution de la fonction alcool en position R ⁶	81
(b) Désilylation du composé 74	82
(c) Réduction de la double liaison du composé 14	82
(d) Réduction de la fonction cétone	84
II.4.6 Etude de l'activité d'inhibition des kinases dépendantes des cyclines	84
II.5 Synthèse des molécules de deuxième génération – deuxième série de composés.....	89
II.5.1 Exploration de la position R ⁴	93

II.5.2	Synthèse d'un composé dérivé de la quinoxaline	94
II.5.3	Evaluation de l'activité biologique des composés de la deuxième série	95
II.6	Etude des propriétés biologiques	98
II.6.1	Cytotoxicité	99
II.6.2	Stabilité métabolique	99
II.6.3	Solubilité.....	101
II.6.4	Stabilité plasmatique.....	101
II.7	Finalisation de l'étude de relation structure-activité	102

CONCLUSION.....	109
------------------------	------------

PERSPECTIVES.....	111
--------------------------	------------

PARTIE B : ACCES A DES DERIVES D'ISOCHROMENES PAR REACTION TANDEM D'ADDITION NUCLEOPHILE/CYCLISATION113

Introduction	115
---------------------------	------------

Chapitre I: Etude bibliographique de la réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation à partir de substrat aldéhyde-alcyne 117

I.1	Réaction d'addition/cyclisation sur des substrats aldéhyde-alcynes.....	119
I.1.1	Addition de nucléophiles oxygénés.....	119
I.1.2	Addition de nucléophiles carbonés	126
(a)	Utilisation d'alcyne comme nucléophile	126
(b)	Utilisation d'un noyau aromatique comme nucléophile	130
(c)	Utilisation d'autres nucléophiles.....	133
I.1.3	Cyclisation par activation électrophile	138
I.2	Réaction d'addition/cyclisation sur des substrats imine-alcynes	141
I.3	Vers les réactions d'addition/cyclisation énantiosélectives	146

Chapitre II: Résultats et discussion 149

II.1	Résultats préliminaires du laboratoire	149
II.2	Etude de la réaction d'addition/cyclisation catalysée à l'argent avec des nucléophiles carbonés sur des substrats aldéhyde-alcynes	151
II.2.1	Mise au point de la méthodologie avec l'indole comme nucléophile.....	152
II.2.2	Optimisation de la réaction tandem avec le 1,3,5-triméthoxybenzène.....	155
II.2.3	Généralisation de la méthode avec le triméthoxybenzène	159
(a)	Synthèse des précurseurs de la réaction tandem	159
(b)	Etude de la généralisation de la méthode.....	162
II.2.4	Etude de la réaction tandem avec d'autres nucléophiles carbonés	166

CONCLUSION.....	173
------------------------	------------

PERSPECTIVES.....	174
--------------------------	------------

PARTIE EXPERIMENTALE175

I. PARTIE A	178
I.1 ACETANILIDES REACTION	178
I.2 QUINOLINES SYNTHESIS	179
I.3 HALIDE EXCHANGE	184
I.4 DEPROTECTION OF METHYL ETHER GROUP	186
I.5 SONOGASHIRA COUPLING REACTION	189
I.6 ALLYLATION REACTION	198
I.7 PAUSON-KHAND REACTION	206
I.8 QUINOXALINE SYNTHESIS	219
II. PARTIE B	221
II.1 SONOGASHIRA COUPLING REACTION	221
II.2 ADDITION/CYCLISATION REACTION	230
RESUME	
ABSTRACT	

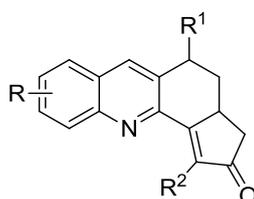
Introduction générale

Introduction générale

La majorité des produits naturels et des produits biologiquement actifs sont des composés hétérocycliques possédant au sein de leur structure un ou plusieurs cycles oxygénés ou azotés. Développer de nouvelles méthodologies permettant la synthèse rapide et peu onéreuse de tels composés, reste encore aujourd'hui un défi pour les chimistes organiciens.

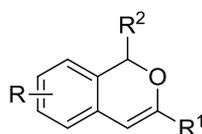
Parmi les méthodologies de synthèse les plus innovantes, l'utilisation de procédés catalytiques est devenu un choix judicieux dans la synthèse de composés hétérocycliques. En effet, ils permettent d'obtenir facilement dans des conditions douces une large gamme de composés complexes par l'utilisation de différents métaux de transitions.

Au cours des travaux de thèse, différents métaux de transition tels que le cobalt, le palladium, le cuivre et l'argent seront utilisés dans la synthèse de nos composés. Un premier sujet traitera du développement des composés tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines *via* une catalyse au palladium et au cobalt. Nous verrons que cette famille de composés présente des activités d'inhibitions intéressantes envers les kinases.



cyclopenta[*c*]aridines

Dans un second temps, nous développerons une réaction tandem d'addition/cyclisation conduisant à des hétérocycles oxygénés de la famille des isochromènes. Cette famille de molécules est connue pour être biologiquement active.



1*H*-isochromènes

PARTIE A :
CONCEPTION, SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE
NOUVEAUX INHIBITEURS DE KINASES

Introduction

Première cause de mortalité chez l'homme en France, et deuxième en ce qui concerne la femme, le cancer est la cause principale de décès prématuré avant 66 ans. En 2012, près de 355 000 nouveaux cas ont été recensés, en France, avec 148 000 décès pour cette même période.¹ Cependant, même si ce chiffre de décès reste relativement élevé, on remarque que le taux de mortalité diminue en moyenne de -1.5 % par an chez les hommes et de -1 % chez les femmes au cours de la période entre 1980 et 2012. Cette baisse résulte de plusieurs facteurs dont un meilleur accès global aux diagnostics précoces mais également grâce aux progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique.² Il est donc primordial de continuer à investir et de trouver de nouveaux remèdes afin de combattre cette maladie redoutable.

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée des cellules ; celles-ci ayant échappé aux mécanismes de régulation qui assurent le développement sain de l'organisme.³ Cette multiplication anarchique donne naissance à des tumeurs qui se développent et envahissent les zones qui les entourent. Cette division incontrôlée rend les cellules cancéreuses plus difficiles à éradiquer. Elles échappent ainsi aux mécanismes de la mort programmée de la cellule (apoptose), et sont donc considérées comme « immortelles ». **Ramener cette prolifération cellulaire sous contrôle, en tentant de réguler le cycle de la division cellulaire, semble être un moyen efficace pour lutter contre le cancer.**³ Le cycle cellulaire est contrôlé par la présence de protéines régulatrices à chaque étape de la vie cellulaire. Parmi les mécanismes clés de la régulation, on compte la phosphorylation catalysée par les protéines kinases. Or, ces enzymes sont dérégulées, surexprimées ou mutées dans les cellules tumorales.⁴

Les travaux actuels réalisés en cancérologie consistent le plus souvent en la mise en place de thérapies ciblées, notamment par action sur des protéines régulant le cycle cellulaire.³ C'est dans ce contexte que s'inscrivent les objectifs de la première partie de mes travaux de thèse. En effet, nous essayons d'élaborer des petites molécules (masse moléculaire < 400 g/mol) inhibant efficacement et sélectivement les protéines kinases et plus particulièrement les kinases dépendantes des cyclines, les CDKs.

Le développement d'inhibiteurs de kinases a permis l'avènement sur le marché de nouveaux médicaments à partir de 2001, validant ainsi les kinases comme cible thérapeutique (nous en parlerons plus loin). Cependant, dans le domaine plus particulier des

¹ Rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) « Estimation nationale de l'incidence de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ». <http://www.e-cancer.fr> (accessed June 2014).

² *Situation de la chimiothérapie des cancers- Rapport 2013*. Collection Etats des lieux et connaissances, ouvrage collectif, Boulogne-Billancourt, avril 2014; édité par l'INCa.

³ Matthews, D. J.; Gerritsen, M. E., *Targeting Protein Kinases for Cancer Therapy*. John Wiley & sons, Inc.; **2010**.

⁴ Cohen, P., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1* (4), 309-15.

CDKs, aucun médicament n'a encore été commercialisé à ce jour. Même si plusieurs composés sont en phases d'études cliniques, la recherche de nouveaux inhibiteurs demeure un enjeu majeur.

Cette première partie de la thèse sera divisée en deux chapitres :

- Un premier chapitre bibliographique sera consacré aux kinases dépendantes des cyclines, qui constituent notre cible thérapeutique, en les plaçant dans le contexte plus large des protéines kinases. Nous étudierons leurs rôles biologiques, leurs régulations ainsi que leur intérêt dans les thérapies anticancéreuses. Puis, nous examinerons les principaux inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines développés à ce jour.
- Dans le second chapitre, nous présenterons la méthodologie de synthèse pour la préparation des structures de type tétrahydrocyclopenta[c]acridines, développées au sein de notre laboratoire.⁵ Une approche rationnelle de pharmacomodulation sera menée grâce aux données de co-cristallisation (avec CDK2), obtenues à partir de la diffraction aux rayons X, et de modélisation moléculaire, conduisant à l'obtention d'un panel de molécules fonctionnalisées. Enfin, l'évaluation des activités biologiques des composés synthétisés sera présentée, et ce grâce à une collaboration avec le Dr. Laurent Meijer (Roscoff, Fr).

⁵ Patin, A.; Belmont, P., *Synthesis* **2005**, (14), 2400-06.

Chapitre I: Les kinases dépendantes des cyclines, une cible thérapeutique potentielle contre le cancer

I.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est une succession d'étapes qui déterminent et délimitent la vie d'une cellule. La cellule naît, vit, se divise et meurt. Le cycle cellulaire est le point central de tous les organismes et se compose de deux processus séquentiels : l'interphase (phase G1, S et G2), au cours de laquelle la cellule double sa masse et duplique son matériel génétique, et la phase mitotique (phase M), au cours de laquelle deux cellules filles sont formées, chacune avec un ensemble complet de chromosomes.³ Lorsque la cellule ne se divise pas, elle est dans un état de quiescence, appelé aussi phase G0 (**Figure 1**).⁶

L'interphase comprend les phases **G1** (Gap 1), **S** (Synthèse), et **G2** (Gap 2). Au cours de la phase G1, la cellule grossit régulièrement et se prépare à la réplication du matériel génétique. Durant la phase S, le matériel chromosomique est doublé par duplication. Ensuite, au cours de la phase G2, la cellule va vérifier que son ADN a été correctement répliqué et va se préparer à la division cellulaire. Enfin, la phase **M** est caractérisée par la division de la cellule mère en deux cellules filles strictement identiques. Cette phase se compose d'une division nucléaire (la caryocinèse) et d'une division cytoplasmique (la cytokinèse).³

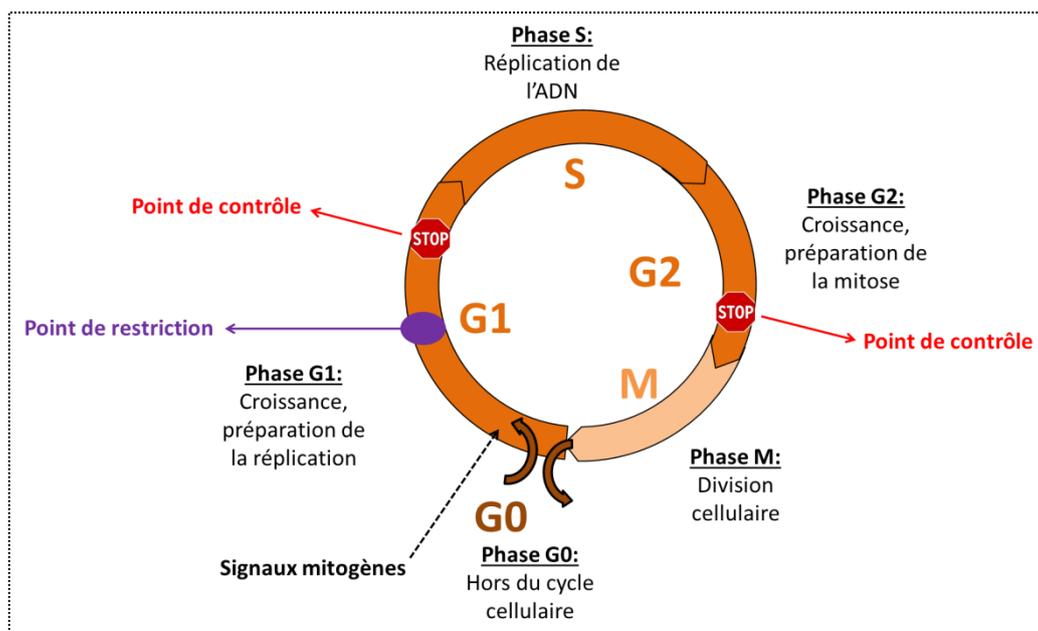


Figure 1 : Représentation du cycle cellulaire avec ses deux points de contrôle et son point de restriction

⁶ Meijer, L., *Oncologie* 2003, 5, 311-26.

A un certain moment de la phase G1, les cellules n'ont plus besoin de signaux mitogéniques pour avancer dans le cycle et vont pouvoir proliférer indépendamment. Ce point est appelé **point de restriction (Figure 1)**.⁷ Les signaux mitogéniques sont des facteurs de croissance qui vont induire une cascade de signaux intracellulaires conduisant à la stimulation de la transcription de gènes essentiels pour l'entrée en division.

Au cours de ces processus complexes, plusieurs anomalies peuvent avoir lieu lors de la formation des nouvelles cellules. Afin d'éviter cela, deux "**points de contrôle**" vérifient à la fin de la phase G1 ou G2, si le processus a été correctement réalisé avant de progresser dans la phase suivante (**Figure 1**). Lorsqu'une erreur est détectée (comme par exemple, l'endommagement de l'ADN ou l'ADN non complètement répliqué), les points de contrôle vont bloquer le cycle via un processus de régulation cellulaire.⁸ Un mécanisme de réparation est alors mis en place et si les dommages sont trop importants, la mort de la cellule est enclenchée (l'apoptose).

Ainsi, afin d'assurer au mieux cette division cellulaire, la cellule dispose de systèmes de régulation hautement perfectionnés. Ce processus est régulé par un grand nombre de protéines qui permettent la succession précise des différentes phases du cycle cellulaire. Parmi les régulateurs, nous retrouvons les protéines kinases et plus particulièrement les kinases dépendantes des cyclines, qui jouent un rôle prépondérant.

⁷ Vermeulen, K.; Van Bockstaele, D. R.; Berneman, Z. N., *Cell Prolif.* **2003**, 36 (3), 131-49.

⁸ Pommier, Y.; Kohn, K., *Médecine Sciences* **2003**, 19, 173-86.

I.2 Les protéines kinases

Les protéines kinases sont impliquées dans la régulation de différentes activités cellulaires par le biais de la phosphorylation. Ce rôle régulateur de phosphorylation a été découvert dans les années 1950 par Edwin G. Krebs et Edmond H. Fischer, récompensés en 1992 par le Prix Nobel de médecine.³

D'un point de vue mécanistique, les protéines kinases accélèrent le transfert d'un groupement γ -phosphate de l'ATP vers une fonction hydroxyle d'un résidu sérine, thréonine ou tyrosine présent dans une protéine cible (**Schéma 1**). Ce mécanisme de régulation cellulaire a lieu sur les protéines pour en modifier l'activité et induire par la suite toute une cascade d'activation. Ces protéines kinases sont donc impliquées dans la majorité des voies de transduction du signal chez les cellules eucaryotes.⁹

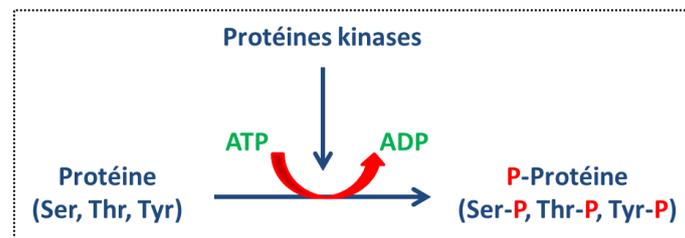


Schéma 1 : La réaction de phosphorylation (P = groupement phosphate)

Les protéines kinases appartiennent à l'une des plus importantes superfamilles de protéines, et représentent environ 1,7 % des 30 000 gènes de l'homme.¹⁰

A ce jour, 518 kinases humaines ont été identifiées et recensées.¹¹ Parmi ces 518 gènes codant pour les protéines kinases, on retrouve 338 sérine-thréonine kinases, 90 tyrosine kinases et quelques kinases atypiques. Ces protéines sont regroupées sous le terme de kinome (par analogie avec le génome humain) et ont été classées suivant leurs homologues de séquence des résidus d'acides aminés du domaine catalytique des différentes enzymes (**Figure 2**).

⁹ Hunter, T., *Cell* **1995**, 80 (2), 225-36.

¹⁰ Carassou, P.; Meijer, L.; Le Moulec, S.; Aoun, J.; Bengrine-Lefevre, L., *Bull. Cancer* **2012**, 99 (2), 163-71.

¹¹ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S., *Science* **2002**, 298 (5600), 1912-34.

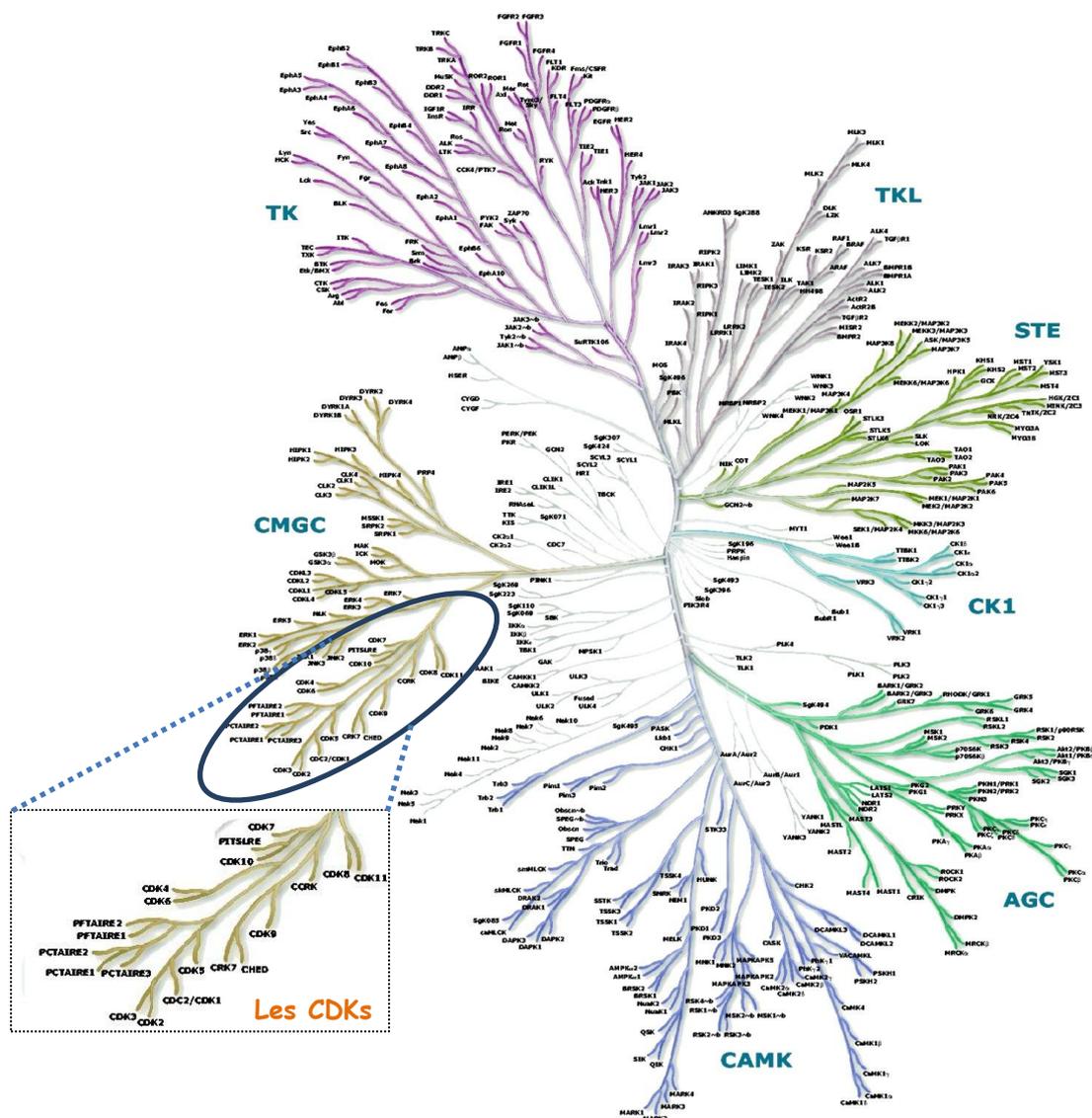


Figure 2 : Kinome humain décrit par Manning et coll.¹¹

Le kinome humain est divisé en sept principales familles de kinases. Parmi elles, nous distinguons : les *tyrosine kinases* (TK) qui constituent l'une des familles les plus étudiées dans le cadre du cancer avec la découverte du premier inhibiteur de kinases (le Glivec®, discuté plus tard), les *tyrosine kinases like* (TKL), la famille des *homologs of yeast Sterile7, Sterile11 and Sterile20 kinases* (STE), la famille des *caséine-kinases 1* (CK1), la famille **AGC** comprenant les *protéines kinases A* (PKA), les *protéines kinases G* (PKG) et les *protéines kinases C* (PKC), les *protéines kinases calcio/calmoduline dépendantes* (CAMK) et enfin la famille des **CMGC** constituée de plusieurs membres : *Cyclin-dependent kinases* (CDKs), *Mitogen-activated protein kinases* (MAPKs), *Glycogen synthase kinases* (GSKs) et *CDK-like kinases* (CLKs).³ Cependant, notre intérêt va se porter uniquement sur les kinases dépendantes des cyclines, membre de cette dernière famille.

I.3 Les kinases dépendantes des cyclines, CDKs

L'existence et l'identification des kinases dépendantes des cyclines a été une découverte majeure qui a valu en 2001 le prix Nobel de physiologie et médecine à L. Hartwell, P. Nurse et T. Hunt.¹²

Les CDKs sont de petites protéines de 30 à 60 kDa qui appartiennent au groupe des sérine-thréonine kinases. Ces CDKs, composées d'une sous-unité catalytique, sont actives uniquement lorsqu'elles forment un complexe hétérodimérique avec leurs sous-unités régulatrices, les *cyclines*. Nous verrons que certaines CDKs nécessitent, en plus de leur liaison avec la cycline, une phosphorylation du complexe afin d'être totalement actives.

Les cyclines sont une famille de plusieurs protéines qui présentent une structure globulaire constituée essentiellement d'hélices α .¹³ Elles ont été découvertes en 1983 par l'équipe de Hunt¹⁴ et tirent leur nom du fait que leur expression et leur dégradation sont cycliques en fonction des étapes du cycle cellulaire.¹⁴ Depuis, plusieurs cyclines ont été décrites et leur rôle d'activatrice des CDKs a été mieux élucidé.¹⁵

A ce jour, 13 CDKs (notées CDK1 à CDK13) et 25 cyclines sont décrites chez l'homme, mais toutes les combinaisons de formation des couples CDK/cycline ne sont pas encore connues.^{6,16} Il est à noter qu'il existerait au minimum 20 CDKs identifiées dans les cellules de mammifères mais seulement 13 d'entre elles ont été étudiées.¹⁷ Les 7 autres CDKs sont encore en attente de l'identification de leur partenaire potentiel, les cyclines. Or, il a été suggéré que ces 7 autres CDKs ne seraient pas activées par des cyclines, comme par exemple la CDK5 qui est activée par la protéine p35 ou p39.¹⁸

Par ailleurs, toutes les CDKs ne sont pas impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Nous verrons par la suite que certaines jouent un rôle dans la transcription, dans l'épissage de l'ARNm, dans les phénomènes d'apoptose ou encore, ont un rôle dans le développement neuronal.³

¹² Schwob, E., *Bull. Cancer* **2001**, *88* (10), 937.

¹³ (a) Jeffrey, P. D.; Russo, A. A.; Polyak, K.; Gibbs, E.; Hurwitz, J.; Massague, J.; Pavletich, N. P., *Nature* **1995**, *376* (6538), 313-20; (b) Brown, N. R.; Noble, M. E.; Endicott, J. A.; Garman, E. F.; Wakatsuki, S.; Mitchell, E.; Rasmussen, B.; Hunt, T.; Johnson, L. N., *Structure* **1995**, *3* (11), 1235-47.

¹⁴ Evans, T.; Rosenthal, E. T.; Youngblom, J.; Distel, D.; Hunt, T., *Cell* **1983**, *33* (2), 389-96.

¹⁵ (a) Fisher, R. P.; Morgan, D. O., *Cell* **1994**, *78* (4), 713-24; (b) Sherr, C. J., *Cell* **1993**, *73* (6), 1059-65; (c) Bai, C.; Richman, R.; Elledge, S. J., *EMBO J.* **1994**, *13* (24), 6087-98; (d) Murray, A. W., *Cell* **2004**, *116* (2), 221-34; (e) Andrews, B.; Measday, V., *Trends Genet.* **1998**, *14* (2), 66-72.

¹⁶ (a) Satyanarayana, A.; Kaldis, P., *Oncogene* **2009**, *28* (33), 2925-39; (b) Kohoutek, J.; Blazek, D., *Cell Div.* **2012**, *7*, 12.

¹⁷ Malumbres, M.; Harlow, E.; Hunt, T.; Hunter, T.; Lahti, J. M.; Manning, G.; Morgan, D. O.; Tsai, L. H.; Wolgemuth, D. J., *Nat. Cell Biol.* **2009**, *11* (11), 1275-6.

¹⁸ Galons, H.; Oumata, N.; Meijer, L., *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2010**, *20* (3), 377-404.

Au cours du cycle cellulaire, la concentration des CDKs reste constante tandis que celle des cyclines varie de façon périodique.¹⁴ Selon qu'elles soient associées ou non à leurs cyclines, les CDKs peuvent donc être sous forme activée ou désactivée. Mais d'autres activateurs ou inhibiteurs des CDKs peuvent également intervenir. Nous les verrons par la suite.

I.1.1 Structure des CDKs

L'étude cristallographique aux RX de la protéine humaine CDK2, a permis de déterminer la structure globale des CDKs.¹⁹ La CDK2 a donc été prise comme référence pour le reste de la discussion.

Les CDKs sont très homologues, on retrouve 40 à 75 % de similitudes entre les CDK1 à CDK7. Elles contiennent approximativement 300 résidus d'acides aminés.^{13a} Cette grande similitude peut donc être un obstacle dans la recherche d'inhibiteurs sélectifs des CDKs.

Les CDKs présentent toutes une structure tridimensionnelle similaire, caractérisée par l'existence de deux domaines (**Figure 3**):

- Un domaine **N-terminal**, constitué d'un feuillet de 5 brins- β antiparallèles et d'une seule grande hélice α présentant la séquence PSTAIRE²⁰
- Un domaine **C-terminal**, de plus grande taille, composé essentiellement d'hélices α et d'une région flexible, appelé segment d'activation ou boucle T, qui est impliquée dans la régulation de l'accès au substrat.

Les deux signatures caractéristiques des CDKs, jouant un rôle primordial dans leur régulation, sont l'**hélice α PSTAIRE** ainsi que le **segment d'activation**.

¹⁹ De Bondt, H. L.; Rosenblatt, J.; Jancarik, J.; Jones, H. D.; Morgan, D. O.; Kim, S. H., *Nature* **1993**, 363 (6430), 595-602.

²⁰ PSTAIRE correspond au code à une lettre des acides aminés (PSTAIRE = proline, sérine, thréonine, alanine, isoleucine, arginine et glutamate).

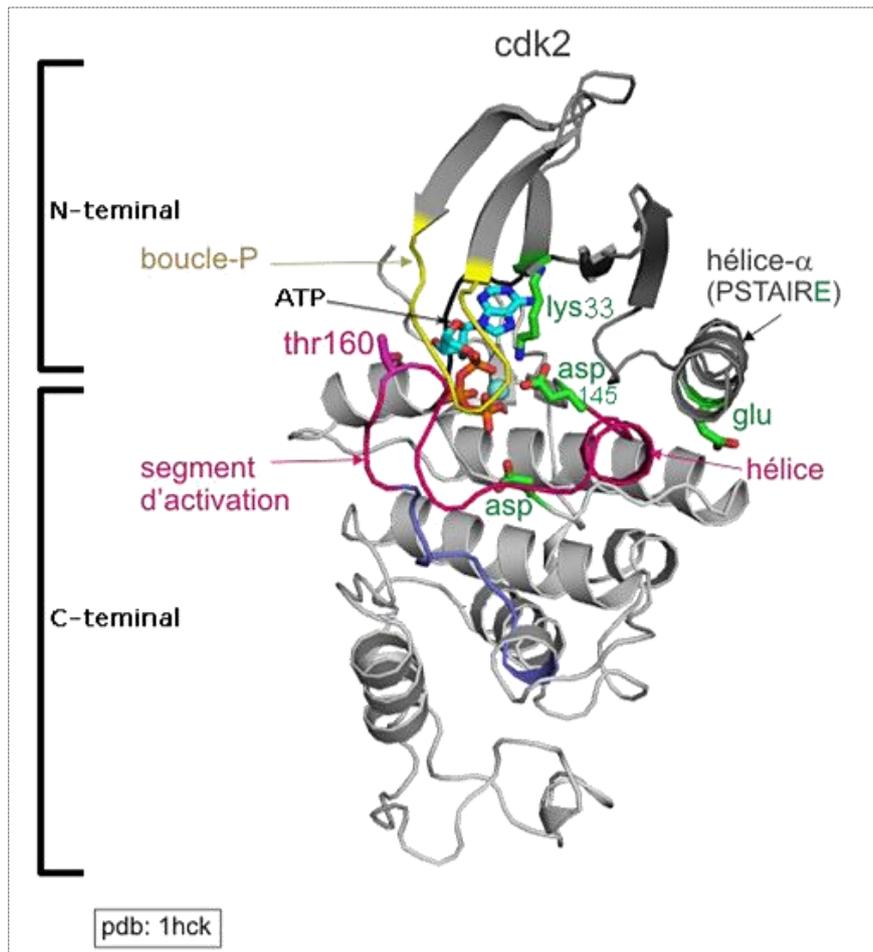


Figure 3 : Structure de la CDK2 humaine complexée avec l'ATP²¹

Le site de liaison de l'ATP se trouve dans une fente à l'intersection entre les deux domaines (N- et C-terminal) (**Figure 3**).¹⁹ Le positionnement de l'ATP est déterminé par une boucle fixant le phosphate (**boucle P**). Cette boucle est constituée d'une séquence riche en glycine. La base adénine de l'ATP est positionnée dans une poche hydrophobe entre les feuillettes β du petit domaine N-terminal (voir molécule ATP associée à la CDK2, **Figure 3**). Les groupements phosphates de l'ATP sont positionnés en fonction des interactions avec certains résidus comme la **Lys33** ou l'**Asp145** ainsi que la partie amide du squelette de la boucle fixant le phosphate (boucle P) riche en glycine.¹⁴

Plusieurs sites de phosphorylation existent. Deux sites de phosphorylation ont des propriétés inhibitrices, **Tyr15** et **Thr14** pour la CDK2. Ces deux résidus sont situés au milieu de la boucle P. On retrouve également un site de phosphorylation, situé sur le segment d'activation, qui possède une propriété activatrice, **Thr160** pour la CDK2.

²¹ Introduction à la signalisation cellulaire.

http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/Chap11_webUnisciel.html (accessed June 2014).

Pour être actives, les CDKs doivent présenter une conformation où leurs deux sites de fixation (l'un pour l'ATP et l'autre pour la protéine cible) sont accessibles. Cependant, l'analyse de la forme inactive de la CDK2 montre que ces deux sites sont inaccessibles à cause de deux grandes contraintes structurelles.^{13a,22} En effet, le segment d'activation (boucle T) gêne partiellement le site de fixation de l'ATP et l'hélice α du lobe N-terminal, qui contient le motif PSTAIRE, est mal positionnée pour fixer les groupements phosphates de l'ATP. Il est donc impossible d'obtenir une quelconque activité sans qu'un changement structurel n'ait lieu. Ce sont les activateurs et les inhibiteurs des CDKs qui provoqueront ces changements structurels.

I.1.2 Régulation des CDKs

Plusieurs mécanismes de régulation contrôlent l'**activité** et l'**inhibition** des CDKs à des moments bien précis (un récapitulatif de ces régulateurs est présenté sur la **Figure 5**):²³

▪ **Activation par l'association à une cycline**

Le principal régulateur de l'activité des CDKs est la liaison avec son partenaire, la cycline (**Figure 4**). Une même CDK peut s'associer à des cyclines différentes. Et une même cycline peut activer différentes CDKs.

Lors de son association, la cycline interagit avec les deux domaines N- et C- terminaux de la CDK. Ces contacts entraînent des changements significatifs de conformation¹⁹ qui sont listés ci-dessous (**Figure 4**):

- Ouverture de la structure bipolaire
- Déplacement du segment d'activation avec une exposition vers la surface du résidu thréonine (**Thr160** pour CDK2).
- Glissement et rotation de 90° de l'hélice PSTAIRE du lobe N-terminal. Ce mouvement va déplacer un **acide glutamique (Glu)** du domaine vers l'intérieur du site catalytique permettant la fixation et l'orientation de l'ATP lors du transfert du groupement phosphate.

²² Morgan, D. O.; De Bondt, H. L., *Curr. Opin. Cell Biol.* **1994**, 6 (2), 239-46.

²³ Morgan, D. O., *Nature* **1995**, 374 (6518), 131-4.

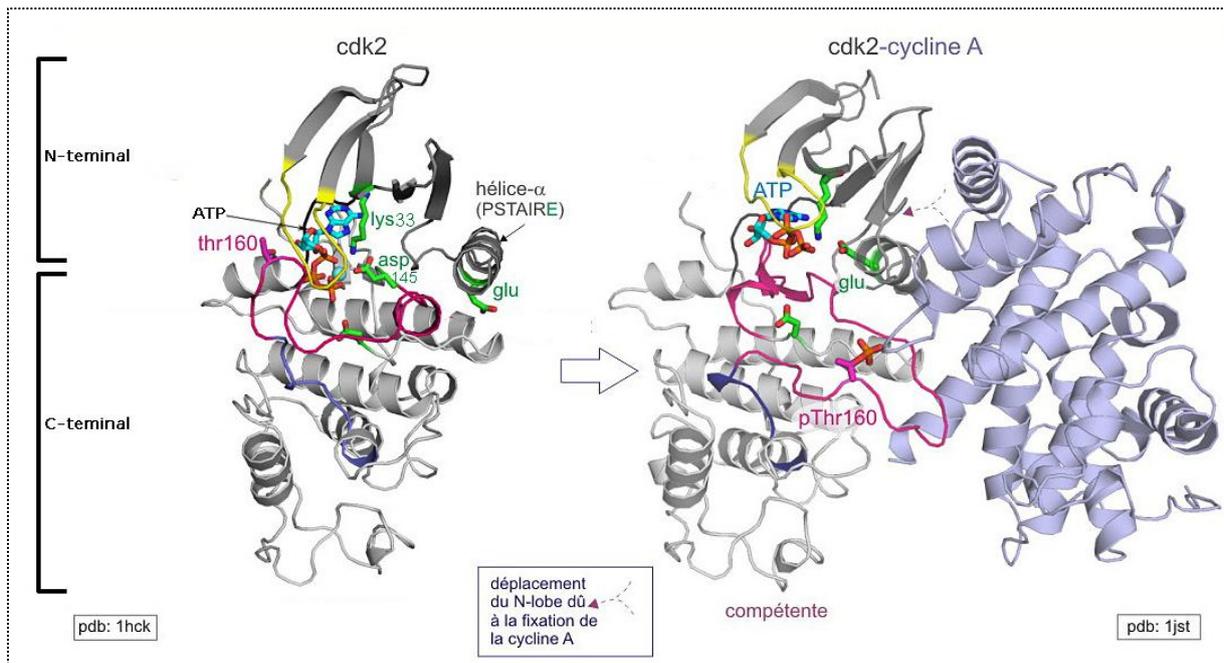


Figure 4 : Activation de la CDK2 par la cycline A et phosphorylation de la Thr160²¹

Une fois le complexe CDK/cycline formé, celui-ci n'est pas pour autant actif. En effet, certains de ces complexes n'ont qu'une activité kinasique faible et nécessitent une étape de phosphorylation pour atteindre leur activité maximale (100 %).

- **Activation par la phosphorylation (Figure 5)**

En complément des cyclines, une étape de phosphorylation du résidu thréonine (**Thr160** pour CDK2), situé sur le segment d'activation, est requise pour obtenir une activité kinasique maximale des complexes (**Figure 4**). Au niveau de la structure, la phosphorylation de ce résidu va induire une reconfiguration du segment d'activation qui rendra la poche substrat accessible. Cette phosphorylation est rendue possible grâce à l'action de protéines appelées **CAK**, pour **C**dk-**A**ctivating **K**inase.^{23,24}

Les CAKs se présentent sous forme d'un trimère chez les mammifères. Ce trimère est composé d'une sous-unité catalytique (CDK7)²⁵, d'une sous-unité régulatrice (la cycline H) ainsi que d'un co-facteur (MAT1).^{15a}

Cependant, comme indiqué précédemment, tous les complexes CDK/cycline n'ont pas besoin d'être activés par phosphorylation. On peut citer CDK5/p35, CDK8, ainsi que le trimère CDK7/cycline H/MAT1 qui ne contiennent pas de site de phosphorylation.

²⁴ Solomon, M. J., *Curr. Opin. Cell Biol.* **1993**, 5 (2), 180-6.

²⁵ A l'origine, cette sous-unité catalytique était appelée MO15. Cependant, on s'est rendu compte qu'il s'agissait en fait de la CDK7.

▪ **Inhibition par phosphorylation (Figure 5)**

Les complexes CDK/cycline peuvent également être inhibés par phosphorylation de deux résidus adjacents, un résidu tyrosine et un résidu thréonine (Tyr15 et Thr14 pour CDK2). Ces deux résidus servent au bon positionnement de l'ATP. Une fois phosphorylés, ces deux sites affectent indirectement l'orientation de l'ATP par un changement de conformation de la boucle P, ce qui entraîne une baisse d'activité de la CDK.¹⁹ Les deux enzymes responsables de cette inhibition sont **Wee1** et **Myt1**.²⁶ Pour régénérer l'activité de la CDK, les deux sites doivent être déphosphorylés. Cette action se fait par les phosphatases **CDC25** (CDC25 A, B et C chez l'homme).²⁷

▪ **Inhibition par les protéines inhibitrices endogènes (Figure 5)**

Les CDKs peuvent également être inhibées par un deuxième mécanisme impliquant une famille de protéines, appelées les **CKIs** (pour **C**yclin-**d**ependant **K**inase **I**nhibitors). Chez les eucaryotes, deux familles de CKIs ont été identifiées : la famille **CIP/KIP** et la famille **INK4**. Parmi les membres de la famille CIP/KIP, on retrouve p21, p27 et p57 qui inhibent les CDK1, CDK2, CDK4 et CDK6 en s'associant au complexe CDK/cycline. Quant à la famille des INK4, elle se compose de quatre membres : p15, p16, p18 et p19. Ceux-ci inhibent spécifiquement la CDK4 et la CDK6 en s'associant uniquement à la CDK pour l'empêcher de former un complexe avec la cycline.²⁸

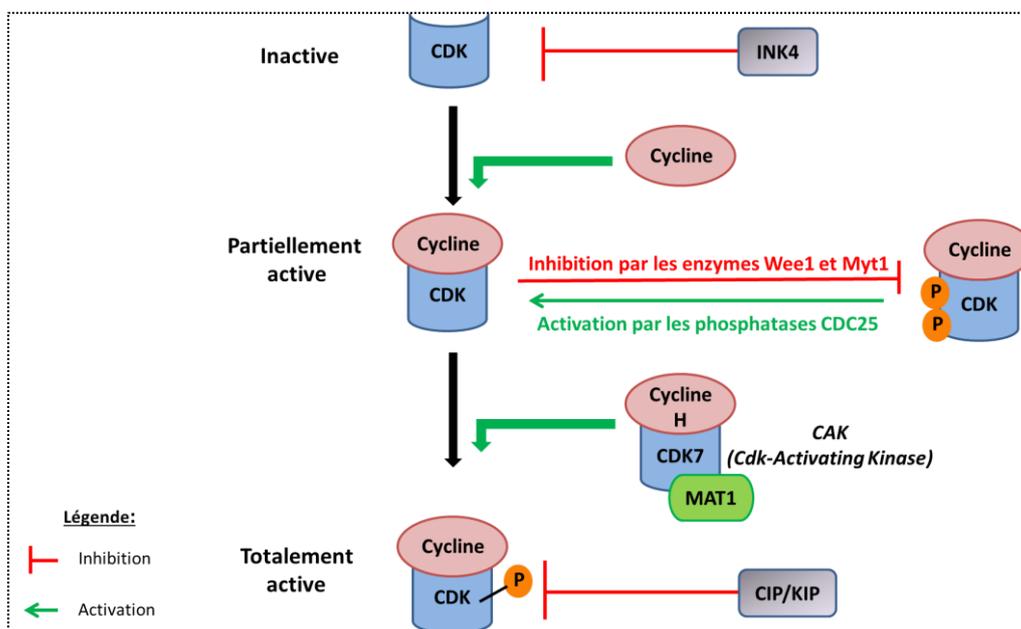


Figure 5 : Représentation schématique du mode de régulation des CDKs. Les flèches vertes indiquent une activation des CDKs (Association à la cycline et phosphorylation par les CAKs). Les barres rouges indiquent une inhibition des CDKs par les protéines inhibitrices (INK4 et CIP/KIP) ainsi que par la phosphorylation inhibitrice par les enzymes Wee1 et Myt1.

²⁶ (a) Mueller, P. R.; Coleman, T. R.; Kumagai, A.; Dunphy, W. G., *Science* **1995**, 270 (5233), 86-90; (b) McGowan, C. H.; Russell, P., *EMBO J.* **1993**, 12 (1), 75-85.

²⁷ Karlsson-Rosenthal, C.; Millar, J. B., *Trends Cell Biol.* **2006**, 16 (6), 285-92.

²⁸ (a) Elledge, S. J.; Winston, J.; Harper, J. W., *Trends Cell Biol.* **1996**, 6 (10), 388-92; (b) Kaldis, P., *Cell. Mol. Life Sci.* **1999**, 55 (2), 284-96.

I.2 Fonctions des différents complexes CDK/cycline

Parmi les 13 CDKs connues, cinq d'entre elles (CDK1, 2, 3, 4 et 6) jouent un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire dont elles vont en assurer le bon déroulement et permettre le passage d'une phase à l'autre.³ Leur capacité à réguler ce cycle va dépendre bien évidemment de leur liaison avec leurs partenaires, les cyclines. Etant donné que le niveau de concentration des cyclines varie tout au long du cycle, ce sont elles qui vont limiter l'activité des CDKs à des intervalles spécifiques.

D'autres CDKs sont impliquées dans la transcription (CDKs 7, 8, 9, 11, 12 et 13) ou encore le développement neuronal (CDK5).³

Nous pouvons donc diviser les CDKs en deux groupes distincts basés sur leurs fonctions : celles qui interviennent directement dans la régulation du cycle cellulaire et celles qui jouent un rôle dans d'autres phénomènes cellulaires. Cependant, seules les CDKs intervenant directement dans le cycle cellulaire, seront développées en détail puisqu'elles constituent notre cible thérapeutique.

I.2.1 Les CDKs et la régulation du cycle cellulaire

Au cours de l'interphase, la progression du cycle cellulaire se fait grâce aux CDK4, CDK6, CDK3, CDK2, et l'entrée en mitose dépend de CDK1 (**Figure 6**).

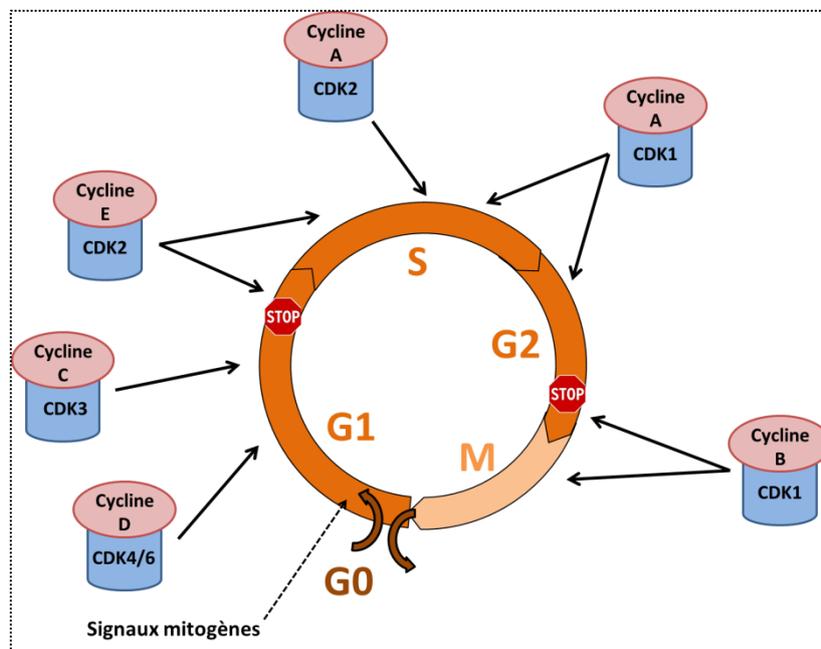


Figure 6 : Interventions des CDKs au cours du cycle cellulaire

Le début du cycle cellulaire nécessite la transcription de certains gènes qui sont à l'origine de la production des signaux mitogènes. Ces gènes essentiels codent pour les cyclines D et E, la CDK4, la CDK6, la CDC25 et l'E2F (facteur de transcription).⁶

Au départ, les cellules sont maintenues en phase G1 grâce aux protéines du rétinoblastome dont notamment la protéine pRb (**Figure 7**). Cette protéine pRb est un suppresseur de tumeur qui bloque le cycle lorsqu'elle est associée au facteur de transcription E2F. Ce dimère inactif (pRb/E2f), a besoin d'être doublement phosphorylé par deux complexes CDK/cycline pour libérer le facteur de transcription E2F, essentiel pour le passage de la phase G1 à la phase S.²⁹

La progression de la phase G1 requiert la participation des cyclines de type D. Celles-ci vont s'associer aux CDK4 et CDK6 pour phosphoryler différentes protéines nécessaires au déroulement de la phase G1, dont la protéine pRb. Ensuite l'expression de la cycline E permet la formation du complexe CDK2/cycline E qui va compléter la phosphorylation de la protéine pRb et ainsi permettre la libération d'E2F.³⁰ Cette libération est essentielle pour la transition G1/S et le début de la réplication.³¹ Comme nous pouvons le remarquer, tout est contrôlé par la protéine pRb. Dès que celle-ci est phosphorylée, elle devient un activateur puissant. Il est donc important de pouvoir réguler en amont les étapes de phosphorylation de pRb, ce qui est rendu possible par l'intervention des inhibiteurs INK4 et CIP/KIP sur les CDKs 4, 6 et 2 (**Figure 7**).

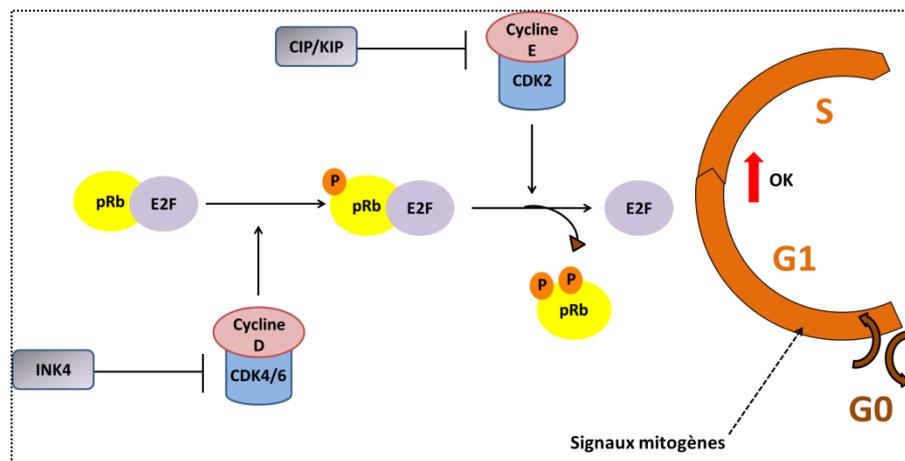


Figure 7 : Transition G1/S permise grâce à la libération du facteur de transcription E2F (d'après³)

²⁹ Kato, J.; Matsushime, H.; Hiebert, S. W.; Ewen, M. E.; Sherr, C. J., *Genes Dev.* **1993**, 7 (3), 331-42.

³⁰ Zarkowska, T.; Mittnacht, S., *J. Biol. Chem.* **1997**, 272 (19), 12738-46.

³¹ (a) Duronio, R. J.; O'Farrell, P. H., *Genes Dev.* **1995**, 9 (12), 1456-68; (b) Hatakeyama, M.; Brill, J. A.; Fink, G. R.; Weinberg, R. A., *Genes Dev.* **1994**, 8 (15), 1759-71.

Il a été montré que CDK3, lié à la cycline C, est également nécessaire à la transition G1/S dans les cellules de mammifères. Ce complexe stimulerait la phosphorylation de pRb.³² Cette CDK peut aussi se lier à la cycline A et E et on suppose que le rôle de ce complexe est similaire à celui de CDK2 mais ses fonctions restent encore mal définies.³

➔ Pour la suite de cette discussion, les différents processus d'activation et d'inhibition des CDKs impliquées dans le cycle cellulaire, sont représentés dans la **Figure 8**.

A l'entrée de la phase S, le complexe CDK2/cycline E joue encore un rôle important puisqu'il permet l'initiation de la réplication de l'ADN. Cependant, pour éviter que l'ADN ne soit répliqué plusieurs fois, ce complexe va phosphoryler également son propre inhibiteur, p27 (membre de la famille des CIP/KIP).³³ Ainsi, le complexe CDK2/cycline E sera inactivé. Ce processus est également accompagné d'une dégradation des cyclines E.

Une fois que la CDK2 n'est plus associée avec la cycline E, elle va interagir avec la cycline A, présente durant cette phase. Le complexe CDK2/cycline A va ensuite phosphoryler un grand nombre de protéines essentielles qui vont assurer le contrôle et la fin de la réplication de l'ADN ainsi que la sortie de la phase S.^{33,34}

Durant la transition S/G2, le complexe CDK1/cycline A intervient également pour phosphoryler différents substrats mais son rôle reste encore obscur.³³

Durant la phase G2, les cyclines de type A sont dégradées et la synthèse des cyclines B est activée. Les CDK1 vont donc pouvoir s'associer avec les cyclines B mais le complexe demeure encore inactif à ce stade. En effet, les deux résidus Thr14 et Tyr15 sont phosphorylés par les kinases Wee1 et Myt1. Par contre, le résidu Thr161 est déjà phosphorylé par la CAK.⁶ Rappelons que cette étape est essentielle à l'activité de la kinase.

Lorsque la cellule est prête à rentrer en phase M, le complexe CDK1/cycline B est activé par les phosphatases CDC25 qui vont déphosphoryler les deux résidus Thr14 et Tyr15.

Au cours de la phase M, le complexe CDK1/cycline B va phosphoryler un grand nombre de protéines participant à la mitose. Enfin, la dégradation des cyclines B permet l'inactivation du complexe et la sortie de la phase M.³³

³² Hofmann, F.; Livingston, D. M., *Genes Dev.* **1996**, *10* (7), 851-61.

³³ Malumbres, M.; Barbacid, M., *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30* (11), 630-41.

³⁴ Cardoso, M. C.; Leonhardt, H.; Nadal-Ginard, B., *Cell* **1993**, *74* (6), 979-92.

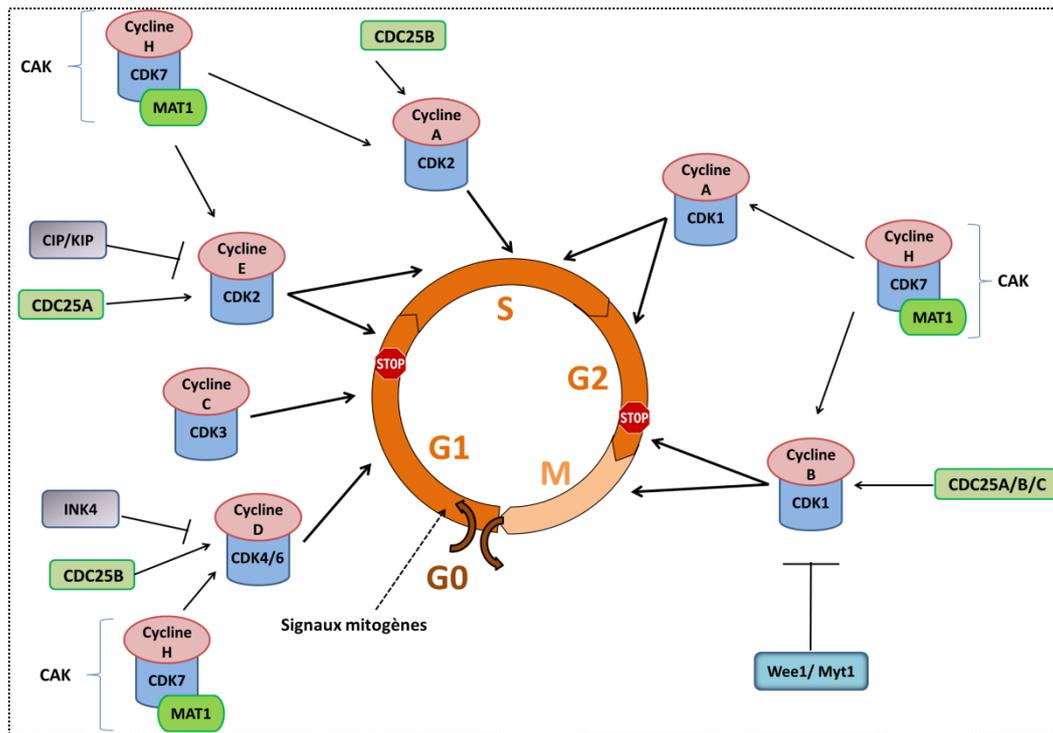


Figure 8 : Processus d'activation et d'inhibition des CDKs impliquées dans le cycle cellulaire

Comme expliqué dans le paragraphe I.1, deux points de contrôle sont mis en place pour surveiller le cycle et détecter des anomalies. Ces points de contrôle permettent de vérifier si l'ADN ne présente pas de dommages et si la réplication se déroule normalement.³⁵ Deux points d'arrêt sont particulièrement importants dans le cycle cellulaire : le point de contrôle G1/S (lorsque l'entrée en phase S est bloquée par les CDK2) et le point de contrôle G2 (lorsque l'entrée en mitose, phase M, est arrêtée par la CDK1).⁷

Ces mécanismes de surveillance font intervenir deux kinases : l'**ATM** (Ataxia Telangiectasia Mutated) et l'**ATR** (ATM- and Rad3-related). Ces deux kinases seront activées suite aux dommages provoqués sur l'ADN (**Figure 9**). La kinase ATR sera activée en réponse aux erreurs de réplication et aux modifications dues aux rayons UV, tandis que la kinase ATM sera activée suite aux radiations ionisantes ainsi qu'aux coupures du double-brin d'ADN.⁶ D'un point de vue schématique (**Figure 9**), les kinases ATM et ATR vont phosphoryler et activer les kinases **Chk2** et **Chk1** (Chk1 et Chk2 font partie de la famille des CAMK, **Figure 2**) qui, à leur tour, vont phosphoryler et inactiver les phosphatases CDC25. Par conséquent, les CDK2 et CDK1 vont rester inactives et ne permettront donc pas le passage de la cellule en phase S ou M, respectivement.

³⁵ Hartwell, L. H.; Weinert, T. A., *Science* **1989**, 246 (4930), 629-34.

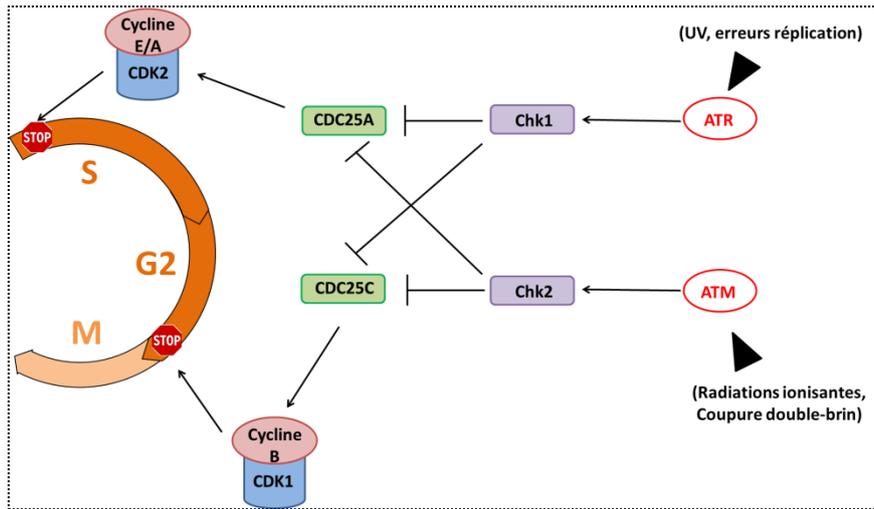


Figure 9 : Contrôle de l'état de l'ADN et blocage en G1 ou en G2 (d'après⁶)

Une autre voie, plus lente, permet également d'inactiver indirectement CDK1 ou CDK2, elle implique la participation de la **protéine p53 (Figure 10)**.⁷ Cette protéine présente généralement une concentration assez basse dans les cellules mais lorsqu'une anomalie de l'ADN est détectée, la concentration en p53 augmente.³⁶ En effet, si l'ADN est endommagé, l'ATM active la Chk2 qui va phosphoryler la protéine p53. Cette dernière va alors stimuler la transcription de différents gènes comme ceux impliqués dans l'apoptose ou la p21, qui est un inhibiteur des CDKs (CKI), et induire l'inhibition de CDK1 et CDK2 (**Figure 10**).

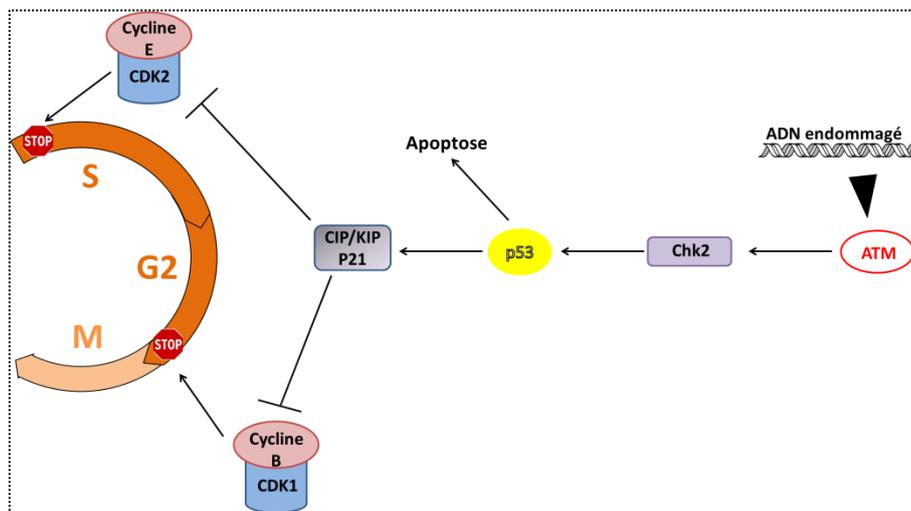


Figure 10 : Fonctions de p53 dans la réparation de l'ADN endommagé (d'après⁶)

³⁶ Levine, A. J., *Cell* **1997**, *88* (3), 323-31.

I.2.2 Rôle biologique des autres CDKs

La **CDK5** est activée par les protéines p35 et p39, qui sont uniquement exprimées dans le cerveau, et joue un rôle essentiel dans le développement neuronal. La CDK5 peut aussi lier les cyclines de type D et E mais le complexe hétérodimérique formé n'a pas d'activité kinasique. Pour être active, cette CDK forme un complexe avec les protéines p35 et p39 et phosphoryle un grand nombre de substrats impliqués dans plusieurs phénomènes de transcription, de fonctions neuronales ainsi que dans la migration et la transmission synaptique.^{33,37} Contrairement à la plupart des CDKs, la CDK5 ne requiert pas une étape de phosphorylation pour être active ; elle n'est donc pas phosphorylée par la protéine CAK.

La **CDK7** est un des membres du complexe trimérique CAK (en association avec la cycline H et la protéine MAT1), qui phosphoryle et active toutes les CDKs du cycle cellulaire. Cette CDK joue donc un rôle indirect dans la régulation du cycle cellulaire, et est également impliquée dans le contrôle de la transcription.^{28b}

Les **CDK8** et **CDK9** régulent également la transcription par phosphorylation de l'ARN polymérase II. La CDK8 s'associe à la cycline de type C, tandis que la CDK9 s'associe aux cyclines de types T et K. Le complexe CDK8/cycline C peut aussi phosphoryler la cycline H, ce qui entraîne une inhibition de l'activité de la CAK.³³

La **CDK10** joue un rôle dans la prolifération cellulaire et sa fonction est limitée à la phase G2/M du cycle cellulaire. Cependant, aucun partenaire cycline n'a pu lui être associé à ce jour.³ CDK10 peut aussi inhiber le facteur de transcription Ets2 qui est un régulateur de l'expression des CDK1.³³

La kinase **CDK11** peut être présente sous trois isoformes et forme un complexe avec les cyclines de type L. La CDK11 jouerait un rôle dans l'épissage³⁸ de l'ARN pré-messager³⁹ mais aussi dans l'apoptose et la mitose.^{3,40}

Enfin, des travaux récents ont montré que les **CDK12** et **CDK13** s'associeraient chacune avec les cyclines de type K.^{16b} Le complexe CDK12/cycline K aurait un rôle dans la régulation de la transcription et de l'épissage. Pour le complexe CDK13/cycline K, la fonction exacte n'est pas encore connue.^{16b}

³⁷ Dhavan, R.; Tsai, L. H., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2 (10), 749-59.

³⁸ Processus au cours duquel l'ARN transcrit subit une étape de coupure qui conduit à l'élimination de certaines régions, appelées introns, dans l'ARN final. Les segments conservés, appelés exons, sont ensuite réassociés.

³⁹ L'ARN pré-messager est synthétisé à partir de l'ADN lors de la transcription.

⁴⁰ Hu, D.; Mayeda, A.; Trembley, J. H.; Lahti, J. M.; Kidd, V. J., *J. Biol. Chem.* **2003**, 278 (10), 8623-9.

Nous pouvons donc constater que les complexes de CDK/cycline peuvent phosphoryler un grand nombre de substrats. Il est donc possible d'envisager que l'absence d'un complexe CDK/cycline peut être compensée par la présence d'un autre complexe. En effet, des études par manipulation du génotype ont permis de le confirmer. Par exemple, la suppression du gène codant pour CDK2 chez la souris a montré que celle-ci reste en vie malgré une infertilité.⁴¹ Une suppression des CDK2, CDK3, CDK4 et CDK6 retarde juste l'entrée en phase S mais n'interdit pas la progression du cycle cellulaire.³ Il apparaîtrait que seule CDK1 serait essentielle à la progression du cycle cellulaire, puisque sans elle, les souris mutées ne sont pas viables.^{33,42}

Cependant, même si les cellules sont capables de mettre en place un système de contrôle parallèle, des anomalies dans le processus de régulation du cycle cellulaire peuvent persister, conduisant à une dérégulation de ce cycle et au développement de cancers. Un des moyens pour lutter contre cela serait d'utiliser de petites molécules capables d'inhiber les protéines dérégulées.

I.3 Influence des CDKs dans le développement de pathologies

Comme nous venons de le voir, le contrôle de la régulation du cycle cellulaire se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre des facteurs activateurs (cyclines, CDC25, CAKs) et des facteurs inhibiteurs (CKI, pRB) de CDKs. Cependant, des mutations de gènes peuvent mener à une altération de cet équilibre. Le déséquilibre ainsi créé peut faire pencher la balance vers une inhibition totale du cycle, dans ce cas la cellule meurt (apoptose), ou vers une sur-activation où la cellule va alors se diviser d'une manière incontrôlée donnant naissance à des tumeurs.⁷

En effet, il a été montré qu'en cas de cancer, on observait des mutations dans les gènes codant pour les CDKs, les cyclines, les CKIs, les protéines activatrices ainsi que les protéines intervenant au niveau des points de contrôle.^{7,43} Ces mutations induisent des anomalies dans la régulation de l'activité des CDKs et sont liées à un grand nombre de pathologies. Bien que les CDKs aient beaucoup été étudiées dans le cadre des cancers, elles joueraient également un rôle important dans les maladies d'Alzheimer, Parkinson et Niemann-Pick, et aussi dans de nombreuses autres pathologies incluant les maladies rénales, cardiovasculaires, virales, parasitaires, l'inflammation, le diabète et les problèmes de reproduction (**Figure 11**).¹⁸

⁴¹ Berthet, C.; Aleem, E.; Coppola, V.; Tessarollo, L.; Kaldis, P., *Curr. Biol.* **2003**, *13* (20), 1775-85.

⁴² Santamaria, D.; Barriere, C.; Cerqueira, A.; Hunt, S.; Tardy, C.; Newton, K.; Caceres, J. F.; Dubus, P.; Malumbres, M.; Barbacid, M., *Nature* **2007**, *448* (7155), 811-15.

⁴³ Sherr, C. J., *Science* **1996**, *274* (5293), 1672-7.

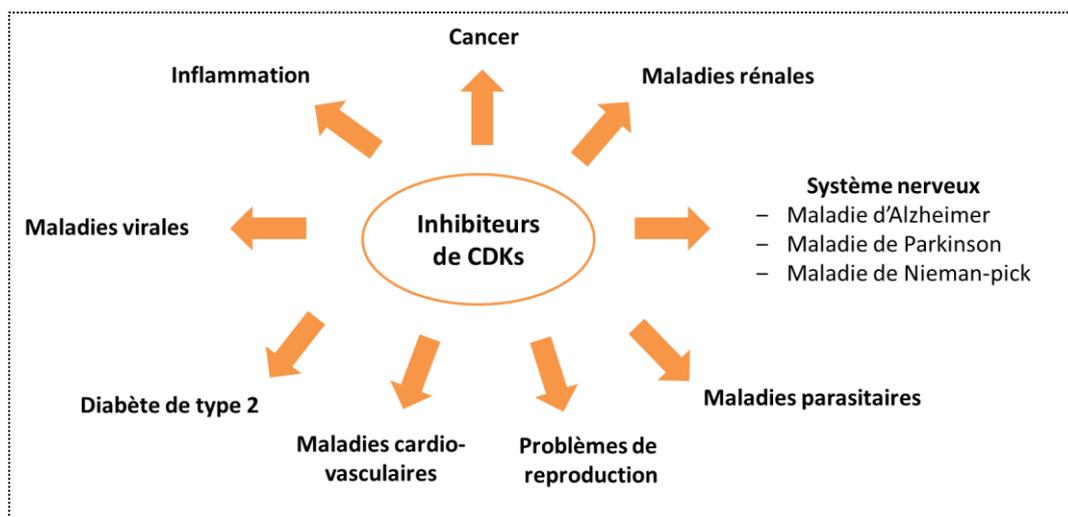


Figure 11 : Potentiel thérapeutique des inhibiteurs de CDK (d'après¹⁸)

Ces défauts observés dans la régulation de la division cellulaire ont suscité la recherche de composés capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales. Les kinases dépendantes des cyclines sont donc des cibles de choix pour la découverte de nouveaux composés à visée thérapeutique.

Notons toutefois que, jusqu'en 2000, l'étude des kinases dans le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses n'était pas considérée comme pertinente. En effet, du fait de la similitude entre leur domaine catalytique par sous-famille, il semblait difficile de concevoir un inhibiteur sélectif parmi les 518 protéines kinases.

Cependant, cette idée a été contredite par la découverte du premier inhibiteur de kinases : l'imatinib, connu également sous le nom de Glivec® (**Figure 12**).^{3,44} Cet inhibiteur, efficace dans le traitement du cancer, a été développé par Novartis et commercialisé en 2001. Il est utilisé contre la leucémie myéloïde chronique, maladie caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique appelée "chromosome de Philadelphie", mais aussi dans le traitement d'autres cancers comme les tumeurs gastro-intestinales.⁴⁵ Lors de sa mise sur le marché, le Glivec® a été considéré comme une révolution thérapeutique puisqu'il est capable d'inhiber sélectivement la tyrosine kinase BCR-ABL (kinase appartenant à la famille TK, **Figure 2**) dont l'expression est due à la présence du chromosome de Philadelphie.⁴⁴

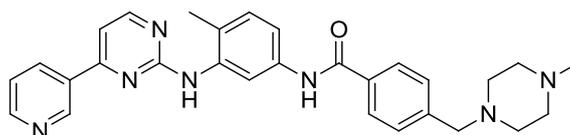


Figure 12 : Le Glivec®

⁴⁴ Moen, M. D.; McKeage, K.; Plosker, G. L.; Siddiqui, M. A., *Drugs* **2007**, 67 (2), 299-320.

⁴⁵ Noble, M. E.; Endicott, J. A.; Johnson, L. N., *Science* **2004**, 303 (5665), 1800-5.

Le mode d'action du Glivec®, par inhibition sélective d'une kinase exprimée dans les cellules tumorales, a donc permis de valider les kinases comme cible thérapeutique pour le traitement des cancers.

Depuis la découverte du Glivec® et du potentiel thérapeutique des inhibiteurs de CDKs (**Figure 11**), l'engouement pour la recherche de molécules capables d'inhiber sélectivement les CDKs s'est logiquement accru.⁴⁶ A l'heure actuelle, de nombreux inhibiteurs de CDKs ayant des profils de sélectivité différents sont en cours d'évaluation préclinique et clinique. Néanmoins, ces recherches intensives n'ont pas encore abouti à la commercialisation de médicaments ayant les CDKs comme cibles thérapeutiques.¹⁸

Dans la section suivante, nous décrirons certains de ces inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines.

1.3.1 Les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines

Différentes stratégies d'inhibition peuvent être envisagées pour moduler l'activité des CDKs. La stratégie la plus rapportée dans la bibliographie est l'inhibition par un composé compétitif de l'ATP. Une autre stratégie, évoquée récemment, consiste à utiliser un inhibiteur non compétitif de l'ATP. Et enfin, une dernière méthode serait l'utilisation d'inhibiteurs allostériques.

(a) Les inhibiteurs non compétitifs de l'ATP

Les composés de cette famille sont une nouvelle génération d'inhibiteurs qui n'entrent pas en compétition avec l'ATP et qui présentent donc un mode d'action différent des autres types d'inhibiteurs. Il s'agit d'une approche assez récente pour les CDKs. Il y a donc très peu de molécules qui ont été identifiées à ce jour, et aucune d'entre elles n'est rentrée en phase clinique.⁴⁷

Deux classes d'inhibiteurs non compétitifs de l'ATP ont été identifiées pour les CDKs :⁴⁷

- La première classe

Cette classe concerne le développement de petites molécules qui ont été essentiellement identifiées d'après leur CI_{50} sur les complexes de CDK/cycline en présence d'une concentration très élevée d'ATP. Ces petites molécules ont la capacité d'inhiber le complexe CDK/cycline sans toucher au site de fixation de l'ATP.

⁴⁶ Sharma, P. S.; Sharma, R.; Tyagi, R., *Curr. Cancer Drug Tar.* **2008**, 8 (1), 53-75.

⁴⁷ Abate, A. A.; Pentimalli, F.; Esposito, L.; Giordano, A., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, 22 (7), 895-906.

Un exemple caractéristique d'une petite molécule est le **3-ATA** (3-amino thioacridinone), découvert par l'équipe de Kelley (**Figure 13**).⁴⁸

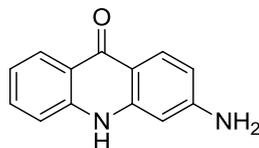


Figure 13 : le 3-ATA (3-amino thioacridinone)

Ils ont montré que le composé 3-ATA était capable d'inhiber le complexe CDK4/cycline D par action avec un autre site que celui de l'ATP. Il s'agit là d'une bonne stratégie thérapeutique chez des patients présentant, par exemple, un déficit de p16 (famille des INK4) dans des tumeurs. En effet, si la protéine p16 est en déficit, la CDK4 ne peut plus être inactivée. Ce qui, va provoquer un dérèglement dans le cycle cellulaire induisant la formation de tumeurs.⁴⁹ Le composé 3-ATA a montré des résultats *in vitro* très intéressants concernant l'inhibition de la CDK4 ($CI_{50} = 3.1 \mu M$). De plus, les auteurs ont montré que cet inhibiteur n'affectait pas la liaison de la CDK4 avec p16, ce qui suggère que ce n'est pas un mime de la protéine p16. De plus, les tests *in vitro* ont montré que ce composé avait une activité inhibitrice supérieure sur les cellules tumorales, comparée aux cellules saines.

Cette étude très intéressante a permis l'identification d'un composé chef de file, le 3-ATA, présentant des propriétés d'inhibition spécifiques du complexe CDK4/cycline D.

- La seconde classe

Cette seconde classe est composée de petits peptides imitant les inhibiteurs endogènes des CDKs, comme par exemple p21, p27, p57.⁴⁷

La conception de petits peptides fait suite aux travaux de Kaelin qui a étudié l'interaction du complexe CDK2/cycline avec les différents régulateurs du cycle cellulaire.⁵⁰ Son étude a permis d'identifier un motif peptidique de reconnaissance des complexes CDK2/cycline, qui est présent et commun chez tous les régulateurs de CDK, dont notamment les inhibiteurs de CDKs endogènes p21, p27 et p57. Ce motif présente une séquence d'acides aminés très conservée et les peptides comportant cette séquence sont capables d'inhiber l'activité du complexe CDK2/cycline. Depuis lors, plusieurs peptides présentant ce motif ont été développés, imitant ainsi les inhibiteurs de CDKs endogènes.^{47,51}

⁴⁸ Kubo, A.; Nakagawa, K.; Varma, R. K.; Conrad, N. K.; Cheng, J. Q.; Lee, W. C.; Testa, J. R.; Johnson, B. E.; Kaye, F. J.; Kelley, M. J., *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5* (12), 4279-86.

⁴⁹ Liggett, W. H., Jr.; Sidransky, D., *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16* (3), 1197-206.

⁵⁰ Adams, P. D.; Sellers, W. R.; Sharma, S. K.; Wu, A. D.; Nalin, C. M.; Kaelin, W. G., Jr., *Mol. Cell. Biol.* **1996**, *16* (12), 6623-33.

⁵¹ (a) Gondeau, C.; Gerbal-Chaloin, S.; Bello, P.; Aldrian-Herrada, G.; Morris, M. C.; Divita, G., *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (14), 13793-800; (b) Andrews, M. J.; McInnes, C.; Kontopidis, G.; Innes, L.; Cowan, A.; Plater, A.; Fischer, P. M., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (19), 2735-41; (c) McInnes, C.; Andrews, M. J.; Zheleva, D. I.; Lane, D. P.; Fischer, P. M., *Curr. Med. Chem.* **2003**, *3* (1), 57-69.

(b) Les inhibiteurs allostériques

Les inhibiteurs de cette famille ont la spécificité de se lier à l'enzyme en dehors de son site ATP. En se liant à cet autre site, appelé site allostérique, ils vont induire un changement de conformation de la protéine modulant ainsi son activité. Ces inhibiteurs ont l'avantage d'être plus sélectifs puisqu'ils exploitent un environnement spécifique à chaque kinase.

L'utilisation de tels inhibiteurs semble une stratégie prometteuse chez les CDKs, puisqu'elle a déjà été couronnée de succès sur des protéines kinases comme par exemple ABL, p38 et MEK1.⁵²

A notre connaissance, aucun inhibiteur de ce type n'a encore été conçu pour le moment. Toutefois, l'équipe de Schönbrunn a découvert récemment la présence d'un site allostérique dans la protéine CDK2.⁵³ En effet, dans le but d'identifier un site allostérique pour perturber l'interaction entre la CDK et la cycline, ils ont sondé avec le fluorophore **ANS** (acide 1-anilinonaphthalène-8-sulfonique, 1,8-ANS) la CDK2 et se sont aperçus, via la spectroscopie de fluorescence, que le fluorophore ANS interagissait avec la CDK2. Grâce à des données de co-cristallisation, ils ont observé que deux molécules d'ANS étaient capables d'interagir avec la CDK2 dans un autre site que celui de l'ATP. Une fois liés à la CDK2, ces deux molécules d'ANS provoquent un changement de conformation de l'hélice PSTAIRE, de telle manière que l'association avec la cycline est rendue impossible (**Figure 14**).

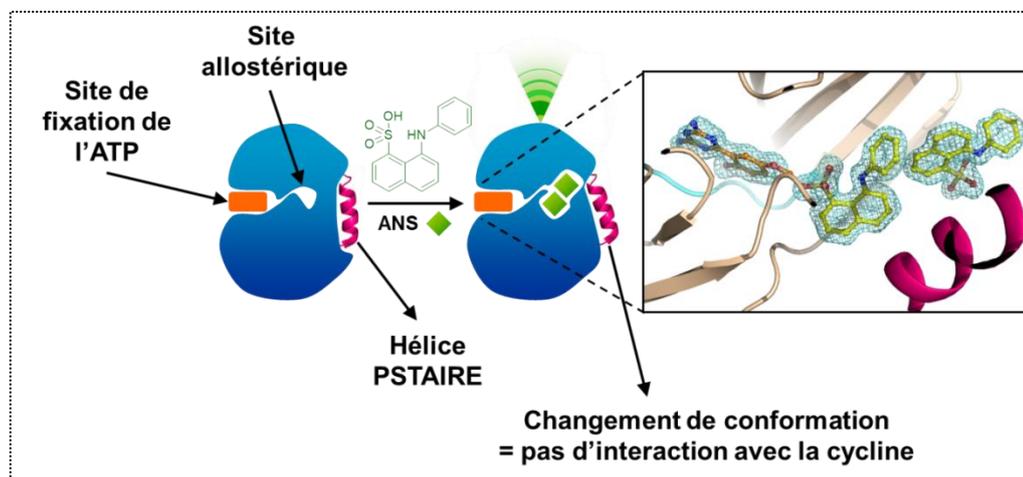


Figure 14 : Illustration du site allostérique de la CDK2. Présence de deux molécules ANS + un déplacement de l'hélice PSTAIRE⁵³

⁵² (a) Pargellis, C.; Tong, L.; Churchill, L.; Cirillo, P. F.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Grob, P. M.; Hickey, E. R.; Moss, N.; Pav, S.; Regan, J., *Nat. Struct. Biol.* **2002**, 9 (4), 268-72; (b) Ohren, J. F.; Chen, H.; Pavlovsky, A.; Whitehead, C.; Zhang, E.; Kuffa, P.; Yan, C.; McConnell, P.; Spessard, C.; Banotai, C.; Mueller, W. T.; Delaney, A.; Omer, C.; Sebolt-Leopold, J.; Dudley, D. T.; Leung, I. K.; Flamme, C.; Warmus, J.; Kaufman, M.; Barrett, S.; Tecle, H.; Hasemann, C. A., *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, 11 (12), 1192-97.

⁵³ Betzi, S.; Alam, R.; Martin, M.; Lubbers, D. J.; Han, H.; Jakkaraj, S. R.; Georg, G. I.; Schonbrunn, E., *ACS Chem. Biol.* **2011**, 6 (5), 492-501.

(c) Les inhibiteurs compétitifs de l'ATP

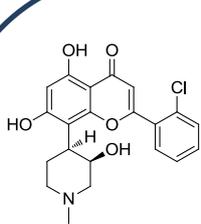
La grande majorité des inhibiteurs connus des kinases dépendantes des cyclines sont des composés compétitifs de l'ATP qui se fixent dans le site catalytique (ATP) de l'enzyme ciblée, remplaçant ainsi l'ATP. C'est actuellement la stratégie la plus efficace pour le développement d'inhibiteurs puissants des CDKs du cycle cellulaire.

Un grand nombre de composés ont été brevetés comme étant des inhibiteurs potentiels des CDKs. Ces composés sont recensés dans plusieurs revues et certains d'entre eux sont actuellement en développement clinique.^{3,18,46,54}

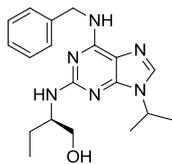
Les structures de ces molécules sont assez diverses et se sont, en général, des dérivés mixtes ou non, de purines, pyrimidines, indoles, pyrazoles, thiazoles, ou encore des dérivés de composés naturels comme la staurosporine ou la famille des flavones.⁴⁶

Nous avons choisi de ne présenter que les molécules qui sont en cours de développement clinique. A notre connaissance, il y en aurait 14 (**Figure 15**). Par ailleurs, pour certains composés les études cliniques ont vraisemblablement été arrêtées suite à des problèmes de solubilité ou de manque de sélectivité. Ils sont représentés dans la **Figure 16**.^{54a}

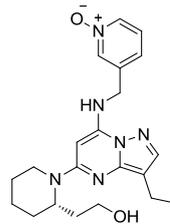
⁵⁴ (a) Galons, H.; Oumata, N.; Gloulou, O.; Meijer, L., *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23* (8), 945-63; (b) Cicenás, J.; Valius, M., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2011**, *137* (10), 1409-18; (c) Fischer, P. M.; Gianella-Borradori, A., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12* (6), 955-70; (d) Canavese, M.; Santo, L.; Rajé, N., *Cancer. Biol. Ther.* **2012**, *13* (7), 451-7; (e) Diaz-Padilla, I.; Siu, L. L.; Duran, I., *Invest. New Drugs* **2009**, *27* (6), 586-94; (f) Lapenna, S.; Giordano, A., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (7), 547-66.



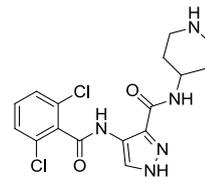
Flavopiridol



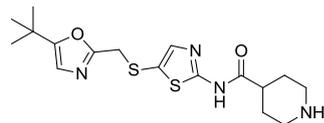
(R)-Roscovitine



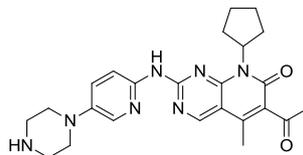
Dinaciclib
(SCH-727965)



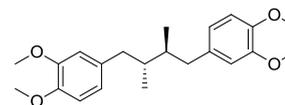
AT7519



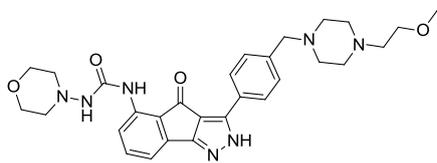
SNS032



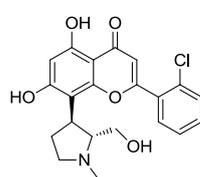
Palbociclib
(PD0332991)



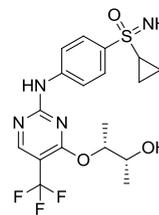
EM-1421



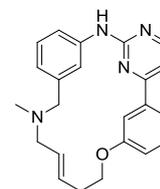
RGB-286638



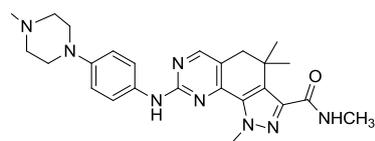
P276-00



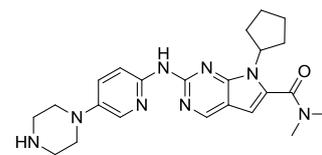
BAY 1000394



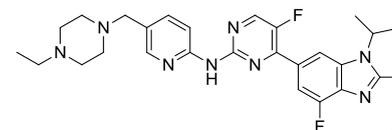
TG02 (SB1317)



PHA-848125

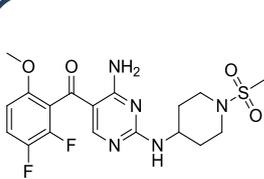


LEE-011

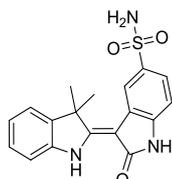


Bemaciclib
(LY2835219)

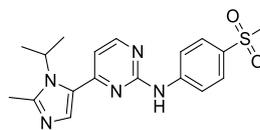
Figure 15 : Composés en cours de développement clinique



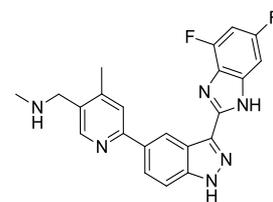
R-547



ZK-304709



AZD-5438



AG-24322

Figure 16 : Composés en arrêt de développement clinique^{54a}

Parmi les inhibiteurs potentiels de CDKs représentés dans la **Figure 15**, on retrouve le flavopiridol⁵⁵ et la roscovitine⁵⁶ qui sont les deux premiers inhibiteurs de CDKs à être entrés en essais cliniques pour leur utilisation en thérapie anticancéreuse. Ces deux composés, dits de première génération, ont été depuis largement étudiés (>1500 publications pour la roscovitine et >1400 pour le flavopiridol).¹⁸ Ce sont leurs études intensives qui ont permis l'élaboration de nouveaux composés dits de deuxième génération. Une brève description de chacun des composés de la **Figure 15** est détaillée ci-dessous et un récapitulatif de ces résultats est également repris dans le **Tableau 1**.

Le **flavopiridol** (appelé aussi alvocidib) est un flavonoïde dérivé de la rohitukine, une plante Indienne. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de l'ATP développé par Sanofi-Aventis et le NCI (National Cancer Institute).³ Le flavopiridol a la capacité d'inhiber plusieurs CDKs ayant un rôle dans le cycle cellulaire à des concentrations submicromolaires, comme : CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 et CDK7 avec des CI_{50} de 30 nM, 100 nM, 20 nM, 60 nM et 10 nM, respectivement. Il inhibe également la CDK9 (avec un CI_{50} de 10 nM), qui joue un rôle dans la régulation de la transcription de l'ARNm via la phosphorylation de l'enzyme polymérase II. Ce composé est donc capable de stopper le cycle cellulaire à deux niveaux : soit au cours de la phase G1, soit au passage de la phase G2 à la phase M.⁵⁷

Le flavopiridol a fait l'objet d'études de phase II pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë ainsi que pour la leucémie lymphoïde chronique.⁵⁸ Il a été montré que le flavopiridol a également une action synergique avec d'autres agents antitumoraux tels que le docétaxel, l'irinotécan ou encore le cisplatine. La combinaison avec un autre agent cytotoxique s'est révélée être une stratégie efficace pour réduire le dosage du flavopiridol et ainsi en limiter les effets secondaires.^{47,54e}

Cependant, Sanofi-Aventis a vraisemblablement suspendu le développement du flavopiridol en 2010.⁵⁹

La **(R)-roscovitine** (appelée aussi seliciclib ou CYC202) est rentrée en essais cliniques en 2001 par la société Cyclacel. Il s'agit d'un inhibiteur puissant des CDK1, CDK2, CDK7 et CDK9 avec des valeurs de CI_{50} de 2.7 μ M, 0.1 μ M, 0.5 μ M et 0.8 μ M, respectivement.³ Par contre, ce composé est peu actif sur les CDK4 et CDK6 (CI_{50} > 100 μ M). Cette molécule inhibe

⁵⁵ (a) De Azevedo, W. F.; Mueller-Dieckmann, H. J.; Schulze-Gahmen, U.; Worland, P. J.; Sausville, E.; Kim, S. H., *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93* (7), 2735-40; (b) Christian, B. A.; Grever, M. R.; Byrd, J. C.; Lin, T. S., *Curr. Opin. Oncol.* **2007**, *19* (6), 573-8.

⁵⁶ (a) De Azevedo, W. F.; Leclerc, S.; Meijer, L.; Havlicek, L.; Strnad, M.; Kim, S. H., *Eur. J. Biochem.* **1997**, *243* (1-2), 518-26; (b) Meijer, L.; Raymond, E., *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (6), 417-25; (c) Whittaker, S. R.; Walton, M. I.; Garrett, M. D.; Workman, P., *Cancer Res.* **2004**, *64* (1), 262-72.

⁵⁷ Kaur, G.; Stetler-Stevenson, M.; Sebers, S.; Worland, P.; Sedlacek, H.; Myers, C.; Czech, J.; Naik, R.; Sausville, E., *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84* (22), 1736-40.

⁵⁸ Maladie cancéreuse touchant des cellules spécifiques du sang appelées lymphocytes B. Les lymphocytes B sont produits par la moelle osseuse.

⁵⁹ Guha, M., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11* (12), 892-4.

la phosphorylation des protéines pRb ainsi que celle de l'ARN polymérase II ce qui a pour effet de bloquer le cycle cellulaire entre les phases G1 et S et entre les phases G2 et M.^{56c}

La roscovitine se situe actuellement en phase II d'essais clinique et est testée sur les cancers du poumon.⁶⁰ Ce composé est administré par voie orale et a montré une bonne biodisponibilité dans les études de phase I.³

Le **dinaciclib** (appelé aussi SCH-727965) a été développé par la société Merck. Il s'agit d'un inhibiteur puissant des CDK2, CDK5, CDK1 et CDK9 avec des valeurs de CI_{50} de 1 nM, 1 nM, 3 nM et 4 nM respectivement. Ce composé s'est avéré beaucoup plus efficace que le flavopiridol (de structure proche) car, même s'ils touchent tous deux les mêmes CDKs, le dinaciclib présente une excellente sélectivité vis-à-vis des autres kinases, ce qui lui confère un meilleur profil de toxicité. Le dinaciclib est rentré, en 2012, en phase III de développement clinique pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.⁶¹

L'**AT7519**, développé par la société Astex, inhibe plusieurs CDKs affectant la régulation du cycle cellulaire et la transcription. Les valeurs de CI_{50} pour ces CDKs sont : CDK1 (190 nM), CDK2 (44 nM), CDK4 (67 nM), CDK5 (18 nM) et CDK9 (<10 nM). Il est en phase I de développement clinique pour les tumeurs solides et est administré par voie intraveineuse.⁶² Depuis 2012, il est rentré en phase II pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.⁶³

Le **SNS032** (appelé autrefois BMS-387032) a été développé par la société Sunesis. Ce composé, comportant un squelette thiazole, inhibe sélectivement les CDK2 (CI_{50} = 38 nM), CDK7 (CI_{50} = 62 nM) et CDK9 (CI_{50} = 4 nM).⁶⁴ Des études précliniques ont montré que le SNS032 était capable d'inhiber l'activité du cycle cellulaire ainsi que la transcription.^{54e} Le SNS032 est en phase I d'essais cliniques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que le myélome multiple.⁶⁵ Il est administré par voie intraveineuse.

Le **PD0332991** (appelé également le palbociclib) a été développé par la société pharmaceutique Pfizer. Il présente une nette sélectivité pour les CDK4 et CDK6 (avec des CI_{50} de 11 nM et 16 nM, respectivement).^{54e} Il inhibe la phosphorylation de la protéine pRb et

⁶⁰ Cyclacel.com. Available online: http://www.cyclacel.com/research_programs_oncology_cyc202.shtml (accessed on 19 July 2014).

⁶¹ A Phase 3 Study Comparing Dinaciclib Versus Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (P07714 AM2). Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580228?term=dinaciclib&rank=14> (accessed on 20 July 2014).

⁶² Mahadevan, D.; Plummer, R.; Squires, M. S.; Rensvold, D.; Kurtin, S.; Pretzinger, C.; Dragovich, T.; Adams, J.; Lock, V.; Smith, D. M.; Von Hoff, D.; Calvert, H., *Ann. Oncol.* **2011**, *22* (9), 2137-43.

⁶³ AT7519. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AT7519> (accessed on 20 July 2014).

⁶⁴ Tong, W. G.; Chen, R.; Plunkett, W.; Siegel, D.; Sinha, R.; Harvey, R. D.; Badros, A. Z.; Popplewell, L.; Coutre, S.; Fox, J. A.; Mahadocon, K.; Chen, T.; Kegley, P.; Hoch, U.; Wierda, W. G., *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28* (18), 3015-22.

⁶⁵ Le myélome multiple est une forme de cancer qui atteint les plasmocytes. Ceux-ci résident essentiellement dans la moelle osseuse.

stoppe ainsi le cycle cellulaire en phase G1. Plusieurs études de phase II sont en cours sur des tumeurs solides. Pfizer a également planifié une étude de phase III pour cet inhibiteur dans le traitement du cancer du sein.⁵⁹

L'**EM-1421** (appelé aussi terameprocol) a été développé par la firme pharmaceutique Erimos et inhibe la CDK1. Vraisemblablement ce composé est encore en phase I/II d'étude clinique pour le traitement de tumeurs solides.^{54a,66} Une étude de phase I est également en cours pour des patients atteints de leucémie.⁶⁷

Le **RGB-286638**, développé par la société Agennix, inhibe également plusieurs CDKs (CDK9, CDK1, CDK2, CDK4 et CDK3 dont les valeurs des CI_{50} sont 1 nM, 2 nM, 3 nM, 4 nM et 5 nM, respectivement). Ce composé est en phase I de développement clinique pour le traitement de myélome multiple et de tumeurs solides.⁶⁸ Cependant, la société a annoncé sa fermeture pour 2013 et sa liquidation doit avoir lieu dans le courant de l'année 2014. Par conséquent, nous n'avons pas de vision claire quant au développement futur de RGB-286638.⁶⁹

Le **P276-00** est un analogue du flavopiridol, où le motif pipéridine a été remplacé par un motif pyrrolidine. Sa conception provient d'une étude de relation structure-activité qui a été faite sur le flavopiridol, c'est pourquoi le P276-00 présente une meilleure sélectivité pour les CDKs (en comparaison avec le flavopiridol). Il a été développé par la société Nicholas Piramal et des études de phase II ont été annoncées pour différents types de tumeurs.⁷⁰ Bien que ces études aient pris fin en 2012/2013, aucune donnée n'a pu être trouvée. Le P276-00 inhibe efficacement la CDK9 (CI_{50} = 20 nM) mais également d'autres CDKs, comme CDK4 (63 nM), CDK1 (79 nM) et CDK2 (224 nM).³

Le **BAY-1000394** est développé par l'industrie Bayer. Il inhibe les CDKs du cycle cellulaire (CDK1, CDK2, CDK3 et CDK4) ainsi que celles qui interviennent dans la régulation de la transcription (CDK7 et CDK9) avec des valeurs de CI_{50} qui se situent entre 5 et 25 nM. Ce composé est actuellement en phase I de développement clinique pour différents types de tumeurs. Le BAY-1000394 a également montré qu'il pouvait être efficace lorsqu'il était combiné avec le cisplatine.⁷¹

⁶⁶ Clinical trials for EM-1421. http://www.erimos.com/clinical_trials.html (accessed July 2014).

⁶⁷ Phase 1 Study of Terameprocol (EM-1421) a Survivin and Cyclin-Dependent Kinase-1 (Cdc2) Inhibitor, in Patients With Leukemia. Available online: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=EM-1421&Search=Search> (accessed on 20 July 2014).

⁶⁸ Cirstea, D.; Hideshima, T.; Santo, L.; Eda, H.; Mishima, Y.; Nemani, N.; Hu, Y.; Mimura, N.; Cottini, F.; Gorgun, G.; Ohguchi, H.; Suzuki, R.; Loferer, H.; Munshi, N. C.; Anderson, K. C.; Raje, N., *Leukemia* **2013**, *27* (12), 2366-75.

⁶⁹ Agennix.com. Available online: <http://www.agennix.com> (accessed on 20 July 2014).

⁷⁰ Joshi, K. S.; Rathos, M. J.; Mahajan, P.; Wagh, V.; Shenoy, S.; Bhatia, D.; Chile, S.; Sivakumar, M.; Maier, A.; Fiebig, H. H.; Sharma, S., *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6* (3), 926-34.

⁷¹ Siemeister, G.; Lucking, U.; Wengner, A. M.; Lienau, P.; Steinke, W.; Schatz, C.; Mumberg, D.; Ziegelbauer, K., *Mol. Cancer Ther.* **2012**, *11* (10), 2265-73.

Le **TG02** (SB1317) inhibe les CDKs mais également d'autres kinases comme JAK2 et FLT3.⁷² Ce composé induit un arrêt du cycle cellulaire ainsi que la mort cellulaire dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales. Initialement appelé SB1317, le TG02 a été découvert par la société S*Bio et a été repris par la société Tragara en 2008. Ce composé inhibe un large spectre de CDKs comme la CDK1 (CI₅₀ = 9 nM), CDK2 (CI₅₀ = 5 nM), CDK3 (CI₅₀ = 8 nM), CDK5 (CI₅₀ = 4 nM) et CDK9 (CI₅₀ = 3 nM).⁷³ TG02 est rentré, en 2012, en phase I de développement clinique chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.⁷⁴

Le **PHA-848125** (appelé également le milciclib) a été développé par la société Nerviano. Ce composé est sélectif sur plusieurs CDKs : CDK2 (45 nM), CDK1 (398 nM), CDK4 (160 nM) et CDK5 (265 nM).^{54a} Il est en phase II de développement clinique pour le traitement de tumeurs au cerveau.⁷⁵ En 2010, un brevet a été publié pour le traitement du mésothéliome.^{76,77}

A ce jour, le composé **LEE-011** est l'un des inhibiteurs les plus sélectifs de CDK4 et CDK6.⁷⁸ Il a été développé par la société Astex et Novartis. En janvier 2014, cet inhibiteur est rentré en phase III d'essais cliniques pour le traitement du cancer du sein.⁷⁹ Suite à ces résultats très encourageants, il devient le premier concurrent du composé PD0332991 (palbociclib) développé par Pfizer. Nous pouvons remarquer que les composés PD0332991 et LEE-011 ont des structures quasi semblables (**Figure 17**). Leur principale différence provient de leur squelette hétérocyclique où l'on retrouve un noyau pyrido-pyrimidine, pour le PD0332991, et un noyau pyrrolo-pyrimidine pour le LEE-011. La partie est de la molécule est également quelque peu modifiée. Il est donc peu surprenant que ces deux composés inhibent les mêmes CDKs, à savoir CDK4 et CDK6.

⁷² William, A. D.; Lee, A. C. H.; Blanchard, S. p.; Poulsen, A.; Teo, E. L.; Nagaraj, H.; Tan, E.; Chen, D.; Williams, M.; Sun, E. T.; Goh, K. C.; Ong, W. C.; Goh, S. K.; Hart, S.; Jayaraman, R.; Pasha, M. K.; Ethirajulu, K.; Wood, J. M.; Dymock, B. W., *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4638-58.

⁷³ Goh, K. C.; Novotny-Diermayr, V.; Hart, S.; Ong, L. C.; Loh, Y. K.; Cheong, A.; Tan, Y. C.; Hu, C.; Jayaraman, R.; William, A. D.; Sun, E. T.; Dymock, B. W.; Ong, K. H.; Ethirajulu, K.; Burrows, F.; Wood, J. M., *Leukemia* **2012**, *26* (2), 236-43.

⁷⁴ Phase 1 Dose-Escalation and Pharmacokinetic Study of TG02 Citrate in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. Available online: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699152?term=TG02&rank=2> (accessed on 24 July 2014).

⁷⁵ Phase II Study Of Oral PHA-848125AC In Patients With Thymic Carcinoma Previously Treated With Chemotherapy. Available online: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01011439> (accessed on 22 July 2014).

⁷⁶ Le mésothéliome est une forme rare de cancer des surfaces mésothéliales, qui affecte le revêtement des poumons, de la cavité abdominale ou l'enveloppe du cœur.

⁷⁷ Nerviano. CDK inhibitor in the treatment of mesothelioma. WO058006, 2010.

⁷⁸ Kurt, S., *Oncology Times* **2014**, *36* (3), 39-40.

⁷⁹ CDK inhibitors speed ahead. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, p 323.

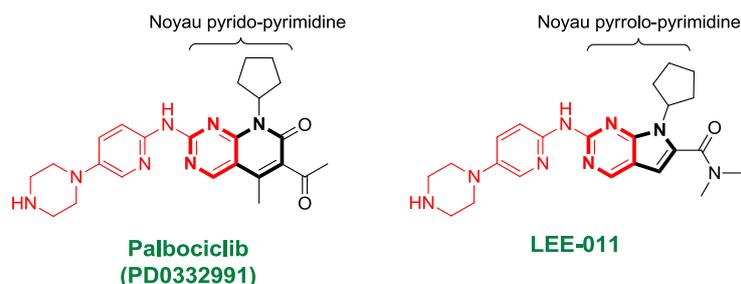


Figure 17 : Comparaison des structures du PD0332991 et LEE-011

Par ailleurs, notons que le PD0332991 et le LEE-011 ont la particularité d’être administrés par voie orale ce qui leur confèrent un certain avantage comparé au dinaciclib (également en phase III) qui lui, est administré par voie intraveineuse.

Enfin, le composé **LY2835219** (appelé aussi abemaciclib) est également un inhibiteur sélectif de CDK4 et CDK6. Il bloque les cellules en phase G1 en inhibant la phosphorylation des protéines pRb. L’abemaciclib a été développé par la société Eli Lilly et est actuellement en cours de phase I de tests cliniques pour le traitement du cancer du poumon.⁸⁰ Ce composé a également montré des bons résultats chez les patientes atteintes du cancer du sein.⁷⁹

Composé	Société	Voie d’administration	CDK ciblée	Stade de développement
Flavopiridol	Sanofi-Aventis	intraveineuse	CDK1, 2, 4, 6, 9	II
Roscovitine	Cyclacel	oral	CDK1, 2, 7, 9	II
Dinaciclib	Merck	intraveineuse	CDK1, 2, 5, 9	III
SNS032	Sunesis	intraveineuse	CDK2, 7, 9	I
AT7519	Astex	intraveineuse	CDK1, 2, 4, 5, 9	I/II
PD0332991	Pfizer	oral	CDK4, 6	III
EM-1421	Erimos	intraveineuse	CDK1	I/II
RGB-286638	Agennix	intraveineuse	CDK1, 2, 3, 4, 9	I
P276-00	Nicholas Piramal	intraveineuse	CDK1, 4, 9	II
BAY-1000394	Bayer	oral	CDK1, 2, 3, 4, 7, 9	I
TG02/SG1317	S*Bio/Tragara	oral	CDK1, 2, 3, 5, 9	I
PHA-848125	Nerviano	oral	CDK1, 2, 4, 5	II
LEE-011	Novartis / Astex	oral	CDK4, 6	III
LY2835219	Eli Lilly	oral	CDK4, 6	I

Tableau 1 : Les inhibiteurs de CDKs en cours d’essais cliniques

⁸⁰ A Phase 1b Study of LY2835219 in Combination With Endocrine Therapies for Patients With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057133?term=LY2835219&rank=5> (accessed on 25 July 2014).

De manière générale, ces molécules présentent une structure planaire et possèdent presque toutes des hétérocycles ou des cycles aromatiques hydrophobes. Elles sont assez peu sélectives puisque la plupart touchent également d'autres CDKs, voire d'autres kinases. Cette faible sélectivité induit des complications dans le dosage lors des études cliniques. En effet, si on les utilise à fortes doses, ces composés deviennent toxiques. A contrario, si on les utilise à faibles doses, ils deviennent très peu efficaces. Un des moyens pour éviter les effets secondaires est de combiner les inhibiteurs avec d'autres agents cytotoxiques. Ce procédé s'est révélé efficace dans le cas de certains inhibiteurs comme le flavopiridol ou le BAY-1000394.

Pour conclure, le haut degré d'homologie entre toutes les CDKs constitue, jusqu'à ce jour, un inconvénient majeur dans la conception d'un inhibiteur hautement sélectif. Les inhibiteurs non compétitifs de l'ATP et les inhibiteurs allostériques sont des stratégies intéressantes puisqu'elles permettent d'accéder à des inhibiteurs fortement sélectifs. Cependant, l'enjeu reste de savoir quelle CDK ou complexe CDK/cycline il faut cibler spécifiquement. Pour répondre à ce point, il serait nécessaire de mieux comprendre quelle CDK conduit à la progression de la tumeur dans les différents types de cancer. Mais jusqu'à présent cela n'a pas encore pu être évalué dans les essais cliniques probablement à cause du fait que les inhibiteurs de CDKs testés ne sont pas assez sélectifs.

Néanmoins, la conception d'inhibiteurs compétitifs de l'ATP reste l'approche la plus étudiée. Les composés comme le dinaciclib, le PD0332991 et le LEE-011, se sont montrés très efficaces puisqu'ils sont en phase III d'études cliniques. A l'heure actuelle, ce sont les trois composés dont les études sont les plus avancées en vue d'une utilisation en tant qu'inhibiteurs de CDKs pour le traitement des cancers. Toutefois, malgré la forte attention portée sur le développement de ce type d'inhibiteur, il n'y a encore aucun médicament sur le marché. C'est pourquoi l'élaboration d'inhibiteurs puissants et sélectifs des CDKs représente toujours un défi majeur.

I.4 Origine du projet

Historiquement notre laboratoire s'intéresse à de nouvelles méthodologies de synthèse d'acridines polyfonctionnalisées, ne possédant que des étapes impliquant des conditions réactionnelles douces. Une de ces méthodes permet d'accéder facilement au motif tétrahydrocyclopenta[c]acridine à partir de quinoléines en seulement trois étapes *via* une étape clé de réaction de Pauson-Khand (**Schéma 2**).⁵ Les conditions douces et la souplesse de cette synthèse ont permis d'envisager de nombreuses possibilités de fonctionnalisation et d'obtenir ainsi la synthèse de diverses molécules possédant des groupements R^1 , R^2 , R^3 et R^4 variés (**Schéma 2**). La méthodologie de synthèse sera amplement expliquée par la suite.

Remarque : au cours de la réaction de Pauson-Khand, nous obtenons quasi exclusivement un diastéréoisomère majoritaire où le groupement R^4 et l'atome d'hydrogène en tête de pont sont en configuration relative *syn*. Tous les composés isolés sont sous la forme d'un seul diastéréoisomère, mais racémique, et seront dessinés selon la stéréochimie *syn* cependant nous n'indiquerons pas la notation (+/-). Seuls les composés explicitement notés (+) ou (-) correspondent à des formes énantiomériquement enrichies du diastéréoisomère majoritaire. Sauf indication contraire, tous les tests d'activités d'inhibition sont réalisés sur les composés racémiques.

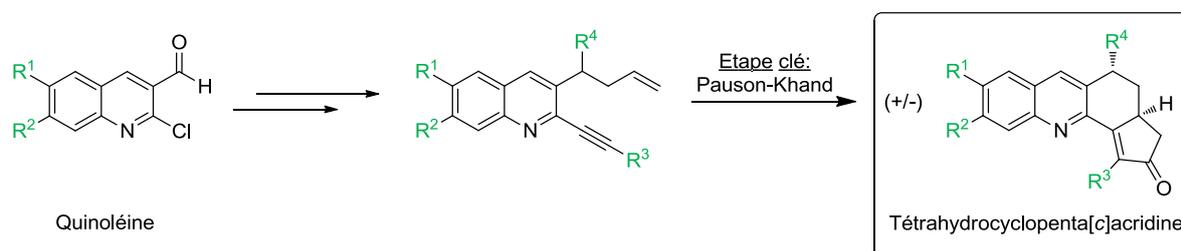


Schéma 2 : Synthèse de dérivés tétrahydrocyclopenta[c]acridines à partir de quinoléines fonctionnalisées

Grâce à une collaboration avec le Dr. Laurent Meijer, dans le cadre d'un consortium européen (ProKinase, 2004-2009), il a été fortuitement découvert que certains des composés tétrahydrocyclopenta[c]acridines se comportaient comme des inhibiteurs compétitifs de l'ATP avec une activité inhibitrice envers les kinases dépendantes des cyclines. Notre équipe a donc décidé de s'investir dans cette voie, en développant une nouvelle famille d'inhibiteurs de CDKs.

I.4.1 Résultats préliminaires

Une première génération de composés a déjà été développée et étudiée lors des travaux de thèse effectués par Johann Bosson, doctorant à l'Université Claude Bernard de Lyon entre 2005 et 2008, ainsi que par les travaux de post-doctorat effectués par Amaury Patin.⁸¹ Au cours de ces recherches, dix-sept molécules basées sur un motif tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines ont notamment été synthétisées. Ces composés sont représentés dans la **Figure 18**.

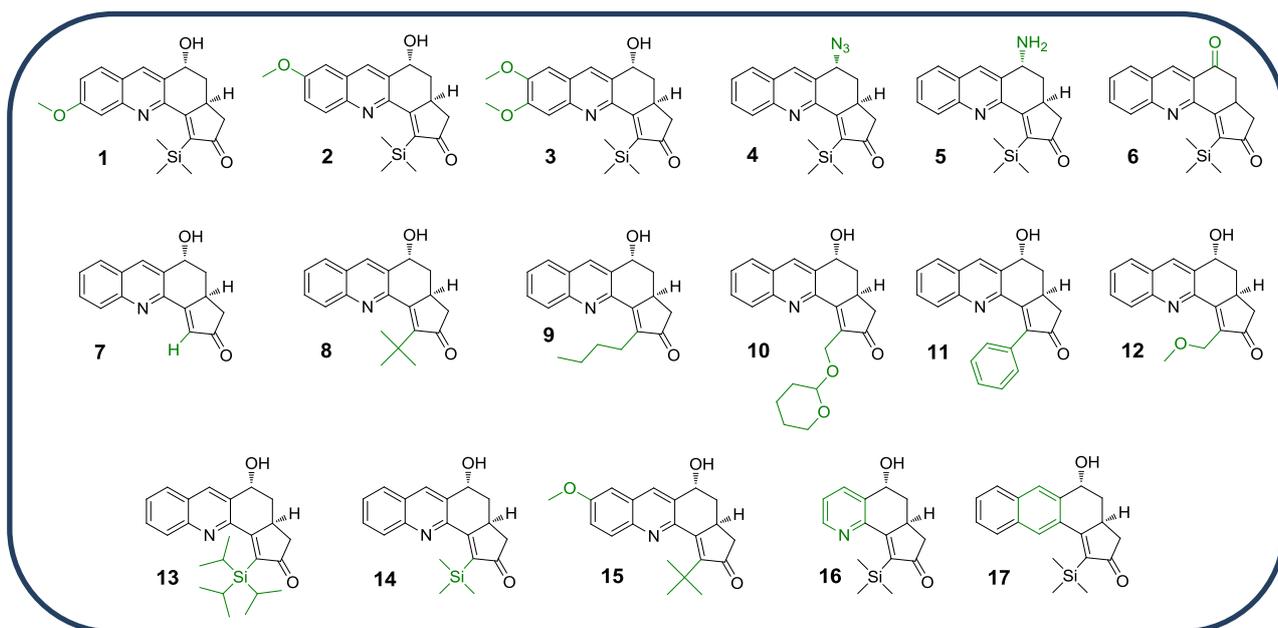


Figure 18 : Composés de première génération

Nous pouvons discuter des propriétés structurales de la petite série de composés obtenus dans le cadre de la thèse de J. Bosson (**Schéma 2** et **Figure 18**) :



- Les composés **1**, **2** et **3** ont été fonctionnalisés par des groupements méthoxy au niveau des positions **R¹** et/ou **R²**.
- La position **R⁴** des molécules **4**, **5** et **6** a été modifiée soit par un azoture (**4**), soit par une fonction amine (**5**) ou encore une fonction cétone (**6**). Notons que plusieurs substituants assez volumineux à cette position avaient déjà été testés auparavant au laboratoire mais aucun d'entre eux n'avait démontré une activité biologique intéressante (**4a-4d**, $Cl_{50} > 10 \mu M$, **Figure 19**).

⁸¹ Bosson, J. Synthèse de Tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines par Réaction de Pauson-Khand. Inhibition des Kinases Dépendantes des Cyclines. Université Claude Bernard Lyon 1, **2008**.

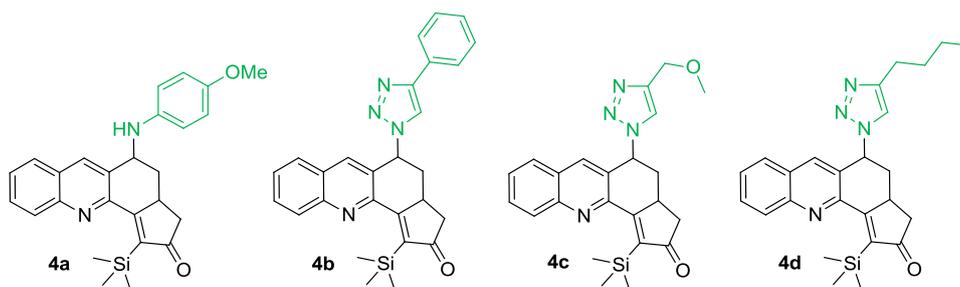


Figure 19 : Groupements volumineux en position R⁴ (Cl₅₀ > 10 μM).

- Pour les molécules de **7** à **12**, c'est la position R³ du noyau tétrahydrocyclopenta[c]acridine qui a été modifiée par divers groupements alkyles ou aryles.
- Pour d'autres composés, la position R³ a également été fonctionnalisée par des substituants plus volumineux comportant un atome de silicium comme le triisopropylsilyle (composé **13**) ou le triméthylsilyle (composé **14**).
- Pour la molécule **15**, ce sont les positions R¹ et R³ qui ont été modifiées simultanément.
- Enfin, les composés **16** et **17** sont plus particuliers puisqu'ils ne comportent pas le motif quinoléine. Ils ont été synthétisés *via* un autre type de substrat de départ : la pyridine pour le composé **16** et le naphthalène pour le composé **17**. Ces deux composés étaient intéressants à synthétiser dans la mesure où ils pouvaient nous permettre de savoir si l'atome d'azote ainsi que le cycle aromatique de l'unité quinoléine étaient vraiment utiles à l'activité d'inhibition.

Toujours dans le cadre de la thèse de J. Bosson, l'évaluation de l'activité d'inhibition des composés **1** à **17** a été effectuée grâce à notre collaboration avec le Dr. Laurent Meijer (Roscoff, France). Cette évaluation a été réalisée sur un choix de sept kinases, classiquement utilisées dans leur laboratoire, et en compétition avec l'ATP. Parmi ces sept kinases, nous retrouvons trois complexes de kinases dépendantes des cyclines (**CDK2/cycline A**, **CDK5/p35** et **CDK9/cycline T**) ainsi que quatre autres protéines kinases (**CK1**, **CLK1**, **DYRK1A** et **GSK3**). Pour information, les protéines CLK1, DYRK1A et GSK3 font partie de la famille des CMGC tout comme les CDKs et ont été choisies afin de tester également le pouvoir sélectif de nos composés sur les CDKs en particuliers.

Les résultats de ces tests sont repris dans le **Tableau 2**.

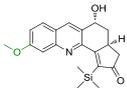
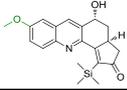
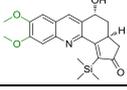
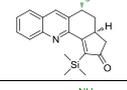
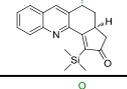
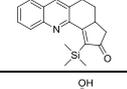
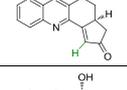
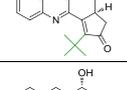
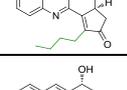
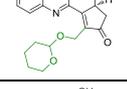
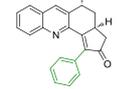
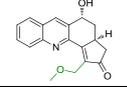
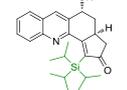
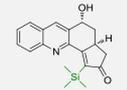
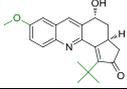
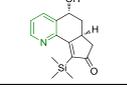
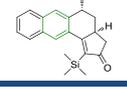
Structure	Composé	Valeurs des CI_{50} exprimées en μM						
		CDK2/ cycline A	CDK5/ p35	CDK9/ cycline T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
	1	0.98	6.1	> 10	> 10	0.4	> 10	> 10
	2	1.1	4.5	5.2	> 10	1.9	> 10	> 10
	3	0.92	4.8	4	> 10	1.2	> 10	> 10
	4	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	6	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	7	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	8	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	9	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	11	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	12	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	13	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	14	0.51	5.1	> 10	> 10	2.9	> 10	> 10
	15	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	16	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	17	2.2	7.8	> 10	> 10	7.1	> 10	> 10

Tableau 2 : Tests d'inhibition des composés de première génération

Remarque : Les valeurs des CI_{50} des composés présentant une activité envers les CDKs ou les kinases ciblées, sont en rouges. Les composés ayant des valeurs de CI_{50} au-delà de 10 μ M ne sont pas considérés comme actifs sur la kinase ciblée.

D'après ces premiers résultats, un premier tri nous permet d'apporter une attention particulière envers les composés **1**, **2**, **3**, **14** et **17**. Mais afin d'obtenir un aperçu plus large de la **sélectivité** de ces composés envers les CDKs, un deuxième test enzymatique a été effectué mais cette fois **sur un panel de 70 protéines kinases**.⁸¹ Ce test a été mené par l'équipe du Professeur Cohen située à Dundee (Ecosse) où il a évalué la sélectivité des molécules (**1** à **17**) sur les kinases dépendantes des cyclines vis-à-vis d'autres protéines kinases. Ces molécules ont été testées en compétition avec l'ATP.

Les résultats de ce test ne seront pas décrits dans le cadre de cette thèse mais ils ont clairement montré que seuls 3 des 17 composés inhibent de manière significative et sélective les CDKs et plus particulièrement le **complexe CDK2/cycline A**.⁸¹ En effet, les composés **2**, **3** et **14** testés à une concentration de 10 μ M (**Figure 20**), inhibent le complexe CDK2/cycline A avec des pourcentages d'inhibition de 99 % (**14**), 94 % (**2**) et 93 % (**3**). Cependant, bien que les composés **2** et **3** inhibent le complexe CDK2/cycline A, ils présentent une sélectivité nettement moins bonne que le composé **14**.⁸¹

Les composés **1** et **17**, qui présentaient à première vue une activité potentielle envers les CDKs (**Tableau 2**), n'ont pas été identifiés comme des inhibiteurs **sélectifs** des CDKs lors de ce test, puisqu'ils inhibent également d'autres protéines kinases.

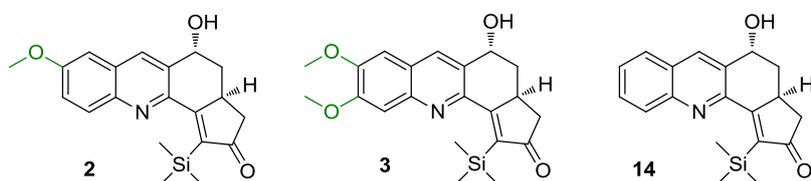


Figure 20 : Composés les plus sélectifs des CDKs, et plus particulièrement de CDK2

Ces premiers résultats obtenus par J. Bosson ont permis d'identifier trois composés (**2**, **3** et **14**) ayant une certaine sélectivité envers les CDKs et plus particulièrement la CDK2. Ces trois composés présentent une activité d'inhibition sur CDK2 avec des valeurs de CI_{50} de l'ordre de 1.1 μ M (**2**), 0.92 μ M (**3**) et 0.51 μ M (**14**) (**Tableau 2**). Parmi ces trois composés, nous avons choisi de sélectionner le composé **14** comme composé chef de file pour la suite du développement d'une nouvelle génération de molécules, car comparé aux composé **2** et **3**, il a l'avantage de ne pas inhiber le complexe CDK9/cycline T (**Tableau 2**).

De plus, une co-cristallisation du composé **14** dans la poche ATP du complexe CDK2/cycline A a également pu être obtenue *via* une collaboration avec le Professeur Jane Endicott (Oxford). Toutes ces données sont prometteuses et ont d'ailleurs contribué à la publication d'un brevet en 2009, avec notamment comme co-inventeur le Dr. Laurent Meijer.

I.4.2 Objectifs

En s'appuyant sur les résultats décrits ci-dessus, mon projet de thèse a pour but de préparer de nouveaux analogues du composé **14**, le chef de file, afin d'en améliorer les propriétés biologiques et d'obtenir un plus grand panel de molécules, compétitives de l'ATP, pour l'inhibition de CDK2.

Pour mener à bien ces travaux et essayer d'obtenir une valeur de CI_{50} de l'ordre du nanomolaire, une première étude des relations structure-activité sera réalisée sur la base des premiers résultats obtenus par J. Bosson, en mettant à profit les données fournies par la co-cristallisation avec CDK2. Des études de modélisation moléculaire (docking) seront également réalisées dans le cadre d'une nouvelle collaboration avec le Dr. Nicolas Saettel (Institut Curie, Orsay). Nous pourrons ainsi obtenir la représentation en 3D du composé **14** dans la CDK2 et mieux visualiser le positionnement et le mode d'interaction de ce ligand dans la protéine.

Grâce à toutes ces données mais aussi aux résultats des activités biologiques des molécules synthétisées, nous pourrons rationaliser de manière plus précise la conception d'une nouvelle génération de molécules et ainsi espérer l'identification d'un nouveau composé présentant des activités d'inhibition meilleures envers CDK2.

Chapitre II: Pharmacomodulation : synthèse d'une nouvelle génération de composés

Avant d'entrer dans le vif du sujet, penchons-nous sur le test de sélectivité réalisé par la société DiscoverRx sur notre composé chef de file, le composé **14**.

Ce test a été effectué sur un panel de **442 kinases** (sachant qu'il en existe 518 référencées) et nous permet de connaître l'affinité qu'a notre composé avec une kinase en particulier.

Procédure du test :

Sur un support solide (préalablement préparé) contenant des ligands immobilisés (ATP dans notre cas), on injecte une solution de kinase (par exemple la CDK2), taguée avec de l'ADN. Grâce à l'affinité qui existe entre l'ATP et la kinase, celle-ci va se lier au ligand immobilisé (**Figure 21**, image A). Le composé étudié, ici le composé **14**, est ensuite introduit et on observe sa capacité à se lier à la kinase (compétition avec l'ATP, **Figure 21**, image B).

Ainsi, selon l'affinité de la kinase avec le composé étudié, la liaison de la kinase avec le ligand immobilisé peut être modifiée (**Figure 21**, image B et C).

L'affinité avec la kinase du composé testé est identifiée en mesurant la quantité de kinases récupérée sur le support solide via une méthode PCR quantitative qui permet d'amplifier l'étiquette d'ADN (attachée à la kinase).

On obtient au final une constante de dissociation, K_d , qui permet de quantifier l'affinité entre le composé étudié et la kinase. Ce test a ainsi été répété avec 442 kinases différentes.

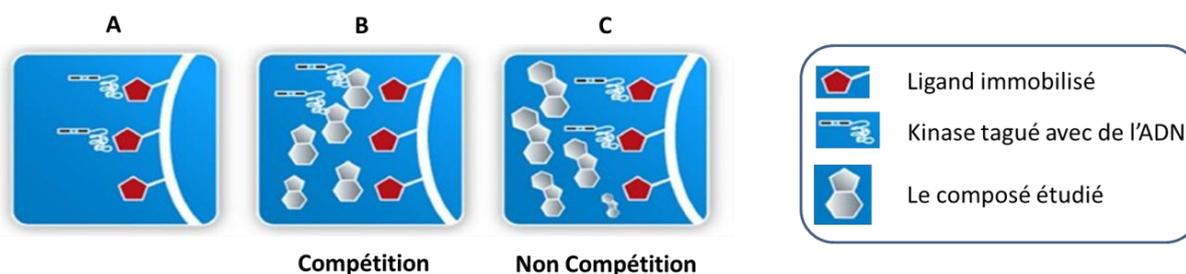


Figure 21 : Evaluation de l'affinité d'une kinase avec un composé en particulier

Les résultats obtenus sont représentés dans la **Figure 22**, nous remarquons ainsi que les protéines présentant une forte affinité avec notre composé chef de file **14** sont essentiellement la CDK2 et la CDK4/cycline D3 et dans une moindre mesure CDK4-cycline D1, CLK2, ERK8, PLK4 et TTK.

Ce test révèle que le composé **14** présente une réelle sélectivité envers les CDKs comparé aux autres kinases. Et bien qu'il existe une forte homologie entre toutes les CDKs, le composé **14** est sélectif vis-à-vis de la CDK2 et de la CDK4 par rapport aux CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9 et CDK11. Cette donnée constitue un atout pour notre projet.

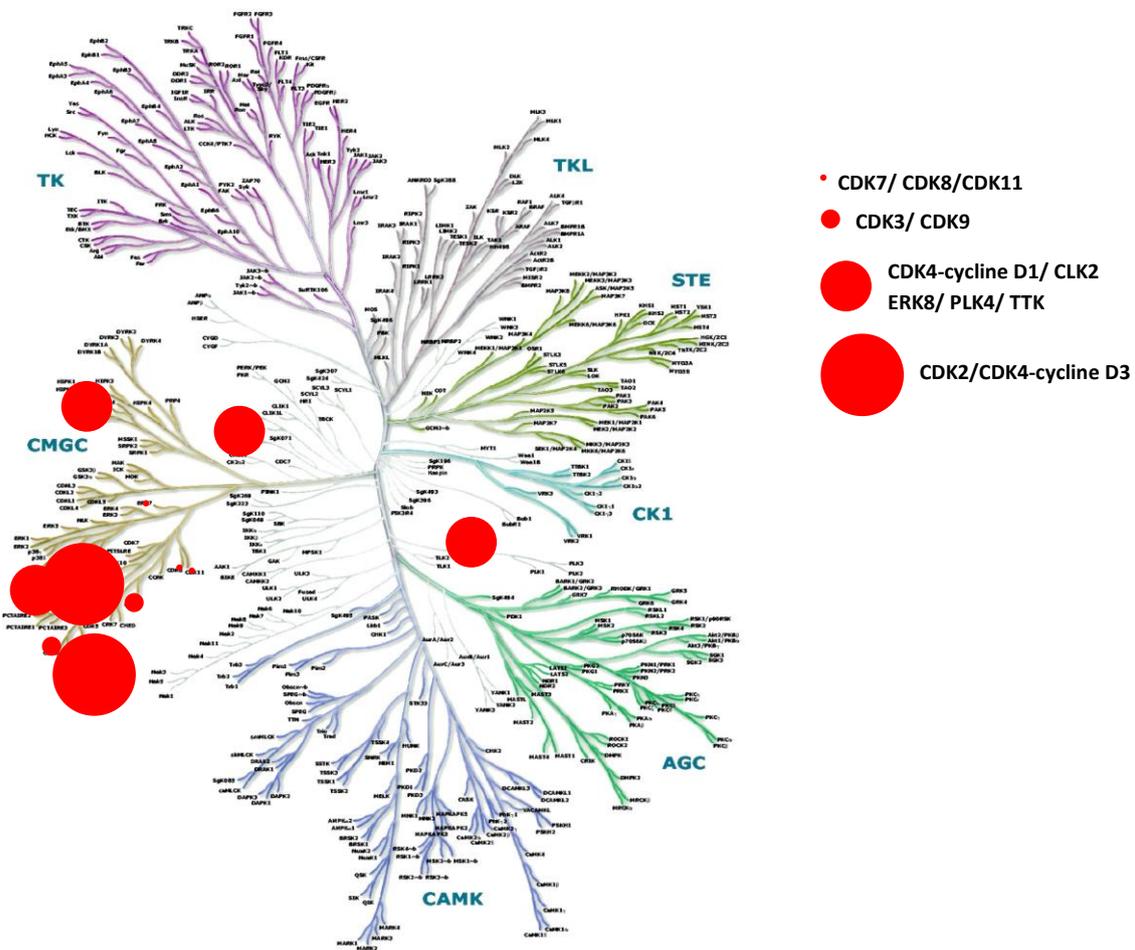


Figure 22 : Profil de sélectivité du composé **14** (10µM) par rapport à un panel de 442 kinases. Chacune de ces kinases est représentée par un cercle dont la taille est proportionnelle à l'affinité du composé **14**.

II.1 Etude des relations structure-activité

D'après la co-cristallisation du composé **14** dans le site ATP du complexe CDK2/cycline A, nous constatons que ce composé interagit avec certains résidus du site ATP via trois liaisons hydrogène (elles sont représentées en pointillé sur la **Figure 23**) :

- une première liaison a lieu entre l'oxygène de la fonction hydroxyle du composé **14** et l'atome d'hydrogène de la fonction amine de la leucine 83 (Leu83)
- une deuxième liaison se crée entre la fonction cétone du composé **14** et l'un des atomes d'hydrogènes de la fonction amine de la chaîne latérale de la lysine 33 (Lys33)
- une troisième liaison se produit entre la fonction cétone du composé **14** et l'atome d'azote de l'acide aspartique 145 (Asp145) *via* l'intermédiaire d'une molécule d'eau.

Remarque : *c'est véritablement le composé 14 qui est co-cristallisé avec le complexe CDK2/cycline A. Cependant, étant donné que l'atome de silicium n'est pas intégré dans les données des logiciels pour traiter les co-cristallisations, il a été remplacé par un atome de carbone.*

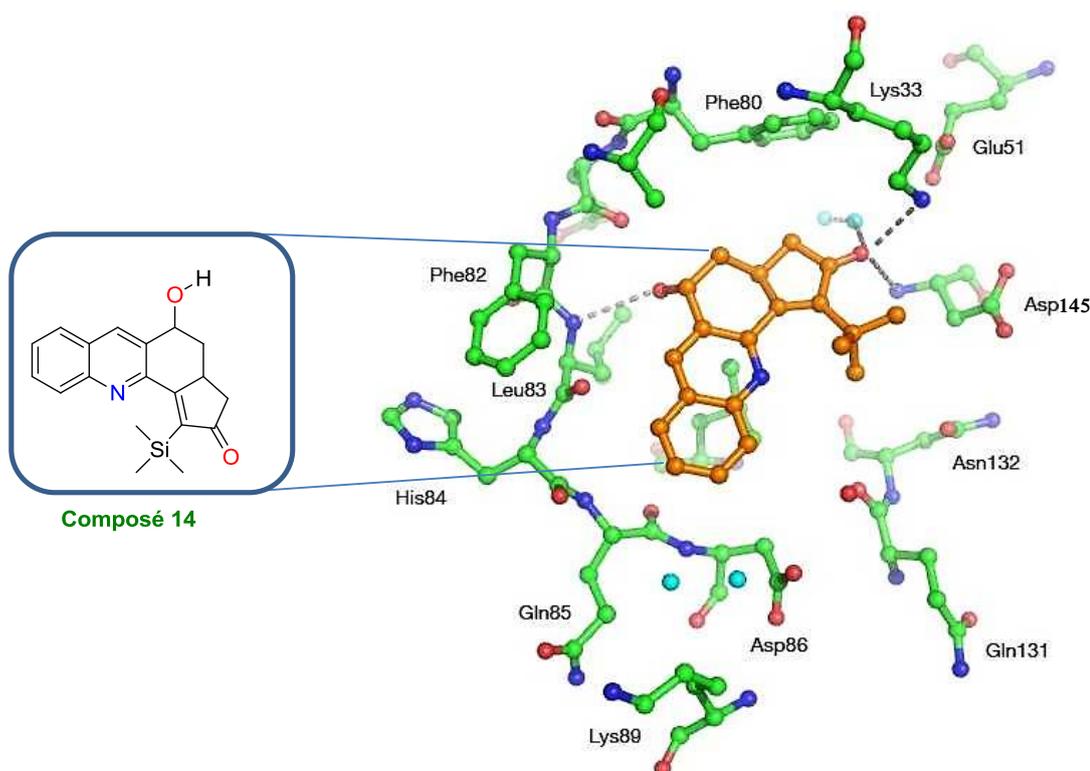


Figure 23 : Co-cristallisation du composé **14** dans le site ATP du complexe CDK2/cycline A. Les résidus de la poche catalytique de la CDK2 sont en vert, le composé **14** est en orange et les molécules d'eau sont en turquoise.

Il est intéressant de noter que deux liaisons hydrogène, qui sont formées entre le composé **14** et les résidus Leu83 et Lys33 du site de fixation de l'ATP de la CDK2, sont également créées avec d'autres inhibiteurs actuellement en phase clinique, comme par exemple la (*R*)-roscovitine ou le dinaciclib. En effet, sur la **Figure 24**, nous remarquons que la (*R*)-roscovitine forme deux liaisons avec la leucine 83, et que le dinaciclib forme une liaison avec la leucine 83 et la lysine 33.^{56a,82} Ces deux représentations sont issues de la PDB.

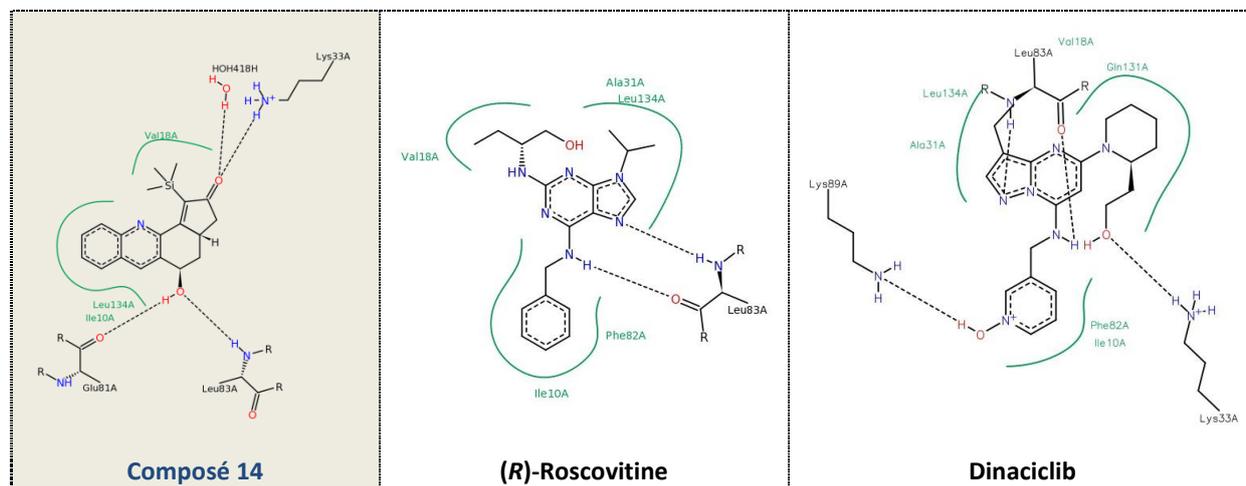


Figure 24 : Liaisons formées entre les résidus de la poche ATP de la CDK2 et le composé **14**, la (*R*)-roscovitine, ainsi que le dinaciclib. Les images pour la roscovitine et le dinaciclib ont été obtenues via la PDB (ref : 3DDQ pour la (*R*)-roscovitine et 4KD1, pour le dinaciclib)

Sur base de la co-cristallisation et des résultats des tests d'activités biologiques menés par l'équipe de L. Meijer sur la première génération de molécules (**Tableau 2**), il est possible de déterminer quelques éléments clés essentiels à l'activité biologique de nos composés sur CDK2 (**Figure 25**).

⁸² Martin, M. P.; Olesen, S. H.; Georg, G. I.; Schonbrunn, E., *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8* (11), 2360-5.

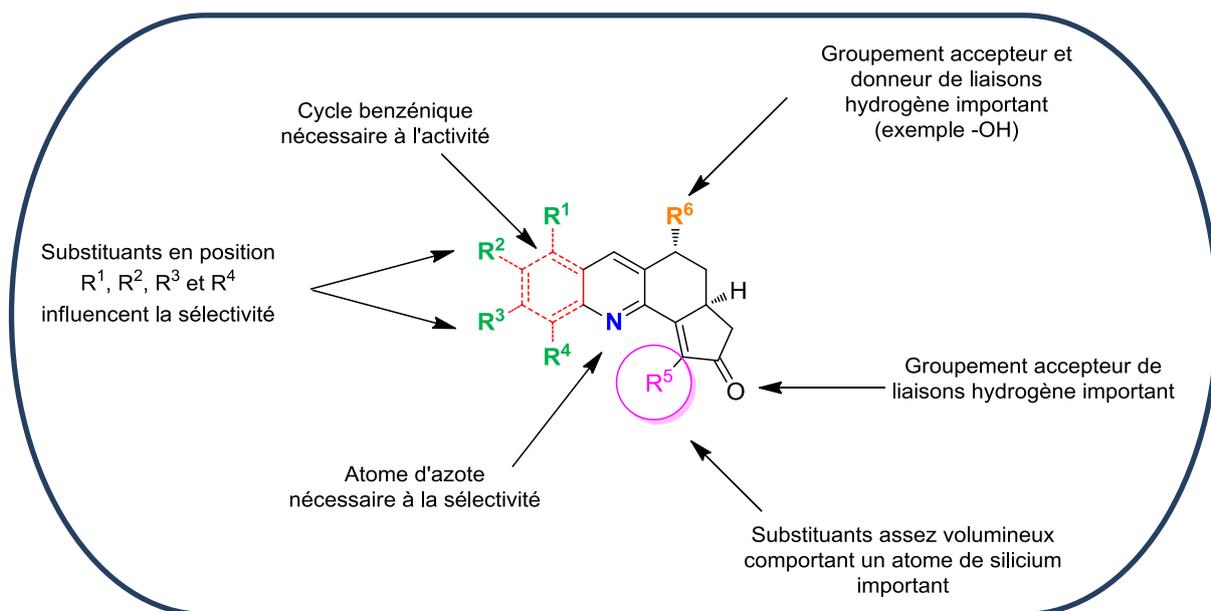


Figure 25 : Relation structure-activité du composé chef de file 14

Nous pouvons dès lors conclure de cette première étude que :

- L'**atome d'azote** du squelette de la quinoléine semble nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité envers la CDK2.
- La présence du **cycle benzénique** dans le squelette tétrahydrocyclopenta[*c*]acridine est primordiale puisque sans ce noyau aucune activité d'inhibition n'est démontrée (composé **16**, **Tableau 2**).
- Les substituants en position **R¹**, **R²**, **R³** et **R⁴** influenceraient l'activité et la sélectivité des CDKs. Jusqu'à présent seules les positions **R²** et **R³** ont été explorées avec des groupements méthoxy mais les structures synthétisées n'ont pas montré d'amélioration en termes de sélectivité (composés **1**, **2**, **3**, **Tableau 2**).
- En position **R⁵** : seules les molécules de première génération qui présentent un groupement TMS sont actives sur les CDKs. Un substituant assez volumineux comportant un atome de silicium semble donc être requis. Cependant, ce groupement doit être choisi avec soin puisqu'un groupement trop encombrant, tel que le *triisopropylsilyl* (composé **13**, **Tableau 2**), supprime toute activité biologique.
- En position **R⁶**, un groupement **accepteur et donneur** de liaisons hydrogène, notamment un groupement hydroxyle, est essentiel pour observer une activité. Ce groupement permet de stabiliser le composé dans le site ATP de la CDK2 via deux liaisons hydrogène (**Figure 24**), alors qu'une seule liaison est visible dans la co-cristallisation, (**Figure 23**). Un groupement seulement accepteur tel que la cétone (composé **6**, **Tableau 2**) ou donneur tel que l'amine, sous forme d'ammonium, (composé **5**, **Tableau 2**) n'ont montré aucune activité.

II.2 Etudes de l'interaction du composé 14/CDK2 par modélisation moléculaire (Docking)

Pour nous aider à mieux rationaliser nos idées quant à la conception de nouvelles molécules, des études de modélisations moléculaires (docking) ont été réalisées. Elles nous permettent effectivement de mieux visualiser le positionnement du ligand dans la protéine et d'observer quelles sont les liaisons hydrogènes potentielles que nous pourrions créer avec les différents acides aminés présents dans la poche ATP. Les docking ont été effectués en collaboration avec le Dr. Nicolas Saettel (Institut Curie, Orsay) avec les logiciels Glide et FlexX.⁸³⁻⁸⁴

Nous pouvons ainsi visualiser sur la **Figure 26** l'ensemble de la structure de la CDK2 avec l'insertion du composé **14** dans le site actif. Un zoom du composé **14** dans le site actif de la CDK2 est également représenté sur la partie droite de la **Figure 26**. Nous pouvons ainsi observer que ce composé chef de file est vraiment bien ancré dans la poche ATP. Un substituant trop volumineux en position R⁶ ne pourrait, par exemple, pas être des plus judicieux.

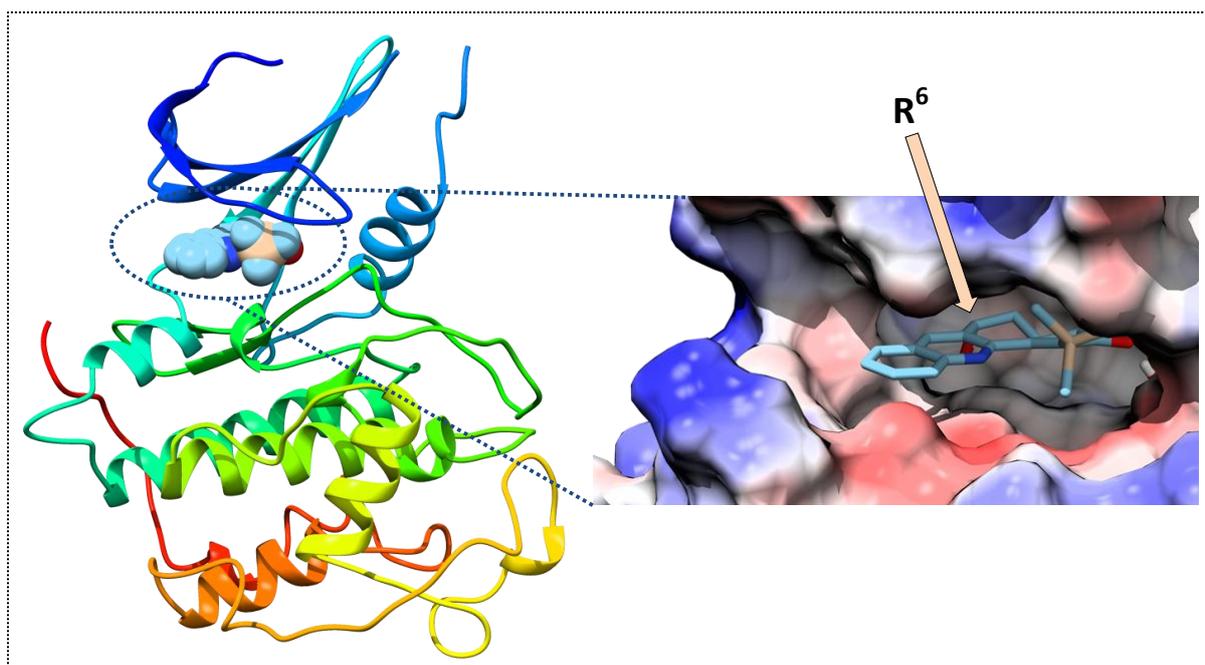


Figure 26 : Représentation en 3D de la CDK2 et du composé 14. A gauche : vue d'ensemble la structure de la CDK2 avec le composé 14. A droite : zoom sur le site actif de la CDK2 avec le composé 14. La surface de la CDK2 est coloriée selon le potentiel de Coulomb (en rouge = partie négative/ en bleu = partie positive / en blanc = partie neutre)

⁸³ Pour FlexX : Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G., *Journal of Molecular Biology* **1996**, 261 (3), 470-89.

⁸⁴ Pour Glide: (a) Halgren, T. A.; Murphy, R. B.; Friesner, R. A.; Beard, H. S.; Frye, L. L.; Pollard, W. T.; Banks, J. L., *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (7), 1750-59; (b) Friesner, R. A.; Banks, J. L.; Murphy, R. B.; Halgren, T. A.; Klicic, J. J.; Mainz, D. T.; Repasky, M. P.; Knoll, E. H.; Shelley, M.; Perry, J. K.; Shaw, D. E.; Francis, P.; Shenkin, P. S., *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (7), 1739-49.

La représentation en 2D du composé **14** dans le site actif de la CDK2 est reproduite sur la **Figure 27**. Nous pouvons ainsi mieux observer les différentes liaisons hydrogène qui sont créées et constater qu'une quatrième liaison hydrogène est produite entre l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle du composé **14** et l'oxygène du groupement carbonyle du résidu Glu81 (glutamate 81). Cette dernière liaison hydrogène n'était pas clairement identifiée sur la co-cristallisation, cependant la modélisation moléculaire nous permet de proposer son existence.

Le groupement hydroxyle positionné en position R⁶ joue donc un rôle important dans la stabilisation du composé dans le site actif. Les deux liaisons hydrogènes créées à partir de ce groupement permettent également d'expliquer la forte affinité du composé **14** pour la CDK2.

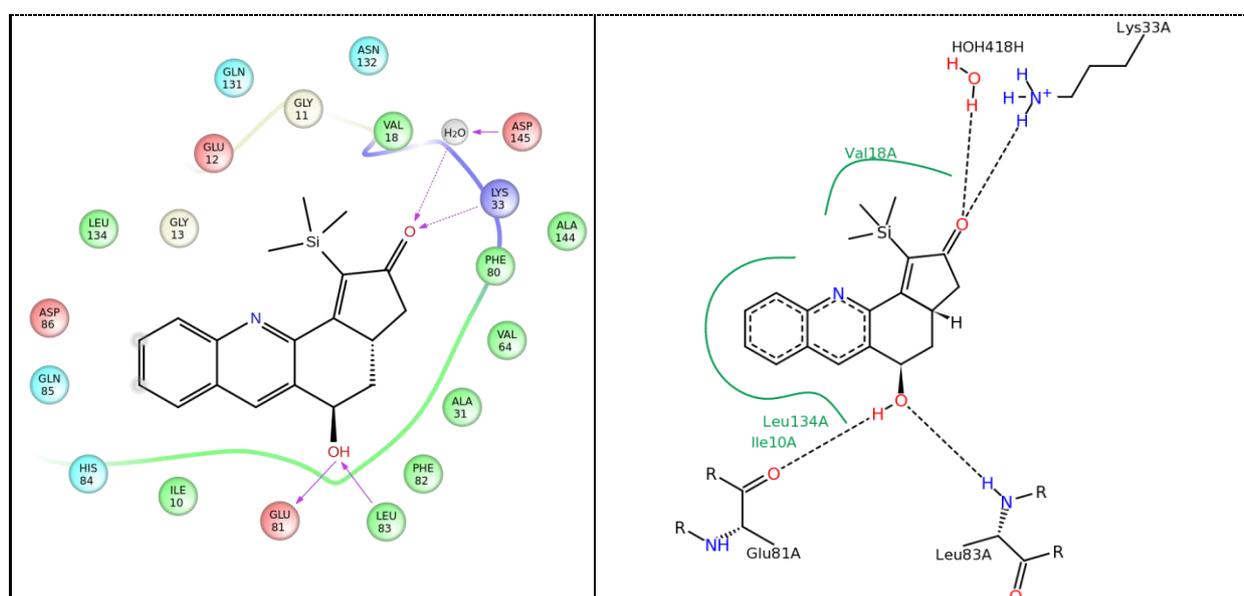


Figure 27 : Représentations en 2D de la molécule **14** dans le site actif de la CDK2 (ces représentations ont été générées par les logiciels Glide et PoseView). Le sens des flèches indique soit un accepteur ou un donneur de liaison hydrogène. Les atomes qui sont exposés au solvant sont légèrement grisés.

II.3 Justifications de la synthèse des nouvelles structures

Grâce à la richesse de toutes ces données (§II.1 et §II.2) nous pouvons à présent envisager le développement d'une deuxième génération de molécules de manière plus sensée et réfléchie.

Voici notre raisonnement quant aux choix des substituants qui semblent judicieux pour améliorer l'affinité du composé **14** avec la poche ATP de la CDK2 :

a) Au niveau des positions R^1 , R^2 , R^3 et R^4



Seules les positions R^2 et R^3 ont été explorées avec des groupements méthoxy. Cependant, bien que ces composés (**1**, **2** et **3** **Figure 18**) aient montré une certaine activité envers CDK2 (Cl_{50} = 0.98 μ M, 1.1 μ M et 0.92 μ M, respectivement), ils n'étaient pas aussi sélectifs que le composé chef de file **14**. Une déprotection de ces groupements méthoxy permettrait d'obtenir des groupements hydroxyles libérant ainsi des atomes d'hydrogènes qui pourraient potentiellement créer de nouvelles liaisons hydrogène avec les résidus His84 (Histidine 84) ou Asp86 (aspartate 86).

Cependant, après un docking réalisé sur les composés **18** et **19** (**Figure 28** et **Figure 29**), nous remarquons que :

- le composé **18** pourrait créer une nouvelle liaison hydrogène avec l'histidine 84 (His84). Nous remarquons dès lors l'intérêt d'obtenir ce groupement hydroxyle car il joue le rôle de donneur d'hydrogène ce que ne pouvait pas faire le groupement méthoxy.
- le composé **19** ne pourrait malheureusement pas créer une nouvelle liaison hydrogène avec l'aspartate 86 (Asp86) car ce résidu est placé trop loin. En général, une liaison hydrogène est créée lorsque la distance entre les hétéroatomes est inférieure à 3 Å. Dans ce cas-ci, la distance est de 3 Å mais le groupement hydroxyle, qui est exposé au solvant (H_2O), semble interagir préférentiellement avec les molécules d'eau (non indiquées) situées à une distance de 2,2 à 2,6 Å. Ces interactions devraient cependant permettre d'améliorer l'affinité du composé avec la CDK2. En effet, d'après notre docking, ce groupement a la possibilité de former une liaison hydrogène avec trois molécules d'eau différentes.

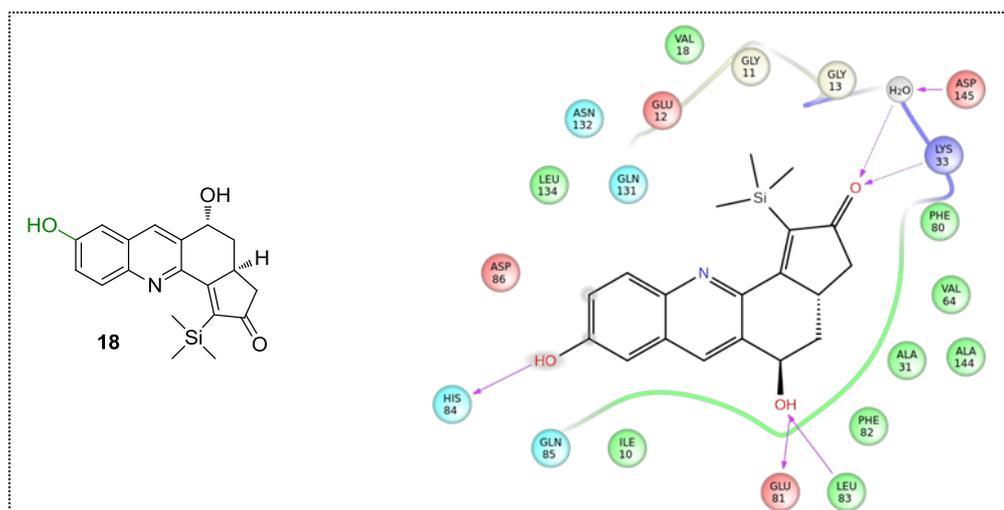


Figure 28 : Représentation en 2D du résultat obtenu pour le docking du composé 18. Le sens des flèches indique soit un accepteur ou un donneur de liaison hydrogène. La fonction hydroxyle et certains atomes qui sont légèrement grisés indiquent que ceux-ci sont exposés au solvant.

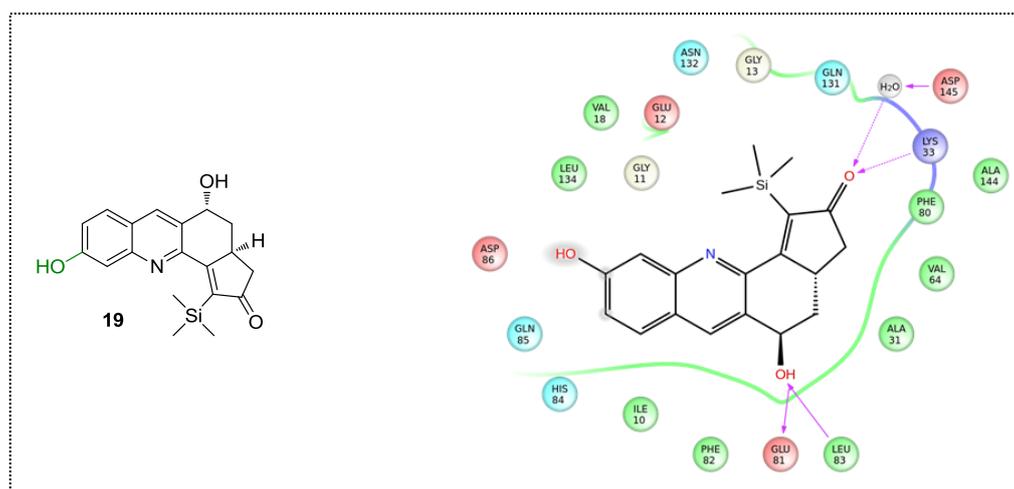


Figure 29 : Représentation en 2D du résultat obtenu pour le docking du composé 19. Le sens des flèches indique soit un accepteur ou un donneur de liaison hydrogène. La fonction hydroxyle et certains atomes qui sont légèrement grisés indiquent que ceux-ci sont exposés au solvant.

Une autre stratégie intéressante est d'introduire des atomes de fluor. En effet, l'introduction d'un atome de fluor modifie les propriétés chimiques et physiques d'une molécule, ce qui peut entraîner des répercussions sur son activité biologique. Les principaux paramètres impliqués par le fluor sont indiqués ci-dessous :⁸⁵

- le fluor possède un faible rayon de Van der Waals (1.47 Å), qui est intermédiaire entre celui d'un atome d'hydrogène et celui d'un atome d'oxygène (1.20 Å et 1.52 Å, respectivement). L'introduction d'un fluor à la place d'un hydrogène ou oxygène ne modifie alors que très peu le volume total de la molécule et ne provoque que de faibles perturbations stériques.

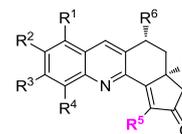
⁸⁵ (a) Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D., *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*. EDP Sciences; **2005**; (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37 (2), 320-30; (c) Filler, R.; Saha, R., *Future Med. Chem.* **2009**, 1 (5), 777-91.

- en insérant un atome de fluor sur nos composés, la capacité d'oxydation du noyau aromatique pourrait être diminuée. En effet, les effets électroniques du fluor peuvent induire des modifications au niveau des voies métaboliques afin d'éviter la formation de certains métabolites, ou permettre d'allonger la demi-vie plasmatique en modifiant la vitesse du métabolisme.
- la forte électronégativité du fluor peut modifier fortement l'acidité d'une molécule ou d'un groupement situé à proximité.
- le fluor possède une très forte hydrophobie, ce qui peut améliorer le passage de la molécule à travers les membranes cellulaires.
- l'ajout d'un atome de fluor à la place d'un atome d'hydrogène peut également apporter des modifications conformationnelles au niveau de la molécule, du fait de leurs tailles différentes.
- malgré sa forte électronégativité, le fluor peut être considéré comme un faible accepteur de liaison hydrogène. L'introduction d'un atome de fluor, à la place d'un atome d'hydrogène, permettrait donc de créer potentiellement une liaison hydrogène.

Pour toutes ces raisons, nous avons choisi d'introduire un ou plusieurs atomes de fluor sur nos molécules de deuxième génération. D'ailleurs, à l'heure actuelle plus de 20 % des médicaments sur le marché contiennent un atome de fluor.^{85b,86}

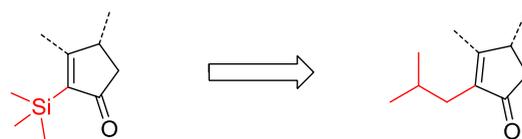
Malgré tout, il est à noter que la compréhension précise de certains effets engendrés par la présence d'atomes de fluor dans les composés bioactifs reste peu claire et malheureusement les logiciels de modélisation moléculaire ne tiennent pas encore compte des effets produits par le fluor.

b) Au niveau de la position R^5



Jusqu'à présent, seuls les composés portant un groupement TMS ont présenté des activités biologiques significatives. Il serait toutefois intéressant de savoir si cet atome de silicium est essentiel. Pour cela, nous avons pensé à le remplacer par un substituant de type isobutyle qui, contrairement au substituant *tert*-butyle (qui n'a pas montré d'activité d'inhibition) est moins figé et occupe un volume plus important (**Figure 30**). En effet, ce substituant présente une certaine flexibilité qui lui confère une forte ressemblance avec le groupement TMS.

⁸⁶ Hua Zhang, Y. L. a. Z.-X. J., *J. Biomol. Res. Ther.* **2012**, 1 (2). DOI : 10.4172/2167-7956.1000e107



Activité d'inhibition: OK

Activité d'inhibition: ?

Figure 30 : Substitution par un groupement isobutyle en position R⁵

Si nous comparons le volume que prend ces trois substituants (TMS, *tert*-butyle et isobutyle) sur la **Figure 31**, nous remarquons effectivement que la place occupée par le groupement TMS et isobutyle est quasi-similaire, par rapport à celle que prend le substituant *tert*-butyle. Notons que ces structures n'ont pas été minimisées, le substituant isobutyle peut donc être positionné différemment. La comparaison entre les groupements TMS et *tert*-butyle montre clairement, et sans surprise, que les liaisons C-C sont plus courtes que les liaisons Si-C.

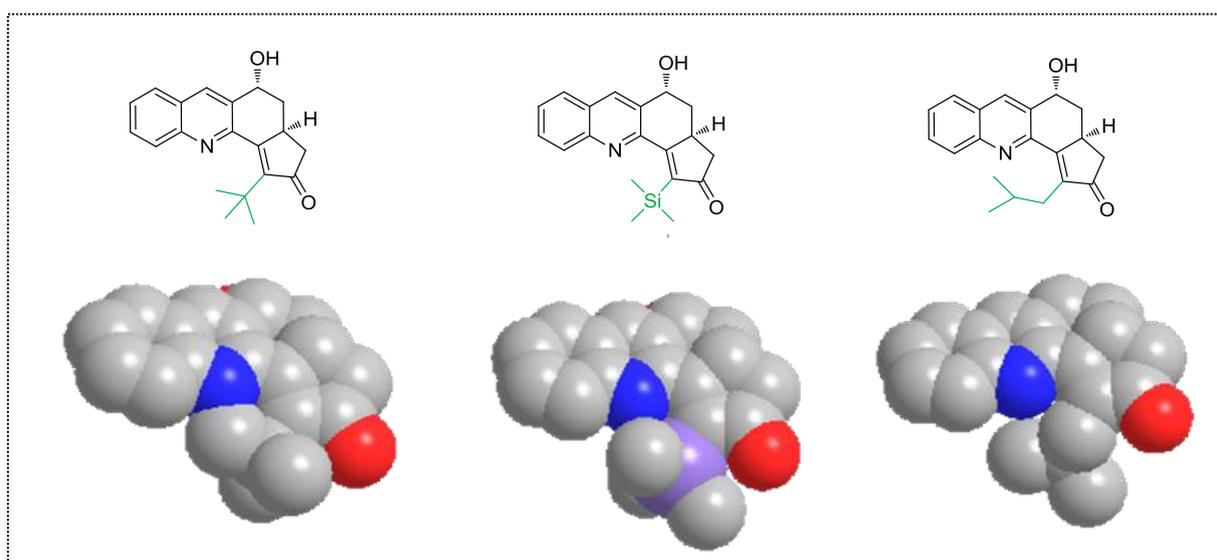
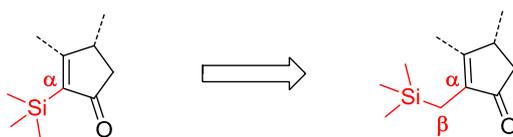


Figure 31 : Représentation en 3D des composés présentant des substituants de type *tert*-butyle, TMS et isobutyle en position R⁵

Nous voulons également savoir si cet atome de silicium a besoin d'être situé en position α de la fonction cétone. En d'autres termes, si l'on recule le groupement TMS d'un groupement méthylène, l'activité d'inhibition sera-t-elle toujours conservée (**Figure 32**)?

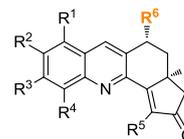


Activité d'inhibition: OK

Activité d'inhibition: ?

Figure 32 : Importance de la position du groupement TMS

c) Au niveau de la position R⁶



Grâce à la co-cristallisation et aux données de modélisation moléculaire, nous avons constaté que le groupement hydroxyle à cette position était vraiment essentiel. En effet, ce groupement, qui joue le rôle à la fois de donneur et d'accepteur de liaison hydrogène, permet d'augmenter l'affinité du composé grâce à deux liaisons hydrogènes formées avec les résidus de la poche ATP de la CDK2 (**Figure 27**). De plus, nous savons qu'un groupement volumineux à cette position n'est pas judicieux puisque le composé chef de file, **14**, est très proche de la paroi du site actif de la CDK2. D'ailleurs, rappelons que plusieurs substituants assez volumineux ont été testés et qu'aucun d'entre eux n'a démontré une activité biologique intéressante ($CI_{50} > 10 \mu M$).

Néanmoins, nous aimerions modifier la substitution à ce niveau notamment avec un atome de fluor ou de chlore à la place du groupement hydroxyle en position R⁶. Bien que ces halogènes soient considérés comme des groupements accepteurs de liaison hydrogène, ils peuvent être positionnés dans une configuration différente et apporter d'autres propriétés pharmacologiques.^{85a,87}

La conception de cette deuxième génération de molécules est présentée dans le paragraphe suivant et l'évaluation de l'activité d'inhibition sera ensuite étudiée. Avec les résultats obtenus, nous pourrions compléter l'étude des relations structure-activité dans l'espoir d'obtenir un composé plus affiné.

⁸⁷ Kolar, M.; Hobza, P.; Bronowska, A. K., Chem. Commun. 2013, 49 (10), 981-83; (b) Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P., J. Mol. Model. 2007, 13 (2), 291-96.

II.4 Synthèse des molécules de deuxième génération – première série de composés

La méthodologie de synthèse permettant d'accéder au motif tétrahydrocyclopenta[*c*]acridine a déjà été développée au sein du laboratoire (**Schéma 3**).⁵ Les conditions douces de cette synthèse permettent d'accéder facilement à des molécules polyfonctionnalisées en partant de quinoléines pré-fonctionnalisées. Ces quinoléines sont synthétisées via une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, aussi appelée synthèse de Meth-Cohn des quinoléines. A partir de ces quinoléines, nous réalisons une première étape qui consiste en un couplage de Sonogashira avec un alcyne terminal. La seconde étape est une réaction d'allylation où un réactif de Grignard est utilisé comme nucléophile afin d'obtenir l'alcool homoallylique.

L'intermédiaire ène-yne ainsi formé est ensuite engagé dans une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire catalysée par un complexe de cobalt, le dicobaltoctacarbonyle ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$). Cette dernière étape constitue l'étape clé de notre synthèse et sera présentée plus en détail par la suite.

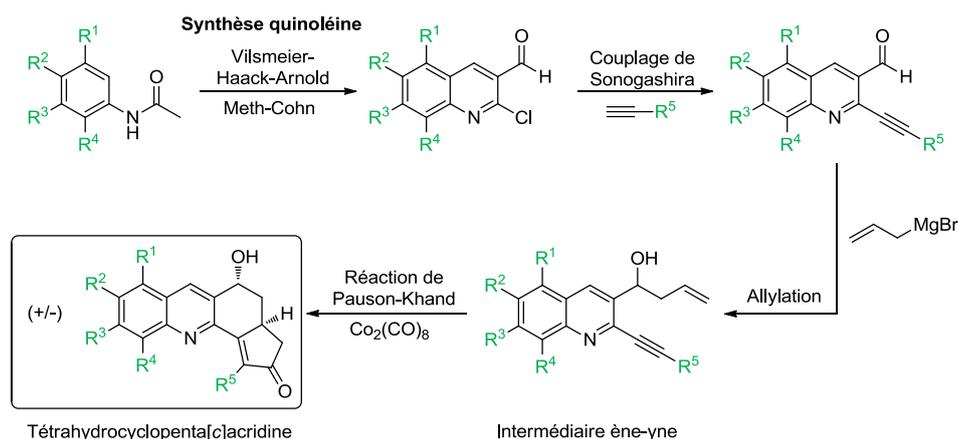


Schéma 3 : Synthèse du motif tétrahydrocyclopenta[*c*]acridine

C'est à partir de cette voie de synthèse que la deuxième génération de composés sera réalisée. Cependant, pour les composés où R^2/R^3 sont des groupements méthoxy, une étape de déprotection en groupement hydroxyle sera réalisée avant l'étape du couplage de Sonogashira.

II.4.1 Synthèse des quinoléines de départ

Afin d'apporter de la fonctionnalité au niveau des positions R¹, R², R³ et R⁴, la première stratégie consiste à synthétiser des quinoléines (2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde) pré-fonctionnalisées. Cette stratégie est basée sur les travaux de Meth-Cohn, réalisés en 1981, qui convertit des acétanilides en quinoléines via une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold (**Schéma 4**).⁸⁸

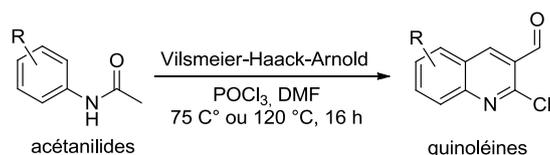


Schéma 4 : Synthèse des quinoléines

Les acétanilides de départ sont, la plupart du temps, des produits commerciaux. Cependant, certains de ces composés sont coûteux et ne sont en vente qu'en petite quantité (environ 50 mg ou 100 mg). Nous les avons donc synthétisés puisqu'ils peuvent être facilement obtenus au laboratoire à partir des anilines correspondantes, via une réaction d'acétylation de la fonction amine (**Schéma 5**).

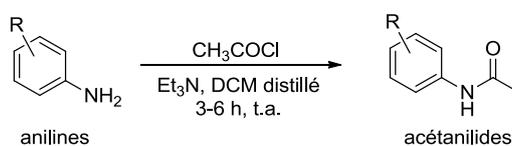


Schéma 5 : Synthèse des acétanilides

La synthèse des anilides a été effectuée, en général, sur grosse quantité (5 g ou 10 g) et les rendements obtenus sont quasi-quantitatifs pour la plupart des composés acylés.

Ensuite, ces acétanilides sont convertis en quinoléines avec des rendements compris entre 12 % et 80 % (**Schéma 6**). Aucune purification sur colonne chromatographique n'est nécessaire puisque les composés sont obtenus par précipitation.

⁸⁸ Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520-30.

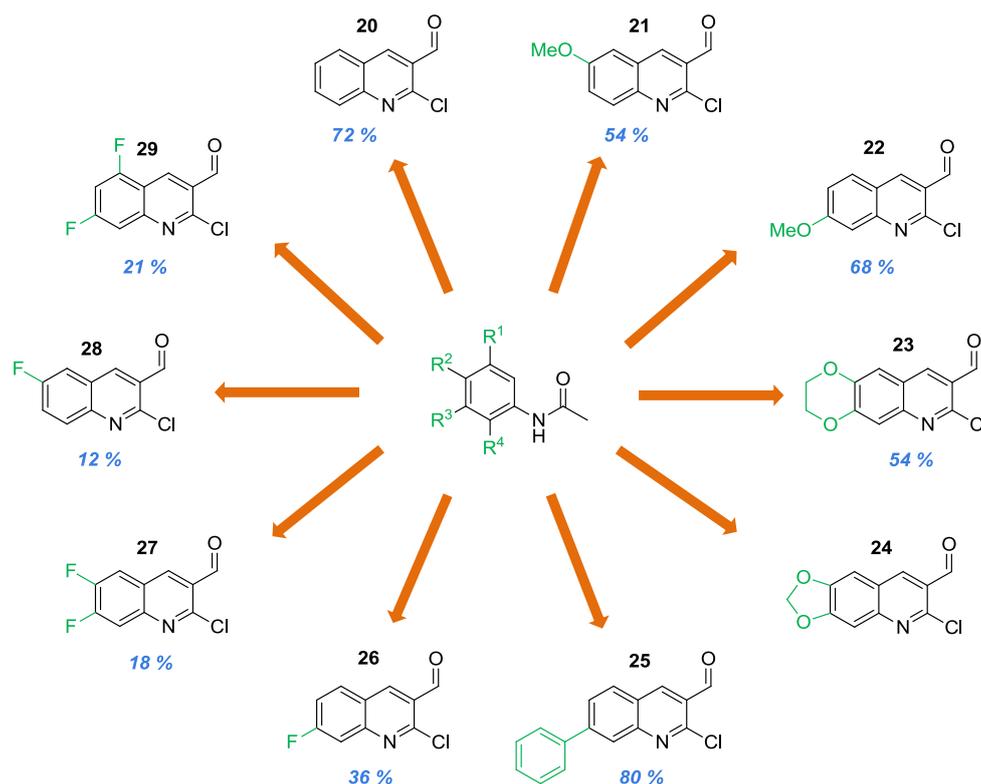


Schéma 6 : Synthèse des quinoléines fonctionnalisées

Il est à noter que certaines de ces quinoléines (**20**, **21**, **22** et **24**) sont commerciales mais, comme pour le cas des acétanilides, elles sont souvent onéreuses et se vendent en petites quantités (par exemple: 44 € pour 25 mg pour le composé **22**).

Meth-Cohn avait montré que seules les quinoléines portant des groupements électrodonneurs pouvaient facilement être obtenues et qu'en revanche, il était très difficile voire impossible d'obtenir des quinoléines portant des groupements désactivant comme un halogène ou un groupement trifluorométhyle.⁸⁹ Cependant, comme les composés **26** et **27** avaient été décrits dans la bibliographie avec des rendements de 17 %⁹⁰ et 18 %⁹¹ respectivement, nous nous sommes fixés comme défi d'obtenir ces différentes quinoléines, substituées par un atome de fluor. (*Remarque* : les anilides de départ ont été synthétisés sur une grosse quantité (10 g) dans l'espoir d'obtenir un maximum de produit final).

Le défi fut réussi puisque les composés fluorés **26**, **27**, **28** et **29** ont pu être synthétisés. Le composé **27** est obtenu avec un rendement de 18 %, tout comme dans la littérature. Pour le composé **26**, le rendement obtenu (36 %) est le double par rapport à celui décrit dans la littérature. Et les nouveaux composés **28** et **29** ont été obtenus avec des rendements de 12 % et 21 %, respectivement (**Schéma 6**).

⁸⁹ Li, J. J., *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley; **2004**.

⁹⁰ Sato, I.; Nakao, T.; Sugie, R.; Kawasaki, T.; Soai, K., *Synthesis* **2004**, 2004 (09), 1419-28.

⁹¹ Lavergne, O.; Lesueur-Ginot, L.; Pla Rodas, F.; Kasprzyk, P. G.; Pommier, J.; Demarquay, D.; Prevost, G.; Ulibarri, G.; Rolland, A.; Schiano-Liberatore, A.-M.; Harnett, J.; Pons, D.; Camara, J.; Bigg, D. C. H., *J. Med. Chem.* **1998**, 41 (27), 5410-19.

Les quinoléines **23** et **25** ont été synthétisées sans difficultés avec de bons rendements (54 % et 80 %, respectivement).

Les quinoléines ainsi obtenues peuvent être engagées dans la réaction de couplage de Sonogashira. Seuls les composés **21** et **22** subissent au préalable une étape de déprotection du groupement méthoxy.

Remarque : Lors de la synthèse des quinoléines pré-fonctionnalisées, nous avons voulu également substituer la position R^4 par différents groupements (**Schéma 7**). Cependant, il s'est avéré impossible d'isoler les différentes quinoléines désirées, sans toutefois trouver une explication tangible. La raison semblerait être plus stérique qu'électronique.

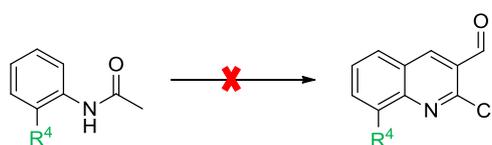
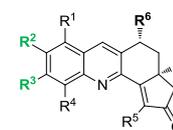


Schéma 7 : Essais de synthèse de quinoléines fonctionnalisées en position R^4

II.4.2 Déprotection des groupements méthoxy



Suite aux résultats encourageants du docking réalisé pour les composés **18** et **19** (**Figure 28** et **Figure 29**), nous avons voulu obtenir des groupements hydroxyles en position R^2 et R^3 . Ces groupements peuvent être obtenus après une étape de déprotection des groupements méthoxy des quinoléines **21** et **22** (**Figure 33**).

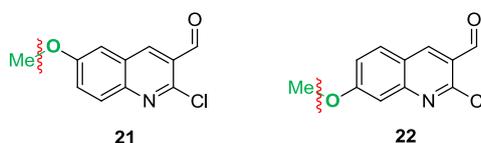


Figure 33 : Déprotection des groupements méthoxy des quinoléines **21** et **22**

Plusieurs essais de déprotection avaient déjà été réalisés au sein du laboratoire avec comme agent déprotecteur le BBr_3 , LiCl , LiI , AlCl_3 ou encore le TMSI. Mais souvent les réactions n'étaient ni totales, ni performantes ou reproductibles pour des utilisations à grande échelle (> 100 mg). Nous avons donc essayé de trouver d'autres méthodes pour obtenir les produits déprotégés avec de bons rendements et applicables à des quantités plus élevées que 100 mg.

Les méthodes utilisées sont représentées sur le **Schéma 8** :

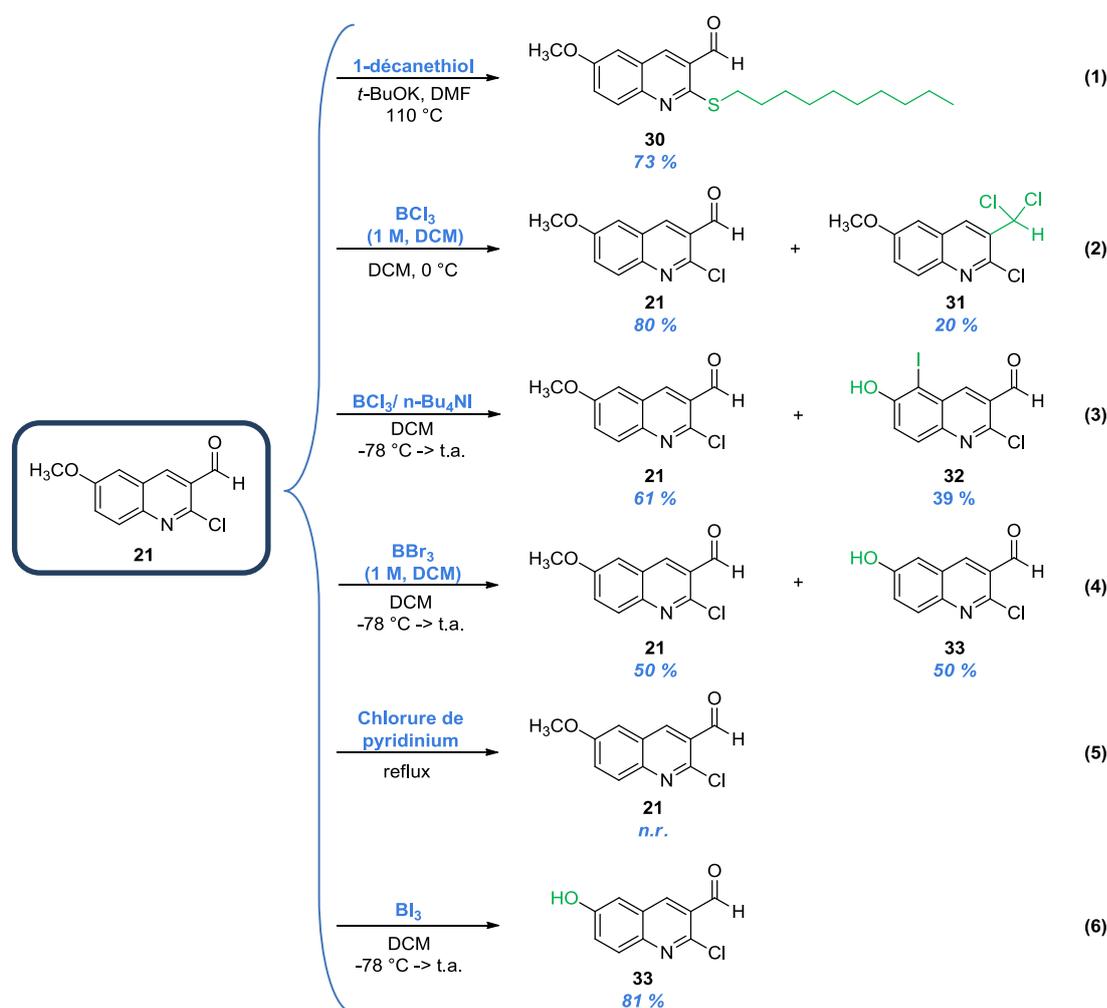


Schéma 8 : Méthodes utilisées pour la déprotection du groupement méthoxy du composé 21

■ Utilisation du 1-décanethiol⁹² (équation 1, Schéma 8)

Les dérivés thiols sont connus pour les déprotections des groupements méthoxy. Plusieurs agents déprotecteurs comme par exemple l'EtSNa⁹³ ou encore le PhSH⁹⁴ ont déjà démontré leur performance. Cependant, ces agents présentent généralement une odeur désagréable. Récemment, l'équipe de Shingare^{92a} a mis au point une réaction de déprotection en présence du 1-décanethiol et de *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK). Du fait de son haut point d'ébullition, et de sa longue chaîne alkyle, ce dérivé thiol est inodore. D'un point de vue mécanistique, on génère *in situ* l'anion thiolate avec le *tert*-butanolate de potassium

⁹² (a) Kale, B.; Shinde, A.; Sonar, S.; Shingate, B.; Kumar, S.; Ghosh, S.; Venugopal, S.; Shingare, M., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (23), 3075-78; (b) Chae, J., *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31 (3), 305-09.

⁹³ (a) Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N., *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11 (16), 1327-28; (b) Kende, A. S.; Rizzi, J. P., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (19), 1779-82.

⁹⁴ (a) Nayak, M. K.; Chakraborti, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (50), 8749-52; (b) Chakraborti, A. K.; Sharma, L.; Nayak, M. K., *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (18), 6406-14.

suivi d'une substitution nucléophile sur l'éther méthylique. Le produit secondaire formé, le méthyl(décyl)thioéther, a l'avantage d'être soluble dans tous les solvants apolaires et est donc facilement séparable par extraction.

D'après les auteurs, cette réaction est compatible avec différents substrats portant des substituants de type aldéhydes ou même des halogènes.

Le composé **21** a donc été engagé dans cette réaction de déprotection avec 2 équivalents de 1-décane-thiol et 1.5 équivalents de *tert*-butanolate de potassium dans le DMF à 110 °C (équation 1, **Schéma 8**).

Après 3 h 30 de réaction, seul le produit issu d'une substitution nucléophile du 1-décane-thiol sur l'atome de chlore de la quinoléine est obtenu avec un rendement de 73 %. Cette réactivité n'est pas surprenante puisque l'atome de chlore, en position 2 de la quinoléine, possède une réactivité assez élevée qui va favoriser l'attaque nucléophile par rapport à la réaction de déprotection.

▪ Utilisation du trichlorure de bore (BCl₃) (équation 2, **Schéma 8**)

Le trichlorure de bore est également connu dans les réactions de déprotection de groupement méthoxy.⁹⁵ En général, le BCl₃ (en solution 1 M dans le DCM) réagit instantanément à 0 °C. Dans notre cas, après 20 h de réaction, seul le composé **21** est présent. La réaction a donc été chauffée à 50 °C pendant 15 h puis arrêtée et traitée. Une analyse RMN ¹H du milieu réactionnel a permis de mettre en évidence deux composés dont le **21**, resté intact, et un sous-produit. Ce sous-produit a pu être isolé et identifié, il s'agit du composé **31** (**Schéma 8**) provenant d'une double addition du chlore sur l'aldéhyde. Ce type de réaction avait déjà été mis en évidence par le groupe de Kabalka.⁹⁶ En effet, durant leur étude sur la réaction d'aldol-Grob catalysée par des trihalogénures de bore, ils ont remarqué que le BCl₃ n'avait pas un rôle de catalyseur.⁹⁶ Après un examen approfondi, ils ont découvert que le trichlorure de bore pouvait réagir sur des aldéhydes aromatiques pour générer le dichloroarylméthane correspondant, avec d'excellents rendements (**Schéma 9**).⁹⁷

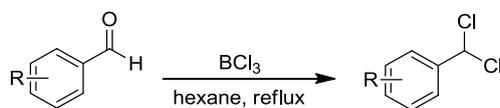


Schéma 9 : Synthèse de dichloroarylméthane en présence de BCl₃

La formation de ce dichloroarylméthane est favorisée par chauffage. Pour éviter sa production, la réaction doit être effectuée entre -40 et 0 °C.⁹⁸ Cependant, dans notre cas, le

⁹⁵ (a) Xie, Y.; Wang, N.; Cheng, B.; Zhai, H., *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 3-5; (b) Carvalho, C. F.; Sargent, M. V., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, (4), 227-29.

⁹⁶ Kabalka, G. W.; Li, N.-S.; Tejedor, D.; Malladi, R. R.; Trotman, S., *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (9), 3157-61.

⁹⁷ Kabalka, G. W.; Wu, Z., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (5), 579-81.

⁹⁸ Kabalka, G. W.; Wu, Z.; Ju, Y., *Org. Lett.* **2002**, *4* (9), 1491-93.

BCl_3 ne semble pas assez réactif pour déprotéger le groupement méthoxy à des températures aussi basses.

▪ **Utilisation du BCl_3 en présence d'iodure de tétra-*n*-butylammonium (*n*- Bu_4NI) (équation 3, Schéma 8)**

L'équipe de Coe⁹⁹ a montré que la présence d'iodure de tétrabutylammonium combinée à du BCl_3 permettait souvent d'observer une déprotection du groupement méthoxy lorsque le BCl_3 , utilisé seul, n'agissait pas. Les auteurs réalisent cette réaction dans le dichlorométhane (-78 °C) avec un temps réactionnel variable (1 à 2 h).

La réaction a donc été réalisée en présence de 5 équivalents de BCl_3 et 1.5 équivalents de *n*- Bu_4NI dans le dichlorométhane à -78 °C (équation 3, Schéma 8). Les résultats montrent qu'effectivement la présence du *n*- Bu_4NI permet d'augmenter l'efficacité du BCl_3 puisqu'une déprotection du groupement méthoxy est observée. Cependant, la réaction n'est pas totale, même après plusieurs jours, et cette déprotection s'accompagne d'une substitution électrophile d'un ion iodonium, présent dans le milieu, sur la position 5 de la quinoléine (composé 32, Schéma 8). Nous avons également essayé différents contre-ions pour éviter cette réaction parasite, comme le *n*- Bu_4NCl , *n*- Bu_4NBr et *n*- Bu_4NF , mais aucun d'entre eux ne s'est montré efficace dans la déprotection du groupement méthoxy. Seules quelques traces du composé désiré ont été obtenues avec le *n*- Bu_4NBr .

▪ **Utilisation du tribromure de bore (BBr_3) (équation 4, Schéma 8)**

Bien que le BBr_3 ait déjà été utilisé au laboratoire auparavant, un test a été refait suite à la consultation d'un brevet qui effectuait ce type de réaction sur le même substrat que le nôtre (avec un rendement de 56 %).¹⁰⁰ Dans l'espoir d'obtenir un meilleur rendement, nous avons réalisé cette réaction en effectuant une petite optimisation (Tableau 3). Cependant, malgré la déprotection du groupement méthoxy, aucun rendement supérieur à 50 % n'a pu être atteint pour le composé déprotégé 33 (équation 4, Schéma 8).

Entrée	BBr_3 (éq.)	Composé 21 (ratio %) ^a	Composé 33 (ratio %) ^a
1	2	70	30
2	4	50	50
3	8	65	35

Tableau 3 : Optimisation de la réaction de déprotection en présence de BBr_3 . ^a Ratio observé par RMN ¹H

⁹⁹ Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W., *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (26), 9719-21.

¹⁰⁰ J. Corte, J. D., A. Gavai, T. Gungor, J. Roberge, D. Rotella, R. Vaz, W. Wang, Y. Wang Novel 2-substituted cyclic amines as calcium sensing receptor modulators. **2004**. WO 2004069793 A3.

▪ **Utilisation du chlorure de pyridinium (équation 5, Schéma 8)**

Le chlorure de pyridinium a également été utilisé. Cette réaction s'opère dans des conditions de sels fondus avec le chlorure de pyridinium comme solvant à haute température (150 °C). Cependant, aucune réaction n'a été observée.

▪ **Utilisation du triiodure de bore (BI₃)(équation 6, Schéma 8)**

Peu de réactions sont décrites dans la littérature avec le BI₃. A notre connaissance, seules deux publications l'utilisent mais sous forme d'un complexe formé à partir de borane N,N-diéthylaniline (réalisé à partir de la N,N-diéthylaniline et de BH₃).¹⁰¹ L'utilisation de BI₃ seul est également décrit mais uniquement dans trois brevets.¹⁰² Nous nous sommes inspirés de ces brevets pour mettre au point la réaction de déprotection avec BI₃.

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction avec BI₃ dans les mêmes conditions que celles utilisées avec le BBr₃ (4 équivalents dans le DCM à -78 °C). Ces conditions ont permis une déprotection du groupement méthoxy, cependant le produit iodé en position 5, composé **32** (Schéma 8) est également présent. Ce n'est qu'après plusieurs essais, où des proportions entre les composés **32** et **33** variaient, qu'il est apparu évident de travailler dans un milieu complètement anhydre et inerte (donc sans présence d'oxygène) afin d'éviter la réaction parasite. En effet, l'iodure réagit avec le dioxygène, présent dans le milieu réactionnel, pour former l'ion iodonium par oxydation, ce qui peut conduire à la substitution électrophile de la molécule déprotégée.

Ainsi, en travaillant en milieu anhydre et inerte, nous avons pu obtenir le composé **33** avec un rendement de 81 % (Schéma 10). Dans ces mêmes conditions, le composé **34** peut facilement être obtenu à partir de la quinoléine **22** avec un rendement de 80 %.

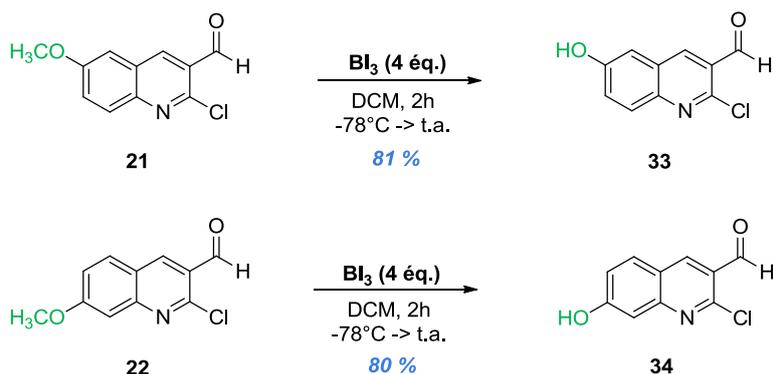


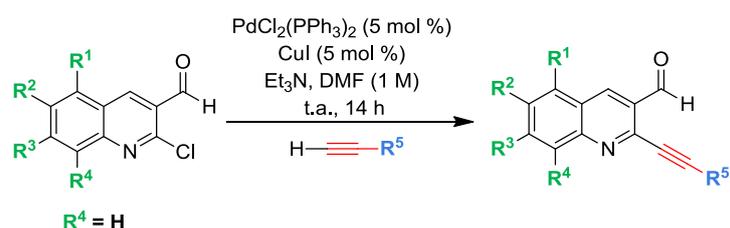
Schéma 10 : Déprotection des groupements méthoxy des composés 21 et 22

¹⁰¹ (a) Narayana, C.; Padmanabhan, S.; Kabalka, G. W., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (48), 6977-78; (b) Kabalka, G. W.; Narayana, C.; Reddy, N. K., *Synth. Commun.* **1992**, 22 (12), 1793-98.

¹⁰² (a) Heindl, H.-P. J., Von der Eltz, H., Herrmann R., Holtke, H., Beckert, R., Weiss, D., Adam, W. *Heterocyclic dioxethane substrates, process for their preparation and their use.* US 6107036 A, **2000**; (b) Magnus Pfahl, C. T., Al-Shamma, H., Fanjul, A., Pleyne, D., Spruce, L., Wiemann, T., Ibarra, J. *For therapy of diseases having uncontrolled cellular proliferation.* US 20020143182 A1, **2002**; (c) Symchowicz, S., H.-P. F. *Substituted aryl and aralkyl amides in the treatment of parkinsonism.* US 3944675 A, **1976**.

II.4.3 Couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira permet le couplage direct entre un halogénure d'aryle et un alcyne terminal en présence d'un complexe de palladium et du cuivre (I).¹⁰³ La plupart du temps, l'halogénure est un atome de brome ou d'iode. Cependant, dans la description de la synthèse de la mappicine (un alcaloïde naturel), Toyota et al. décrivent un couplage de Sonogashira entre une quinoléine portant un atome de chlore, en position 2, et un alcyne terminal.¹⁰⁴ Etant donné qu'il s'agit du même type de substrat que nos composés, les conditions réactionnelles utilisées par Toyota et al. ont été mises à profit pour la synthèse de nos composés (**Tableau 4**).



Substrat	R ¹	R ²	R ³	$\equiv\text{C}-\text{R}$	Produit	Rendement
20	H	H	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	35	98 %
23	H			$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	36	10 %
24	H			$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	37	30 %
25	H	H	Ph	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	38	74 %
26	H	H	F	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	39	dégradation
28	H	F	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	40	dégradation
33	H	OH	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	41	dégradation
34	H	H	OH	$\equiv\text{C}-\text{Si}-$	42	dégradation
20	H	H	H		43	63 %
20	H	H	H		44	traces

Tableau 4 : Couplage de Sonogashira (conditions de Toyota et al.)

¹⁰³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16 (50), 4467-70.

¹⁰⁴ Toyota, M.; Komori, C.; Ihara, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (21), 7110-13.

A la vue de ces résultats, nous constatons que les conditions de réactions ne sont pas idéales pour des quinoléines comportant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs (composés **23**, **24**, **26**, **28**, **33** et **34**). Toutefois, dans le cas très général où les positions R¹, R², R³ et R⁴ sont des atomes d'hydrogène, ces conditions sont parfaitement adaptées (98 % de rendement pour le composé **35**). D'ailleurs, ces mêmes conditions avaient été utilisées lors de la synthèse de la première génération de composés (où seule la position R⁵ variait) et de très bons rendements avaient été obtenus (80-96 %).⁸¹

Nous avons donc optimisé cette réaction de couplage de Sonogashira pour des quinoléines portant des groupements activants ou désactivants. (*Remarque : pour le composé **23**, la réaction de Sonogashira n'a pas été optimisée par manque de temps. Cependant, malgré les 10 % de rendement obtenus, nous avons pu réaliser les deux étapes suivantes*).

Voici nos conclusions et actions :

- **Quinoléines portant des groupements mésomères donneurs (-OH, -OR), composés **24**, **33** et **34**.**

Pour les quinoléines portant des groupements de type mésomère donneur, une réaction d'échange d'halogène nous a semblé judicieuse dans le but de faciliter l'addition oxydante du Pd(0). En effet, les réactions de Sonogashira se réalisent en général plus facilement avec des substrats portant un halogénure iodé et les rendements observés sont donc meilleurs.

La quinoléine **24** est donc engagée dans la réaction d'échange d'halogénure suivant un protocole élaboré par Meth-Cohn, conduisant ainsi au composé **45** avec un rendement de 65 % (**Schéma 11**).¹⁰⁵ Il est à noter que la réaction d'échange d'halogène conduit au composé iodé toujours accompagné d'une quantité variable du produit chloré de départ non séparable (Par commodité nous ne l'avons pas indiqué). Le composé **45** est ensuite engagé dans la réaction de Sonogashira où les conditions habituelles (Pd 7 mol%, CuI 30 mol%, THF) sont utilisées (**Schéma 11**).¹⁰⁶ Après purification sur gel de silice, le composé **37** est obtenu avec un rendement de 62 %.

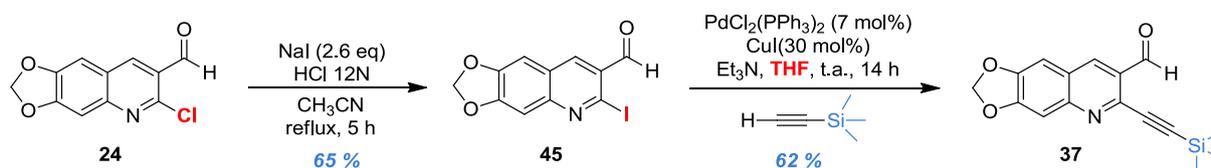


Schéma 11 : Echange de l'atome de chlore par un atome d'iode du composé **24, suivi du couplage de Sonogashira**

¹⁰⁵ Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B.; Hayes, R.; Keyzad, A.; Rhouati, S.; Robinson, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2509-17.

¹⁰⁶ Belmont, P.; Andrez, J.-C.; Allan, C. S. M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (13), 2783-86.

Pour les quinoléines **33** et **34**, il a fallu partir des composés non déprotégés, **21** et **22**, afin d'effectuer l'échange de l'atome de chlore par un atome d'iode (rendement de 80 % pour **46**, et 70 % pour **47**, Schéma 12). Ensuite, les composés **46** et **47** ont été engagés dans la réaction de déprotection des groupements méthoxy (rendement de 71 % et 77 %, respectivement). Et finalement, ces composés ont subi la réaction de Sonogashira pour fournir les composés **41** et **42** avec des rendements de 74 % et 66 %, respectivement (Schéma 12).

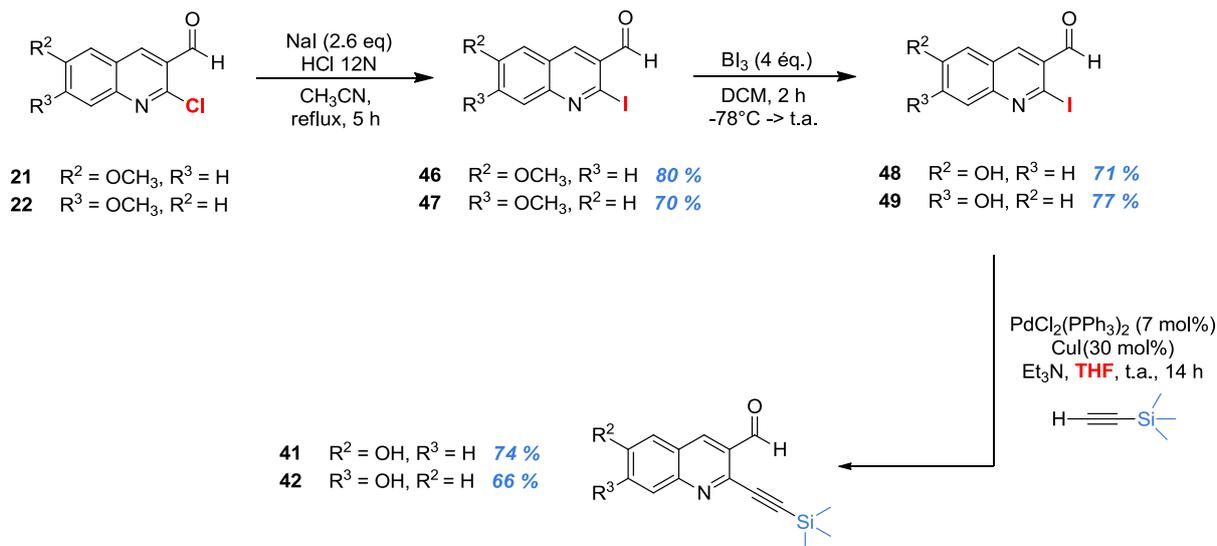


Schéma 12 : Synthèse des composés **41** et **42** à partir des quinoléines **21** et **22**

▪ Quinoléines portant des groupements électroattracteurs (-F, -CF₃)

Les conditions de Toyota et al.¹⁰⁴ utilisées pour nos couplages de Sonogashira sont trop drastiques pour les quinoléines portant des groupements activants. En effet, on observe la dégradation du mélange réactionnel. Afin de travailler dans un milieu plus doux que celui proposé par Toyota, milieu concentré dans le DMF (1 M), nous avons utilisé les conditions habituelles du laboratoire pour la réaction de Sonogashira.¹⁰⁶ Ces conditions se font dans un milieu plus dilué dans le THF (0.06 M) et ceci, malgré la présence d'un halogénure moins activant (Cl). Les résultats ont été très satisfaisants avec des rendements allant de 70 à 92 % (Schéma 13).

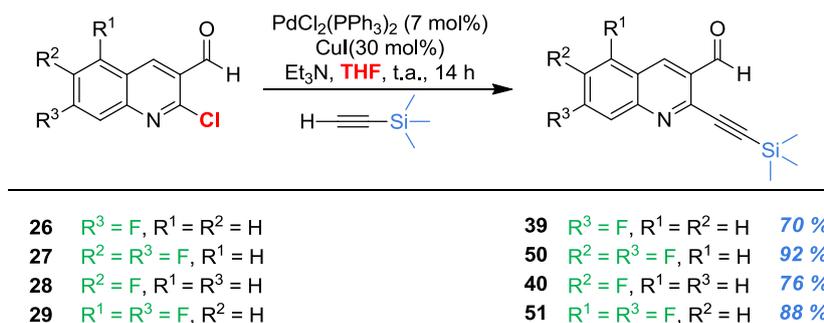


Schéma 13 : Couplage de Sonogashira

■ Cas particulier du composé 44

Concernant le composé **44** (Schéma 14), la réaction de couplage de Sonogashira n'a pas fonctionné. Seules quelques traces du composé voulu sont observées. Malgré la dégradation du mélange réactionnel, nous avons pu identifier un sous-produit de cette réaction. Il s'agit du composé **52**, issu d'une réaction de désilylation *in situ*, provoquée sûrement par les conditions assez dures du couplage de Sonogashira (Schéma 14).

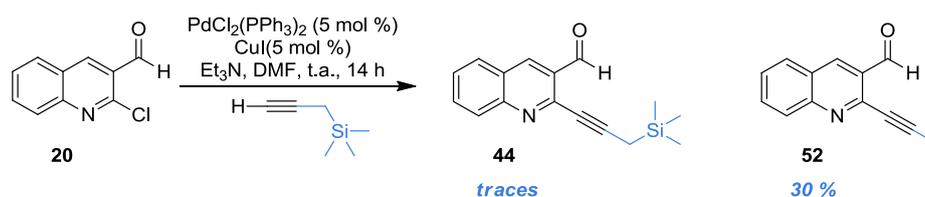


Schéma 14 : Sous-produit identifié lors du couplage de Sonogashira du composé 20

Afin d'obtenir le composé **44** de façon univoque, un échange de l'atome de chlore par un atome d'iode du composé **20** est réalisé avec un rendement de 75 % (Schéma 15). Le composé **53** est ensuite engagé dans le couplage de Sonogashira dans les conditions habituelles (Schéma 15).¹⁰⁶ Nous avons ainsi pu obtenir le composé **44** en quantité suffisante (122 mg), avec un rendement de 65 %, sans la présence du sous-produit **52**.

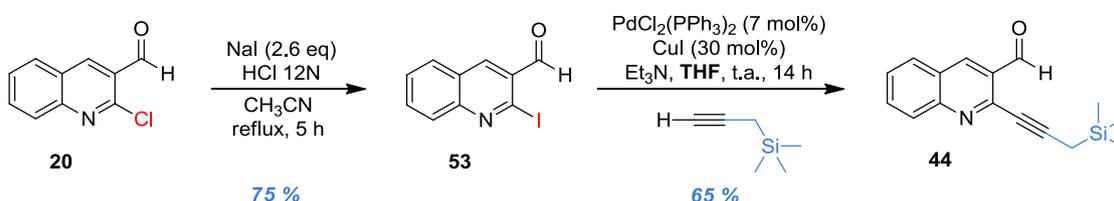
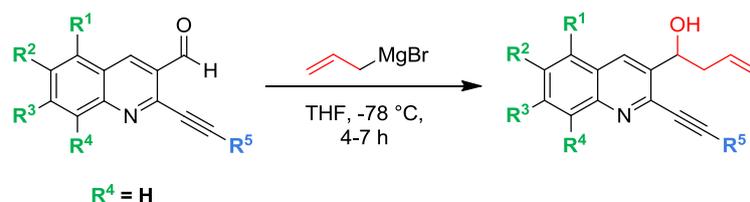


Schéma 15 : Echange de l'atome de chlore par un atome d'iode du composé 20, suivi du couplage de Sonogashira conduisant au composé 44

Tous les produits obtenus via le couplage de Sonogashira sont ensuite engagés dans une réaction d'allylation.

II.4.4 Allylation

Lors de cette étape d'allylation, le bromure d'allylmagnésium, un réactif de Grignard commercial, est utilisé comme nucléophile pour obtenir l'alcool homoallylique (**Tableau 5**). Les réactions sont effectuées dans le THF à -78 °C et le temps de réaction est compris entre 4 et 7 heures. La conversion est totale pour chacun des produits engagés et les rendements obtenus, après purification sur gel de silice, varient entre 66 et 98 %.



Substrat	R ¹	R ²	R ³	≡-R	Produit	Rendement
35	H	H	H	≡-Si-	54	94 %
36	H			≡-Si-	55	98 %
37	H			≡-Si-	56	84 %
38	H	H	Ph	≡-Si-	57	66 %
39	H	H	F	≡-Si-	58	73 %
50	H	F	F	≡-Si-	59	81 %
40	H	F	H	≡-Si-	60	90 %
51	F	H	F	≡-Si-	61	88 %
41	H	OH	H	≡-Si-	62	90 %
42	H	H	OH	≡-Si-	63	86 %
43	H	H	H		64	72 %
44	H	H	H		65	90 %

Tableau 5 : Réaction d'allylation

Les systèmes ène-yne ainsi formés sont ensuite engagés dans des réactions de Pauson-Khand.

II.4.5 Réaction de Pauson-Khand

La réaction de Pauson-Khand est une cycloaddition de type [2+2+1] qui fait intervenir trois composants : un alcène, un alcyne et du monoxyde de carbone, pour ainsi obtenir une cyclopenténone.¹⁰⁷ Le mécanisme et notamment la diastéréoisométrie de la réaction en version intramoléculaire, en présence de dicobaltoctacarbonyle ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$), ont été proposés par Magnus en 1985.¹⁰⁸ Le **Schéma 16** présente de manière simplifiée les différentes étapes de ce mécanisme. Bien qu'à ce jour, ce mécanisme ne soit pas encore entièrement prouvé, il est généralement accepté par la communauté scientifique, que ce soit en version intermoléculaire ou intramoléculaire.¹⁰⁹ D'ailleurs, un article récent paru en 2014, discute encore de l'origine du carbonyle présent dans la cyclopenténone.¹¹⁰

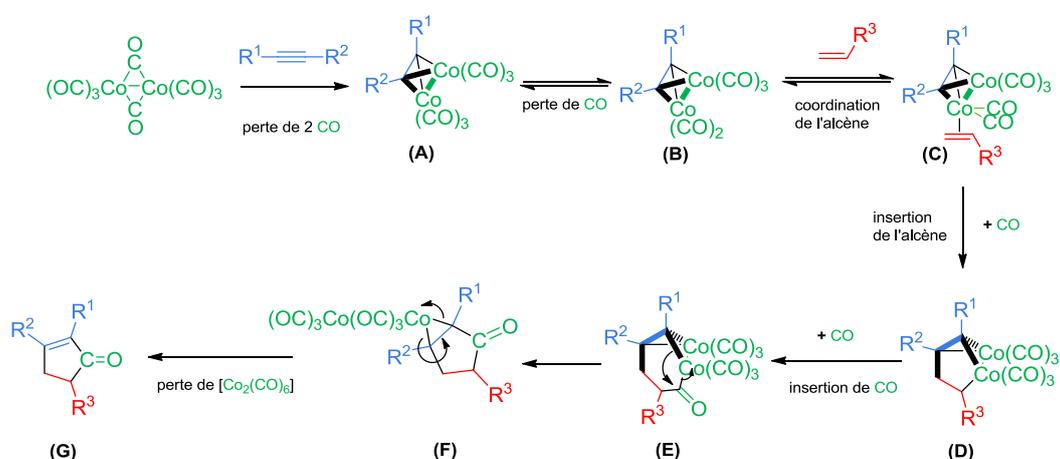


Schéma 16 : Mécanisme simplifié de la réaction de Pauson-Khand, proposé par Magnus¹⁰⁸

Le complexe métallique dicobaltoctacarbonyle de départ réagit avec la fonction alcyne pour former un complexe alcyne-dicobalthexacarbonyle isolable **(A)** (**Schéma 16**). Au cours de la formation de ce complexe, il y a perte de deux ligands CO. Ensuite, le départ d'un autre ligand CO va permettre de libérer un site de coordination sur le cobalt **(B)** où l'alcène peut venir se complexer **(C)**. Puis, il y a insertion de l'alcène dans une liaison C-Co conduisant à la formation du cobaltacycle **(D)**. Il s'en suit une insertion d'un ligand CO, introduisant ainsi le carbonyle dans le cobaltacycle **(E)**. Après une élimination réductrice, on retrouve la formation du carbocycle à 5 chaînons dans un intermédiaire où les deux cobalts sont encore présents **(F)**. Enfin, la démétallation du complexe **(F)** permet d'obtenir la cyclopenténone désirée **(G)**.

¹⁰⁷ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-81.

¹⁰⁸ Magnus, P.; Principe, L. M., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (40), 4851-54.

¹⁰⁹ (a) Boñaga, L. V. R.; Krafft, M. E., *Tetrahedron* **2004**, 60 (44), 9795-833; (b) MacWhorter, S. E.; Sampath, V.; Olmstead, M. M.; Schore, N. E., *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (1), 203-05; (c) Billington, D. C.; Kerr, W. J.; Pauson, P. L.; Farnocchi, C. F., *J. Organomet. Chem.* **1988**, 356 (2), 213-19.

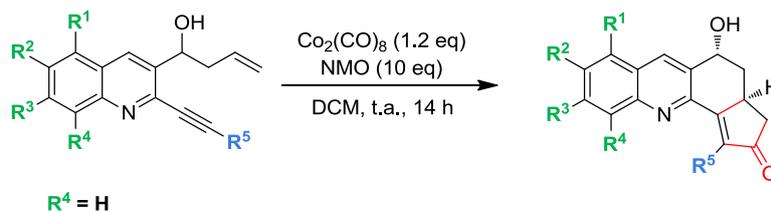
¹¹⁰ Lesage, D.; Milet, A.; Memboeuf, A.; Blu, J.; Greene, A. E.; Tabet, J. C.; Gimbert, Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, 53 (7), 1939-42.

Remarque : Le passage du complexe alcyne-dicobalthexacarbonyle (**A**) vers le complexe alcyne-dicobalthexacarbonyle-alcène (**C**), qui permet la décoordination d'un ligand CO, est très demandeur en énergie.¹¹¹ C'est pourquoi la réaction de Pauson-Khand nécessite en général un chauffage pour apporter l'énergie nécessaire à la déstabilisation du complexe (perte d'un ligand CO). Cette énergie peut cependant provenir d'autres voies comme par exemple l'utilisation d'oxydes d'amines¹¹² telles que le N-oxyde de la N-méthylmorpholine (NMO) ou le N-oxyde de triméthylamine (TMANO). Ces agents vont oxyder un CO en CO₂ libérant ainsi la place pour l'insertion de l'alcène. Cet additif permet de réaliser, entre autres, des réactions de Pauson-Khand de manière plus douce et sans l'utilisation du monoxyde de carbone gazeux.

Les composés ène-yne **54** à **65** obtenus précédemment sont donc ensuite engagés dans la réaction de Pauson-Khand intramoléculaire (**Tableau 6**). Cette réaction est réalisée en deux étapes : d'abord on procède à un ajout du dicobaltoctacarbonyle de manière stœchiométrique au composé ène-yne en solution dans le dichlorométhane, à température ambiante, afin de former le complexe alcyne-dicobalthexacarbonyle. Ce complexe est généralement observé en moins de 4 heures par suivie CCM. Ensuite, on ajoute le NMO (N-oxyde de N-méthylmorpholine) comme agent activant à 0 °C et la réaction conduit au produit désiré après 14 h d'agitation. Les rendements obtenus sont compris entre 71 et 92 %.

¹¹¹ Yamanaka, M.; Nakamura, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (8), 1703-08.

¹¹² Shambayani, S.; Crowe, W. E.; Schreiber, S. L., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (37), 5289-92.



Substrat	R ¹	R ²	R ³	≡-R	Produit	Rendement
54	H	H	H	≡-Si-	14	87 %
55	H			≡-Si-	66	78 %
56	H			≡-Si-	67	84 %
57	H	H	Ph	≡-Si-	68	80 %
58	H	H	F	≡-Si-	69	83 %
59	H	F	F	≡-Si-	70	77 %
60	H	F	H	≡-Si-	71	82 %
61	F	H	F	≡-Si-	72	81 %
62	H	OH	H	≡-Si-	18	71 %
63	H	H	OH	≡-Si-	19	79 %
64	H	H	H		73	72 %
65	H	H	H		74	92 %

Tableau 6 : Réaction de Pauson-Khand

Au cours de cette réaction, deux diastéréoisomères peuvent se former : l'un où la fonction alcool et l'atome d'hydrogène en tête de pont sont en configuration relative *syn*, et l'autre où la fonction alcool et l'atome d'hydrogène en tête de pont sont en configuration relative *anti* (Schéma 17).

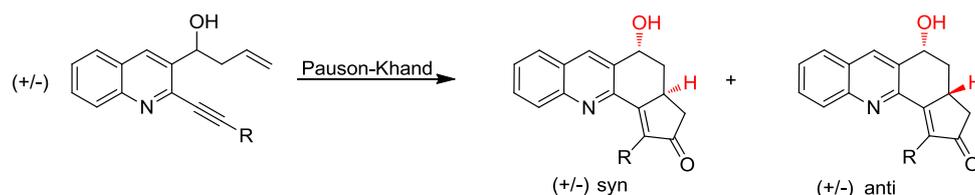


Schéma 17 : Présentation de la diastéréosélectivité observée lors de la réaction de Pauson-Khand

Dans l'ensemble des résultats préliminaires obtenus au laboratoire, seul un diastéréoisomère majoritaire est observé, celui où la fonction alcool et l'atome d'hydrogène sont en configuration relative *syn*. Les ratios diastéréomériques observés sont supérieurs à 20:1 dans chacun des cas. Ces ratios sont du même ordre que ceux observés par Magnus en 1985 dans le cas de réactions de Pauson-Khand intramoléculaires.¹⁰⁸

Remarque : des études effectuées au laboratoire ont montré que si l'on utilisait une source de chauffage à la place de l'agent activant, tel que le NMO, on constatait une perte de la diastéréosélectivité. C'est pourquoi, afin d'éviter cela, nous utilisons uniquement le NMO dans nos réactions.

Le diastéréoisomère majoritaire a pu être identifié par RMN (par expérience nOe ou NOESY) et par diffraction des rayons X (**Figure 34**).

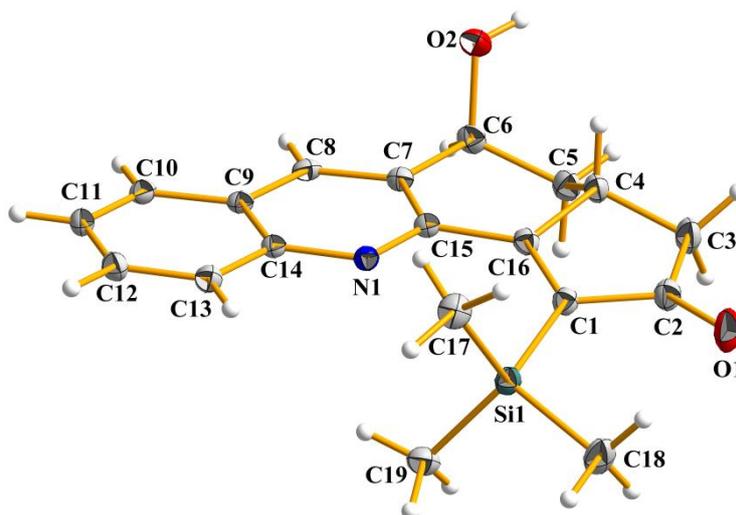


Figure 34 : Diagramme de diffraction des rayons X du composé 14

Sur ce diagramme nous voyons clairement que la fonction alcool se situe du même côté que l'atome d'hydrogène (porté par le carbone C4) du bicyclic formé.

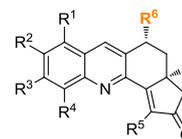
D'ailleurs, le diastéréoisomère présent dans la co-cristallisation du composé **14** dans le site ATP du complexe CDK2/cycline A, **Figure 23**, est bien celui qui est obtenu de façon majoritaire lors de la réaction de Pauson-Khand.

Il est à noter qu'une version de cette réaction en quantité catalytique de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ a été réalisée au sein du laboratoire par J. Bosson. Dans cette étude, il a utilisé 10 mol% du complexe de cobalt et a fait varier les paramètres de température et de solvant. Cependant, à basse température, il n'y a aucune conversion. Par contre, un chauffage permettait d'observer une conversion supérieure à 90 %, avec pour conséquence, une baisse de la

diastéréosélectivité. C'est pourquoi nous avons préféré effectuer cette réaction en présence d'une quantité stœchiométrique de cobalt.

Pour les composés **14** et **74** (Tableau 6), quelques modifications ont été apportées afin d'obtenir de nouveaux composés :

(a) Substitution de la fonction alcool en position R⁶



La synthèse de molécules portant un atome de chlore ou un atome de fluor, en position R⁶, à la place de la fonction alcool a été envisagée (Schéma 18).

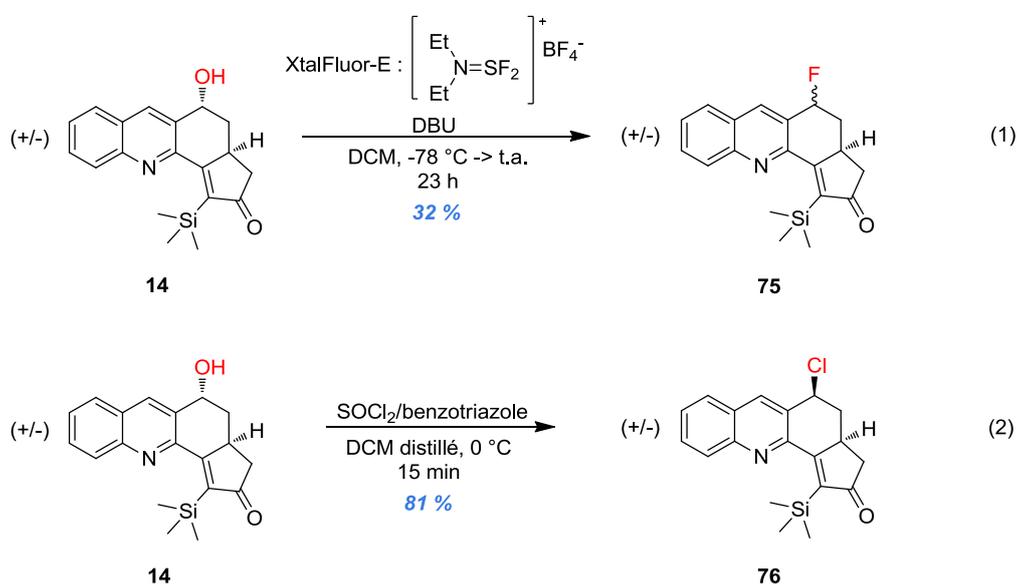


Schéma 18 : Synthèse des composés **75** et **76** où la fonction alcool est substituée par un atome de chlore ou de fluor

La première voie de synthèse est la transformation directe de la fonction alcool du composé **14** en dérivé fluoré **75** en présence du tétrafluoroborate de diéthylaminodifluorosulfonium, appelé le **XtalFluor-E**, et de DBU (équation 1, Schéma 18). Nous avons choisi d'utiliser cet agent de fluoration, qui est un sel du DAST, car il est plus facile à manipuler, beaucoup plus stable et il génère moins de produits secondaires que le DAST ou ses analogues.¹¹³ De plus, lors de cette réaction, on ne génère pas de fluorure d'hydrogène ce qui permet d'utiliser une vaisselle non spécifique. Le composé **75** est ainsi obtenu avec un rendement de 32 % après 23 h de réaction. Aucune optimisation de cette réaction n'a été faite puisque nous désirions obtenir ce composé rapidement afin de mettre en évidence son activité biologique éventuelle sur les CDKs. Notons que lors de la synthèse de ce composé, les deux diastéréoisomères sont présents. Ces deux composés formés ont été envoyés à Marseille

¹¹³ L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (10), 3401-11.

(Dr. Nicolas Vanthuyne, Laboratoire de Stéréochimie Dynamique et Chiralité, Aix-Marseille Université) pour y être séparés et ainsi permettre de tester l'activité biologique des quatre énantiomères correspondants.

La deuxième voie de synthèse permet l'obtention du dérivé chloré **76** à partir de la fonction alcool du composé **14**, sous l'action du chlorure de thionyle et du benzotriazole en proportion 1:1 (équation 2, **Schéma 18**). Cette combinaison du chlorure de thionyle et du benzotriazole nous permet d'effectuer la réaction dans des conditions douces, sans chauffage et avec un bon rendement.¹¹⁴ En effet, un test avait été réalisé avec uniquement la présence du chlorure de thionyle et alors seule de la dégradation du mélange réactionnel avait été observée. Avec les conditions utilisées dans l'équation 2 (**Schéma 18**), le produit désiré a pu être obtenu avec un rendement de 81 %.

Nous supposons, d'après le mécanisme de la réaction, que l'atome de chlore est positionné dans une configuration relative *anti* par rapport à l'hydrogène en tête de pont. Cependant, nous ne l'avons pas vérifié.

(b) Désilylation du composé **74**

Une désilylation du composé **74** a été envisagée de manière à obtenir le composé **77**. Pour réaliser cette réaction, nous avons utilisé du fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) (**Schéma 19**). Après 5 minutes de réaction, le produit **77** est obtenu avec un rendement de 85 %.

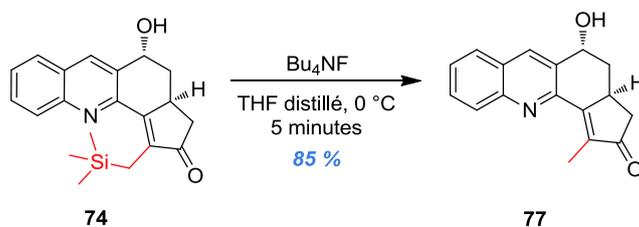


Schéma 19 : Désilylation du composé **74**

(c) Réduction de la double liaison du composé **14**

La réduction de la double liaison nous permettrait d'apporter une information concernant son importance dans l'activité biologique. Cependant, plusieurs essais ont été réalisés en présence de palladium sur charbon et aucune trace du produit désiré n'a été mise en évidence (**Schéma 20**).

¹¹⁴ Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G., *Synlett* **1999**, 1999 (11), 1763-65.

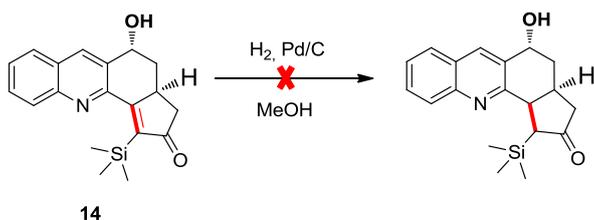


Schéma 20 : Réduction de la double liaison du composé 14

En revanche, on constate la perte du groupement triméthylsilyyle ou la réduction de la partie pyridinique de la quinoléine (données RMN). Si nous nous référons à la bibliographie, il existe pourtant plusieurs exemples de réduction de double liaisons sur des composés proches structuralement (**Schéma 21**).¹¹⁵

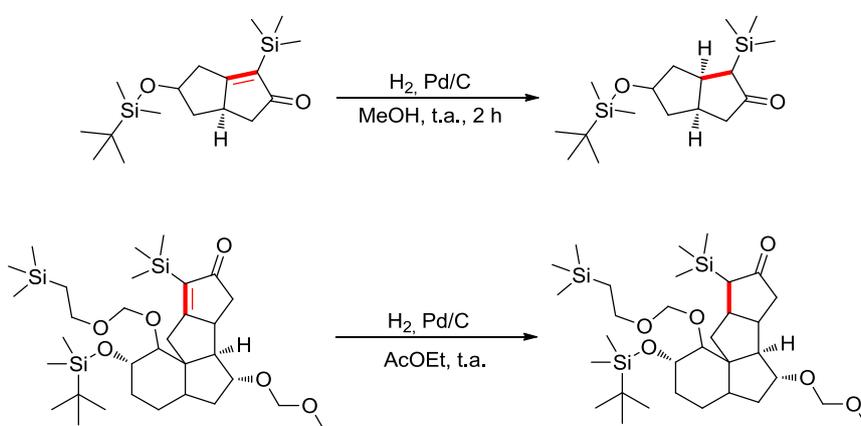


Schéma 21 : Exemples de réduction de la double liaison

Une des explications de cette non-réactivité du palladium pourrait être la présence du motif quinoléine dans nos substrats. En effet, la quinoléine est souvent utilisée dans les réactifs de Lindlar pour atténuer la réactivité du palladium.

Une autre stratégie qui permettrait de réduire cette double liaison est l'utilisation d'hydrures métalliques.¹¹⁶ Cependant, nous n'avons pas eu le temps d'explorer cette voie.

¹¹⁵ (a) Subburaj, K.; Okamoto, S.; Sato, F., *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (3), 1024-26; (b) Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (26), 10147-54.

¹¹⁶ (a) Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M., *Tetrahedron* **2000**, 56 (18), 2779-88; (b) Rainka, M. P.; Aye, Y.; Buchwald, S. L., *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101 (16), 5821-23.

(d) Réduction de la fonction cétone du composé **14**

La fonction cétone portée par nos molécules est importante puisqu'elle permet de créer des liaisons hydrogène *via* les doublets non-liants de l'oxygène, entre le composé chef de file **14** et les résidus (Asp145 et Lys33) de la poche ATP de CDK2/cycline A (**Figure 27**). Cependant, il nous a semblé intéressant de savoir si une fonction alcool, à la place de cette fonction cétone, apporterait du changement dans l'activité biologique envers les CDKs.

Pour effectuer cette réaction, nous avons utilisé comme agent réducteur le borohydrure de sodium (NaBH_4). Un ajout de 6 équivalents de cet agent a été nécessaire pour réduire le temps réactionnel. Ainsi, après 3 heures de réaction le composé **78** est obtenu de manière quantitative (**Schéma 22**). La réaction de réduction présente une diastéréosélectivité faciale puisqu'un seul diastéréoisomère est identifié par RMN ^1H . Le diastéréoisomère observé correspond à celui où la fonction hydroxyle obtenue se trouve du même côté que l'autre fonction hydroxyle et l'atome d'hydrogène en tête de pont.

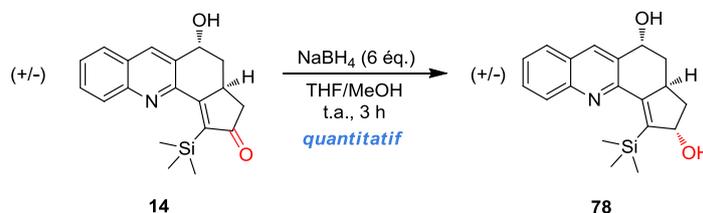


Schéma 22 : Réduction de la fonction cétone du composé **14**

Il est à noter que pour une réduction de la fonction cétone d'une cyclopenténone, les conditions de Luche (une combinaison de NaBH_4 avec du trichlorure de cérium CeCl_3) sont généralement utilisées, car l'utilisation de NaBH_4 seul peut conduire également à la réduction de la double liaison. Cependant, cela n'a pas été observé dans notre cas. Ceci prouve que cette double liaison est particulièrement peu accessible et donc peu réactive vis-à-vis des réactifs de réduction.

L'activité d'inhibition des kinases dépendantes des cyclines de tous les composés finaux obtenus est alors évaluée par l'équipe du Dr. Laurent Meijer à Roscoff.

II.4.6 Etude de l'activité d'inhibition des kinases dépendantes des cyclines

L'équipe du Dr. L. Meijer a évalué l'activité d'inhibition des composés **18** et **19** (**Tableau 7**) ainsi que les composés de **66** à **78** sur 7 kinases différentes : 3 kinases dépendantes des cyclines (CDK2, CDK5 et CDK9) et 4 autres kinases (CK1, CLK1, DYRK1A et GSK3). Les résultats de ces tests sont repris dans le **Tableau 7**, le composé chef de file **14** a été évalué en même temps.

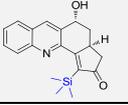
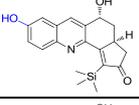
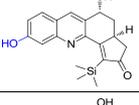
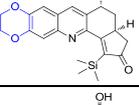
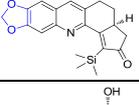
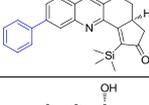
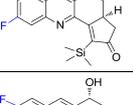
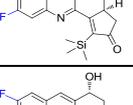
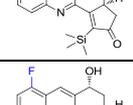
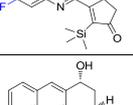
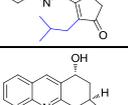
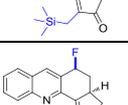
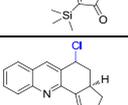
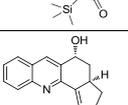
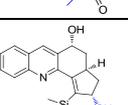
Structure	Composé	Valeurs des CI_{50} exprimées en μM						
		CDK2/ cycline A	CDK5/ p35	CDK9/ cycline T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
	14	0.51	5.1	> 10	> 10	2.9	> 10	> 10
	18	0.29	0.83	4.8	> 10	2.1	2.9	3.8
	19	0.13	0.41	7.1	2.8	0.12	0.73	2.2
	66	3.8	9.1	> 10	> 10	4.9	> 10	> 10
	67	1.2	4.2	> 10	> 10	2.8	> 10	> 10
	68	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	69	0.69	2.2	> 10	> 10	> 10	9.2	> 10
	70	0.79	2.3	> 10	> 10	>10	> 10	> 10
	71	0.39	1.9	> 10	> 10	>10	> 10	> 10
	72	4	> 10	> 10	> 10	1.7	> 10	> 10
	73	3.6	> 10	> 10	> 10	4.8	> 10	> 10
	74	9.1	> 10	> 10	> 10	5.1	> 10	> 10
	75	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	76	0.69	8.9	> 10	> 10	5.2	> 10	> 10
	77	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	78	6.9	> 10	> 10	> 10	8.8	> 10	> 10

Tableau 7 : Valeurs des CI_{50} des composés finaux

Nous constatons que le choix du groupement isobutyle, que nous avons voulu insérer pour imiter le groupement TMS (composé **73**, $Cl_{50} = 3.6 \mu\text{M}$, **Tableau 7**), est judicieux puisqu'il conduit à une certaine activité envers la CDK2. Cependant, cette activité est 7 fois plus faible que celle du composé **14** ($Cl_{50} = 0.51 \mu\text{M}$, **Tableau 7**). Nous pouvons également conclure que l'atome de silicium est essentiel en position α du carbonyle, puisqu'en position β il est 18 fois moins actif (comparaison du composé **14** et **74**, **Tableau 7**). Ceci permet de répondre à notre interrogation préalable (**Figure 32**).

Nous remarquons également qu'un substituant halogéné comme le fluor en position R^6 , à la place de la fonction alcool, est dommageable sur l'activité de **75**. En revanche, un atome de chlore à cette position (composé **76**), avec une stéréochimie inverse, permet de garder approximativement la même activité d'inhibition sur CDK2, en étant même légèrement plus sélectif (**Tableau 7**).

La réduction de la fonction cétone en alcool (composé **78**) n'a pas apporté de meilleurs résultats.

La déprotection des groupements méthoxy en position R^2 et R^3 (composés **18** et **19**, **Tableau 7**) a effectivement apporté des améliorations sensibles dans les activités biologiques (comme nous l'avions prédit avec la modélisation moléculaire). Les deux composés **18** et **19** présentent une activité d'inhibition légèrement meilleure que notre chef de file **14**, avec des valeurs de Cl_{50} de $0.29 \mu\text{M}$ et $0.13 \mu\text{M}$, respectivement envers CDK2/cycline A. Cependant, le fait d'avoir des fonctions alcool à ces positions, conduit à une moins bonne sélectivité des composés envers les autres kinases testées. En effet, les deux composés présentent une activité d'inhibition sur quasiment toutes les kinases testées (CDK2, CDK5, CDK9, CLK1, DYRK1A et GSK3, **Tableau 7**).

Concernant l'ajout d'atomes de fluor sur la molécule **14** au niveau des positions R^1 , R^2 et R^3 , les composés synthétisés (**69**, **70** et **71**, **Tableau 7**) montrent une inhibition équivalente à celle du composé chef de file **14** (sauf pour le composé **72**). Ces composés ont l'avantage de ne pas inhiber la kinase CLK1 (**Tableau 7**).

Les composés **66** et **67** ont des activités d'inhibition de l'ordre du micromolaire sur CDK2. Cependant, comparé au composé chef de file, le composé **66** est 6 fois moins actif et le composé **67** est 2 fois moins actif (**Tableau 7**).

Enfin, les composés **68** et **77** ne sont pas actifs sur CDK2 ou sur les autres kinases testées. Le composé **77** nous permet une fois de plus de conclure qu'un groupement TMS est essentiel à l'activité d'inhibition.

Dès lors, une nouvelle série de composés à synthétiser apparaît (**Figure 35**). Sur la base des résultats obtenus pour la première série de composés de deuxième génération, nous observons que les composés substitués par un atome de fluor, sur la partie benzénique, engendrent une activité d'inhibition semblable à celle du composé chef de file **14** mais présentent une meilleure sélectivité envers les autres kinases testées. Il est donc intéressant d'explorer ces positions par un autre halogénure tel que le chlore (composé **79**) ou encore par un groupement trifluorométhyle (composé **80**), le composé **71** fluoré en R² (Cl₅₀ : 0.39 μM) étant pris comme référence.

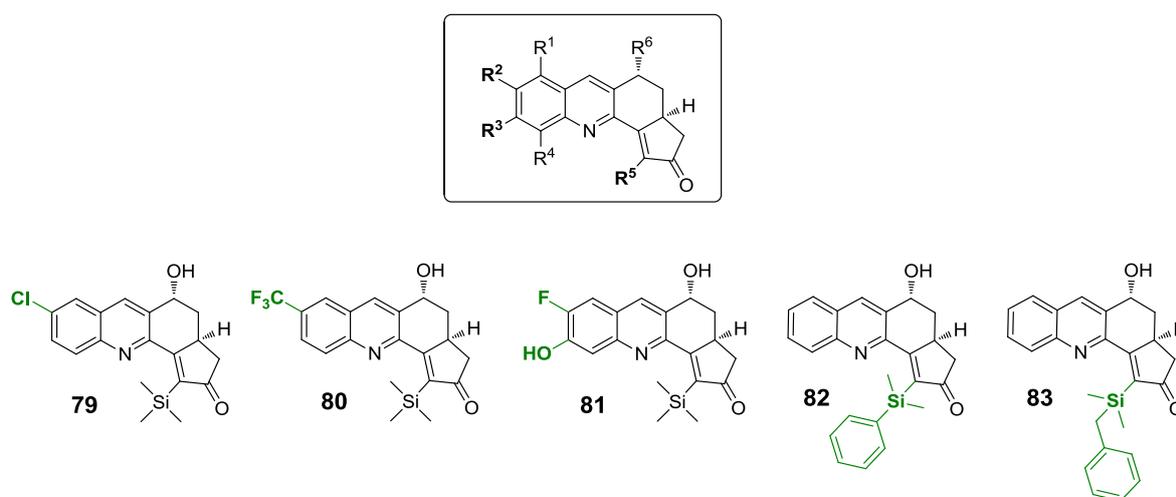


Figure 35 : Deuxième série de composés de deuxième génération à développer

Nous avons également pensé à développer une molécule combinant à la fois l'atome de fluor en position R² et un groupement hydroxyle en position R³ (composé **81**). Rappelons qu'un groupement hydroxyle en position R³ avait apporté la meilleure activité d'inhibition mais entraînait une moins bonne sélectivité envers les CDKs. Une combinaison avec l'atome de fluor en position R² pourrait ainsi apporter des changements dans la sélectivité (composé **81**). De plus, le caractère électroattracteur de l'atome de fluor modifie profondément le pKa des fonctions voisines. Ainsi, l'aptitude du groupement hydroxyle à donner des liaisons hydrogène serait fortement augmentée. La modélisation moléculaire a permis de confirmer cette propriété du fluor puisque par étude de docking le groupement hydroxyle crée une liaison hydrogène avec le résidu Asp86 (**Figure 36**), alors que sans le fluor aucune liaison n'avait été observée avec l'Asp86. Par ailleurs, la présence d'un atome de fluor pourrait apporter des modifications significatives quant à la stabilité métabolique de la molécule.

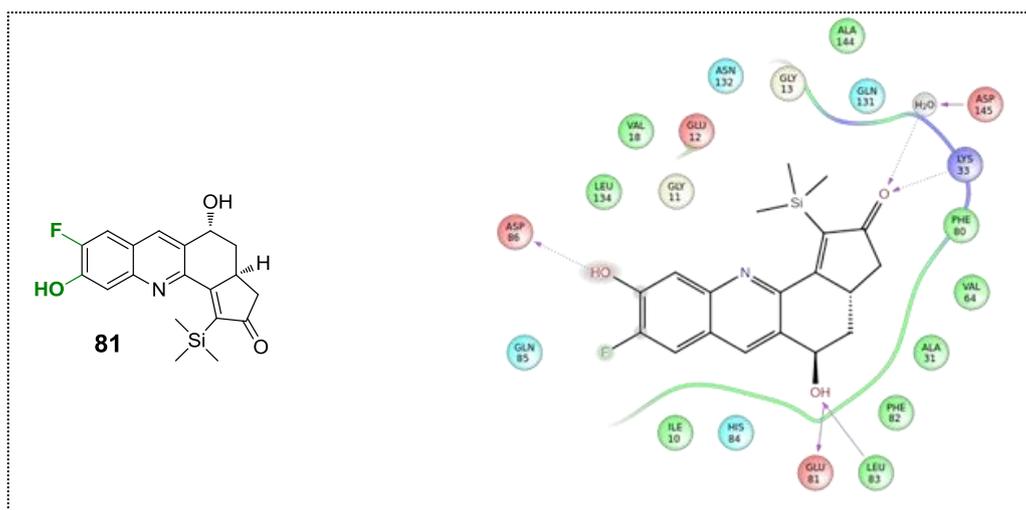


Figure 36 : Représentation en 2D du résultat obtenu pour le docking du composé 81. Le sens des flèches indique soit un accepteur ou un donneur de liaison hydrogène. La fonction hydroxyle et certains atomes qui sont légèrement grisés indiquent que ceux-ci sont exposés au solvant.

Enfin, nous savons à présent que l'atome de silicium est essentiel en position α de la cétone. Tout en gardant l'atome de silicium à cette même position, nous pouvons en modifier les substituants, comme par exemple les composés **82** et **83** (Figure 35). En effet, les images 3D de la modélisation moléculaire évoquent un espace hydrophobe à cet endroit.

II.5 Synthèse des molécules de deuxième génération – deuxième série de composés

Le même schéma réactionnel présenté précédemment (**Schéma 3, p 64**) est appliqué à cette deuxième série de composés. La première étape de la synthèse est donc la préparation des quinoléines. Pour la conception des composés **82** et **83** (**Figure 35**), la synthèse de la quinoléine a déjà été présentée précédemment et pour le composé **79**, la quinoléine (comportant le chlore en position R²) a été achetée (Aldrich). Seule la synthèse des quinoléines pour la formation des composés **80** et **81** est représentée ci-dessous (**Schéma 23**).

La synthèse des acétanilides **84** et **85** n'est pas représentée, mais ces composés ont été obtenus de manière quantitative via une réaction d'acétylation de la fonction amine.

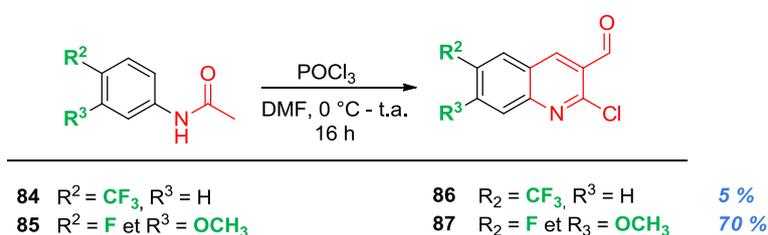


Schéma 23 : Synthèse des quinoléines 86 et 87

Les quinoléines **86** et **87** sont synthétisées avec des rendements de 5 % et 70 %, respectivement. Le rendement du composé **86** est très faible suite à la présence du groupement hautement électroattracteur CF₃ (paragraphe II.4.1). D'ailleurs, ce composé est uniquement décrit dans un brevet avec un rendement de 0.7 %.¹¹⁷

Remarque : Le composé **87** présente une réactivité semblable à celle des composés présentant un groupement hydroxyle (l'effet mésomère du groupement méthoxy prime sur l'effet inductif du fluor). Nous avons donc procédé à l'échange de l'atome de chlore par l'atome d'iode avant de réaliser le couplage de Sonogashira. L'étape de déprotection (déméthylation) est également réalisée au préalable afin d'obtenir le groupement hydroxyle en position R³. Le produit **89** est ainsi obtenu en deux étapes avec un rendement global de 51 % (**Schéma 24**).

¹¹⁷ Ohgiya, T., Okuda, A., Arai, T., Yamazaki, K., Aoki, T., Miyosawa, K., SHIBATA, H., Shibuya, K. *Novel pyrimidine compounds having benzyl (heterocyclic methyl) amine structure and medicament comprising the same*. US 20090062306 A1, **2009**.

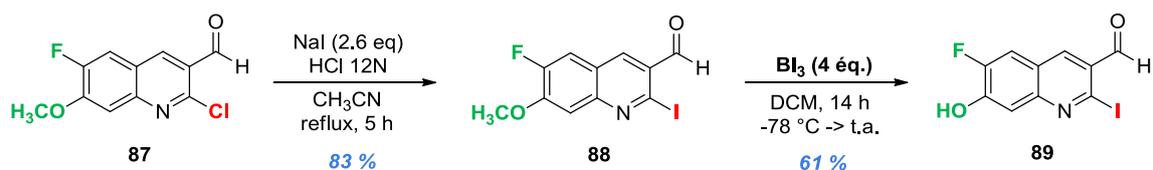
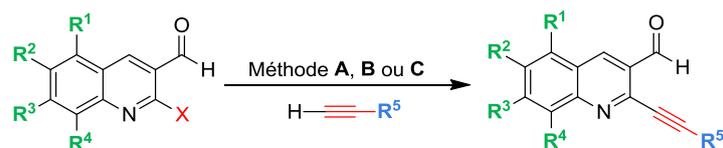


Schéma 24 : Echange de l'atome de chlore par l'atome d'iode, suivi de la réaction de déprotection

Ensuite, les quinoléines sont engagées dans la réaction de couplage de Sonogashira (**Tableau 8**). Les rendements observés varient de 40 à 90 % après une purification sur gel de silice.



$R^1 = R^4 = H$
 $X = I$ (composé **89**), sinon Cl

Substrat	R ¹	R ²	R ³	$\equiv\text{C}-\text{R}$	Produit	Rendement
20 (méthode A)	H	H	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{Ph})_2$	90	40 %
20 (méthode A)	H	H	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{Ph})(\text{CH}_2\text{Ph})$	91	90 %
86 (méthode C)	H	CF ₃	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{Ph})_2$	92	60 %
89 (méthode B)	H	F	OH	$\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{Ph})_2$	93	79 %
Produit commercial (méthode C)	H	Cl	H	$\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{Ph})_2$	94	53 %

Tableau 8 : Réaction de couplage de Sonogashira

Les conditions utilisées pour la réaction de Sonogashira (**Tableau 8**) sont celles qui ont été mises au point selon que la quinoléine porte ou pas un groupement (R) électrodonneur ou électroattracteur. Ces trois méthodes différentes, nommées **A**, **B** et **C** sont reprises ci-dessous (**Figure 37**):

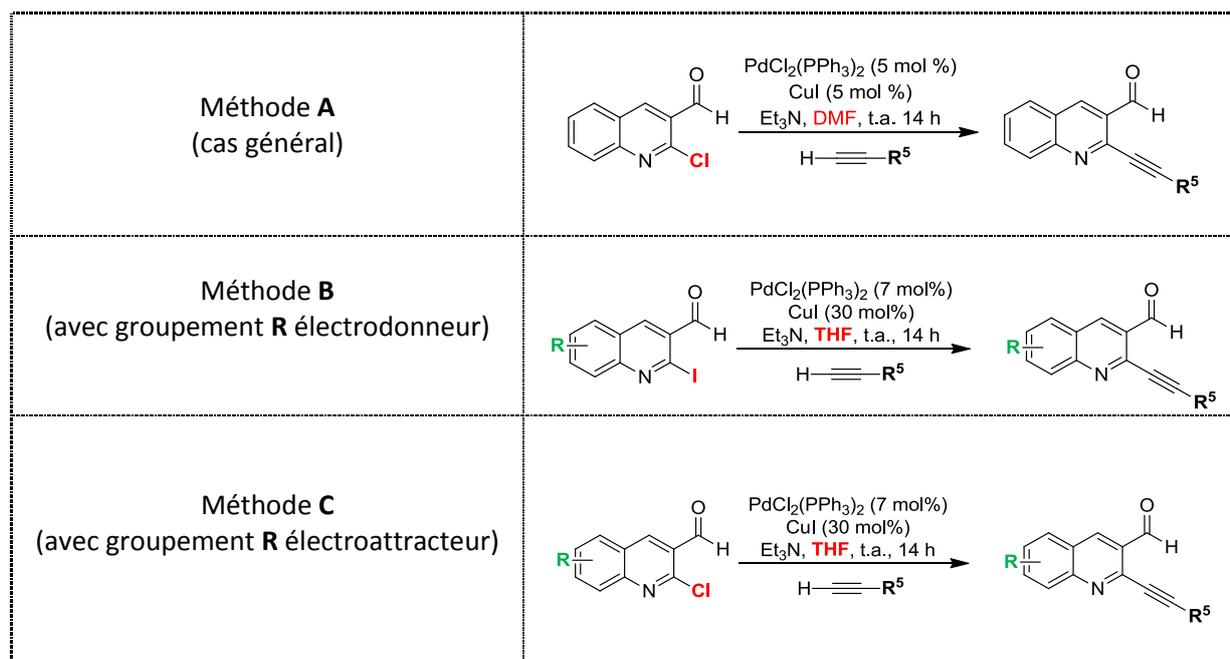


Figure 37 : Les différentes méthodes utilisées pour la réaction de Sonogashira

Pour le produit **91**, l'alcyne utilisé n'est pas commercial. Nous l'avons donc synthétisé en faisant réagir le benzylchlorodiméthylsilane avec le bromure d'éthynylmagnésium dans le THF à reflux (**Schéma 25**).¹¹⁸ L'alcyne **95** est ainsi obtenu avec un rendement de 56 %.

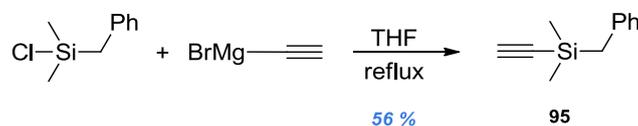
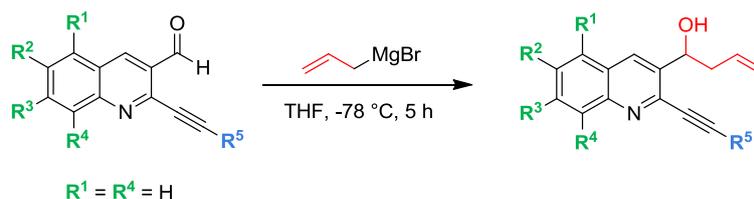


Schéma 25 : Synthèse de l'alcyne benzyl(éthynyl)diméthylsilane **95**

Par la suite, les composés **90** à **94** sont engagés dans les réactions d'allylation (en utilisant le bromure d'allylmagnésium, comme réactif de Grignard, **Tableau 9**). Les rendements obtenus, après une purification sur gel de silice, varient entre 60 et 83 %.



¹¹⁸ Denmark, S. E.; Tymonko, S. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (22), 8004-05.

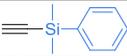
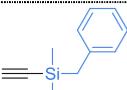
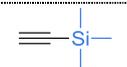
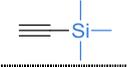
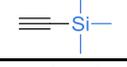
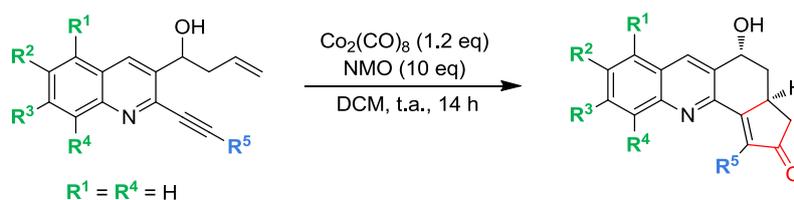
Substrat	R ²	R ³	≡-R	Produit	Rendement
90	H	H		96	81 %
91	H	H		97	83 %
92	CF ₃	H		98	60 %
93	F	OH		99	67 %
94	Cl	H		100	65 %

Tableau 9 : Réaction d'allylation

Les systèmes ène-yne ainsi obtenus **96** à **100** sont engagés dans la réaction de Pauson-Khand pour obtenir les composés souhaités **79** à **83** (Tableau 10). Ces composés ont pu être obtenus avec de bons rendements allant de 78 à 89 %.



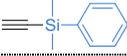
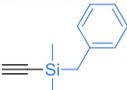
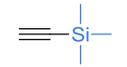
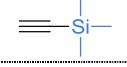
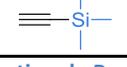
Substrat	R ²	R ³	≡-R	Produit	Rendement
96	H	H		82	78 %
97	H	H		83	89 %
98	CF ₃	H		80	80 %
99	F	OH		81	78 %
100	Cl	H		79	84 %

Tableau 10 : Réaction de Pauson-Khand

Nous aurions souhaité ôter le groupement benzyle du composé **83** afin d'obtenir le diméthylsilanol correspondant (Schéma 26). En effet, le groupe de Denmark effectue ce même type de réaction en présence de TBAF trihydraté.¹¹⁹ Cependant, nous n'avons obtenu aucun résultat positif. Dans cette publication, les auteurs prévoient un temps de réaction de

¹¹⁹ Denmark, S. E.; Liu, J. H.; Muhuhi, J. M., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (1), 201-15.

2 minutes. Dans notre cas, après 2 minutes de réaction, la majorité du produit de départ est présent ainsi que divers produits non identifiés. Un temps de réaction plus long ne permet pas d'améliorer les résultats. Une étape d'optimisation semble nécessaire pour obtenir le produit diméthylsilanol, notamment en abaissant la température de la réaction.

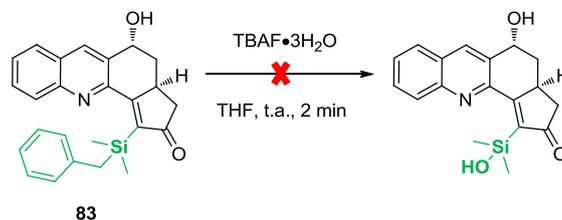
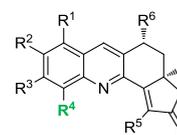


Schéma 26 : Débenzylation du composé 83

II.5.1 Exploration de la position R⁴



Jusqu'à présent aucun des composés synthétisés ne comporte un substituant en position R⁴, principalement à cause du fait qu'il nous est impossible d'obtenir des quinoléines pré-fonctionnalisées avec des groupements en cette position (II.4.1). L'insertion d'un atome d'iode en R⁴ permettrait par la suite d'y introduire par exemple différents groupements via une réaction de Sonogashira ou de Heck. Pour insérer cet atome d'iode, le choix du groupement méthoxy en position 7 (**Figure 38**) est motivé par les propriétés électroniques du squelette quinoléine. En effet, le squelette quinoléine oriente les additions électrophiles vers les positions 5 et 8. La présence du groupement méthoxy, *ortho* et *para* orienteur, va donc favoriser l'iodation en position 8 préférentiellement (**Figure 38**).

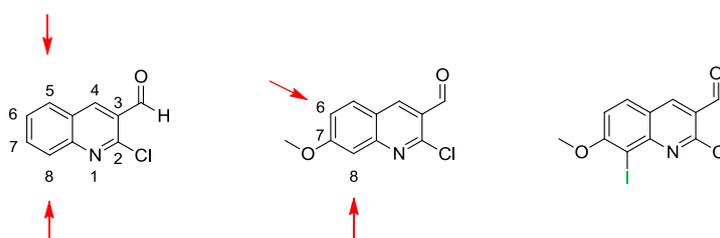


Figure 38 : Orientation de l'iodation

Bien que le composé final portant un groupement méthoxy en position R³ n'ait pas montré une activité biologique significative envers les CDKs, celle-ci pourrait être modifiée en présence d'un groupement en position R⁴. De plus, les images obtenues par modélisation moléculaire montrent un espace vide hydrophobe à cet endroit, il serait donc intéressant de l'explorer.

L'iodation en position 8 de la quinoléine **101**, a conduit à un mélange de plusieurs produits lors de la réaction de Sonogashira et d'allylation, et nous n'avons pas pu les séparer.

Néanmoins, le composé **102** a pu être isolé au terme de la réaction de Pauson-Khand effectuée sur le mélange (**Schéma 27**).

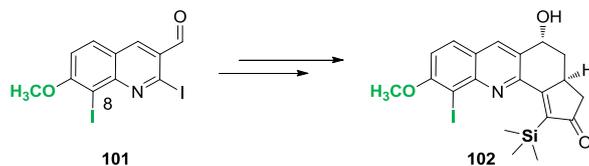


Schéma 27 : Synthèse du composé **102**

Une fois le composé **102** obtenu, plusieurs essais de couplage de Sonogashira et de Heck ont été réalisés mais aucune de ces réactions n'a fonctionné. Nous pensons que le doublet non-liant de l'azote ainsi que ceux de l'oxygène, et la présence du groupement TMS empêchent l'insertion d'un métal quelconque à cause de la gêne stérique.

II.5.2 Synthèse d'un composé dérivé de la quinoxaline

Nous avons voulu synthétiser un composé comportant un squelette quinoxaline à la place de la quinoléine afin d'évaluer le comportement biologique de tels composés vis-à-vis des CDKs. La synthèse que nous avons envisagée au départ n'a malheureusement pas abouti à l'obtention du composé 3-(trifluorométhanesulfonyl)quinoxaline-2-carbaldéhyde (**Schéma 28**). Nous voulions, à partir du composé 2-hydroxy-3-méthylquinoxaline commercial, effectuer une réaction d'oxydation en présence de dioxyde de sélénium afin d'obtenir le composé **103**.¹²⁰ Ensuite, nous aurions introduit un groupement activant triflate pour réaliser le couple de Sonogashira. Cependant nous n'avons pas réussi à avoir des rendements suffisants pour le produit **103**.

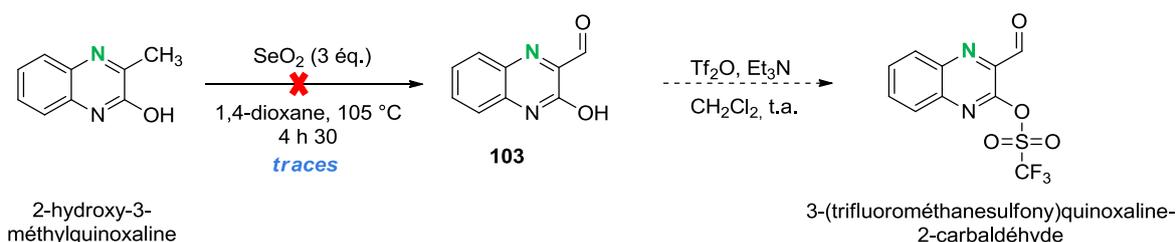


Schéma 28 : Synthèse envisagée pour l'obtention du 3-(trifluorométhanesulfonyl)quinoxaline-2-carbaldéhyde

Nous avons donc envisagé une autre voie de synthèse pour obtenir le motif quinoxaline (**Schéma 29**).

¹²⁰ Kumar, P., Rajaram, U., Gupta, R., Nadkarni, S., Mohanan, A., Tandon, R., Munshi, S. *2-propene-1-ones as hsp 70 inducers*. WO2005097746 A2, **2005**.

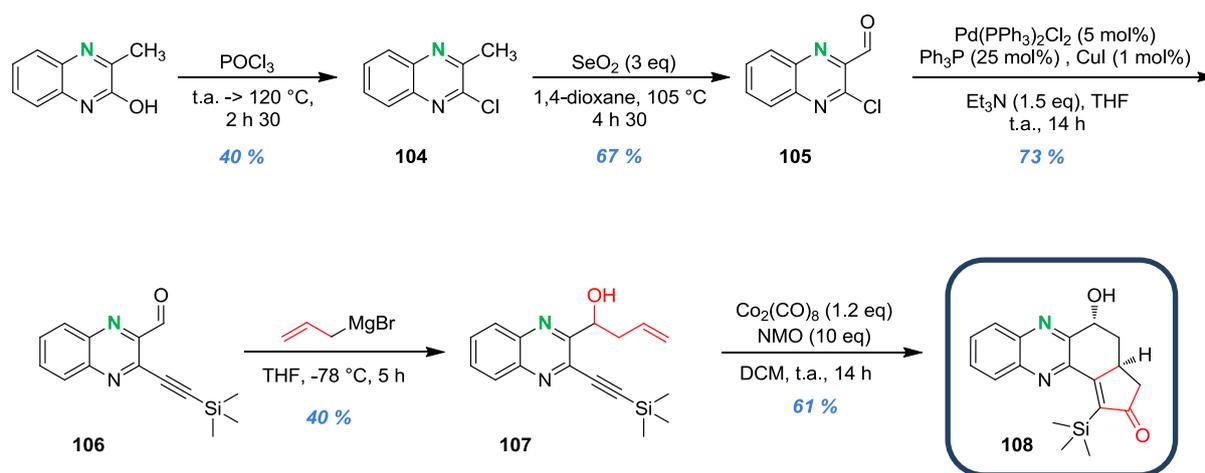


Schéma 29 : Synthèse du composé 108

La 2-hydroxy-3-méthylquinoxaline (commerciale) est engagée dans une réaction de chloration afin de substituer la fonction alcool par un atome de chlore, ce qui permet l'obtention du composé **104** avec un rendement de 40%.¹²¹ Le composé **104** subit ensuite une oxydation du groupement méthyle, en présence de dioxyde de sélénium, pour obtenir la fonction aldéhyde désirée avec un rendement de 67%. Le 3-chloroquinoxaline-2-carbaldéhyde **105** ainsi obtenu comporte les fonctions nécessaires pour réaliser le schéma réactionnel présenté précédemment, avec dans un premier temps, le couplage de Sonogashira. Les conditions utilisées pour cette réaction diffèrent de nos conditions habituelles puisque nous avons repris celles qui sont décrites dans la littérature pour ce même type de composé.¹²² Ensuite le composé **106** subit une addition nucléophile du réactif de Grignard commercial conduisant à la formation du système ène-yne **107** avec un rendement de 40%. Plusieurs purifications sur gel de silice ont dû être nécessaires pour obtenir le composé **107** sans impuretés, ce qui peut expliquer le faible rendement de cette réaction. Enfin, le composé **107** est alors engagé dans la réaction de Pauson-Khand conduisant au composé **108** sous forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement de 61% (Schéma 29).

II.5.3 Evaluation de l'activité biologique des composés de la deuxième série

L'activité biologique des composés synthétisés pour cette deuxième série de la deuxième génération de molécules, a été évaluée par le Dr. Laurent Meijer. Les résultats sont

¹²¹ Deschenes, D., Gagnon, M., Leblanc, Y., Oballa, R., Powell, D., Ramtohl, Y. *Azacycloalkane derivatives as inhibitors of stearyl-coenzyme a delta-9 desaturase*. WO 2008046226 A1, **2008**.

¹²² Mukherjee, S.; Roy, P.; Ghorai, B. K., *Synthesis* **2011**, 2011 (09), 1419-26.

représentés dans le **Tableau 11** (les valeurs de Cl_{50} des composés **14** et **71** sont également indiquées).

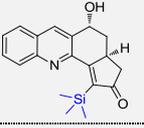
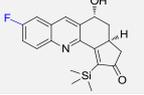
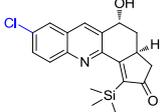
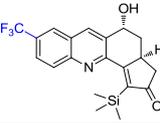
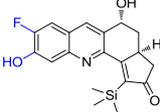
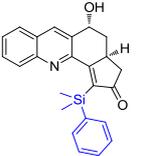
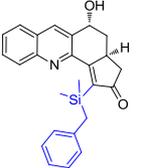
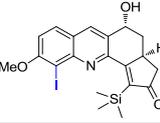
Structure	Composé	Valeurs des Cl_{50} exprimées en μM						
		CDK2/ cycline A	CDK5/ p35	CDK9/ cycline T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
	14	0.51	5.1	> 10	> 10	2.9	> 10	> 10
	71	0.39	1.9	> 10	> 10	>10	> 10	> 10
	79	1	8.2	> 10	> 10	4	> 10	> 10
	80	2.3	> 10	> 10	> 10	4.4	> 10	> 10
	81	0.3	1.4	> 10	> 10	3.3	> 10	> 10
	82	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	83	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	102	> 10	> 10	> 10	> 10	3.1	> 10	> 10
	108	> 10	> 10	> 10	> 10	4.3	> 10	> 10

Tableau 11 : Valeurs des Cl_{50} des composés finaux de la deuxième série

D'après le **Tableau 11**, seul le composé **81** présente une activité d'inhibition sur CDK2 submicromolaire, comparable à celle du composé chef de file **14**. La combinaison du fluor avec le groupement hydroxyle a permis d'augmenter en sélectivité ce qui correspond bien à

notre prédiction. En effet, les composés **18** ou **19** (**Tableau 7**), comportant juste un groupement hydroxyle, avaient une activité d'inhibition sur toutes les kinases testées. Remarquons qu'un squelette quinoxaline n'a aucun effet sur l'activité d'inhibition des CDKs (composé **108**).

Au niveau de la position R², le fait d'avoir introduit un atome de chlore (composé **79**) à la place du fluor n'a pas apporté d'amélioration. La présence de l'atome de fluor en cette position est donc préférable. Il en est de même pour le composé **80**, l'apport d'un groupement trifluorométhyle n'est pas bénéfique à l'activité d'inhibition.

En ce qui concerne la position R⁵, bien que l'atome de silicium soit présent en position α par rapport à la cétone, l'ajout d'un cycle benzénique comme substituant du silicium (composés **82** et **83**, **Tableau 11**) n'est pas le plus judicieux pour compenser l'espace vide hydrophobe. Nous avons effectivement observé en modélisation moléculaire que lorsque les composés **82** ou **83** sont « dockés » dans le site actif de la CDK2, ils présentent une moins bonne affinité ("scores" plus élevés). En effet, une fois que le composé est inséré dans le site actif cela entraîne le départ des molécules d'eau présentes initialement dans la poche ATP. Or l'interaction du noyau aromatique au niveau de la poche hydrophobe ne permet pas de compenser le coût énergétique dû au départ des molécules d'eau.

Les valeurs des Cl₅₀ présentées jusqu'à présent correspondent à l'activité du diastéréoisomère majoritaire racémique, obtenu lors de la réaction de Pauson-Khand, et qui est testé sous sa forme purifiée, sans le diastéréoisomère minoritaire. Cependant, il a été montré, lors de la thèse de J. Bosson sur la première génération d'inhibiteurs, qu'un seul des deux énantiomères du diastéréoisomère majoritaire racémique, présentait en général l'activité majeure sur CDK2.⁸¹ Nous avons donc grâce à une collaboration, effectué une séparation par chromatographie chirale, de certains composés les plus actifs sur CDK2 (**Figure 39**), afin d'obtenir pour chaque diastéréoisomère les deux énantiomères correspondants. Cette séparation a été réalisée par le Laboratoire de Stéréochimie Dynamique et Chiralité situé à Marseille.

Par la suite, les activités biologiques des deux énantiomères obtenus pour chacun des produits ont été évaluées par le groupe du Dr. L. Meijer (**Tableau 12**).

Les formes énantiomériquement enrichies sont notées (+) ou (-).

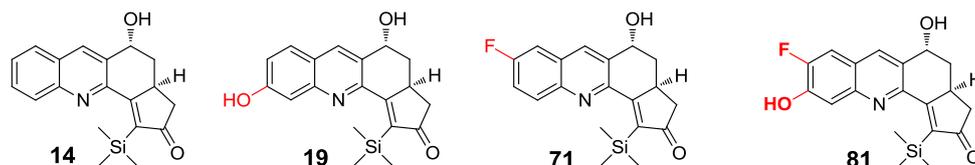


Figure 39 : Composés les plus actifs sur CDK2

Composé	Valeurs des Cl ₅₀ exprimées en μ M					
	CDK2/cycline A	CDK5/p35	CDK9/cycline T	CK1	CLK1	DYRK1A

14	0.51	5.1	> 10	> 10	2.9	> 10	> 10
14 (+)	0.48	2.2	> 10	> 10	6.3	> 10	> 10
14 (-)	6	> 10	> 10	> 10	5.2	> 10	> 10
19	0.13	0.41	7.1	2.8	0.12	0.73	2.2
19 (+)	1.2	1.7	> 10	> 10	0.22	2.8	8.8
19 (-)	2.3	> 10	> 10	> 10	0.083	3.2	> 10
71	0.39	1.9	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
71 (+)	0.32	1.4	> 10	> 10	7	> 10	> 10
71 (-)	1.9	> 10	> 10	> 10	6.2	> 10	> 10
81	0.3	1.4	> 10	> 10	3.3	> 10	> 10
81 (+)	0.42	4.1	> 10	> 10	7.1	> 10	> 10
81 (-)	4.4	> 10	> 10	> 10	6.9	6.1	> 10

Tableau 12 : Valeurs de CI_{50} des différents énantiomères de chacun des composés

A la vue de ces résultats, il apparaît clairement que l'un des deux énantiomères de chacun des composés (**14**, **71** et **81**), présente une activité d'inhibition sur la CDK2 supérieure à celle de l'autre énantiomère, et ce avec un facteur multiplicatif allant de 6 à 12. Cet effet est aussi visible dans une moindre mesure pour CDK5. Seul le composé **19** et ses énantiomères présentent des résultats plus difficilement interprétables. Notons cependant que l'un des deux énantiomères du composé **19** présente une très bonne activité d'inhibition sur la kinase CLK1 avec un CI_{50} de 83 nM, cependant cette voie d'étude ne sera pas discutée.

II.6 Etude des propriétés biologiques

Parallèlement aux tests enzymatiques, le comportement biologique des composés les plus actifs (**Figure 39**) a également été étudié. Mis à part le composé **81** qui n'avait pas encore été synthétisé au moment des tests, ces composés ont été soumis à des tests de cytotoxicité, de stabilité métabolique, de solubilité et de stabilité dans le plasma sanguin.

II.6.1 Cytotoxicité

L'inhibition de la croissance cellulaire induite par les composés **14**, **19**, et **71** a été évaluée pour deux concentrations (1 et 10 μM) sur quatre lignées de cellules humaines tumorales. Ces quatre lignées tumorales sont le MDA435 (pour le cancer du sein), le MCF7R (cellules du carcinome du sein résistant), HT29 (pour le cancer du côlon) et A549 pour le carcinome pulmonaire. En effet, les protéines kinases CDKs sont impliquées dans le développement de certains cancers comme celui du poumon, du côlon ou même du sein (**Figure 11**, pathologies). Il est donc intéressant de déterminer l'activité cytotoxique des composés préparés sur des lignées cellulaires correspondant à ces pathologies. Ce travail a été réalisé par l'équipe d'IMAGIF à Gif-sur-Yvette et le **Tableau 13** rassemble les résultats obtenus.

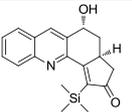
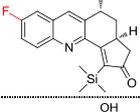
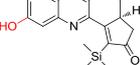
Structure	Composé	MDA435		MCF7R		HT29		A549	
		10 μM	1 μM						
	14	26	0	54	0	47	2	80	0
	71	79	0	88	0	84	6	98	2
	19	5	0	54	0	10	0	10	15

Tableau 13 : Cytotoxicité des composés **14**, **71** et **19** sur les lignées cellulaires MDA435, MCF7R, HT29, A549

Ainsi, parmi les composés testés, la molécule **71** fonctionnalisée en position R^2 par un atome de fluor, est la plus active sur les 4 lignées de cellules humaines tumorales à une concentration de 10 μM . Le composé **19** fonctionnalisé avec un groupement hydroxyle en position R^3 , inhibe les croissances cellulaires des lignées avec un pourcentage peu élevé alors qu'il présentait une bonne activité d'inhibition sur CDK2. Le composé **14**, présente une activité intermédiaire et est particulièrement actif sur la lignée A549. Cependant, à une concentration de 1 μM , nous avons une perte totale d'activité cytotoxique de toutes les molécules.

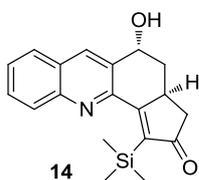
II.6.2 Stabilité métabolique

Il est important que les composés synthétisés puissent résister aux diverses enzymes présentes dans les processus métaboliques. Idéalement, un médicament devrait posséder une certaine stabilité vis-à-vis du métabolisme afin d'avoir le temps d'effectuer son action.

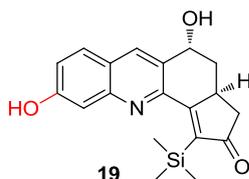
Dans certains cas, l'activité du composé pourrait chuter rapidement et dans d'autres cas les métabolites produits pourraient être toxiques.

La stabilité métabolique des trois composés (**14**, **19** et **71**) a été étudiée sur la plateforme TechMed^{LL} à Illkirch. Lors de ces tests, effectués en présence de microsomes de foie humain, ils ont observé le comportement de nos composés dans des réactions avec le cytochrome P450 (principales enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments), dans des réactions de conjugaison avec l'acide glucuronique et dans des réactions de conjugaison au glutathion.

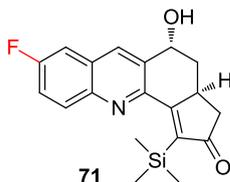
Voici les résultats obtenus pour ces trois composés :



Le composé chef de file, **14**, présente une bonne stabilité à l'oxydation avec un temps de demi-vie de 35 minutes. Au niveau des réactions avec l'acide glucuronique, ce composé a un comportement nucléophile modéré puisqu'après une heure d'incubation, il reste encore 43 % du composé inchangé. Le composé **14** ne comporte pas de site électrophile accessible puisqu'il n'est pas substrat du glutathion.



Le composé **19** est beaucoup moins stable à l'oxydation. Il présente un temps de demi-vie de 13.5 minutes. L'ajout d'un groupement hydroxyle lui apporte des propriétés de nucléophilie supérieure puisqu'après une heure d'incubation, il ne reste aucune trace du composé. (Plusieurs métabolites glucuronidés ont été observés). Enfin, il n'est pas substrat du glutathion.



Le composé fluoré a une excellente stabilité à l'oxydation (cytochrome P450) avec une demi-vie de 59 min. La glucuronidation est également très faible, avec 81 % de composé encore inchangé après une heure d'incubation. Et de façon très intéressante, la présence d'un système conjugué n'est pas un problème puisque ce composé n'est pas substrat du glutathion.

Cette étude montre qu'aucun de ces composés n'est substrat du glutathion, ce qui suggère qu'une réaction de Mickaël sur nos composés n'est pas possible. Ceci peut aussi expliquer pourquoi nous avons des difficultés à réduire cette double liaison qui semble en effet peu accessible.

Bien que nous ayons une fonction alcool sur le composé **71**, les propriétés électroattractrices du fluor sont remarquables car la glucuronidation est très faible, comparée aux composés **14** et **19**.

Le composé fluoré **71** présente véritablement des propriétés de stabilité métabolique remarquables, c'est notre composé le plus intéressant suite à l'optimisation structurale.

II.6.3 Solubilité

Certains composés peuvent présenter un manque de solubilité qui limitera leur biodisponibilité et leur potentiel thérapeutique. Ainsi, nous avons voulu connaître la solubilité de nos composés les plus actifs sur CDK2. L'évaluation de la solubilité des molécules a été établie dans un tampon PBS pH 7.4 à température ambiante. Ce test a également été réalisé par la plateforme TechMed^{ILL} (Illkirch).

Les résultats ont montré qu'aucun des composés n'est soluble à 100 µM. Le composé le plus soluble est celui qui comporte l'atome de fluor, **71**, avec une solubilité de 17 µM. En revanche, le composé **19** est le moins soluble de la série avec une solubilité d'environ 2 µM. Cependant, comme les composés présentent des activités submicromolaires sur CDK2, nous sommes bien dans une zone où la solubilité est effective.

II.6.4 Stabilité plasmatique

Connaître la stabilité plasmatique d'un composé permet de savoir si ce dernier se dégrade rapidement dans le plasma humain. Cette donnée est intéressante pour une nouvelle molécule car les composés qui se dégradent rapidement dans le plasma ont généralement une faible activité *in vivo* et ont donc une faible efficacité thérapeutique (ceci est différent pour le cas des pro-drogues). Cette donnée permet également de mieux interpréter les essais *in vitro*.

Dans notre cas, il était intéressant d'évaluer le comportement de nos molécules dans le plasma humain puisque celles-ci comportent un groupement triméthylsilyle qui est en général perçu comme un groupement labile.

Le résultat du test est représenté sur la **Figure 40** ; il a été réalisé sur le composé chef de file, **14**, par la plateforme TechMed^{ILL}.

Après une heure d'incubation, il reste 100 % du composé **14**. Nos molécules sont donc très stables et aucune perte du groupement triméthylsilyle n'est observée. Le suivi de cette étude a été réalisé grâce à l'analyse par CLHP couplée à la spectrométrie de masse.

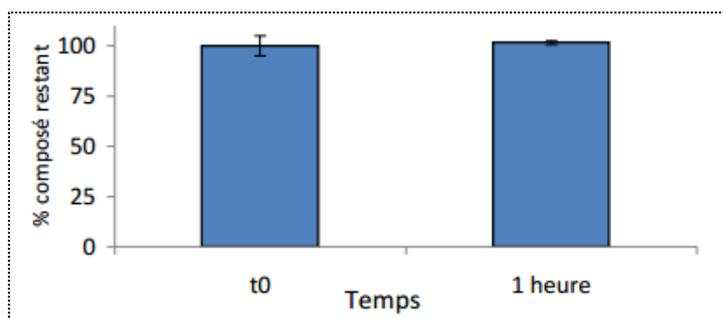


Figure 40 : Pourcentage du composé 14 restant après une heure d'incubation

II.7 Finalisation de l'étude de relation structure-activité

L'ensemble des résultats obtenus pour la deuxième génération de molécules nous permet de compléter l'étude de relation structure-activité que nous avons réalisée au début du projet (**Figure 41**).

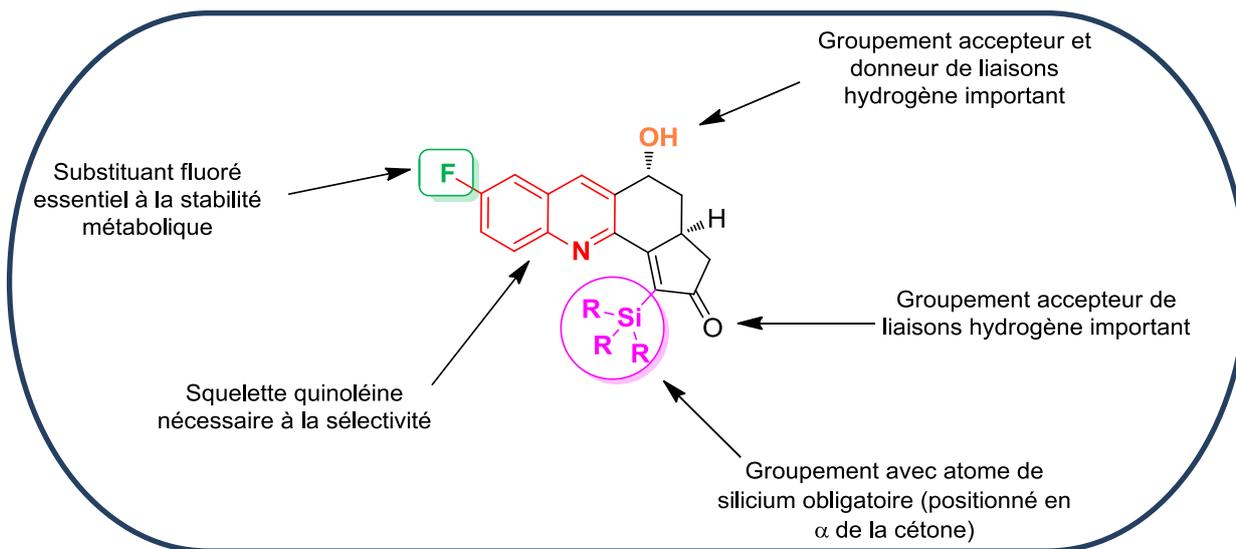


Figure 41 : Finalisation de l'étude de relation structure-activité

D'après l'ensemble des résultats :



- Les squelettes quinoxaline, naphthalène ou même pyridine n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Seul le motif quinoléine est essentiel pour obtenir une bonne sélectivité envers les CDKs et une bonne activité biologique.
- Le groupement hydroxyle, en position R^6 , semble être réellement essentiel. Il permet d'apporter une meilleure affinité du ligand dans la poche ATP grâce à la formation de deux liaisons hydrogène. L'une provenant des doublets non-liants de l'oxygène et l'autre partant de l'atome d'hydrogène de ce même groupement.
- Concernant la position R^5 , la présence de l'atome de silicium en position α de la cétone est indispensable. Au niveau des substituants de ce silicium, seuls les groupements méthyles ont donné de bons résultats jusqu'à présent. La présence d'un cycle benzénique ou benzylique s'est avérée peu judicieuse.
- Au niveau des positions R^1 , R^2 , R^3 et R^4 . Les groupements hydroxyles permettent d'améliorer l'activité d'inhibition sur CDK2, cependant ces composés sont beaucoup moins sélectifs vis-à-vis des CDKs et surtout, ils ne présentent pas une bonne stabilité métabolique. La présence d'un substituant fluoré, en position R^2 , apporte des activités d'inhibition comparables à celles du composé chef de file. Mais elle apporte surtout de réelles différences concernant la stabilité manifeste de cette molécule lors les études métaboliques.

De plus, nous pouvons confirmer qu'en général un des deux énantiomère réside préférentiellement dans le site ATP du complexe CDK2/cycline A. Et il apparaît clairement que l'un des deux énantiomères du diastéréoisomère majoritaire présente une activité d'inhibition environ 10 fois supérieure à celle de l'autre.

Par ailleurs, la présence de l'atome de silicium joue un rôle majeur dans l'activité d'inhibition de nos molécules. Il nous est encore difficile aujourd'hui de rationaliser la fonction de ce silicium et son rôle dans le site ATP de la CDK. La modélisation moléculaire ne nous permet pas non plus d'apporter des explications car aucun logiciel actuel ne prend en compte les propriétés spécifiques de l'atome de silicium.

Cependant, s'il est encore difficile de trouver dans la littérature des composés organosilylés présentant un profil anticancéreux, de plus en plus d'articles ou d'études traitent ce sujet. En effet, plusieurs publications ont démontré dans leur étude de relation structure-activité, que l'insertion d'un atome de silicium apportait des modifications significatives dans les propriétés biologiques des molécules.¹²³ Même, si à l'heure actuelle aucun médicament sur le marché ne comporte du silicium, certains composés sont en études cliniques. L'exemple le plus concret est le karénitécine (également connu sous le nom de BNP1350). Ce composé, développé par BioNumerik, est un candidat médicament antitumoral dérivé de la camptothécine, qui présente de meilleurs avantages (moins d'effets secondaires, meilleure efficacité, moins de phénomènes de résistance et meilleur profil de sécurité). Il est actuellement en étude clinique de phase III pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire (**Figure 42**).¹²⁴



Figure 42 : Représentation de la Camptothécine et de son dérivé le Karénitécine

L'introduction d'un atome de silicium dans les structures serait donc une stratégie intéressante pour optimiser l'activité biologique dans le but d'accroître le potentiel d'un composé thérapeutique. D'ailleurs, le silicium organique possède plusieurs propriétés uniques pour la chimie médicinale :¹²⁵

¹²³ (a) Anderson, W. K.; Kasliwal, R.; Houston, D. M.; Wang, Y.-s.; Narayanan, V. L.; Haugwitz, R. D.; Plowman, J., *J. Med. Chem.* **1995**, 38 (19), 3789-97; (b) Padron, J. M.; Donadel, O. J.; Leon, L. G.; Martin, T.; Martin, V. S., *Lett. Drug Des. Discov.* **2006**, 3 (1), 29-34; (c) Tacke, R.; Nguyen, B.; Burschka, C.; Lippert, W. P.; Hamacher, A.; Urban, C.; Kassack, M. U., *Organometallics* **2010**, 29 (7), 1652-60.

¹²⁴ Munster, P. N.; Daud, A. I., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, 20 (11), 1565-74.

¹²⁵ Franz, A. K.; Wilson, S. O., *J. Med. Chem.* **2012**, 56 (2), 388-405.

- Le silicium possède un plus grand rayon covalent que le carbone, ce qui contribue à des longueurs de liaisons d'environ 20 % plus grandes. Des changements de taille, de géométrie et de comportement conformationnel sont donc impliqués. Ces changements peuvent influencer la conformation et la réactivité des structures.
- Les composés organosilylés présentent une forte lipophilicité améliorant ainsi la pénétration cellulaire et tissulaire des molécules.
- Le silicium présente également des orbitales 3d disponibles, comparé au carbone, et peut donc faire des liaisons hypervalentes
- Un composé organosilylé peut impliquer un changement des voies métaboliques
- Augmentation de l'acidité des liaisons Si-OH
- Aucune toxicité intrinsèque des composés organosilylés n'a été démontrée jusqu'à présent

Conclusion et Perspectives

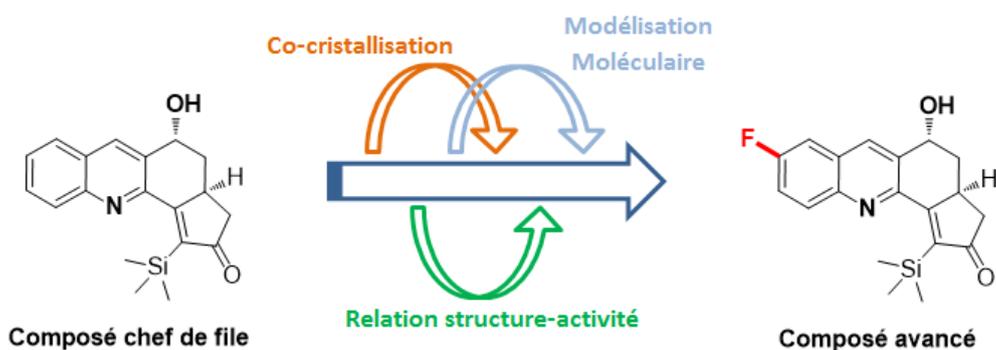
Conclusion

Le cancer reste un enjeu sociétal majeur. Depuis la découverte du Glivec®, de nombreuses recherches concernant le développement de thérapies ciblées, visant donc spécifiquement les cellules tumorales, sont en cours. Parmi les différentes stratégies, l'inhibition des protéines kinases tel que les kinases dépendantes des cyclines constitue une des voies prometteuses. En effet, ces dernières sont dérégulées dans de nombreux cancers et constituent dès lors, des cibles thérapeutiques encourageantes.

A l'heure actuelle, de nombreux travaux concernant l'inhibition des CDKs sont en cours mais aucun médicament n'a pu encore être commercialisé.

Mon projet de thèse s'est particulièrement concentré sur l'élaboration d'analogues du composé chef de file **14**, identifié précédemment au laboratoire. Ce composé, comportant un motif tétrahydrocyclopenta[c]acridine, agit comme un inhibiteur compétitif de l'ATP et possède une inhibition particulière envers les CDKs et plus particulièrement la CDK2. L'objectif était donc de préparer un panel de composés fonctionnalisés permettant d'améliorer cette activité d'inhibition tout en essayant de garder cette sélectivité sur les CDKs. Les conditions douces et la souplesse de la synthèse, mises au point au laboratoire, ont permis d'envisager de nombreuses possibilités de fonctionnalisation. Grâce à une étude de relation structure-activité, nous avons pu envisager le développement d'une nouvelle génération de molécules et ceci de manière plus rationnelle et réfléchie. En effet, nous avons à disposition plusieurs données qui nous ont permis d'effectuer cette tâche au mieux comme la co-cristallisation avec la CDK2, les valeurs de CI_{50} d'une première génération de composés et des études de modélisation moléculaire.

Au cours de mes recherches, nous avons réussi à passer de l'identification d'un composé chef de file vers un composé plus avancé. Ce composé possède une meilleure activité d'inhibition que le composé chef de file et présente une bonne sélectivité envers les CDKs avec notamment une activité remarquable envers CDK2 (CI_{50} de 300 nM). Cette dernière donnée est vraiment un atout pour notre projet car il est assez difficile d'être sélectif en raison de la forte homologie qui existe entre les CDKs.



De plus, plusieurs études du comportement biologique de ce composé avancé **71** ont été réalisées. Les résultats ont montré que ce composé se comporte très bien vis-à-vis du métabolisme : il est très stable à l'oxydation (P450), ne se décompose pas dans le plasma sanguin, est un pauvre nucléophile (glucuronidation faible) et ne comporte pas de site d'attaque nucléophile (pas réactif vis-à-vis du glutathion).

Nous avons donc des résultats *in vitro* très prometteurs malgré, peut-être, une cytotoxicité modérée sur les cellules.

Notre projet demeure original puisque les seules molécules actives sur les CDKs comportent toutes un atome de silicium. Même si aucun médicament sur le marché ne possède actuellement un tel atome, aucune toxicité intrinsèque n'a été démontrée jusqu'à présent. Au contraire, le remplacement d'un atome de carbone par un atome de silicium semble être judicieux pour apporter des profils d'activités biologiques intéressants.¹²⁵

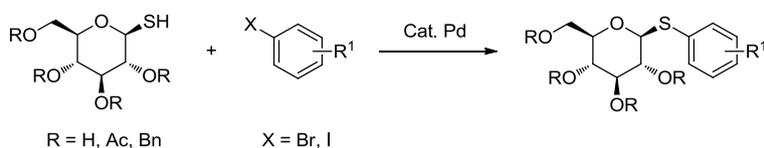
Perspectives

A la fin de mon premier projet de thèse, plusieurs travaux et idées nous semblent encore intéressants à étudier, notamment :

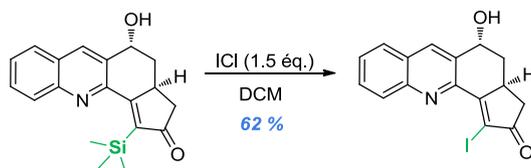
L'étude de la réaction de Pauson-Khand en version énantiosélective. Cela nous permettrait d'obtenir directement les composés énantio-purs et aussi de travailler en conditions catalytiques. Nous pourrions utiliser un complexe de rhodium chiral comme catalyseur. En effet, beaucoup de travaux concernant les réactions de Pauson-Khand intramoléculaires, en version énantiosélective, ont été développés sur des systèmes énynes.¹²⁶

Lors des études de modélisation moléculaire avec nos composés, nous avons observé qu'un espace vacant était encore présent dans la poche ATP de la CDK2. Il serait intéressant d'identifier un groupement qui pourrait combler cet espace. Or, l'équipe de Song et Jin, qui travaille également sur les inhibiteurs de CDKs, a mis au point une molécule comportant un sucre.¹²⁷ D'après leur étude de modélisation moléculaire, ils ont remarqué que ce sucre se plaçait dans la poche ATP de la CDK2 exactement à l'endroit où nous avons identifié un espace vide.

Les travaux de l'équipe du Dr. Alami, nous ont également inspiré quant à la manière d'insérer le sucre.¹²⁸ Cette équipe a mis au point une réaction de couplage entre un thiosucre et un (hétéro)aryle halogéné *via* une catalyse au palladium :



Ainsi, en partant du composé ci-dessous, tétrahydrocyclopenta[*c*]acridine substitué par un iode, nous pourrions espérer réaliser la réaction de couplage. De plus, ce composé iodé a déjà été obtenu au laboratoire avec un rendement de 62 % :

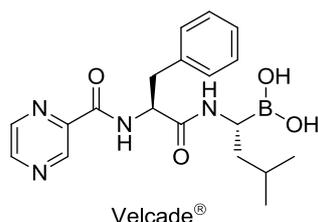


¹²⁶ (a) Fan, B.-M.; Xie, J.-H.; Li, S.; Tu, Y.-Q.; Zhou, Q.-L., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (6), 759-62; (b) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (16), 1800-10; (c) Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N., *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (20), 7985-89.

¹²⁷ Xiao, C.; Sun, C.; Han, W.; Pan, F.; Dan, Z.; Li, Y.; Song, Z.-G.; Jin, Y.-H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (23), 7100-10.

¹²⁸ Brachet, E.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (2-3), 477-90.

D'après l'équipe de Franz,¹²⁵ il existerait une interaction spécifique entre les composés organosilylés et les macromolécules biologiques, ce qui n'est pas surprenant à la vue de nos résultats. Cette interaction spécifique a déjà été identifiée avec un composé comportant un atome non-classique, le bore, dans les composés thérapeutiques : ce composé est le Velcade®, également appelé bortezomib. C'est un médicament contenant un acide boronique,¹²⁹ identifié comme étant un inhibiteur du protéasome, et utilisé dans le traitement du cancer (myélome multiple).



Nous pourrions donc envisager de remplacer l'atome de silicium dans nos molécules par un atome de bore afin d'en étudier les propriétés.

¹²⁹ Richardson, P. G.; Hideshima, T.; Anderson, K. C., *Cancer Control* **2003**, 10 (5), 361-9.

PARTIE B :

**ACCES A DES DERIVES D'ISOCHROMENES
PAR REACTION TANDEM D'ADDITION
NUCLEOPHILE/CYCLISATION**

Introduction

Classée parmi les douze principes du concept de « chimie verte », l'utilisation de procédés catalytiques représente l'un des points importants de la chimie moderne.¹³⁰ En effet, la catalyse permet de développer des réactions à économie d'atomes ainsi que des réactions où le nombre d'étapes de synthèse et de quantités de réactifs utilisés sont limités. De plus, l'obtention de réactions avec des sélectivités élevées permettent de faciliter les séparations.¹³¹

Les réactions de cycloisomérisation répondent précisément au concept d'économie d'atomes puisque l'ensemble des atomes des substrats de départ se retrouve intégralement dans le produit obtenu en fin de réaction. Les alcynes sont des fonctions bien connues qui participent aux réactions de cycloisomérisation lorsqu'elles subissent des additions de nucléophiles (hétéroatomes ou dérivés carbonés).¹³² Ainsi selon la nature du nucléophile, ces réactions permettent souvent d'accéder en une seule étape à des squelettes complexes de molécules polycycliques. Souvent les nouveaux composés obtenus sont précurseurs de produits naturels ou d'intérêt biologique.¹³³

Depuis plusieurs années, le laboratoire travaille sur des réactions tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysées par des sels d'argent à partir de quinoléines fonctionnalisées par un aldéhyde et une fonction alcyne substituée. Cette réaction tandem permet d'accéder en une seule étape, par addition d'un nucléophile oxygéné, à des dérivés de type furoquinoléines ou pyranoquinoléines selon une cyclisation de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig (**Schéma 30**).

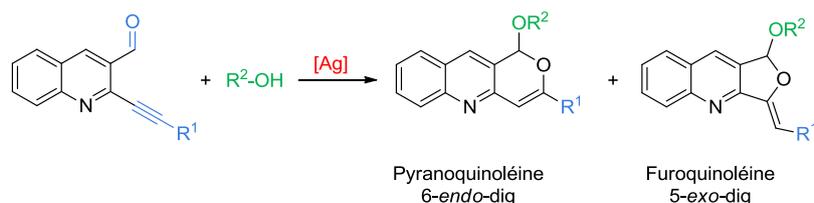


Schéma 30 : Réaction tandem d'acétalisation/cyclisation

¹³⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, Incorporated; **1998**.

¹³¹ (a) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 686-94; (b) Trost, B. M., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 695-705.

¹³² Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, *104* (6), 3079-160.

¹³³ (a) Michael, J. P., *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22* (5), 627-46; (b) Michael, J. P., *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21* (5), 650-68; (c) Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y., *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (12), 4462-68; (d) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (22), 5790-805; (e) Wang, W.; Li, T.; Milburn, R.; Yates, J.; Hinnant, E.; Luzzio, M. J.; Noble, S. A.; Attardo, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (13), 1579-84.

Lors de la mise au point de la réaction, les sels d'argent se sont montrés bien plus efficaces que les autres métaux de transition et un choix judicieux du contre-ion permet également de contrôler la régiosélectivité de la réaction (cyclisation sélective de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig).

Dans ce contexte, nous avons envisagé une nouvelle méthode afin de réaliser des réactions tandem d'addition/cyclisation catalysées par l'argent, de manière régiosélective, en présence **de nucléophiles de types carbonés**. Les substrats sur lesquels nous travaillerons resteront de types carbonyl-yne et plus précisément aldéhyde-alcyne (**Schéma 31**).

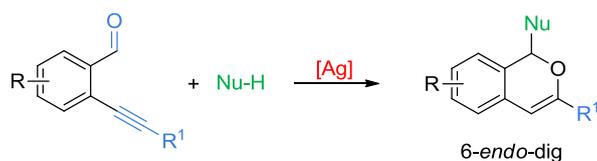


Schéma 31 : Réaction tandem d'addition/cyclisation de nucléophiles de types carbonés par catalyse à l'argent

Un premier chapitre bibliographique proposera les différentes réactions tandem d'addition nucléophile/cyclisation réalisées à partir de substrat de type aldéhyde-alcyne en présence de divers nucléophiles. Nous étudierons ensuite, dans un second chapitre, l'optimisation des paramètres expérimentaux d'une méthode permettant l'introduction des nucléophiles carbonés sur nos substrats. Nous continuerons par une généralisation de la méthodologie avec ses contraintes et ses limitations. Enfin, nous récapitulerons les informations essentielles de notre étude et aborderons les perspectives du projet.

Chapitre I: Etude bibliographique de la réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation à partir de substrat aldéhyde-alcyne

Dans ce chapitre, nous étudierons principalement les réactions tandem d'addition nucléophile/cyclisation catalysées par différents métaux de transition ou des électrophiles, en nous concentrant principalement sur des systèmes qui mettent en jeu une fonction aldéhyde ou imine d'une part et une triple liaison d'autre part.

Ainsi, les réactions tandem faisant intervenir les fonctions alcynes avec d'autres types de partenaires comme les amines, amides, alcool, oxime, cétone, thiol, ou acide carboxylique ne seront pas décrites.^{132,134,135} Les réactions de cycloisomérisation à partir de substrat de type ène-yne ne seront pas décrites non plus. Notons toutefois que leur réactivité a été très largement étudiée, que ce soit pour la préparation de bicycles, ou de cyclopentanes fonctionnalisés, et de façon asymétrique ou non.^{136,137,138}

Nous verrons que dans le cas des réactions de cycloisomérisation d'alcyne avec des groupements fonctionnels comme C=O (aldéhyde) et C=N (imine), globalement deux mécanismes peuvent être envisagés selon la nature du métal, permettant ainsi l'accès en général à un produit issu d'une cyclisation de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig (**Schéma 32**):^{135e}

¹³⁴ (a) Lai, L.; Wang, H.; Wu, J., *Tetrahedron* **2014**, *70* (13), 2246-50; (b) Xiao, Q.; Sheng, J.; Ding, Q.; Wu, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (1), 217-21; (c) Ding, Q.; Wang, D.; Luo, P.; Liu, M.; Pu, S.; Zhou, L., *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1949-56.

¹³⁵ (a) Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N., *Chem. Rev.* **2014**; (b) Belmont, P.; Parker, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, (35), 6075-89; (c) Shen, H. C., *Tetrahedron* **2008**, *64* (18), 3885-903; (d) Zeni, G.; Larock, R. C., *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2285-310; (e) Nakamura, I.; Yamamoto, Y., *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2127-98; (f) Muzart, J., *Tetrahedron* **2008**, *64* (25), 5815-49.

¹³⁶ (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 813-834. (b) Lloyd-Jones, G.C. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 215-236. (c) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2271-2296. (d) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268-4315. (e) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3326-3350. (f) Lee, S.I.; Chatani, N. *Chem. Commun.*, **2009**, 371-384. (g) Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Top. Curr. Chem.*, **2011**, *302*, 31-80. (h) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 10271-10279.

¹³⁷ (a) Bongers, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2178-2181. (b) Widenhoefer, R.A. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5382-5391. (c) Sengupta, S.; Shi, X. *Chem. Cat. Chem.*, **2010**, *2*, 609-619. (d) Pradal, A.; Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Synthesis*, **2011**, 1501-1514. (e) Marinetti, A.; Jullien, H.; Voituriez, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4884-4908. (f) Watson, I.D.G.; Toste, F.D. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2899-2919.

¹³⁸ (a) Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K.; Han, W.-S.; Kang, S. O., *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (25), 9366-72; (b) Pradal, A.; Chao, C.-M.; Toullec, P. Y.; Michelet, V., *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1021-29; (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (6), 1677-93; (d) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (5), 1482-91.

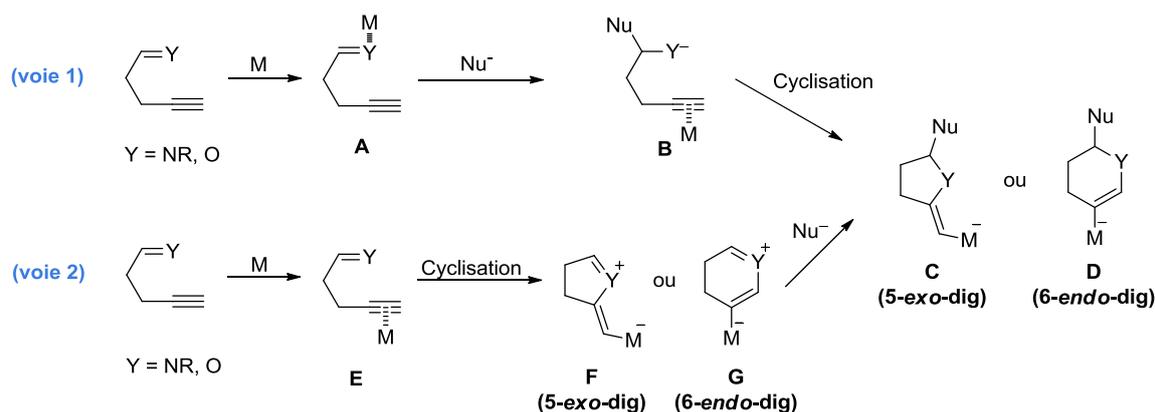


Schéma 32 : Mécanisme possible pour la réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation

Voie 1 : si le métal a plutôt un caractère oxophile, il se coordonnera d'abord à l'hétéroatome de $\text{C}=\text{Y}$ (composé **A**). L'addition du nucléophile Nu^- est ainsi favorisée sur l'atome de carbone $\text{C}=\text{Y}-\text{M}$ déficient en électrons (**B**) ce qui permet ensuite l'attaque de l'hétéroatome sur le carbone déficient en électrons de l'alcyne coordonné au métal, engageant ainsi la réaction de cycloisomérisation de type 5-*exo-dig* (**C**) ou 6-*endo-dig* (**D**). Il est à noter que dans ce cas-ci, le métal agit comme un catalyseur de type acide de Lewis mais également comme un métal de transition ; il a donc une double fonction.

Voie 2 : si le métal a plutôt un caractère carbophile, il se comportera comme un π -acide en se coordinant d'abord à la triple liaison (**E**) favorisant ensuite une cyclisation de type 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*, générant ainsi les intermédiaires de synthèse (**F**) et (**G**) respectivement. Les espèces $\text{C}=\text{Y}^+$ cationiques subiront l'addition du nucléophile conduisant aux produits **C** ou **D** selon le mode de cyclisation.

I.1 Réaction d'addition/cyclisation sur des substrats aldéhyde-alcynes

I.1.1 Addition de nucléophiles oxygénés

En 2002, le groupe de Yamamoto s'est intéressé à l'utilisation de sels de palladium (II) pour catalyser une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation.¹³⁹ Les travaux portaient sur deux types de substrats : des dérivés de type aliphatique et des dérivés de type aromatique, fonctionnalisés par un groupe alcyne et un groupe aldéhyde (**Schéma 33**). La réaction de cyclisation se fait dans le dioxane en présence de *p*-benzoquinone et d'un nucléophile oxygéné (un alcool).

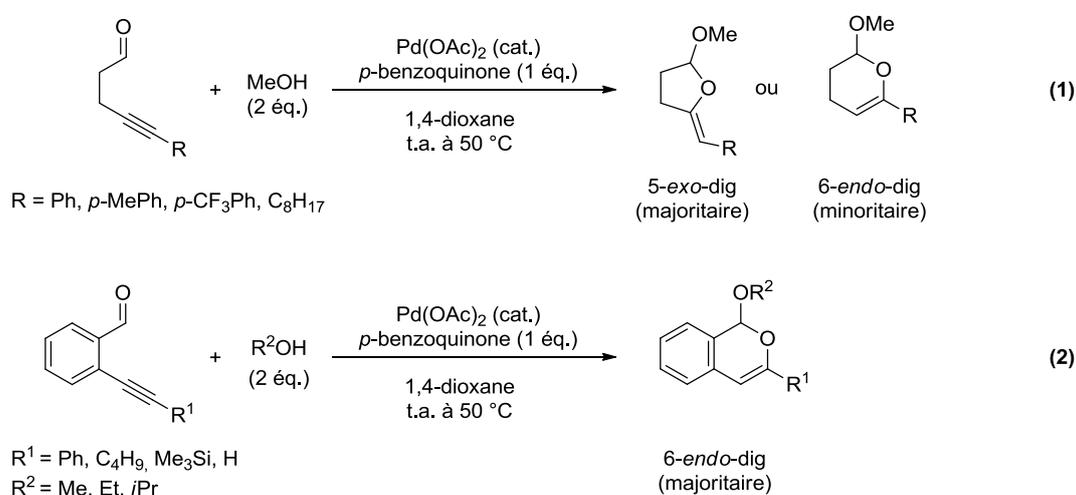


Schéma 33 : Effet du substrat sur le mode de cyclisation

Les résultats de leur étude ont montré qu'en série aliphatique (équation 1, **Schéma 33**), les deux modes de cyclisation étaient observés avec une préférence pour la cyclisation de type 5-*exo*-dig, les rendements allant jusqu'à 66 % et 17 % respectivement pour les cyclisations de type 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig. Ils ont également observé que le ratio des deux produits, 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig, variait en fonction du substituant de l'alkyne (R or R¹). En effet, des substituants électriquement déficients ou des substituants alkyles permettent d'obtenir exclusivement le produit de cyclisation de type 5-*exo*-dig.

Par ailleurs, l'ajout d'un équivalent de *p*-benzoquinone semble nécessaire à la réaction, car en son absence les rendements chutent drastiquement. Les auteurs précisent que la *p*-benzoquinone n'agit pas comme un agent oxydant, mais plutôt comme un ligand du palladium. Des réactions témoins, comme la présence d'acide acétique à la place du palladium ou l'absence de palladium, n'ont donné aucun produit de cyclisation. Ceci prouve

¹³⁹ Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (5), 764-65.

que la présence de catalyseur est essentielle pour la cyclisation et que les traces d'acides ne jouent aucun rôle dans cette cyclisation.

En série aromatique (équation 2, **Schéma 33**), seuls les produits de type 6-*endo*-dig ont été observés sans aucune présence du produit 5-*exo*-dig. Dans ce cas-ci, la présence ou non de la *p*-benzoquinone ne joue aucun effet. Cette réaction a également été réalisée avec différents types d'alcools et les rendements observés sont plutôt bons (72 à 90 %). Cependant, la réaction connaît des limitations dans le cas d'un alcyne terminal ($R^1 = H$) car le produit de cyclisation est obtenu avec un rendement de 22 %, accompagné de plusieurs produits non identifiés.

Le mécanisme proposé par les auteurs repose sur le fait que le catalyseur $Pd(OAc)_2$ possède une double fonction. Il peut se comporter simultanément comme un acide Lewis (oxophile) et comme un métal de transition (carbophile) (**Schéma 34**). Dans un premier temps, le sel de palladium agit comme un acide de Lewis formant un complexe avec l'oxygène du groupement carbonyle **A**. L'addition nucléophile de l'alcool est ainsi facilitée, ce qui permet la formation de l'hémiacétal **B**. Le sel de palladium va ensuite se coordiner aux électrons π de la triple liaison, ce qui aboutit à un abaissement de la densité électronique des carbones acétyléniques. La triple liaison est ainsi activée et subit l'attaque nucléophile du groupement hydroxyle sur la face opposée du palladium via une cyclisation de type 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig **C**. Les intermédiaires de palladium vinylique **C** sont ensuite protonés par l'acide acétique (protodémétallation) pour générer les produits de cyclisation attendus **D**, et libérer le catalyseur.

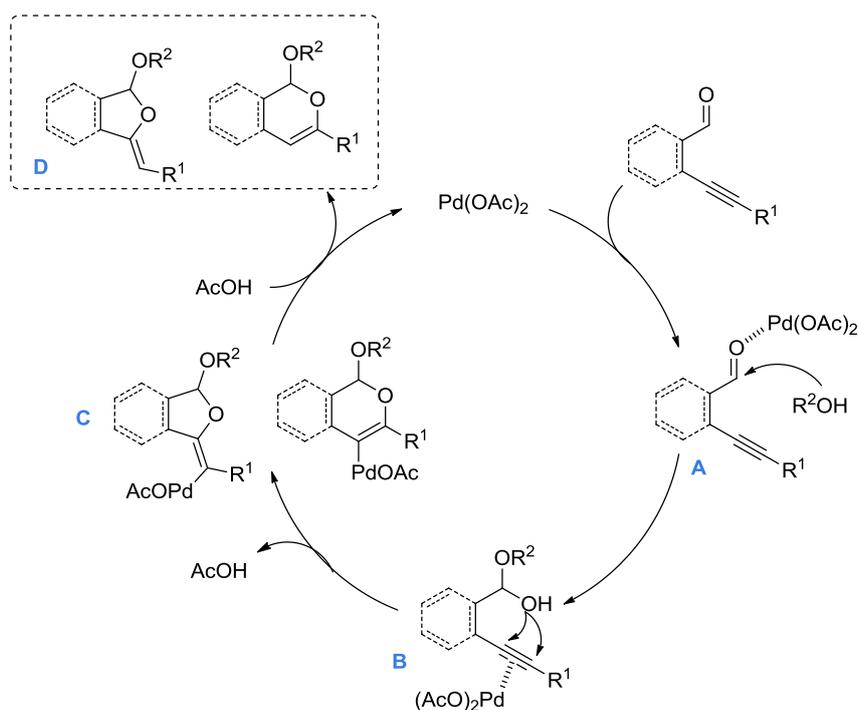


Schéma 34 : Mécanisme des deux modes de cyclisation : double rôle du $Pd(OAc)_2$

Des analyses RMN ^{13}C ont également été réalisées par les auteurs¹³⁹ afin de confirmer le caractère oxophile et carbophile de l'acétate de palladium, au regard des modifications des déplacements chimiques des carbones associés aux fonctions carbonyle et alcyne de substrats modèles.

Pour pallier les limitations rencontrées lors de la méthodologie pallado-catalysée pour l'obtention de dérivés d'isochromènes,¹³⁹ le même groupe a voulu développer une nouvelle méthodologie de cyclisation plus robuste.¹⁴⁰ Cette synthèse permet d'obtenir des produits de cyclisation de type 6-*endo*-dig de manière régiosélective en présence d'iodure de cuivre comme catalyseur dans le diméthylformamide (**Schéma 35**).

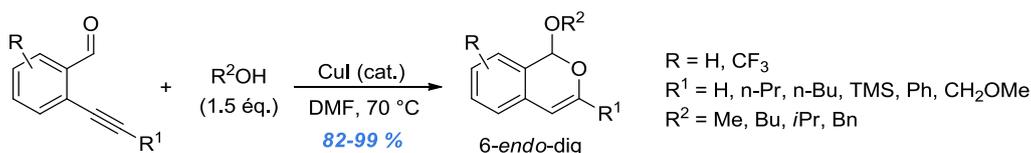


Schéma 35 : Synthèse de produits 6-*endo*-dig par catalyse au cuivre

Lors de l'optimisation de leur méthode, les auteurs ont utilisé différents types de catalyseur de cuivre et ont ainsi observé que les sels de cuivre (I) utilisés (CuBr, CuCl et CuI) ont la particularité de générer exclusivement des produits de cyclisation de type 6-*endo*-dig. En revanche, le CuCl₂ qui est un sel de cuivre (II) conduit à un ratio équimolaire des régioisomères de cyclisation 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig. Le degré d'oxydation du cuivre joue donc un rôle important dans la sélectivité de la réaction.

La méthodologie a ensuite été appliquée à un large éventail de substrats et d'alcools (primaire et secondaire) (**Schéma 35**). Les rendements obtenus sont très bons (82 à 99 %) avec une exception lors de l'utilisation de l'alcool benzylique comme nucléophile (rendement de 51 %). Il est à noter que lorsque l'alcyne est substitué par un groupement TMS, le produit de cyclisation obtenu est désilylé, alors que ce même groupement avait résisté lors de la méthodologie avec le Pd(OAc)₂.¹³⁹

Les auteurs proposent un mécanisme similaire à celui qu'ils avaient suggéré lors de leurs travaux avec le Pd(OAc)₂ où ce dernier possède une double fonction (**Schéma 34**). L'étape initiale est donc la formation de l'hémiacétal, puis l'activation de la triple liaison par le CuI favorisant l'attaque nucléophile du groupement hydroxyle donnant ainsi le produit de cyclisation de type 6-*endo*-dig. Cependant, dans ce cas-ci, ils proposent deux voies d'accès pour l'obtention de l'hémiacétal (**Schéma 36**):

¹⁴⁰ Patil, N. T.; Yamamoto, Y., *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (15), 5139-42.

- soit, l'activation de l'aldéhyde a lieu par coordination du cuivre à l'oxygène, ce qui facilite par la suite l'addition du méthanol (**Voie A**).
- soit le DMF agit comme une base de Lewis en déprotonant le méthanol, favorisant ainsi l'addition nucléophile de l'oxygène du méthanol (**Voie B**).

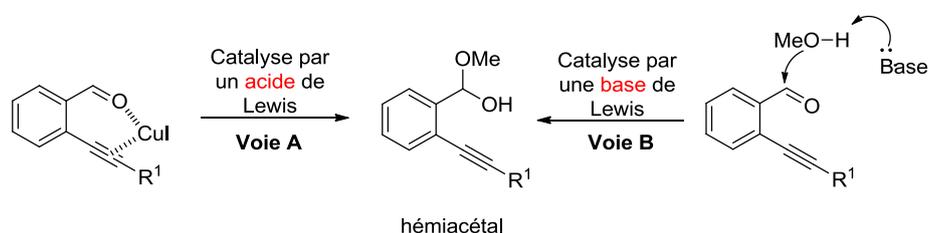


Schéma 36 : Formation de l'hémiacétal via une catalyse acide ou basique

Pour mieux comprendre laquelle de ces deux voies est utilisée, les auteurs ont procédé à une modification du solvant. Ainsi, lorsqu'ils ont remplacé le DMF par le benzène, après 12 h de réaction, seules quelques traces du produit voulu étaient observables en RMN ^1H . Par contre, avec l'ajout de 2 équivalents de triéthylamine, dans le benzène, ils ont obtenus 70 % de rendement du produit désiré. Ces expériences suggèrent que l'hémiacétal est donc formé via une catalyse basique. De notre point de vue, la réaction témoin avec la triéthylamine ne semble pourtant pas être adaptée pour arriver aux conclusions proposées par les auteurs. Néanmoins, les auteurs proposent également une seconde hypothèse pour le mécanisme de la réaction (**Schéma 37**). L'étape initiale serait l'activation de la triple liaison par le CuI **A**. Ensuite, l'oxygène du groupement carbonyle s'ajouterait sur l'alcyne formant l'isobenzopyrylium **B**, un intermédiaire de synthèse retrouvé dans de nombreuses réactions tandem et qui est stabilisé par résonance.¹⁴¹ Ensuite, l'attaque nucléophile du méthanol se poursuivrait (**C**) formant ainsi le produit 6-endo-dig **D** (**Schéma 37**), après une étape de protodémétallation qui libère le catalyseur.

¹⁴¹ (a) Tovar, J. D.; Swager, T. M., *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (17), 6499-504; (b) Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (10), 1239-43; (c) Iwasawa, N.; Shido, M.; Kusama, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (24), 5814-15; (d) Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (8), 2709-16.

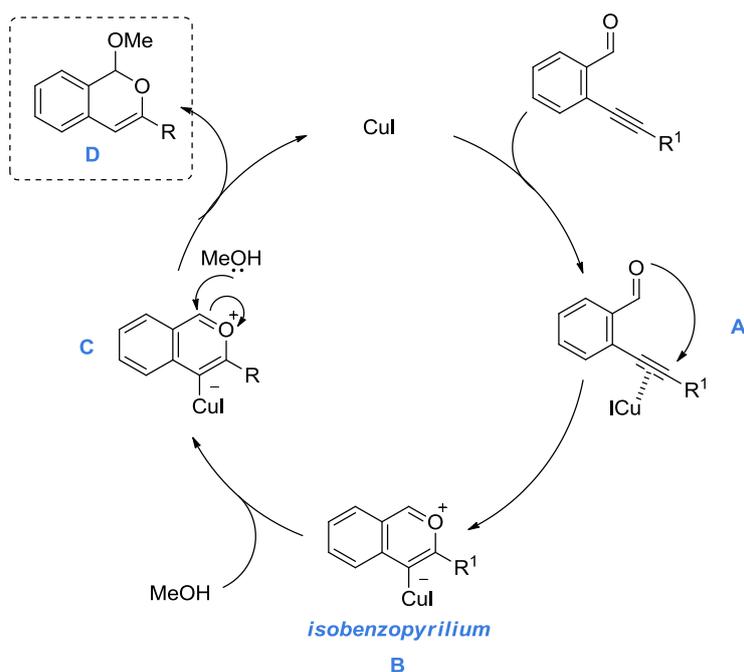


Schéma 37 : Seconde voie mécanistique proposée par le groupe de Yamamoto pour la réaction tandem

Le groupe de Singh, en 2009, s'est également intéressé aux réactions tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysées au palladium (**Schéma 38**).¹⁴² L'originalité de cette synthèse, inspirée des travaux de Yamamoto, réside dans le fait qu'il s'agit d'une réaction monotope. En effet, elle implique dans un premier temps un couplage de Sonogashira entre le 2-chloro-quinoléine-carbaldéhyde et le phénylacétylène conduisant au produit intermédiaire **109**. Ce dernier n'est pas isolé et est directement impliqué, après l'ajout de l'alcool comme nucléophile, dans la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation conduisant au produit de cyclisation 6-endo-dig **110** (**Schéma 38**).

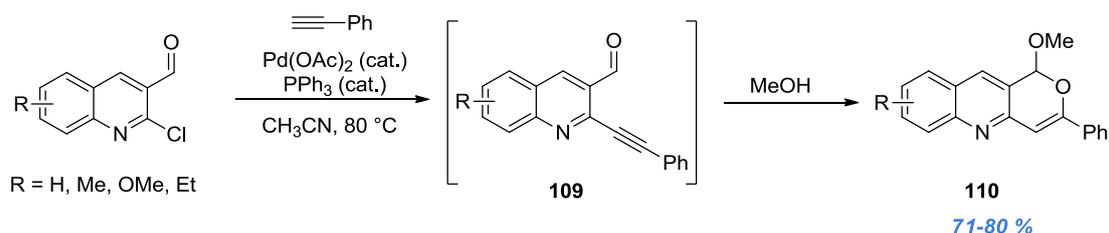


Schéma 38 : Synthèse monotope de pyrano[4,3-b]quinoléines via le catalyseur de palladium

Dans cette méthodologie, la quinoléine est choisie comme substrat et les rendements obtenus varient de 71 à 80 %. Il est à noter que la présence de sels de cuivre, utilisés en général comme co-catalyseur dans les réactions de Sonogashira, n'est pas utile dans ce cas-ci. Par ailleurs, contrairement aux conditions utilisées par Yamamoto lors de la

¹⁴² Chandra, A.; Singh, B.; Khanna, R. S.; Singh, R. M., *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (15), 5664-66.

cyclisation catalysée au Pd(OAc)₂ (**Schéma 33**), la *p*-benzoquinone n'est pas utilisée. En revanche, ils ont remarqué que la présence de la triphénylphosphine, comme ligand du palladium, était judicieuse. En effet, ce ligand facilite la cyclisation (diminution du temps réactionnel) et permet d'augmenter les rendements de la réaction.

Remarque : Le produit **110** (**Schéma 38**) obtenu lors de la réaction monotope par l'équipe de Singh avait déjà été identifié auparavant par notre laboratoire.¹⁴³ En effet, au cours d'une approche de synthèse pour l'accès à des dérivés d'acridines (**Schéma 39**),¹⁴⁴ l'étape de déprotection du composé **111** visait à obtenir l'alcyne terminal **112**, mais contre toute attente, la méthode classiques de désilylation en milieu basique a conduit exclusivement au produit de cyclisation 5-*exo-dig* **113**, appartenant à la famille des furo[3,4-*b*]quinoléines. La réaction observée correspond à l'addition de l'alcool sur la fonction carbonyle, formant l'hémiacétal, puis sa cyclisation sur la fonction alcyne non activée.

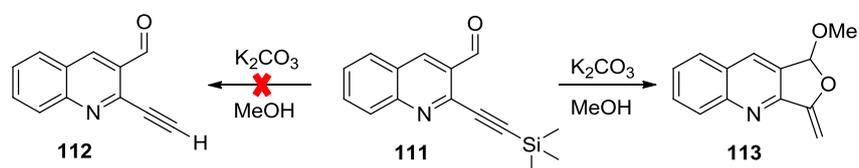


Schéma 39 : Essai de déprotection de l'alcyne silylé

En voulant généraliser cette réaction tandem, menée en catalyse basique, notre laboratoire a remarqué que lorsque l'alcyne portait un substituant de type aromatique, seul le produit de cyclisation de type 6-*endo-dig* (produit **110**, **Schéma 40**) était obtenu quantitativement.

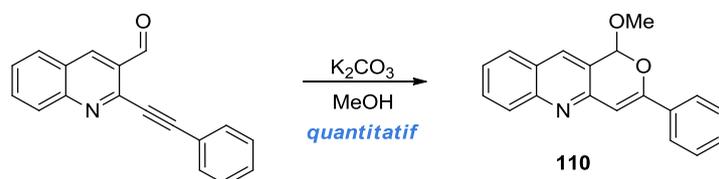


Schéma 40 : Obtention du produit **110** par catalyse basique

Récemment, le groupe de Caselli et Abbiati a rapporté une réaction tandem catalysée à l'argent sur des substrats *o*-alcynealdehydes.¹⁴⁵ Il est à noter que cette équipe avait travaillé auparavant sur ce même type de réaction mais *via* une catalyse en milieu basique avec l'addition d'alcool comme nucléophile.¹⁴⁶ Cependant, suite à des problèmes de régiosélectivité de cyclisation de type 5-*exo-dig* et 6-*endo-dig*, ils se sont tournés vers une nouvelle approche basée sur l'utilisation d'un complexe d'argent (I) avec un ligand de type

¹⁴³ Godet, T.; Bosson, J.; Belmont, P., *Synlett* **2005**, (18), 2786-90.

¹⁴⁴ (a) Belmont, P.; Andrez, J.-C.; Allan, C. S. M., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (13), 2783-86; (b) Belmont, P.; Belhadj, T., *Org. Lett.* **2005**, 7 (9), 1793-95.

¹⁴⁵ Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G., *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (8), 3494-505.

¹⁴⁶ Dell'Acqua, M.; Facchetti, D.; Abbiati, G.; Rossi, E., *Synthesis* **2010**, (14), 2367-78.

macrocycle contenant une pyridine. Cette méthodologie permet ainsi d'accéder uniquement à des composés issus d'une cyclisation de type 6-endo-dig (**Schéma 41**).

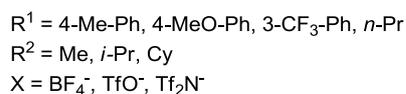
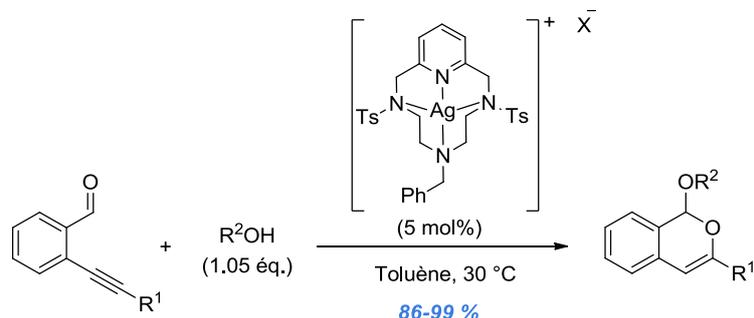


Schéma 41 : Synthèse de dérivés d'isochromènes : catalyse par un complexe d'argent macrocyclique

Les conditions douces de la réaction ont permis d'accéder à une dizaine de composés avec des rendements allant de 86 à 99 %. Seul le substrat substitué par un groupement TMS au niveau de l'alcyne n'a pas été réactif.

Suite au caractère ambivalent que peut avoir l'argent, les auteurs suggèrent deux voies mécanistiques possibles : soit le passage par l'intermédiaire isobenzopyriliium, formé par l'activation de la triple liaison suivi de l'attaque nucléophile, soit en passant d'abord par la formation de l'hémiacétal suivie de l'étape de cyclisation (mécanismes déjà proposés dans le **Schéma 32**).

Remarque : Lors de l'étude de la réaction tandem d'addition/cyclisation par catalyse d'argent avec des nucléophiles oxygénés, notre laboratoire avait également mis au point un complexe d'argent avec des ligands azotés. Ce complexe, qui est un polymère d'imidazolate d'argent $[\text{Ag}(\text{Im})]_n$, est synthétisé très facilement à partir de nitrate d'argent et d'imidazole, en présence d'hydroxyde d'ammonium (**Schéma 42**).¹⁴⁷

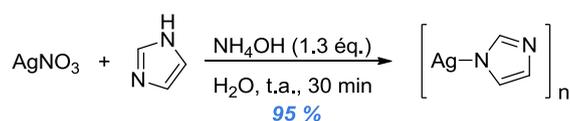


Schéma 42 : Synthèse de l'imidozole d'argent $[\text{Ag}(\text{Im})]_n$

Le complexe d'imidazolate d'argent permet d'obtenir de manière régiosélective des composés de cyclisation de type 5-exo-dig. Il a d'ailleurs été largement étudié lors de travaux

¹⁴⁷ Masciocchi, N.; Moret, M.; Cairati, P.; Sironi, A.; Ardizzoia, G. A.; La Monica, G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, (10), 1671-75.

antérieurs et a permis d'obtenir une large gamme de dérivés furoquinoléines (Schéma 43).^{148,149}

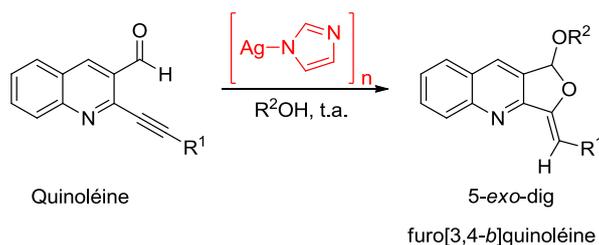


Schéma 43 : Synthèse de composés de cyclisation de type 5-exo-dig en présence de catalyseur d'imidazolate d'argent

I.1.2 Addition de nucléophiles carbonés

Plusieurs types de nucléophiles carbonés ont été utilisés pour des réactions tandem d'addition nucléophile/cyclisation sur des systèmes aldéhyde-alcynes. Nous retrouvons notamment des alcynes, des allylsilanes, des noyaux aromatiques, ou encore l'éther de vinyle et le phosphite de diéthyle.

(a) Utilisation d'alcyne comme nucléophile

En 2006, le groupe de Li propose une réaction tandem conduisant à des dérivés d'isochromènes **114** par l'addition d'un nucléophile de type alcyne.¹⁵⁰ Cette méthodologie est basée sur l'utilisation d'un complexe d'or monodenté par un ligand phosphine, en présence d'une quantité catalytique d'amine tertiaire, dans un milieu aqueux. Sans la présence d'eau, la réaction n'a pas lieu et l'ajout du toluène comme co-solvant permet d'obtenir de meilleurs rendements (Schéma 44).

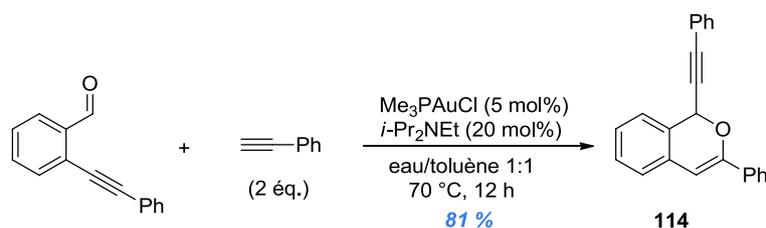


Schéma 44 : Synthèse de dérivés d'isochromènes par addition d'un nucléophile de type alcyne

¹⁴⁸ Parker, E.; Leconte, N.; Godet, T.; Belmont, P., *Chem. Commun.* **2011**, 47 (1), 343-45.

¹⁴⁹ Parker, E. *Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de Furoquinoléine, Pyranoquinoléine et Dibenzofurane*. Université de Lyon 1, **2010**.

¹⁵⁰ Yao, X.; Li, C.-J., *Org. Lett.* **2006**, 8 (9), 1953-55.

De manière générale, cette réaction tandem est compatible avec différents types d'alcynes riches en électrons ou électroniquement appauvris. Pour le substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde, les substituants de la triple liaison peuvent être soit aromatiques, soit aliphatiques.

Le mécanisme proposé par les auteurs est représenté dans le **Schéma 45**. Ils suggèrent, dans un premier temps, une réaction de l'alcyne terminal avec le complexe d'or Me_3PAuCl qui, en présence d'une base faible, conduit à l'acétylure d'or **A**. Puis, l'acétylure d'or interagit avec le substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde en se coordonnant à la fois avec la triple liaison ainsi qu'à l'oxygène du groupement aldéhyde, conduisant à l'intermédiaire **B**. L'acétylure peut alors s'additionner sur l'aldéhyde activé pour donner l'intermédiaire **C** qui cyclise pour conduire au complexe **D**. Après protonolyse et régénération du catalyseur, le dérivé d'isochromène **E** est ainsi obtenu.

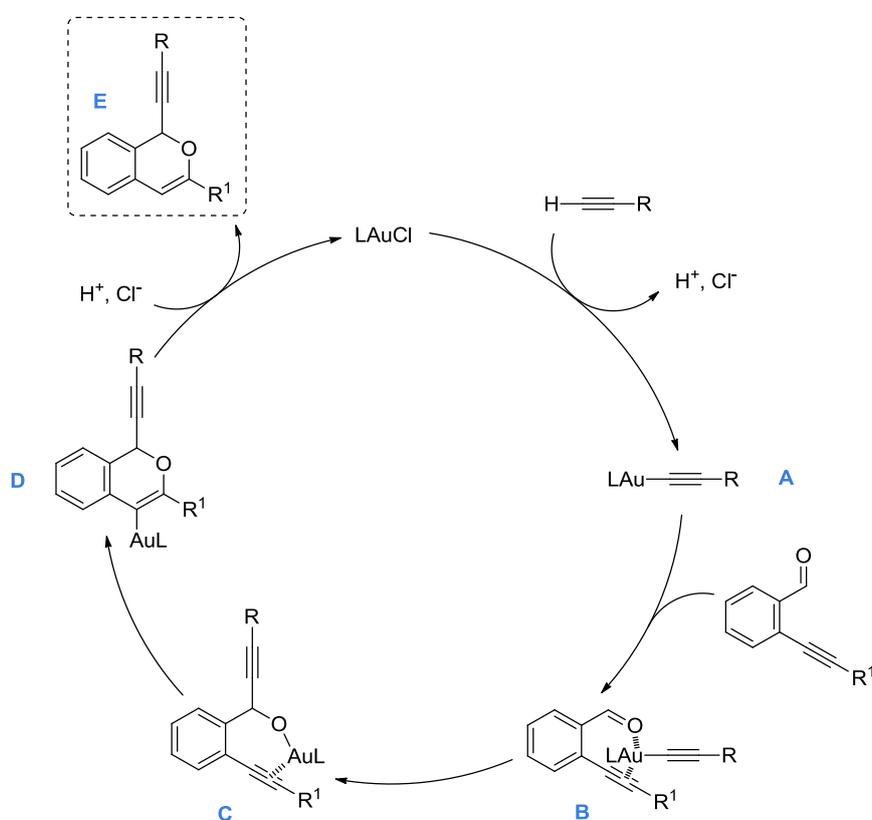


Schéma 45 : Mécanisme de formation des 1-alcynyl-1H-isochromènes proposé par Li

Remarque : le mécanisme proposé par l'équipe de Li nous a semblé peu convaincant à deux niveaux. Tout d'abord, la formation de l'acétylure d'or n'est pas explicitée dans leur mécanisme. Ensuite, la double chélation de l'acétylure d'or suggéré dans l'intermédiaire **B** positionne la triple liaison dans un arrangement qui devrait rendre difficile l'attaque nucléophile sur le carbonyle. Nous proposons un mécanisme alternatif pour la formation de l'intermédiaire **C** en mettant à profit la présence de la *N,N*-diisopropyléthylamine (**Schéma 46**).

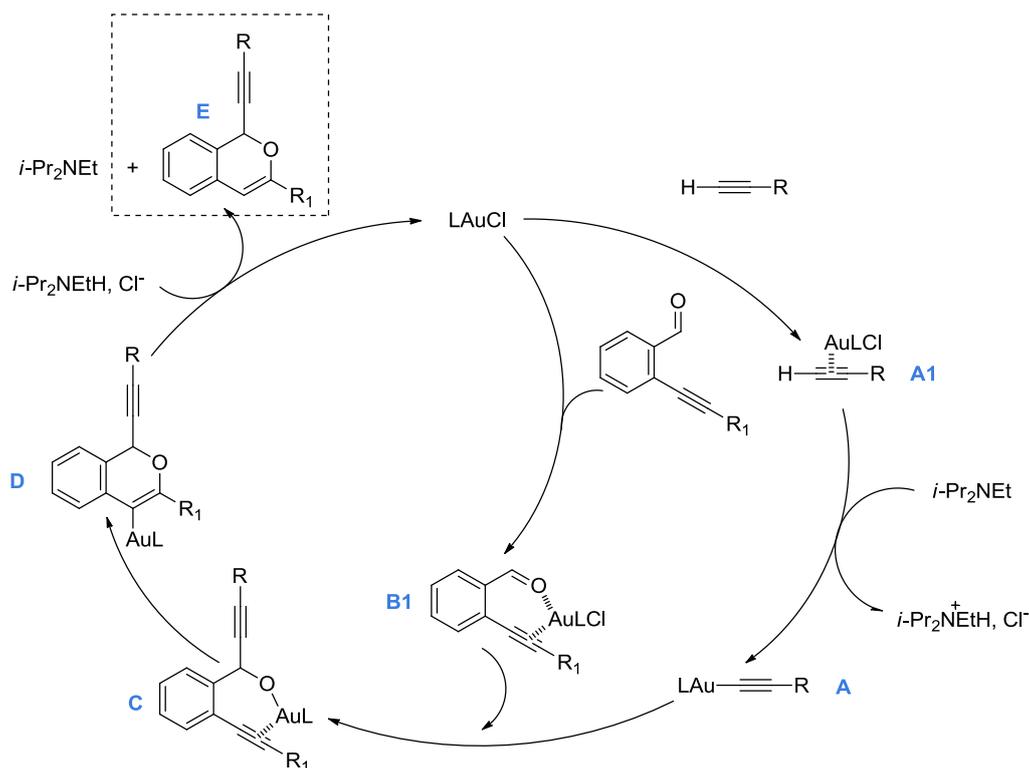


Schéma 46 : Mécanisme alternatif pour la formation des 1-alcynyl-1H-isochromènes

Dans ce mécanisme, nous conservons la double fonction du catalyseur en tant qu'acide de Lewis et métal de transition. Dans un premier temps, nous considérons que la métallation de l'alcyne terminal se fait en deux étapes. Tout d'abord, le complexe d'or se coordine à la triple liaison pour former l'intermédiaire **A1**. Puis, comme l'alcyne activé possède un proton terminal suffisamment acide, il peut être déprotoné par la base présente dans le milieu. L'acétylure d'or **A** ainsi formé peut attaquer le complexe **B1**, parallèlement formé, qui conduit à l'intermédiaire **C**. Ce dernier suit finalement le même chemin réactionnel proposé précédemment par le groupe de Li.

Nous pouvons également penser à une autre voie mécanistique où l'or se coordinerait d'abord à la triple liaison ce qui conduirait à la formation de l'isobenzopyrylium. Ensuite, cet intermédiaire pourrait piéger l'acétylure d'or pour former l'intermédiaire **D**.

Il est à noter qu'avant les travaux développés par Li, le groupe de Yamamoto avait également réalisé une réaction tandem catalysée à l'or en présence d'un alcyne terminal sur le même type de substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde.¹⁵¹ Cependant, seul le produit d'une réaction de Diels-Alder avait été observé, conduisant à un dérivé de type naphthalène **115** (Schéma 47).

¹⁵¹ Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (43), 12650-51.

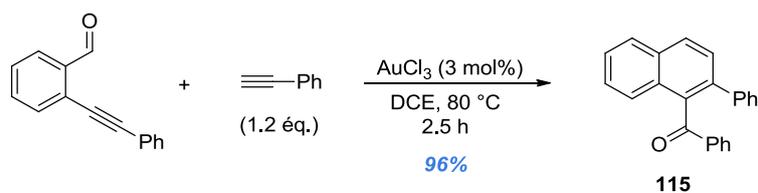


Schéma 47 : Formation du dérivé naphtalène en présence d'une catalyse à l'or

Du point de vue mécanistique (**Schéma 48**), le catalyseur d'or va agir en tant que métal de transition en se coordinant à la triple liaison (**A**), suivi par l'attaque nucléophile de l'oxygène du groupement aldéhyde sur l'alcyne activé, conduisant à l'isobenzopyrilium **B**. Ce sel de pyrilium subit ensuite une réaction de Diels-Alder (**C**) avec l'alcyne pour former l'intermédiaire **D**. Après un réarrangement et la régénération du catalyseur, le produit dérivé du naphtalène, **115**, est obtenu.

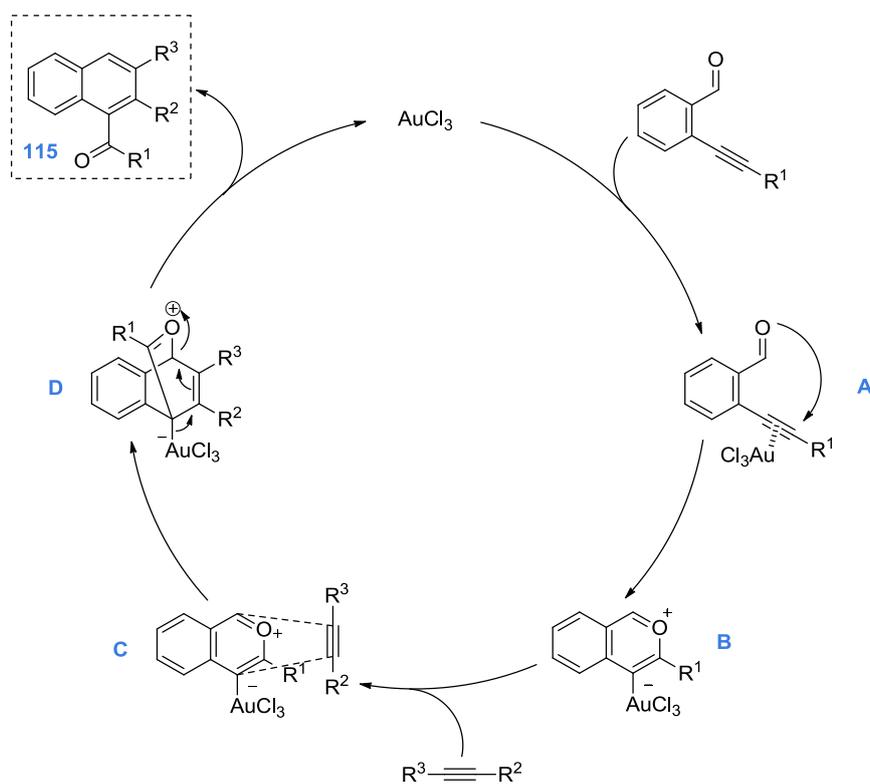


Schéma 48 : Mécanisme proposé par l'équipe de Yamamoto pour la réaction tandem avec un alcyne terminal comme nucléophile

(b) Utilisation d'un noyau aromatique comme nucléophile

Des noyaux aromatiques riches en électrons comme des dérivés indoles ont déjà été employés par différents groupes dans des réactions d'addition/cyclisation avec des *o*-alcynylbenzaldéhydes, par catalyse à l'or, au palladium et à l'argent. Cependant suivant la nature du catalyseur utilisé, avec ou sans ligand, et selon les conditions de température, différents produits sont formés.

Ainsi, en 2003 le groupe de Dyker¹⁵² réalise la réaction tandem en présence d'un catalyseur à l'or, dans l'acétonitrile à 80 °C (**Schéma 49**). Après 3 h de réaction, les auteurs observent un seul produit de type indène **116**, en présence d'un nucléophile de type indole (79 % de rendement) ou de 1-méthylindole (88 % de rendement, équation 1, **Schéma 49**). En revanche, lorsqu'un ligand bidenté phosphoré est ajouté, 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe), la réaction procède différemment. En effet, la fonction alcyne n'est pas affectée, et à la place, une double réaction de type Friedel-Crafts conduit au produit de double addition sur l'aldéhyde **117**, avec un rendement de 90 %. (équation 2, **Schéma 49**). Les auteurs pensent que l'encombrement dû au ligand phosphine empêche l'interaction du centre métallique avec l'alcyne.

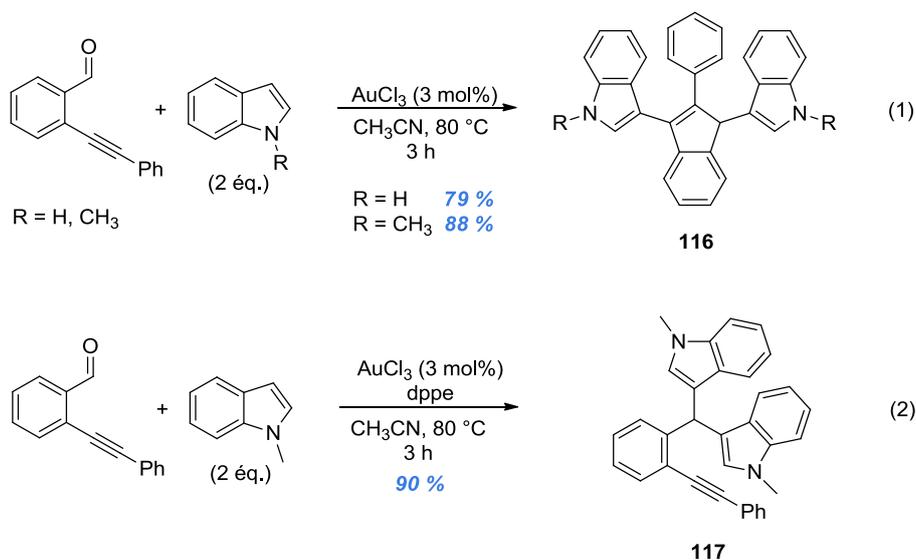


Schéma 49 : Réaction tandem catalysée à l'or, en présence ou non de ligand, conduisant soit au produit indène **116** ou au produit de double addition sur l'aldéhyde **117**

Concernant la formation du produit indène **116** (**Schéma 50**), l'équipe de Dyker suggère que le mécanisme passe par l'intermédiaire isobenzopyrylium pour former le produit **118**. Ce dernier pourrait encore réagir avec le catalyseur AuCl₃ conduisant au zwitterion **119**, qui subirait une électrocyclisation, rappelant la réaction de Nazarov, pour conduire au composé réaromatisé **120**. L'intermédiaire **120** ainsi formé, serait attaqué par le deuxième équivalent

¹⁵² Dyker, G.; Hildebrandt, D.; Liu, J.; Merz, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (36), 4399-402.

d'indole présent dans le milieu. Enfin, l'hydrolyse et l'élimination d'un équivalent d'eau conduirait à l'indène **116**.

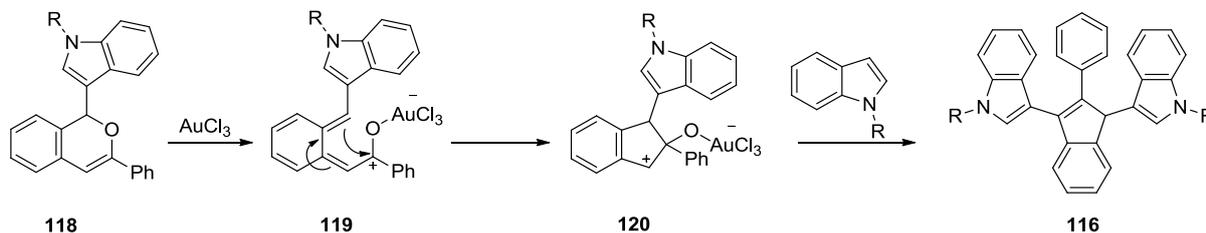
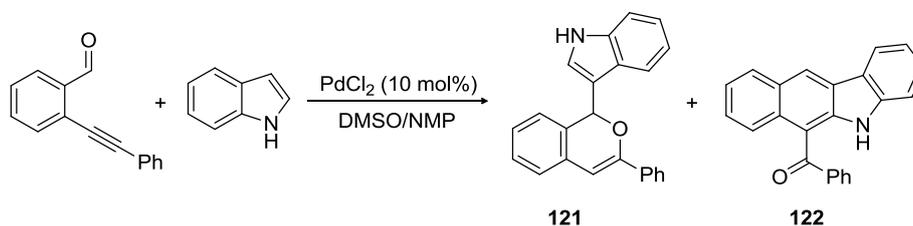


Schéma 50 : Mécanisme proposé par les auteurs pour la formation du produit indène **116**

En 2010, le groupe de Li propose le même type de réaction tandem (sur des substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes en présence d'indole comme nucléophile) mais *via* une catalyse au palladium (**Tableau 14**).¹⁵³ Dans leur cas, le fait d'utiliser un catalyseur au palladium conduit à un produit issu d'une cyclisation de type 6-*endo*-dig **121** à température ambiante dans le DMSO (entrée 1, **Tableau 14**). Ces conditions permettent donc d'éviter la formation des produits **116** et **117** obtenus par le groupe de Dyker. Lors de l'optimisation de la réaction, les auteurs observent qu'une augmentation de la température (120°C) conduit à un tout autre produit, **122**, issu d'une réaction de Diels-Alder (entrée 2, **Tableau 14**). Le paramètre température joue donc un rôle crucial dans la sélectivité de cette réaction.



Entrée	Solvant	T (°C)	T (h)	Rendement (%)	
				121	122
1	DMSO/NMP	t.a.	10	86	0
2	DMSO/NMP	120°C	10	0	78

Tableau 14 : Formation des produits **121** et **122** selon les conditions de température

Notons que pour cette réaction, différents catalyseurs ont été étudiés comme le Pd(OAc)₂, PtCl₂, Cu(OTf)₂, AgOTf et ZnCl₂, et aucun d'entre eux n'a permis d'obtenir le produit **121**. Seul le produit **122** est obtenu mais avec des rendements inférieurs à ceux observés avec le catalyseur PdCl₂.

¹⁵³ Tang, R.-Y.; Li, J.-H., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (16), 4733-38.

Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction est basé essentiellement sur les travaux de Yamamoto.^{151,154} Le produit **121** serait obtenu, à température ambiante, par réaction de type Friedel-Crafts, à partir de l'intermédiaire isobenzopyriliium avec comme nucléophile l'indole. En présence de PdCl₂, qui est déjà présent dans le milieu, et en chauffant (120 °C), le composé **121** subirait une ouverture de cycle conduisant à l'intermédiaire **123**, qui, *via* une réaction de Diels-Alder intramoléculaire mènerait au produit **122** (Schéma 51). Notons que l'intermédiaire **123** est exactement le même que celui que Dyker propose (Schéma 50), cependant ici un seul équivalent d'indole est utilisé, ce qui ne permet pas d'obtenir l'indène **116**.

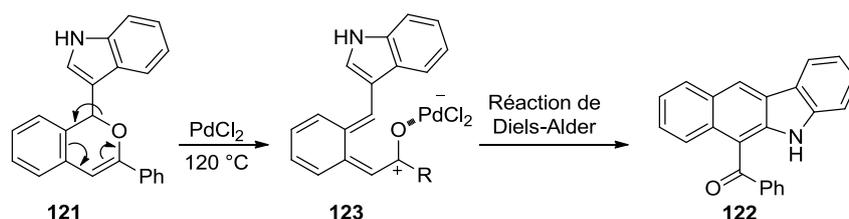


Schéma 51 : Mécanisme envisagé par les auteurs pour la formation du produit **122**

Il n'existe à notre connaissance qu'un seul exemple concernant la réaction tandem avec des nucléophiles carbonés par catalyse à l'argent. Il s'agit des travaux que Wu et son équipe décrivent, avec l'utilisation de l'indole comme nucléophile (Schéma 52).¹⁵⁵

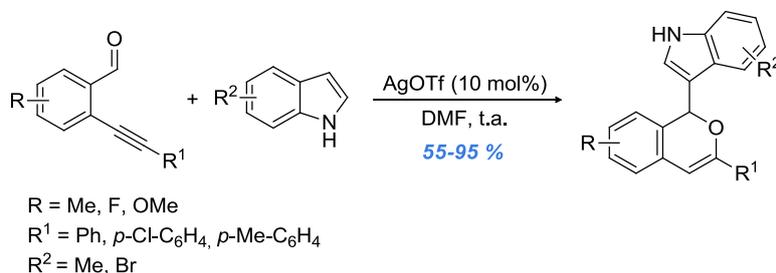


Schéma 52 : Réaction tandem catalysée à l'argent en présence d'indole comme nucléophile

Lors de la généralisation de la méthodologie, différents substrats et substituants aromatiques portés par l'alcyne ont été utilisés. Les produits correspondants sont des dérivés d'isochromènes obtenus avec des rendements compris entre 55 et 95 %. Notons qu'aucun substituant de type alkyle porté par l'alcyne (R¹) n'a été employé pour cette généralisation (Nous verrons que les mêmes auteurs ont réalisé des travaux antérieurs avec le triflate d'argent, pour introduire le phosphite de diéthyle comme nucléophile à la place de l'indole).

¹⁵⁴ (a) Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (36), 10921-25; (b) Asao, N.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (30), 3504-06; (c) Asao, N.; Aikawa, H.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (24), 7458-59.

¹⁵⁵ Ouyang, B.; Yuan, J.; Yang, Q.; Ding, Q.; Peng, Y.; Wu, J., *Heterocycles* **2011**, *82* (2), 1239-49.

(c) Utilisation d'autres nucléophiles

▪ Allylsilane/ allylstannane

Suite à ses travaux antérieurs, sur les réactions tandem catalysées au palladium ou au cuivre (**Schéma 33** et **Schéma 35**), le groupe de Yamamoto s'est ensuite tourné vers le même type de processus mais avec l'utilisation de nucléophiles carbonés.¹⁵⁶ Pour cela, ils ont mis au point une réaction domino d'addition nucléophile/cyclisation en présence d'une catalyse bimétallique Pd(II)-Cu(II) avec l'allyltriméthylsilane comme nucléophile (**Schéma 53**).

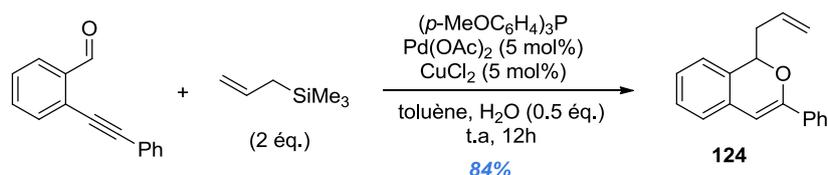


Schéma 53 : Réaction d'addition nucléophile/cyclisation catalysée par le système Pd-Cu

Les conditions de catalyse au palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et *p*-benzoquinone dans le 1,4-dioxane)¹³⁹ ou au cuivre (CuI dans le DMF)¹⁴⁰ précédemment décrites par Yamamoto se sont avérées inefficaces pour cette réaction tandem d'addition de l'allyltriméthylsilane. En effet, le palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou le cuivre CuCl_2 utilisés séparément n'ont pas été capables de catalyser la réaction domino décrite dans le **Schéma 53**. La combinaison des deux catalyseurs est donc primordiale pour que la réaction ait lieu.

Le **Schéma 54** reprend la voie mécanistique proposée par les auteurs pour obtenir le dérivé d'isochromène **124** substitué par un groupe allyle. Afin de proposer ce mécanisme, plusieurs réactions témoins ont été réalisées. Celles-ci ont montré que le CuCl_2 ne jouait pas le rôle d'agent oxydant et que la coordination entre le sel métallique et la triple liaison était nécessaire pour déclencher la réaction domino. Les auteurs suggèrent donc que la première étape est la coordination du palladium à l'oxygène de l'aldéhyde ainsi qu'à la triple liaison, pour former le complexe **A**. Contrairement à l'activation unique du groupement carbonyle déjà décrite par Yamamoto (**Schéma 34**), cette chélation du palladium permet d'accroître le caractère électrophile du carbonyle et facilite l'attaque nucléophile de l'allyltriméthylsilane conduisant au complexe bimétallique **B**, qui se cyclise grâce à l'activation de la triple liaison par le sel de cuivre. Finalement la protodémétallation permet de générer le composé **124** et libère les catalyseurs.

¹⁵⁶ Asao, N.; Chan, C. S.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y., *Tetrahedron* **2005**, 61 (48), 11322-26.

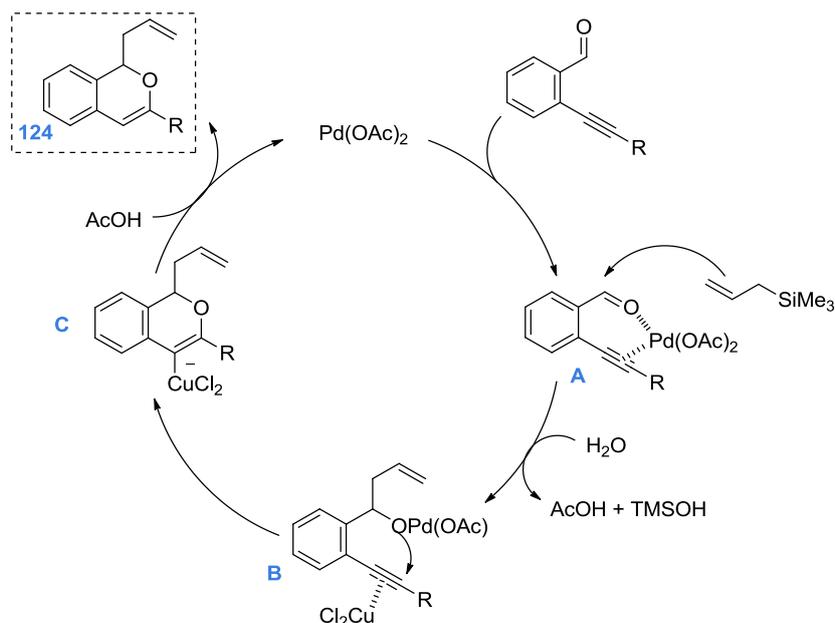


Schéma 54 : Mécanisme proposé par Yamamoto pour l'obtention du produit 124

Les mêmes auteurs ont également réalisé la réaction tandem en remplaçant le nucléophile allyltriméthylsilane par le cyanure de triméthylsilyle, ce qui a permis d'obtenir le produit **125** avec un rendement de 94 % (Schéma 55).

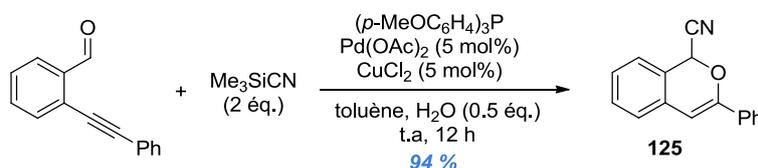
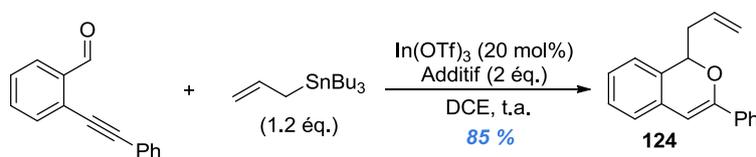


Schéma 55 : Obtention du composé 125 par réaction tandem en présence du cyanure de triméthylsilyle

L'introduction d'allylstannane comme nucléophile permet également d'obtenir des dérivés d'isochromènes **124** via une catalyse à l'indium (Schéma 56).¹⁵⁷ L'étude a été réalisée par l'équipe de Takemoto mais aucune généralisation n'a été effectuée car leur recherche était plutôt focalisée sur des substrats de type imine-yne, dont nous discuterons plus loin.



Additif = 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol

Schéma 56 : Synthèse du produit 124 par catalyse à l'indium

¹⁵⁷ Obika, S.; Kono, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (12), 4462-68.

▪ Dérivés 1,3-dicarboxylés

En 2007, les équipes de Porco et Beeler ont mis au point conjointement un système permettant de réaliser un criblage entre différents substrats et différents types de nucléophiles oxygénés ou carbonés.¹⁵⁸ Au cours de leur recherche, ils ont mis en évidence une réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation catalysée au rhodium(I), où le nucléophile utilisé est de type 1,3-dicarboxyle (**Schéma 57**).

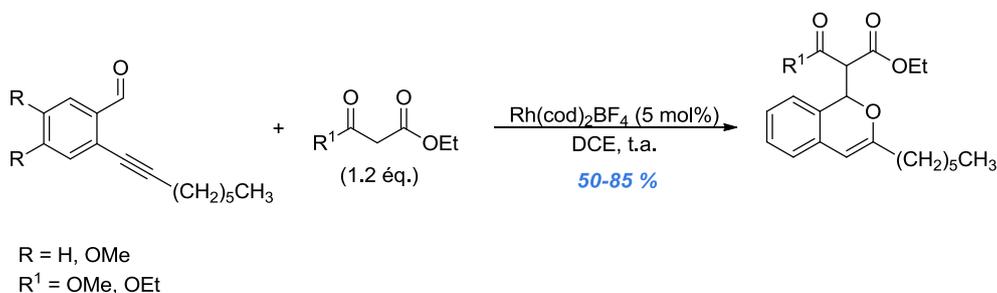


Schéma 57 : Réaction tandem catalysée au rhodium (I) en présence de composé 1,3-dicarboxyle

▪ Phosphite de diéthyle

Afin d'obtenir des composés organophosphorés, qui présentent en général des propriétés biologiques intéressantes,¹⁵⁹ l'équipe de Wu a développé une réaction permettant d'isoler des dérivés d'isochromènes **126** substitués par un dérivé phosphite.¹⁶⁰ Pour mettre au point cette réaction, ce groupe s'est basé sur les résultats encourageants de la littérature concernant la réactivité des composés isobenzopyriliums. En effet, ces intermédiaires de synthèse, stabilisés par résonance, ont la capacité de réagir avec différents types de nucléophiles. La réaction domino de cyclisation/addition mise au point est catalysée par un sel d'argent, AgOTf, en présence du phosphite de diéthyle comme nucléophile (**Schéma 58**).

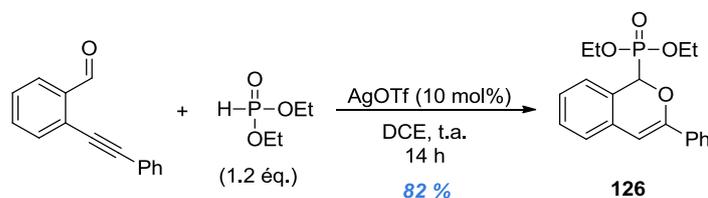


Schéma 58 : Obtention du composé **126** par réaction tandem en présence de phosphite de diéthyle

Les conditions réactionnelles ont été identifiées après une longue étape d'optimisation des catalyseurs et des solvants. En effet, il est assez impressionnant de voir que chaque

¹⁵⁸ Beeler, A. B.; Su, S.; Singleton, C. A.; Porco, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (5), 1413-19.

¹⁵⁹ (a) Naydenova, E. D.; Todorov, P. T.; Troev, K. D., *Amino acids* **2010**, *38* (1), 23-30; (b) Kafarski, P.; Lejczak, B., *Curr. Med. Chem.: Anticancer Agents* **2001**, *1* (3), 301-12; (c) Colvin, O. M., *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5* (8), 555-60.

¹⁶⁰ Yu, X.; Ding, Q.; Wang, W.; Wu, J., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (28), 4390-93.

réaction tandem est vraiment sensible aux conditions réactionnelles. Par exemple, si la réaction est effectuée dans le DMF, à la place du DCE, aucune réaction n'a lieu, sans qu'aucune explication tangible n'ait pu être apportée.

En généralisant la méthodologie, les auteurs ont observé que l'utilisation de groupements électroattracteurs, sur la partie benzénique des substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes, conduit à des rendements modestes (40 %) alors que ces mêmes groupements liés à l'alcyne empêchent toute réaction. Lorsque l'alcyne est substitué par un groupement aliphatique, d'autres produits (non isolés) sont observés sans pouvoir obtenir les composés désirés.

Au niveau du mécanisme, l'étape initiale est la formation de l'isobenzopyrylium, *via* la cyclisation de l'oxygène du groupement aldéhyde sur l'alcyne activé par le catalyseur d'argent. L'attaque nucléophile du phosphite de diéthyle permet ensuite d'obtenir comme produit l'isochromène **126**.

▪ Ether de vinyle

L'addition de l'éther de vinyle comme nucléophile a été réalisée par l'équipe d'Hammond en 2013.¹⁶¹ Pour accomplir cette réaction tandem de cyclisation/addition nucléophile, ils ont utilisé un complexe d'or, développé par le groupe d'Echavarren,¹⁶² en présence d'un alcool (**Schéma 59**).

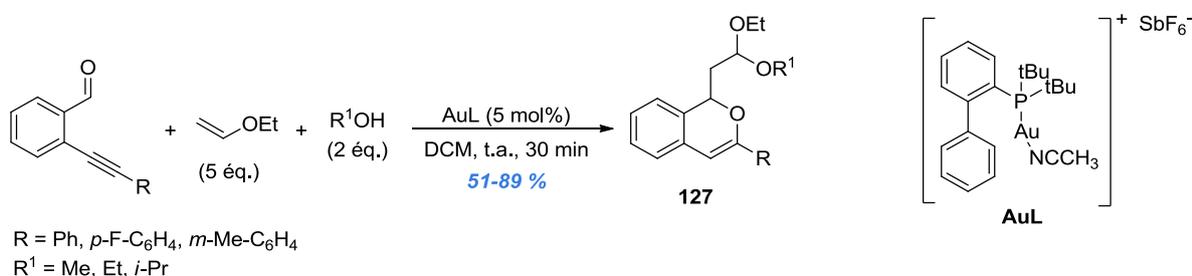


Schéma 59 : Synthèse des isochromènes **127** par réaction tandem en présence d'éther de vinyle

La présence de l'alcool permet de piéger un intermédiaire réactionnel et d'obtenir des dérivés d'isochromènes **127** (**Schéma 59**). Sans l'ajout de cet alcool, la réaction conduit à un tout autre composé de type dihydronaphtalène **128** (**Schéma 60**).

¹⁶¹ Malhotra, D.; Liu, L.-P.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (12), 4043-50.

¹⁶² López-Carrillo, V.; Echavarren, A. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (27), 9292-94.



Schéma 60 : Sans la présence d'alcool, la réaction conduit à des dérivés de dihydronaphtalènes **128**

Voici le mécanisme suggéré par les auteurs pour la formation de ces deux types de composés **127** et **128** (Schéma 61) :

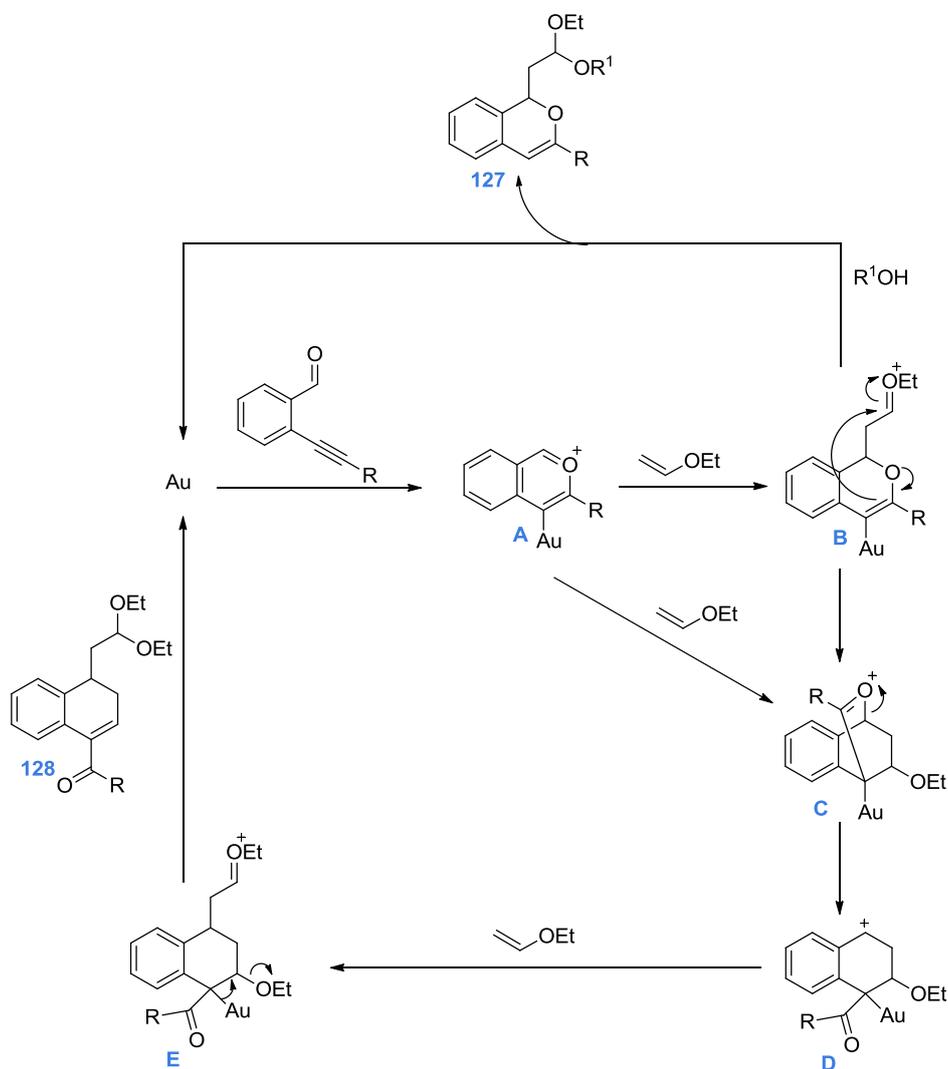


Schéma 61 : Mécanisme proposé par le groupe d'Hammond pour la formation des composés **127** et **128**

L'étape initiale est la formation de l'isobenzopyrylium **A**. L'obtention de l'intermédiaire **C** n'est pas clairement explicitée, il pourrait s'agir d'un mécanisme concerté de type Diels-Alder, ou un mode « pas à pas » en commençant par la formation de l'intermédiaire **B**. Si

l'alcool (R¹OH) est présent dans le milieu, le piégeage de l'intermédiaire **B** peut avoir lieu pour conduire au produit isochromène **127**. Notons que l'alcool aurait pu réagir en tant que nucléophile oxygéné sur l'intermédiaire **A** mais les auteurs n'observent pas ce produit, démontrant ainsi que l'activité du catalyseur est ici totalement différente des exemples vu précédemment (ou que la formation de ce produit serait ici rendue réversible).

Sans la présence d'alcool, l'intermédiaire **C** est formé et peut se transformer en **D**. Ce dernier peut ensuite réagir avec une autre molécule d'éther de vinyle, présente dans le milieu, et générer l'intermédiaire **E**. L'élimination de l'or et de l'éthanolate permet le piégeage de l'ion oxonium, conduisant ainsi au produit **128**.

I.1.3 Cyclisation par activation électrophile

Dans les années 1985,¹⁶³ Barluenga a développé un agent d'iodation hautement électrophile, le IPy₂BF₄, qui depuis a été largement utilisé dans l'activation de systèmes π pour des réactions de cyclisation.¹⁶⁴ L'équipe de Barluenga a mis au point une réaction domino d'iodocyclisation/addition nucléophile basée sur la présence de l'électrophile l'ion iodonium (I⁺).¹⁶⁵ Cette stratégie de synthèse leur a permis d'introduire une grande variété de nucléophiles, à la fois oxygénés et carbonés, et d'obtenir ainsi une large gamme de dérivés d'isochromènes (**Schéma 62**).

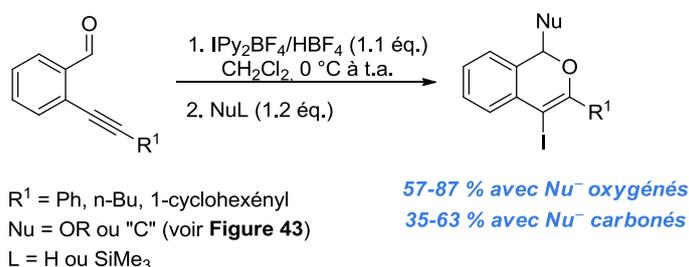


Schéma 62 : Addition nucléophile/iodocyclisation par activation électrophile

La réaction est réalisée de manière séquentielle car les réactifs sont ajoutés en deux temps. Tout d'abord une solution contenant IPy₂BF₄ et HBF₄ est ajoutée au substrat, et ensuite, ils procèdent à l'addition du nucléophile. Notons que ce type de réaction peut également être

¹⁶³ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24 (4), 319-20.

¹⁶⁴ (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (11), 3416-17; (b) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (19), 3140-43; (c) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (21), 2406-09; (d) Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M., *Chem. Commun.* **2005**, (15), 2008-10.

¹⁶⁵ (a) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12 (22), 5790-805; (b) Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (30), 9028-29.

effectué sur des substrats de type cétone-yne, mais nous avons fait le choix de ne pas en parler.

L'activation électrophile avec le IPy_2BF_4 inclut, en plus de l'introduction du nucléophile, l'addition d'un atome d'iode en position 4 sur les dérivés d'isochromènes finaux. Cela est un avantage, car les 4-iodoisochromènes peuvent ensuite subir une réaction de couplage permettant de les fonctionnaliser aisément. Un exemple a d'ailleurs été réalisé avec le phénylacétylène (**Schéma 63**).^{165b}

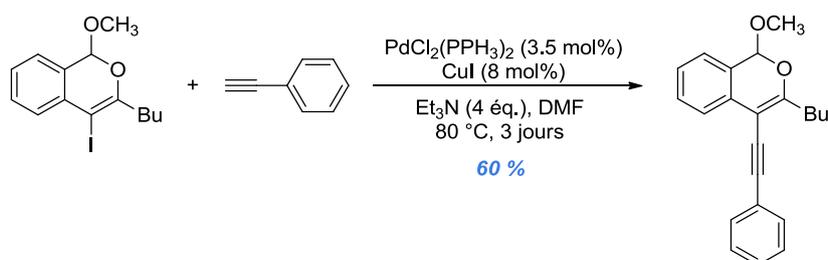


Schéma 63 : Réaction de couplage avec le phénylacétylène

Les différents types de nucléophiles oxygénés (alcools) ou carbonés (composés aromatiques riches en électrons) utilisés pour la réaction d'iodocyclisation sont représentés dans la **Figure 43**. Des composés silylés sont également compatibles.

Nucléophiles oxygénés	
Nucléophiles carbonés de type NuH	
Nucléophiles carbonés de type NuSiMe3	

Figure 43 : Les différents types de nucléophiles utilisés dans la réaction d'addition/iodocyclisation

Au niveau du mécanisme (**Schéma 64**) : IPy_2BF_4 est utilisé avec HBF_4 pour libérer l'ion iodonium qui par la suite, est capable d'activer la triple liaison pour conduire à l'intermédiaire isobenzopyrylium **A**. Cet intermédiaire peut être en équilibre avec l'espèce **B** par incorporation d'un nucléophile présent dans le milieu (une pyridine ou un ion fluorure). L'ajout subséquent du nucléophile externe, oxygéné ou carboné, permet de générer les dérivés d'isochromènes iodés **C**.

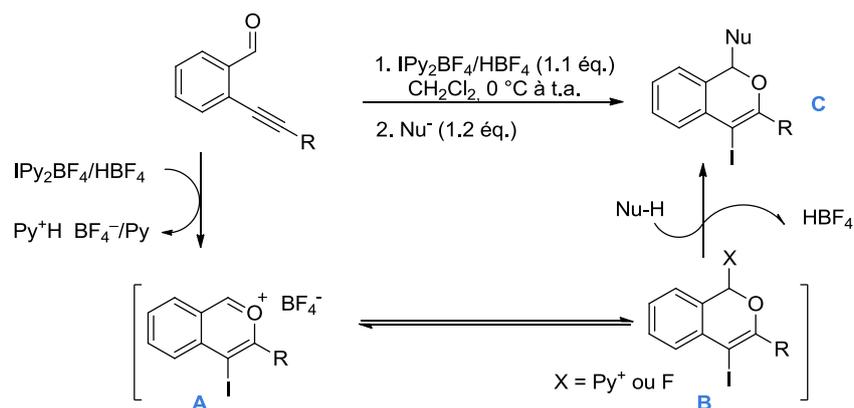


Schéma 64 : Mécanisme séquentiel initié par la présence de IPy₂BF₄

Le groupe de Larock s'est également intéressé aux réactions d'iodocyclisations.¹⁶⁶ Leurs travaux sont assez similaires à ceux que Barluenga a développés avec l'agent IPy₂BF₄. Dans leur approche, ils proposent une activation de la triple liaison par différents types d'électrophiles permettant d'accéder ainsi à des dérivés d'isochromènes substitués en position 4 par l'atome d'iode, de brome, de soufre ou de sélénium (**Schéma 65**). La méthodologie permet également d'introduire une variété de nucléophiles oxygénés ou carbonés.

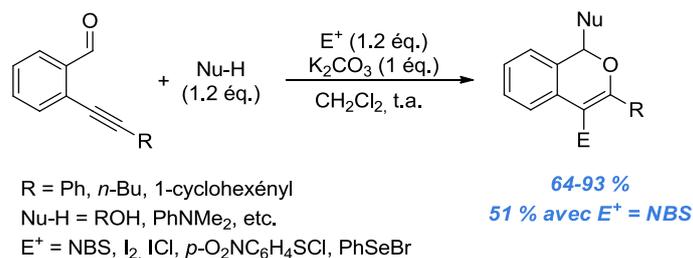


Schéma 65 : Réaction tandem d'addition/cyclisation par activation électrophile

Contrairement à ce que l'on observe chez Barluenga, la réaction se fait en une seule étape en présence de K₂CO₃, suggéré comme essentiel pour diminuer la présence de produits parasites et ainsi augmenter les rendements. Cette base neutraliserait le sous-produit HI issu de la cyclisation électrophile avec I₂. Le mécanisme proposé par le groupe de Larock est similaire à celui de Barluenga. Il implique la formation de l'isobenzopyrylium (**Schéma 66**) provenant d'une cyclisation entre l'aldéhyde et la triple liaison, activée par coordination de l'électrophile. Le nucléophile, présent dans le milieu, est ensuite piégé par le sel de pyrylium conduisant au produit de cyclisation de type 6-*endo*-dig.

¹⁶⁶ Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C., *Org. Lett.* **2004**, 6 (10), 1581-84.

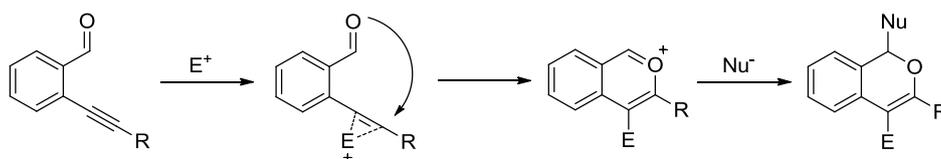
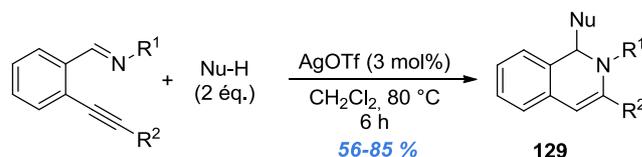


Schéma 66 : Schéma réactionnel de la cyclisation par activation électrophile non-métallique

I.2 Réaction d'addition/cyclisation sur des substrats imine-alcynes

Plusieurs méthodologies d'addition nucléophile/cyclisation sont aussi étudiées sur des substrats de type imine-ynes. Quelques exemples figurant dans la bibliographie seront discutés dans cette section. Les travaux réalisés à partir de substrats oxime-ynes, essentiellement développés par l'équipe de Wu, ne seront pas rapportés.¹⁶⁷

Le premier exemple de réaction tandem sur des substrats imine-ynes fut développé par l'équipe d'Asao en 2005.¹⁶⁸ En présence d'un catalyseur d'argent et de nucléophile carbonés, les auteurs arrivent à obtenir une variété de produits dihydroisoquinoléines **129** avec des rendements modérés à bons allant de 56 à 85 % (Schéma 67).



R¹ = Ph, C₄H₉, PhCH₂

R² = Ph, C₄H₉

Nu-H = CH₃NO₂, CH₃CH₂NO₂, CH₂(CN)₂, CH₃CN, acétone, CH₂(CO₂Me)₂

Schéma 67 : Synthèse de dihydroisoquinoléines **129** via une réaction d'addition/cyclisation catalysée par AgOTf

Pour mieux comprendre le mécanisme (Schéma 68), une réaction témoin a été réalisée sans la présence de nucléophiles. Le produit identifié, après un traitement à l'HOTf, est uniquement le sel d'isoquinoléinium obtenu avec un rendement de 86 %. Suite à ce résultat, les auteurs concluent que l'étape initiale de la réaction tandem est la coordination de l'argent avec la triple liaison (A) qui, une fois activée, permet la cyclisation menant ainsi au sel d'isoquinoléinium B. L'étape suivante est le piégeage du nucléophile par l'isoquinoléinium C conduisant, après protodémétallation aux produits dihydroisoquinoléines **129**.

¹⁶⁷ (a) Ding, Q.; Wang, D.; Luo, P.; Liu, M.; Pu, S.; Zhou, L., *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1949-56; (b) Xiao, Q.; Sheng, J.; Ding, Q.; Wu, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, (1), 217-21; (c) Lai, L.; Wang, H.; Wu, J., *Tetrahedron* **2014**, *70* (13), 2246-50; (d) Ye, S.; Wang, H.; Wu, J., *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 120-25; (e) Ye, S.; Wang, H.; Wu, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6436-39; (f) Zheng, D.; Chen, Z.; Liu, J.; Wu, J., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4763-65; (g) Ye, S.; Gao, K.; Wu, J., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (10), 1746-51.

¹⁶⁸ Asao, N.; Yudha, S.; Nogami, S. T.; Yamamoto, Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-28.

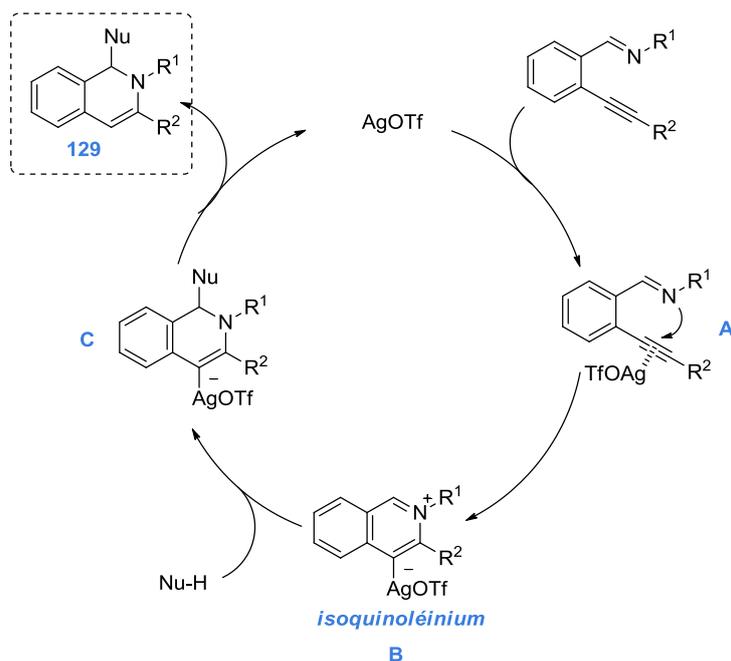


Schéma 68 : Mécanisme proposé par l'équipe d'Asao pour la réaction tandem sur des substrats de type imine-yne

Ces résultats ont encouragé les auteurs à utiliser des alcynes terminaux comme nucléophiles (**Schéma 69**). Ainsi, après 6 h de réaction à 80 °C, les produits dihydroisoquinoléines **130**, substitués par des alcynes variés, sont obtenus avec des rendements moyens à bons (42-93 %). Notons qu'aucune présence du produit issu d'une réaction de Diels-Alder n'a été observée par les auteurs, malgré un chauffage à 80 °C.

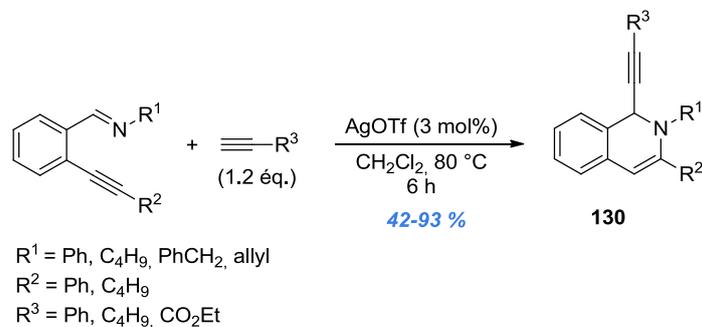


Schéma 69 : Introduction d'alcyne terminal comme nucléophile

Des essais en version asymétrique de la réaction tandem ont été réalisés avec différents ligands et catalyseurs (argent et cuivre), mais aucun résultat n'a pu être obtenu (les auteurs indiquent 1% d'ee !!).¹⁶⁸

L'utilisation d'un catalyseur à l'indium (III) est une autre stratégie pour accéder à des dérivés d'isoquinoléines **131** via la réaction tandem d'addition/cyclisation (**Schéma 70**).¹⁵⁷ En effet, l'indium peut se comporter comme un acide de Lewis et comme un π -acide.¹⁶⁹ Il peut donc à la fois activer une double liaison (C=N)¹⁷⁰ en se liant à l'atome d'azote et aussi une triple liaison (C \equiv C),¹⁷¹ pour former les dérivés d'isoquinoléines **131**.

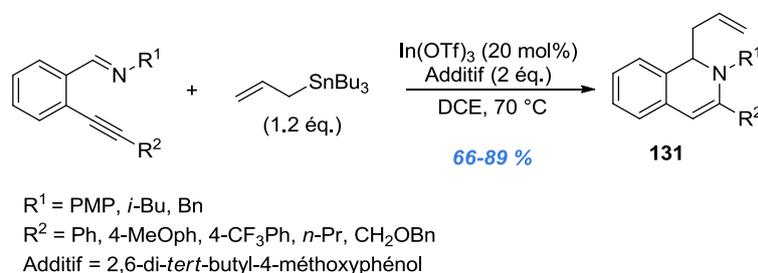


Schéma 70 : Réaction tandem d'addition/cyclisation catalysée à l'indium sur des substrats de type imine-yne

L'ajout de l'additif, 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphénol, permet de diminuer le temps de réaction (6 h au lieu de 48 h), à cause de son rôle comme source de proton et activateur de l'allylstannane en formant un complexe « ate ».

Voici le mécanisme suggéré par les auteurs (**Schéma 71**): la coordination du catalyseur indium à l'imine **A** est suivie de l'attaque nucléophile de l'allylstannane sur le groupement imine **B**. Le caractère carbophile de l'indium lui permet ensuite d'activer la triple liaison entraînant ainsi la cyclisation **C**. Enfin, le produit **131** est obtenu après régénération du catalyseur.

¹⁶⁹ (a) Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M., *Org. Lett.* **2005**, 7 (7), 1363-66; (b) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (40), 13760-61; (c) Sakai, N.; Kanada, R.; Hirasawa, M.; Konakahara, T., *Tetrahedron* **2005**, 61 (39), 9298-304.

¹⁷⁰ (a) Cintas, P., *Synlett* **1995**, 1995 (11), 1087-96; (b) Ranu, Brindaban C., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (13), 2347-56.

¹⁷¹ (a) Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (43), 13002-03; (b) Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T., *Org. Lett.* **2004**, 6 (10), 1527-30; (c) Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (9), 1336-40.

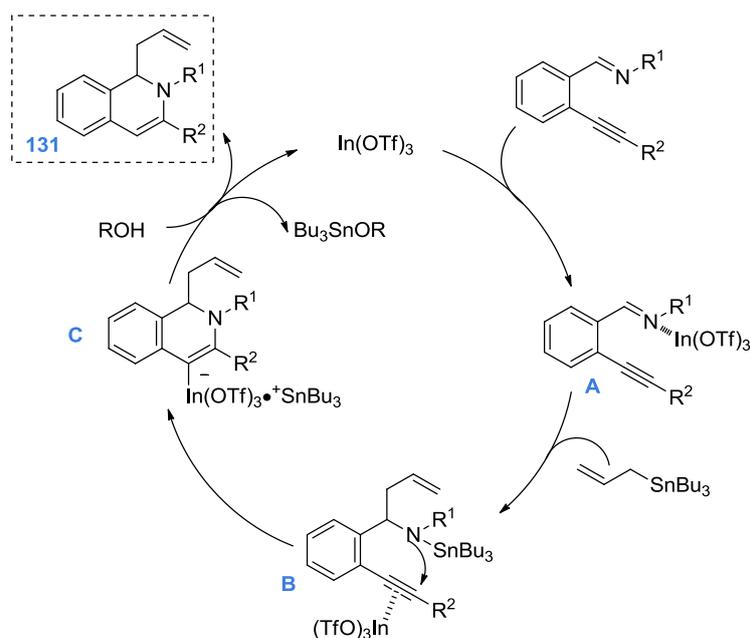


Schéma 71 : Mécanisme proposé par les auteurs pour la catalyse à l'indium (III)

Remarque : nous pouvons suggérer une autre voie mécanistique pour cette réaction. Cette voie aurait comme étape initiale la coordination de l'indium à la triple liaison qui conduirait à la formation de l'isoquinolinium. Ce dernier piègerait l'allylstannane formant l'intermédiaire C. On pourrait également penser à un mécanisme où l'indium chélaterait à la fois l'imine et la triple liaison.

L'accès à des dérivés dihydroisoquinoléines par catalyse à l'argent avec des nucléophiles de type 1,3-dicarboxyles est également possible (Schéma 72). Cette méthodologie a été développée par l'équipe de Porco en 2007.¹⁷²

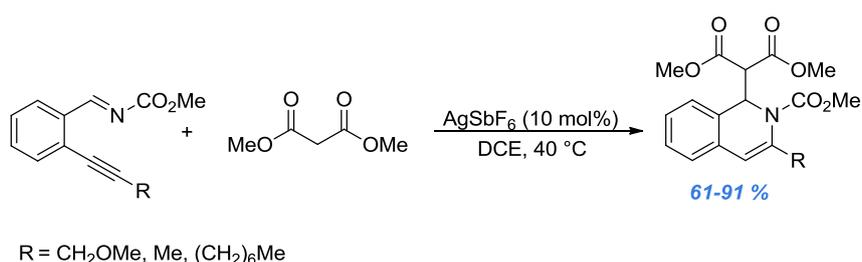


Schéma 72 : Introduction de composés 1,3-dicarboxyles comme nucléophile sur des substrats imine-yne

Pris dans l'engouement de la chimie du fluor, des dérivés dihydroisoquinoléines substitués par un groupement trifluorométhyle **132** ont été obtenus récemment par l'équipe de Wu (Schéma 73).¹⁷³ La présence d'acide acétique est indispensable à la réaction et

¹⁷² Su, S.; Porco, J. A., *Org. Lett.* **2007**, 9 (24), 4983-86.

¹⁷³ Wang, X.; Qiu, G.; Zhang, L.; Wu, J., *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (4), 962-64.

permet d'augmenter significativement les rendements. D'après les auteurs, cet acide agirait comme un acide de Brønsted en activant le groupe imine par protonation.

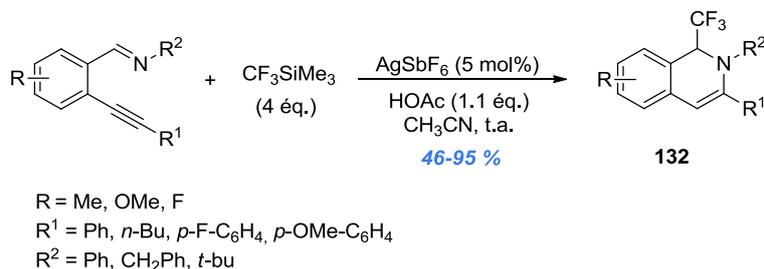


Schéma 73 : Réaction tandem d'addition/cyclisation en présence de CF₃SiMe₃ comme nucléophile

Les rendements les plus faibles sont observés lorsque le substrat est substitué (R) par un groupement électroattracteur (rendement inférieur à 60 %). Lorsque le substituant de l'alcyne est un groupement TMS, celui-ci est perdu lors de la cyclisation.

Après l'insertion du nucléophile de type phosphite de diéthyle pour la réaction tandem d'addition/cyclisation sur des substrats aldéhyde-alcyne,¹⁶⁰ le groupe de Wu s'est également intéressé à introduire ce nucléophile sur des substrats de type imines et plus particulièrement hydrazones.¹⁷⁴ Au cours de l'optimisation de la méthode, les auteurs observent que suivant le type de catalyseur utilisé (Pd(II) ou Cu(II)), un produit de cyclisation de type dihydroisoquinoléine **133** ou bien isoquinoléine **134** est obtenu (Schéma 74).

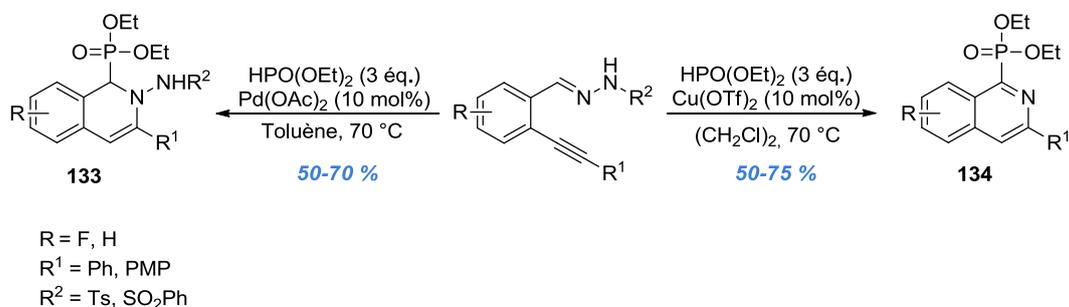


Schéma 74 : Réaction tandem d'addition/cyclisation sur des substrats hydrazones en présence de phosphite de diéthyle

D'autres nucléophiles comme le phénylacétylène, le méthanol et le malonate de diéthyle ont été utilisés mais aucune addition nucléophile n'a été détectée. Seul le produit intermédiaire isoquinoléinium est isolé.

¹⁷⁴ Yu, X.; Ding, Q.; Chen, Z.; Wu, J., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4279-82.

I.3 Vers les réactions d'addition/cyclisation énantiosélectives

Comme nous avons pu l'observer, plusieurs métaux de transition sont utilisés pour réaliser les réactions tandem d'addition/cyclisation. Cependant, il n'existe qu'un seul exemple décrit, récemment, dans la littérature en version asymétrique sur des substrats de type aldéhyde-alcyne. Cette méthodologie a été réalisée par l'équipe de Slaughter en présence d'un complexe d'or et de nucléophiles oxygénés (**Schéma 75**).¹⁷⁵

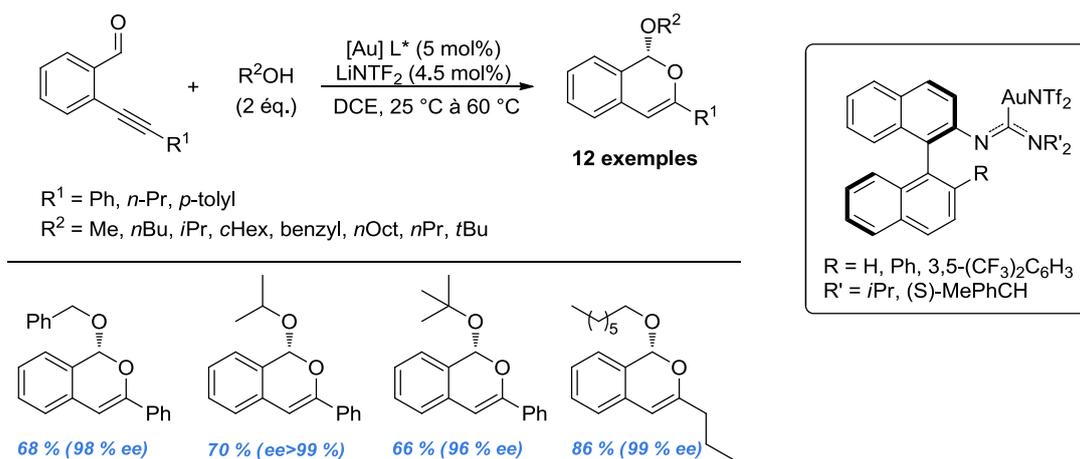


Schéma 75 : Réaction tandem d'addition/cyclisation en version asymétrique développée par Slaughter

Différents alcools ont pu être introduits avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (> 96 %). Le complexe d'or(I) utilisé comporte un ligand atropoisomère très particulier de type diaminocarbène acyclique, élaboré par les auteurs. D'ailleurs, trois articles (Highlights) recensent l'utilisation de ce catalyseur très prometteur.¹⁷⁶ L'utilisation du bis-triflimidate de lithium, permettant de générer l'espèce cationique, a été choisie judicieusement. En effet, il n'a été observé aucune réactivité lorsque cet additif est utilisé seul. Il faut noter que les sels d'argent AgX qui peuvent être utilisés pour effectuer la métathèse d'anions, présentent une réactivité intrinsèque dans cette réaction même si la conversion reste faible, d'où l'intérêt d'utiliser LiNTf₂.

Si nous élargissons notre champ de vision sur les substrats de type cétone-yne, nous constatons que deux travaux récents ont été réalisés pour l'obtention de dérivés d'isochromènes chiraux.

¹⁷⁵ Handa, S.; Slaughter, L. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (12), 2912-15.

¹⁷⁶ (a) Raubenheimer, H. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (21), 5042-44; (b) Barbazanges, M.; Fensterbank, L., *ChemCatChem* **2012**, 4 (8), 1065-66; (c) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Xiao, W.-J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (16), 4038-40

En effet, l'équipe d'Akiyama a développé une synthèse d'isochromène chiral *via* une cyclisation intramoléculaire catalysée par un complexe de cuivre (II), qui, en présence de l'ester de Hantzsch, permet un transfert d'hydrogène sur un sel d'isobenzopyrilium énantiopur (**Schéma 76**).¹⁷⁷

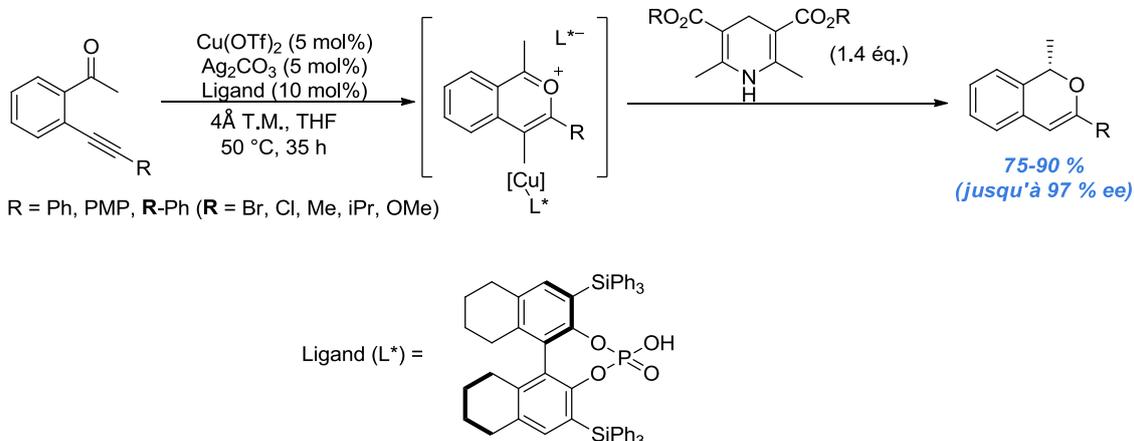


Schéma 76 : Réaction tandem d'addition/cyclisation en version asymétrique sur des substrats cétone-yne réalisée par l'équipe d'Akiyama

Des travaux très semblables ont été réalisés peu après par l'équipe de Terada en présence de catalyseur d'argent et de l'ester de Hantzsch.¹⁷⁸ La méthodologie mise au point par ces auteurs permet une meilleure diversité des substrats que celle proposée par Akiyama (**Schéma 77**).¹⁷⁷

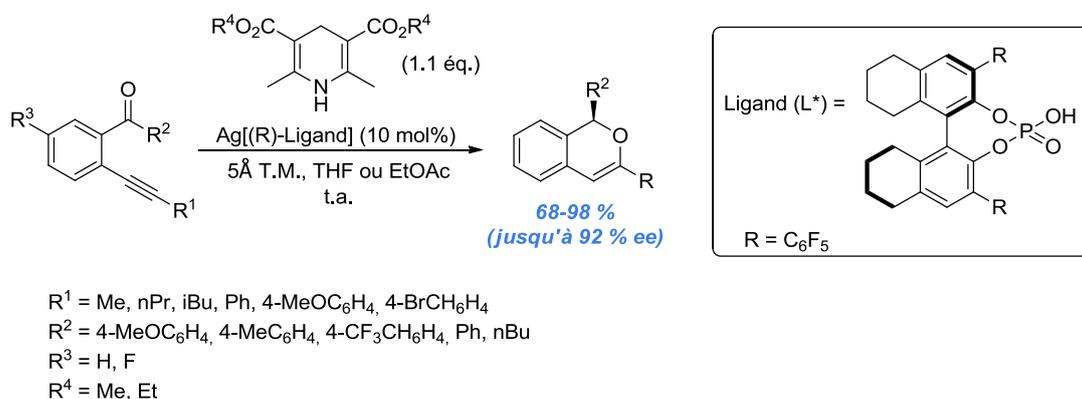


Schéma 77 : Réaction tandem d'addition/cyclisation en version asymétrique sur des substrats cétone-yne, réalisée par l'équipe de Terada

A ce jour, aucune synthèse asymétrique n'a été décrite sur des substrats aldéhyde-alcynes ayant subi l'addition de nucléophiles carbonés.

¹⁷⁷ Saito, K.; Kajiwarra, Y.; Akiyama, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (50), 13284-88.

¹⁷⁸ Terada, M.; Li, F.; Toda, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (1), 235-39.

En conclusion, nous constatons que différents métaux (Pd, Cu, Rh, In, Ag, Au) ou électrophiles organiques catalysent efficacement la réaction tandem d'addition/cyclisation. Une double fonction a été proposée pour certains sels métalliques. En effet, dans ce cas le métal peut à la fois activer le groupement carbonyle (rôle d'acide de Lewis) ou se coordonner à une triple liaison (rôle de π -acide). Quel que soit le système catalytique, ces réactions sont fortement dépendantes du choix du métal, du solvant, de la température, de la nature du substrat et des groupements introduits sur la fonction alcyne. Il est assez difficile de prévoir la régiochimie du produit qui se formera ainsi que le comportement du métal (carbophile, oxophile ou chélateur). Comme nous le remarquons, le mécanisme de ces réactions est encore difficile à rationaliser, même si parfois certains auteurs proposent des réactions témoins pour clarifier la voie mécanistique.

Chapitre II: Résultats et discussion

II.1 Résultats préliminaires du laboratoire

Au sein du laboratoire, les réactions tandem d'addition/cyclisation en présence de groupements alcools comme nucléophile ont également fait l'objet de nombreuses recherches. Ces systèmes ont été étudiés avec des sels d'argent (ou d'or) comme catalyseur. Il est à noter qu'à l'époque, les résultats obtenus avec cette catalyse à l'argent, étaient les premiers exemples de la littérature pour ce type de réaction avec des substrats de type aldéhyde-alcyne.¹⁷⁹ Seul un composé, issu d'une réaction secondaire, lors d'un processus tandem catalysé à l'argent, avait été rapporté par Yamamoto en 2005.¹⁸⁰

Le plus souvent, dans le cas spécifique des réactions de cycloisomérisation, l'argent est utilisé en complément d'un catalyseur d'or (ou d'un autre métal) pour l'activer ou alors, dans certaines optimisations, l'argent est testé mais sans aucun résultat notable.

Au laboratoire, l'étude de la réaction tandem a été réalisée sur des substrats de type quinoléine portant un groupement aldéhyde et une fonction alcyne. Lors de l'optimisation de la méthode, différents types de sels d'argent ont été utilisés. Cette optimisation a permis de mettre en évidence que selon la nature du sel d'argent utilisé, une cyclisation de type 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig* peut être favorisée (**Schéma 78**).^{179a}

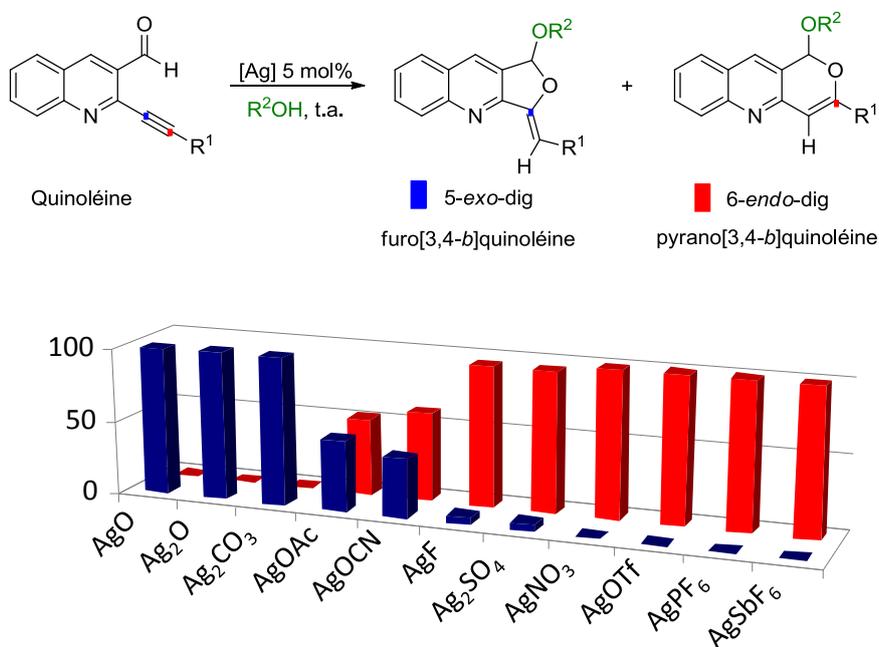


Schéma 78 : Cyclisation de type 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig* selon la nature du sel d'argent utilisé

¹⁷⁹ (a) Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (19), 5632-41; (b) Michel, C.; Godet, T.; Dheu-Andries, M.-L.; Belmont, P.; Milet, A., *THEOCHEM* **2007**, *811* (1-3), 175-82.

¹⁸⁰ Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y., *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (24), 10096-98.

Les sels d'argent utilisés ont pu être divisés en trois classes selon qu'ils conduisent préférentiellement à un des deux types de mode de cyclisation (5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*) ou à un mélange des deux régioisomères (**Schéma 78**):

- La Classe **A** regroupe les sels d'argent AgSbF₆, AgPF₆, AgOTf et AgNO₃, qui sont connus pour former des complexes π avec les groupements alcynes,^{168,181} ils agissent donc comme des métaux de transition. Ces catalyseurs conduisent au régioisomère 6-*endo-dig* en utilisant une voie mécanistique qui passe d'abord par l'intermédiaire isobenzopyrilium et qui est suivi de l'attaque du nucléophile.
- La classe **B** inclue les sels d'argent AgOAc, AgOCN, AgF et Ag₂SO₄ qui conduisent à un mélange variable des deux produits de cyclisation
- La classe **C** comprend les sels d'argent AgO, Ag₂O et Ag₂CO₃, qui sont principalement caractérisés par leurs propriétés oxydantes notamment des fonctions oxygénées. Ils vont donc agir initialement en activant la fonction aldéhyde (propriété acide de Lewis), ce qui facilite l'attaque du nucléophile, suivi par la suite de l'étape de cyclisation.

Il a également été remarqué que la régiosélectivité de la réaction semble évoluer avec les valeurs de pKa de l'acide conjugué des contre-ions de l'argent (**Tableau 15**). En effet, les contre-ions de la classe **A** sont plutôt des bases conjuguées d'acides forts (pKa < 0), la classe **B** regroupe des contre-ions qui correspondent à des bases conjuguées d'acides plus faibles (pKa = 2 à 4.8) et la classe C inclue des sels d'argent qui ont des propriétés basiques.^{179a}

Classe	Catalyseur	5- <i>exo-dig</i>	6- <i>endo-dig</i>	pKa
A	AgSbF ₆	0	100	<0
	AgPF ₆	0	100	<0
	AgOTf	0	100	<0
	AgNO ₃	0	100	<0
B	Ag ₂ SO ₄	5	95	2
	AgF	5	95	3.2
	AgOCN	40	60	3.7
	AgOAc	48	52	4.8
C	Ag ₂ CO ₃	100	0	10.3
	Ag ₂ O	100	0	15.7
	AgO	100	0	15.7

Tableau 15 : Valeurs de pKa de l'acide conjugué des contre-ions de l'argent

Globalement, la nature des sels d'argent (acide de Lewis, agent oxydant, propriétés de métaux de transition ou type de contre-ion) semble être déterminante dans la régiosélectivité de la réaction. Ce phénomène laisse donc suggérer que le catalyseur d'argent peut présenter deux mécanismes réactionnels distincts.

¹⁸¹ (a) Lewandos, G. S.; Gregston, D. K.; Nelson, F. R., *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118* (3), 363-74; (b) Jong, T.-T.; Leu, S.-J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, (2), 423-24; (c) Yao, X.; Li, C.-J., *Org. Lett.* **2005**, *7* (20), 4395-98.

En 2010, dans le cadre de la thèse d'Evelyne Parker, la réaction tandem a été amplement étudiée et a permis d'obtenir une large gamme de composés de type furoquinoléines et pyranoquinoléines, notamment par l'utilisation de l'imidazolate d'argent.^{148,149}

En nous appuyant sur ces résultats nous avons voulu mettre à profit notre méthodologie en impliquant **des nucléophiles carbonés**. Nous nous sommes concentrés sur l'obtention de produits de cyclisation de type 6-*endo*-dig, en travaillant dans un premier temps sur des substrats classiques de type *o*-alcynylbenzaldéhyde comportant un groupement aldéhyde et une fonction alcyne.

II.2 Etude de la réaction d'addition/cyclisation catalysée à l'argent avec des nucléophiles carbonés sur des substrats aldéhyde-alcynes

Si l'on se réfère au premier chapitre, il n'existe qu'un seul exemple dans la bibliographie de réaction tandem **catalysée à l'argent avec un nucléophile de type carboné**. Il s'agit de la méthodologie mise au point par l'équipe de Wu avec un nucléophile de type indole (**Schéma 79**).

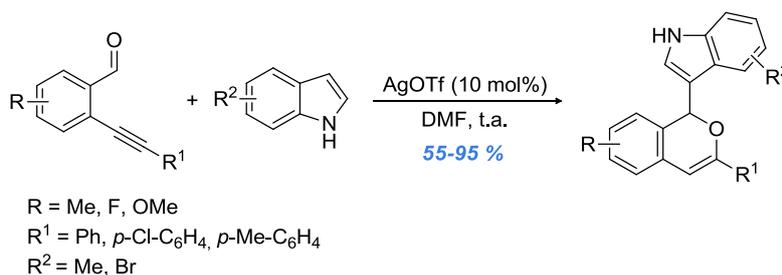


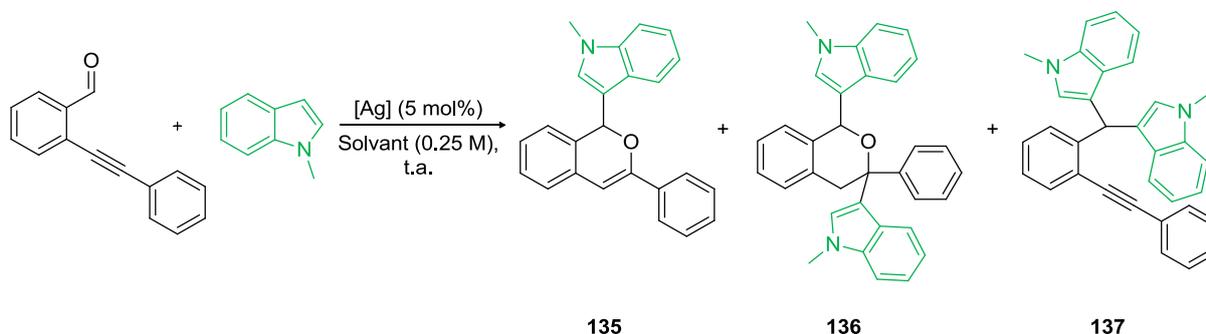
Schéma 79 : Réaction tandem catalysée à l'argent en présence d'indole comme nucléophile

Bien que les auteurs aient pu obtenir une quinzaine de composés avec de bons rendements (55 à 95 %), la diversité du substituant de l'alcyne (R¹) est limitée à des groupements aromatiques ; aucun groupement alkyle n'a été étudié. Rappelons que l'indole avait également été utilisé dans les réactions tandem catalysées à l'or (Dyker) et au palladium (Li) et des réactivités différentes, ne conduisant pas au produit désiré de cyclisation 6-*endo*-dig, avaient été démontrées.

Vu la grande réactivité déjà illustrée par l'utilisation de l'indole comme nucléophile, nous avons choisi de l'utiliser en premier lieu pour la mise au point de notre réaction tandem catalysée à l'argent.

Les sels d'argent ayant une capacité à engendrer le produit de cyclisation 6-*endo*-dig (classe **A**, **tableau 15**) ont été utilisés pour l'optimisation de cette méthodologie ainsi que le sel AgNTf₂ qui s'est montré efficace dans les travaux de Slaughter.¹⁷⁵

II.2.1 Mise au point de la méthodologie avec l'indole comme nucléophile



Entrée	[M]	Additif	Solvant	Temps (h)	Rendement isolé (%)		
					135	136	137
1	AgNTf ₂	-	DCM	8	54	traces	14
2	AgNTf ₂	-	Et ₂ O	8	49	-	45
3 ^a	AgNTf ₂	-	DCM	7	-	29	61
4 ^b	AgNTf ₂	TTBP	DCM	6	73	-	traces
5	AgOTf	-	DCM	8	80	-	16
6	AgOTf (10 mol%)	-	DCM	7	73	-	5
7	AgSbF ₆	-	DCM	4,5	-	78	17
8 ^b	AgSbF ₆	TTBP	DCM	4	71	-	traces
9	AgPF ₆	-	DCM	3	traces	52	38
10	-	-	DCM	48	-	-	traces
11 ^b	-	TTBP	DCM	48	-	-	traces
12 ^c	-	HOTf	DCM	2	-	-	97

Tableau 16 : Optimisation des conditions de la réaction. ^a DCM (0.5 M). ^b TTBP (1 équivalent). ^c HOTf (10 mol%)

Nous avons réalisé la réaction, dans un premier temps, avec AgNTf₂ dans le dichlorométhane à température ambiante. Après 8 h, la réaction est complète et le produit désiré **135** est obtenu avec un rendement de 54 % en présence d'un sous-produit **137** (14 % de rendement) issu d'une double addition sur la fonction aldéhyde (entrée 1, **Tableau 16**). Ce sous-produit **137**, que nous appellerons BIM (Bis(Indolyl)Méthane), avait déjà été identifié par l'équipe de Dyker lors de la réaction tandem catalysée à l'or en présence du ligand 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe). Dyker expliquait qu'il n'obtenait pas le produit de cyclisation à cause d'un effet stérique provoqué par le ligand qui empêchait l'or de se coordonner à la triple liaison.¹⁵² Dans notre cas, aucun ligand n'est présent, donc l'explication de la formation du BIM ne semble pas être due à la présence de dppe.

En utilisant l'éther comme solvant (entrée 2), les rendements globaux sont améliorés mais n'ont pas permis d'augmenter le rendement du produit **135** (49 %).

Une augmentation de la concentration du milieu réactionnel (DCM (0.5 M), entrée 3), conduit à 29 % d'un nouveau produit **136** et 61 % du produit **137**, sans aucune trace du produit désiré. Afin de vérifier si les traces d'acide provenant du catalyseur ont un rôle dans

la formation du composé **137**, nous avons effectué la même réaction en présence d'un équivalent de TTBP comme additif (entrée 4). L'ajout de cette pompe à proton nous a ainsi permis d'obtenir 73 % du dérivé isochromène **135** souhaité.

La modification de la nature du sel d'argent par AgOTf (entrée 5), nous a permis de récupérer 80 % du composé **135** sans la nécessité d'utiliser une pompe à proton. Néanmoins, 16 % du produit BIM ont été isolés ce qui nous permet de suggérer que la formation du produit BIM pourrait provenir des traces d'acides présentes dans le milieu réactionnel. En effet, en effectuant la réaction sans sels d'argent mais avec la présence de l'acide triflique (10 mol%, entrée 12) comme additif, le produit **137** est formé de manière quasi-quantitative après 2 h de réaction (**Schéma 80**).

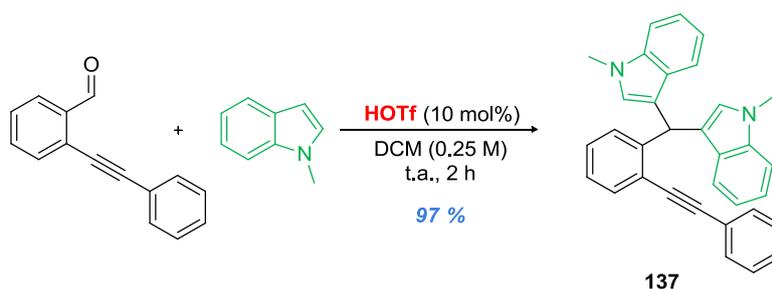


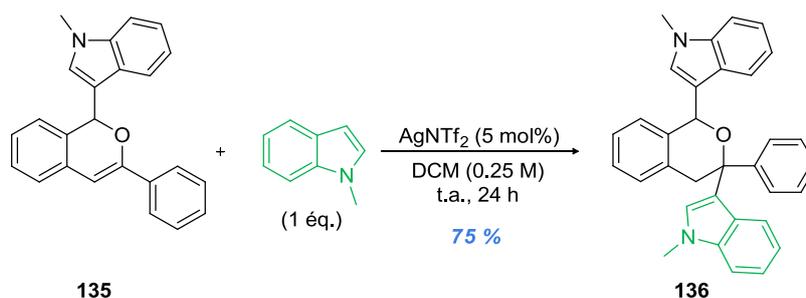
Schéma 80 : Synthèse du BIM (Bis(Indolyl)Méthane) **137**

L'augmentation de la quantité de sel d'argent AgOTf (10 mol%, entrée 6) n'a pas permis d'améliorer le rendement du composé **135** (73 %), même si le produit BIM est formé en moins grande quantité (5 %).

Nous avons également utilisé les sels d'argent AgSbF₆ et AgPF₆ (entrées 7 à 9), le rendement est comparable avec le sel d'argent AgNTf₂ quand TTBP est utilisé (entrée 8), sinon la réactivité des sels AgSbF₆ et AgPF₆, conduit directement au produit de double addition **136** et ne permet pas d'isoler le produit désiré.

Les réactions témoins ont montré qu'aucune réaction n'avait lieu sans la présence de sel d'argent (entrée 10) et que le TTBP n'était pas à l'origine de la cyclisation (entrée 11).

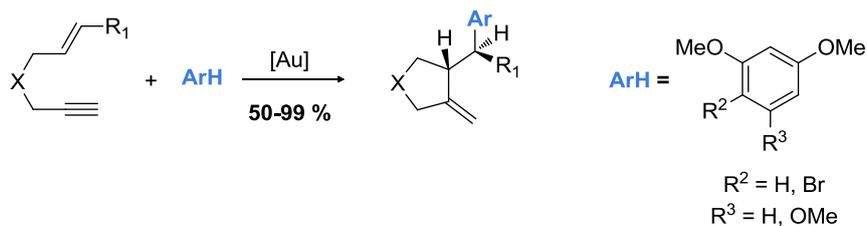
Par ailleurs, nous avons pu expliquer la formation du produit **136** en réalisant la réaction avec le composé **135**, comme produit de départ, en présence d'AgNTf₂ et d'un équivalent du nucléophile indole dans le DCM (**Schéma 81**). Ce produit **136**, obtenu avec un rendement de 75 %, est issu de l'addition de l'indole sur la liaison éno-éther activée du composé **135**.



Sch\u00e9ma 81 : Synth\u00e8se du produit de double addition 136

Toutes ces observations sont tr\u00e8s instructives et ont permis de mieux comprendre la r\u00e9action et le comportement du *N*-m\u00e9thylindole en tant que nucl\u00e9ophile. Le meilleur rendement pour l'obtention du produit d\u00e9sir\u00e9 **135** est obtenu avec l'utilisation de 5 mol% de triflate d'argent (AgOTf) en pr\u00e9sence de 3 \u00e9quivalents de nucl\u00e9ophiles dans le dichlorom\u00e9thane \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, apr\u00e8s 8 h de r\u00e9action (entr\u00e9e 5, **Tableau 16**). Ces r\u00e9sultats encourageants nous permettent d'envisager l'\u00e9tude de la r\u00e9action tandem avec d'autres types de nucl\u00e9ophile.

La diversit\u00e9 des nucl\u00e9ophiles carbon\u00e9s a donc ensuite \u00e9valu\u00e9e dans les conditions mises au point pr\u00e9c\u00e9demment, avec comme nucl\u00e9ophile le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne. Ce choix s'av\u00e8re judicieux puisque l'utilisation de nucl\u00e9ophiles de type aromatique a \u00e9t\u00e9 tr\u00e8s peu \u00e9tudi\u00e9e jusqu'\u00e0 pr\u00e9sent en conditions de catalyse organom\u00e9tallique. De plus, si nous nous r\u00e9f\u00e9rons aux travaux r\u00e9alis\u00e9s par l'\u00e9quipe du Dr. Michelet¹⁸² sur des substrats de type \u00e8ne-yne avec un nucl\u00e9ophile aromatique (**Sch\u00e9ma 82**), nous pensons que les substrats de type ald\u00e9hyde-alcyne seront appropri\u00e9s pour la r\u00e9action tandem.



Sch\u00e9ma 82 : R\u00e9action tandem d'addition/cyclisation sur des substrats de type \u00e8ne-yne avec un nucl\u00e9ophile aromatique

Il est \u00e0 noter que l'\u00e9quipe de Beeler et Porco a test\u00e9 la r\u00e9activit\u00e9 du 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne en pr\u00e9sence de diff\u00e9rents complexes de m\u00e9taux de transition dont notamment des catalyseurs \u00e0 l'argent, mais aucun r\u00e9sultat positif n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9.¹⁵⁸

¹⁸² Toullec, P. Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Gen\u00eat, J.-P.; Michelet, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (44), 7427-30.

▪ **Généralisation de la méthode : 1,3,5-triméthoxybenzène comme nucléophile**

La réaction tandem catalysée à l'argent AgOTf à partir du substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde a donc été réalisée en présence de 3 équivalents de triméthoxybenzène dans le DCM à température ambiante (**Schéma 83**).

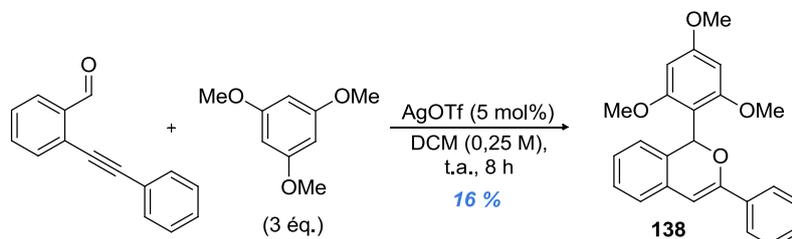
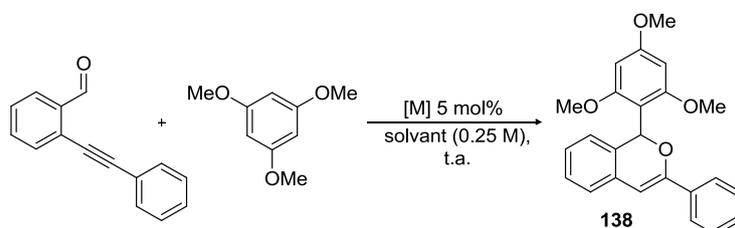


Schéma 83 : Réaction tandem catalysée à l'argent avec le triméthoxybenzène comme nucléophile

En utilisant les mêmes conditions mises au point avec le *N*-méthylindole comme nucléophile, nous obtenons bien le produit de cyclisation de type 6-*endo*-dig **138** mais avec un rendement faible (16 %).

II.2.2 Optimisation de la réaction tandem avec le 1,3,5-triméthoxybenzène

Malgré l'étape d'optimisation réalisée avec le *N*-méthylindole, qui nous a permis d'ailleurs de comprendre la réaction et les différents produits qui pouvaient se former, nous avons voulu réaliser une nouvelle étape d'optimisation sur la réaction avec le 1,3,5-triméthoxybenzène (**Tableau 17**).



Entrée	[M]	Nu ⁻ (éq.)	Solvant	Temps (h)	Rendement isolé (%)
1	AgOTf	3	DCM	8	16
2	AgPF ₆	3	DCM	8	14
3	AgSbF ₆	3	DCM	8	14
4	AgOTf	3	DCE	6,5	32
5	AgOTf	6	DCE	6,5	14
6	AgOTf	3	DMF	21	32
7	AgOTf	6	DMF	40	52
8 ^a	AgOTf	3	DMF	28	71
9 ^{a,b}	AgOTf	3	DMF	19	81
10 ^{a,b,c}	AgOTf	3	DMF	3	91
11 ^{b,c}	-	3	DMF	3-24	nr
12 ^{b,c}	HOTf (10 mol%)	3	DMF	3-8	nr ^d

Tableau 17 : Optimisation des conditions de la réaction. ^a [M] (10 mol%). ^b DMF (0.5 M). ^c Réaction chauffée à 80 °C. ^d Présence de produits indésirables. nr = non réactif

Afin d'améliorer le rendement obtenu avec les conditions mises au point avec le *N*-méthylindole (entrée 1, **Tableau 17**), d'autres sels d'argent ont été utilisés comme AgPF₆ et AgSbF₆ (entrée 2 et 3), mais aucune amélioration n'est observée.

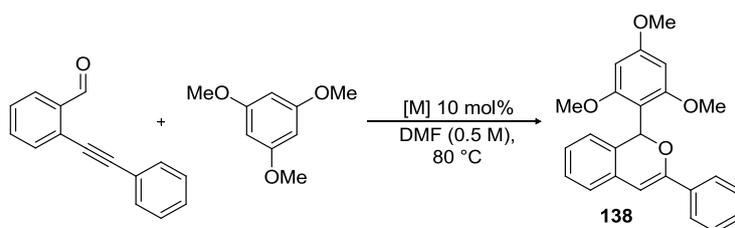
L'utilisation du dichloroéthane à la place du dichlorométhane a permis d'isoler le composé **138** avec un rendement de 32 % en présence d'autres composés indésirables (entrée 4).

Une augmentation du nombre d'équivalents de nucléophiles (6 éq.), n'est pas des plus judicieuses puisque le rendement chute considérablement (entrée 5).

Des améliorations sont observées lorsque le diméthylformamide est utilisé comme solvant. En effet, malgré un rendement qui reste assez faible de 32 % (entrée 6), l'utilisation du DMF permet d'éliminer la grande majorité des produits parasites. Le rendement peut augmenter jusqu'à 52 % en présence de 6 équivalents de nucléophiles (entrée 7). Bien que de nettes améliorations soient observées, le temps de réaction reste le principal inconvénient (40 heures). Nous avons donc essayé de diminuer ce temps réactionnel par une augmentation de la quantité du catalyseur d'argent (10 mol%, entrée 8), puis concentré également le milieu réactionnel (0.5 M, entrée 9), ce qui permet de passer à un rendement de 71 % puis 81 %, respectivement. Enfin, nous avons réalisé la réaction dans ces dernières conditions mais à 80 °C et cela nous a permis d'accéder au composé **138** après seulement 3 heures de réaction, avec un excellent rendement de 91 % (entrée 10).

Des expériences de contrôle réalisées en l'absence de catalyseur (entrée 11, **Tableau 17**) ou en présence de HOTf (entrée 12) ont clairement montré le rôle essentiel de l'argent dans la catalyse de la réaction tandem. En effet, il n'y a aucune réaction constatée s'il n'y a pas de catalyseur d'argent et le substrat de départ reste inchangé. Nous pouvons également affirmer que le contre-ion de l'argent, sous sa forme d'acide conjugué, n'a aucune conséquence sur la catalyse. En effet, la non réactivité en présence d'acide de Brønsted (HOTf) nous permet d'exclure son implication dans la réaction de cyclisation.

Finalement, nous avons voulu connaître également la réactivité de différents sels métalliques tels que le cuivre, l'or, le palladium ou encore le platine dans notre système (**Tableau 18**).



Entrée	[M]	Nu ⁻ (éq.)	Temps (h)	Rendement isolé % (conv. %)
1	PtCl ₂	3	2.5	67 (100)
2	PdCl ₂	3	3	(100)
3	AuCl ₃	3	3	(88)
4	CuI	3	3	0
5	Cu(OTf) ₂	3	3	(5)
6	Ag ₂ O	3	3	0

Tableau 18 : Catalyse de la réaction tandem par différents sels métalliques

Seuls les sels de platine et palladium sont capables de convertir efficacement le substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde en composé **138** après 3 heures de réaction (entrée 1 et 2, **Tableau 18**). Cependant, même si la conversion est totale dans les deux cas, on retrouve un grand nombre de produits indésirables. Une purification sur gel de silice a permis d'obtenir 67 % du composé **138** en présence de PtCl₂, ce qui est nettement inférieur au rendement observé avec l'AgOTf. Le catalyseur d'or permet une conversion de 88 % mais aucune trace du produit désiré n'est observée (entrée 3). Les catalyseurs de cuivre et Ag₂O se sont montrés inefficaces dans notre système puisqu'après 3 heures une très faible conversion (entrée 5), voire aucune conversion n'est observée (entrées 4 et 6).

Le catalyseur AgOTf est donc le plus approprié pour notre système. De plus, il permet d'obtenir de manière sélective le produit issu d'une cyclisation de type 6-*endo*-dig.

▪ Mécanisme proposé pour la réaction tandem d'addition nucléophile

Pour réaliser la réaction tandem d'addition/cyclisation, nous utilisons comme catalyseur l'AgOTf. Ce sel d'argent est connu pour former des complexes π avec les alcynes. Son contre-ion, faiblement voire non-coordinant, permet à l'argent de garder ses propriétés d'acide de Lewis mou.¹⁸³ L'AgOTf possède alors un caractère carbophile et agit comme un métal de transition en activant la triple liaison. Ainsi, l'étape initiale du chemin réactionnel (**Schéma 84**) est la formation du complexe π avec la triple liaison carbone-carbone, intermédiaire **A**. L'alcyne activé devient alors électrodéficient ce qui facilite l'addition nucléophile intramoléculaire de la fonction carbonylée conduisant à l'intermédiaire isobenzopyriliium **B**. L'intermédiaire **B** piège ensuite le nucléophile présent dans le milieu

¹⁸³ Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (22), 3533-39.

réactionnel générant le complexe d'argent **C**. Ce dernier peut ensuite libérer le produit de cyclisation 6-endo-dig **138** après protodémétallation et régénération du catalyseur.

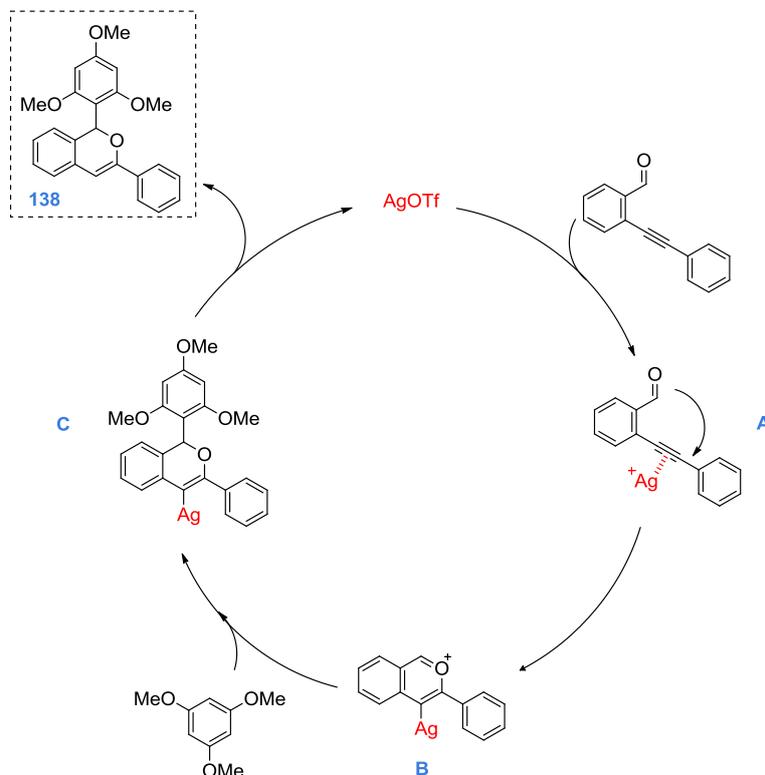


Schéma 84 : Mécanisme proposée pour la réaction tandem avec le 1,3,5-triméthoxybenzène

Au cours de ce mécanisme, nous nous attendons à ce que, après la π -activation et l'étape d'addition/cyclisation, la source de protons impliquée dans l'étape de protodémétallation provienne d'une liaison C-H du nucléophile triméthoxybenzène. Ainsi, nous avons effectué la réaction en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène deutérié à 95% **139-d₃** et nous avons obtenu le dérivé deutérié **138-d₃** avec 84 % de deutérioration à la position vinylique (Schéma 85). La légère érosion de la deutérioration provient vraisemblablement des traces d'eau présentes dans le mélange réactionnel. Le nucléophile triméthoxybenzène deutérié **139-d₃** a été obtenu selon un mode opératoire de l'équipe du Dr. Michelet.¹⁸⁴

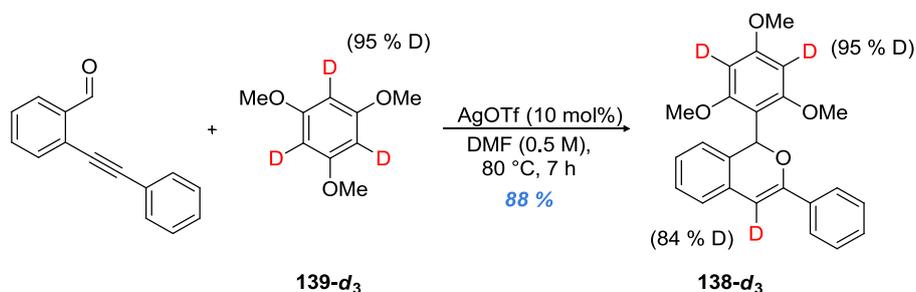


Schéma 85 : Etude de l'étape de protodémétallation

¹⁸⁴ Leseurre, L.; Chao, C.-M.; Seki, T.; Genin, E.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V., *Tetrahedron* **2009**, *65* (9), 1911-18.

II.2.3 Généralisation de la méthode avec le triméthoxybenzène

Une généralisation de la réaction a ensuite été étudiée en présence de différents substrats et d'alcynes substitués par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs. A cet effet, nous avons dû synthétiser différents substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes.

(a) Synthèse des précurseurs de la réaction tandem

Les précurseurs de la réaction tandem d'addition/cyclisation sont synthétisés selon une méthode classique de Sonogashira¹⁰³ à partir des composés 2-bromobenzaldéhydes correspondants (**Schéma 86**). Ces composés sont généralement commerciaux. Plusieurs conditions ont été testées (1 M dans le DMF ou 0.06 M dans le THF) pour cette réaction de Sonogashira et les meilleurs rendements sont obtenus lorsque la triéthylamine est utilisée à la fois comme base et comme solvant.

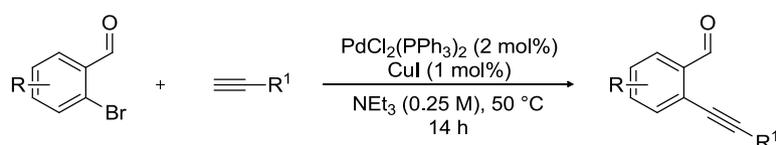
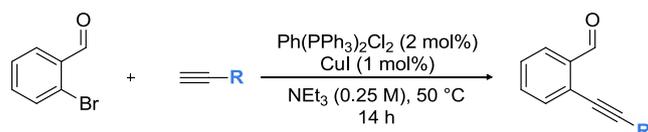


Schéma 86 : Obtention des différents précurseurs par la réaction de couplage de Sonogashira

▪ Modifications apportées au niveau du substituant de l'alcyne (R¹)

Nous avons pu greffer une large gamme d'alcynes sur notre substrat *o*-bromobenzaldéhyde (**Tableau 19**). En effet, les substituants des groupements acétyléniques peuvent être de type aromatique portant des groupements attracteurs ou donneurs (entrées 1-9), de type alkyle (entrées 12-17), porteurs d'un hydrogène (entrée 10) ou d'un hétéroatome (entrée 11).

Tous les rendements obtenus, pour les composés **142** à **158** (**Tableau 19**), sont globalement supérieurs à 71 % sauf pour les composés **150** et **157** (entrées 9 et 16) qui ont des rendements plus faibles de 60 % et 67 %, respectivement. Pour le composé **148**, le rendement est assez faible (43 %, entrée 7), probablement à cause d'une compétition du couplage de Sonogashira qui peut se faire sur l'alcyne lui-même puisqu'il est bromé.



Entrée	≡-R	Produit	Rendement
1		142	80 %
2		143	81 %
3		144	90 %
4		145	71 %
5		146	81 %
6		147	85 %
7		148	43 %
8		149	75 %
9		150	60 %
10		151	81 %
11		152	85 %
12		153	86 %
13		154	83 %
14		155	84 %
15		156	92 %
16		157	67 %
17		158	87 %

Tableau 19 : Résultats des couplages de Sonogashira avec différents alcynes

Le substrat alcyne utilisé dans l'entrée 8, le 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène **140**, n'est pas commercial, nous l'avons donc synthétisé en deux étapes suivant un mode opératoire décrit par l'équipe de Breit (**Schéma 87**).¹⁸⁵ Pour obtenir cet alcyne, nous réalisons dans un premier temps un couplage de Sonogashira entre l'aryl iodé et l'éthynyltriméthylsilane conduisant au produit **141**. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de déprotection

¹⁸⁵ Agabekov, V.; Seiche, W.; Breit, B., *Chem. Sci.* **2013**, 4 (6), 2418-22.

du groupement TMS pour former l'alcyne **140** qui est obtenu avec un rendement de 88 % après une purification sur gel de silice.

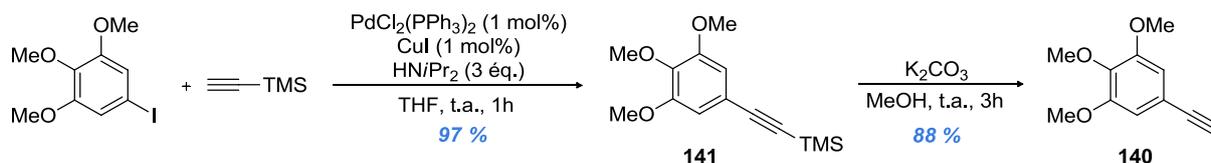


Schéma 87 : Synthèse de l'alcyne 5-éthynyl-1,2,3-triméthoxybenzène **140**

▪ Modifications au niveau du substrat (R)

D'autres précurseurs portant des substituants variés sur la partie benzénique ont aussi été synthétisés en présence de l'alcyne 3-méthoxypropyne (**Tableau 20**). Cet alcyne a été choisi judicieusement car peu d'exemples de réaction de cyclisation sont décrits dans la littérature avec des alcynes portant des substituants aliphatiques. Les rendements obtenus après une purification sur gel de silice sont bons (78 à 90 %) et ne sont pas affectés, que le substrat porte un groupement électrodonneur (groupements oxygénés) ou électroattracteur (groupements fluorés).

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Produit	Rendement
1	H			159	85 %
2	OMe	OMe	OMe	160	90 %
3	F	H	H	161	81 %
4	CF ₃	F	F	162	78 %

Tableau 20 : Résultats des couplages de Sonogashira avec différents substrats

Afin de varier la partie aryle du substrat, des précurseurs de types pyridine **163** ou quinoléine **164** sont aussi préparés dans les mêmes conditions avec des rendements de 80 % et 97 %, respectivement (**Schéma 88**).

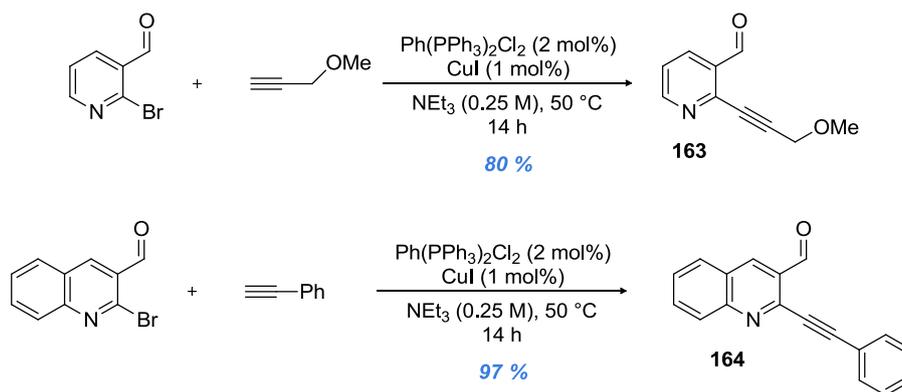


Schéma 88 : Couplage de Sonogashira sur des substrats de type pyridine et quinoléine

(b) Etude de la généralisation de la méthode

Les conditions que nous avons optimisées pour la réaction tandem d'addition/cyclisation (**Schéma 89**) sont ensuite utilisées sur tous les précurseurs synthétisés (§ II.2.3(a), p159) avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme nucléophile.

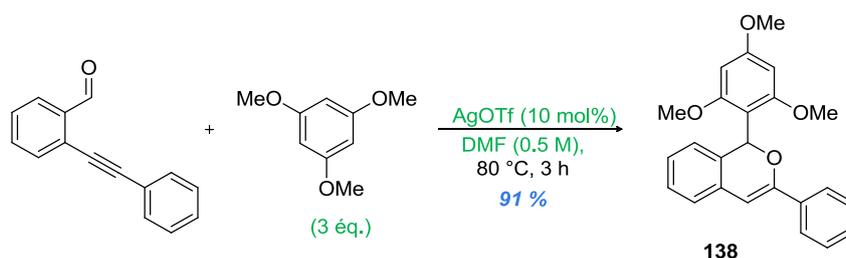


Schéma 89 : Conditions optimisées pour la réaction tandem d'addition/cyclisation avec le 1,3,5-triméthoxybenzène

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de la substitution (**R**) sur le cycle aromatique substituant la fonction alcyne (**Figure 44**).

Les rendements obtenus sont excellents (80-98 %) quel que soit le type de substitution sur le noyau benzénique. En effet, tous les dérivés *meta* et *para*-substitués (composés **165** à **168** et **171** à **173**) sont obtenus de manière efficace sans qu'il y ait une influence du groupement donneur ou attracteur. La comparaison entre les composés **169** et **170**, *ortho*-substitués par un fluor ou un groupement trifluorométhyle et les composés *para*-substitués, **167** et **168**, nous montre qu'il n'y a pas d'influence du groupement fluoré. Seule, une légère diminution du rendement est observée avec le groupement trifluorométhyle, dû à la gêne stérique. La principale différence se situe au niveau des temps réactionnels, qui sont beaucoup plus longs pour les composés *ortho*-substitués (7.5 h pour **169** et 30 h pour **170**) par rapport à 2 h de réaction pour les dérivés *para*-substitués **167** et **168**. L'étape de cyclisation est probablement plus longue à cause de la gêne stérique provoquée par les groupements placés en position *ortho*.

Notons que la réactivité est identique pour les composés triméthoxy **172** (80 %, 2 h) et méthoxy **166** (86 %, 2 h).

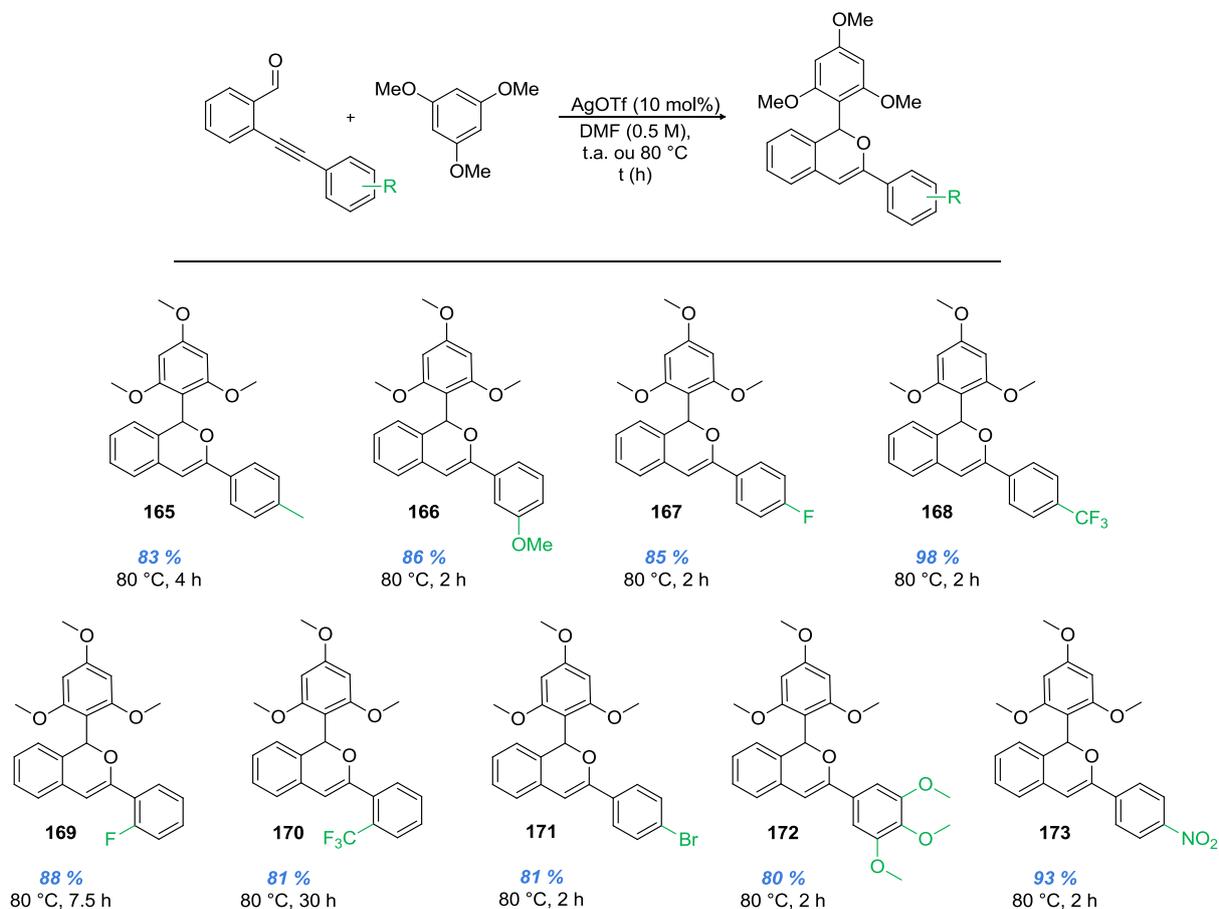


Figure 44 : Généralisation de la réaction tandem avec le triméthoxybenzène comme nucléophile

Suite à ces excellents résultats, l'étude de la réaction tandem d'addition/cyclisation a été élargie avec les autres précurseurs synthétisés présentant des alcynes substitués par des groupements aliphatiques (R^1) et des substituants (R) au niveau du noyau aryle (Figure 45).

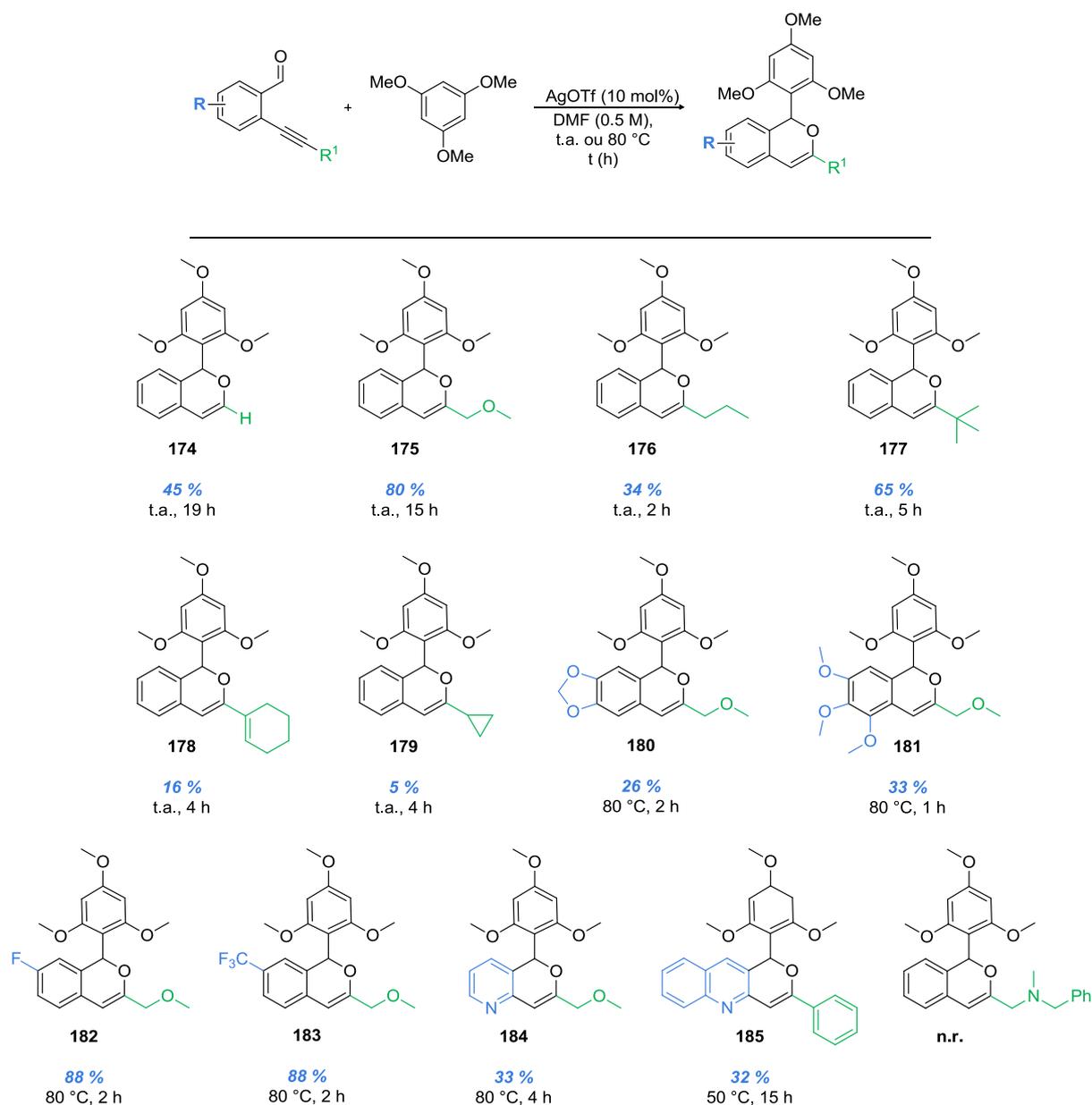


Figure 45 : Généralisation de la réaction tandem avec le 1,3,5-triméthoxybenzène

L'utilisation d'alcynes portant un substituant R^1 de type aliphatique conduit globalement à des rendements plus faibles que précédemment, à cause principalement de réactions parasites. C'est pourquoi, les réactions ont été effectuées dans des conditions plus douces, notamment à température ambiante. Il est à noter que l'alkyne portant un groupement TMS conduit uniquement au produit de cyclisation déprotégé, composé **174** avec un rendement de 45 % (un même rendement est obtenu si on part du composé portant un alcyne terminal). Ce résultat avait également été observé lors des travaux réalisés par l'équipe de Yamamoto avec des nucléophiles oxygénés.¹⁴⁰

Les composés **178** et **179** comportant un groupement cyclohexényle ou cyclopropyle sont obtenus qu'avec de très faibles rendements de 16 % et 5 %, respectivement. Par ailleurs,

avec un groupement aliphatique de type méthoxyméthyle, composé **175**, le rendement augmente significativement (80 %). Toujours avec des groupements aliphatiques, les isochromènes substitués par un groupement *n*-propyle (**176**, 34 %) ou un groupement *tert*-butyle (**177**, 65 %) ont également pu être isolés.

L'alcyne substitué par le groupement *N*-méthylbenzylamine n'a donné lieu à aucune réaction, même après un chauffage prolongé pendant 2 jours. Nous pensons que l'atome d'azote aliphatique complexerait l'argent ce qui bloquerait toute réactivité.

Au niveau des substituants du noyau aryle, nous constatons que la présence de groupements électrodonneurs (composé **180** et **181**) a eu un effet néfaste, qui conduit à des rendements assez faibles (26 % et 33 %). En revanche, les benzaldéhydes substitués par des groupements électroattracteurs tels que le fluor (**182**) ou le trifluorométhyle (**183**) sont parfaitement compatibles, conduisant à des rendements de 88 %.

Enfin, un noyau pyridine (**184**) ou quinoléine (**185**) conduit à de faibles rendements (33 % et 32 %, respectivement).

II.2.4 Etude de la réaction tandem avec d'autres nucléophiles carbonés

Le champ d'application de la réaction tandem d'addition/cyclisation catalysée à l'argent a également été étudié avec d'autres nucléophiles carbonés de type aromatique (**Figure 46**).

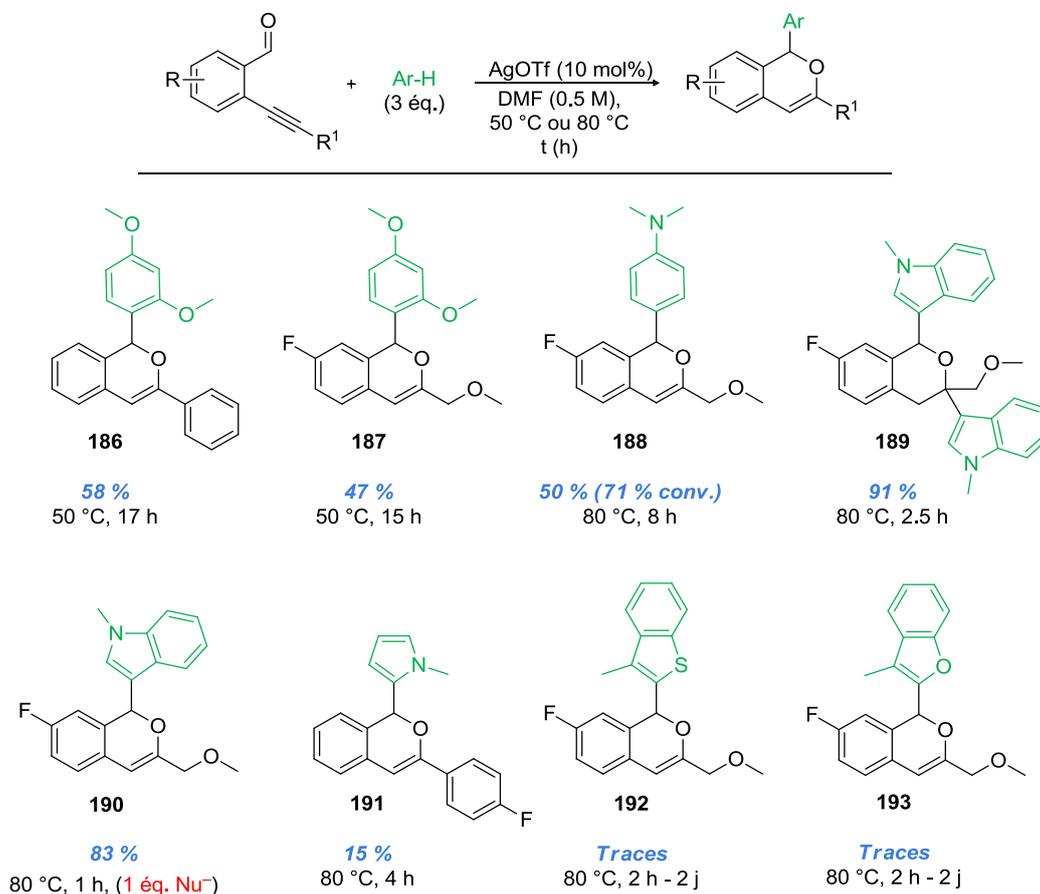


Figure 46 : Etendue de la réaction tandem avec d'autres nucléophiles carbonés

L'utilisation du **diméthoxybenzène** comme nucléophile a permis d'obtenir les isochromènes **186** et **187** avec des rendements moyens de 58 % et 47 %, respectivement. Ces deux réactions ont été effectuées à une température plus basse (50 °C) afin d'éviter la formation de sous-produits.

L'introduction de la **diméthylaniline** est également rendue possible, alors que l'équipe de Beeler et Porco ont observé une tout autre réactivité. En effet, à partir de substrats *o*-alkynylbenzaldéhydes, ils ont essayé d'introduire la diméthylaniline en présence d'un équivalent d'argent mais seul le produit issu d'une réaction de type Friedel-Crafts est obtenu avec un rendement de 45 % (**Schéma 90**).¹⁵⁸ Les auteurs pensent que le produit intermédiaire de la réaction est le dérivé isochromène, justifié par la présence de l'alcyne hydraté, mais il n'est pas isolé.

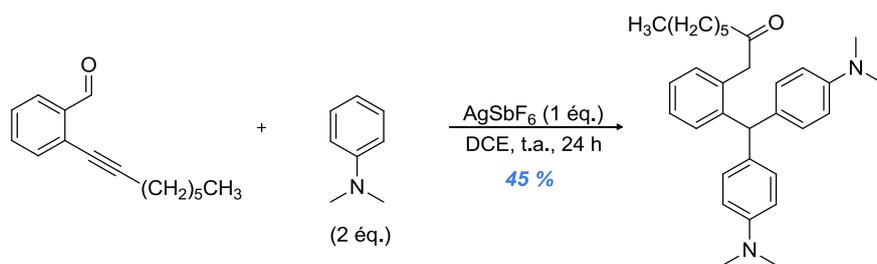


Schéma 90 : Produit obtenu par l'équipe de Beeler et Porco avec la diméthylaniline

Dans notre cas, le dérivé isochromène **188** est obtenu et isolé avec un rendement non-optimisé de 50 % avec une conversion de 71 %. Notons que l'équipe de Barluenga a obtenu la même réactivité que la nôtre lors de sa réaction tandem activée par des électrophiles organiques (IPy₂BF₄, Schéma 62).^{165b}

La réaction est aussi compatible avec le **N-méthylindole** en tant que nucléophile. En utilisant les conditions optimisées avec le triméthoxybenène comme nucléophile, le produit de double addition, **189**, est isolé avec un excellent rendement de 91 %. Ce composé avait également été identifié lors de notre première optimisation avec le nucléophile indole (Tableau 16). En utilisant qu'un seul équivalent de *N*-méthylindole, le composé **190** est obtenu très facilement avec un rendement de 83 %.

L'introduction du **N-méthylpyrrole** n'a permis d'obtenir qu'un très faible rendement de 15 % (**191**), et les réactions en présence de **3-méthylbenzofurane** et de **3-méthylbenzothiophène** comme nucléophiles ne conduisent qu'à des traces du dérivé d'isochromène correspondant **192** et **193**.

Nous avons également voulu introduire le **phénol** comme décrit dans les travaux de Barluenga.¹⁶⁵ Cependant, dans nos conditions, le phénol s'est comporté comme un nucléophile oxygéné et l'addition nucléophile s'est donc faite par l'oxygène du phénol et non par le carbone, conduisant au composé **194** avec un rendement de 16 % (Schéma 91). Le rendement est assez faible car, au cours de la réaction, un sous-produit est formé en grande quantité. Nous avons pu l'isoler et l'identifier, il s'agit du composé **195** obtenu avec un rendement de 78 %. La formation du composé **195** serait due à une présence d'eau provenant vraisemblablement du phénol. Ce produit **195** est également obtenu majoritairement lorsque le **nitrométhane** est utilisé comme nucléophile.

Nous pouvons constater qu'au-delà de la présence d'eau, le fait d'avoir un moins bon nucléophile (phénol ou nitrométhane par rapport au triméthoxybenène) permet aux traces d'eau d'engendrer la réactivité secondaire observée. (Une échelle du pouvoir nucléophile a été établie par l'équipe de Mayr et corrobore les résultats observés dans nos réactions).¹⁸⁶

¹⁸⁶ Phan, T. B.; Breugst, M.; Mayr, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (23), 3869-74.

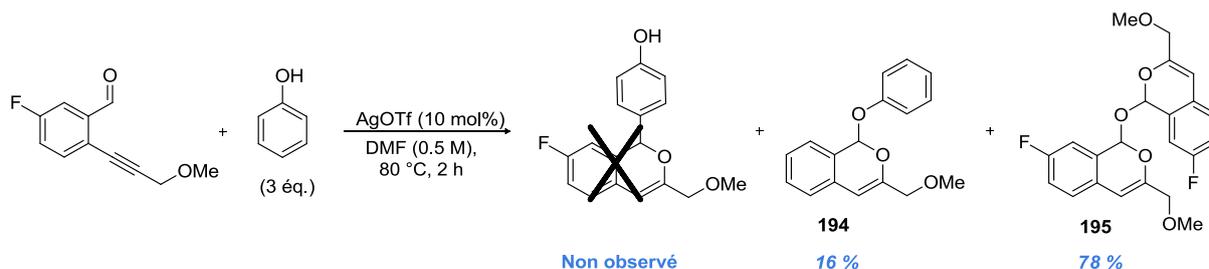


Schéma 91 : Réaction d'addition/cyclisation en présence de phénol comme nucléophile

Enfin, en s'inspirant des travaux de Li,¹⁵⁰ nous avons étudié l'utilisation d'un **alcyne terminal** comme nucléophile. Cependant, dans les conditions mises au point, la réaction n'a permis d'obtenir que 16 % du produit désiré **196**, accompagné d'un autre produit **197** (11 %, **Schéma 92**) issu de la réaction de Diels-Alder entre l'isobenzopyrilium et la fonction alcyne.

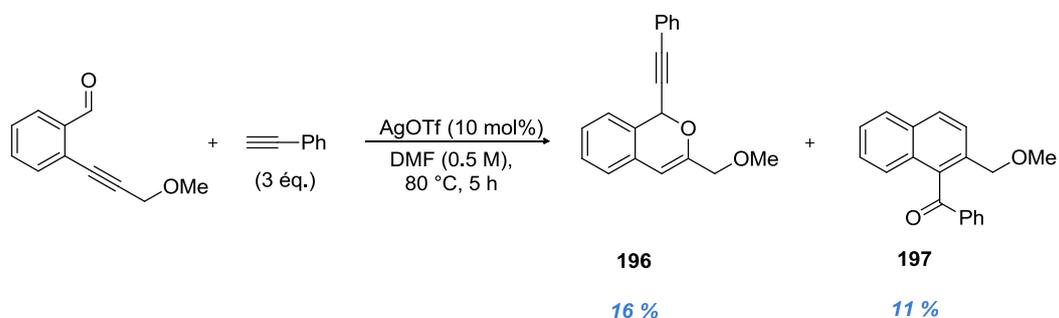


Schéma 92 : Réaction tandem en présence d'un alcyne terminal comme nucléophile

Rappelons que le composé **197** avait été obtenu par l'équipe de Yamamoto de manière quasi-quantitative lors de la réaction tandem catalysée par l'or (voir **Schéma 47**). L'équipe de Li avait constaté que lors de la réaction d'addition/cyclisation, en présence d'indole, le chauffage favorisait la réaction de Diels-Alder (voir **Tableau 14**). La réaction a donc été menée dans les mêmes conditions mais à température ambiante (**Schéma 93**). Cette fois-ci, il n'y a plus de produit de Diels-Alder mais le produit **196** est obtenu malheureusement avec un rendement semblable (20 %).

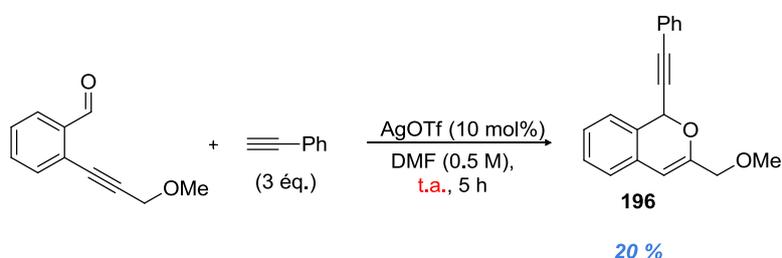


Schéma 93 : Réaction tandem en présence d'un alcyne terminal comme nucléophile, effectuée à température ambiante

Dans les conditions de Li, une base avait été ajoutée pour favoriser la formation de l'acétylure d'or. Cependant, en utilisant une base, aucune réactivité n'a été observée dans notre cas, certainement dû à la coordination de l'argent avec le doublet non-liant de la triéthylamine.

En conclusion, la réaction tandem d'addition/cyclisation catalysée à l'argent que nous avons développée a permis d'obtenir une large gamme de dérivés d'isochromènes. Les rendements globaux obtenus sont de modérés à élevés. L'étude de l'introduction de différents types de nucléophiles carbonés a également été exploitée.

La réaction peut également être effectuée à l'échelle du gramme et donner de bons rendements (**Schéma 94**). En effet, pour 1 g du composé **161**, on obtient le dérivé isochromène **182**, avec un rendement de 79 % (1.49 g), après 4 h de réaction à 80 °C, et ce, avec une moindre quantité de nucléophile (1.5 versus 3 équ.) et de catalyseur d'argent (5 versus 10 mol %).

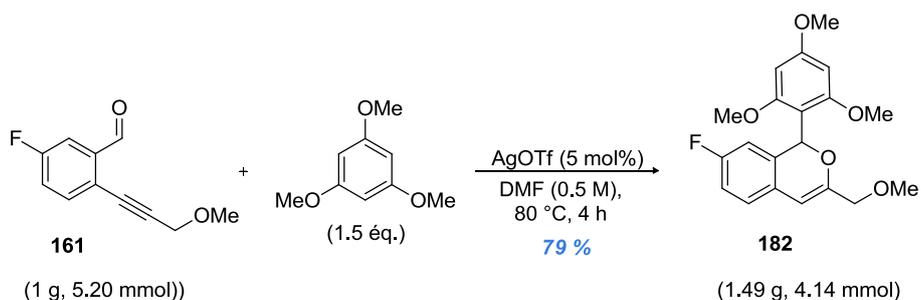


Schéma 94 : Réaction tandem effectuée à l'échelle du gramme

Le diagramme de diffraction des rayons X du composé **171** a pu être obtenu (**Figure 47**), attestant la structure de nos produits. Nous constatons que la réaction tandem est bien régiosélective et conduit au produit de cyclisation de type 6-*endo*-dig.

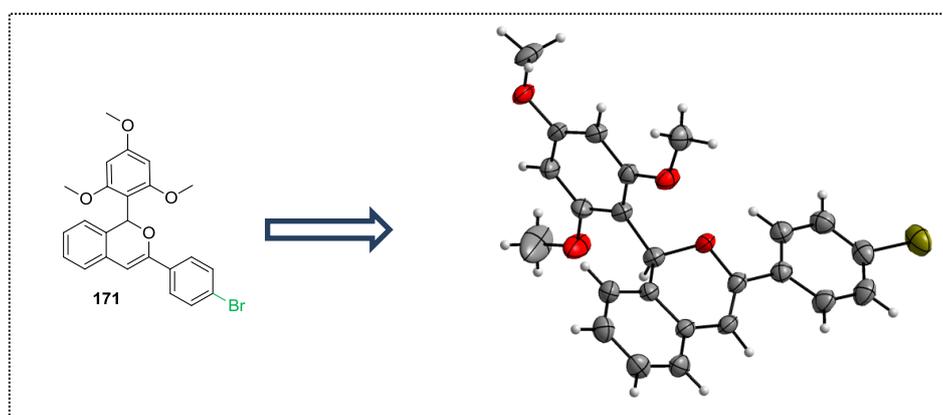


Figure 47 : Diagramme de diffraction des rayons X du composé 171

Une réaction de type Hartwig-Buchwald a pu être réalisée sur le dérivé bromé **171** conduisant au composé fonctionnalisé **198** avec un rendement de 72 %, après 16 h de réaction à 100 °C (**Schéma 95**). On constate donc la robustesse de nos dérivés d'isochromènes, qui peuvent ainsi être post-fonctionnalisés.

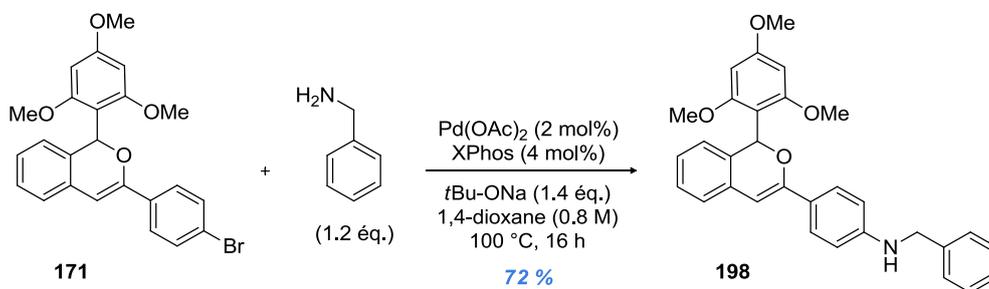
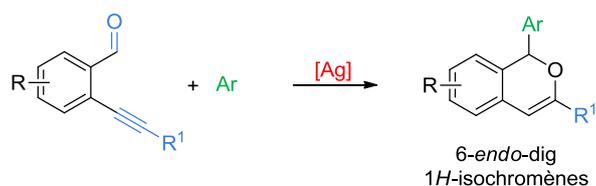


Schéma 95 : Réaction d'Hartwig-Buchwald sur le composé 171

Conclusion et Perspectives

Conclusion

Suite à une longue étape d'optimisation, nous avons pu développer une réaction tandem d'addition/cyclisation avec des nucléophiles de type aromatique sur des substrats comportant un groupement aldéhyde et une fonction alcyne. L'utilisation judicieuse du sel d'argent AgOTf, a permis d'obtenir de manière régiosélective les produits issus d'une cyclisation de type 6-*endo*-dig conduisant à des dérivés de 1*H*-isochromènes.



Une généralisation de la méthode permet d'accéder facilement à une large gamme de composés isochromènes fonctionnalisés par différents groupements aliphatiques et aromatiques. Nous avons pu ainsi observer les limitations de la méthodologie lorsque l'alcyne est substitué (en R¹) par certains groupements aliphatiques tels que le propyle, le cyclohexényle et le cyclopropyle, pour lesquels les rendements sont généralement plus faibles qu'avec des groupements substituants aromatiques.

L'introduction de différents nucléophiles a également été étudiée ce qui a permis de constater que suivant le pouvoir nucléophile les rendements de la réaction tandem varient significativement. Il serait intéressant d'aller plus loin dans cette voie et d'essayer d'identifier d'autres nucléophiles permettant d'accéder efficacement à des dérivés d'isochromènes. Une échelle de nucléophilicité a d'ailleurs été réalisée par Mayr,¹⁸⁶ et sera mise à profit car plus le nucléophile est fort, moins on observe de réactions secondaires.

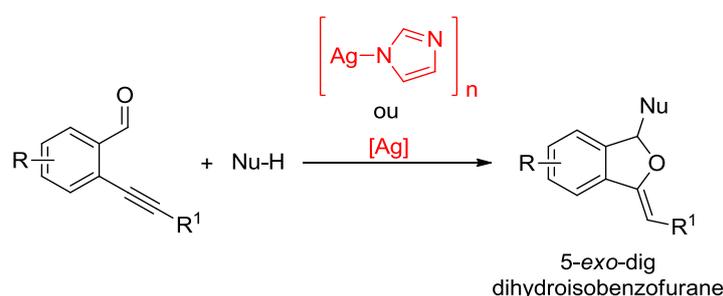
Bien qu'il soit encore difficile de confirmer le mécanisme de la réaction, nous avons pu proposer une voie mécanistique appuyée sur l'étude de la réaction avec un nucléophile deutérié.

La réaction tandem d'addition/cyclisation peut être aisément réalisée à l'échelle du gramme tout en gardant de bons rendements (72 %) et avec une quantité moindre de réactifs.

Enfin, la robustesse de nos composés a pu être constatée via une réaction de couplage réalisée sur un de nos dérivés isochromènes ce qui permet l'obtention de composés post-fonctionnalisés.

Perspectives

L'étude de la réaction tandem, mise au point, pourrait être poursuivie avec des sels d'argent ne conduisant qu'au produit de cyclisation de type **5-exo-dig**. Le complexe d'imidazolate d'argent, élaboré au laboratoire, pourrait également être utilisé dans cette méthodologie puisqu'il a montré sa capacité à n'engendrer que des produits issus d'une cyclisation 5-exo-dig. Nous pourrions ainsi obtenir facilement et rapidement des dérivés dihydroisobenzofuranes.



La méthodologie pourrait également être appliquée sur des systèmes comportant un groupement **imine** et une fonction alcyne conduisant ainsi à des dérivés **dihydroisoquinoléines**. En effet, lors de l'étude bibliographique, nous avons pu constater que de telles réactions avaient déjà été réalisées mais n'incluaient jamais l'addition de nucléophiles aromatiques. Nous pourrions également imaginer de développer cette réaction tandem de manière monotope en partant directement des substrats aldéhyde-alcyne.



Enfin, la **version asymétrique** de la réaction tandem doit aussi être développée. Comme nous l'avons constaté, très peu d'exemples sont décrits dans la bibliographie et rien n'a encore été fait avec l'addition de **nucléophiles carbonés**. Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Dr. Michelet, plusieurs essais avec des catalyseurs d'or ont déjà été réalisés, mais aucun résultat satisfaisant n'a pu encore être observé.

PARTIE EXPERIMENTALE

Materials and methods

Unless otherwise indicated, all reactions were performed in a flame-dried or oven-dried glassware, under dry argon atmosphere.

Solvents and reagents

THF was distilled over sodium and benzophenone, under argon, and DMF was purchased in sure-sealed bottles. Cyclohexane and toluene were distilled. All other commercial reagents and solvents were used as received without further purification.

Analyses

Reactions were followed with thin layer chromatographies (0.25 mm silica gel 60-F plates) and visualization was accomplished with UV light. Flash chromatographies were carried out on silica gel 320-400 mesh.

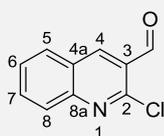
IR spectra were obtained using a Fourier Transform Infrared Spectrometer (Single-beam Jasco FT / IR-400). Melting points were determined with a digital melting point apparatus and are uncorrected.

High Resolution Mass Spectra were measured on a Thermofinnigan mat 95xL under chemical ionization (CI), electronic impact (EI) or electron spray ionization (ESI) mode.

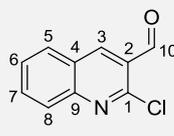
^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker ACP 300 spectrometer at respectively 300 MHz, 75 MHz and 282 MHz with proton decoupling, except with ^{19}F . Chemical shifts are reported in ppm relative to TMS with the residual solvent peak (CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) used as the internal reference. Coupling constants J are given in Hertz. Spin multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets, dt = doublet of triplet, td = triplet of doublet, dtd = doublet of triplet of doublet, t = triplet, appt = apparent triplet, appd. = apparent doublet, q = quadruplet, m = multiplet, brs = broad singlet. Peak assignment was unambiguously performed using 2D NMR experiments (COSY, NOESY, HMBC, HMQC...).

Preliminary remarks:

- **All products are reported and categorized depending on the type of reaction carried out.**
- **For 8 molecules, the analytical data are incomplete.**
- **When describing the structures, we did not follow the IUPAC notation for quinolines. However, the molecule names correspond to the IUPAC notation.**



IUPAC notation

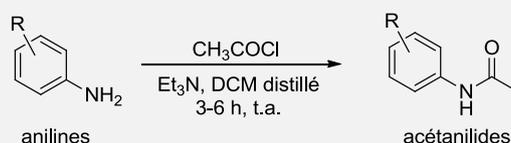


our notation

I. PARTIE A

I.1 ACETANILIDES REACTION

General procedure

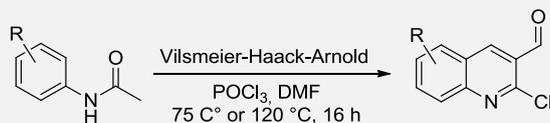


To a stirred solution of the requisite aniline (9.85 g, 80 mmol, 1 eq.) in distilled DCM (40 mL), under argon, triethylamine (11 mL) was introduced. Then, a solution of 33 % (v/v) of acetyl chloride (10.5 mL, 148 mmol, 1.85 eq.) in DCM was added dropwise at 0 °C and the mixture was stirred from 0 °C to RT during 3-6 h. Completion of the reaction was followed by TLC analysis. After hydrolysis with water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to obtain the desired compound.

The description of acetanilides synthesized during my PhD thesis is not reported here since they are all commercially available.

I.2 QUINOLINES SYNTHESIS

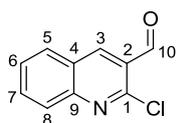
General procedure



To anhydrous DMF (11.2 mL, 150 mmol, 3 eq.) in a sealed tube at 0 °C is added dropwise POCl₃ (32.7 mL, 350 mmol, 7 eq.). Then, the acetanilide derivative (6.76 g, 50 mmol, 1 eq.) is added portionwise and the reaction mixture is stirred at 75 °C or 120 °C for 16 hours. Then, the reaction mixture was cooled to RT and poured into 500 mL of ice. A precipitate appears overnight, which was filtered and then dissolved in DCM. The aqueous layer was removed and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain the desired compound.

2-chloro-quinoline-3-carbaldehyde

20



Formula: C₁₀H₆ClNO

Mol. Wt: 191.61 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

R_f: 0.28 (CyHex/EtOAc, 90:10)

Yield: 72 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.57 (s, 1H, H¹⁰), 8.76 (s, 1H, H³), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁸), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.89 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁷), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, H⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.2 (CHO, C¹⁰), 150.2 (C, C¹), 149.7 (C, C⁹), 140.4 (CH, C³), 133.7 (CH, C⁷), 129.8 (CH, C⁵), 128.7 (CH, C⁶), 128.2 (CH, C⁸), 126.6 (C, C²), 126.5 (C, C⁴) ppm.

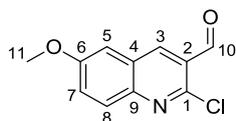
Mp: 150 °C (literature 148-149 °C)

IR (neat): 3042, 1685, 1489, 1332, 1043, 807 cm⁻¹

MS (ESI): 192 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₀H₇ClNO [M+H]⁺ : 192.0211, found : 192.0224

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁸⁸

2-chloro-6-methoxyquinoline-3-carbaldehyde**21**Formula: C₁₁H₈ClNO₂Mol. Wt: 221.64 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

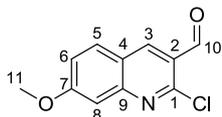
R_f: 0.62 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 54 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.56 (s, 1H, H¹⁰), 8.65 (s, 1H, H³), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H⁸), 7.52 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H⁷), 7.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H⁵), 3.96 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.6 (CHO, C¹⁰), 158.9 (C, C⁶), 147.8 (C, C⁹), 146.0 (C, C¹), 138.8 (CH, C³), 130.1 (CH, C⁸), 127.9 (C, C²), 126.7 (CH, C⁷), 126.5 (C, C⁴), 106.6 (CH, C⁵), 55.9 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 150 °C (literature 145-146 °C)**MS (ESI):** 222 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₁H₉ClNO₂ [M+H]⁺ : 222.0316 found : 222.0326**Spectral data were consistent with data reported in the literature**⁸⁸

2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde**22**Formula: C₁₁H₈ClNO₂Mol. Wt: 221.64 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

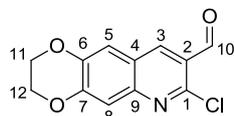
R_f: 0.31 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 68 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.49 (s, 1H, H¹⁰), 8.64 (s, 1H, H³), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁵), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁸), 7.25 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H⁶), 3.97 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.2 (CHO, C¹⁰), 164.3 (C, C⁷), 152.1 (C, C⁹), 151.2 (C, C¹), 139.6 (CH, C³), 130.9 (CH, C⁵), 124.5 (C, C²), 121.9 (C, C⁴), 121.6 (CH, C⁶), 107.0 (CH, C⁸), 56.0 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 194 °C (literature 197-198 °C)**IR (neat):** 3052, 2976, 1689, 1491, 1345, 1127, 1047, 853 cm⁻¹**MS (ESI):** 222 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₁H₉ClNO₂ [M+H]⁺ : 222.0316 found : 222.0320**Spectral data were consistent with data reported in the literature**⁸⁸

7-chloro-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]quinoline-8-carbaldehyde**23**Formula: C₁₂H₈ClNO₃Mol. Wt: 249.65 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.72 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 54 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.49 (s, 1H, H¹⁰), 8.55 (s, 1H, H³), 7.48 (s, 1H, H⁸), 7.35 (s, 1H, H⁵), 4.45-4.37 (m, 4H, H¹¹ and H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.3 (CHO, C¹⁰), 149.4 (C, C⁷), 147.8 (C, C⁶), 145.0 (C, C¹), 145.3 (C, C⁹), 138.9 (CH, C³), 123.4 (C, C⁴), 120.6 (C, C²), 114.3 (CH, C⁵ or C⁸), 114.1 (CH, C⁵ or C⁸), 65.0 (CH₂, C¹¹ or C¹²), 64.5 (CH₂, C¹¹ or C¹²) ppm.

Mp: 219-223 °C (literature 227-229 °C)

IR (neat): 1691, 1497, 1262, 1063 cm^{-1}

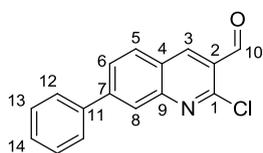
MS (ESI): 250 $[\text{MH}^+]$, 282 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}^+]$

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.0265 found : 250.0276

Spectral data were consistent with data reported in the literature^{91,187}

2-chloro-7-phenylquinoline-3-carbaldehyde

25



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}$

Mol. Wt: 267.71 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: orange solid

R_f : 0.29 (CyHex/EtOAc, 90:10)

Yield: 80 %

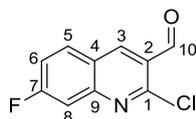
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.57 (s, 1H, H^{10}), 8.79 (s, 1H, H^3), 8.29 (s, 1H, H^8), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H^5), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H^6), 7.77-7.74 (m, 2H, H^{12}), 7.56-7.47 (m, 3H, H^{13} and H^{14}) ppm.

Mp: 148-150 °C (literature 151-152 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁹⁰

2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde

26



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClFNO}$

Mol. Wt: 209.60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: orange solid

R_f : 0.66 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 36 %

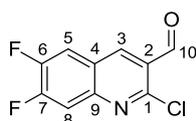
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.54 (s, 1H, H^{10}), 8.75 (s, 1H, H^3), 8.01 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H, H^5), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H, H^8), 7.45 (ddd, J = 9.0, 8.3, 2.5 Hz, 1H, H^6) ppm.

Mp: 221-225 °C (literature 223-224 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁹⁰

2-chloro-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde

27



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClF}_2\text{NO}$

Mol. Wt: 227.59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: brown solid

R_f : 0.47 (CyHex/EtOAc, 80:20)

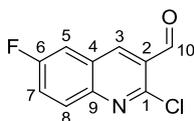
Yield: 17 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.55 (s, 1H, H^{10}), 8.75 (s, 1H, H^3), 8.01 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H, H^5), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H, H^8), 7.45 (ddd, J = 9.0, 8.3, 2.5 Hz, 1H, H^6) ppm.

Mp: 226-229 °C (literature 225-229 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁹¹

¹⁸⁷ Vázquez, M. T.; Romero, M.; Pujol, M. D., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12 (5), 949-56.

2-chloro-6-fluoroquinoline-3-carbaldehyde**28**Formula: C₁₀H₅ClFNOMol. Wt: 209.60 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

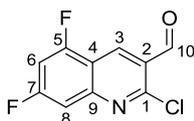
R_f: 0.53 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 12 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.57 (s, 1H, H¹⁰), 8.71 (s, 1H, H³), 8.10 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H, H⁸), 7.69-7.59 (m, 2H, H⁵ and H⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.9 (CHO, C¹⁰), 161.0 (d, J = 250.3 Hz, C, C⁶), 149.4 (C, C¹), 146.6 (C, C⁹), 139.5 (d, J = 5.0 Hz, CH, C³), 131.2 (d, J = 8.9 Hz, CH, C⁸), 127.3 (d, J = 10.1 Hz, C, C⁴), 126.9 (C, C²), 123.8 (d, J = 25.8 Hz, CH, C⁷), 112.7 (d, J = 22.0 Hz, CH, C⁵) ppm.

Mp: 170-174 °C

IR (neat): 2934, 1685, 1122, 865 cm⁻¹MS (ESI): 210 [MH⁺], 242 [M+MeOH+H⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₀H₅ClFNO [M+H]⁺ : 210.0116, found : 210.0113**2-chloro-5,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde****29**Formula: C₁₀H₄ClF₂NOMol. Wt: 227.59 g.mol⁻¹

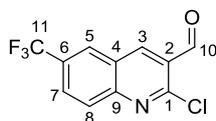
Aspect: white solid

R_f: 0.81 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 21 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, H¹⁰), 8.75 (s, 1H, H³), 8.01 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H, H⁵), 7.70 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H, H⁸), 7.45 (ddd, J = 9.0, 8.3, 2.5 Hz, 1H, H⁶) ppm.

Mp: 166 °C

IR (neat): 2922, 1692, 1576, 1344, 1094, 865 cm⁻¹MS (ESI): 228 [MH⁺], 260 [M+MeOH+H⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₀H₄ClF₂NO [M+H]⁺ : 228.0022, found : 228.0032**2-chloro-6-trifluoromethylquinoline-3-carbaldehyde****86**Formula: C₁₁H₅ClF₃NOMol. Wt: 259.61 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f: 0.48 (CyHex/EtOAc, 80:20)

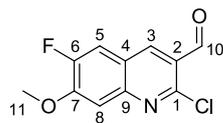
Yield: 5 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.58 (s, 1H, H¹⁰), 8.85 (s, 1H, H³), 8.30 (s, 1H, H⁵), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H⁸), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.5 (CHO, C¹⁰), 152.3 (C, C¹), 150.4 (C, C⁹), 140.8 (CH, C³), 129.9 (2xC, C⁶ and C⁸), 129.1 (CH, C⁷), 127.4 (2xC, C⁵ and C²), 125.7 (C, C⁴), 123.4 (d, J = 270.0 Hz, CF₃, C¹¹) ppm.

Mp: 189-192 °C

IR (neat): 2924, 1687, 1584, 1318, 862 cm⁻¹MS (ESI): 260 [MH⁺], 292 [M+MeOH+H⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₁H₅ClF₃NO [M+H]⁺ : 260.0085 found : 260.0084Spectral data were consistent with data reported in the literature¹¹⁷

2-chloro-6-fluoro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde**87**Formula: C₁₁H₇ClFNO₂Mol. Wt: 239.63 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.73 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 70 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.50 (s, 1H, H¹⁰), 8.61 (s, 1H, H³), 7.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H⁵), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H⁸), 4.06 (s, 3H, H¹¹) ppm.

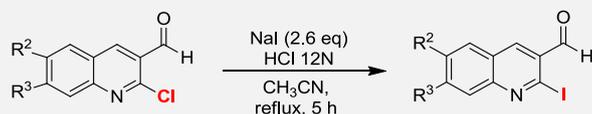
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.9 (CHO, C¹⁰), 154.3 (C, C⁷), 153.1 (d, J = 256.5 Hz, CF, C⁶), 150.3 (C, C¹), 148.5 (C, C⁹), 138.8 (CH, C³), 125.0 (C, C²), 121.3 (d, J = 9.7 Hz, C, C⁴), 113.0 (d, J = 19.4 Hz, CH, C⁵), 109.1 (CH, C⁸), 56.6 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 213-215 °C**IR (neat):** 1687, 1496, 160, 1139, 857 cm⁻¹**MS (ESI):** 240 [MH⁺], 272 [M+MeOH+H⁺]**HRMS (CI):** m/z calcd. for C₁₁H₈ClFNO₂ [M+H]⁺ : 240.0222, found : 240.0226

I.3 HALIDE EXCHANGE

For all the iodoquinolines, the residual NMR peaks remaining from the chloroquinoline starting materials are not indicated in the description.

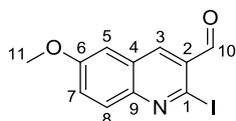
General procedure



The quinoline derivative (1.50 g, 6.77 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetonitrile (26 mL), then sodium iodide (17.60 mmol, 2.6 eq.) and hydrochloric acid 12N (290 μ L, 0.5 eq.) were added. The mixture was stirred under reflux for 5 h, then cooled and evaporated under vacuum. The residue was diluted with DCM and a small portion of water. Then the organic layer was washed with saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3x) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum to give the desired compound.

2-iodo-6-methoxyquinoline-3-carbaldehyde

46



Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{INO}_2$

Mol. Wt: $313.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: brown solid

R_f : 0.54 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 80 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.24 (s, 1H, H^{10}), 8.43 (s, 1H, H^3), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H^8), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H^7), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H^5), 3.94 (s, 3H, H^{11}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 194.9 (CHO, C^{10}), 158.9 (C, C^6), 148.1 (C, C^9), 137.3 (CH, C^3), 130.2 (CH, C^8), 128.7 (C, C^2), 127.8 (C, C^4), 126.4 (CH, C^7), 117.1 (C, C^1), 106.3 (CH, C^5), 55.8 (CH_3 , C^{11}) ppm.

Mp: 155-158 $^\circ\text{C}$

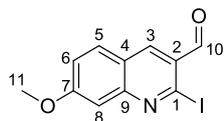
IR (neat): 2976, 1683, 1563, 1496, 1222, 1027, 853 cm^{-1}

MS (ESI): 314 [MH^+], 346 [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+$]

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{INO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 314.9935, found : 314.9935

2-iodo-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde

47

Formula: C₁₁H₈INO₂Mol. Wt: 313.09 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.74 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 70 %

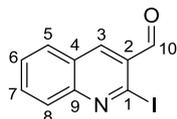
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.20 (s, 1H, H¹⁰), 8.46 (s, 1H, H³), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H⁵), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H⁸), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H⁶), 3.98 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.7 (CHO, C¹⁰), 164.0 (C, C⁷), 153.8 (C, C⁹), 138.1 (CH, C³), 130.8 (CH, C⁵), 130.8 (C, C²), 127.0 (C, C⁴), 121.9 (CH, C⁶), 121.8 (C, C¹), 107.0 (CH, C⁸), 56.0 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 189-192 °C

IR (neat): 2978, 1683, 1613, 1480, 1339, 1148, 1019, 869 cm⁻¹MS (ESI): 314 [MH⁺], 346 [M+CH₃OH+H⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₁H₉INO₂ [M+H]⁺ : 313.9672, found : 313.9680**2-iodo-quinoline-3-carbaldehyde**

53

Formula: C₁₀H₆INOMol. Wt: 283.07 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.27 (CyHex/EtOAc, 90:10)

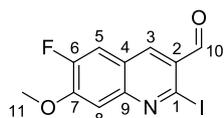
Yield: 75 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, H¹⁰), 8.56 (s, 1H, H³), 8.11 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁸), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.87 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁷), 7.66 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, H⁶) ppm.

Mp: 142-144 °C

IR (neat): 2862, 1683, 1488, 1318, 1165, 1043, 749 cm⁻¹Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁰⁵**2-iodo-6-fluoro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde**

88

Formula: C₁₁H₇IFNO₂Mol. Wt: 331.08 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.32 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 75 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.16 (s, 1H, H¹⁰), 8.55 (s, 1H, H³), 7.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H⁵), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H⁸), 4.06 (s, 3H, H¹¹) ppm.

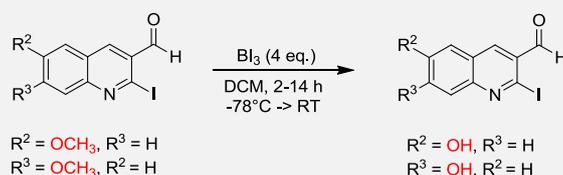
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.3 (CHO, C¹⁰), 154.0 (d, J = 14.1 Hz, C, C⁷), 153.2 (d, J = 255.3 Hz, CF, C⁶), 150.3 (C, C⁹), 137.4 (CH, C³), 127.6 (C, C²), 121.3 (d, J = 9.1 Hz, C, C⁴), 120.4 (C, C¹), 112.9 (d, J = 19.0 Hz, CH, C⁵), 109.3 (CH, C⁸), 56.6 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 222-225 °C

IR (neat): 1687, 1584, 1501, 1417, 1256, 1135, 1015, 853 cm⁻¹MS (ESI): 332 [MH⁺], 363[M+MeOH+H⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₁H₈FINO₂ [M+H]⁺ : 331.9578, found : 331.9590

I.4 DEPROTECTION OF METHYL ETHER GROUP

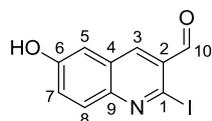
General procedure



Under inert atmosphere, to a solution of the iodinated quinoline derivative (1 mmol) in anhydrous dichloromethane (21 mL), at -78°C , was added BI_3 (4 mmol, 4 equiv.). The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature (2 h-14 h). After completion of the reaction (TLC monitored), the reaction mixture was poured onto an ice-water bath. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x). The combined organic layers were washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O , and brine. Then, the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated, to give the desired compound.

6-hydroxy-2-iodoquinoline-3-carbaldehyde

48



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{INO}_2$

Mol. Wt: $299.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: yellow solid

R_f : 0.36 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 71 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 10.21$ (s, 1H, H^{10}), 9.38 (brs, 1H, OH), 8.47 (s, 1H, H^3), 7.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^8), 7.56 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H^7), 7.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H^5) ppm.

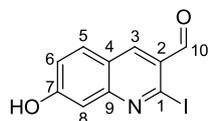
Mp: 182-184 $^\circ\text{C}$

MS (ESI): 300 [MH^+], 332 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{INO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$: 299.9516, found : 299.9526

7-hydroxy-2-iodoquinoline-3-carbaldehyde

49



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{INO}_2$

Mol. Wt: $299.06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: yellow solid

R_f : 0.37 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 77 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 10.16$ (s, 1H, H^{10}), 9.90 (brs, 1H, OH), 8.53 (s, 1H, H^3), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H^5), 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H^6), 7.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H^8) ppm.

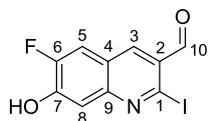
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 194.7$ (CHO, C^{10}), 163.4 (C, C^7), 154.4 (C, C^9), 139.1 (CH, C^3), 132.8 (CH, C^5), 123.0 (C, C^2), 122.0 (C, C^4), 121.9 (CH, C^6), 114.0 (C, C^1), 110.8 (CH, C^8) ppm.

Mp: 174-176 $^\circ\text{C}$

IR (neat): 2920, 1687, 1617, 1563, 1451, 1152, 1019, 873 cm^{-1}

MS (ESI): 300 [MH^+], 332 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{INO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$: 299.9516, found : 299.9526

Formula: C₁₀H₅IFNO₂Mol. Wt: 317.06 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.32 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 61 %

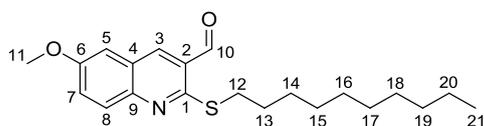
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.33 (brs, 1H, OH), 10.16 (s, 1H, H¹⁰), 8.54 (s, 1H, H³), 7.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H⁵), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H⁸) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 194.9 (CHO, C¹⁰), 153.4 (d, J = 247.5 Hz, CF, C⁶), 152.9 (C, C⁷), 151.0 (C, C⁹), 138.6 (CH, C³), 128.5 (C, C²), 122.1 (C, C⁴), 121.0 (C, C¹), 114.8 (CH, C⁵), 113.6 (CH, C⁸) ppm.

Mp: 165-167 °C

IR (neat): 2970, 1683, 1525, 1434, 1405, 1267, 1031, 811 cm⁻¹MS (ESI): 332 [MH⁺], 364 [M+MeOH+H⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₁H₈IFNO₂ [M+H]⁺ : 331.9578, found : 331.9590

OTHER PRODUCTS

Formula: C₂₁H₂₉NO₂SMol. Wt: 359.53 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.71 (CyHex/EtOAc, 70:30)

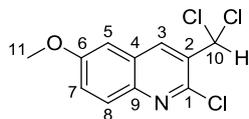
Yield: 73 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.37 (s, 1H, H¹⁰), 8.38 (s, 1H, H³), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H⁸), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H⁷), 7.12 (s, 1H, H⁵), 3.93 (s, 3H, H¹¹), 3.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H¹²), 1.81-1.74 (m, 2H, H¹³), 1.55-1.27 (m, 17H, H¹⁴⁻²⁰), 0.86 (t, J = 4.4 Hz, 3H, H²¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.2 (CHO, C¹⁰), 157.4 (C, C⁶), 156.8 (C, C¹), 146.1 (C, C⁹), 140.1 (CH, C³), 129.5 (CH, C⁸), 127.5 (C, C²), 125.4 (CH, C⁷), 125.4 (C, C⁴), 106.4 (CH, C⁵), 55.7 (CH₃, C¹¹), 31.9 (CH₂, C¹²), 29.7-29.1 (CH₂, C¹³⁻¹⁹), 22.7 (CH₂, C²⁰), 14.1 (CH₃, C²¹) ppm.

Mp: 72-74 °C

IR (neat): 2920, 2845, 1683, 1588, 1326, 1226, 1064, 815 cm⁻¹MS (ESI): 360 [MH⁺], 392 [M+CH₃OH+H⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₂₁H₃₀NO₂S [M+H]⁺ : 360.1992, found : 360.1998

2-chloro-3-(dichloromethyl)-6-methoxyquinoline**31**Formula: C₁₁H₈Cl₃NOMol. Wt: 276.55 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

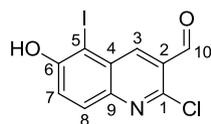
R_f: 0.60 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 20 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.64 (s, 1H, H³), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H⁸), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H, H⁷), 7.21 (s, 1H, H¹⁰), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H⁵) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C, C⁶), 144.4 (C, C¹ or C⁹), 144.1 (C, C¹ or C⁹), 137.2 (CH, C³), 132.3 (C, C²), 130.2 (CH, C⁸), 128.7 (C, C⁴), 125.3 (CH, C⁷), 105.8 (CH, C⁵), 68.2 (CH, C¹⁰), 56.1 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 93-95 °C**IR (neat):** 2920, 1620, 1492, 1351, 1235, 1127, 1040, 732 cm⁻¹**MS (ESI):** 277[MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₁H₉Cl₃NO [M+H]⁺ : 277.9711, found : 277.9707

2-chloro-6-hydroxy-5-iodoquinoline-3-carbaldehyde**32**Formula: C₁₀H₅ClINO₂Mol. Wt: 333.51 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.28 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 39 %

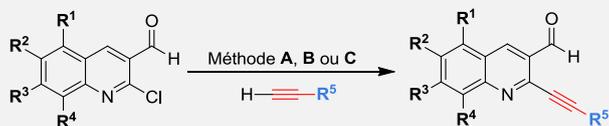
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.51 (s, 1H, H¹⁰), 10.11 (brs, 1H, OH), 8.85 (s, 1H, H³), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H⁸), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 188.8 (CHO, C¹⁰), 157.5 (C, C⁶), 147.8 (C, C⁹), 145.6 (C, C¹), 143.0 (CH, C³), 130.7 (C, C²), 130.4 (CH, C⁸), 128.1 (C, C⁴), 124.2 (CH, C⁷), 83.5 (Cl, C⁵) ppm.

Mp: 146-148 °C**IR (neat):** 2929, 2857, 1692, 1575, 1455, 1326, 1064 cm⁻¹**MS (ESI):** 334 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₀H₆ClINO₂ [M+H]⁺ : 333.9126, found : 333.9135

I.5 SONOGASHIRA COUPLING REACTION

General procedure



▪ Method A:

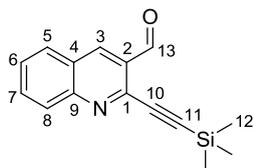
To a mixture of the appropriate chlorinated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) and CuI (9 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), under argon atmosphere, was added DMF (1 mL) and triethylamine (0.6 mL, 4 eq.). Then, the terminal alkyne derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at RT. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness and the crude product was chromatographed on silica gel.

▪ Method B:

To a mixture of the appropriate iodinated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg, 0.07 mmol, 0.07 eq.) and CuI (57 mg, 0.30 mmol, 0.3 eq.), under argon atmosphere, was added THF (15 mL) and triethylamine (0.21 mL, 1.5 eq.). Then, the terminal alkyne derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at RT. After completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed three times with NH₄Cl and brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

▪ Method C:

To a mixture of the appropriate chlorinated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg, 0.07 mmol, 0.07 eq.) and CuI (57 mg, 0.30 mmol, 0.3 eq.), under argon atmosphere, was added THF (15 mL) and triethylamine (0.21 mL, 1.5 eq.). Then, the terminal alkyne derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at RT. After completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed three times with NH₄Cl and brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

Formula: C₁₅H₁₅NOSiMol. Wt: 253.37 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.40 (CyHex/EtOAc, 90:10)

Yield: 98 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a light brown solid (98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.70 (s, 1H, H¹³), 8.72 (s, 1H, H³), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁸), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.85 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁷), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁶), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (CHO, C¹³), 150.0 (C, C⁹), 143.6 (C, C¹), 136.8 (CH, C³), 133.0 (CH, C⁷), 129.7 (CH, C⁵), 129.4 (CH, C⁸), 128.8 (C, C²), 128.4 (CH, C⁶), 126.5 (C, C⁴), 102.5 (C, C¹¹), 100.1 (C, C¹⁰), -0.3 (CH₃, C¹²) ppm.

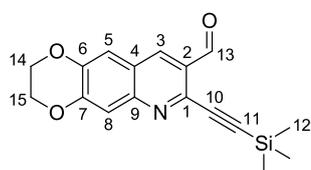
Mp: 125 °C (literature 125 °C)

IR (neat): 2954, 2850, 2359, 2338, 1694, 1579, 1369, 1149, 1096 cm⁻¹

MS (ESI): 286 [MNa⁺], 254 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NOSi [M+H]⁺ : 254.1001, found : 254.0997

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁵

Formula: C₁₇H₁₇NO₃SiMol. Wt: 311.41 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.53 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 10 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford a light brown solid (10 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.63 (s, 1H, H¹³), 8.51 (s, 1H, H³), 7.57 (s, 1H, H⁸), 7.32 (s, 1H, H⁵), 4.43-4.38 (m, 4H, H¹⁴ and H¹⁵), 0.32 (s, 9H, H¹²) ppm.

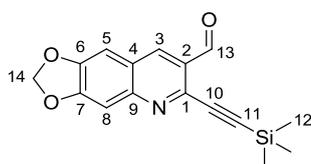
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (CHO, C¹³), 150.0 (C, C⁷), 146.9 (C, C⁹), 145.8 (C, C⁶), 142.1 (C, C¹), 134.8 (CH, C³), 127.6 (C, C²), 122.7 (C, C⁴), 114.1 (CH, C⁸), 113.6 (CH, C⁵), 101.2 (C, C¹¹), 100.3 (C, C¹⁰), 64.5 (CH₂, C¹⁴ or C¹⁵), 64.2 (CH₂, C¹⁴ or C¹⁵), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 164-166 °C

IR (neat): 2962, 1691, 1494, 1345, 1283, 1245, 1066, 851 cm⁻¹

MS (ESI): 312 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₈NO₃Si [M+H]⁺ : 312.1050, found : 312.1042

Formula: C₁₆H₁₅NO₃SiMol. Wt: 297.38 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

R_f: 0.80 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 62 %

Following the **method B**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford a light yellow solid (62 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.60 (s, 1H, H¹³), 8.45 (s, 1H, H³), 7.39 (s, 1H, H⁸), 7.10 (s, 1H, H⁵), 6.16 (s, 2H, H¹⁴), 0.31 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.4 (CHO, C¹³), 154.1 (C, C⁶ or C⁷), 149.8 (C, C⁶ or C⁷), 149.7 (C, C⁹), 142.4 (C, C¹), 134.9 (CH, C³), 128.1 (C, C²), 124.6 (C, C⁴), 106.1 (CH, C⁸), 104.3 (CH, C⁵), 102.9 (CH₂, C¹⁴), 101.9 (C, C¹¹), 100.4 (C, C¹⁰), 0.1 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 164-167 °C

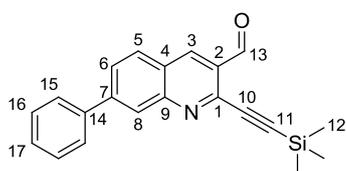
IR (neat): 2922, 1687, 1458, 1210, 1031, 948, 844 cm⁻¹

MS (ESI): 298 [MH⁺], 330 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO₃Si [M+H]⁺ : 298.0894, found : 298.0894

7-phenyl-2-trimethylsilylethynyl-quinoline-3-carbaldehyde

38



Formula: C₂₁H₁₉NOSi

Mol. Wt: 329.47 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.39 (CyHex/EtOAc, 90:10)

Yield: 74 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a brown solid (74 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.71 (s, 1H, H¹³), 8.74 (s, 1H, H³), 8.39 (s, 1H, H⁸), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁵), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H, H⁶), 7.77-7.74 (m, 2H, H¹⁵), 7.55-7.45 (m, 3H, H¹⁶ and H¹⁷), 0.35 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.3 (CHO, C¹³), 150.8 (C, C⁹), 146.1 (C, C⁷), 144.5 (C, C¹), 139.7 (C, C¹⁴), 136.8 (CH, C³), 130.4 (CH, C⁵), 129.6 (2xCH, C¹⁶), 129.1 (CH, C¹⁷), 129.1 (C, C²), 128.4 (CH, C⁶), 127.9 (2xCH, C¹⁵), 127.1 (CH, C⁸), 126.0 (C, C⁴), 102.9 (C, C¹¹), 100.4 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 133-135 °C

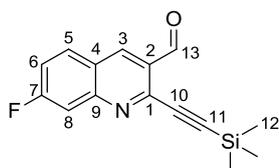
IR (neat): 2355, 1692, 1575, 1483, 1372, 1251, 1110, 844, 761 cm⁻¹

MS (ESI): 330 [MH⁺], 362 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₀NOSi [M+H]⁺ : 330.1309, found : 330.1298

7-fluoro-2-trimethylsilylethynyl-quinoline-3-carbaldehyde

39



Formula: C₁₅H₁₄FNOSi

Mol. Wt: 271.36 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.78 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 70 %

Following the **method C**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a brown solid (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.68 (s, 1H, H¹³), 8.71 (s, 1H, H³), 7.97 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, H⁵), 7.77 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H, H⁸), 7.42 (ddd, *J* = 9.0, 8.2, 2.5 Hz, 1H, H⁶), 0.35 (s, 9H, H¹²) ppm.

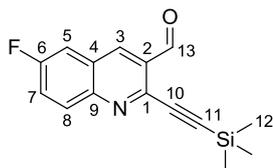
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (CHO, C¹³), 165.6 (d, *J* = 254.8 Hz, CF, C⁷), 151.7 (d, *J* = 13.5 Hz, C, C⁹), 145.1 (C, C¹), 137.0 (CH, C³), 132.4 (d, *J* = 10.4 Hz, CH, C⁵), 128.8 (C, C²), 124.0 (C, C⁴), 119.6 (d, *J* = 25.7 Hz, CH, C⁶), 113.6 (d, *J* = 20.8 Hz, CH, C⁸), 103.8 (C, C¹¹), 100.1 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 143-147 °C

IR (neat): 2925, 1683, 1492, 1372, 1256, 1114, 849, 757 cm⁻¹

MS (ESI): 272 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₅FNOSi [M+H]⁺ : 272.0901, found : 272.0902

6-fluoro-2-trimethylsilylethynyl-quinoline-3-carbaldehyde**40**

Formula: C₁₅H₁₄FNOSi
Mol. Wt: 271.36 g.mol⁻¹
Aspect: light brown solid
R_f: 0.63 (CyHex/EtOAc, 80:20)
Yield: 75 %

Following the **method C**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a light brown solid (75 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.70 (s, 1H, H¹³), 8.66 (s, 1H, H³), 8.17 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, H⁸), 7.66-7.54 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

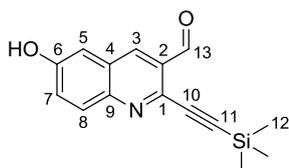
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.2 (CHO, C¹³), 161.7 (d, *J* = 251.5 Hz, CF, C⁶), 147.6 (C, C⁹), 143.3 (C, C¹), 136.5 (CH, C³), 132.4 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C⁸), 129.6 (C, C²), 127.8 (C, C⁴), 123.8 (d, *J* = 25.9 Hz, CH, C⁷), 112.8 (d, *J* = 21.8 Hz, CH, C⁵), 103.1 (C, C¹¹), 100.1 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 165-168 °C

IR (neat): 2931, 1704, 1588, 1488, 1226, 1102, 844, 757 cm⁻¹

MS (ESI): 272 [MH⁺], 304 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₅FNOSi [M+H]⁺ : 272.0901, found : 272.0889

6-hydroxy-2-trimethylsilylethynyl-quinoline-3-carbaldehyde**41**

Formula: C₁₅H₁₅NO₂Si
Mol. Wt: 269.37 g.mol⁻¹
Aspect: yellow solid
R_f: 0.37 (CyHex/EtOAc, 70:30)
Yield: 74 %

Following the **method B**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford a yellow solid (74 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.62 (s, 1H, H¹³), 9.49 (brs, 1H, OH), 8.57 (s, 1H, H³), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁸), 7.57 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H⁷), 7.42 (d, *J* = 2.7 Hz, H⁵), 0.33 (s, 9H, H¹²) ppm.

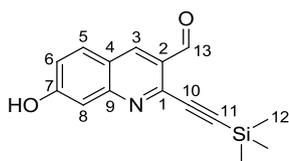
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 191.6 (CHO, C¹³), 158.4 (C, C⁶), 146.7 (C, C⁹), 141.2 (C, C¹), 135.7 (CH, C³), 132.0 (CH, C⁸), 130.4 (C, C²), 129.4 (C, C⁴), 126.8 (CH, C⁷), 111.2 (CH, C⁵), 102.2 (C, C¹¹), 100.5 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 198-201 °C

IR (neat): 2956, 1696, 1584, 1488, 1247, 1106, 832 cm⁻¹

MS (ESI): 270 [MH⁺], 302 [M+Na⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NO₂Si [M+H]⁺ : 270.0945, found : 270.0942

7-hydroxy-2-trimethylsilylethynyl-quinoline-3-carbaldehyde**42**

Formula: C₁₅H₁₅NO₂Si
Mol. Wt: 269.37 g.mol⁻¹
Aspect: light brown solid
R_f: 0.49 (CyHex/EtOAc, 60:40)
Yield: 66 %

Following the **method B**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (70:30) to afford a light brown solid (66 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.58 (s, 1H, H¹³), 9.78 (brs, 1H, OH), 8.67 (s, 1H, H³), 8.07 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H⁵), 7.36-7.33 (m, 2H, H⁶ and H⁸), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 191.1 (CHO, C¹³), 163.1 (C, C⁷), 153.4 (C, C⁹), 145.0 (C, C¹), 137.3 (CH, C³), 133.0 (CH, C⁵), 128.4 (C, C²), 122.6 (C, C⁴), 122.6 (CH, C⁶), 111.4 (CH, C⁸), 102.2 (C, C¹¹), 101.4 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 162-164 °C

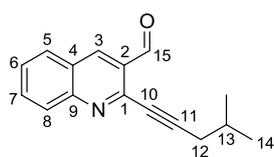
IR (neat): 2925, 1687, 1604, 1458, 1251, 1139, 840 cm⁻¹

MS (ESI): 270 [MH⁺], 302 [M+Na⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NO₂Si [M+H]⁺ : 270.0945, found : 270.0957

2-(4-methylpent-1-ynyl)-quinoline-3-carbaldehyde

43



Formula: C₁₆H₁₅NO

Mol. Wt: 237.30 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.20 (CyHex/EtOAc 90:10)

Yield: 80 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a brown solid (80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.71 (s, 1H, H¹⁵), 8.71 (s, 1H, H³), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁸), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H⁵), 7.84 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁷), 7.61 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 0.7 Hz, 1H, H⁶), 2.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H¹²), 2.12-1.98 (m, 1H, H¹³), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.3 (CHO, C¹⁵), 150.1 (C, C⁹), 144.5 (C, C¹), 136.8 (CH, C³), 132.9 (CH, C⁷), 129.6 (CH, C⁵), 129.2 (CH, C⁸), 128.8 (C, C²), 127.9 (CH, C⁶), 126.3 (C, C⁴), 97.2 (C, C¹¹), 78.3 (C, C¹⁰), 28.8 (CH₂, C¹²), 28.0 (CH, C¹³), 22.3 (2xCH₃, C¹⁴) ppm.

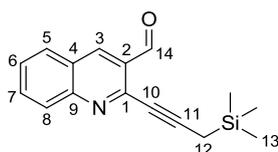
Mp: 120-125 °C

MS (ESI): 238 [MH⁺], 270 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺ : 238.1226, found : 238.1236

2-(3-trimethylsilylpropynyl)-quinoline-3-carbaldehyde

44



Formula: C₁₆H₁₇NOSi

Mol. Wt: 267.40 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.80 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 63 %

Following the **method B**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford a brown solid (63 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.67 (s, 1H, H¹⁴), 8.67 (s, 1H, H³), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H⁸), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁵), 7.82 (app. t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁷), 7.57 (app. t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁶), 1.93 (s, 2H, H¹²), 0.22 (s, 9H, H¹³) ppm.

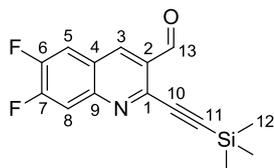
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.5 (CHO, C¹⁴), 150.5 (C, C⁹), 145.3 (C, C¹), 136.9 (CH, C³), 132.8 (CH, C⁷), 129.7 (CH, C⁸), 129.4 (CH, C⁵), 129.1 (C, C²), 127.8 (CH, C⁶), 126.3 (C, C⁴), 97.6 (C, C¹¹), 77.0 (C, C¹⁰), 9.0 (CH₂, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹³) ppm.

Mp: 75-80 °C

IR (neat): 2956, 1692, 1584, 1368, 1243, 849, 754 cm⁻¹

MS (ESI): 268 [MH⁺], 300 [M+Na⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₈NOSi [M+H]⁺ : 268.1152, found : 268.1160

Formula: C₁₅H₁₃F₂NOSiMol. Wt: 289.35 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

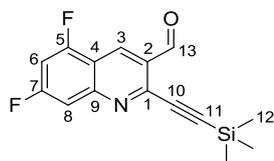
R_f: 0.68 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 92 %

Following the **method C**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a light brown solid (92 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.67 (s, 1H, H¹³), 8.65 (s, 1H, H³), 7.90 (dd, *J* = 10.8, 10.7 Hz, 1H, H⁸), 7.69 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1H, H⁵), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.9 (CHO, C¹³), 155.1 (d, *J* = 247.5 Hz, CF, C⁷ or C⁶), 151.6 (d, *J* = 241.8 Hz, CF, C⁶ or C⁷), 147.9 (d, *J* = 13.3 Hz, C, C⁹), 144.4 (C, C¹), 136.4 (CH, C³), 129.3 (C, C²), 124.2 (d, *J* = 8.1 Hz, C, C⁴), 116.2 (d, *J* = 16.4 Hz, CH, C⁸), 115.1 (d, *J* = 17.6 Hz, CH, C⁵), 104.0 (C, C¹¹), 99.8 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 168-173 °C**IR (neat):** 2941, 1696, 1505, 1351, 1256, 849 cm⁻¹**MS (ESI):** 290 [MH⁺], 322 [M+CH₃OH+H⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄F₂NOSi [M+H]⁺ : 290.0807, found : 290.0793Formula: C₁₅H₁₃F₂NOSiMol. Wt: 289.35 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.72 (CyHex/EtOAc, 80:20)

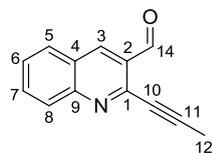
Yield: 88 %

Following the **method C**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (95:5) to afford a white solid (88 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.67 (s, 1H, H¹³), 8.95 (s, 1H, H³), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H⁸), 7.13 (app. t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁶), 0.35 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.5 (CHO, C¹³), 165.1 (d, *J* = 262.5 Hz, CF, C⁷), 160.0 (d, *J* = 270.0 Hz, CF, C⁵), 151.4 (C, C⁹), 146.2 (C, C¹), 131.3 (CH, C³), 128.8 (C, C²), 115.6 (d, *J* = 16.5 Hz, C, C⁴), 110.1 (dd, *J* = 19.8, 3.3 Hz, CH, C⁸), 104.8 (dd, *J* = 31.3, 3.3 Hz, CH, C⁶), 104.3 (C, C¹¹), 99.9 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 153-157 °C**IR (neat):** 2959, 1696, 1633, 1492, 1355, 1251, 853 cm⁻¹**MS (ESI):** 290 [MH⁺], 322 [M+CH₃OH+H⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄F₂NOSi [M+H]⁺ : 290.0807, found : 290.0805



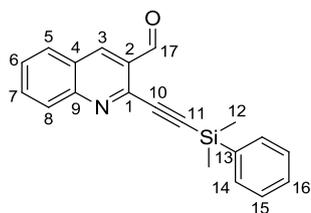
Formula: $C_{13}H_9NO$
 Mol. Wt: $195.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect: yellow oil
 R_f : 0.22 (CyHex/EtOAc 80:20)
 Yield: 30 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford yellow oil (30 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.68$ (s, 1H, H^{14}), 8.70 (s, 1H, H^3), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H^8), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^5), 7.84 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 1.0$ Hz, 1H, H^7), 7.61 (app. t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H^6), 2.25 (s, 3H, H^{12}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.2$ (CHO, C^{14}), 150.1 (C, C^9), 144.4 (C, C^1), 136.9 (CH, C^3), 132.9 (CH, C^7), 129.6 (CH, C^5), 129.2 (CH, C^8), 128.7 (C, C^2), 128.0 (CH, C^6), 126.3 (C, C^4), 93.6 (C, C^{11}), 77.0 (C, C^{10}), 26.9 (CH_3 , C^{12}) ppm.

MS (ESI): 196 [MH^+]



Formula: $C_{20}H_{17}NOSi$
 Mol. Wt: $315.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Aspect: brown oil
 R_f : 0.28 (CyHex/EtOAc 90:10)
 Yield: 40 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford brown oil (40 %).

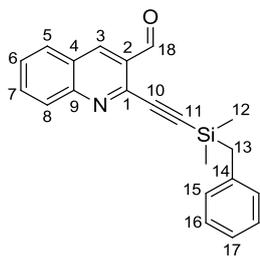
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.69$ (s, 1H, H^{17}), 8.72 (s, 1H, H^3), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H^8), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H^5), 7.86 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H^7), 7.73-7.70 (m, 2H, H^{14}), 7.63 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 0.6$ Hz, 1H, H^6), 7.43-7.40 (m, 3H, H^{15} and H^{16}), 0.60 (s, 6H, H^{12}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.1$ (CHO, C^{17}), 151.3 (C, C^9), 144.7 (C, C^1), 138.1 (CH, C^3), 136.7 (C, C^{13}), 135.0 (2xCH, C^{14}), 134.3 (CH, C^7), 131.2 (CH, C^{16}), 130.9 (CH, C^5), 130.7 (CH, C^8), 130.2 (C, C^2), 129.7 (CH, C^6), 129.4 (2xCH, C^{15}), 127.8 (C, C^4), 102.7 (C, C^{10}), 101.6 (C, C^{11}), 0.0 (2x CH_3 , C^{12}) ppm.

IR (neat): 2959, 1696, 1584, 1264, 1098, 819, 728 cm^{-1}

MS (ESI): 316 [MH^+], 348 [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+$]

HRMS (CI): m/z calcd. for $C_{20}H_{18}NOSi$ [$\text{M}+\text{H}^+$] $^+$: 316.1152, found : 316.1147



Formula: C₂₁H₁₉NOSi
 Mol. Wt: 329.47 g.mol⁻¹
 Aspect: brown oil
 R_f: 0.33 (CyHex/EtOAc 80:20)
 Yield: 44 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford brown oil (44 %).

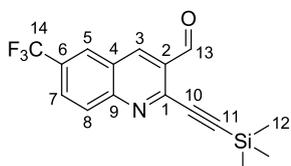
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.52 (s, 1H, H¹⁸), 8.72 (s, 1H, H³), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁸), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H⁵), 7.87 (app. t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁷), 7.64 (app. t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 7.28-7.23 (m, 2H, H¹⁶), 7.14-7.11 (m, 3H, H¹⁵ and H¹⁷), 2.37 (s, 2H, H¹³), 0.31 (s, 6H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 193.3 (CHO, C¹⁸), 152.3 (C, C⁹), 145.7 (C, C¹), 140.5 (C, C¹⁴), 139.0 (CH, C³), 135.3 (CH, C⁷), 132.0 (CH, C⁵), 131.7 (CH, C⁸), 131.2 (C, C²), 130.7 (4xCH, C¹⁵ and C¹⁶), 130.7 (CH, C⁶), 128.9 (C, C⁴), 127.1 (CH, C¹⁷), 103.5 (C, C¹⁰), 102.9 (C, C¹¹), 28.0 (CH₂, C¹³), 0.0 (2xCH₃, C¹²) ppm.

IR (neat): 1696, 1584, 1372, 1264, 832, 736, 700 cm⁻¹

MS (ESI): 330 [MH⁺], 362 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₀NOSi [M+H]⁺ : 330.1309, found : 330.1306



Formula: C₁₆H₁₄F₃NOSi
 Mol. Wt: 321.3692 g.mol⁻¹
 Aspect: light brown solid
 R_f: 0.64 (CyHex/EtOAc 80:20)
 Yield: 60 %

Following the **method C**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (80:20) to afford a light brown solid (60 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.70 (s, 1H, H¹³), 8.80 (s, 1H, H³), 8.28-8.25 (m, 2H, H⁵ and H⁸), 8.00 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H, H⁷), 0.35 (s, 9H, H¹²) ppm.

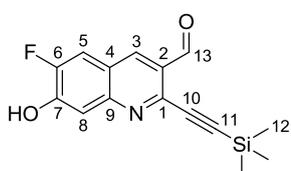
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.7 (CHO, C¹³), 151.2 (C, C⁹), 146.0 (C, C¹), 138.0 (CH, C³), 131.1 (CH, C⁸), 130.6 (q, *J* = 33.3 Hz, C, C⁶), 130.1 (C, C²), 128.9 (CH, C⁷), 127.9 (CH, C⁵), 126.0 (C, C⁴), 123.9 (appd., *J* = 271.0 Hz, CF₃, C¹⁴), 104.8 (C, C¹¹), 100.0 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 123-125 °C

IR (neat): 2931, 1696, 1455, 1309, 1159, 1118, 849, 761 cm⁻¹

MS (ESI): 322 [MH⁺], 354 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₅F₃NOSi [M+H]⁺ : 322.0870, found : 322.0862



Formula: C₁₅H₁₄FNO₂Si
 Mol. Wt: 287.36 g.mol⁻¹
 Aspect: light brown solid
 R_f: 0.45 (CyHex/EtOAc 60:40)
 Yield: 79 %

Following the **method B**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (60:40) to afford a light brown solid (79 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 10.58 (s, 1H, H¹³), 10.28 (brs, 1H, OH), 8.68 (s, 1H, H³), 7.92 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H⁵), 7.50 (d, *J* = 8.5, 1H, H⁸), 0.33 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 191.1 (CHO, C¹³), 154.3 (d, *J* = 240.0 Hz, CF, C⁶), 150.0 (C, C⁹), 144.2 (C, C¹), 136.9 (CH, C³), 129.0 (C, C²), 122.8 (C, C⁴), 115.0 (CH, C⁵), 114.8 (C, C¹⁰), 114.1 (CH, C⁸), 101.9 (C, C¹¹), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 211-215 °C

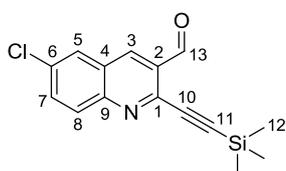
IR (neat): 2974, 1690, 1426, 1264, 844 cm⁻¹

MS (ESI): 288 [MH⁺], 320 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₅FNO₂Si [M+H]⁺ : 288.0851, found : 288.0855

6-chloro-2-(trimethylsilylethynyl)-quinoline-3-carbaldehyde

94



Formula: C₁₅H₁₄ClNOSi

Mol. Wt: 287.82 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.48 (CyHex/EtOAc 90:10)

Yield: 53 %

Following the **method A**, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent cyclohexane/ethyl acetate (90:10) to afford a white solid (53 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.69 (s, 1H, H¹³), 8.62 (s, 1H, H³), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁸), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H⁵), 7.78 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H, H⁷), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (CHO, C¹³), 148.7 (C, C⁹), 144.1 (C, C¹), 136.1 (CH, C³), 134.7 (C, C⁶), 134.3 (CH, C⁷), 131.3 (CH, C⁸), 129.7 (C, C²), 128.4 (CH, C⁵), 127.5 (C, C⁴), 103.6 (C, C¹¹), 100.1 (C, C¹⁰), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 168-169 °C

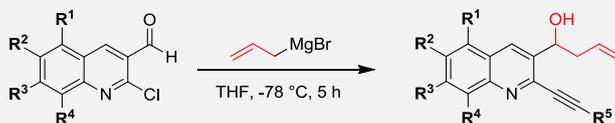
IR (neat): 2958, 1696, 1579, 1359, 1247, 882, 840 cm⁻¹

MS (ESI): 288 [MH⁺], 320 [M+CH₃OH+H⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₅ClNOSi [M+H]⁺ : 288.0606, found : 288.0602

I.6 ALLYLATION REACTION

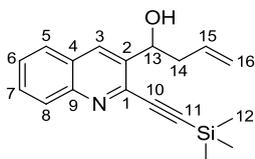
General procedure



To a solution of the appropriate aldehyde derivative (1.00 mmol, 1 eq.), in 10 mL freshly distilled THF maintained at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon atmosphere, is added dropwise 1.5 mL (1.50 mmol, 1.5 eq.) of the commercially available allyl magnesium bromide solution (1M in Et_2O , 1 equiv). The reaction mixture is stirred 4-5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until the completion of the reaction. Then, the reaction is poured onto an NH_4Cl sat. sol. and the aqueous layer is extracted with EtOAc and then the organic layer is washed with NaCl sat. sol., dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The crude material is columned on silica gel.

1-(2-trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

54



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSi}$

Mol. Wt: $295.45\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: light yellow solid

R_f : 0.55 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 94 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.29 (s, 1H, H^3), 8.09 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H^8), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H^5), 7.69 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H^7), 7.53 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H^6), 5.97-5.83 (m, 1H, H^{15}), 5.36-5.33 (m, 1H, H^{16}), 5.24 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H, H^{16}), 5.20 (brs, 1H, H^{13}), 2.85 (m, 1H, OH), 2.44 (m, 2H, H^{14}), 0.31 (s, 9H, H^{12}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 147.3 (C, C^9), 141.2 (C, C^1), 138.8 (C, C^2), 134.4 (CH, C^{15}), 132.7 (CH, C^3), 129.9 (CH, C^7), 129.3 (CH, C^8), 129.2 (C, C^4), 127.8 (CH, C^5), 127.6 (CH, C^6), 119.1 (CH_2 , C^{16}), 102.1 (C, C^{11}), 77.5 (C, C^{10}), 70.2 (CH, C^{13}), 42.9 (CH_2 , C^{14}), 0.1 ($3\times\text{CH}_3$, C^{12}) ppm.

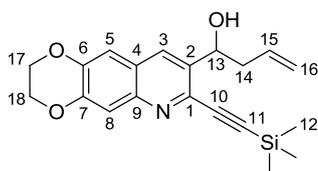
Mp: $111\text{ }^{\circ}\text{C}$ (literature $111\text{ }^{\circ}\text{C}$)

IR (neat): 3232, 3074, 2958, 2899, 2161, 1247, 1060 cm^{-1}

MS (ESI): 296 [MH^+]

HRMS (CI): m/z [MH^+] calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSi}$: 296.1474, found: 296.1474

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁵

1-(7-trimethylsilylethynyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-8-yl)but-3-en-1-ol**55**Formula: C₂₀H₂₃NO₃SiMol. Wt: 353.49 g.mol⁻¹

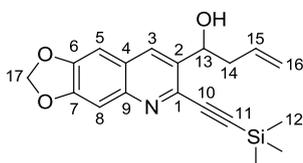
Aspect: oil

R_f: 0.41 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 98 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (s, 1H, H³), 7.52 (s, 1H, H⁸), 7.17 (s, 1H, H⁵), 5.96-5.82 (m, 1H, H¹⁵), 5.30-5.22 (m, 2H, H¹³ and H¹⁴), 5.18 (s, 1H, H¹⁴), 4.37 (s, 4H, H¹⁷ and H¹⁸), 2.85-2.77 (m, 1H, OH), 2.47-2.36 (m, 2H, H¹⁶), 0.30 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.2 (C, C⁶ or C⁷), 145.3 (C, C⁶ or C⁷), 143.9 (C, C⁹), 139.4 (C, C¹), 137.0 (C, C²), 134.5 (CH, C¹⁵), 130.9 (CH, C³), 123.8 (C, C⁴), 118.9 (CH₂, C¹⁶), 113.9 (CH, C⁸), 111.8 (CH, C⁵), 102.3 (C, C¹¹), 99.7 (C, C¹⁰), 70.2 (CH, C¹³), 64.5 (CH₂, C¹⁷ or C¹⁸), 64.4 (CH₂, C¹⁷ or C¹⁸), 42.9 (CH₂, C¹⁴), -0.1 (3xCH₃, C¹²) ppm.

1-(6-trimethylsilylethynyl-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-yl)but-3-en-1-ol**56**Formula: C₁₉H₂₁NO₃SiMol. Wt: 339.46 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

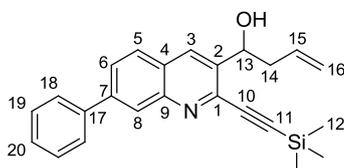
R_f: 0.28 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 84 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H, H³), 7.30 (s, 1H, H⁸), 6.93 (s, 1H, H⁵), 6.07 (s, 2H, H¹⁷), 5.94-5.81 (m, 1H, H¹⁵), 5.25 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H, H¹³), 5.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H¹⁶), 5.15 (s, 1H, H¹⁶), 2.79-2.67 (m, 2H, OH and H¹⁴), 2.45-2.35 (m, 1H, H¹⁴), 0.30 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.2 (C, C⁶ or C⁷), 148.8 (C, C⁶ or C⁷), 145.7 (C, C⁹), 138.6 (C, C¹), 137.3 (C, C²), 134.4 (CH, C¹⁵), 131.5 (CH, C³), 125.0 (C, C⁴), 119.0 (CH₂, C¹⁶), 105.5 (CH, C⁸), 102.7 (CH, C⁵), 102.1 (C, C¹⁰), 102.0 (CH₂, C¹⁷), 99.8 (C, C¹¹), 70.1 (CH, C¹³), 42.9 (CH₂, C¹⁴), -0.1 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 102-105 °C**IR (neat):** 2953, 2895, 1463, 1247, 1044, 907 cm⁻¹**MS (ESI):** 340 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₉H₂₂NO₃Si [M+H]⁺ : 340.1363, found : 340.1348

1-(7-phenyl-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**57**Formula: C₂₄H₂₅NOSiMol. Wt: 371.55 g.mol⁻¹

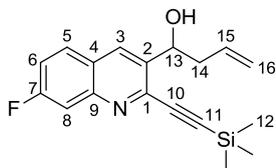
Aspect: oil

R_f: 0.37 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 66 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (s, 2H, H³ and H⁸), 7.90-7.81 (m, 2H, H⁵ and H²⁰), 7.75-7.73 (m, 2H, H¹⁸), 7.53-7.48 (m, 2H, H¹⁹), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 5.99-5.85 (m, 1H, H¹⁵), 5.38-5.34 (m, 1H, H¹³), 5.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H¹⁶), 5.22 (brs, 1H, H¹⁶), 2.92-2.84 (m, 1H, H¹⁴), 2.51-2.41 (m, 1H, H¹⁴), 2.38 (brs, 1H, OH), 0.33 (s, 9H, H¹²) ppm.

IR (neat): 2956, 1617, 1488, 1260, 1218, 853, 761, 736 cm⁻¹**MS (ESI):** 372 [MH⁺], 743 [2MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₄H₂₆NOSi [M+H]⁺ : 372.1778, found : 372.1770

1-(7-fluoro-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**58**Formula: C₁₈H₂₀FNOSiMol. Wt: 313.44 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

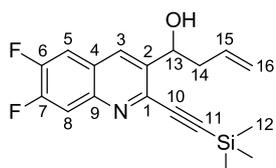
R_f: 0.21 (CyHex/EtOAc, 90:10)

Yield: 73 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (s, 1H, H³), 7.80 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, H⁵), 7.71 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H, H⁸), 7.33 (ddd, *J* = 9.0, 8.3, 2.5 Hz, 1H, H⁶), 5.97-5.83 (m, 1H, H¹⁵), 5.35-5.30 (m, 1H, H¹³), 5.26-5.21 (m, 2H, H¹⁶), 2.89-2.80 (m, 1H, OH), 2.47-2.37 (m, 2H, H¹⁴), 0.32 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.3 (d, *J* = 292.5 Hz, CF, C⁷), 148.3 (C, C⁹), 142.4 (C, C¹), 138.3 (C, C²), 134.4 (CH, C¹⁵), 132.9 (CH, C³), 129.9 (d, *J* = 6.75 Hz, CH, C⁵), 124.8 (C, C⁴), 119.5 (CH₂, C¹⁶), 118.3 (d, *J* = 25.0 Hz, CH, C⁶), 112.9 (d, *J* = 20.6 Hz, CH, C⁸), 101.9 (C, C¹⁰ or C¹¹), 101.6 (C, C¹⁰ or C¹¹), 70.2 (CH, C¹³), 43.1 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 103-106 °C**IR (neat):** 2978, 1629, 1496, 1267, 1193, 865, 741 cm⁻¹**MS (ESI):** 314 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₈H₂₁FNOSi [M+H]⁺ : 314.1371, found : 314.1366

1-(6,7-difluoro-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**59**Formula: C₁₈H₁₉F₂NOSiMol. Wt: 331.43 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.40 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 81 %

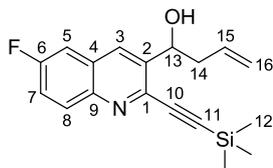
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, H³), 7.83 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H, H⁸), 7.53 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1H, H⁵), 5.96-5.82 (m, 1H, H¹⁵), 5.35-5.29 (m, 1H, H¹³), 5.26-5.21 (m, 2H, H¹⁶), 2.89-2.81 (m, 1H, OH), 2.45-2.34 (m, 2H, H¹⁴), 0.32 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.0 (dd, *J* = 252.9, 25.8 Hz, CF, C⁷), 151.1 (dd, *J* = 250.2, 25.8 Hz, CF, C⁶), 144.5 (d, *J* = 10.7 Hz, C, C⁹), 141.7 (C, C¹), 139.4 (C, C²), 134.3 (CH, C¹⁵), 132.3 (CH, C³), 124.9 (C, C⁴), 119.7 (CH₂, C¹⁶), 115.5 (d, *J* = 16.4 Hz, CH, C⁸), 113.1 (d, *J* = 17.6 Hz, CH, C⁵), 101.8 (C, C¹⁰ or C¹¹), 101.6 (C, C¹⁰ or C¹¹), 70.1 (CH, C¹³), 43.1 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 125-129 °C**IR (neat):** 2976, 1509, 1347, 1251, 1056, 857 cm⁻¹**MS (ESI):** 332 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₈H₂₀F₂NOSi [M+H]⁺ : 332.1277, found : 332.1266

1-(6-fluoro-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

60

Formula: C₁₈H₂₀FNOSiMol. Wt: 313.44 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.42 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, H³), 8.08 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, H⁸), 7.49-7.39 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 5.97-5.83 (m, 1H, H¹⁵), 5.35-5.30 (m, 1H, H¹³), 5.27-5.21 (m, 2H, H¹⁶), 2.90-2.82 (m, 1H, OH), 2.47-2.36 (m, 2H, H¹⁴), 0.31 (s, 9H, H¹²) ppm.

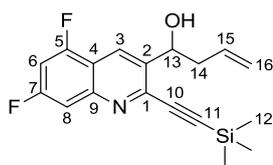
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.3 (d, *J* = 246 Hz, CF, C⁶), 144.6 (C, C⁹), 140.8 (C, C¹), 139.7 (C, C²), 134.3 (CH, C¹⁵), 132.2 (CH, C³), 131.9 (CH, C⁸), 128.4 (C, C⁴), 120.4 (d, *J* = 25.8 Hz, CH, C⁷), 119.5 (CH₂, C¹⁶), 110.9 (d, *J* = 21.7 Hz, CH, C⁵), 101.9 (C, C¹⁰), 100.9 (C, C¹¹), 70.2 (CH, C¹³), 43.0 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 126-130 °C

IR (neat): 1488, 1264, 1231, 840, 732, 700 cm⁻¹MS (ESI): 314 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₁FNOSi [M+H]⁺ : 314.1371, found : 314.1371

1-(5,7-difluoro-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

61

Formula: C₁₈H₁₉F₂NOSiMol. Wt: 331.43 g.mol⁻¹

Aspect: brown oil

R_f: 0.53 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 83 %

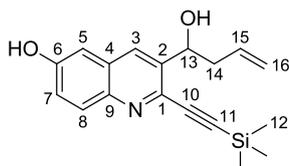
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.51 (s, 1H, H³), 7.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H⁸), 7.03 (app. t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁶), 5.95-5.81 (m, 1H, H¹⁵), 5.30 (m, 1H, H¹³), 5.22 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, H¹⁶), 2.84-2.80 (m, 1H, OH), 2.55 (brs, 1H, H¹⁴), 2.45-2.35 (m, 1H, H¹⁴), 0.31 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (dd, *J* = 249.1, 12.9 Hz, CF, C⁷), 158.6 (dd, *J* = 257.2, 15.7 Hz, CF, C⁵), 148.2 (d, *J* = 14.4 Hz, C, C⁹), 143.6 (C, C¹), 138.8 (C, C²), 134.2 (CH, C¹⁵), 126.7 (CH, C³), 119.8 (CH₂, C¹⁶), 115.8 (d, *J* = 15.8 Hz, C, C⁴), 109.2 (d, *J* = 25.2 Hz, CH, C⁸), 103.4 (dd, *J* = 29.3, 23.5 Hz, CH, C⁶), 102.7 (C, C¹¹), 101.5 (C, C¹⁰), 70.2 (CH, C¹³), 43.1 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

IR (neat): 1633, 1600, 1355, 1267, 849, 741 cm⁻¹MS (ESI): 332 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₀F₂NOSi [M+H]⁺ : 332.1277, found : 332.1274

1-(6-hydroxy-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

62

Formula: C₁₈H₂₁NO₂SiMol. Wt: 311.45 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

R_f: 0.20 (CyHex/EtOAc, 70:30)

Yield: 90 %

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 9.25 (brs, 1H, OH), 8.21 (s, 1H, H³), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁸), 7.36 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H⁷), 7.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H⁵), 6.06-5.92 (m, 1H, H¹⁵), 5.34-5.29 (m, 1H, H¹³), 5.12-5.01 (m, 2H, H¹⁶), 4.59 (brs, 1H, OH), 2.73-2.65 (m, 1H, H¹⁴), 2.47-2.38 (m, 1H, H¹⁴), 0.28 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 157.5 (C, C⁶), 143.8 (C, C⁹), 141.6 (C, C¹), 139.1 (C, C²), 136.4 (CH, C¹⁵), 131.5 (2xCH, C³ and C⁸), 123.0 (CH, C⁷), 117.4 (CH₂, C¹⁶), 109.4 (CH, C⁵), 104.1 (C, C¹⁰), 98.4 (C, C¹¹), 70.9 (CH, C¹³), 44.1 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 152-154 °C

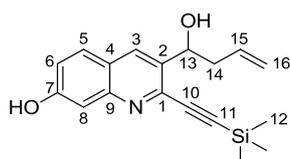
IR (neat): 1625, 1397, 1239, 1056, 836 cm⁻¹

MS (ESI): 312[MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₂NO₂Si [M+H]⁺ : 312.1414, found : 312.1408

1-(7-hydroxy-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

63



Formula: C₁₈H₂₁NO₂Si

Mol. Wt: 311.45 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.45 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 86 %

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 9.17 (brs, 1H, OH), 8.31 (s, 1H, H³), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H⁵), 7.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H⁸), 7.23 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H⁶), 6.06-5.92 (m, 1H, H¹⁵), 5.33-5.30 (m, 1H, H¹³), 5.10-5.00 (m, 2H, H¹⁶), 4.51 (brs, 1H, OH), 2.71-2.63 (m, 1H, H¹⁴), 2.49-2.39 (m, 1H, H¹⁴), 0.34 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 159.7 (C, C⁷), 150.0 (C, C⁹), 142.0 (C, C¹), 138.9 (C, C²), 136.5 (CH, C¹⁵), 133.3 (CH, C³), 130.2 (CH, C⁵), 123.4 (C, C⁴), 121.1 (CH, C⁶), 117.4 (CH₂, C¹⁶), 110.8 (CH, C⁸), 103.9 (C, C¹⁰), 99.2 (C, C¹¹), 70.7 (CH, C¹³), 44.2 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 192-194 °C

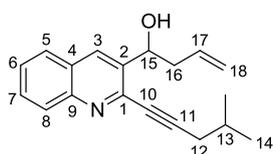
IR (neat): 3181, 1429, 1251, 1218, 849, 761 cm⁻¹

MS (ESI): 312 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₂NO₂Si [M+H]⁺ : 312.1414, found : 312.1422

1-(2-(4-methylpent-1-ynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

64



Formula: C₁₉H₂₁NO

Mol. Wt: 279.38 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f: 0.40 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 80 %

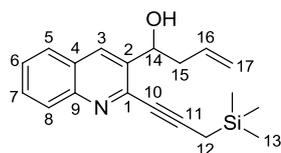
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, H³), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁸), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁵), 7.65 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 5.96-5.82 (m, 1H, H¹⁷), 5.34-5.32 (m, 1H, H¹⁵), 5.22-5.17 (m, 2H, H¹⁸), 2.85-2.78 (m, 1H, H¹⁶), 2.70 (m, 1H, OH), 2.50-2.40 (m, 3H, H¹² and H¹⁶), 2.04-1.90 (m, 1H, H¹³), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.5 (C, C⁹), 142.3 (C, C¹), 138.6 (C, C²), 134.6 (CH, C¹⁷), 132.9 (CH, C³), 130.0 (CH, C⁷), 129.1 (CH, C⁸), 128.0 (CH, C⁵), 127.5 (C, C⁴), 127.4 (CH, C⁶), 119.3 (CH₂, C¹⁸), 95.7 (C, C¹¹), 80.0 (C, C¹⁰), 70.3 (CH, C¹⁵), 43.2 (CH₂, C¹²), 28.4 (CH, C¹³), 22.7 (2xCH₃, C¹⁴) ppm.

IR (neat): 1492, 1471, 1260, 736, 700 cm⁻¹

MS (ESI): 280 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₂NO [M+H]⁺ : 280.1696, found : 280.1691

1-(2-(3-trimethylsilylpropynyl)-quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**65**Formula: C₁₉H₂₃NOSiMol. Wt: 309.48 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

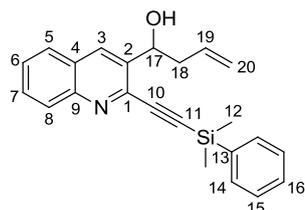
R_f: 0.50 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (s, 1H, H³), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁸), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.65 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 5.95-5.82 (m, 1H, H¹⁶), 5.34-5.29 (m, 1H, H¹⁴), 5.24-5.18 (m, 2H, H¹⁷), 2.86-2.78 (m, 1H, OH), 2.55-2.42 (m, 2H, H¹⁵), 1.86 (s, 2H, H¹²), 0.20 (s, 9H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.6 (C, C⁹), 142.8 (C, C¹), 138.0 (C, C²), 134.3 (CH, C¹⁶), 132.6 (CH, C³), 129.7 (CH, C⁷), 129.0 (CH, C⁸), 127.8 (CH, C⁵), 127.1 (C, C⁴), 126.9 (CH, C⁶), 119.3 (CH₂, C¹⁷), 95.4 (C, C¹¹), 78.2 (C, C¹⁰), 70.1 (CH, C¹⁴), 42.8 (CH₂, C¹⁵), 8.8 (CH₂, C¹²), -1.5 (3xCH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): 3064, 2958, 2926, 2209, 1251, 1050 cm⁻¹**MS (ESI):** 238 [MH⁺-SiC₃H₉]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO [M+H-SiC₃H₉]⁺ : 238.1226, found : 238.1235

1-(2-(dimethyl(phenyl)silylethynyl)-quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**96**Formula: C₂₃H₂₃NOSiMol. Wt: 357.52 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

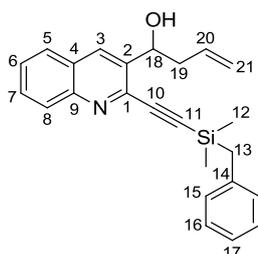
R_f: 0.33 (CyHex/EtOAc 80:20)

Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (s, 1H, H³), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁸), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁵), 7.72-7.66 (m, 3H, H⁷ and H¹⁴), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.0 Hz, 1H, H⁶), 7.42-7.40 (m, 3H, H¹⁵ and H¹⁶), 5.82-5.69 (m, 1H, H¹⁹), 5.34-5.30 (m, 1H, H¹⁷), 5.18-5.13 (m, 2H, H²⁰), 2.84-2.76 (m, 1H, OH), 2.45-2.34 (m, 2H, H¹⁸), 0.57 (s, 6H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.4 (C, C⁹), 142.1 (C, C¹), 139.9 (C, C²), 137.1 (C, C¹³), 135.2 (CH, C¹⁹), 135.0 (2xCH, C¹⁴), 133.8 (CH, C³), 131.0 (2xCH, C⁷ and C¹⁶), 130.3 (CH, C⁸), 129.3 (2xCH, C¹⁵), 128.8 (CH, C⁶), 128.7 (CH, C⁵), 128.7 (C, C⁴), 120.3 (2xCH, C²⁰), 104.5 (C, C¹⁰), 99.5 (C, C¹¹), 71.0 (CH, C¹⁷), 44.1 (CH₂, C¹⁸), 0.0 (2xCH₃, C¹²) ppm.

IR (neat): 2956, 1264, 736 cm⁻¹**MS (ESI):** 358 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₃H₂₄NOSi [M+H]⁺ : 358.1622, found : 358.1621

1-(2-(benzylidimethylsilylethynyl)-quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**97**Formula: C₂₄H₂₅NOSiMol. Wt: 371.55 g.mol⁻¹

Aspect: oil

R_f: 0.47 (CyHex/EtOAc 80:20)

Yield: 83 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (s, 1H, H³), 8.03 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H⁸), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.62 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁷), 7.53 (ddd, *J* = 7.8, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H⁶), 7.19-7.04 (m, 5H, H¹⁵, H¹⁶ and H¹⁷), 5.76-5.62 (m, 1H, H²⁰), 5.15-5.06 (m, 3H, H¹⁸ and H²¹), 2.70-2.62 (m, 1H, H¹⁹), 2.35-2.27 (m, 5H, H¹³, H¹⁹ and OH), 0.21 (s, 3H, H¹²), 0.20 (s, 3H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.8 (C, C⁹), 141.5 (C, C¹), 139.2 (C, C²), 139.1 (C, C¹⁴), 134.7 (CH, C²⁰), 133.2 (CH, C³), 130.4 (CH, C⁷), 129.7 (CH, C⁸), 129.0 (4xCH, C¹⁵ and C¹⁶), 129.0 (C, C⁴), 128.3 (CH, C⁶), 128.1 (CH, C⁵), 125.2 (CH, C¹⁷), 119.6 (CH₂, C²¹), 103.7 (C, C¹⁰), 99.3 (C, C¹¹), 70.4 (CH, C¹⁸), 43.4 (CH₂, C¹⁹), 26.5 (CH₂, C¹³), -1.6 (2xCH₃, C¹²) ppm.

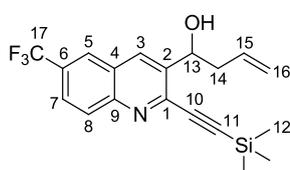
IR (neat): 2982, 1264, 840, 756 cm⁻¹

MS (ESI): 372 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₆NOSi [M+H]⁺ : 372.1778, found : 372.1762

1-(6-(trifluoromethyl)-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

98



Formula: C₁₉H₂₀F₃NOSi

Mol. Wt: 363.45 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f: 0.56 (CyHex/EtOAc 80:20)

Yield: 60 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (s, 1H, H³), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H⁸), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H⁵), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 5.96-5.82 (m, 1H, H¹⁵), 5.35 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 1H, H¹³), 5.25-5.21 (m, 2H, H¹⁶), 2.90-2.82 (m, 1H, H¹⁴), 2.52 (brs, 1H, OH), 2.46-2.36 (m, 1H, H¹⁴), 0.32 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.3 (C, C⁹), 143.6 (C, C¹), 140.4 (C, C²), 134.2 (CH, C¹⁵), 133.8 (CH, C³), 130.6 (CH, C⁸), 129.5 (q, *J* = 32.3 Hz, C, C⁶), 126.7 (C, C⁴), 126.0 (CH, C⁵), 125.6 (CH, C⁷), 124.0 (d, *J* = 271.0 Hz, CF₃, C¹⁷), 119.8 (CH₂, C¹⁶), 102.7 (C, C¹¹), 101.7 (C, C¹⁰), 70.2 (CH, C¹³), 43.1 (CH₂, C¹⁴), 0.25 (3xCH₃, C¹²) ppm.

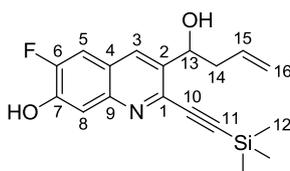
IR (neat): 2846, 1280, 1256, 1127, 1064, 840 cm⁻¹

MS (ESI): 364 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁F₃NOSi [M+H]⁺ : 364.1339, found : 364.1331

1-(6-fluoro-7-hydroxy-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol

99



Formula: C₁₈H₂₀FNO₂Si

Mol. Wt: 329.44 g.mol⁻¹

Aspect: oil

R_f: 0.47 (CyHex/EtOAc 60:40)

Yield: 67 %

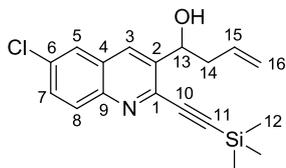
¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 9.76 (brs, 1H, OH), 8.34 (s, 1H, H³), 7.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H⁵), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁸), 6.05-6.91 (m, 1H, H¹⁵), 5.32-5.29 (m, 1H, H¹³), 5.10-5.02 (m, 2H, H¹⁶), 4.60 (brs, 1H, OH), 2.70-2.62 (m, 1H, H¹⁴), 2.47-2.38 (m, 1H, H¹⁴), 0.29 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 154.0 (d, *J* = 262.5 Hz, CF, C⁶), 149.7 (d, *J* = 16.2 Hz, C, C⁷), 146.4 (C, C⁹), 141.4 (C, C¹), 139.8 (C, C²), 136.4 (CH, C¹⁵), 133.1 (CH, C³), 123.5 (d, *J* = 9.2 Hz, C, C⁴), 117.5 (CH₂, C¹⁶), 113.7 (CH, C⁸), 112.6 (d, *J* = 19.4 Hz, CH, C⁵), 103.6 (C, C¹¹), 99.8 (C, C¹⁰), 70.8 (CH, C¹³), 44.2 (CH₂, C¹⁴), 0.1 (3xCH₃, C¹²) ppm.

IR (neat): 1496, 1426, 1264, 849, 736 cm⁻¹

MS (ESI): 330 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₁FNO₂Si [M+H]⁺ : 330.1320, found : 330.1325

1-(6-chloro-2-(trimethylsilylethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**100**Formula: C₁₈H₂₀ClNOSiMol. Wt: 329.90 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

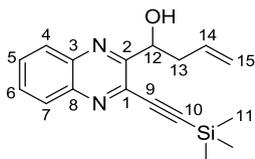
R_f: 0.60 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 65 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (s, 1H, H³), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁸), 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H⁵), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H, H⁷), 5.95-5.82 (m, 1H, H¹⁵), 5.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H¹³), 5.25-5.20 (m, 2H, H¹⁶), 2.88-2.80 (m, 1H, H¹⁴), 2.46 (brs, 1H, OH), 2.42-2.35 (m, 1H, H¹⁴), 0.31 (s, 9H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.9 (C, C⁹), 141.6 (C, C¹), 139.9 (C, C²), 134.3 (CH, C¹⁵), 133.6 (CCI, C⁶), 132.0 (CH, C³), 131.1 (2xCH, C7 and C⁸), 128.3 (C, C⁴), 126.6 (CH, C⁵), 119.6 (CH₂, C¹⁶), 101.8 (C, C¹⁰), 101.5 (C, C¹¹), 70.2 (CH, C¹³), 43.0 (CH₂, C¹⁴), 0.0 (3xCH₃, C¹²) ppm.

Mp: 121-123 °C**IR (neat):** 2958, 1476, 1251, 1226, 1077, 1060, 840 cm⁻¹**MS (ESI):** 330 [MH⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₈H₂₁ClNOSi [M+H]⁺ : 330.1075, found : 330.1070

1-(3-trimethylsilylethynyl)quinoxalin-2-yl)but-3-en-1-ol**107**Formula: C₁₇H₂₀N₂OSiMol. Wt: 296.44 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f: 0.55 (CyHex/EtOAc 80:20)

Yield: 40 %

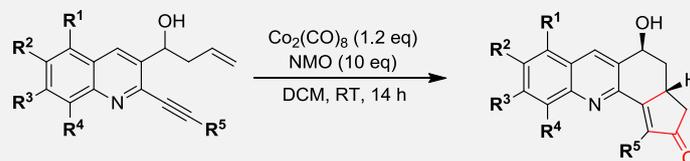
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.10-8.03 (m, 2H, H⁵ and H⁸), 7.77-7.74 (m, 2H, H⁶ and H⁷), 5.99-5.85 (m, 1H, H¹⁴), 5.39-5.33 (m, 1H, H¹²), 5.16-5.08 (m, 2H, H¹⁵), 4.31 (brs, 1H, OH), 2.90-2.85 (m, 1H, H¹³), 2.56-2.46 (m, 1H, H¹³), 0.33 (s, 9H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.0 (C, C²), 141.9 (C, C⁴ or C⁹), 139.8 (C, C⁴ or C⁹), 137.4 (C, C¹), 134.3 (CH, C¹⁴), 131.5 (CH, C⁶ or C⁷), 130.8 (CH, C⁶ or C⁷), 129.5 (CH, C⁵ or C⁸), 126.0 (CH, C⁵ or C⁸), 118.5 (CH₂, C¹⁵), 104.9 (C, C¹¹), 100.5 (C, C¹⁰), 71.0 (CH, C¹²), 42.2 (CH₂, C¹³), 0.0 (3xCH₃, C¹¹) ppm.

IR (neat): 1413, 1267, 1206, 1131, 1064, 849, 736 cm⁻¹**MS (ESI):** 297 [MH⁺], 615 [2MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* [MH⁺] calcd for C₁₇H₂₁N₂OSi: 297.1418, found: 297.1418

I.7 PAUSON-KHAND REACTION

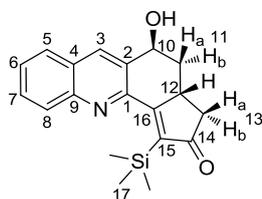
General procedure



To a solution of the appropriate enyne derivative (1.00 mmol, 1 eq.) in 10 mL of freshly distilled DCM, maintained under argon atmosphere, is added $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (420 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) in one portion. The reaction mixture is stirred for 2 h at RT until the dicobalt intermediate is formed (monitored by TLC). Then, the reaction mixture is cooled to 0 °C and NMO (1171 mg, 10.00 mmol, 10 eq.) is added portionwise. The resulting reaction mixture is stirred overnight while allowed to get back to RT. Then, the media is filtered through a short pad of silica gel and evaporated to dryness. The crude material is columned on silica gel.

5-hydroxy-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[acridin]-2-one

14



Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Si}$
Mol. Wt: 323.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Aspect: light yellow solid
 R_f : 0.28 (CyHex/EtOAc 50:50)
Yield: 87 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (s, 1H, H^3), 8.12 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H^8), 7.85 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H^5), 7.70 (ddd, J = 8.4, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H^7), 7.59 (ddd, J = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H^6), 5.21-5.18 (m, 1H, H^{10}), 3.72-3.64 (m, 1H, H^{12}), 2.84 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H, H_b^{13}), 2.55-2.48 (m, 1H, H_b^{11}), 2.27 (dd, J = 18.0, 3.9 Hz, 1H, H_a^{13}), 1.95 (ddd, J = 17.1, 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a^{11}), 1.68 (m, 1H, OH), 0.35 (s, 9H, H^{17}) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 212.1 (C=O, C^{14}), 179.3 (C, C^{16}), 149.9 (C, C^1), 147.6 (C, C^9), 142.7 (C, C^{15}), 137.4 (CH, C^3), 132.7 (C, C^2), 130.6 (CH, C^7), 129.5 (CH, C^8), 128.4 (C, C^4), 128.0 (CH, C^6), 127.8 (CH, C^5), 67.7 (CH, C^{10}), 43.7 (CH_2 , C^{13}), 37.9 (CH_2 , C^{11}), 35.4 (CH, C^{12}), 0.9 ($3\times\text{CH}_3$, C^{17}) ppm.

Mp: 167-168 °C

IR (neat): 2968, 2950, 2894, 1686, 1273, 1157, 856 cm^{-1}

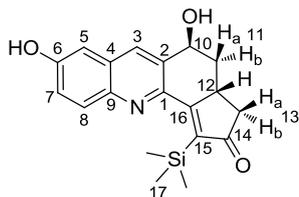
MS (ESI): 324 [MH^+]

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 324.1420, found : 324.1422

ee > 99.5 %; $[\alpha]_D^{20}$: + 114° (Acetone, c = 0.1g/100 mL)

ee > 99.5 %; $[\alpha]_D^{20}$: - 116° (Acetone, c = 0.1g/100 mL)

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁵

Formula: C₁₉H₂₁NO₃SiMol. Wt: 339.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

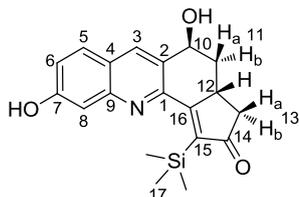
R_f: 0.10 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 71 %

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 9.18 (brs, 1H, OH), 8.16 (s, 1H, H³), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁸), 7.46 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H, H⁷), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H⁵), 5.11 (brs, 1H, H¹⁰), 4.56 (brs, 1H, OH), 3.76-3.66 (m, 1H, H¹²), 2.71 (dd, *J* = 17.6, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.49-2.42 (m, 1H, H_b¹¹), 2.21 (dd, *J* = 17.6, 4.3 Hz, 1H, H_a¹³), 1.91 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.31 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 211.1 (C=O, C¹⁴), 181.3 (C, C¹⁶), 157.7 (C, C⁶), 148.0 (C, C¹), 143.6 (C, C⁹), 140.2 (C, C¹⁵), 136.6 (CH, C³), 135.1 (C, C²), 131.5 (CH, C⁸), 131.1 (C, C⁴), 123.9 (CH, C⁷), 109.3 (CH, C⁵), 67.5 (CH, C¹⁰), 44.1 (CH₂, C¹³), 38.9 (CH₂, C¹¹), 36.1 (CH, C¹²), 1.3 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 245-250 °C (decomposition)

IR (neat): 3161, 1658, 1467, 1285, 1210, 1123, 836 cm⁻¹MS (ESI): 340 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₂NO₃Si [M+H]⁺ : 340.1363, found : 340.1355Formula: C₁₉H₂₁NO₃SiMol. Wt: 339.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.15 (CyHex/EtOAc, 60:40)

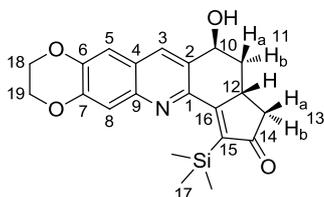
Yield: 79 %

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 9.16 (brs, 1H, OH), 8.27 (s, 1H, H³), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁵), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H⁸), 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H, H⁶), 5.11 (brs, 1H, H¹⁰), 4.50 (brs, 1H, OH), 3.75-3.66 (m, 1H, H¹²), 2.72 (dd, *J* = 17.7, 6.5 Hz, 1H, H_b¹³), 2.48-2.43 (m, 1H, H_b¹¹), 2.22 (dd, *J* = 17.7, 4.6 Hz, 1H, H_a¹³), 1.91 (td, *J* = 12.9, 3.2 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.31 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 209.9 (C=O, C¹⁴), 180.4 (C, C¹⁶), 159.1 (C, C⁷), 149.9 (C, C¹), 148.6 (C, C⁹), 140.0 (C, C¹⁵), 137.1 (CH, C³), 131.1 (C, C²), 129.0 (CH, C⁵), 123.2 (C, C⁴), 120.3 (CH, C⁶), 109.2 (CH, C⁸), 66.2 (CH, C¹⁰), 42.9 (CH₂, C¹³), 37.8 (CH₂, C¹¹), 34.8 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 250 °C (decomposition)

IR (neat): 2987, 1413, 1260, 1073, 903, 732 cm⁻¹MS (ESI): 340 [MH⁺], 362 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₂NO₃Si [M+H]⁺ : 340.1363, found : 340.1353ee > 99.5 %; [α]_D²⁰: + 31° (Acetone, c = 0.075 g/100 mL)ee > 99 %; [α]_D²⁰: - 29° (Acetone, c = 0.075 g/100 mL)



Formula: C₂₁H₂₃NO₄Si

Mol. Wt: 381.50 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.23 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 78 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1H, H³), 7.52 (s, 1H, H⁸), 7.23 (s, 1H, H⁵), 5.11 (brs, 1H, H¹⁰), 4.41 (s, 4H, H¹⁸ and H¹⁹), 3.69-3.60 (m, 1H, H¹²), 2.82 (dd, J = 17.9, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.52-2.45 (m, 1H, H_b¹¹), 2.26 (dd, J = 17.9, 4.2 Hz, 1H, H_a¹³), 1.97-1.87 (m, 2H, H_a¹¹ and OH), 0.33 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

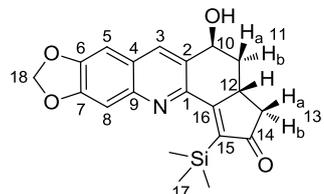
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.2 (C=O, C¹⁴), 180.1 (C, C¹⁶), 148.5 (C, C¹), 148.1 (C, C⁶ or C⁷), 146.1 (C, C⁶ or C⁷), 144.5 (C, C⁹ or C⁴), 141.8 (C, C¹⁵), 135.8 (CH, C³), 131.4 (C, C²), 124.9 (C, C⁴ or C⁹), 114.2 (CH, C⁸), 112.0 (CH, C⁵), 68.1 (CH, C¹⁰), 64.8 (2xCH₂, C¹⁸ and C¹⁹), 44.0 (CH₂, C¹³), 38.2 (CH₂, C¹¹), 35.6 (CH, C¹²), -1.2 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 195-199 °C

IR (neat): 2973, 1683, 1494, 1284, 1239, 1160, 1065, 838 cm⁻¹

MS (ESI): 382 [MH⁺]

HRMS (CI): m/z calcd. for C₂₁H₂₄NO₄Si [M+H]⁺ : 382.1469, found : 382.1458



Formula: C₂₀H₂₁NO₄Si

Mol. Wt: 367.47 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.13 (CyHex/EtOAc, 60:40)

Yield: 84 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1H, H³), 7.33 (s, 1H, H⁸), 7.05 (s, 1H, H⁵), 6.13 (s, 2H, H¹⁸), 5.10 (brs, 1H, H¹⁰), 3.65-3.56 (m, 1H, H¹²), 2.79 (dd, J = 17.9, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.50-2.43 (m, 1H, H_b¹¹), 2.23 (dd, J = 17.9, 4.2 Hz, 1H, H_a¹³), 2.29 (brs, 1H, OH), 1.90 (td, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.33 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

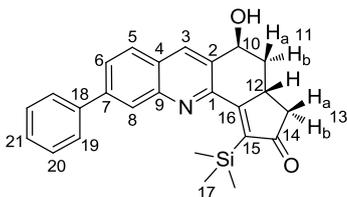
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.9 (C=O, C¹⁴), 179.6 (C, C¹⁶), 151.8 (C, C⁶ or C⁷), 149.3 (C, C⁶ or C⁷), 147.6 (C, C¹), 146.1 (C, C⁹), 141.3 (C, C¹⁵), 136.0 (CH, C³), 131.1 (C, C²), 126.0 (C, C⁴), 105.4 (CH, C⁸), 102.6 (CH, C⁵), 102.2 (CH₂, C¹⁸), 67.8 (CH, C¹⁰), 43.6 (CH₂, C¹³), 38.0 (CH₂, C¹¹), 35.3 (CH, C¹²), -1.2 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 229-232 °C

IR (neat): 2904, 1679, 1458, 1264, 1243, 1044, 840, 736 cm⁻¹

MS (ESI): 368 [MH⁺]

HRMS (CI): m/z calcd. for C₂₀H₂₂NO₄Si [M+H]⁺ : 368.1313, found : 368.1302

Formula: C₂₅H₂₅NO₂SiMol. Wt: 399.56 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

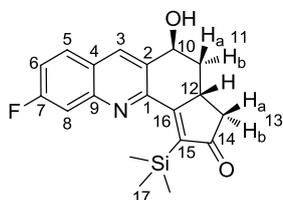
R_f: 0.61 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1H, H⁸), 8.23 (s, 1H, H³), 7.92-7.83 (m, 2H, H⁵ and H²¹), 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H¹⁹), 7.56-7.42 (m, 3H, H⁶ and H²⁰), 5.19 (brs, 1H, H¹⁰), 3.72-3.63 (m, 1H, H¹²), 2.84 (dd, *J* = 18.0, 6.7 Hz, 1H, H_b¹³), 2.55-2.49 (m, 1H, H_b¹¹), 2.27 (dd, *J* = 18.0, 4.1 Hz, 1H, H_a¹³), 1.95 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.38 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.7 (C=O, C¹⁴), 179.1 (C, C¹⁶), 150.3 (C, C¹), 147.8 (C, C⁹), 143.3 (C, C¹⁵), 142.7 (C, C⁷), 140.0 (C, C¹⁸), 137.0 (CH, C³), 132.5 (C, C²), 129.1 (2xCH, C²⁰), 128.2 (CH, C⁵ or C⁶), 128.1 (CH, C⁵ or C⁶), 127.7 (CH, C²¹), 127.5 (2xCH, C¹⁹), 127.3 (C, C⁴), 126.7 (CH, C⁸), 67.6 (CH, C¹⁰), 43.5 (CH₂, C¹³), 37.8 (CH₂, C¹¹), 35.2 (CH, C¹²), 0.8 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 192-194 °C

IR (neat): 2962, 2887, 1671, 1413, 1197, 1040, 840, 754 cm⁻¹MS (ESI): 400 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₆NO₂Si [M+H]⁺ : 400.1727, found : 400.1718Formula: C₁₉H₂₀FNO₂SiMol. Wt: 341.45 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.54 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 83 %

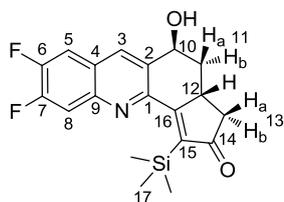
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (s, 1H, H³), 7.86 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, H⁵), 7.70 (dd, *J* = 9.9, 2.5 Hz, 1H, H⁸), 7.39 (ddd, *J* = 9.0, 8.4, 2.5 Hz, 1H, H⁶), 5.18 (brs, 1H, H¹⁰), 3.71-3.62 (m, 1H, H¹²), 2.86 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.55-2.48 (m, 1H, H_b¹¹), 2.28 (dd, *J* = 18.0, 4.1 Hz, 1H, H_a¹³), 2.07 (brs, 1H, OH), 1.95 (td, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.34 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.3 (C=O, C¹⁴), 179.3 (C, C¹⁶), 163.9 (d, *J* = 250.3 Hz, CF, C⁷), 151.2 (C, C¹), 148.7 (d, *J* = 12.7 Hz, C, C⁹), 143.5 (C, C¹⁵), 137.8 (CH, C³), 132.4 (C, C²), 130.2 (d, *J* = 2.6 Hz, CH, C⁵), 125.6 (C, C⁴), 119.0 (d, *J* = 25.7 Hz, CH, C⁶), 113.0 (d, *J* = 19.8 Hz, CH, C⁸), 67.8 (CH, C¹⁰), 43.9 (CH₂, C¹³), 38.2 (CH₂, C¹¹), 35.6 (CH, C¹²), 1.1 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -108.01 ppm.

Mp: 173-175 °C

IR (neat): 3451, 1674, 1243, 1226, 1131, 853 cm⁻¹MS (ESI): 342 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁FNO₂Si [M+H]⁺ : 342.1320, found : 342.1315

Formula: C₁₉H₁₉F₂NO₂SiMol. Wt: 359.44 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.06 (CyHex/EtOAc, 80:20)

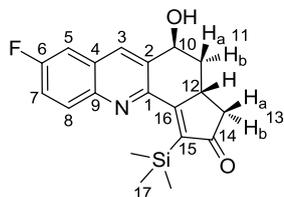
Yield: 77 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (s, 1H, H³), 7.81 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz, 1H, H⁸), 7.58 (dd, *J* = 9.8, 8.6 Hz, 1H, H⁵), 5.17 (brs, 1H, H¹⁰), 3.70-3.62 (m, 1H, H¹²), 2.84 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.54-2.48 (m, 1H, H_b¹¹), 2.31-2.23 (m, 2H, OH and H_a¹³), 1.95 (td, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.32 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.1 (C=O, C¹⁴), 177.8 (C, C¹⁶), 153.1 (dd, *J* = 263.4, 16.3 Hz, CF, C⁷ or C⁶), 149.7 (dd, *J* = 253.7, 16.2 Hz, CF, C⁶ or C⁷), 149.6 (C, C¹), 143.9 (d, *J* = 10.7 Hz, C, C⁹), 142.5 (C, C¹⁵), 136.2 (CH, C³), 132.2 (C, C²), 124.7 (d, *J* = 8.0 Hz, C, C⁴), 114.6 (d, *J* = 16.0 Hz, CH, C⁸), 112.2 (d, *J* = 17.5 Hz, CH, C⁵), 66.7 (CH, C¹⁰), 42.8 (CH₂, C¹³), 37.1 (CH₂, C¹¹), 34.5 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -129.7 (F), -132.9 (F) ppm.

Mp: 171-176 °C

IR (neat): 3505, 2933, 1671, 1505, 1243, 1164, 1031, 836 cm⁻¹MS (ESI): 360 [MH⁺], 382 [MNa⁺], 741 [2MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₀F₂NO₂Si [M+H]⁺ : 360.1226, found : 360.1210Formula: C₁₉H₂₀FNO₂SiMol. Wt: 341.45 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.39 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 82 %

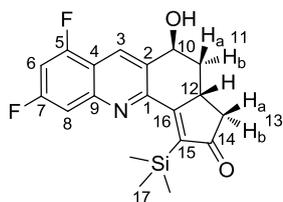
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (s, 1H, H³), 8.10 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H, H⁸), 7.53 (ddd, *J* = 9.2, 8.6, 2.6 Hz, 1H, H⁷), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H⁵), 5.18 (brs, 1H, H¹⁰), 3.71-3.61 (m, 1H, H¹²), 2.83 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.54-2.48 (m, 1H, H_b¹¹), 2.30-2.23 (m, 2H, H_a¹³ and OH), 1.94 (td, *J* = 13.6, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.33 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 210.9 (C=O, C¹⁴), 178.1 (C, C¹⁶), 160.7 (d, *J* = 238.0 Hz, CF, C⁶), 148.7 (C, C¹), 144.0 (C, C⁹), 141.9 (C, C¹⁵), 136.0 (CH, C³), 132.6 (C, C²), 131.3 (CH, C⁸), 128.4 (C, C⁴), 120.4 (d, *J* = 26.0 Hz, CH, C⁷), 110.0 (d, *J* = 21.6 Hz, CH, C⁵), 66.8 (CH, C¹⁰), 42.8 (CH₂, C¹³), 37.0 (CH₂, C¹¹), 34.5 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -111.06 ppm.

Mp: 147-150 °C

IR (neat): 2959, 1671, 1488, 1272, 1213, 840, 736 cm⁻¹MS (ESI): 342 [MH⁺], 705 [2MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁FNO₂Si [M+H]⁺ : 342.1320, found : 342.1312ee = 98.6 %; [α]_D²⁰: + 81° (Acetone, c = 0.08 g/100 mL)ee = 98.7 %; [α]_D²⁰: - 86° (Acetone, c = 0.08 g/100 mL)

Formula: C₁₉H₁₉F₂NO₂SiMol. Wt: 359.44 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.48 (CyHex/EtOAc, 50:50)

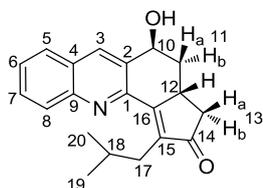
Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (s, 1H, H³), 7.53 (dd, *J* = 9.6, 0.8 Hz, 1H, H⁸), 7.10 (td, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H, H⁶), 5.20 (brs, 1H, H¹⁰), 3.72-3.63 (m, 1H, H¹²), 2.86 (dd, *J* = 18.1, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.56-2.49 (m, 1H, H_b¹¹), 2.29 (dd, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H, H_a¹³), 2.28 (brs, 1H, OH), 1.95 (td, *J* = 13.9, 3.2 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.32 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.8 (C=O, C¹⁴), 178.2 (C, C¹⁶), 163.0 (dd, *J* = 253.3, 12.4 Hz, CF, C⁷), 158.6 (dd, *J* = 254.4, 12.4 Hz, CF, C⁵), 152.1 (C, C¹), 148.0 (d, *J* = 12.2 Hz, C, C⁹), 144.2 (C, C¹⁵), 132.3 (C, C²), 131.3 (CH, C³), 116.3 (d, *J* = 21.2 Hz, C, C⁴), 109.0 (d, *J* = 25.5 Hz, CH, C⁸), 103.5 (dd, *J* = 23.3, 6.2 Hz, CH, C⁶), 67.5 (CH, C¹⁰), 43.6 (CH₂, C¹³), 37.8 (CH₂, C¹¹), 35.2 (CH, C¹²), 0.7 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -105.8 (F), -118.2 (F) ppm.

Mp: 188-192 °C

IR (neat): 3518, 1671, 1638, 1239, 1177, 1098, 844 cm⁻¹MS (ESI): 360 [MH⁺], 382 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₀F₂NO₂Si [M+H]⁺ : 360.1226, found : 360.1214Formula: C₂₀H₂₁NO₂Mol. Wt: 307.39 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.15 (CyHex/EtOAc 60:40)

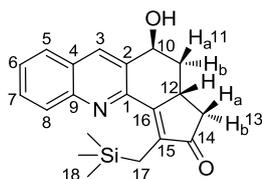
Yield: 72 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (s, 1H, H³), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H⁸), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H⁵), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H⁷), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H⁶), 5.17-5.14 (m, 1H, H¹⁰), 3.65-3.58 (m, 1H, H¹²), 2.96-2.76 (m, 3H, H_b¹³ and H¹⁷), 2.53-2.44 (m, 2H, H_b¹¹ and OH), 2.18 (dd, *J* = 18.6, 3.3 Hz, 1H, H_a¹³), 2.13-2.06 (m, 1H, H¹⁸), 1.83 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H¹⁹ or H²⁰), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H¹⁹ or H²⁰) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 209.2 (C=O, C¹⁴), 163.2 (C, C¹⁶), 151.1 (C, C¹), 148.4 (C, C⁹), 144.1 (C, C¹⁵), 137.6 (CH, C³), 133.0 (C, C²), 130.6 (CH, C⁷), 130.4 (CH, C⁸), 128.1 (CH, C⁶), 128.0 (C, C⁴), 127.9 (CH, C⁵), 68.4 (CH, C¹⁰), 41.4 (CH₂, C¹³), 38.2 (CH₂, C¹¹), 33.3 (CH, C¹²), 32.8 (CH₂, C¹⁷), 28.8 (CH, C¹⁸), 23.4 (CH₃, C¹⁹ or C²⁰), 23.0 (CH₃, C¹⁹ or C²⁰) ppm.

Mp: 142 °C

IR (neat): 3598, 2957, 2360, 1694, 1265, 1034 cm⁻¹.MS (ESI): 308 [MH⁺], 330 [MNa⁺], 348 [MK⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 308.1645, found : 308.1660

Formula: C₂₀H₂₃NO₂SiMol. Wt: 337.49 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

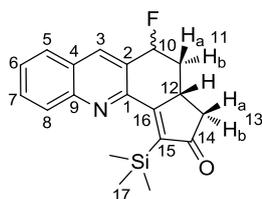
R_f: 0.10 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 92 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (s, 1H, H³), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H⁸), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H⁵), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 5.17-5.15 (m, 1H, H¹⁰), 3.65-3.57 (m, 1H, H¹²), 2.85 (dd, *J* = 18.6, 6.6 Hz, 1H, H_b¹³), 2.74 (s, 2H, H¹⁷), 2.51 (ddd, *J* = 13.5, 3.5, 2.5 Hz, 1H, H_b¹¹), 2.19 (dd, *J* = 18.6, 3.5 Hz, 1H, H_a¹³), 1.81 (td, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H, H_a¹¹), 1.63 (brs, 1H, OH), 0.02 (s, 9H, H¹⁸) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 208.3 (C=O, C¹⁴), 153.3 (C, C¹⁶), 151.7 (C, C¹), 148.2 (C, C⁹), 143.3 (C, C¹⁵), 137.1 (CH, C³), 132.6 (C, C²), 130.3 (CH, C⁷), 129.9 (CH, C⁸), 127.7 (CH, C⁶), 127.6 (C, C⁴), 127.4 (CH, C⁵), 68.2 (CH, C¹⁰), 41.0 (CH₂, C¹³), 38.1 (CH₂, C¹¹), 32.8 (CH, C¹²), 15.8 (CH₂, C¹⁷), 0.5 (3xCH₃, C¹⁸) ppm.

Mp: 155 °C

IR (neat): 3597, 2955, 1694, 1262, 1150, 853 cm⁻¹MS (ESI): 338 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₄NO₂Si [M+H]⁺ : 338.1571, found : 338.1569Formula: C₁₉H₂₀FNOSiMol. Wt: 325.45 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.59 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 32 %

Procedure:¹¹³

To a solution of 5-hydroxy-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one **14** (582 mg, 1.8 mmol) in dichloromethane (5.4 mL) cooled at -78 °C were successively added DBU (538 μL, 3.6 mmol, 2 eq.) and XtalFluor-E (548 mg, 3.6 mmol, 2 eq.). After being stirred under nitrogen for 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was quenched with a 5 % aqueous sodium bicarbonate solution and stirred for 15 min, and the resulting mixture was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, and filtered through a pad of silica gel. Solvents were evaporated, and the resulting crude material was chromatographed on silica gel with eluent, to give a light brown solid (188 mg, 32 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H³), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁸), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁵), 7.81 (see t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H⁷), 7.63 (see t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 5.64 (dt, *J* = 50.5, 2.7 Hz, 1H, H¹⁰), 3.67-3.58 (m, 1H, H¹²), 2.92-2.73 (m, 2H, H_b¹¹ and H_b¹³), 2.30 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, 1H, H_a¹³), 1.99 (dtd, *J* = 42.0, 13.9, 2.7 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.36 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 210.6 (C=O, C¹⁴), 177.4 (C, C¹⁶), 149.3 (C, C¹), 147.4 (C, C⁹), 142.7 (C, C¹⁵), 138.3 (CH, C³), 130.5 (CH, C⁷), 128.8 (CH, C⁸), 129.5 (CH, C⁸), 127.4 (2xCH, C⁵ and C⁶), 127.4 (2xC, C² and C⁴), 87.2 (d, *J* = 166.7 Hz, CF, C¹⁰), 42.6 (CH₂, C¹³), 35.4 (d, *J* = 21.6 Hz, CH₂, C¹¹), 34.9 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -173.5 (F), -154.5 (F) ppm.

Mp: 142-144 °C

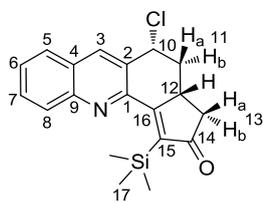
IR (neat): 2968, 1687, 1492, 1343, 1156, 911, 853, 728 cm⁻¹

MS (ESI): 326 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁FNOSi [M+H]⁺ : 326.1371, found : 326.1359

5-chloro-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[*c*]acridin-2-one

76



Formula: C₁₉H₂₀ClNOSi

Mol. Wt: 341.91 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.68 (CyHex/EtOAc 80:20)

Yield: 81 %

Procedure:¹¹⁴

A stock solution (1.5 M) was prepared by making up volume of a viscous clear solution of thionyl chloride and benzotriazole with dry DCM (10 mL). Reaction was carried out by adding the stock solution (1.25 mmol), intermittently to a stirred solution of alcohol (**14**) in dry DCM (6.2 mL). Before the addition is complete, benzotriazole hydrochloride started separating out as a solid. Reaction mixture was stirred 15 min. At the end solid was filtered off. The filtrate was washed with H₂O and NaOH (1M). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated, to give brown oil. The crude material was chromatographed on silica gel with eluent CyHex/EtOAc 70:30, to give a white solid (86 mg, 81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (s, 1H, H³), 8.11 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H⁸), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁷), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 5.64 (dd, *J* = 3.5, 2.2 Hz, 1H, H¹⁰), 3.87-3.77 (m, 1H, H¹²), 2.90 (dd, *J* = 17.9, 6.9 Hz, 1H, H_b¹¹), 2.71 (ddd, *J* = 14.2, 3.9, 2.2 Hz, 1H, H_b¹³), 2.34-2.24 (m, 2H, H_a¹¹ and H_a¹³), 0.37 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.2 (C=O, C¹⁴), 178.1 (C, C¹⁶), 148.9 (C, C¹), 147.7 (C, C⁹), 143.4 (C, C¹⁵), 138.0 (CH, C³), 131.3 (C, C²), 131.0 (CH, C⁷), 129.5 (CH, C⁸), 128.3 (C, C⁴), 128.2 (CH, C⁶), 128.0 (CH, C⁵), 57.1 (CH, C¹⁰), 43.3 (CH₂, C¹³), 38.7 (CH₂, C¹¹), 35.8 (CH, C¹²), 0.9 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 169-170 °C

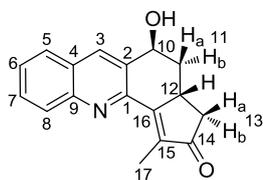
IR (neat): 3038, 2952, 2897, 1687, 1491, 1219, 1195, 1157, 841, 770 cm⁻¹.

MS (ESI): 342 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁ClNOSi [M+H]⁺ : 342.1081, found : 342.1079

5-hydroxy-1-methyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[*c*]acridin-2-one

77



Formula: C₁₇H₁₅NO₂

Mol. Wt: 265.31 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.10 (CyHex/EtOAc 50:50)

Yield: 85 %

Procedure:

A solution of 5-hydroxy-1-isobutyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[*c*]acridin-2-one **74** (30 mg, 0.09 mmol) in THF (10 mL) was treated with Bu₄NF (1.0 M in THF, 0.11 mL). The mixture which resulted was stirred for 5 min at 0 °C, after which the mixture was added to H₂O (10 mL) and extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL) and dried over MgSO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the crude product was chromatographed on silica gel with eluent (CyHex/EtOAc 50:50), to give a white solid (20 mg, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (s, 1H, H³), 8.14 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H⁸), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H⁵), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 5.18 (m, 1H, H¹⁰), 3.65-3.59 (m, 1H, H¹²), 2.86 (dd, *J* = 18.6, 6.4 Hz, 1H, H_b¹³), 2.54-2.49 (m, 1H, H_b¹¹), 2.43 (s, 3H, H¹⁷), 2.22 (dd, *J* = 18.6, 3.0 Hz, 1H, H_a¹³), 1.86 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 1.63 (brs, 1H, OH) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 209.1 (C=O, C¹⁴), 162.2 (C, C¹⁶), 151.1 (C, C¹), 148.2 (C, C⁹), 139.8 (C, C¹⁵), 137.4 (CH, C³), 132.7 (C, C²), 130.4 (CH, C⁷), 130.1 (CH, C⁸), 127.9 (CH, C⁶), 127.8 (C, C⁴), 127.7 (CH, C⁵), 68.0 (CH, C¹⁰), 40.9 (CH₂, C¹³), 37.8 (CH₂, C¹¹), 33.0 (CH, C¹²), 10.3 (CH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 177-180 °C

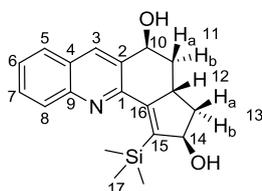
IR (neat): 3598, 2359, 1696, 1267 cm⁻¹

MS (ESI): 266 [MH⁺], 288 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₆NO₂ [M+H]⁺ : 266.1176, found : 266.1184

1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2,5-diol

78



Formula: C₁₉H₂₃NO₂Si

Mol. Wt: 325.48 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

R_f: 0.28 (CyHex/EtOAc 50:50)

Yield: *quantitatif*

Procedure:

To a solution of 5-hydroxy-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one **14** (50 mg, 0.15 mmol) in THF (1 mL), NaBH₄ (35 mg, 0.93 mmol, 6 equiv.) dissolved in MeOH (0.4 mL) was added. The solution was stirred at room temperature. After 3 h, the reaction was completion and the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (50 mL). Then, CH₂Cl₂ was added and the organic phase was separated, dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The crude material was chromatographed on silica gel with eluent (CyHex/EtOAc 50:50), to give a light yellow solid (50 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H, H³), 8.03 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁸), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.70 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁷), 7.50 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁶), 5.21-5.17 (m, 1H, H¹⁴), 5.06-5.04 (m, 1H, H¹⁰), 3.40-3.31 (m, 1H, H¹²), 2.85-2.76 (m, 1H, H_b¹³), 2.40-2.33 (m, 1H, H_b¹¹), 1.92 (brs, 1H, OH), 1.77 (td, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 1H, H_a¹¹), 1.51-1.41 (m, 1H, H_a¹³), 0.40 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

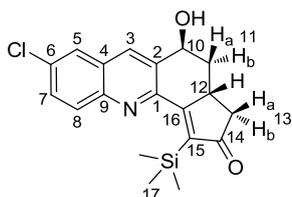
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.5 (C, C¹⁶), 150.9 (C, C¹), 147.9 (C, C⁹ or C¹⁵), 147.7 (C, C⁹ or C¹⁵), 136.8 (CH, C³), 131.9 (C, C²), 130.0 (CH, C⁷), 128.7 (CH, C⁸), 127.7 (CH, C⁵), 127.4 (C, C⁴), 126.5 (CH, C⁶), 82.5 (CH, C¹⁴), 69.1 (CH, C¹⁰), 42.3 (CH₂, C¹³), 38.8 (CH, C¹²), 37.1 (CH₂, C¹³), 1.13 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 101-103 °C

IR (neat): 3410, 2929, 1409, 1235, 1044, 832 cm⁻¹

MS (ESI): 326 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₄NO₂Si [M+H]⁺ : 326.1571, found : 326.1576

Formula: C₁₉H₂₀ClNO₂SiMol. Wt: 357.91 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.10 (CyHex/EtOAc 70:30)

Yield: 84 %

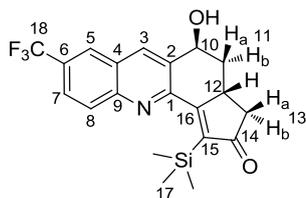
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (s, 1H, H³), 8.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁸), 7.83 (s, 1H, H⁵), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁷), 5.18 (brs, 1H, H¹⁰), 3.71-3.62 (m, 1H, H¹²), 2.86 (dd, *J* = 17.9, 7.0 Hz, 1H, H_b¹³), 2.55-2.49 (m, 1H, H_b¹¹), 2.29 (dd, *J* = 17.9, 3.7 Hz, 1H, H_a¹³), 2.01-1.90 (m, 2H, H_a¹¹ and OH), 0.33 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.0 (C=O, C¹⁴), 177.9 (C, C¹⁶), 149.5 (C, C¹), 145.2 (C, C⁹), 143.8 (C, C¹⁵), 135.7 (CH, C³), 133.1 (C, C⁶), 132.8 (C, C²), 130.9 (CH, C⁷), 130.2 (CH, C⁸), 128.1 (C, C⁴), 125.7 (CH, C⁵), 66.8 (CH, C¹⁰), 42.8 (CH₂, C¹³), 37.0 (CH₂, C¹¹), 34.5 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 201-202 °C

IR (neat): 3336, 2945, 1662, 1476, 1405, 1210, 1069, 840 cm⁻¹MS (ESI): 358 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁ClNO₂Si [M+H]⁺ : 358.1025, found : 358.1031

5-hydroxy-8-(trifluoromethyl)-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

Formula: C₂₀H₂₀F₃NO₂SiMol. Wt: 391.46 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.50 (CyHex/EtOAc 50:50)

Yield: 80 %

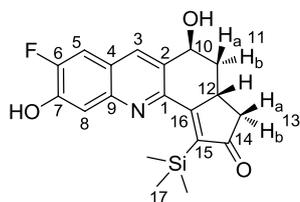
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (s, 1H, H³), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁸), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H⁵), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H, H⁷), 5.22 (brs, 1H, H¹⁰), 3.73-3.64 (m, 1H, H¹²), 2.86 (dd, *J* = 18.1, 6.7 Hz, 1H, H_b¹³), 2.57-2.50 (m, 1H, H_b¹¹), 2.28 (dd, *J* = 18.1, 4.2 Hz, 1H, H_a¹³), 1.97 (td, *J* = 13.5, 3.6 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.33 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 210.8 (C=O, C¹⁴), 177.4 (C, C¹⁶), 151.5 (C, C¹), 147.6 (C, C⁹), 143.6 (C, C¹⁵), 137.7 (CH, C³), 133.2 (C, C²), 129.9 (CH, C⁸), 126.8 (d, *J* = 275.4 Hz, CF₃, C¹⁸), 125.5 (C, C⁴), 125.1 (CH, C⁷), 124.8 (CH, C⁵), 124.8 (C, C⁶), 66.8 (CH, C¹⁰), 42.9 (CH₂, C¹³), 37.1 (CH₂, C¹¹), 34.6 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -63.0 ppm.

Mp: 126-129 °C

IR (neat): 2965, 2891, 1699, 1272, 1159, 1127, 828 cm⁻¹MS (ESI): 392 [MH⁺], 805 [2MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₁F₃NO₂Si [M+H]⁺ : 392.1288, found : 392.1277

Formula: C₁₉H₂₀FNO₃SiMol. Wt: 357.45 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.18 (CyHex/EtOAc 50:50)

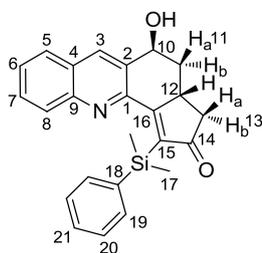
Yield: 78 %

¹H NMR (300 MHz, CD₃)₂CO): δ = 9.57 (brs, 1H, OH), 8.17 (s, 1H, H³), 7.61 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H⁵), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁵), 5.01 (brs, 1H, H¹⁰), 4.52 (brs, 1H, OH), 3.65-3.55 (m, 1H, H¹²), 2.61 (dd, *J* = 18.0, 6.9 Hz, 1H, H_b¹³), 2.38-2.32 (m, 1H, H_b¹¹), 2.12 (dd, *J* = 18.0, 4.5 Hz, 1H, H_a¹³), 1.81 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.20 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃)₂CO): δ = 209.9 (C=O, C¹⁴), 179.7 (C, C¹⁶), 152.8 (d, *J* = 250.0 Hz, CF, C⁶), 149.2 (C, C¹), 148.7 (d, *J* = 16.1 Hz, C, C⁷), 145.1 (C, C⁹), 140.1 (C, C¹⁵), 136.6 (CH, C³), 132.0 (C, C²), 123.1 (C, C⁴), 112.3 (CH, C⁸), 111.3 (d, *J* = 19.0 Hz, CH, C⁵), 66.1 (CH, C¹⁰), 42.9 (CH₂, C¹³), 37.7 (CH₂, C¹¹), 34.8 (CH, C¹²), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -132.4 ppm.

Mp: 198-200 °C

IR (neat): 2987, 2959, 1683, 1492, 1260, 1148, 1031, 840 cm⁻¹MS (ESI): 358 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁FNO₃Si [M+H]⁺ : 358.1269, found : 358.1261ee = 99.2 %; [α]_D²⁰: + 34° (Acetone, c = 0.115 g/100 mL)ee = 99.5 %; [α]_D²⁰: - 35° (Acetone, c = 0.115 g/100 mL)Formula: C₂₄H₂₃NO₂SiMol. Wt: 385.53 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.11 (CyHex/EtOAc 80:20)

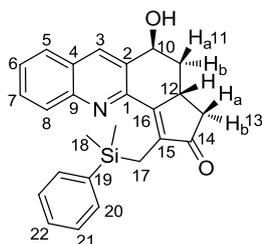
Yield: 78 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (s, 1H, H³), 7.77-7.73 (m, 2H, Har), 7.65-7.48 (m, 4H, Har), 7.17-7.14 (m, 3H, Har), 5.18 (brs, 1H, H¹⁰), 3.78-3.69 (m, 1H, H¹²), 2.92 (dd, *J* = 18.1, 6.8 Hz, 1H, H_b¹³), 2.60-2.53 (m, 1H, H_b¹¹), 2.36 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, 1H, H_a¹³), 2.01 (td, *J* = 13.6, 3.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 1.89 (brs, 1H, OH), 0.70 (s, 3H, H¹⁷), 0.46 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.2 (C=O, C¹⁴), 181.3 (C, C¹⁶), 149.4 (C, C¹), 147.4 (C, C⁹), 140.3 (C, C¹⁵ or C¹⁸), 140.0 (C, C¹⁵ or C¹⁸), 137.4 (CH, C³), 133.5 (2xCH, C²⁰), 132.7 (C, C²), 130.3 (CH, C⁷), 129.4 (CH, C⁸), 128.4 (C, C⁴), 128.3 (CH, C^{ar}), 127.9 (CH, C^{ar}), 127.7 (CH, C^{ar}), 127.5 (2xCH, C¹⁹), 67.5 (CH, C¹⁰), 43.8 (CH₂, C¹³), 38.3 (CH₂, C¹¹), 35.7 (CH, C¹²), 0.3 (CH₃, C¹⁷), 0.0 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 162-166 °C

IR (neat): 3377, 1671, 1210, 1152, 927, 808 cm⁻¹MS (ESI): 386 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₄NO₂Si [M+H]⁺ : 386.1571, found : 386.1571



Formula: C₂₅H₂₅NO₂Si
 Mol. Wt: 399.56 g.mol⁻¹
 Aspect: light yellow solid
 R_f: 0.30 (CyHex/EtOAc 50:50)
 Yield: 89 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (s, 1H, H³), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H⁸), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁵), 7.79 (appt., *J* = 7.2 Hz, 1H, H⁷), 7.61 (appt., *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.09 (appt., *J* = 7.5 Hz, 2H, H²¹), 6.99 (appt., *J* = 6.9 Hz, 1H, H²²), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H²⁰), 5.16 (brs, 1H, H¹⁰), 3.69-3.60 (m, 1H, H¹²), 2.80 (dd, *J* = 18.0, 6.9 Hz, 1H, H_b¹³), 2.60-2.46 (m, 3H, H_b¹¹ and H¹⁸), 2.24-2.15 (m, 2H, H_a¹³ and OH), 1.84 (td, *J* = 13.5, 3.0 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.39 (s, 3H, H¹⁷), 0.35 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.6 (C=O, C¹⁴), 181.3 (C, C¹⁶), 151.3 (C, C¹), 149.1 (C, C⁹), 142.2 (C, C¹⁵ or C¹⁹), 142.0 (C, C¹⁵ or C¹⁹), 138.6 (CH, C³), 133.9 (C, C²), 131.8 (CH, C⁷), 130.4 (CH, C⁸), 129.6 (2xCH, C²⁰ or C²¹), 129.1 (C, C⁴), 129.0 (CH, C²⁰ or C²¹), 124.9 (CH, C²²), 68.7 (CH, C¹⁰), 44.6 (CH₂, C¹³), 39.1 (CH₂, C¹¹), 36.5 (CH, C¹²), 27.1 (CH₂, C¹⁸), 0.0 (2xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 56-58 °C

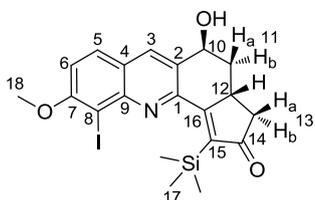
IR (neat): 3347, 2920, 1671, 1488, 1213, 1152, 1035, 815 cm⁻¹

MS (ESI): 400 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₆NO₂Si [M+H]⁺ : 400.1727, found : 400.1741

5-hydroxy-10-iodo-9-methoxy-1-trimethylsilyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one

102



Formula: C₂₀H₂₂INO₃Si
 Mol. Wt: 479.38 g.mol⁻¹
 Aspect: yellow solid
 R_f: 0.11 (CyHex/EtOAc 60:40)
 Yield: 40 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (s, 1H, H³), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H⁵), 7.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H⁶), 5.16 (brs, 1H, H¹⁰), 4.08 (s, 3H, H¹⁸), 3.59-3.50 (m, 1H, H¹²), 2.82 (dd, *J* = 18.6, 6.9 Hz, 1H, H_b¹³), 2.53-2.46 (m, 1H, H_b¹¹), 2.21 (dd, *J* = 18.6, 3.0 Hz, 1H, H_a¹³), 1.98 (td, *J* = 12.7, 4.3 Hz, 1H, H_a¹¹), 0.30 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

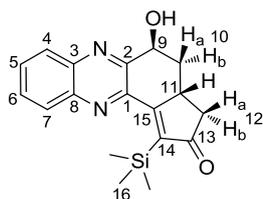
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 212.4 (C=O, C¹⁴), 179.1 (C, C¹⁶), 160.9 (C, C⁷), 153.4 (C, C¹), 148.2 (C, C⁹), 143.8 (C, C¹⁵), 137.4 (CH, C³), 131.8 (C, C²), 129.7 (CH, C⁵), 124.8 (C, C⁴), 114.5 (CH, C⁶), 90.7 (C, C⁸), 67.2 (CH, C¹⁰), 57.3 (CH₃, C¹⁸), 42.8 (CH₂, C¹³), 40.2 (CH₂, C¹¹), 36.6 (CH, C¹²), 0.9 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: 240 °C (decomposition)

IR (neat): 3468, 2929, 2850, 1683, 1604, 1480, 1247, 1159, 1060, 832 cm⁻¹

MS (ESI): 480 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₃INO₃Si [M+H]⁺ : 480.0486, found : 480.0491

Formula: C₁₈H₂₀N₂O₂SiMol. Wt: 324.45 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.47 (CyHex/EtOAc 50:50)

Yield: 61 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13-8.06 (m, 2H, H⁴ and H⁷), 7.84-7.81 (m, 2H, H⁵ and H⁶), 5.20 (brs, 1H, H⁹), 3.72-3.67 (m, 1H, H¹¹), 2.90 (dd, *J* = 18.0, 6.9 Hz, 1H, H_b¹²), 2.66 (appd., *J* = 13.8 Hz, 1H, H_b¹⁰), 2.31 (dd, *J* = 18.0, 3.6 Hz, 1H, H_a¹²), 2.03 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 1H, H_a¹⁰), 0.35 (s, 9H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 211.8 (C=O, C¹³), 177.3 (C, C¹⁵), 154.1 (C, C²), 146.0 (C, C¹), 145.0 (C, C¹⁴), 142.3 (2xC, C³ and C⁸), 131.8 (CH, C⁴ or C⁷), 131.3 (CH, C⁴ or C⁷), 129.8 (CH, C⁵ or C⁶), 129.2 (CH, C⁵ or C⁶), 69.1 (CH, C⁹), 43.8 (CH₂, C¹²), 36.5 (CH₂, C¹⁰), 35.8 (CH, C¹¹), 0.7 (3xCH₃, C¹⁶) ppm.

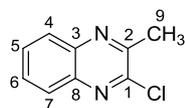
Mp: 187-189 °C

IR (neat): 1692, 1575, 1231, 1152, 853 cm⁻¹MS (ESI): 325[MH⁺], 347 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₁N₂O₂Si [M+H]⁺ : 325.1367, found : 325.1361

I.8 QUINOXALINE SYNTHESIS

2-chloro-3-methylquinoxaline

104



Formula: C₉H₇ClN₂
Mol. Wt: 178.62 g.mol⁻¹
Aspect: pink solid
R_f: 0.79(CyHex/EtOAc 50:50)
Yield: 40 %

Procedure:¹²¹

A mixture of 2-hydroxy-3-methylquinoxaline (0.20 g, 1.25 mmol) in POCl₃ (4.02 g, 26.22 mmol, 21 equiv.) was heated at 120 °C for 2.5 h. Then, the reaction mixture was cooled and poured on ice and extracted with DCM. The organic solvent was collected, dried over MgSO₄ and filtered. The crude material was chromatographed on silica gel with eluent CyHex/EtOAc 90:10, to give a pink solid (96 mg, 40 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.04-7.97 (m, 2H, H⁴ and H⁷), 7.78-7.69 (m, 2H, H⁵ and H⁶), 2.85 (s, 3H, H⁹) ppm.

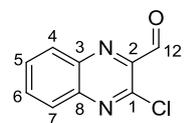
Mp: 79-81 °C

IR (neat): 2924, 2854, 1289, 1123, 1031, 761 cm⁻¹

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹²¹

3-chloroquinoxaline-2-carbaldehyde

105



Formula: C₉H₅ClN₂O
Mol. Wt: 192.60 g.mol⁻¹
Aspect: yellow solid
R_f: 0.58 (CyHex/EtOAc 60:40)
Yield: 70 %

Procedure:¹²⁰

To 2-chloro-3-methylquinoxaline **104** (0.23 g, 1.19 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL) was added selenium dioxide (0.40 g, 3.58 mmol, 3 equiv.) and the solution was heated under reflux for 4.5h. The reaction mixture was then cooled and filtered through celite. The filtrate was diluted with EtOAc and washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The product was chromatographed on silica gel with eluent CyHex/EtOAc 80:20, to give a yellow solid (160 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.44 (s, 1H, H⁹), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H⁴ or H⁷), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H⁴ or H⁷), 8.00-7.90 (m, 2H, H⁵ and H⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.4 (CHO, C¹²), 152.8 (C, C²), 146.1 (C, C¹), 143.6 (C, C³), 141.3 (C, C⁸), 134.6 (CH, C⁴ or C⁷), 131.8 (CH, C⁴ or C⁷), 130.8 (CH, C⁵ or C⁶), 128.8 (CH, C⁵ or C⁶) ppm.

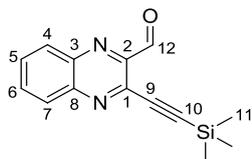
Mp: 152-154 °C

IR (neat): 1712, 1559, 1525, 1052, 890, 765 cm⁻¹

MS (ESI): 193 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₉H₆ClN₂O [M+H]⁺ : 193.0163, found: 193.0171

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹²⁰

Formula: C₁₄H₁₄N₂OSiMol. Wt: 254.36 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.64 (CyHex/EtOAc 60:40)

Yield: 73 %

Procedure:¹²²

A mixture of 3-chloroquinoxaline-2-carbaldehyde **105** (0.20 g, 1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.05 mmol), Ph₃P (0.025 mmol), (trimethylsilyl)acetylene (1.5 mmol), and Et₃N (1.5 mmol) in THF (5 mL) was stirred for 20 min at room temperature, then CuI (0.01 mmol) was added. The reaction was stirred 14 h and then the solvent was removed on a rotary evaporator. The residue was triturated in CH₂Cl₂ and filtered through celite. The filtrate was concentrated and the crude material was chromatographed on silica gel with eluent CyHex/EtOAc 97:3, to give a white solid (186 mg, 73 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, H¹²), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ or H⁷), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁴ or H⁷), 7.95-7.84 (m, 2H, H⁵ and H⁶), 0.37 (s, 9H, H¹¹) ppm.

Mp: 100-101 °C

IR (neat): 2953, 2895, 1712, 1521, 1168, 844, 824, 765 cm⁻¹

MS (ESI): 255[MH⁺], 277 [MNa⁺], 287 [M+CH₃OH+H⁺]

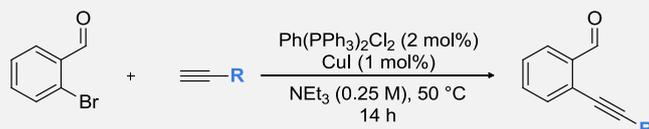
HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₅N₂OSi [M+H]⁺ : 255.0948, found: 255.0951

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹²²

II. PARTIE B

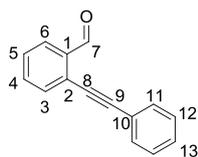
II.1 SONOGASHIRA COUPLING REACTION

Procedure general



The corresponding 2-bromobenzaldehyde (1 equiv.) was dissolved in Et_3N (0.25 M) and the mixture was degassed for 5 min by argon bubbling. Then, CuI (1 mol%) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%) were introduced and the mixture was further degassed for 10 min by argon bubbling. Finally, the corresponding alkyne (1.2 equiv.) was added and the reaction was stirred overnight at 50 °C. After checking by TLC the completion of the reaction, it was quenched by addition of distilled water and was extracted three times by CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography on silica gel (solid deposit) and eluted with the appropriate mixture of $\text{CyHex}/\text{EtOAc}$ in order to obtain the purified desired compound.

2-(phenylethynyl)benzaldehyde



Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}$

Mol. Wt: $206.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: brown oil

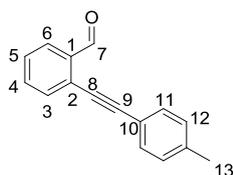
R_f : 0.58 (pentane/ether 90:10)

Yield: 79 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.65$ (s, 1H, H7), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, Har), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.48-7.38 (m, 4H) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁸⁸

¹⁸⁸ Dyker, G.; Stirner, W.; Henkel, G., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (8), 1433-41.

2-(p-tolylethynyl)benzaldehyde**142**Formula: C₁₆H₁₂OMol. Wt: 220.27 g.mol⁻¹

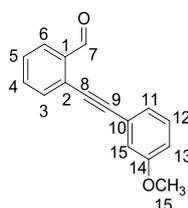
Aspect: yellow solid

R_f: 0.63 (pentane/ether 90:10)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.66 (s, 1H, H⁷), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.64-7.55 (m, 2H, H^{ar}), 7.48-7.44 (m, 3H, H^{ar}), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^{ar}), 2.39 (s, 3H, CH₃) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature^{141a,189}

2-((3-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde**143**Formula: C₁₆H₁₂O₂Mol. Wt: 236.26 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

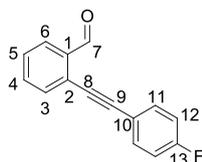
R_f: 0.47 (pentane/ether 90:10)

Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.65 (s, 1H, H⁷), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.66-7.56 (m, 2H, H^{ar}), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.08 (s, 1H, H^{ar}), 6.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H^{ar}), 3.84 (s, 3H, CH₃) ppm.

Mp: 35-38 °C

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹⁰

2-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzaldehyde**144**Formula: C₁₅H₉FOMol. Wt: 224.23 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.67 (pentane/ether 90:10)

Yield: 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, H⁷), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H⁶), 7.58-7.37 (m, 5H, H³, H⁴, H⁵ and H¹¹), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.6 (CHO, C₇), 162.9 (d, J = 249.4 Hz, CF, C¹³), 135.8 (C, C¹), 133.8 (d, J = 7.4 Hz, 2xCH, C¹¹), 133.6 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 133.2 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 128.7 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 127.4 (CH, C⁶), 126.6 (C, C²), 118.5 (C, C¹⁰), 115.9 (d, J = 22.0 Hz, 2xCH, C¹²), 95.2 (C, C⁹), 84.7 (C, C⁸) ppm.

Mp: 70-74°C

MS (ESI): 247 [MNa⁺]

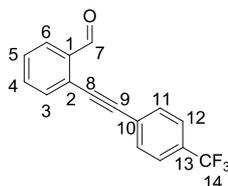
HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₅H₉FNaO [M+Na]⁺ : 247.0530, found : 247.0533

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹¹

¹⁸⁹ Arcadi, A.; Abbiati, G.; Rossi, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, (17), 2852-62.

¹⁹⁰ Patil, N. T.; Konala, A.; Singh, V.; Reddy, V. V. N., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (30), 5178-84.

¹⁹¹ Samanta, S.; Sengupta, K.; Mittra, K.; Bandyopadhyay, S.; Dey, A., *Chem. Commun.* **2012**, 48 (61), 7631-33.

2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzaldehyde**145**Formula: C₁₆H₉F₃OMol. Wt: 274.24 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

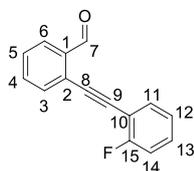
R_f: 0.60 (pentane/ether 90:10)

Yield: 71 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.63 (s, 1H, H⁷), 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 7.69-7.59 (m, 6H, H^{ar}), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H^{ar}) ppm.

Mp: 143-145 °C (literature : 148-150 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁵⁷

2-(2-(2-fluorophenyl)ethynyl)benzaldehyde**146**Formula: C₁₅H₉FOMol. Wt: 224.23 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.61 (pentane/ether 90:10)

Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.67 (s, 1H, H⁷), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 7.69-7.45 (m, 4H, H^{ar}), 7.41-7.34 (m, 1H, H^{ar}), 7.20-7.11 (m, 2H, H^{ar}) ppm.

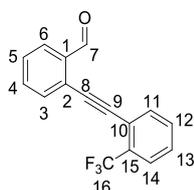
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.1 (CHO, C⁷), 163.2 (d, J = 251.1 Hz, CF, C¹⁵), 136.3 (C, C¹), 134.2 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 133.7 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 133.6 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 131.3 (d, J = 7.6 Hz, CH, C¹³), 129.4 (CH, C¹¹), 127.6 (CH, C⁶), 126.8 (C, C²), 124.6 (CH, C¹²), 116.1 (d, J = 20.6 Hz, CH, C¹⁴), 111.5 (d, J = 15.2 Hz, C, C¹⁰), 90.3 (C, C⁸ or C⁹), 90.0 (C, C⁸ or C⁹) ppm.

Mp: 50-52 °C

IR (neat): 2982, 1687, 1496, 1451, 1264, 1226, 828, 757 cm⁻¹

MS (ESI): 247 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₉FNaO [M+Na]⁺ : 247.0530, found : 247.0534

2-(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzaldehyde**147**Formula: C₁₆H₉F₃OMol. Wt: 274.24 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

R_f: 0.63 (pentane/ether 80:20)

Yield: 85 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.61 (s, 1H, H⁷), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.74-7.46 (m, 7H, H^{ar}) ppm.

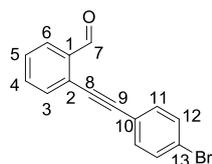
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.5 (CHO, C⁷), 136.1 (C, C¹), 134.0 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 133.8 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 133.6 (CH, C³ or C⁴ or C⁵), 131.6 (CH, C¹²), 131.3 (C, C¹⁵), 129.2 (CH, C¹¹), 128.8 (CH, C¹³), 127.3 (CH, C⁶), 126.1 (CH, C¹⁴), 126.0 (C, C²), 123.5 (d, J = 271.8 Hz, CF₃, C¹⁶), 120.6 (C, C¹⁰), 91.8 (C, C⁹), 90.3 (C, C⁸) ppm.

Mp: 57-60 °C

IR (neat): 2986, 1696, 1314, 1114, 1052, 754 cm⁻¹

MS (ESI): 297 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₉F₃NaO [M+Na]⁺ : 297.0498, found : 297.0505

2-((4-bromophenyl)ethynyl)benzaldehyde**148**Formula: C₁₅H₉BrOMol. Wt: 285.13 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

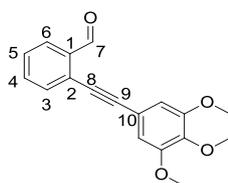
R_f: 0.53 (pentane/ether 90:10)

Yield: 43 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.61 (s, 1H, H⁷), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.66-7.41 (m, 7H, H^{ar}) ppm.

Mp: 90-93 °C (literature : 87 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹²

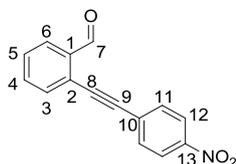
2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzaldehyde**149**Formula: C₁₈H₁₆O₄Mol. Wt: 296.32 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.19 (pentane/ether 80:20)

Yield: 75 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.65 (s, 1H, H⁷), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.66-7.57 (m, 2H, H³ and H⁴), 7.46 (appt., J = 7.1 Hz, 1H, H⁵), 6.80 (s, 9H, H¹⁴ and H¹⁵) ppm.¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = /Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹³

2-((4-nitrophenyl)ethynyl)benzaldehyde**150**Formula: C₁₅H₉NO₃Mol. Wt: 251.24 g.mol⁻¹

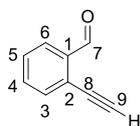
Aspect: yellow solid

R_f: 0.58 (pentane/ether 70:30)

Yield: 60 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.60 (s, 1H, H⁷), 8.26 (appt., J = 8.3 Hz, 2H, H¹²), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.74-7.51 (m, 5H, H³, H⁴, H⁵ and H¹¹) ppm.¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = /Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁴⁶

¹⁹² Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F., *Adv. Synth. Catal.* 354 (4), 555-62.¹⁹³ Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.* 2002, 67 (10), 3437-44.

2-ethynylbenzaldehyde**151**Formula: C₉H₆OMol. Wt: 130.14 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

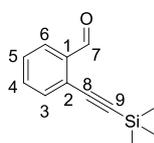
R_f: 0.38 (pentane/ether 90:10)

Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.54 (s, 1H, H⁷), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H^{ar}), 7.63-7.54 (m, 2H, H^{ar}), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H^{ar}), 3.46 (s, 1H, H⁹) ppm.

62-65 °C (literature : 65.7-66.6 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹⁴

2-(2-trimethylsilylethynyl)benzaldehyde**152**Formula: C₁₂H₁₄OSiMol. Wt: 202.32 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

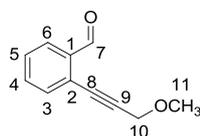
R_f: 0.66 (pentane/ether 90:10)

Yield: 85 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, H⁷), 7.90 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.58-7.50 (m, 2H, H^{ar}), 7.45-7.40 (m, 1H, H^{ar}), 0.27 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

Mp: 49-51 °C (literature : 50-52°C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature^{141a,195}

2-(3-methoxyprop-1-ynyl)benzaldehyde**153**Formula: C₁₁H₁₀O₂Mol. Wt: 174.20 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.28 (pentane/ether 90 :10)

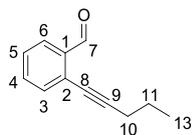
Yield: 86 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.53 (s, 1H, H⁷), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H^{ar}), 7.57-7.55 (m, 2H, H^{ar}), 7.48-7.42 (m, 1H, H^{ar}), 4.39 (s, 2H, H¹⁰), 3.47 (s, 3H, H¹¹) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature^{179a}

¹⁹⁴ Ohta, Y.; Kubota, Y.; Watabe, T.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6299-302.

¹⁹⁵ Bedard, T. C.; Moore, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (43), 10662-71.

2-(pent-1-ynyl)benzaldehyde**154**Formula: C₁₂H₁₂OMol. Wt: 172.22 g.mol⁻¹

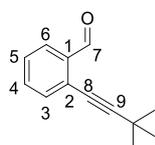
Aspect: yellow oil

R_f: 0.72 (pentane/ether 90:10)

Yield: 83 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, H⁷), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H^{ar}), 7.53-7.50 (m, 2H, H^{ar}), 7.41-7.35 (m, 1H, H^{ar}), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H¹⁰), 1.67 (sext, J = 7.2 Hz, 2H, H¹¹), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H¹²) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁵⁷

2-(3,3-dimethylbut-1-ynyl)benzaldehyde**155**Formula: C₁₃H₁₄OMol. Wt: 186.25 g.mol⁻¹

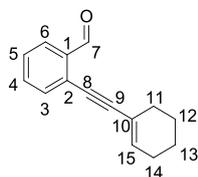
Aspect: oil

R_f: 0.85 (pentane/ether 90:10)

Yield: 84 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.54 (s, 1H, H⁷), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H^{ar}), 7.51-7.47 (m, 2H, H^{ar}), 7.40-7.34 (m, 1H, H^{ar}), 1.35 (s, 9H, (CH₃)₃) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature^{195,196}

2-(2-(cyclohex-1-enyl)ethynyl)benzaldehyde**156**Formula: C₁₅H₁₄OMol. Wt: 210.27 g.mol⁻¹

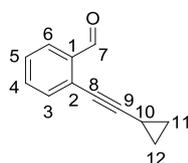
Aspect: brown oil

R_f: 0.78 (pentane/ether 90:10)

Yield: 92 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.53 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.42 (m, 3H), 6.29 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 1.66 (m, 4H) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹⁷

2-(2-cyclopropylethynyl)benzaldehyde**157**Formula: C₁₂H₁₀OMol. Wt: 170.21 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f: 0.72 (pentane/ether 90:10)

Yield: 67 %

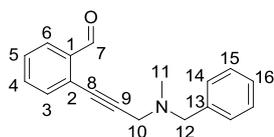
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.47 (m, 1H), 0.87 (m, 4H) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹⁸

¹⁹⁶ Schmittl, M.; Kiau, S.; Siebert, T.; Strittmatter, M., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (43), 7691-94.

¹⁹⁷ Roesch, K. R.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86-94.

¹⁹⁸ Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W., *Org. Lett.* **2011**, 13 (9), 2228-31.

2-(3-(benzyl(methyl)amino)prop-1-ynyl)benzaldehyde**158**Formula: C₁₈H₁₇NOMol. Wt: 263.33 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

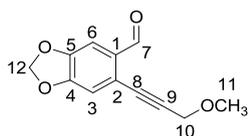
R_f: 0.35 (pentane/ether 70:30)

Yield: 87 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.60 (s, 1H, H⁷), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.60-7.53 (m, 2H, H³ and H⁴), 7.47-7.42 (m, 1H, H⁵), 7.38-7.27 (m, 5H, H^{ar}), 3.66 (s, 2H, H¹²), 3.60 (s, 2H, H¹⁰), 2.44 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 191.7 (CHO, C⁷), 138.2 (C, C¹³), 136.0 (C, C²), 133.8 (CH, C⁴ or C³), 133.6 (CH, C³ and C⁴), 129.2 (CH, C¹⁴ or C¹⁵), 128.4 (CH, C¹⁴ or C¹⁵), 127.4 (CH, C⁵ or C⁶), 127.2 (CH, C⁵ or C⁶), 126.9 (C, C¹), 92.1 (C, C⁹), 81.4 (C, C⁸), 60.3 (CH₂, C¹²), 45.7 (CH₂, C¹⁰), 42.2 (CH₃, C¹¹) ppm.

IR (neat): 2837, 2792, 1699, 1596, 1451, 1023, 828, 765, 741, 700 cm⁻¹MS (ESI): 264 [MH⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₈H₁₈NO [M+H]⁺ : 264.1383, found : 264.1384

6-(3-methoxyprop-1-ynyl)-[1,3]dioxole-5-carbaldehyde**159**Formula: C₁₂H₁₀O₄Mol. Wt: 218.20 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.16 (pentane/ether 90:10)

Yield: 85 %

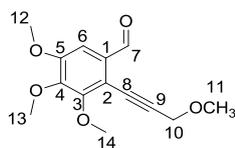
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.36 (s, 1H, H⁷), 7.33 (s, 1H, H³), 6.95 (s, 1H, H⁶), 6.07 (s, 2H, H¹²), 4.36 (s, 2H, H¹⁰), 3.45 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.2 (CHO, C⁷), 152.7 (C, C⁴ or C⁵), 149.2 (C, C⁴ or C⁵), 132.8 (C, C¹), 123.2 (C, C²), 112.7 (CH, C⁶), 106.4 (CH, C³), 102.8 (CH₂, C¹²), 91.3 (C, C⁹), 82.2 (C, C⁸), 60.7 (CH₂, C¹⁰), 58.4 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 104-107 °C

IR (neat): 2929, 2845, 1674, 1608, 1483, 1351, 1264, 1089, 1023, 927, 853 cm⁻¹MS (ESI): 241 [MNa⁺]HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₂H₁₀NaO₄ [M+Na]⁺ : 241.0471, found : 241.0477Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁹⁹

¹⁹⁹ Kraus, G. A.; Beasley, J., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (41), 5597-99.

3,4,5-trimethoxy-2-(3-methoxyprop-1-ynyl)benzaldehyde**160**Formula: C₁₄H₁₆O₅Mol. Wt: 264.27 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f: 0.52 (pentane/ether 50:50)

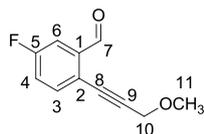
Yield: 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.40 (s, 1H, H⁷), 7.24 (s, 1H, H⁶), 4.41 (s, 2H, H¹⁰), 3.97 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.9 (CHO, C⁷), 155.3 (C, C³), 154.5 (C, C⁵), 147.9 (C, C⁴), 132.5 (C, C¹), 115.4 (C, C²), 105.6 (CH, C⁶), 95.4 (C, C⁸ or C⁹), 77.2 (C, C⁸ or C⁹), 61.9 (CH₃, C¹² or C¹³), 61.6 (CH₃, C¹² or C¹³), 60.9 (CH₂, C¹⁰), 58.2 (CH₃, C¹¹), 56.6 (CH₃, C¹⁴) ppm.

Mp: 30 °C

MS (ESI): 287 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₆NaO₅ [M+Na]⁺ : 287.0890, found : 287.0899

5-fluoro-2-(3-methoxyprop-1-ynyl)benzaldehyde**161**Formula: C₁₁H₉FO₂Mol. Wt: 192.19 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.43 (pentane/ether 90:10)

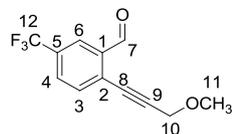
Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.47 (s, 1H, H⁷), 7.60-7.55 (m, 2H, H⁶ and H³), 7.26 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H⁴), 4.37 (s, 2H, H¹⁰), 3.46 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.7 (d, *J* = 1.8 Hz, CHO, C⁷), 162.9 (d, *J* = 251.3 Hz, CF, C⁵), 138.5 (d, *J* = 6.7 Hz, C, C¹), 136.0 (d, *J* = 7.6 Hz, CH, C³), 122.6 (d, *J* = 3.5 Hz, C, C²), 121.7 (d, *J* = 22.6 Hz, CH, C⁴), 114.1 (d, *J* = 22.8 Hz, CH, C⁶), 92.3 (C, C⁹), 81.3 (C, C⁸), 60.7 (CH₂, C¹⁰), 58.4 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 50-52 °C

IR (neat): 3082, 2949, 1687, 1483, 1256, 1148, 1094, 840 cm⁻¹MS (ESI): 215 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₁H₉FNaO₂ [M+Na]⁺ : 215.0479, found : 215.0481

2-(3-methoxyprop-1-ynyl)-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde**162**Formula: C₁₂H₉F₃O₂Mol. Wt: 242.19 g.mol⁻¹

Aspect: oil

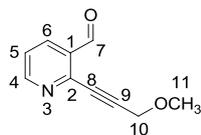
R_f: 0.41 (pentane/ether 80:20)

Yield: 78 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.53 (s, 1H, H⁷), 8.17 (s, 1H, H⁶), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H⁴), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H³), 4.41 (s, 2H, H¹⁰), 3.48 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.0 (CHO, C⁷), 136.3 (C, C¹), 134.1 (CH, C³), 131.0 (d, *J* = 33.4 Hz, C, C⁵), 130.0 (CH, C⁴), 129.3 (C, C²), 124.4 (CH, C⁶), 123.2 (d, *J* = 271.2 Hz, CF₃, C¹²), 95.0 (C, C⁹), 80.8 (C, C⁸), 60.3 (CH₂, C¹⁰), 58.2 (CH₃, C¹¹) ppm.

IR (neat): 1708, 1613, 1326, 1264, 1172, 1131, 1110, 907, 849 cm⁻¹MS (ESI): 265 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₂H₉F₃NaO₂ [M+Na]⁺ : 265.0447, found : 265.0454

2-(3-methoxyprop-1-ynyl)pyridine-3-carbaldehyde**163**Formula: C₁₀H₉NO₂Mol. Wt: 175.18 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

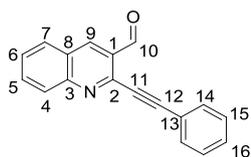
R_f: 0.50 (ether 100%)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.56 (s, 1H, H⁷), 8.79 (dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, 1H, H⁴), 8.19 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H, H⁶), 7.44-7.39 (m, 1H, H⁵), 4.43 (s, 2H, H¹⁰), 3.49 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 190.6 (CHO, C⁷), 154.4 (CH, C⁴), 145.3 (C, C²), 134.8 (CH, C⁶), 132.0 (C, C¹), 123.6 (CH, C⁵), 92.2 (C, C⁹), 81.8 (C, C⁸), 60.2 (CH₂, C¹⁰), 58.2 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 55-57 °C**IR (neat):** 2945, 1692, 1575, 1388, 1285, 1089, 894 cm⁻¹**MS (ESI):** 198 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₁₀H₉NNaO₂ [M+Na]⁺ : 198.0525, found : 198.0525

2-(phenylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde**164**Formula: C₁₈H₁₁NOMol. Wt: 257.29 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f: 0.66 (pentane/ether 50:50)

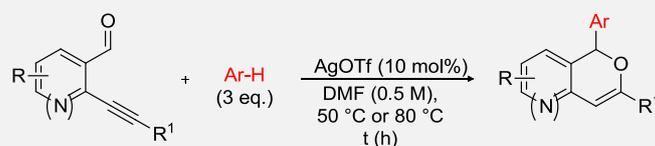
Yield: 97 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.82 (s, 1H, H¹⁰), 8.76 (s, 1H, H⁹), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁴), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁷), 7.86 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H⁵), 7.73-7.70 (m, 2H, H¹⁴), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 7.46-7.40 (m, 3H, H¹⁵ and H¹⁶) ppm.

Mp: 117 °C (literature : 126 °C)**IR (neat):** 3048, 2854, 1687, 1579, 1496, 1368, 1172, 745 cm⁻¹**Spectral data were consistent with data reported in the literature**⁵

II.2 ADDITION/CYCLISATION REACTION

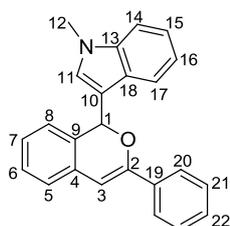
General procedure



To the corresponding *ortho*-alkynylbenzaldehyde (1 equiv.) dissolved in DMF (0.5 M), was added AgOTf (10 mol%). Then, the corresponding aromatic/heteroaromatic (Ar-H/Het-H) moiety was introduced. The reaction mixture was stirred, under argon atmosphere at the requisite temperature (rt, 50 °C or 80 °C), until the completion of the reaction was attested by TLC analysis. At this point, the reaction mixture was filtered through a pad of silica and celite® which was then rinsed with Et₂O. The organic filtrate layers were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel with various solvent mixtures.

1-methyl-3-(3-phenyl-1H-isochromen-1-yl)-1H-indole

135



Formula: C₂₄H₁₉NO

Mol. Wt: 337.41 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.54 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H^{ar}), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2H, H^{ar}), 7.32-7.11 (m, 9H, H^{ar}), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, H^{ar}), 6.49 (s, 1H, H¹), 3.70 (s, 3H, H¹²) ppm.

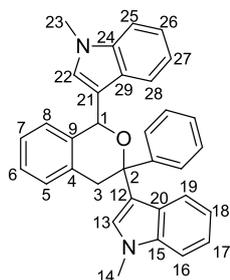
Mp: 145-147°C

IR (neat): 1620, 1546, 1372, 1276, 1031, 944, 761 cm⁻¹

MS (ESI): 360 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₁₉NNaO [M+Na]⁺ : 360.1359, found : 360.1361

Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁵³

Formula: C₃₃H₂₈N₂OMol. Wt: 468.59 g.mol⁻¹

Aspect: light brown solid

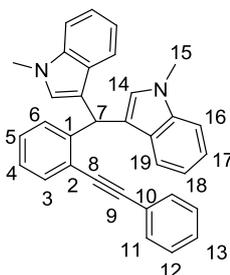
R_f: 0.20 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 75 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H^{ar}), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^{ar}), 7.36-7.12 (m, 12H, H^{ar}), 6.98 (appt., *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{ar}), 6.40 (s, 2H, H¹³ and H²²), 5.93 (s, 1H, H¹), 4.30 (s, 2H, H³), 3.64 (s, 6H, H¹⁴ and H²³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.1, 137.8, 137.2, 133.9, 133.2, 131.4, 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.8, 127.4, 126.8, 121.9 (CH), 120.5 (CH), 119.2 (CH), 117.6, 109.3 (CH), 37.1 (CH₂, C³), 33.1 (2xCH₃, C¹⁴ and C²³) ppm.

Mp: 183-186°C

IR (neat): 1683, 1471, 1326, 1197, 745 cm⁻¹MS (ESI): 491 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₃₃H₂₈N₂NaO [M+Na]⁺ : 491.2094, found : 491.2100Formula: C₃₃H₂₆N₂Mol. Wt: 450.57 g.mol⁻¹

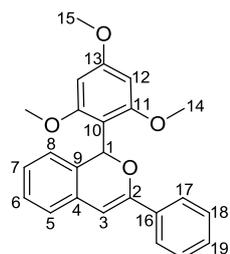
Aspect: white solid

R_f: 0.28 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 97 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.59 (m, 1H, H^{ar}), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{ar}), 7.34-7.19 (m, 12H, H^{ar}), 7.02 (appt., *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{ar}), 6.59-6.57 (m, 3H, H⁷ and H^{ar}), 3.69 (s, 6H, H¹⁵) ppm.

Mp: 174-177°C

IR (neat): 1480, 1363, 1318, 1048, 745 cm⁻¹MS (ESI): 473 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₃₃H₂₆N₂Na [M+Na]⁺ : 473.1988, found : 473.1988Spectral data were consistent with data reported in the literature¹⁵²Formula: C₂₄H₂₂O₄Mol. Wt: 374.43 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.21 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 91 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 2H, H¹⁷), 7.37-7.30 (m, 3H, H¹⁹ and H¹⁸), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 7.09-6.99 (m, 2H, H⁷ and H⁵), 6.88 (s, 1H, H¹), 6.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁸), 6.42 (s, 1H, H³), 6.25 (s, 2H, H¹²), 3.88 (s, 3H, H¹⁵), 3.72 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 154.2 (C, C²), 135.0 (C, C¹⁶), 132.2 (C, C⁴ or C⁹), 132.1 (C, C⁴ or C⁹), 128.4 (CH, C¹⁹), 128.1 (2xCH, C¹⁸), 127.0 (CH, C⁶), 125.9 (CH, C⁷), 125.3 (2xCH, C¹⁷), 123.4 (CH, C⁸), 123.1 (CH, C⁵), 108.5 (C, C¹⁰), 100.0 (CH, C³), 91.5 (2xCH, C¹²), 72.5 (CH, C¹), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 141-143°C

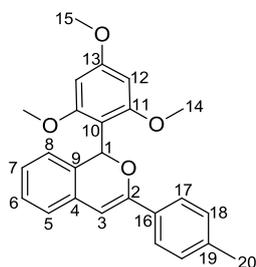
IR (neat): 2958, 2758, 1596, 1451, 1202, 1118, 961, 808 cm⁻¹

MS (ESI): 397 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₂NaO₄ [M+Na]⁺ : 397.1410, found : 397.1414

3-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1*H*-isochromene

165



Formula: C₂₅H₂₄O₄

Mol. Wt: 388.46 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.29 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 83 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H¹⁷), 7.16-7.11 (m, 3H, H¹⁸ and H⁶), 7.05-6.95 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.82 (s, 1H, H¹), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.35 (s, 1H, H³), 6.22 (s, 2H, H¹²), 3.86 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴), 2.34 (s, 3H, H²⁰) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 154.4 (C, C²), 138.3 (C, C¹⁹), 132.5 (C, C⁴ or C⁹ or C¹⁶), 132.4 (C, C⁴ or C⁹ or C¹⁶), 132.0 (C, C⁴ or C⁹ or C¹⁶), 128.8 (2xCH, C¹⁸), 127.0 (CH, C⁶), 125.7 (CH, C⁷), 125.2 (2xCH, C¹⁷), 123.4 (CH, C⁸), 123.0 (CH, C⁵), 108.8 (C, C¹⁰), 99.3 (CH, C³), 91.6 (2xCH, C¹²), 72.5 (CH, C¹), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵), 21.3 (CH₃, C²⁰) ppm.

Mp: 143-146°C

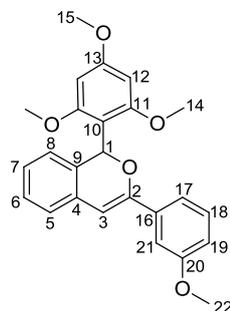
IR (neat): 2972, 1687, 1604, 1264, 1206, 1156, 1123, 736 cm⁻¹

MS (ESI): 389 [MH⁺], 411 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₅O₄ [M+H]⁺ : 389.1747, found : 389.1749

3-(3-methoxyphenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1*H*-isochromene

166



Formula: C₂₅H₂₄O₅

Mol. Wt: 404.45 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.40 (pentane/ether, 70:30)

Yield: 86 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H¹⁸), 7.28-7.23 (m, 2H, H²¹ and H¹⁷ or H¹⁹), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 7.08-6.99 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.88-6.83 (m, 2H, H¹ and H¹⁷ or H¹⁹), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.39 (s, 1H, H³), 6.24 (s, 2H, H¹²), 3.87 (s, 3H, H¹⁵ or H²²), 3.82 (s, 3H, H¹⁵ or H²²), 3.71 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 159.5 (C, C²⁰), 154.0 (C, C²), 136.5 (C, C¹⁶), 132.1 (2xC, C⁴ and C⁹), 129.1 (CH, C²¹), 127.1 (CH, C⁶), 126.0 (CH, C⁷), 123.4 (CH, C⁸), 123.2 (CH, C⁵), 117.9 (CH, C¹⁸), 113.9 (CH, C¹⁷ or C¹⁹), 110.9 (CH, C¹⁷ or C¹⁹), 108.6 (C, C¹⁰), 100.3 (CH, C³), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.5 (CH, C¹), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (2xCH₃, C¹⁵ and C²²) ppm.

Mp: 81-83°C

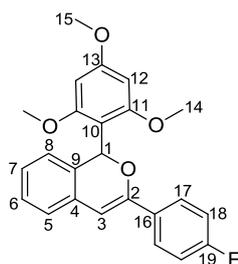
IR (neat): 3012, 2965, 1733, 1596, 1363, 1218, 1118 cm⁻¹

MS (ESI): 427 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₄NaO₅ [M+Na]⁺ : 427.1516, found : 427.1511

3-(4-fluorophenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

167



Formula: C₂₄H₂₁FO₄

Mol. Wt: 392.42 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.32 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 85 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H, H¹⁷), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁶), 7.06-6.98 (m, 4H, H⁷, H⁵ and H¹⁸), 6.85 (s, 1H, H¹), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.32 (s, 1H, H³), 6.23 (s, 2H, H¹²), 3.86 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (d, *J* = 246.2 Hz, CF, C¹⁹), 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 153.4 (C, C²), 132.0 (C, C⁴ or C⁹), 131.9 (C, C⁴ or C⁹), 131.2 (C, C¹⁶), 127.1 (d, *J* = 7.2 Hz, 2xCH, C¹⁷), 127.1 (CH, C⁶), 126.0 (CH, C⁷), 123.4 (CH, C⁸), 123.1 (CH, C⁵), 115.0 (d, *J* = 21.4 Hz, 2xCH, C¹⁸), 108.3 (C, C¹⁰), 99.8 (CH, C³), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.6 (CH, C¹), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴), 55.4 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 107-112°C

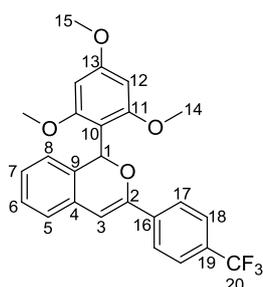
IR (neat): 2949, 1600, 1501, 1451, 1218, 1152, 1118, 1031, 803 cm⁻¹

MS (ESI): 415 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₁FNaO₄ [M+Na]⁺ : 415.1316, found : 415.1330

3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

168



Formula: C₂₅H₂₁F₃O₄

Mol. Wt: 442.43 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.26 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 98 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H¹⁷), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H¹⁸), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁶), 7.09-7.00 (m, 2H, H⁷ and H⁵), 6.89 (s, 1H, H¹), 6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁸), 6.46 (s, 1H, H³), 6.22 (s, 2H, H¹²), 3.87 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C, C¹³), 160.5 (2xC, C¹¹), 152.6 (C, C²), 138.4 (C, C¹⁶), 132.2 (C, C⁹), 131.4 (C, C⁴), 129.9 (q, *J* = 32.4 Hz, C, C¹⁹), 127.2 (CH, C⁶), 126.6 (CH, C⁷), 125.3 (2xCH, C¹⁷), 125.1 (2xCH, C¹⁸), 124.2 (q, *J* = 270.5 Hz, CF₃, C²⁰), 123.6 (2xCH, C⁵ and C⁸), 108.4 (C, C¹⁰), 101.7 (CH, C³), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.6 (CH, C¹), 56.0 (2xCH₃, C¹⁴), 55.4 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 107-112°C

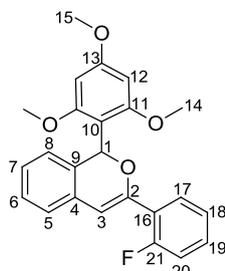
IR (neat): 2933, 1613, 1326, 1210, 1110, 1064, 799 cm⁻¹

MS (ESI): 465 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₁F₃NaO₄ [M+Na]⁺ : 465.1284, found : 465.1281

3-(2-fluorophenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

169



Formula: C₂₄H₂₁FO₄

Mol. Wt: 392.42 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.39 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H¹⁸), 7.25-6.99 (m, 6H, H⁵, H⁶, H⁷, H¹⁷, H¹⁹ and H²⁰), 6.86 (s, 1H, H¹), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁸), 6.61 (s, 1H, H³), 6.22 (s, 2H, H¹²), 3.86 (s, 3H, H¹⁵), 3.71 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 160.5 (d, *J* = 239.1Hz, CF, C²¹), 148.8 (C, C²), 132.3 (C, C⁴ or C⁹), 131.9 (C, C⁴ or C⁹), 129.3 (d, *J* = 8.7 Hz, CH, C¹⁹), 128.7 (CH, C¹⁸), 127.0 (CH, C⁵ or C⁶ or C⁷ or C⁸ or C¹⁷), 126.4 (CH, C⁵ or C⁶ or C⁷ or C⁸ or C¹⁷), 123.8 (CH, C⁵ or C⁶ or C⁷ or C⁸ or C¹⁷), 123.7 (CH, C⁵ or C⁶ or C⁷ or C⁸ or C¹⁷), 123.4 (CH, C⁵ or C⁶ or C⁷ or C⁸ or C¹⁷), 115.8 (d, *J* = 22.9 Hz, CH, C²⁰), 108.4 (C, C¹⁰), 106.0 (CH, C³), 105.9 (d, *J* = 13.9 Hz, C, C¹⁶), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.4 (CH, C¹), 56.0 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 120-125°C

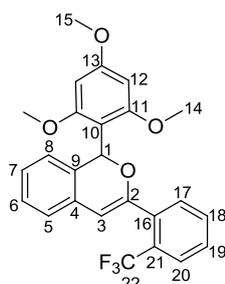
IR (neat): 1600, 1492, 1264, 1118, 1048, 741 cm⁻¹

MS (ESI): 415 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₁FNaO₄ [M+Na]⁺ : 415.1316, found : 415.1311

3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

170



Formula: C₂₅H₂₁F₃O₄

Mol. Wt: 442.43 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.37 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H²⁰), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H¹⁷), 7.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H¹⁸), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹⁹), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁶), 7.05-7.01 (m, 3H, H¹, H⁵ and H⁷), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁸), 6.19 (s, 2H, H¹²), 5.99 (s, 1H, H³), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.72 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

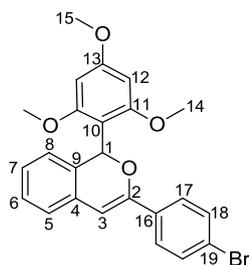
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C, C¹³), 161.0 (2xC, C¹¹), 154.5 (C, C²), 135.4 (C, C¹⁶), 132.3 (C, C⁴ or C⁹), 132.1 (C, C⁴ or C⁹), 131.8 (CH, C¹⁸), 131.4 (CH, C¹⁷), 129.5 (q, *J* = 30.6 Hz, C, C²¹), 129.0 (CH, C¹⁹), 127.4 (CH, C⁶), 126.9 (CH, C²⁰), 126.9 (CH, C⁷), 124.4 (q, *J* = 272.2 Hz, CF₃, C²²), 123.8 (CH, C⁸), 123.5 (CH, C⁵), 108.1 (C, C¹⁰), 104.8 (CH, C³), 91.7 (2xCH, C¹²), 73.6 (CH, C¹), 56.3 (2xCH₃, C¹⁴), 55.7 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 107-110°C

IR (neat): 1600, 1309, 1218, 1156, 1106, 761 cm⁻¹

MS (ESI): 465 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₁F₃NaO₄ [M+Na]⁺ : 465.1284, found : 465.1281

3-(4-bromophenyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene**171**Formula: C₂₄H₂₁BrO₄Mol. Wt: 453.32 g.mol⁻¹

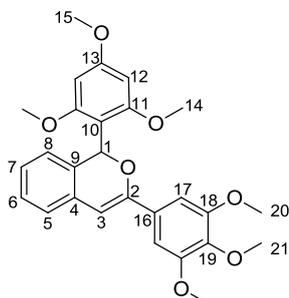
Aspect: white solid

R_f: 0.43 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 81 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H¹⁷), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H¹⁸), 7.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H⁶), 7.07-7.00 (m, 2H, H⁷ and H⁵), 6.87 (s, 1H, H¹), 6.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁸), 6.38 (s, 1H, H³), 6.23 (s, 2H, H¹²), 3.87 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C, C¹³), 160.9 (2xC, C¹¹), 153.5 (C, C²), 134.4 (C, C¹⁶), 132.5 (C, C⁴ or C⁹), 132.2 (C, C⁴ or C⁹), 131.6 (2xCH, C¹⁸), 127.5 (CH, C⁶), 127.2 (2xCH, C¹⁷), 126.7 (CH, C⁷), 123.9 (CH, C⁸), 123.7 (CH, C⁵), 122.7 (C, C¹⁹), 108.8 (C, C¹⁰), 100.8 (CH, C³), 91.8 (2xCH, C¹²), 73.0 (CH, C¹), 56.5 (2xCH₃, C¹⁴), 55.8 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 153-156°C**IR (neat):** 2872, 1608, 1206, 1156, 1123, 808, 754 cm⁻¹**MS (ESI):** 475 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₄H₂₁BrNaO₄ [M+Na]⁺ : 475.0515, found : 475.0520**1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene****172**Formula: C₂₇H₂₈O₇Mol. Wt: 464.51 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

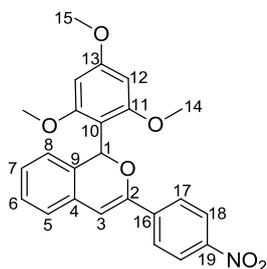
R_f: 0.34 (pentane/ether, 50:50)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁶), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H⁵), 7.06-6.97 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.93 (s, 2H, H¹⁷), 6.84 (s, 1H, H¹), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁸), 6.29 (s, 1H, H³), 6.22 (s, 2H, H¹²), 3.88 (s, 6H, H²⁰), 3.87 (s, 3H, H¹⁵ or H²¹), 3.84 (s, 3H, H¹⁵ or H²¹), 3.70 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.6 (2xC, C¹¹), 154.2 (C, C²), 153.0 (2xC, C¹⁸), 138.7 (C, C¹⁹), 132.1 (2xC, C⁴ and C⁹), 130.8 (C, C¹⁶), 127.1 (CH, C⁶), 126.0 (CH, C⁷), 123.5 (CH, C⁸), 123.0 (CH, C⁵), 108.6 (C, C¹⁰), 102.8 (2xCH, C¹⁷), 99.9 (CH, C³), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.7 (CH, C¹), 60.9 (CH₃, C²¹), 56.2 (2xCH₃, C¹⁴ or C²⁰), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴ or C²⁰), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 174-177°C**IR (neat):** 2941, 1600, 1505, 1123, 824 cm⁻¹**MS (ESI):** 465 [MH⁺], 487 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₇H₂₉O₇ [M+H]⁺ : 465.1908, found : 465.1897

Formula: C₂₄H₂₁NO₆Mol. Wt: 419.43 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

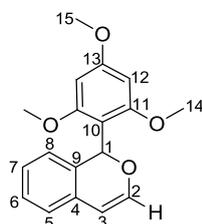
R_f: 0.41 (pentane/ether, 70:30)

Yield: 93 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 2H, H¹⁸), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 2H, H¹⁷), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁶), 7.11-7.04 (m, 2H, H⁷ and H⁵), 6.92 (s, 1H, H¹), 6.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁸), 6.55 (s, 1H, H³), 6.23 (s, 2H, H¹²), 3.87 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C, C¹³), 160.4 (2xC, C¹¹), 151.5 (C, C²), 147.1 (C, C¹⁹), 141.2 (C, C¹⁶), 132.3 (C, C⁹), 131.0 (C, C⁴), 127.2 (2xCH, C⁶ and C⁷), 125.4 (2xCH, C¹⁷), 123.9 (CH, C⁵), 123.6 (CH, C⁸), 123.5 (2xCH, C¹⁸), 108.2 (C, C¹⁰), 103.6 (CH, C³), 91.3 (2xCH, C¹²), 72.6 (CH, C¹), 55.9 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 156-158°C

IR (neat): 1591, 1517, 1343, 1206, 1152, 1123, 911, 724 cm⁻¹MS (ESI): 442 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₁NNaO₆ [M+Na]⁺ : 442.1261, found : 442.1253Formula: C₁₈H₁₈O₄Mol. Wt: 298.33 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.20 (pentane/ether, 90:10)

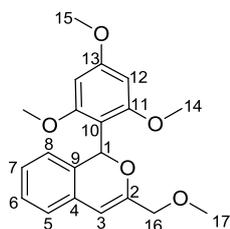
Yield: 45 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 6.99-6.91 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.75 (s, 1H, H¹), 6.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H²), 6.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.20 (s, 2H, H¹²), 5.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H³), 3.85 (s, 3H, H¹⁵), 3.71 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C, C¹³), 160.8 (2xC, C¹¹), 146.9 (CH, C²), 132.6 (C, C⁴ or C⁹), 131.1 (C, C⁴ or C⁹), 127.4 (CH, C⁷), 126.5 (CH, C⁶), 123.8 (CH, C⁸), 122.9 (CH, C⁵), 108.2 (C, C¹⁰), 104.5 (CH, C³), 91.6 (2xCH, C¹²), 72.0 (CH, C¹), 56.4 (2xCH₃, C¹⁴), 55.8 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 82-85°C

IR (neat): 2920, 2850, 1596, 1458, 1210, 1152, 1123, 1048, 782 cm⁻¹MS (ESI): 321 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺ : 321.1097, found : 321.1103

3-(methoxymethyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene**175**Formula: C₂₀H₂₂O₅Mol. Wt: 342.39 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

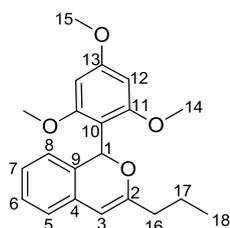
R_f: 0.57 (pentane/ether, 50:50)

Yield: 80 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 6.99-6.92 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.78 (s, 1H, H¹), 6.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H⁸), 6.18 (s, 2H, H¹²), 5.83 (s, 1H, H³), 4.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁶), 3.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁶), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.69 (s, 6H, H¹⁴), 3.42 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.4 (2xC, C¹¹), 153.9 (C, C²), 131.8 (C, C⁴ or C⁹), 131.2 (C, C⁴ or C⁹), 127.0 (CH, C⁶), 126.0 (CH, C⁷), 123.4 (CH, C⁸), 122.7 (CH, C⁵), 108.4 (C, C¹⁰), 101.4 (CH, C³), 91.3 (2xCH, C¹²), 72.3 (CH, C¹), 71.9 (CH₂, C¹⁶), 58.3 (CH₃, C¹⁷), 55.9 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 130-133°C**IR (neat):** 2937, 1604, 1455, 1213, 1152, 1110, 981 cm⁻¹**MS (ESI):** 365 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂NaO₅ [M+Na]⁺ : 365.1359, found : 365.1352

3-propyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene**176**Formula: C₂₁H₂₄O₄Mol. Wt: 340.41 g.mol⁻¹

Aspect: oil

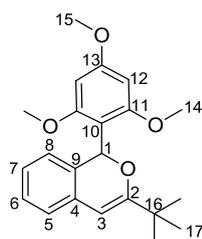
R_f: 0.32 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 34 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 6.94-6.86 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.70 (s, 1H, H¹), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H⁸), 6.20 (s, 2H, H¹²), 5.58 (s, 1H, H³), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴), 2.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H¹⁶), 1.65-1.53 (m, 2H, H¹⁷), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹⁸) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.6 (C, C¹³), 160.4 (2xC, C¹¹), 158.8 (C, C²), 132.3 (C, C⁴), 131.2 (C, C⁹), 126.9 (CH, C⁶), 125.1 (CH, C⁷), 123.2 (CH, C⁸), 121.9 (CH, C⁵), 108.7 (C, C¹⁰), 99.4 (CH, C³), 91.5 (2xCH, C¹²), 72.1 (CH, C¹), 56.0 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵), 36.0 (CH₂, C¹⁶), 20.4 (CH₂, C¹⁷), 13.7 (CH₃, C¹⁸) ppm.

Mp: /**IR (neat):** 2953, 2920, 1600, 1463, 1206, 1156, 1123, 981, 811 cm⁻¹**MS (ESI):** 363 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₁H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ : 363.1567, found : 363.1569

3-tert-butyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene**177**Formula: C₂₂H₂₆O₄Mol. Wt: 354.44 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.55 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 65 %

¹H NMR (300 MHz, 45°C, CDCl₃): δ = 7.06 (app. t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H⁶), 6.93-6.88 (m, 2H, H⁵ and H⁷), 6.67 (s, 1H, H¹), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H⁸), 6.22 (s, 2H, H¹²), 5.62 (s, 1H, H³), 3.85 (s, 3H, H¹⁵), 3.71 (brs, 6H, H¹⁴), 1.16 (s, 9H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C, C²), 161.3 (3xC, C¹¹ and C¹³), 132.5 (C, C⁴), 131.2 (C, C⁹), 126.9 (CH, C⁶), 125.1 (CH, C⁷), 123.2 (CH, C⁸), 122.4 (CH, C⁵), 109.5 (C, C¹⁰), 95.5 (CH, C³), 92.5 (CH, C¹²), 90.5 (CH, C¹²), 72.1 (CH, C¹), 56.1 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵), 35.3 (C, C¹⁶), 27.9 (3xCH₃, C¹⁷) ppm.

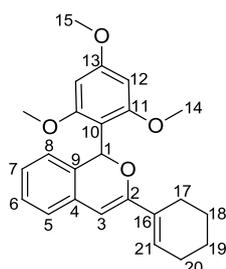
Mp: 124-126°C

MS (ESI): 377 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₆NaO₄ [M+Na]⁺ : 377.1723, found : 377.1723

3-(cyclohex-1-enyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1*H*-isochromene

178



Formula: C₂₄H₂₆O₄

Mol. Wt: 378.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 16 %

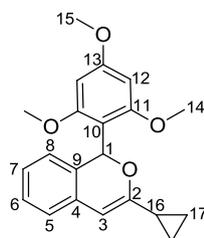
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.64 (m, 5H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.4, 156.0, 133.1, 130.9, 127.3, 127.2, 125.8, 123.6, 123.1, 108.6, 99.6, 91.9, 72.2, 56.2, 25.4, 24.2, 22.5, 22.0 ppm.

Product partially analyzed (obtained from a collaborative work)

3-cyclopropyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1*H*-isochromene

179



Formula: C₂₁H₂₂O₄

Mol. Wt: 338.40 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

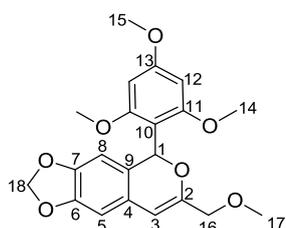
Yield: 5 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 0.85 (m, 4H) ppm.

Product partially analyzed (obtained from a collaborative work)

7-(methoxymethyl)-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2*H*,5*H*-[1,3]-dioxolo-[4,5]-isochromene

180



Formula: C₂₁H₂₂O₇

Mol. Wt: 386.39 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.14 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 26 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (s, 1H, H¹), 6.48 (s, 1H, H⁵), 6.17 (s, 2H, H¹²), 6.12 (s, 1H, H⁸), 5.85 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H¹⁸), 5.82 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H¹⁸), 5.73 (s, 1H, H³), 4.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹⁶), 3.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹⁶), 3.83 (s, 3H, H¹⁵), 3.71 (s, 6H, H¹⁴), 3.40 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C, C¹³), 160.7 (2xC, C¹¹), 153.0 (C, C²), 146.8 (C, C⁶ or C⁷), 146.2 (C, C⁶ or C⁷), 125.9 (C, C⁴ or C⁹), 125.8 (C, C⁴ or C⁹), 108.5 (C, C¹⁰), 105.4 (CH, C⁸), 104.2 (CH, C⁵), 102.1 (CH, C³), 100.9 (CH₂, C¹⁸), 91.8 (2xCH, C¹²), 72.7 (CH, C¹), 72.2 (CH₂, C¹⁶), 58.6 (CH₃, C¹⁷), 56.3 (2xCH₃, C¹⁴), 55.7 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 145-148°C

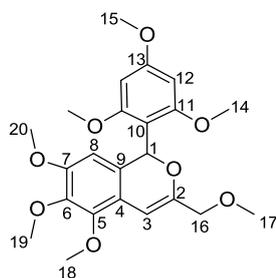
IR (neat): 2916, 1608, 1480, 1210, 1159, 1110, 803 cm⁻¹

MS (ESI): 409 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₂NaO₇ [M+Na]⁺ : 409.1258, found : 409.1259

5,6,7-trimethoxy-3-(methoxymethyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

181



Formula: C₂₃H₂₈O₈

Mol. Wt: 432.46 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.29 (pentane/ether, 50:50)

Yield: 33 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (s, 1H, H¹), 6.17 (s, 2H, H¹²), 6.04 (s, 1H, H³), 5.96 (s, 1H, H⁸), 4.05 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁶), 3.91 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H¹⁶), 3.89 (s, 3H, H¹⁸ or H¹⁹), 3.84 (s, 6H, H¹⁵ and H¹⁸ or H¹⁹), 3.71 (s, 6H, H¹⁴), 3.63 (s, 3H, H²⁰), 3.41 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C, C¹³), 160.4 (2xC, C¹¹), 152.3 (C, C²), 151.7 (C, C⁷), 147.0 (C, C⁵), 141.0 (C, C⁶), 127.8 (C, C⁹), 118.3 (C, C⁴), 108.1 (C, C¹⁰), 104.0 (CH, C⁸), 96.5 (CH, C³), 91.4 (2xCH, C¹²), 72.2 (CH₂, C¹⁶), 71.9 (CH, C¹), 61.3 (CH₃, C¹⁸ or C¹⁹), 60.9 (CH₃, C¹⁸ or C¹⁹), 58.1 (CH₃, C¹⁷), 56.2 (CH₃, C²⁰), 56.0 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 109-113°C

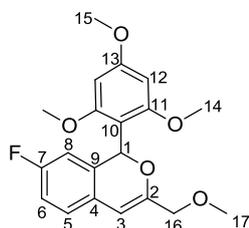
IR (neat): 2934, 1600, 1463, 1326, 1156, 1118, 911, 732 cm⁻¹

MS (ESI): 455 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₃H₂₈NaO₈ [M+Na]⁺ : 455.1676, found : 455.1691

3-(methoxymethyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

182



Formula: C₂₀H₂₁FO₅

Mol. Wt: 360.38 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.30 (pentane/ether, 70:30)

Yield: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.91-6.86 (m, 1H, H⁵), 6.80-6.74 (m, 2H, H⁶ and H¹), 6.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁸), 6.17 (s, 2H, H¹²), 5.81 (s, 1H, H³), 4.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁶), 3.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁶), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴), 3.41 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (C, C¹³), 162.1 (d, *J* = 241.6 Hz, CF, C⁷), 160.7 (2xC, C¹¹), 153.6 (C, C²), 134.6 (d, *J* = 7.0 Hz, C, C⁹), 127.7 (d, *J* = 2.9 Hz, C, C⁴), 124.3 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C⁵), 113.9 (d, *J* = 21.6 Hz, CH, C⁶), 111.3 (d, *J* = 23.4 Hz, CH, C⁸), 108.0 (C, C¹⁰), 101.0 (CH, C³), 91.7 (2xCH, C¹²), 72.3 (CH, C¹), 72.2 (CH₂, C¹⁶), 58.7 (CH₃, C¹⁷), 56.3 (2xCH₃, C¹⁴), 55.8 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 123-125°C

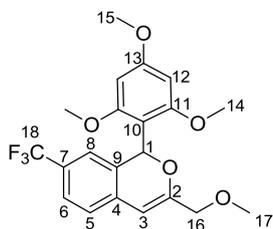
IR (neat): 2920, 2854, 1604, 1210, 1164, 1114, 981, 811 cm⁻¹

MS (ESI): 383 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₁FNaO₅ [M+Na]⁺ : 383.1265, found : 383.1266

3-(methoxymethyl)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isochromene

183



Formula: C₂₁H₂₁F₃O₅

Mol. Wt: 410.38 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.17 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁵), 6.80-6.78 (m, 2H, H¹ and H⁸), 6.19 (s, 2H, H¹²), 5.89 (s, 1H, H³), 4.06 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H¹⁶), 3.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H¹⁶), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.69 (s, 6H, H¹⁴), 3.42 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.2 (C, C¹³), 160.4 (2xC, C¹¹), 156.6 (C, C²), 135.0 (C, C⁴ or C⁹), 132.2 (C, C⁴ or C⁹), 127.6 (q, *J* = 31.9 Hz, C, C⁷), 124.5 (q, *J* = 275.0 Hz, CF₃, C¹⁸), 124.1 (CH, C⁶), 122.6 (CH, C⁵), 120.6 (CH, C⁸), 107.0 (C, C¹⁰), 100.2 (CH, C³), 91.3 (2xCH, C¹²), 72.2 (CH, C¹), 71.5 (CH₂, C¹⁶), 58.5 (CH₃, C¹⁷), 55.8 (2xCH₃, C¹⁴), 55.3 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 85-88°C

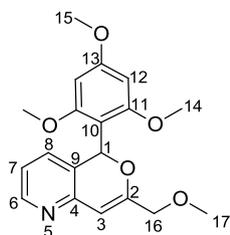
IR (neat): 2930, 2876, 1604, 1326, 1202, 1148, 1110, 844 cm⁻¹

MS (ESI): 433 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₁F₃NaO₅ [M+Na]⁺ : 433.1233, found : 433.1237

7-(methoxymethyl)-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-5H-pyrano[4,3-b]pyridine

184



Formula: C₁₉H₂₁NO₅

Mol. Wt: 343.37 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.17 (ether 100%)

Yield: 33 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H⁶), 6.89-6.84 (m, 3H, H¹, H⁷ and H⁸), 6.16 (s, 2H, H¹²), 6.05 (s, 1H, H³), 4.06 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H¹⁶), 3.93 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H¹⁶), 3.84 (s, 3H, H¹⁵), 3.70 (s, 6H, H¹⁴), 3.42 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

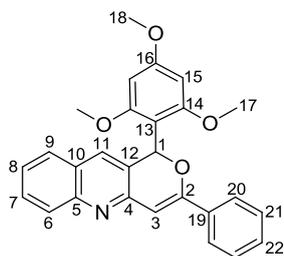
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C, C¹³), 160.2 (2xC, C¹¹), 159.0 (C, C²), 150.7 (C, C⁹), 147.5 (CH, C⁶), 130.9 (CH, C⁸), 127.3 (C, C⁴), 120.9 (CH, C⁷), 107.5 (C, C¹⁰), 102.3 (CH, C³), 91.1 (2xCH, C¹²), 72.3 (CH, C¹), 71.7 (CH₂, C¹⁶), 58.4 (CH₃, C¹⁷), 55.8 (2xCH₃, C¹⁴), 55.4 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 109-112°C

IR (neat): 2924, 2857, 1596, 1455, 1197, 1152, 1114, 811 cm⁻¹

MS (ESI): 344 [MH⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₂NO₅ [M+H]⁺ : 344.1492, found : 344.1485

Formula: C₂₇H₂₃NO₄Mol. Wt: 425.48 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

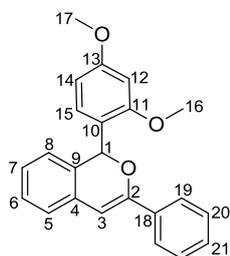
R_f: 0.20 (pentane/ether, 50:50)

Yield: 37 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁹), 7.82-7.79 (m, 2H, H²⁰ or H²¹), 7.60-7.53 (m, 2H, H⁶ and H⁷ or H⁸), 7.38-7.27 (m, 4H, H¹¹, H²⁰ or H²¹, H⁷ or H⁸), 7.10 (s, 1H, H¹), 8.77 (s, 1H, H³), 6.25 (s, 2H, H¹⁵), 3.89 (s, 3H, H¹⁸), 3.71 (s, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C, C¹⁶), 160.7 (C, C²), 160.4 (2xC, C¹⁴), 152.5 (C, C⁴), 147.8 (C, C⁵), 134.4 (C, C¹⁹), 129.6 (CH, C¹¹), 129.2 (CH, C²²), 128.9 (CH, C⁷ or C⁸), 128.3 (2xCH, C²⁰ or C²¹), 128.2 (CH, C⁹), 127.9 (C, C¹⁰ or C¹²), 127.7 (C, C¹⁰ or C¹²), 127.4 (CH, C⁶), 125.8 (2xCH, C²⁰ or C²¹), 124.8 (CH, C⁷ or C⁸), 107.8 (C, C¹³), 101.0 (CH, C³), 91.2 (2xCH, C¹⁵), 72.9 (CH, C¹), 56.0 (2xCH₃, C¹⁷), 55.4 (CH₃, C¹⁸) ppm.

Mp: 191-193°C

IR (neat): 2970, 2899, 1608, 1417, 1226, 1123 cm⁻¹MS (ESI): 426 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₇H₂₄NO₄ [M+H]⁺ : 426.1700, found : 426.1689Formula: C₂₃H₂₀O₃Mol. Wt: 344.40 g.mol⁻¹

Aspect: oil

R_f: 0.36 (pentane/ether, 90:10)

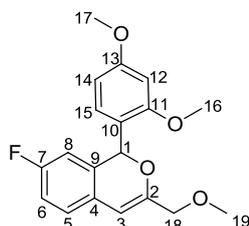
Yield: 58 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H, H¹⁹), 7.37-7.23 (m, 4H, H⁶, H²⁰ and H²¹), 7.18-7.09 (m, 3H, H⁵, H⁷ and H¹⁵), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.66 (s, 1H, H¹), 6.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H¹²), 6.49 (s, 1H, H³), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H¹⁴), 3.91 (s, 3H, H¹⁶), 3.81 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.8 (C, C¹³), 158.3 (C, C¹¹), 153.0 (C, C²), 134.7 (C, C¹⁶), 132.3 (C, C⁴), 130.7 (C, C⁹), 130.1 (CH, C¹⁵), 128.6 (CH, C²¹), 128.2 (2xCH, C²⁰), 128.0 (CH, C⁶), 126.6 (CH, C⁷), 125.3 (2xCH, C¹⁹), 125.1 (CH, C⁸), 123.5 (CH, C⁵), 120.6 (C, C¹⁰), 104.2 (CH, C¹⁴), 100.8 (CH, C³), 98.4 (CH, C¹²), 74.0 (CH, C¹), 55.6 (CH₃, C¹⁶), 55.4 (CH₃, C¹⁷) ppm.

Mp: /

IR (neat): 1613, 1505, 1264, 1210, 1035, 736 cm⁻¹MS (ESI): 345 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₃H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 345.1485, found : 345.1481

Formula: C₁₉H₁₉FO₄Mol. Wt: 330.35 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

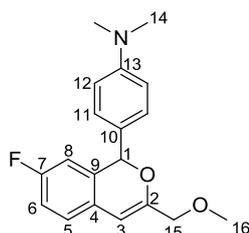
R_f: 0.29 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 47 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H¹⁵), 7.01-6.96 (m, 1H, H⁵), 6.88 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H⁶), 6.52-6.45 (m, 3H, H¹, H¹² and H¹⁴), 6.40 (dd, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1H, H⁸), 5.92 (s, 1H, H³), 3.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H¹⁸), 3.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H¹⁸), 3.84 (s, 3H, H¹⁶ or H¹⁷), 3.82 (s, 3H, H¹⁶ or H¹⁷), 3.33 (s, 3H, H¹⁹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (d, *J* = 241.6 Hz, CF, C⁷), 161.1 (C, C¹¹ or C¹³), 158.1 (C, C¹¹ or C¹³), 152.5 (C, C²), 132.8 (C, C⁹), 130.0 (CH, C¹⁵), 127.5 (C, C⁴), 124.4 (d, *J* = 7.4 Hz, CH, C⁵), 119.9 (C, C¹⁰), 114.5 (d, *J* = 21.3 Hz, CH, C⁶), 112.5 (d, *J* = 22.9 Hz, CH, C⁸), 104.5 (CH, C¹⁴), 101.8 (CH, C³), 98.4 (CH, C¹²), 73.6 (CH, C¹), 71.6 (CH₂, C¹⁸), 58.3 (CH₃, C¹⁹), 55.6 (CH₃, C¹⁶ or C¹⁷), 55.4 (CH₃, C¹⁶ or C¹⁷) ppm.

Mp: 82-85°C

IR (neat): 2920, 2850, 1608, 1501, 1267, 1210, 1085, 741 cm⁻¹MS (ESI): 353 [MNa⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₉FNaO₄ [M+Na]⁺ : 353.1160, found : 353.1168Formula: C₁₉H₂₀FNO₂Mol. Wt: 313.37 g.mol⁻¹

Aspect: oil

R_f: 0.39 (pentane/ether, 80:20)

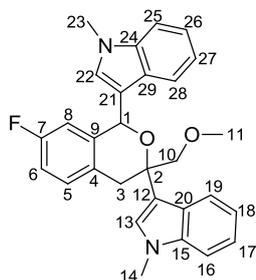
Yield: 50 % (conversion 71%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H¹¹), 7.00 (dd, *J* = 5.5, 8.3 Hz, 1H, H⁵), 6.90 (td, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1H, H⁶), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H¹²), 6.50 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H, H⁸), 6.03 (s, 1H, H¹), 5.91 (s, 1H, H³), 3.94 (x, *J* = x Hz, 2H, H¹⁵), 3.32 (s, 3H, H¹⁶), 2.96 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (d, *J* = 243.5 Hz, CF, C⁷), 152.0 (C, C²), 150.7 (C, C¹³), 132.9 (d, *J* = 6.5 Hz, C, C⁹), 129.2 (2xCH, C¹¹), 127.3 (C, C⁴), 126.6 (C, C¹⁰), 124.6 (d, *J* = 7.4 Hz, CH, C⁵), 114.6 (d, *J* = 21.5 Hz, CH, C⁶), 112.9 (d, *J* = 22.4 Hz, CH, C⁸), 112.1 (2xCH, C¹²), 101.9 (CH, C³), 79.8 (CH, C¹), 71.7 (CH₂, C¹⁵), 58.3 (CH₃, C¹⁶), 40.5 (2xCH₃, C¹⁴) ppm.

Mp: /

IR (neat): 2908, 1613, 1517, 1264, 1094, 832, 732 cm⁻¹MS (ESI): 314 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁FNO₂ [M+H]⁺ : 314.1551, found : 314.1553

Formula: $C_{29}H_{27}FN_2O_2$ Mol. Wt: $454.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: white solid

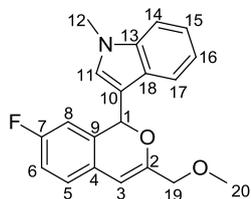
 R_f : 0.34 (pentane/ether, 50:50)

Yield: 91 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H^{ar}), 7.32-7.13 (m, 5H, H^{ar}), 7.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H^{ar}), 6.94-6.82 (m, 2H, H^6 and H^8), 6.40 (s, 2H, H^{13} and H^{22}), 5.91 (s, 1H, H^1), 3.75 (s, 2H, H^{10}), 3.68 (s, 6H, H^{14} and H^{23}), 3.65 (s, 2H, H^3), 3.16 (s, 3H, H^{11}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (d, $J = 243.0$ Hz, CF, C^7), 145.9 (C, C^2), 137.8 (2xC, C^{15} and C^{24}), 132.9 (d, $J = 7.6$ Hz, CH, C^5), 129.3 (2xCH, C^{13} and C^{22}), 128.2 (2xC, C^4 and C^9), 127.6 (2xC, C^{12} and C^{21} or C^{20} and C^{29}), 122.1 (2xCH, C^{ar}), 120.1 (2xCH, C^{ar}), 119.4 (2xCH, C^{ar}), 116.8 (2xC, C^{12} and C^{21} or C^{20} and C^{29}), 116.2 (d, $J = 22.2$ Hz, CH, C^8), 113.6 (d, $J = 21.3$ Hz, CH, C^6), 109.6 (2xCH, C^{ar}), 77.1 (CH_2 , C^{10}), 59.4 (CH_3 , C^{11}), 42.5 (CH_2 , C^3), 36.9 (CH, C^1), 33.1 (2x CH_3 , C^{14} and C^{23}) ppm.

Mp: 170-173°C

IR (neat): 1728, 1483, 1321, 1127, 1069, 749 cm^{-1} MS (ESI): 477 [MNa^+]HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 477.1949, found : 477.1941Formula: $C_{20}H_{18}FNO_2$ Mol. Wt: $323.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: light red solid

 R_f : 0.20 (pentane/ether, 80:20)

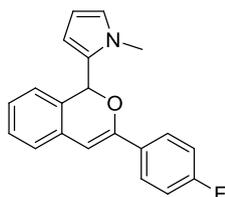
Yield: 83 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H^{ar}), 7.34-7.23 (m, 2H, H^{ar}), 7.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^{ar}), 7.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H^5), 6.97-6.91 (m, 1H, H^8), 6.80 (s, 1H, H^{11}), 6.64 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H, H^6), 6.48 (s, 1H, H^1), 5.96 (s, 1H, H^3), 3.94 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H^{19}), 3.86 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H^{19}), 3.73 (s, 3H, H^{12}), 3.29 (s, 3H, H^{20}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.0$ (d, $J = 244.4$ Hz, CF, C^7), 152.6 (C, C^2), 137.9 (C, C^{13} or C^{18}), 132.7 (C, C^9), 129.8 (CH, C^{11}), 127.7 (C, C^4), 127.0 (C, C^{13} or C^{18}), 125.0 (d, $J = 7.3$ Hz, CH, C^5), 122.5 (CH, C^{ar}), 120.7 (CH, C^{17}), 120.0 (CH, C^{ar}), 115.1 (d, $J = 21.4$ Hz, CH, C^8), 113.2 (C, C^{10}), 113.0 (d, $J = 22.7$ Hz, CH, C^6), 109.8 (CH, C^{ar}), 102.1 (CH, C^3), 74.3 (CH, C^1), 72.0 (CH_2 , C^{19}), 58.7 (CH_3 , C^{20}), 33.3 (CH_3 , C^{12}) ppm.

Mp: 65-68°C

IR (neat): 1488, 1260, 736, 703 cm^{-1} MS (ESI): 346 [MNa^+], 378 [MMeOHNa^+]HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 346.1214, found : 346.1221

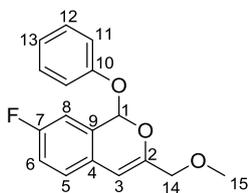
3-(7-fluoro-3-(methoxymethyl)-1H-isochromen-1-yl)-1-methyl-1H-indole**191**

Formula: C₂₀H₁₆FNO
Mol. Wt: 305.35 g.mol⁻¹
Aspect: oil
Yield: 15 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.05 (dd, *J* = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.4, 151.6, 132.3, 131.1, 129.8, 129.6, 128.8, 127.3, 127.2, 127.0, 125.3, 124.9, 124.1, 115.7, 115.4, 112.0, 106.9, 100.9, 73.6, 34.7 ppm.

Product partially analyzed (obtained from a collaborative work)

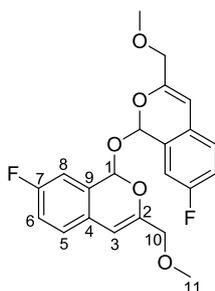
4-(7-fluoro-3-(methoxymethyl)-1H-isochromen-1-yl)phenol**194**

Formula: C₁₇H₁₅FO₃
Mol. Wt: 286.30 g.mol⁻¹
Aspect: oil
*R*_f: 0.24 (pentane/ether, 95:5)
Yield: 16 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (app. t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H^{ar}), 7.20-7.01 (m, 6H, H^{ar}), 6.69 (s, 1H, H¹), 6.15 (s, 1H, H³), 4.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹⁴), 4.00 (d, *J* = 13.3 Hz, H¹⁴), 3.33 (s, 3H, H¹⁵) ppm.

MS (ESI): 309 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₅FNaO₃ [M+Na]⁺ : 309.0897, found : 309.0900

1,1'-oxybis(7-fluoro-3-(methoxymethyl)-1H-isochromene)**195**

Formula: C₂₂H₂₀F₂O₅
Mol. Wt: 402.39 g.mol⁻¹
Aspect: white solid
*R*_f: 0.47 (pentane/ether, 80:20)
Yield: 78 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.04-6.97 (m, 6H, H⁵, H⁶ and H⁸), 6.70 (s, 2H, H¹), 6.04 (s, 2H, H³), 4.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H, H¹⁰), 4.02 (d, *J* = 12.4 Hz, H¹⁰), 3.48 (s, 6H, H¹¹) ppm.

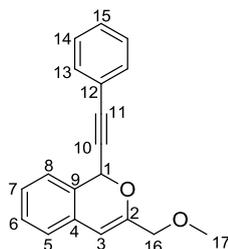
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (d, *J* = 244.4 Hz, 2CF, C⁷), 148.3 (2xC, C²), 128.5 (2xC, C⁹), 126.4 (d, *J* = 7.9 Hz, 2xCH, C⁵), 125.9 (d, *J* = 3.1 Hz, 2xC, C⁴), 116.9 (d, *J* = 22.0 Hz, 2xCH, C⁶), 113.7 (d, *J* = 22.8 Hz, 2xCH, C⁸), 103.8 (2xCH, C³), 93.2 (2xCH, C¹), 72.6 (2xCH₂, C¹⁰), 58.8 (2xCH₃, C¹¹) ppm.

Mp: /

IR (neat): 2929, 2854, 1733, 1492, 1256, 1098, 961, 932 cm⁻¹

MS (ESI): 425 [MNa⁺]

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₂H₂₀F₂NaO₅ [M+Na]⁺ : 425.1171, found : 425.1177

Formula: C₁₉H₁₆O₂Mol. Wt: 276.33 g.mol⁻¹

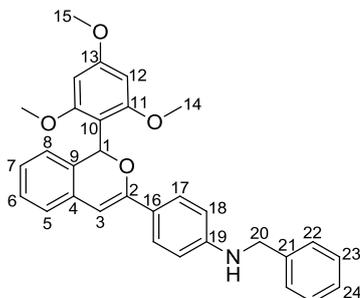
Aspect: oil

R_f: 0.58 (pentane/ether, 80:20)

Yield: 20 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.47 (m, 2H, H¹³), 7.39-7.24 (m, 6H, H^{ar}), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H^{ar}), 6.08 (s, 1H, H¹), 6.04 (s, 1H, H³), 4.05 (s, 2H, H¹⁶), 3.45 (s, 3H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.8 (C, C²), 132.4 (2xCH, C¹³), 130.5 (C, C⁴ or C⁹), 129.2 (2xCH, C^{ar}), 128.7 (2xCH, C¹⁴), 128.3 (C, C⁴ or C⁹), 127.5 (CH, C^{ar}), 124.8 (CH, C^{ar}), 124.0 (CH, C^{ar}), 122.6 (C, C¹²), 104.3 (CH, C³), 87.8 (C, C¹¹), 85.7 (C, C¹⁰), 71.9 (CH₂, C¹⁶), 69.5 (CH, C¹), 58.7 (CH₃, C¹⁷) ppm.

Formula: C₃₁H₂₉NO₄Mol. Wt: 479.57 g.mol⁻¹

Aspect: light yellow solid

R_f: 0.15 (pentane/ether, 80:20)

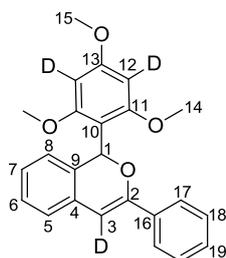
Yield: 72 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H¹⁷), 7.34-7.27 (m, 5H, H²², H²³ and H²⁴), 7.12 (app. t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H⁶), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H⁵), 6.94 (app. t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H⁷), 6.75 (s, 1H, H¹), 6.61-6.56 (m, 3H, H¹⁸ and H⁸), 6.22 (brs, 3H, H³ and H¹²), 4.34 (s, 2H, H²⁰), 4.18 (brs, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, H¹⁵), 3.69 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.9 (C, C¹³), 161.0 (2xC, C¹¹), 155.4 (C, C²), 148.8 (C, C¹⁹), 139.6 (C, C²¹), 133.4 (C, C⁴), 132.2 (C, C⁹), 129.0 (2xCH, C²³), 127.8 (2xCH, C²²), 127.7 (CH, C²⁴), 127.3 (CH, C⁶), 127.2 (2xCH, C¹⁷), 125.4 (CH, C⁷), 124.7 (C, C¹⁶), 123.7 (CH, C⁸), 122.9 (CH, C⁵), 112.7 (2xCH, C¹⁸), 108.9 (C, C¹⁰), 97.7 (CH, C³), 91.9 (2xCH, C¹²), 72.8 (CH, C¹), 56.5 (2xCH₃, C¹⁴), 55.7 (CH₃, C¹⁵), 48.5 (CH₂, C²⁰) ppm.

Mp: 101°C

IR (neat): 2933, 1600, 1517, 1455, 1202, 1152, 1114, 1044 cm⁻¹MS (ESI): 480 [MH⁺]HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₃₁H₃₀NO₄ [M+H]⁺ : 480.2169, found : 480.2156

Formula: C₂₄H₁₉D₃O₄Mol. Wt: 377.45 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f: 0.21 (pentane/ether, 90:10)

Yield: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H, H¹⁷), 7.39-7.28 (m, 3H, H¹⁹ and H¹⁸), 7.18 (app. t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H⁶), 7.11-7.01 (m, 2H, H⁷ and H⁵), 6.91 (s, 1H, H¹), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁸), 6.43 (s, 1H, H³), 6.26 (s, 2H, H¹²), 3.88 (s, 3H, H¹⁵), 3.72 (s, 6H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (C, C¹³), 160.9 (2xC, C¹¹), 154.7 (C, C²), 135.4 (C, C¹⁶), 132.5 (2xC, C⁴ and C⁹), 128.8 (CH, C¹⁹), 128.5 (2xCH, C¹⁸), 127.5 (CH, C⁶), 126.4 (CH, C⁷), 125.7 (2xCH, C¹⁷), 123.9 (CH, C⁸), 123.5 (CH, C⁵), 108.9 (C, C¹⁰), 100.5 (CD, C³), 91.9 (remaining 2xCH, C¹²), 72.9 (CH, C¹), 56.5 (2xCH₃, C¹⁴), 55.8 (CH₃, C¹⁵) ppm.

Mp: 138-140°C**IR (neat):** 2933, 1600, 1579, 1189, 1127, 770 cm⁻¹**MS (ESI):** 378 [MH⁺], 400 [MNa⁺]**HRMS (CI):** *m/z* calcd. for C₂₄H₁₉D₃NaO₄ [M+Na]⁺ : 400.1599, found : 400.1583

Resumé

Cette thèse est composée de deux parties distinctes ayant comme thématique commune, la synthèse d'hétérocycles *via* la catalyse organométallique.

Nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à une voie de synthèse permettant un accès rapide au squelette tétrahydrocyclopenta[c]acridine. Ces composés polyfonctionnalisés sont obtenus très efficacement en seulement trois étapes dans des conditions particulièrement douces. L'étape clé de cette synthèse est une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire catalysée au cobalt. Certains composés issus de la famille des tétrahydrocyclopenta[c]acridines présentent une activité d'inhibition sélective envers les kinases dépendantes des cyclines (CDKs), et plus particulièrement la CDK2. Un composé chef de file est identifié, puis grâce aux données de co-cristallisation avec CDK2 et de modélisation moléculaire, suivi de l'étude des relations structure-activité, la conception rationnelle d'une deuxième génération de molécules est rendue possible. Le composé le plus avancé présente une IC_{50} de 300 nM envers CDK2/cyclin A et un excellent profil de stabilité métabolique.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié et développé une réaction tandem d'addition/cyclisation catalysée par l'argent, avec des nucléophiles carbonés sur des substrats *ortho*-alcynylbenzaldéhydes. La stratégie de synthèse conduit à des dérivés 1*H*-isochromènes par création de deux nouvelles liaisons (C-C et C-O). Une étude approfondie de la réaction tandem nous a permis d'obtenir une large gamme de dérivés d'isochromènes en mettant en évidence l'influence de différents substituants, portés par le groupement alcyne ou le substrat, ainsi que l'utilisation de différents nucléophiles carbonés (alcynes, aromatiques, hétéroaromatiques). Les limitations de la réaction tandem ont également pu être identifiées.

Mots clés : tétrahydrocyclopenta[c]acridine, cancer, inhibiteur, kinases dépendantes des cyclines, réaction de Pauson-Khand, réaction tandem d'addition/cyclisation, argent, catalyse, isochromène, nucléophiles carbonés, 6-*endo*-dig.

Abstract

My thesis project is organized around two main topics having in common organometallic chemistry and the synthesis of heterocycles.

Firstly, we were interested in a methodology for the synthesis of tetrahydrocyclopenta[c]acridines. These compounds are synthesized in three steps from various quinolines. The key step is a cobalt-catalyzed intramolecular Pauson-Khand reaction. Some compounds of this family exhibit selective Cyclin Dependent Kinases (CDKs) inhibition, particularly against CDK2, in the submicromolar range. A hit compound has been identified, and then using data from co-crystallization with CDK2 and molecular modeling, followed by the study of structure-activity relationships, the rational design of a second generation of molecules has been investigated. The most advanced compound has an IC_{50} of 300 nM against CDK2/cyclin A with an excellent metabolic profile.

In the second axis of research, we have studied and developed a new silver-catalyzed tandem addition/cyclization reaction with carbon nucleophiles. The systems studied are (hetero)aromatics compounds having an aldehyde group and in *ortho*-position an alkynyl group. The synthetic strategy leads to 1*H*-isochromene derivatives by creating two new bonds. A thorough study of the tandem reaction allowed us to obtain a wide range of isochromene derivatives, highlighting the influence of different substituents carried by the alkyne group or on the (hetero)aromatic substrates; and also to investigate the use of different carbon nucleophiles (alkynes, aromatics and heteroaromatics). The limitations of the tandem reaction have also been identified.

Key words: tetrahydrocyclopenta[c]acridine, cancer, inhibitor, cyclin dependent kinases, Pauson-Khand reaction, tandem addition/cyclization reaction, silver, catalysis, isochromene, carbon nucleophile, 6-*endo*-dig.