



HAL
open science

Accès aux hétérocycles par la catalyse organométallique et la photocatalyse : étude des cibles biologiques et propriétés anti-tumorales

Doriane Menigaux

► **To cite this version:**

Doriane Menigaux. Accès aux hétérocycles par la catalyse organométallique et la photocatalyse : étude des cibles biologiques et propriétés anti-tumorales. Chimie organique. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCB091 . tel-04268080

HAL Id: tel-04268080

<https://theses.hal.science/tel-04268080>

Submitted on 2 Nov 2023

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 **M**édicament, **T**oxicologie, **C**himie et **I**magerie

Faculté de Pharmacie de Paris

THESE DE DOCTORAT

Spécialité : Chimie Organique

Doriane MENIGAUX

Accès aux hétérocycles par la catalyse organométallique et la photocatalyse :
Etude des cibles biologiques et propriétés anti-tumorales

Soutenue le 30 novembre 2018

Membres du jury :

Professeur Marie-Christine LALLEMAND, Université Paris Descartes

Docteur Mouad ALAMI, DR CNRS, Université Paris Sud

Professeur Véronique MICHELET, Université Nice Sophia- Antipolis

Professeur Philippe BELMONT, Université Paris Descartes

Présidente du Jury

Rapporteur

Rapporteur

Directeur de thèse

Encadrement : Docteur Etienne Brachet

Remerciements

Cela fait maintenant dix ans que cette thèse est mon objectif. Que j'ai compris que la recherche et la science étaient des passions dont je voulais faire mon quotidien. Ces remerciements sont donc adressés à ceux qui m'ont aidée, inspirée, aimée, soutenue pendant ces dix ans, qui m'ont faite grandir et qui m'ont amenée ici aujourd'hui. Si je devais citer tous ceux qui ont eu un impact profond sur moi et qui m'ont permis d'en arriver là, ce manuscrit risquerait de doubler de volume. Alors j'essaierai de faire « court », comme cela ne m'arrive jamais, surtout à l'écrit.

Je commencerai bien sûr par remercier les membres du jury, le Professeur Marie-Christine Lallemand, le Professeur Véronique Michelet et le Dr. Mouad Alami, pour qui j'ai un grand respect et qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail de thèse.

Je remercie l'équipe « Hétérocycles et Peptides » de m'avoir accueillie au sein de deux laboratoires, ainsi que pour nos échanges sur le monde des sciences et de la recherche académique. Je remercie en particulier Maxime De Abreu d'avoir purifié mon produit DM177 (chose promise, chose due) et d'avoir gardé ma chienne quand je ne pouvais pas le faire.

Ces années au laboratoire n'auraient pas été les mêmes sans les liens tissés avec mes collègues. Je tiens à remercier Pauline, et à travers elle toute l'équipe de pharmacognosie, pour tous les réactifs qu'ils m'ont gracieusement donnés. Car après tant d'emprunts, enfin, ENFIN !! l'un d'eux a fini par me mener quelque part. Merci Pauline, pour nos potins, en RMN ou sur un toit, par téléphone ou chuchotés dans un hall, pour ta capacité à ne pas te laisser happer par les problèmes, qui me faisait du bien, pour nos rigolades (oui je vais utiliser ce mot) et nos instants plus sérieux. Je remercie également Sylvain, pour ta bienveillance, pour être resté parfois tard pour m'aider alors qu'on était vendredi soir !! Pour nos repas, les Quick, les McDo, les Burger King. Pour ta gentillesse et ta personnalité résolument optimiste qui voit toujours du positif quelque part. Merci à Stéphane, si drôle, si enjoué que sa bonne humeur est contagieuse. Merci d'être venu au « verre pour tous » sans que je n'aie eu besoin de te forcer !!! Je te souhaite le meilleur pour les années de thèse à venir ! Je tiens également à remercier mon « équipe d'adoption », pour leur accueil et leur gentillesse. Merci à Luca, qui a toujours su lire en moi bien mieux que je ne le voulais. Merci de m'avoir poussée à parler italien, ça me manquait ! Merci à Youssouf, toujours souriant, toujours avenant. Vous m'avez manqué pendant cette dernière année !

Je tiens à ne pas remercier Alexis, pour toutes les fois où il a mis du gel alors qu'il sait que j'adore toucher ses cheveux. Si tout cela était à refaire, je le referais ne serait-ce que pour te rencontrer. Merci d'être toi, d'être là quand il le faut, de me faire rire, d'aimer ma folie et d'alimenter mes délires.

Je remercie Gaétan, pour son soutien sans faille, pour m'envoyer des messages, même quand je ne réponds pas, et de continuer parce que ça m'aide tellement ! Je te remercie de croire autant en moi, et d'être mon pom-pom boy à moi.

Je remercie Flavie qui, même à l'autre bout du globe, me rappelait qu'elle était présente. Qui croît en moi et me soutient quoiqu'il arrive. On a grandi depuis les deux filles qui faisaient du théâtre ensemble et qui partageaient tout. Tu as vécu avec moi certaines de mes histoires les plus marquantes, tu as toujours été là. Je suis fière du chemin qu'on a parcouru toutes les deux.

Je tiens à remercier mes amis pour avoir été là avant comme pendant ma thèse, pour m'avoir changé les idées quand ça n'allait pas. Une pensée particulière pour ma promo d'agreg', Marine, Lauriane, Pauline, Louisa, Géraldine, Samy, Manu. Et non, je n'oublie pas Clément, mon binôme. L'année que l'on a passée ensemble a été chargée en émotions, pas toujours positives vu la pression qu'on avait sur les épaules. Mais je tiens à toi comme à un frère, merci pour ta gentillesse, merci d'avoir toujours été à mes côtés, même de loin.

Bien qu'il ne le lise sans doute jamais, je tiens à remercier Maxime. Docteur maintenant. Je te dois tant, tu m'as tellement aidée tout au long de ces années. Même si désormais, nos routes se sont séparées, je te serai toujours reconnaissante de m'avoir soutenue lorsque ça n'allait pas, poussée à me dépasser, détendue et fait connaître ce qu'était une relation complice et harmonieuse. Je te souhaite le meilleur.

Je voudrais également remercier ma famille, mes grands-parents de croire en moi, mes cousins pour tous les fous rires, tous les délires, mes oncles et tantes pour les mêmes raisons. Cette unité au sein de la famille est notre force, et c'est un de mes moteurs. J'ai une pensée pour ceux qui nous ont quittés, certains bien avant l'heure, et qui j'espère auraient été fiers et heureux pour moi aujourd'hui. Qui ne verront jamais la fin de ce travail mais dont le souvenir m'a aidée à tenir parfois.

Je remercie Damien et Lola, de me soutenir malgré les disputes, malgré les difficultés que l'on rencontre parfois pour se comprendre, ou les histoires non réglées qui nous pourrissent la vie. Je sais que l'on est très différents, même si certains trouvent qu'on se ressemble comme des gouttes d'eau. Je sais que nos manières de montrer notre amour sont différentes, et que parfois c'est ce qui nous blesse. Mais au fond, je sais que vous êtes là et que, quoiqu'il arrive je peux compter sur vous. Je vous aime. J'ai une pensée pour mes plus petits frères et sœur, Gabrielle, Baptiste et Adrien, que j'aime profondément et que j'espère rendre fiers.

Je remercie Ezorah, qui ne le saura jamais, vu que c'est une chienne, mais dont l'amour inconditionnel m'a tant aidée.

Je remercie ma mère. Sans elle, je ne serais pas allée au bout. Sans elle, je n'aurais même pas pu commencer. Tu m'as soutenue contre vents et marées, tant que les mots me manquent pour te dire à quel point je te suis reconnaissante, pour te dire à quel point tout ce que je fais t'est dédié. Tu es forte et généreuse, tu m'as toujours inspirée et j'espère te rendre fière. Tu as donné tout ce que tu pouvais pour cette thèse, parfois autant que moi. Grâce à toi, j'ai l'impression que rien ne m'est impossible. Je t'aime.

Enfin, Philippe. Je t'ai gardé pour la fin car tout a commencé avec toi et c'est avec toi que tout doit finir. Tu as été mon premier pas dans le monde de la recherche, lorsque je suis venue en stage de L3 il y a 7 ans. J'ai su tout de suite que je te voulais comme directeur de thèse. J'ai tergiversé, j'ai essayé d'autres voies, j'ai paniqué, mais on a fini par se retrouver et je suis heureuse que tu le sois devenu. Tu m'as permis d'évoluer, de grandir et tu m'as amenée ici aujourd'hui. Mais je ne te remercie pas seulement en tant que directeur de thèse. Tu as été présent lorsque j'en ai eu besoin, tu m'as soutenue, même dans la sphère privée, et tes mots m'ont beaucoup aidée à me sentir mieux, même si parfois je ne voulais pas les entendre. Merci. Merci de m'avoir prise en thèse. Merci de cette liberté et de cette autonomie que tu m'as données. Merci de m'avoir aidée à me détacher de ce qui pouvait me blesser, par ta capacité à ne pas te laisser ébranler par des choses qui ne t'étaient pas bénéfiques. Merci, d'avoir été plus que mon directeur de thèse, d'avoir été un ami et parfois un confident, d'avoir cru en moi malgré les difficultés, de m'avoir fait rire et de t'être

moqué de ma rôtisserie. Tous les mots ne seraient pas assez puissants pour t'exprimer à quel point je te suis reconnaissante.

Merci à tous, de m'avoir amenée jusqu'ici. Lorsque je regarde ma vie, je vois beaucoup de galères, beaucoup de moments durs et douloureux. Mais grâce à vous, je vois surtout la chance que j'ai d'avoir des amis et une famille sur qui je peux compter quoiqu'il arrive. En qui je peux avoir toute confiance. Je ne saurais pas vous rendre tout ce que vous m'avez donné, mais je promets de passer les 60 prochaines années à essayer.

Abréviations

| | | |
|---------------|---|--|
| A | A | Accepteur d'électrons |
| | Å | Angstrom (= 10^{-10} m) |
| | Ac | Acétate |
| | ACN | Acétonitrile |
| | ADN | Acide désoxyribonucléique |
| | ADP | Adénosine-5'-diphosphate |
| | ARN | Acide ribonucléique |
| | ATM | Ataxia Telangiectasia Mutated |
| | ATP | Adénosine-5'-triphosphate |
| | ATR | ATM-and Rad3-related |
| | ASN | Asparagine |
| | 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 |
| | CHD | Cyclohexadiène |
| | CI ₅₀ | Concentration inhibitrice médiane |
| | CK1 | Caséine Kinase 1 |
| CKI | Inhibiteurs de Kinase dépendante des cyclines | |
| D | D | Donneur d'électrons |
| | Da | Dalton |
| | DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène |
| | DCE | Dichloroéthane |
| | DCM | Dichlorométhane |
| | DMF | Diméthylsulfoxyde |
| | DMSO | <i>N,N'</i> -diméthylformamide |
| | dppf | 1,1'-bis (diphénylphosphino) ferrocène |
| | E | E2f |
| éq. ou équiv. | | Equivalent |
| EtOAc | | Acétate d'éthyle |
| G | G ₀ | Phase de quiescence hors du cycle cellulaire |
| | G ₁ | Phase Gap 1 du cycle cellulaire |
| | G ₂ | Phase Gap 2 du cycle cellulaire |
| | GEA | Groupement électroattracteur |
| | GLU | Acide glutamique (glutamate) |
| H | h | Heure |
| | HAD | Donneur d'atome d'hydrogène |
| | HRMS | High Resolution Mass Spectroscopy |

| | | |
|----------|-------------|---|
| I | <i>i</i> Pr | Iso-propyle |
| | IR | Infrared spectroscopy |
| J | J | Joule |
| | j. | jour |
| L | LED | Diode électroluminescente |
| | LEU | Leucine |
| | LYS | Lysine |
| | λ | Longueur d'onde |
| M | M | Molaire (mol.L ⁻¹) |
| | min | minute |
| | mmol | millimole |
| | Mp | Melting point |
| | μ M | micromolaire |
| N | NBS | <i>N</i> -bromo succinimide |
| | NMO | <i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine |
| | NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| | nM | nanomolaire |
| P | P | Produit |
| | PC | Photocatalyseur |
| | PCET | Proton-Coupled Electron Transfer |
| | PDB | Protein Data Bank |
| | Ph | Phényle |
| | PHE | Phénylalanine |
| | pRB | Protéine du rétinoblastome |
| Q | Quant. | quantitatif |
| R | R | Réactif |
| | Rf | Rapport frontal |
| | RMN | Résonance Magnétique Nucléaire |
| | rt | Room Temperature |
| S | S | Phase de Synthèse du cycle cellulaire |
| | sat. sol. | Solution saturée |
| | SCE | Electrode au calomel saturée |
| | SET | Single Electron Transfer |
| T | T amb. | Température ambiante |
| | TBAF | Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium |
| | <i>t</i> Bu | <i>tert</i> -butyle |
| | TEMPO | (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy |
| | THF | Tétrahydrofurane |
| | TMS | Triméthylsilyle |
| | TIPS | Triisopropylsilyle |
| | TK | Tyrosine kinase |
| | TKL | TKL « tyrosine kinase like » |

U

UV (rayonnement) Ultraviolet

V

vs versus

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Abréviations..... | 1 |
| Sommaire..... | 9 |
| Introduction générale | 13 |
| Partie A : Synthèse de dérivés d'isoquinoléines par photocatalyse visible | 19 |
| I. La photocatalyse visible | 21 |
| II. Les isoquinoléines..... | 25 |
| 1) Intérêt thérapeutique..... | 25 |
| 2) Voies de synthèse usuelles des isoquinoléines | 26 |
| 3) Les radicaux centrés sur l'azote | 32 |
| a) Substrats préfonctionnalisés | 32 |
| b) Substrats préactivés | 34 |
| c) Substrats non activés..... | 38 |
| III. Résultats et discussion | 42 |
| 1) Synthèse des précurseurs..... | 42 |
| 2) Mise au point des conditions de réaction | 47 |
| 3) Application des conditions de réaction à nos oximes | 49 |
| 4) Proposition mécanistique..... | 53 |
| Conclusion et perspectives | 59 |
| Partie B : Synthèse d'inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines | 63 |
| Introduction..... | 65 |
| I. Les protéines kinases | 66 |
| II. Les Kinases Dépendantes des Cyclines | 69 |
| 1) Analyse structurale des CDKs | 69 |
| 2) Activation de la CDK | 70 |
| 3) Régulation des CDKs..... | 71 |
| a) Inhibition par phosphorylation..... | 71 |
| b) Activation et inhibition par des protéines endogènes | 72 |
| 4) Régulation du cycle cellulaire par les CDKs | 72 |
| a) De la phase G₁ à la phase S | 73 |

| | | |
|---|--|------------|
| b) | De la phase S à la phase G₂ | 74 |
| c) | De la phase G₂ à la sortie du cycle..... | 74 |
| d) | Les points de contrôle du cycle cellulaire..... | 75 |
| 5) | Les CDKs dans le traitement du cancer et autres pathologies | 76 |
| 6) | Les inhibiteurs des CDKs..... | 76 |
| a) | Les inhibiteurs compétitifs de l'ATP | 76 |
| b) | Inhibiteurs non compétitifs de l'ATP | 77 |
| c) | Inhibiteurs allostériques..... | 78 |
| Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés de quinoléines | | 79 |
| I. | Résultats obtenus précédemment au laboratoire..... | 83 |
| 1) | Voie de synthèse développée | 83 |
| 2) | Etudes des relations Structure-Activité..... | 84 |
| II. | Résultats et discussion | 87 |
| 1) | Tentatives de pharmacomodulation dictées par la co-cristallisation du composé « hit » 122 dans le site ATP du complexe CDK2/ Cycline A | 87 |
| a) | Synthèse d'un composé diméthoxylé | 87 |
| b) | Synthèse de pyridinothiophènes..... | 88 |
| c) | Synthèse d'un composé comportant un acide boronique | 88 |
| d) | Substitution d'une partie encore inexplorée de la molécule 122 | 91 |
| 2) | Utilisation d'un outil puissant : la modélisation moléculaire..... | 92 |
| a) | Le logiciel Molecular Forecaster..... | 92 |
| b) | Adéquation du logiciel Molecular Forecaster à nos travaux..... | 94 |
| c) | Etudes des composés déjà obtenus au laboratoire | 95 |
| d) | Prédiction de nouveaux composés d'intérêt | 96 |
| 3) | Synthèse de la molécule 149 | 97 |
| 4) | Synthèse de la molécule 150 | 101 |
| 5) | Synthèse d'une molécule incorporant un groupe méthylène entre le thiosucre et l'unité cyclopenténone | 108 |
| Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés d'oxindoles | | 115 |
| I. | Résultats obtenus précédemment au laboratoire..... | 119 |
| II. | Résultats et discussion | 121 |
| 1) | Couplages de Sonogashira sur le composé 174 | 121 |
| 2) | Développement d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de CDK2/Cycline A | 123 |

| | |
|--|------------|
| a) Utilisation de Molecular Forecaster | 123 |
| b) Couplage de Suzuki sur le composé 174 | 124 |
| c) Tentative de <i>N</i> -déméthylation | 127 |
| Conclusion et perspectives | 131 |
| Conclusion générale | 137 |
| Partie expérimentale | 139 |
| Partie expérimentale de la Partie A..... | 143 |
| Partie expérimentale du Chapitre 1, Partie B..... | 175 |
| Partie expérimentale du Chapitre 2, Partie B..... | 191 |
| Annexe : Quelques rappels de photophysique et photochimie | 201 |
| Bibliographie | 213 |

Introduction générale

Au cours des dernières décennies, il est apparu nécessaire aux chimistes de considérer l'impact de leur domaine d'étude sur l'environnement. C'est ainsi qu'a émergé le nouveau concept de « chimie verte », dont les principes visent à garantir une chimie plus respectueuse de notre écosystème.¹ L'utilisation de systèmes catalytiques est un des douze principes clés de la chimie verte. En effet, cela permet, en introduisant un additif en faible quantité, de diminuer les temps de réactions et les déchets potentiels. La catalyse est donc devenue un atout quasi incontournable des nouvelles réactions découvertes ces dernières années. Parmi tous les types de catalyse possibles, nous nous concentrerons ici sur la catalyse organométallique et la photocatalyse visible.

Ces méthodes seront appliquées à la transformation du motif commun, *ortho*-alcynylbenzaldéhyde, déjà largement étudié au laboratoire^{2, 3, 4, 5} (Figure 1) :

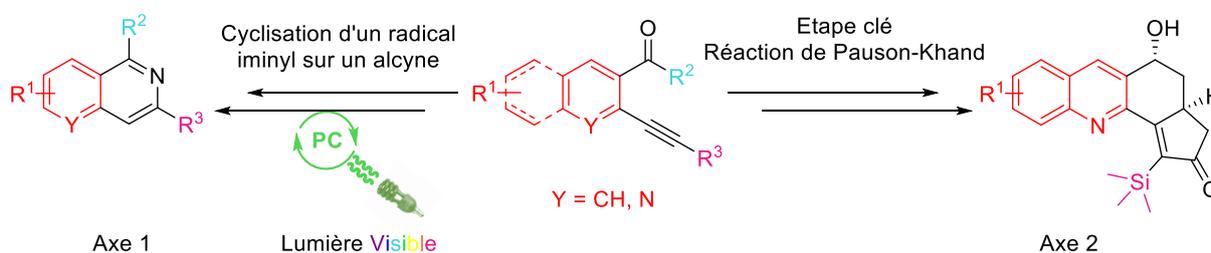


Figure 1 - Axes développés durant les travaux de thèse

L'axe 1 portera sur la synthèse de dérivés d'isoquinoléines par catalyse photorédox visible, une thématique nouvelle au laboratoire. L'axe 2 aura pour but la synthèse d'inhibiteurs de kinases dans une approche antitumorale, en s'appuyant sur différents travaux déjà développés au laboratoire.^{3, 5, 6}

Enfin, un dernier axe mettant en jeu un autre hétérocycle azoté, l'oxindole, peu étudié au laboratoire,⁷ sera exploré afin de diversifier les structures accessibles à partir de ce composé (Figure 2) :

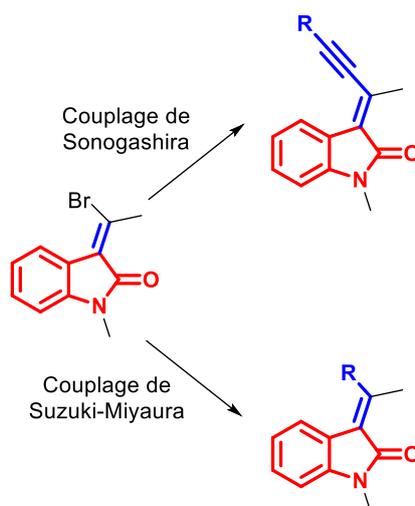


Figure 2 - Dernier axe développé

« Mais, vous savez, moi je ne crois pas qu'il y ait de bonne ou de mauvaise situation. Moi, si je devais résumer ma vie aujourd'hui avec vous, je dirais que c'est d'abord des rencontres, des gens qui m'ont tendu la main, peut-être à un moment où je ne pouvais pas, où j'étais seul chez moi. Et c'est assez curieux de se dire que les hasards, les rencontres forment une destinée... Parce que quand on a le goût de la chose, quand on a le goût de la chose bien faite, le beau geste, parfois on ne trouve pas l'interlocuteur en face, je dirais, le miroir qui vous aide à avancer. Alors ce n'est pas mon cas, comme je le disais là, puisque moi au contraire, j'ai pu ; et je dis merci à la vie, je lui dis merci, je chante la vie, je danse la vie... Je ne suis qu'amour ! Et finalement, quand beaucoup de gens aujourd'hui me disent "Mais comment fais-tu pour avoir cette humanité ?", eh ben je leur réponds très simplement, je leur dis que c'est ce goût de l'amour, ce goût donc qui m'a poussé aujourd'hui à entreprendre une construction mécanique, mais demain, qui sait, peut-être seulement à me mettre au service de la communauté, à faire le don, le don de soi... »

Edouard Baer (Otis)

Partie A : Synthèse de dérivés d'isoquinoléines par photocatalyse visible

I. La photocatalyse visible

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons tout particulièrement à l'utilisation de la lumière visible comme source d'énergie.^a L'énergie apportée par la lumière visible (de 380 nm à 780 nm) est bien moins importante que celle apportée par les rayons ultraviolets. Ainsi, la majorité des molécules organiques ne peuvent pas être électriquement excitées par la lumière visible. En effet, la plupart des transitions électroniques qui ont lieu sous lumière visible sont les transitions d-d dans les complexes organométalliques. (Figure 3). Ainsi, l'utilisation de la lumière visible plutôt qu'ultraviolette permet donc une plus grande compatibilité fonctionnelle avec les réactifs organiques.

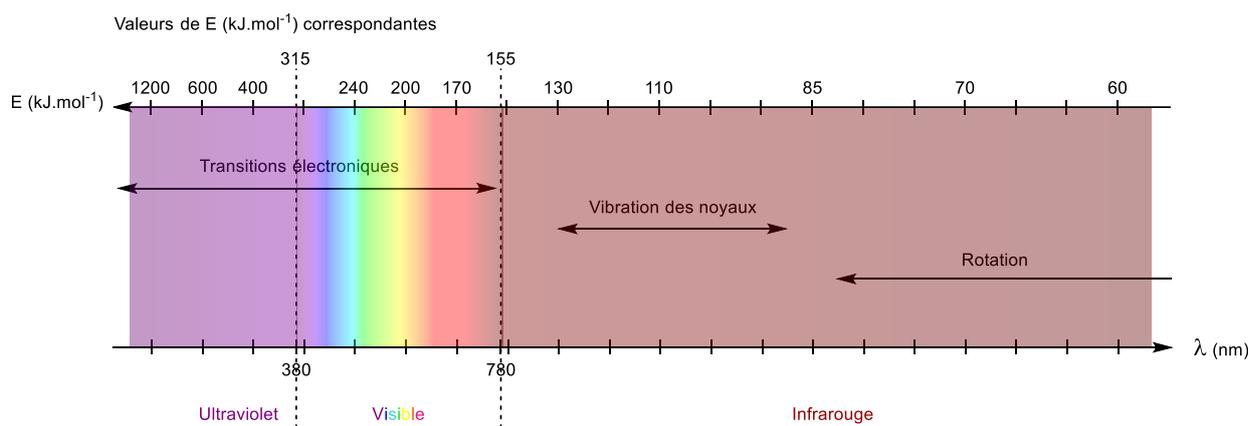


Figure 3 - Correspondance des longueurs d'onde λ et des énergies E

Il convient alors d'utiliser une molécule intermédiaire, que l'on nommera par la suite **PhotoCatalyseur** et que l'on notera **PC**, capable d'absorber l'énergie provenant de la source lumineuse émettant dans le visible pour ensuite induire une réaction dans le milieu réactionnel. L'utilisation de la lumière visible permet la mise en place d'une réaction très localisée au sein du milieu réactionnel car celle-ci se fait dans un volume proche du **PC**. Il a ainsi été possible pour l'équipe de Hawker de réaliser le greffage photochimique d'une surface aux seules positions où le **PC** était introduit, et ce avec une précision de l'ordre du micromètre.⁸ Cette résolution spatiale permet d'éviter autant que faire se peut la formation de sous-produits dus à des recombinaisons de radicaux. Ces sous-produits sont en effet fréquents dans les réactions réalisées sous rayonnement ultraviolet.⁹

L'état excité d'une molécule peut avoir des caractéristiques physico-chimiques différentes de l'état fondamental.¹⁰ Parmi celles-ci, les propriétés oxydo-réductrices sont particulièrement intéressantes pour la réactivité. Une molécule à l'état excité est généralement plus oxydante et plus réductrice qu'à l'état fondamental. Ainsi, le **PC** à l'état excité peut facilement donner ou accepter un électron d'un partenaire de réaction présent dans le milieu. Ce partenaire de réaction sera ensuite engagé dans une réaction chimique ultérieure. Afin de pouvoir introduire le photocatalyseur en quantité catalytique, celui-ci doit être régénéré à son degré d'oxydation initial. Il est donc nécessaire d'introduire un oxydant

^a Quelques rappels sur la photophysique et la photochimie sont donnés en annexe

ou un réducteur sacrificiel dans le milieu (respectivement **A** et **D** dans la **Figure 4**). Le photocatalyseur peut ensuite recommencer le cycle. ¹¹

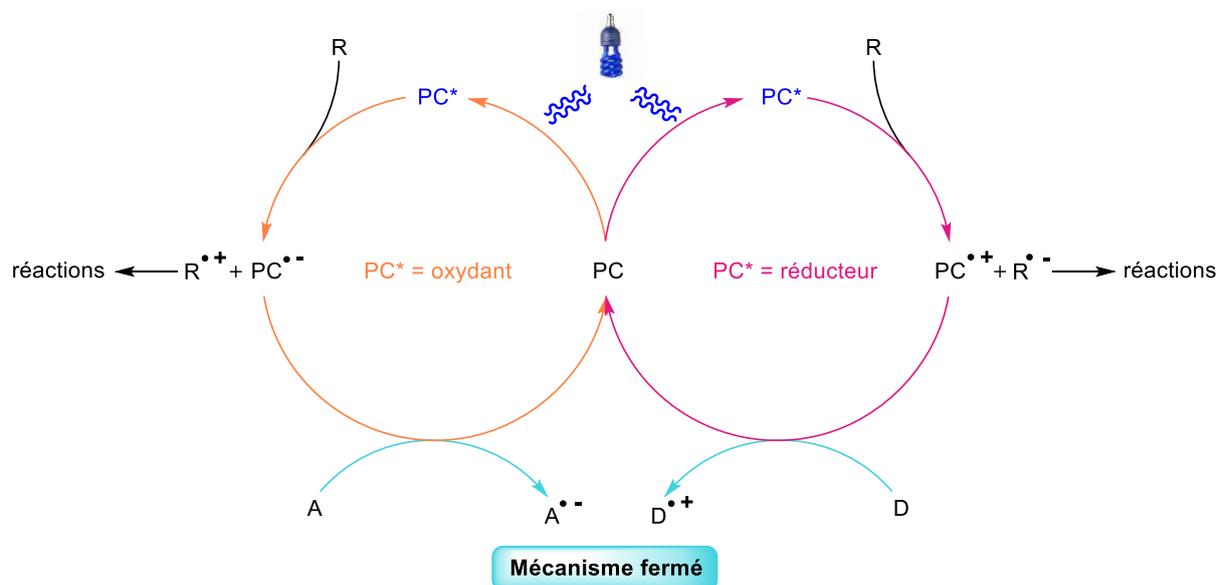


Figure 4 - Cycles catalytiques modèle d'oxydation de R (à gauche) ou de réduction (à droite)

Néanmoins, un autre mécanisme de clôture peut rendre compte de la formation du produit désiré, à savoir une réaction de propagation de chaîne radicalaire. Le **PC** est consommé pour lancer le cycle. Si l'on considère la réaction modèle pour laquelle le **PC*** est un réducteur (**Figure 4**, droite), le produit désiré est obtenu par oxydation de l'intermédiaire **P^{•-}** par le réactif **R** en présence. (**Figure 5**).^{b,12}

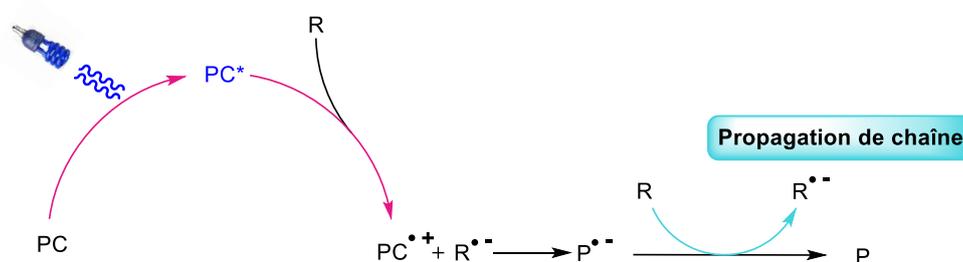


Figure 5 - Clôture du mécanisme par propagation en chaîne du radical

Pour une réaction photochimique, le rendement quantique, noté ϕ , représente la probabilité qu'une molécule se transforme en produit **P** lorsqu'un photon est absorbé : ¹²

$$\phi(P) = \frac{\text{nombre de molécules } P \text{ formées}}{\text{nombre de photons absorbés}} \quad (1)$$

^b Dans ce cas, on garde le plus souvent le terme de photocatalyseur, bien que rigoureusement incorrect puisqu'il disparaît dans le bilan de la réaction globale.

Des expériences « light/dark » ont longtemps été conduites dans le but de déterminer si le cycle réactionnel était clôturé par la régénération du **PC** ou par une propagation de chaîne. La source lumineuse était arrêtée par intermittence afin d'observer si la réaction se poursuivait dans le noir. L'absence de réaction lorsque la lumière était éteinte a longtemps été considérée comme une preuve que le **PC** était nécessaire pour permettre au cycle de continuer à tourner, et donc que le mécanisme était clôturé en chaîne fermée. Néanmoins, Yoon et son équipe ont montré en 2015 que ces expériences ne permettaient pas de conclure de manière aussi affirmée.¹² En effet, les processus radicalaires en chaîne peuvent être trop rapides pour être détectés sur les temps de mesures considérés. Il semble alors que la conversion ait cessé avec la coupure de la lumière, alors qu'il n'en est rien. Yoon a démontré que l'utilisation du rendement quantique était plus appropriée pour déterminer le mécanisme de clôturation. En effet, d'après la formule (1), si ϕ est supérieur à 1, le nombre de molécules de produit formées est supérieur au nombre de photons absorbés, le cycle est donc clôturé par une propagation de chaîne. Au contraire, si ϕ est inférieur à 1, on peut conclure que le cycle est clôturé par un mécanisme fermé.¹²

Les gammes de potentiels redox à atteindre pour les principales fonctions pouvant se révéler intéressantes en synthèse sont données dans la Figure 6.¹⁴ Il est nécessaire d'avoir de grandes différences de potentiels pour s'assurer une réaction thermodynamiquement favorisée.

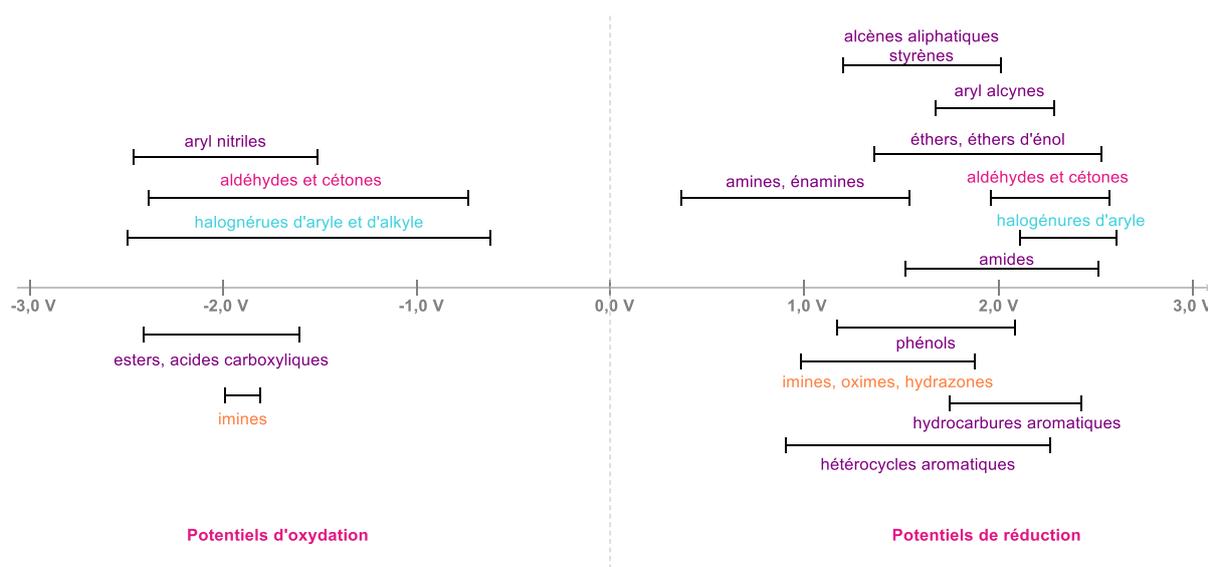


Figure 6 - Potentiels d'oxydoréduction des fonctions usuelles

La photocatalyse visible a quelques temps été réservée aux photocatalyseurs organométalliques, le plus souvent de ruthénium et d'iridium.^{15(a)} En effet, ces espèces absorbent souvent dans le visible et la présence de ligands facilite la modification des propriétés rédox. De plus, ils nécessitent le plus souvent une faible charge catalytique. Dernièrement, les catalyseurs organiques ont peu à peu fait leur apparition dans le milieu de la photocatalyse visible.¹⁴ Ces colorants sont souvent connus depuis longtemps et ont trouvé leur application dans d'autres domaines de la chimie. Leurs propriétés physico-chimiques sont donc bien connues. Pourtant, leur utilisation en photochimie est relativement récente et en plein essor. Ces catalyseurs organiques présentent le grand avantage d'être moins coûteux (Tableau 1), de proposer une voie de synthèse sans aucun métal de transition, et d'être disponibles en plus grandes quantités.^{13,14,15}

| | Photocatalyseur | Temps de vie de l'état excité (ns) | λ_{\max} (nm) | Longueur d'onde d'excitation expérimentale (nm) | Prix moyen pour 1 mmol |
|------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Complexes organométalliques | <i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ | 1900 | 375 | 450 (LED bleue) | 1218 € |
| | Ru(bpy) ₃ ²⁺ Cl ₂ | 1100 | 452 | 450 (LED bleue) | 84,5 € |
| Molécules organiques | Eosine Y | 240 | 539 | 530 (LED verte) | 1,94 € |
| | Rhodamine 6G | 4 | 530 | 530 (LED verte) | 0,54 € |
| | Mes-Acr ⁺ -Me.ClO ₄ ⁻ | 6 | 425 | 450 (LED bleue) | 32,7 € |

Tableau 1 - Caractéristiques de quelques photocatalyseurs

Les réactions photochimiques sont dépendantes du temps de vie de l'état excité. Ce temps de vie dépend des temps caractéristiques des processus physiques de désexcitation radiatifs et non radiatifs. Si le temps de vie est trop court, la molécule à l'état excité n'aura pas le temps d'entrer en collision avec son partenaire de réaction. Les gammes de potentiels rédox accessibles par les **PC** ne sont donc pas le seul facteur à prendre en compte. Après excitation dans l'état singulet, certains catalyseurs, tels que *fac*-Ir(ppy)₃, Ru(bpy)₃²⁺Cl₂ ou l'éosine Y ont un bon rendement quantique de conversion intersystème et passent facilement à l'état triplet correspondant.^c Cet état triplet a une durée de vie relativement longue (par rapport à l'état singulet) car la désexcitation par phosphorescence est lente. Pour qu'un **PC** puisse être actif en synthèse, il est nécessaire que le temps de vie de l'état excité interagissant soit supérieur au temps de diffusion des espèces dans le milieu, afin de permettre la rencontre des partenaires de réaction. En règle générale, le temps de vie de l'état excité doit être supérieur à 1ns pour être satisfaisant. Un **PC** ayant un état triplet facilement accessible après absorption du rayon incident peut donc s'avérer très attractif. On observe un grand déplacement des potentiels rédox entre l'état fondamental et l'état excité pour les **PC** retenus. Il est ainsi possible de créer des super-oxydants ou -réducteurs *in situ* (Figure 7). Les photocatalyseurs organométalliques sont donc particulièrement intéressants car ils ont un temps de vie à l'état excité très important. Néanmoins, leur coût peut constituer un véritable frein à la recherche scientifique car l'élaboration de conditions de synthèse passe par l'utilisation de nombreux photocatalyseurs. L'éosine Y est l'un des catalyseurs organiques ayant un temps de vie à l'état excité le plus long, et présente l'avantage principal des photocatalyseurs organiques, à savoir d'être peu onéreux.

^c Un rappel théorique concernant les processus de désexcitation photophysique et photochimique est fourni en Annexe 1.

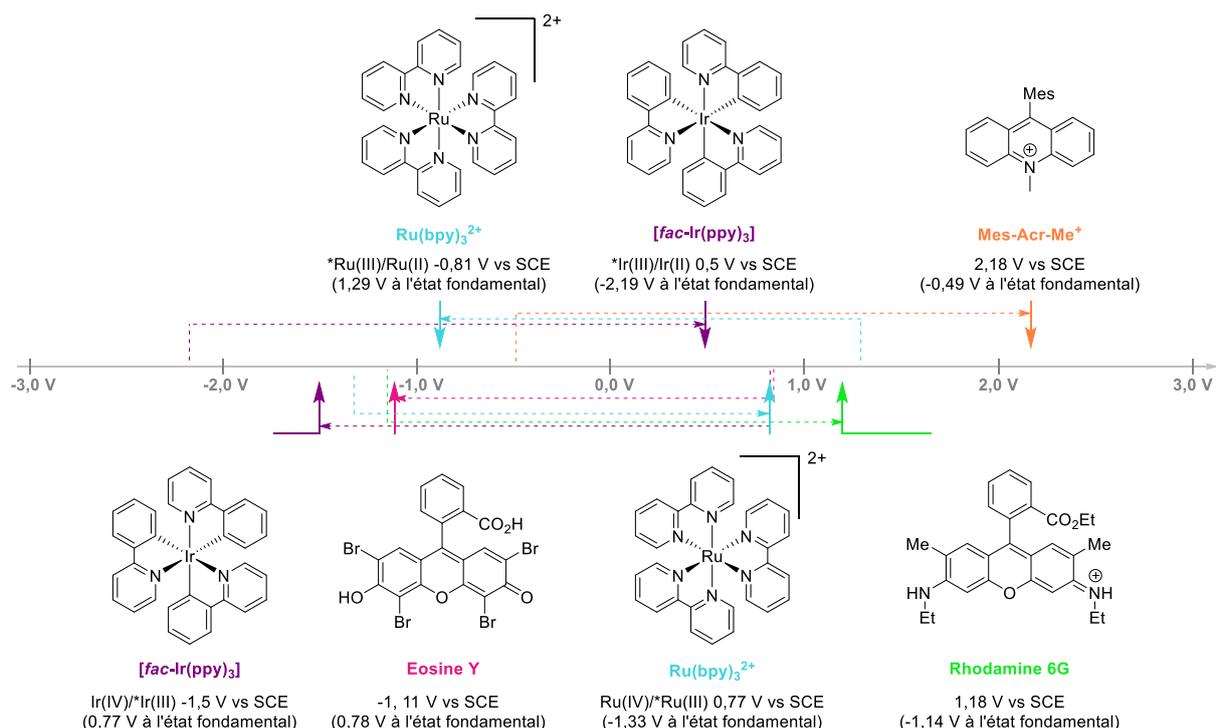


Figure 7 - Potentiels d'oxydoréduction de quelques photocatalyseurs

L'utilisation de ce domaine de la catalyse en plein essor permet d'accéder à des structures d'intérêt majeur par des voies de synthèse douces. Les structures aldéhyde-yne étudiées au laboratoire peuvent se révéler des substrats de départ particulièrement intéressants dans le cadre de la catalyse photorédox. En effet, la présence d'une fonction carbonée insaturée à proximité d'une fonction aldéhyde nous a permis d'envisager une réaction de cyclisation radicalaire. Nous avons ainsi pour projet la formation d'un hétérocycle d'intérêt, l'isoquinoléine.

II. Les isoquinoléines

1) Intérêt thérapeutique

Les hétérocycles aromatiques sont très largement représentés parmi les molécules naturelles, mais aussi parmi les molécules d'intérêt biologique.¹⁶ Parmi les hétérocycles fréquemment rencontrés, les dérivés azotés présentent des propriétés particulièrement avantageuses.¹⁷ La présence de l'hétéroatome permet une bonne solubilisation ainsi que l'introduction de nouvelles liaisons hydrogène avec la cible biologique.¹⁸

Les isoquinoléines forment une classe des hétérocycles aromatiques azotés. (Figure 8)

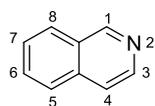


Figure 8 - Numérotation des positions fonctionnalisables sur l'isoquinoléine

Cette famille de composés est particulièrement intéressante car beaucoup d'entre eux présentent des activités particulières, telles que vasodilatatrices¹⁹, antifongiques²⁰, anesthésiques²¹, ainsi que des propriétés prometteuses en tant qu'agent antitumoral^{22, 23} (Figure 9).

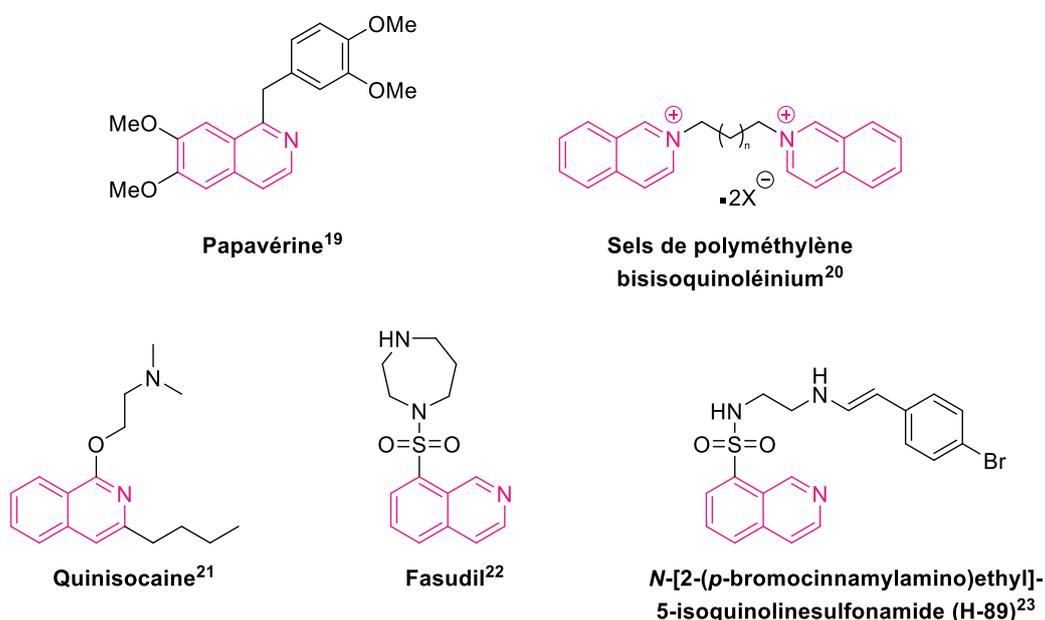


Figure 9 – Quelques isoquinoléines d'intérêt décrites dans la littérature

Il est assez intéressant de remarquer qu'une fonctionnalisation assez peu élaborée du motif isoquinoléine suffit à obtenir des molécules aux propriétés intéressantes.

2) Voies de synthèse usuelles des isoquinoléines

La synthèse d'isoquinoléines a commencé il y a plus d'un siècle, avec deux voies développées la même année.

D'une part, la synthèse de Bischler-Napieralski^{24, 25} qui implique l'utilisation d'un dérivé de phényléthylamide en présence de PCl_5 ou $POCl_3$, à reflux. Deux mécanismes ont été proposés pour cette réaction. L'un implique le passage par un intermédiaire imine-ester, l'autre un intermédiaire nitrilium. S'ensuit dans chaque cas une substitution électrophile aromatique pour obtenir finalement un dérivé réduit de l'isoquinoléine. Une déshydrogénation au palladium est ensuite possible pour obtenir l'isoquinoléine correspondante. (Figure 10).²⁶

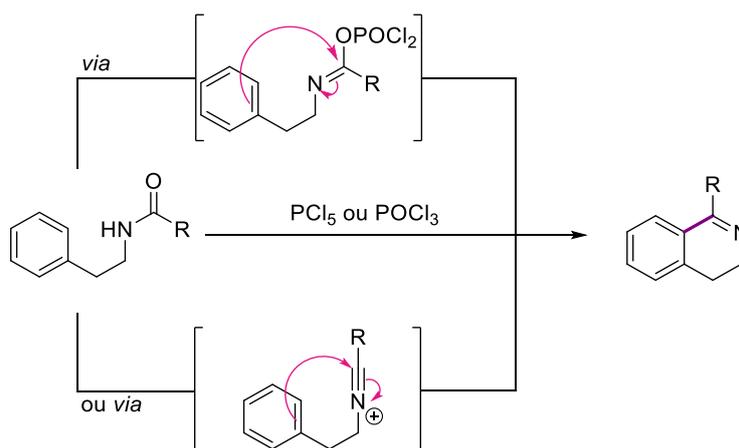


Figure 10 - Réaction de Bischler-Napieralski

Une variation de la synthèse de Bischler-Napieralski, la synthèse de Pictet-Gams,²⁷ fut développée quelques années plus tard. En remplaçant le réactif par son dérivé β -hydroxylé, on obtient ainsi en une étape le dérivé isoquinoléine.

D'autre part, la synthèse de Pomeranz-Fritsch²⁸ met en jeu un dérivé du benzaldéhyde et de 2,2-alkoxyéthanolamine. En présence d'acide sulfurique et à une température élevée, la réaction permet d'obtenir l'isoquinoléine désirée, *via* le passage par un intermédiaire imine, avec relargage de deux molécules d'alcool (Figure 11).

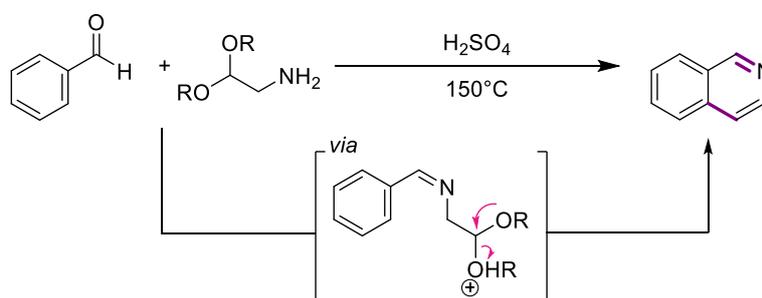
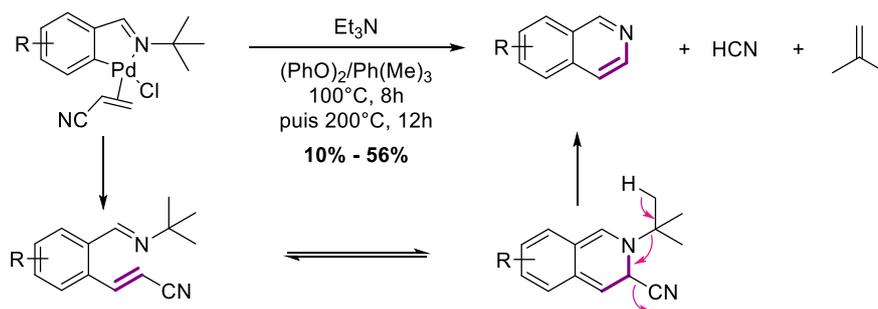


Figure 11 - Réaction de Pomeranz-Fritsch

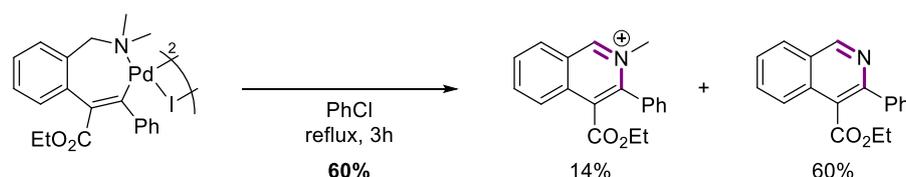
Les voies de synthèse des isoquinoléines ont été largement développées depuis lors et ce manuscrit n'a pas pour vocation d'en faire la liste exhaustive. Il est néanmoins intéressant de remarquer que de nouvelles méthodes sont encore élaborées de nos jours, comme nous allons le voir ici.

L'essor de la chimie organométallique a profité à la synthèse des isoquinoléines. Des voies de synthèse utilisant du palladium en quantités stœchiométriques ont ainsi été développées, entre autres par Widdowson²⁹, Pfeffer³⁰, et Heck³¹ (Figure 12).

Widdowson



Pfeffer



Heck

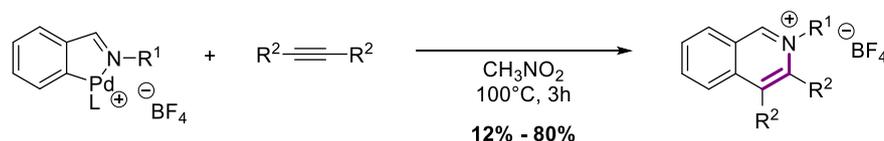


Figure 12 - De haut en bas : Réaction décrite par Widdowson, par Pfeffer, par Heck

Ces trois méthodologies mettent en jeu des structures cyclopalladiées contenant une liaison palladium-azote. Widdowson et son équipe ont notamment synthétisé des isoquinoléines en faisant réagir ces substrats avec des alcènes soigneusement choisis. En effet, afin d'observer l'insertion de l'alcène sur le cycle aromatique, il est nécessaire que l'alcène soit substitué par un groupement électroattracteur, servant par la suite de groupe partant.

L'équipe de Widdowson a ainsi rapporté la synthèse d'isoquinoléines substituées sur le cycle benzénique en deux étapes, avec des rendements entre 10 et 56%.

Pfeffer et son groupe ont montré que des complexes de *N,N*-diméthylbenzylamine cyclopalladiée pouvaient réagir en présence d'alcynes pour former l'isoquinoléine correspondante de manière régiosélective avec un rendement de 60%. Ils observent également la formation de l'isoquinoléinium méthylé.

Le groupe de Heck a ensuite développé une stratégie pour la synthèse de sels d'isoquinoléinium, en mettant en présence ces complexes cyclopalladiés avec différents alcynes. Cette méthodologie n'est décrite qu'avec des alcynes symétriques. De plus, lorsque le groupement R^1 porté par l'atome d'azote est un groupement *tert*-butyle, le groupe rapporte la formation de l'isoquinoléine correspondante, avec dégagement d'isobutène.

Outre les quantités stœchiométriques de palladium utilisées dans chacun de ces cas, d'autres désavantages sont à reconnaître. La méthode de Widdowson implique de chauffer le milieu entre 180 et 200°C , et celles de Pfeffer et Heck requièrent un chauffage respectivement de 130°C et 100°C .

L'équipe de Larock³² a par la suite permis de grandes avancées en diminuant la charge en palladium à des quantités catalytiques (Figure 13). La synthèse d'isoquinoléine décrite par le groupe a été réalisée en versions intra- et intermoléculaires. Ainsi, à partir de la *tert*-butylimine et d'un *o*-halogénobenzaldéhyde, l'équipe a développé l'annélation intermoléculaire en présence d'alcynes. Ces méthodologies présentent une régiosélectivité bonne à excellente.

D'autres équipes ont également élargi le champ d'investigation de ces méthodologies au palladium. Neuville, Zhu et leur groupe ont par exemple effectué une annélation intermoléculaire en engageant un alcyne avec des acyloximes³³(Figure 13). Yang et son équipe ont dérivé cette stratégie en utilisant des esters méthyloximes comme partenaire de réaction nucléophile³⁴(Figure 13). Des isoquinoléines variées ont été synthétisées avec des rendements corrects à très bons. En 2016, Jiang, Deng et leurs collègues ont développé une synthèse engageant des aryloximes et des azotures³⁵(Figure 14).

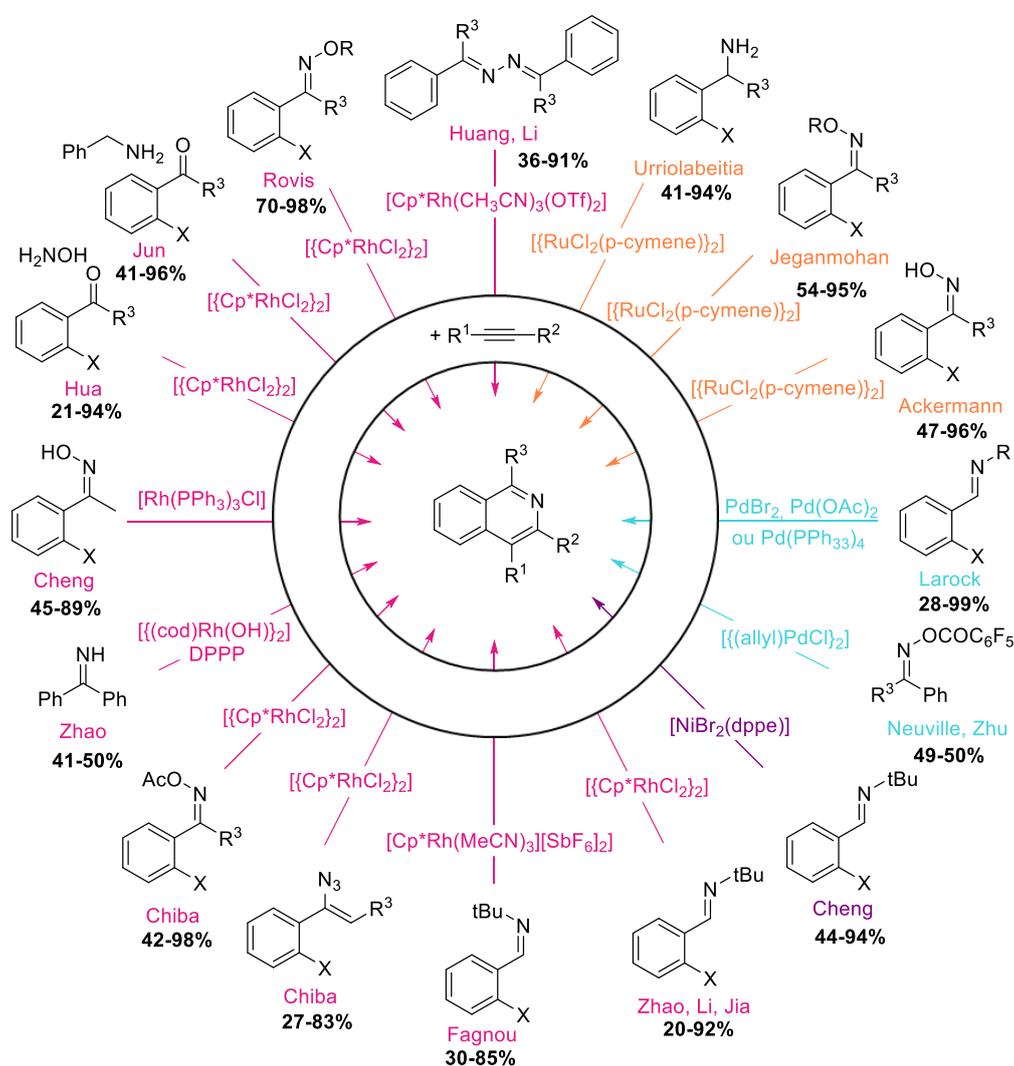


Figure 13 - Synthèse d'isoquinoléines faisant intervenir un alcyne

En partant des mêmes réactifs que ceux utilisés par Larock, à savoir des systèmes imine-alcyne, l'utilisation d'autres métaux a également été développée (Figure 13). Ainsi, Cheng et son équipe ont développé une synthèse catalysée par le nickel³⁶. Différentes voies de synthèse d'isoquinoléines catalysées au rhodium ont été développées, faisant interagir un alcyne avec des azines³⁷, des arylvinyl

azotures³⁸, des aryl aldimines³⁹, des oximes⁴⁰, des cétimines aromatiques⁴¹, des arylcétone O-acétyl oximes⁴². L'équipe d'Hua a également développé une méthodologie en cascade qui permet d'éviter la formation d'une imine, ou autre fonction azotée⁴³. Glorius et son groupe ont quant à eux engagé des oximes avec des dérivés diazo comme partenaire, conduisant isoquinoléines *N*-oxydés⁴⁴ (Figure 14). Le groupe a ensuite réalisé l'annélation régiosélective d'esters d'oxime aromatiques en présence de 1,3-diènes, et obtenu ainsi de nombreuses isoquinoléines diversement substituées⁴⁵.

Des voies de synthèse requérant une étape de catalyse au ruthénium ont également été développées (Figure 13). Ainsi, divers réactifs ont été engagés en réaction avec des alcynes, tels que des benzylamines⁴⁶, mais également des cétooximes aromatiques⁴⁷. Il est intéressant de remarquer que dans le cas de la catalyse au ruthénium, il n'est pas nécessaire d'introduire un substituant halogéné en position *ortho* par rapport à la fonction azotée pour orienter la réaction.

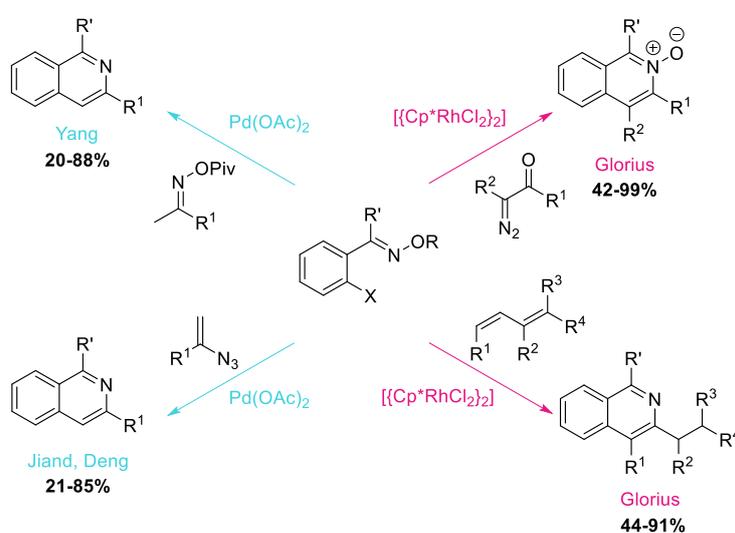


Figure 14 - Synthèse d'isoquinoléines faisant intervenir une oxime

Des cyclisations intramoléculaires ont également été développées. Ainsi, le groupe de Chen a développé une synthèse catalysée à l'or, permettant, à partir de 2-alcynylbenzylamides et d'ammoniac généré *in situ*, d'obtenir des dérivés de 1-aminoisoquinoléine⁴⁸ (Figure 15). Le groupe de Wu a également utilisé des nitriles couplés au 2-alcynylbenzylamide en présence de sels d'argent⁴⁹.

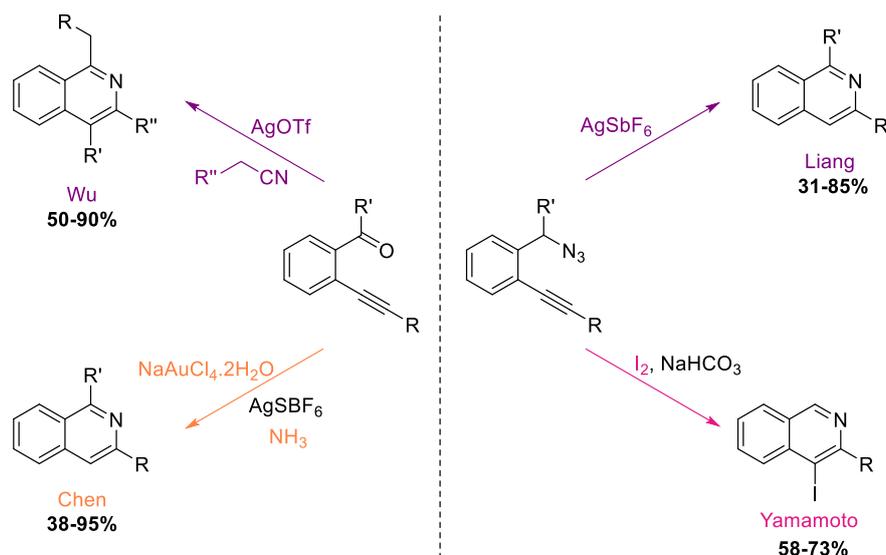


Figure 15 - Synthèse d'isoquinolines faisant interagir une cétone (à gauche) ou un azoture (à droite)

La catalyse aux sels d'argent avait déjà fait ses preuves pour le groupe de Liang (Figure 15), qui avait réalisé la cyclisation intramoléculaire de l'azoture de 2-alcynylbenzène⁵⁰. Il faut noter que toutes ces réactions organométalliques nécessitent des températures supérieures à 70°C, et pouvant atteindre 170°C.

Une voie de synthèse employant l'iode comme médiateur de cette même cyclisation avait été développée par Yamamoto et son équipe⁵¹.

Des méthodes photochimiques ont également été développées. Ainsi, la cyclisation intramoléculaire d'acyloximes a été réalisée sous UV par le groupe de Rodriguez⁵² (Figure 16). Il convient de noter que peu de fonctionnalisations ont été réalisées par cette méthode. Une variante en photocatalyse visible a été développée récemment par l'équipe de Yu, en partant des aldéhydes et en formant *in situ* l'acyloxime correspondante⁵³ (Figure 16).

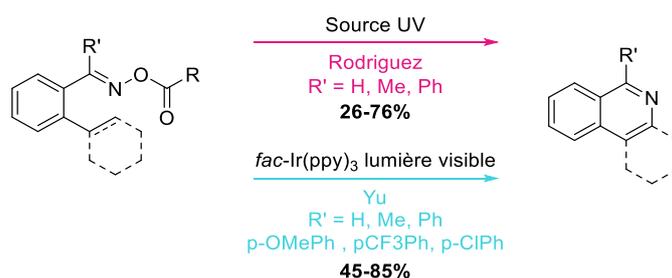


Figure 16 - Synthèse d'isoquinolines par photochimie

Ces méthodes photochimiques passent toutes deux par un intermédiaire radicalaire centré sur l'atome d'azote, couramment noté NCR (*N*-centered radical). La formation de ce type de radicaux en photocatalyse visible a connu un essor au cours des cinq dernières années⁵⁴. Afin de réaliser la synthèse d'isoquinolines, nous nous sommes concentrés sur la formation de la liaison C-N, et donc l'utilisation d'un NCR.

3) Les radicaux centrés sur l'azote

Les NCRs sont utilisés en photocatalyse visible depuis 2013. Ils peuvent être générés depuis différents réactifs, préfonctionnalisés, préactivés ou non. L'addition de ces NCRs sur des hydrocarbures insaturés a été décrite en photocatalyse dans quelques exemples, dont certains sont rapportés ici.

a) Substrats préfonctionnalisés

Parmi les substrats pré-fonctionnalisés pour obtenir des NCRs, on compte entre autres les *N*-acyloxyphthalimides⁵⁵, les *N*-halogénophthalimides,⁵⁶ les azotures d'acyle⁵⁷, les benzoylhydroxylamines,⁵⁸ et les sels de *N*-aminopyridinium⁵⁹.

Leonori et son équipe ont ainsi développé l'hydroamidation et l'hydroimination intramoléculaires, utilisant des arylhydroxylamines dinitro-substituées comme précurseurs de radicaux⁶⁰ (Figure 17).

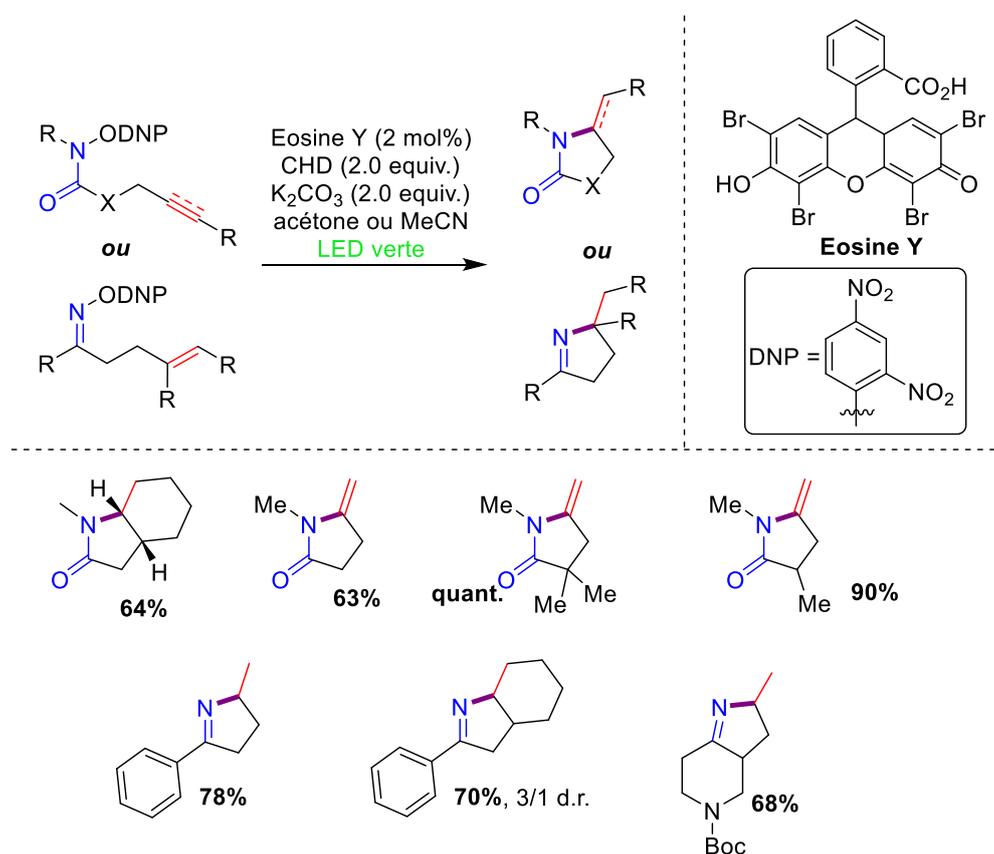


Figure 17 – Hydroamidation et -imination décrite par Leonori

La méthodologie met en jeu un photocatalyseur organique, l'Eosine Y, notée EY. En effet, à l'état excité, l'éosine Y, notée EY*, possède un potentiel rédox compatible avec la rupture homolytique de la liaison N-O du réactif par transfert d'un seul électron (Single Electron Transfert, SET) ($E_{EY^+/EY^*} = -1,11$ V vs. SCE ; $E_{N-O/N^{\cdot-}} = -0,55$ V vs. SCE).

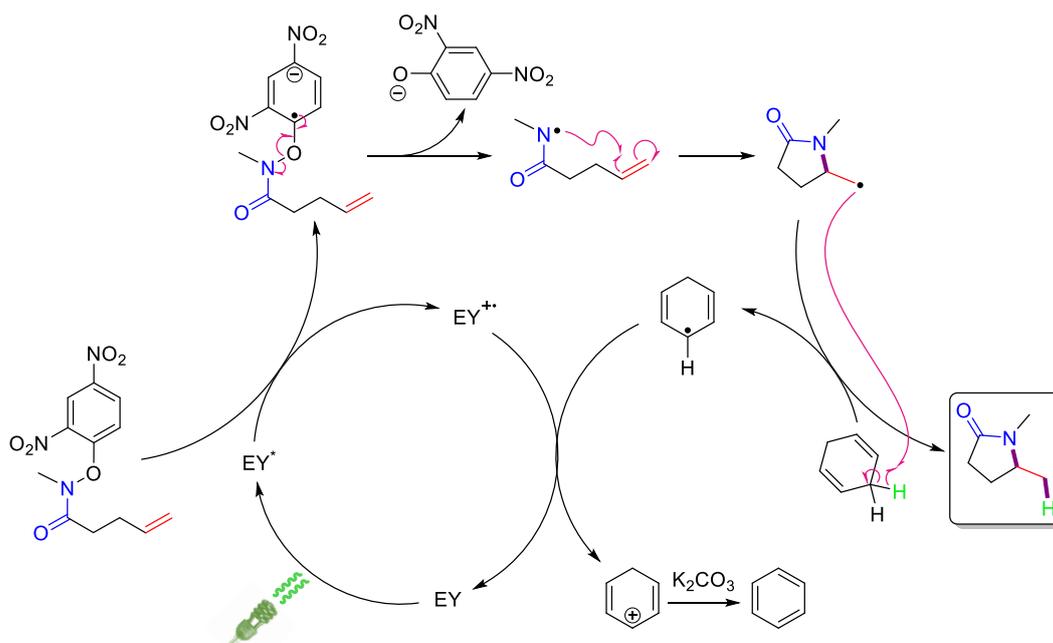


Figure 18 - Mécanisme proposé par Leonori et ses collègues

Différents hétérocycles à 5 chaînons ont ainsi pu être construits, tels que des pyrrolidinones, dihydropyrroles, oxazolinones ou oxathiazolinones, avec des rendements allant jusqu'à 90% (Figure 17). Le groupe de Leonori a proposé un mécanisme (Figure 18) dans lequel le radical ainsi généré est ensuite engagé dans une cyclisation 5-exo-trig. Il est à noter que l'utilisation de cyclohexadiène (**CHD**) en tant que donneur d'atome d'hydrogène (Hydrogen Atom Donor, **HAD**) est nécessaire à l'accomplissement de cette réaction. En effet, le cyclohexadiène peut transférer un atome d'hydrogène au radical cyclisé, désormais centré sur le carbone de l'alcène, ce qui permet d'obtenir le produit désiré. Le radical **CHD** réduit ensuite le photocatalyseur oxydé, ce qui permet de clore le cycle catalytique. Enfin, la base déprotonne le cation cyclohexadiényle. La production de benzène comme sous-produit est la force motrice de cette réaction.

Par la suite, le groupe de Leonori a développé une méthodologie similaire permettant la carboimination. L'intermédiaire radicalaire formé n'est plus piégé par un atome d'hydrogène mais par un atome de carbone, en présence d'accepteur de Michael par exemple, ou de dérivés d'acide 2-iodoxybenzoïque⁶¹.

Studer et son équipe ont parallèlement développé la décarboxylation photorédox pour générer des radicaux iminyls.⁶² (Figure 19) :

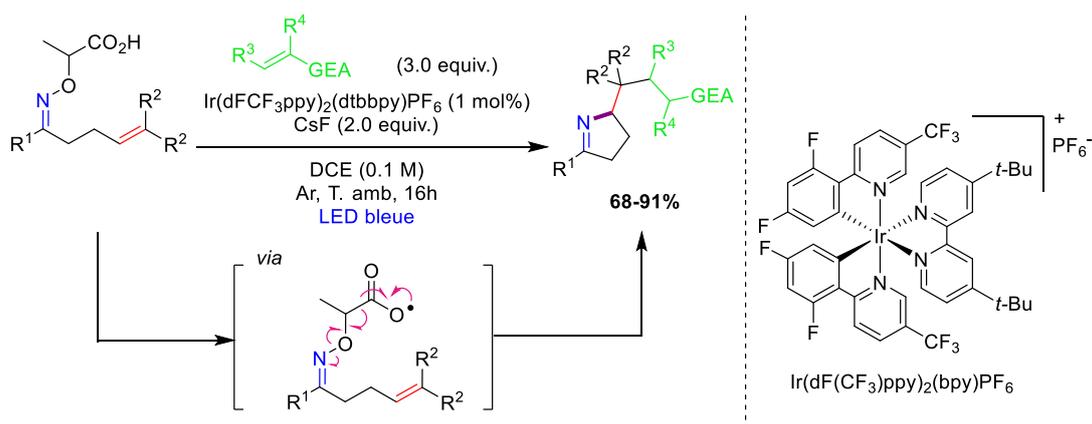


Figure 19 - Carboimination décrite par Studer et ses collègues, en parallèle du groupe de Leonori

Différents groupements électroattracteurs (**GEA**) ont pu être introduits sur le partenaire de réaction, tels que des cétones, des amides, des phosphonates et des sulfones, et ce avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que l'oxime a pu être substituée non seulement par des groupements aromatiques, mais également par des alkyles, tout en gardant de bons, voire d'excellents rendements.

b) Substrats préactivés

La pré-fonctionnalisation n'est pas la seule option possible pour obtenir des NCRs. On différenciera ici la pré-fonctionnalisation de la pré-activation. La pré-fonctionnalisation consiste à substituer la fonction azotée sur laquelle sera créé le NCR, par un groupement qui sera par la suite perdu lors de la réaction. La pré-activation consiste à activer cette fonction azotée, via la substitution par un groupement adapté. Ce groupement permet de régler finement le potentiel d'oxydoréduction de l'atome d'azote en vue de générer le NCR. Cette voie permet d'obtenir des fonctions plus stables et donc plus simples à mettre en œuvre dans une synthèse, comme nous allons le voir dans quelques exemples ici.

Dans cette optique, Chen, Xiao et leurs collègues ont développé l'hydroamination intramoléculaire de dérivés sulfonohydrazone sur des alcènes⁶³ (Figure 20).

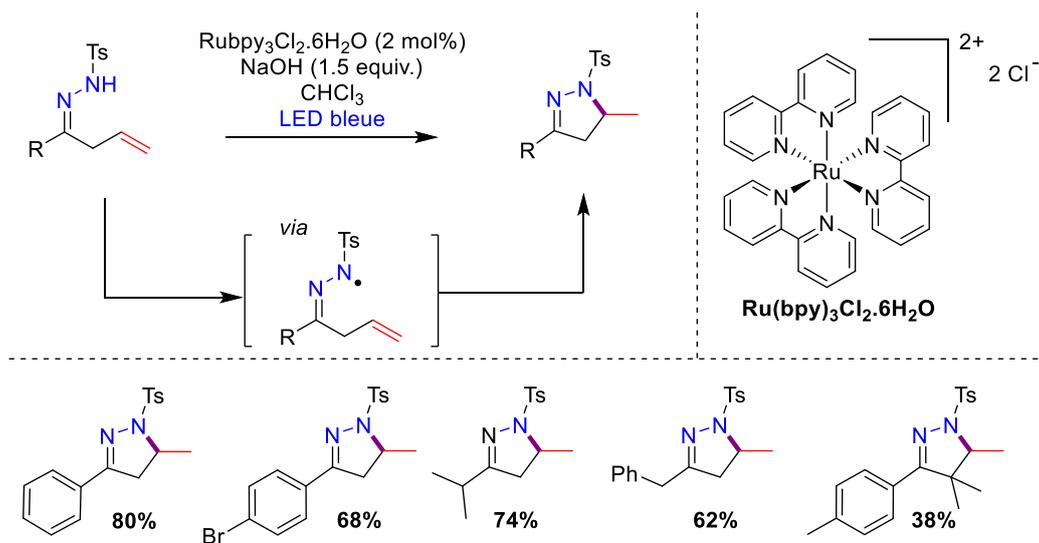


Figure 20 - Hydroamination de dérivés sulfonohydrazone décrite par Chen et Xiao

Différents réactifs ont pu être engagés, tels que des *N*-tosylhydrazones, des alkyltosylhydrazones, des benzyltosylhydrazones ainsi que phenyltosylhydrazones substituées, conduisant aux dihydropyrazoles avec un rendement pouvant aller jusqu'à 80%. L'hydroxyde de sodium permet de déprotoner la sulfonohydrazone, grâce à sa relative acidité. L'utilisation de Ru(bpy)_3^{2+} (bpy = 2,2'-bipyridine) permet ensuite la conversion de l'amidure de la sulfonohydrazone en *N*-radical. Le NCR s'additionne ensuite sur l'alcène en version intramoléculaire, *via* une cyclisation 5-*exo*-trig. Enfin, la protonation est assurée par le chloroforme, qui est également le solvant.

Le groupe a ensuite découvert qu'en modifiant finement les additifs, il était possible d'obtenir un produit différent en partant des mêmes réactifs⁶⁴. (Figure 21)

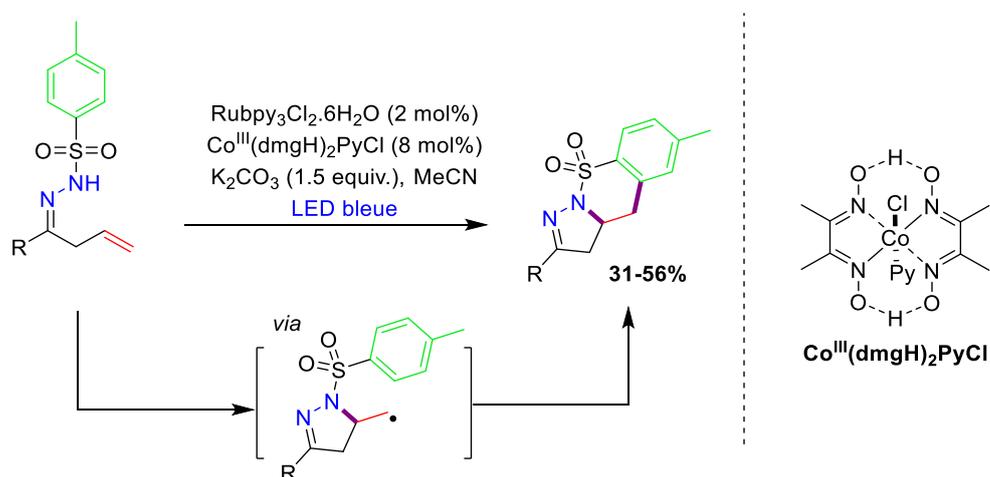


Figure 21 - Carboamination de dérivés sulfonohydrazone décrite par Chen et Xiao

Ici, ce radical est capté par le groupement phényle porté par la sulfonohydrazone. Cette méthode a permis de synthétiser des structures dihydropyrazole-benzosultames avec des rendements allant jusqu'à 77%. Le catalyseur au cobalt est nécessaire pour permettre l'aromatization finale du cycle

phénylsulfonyle. Il s'agit ainsi d'un exemple de photocatalyse visible couplée à la catalyse organométallique, domaine en plein essor.⁶⁵

Plus récemment, Chen et son équipe ont développé l'hydroamination intramoléculaire sur des alcènes dans un mécanisme similaire à leur travail initial, engageant des réactifs de types *N*-méthoxybenzamide (Figure 22).⁶⁶

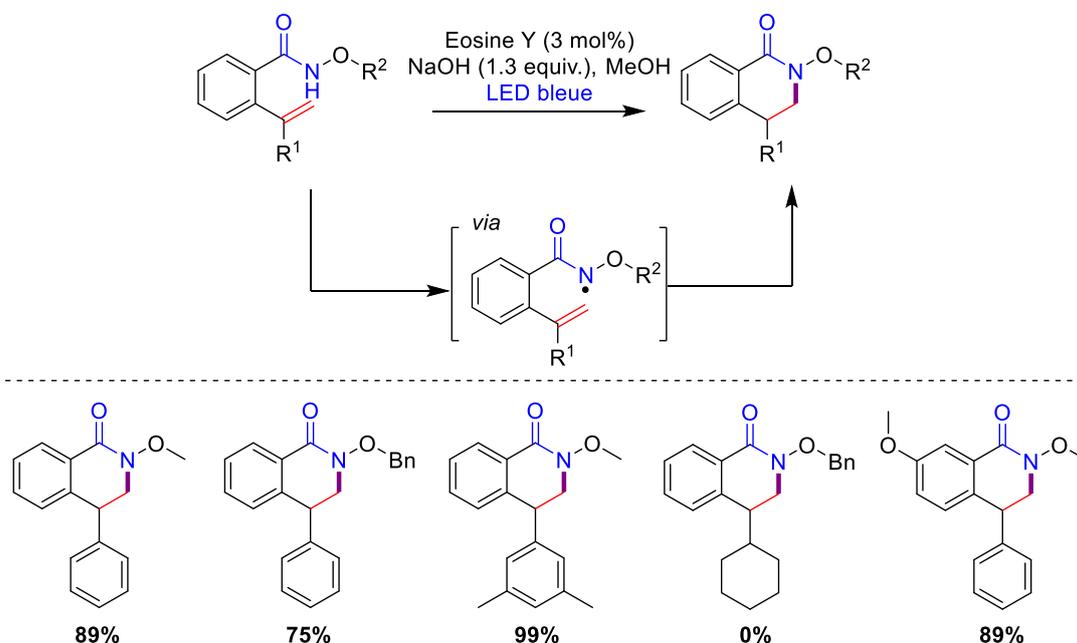


Figure 22 - Hydroamidation de dérivés benzamide décrite par Chen

La déprotonation de la fonction azotée est toujours possible grâce à l'hydroxyde de sodium. L'anion correspondant formé peut ensuite être oxydé par l'éosine Y sous sa forme excitée. Cette méthodologie permet d'accéder à des dérivés 3,4-dihydroisoquinolone avec des rendements jusqu'à 99%. Il est intéressant de noter que la réaction ne fonctionne qu'en présence d'alcènes aromatiques, qui stabilisent fortement l'intermédiaire radicalaire.

Jusqu'à présent, les réactions d'hydro- et carbo-aminations photocatalysées ont été étudiées en grande majorité sur des alcènes, en version intramoléculaire, et ne mènent qu'à des hétérocycles à 5 chaînons. Ainsi, jusqu'à récemment, aucune hydro- ou carbo-amination intramoléculaire n'avait été décrite sur des alcynes. Brachet, Belmont et leurs collègues ont été les premiers à développer une cyclisation 6-*exo*-dig menant à une carboamination formelle (Figure 23).⁴ Il s'agit en réalité d'une réaction en cascade constituée d'une hydroamination suivie d'un réarrangement de Smiles.

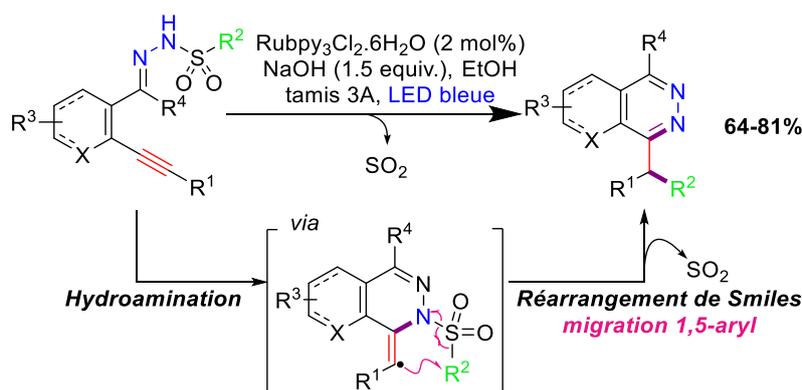


Figure 23 - Carboamination en cascade décrite par Brachet et Belmont

Cette méthodologie permet d'accéder à des benzhydrylphthalazines substituées. La fonction alcyne a pu être substituée par des groupements aryles, alkyles et des alcènes. Le groupe aromatique migrant a également pu être diversement substitué. L'équipe a proposé un mécanisme représenté sur la Figure 24.

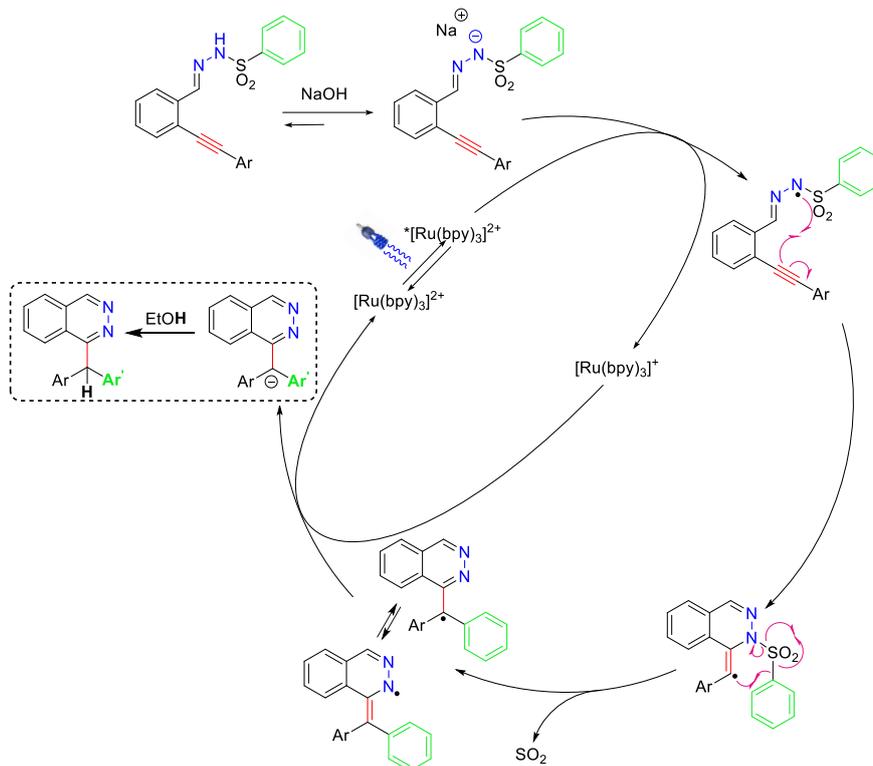


Figure 24 - Mécanisme proposé par Brachet et Belmont

Des études de voltamétrie cyclique ont montré que le photocatalyseur au ruthénium ne peut oxyder que l'anion porté par l'azote (amidure). La première étape serait donc une déprotonation de la sulfonohydrazone. Le radical issu de la photooxydation est ensuite additionné sur l'alcyne. S'ensuit le réarrangement de Smiles radicalaire, qui consiste en une migration 1,5 de l'aromatique avec une cyclisation 5-*ipso*. En parallèle, du dioxyde de soufre est libéré pour donner un radical centré sur l'atome de carbone. Cet intermédiaire est ensuite réduit en anion par le catalyseur. Cette étape de clôture du cycle catalytique a été confirmée par calculs de rendement quantique ($\Phi = 0.33$).

Finalement, des expériences de deutériation du solvant ont montré que la dernière étape de protonation est assurée par celui-ci. Cette méthode a ainsi permis d'obtenir des phthalazines, des pyridazines et des pyridopyridazines.

Le groupe de Xiao a par la suite développé une méthodologie faisant réagir des sulfonohydrzones sur des alcènes (Figure 25).⁶⁷

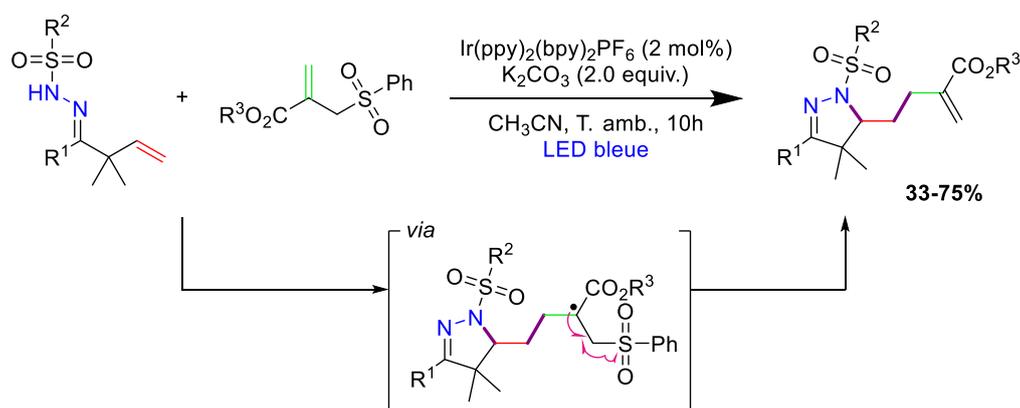


Figure 25 – Carboamination décrite par Xiao

Il est intéressant de noter que l'hydrazone peut aussi bien être substituée par des groupements aromatiques, mais également aliphatiques (en R¹). D'autre part, la formation d'un produit par cyclisation 6-*endo*-trig est observée lorsque l'alcène est substitué par un groupement phényle. En effet, l'introduction du groupement aromatique permet la stabilisation du radical intermédiaire correspondant.

c) Substrats non activés

Les travaux qui ont été abordés jusqu'ici présentent cependant certaines limitations majeures. Notamment, chaque exemple montre la nécessité d'un intermédiaire hautement réactif, à savoir un substrat préfonctionnalisé ou la formation d'un amidure. Ainsi, la compatibilité fonctionnelle des substrats engageables dans ces réactions peut être grandement impactée. En outre d'être des espèces potentiellement complexes à former, leur forte réactivité peut conduire à de nombreuses réactions parasites.

Ces limites ont récemment été dépassées par Knowles et son équipe.⁶⁸ Sachant que les ammoniums peuvent être activés sous lumière visible,⁶⁹ le groupe a supposé que des anilines secondaires pouvaient être oxydées en des radicaux cations ammoniums par un photocatalyseur finement choisi (Figure 26). Des études de voltamétrie cyclique ont permis de déterminer le potentiel d'oxydoréduction des anilines, à savoir environ 0,4 V vs ferrocène (Fc) dans l'acétonitrile. Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (ppy = 2-phénylpyridine, dtbbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine) est le meilleur catalyseur pour réaliser cette réaction. Le radical cation ammonium créé réagit ensuite avec l'alcène en cyclisation intramoléculaire

5 ou 6-*exo-trig*, en fonction de la longueur de la chaîne alkyle. Diverses pyrrolidines ont été obtenues, ainsi que des morpholines, avec des rendements entre 44 et 91%. (Figure 26)

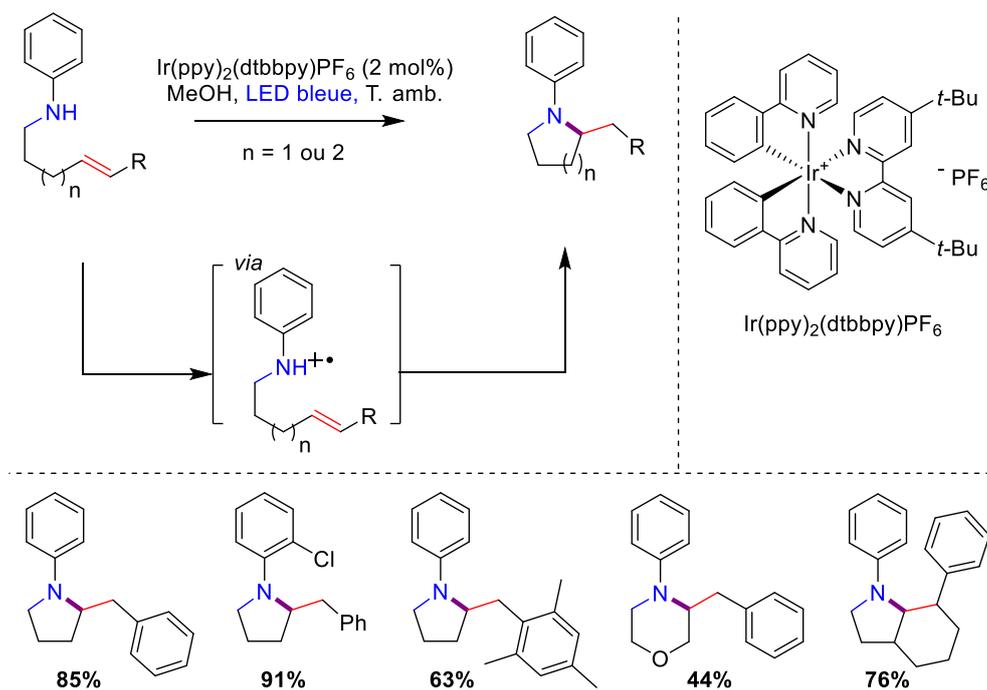


Figure 26 - Hydroamination mettant en jeu un radical cation ammonium rapportée par Knowles

Cette voie de synthèse est particulièrement intéressante car les anilines sont facilement accessibles et présentent un potentiel d'oxydoréduction compatible pour les photocatalyseurs développés à l'heure actuelle. Néanmoins, cette méthode n'est pas applicable à toutes les fonctions contenant un atome d'azote. Les amides, entre autres, ont un potentiel d'oxydation inaccessible pour les photocatalyseurs couramment employés. Knowles et son équipe ont donc développé une stratégie permettant l'hydroamidation d'une oléfine⁷⁰ (Figure 27).

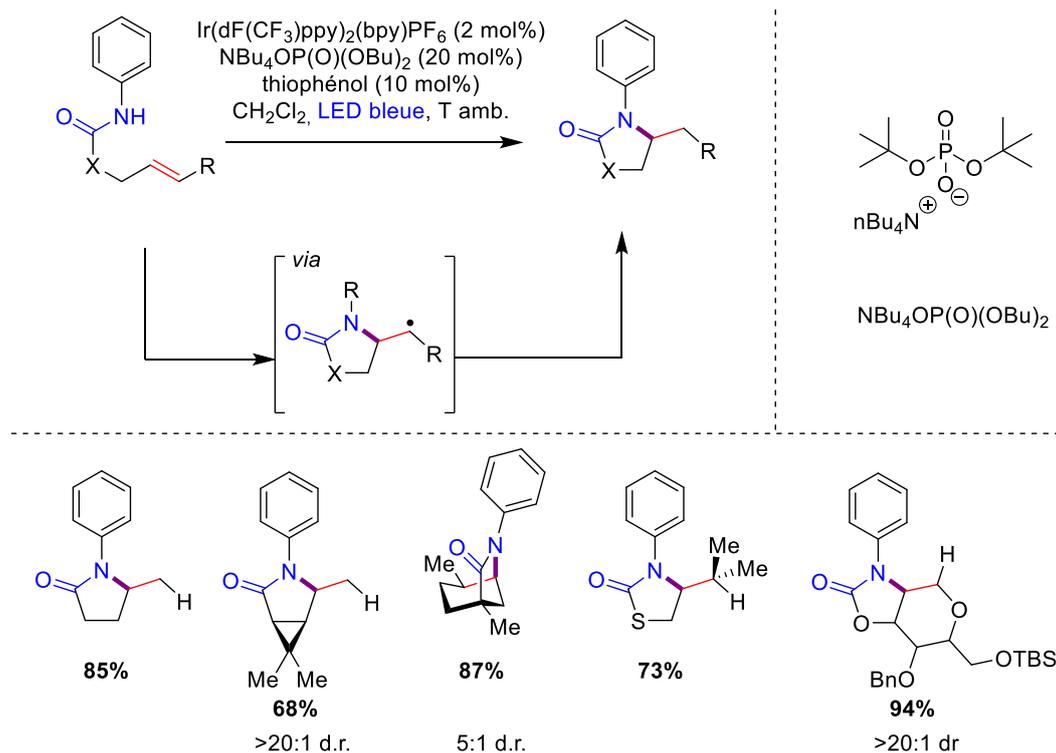


Figure 27 - Application du principe du PCET à l'hydroamidation décrite par Knowles

Pour cela, ils ont adapté le principe connu de transfert couplé de proton et d'électron⁷¹ (**Proton-Coupled Electron Transfer, PCET**) à la photocatalyse visible. Il s'agit d'affaiblir la liaison X-H ciblée via une première étape de complexation avec une base phosphorée ($\text{NBu}_4\text{OP(O)(OBu)}_2$). Dans le cas étudié, ainsi que nous l'avons discuté précédemment, la liaison N-H de l'amide est trop forte pour être clivée par un photocatalyseur ($E_{\text{ox}} = 1,5$ à $2,6$ V vs SCE). Le groupe de Knowles a toutefois pu montrer que la complexation de cette liaison par une base phosphorée permet d'abaisser le potentiel d'oxydation. Il est ensuite possible d'oxyder ce complexe grâce à un catalyseur à l'iridium à l'état excité. Ainsi, le NCR est formé sans passer par un amidure, ni utilisation de pré-fonctionnalisation ou activation. Différentes pyrrolidinones ainsi que des thiazolidinones et oxazolidinones ont pu être synthétisées.

Il est également possible de piéger le radical C-centré par un accepteur de Michael plutôt que par un proton (Figure 28). Knowles et son équipe ont ainsi étendu leur stratégie à la carboamination⁷².

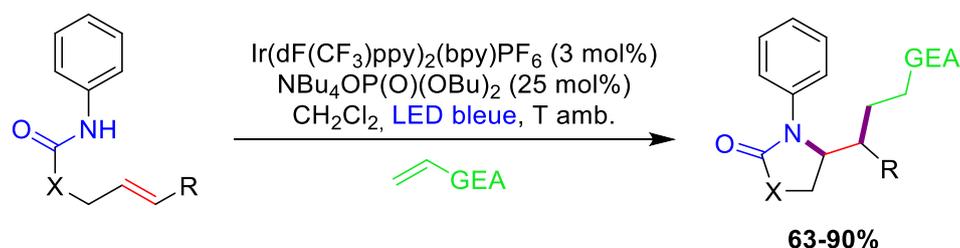


Figure 28 - Application du principe du PCET à la carboamidation décrite par Knowles

Cette nouvelle méthodologie a permis d'accéder à diverses pyrrolidinones, oxazolidinone et imidazolidinones, avec des rendements pouvant aller jusqu'à 94%.

Ces méthodologies ne sont néanmoins pas efficaces en version intermoléculaire, en raison de la nature relativement électrodéficiente du NCR. Pour pallier cela, le groupe de Meggers a développé une méthodologie faisant interagir des carbamates comme source de radical *N*-centré (Figure 29).⁷³

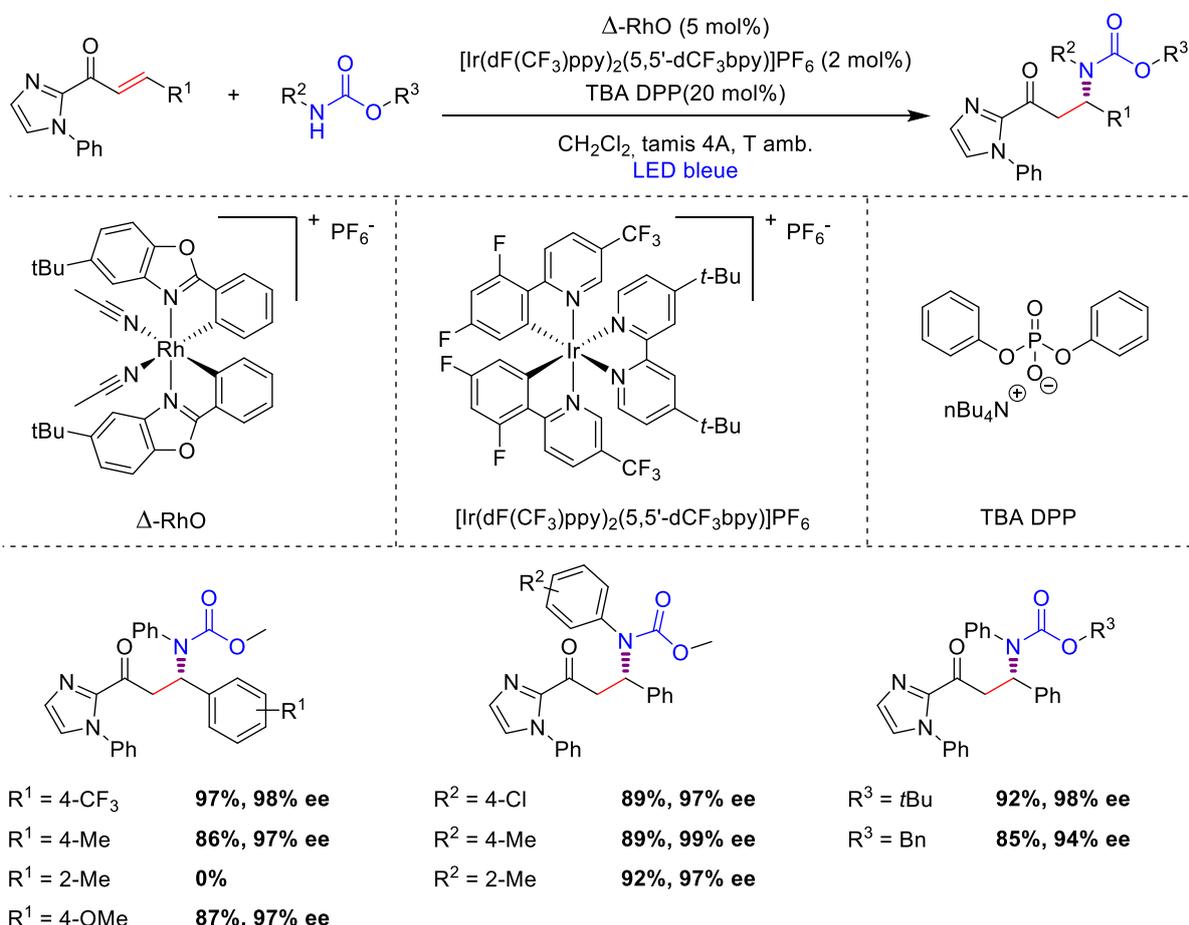


Figure 29 – Hydroamination intermoléculaire développée par le groupe de Meggers

L'utilisation d'un co-catalyseur organométallique chiral permet d'une part de faciliter la réduction de l'énone, mais également un bon contrôle de la stéréochimie. L'équipe obtient en effet d'excellents excès énantiomériques.

Le travail de Brachet, Belmont et leurs collègues est à ce jour l'unique publication concernant l'addition d'un NCR sur un alcyne par photocatalyse visible en *version 6-endo*. En modifiant ce radical, il est possible d'envisager la synthèse, non pas de phtalazines, mais d'isoquinoléines. En s'appuyant sur le travail publié par le groupe Leonori concernant l'addition d'un radical iminyl sur un alcène, nous avons envisagé la voie de synthèse suivante :

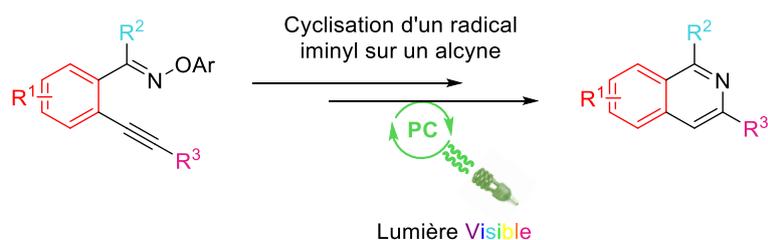


Figure 30 - Voie de synthèse envisagée

III. Résultats et discussion

1) Synthèse des précurseurs

Les composés de type *ortho*-alkynylarylaldehyde ont été largement étudiés dans notre groupe dans le cadre de la catalyse organométallique pour accéder à des pyrano-/furo-hétérocycles par catalyse à l'argent.² Des dérivés de quinoléines ont également été utilisés pour synthétiser des inhibiteurs de kinases, comme nous l'aborderons dans un chapitre ultérieur, et mettant en jeu la réaction de Pauson-Khand comme étape clé de cette synthèse. Enfin, diverses phtalazines ont pu être synthétisées récemment par photocatalyse visible.^{2,3,4}

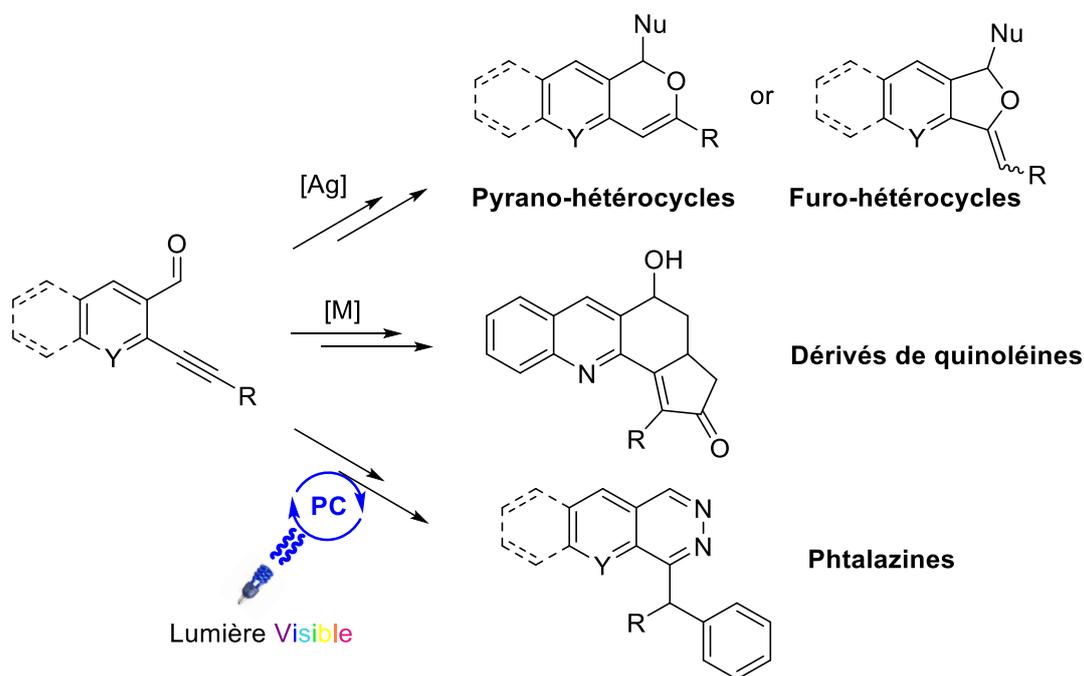


Figure 31 - Différentes voies de synthèse étudiées au laboratoire sur le motif *ortho*-alkynylarylaldehyde

En nous aidant de ce savoir-faire, nous avons envisagé la synthèse des précurseurs désirés comme suit :

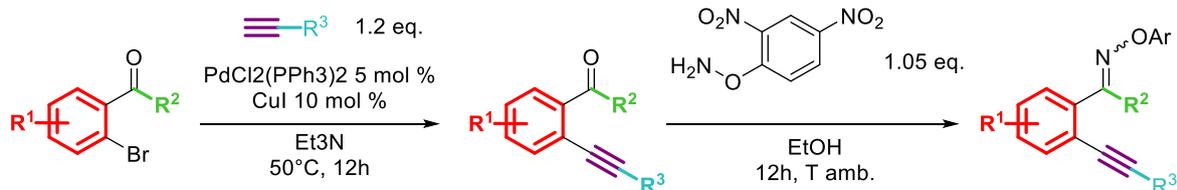


Figure 32 - Voie de synthèse des précurseurs

Le dérivé bromé initial est engagé dans un couplage de Sonogashira afin d'obtenir des composés de types *ortho*-alkynylarylaldéhyde ($R^2 = H$) ou -cétone ($R^2 = Me$ ou Ph) (Figure 32). Ces dérivés carbonylés sont ensuite mis en réaction avec la 2,4-dinitrophénoxyamine afin de former les oximes correspondantes. Dans un souci de simplification, le motif dinitrophényl sera noté « Ar » dans la suite du chapitre.

Les produits obtenus ont été divisés en quatre catégories : en encadré rouge, la partie aromatique a été modifiée ; en encadré bleu, le groupement substituant la fonction alcyne a été modifié ; en encadré vert, la fonction aldéhyde a été remplacée par une cétone ; enfin des composés contenant des alcènes plutôt que des alcynes ont été synthétisés (encadré violet).

La liste des composés obtenus après couplage de Sonogashira, où la partie benzénique a été variée, est détaillée dans la Figure 33.

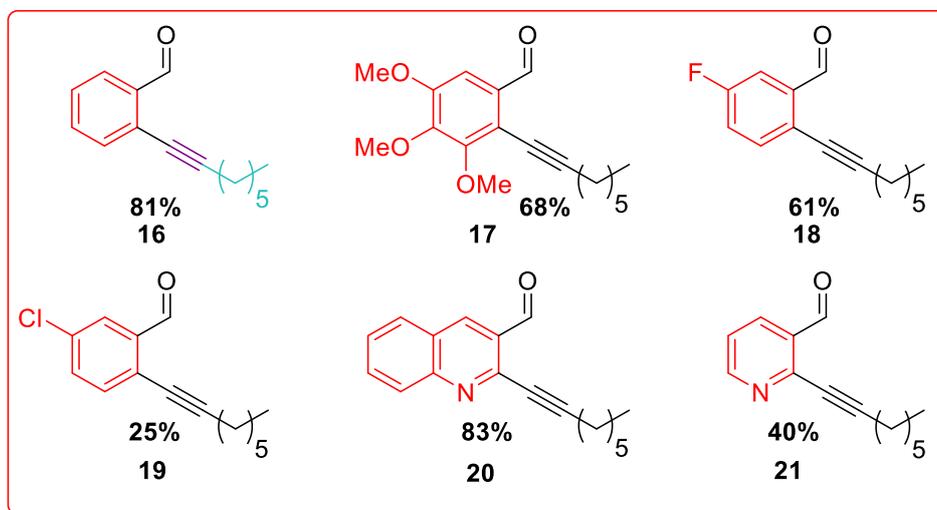


Figure 33 - Produits obtenus via couplage de Sonogashira en variant la partie aromatique

Les réactions engagées sur des phényles non substitués (composé **16**), substitués par des groupements électroattracteurs (composés **18** et **19**) ou électrodonneurs (composé **17**) ou sur des hétérocycles (composés **20** et **21**) ont mené à des rendements corrects à bons. Le rendement du produit **19** a été diminué suite aux difficultés de purification rencontrées lors de la synthèse, dues à la présence de produits secondaires proches en R_f .

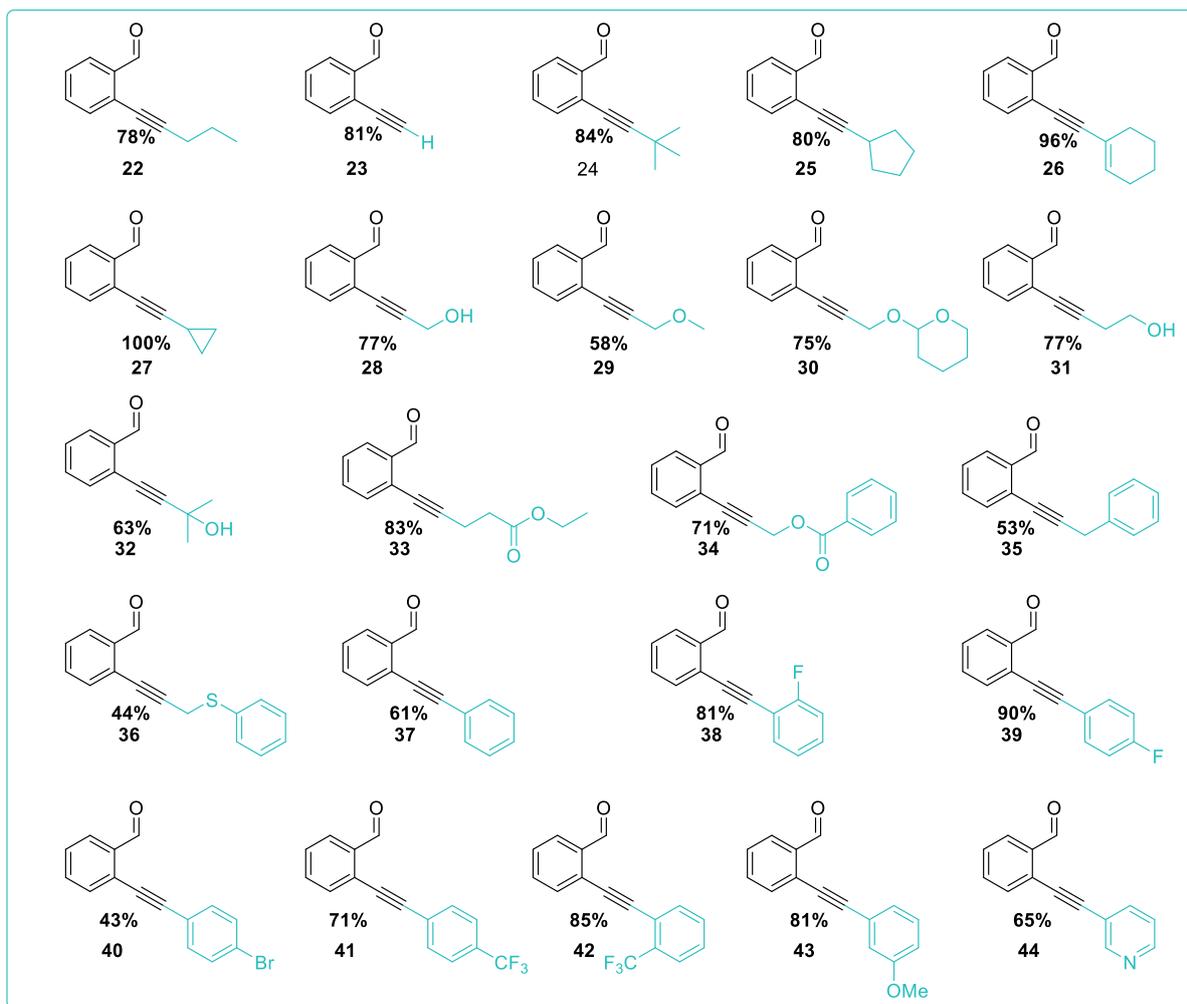


Figure 34 - Produits de Sonogashira obtenus en variant les substituants de la fonction alcyne ^d

Des alcynes diversement substitués ont pu être couplés avec des rendements bons à excellents. Des fonctions alcynes portant des résidus alkyles ont été couplées avec des rendements entre 78 et 100% (composés **22** à **27**). Des fonctions alcynes portant des alcools protégés (composés **29** et **30**) ou non (composés **28**, **31** et **32**) ont également pu être couplées avec des rendements plus modestes, de 58 à 77%. Des fonctions alcynes portant des groupements esters ont également été couplées avec succès (composés **33** et **34**), avec des rendements de 83 et 71%. Des rendements plus faibles ont été obtenus pour les groupements alcynes portant un substituant benzilyque (composé **35** avec 53%) ou un thioéther aromatique (composé **36** avec 44%). De bons rendements ont été obtenus pour le couplage de groupements alcynes comportant un cycle aromatique (composés **37** à **44**, 43 à 90%). Le rendement assez faible obtenu pour le composé **40** (43%) peut être dû à une compétition entre le couplage désiré et celui mettant en jeu deux alcynes, l'un se couplant au niveau de la position bromée du second.

^d Le produit **23** a été obtenu après hydrolyse basique de l'alkyne TMS correspondant (voir partie expérimentale)

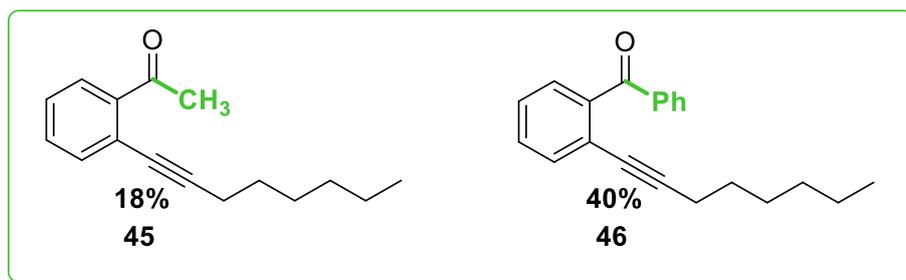


Figure 35 - Produits obtenus sur des dérivés contenant des cétones

Le couplage de Sonogashira effectué sur des groupements aromatiques portant une fonction cétone plutôt qu'une fonction aldéhyde a mené à des rendements plus faibles (composés **49** et **50**). En effet, la fonction aldéhyde active la position halogénée en *ortho* plus efficacement que la fonction cétone.

Enfin, et afin de tester notre méthodologie sur des alcènes plutôt que des alcynes, nous avons également synthétisé les produits **51** et **52** *via* un couplage de Mizoroki-Heck (modification en violet).

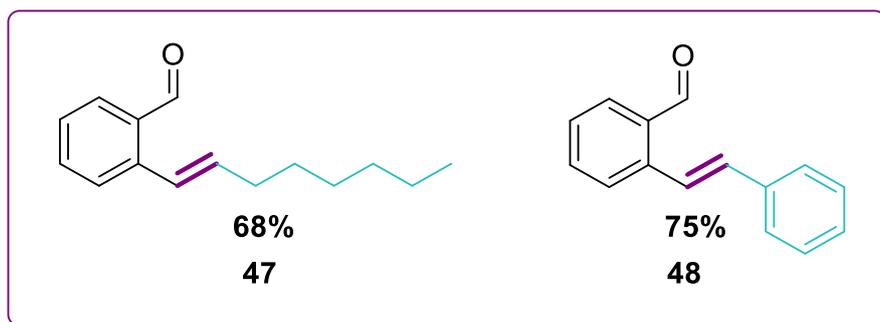


Figure 36 - Produits obtenus contenant une fonction alcène plutôt qu'une fonction alcyne

Ensuite la synthèse des oximes correspondantes est décrite, à partir des composés couplés précédemment obtenus, mis en présence de 2,4-dinitrophénylhydroxylamine ainsi que montré sur la *Figure 37*.

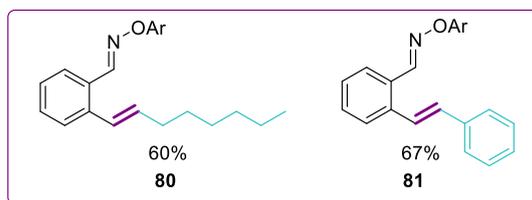
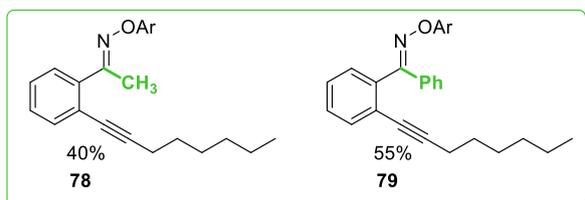
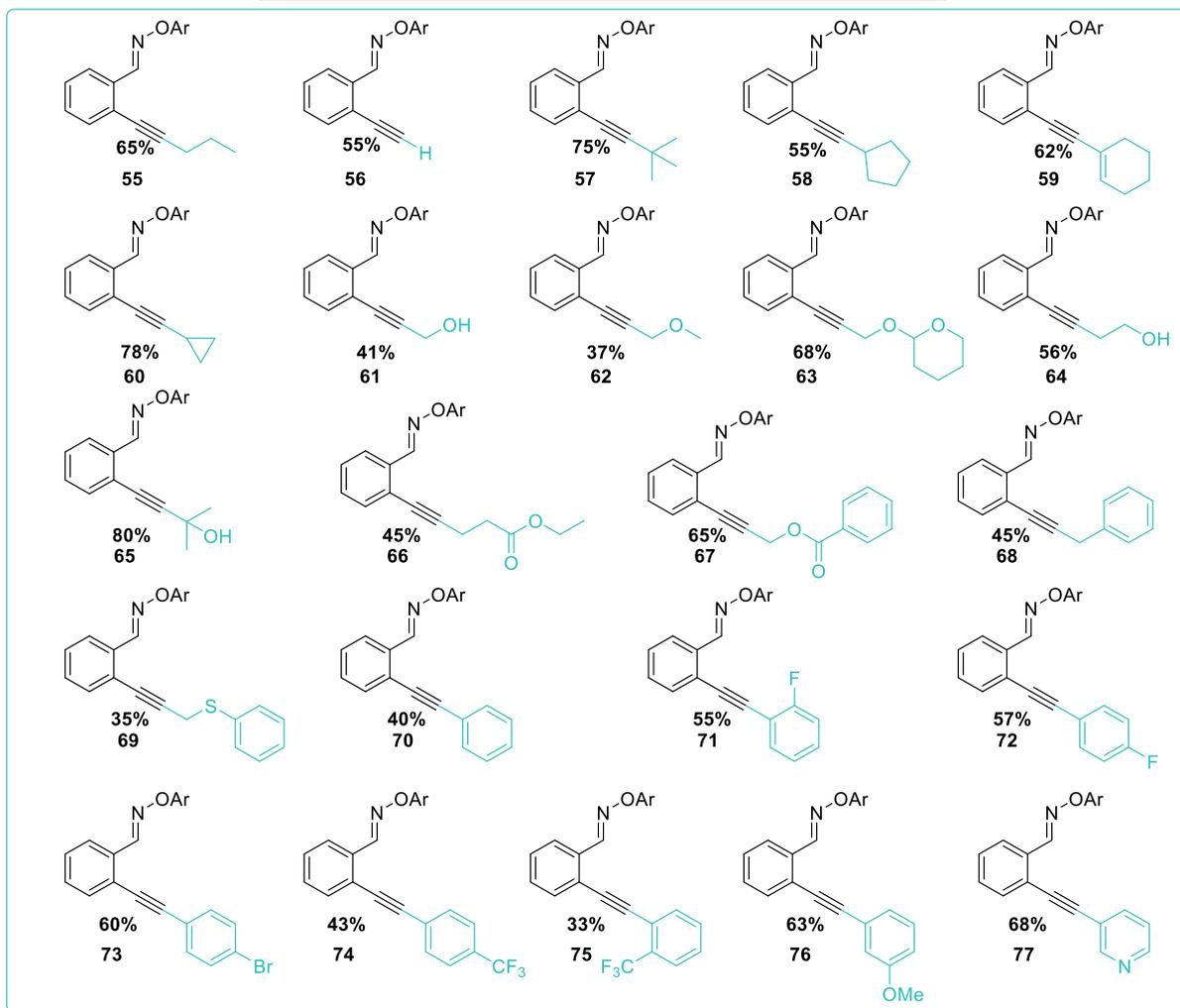
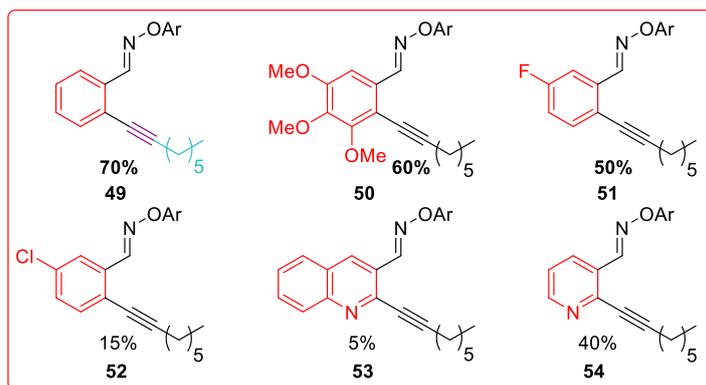


Figure 37 - Oximes obtenues

Des rendements corrects, entre 50 et 80%, ont pu être obtenus pour la majeure partie des oximes synthétisées. Toutefois, certaines oximes ont été obtenues avec des rendements bien plus faibles, entre 5 et 45%, pour les composés **52** à **54**, **61**, **62**, **66**, **68**, **69** et **78**. En effet, la plupart des oximes synthétisées ne sont pas solubles dans l'éthanol, solvant de la réaction. Leur purification est donc

particulièrement aisée car il suffit de filtrer pour isoler le produit solide désiré. Pour les composés avec des rendements plus faibles néanmoins, les oximes sont solubles dans l'éthanol. Le procédé de purification est donc moins aisé et mène souvent à des quantités récupérées moins importantes. Ainsi, le composé **70** a été obtenu avec un rendement assez modeste de 40%, qui peut être dû aussi à la gêne stérique du groupement aromatique lors de l'approche de l'aldéhyde par la 2,4-dinitrophénylhydroxylamine. Si la plupart des substitutions sur le cycle benzénique porté par la fonction alcène donne lieu à des rendements plus importants (entre 55 et 68% pour les composés **71** à **73**, **76** et **77**), on peut toutefois noter que la substitution en position *para* par un groupement CF₃ a un impact très léger (composé **74**). De plus, lorsque ce groupement est en position *ortho*, le rendement chute, probablement à cause de la gêne stérique accrue. On note que cette gêne est beaucoup plus forte pour le composé **75** que **71**, puisque que le substituant est bien plus volumineux. Enfin, les rendements obtenus pour les cétoximes **78** et **79** sont bien inférieurs à celui obtenus pour l'aldoxime correspondante **49** (40 et 55% contre 70%). En effet, la formation de l'oxime est dépendante de l'électrophilie du carbone de la fonction carbonyle, plus grande pour le composé **16** que pour les composés **45** et **46**.

2) Mise au point des conditions de réaction

A partir de ces différentes oximes, et en s'inspirant du travail de l'équipe de Leonori qui avait réalisé l'addition de radicaux centrés sur l'azote sur un groupement alcène,⁶⁰ nous avons décidé de mettre au point les conditions de synthèse afin d'accéder aux dérivés d'isoquinoléines. L'optimisation de ces conditions est décrite dans le [Tableau 2](#).^e

^e L'optimisation des conditions a été conduite par le Dr. E. Brachet (MCU, Université Paris Descartes).

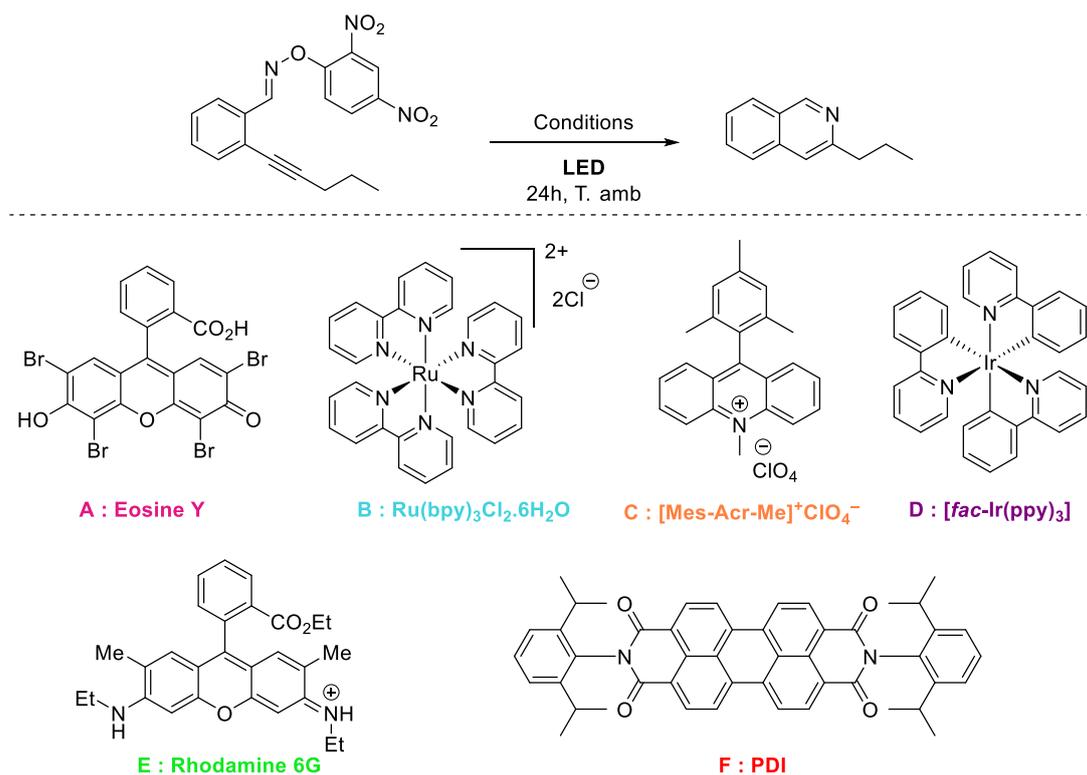


Tableau 2 - Optimisation des conditions de synthèse

| Entrée | Photocatalyseur | Base | Additif | Solvant | Conversion (%) | Rendement (%) |
|--------|-----------------|---------------------------------|-------------------|---------|----------------|---------------|
| 1 | A | K ₂ CO ₃ | CHD | DMA | 90 | 85 |
| 2 | A | K ₂ CO ₃ | CHD | Acétone | 40 | - |
| 3 | A | K ₂ CO ₃ | CHD | MeOH | 0 | - |
| 4 | A | K ₂ CO ₃ | CHD | DMSO | 20 | - |
| 5 | A | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 100 | 100 |
| 6 | B | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |
| 7 | C | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |
| 8 | D | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |
| 9 | E | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |
| 10 | F | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | | |
| 11 | A | Na ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 80 | 65 |
| 12 | A | Cs ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 70 | 40 |
| 13 | A | NaOH | CHD | DMF | 0 | - |
| 14 | A | Et ₃ N | CHD | DMF | 0 | - |
| 15 | A | K ₂ CO ₃ | Ester de Hantzsch | DMF | 0 | - |
| 16 | - | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |
| 17 | A | - | CHD | DMF | 0 | - |
| 18 | A | K ₂ CO ₃ | - | DMF | 0 | - |
| 19 | A ^a | K ₂ CO ₃ | CHD | DMF | 0 | - |

^a Réaction réalisée en l'absence de lumière

Il est intéressant de noter que le seul photocatalyseur efficace dans le cadre de cette réaction s'est avéré être l'Eosine Y (photocatalyseur **A**, entrées **5-10**). Ainsi, des photocatalyseurs dont les potentiels rédox sont compatibles avec la réaction ($E_{\text{oxime}} = -0,55 \text{ V vs SCE}$)⁶⁰ et qui ont un temps de vie d'état excité plus long que pour l'Eosine Y ne sont pas adaptés à cette réaction.^f Cela montre bien à quel point beaucoup reste encore à comprendre sur la réactivité des photocatalyseurs. Il est possible que l'adduit entre l'Eosine Y à l'état excité et le réactif soit plus stable qu'avec d'autres photocatalyseurs, permettant donc une meilleure réactivité. Par ailleurs, l'utilisation de l'Eosine Y comme photocatalyseur est particulièrement intéressante car économique et plus écologique que les autres.

Différentes bases ont été envisagées (entrées **5** et **11-14**) et K_2CO_3 a été la plus efficace. Il s'agit de la base testée la plus faible ($\text{p}K_{\text{A}} = 10,3$) comparée à NaOH (entrée **13**, $\text{p}K_{\text{A}} = 14$) ou Et_3N (entrée **14**, $\text{p}K_{\text{A}} = 11$). Le contre-ion de cette base a une grande importance. En effet, des contre-ions plus dur tel que Na^+ (entrée **11**), ou plus mou tel que Cs^+ (entrée **12**), mènent à des rendements inférieurs.

Différents solvants ont également été testés (entrées **1-5**) et le DMF a permis la meilleure conversion. Bien que le DMSO et le DMA aient des constantes diélectriques plus élevées qui permettraient de solubiliser efficacement les ions et donc de stabiliser les produits de la réaction (Figure 40), il est probable que la plus grande viscosité de ces solvants comparés au DMF ne diminue la probabilité de rencontre d'espèces au temps de vie limité, ce qui empêche la réaction de se produire.^g Le méthanol étant un solvant protique, il est possible qu'il diminue la réactivité des additifs, à savoir la base et le donneur d'atome d'hydrogène.

Deux additifs jouant le rôle de donneur d'atome d'hydrogène ont été utilisés (entrées **5** et **15**). Le cyclohexadiène est le seul permettant la conversion du réactif. Il est probable que la formation de benzène gazeux qui résulte de l'action du cyclohexadiène (Figure 40) soit la force motrice de cette réaction. Enfin, la réaction a été conduite en absence de photocatalyseur (entrée **16**), de base (entrée **17**), d'additif (entrée **18**) et de lumière (entrée **19**), et chacun de ces éléments s'est avéré essentiel pour la réactivité. La réaction est donc bien photocatalysée.

3) Application des conditions de réaction à nos oximes

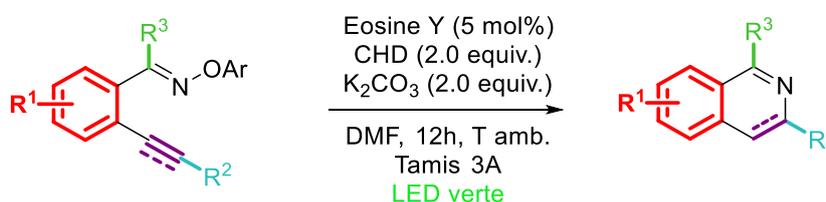


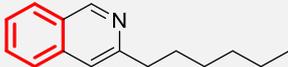
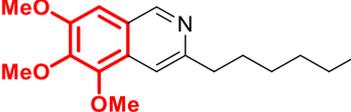
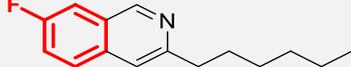
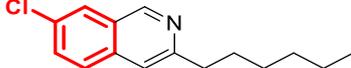
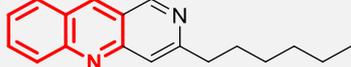
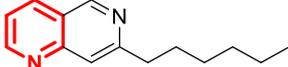
Figure 38 - Méthodologie développée

^f Ainsi que donnés dans le Tableau 1, le temps de vie du complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ et de l'éosine Y sont respectivement de 1100 ns, 1900 ns et 240 ns.

^g La viscosité dynamique du DMF, DMSO et DMA sont respectivement de 0,8 mP.s, 1,98 mP.s et 1,02 mP.s. Leurs constantes diélectriques sont respectivement 36,7, 46,7 et 37,8.

La méthodologie ainsi développée a pu être appliquée aux substrats recensés dans la *Figure 37*. Le *Tableau 3* réunit les structures et les rendements des produits de réaction obtenus en faisant varier le cycle aromatique du motif de départ.

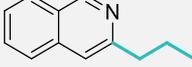
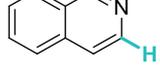
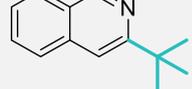
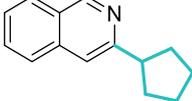
Tableau 3 - Rendements obtenus en variant la partie aromatique du motif

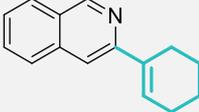
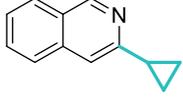
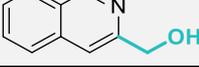
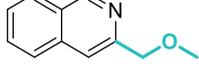
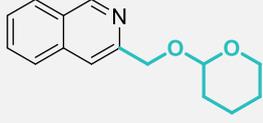
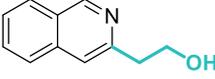
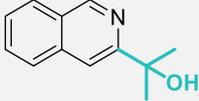
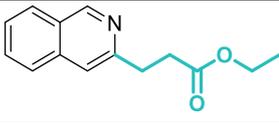
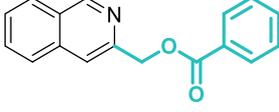
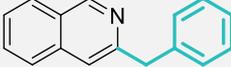
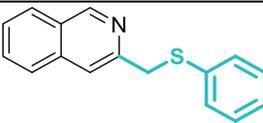
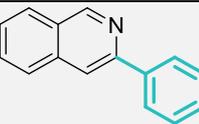
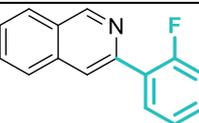
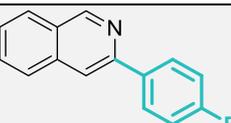
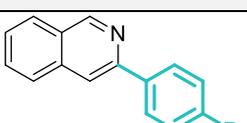
| N° du produit | Structure du produit | Rendement de la réaction (%) |
|---------------|--|------------------------------|
| 82 |  | 100 |
| 83 |  | 65 |
| 84 |  | 59 |
| 85 |  | 65 |
| 86 |  | 53 |
| 87 |  | 71 |

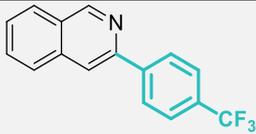
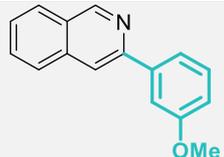
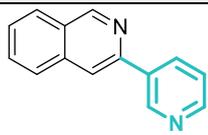
Suite à l'obtention du composé **82** (rendement 100%), la substitution du cycle benzénique par des substituants électrodonneurs (composé final **83**) ou électroattracteurs (composés finaux **84** et **85**) mène à une perte d'efficacité de la réaction. Lorsque le cycle benzénique est remplacé par un hétérocycle (composés finaux **86** et **87**), le rendement diminue également. La réactivité des intermédiaires réactionnels est donc très sensible aux effets électroniques du cycle aromatique.

L'influence du groupement substituant l'alcyne a ensuite été étudiée. Les résultats sont rapportés dans le *Tableau 4*.

Tableau 4 - Structures et rendements des produits avec des alcynes diversement substitués

| N° du produit | Structure du produit | Rendement de la réaction (%) |
|---------------|---|------------------------------|
| 88 |  | 85 |
| 89 |  | 48 |
| 90 |  | 55 |
| 91 |  | 73 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 92 |  | 75 |
| 93 |  | 100 |
| 94 |  | 45 |
| 95 |  | 57 |
| 96 |  | 68 |
| 97 |  | 65 |
| 98 |  | 70 |
| 99 |  | 69 |
| 100 |  | 75 |
| 101 |  | 0 |
| 102 |  | 35 |
| 103 |  | 0 |
| 104 |  | 0 |
| 105 |  | 0 |
| 106 |  | 0 |

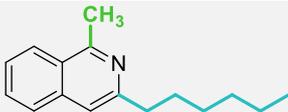
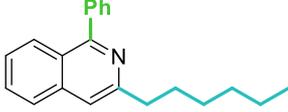
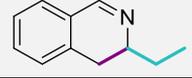
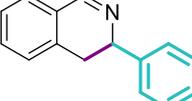
| | | |
|-----|---|---|
| 107 |  | 0 |
| 108 |  | 0 |
| 109 |  | 0 |
| 110 |  | 0 |

La réaction est très efficace avec les composés portant un alcyne terminal (**89**) ou des alcynes substitués par des groupements alkyles (composés **82**, *Tableau 3* et **88, 90-93**). En particulier, le composé contenant un groupe alcyne substitué par un cyclohexène (composé final **92**) a été récupéré sans formation d'aucun sous-produit de sur-réaction liée à l'alcène. Il est également possible d'engager des alcools protégés (composés **95** et **96**) ou non (composés **94, 97** et **98**). Des chaînes portant un groupe ester ont également pu être engagées sans apparition d'un produit secondaire de déprotection (composés **99** et **100**). Le dérivé oxime de départ **68** portant un substituant benzyle sur la fonction alcyne ne réagit pas, ne permettant pas d'accéder au composé **101**. Néanmoins, il est possible d'obtenir le composé **102** avec un rendement très modeste de 35%. C'est par ailleurs le seul composé portant un substituant aromatique obtenu dans le cadre de cette méthodologie. En effet, aucun substrat substitué par un groupement aromatique n'a réagi, quelle que soit la nature des substituants (composés **103-110**). Cela peut être dû à une trop grande stabilisation de la fonction alcyne diaromatique, due à la mésomérie de part et d'autre de l'alcyne. Il est également possible que ce manque de réactivité des alcynes diaromatiques soit lié à l'absence d'une dissymétrisation suffisante de la densité électronique sur l'alcyne, ce qui rend la molécule moins réactive.

Des additifs, AgNO_3 et $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, reconnus pour leur capacité à coordonner les liaisons π ont été utilisés pour tenter d'obtenir le composé **103**.² Ces additifs auraient pu permettre d'appauvrir l'alcyne en densité électronique. De plus, des travaux antérieurs au laboratoire ont montré que ce type d'additif augmente la réactivité du carbone permettant la cyclisation 6-*endo-dig*. Pour autant, cela n'a pas permis d'obtenir le composé désiré.

La fonction aldéhyde a pu être remplacée par une fonction cétone substituée par un groupe présentant un faible encombrement stérique (composé **111**). Néanmoins, Le composé présentant un groupement plus encombré n'a pas pu être obtenu (composé **112**).

Tableau 5 - Résultats pour la variation de la fonction alcyne et de l'aldéhyde

| N° du produit | Structure du produit | Rendement de la réaction (%) |
|---------------|---|------------------------------|
| 111 |  | 28 |
| 112 |  | 0 |
| 113 |  | 0 |
| 114 |  | 0 |

Cette méthodologie n'est par ailleurs pas adaptée aux substrats possédant une fonction alcène plutôt qu'alcyne, comme le montrent les entrées **113** et **114** du *Tableau 5*. Cela peut être dû à l'absence d'aromaticité du composé final, qui ne compense pas la perte énergétique provoquée par la rupture de la mésomérie du système alcène-phényle.

Enfin, une version intermoléculaire de cette réaction a été tentée, mais sans succès (*Figure 39*).

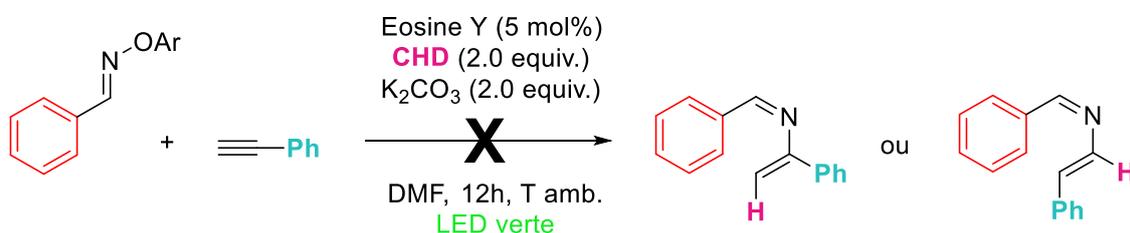


Figure 39 - Version intermoléculaire de la méthodologie

4) Proposition mécanistique

Un mécanisme hypothétique, inspiré de celui suggéré par le groupe de Leonori,⁶⁰ est proposé dans la *Figure 40*. Des calculs DFT et expériences en présence de molécules piégeuses de radicaux telles que le TEMPO sont prévus afin de confirmer cette hypothèse.

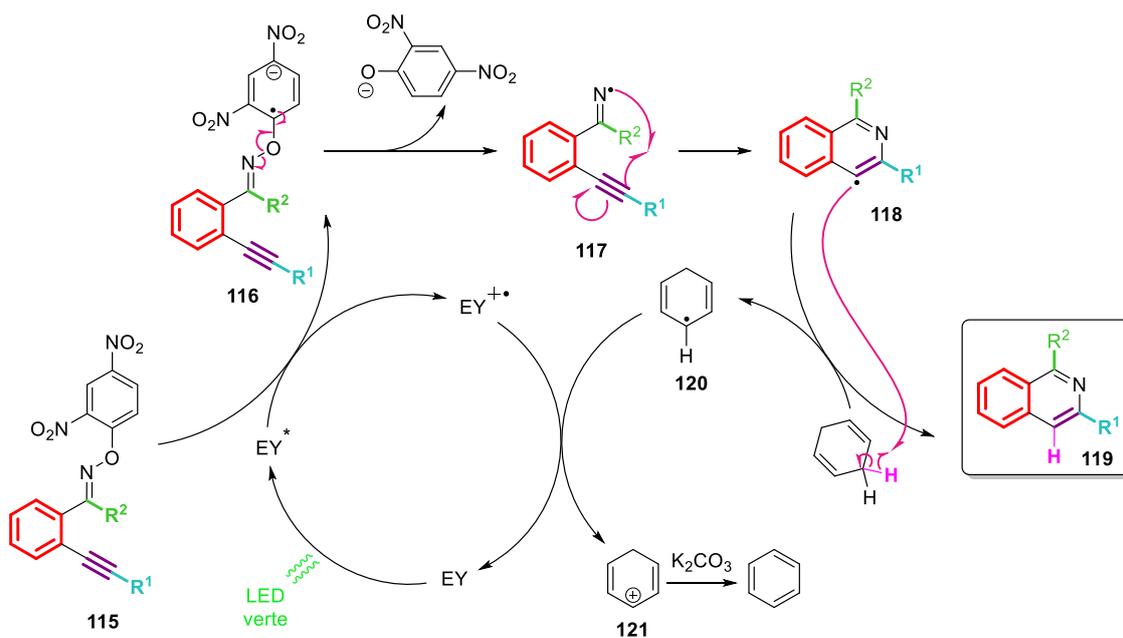


Figure 40 - Mécanisme supposé inspiré du travail du groupe de Leonori

Le photocatalyseur excité EY^* réduit le composé **115** en **116**. S'ensuit la décomposition de la molécule et la perte du phénolate. Cela permet d'obtenir l'intermédiaire radical centré sur l'azote **117**. Celui-ci réagit avec l'alcyne pour cycliser en mode *6-endo-dig*, produisant l'intermédiaire **118**. Le cyclohexadiène présent dans le milieu joue ensuite le rôle de donneur d'atome d'hydrogène, ce qui génère le produit final **119**. D'autre part, le radical cyclohexadiényle **120** réduit la forme oxydée du catalyseur produite précédemment. Ceci permet la régénération du photocatalyseur EY . Enfin, le

carbocation cyclohexadiényle **121** formé lors de cette étape est déprotoné par la base en présence pour former le benzène, ce qui est la force motrice de la réaction.^{60,74}

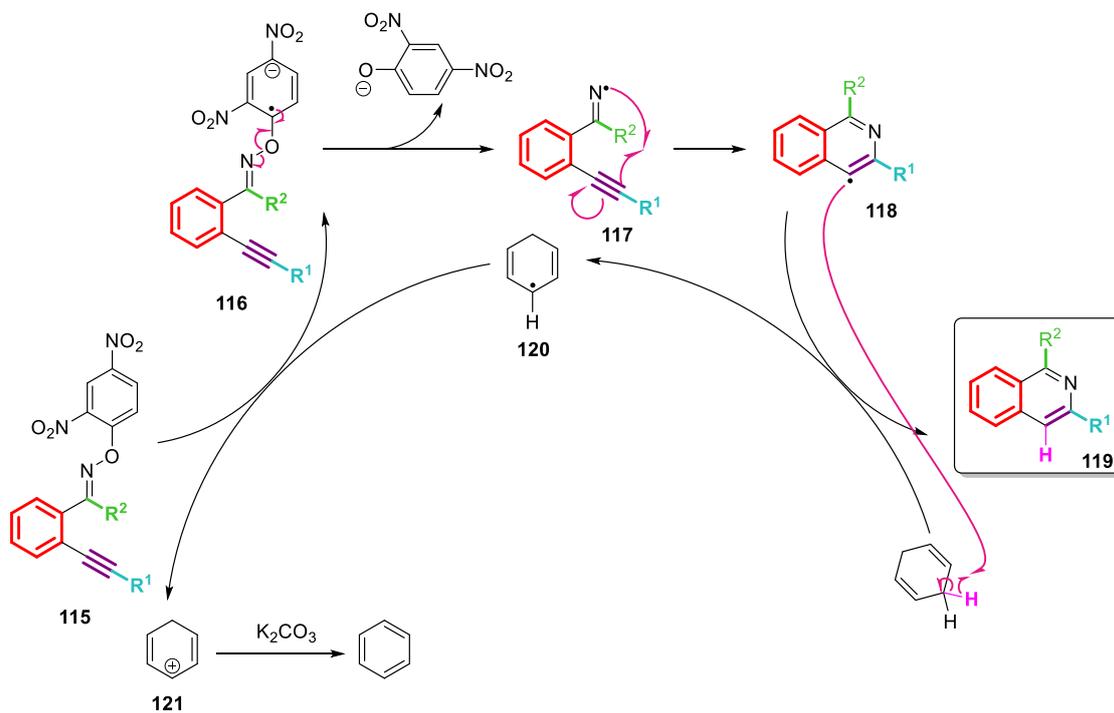


Figure 41 - Mécanisme supposé dans le cas d'une propagation de chaîne radicalaire

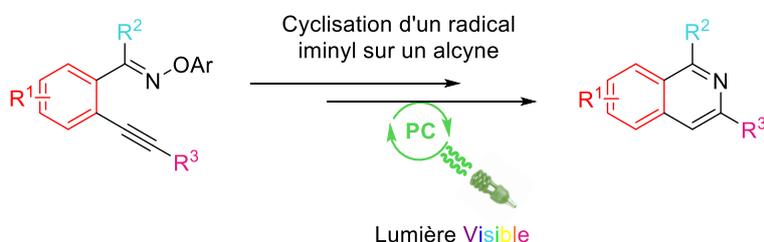
Le rendement quantique de cette réaction reste à mesurer afin de savoir si le mécanisme mis en jeu est bien celui décrit ici, à savoir en cycle fermé, ou s'il y a propagation de chaîne radicalaire (Figure 41). Dans ce cas, le radical cyclohexadiényle **120** ne réduirait pas la forme oxydée du photocatalyseur mais le réactif **115**, comme montré dans la Figure 41. Le « photocatalyseur » servirait donc à initier la réaction, qui serait ensuite entretenue par la propagation en chaîne du radical.

Conclusion de la Partie A

Conclusion et perspectives

La photocatalyse visible s'est développée depuis une dizaine d'années et a permis d'accéder à des réactions radicalaires en conditions douces. De nombreuses études ont été menées sur les catalyseurs à disposition afin de comprendre au mieux les subtilités de ce domaine. De nouveaux photocatalyseurs sont mis au jour chaque année et un large champ d'applications reste encore à couvrir. L'application des colorants organiques au domaine de la photochimie a permis une grande avancée dans le cadre de considérations environnementales. Ceux-ci sont plus attractifs d'un point de vue économique et présentent le grand avantage de ne pas contenir de métal. Si cela n'a pas été abordé ici, outre les changements de propriétés rédox que subissent les catalyseurs à l'état excité, on peut également observer des changements de propriétés acido-basiques et géométriques. Il est possible d'envisager qu'un jour, ces changements de propriétés seront utilisés pour effectuer des réactions chirales à l'état excité.

Les isoquinoléines sont une famille hétérocyclique très intéressante car elles présentent l'avantage de ne nécessiter que peu de substitutions pour obtenir des composés biologiquement actifs. L'application de la photocatalyse visible à la synthèse de ces composés permet non seulement d'obtenir des substitutions variées, et ce même avec des groupements sensibles, comme des esters ou des alcools par exemple, mais d'un point de vue fondamental, démontre également la possibilité d'une cyclisation 6-*endo*-dig d'un radical iminyl sur une fonction alcyne.



Au cours de ce projet, nous avons pu synthétiser un ensemble de 33 oximes sur lesquels ont été appliquées les conditions de réaction optimisées. Nous avons ainsi pu obtenir 21 composés finaux. Il sera intéressant de déterminer avec plus de certitude le mécanisme. Pour cela, il est possible de piéger les intermédiaires radicalaires avec du TEMPO. Il est également envisageable de détecter ces intermédiaires par expérience RPE. De plus, des calculs DFT pourraient aider à comprendre pourquoi les oximes comportant des substituants aromatiques sur la fonction alcyne ne réagissent pas dans ces conditions. Enfin, la mesure du rendement quantique sera nécessaire pour valider le mécanisme de clôture de la réaction.

D'autre part, il serait intéressant d'adapter les conditions de réaction pour permettre de faire réagir une plus grande variété de cétoximes, afin de pouvoir fonctionnaliser aisément la position 1 de l'isoquinoléine. Le produit final est obtenu grâce à la présence d'un donneur d'atome d'hydrogène présent dans le milieu, le cyclohexadiène. Il serait toutefois intéressant d'envisager de piéger le radical

intermédiaire avec un accepteur de Michael ou un autre réactif permettant la formation d'une liaison C-C. Il serait alors possible d'envisager une nouvelle position à fonctionnaliser.

De plus, bien que l'essai de la version intermoléculaire de cette réaction n'ait pas été concluant, il est possible de faire varier certains paramètres, tels que la concentration et le nombre d'équivalents de chaque réactif introduit afin d'optimiser cette réaction. Cela permettrait l'obtention aisée d'énamines benzyliques.

Enfin, certaines des molécules obtenues pourraient être testées sur des cibles biologiques. Comme nous allons le voir dans la **Partie B**, il a été possible de tester l'activité inhibitrice d'un composé sur 442 kinases. Grâce à la modélisation moléculaire, il pourrait être possible de comparer l'activité de l'un de nos composés avec un composé de référence proche déjà décrit. Certaines de nos molécules peuvent déjà avoir un certain intérêt, comme celles possédant une fonction ester ou alcool en position 3 de l'isoquinoléine, car ces fonctions pourraient être impliquées dans des liaisons hydrogènes avec une cible biologique.

Partie B : Synthèse d'inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines

Introduction

Un corps humain complètement développé est constitué d'un grand nombre de cellules, de l'ordre de dix mille milliards.⁷⁵ Même à l'âge adulte, ces cellules continuent de se diviser, une cellule-mère donnant deux cellules-filles, ou meurent. Un organisme sain produit environ un milliard de cellules par jour pour compenser celles perdues de façon continue, notamment au niveau de la peau ou du tube digestif. La division cellulaire est donc essentielle tout au long de la vie de l'individu, que ce soit au stade embryonnaire ou à l'âge adulte.

Le cycle cellulaire conduisant à cette division suit des mécanismes très complexes et hautement régulés par un grand nombre de protéines. Ces protéines agissent dans un ordre bien défini qui permet la succession précise des phases du cycle cellulaire permettant l'obtention de deux cellules-filles viables.⁷⁶ Si la division cellulaire est connue depuis plus de 150 ans, sa régulation intracellulaire n'est quant à elle connue que depuis quelques décennies, bien que beaucoup reste encore à découvrir. Les travaux concernant le décryptage des mécanismes régulant le cycle cellulaire ont valu l'obtention du prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2001 à Tim Hunt, Paul Nurse et Leyland Hartwell.⁷⁷

A l'âge adulte, les cellules sont, la plus grande partie de leur vie, en état de quiescence, noté **G₀**, c'est-à-dire hors du cycle de division cellulaire. Sous l'effet de signaux mitogènes, le cycle de division est engagé. Ces signaux 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. Le cycle est classiquement divisé en quatre phases : **G₁** (**Gap 1**), **S** (**Synthèse**), **G₂** (**Gap 2**) et **M** (**Mitose**). Au cours de la phase **G₁**, la cellule grossit régulièrement et se prépare à la réplication du matériel génétique. Les cellules passent alors par un point de restriction, point de « non-retour » après lequel le cycle est irréversiblement engagé, et la présence de facteurs mitogènes n'influe plus sur l'entrée en division de la cellule. La réplication génétique est effectuée au cours de la phase **S** par duplication. Durant la phase **G₂**, les mécanismes de régulation de la cellule vérifient que l'ADN a été correctement répliqué. Les deux cellules filles identiques sont ensuite formées au cours de la phase **M**, chacune avec un jeu complet de chromosomes. Cette phase se compose d'une division nucléaire, la caryokinèse, et d'une division cytoplasmique, la cytokinèse (**Figure 42**).⁷⁵

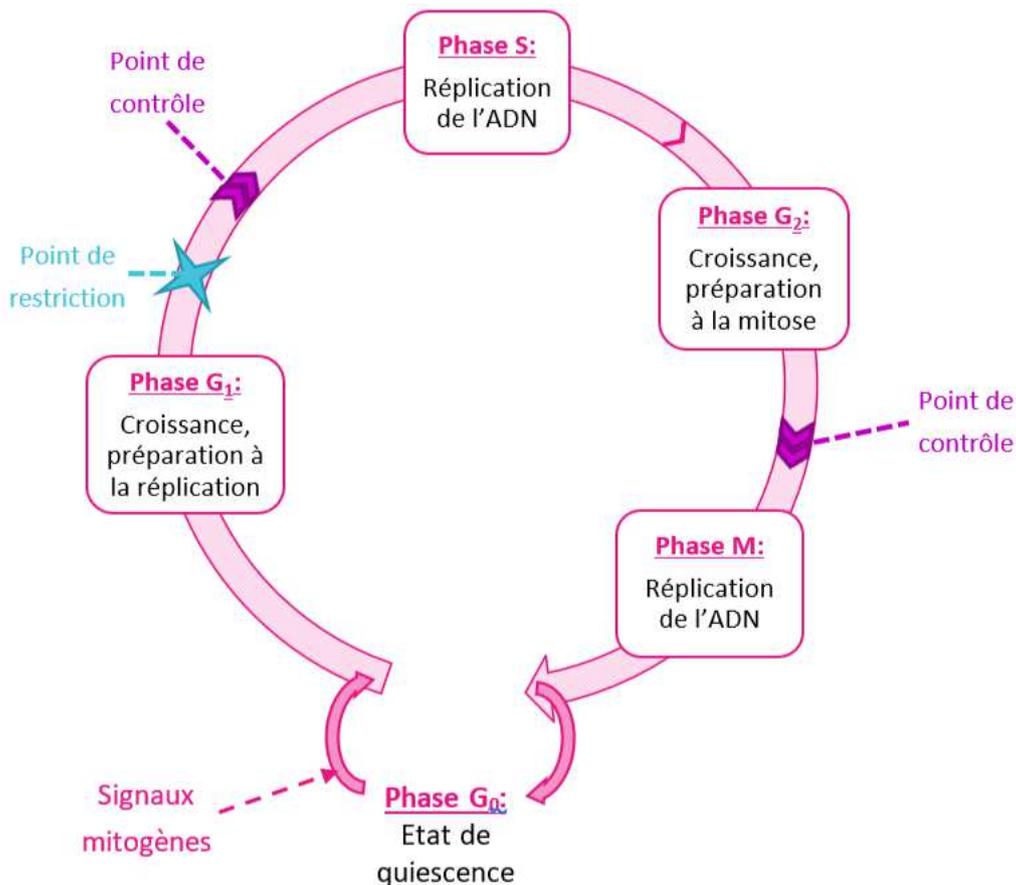


Figure 42 – Représentation du cycle cellulaire

Des mécanismes de régulation sont présents pour contrôler le bon déroulement de chaque phase. Ces mécanismes de contrôles sont des « checkpoints », ou points de contrôle, par lesquels la cellule passe, entre les phases G₁ et S, et les phases G₂ et M (Figure 42).⁷⁸ Le cycle ne peut progresser que si aucune anomalie, telle que l'ADN endommagé ou non complètement répliqué, n'est détectée. Si une anomalie est présente, un mécanisme de réparation est mis en place. Si les dommages sont trop importants, la mort de la cellule est enclenchée par apoptose.⁷⁹

Les processus de régulation du cycle cellulaire sont hautement perfectionnés et assurent la succession des différentes phases dans un ordre précis. Parmi le grand nombre de régulateurs de la division cellulaire, on compte les protéines kinases, et notamment la famille des kinases dépendants des cyclines, qui jouent un rôle prépondérant.⁷⁵

I. Les protéines kinases

Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent 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 (Figure 43).⁸⁰

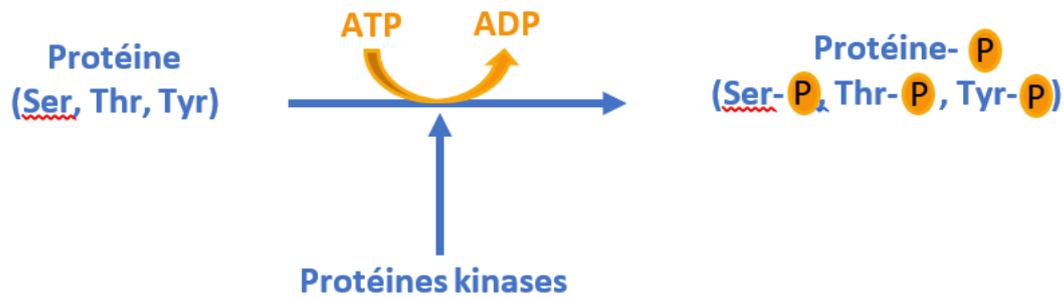


Figure 43 - Mode d'action des protéines kinases

Ainsi que l'ont démontré Edwin G. Krebs et Edmond H. Fischer dans les années 1950, cette phosphorylation permet la régulation de différentes activités cellulaires. Leur découverte a plus tard été récompensée par le Prix Nobel de Médecine en 1992.⁷⁶ Ce mécanisme de régulation cellulaire modifie l'activité de la protéine cible et induit par la suite toute une cascade d'activations ou d'inhibitions. Ces protéines kinases sont impliquées dans la majorité des voies de transduction du signal chez les cellules eucaryotes.⁸⁰

518 gènes codant pour les protéines kinases ont été identifiés et recensés. Parmi ceux-ci se trouvent 338 sérine-thréonine kinases, 90 tyrosine kinases et quelques kinases atypiques. Ces protéines sont regroupées en un kinome, par analogie avec le génome humain.⁸¹ Elles ont été classées suivant leur homologie de séquence des acides aminés du domaine catalytique des différentes enzymes.

II. Les Kinases Dépendantes des Cyclines

L'existence et l'identification des kinases dépendantes des cyclines (CDKs) 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.⁷⁶

Les CDKs sont de petites protéines, entre 34 et 40 kDA, qui possèdent autour de 300 acides aminés. Leur rôle est de phosphoryler leurs substrats endogènes sur des résidus sérine ou thréonine. On parle dans ce cas de sérine-thréonine kinases. Leur activité n'est possible qu'en association avec une sous-unité régulatrice, la cycline. Les cyclines doivent leur nom à l'enchaînement cyclique de leur expression et de leur dégradation au cours du cycle cellulaire. Découvertes en 1983 par l'équipe de Hunt, elles présentent une structure globulaire essentiellement composée d'hélices α .⁸² 13 CDKs et 25 cyclines ont été mises au jour, mais toutes les combinaisons n'ont pas encore été identifiées.⁸³

1) Analyse structurale des CDKs

La structure générale des CDKs a été déterminée grâce à l'étude cristallographique aux rayons X de la protéine humaine **CDK2**.⁸⁴ Nous prendrons donc cette CDK comme référence pour le reste de la discussion. Les CDKs contiennent environ 300 acides aminés et présentent une forte homologie de séquence, avec 40 à 75 % de similitudes entre les **CDK1** à **CDK7**.⁸⁵ Cette forte homologie peut d'ailleurs être un obstacle dans la recherche d'inhibiteurs sélectifs des CDKs.

La structure de **CDK2** peut être divisée en deux domaines (**Figure 45**) :

Le domaine *N*-terminal, constitué d'un feuillet de 5 brins β antiparallèles et d'une seule large hélice α contenant le motif PSTAIRE^h, motif caractéristique des CDKs. Il comprend également la boucle P, riche en glycine, dont le squelette amide va interagir directement avec l'ATP lors de sa fixation.

Le domaine *C*-terminal, composé majoritairement d'hélices α . Il comprend également une partie très flexible, appelée segment d'activation ou boucle T, impliquée dans la régulation de l'accès du substrat au site de coordination sur l'enzyme.

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

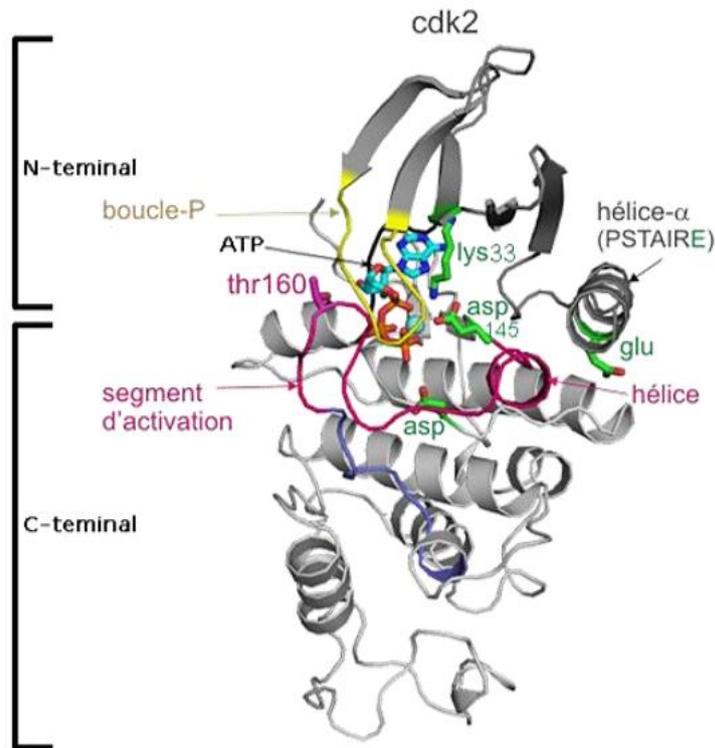


Figure 45 - Structure de la CDK2 (incompétente)

Deux éléments caractéristiques des CDKs, l'hélice PSTAIRE et la boucle d'activation T (aussi appelé segment d'activation), jouent un rôle primordial dans la régulation de ces enzymes.

Le site de liaison de l'ATP se trouve dans une fente entre les domaines *N* et *C*-terminaux. Le site de liaison du substrat protéique se trouve aussi à la rencontre de ces deux domaines, dans une faille plus large. Les deux substrats doivent être positionnés de telle manière que le résidu sérine à phosphoryler soit sur le même axe que le groupement γ -phosphate à transférer sur la protéine cible.⁸⁴

Les deux sites de fixation doivent être accessibles dans la conformation active. Or, l'analyse de l'apoenzyme montre que ces deux sites sont inaccessibles. D'une part, l'hélice α du lobe *N*-terminal contenant le motif PSTAIRE est mal positionnée pour orienter correctement l'ATP dans le site actif. D'autre part, la boucle d'activation T gêne partiellement le site de fixation de l'ATP. Cette boucle sert également d'auto-inhibiteur, puisqu'elle bloque quasi complètement l'accès du substrat protéique à son site de liaison. La CDK ne peut donc être activée qu'après un changement structurel.⁸⁴

2) Activation de la CDK

Ainsi que dit précédemment, la CDK n'est activée qu'après liaison avec son partenaire catalytique, la cycline. La liaison à la cycline se fait au niveau du domaine *N*-terminal. Cela affecte d'une part la répartition spatiale des acides aminés dans le site de fixation de l'ATP, ce qui permet un positionnement optimal de la molécule pour effectuer le transfert du groupement phosphate. D'autre part, la boucle T est rendue encore plus flexible, ce qui libère l'accès au site de fixation du substrat

(Figure 46). Il est à noter que cette formation du complexe CDK/cycline n'induit pas de changement structurel notable pour la cycline.⁸⁶

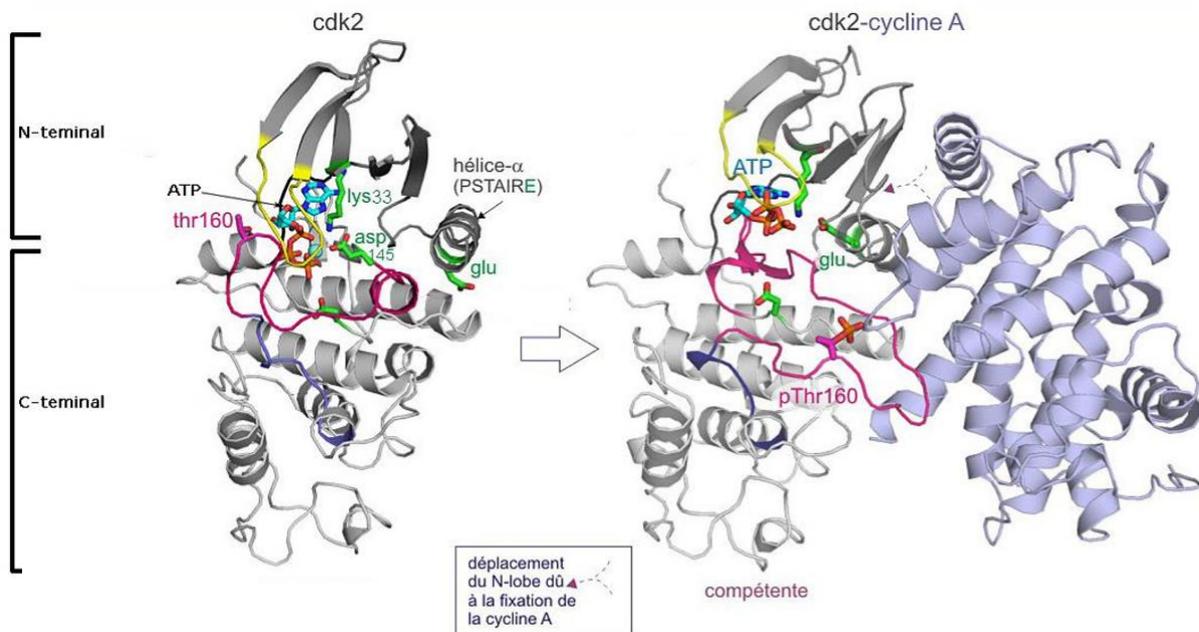


Figure 46 - Changement structurel induit par la liaison de la cycline à la CDK

La liaison de la cycline à la CDK n'implique pas forcément une activité kinasique optimale. En effet, dans le cas du complexe CDK2/cycline A, l'activité obtenue n'excède pas les 0,3%.⁸⁷ Il est nécessaire que la CDK soit phosphorylée sur le résidu thréonine 160, au sein du segment d'activation. Cela permet la stabilisation de la boucle T dans la conformation active. Cette phosphorylation est opérée par des protéines **CAK** (CDK Activating Kinase). Ces protéines sont composées d'une sous-unité catalytique, CDK7, d'une sous-unité régulatrice, la cycline H, et d'un co-facteur, MAT1 (Figure 47).^{78, 85} Cependant, tous les complexes CDK/cycline ne nécessitent pas de phosphorylation.⁸⁸

3) Régulation des CDKs

a) Inhibition par phosphorylation

D'autres sites de phosphorylation existent au sein des CDKs, qui peuvent entraîner l'inhibition de leur activité kinase. Dans la CDK2, ces sites sont la thréonine 14 et la tyrosine 15. En effet, ces résidus sont positionnés au milieu de la boucle riche en glycine (boucle P), qui interagit avec l'ATP *via* son squelette amide et permet la fixation de cette molécule.⁸⁴ Le groupement hydroxyle de la thréonine 14 est très proche du groupement γ -phosphate de l'ATP. Sa phosphorylation induit donc une gêne stérique qui modifie l'orientation de l'ATP. Comme dit précédemment, cela empêche le bon fonctionnement du complexe kinasique. Le groupement hydroxyle de la tyrosine 15 est plus éloigné du groupement phosphate de l'ATP ; sa phosphorylation n'empêche d'ailleurs pas la fixation de l'ATP. Néanmoins, elle induit un changement conformationnel de la boucle riche en glycine (boucle P) qui modifie l'orientation de l'ATP, ce qui entraîne une perte de l'activité kinasique. Il y a donc perte de l'activité

kinasique.^{85, 89} Ces phosphorylations inhibitrices sont assurées par plusieurs enzymes, **Wee1** et **Myt1**.⁹⁰ Elles surviennent sur le complexe **CDK2/cycline** phosphorylé sur le résidu **T160** (Figure 47).^{90a}

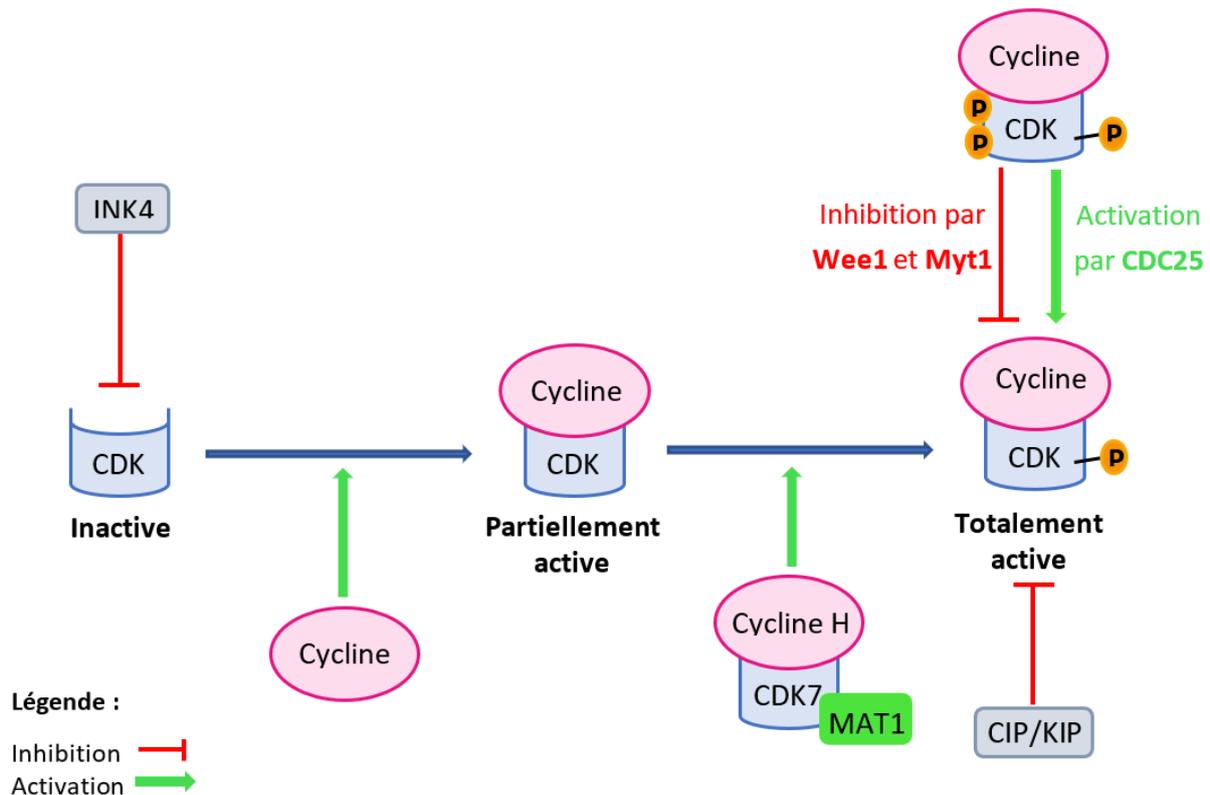


Figure 47 - Modes d'activation et inhibition des CDKs

b) Activation et inhibition par des protéines endogènes

L'activation par déphosphorylation des sites inhibiteurs **T14** et **Y15** est assurée par les enzymes phosphatases **CDC25** (Figure 47).^{78, 90c, 91, 92} Les CDKs peuvent également être inhibées par liaison avec des protéines endogènes appelées **CKIs** (Cyclin-dependent Kinase Inhibitors), dont les deux familles sont **INK4** et **CIP/KIP**.^{90c, 91a, 93} Les membres de la famille **INK4** (**p15**, **p16**, **p18** et **p19**) se lient spécifiquement aux kinases **CDK4** et **CDK6** (Figure 47, gauche). Ils en inhibent l'activité en empêchant la liaison de ces enzymes à leur partenaire cycline D. Les membres de la famille **CIP/KIP** (**p21**, **p27** et **p57**) se lient aux complexes CDK/cycline impliquant les **CDK1**, **2**, **4** et **6** (Figure 47, droite).

4) Régulation du cycle cellulaire par les CDKs

Schématiquement, le cycle cellulaire est régulé par les **CDK4** et **CDK6** en phase **G₁**, **CDK2** en phase **G₁** et **S**, et **CDK1** en **S**, **G₂** et **M** (Figure 48).

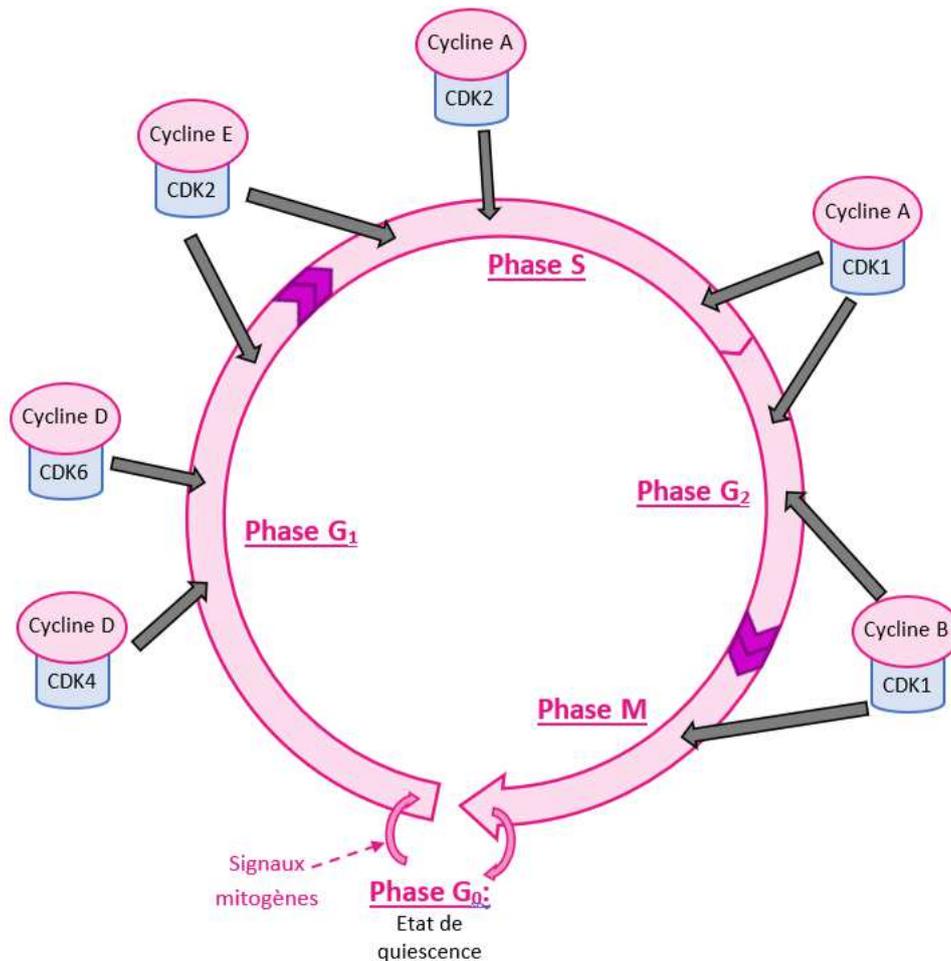


Figure 48 - Cycle cellulaire régulé par différents complexes CDK/Cycline

a) De la phase G₁ à la phase S

Le passage de l'état **G₀** à **G₁**, c'est-à-dire l'entrée de la cellule en division, est provoqué par la réception de signaux mitogènes. Ces signaux vont activer la transcription de gènes essentiels pour l'entrée en division, à savoir les gènes codant pour les cyclines **D** et **E**, les CDKs impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (**CDK2, 3, 4** et **6**) et les facteurs de transcription de la famille **E2F** (Figure 48).^{75, 79} Ces facteurs régulent l'expression de gènes impliqués dans la transition **G₁/S** et les gènes codant des protéines contrôlant la réplication de l'ADN. Il est donc nécessaire que ces facteurs **E2F** se trouvent sous forme active dans la cellule pour assurer le bon déroulement de la division cellulaire. Or, les protéines de la famille du rétinoblastome **pRb** forment un complexe inactivant avec **E2F**. Ces protéines maintiennent donc les cellules en phase **G₁**; elles sont aussi appelées protéines suppresseurs de tumeur. Les CDKs ont alors pour rôle de phosphoryler **pRb**, ce qui conduit à la dissociation du complexe **pRb/E2F**. Ce processus de phosphorylation est initié par les **CDK4** et **6** associées aux cyclines **D**, ce qui permet une activation transcriptionnelle partielle. Les facteurs **E2F** vont alors pouvoir assurer la transcription des cyclines **E** en plus grande quantité. Toutefois, des inhibiteurs **CIP/KIP** sont présents lors de la phase **G₁**, notamment la protéine **p27**, qui inhibent le complexe **CDK2/Cycline E**. Le complexe **CDK4/cycline D** ne se forme pas de manière efficace si les deux protéines sont simplement mises en

présence. L'association avec la protéine **p27** permet de stabiliser le complexe.⁹⁴ Ainsi, la famille **CIP/KIP** a un rôle inhibiteur pour la **CDK2**, mais activateur pour la **CDK4**. Durant la phase **G₁**, le complexe **CDK4/Cycline D** est accumulé et mobilise les protéines **p27**, inactivant donc leur propriété inhibitrice du complexe **CDK2/Cycline E**.⁹⁵ Une phosphorylation supplémentaire de **pRb/E2F** par **CDK2/Cycline E** est nécessaire pour libérer complètement les facteurs **E2F** et assurer le passage en phase **S**. L'inactivation complète des protéines **pRb** correspond au « point de restriction » au-delà duquel les cellules continuent la division même après arrêt des signaux mitogènes (Figure 49).

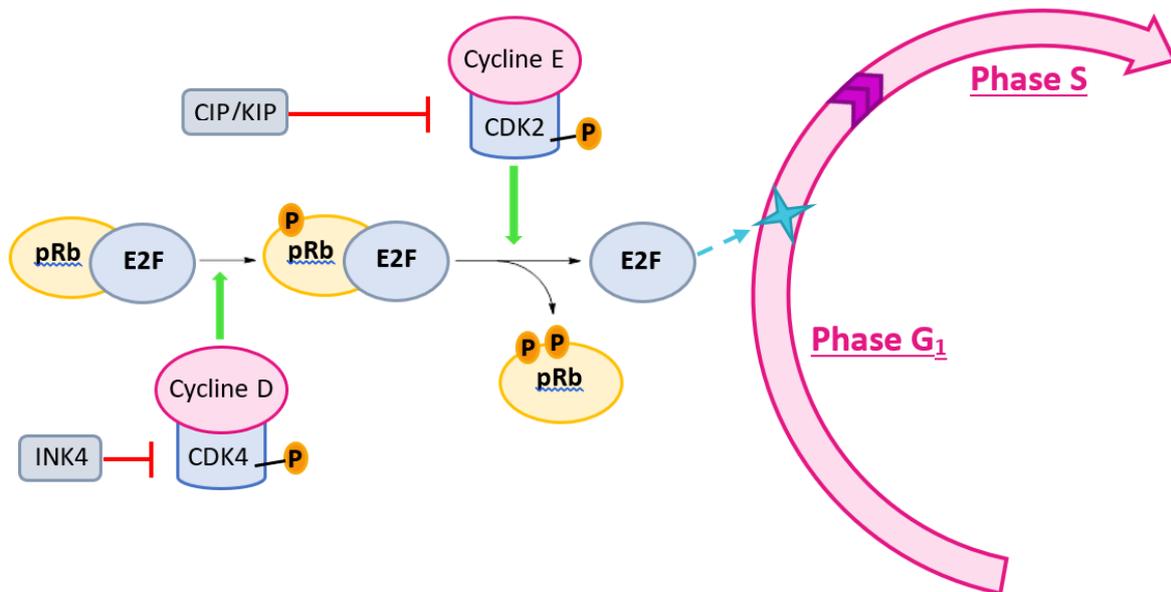


Figure 49 - Mécanisme de libération des facteurs E2F

b) De la phase S à la phase G₂

L'entrée en phase **S** est définie par le début de la réplication de l'ADN. Pour ce faire, durant la phase **G₁** a été assemblé un complexe pré-répliatif de l'ADN noté pré-RC, non représenté ici.⁷⁶ Durant la phase **S**, ce complexe est activé par **CDK2/Cycline E** (Figure 48). Il est néanmoins nécessaire de s'assurer que l'ADN ne soit répliqué qu'une seule fois. **CDK2/Cycline E** assure la phosphorylation de substrats composant le complexe pré-RC, ce qui empêche de nouvelles entités de se former. Plus de complexes pré-répliatifs que nécessaires sont formés pendant la phase **G₁** et il est donc nécessaire d'empêcher que tous ne soient activés par **CDK2/Cycline E**. Pour cela, le complexe kinasique est inactivé par la dégradation des cyclines **E**.⁹⁵ En effet, les complexes **CDK2/Cycline E** actifs s'autophosphorylent sur la partie cycline **E**. Cela permet l'association de la cycline avec un complexe favorisant sa dégradation.⁹⁶ Les **CDK2** s'associent alors aux cyclines **A** synthétisées en grande quantité pendant la phase **S** et phosphorylent ainsi un grand nombre de substrats, ce qui permettrait le passage de la phase **S** à la phase **G₂**. Le complexe **CDK1/Cycline A** est également présent et est capable de phosphoryler différents substrats, mais son rôle *in vivo* reste encore à déterminer.⁹⁵

c) De la phase G₂ à la sortie du cycle

Les cyclines **A** sont ensuite dégradées au cours de la phase **G₂** et les cyclines **B** sont synthétisées. Le complexe actif **CDK1/Cycline A** est donc remplacé par **CDK1/Cycline B**. Le complexe reste encore inactif

car phosphorylé en **T14** et **Y15** par **Wee1** et **Myt1**.⁷⁶ Le complexe est toutefois phosphorylé en **T161** (site équivalent à **T160** chez **CDK2**). La transition **G₂/M** est associée à la transition prophase/métaphase. Lorsque les cellules sont prêtes à entrer en phase **M**, les kinases **Wee1** et **Myt1** sont inhibées par phosphorylation. Les résidus **T14** et **Y15** sont déphosphorylés par action des protéines de la famille **CDC25** (Figure 50).^{79, 85, 95}

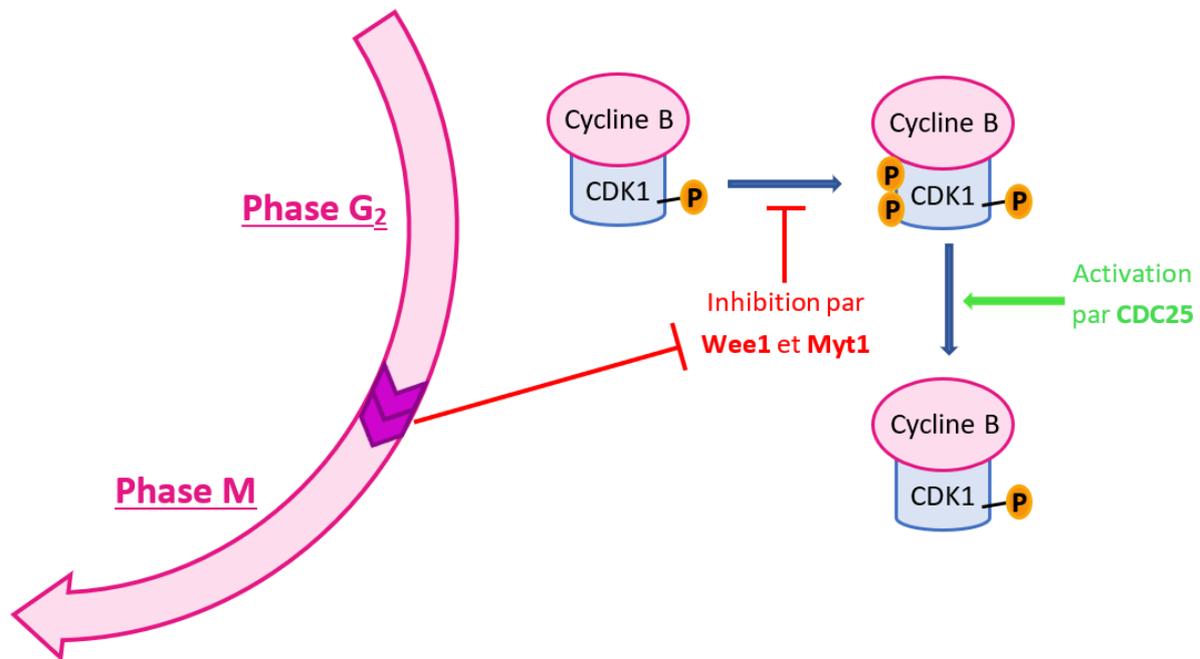


Figure 50 - Passage de la phase G₂ à la phase M

Le complexe **CDK1/Cycline B** phosphoryle un grand nombre de substrat au cours de la phase mitotique. La sortie de cette phase nécessite l'inactivation du complexe kinasique pour permettre la cytokinèse. Cette inactivation est assurée par la dégradation des cyclines **B**.⁹⁵

d) Les points de contrôle du cycle cellulaire

Des points de contrôles du cycle cellulaire, ou « checkpoints », existent au niveau du passage de la phase **G₁** à la phase **S**, et au niveau du passage de la phase **G₂** à la phase **M**.⁷⁵ Ils permettent de bloquer la progression du cycle si une anomalie est détectée. Ils sont assurés par le blocage de **CDK2** pour le point **G₁/S** et le blocage de **CDK1** pour le point **G₂/M**. Ils impliquent deux kinases : l'**ATM** (**A**taxia **T**elangiectasia **M**utated), qui est activée en réponse aux radiations ionisantes et aux coupures double-brin, et l'**ATR** (**A**TM- and **R**ad3-related), activée quant à elle par les rayonnements UV et les erreurs de réplifications. Deux mécanismes peuvent se mettre en place afin d'assurer le blocage du cycle. L'**ATM** ou l'**ATR** phosphorylent deux kinases qui vont inactiver les protéines **CDC25**.⁷⁵ **CDK1** et **CDK2** restent donc inhibées par la phosphorylation des résidus **T14** et **Y15**, et le cycle cellulaire est donc arrêté (Figure 48).

Une autre voie, plus lente et indirecte, implique la protéine suppresseur de tumeur **p53**, responsable notamment de la transcription de gènes menant au déclenchement de l'apoptose. Lors de la détection d'anomalies, la **p53** est phosphorylée par **ATR** ou **ATM**. Elle induit alors la production de **p21**, vu

précédemment comme membre de la famille **CIP/KIP**, inhibiteur des complexes comportant les **CDK1** et **2**.⁹⁷

5) Les CDKs dans le traitement du cancer et autres pathologies

Le cycle cellulaire est donc en grande partie régulé par les différents complexes CDK/Cycline. Il est à noter que c'est la concentration de ces complexes à différents moments du cycle cellulaire qui met en place toute la précision de l'enchaînement des différentes phases, et non l'expression des CDKs. Néanmoins, des anomalies peuvent survenir, suractivant le cycle cellulaire, ou l'inhibant totalement. Dans un cas, on observe une dégénérescence des cellules, le cancer, et dans l'autre, la mort programmée des cellules, ou apoptose.^{78, 79}

Des mutations dans les gènes codant pour les CDKs ont ainsi été identifiées dans le cadre de différents cancers.⁷⁸ Bien que les CDKs ont par la suite été majoritairement étudiées pour leur potentiel intérêt dans une approche antitumorale, ces protéines peuvent s'avérer également intéressantes dans le cadre du traitement de la maladie d'Alzheimer,⁹⁸ de Parkinson, et également dans certaines maladies rénales.⁹⁹

Pendant longtemps toutefois, il a été inenvisageable de cibler les CDKs pour traiter le cancer. En effet, la forte homologie qui existe entre ces kinases et leur localisation nucléaire rendent le développement d'inhibiteurs sélectifs compliqué. Néanmoins, la récente mise sur le marché d'inhibiteurs de CDKs a démontré leur viabilité en tant que cible thérapeutique.

6) Les inhibiteurs des CDKs

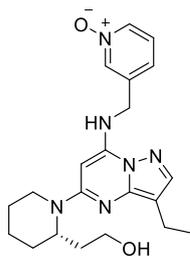
Différentes stratégies d'inhibition peuvent être envisagées : des inhibiteurs compétitifs de l'ATP ; des inhibiteurs non compétitifs de l'ATP ; enfin, des inhibiteurs allostériques.

a) Les inhibiteurs compétitifs de l'ATP

Ces molécules remplacent l'ATP dans le site actif du complexe CDK/Cycline. Elles bloquent donc le site de liaison de l'ATP à la CDK, empêchant ainsi son activité de phosphorylation. La majeure partie des inhibiteurs des CDKs développés à ce jour appartient à cette catégorie, et les seules molécules disponibles sur le marché sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP.¹⁰⁰ La forte homologie des sites de liaison de l'ATP chez les CDKs implique que les inhibiteurs sélectifs de l'ATP sont souvent peu sélectifs au sein de la famille des kinases dépendantes des cyclines. Dans la **Figure 51** sont détaillées les molécules en phase III d'essais cliniques ou déjà sur le marché.

ⁱ La CDK5, dont les modes d'activations diffèrent du reste de la famille des CDKs, joue un rôle particulièrement important au niveau du cerveau.

Phase III d'essais cliniques

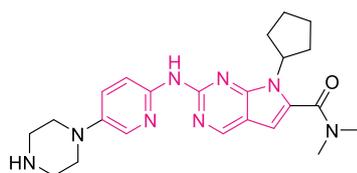


Dinaciclib (SCH-727965)

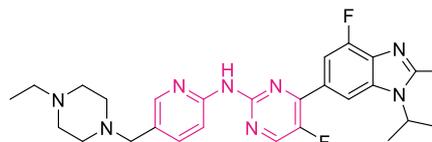
Mis sur le marché



Palbociclib (PD0332991)



Ribociclib (LEE-011)



Abemaciclib (Verzenio™)

Figure 51 - Inhibiteurs de CDKs compétitifs de l'ATP en phase III d'essais cliniques ou autorisés sur le marché

Le dinaciclib, aussi connu sous le nom SCH-727965, a été développé par la société Merck. Il inhibe les **CDK1**, **2**, **5** et **9** avec de très bonnes Cl_{50} de 3 nM, 1 nM, 1 nM et 4 nM respectivement. D'autre part, il est sélectif vis-à-vis des autres kinases, ce qui lui confère un bon profil de toxicité. Le dinaciclib est entré en phase III d'essais cliniques en 2012 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.¹⁰¹

Le palbociclib, commercialisé sous le nom Ibrance, a été développé par la société pharmaceutique Pfizer. Il présente une nette sélectivité pour les **CDK4** et **CDK6** avec des Cl_{50} de 11 nM et 16 nM, respectivement.¹⁰⁰ En inhibant la phosphorylation de **pRb**, il bloque le cycle cellulaire en phase **G1**. Sa mise sur le marché a été approuvée par la FDA en 2015 pour traiter le cancer du sein.¹⁰² Il a été autorisé sur le marché européen en 2016.¹⁰³

Le ribociclib, commercialisé sous le nom Kisqali, est également un inhibiteur puissant sélectif de CDK4 et CDK6 développé par la société Astex et Novartis. Le ribociclib et le palbociclib ont des structures très proches, la principale différence étant le motif hétérocyclique, pyrido-pyrimidine pour le palbociclib et pyrrolo-pyrimidine pour le ribociclib. Il est donc cohérent que ces deux composés inhibent les mêmes CDKs.¹⁰⁰ Ces deux composés ont été en concurrence lors de la phase III des essais cliniques. Le palbociclib ayant « gagné cette course », il a fallu attendre 2017 pour que le ribociclib soit approuvé par la FDA pour la même application, à savoir le traitement du cancer du sein.¹⁰⁴

Enfin, l'abemaciclib, ou Verzenio™, est un inhibiteur de **CDK4** et **6**, développé par Eli Lilly. Il a été autorisé sur le marché américain en 2018 dans le cadre du traitement du cancer du sein également.¹⁰⁵

b) Inhibiteurs non compétitifs de l'ATP

Deux types d'inhibiteurs non compétitifs de l'ATP ont été développés : de petites molécules organiques et des peptides mimant des protéines endogènes inhibitrices des CDKs, telles que **p21** et **p27**.^{106, 107} Ces inhibiteurs sont généralement plus sélectifs que les inhibiteurs compétitifs de l'ATP car le mode d'interaction met en jeu des parties spécifiques à chaque cycline et CDK impliquées. Parmi les petites

molécules organiques, on peut citer par exemple la 3-amino thioacridinone (**3-ATA**), mise au point par le groupe de Kelley (Figure 52).¹⁰⁸

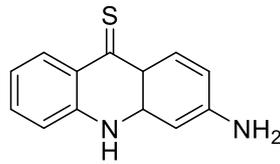


Figure 52 - La 3-amino thioacridinone (3-ATA) est un inhibiteur de CDK non compétitif de l'ATP

Cette molécule inhibe le complexe **CDK4/Cycline D** sur un site autre que celui de l'ATP, et s'avère être une bonne stratégie thérapeutique pour les patients atteints de tumeurs déficientes en protéine **p16**, inhibiteur de la famille des **INK4**. Un déficit de cette protéine empêche l'inactivation du complexe **CDK4/Cycline D**, ce qui induit un dérèglement du cycle cellulaire et conduit à la formation de tumeurs. Le composé **3-ATA** a présenté une activité *in vitro* intéressante ($CI_{50} = 3.1 \mu M$).

Des inhibiteurs peptidiques ont également été décrits. Le groupe de Kaelin a en effet déterminé que l'interaction protéine-protéine ayant lieu entre les CDKs et les protéines de la famille **CIK/KIP**, tel que **p21**, possèdent un motif peptidique de reconnaissance commun aux régulateurs de CDKs.¹⁰⁹ Des peptides possédant ce motif d'acides aminés ont depuis été développés, inhibant ainsi les complexes **CDK2** avec ses différents partenaires cycline.¹¹⁰

c) Inhibiteurs allostériques

Les inhibiteurs allostériques se lient à une partie spécifique de la CDK, le site allostérique. Cette liaison induit des changements conformationnels, notamment au niveau de l'hélice PSTAIRE, et abolit donc l'activité kinasique de la CDK.¹¹¹

Il s'agit donc d'inhibiteurs sélectifs. Ce mode d'inhibition est assez peu décrit et a récemment permis de mettre au jour une première génération d'inhibiteurs, qui sont assez peu puissants pour l'instant, mais démontrent l'utilité de ce mode d'inhibition.^{112,113,114}

Nous avons entrepris de développer deux familles d'inhibiteurs du complexe CDK2/Cycline A dans le cadre d'une approche antitumorale. L'une comprend des dérivés de quinoléines, et l'autre des dérivés d'oxindoles.

Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés de quinoléines

« Je n'ai pas échoué. J'ai simplement trouvé 10 000 solutions qui ne fonctionnent pas. »

Thomas Edison

Chapitre 1 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés de quinoléines

I. Résultats obtenus précédemment au laboratoire

1) Voie de synthèse développée

Une voie de synthèse pour accéder aux dérivés tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines a été développée au laboratoire (Figure 53).^{5, 6} L'activité biologique de ces composés a été testée envers l'inhibition du complexe **CDK2/Cycline A** en collaboration avec le Dr. Laurent Meijer (Manros, Roscoff). Une activité intéressante a été obtenue pour un composé ($Cl_{50} = 0,51 \mu M$). Il est à noter qu'une sélectivité très satisfaisante envers la famille des CDKs a été obtenue. En effet, un test comparatif a été effectué sur 442 des 518 kinases connues et le composé « hit » **122** n'a montré une activité d'inhibition notable qu'en présence des CDKs, et en particulier du complexe **CDK2/cycline A**.

La voie de synthèse est décrite comme suit :

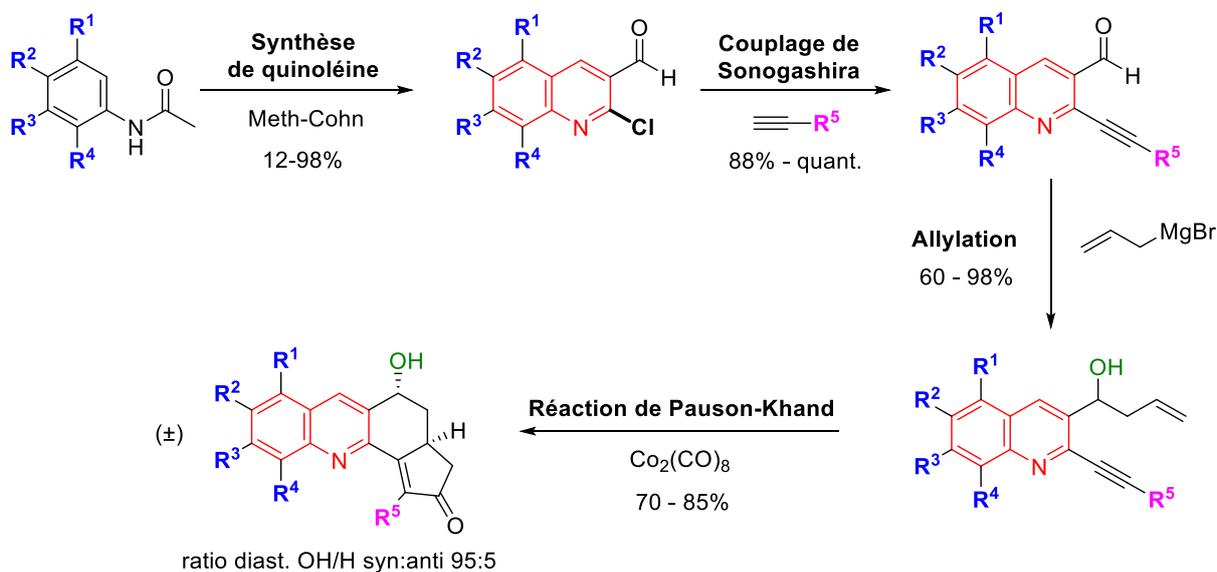


Figure 53 - Voie de synthèse des dérivés tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines

La première étape est la réaction de synthèse des quinoléines de Meth-Cohn.¹¹⁵ Celle-ci permet d'accéder à une variété de quinoléines, non commerciales ou onéreuses, à partir d'acétanilides, qui sont, eux, facilement accessibles. Il s'ensuit un couplage de Sonogashira qui peut être engagé à partir de quinoléines chlorées.⁵ L'alléylation de l'aldéhyde présent sur la quinoléine est ensuite réalisée grâce à un réactif de Grignard. Le substrat obtenu présente un motif ène-yne qui en fait un candidat idéal pour la réaction de Pauson-Khand. Celle-ci s'effectue avec un ratio diastéréoisomérique de 95:5, le composé majoritaire étant celui représenté sur la Figure 53. La structure du composé majoritaire a été

déterminée sans équivoque par cristallographie aux rayons X en collaboration avec le groupe du Pr. Jane Endicott à Oxford (Figure 54).

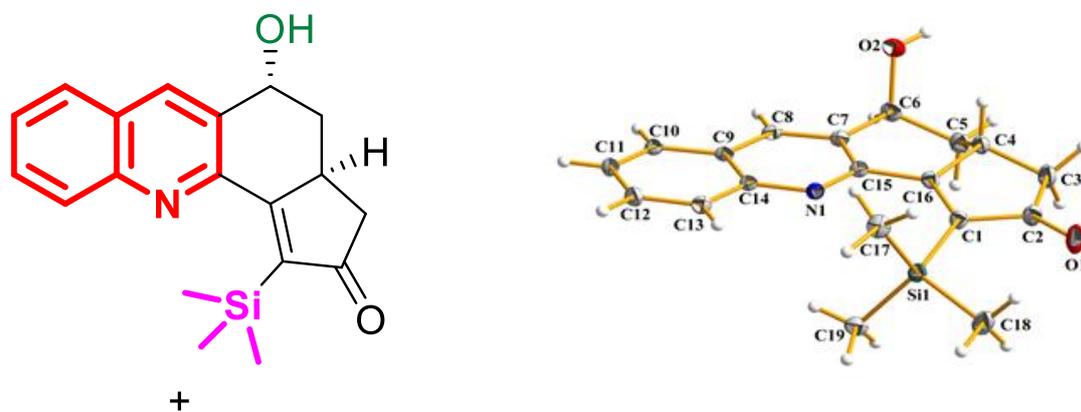


Figure 54 - Structure du diastéréoisomère majoritaire du composé 122 déterminée aux rayons X

De nombreux composés ont été synthétisés au cours des deux dernières thèses portant sur le sujet, et l'analyse de l'activité biologique de ces composés a permis d'obtenir des relations structure-activité qui sont rapportées ci-après.^{5,6}

2) Etudes des relations Structure-Activité

Cinq modifications principales des dérivés ont été étudiées. Elles sont représentées en couleur sur la Figure 55. Certaines des modifications les plus significatives et l'activité d'inhibition des composés correspondants sont rapportées dans la Figure 56. Les Cl₅₀ concernent les composés racémiques. Les résultats sur les produits énantiopurs ne seront pas discutés ici.

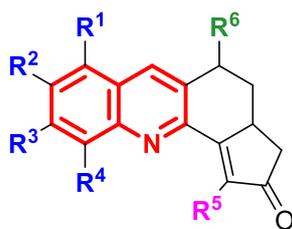


Figure 55 - Modifications principales effectuées sur la famille des tétrahydrocyclopenta[c]acridines

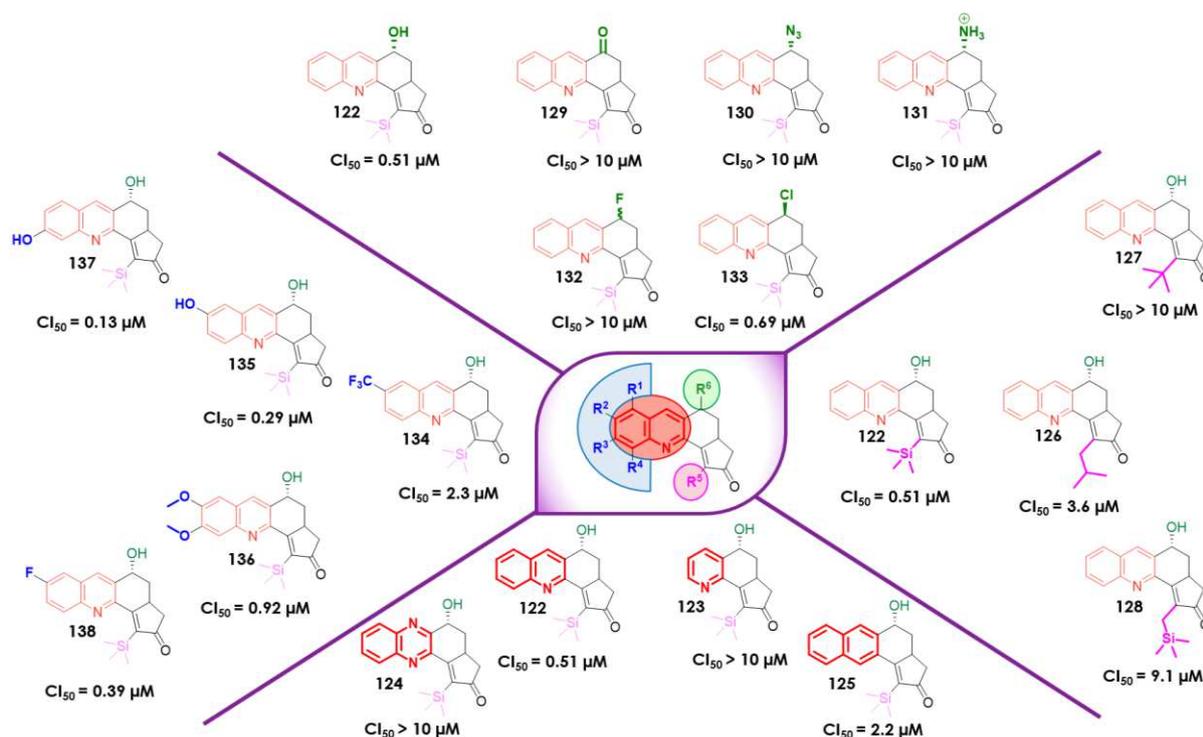


Figure 56 - Structure des composés synthétisés précédemment au laboratoire et leur Cl_{50} envers **CDK2/Cycline A**

Les résultats obtenus en faisant varier le motif quinoléine (Figure 56, bas) nous ont permis de conclure sur l'importance du motif quinoléine dans la molécule « hit » **122** pour assurer une activité biologique significative (Cl_{50} inférieure à $1 \mu\text{M}$). En effet, la suppression du cycle benzénique (composé **123**) ou de l'hétéroatome (composé **125**) mène à une perte d'activité. L'activité est également perdue en remplaçant la quinoléine par un motif quinoxaline (composé **124**).

Nous pouvons également noter, en comparaison avec la molécule « hit » **122**, que remplacer le groupement TMS par le groupement carboné équivalent (composé **127**) ou par un groupement carboné stériquement équivalent, c'est-à-dire capable de visiter le même volume d'interactions de Van der Waals,⁵ tel que l'isobutyle (composé **126**), induit une perte importante d'activité (Figure 56, droite). L'effet du groupement TMS n'est donc vraisemblablement pas seulement stérique, mais également électronique. Eloigner le groupement TMS d'une unité méthylène mène à une importante perte d'activité (Cl_{50} de $9,1 \mu\text{M}$ pour le composé **128**).

Concernant le substituant R^6 (Figure 56, haut), l'oxydation de l'alcool benzylique en cétone (composé **129**) mène à un composé ayant perdu son activité (Cl_{50} supérieure à $10 \mu\text{M}$). De plus, la substitution du groupement hydroxyle par une fonction azoture (composé **130**), amine (composé **131**, protonée en milieu biologique) ou un atome de fluor (composé **132**) mène à des activités bien inférieures à celle du composé « hit » **122**. Toutefois, le remplacement de ce groupement hydroxyle par un atome chlore, dans la stéréochimie relative opposée (composé **133**), donne lieu à un composé d'activité proche (Cl_{50} de $0,69 \mu\text{M}$). Néanmoins, la présence d'un groupement halogène en position benzylique laisse envisager une métabolisation rapide de ce produit et une plus grande instabilité, donc une mauvaise activité *in vivo*.

Les substituants sur la partie aromatique (Figure 56, gauche), tels que CF₃ (composé **134**) ou des groupements méthoxy (composé **136**) mènent à une activité plus modeste (respectivement Cl₅₀ de 2,3 et 0,92 μM). Néanmoins, trois composés avec des Cl₅₀ inférieures à celle de la molécule « hit » **122** ont pu être identifiés. Leur profil métabolique a été réalisé et les composés substitués par un groupement hydroxyle (composés **137** et **135**) s'avèrent peu stables en conditions biologiques. De plus, ceux-ci sont moins sélectifs vis-à-vis du complexe **CDK2/Cycline A**, car ils inhibent également dans les mêmes proportions d'autres kinases. Le composé fluoré (composé **138**) a, quant à lui, une bonne stabilité métabolique et reste sélectif du complexe cible **CDK2/Cycline A**.

Ces études structure-activité ont donc permis de mettre au jour un nouveau composé « lead », le composé **138**.

D'autre part, la co-cristallisation du composé **122** dans le site ATP du complexe **CDK2/Cycline A** a été obtenue grâce à une collaboration avec le Pr. Jane Endicott et le Dr. Aude Echali er (Oxford, UK) (Figure 57).

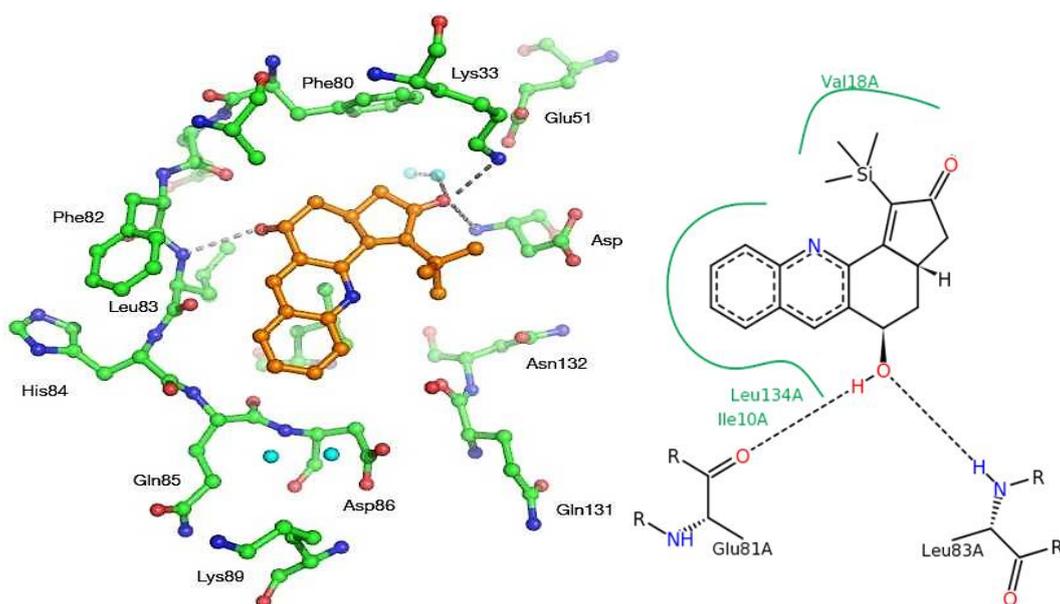


Figure 57 - Co-cristallisation du composé 122 dans le site ATP du complexe CDK2/Cycline A (gauche);
Modélisation moléculaire correspondante obtenue par Dr. N. Saettel (droite)

Cette structure, qui montre une partie des réseaux d'interactions dans la poche ATP, nous a permis d'envisager la fonctionnalisation rationnelle de nos dérivés afin d'introduire de nouvelles interactions faibles au sein du site ATP de la **CDK2/Cycline A**.

II. Résultats et discussion

Dans la suite de ce chapitre, nous traiterons des composés finaux sous leur forme racémique.

1) Tentatives de pharmacomodulation dictées par la co-cristallisation du composé « hit » **122** dans le site ATP du complexe CDK2/ Cycline A

A l'aide des données de co-cristallisation du composé « hit » **122** au sein du site ATP du complexe **CDK2/Cycline A**, nous avons envisagé la substitution de notre pharmacophore par de nouveaux groupements.

a) Synthèse d'un composé diméthoxylé

Nous avons tout d'abord tenté d'obtenir un composé possédant un motif de substitution jusqu'alors jamais obtenu, à savoir deux groupements méthoxy en R¹ et R³. Il était nécessaire de synthétiser la quinoléine de départ car celle-ci n'était pas commerciale (**Figure 58**).

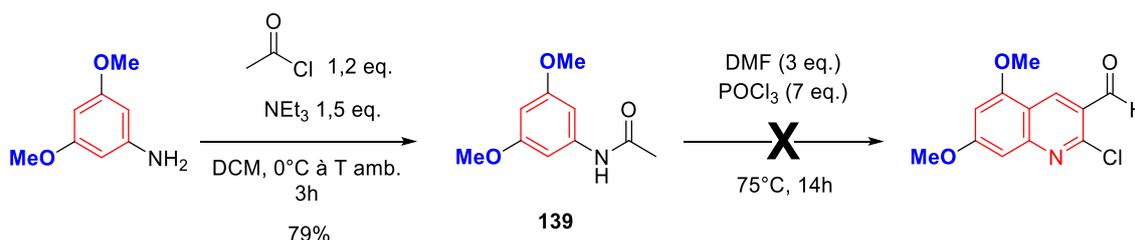


Figure 58 - Voie de synthèse de la quinoléine diméthylée

L'acétamidophényle **139** est aisé à obtenir, mais la réaction de synthèse des quinoléines de Meth-Cohn ne se produit pas. Il est possible que la présence d'un groupement méthoxy en *ortho* par rapport à la position de la nouvelle liaison à créer bloque l'étape de cyclisation conduisant au motif pyridine (**Figure 59**).



Figure 59 - Etape inhibée dans le mécanisme de la réaction de Meth-Cohn

b) Synthèse de pyridinothiophènes

Afin de modifier l'orientation des groupements substituants la partie aromatique de nos composés, nous avons également voulu remplacer la partie benzénique de la quinoléine par un noyau thiophène.

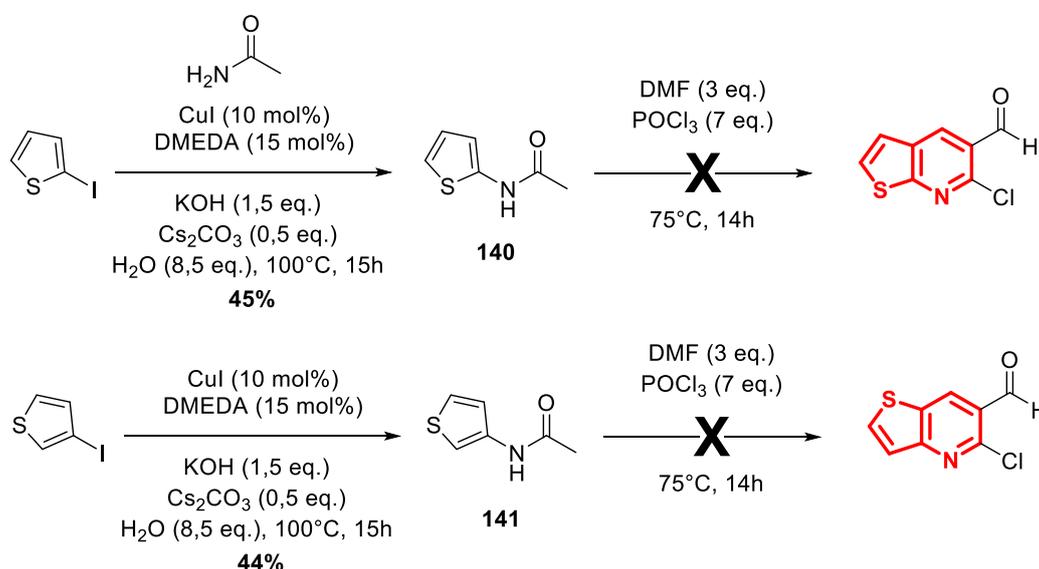


Figure 60 - Voies de synthèse de pyridinothiophènes

L'hétérocycle correspondant n'étant pas commercial, nous nous sommes inspirés des travaux de Meth-Cohn pour synthétiser le pyridinothiophène désiré (Figure 60). Si les acétamidothiophènes **140** et **141** ont été obtenus avec une relative facilité,¹¹⁶ aucun structure pyridinothiophène n'a pu être obtenue par la suite en suivant les conditions classiques de Meth-Cohn.¹¹⁷

c) Synthèse d'un composé comportant un acide boronique

Les études de structure-activité ont montré que les groupements silylés apportaient un gain en activité inhibitrice. En effet, remplacer le groupement TMS par un groupement carboné stériquement équivalent, tel que l'isobutyle, induit une perte importante d'activité. L'effet du groupement TMS n'est donc pas seulement stérique, mais également électronique. Nous avons ainsi envisagé de remplacer ce groupement silylé par un groupement boré. Les deux atomes ont des électronégativités proches (respectivement 1,9 et 2,04, contre 2,55 pour le carbone), mais la géométrie des groupements substituants autour du bore nous permettait d'envisager de nouvelles interactions. La figure de co-cristallisation montre notamment la présence de groupements potentiellement donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène dans l'environnement proche du substituant tels que la liaison amide de la chaîne principale de la lysine LYS33 ou de l'acide aspartique ASP86, la chaîne latérale de l'asparagine ASN132.

Nous avons donc voulu réaliser la synthèse d'un composé substitué par un acide boronique à la place du groupement TMS. Un composé comportant une fonction acide boronique, le bortezomib, a par ailleurs déjà été mis sur le marché.¹¹⁸

La fonction acide boronique n'est donc pas un frein à la compatibilité pharmaceutique. Différentes voies ont été envisagées pour synthétiser le composé désiré (Figure 61). Par la voie A, le groupement boré est introduit en début de synthèse, tandis que la voie B repose sur la post-fonctionnalisation du composé **122**.

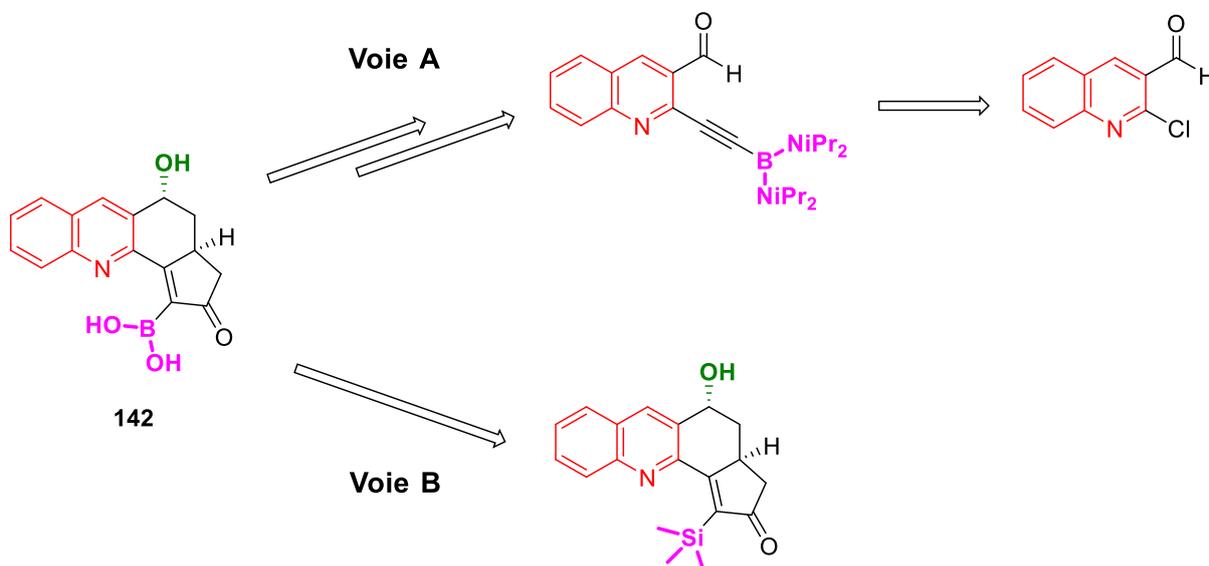


Figure 61 - Voies de rétrosynthèse envisagées pour accéder au composé **142**

Par la voie A, le groupement boré est introduit en début de synthèse, en deux étapes à partir du motif éthylnyltriméthylsilane, comme décrit dans la Figure 62 et la Figure 63.

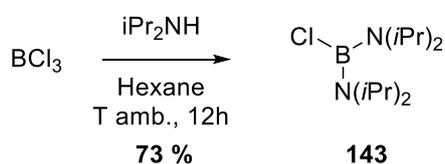


Figure 62 - Synthèse du composé **143**

La réaction est décrite dans la bibliographie en boîte à gants.¹¹⁹ N'ayant pas d'équipement adéquat à notre disposition, nous avons réalisé un montage artisanal afin de pouvoir travailler au maximum sous une atmosphère inerte. Grâce à la mise en place de ce dispositif au cours des étapes de traitements du produit, nous avons pu obtenir le composé chloroborane **143** avec un rendement de 73%.

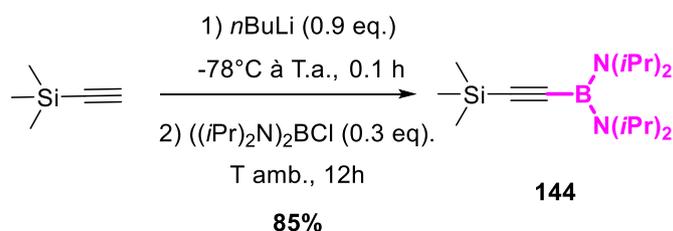


Figure 63 - Synthèse du composé **144**

Le chloroborane est ensuite greffé sur l'éthylnyltriméthylsilane avec un rendement de 85%.

Afin de réaliser le couplage de Sonogashira, nous avons ensuite tenté d'hydrolyser en milieu basique le groupement silylé présent dans le composé **144** (Figure 64).

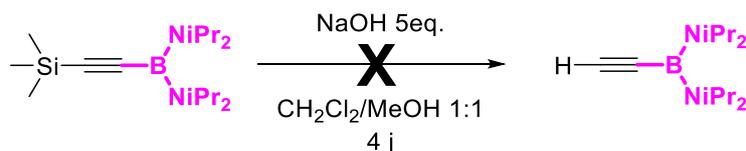


Figure 64 - Tentative d'hydrolyse du groupement TMS en milieu basique

Néanmoins, l'alkyne terminal n'a pas été obtenu. Nous avons alors envisagé de réaliser le couplage de Sonogashira directement avec l'alkyne interne, encore substitué par le groupement silylé TMS. Cependant, aucune réaction de type Sila-Sonogashira n'ayant encore été décrite avec une fonction alcyne substituée par un groupement aussi sensible que notre groupement boré, nous avons tenté de réaliser la réaction avec les conditions standard de Sila-Sonogashira décrites dans la littérature (Figure 65).¹²⁰

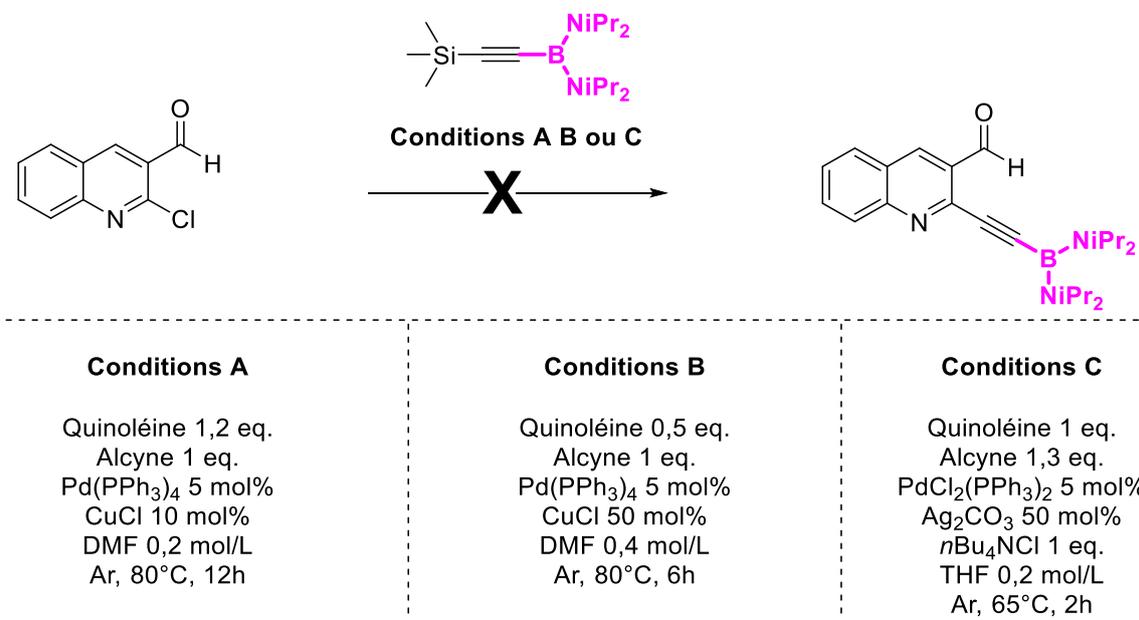


Figure 65 - Tentatives de couplage de Sila-Sonogashira du composé **144** sur la quinoléine chlorée

Malheureusement, nous n'avons jamais pu obtenir le produit désiré portant la fonction alcyne et nous avons tourné notre espoir vers la voie **B**.

La voie **B** passe par la post-fonctionnalisation de notre composé « hit » **122** (Figure 66).

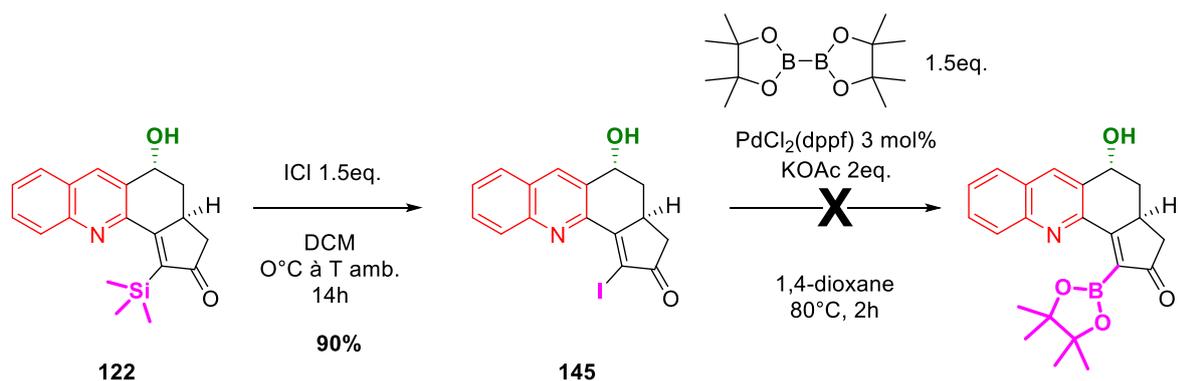


Figure 66 -Tentative d'insertion du groupement boré par post-fonctionnalisation

Pour cela, le groupement TMS est tout d'abord substitué par un atome d'iode selon des conditions connues au laboratoire.¹²¹ Le produit iodé **145** obtenu doit ensuite être substitué par un ester boronique.¹²² Malheureusement, le produit correspondant n'a pas été obtenu. Il est à noter que cette position de l'hétérocycle, même substituée par un atome d'iode, est peu réactive. De nombreux couplages ont été tentés précédemment au laboratoire, tels que les couplages de Heck et de Suzuki, et seuls ceux de Sonogashira avec le phénylacétylène a été efficace.

Ainsi, nous avons abandonné notre volonté de fonctionnalisation de notre pharmacophore par un atome de bore.

d) Substitution d'une partie encore inexplorée de la molécule **122**

Ensuite, nous avons tenté d'introduire de nouveaux groupements **R** et **R'** sur une partie encore inexplorée de la molécule **122** (Figure 67).

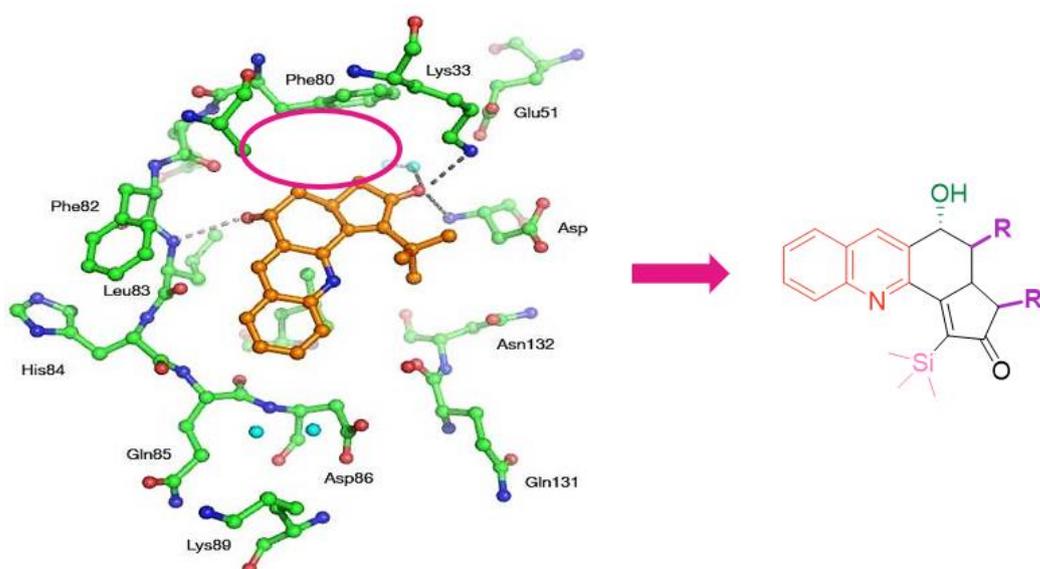


Figure 67 - Positions R et R' qui peuvent interagir avec les résidus du site ATP proches

La présence de la chaîne latérale phényle de la phénylalanine (PHE80) laisse envisager de possibles interactions de Van der Waals (forces de London) si R ou R' est un groupement méthyle. Cette substitution est possible en utilisant un réactif de Grignard allylmagnésien approprié. Cependant, les allylmagnésiens substitués sont connus pour réagir soit par addition directe, soit par retournement (réarrangement allylique), ce qui implique une substitution complètement différente dans les deux cas.¹²³ Afin de déterminer à quel type d'addition nos conditions de synthèse donnaient lieu, nous avons tenté l'addition de l'allylmagnésien substitué par un méthyle en position α ou γ .

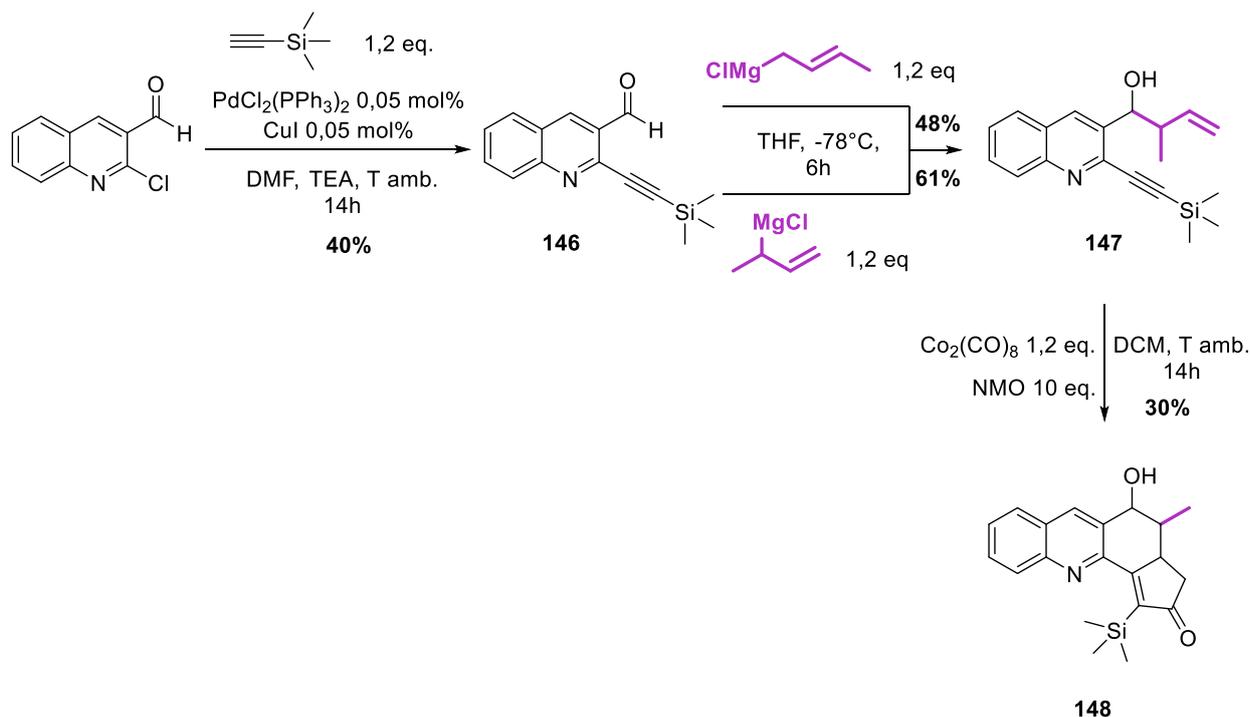


Figure 68 - Voie de synthèse des composés méthylés en α de l'alcool benzylique

Étonnamment, les deux voies de synthèse avec les réactifs allylmagnésiens, à partir du composé **146** obtenu par réaction de Sonogashira, mènent au même produit **147**, à savoir le composé méthylé en α de l'alcool benzylique, comme montré sur la Figure 68. Après réaction de Pauson-Khand le dérivé **148** est obtenu avec un rendement de 30%.

2) Utilisation d'un outil puissant : la modélisation moléculaire

a) Le logiciel Molecular Forecaster

Nous avons alors entamé une collaboration avec le Pr. Nicolas Moitessier (University McGill, Canada). Celui-ci a créé un logiciel nommé **Molecular Forecaster**,¹²⁴ qui permet de réaliser des études de modélisation. Le logiciel propose différents programmes, l'un permettant de prédire les sites de métabolisation par les cytochromes P450 et les métabolites obtenus, un autre permettant de déterminer la voie de synthèse la plus accessible pour un produit donné, un autre encore permettant de proposer des groupements optimaux pour interagir avec différents sites d'interactions. Le

programme qui a capté notre intérêt est le programme **FITTED**, pour « **Flexibility Induced Through Targeted Evolutionary Description** ». Cet algorithme permet de quantifier les interactions faibles entre le ligand et le récepteur enzymatique. Il permet en particulier de prendre en compte la flexibilité du site actif protéique ainsi que celle du ligand introduit, mais surtout de prendre en compte les molécules d'eau présentes et de les déplacer dans le site actif. Cette fonctionnalité est particulièrement compliquée à prendre en considération, surtout dans des délais de calculs courts.

En effet, le principal enjeu des logiciels de modélisation ou « docking » est d'allier un temps de calculs raisonnable pour une précision de calculs acceptable. Il est possible, pour un temps infini, d'obtenir une précision parfaite. Toutefois, si l'on veut pouvoir efficacement utiliser le logiciel en question, il convient d'avoir des temps de calculs courts. Ces temps sont dépendants du modèle d'algorithme utilisé. Afin d'obtenir des temps de calculs assez courts, il convient, dans beaucoup de cas, d'utiliser plusieurs cœurs pour conduire les calculs. Cela demande donc des moyens technologiques qui ne sont pas forcément accessibles à tous.^j La prise en compte des molécules d'eau et la possibilité de les déplacer au sein du site actif est particulièrement difficile à mettre en place dans des temps courts. En effet, si la flexibilité des ligands ou de la protéine est assez faible, compte tenu de la petite dimension de l'un et de la structure tridimensionnelle peu changeante de la seconde, le déplacement des molécules d'eau peut se faire avec plus de liberté, ce qui implique beaucoup plus de calculs. Dans ce cadre, le logiciel **Molecular Forecaster** présente l'avantage de produire des calculs assez précis tout en ne nécessitant pas d'ordinateur particulièrement puissant. De plus, les calculs sont effectués en à peine quelques minutes pour le docking d'un ligand dans un récepteur enzymatique. Ceci est dû au modèle algorithmique sur lequel se base le logiciel, à savoir l'algorithme génétique (Figure 69). Il s'agit d'un modèle très proche de celui de la biologie. De manière simplifiée, on peut décrire le fonctionnement d'un tel modèle comme suit : le logiciel crée un set d'individus avec des gènes propres et aléatoires. Ces gènes correspondent aux positions des ligands, molécules d'eau, chaînes latérales des résidus aminés du site actif. Les individus ayant les meilleurs gènes sont gardés, et les autres éliminés. Les meilleurs gènes correspondent ici à la configuration spatiale la plus favorable énergétiquement, c'est-à-dire optimisant les interactions faibles entre les différents acteurs. Parmi les individus sélectionnés, certains sont choisis aléatoirement et leurs gènes sont croisés. On réitère ensuite le processus de sélection. Effectuées sur un grand nombre de générations, ces itérations simulent le principe d'évolution retrouvé en biologie. Au bout d'un nombre fixé d'itérations, ou lorsque les gènes des meilleurs individus ne varient plus, les calculs sont arrêtés et **un score est attribué au ligand**. Ce score est une approximation mathématique qui permet de quantifier les interactions faibles entre le ligand et le récepteur.¹²⁵

^j Il est toutefois à noter que de tels équipements ne sont plus aussi rares qu'il y a tout juste quelques années, grâce aux grandes avancées technologiques qui ont révolutionné le monde de l'informatique.

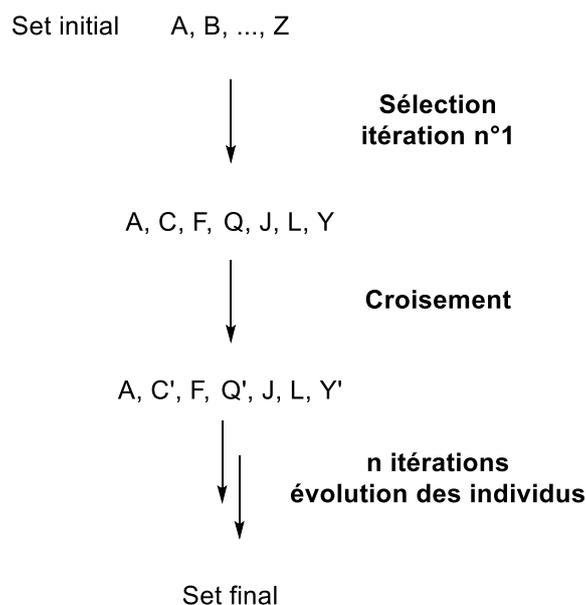


Figure 69 - Fonctionnement de l'algorithme génétique de manière simplifiée

Vu le modèle algorithmique utilisé, on ne peut pas conclure sur une valeur de score seule. Il convient de comparer le score de la molécule testée avec une molécule de référence, dont l'activité biologique est déjà connue. Il est également important de considérer que ce score étant une approximation, des différences de score inférieures à 2 ne permettent pas de conclure sur une activité nettement meilleure ou nettement moins bonne de la molécule testée en regard de la molécule de référence. On peut donc attendre une activité assez proche pour des différences de score de cet ordre.

Le logiciel prend en entrée les ligands à tester d'une part, et un fichier pdb d'autre part. Ce fichier pdb contient la molécule de référence dans le site actif de la cible. En désignant la molécule de référence dans ce fichier, on indique au logiciel l'emplacement de base des molécules à tester. Il n'est donc pas possible de prédire si le composé attendu comme un inhibiteur compétitif de l'ATP est en réalité non compétitif. En effet, une fois le site actif défini, le logiciel ne prendra pas en compte le reste de la protéine, et notamment les sites d'interactions possibles pour les inhibiteurs non compétitifs de l'ATP. Une fois le ligand défini dans le fichier pdb original, le logiciel supprime cette molécule pour la remplacer par les ligands à tester.

b) Adéquation du logiciel Molecular Forecaster à nos travaux

Afin de vérifier la compatibilité de **Molecular Forecaster** (programme **FITTED**) avec la modélisation des interactions entre notre famille de composés et la cible biologique **CDK2/Cycline A**, nous avons tout d'abord effectué une expérience test. Pour cela, nous avons donné en entrée le fichier de co-cristallisation obtenu pour notre molécule de référence **122**, et avons choisi comme ligand la même molécule de référence. Le logiciel a donc retiré la molécule de référence **122** du fichier pdb, puis a modélisé l'interaction de la même molécule dans le site actif. Nous avons ainsi obtenu la « Root Mean Square Deviation », notée RMSD. Cette valeur calcule la précision de la superposition entre la molécule de référence dockée et la molécule de référence dans le fichier pdb original. Plus la valeur de RMSD

est faible, plus le déplacement de la molécule est faible, et donc plus le logiciel est adapté car il reproduit l'expérience avec fiabilité. On considère généralement qu'une valeur de RMSD inférieure à 1,5, c'est-à-dire que les atomes de la molécule modélisée sont déplacés de moins de 1,5 Å, est convenable pour utiliser un logiciel de docking. Dans notre cas, nous avons obtenu une valeur de RMSD de 0,5, ce qui montre l'adéquation du logiciel à notre étude.

c) Etudes des composés déjà obtenus au laboratoire

Nous avons ainsi pu comparer la concordance entre les données expérimentales de CI_{50} obtenues lors des études structure-activité et les prédictions d'interaction (**scores**) obtenues *via* le logiciel concernant les molécules déjà synthétisées et testées. La **Figure 70** résume les résultats obtenus.

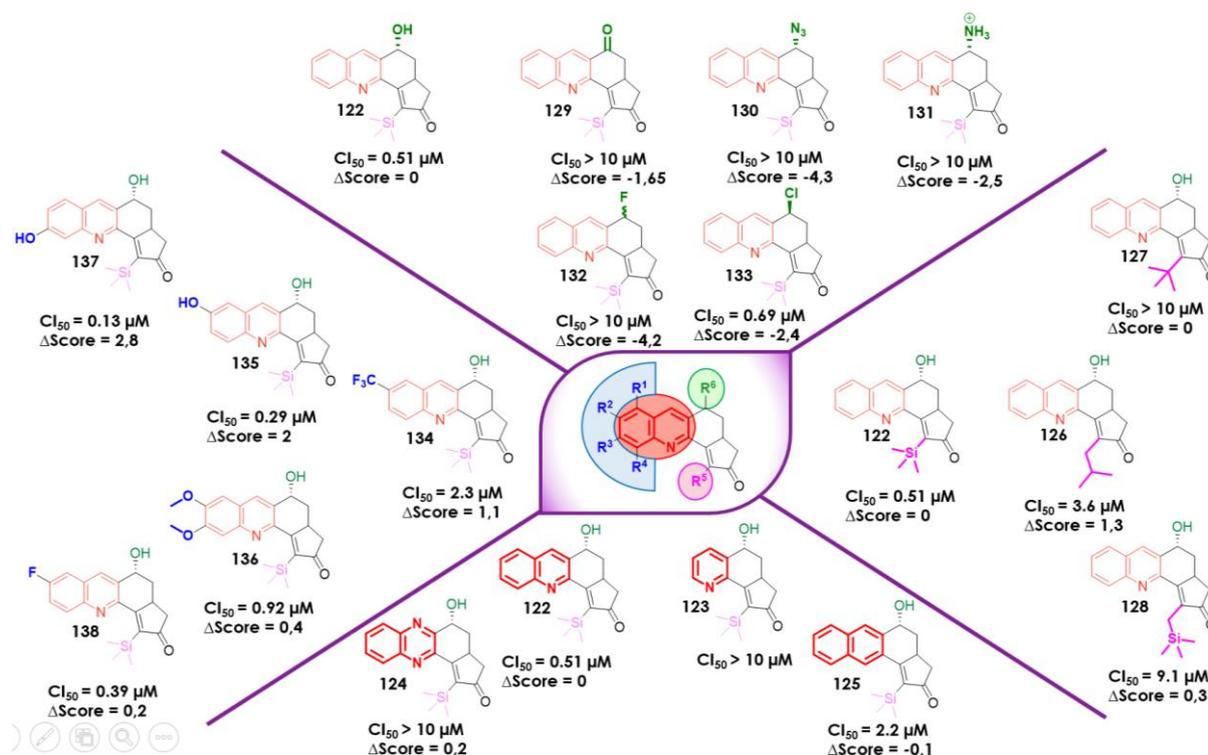


Figure 70 - $\Delta Scores$ obtenus pour les composés dont l'activité inhibitrice a été testée

Dans la figure, $\Delta Score = Score$ (molécule de référence) – $Score$ (molécule modélisée). Lorsque cette valeur est positive, cela signifie que la molécule testée possède une meilleure affinité pour la référence que le composé **122**, molécule de référence ; inversement, lorsque $\Delta Score$ est négatif, ce qui a toujours été le cas dans cette étude, cela signifie que la molécule testée est moins affine pour l'enzyme que le composé **122**.

On note ainsi que beaucoup de cas ne sont pas exploitables car $\Delta Score$ a une valeur entre 2 et -2. Néanmoins, pour les composés **135** et **137**, les résultats biologiques correspondent aux prédictions données par le logiciel. En revanche, il faut préciser que la molécule **133** présente un $\Delta Score$ très négatif alors que sa CI_{50} est proche de celle du composé de référence. Cela s'explique par le fait que le score n'est pas le seul facteur à prendre en compte lors de la prédiction. La comparaison du score de deux molécules n'est pertinente que si les molécules ont une orientation similaire dans le site actif,

c'est-à-dire si leurs squelettes se superposent. En effet, les variations de score permettent ainsi de conclure directement sur l'introduction ou la perte d'interactions faibles, et donc le gain ou la perte en affinité du ligand pour le récepteur.

d) Prédiction de nouveaux composés d'intérêt

Le logiciel **Molecular Forecaster** (programme **FITTED**) nous a également permis de prédire les espaces propices à la mise en place de liaisons hydrogène, ainsi que leur nature comme site donneur ou accepteur de liaison hydrogène. Nous avons ainsi modélisé de nombreuses molécules dont la liste ne sera pas donnée ici, car beaucoup n'ont pas été retenues pour des problèmes de synthèse ou de réorientation de leur structure dans le site ATP. Néanmoins, ces études nous ont confortés dans l'abandon de la synthèse de la molécule comportant un groupement boré à la place du groupement TMS. Parmi les molécules testées par modélisation, les plus intéressantes, c'est-à-dire celles possédant le Δ Score le plus élevé sans modification de l'orientation de la molécule dans le site ATP, étaient un composé substitué par un diol vicinal *cis* et un composé portant un groupement thiosucre à la place du groupement TMS (Figure 71). En effet, l'équipe du Dr. Jin a décrit en 2011 un inhibiteur de CDK2 portant un *O*-glycoside qui se positionne dans le site ATP au niveau de notre groupement R⁵.¹²⁶

Le composé correspondant portant un groupement sucre standard s'est également montré intéressant du point de vue de la modélisation moléculaire. Néanmoins, ce groupement serait trop facilement métabolisé dans le corps humain et le composé serait trop rapidement excrété, empêchant ainsi une activité *in vivo* suffisante. En effet, les *S*-glycosides possèdent une plus grande stabilité face aux glucosidases, responsables de l'hydrolyse des *O*-glycosides *in vivo*. Les thiosucres sont d'ailleurs utilisés comme inhibiteurs de ces enzymes.¹²⁷

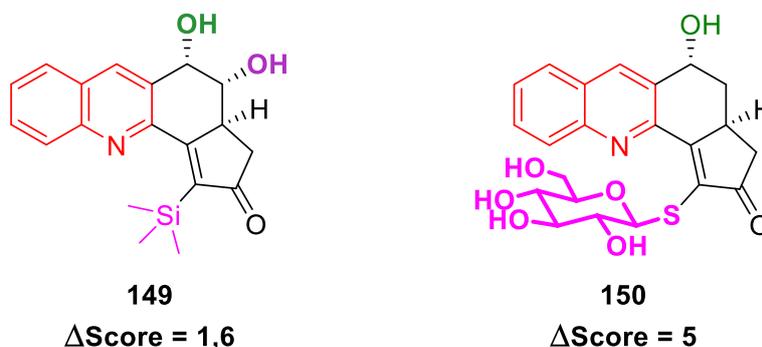


Figure 71 - Molécules les plus intéressantes d'après les études de modélisation

3) Synthèse de la molécule 149

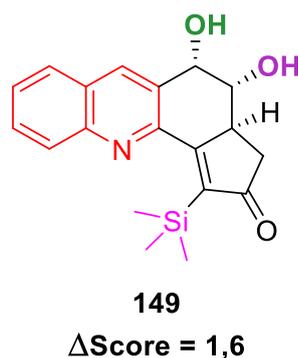
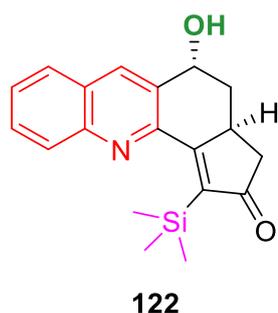
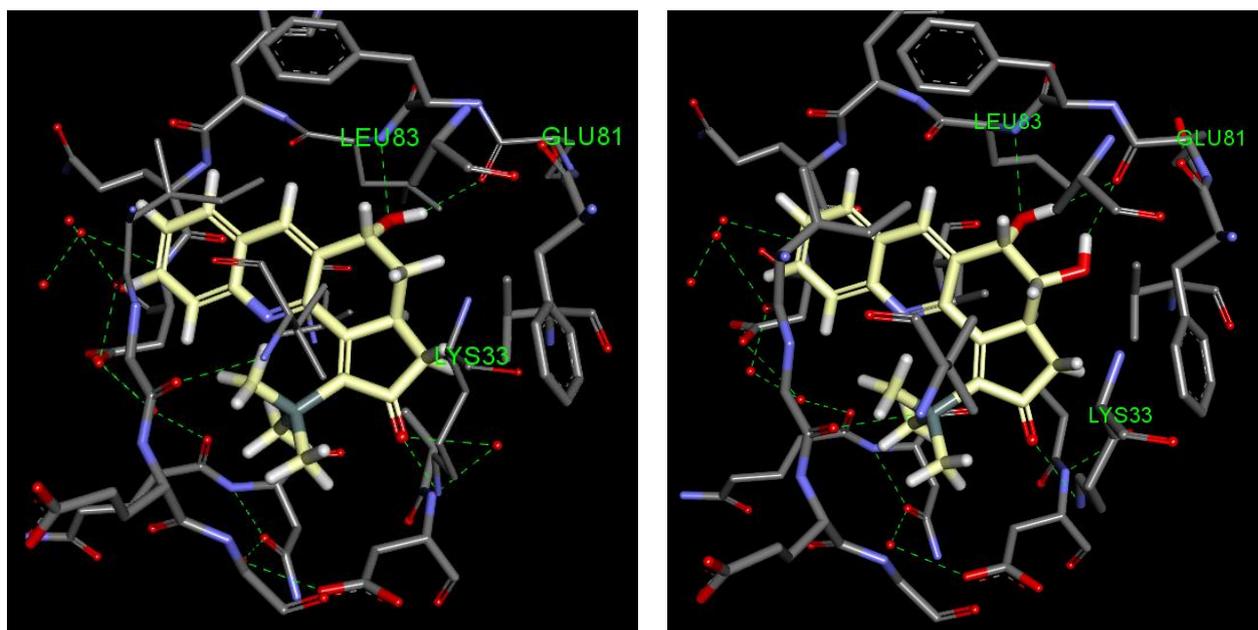


Figure 72 - Molécule de référence **122** dans le site ATP (à gauche); molécule modélisée **149** par Molecular Forecaster dans le site ATP (à droite)

Si l'on compare les interactions entre le site actif du complexe **CDK2/Cycline A** et les deux molécules, on observe qu'une nouvelle liaison hydrogène est introduite entre le groupement hydroxyle supplémentaire et la fonction carboxyle du résidu acide glutamique (**GLU81**) (Figure 72). D'autre part, aucune interaction défavorable n'est introduite. Ceci explique que le logiciel prédise une meilleure affinité de la molécule dihydroxylée pour le complexe **CDK2/Cycline A**.

Nous avons envisagé plusieurs voies pour préparer le composé dihydroxylé **149** (Figure 73) : la voie **A** opérant par une réaction de Pauson-Khand sur le composé dihydroxylé, la voie **B** étant caractérisée par une réaction de dihydroxylation finale à partir d'un composé diénique cyclique. Le produit **151** diénique peut quant à lui être obtenu par élimination à partir d'un composé ayant déjà subi la réaction de Pauson-Khand (voie **B1**) ou à partir d'un diène acyclique **152** (voie **B2**).

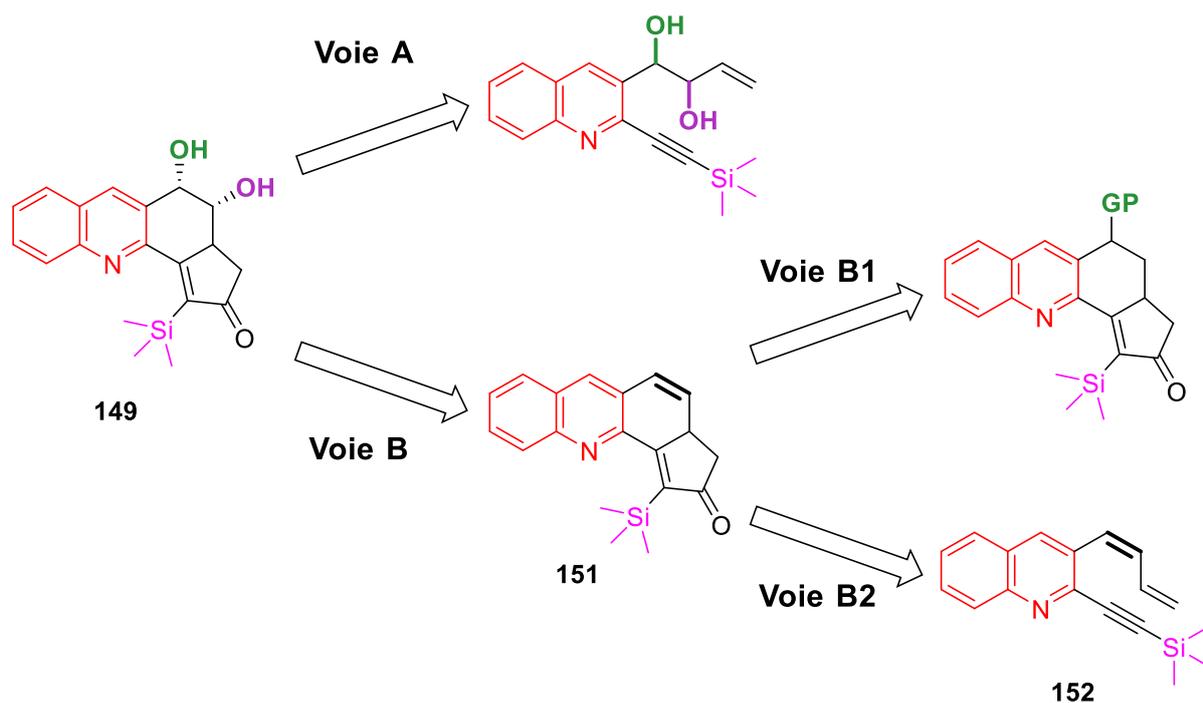


Figure 73 - Voies de rétrosynthèse envisagées pour accéder au composé **149**

La voie **A** permettrait d'introduire les deux groupements hydroxyles en amont dans la voie de synthèse, et la voie **B**, de les introduire en dernière étape de synthèse.

Pour la voie **A**, le composé allylé **153** est utilisé dans une réaction d'oxydation au sélénium (Figure 74) sans toutefois permettre d'obtenir le produit désiré. Le réactif est récupéré.¹²⁸

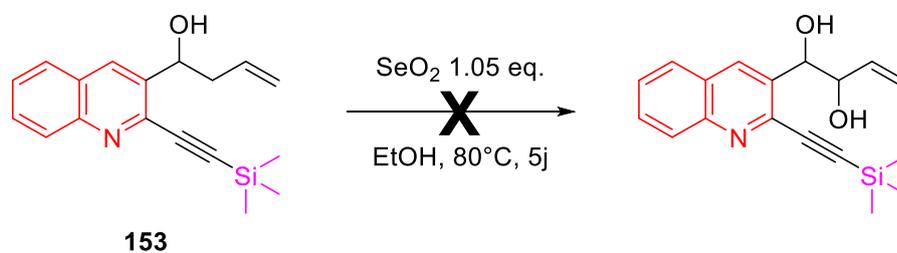


Figure 74 - Tentative d'oxydation du composé allylé **153**

En raison de la réactivité de la fonction allyle, nous n'avons pas entrepris d'autres α -hydroxylations sur ce réactif et nous nous sommes concentrés sur la voie **B**. De plus, la voie **A** ne permet pas d'envisager aisément une bonne diastéréosélectivité.

Pour la voie **B** on passe par la mise en place d'une fonction alcène, que l'on pourrait par la suite dihydroxyler. Cette voie de synthèse devrait rendre plus accessible l'obtention de produits diastéréosélectifs.

La voie **B1** correspond à la post-fonctionnalisation du composé « hit » **122**. Nous avons donc essayé différentes conditions pour réaliser une réaction d'élimination d'un groupe partant, noté **GP** (Figure 75).

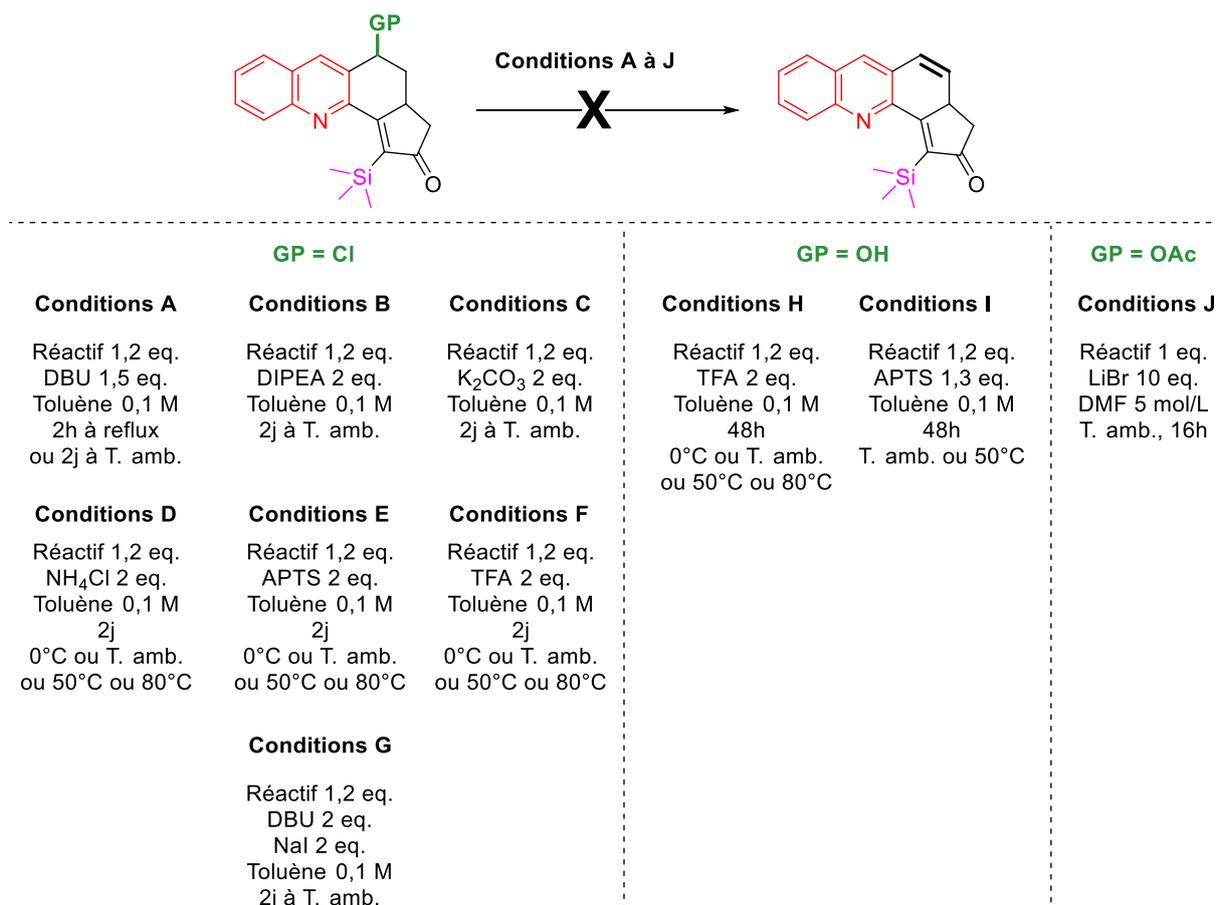


Figure 75 - Tentatives d'élimination du groupement en position benzylique

L'élimination de l'atome de chlore n'a pas pu être obtenue, que ce soit en milieu acide ou basique. Augmenter la température n'a par ailleurs pas aidé à déclencher la réaction. Les conditions de Finkelstein (conditions **G**), avec échange chlore-iodure *in situ*, n'ont pas non plus mené au produit désiré. La déshydratation de l'alcool benzylique en milieu acide n'a pas non plus été efficace, quelle que soit la température employée. Enfin, des essais d'élimination du groupement acétate en position benzylique ont été tentés mais n'ont pas été concluants.¹²⁹

Nous nous sommes donc réorientés sur la voie **B2**. Celle-ci permettrait d'introduire la fonction alcène plus tôt dans la voie de synthèse. Pour cela, nous avons tenté de réaliser la réaction de Wittig sur le produit du couplage de Sonogashira **146**.

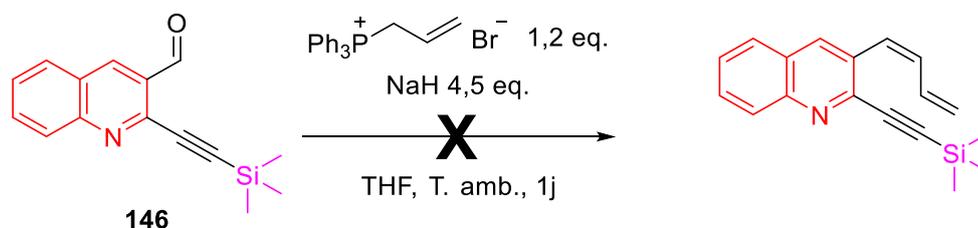


Figure 76 - Réaction de Wittig tentée sur le composé **146**

Cette réaction n'a malheureusement pas donné le produit désiré et le réactif a été récupéré. Nous avons alors tenté de réaliser la réaction de Wittig plus en amont dans la voie de synthèse.

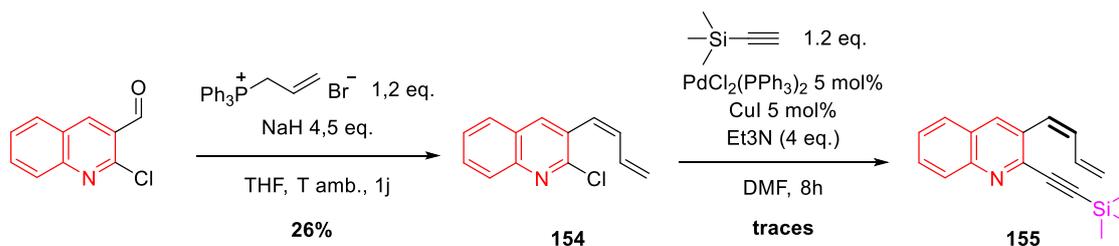


Figure 77 - Réaction de Wittig sur la quinoléine chlorée suivie par un couplage de Sonogashira

La réaction de Wittig a été conduite sur la quinoléine chlorée, avec cependant un rendement faible de 26% (Figure 77). Néanmoins, le couplage de Sonogashira ne permet d'obtenir que des traces du produit désiré **155**. Nous avons donc repris ces réactions sur la quinoléine iodée, usuellement plus réactive lors du couplage organométallique (Figure 78).

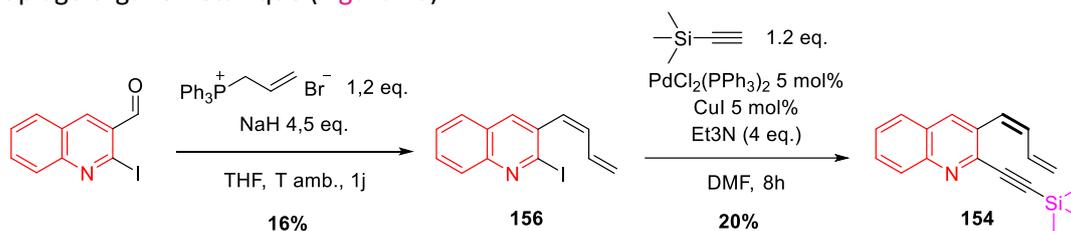


Figure 78 - Réaction de Wittig sur la quinoléine iodée suivie par un couplage de Sonogashira

Si l'on obtient bien le composé diénique désiré **154**, les quantités récupérées sont tellement faibles, avec un rendement sur deux étapes de 3,2%, que la réaction de Pauson-Khand à partir de ce composé n'a pas pu être effectuée. La synthèse de la molécule dihydroxylée n'a donc pas pu être menée à bien.

4) Synthèse de la molécule 150

Nous nous sommes alors tournés vers la synthèse de la molécule comportant un thiosucre.

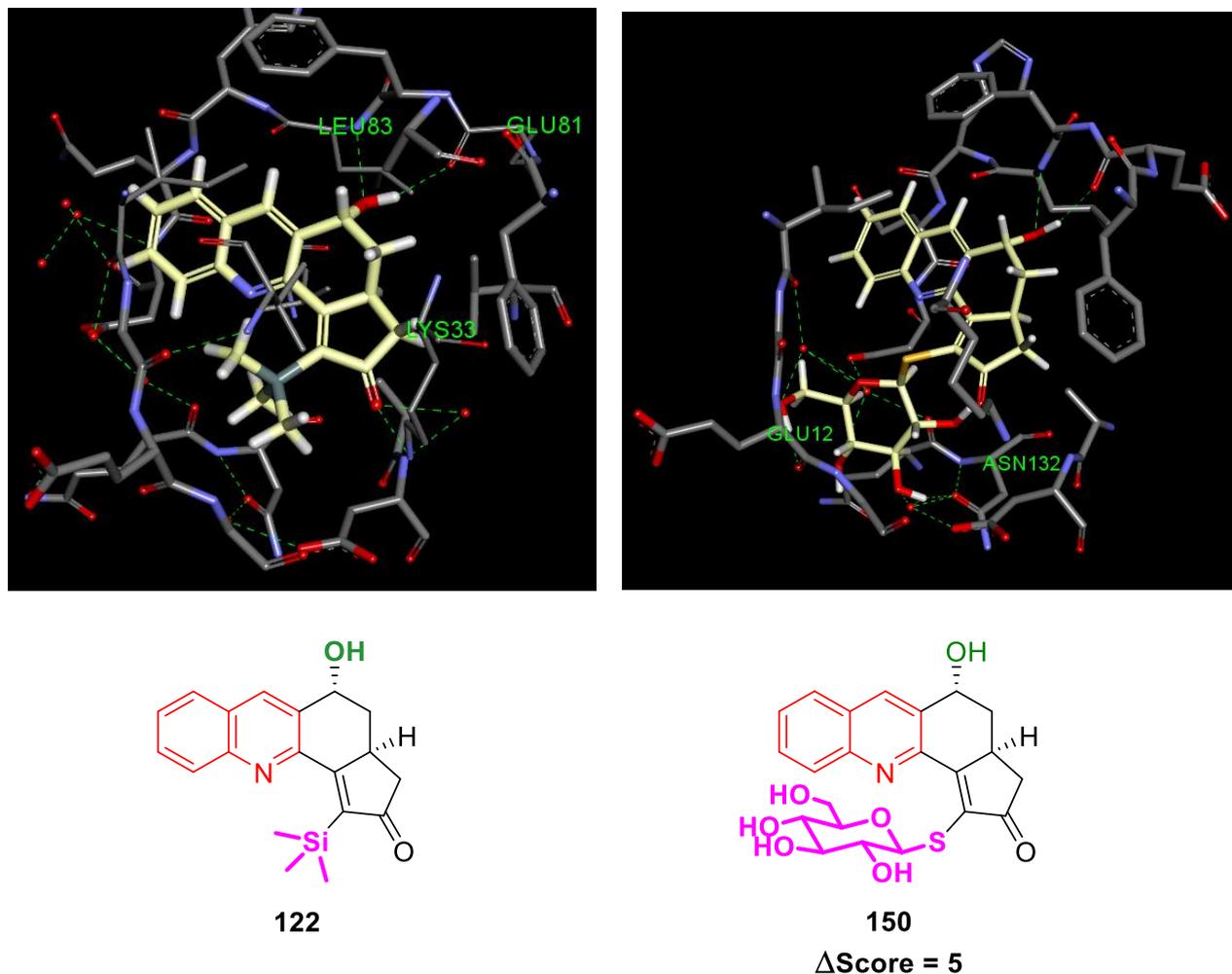


Figure 79 - Molécule de référence **122** dans le site ATP (à gauche); molécule modélisée **150** par Molecular Forecaster dans le site ATP (à droite)

La molécule comportant un thiosucre en position R⁵ n'introduit de nouvelles interactions qu'au niveau du nouveau substituant thiosidique. On note l'apparition de nombreuses liaisons hydrogène (Figure 79). Ce réseau de liaisons hydrogène explique la très forte affinité évaluée pour ce composé en comparaison avec la molécule de référence.

Plusieurs voies de synthèses ont été envisagées pour accéder au composé **150** (Figure 80). La voie **A** repose sur la fonctionnalisation finale du composé iodé **157** par le thiosucre. La voie **B** se ferait plutôt par une fonctionnalisation précoce par un thiosucre avec comme étape finale la réaction de Pauson-Khand à partir d'un composé ényne **158**.

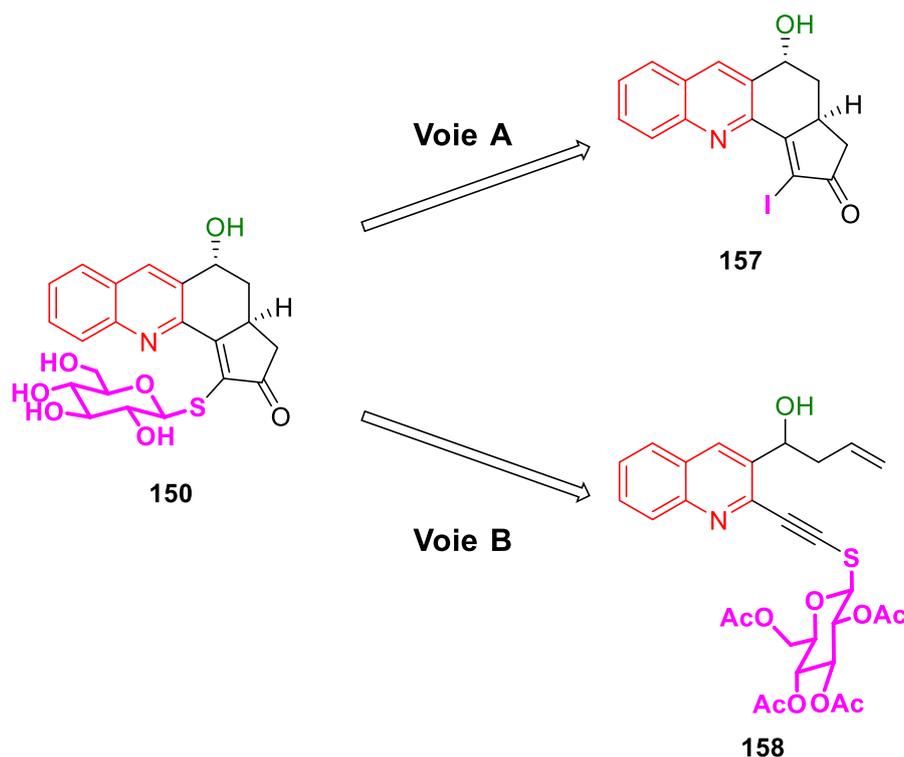


Figure 80 - Voies de synthèse envisagées pour accéder au composé **150**

La première voie de synthèse (voie **A**) repose donc sur une post-fonctionnalisation de la molécule **122** (Figure 81). Le groupement TMS du composé **122** est substitué par atome d'iode, ce qui permet d'envisager un couplage organométallique par la suite. En s'inspirant des travaux réalisés par l'équipe du Dr. M. Alami,¹³⁰ nous avons tenté de coupler un thiosucre *O*-acétylé sur la position iodée.

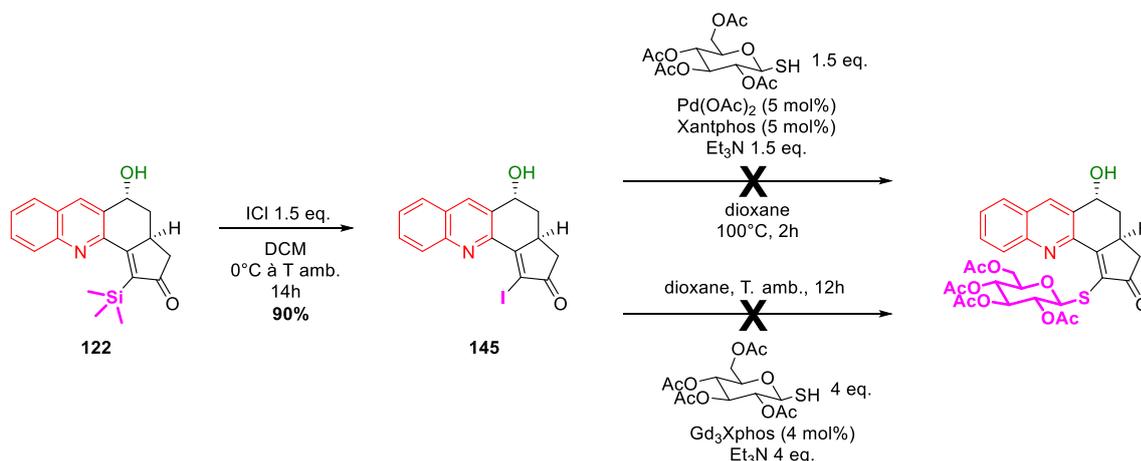


Figure 81 - Tentatives de couplages du thiosucre *O*-acétylé sur le composé **145**

Malgré de nombreux essais, changement de temps de réaction (entre 2h et 15 jours), de température (à 0°C , température ambiante, 50°C et 100°C) et d'ordre d'introduction des différents réactifs au sein du milieu réactionnel, nous n'avons jamais pu obtenir le produit désiré. Nous avons toutefois pu observer la formation exclusive du composé réduit, comportant un atome d'hydrogène en position R^5 .

Le complexe de palladium parvient donc à s'insérer dans la liaison carbone-iodure, mais la suite de la réaction ne se produit pas. Il est possible que ceci soit dû à la gêne stérique au niveau de la position à substituer. La proximité de l'atome d'azote de la quinoléine peut également désactiver ou complexer le palladium, le rendant ainsi moins réactif pour le reste de la réaction.

Nous nous sommes alors concentrés sur l'introduction du thiosucre en amont lors de la synthèse (voie **B**, Figure 80). Deux possibilités s'ouvraient alors à nous : voie **B1** et voie **B2** (Figure 82). La voie **B1** procède par la réaction d'allylation comme dernière étape et la voie **B2** par l'introduction de la fonction alcyne.

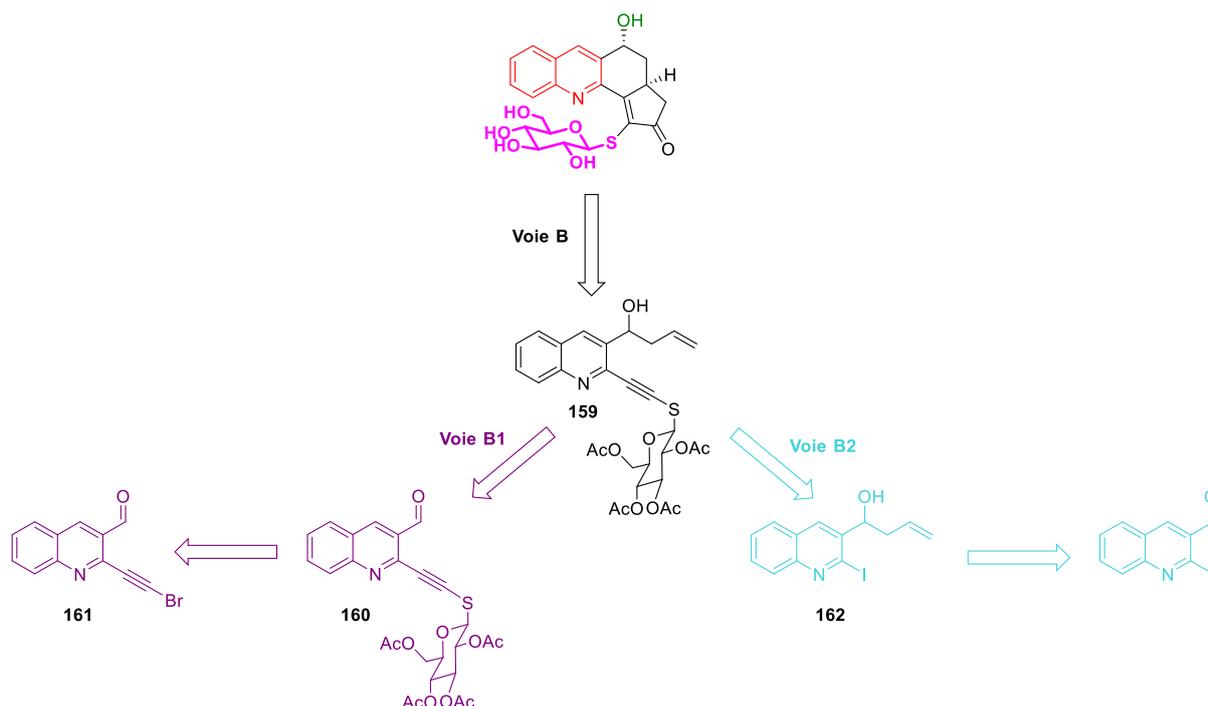


Figure 82 - Voie de rétrosynthèse B envisagée pour accéder au composé 150

La voie **B1** (en violet) permettrait d'introduire le groupement thiosucre *O*-acétylé avant la réaction d'allylation de Grignard. Pour cela, le couplage de Sonogashira usuel est effectué avec le triméthylsilylacétylène (88%), puis le groupement TMS est hydrolysé en milieu basique pour donner l'alcyne terminal correspondant **163**, avec un rendement de 78% (Figure 83). Celui-ci est ensuite bromé dans des conditions usuelles,¹³¹ afin de permettre un nouveau couplage à partir de l'alcyne bromé **161** obtenu (Figure 83).

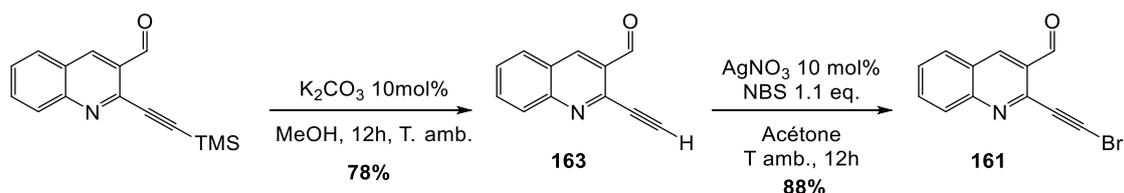


Figure 83 - Synthèse du composé 161 portant une fonction alcyne bromée

Ensuite, le couplage du thiosucre *O*-acétylé sur l'alcyne bromé est réalisé avec un rendement de 44% (Figure 84).¹³⁰

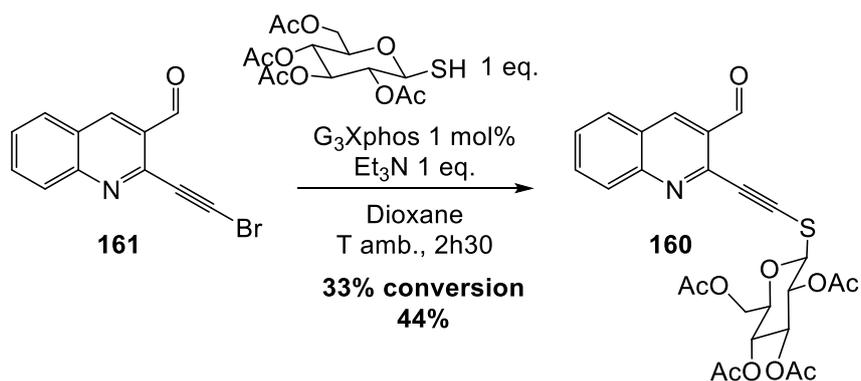


Figure 84 - Couplage du thiosucre O-acétylé sur l'alcyne bromé **161**

Toutefois, la conversion du réactif n'est pas totale. Le rendement corrigé est de 82% (Figure 84). De nombreux essais ont été effectués en faisant varier la température (entre la température ambiante et 100°C), le temps de réaction (entre 1h et 5 jours) et les quantités de catalyseurs introduites (jusqu'à 5 mol% de catalyseur), mais aucun n'a mené à un meilleur rendement.

La réaction d'allylation de la fonction aldéhyde du composé **160** est ensuite menée (Figure 85).

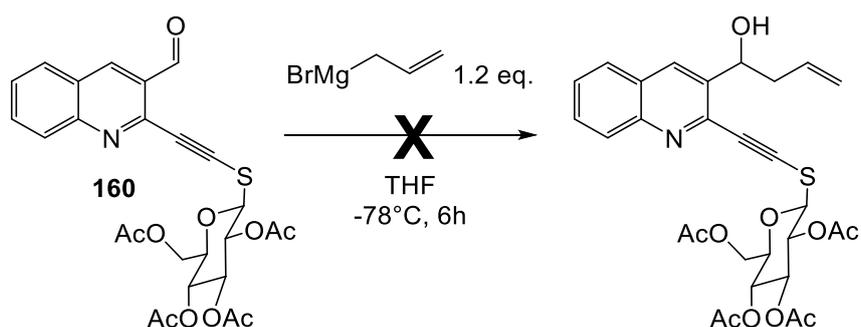


Figure 85 - Réaction de l'allylmagnésien avec le composé **160**

Or, la réaction mettant en jeu un allylmagnésien, usuellement utilisée dans la voie de synthèse, conduit à la dégradation du réactif. Quelques essais en faisant varier le temps de réaction (entre 12h et 4 jours) et la température (de -78°C à la température ambiante) ont mené à la même conclusion. Nous nous sommes alors orientés sur une réaction de Barbier afin d'introduire le groupement allyle.¹³²

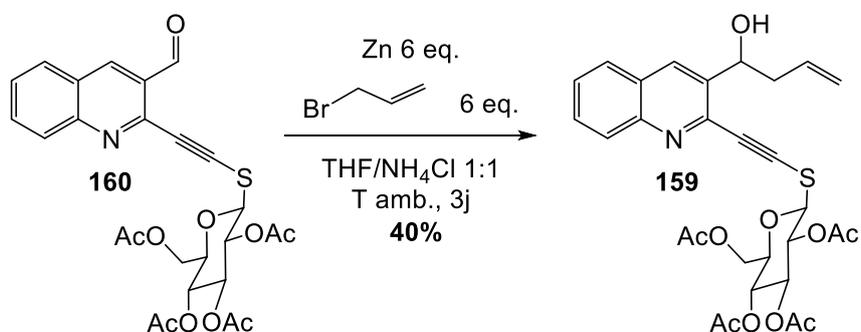


Figure 86 - Réaction de Barbier sur le composé **160**

Cette nouvelle réaction, dans des conditions plus douces pour notre réactif, permet d'obtenir le produit **159** désiré avec 40% de rendement (Figure 86). Ce rendement n'a pu être amélioré ni par l'allongement du temps de réaction (entre 12h et 7 jours), ni par l'augmentation de la température (entre la température ambiante à 40°C), ni par l'ajout de zinc solide ou de bromure d'allyle (entre 2 et 10 équivalents, pour les deux réactifs). Malgré ces rendements assez faibles, **la voie B1 nous a permis d'obtenir le substrat de la réaction de Pauson-Khand (composé 159) avec un rendement global sur 5 étapes de 9,4%.**^k

La voie **B2** permettrait d'introduire le groupement thiosucre *O*-acétylé à la suite de l'allylation de la fonction aldéhyde (Figure 82). Pour cela, nous avons utilisé la quinoléine iodée. Il est judicieux d'utiliser une quinoléine iodée plutôt que chlorée, la liaison carbone-iode étant plus réactive lors du couplage organométallique.

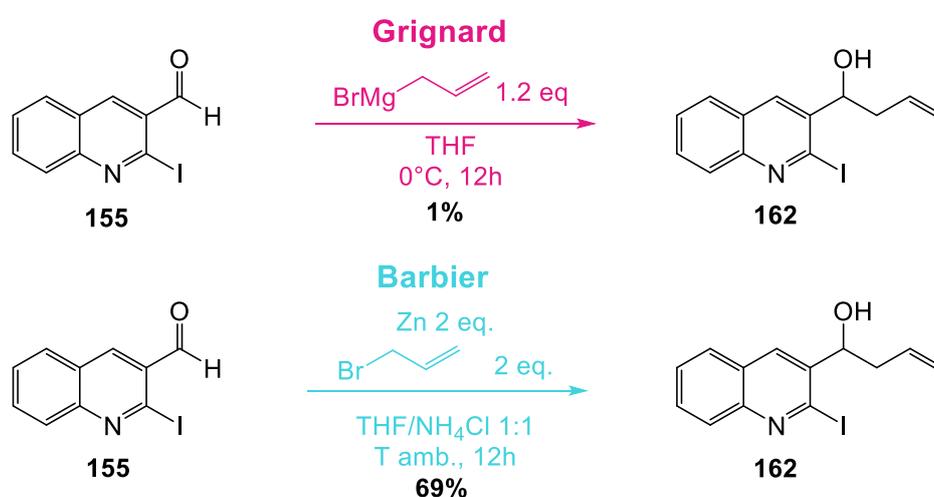


Figure 87 - Réaction d'allylation de la quinoléine iodée

Nous avons tenté d'allyler la fonction aldéhyde *via* une réaction de Grignard (Figure 87). Néanmoins, et même à 0°C, la réaction ne s'effectue qu'avec un rendement de 1%. Nous avons donc remplacé cette réaction par une allylation de Barbier, ce qui permet d'obtenir le produit **162** désiré avec un rendement de 69%.

Nous avons en parallèle réalisé la synthèse d'une fonction alcyne déjà fonctionnalisée par le thiosucre *O*-acétylé. Nous avons en premier lieu tenté de bromer l'éthynyltriméthylsilane, mais sans succès. Notre choix s'est ensuite porté sur la bromation de l'alcyne terminal triisopropylsilylacétylène, qui a été réalisée avec un rendement de 89% (Figure 88).¹³¹

^k La réaction de Pauson-Khand est abordée après la discussion de la voie **B2**.

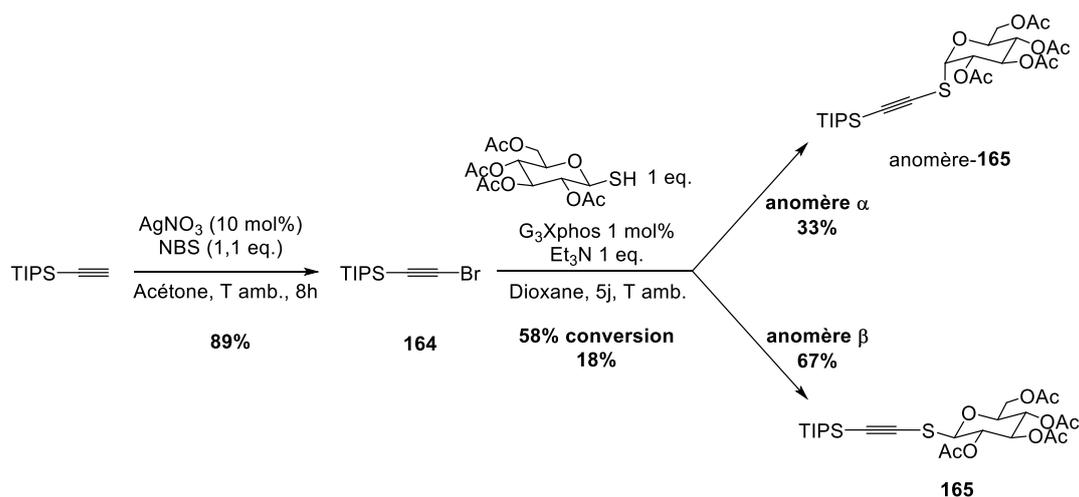


Figure 88 - Synthèse de la fonction alcyne portant le groupement thiosucre **165**

Puis, nous avons effectué le couplage entre l'alkyne bromé **164** obtenu et le thiosucre. Celui-ci se fait avec un taux de conversion de 58% seulement, et un rendement isolé corrigé de 31% en produit de couplage désiré (produit **165** et son anomère). Plusieurs essais ont été effectués en faisant varier le temps de réaction (entre 12h et 10jours), la température (entre la température ambiante et 100°C), la quantité de réactif (jusqu'à 4 équivalents) et de catalyseur introduits (jusqu'à 4 mol%), mais aucun n'a mené à un meilleur rendement.

Nous avons ainsi pu obtenir l'alkyne couplé aux deux anomères du thiosucre. L'apparition du deuxième anomère (anomère α) est assez intéressante. En effet, des études ont montré que la mutarotation des thiosucres était dépendante du pH, et que les proportions différaient des sucres classiques.¹³³ Ainsi, en milieu basique, le thiosucre déprotégé reste majoritairement sous la forme d'anomère β . L'explication proposée est liée à l'effet de solvatation important du thiolate en milieu basique. A cause de l'encombrement stérique du groupement thiolate entouré des molécules de solvant, l'anomère majoritaire est celui possédant le groupement thiolate en position équatoriale. Ici, bien qu'en milieu basique, une fois le thiosucre couplé, l'effet de solvatation du groupement thioéther diminue fortement. De plus, la conformation autour de ce groupement est fixée, de par la linéarité imposée par la fonction alcyne. Ces deux phénomènes diminuent la préférence pour la position équatoriale du groupement thioéther. L'anomère α est donc observé en plus grandes proportions. A cause des faibles quantités de produit récupérées contenant l'anomère α , nous nous sommes concentrés sur la synthèse avec l'anomère β .

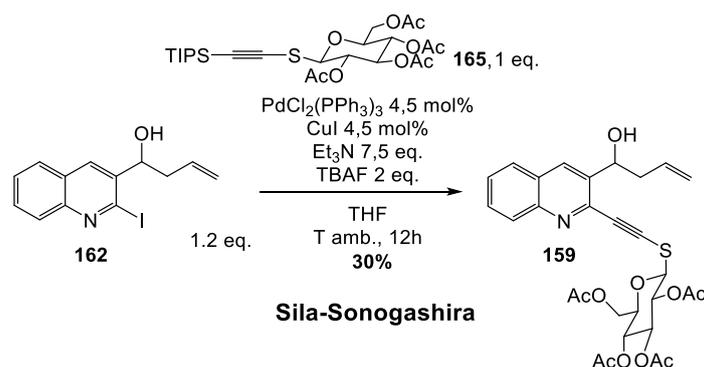


Figure 89 - Couplage de Sila-Sonogashira effectué sur le composé **162**

Le clivage du groupement silylé pouvant dégrader le reste du substrat, et l'alkyne terminal portant la fonction thiosucre *O*-acétylé étant vraisemblablement trop réactif pour être manipulé aisément, nous avons remplacé le couplage de Sonogashira par celui de Sila-Sonogashira (Figure 89).¹³⁴ Nous avons ainsi pu obtenir le produit **159** désiré, substrat de la réaction de Pauson-Khand, avec un rendement de 30%. **Le rendement global sur 3 étapes, comprenant l'échange chlore-iodure sur la quinoléine commerciale, est de 14,9%.**

Finalement, la réaction de Pauson-Khand a ensuite été effectuée sur **159**. Malheureusement, les conditions usuellement utilisées au laboratoire n'ont pas permis la conversion du substrat et le réactif a été récupéré (Figure 90).

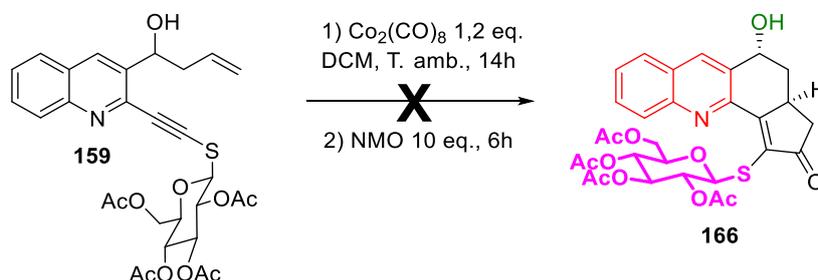


Figure 90 - Réaction de Pauson-Khand tentée sur le composé **159**

Ces conditions opératoires sont douces car elles permettent de ne pas travailler sous pression de monoxyde de carbone, et assurent usuellement la très bonne diastéréosélectivité de la réaction. Par manque de temps nous n'avons pas pu tester d'autres conditions et avons décidé de ne pas poursuivre cette voie.

5) Synthèse d'une molécule incorporant un groupe méthylène entre le thiosucre et l'unité cyclopenténone

La mise en place de conditions efficaces de couplage du thiosucre *O*-acétylé au cours du paragraphe abordé précédemment nous a poussés à envisager d'autres molécules portant un thiosucre. Nous avons ainsi tenté, parallèlement à la synthèse de la molécule **150**, d'accéder à la molécule **167** (Figure 91).

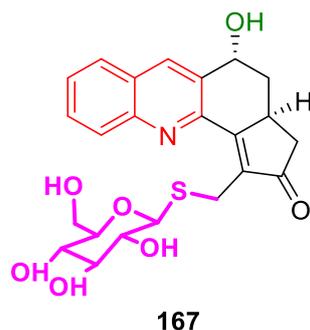


Figure 91 - Structure du composé **167**

Pour cela, trois voies de synthèse ont été envisagées, qui seront détaillées par la suite (Figure 92). La voie **A** met en jeu la réaction de Pauson-Khand réalisée sur le composé **169** comportant déjà l'unité méthylène-thiosucre *O*-acétylé. La voie **B** repose sur une réaction en cascade Nicholas/Pauson-Khand permettant d'obtenir le composé **168** substitué par le groupement thiosucre *O*-acétylé.

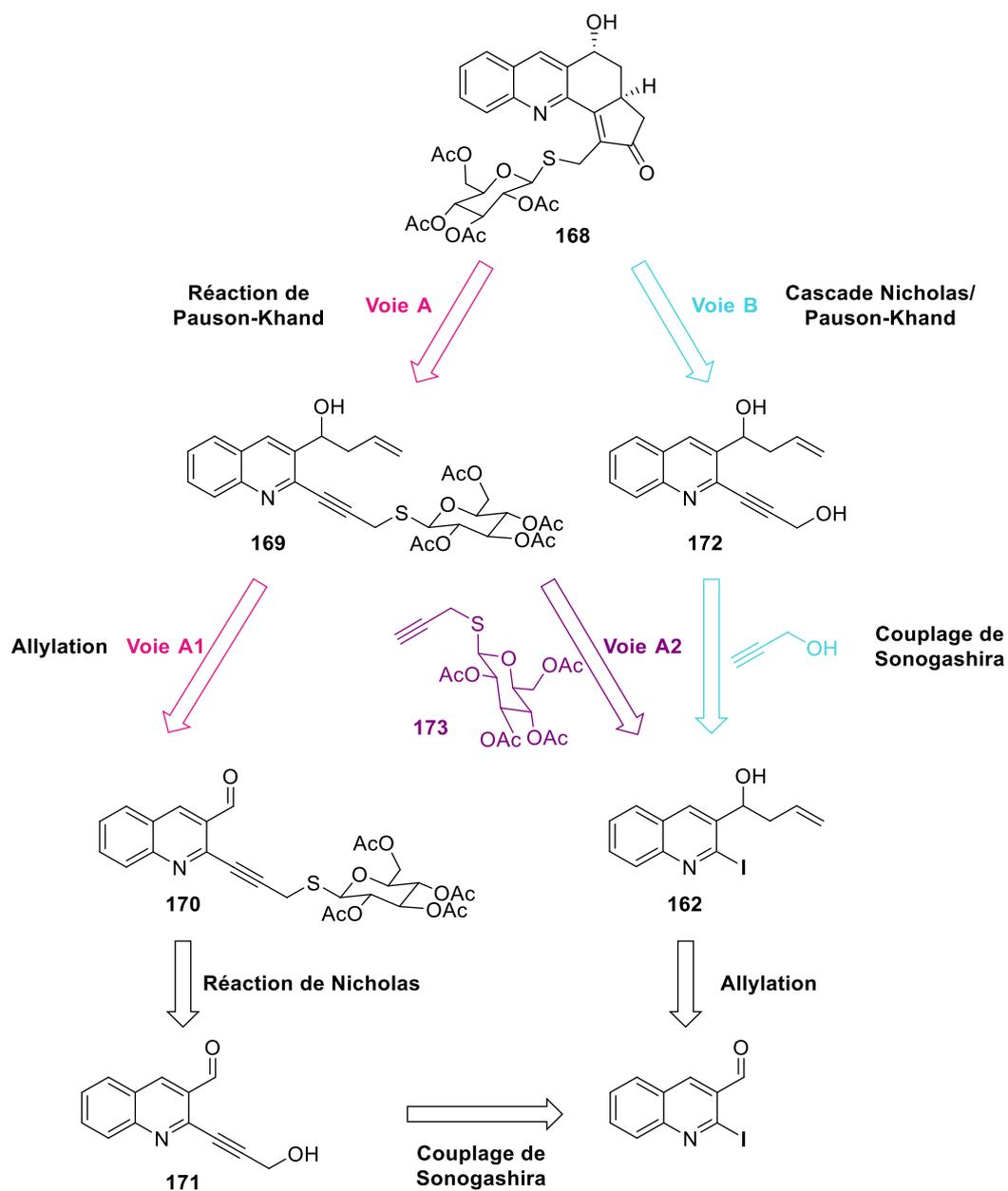


Figure 92 - Voies de synthèse envisagées pour accéder au composé 168

La voie **A1** (Figure 92) débute par le couplage de Sonogashira effectué entre l'alcool propargylique et la quinoléine iodée avec un rendement de 64% (Figure 93).⁵

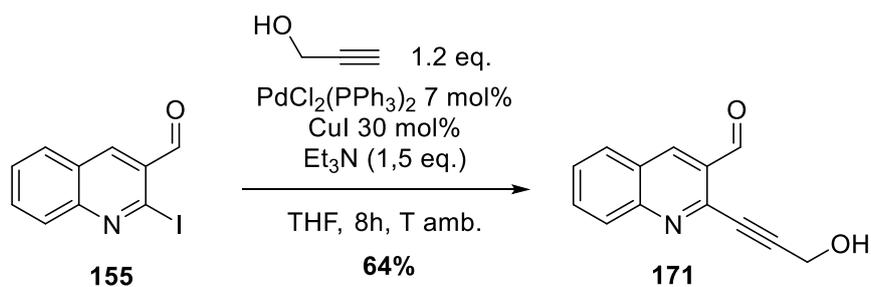


Figure 93 - Couplage de Sonogashira effectué entre la quinoléine iodée et l'alcool propargylique

Afin d'introduire le groupement thiosucre *O*-acétylé, le produit **171** obtenu est engagé dans une réaction de Nicholas,¹³⁵ qui permet d'obtenir le composé couplé avec un rendement de 25% (Figure 94).

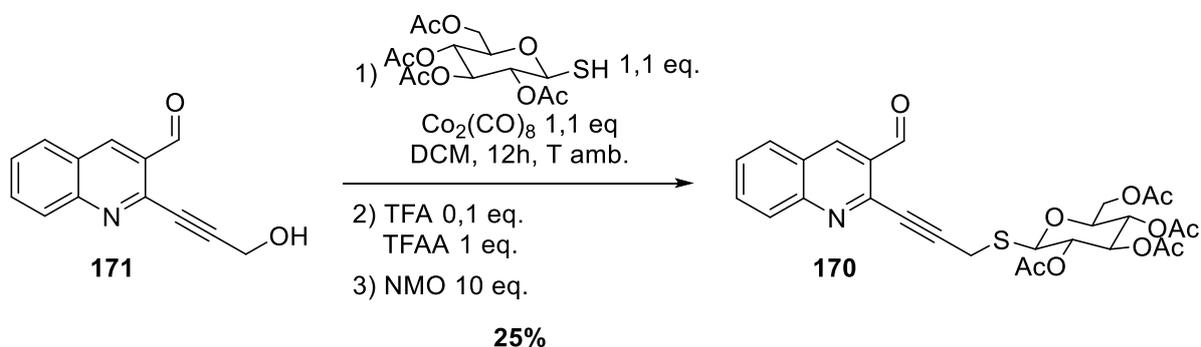


Figure 94 - Réaction de Nicholas afin d'introduire le thiosucre *O*-acétylé sur le composé **171**

Le composé **170** est ensuite engagé dans une réaction d'allylation de Barbier avec un rendement de 40% (Figure 95).

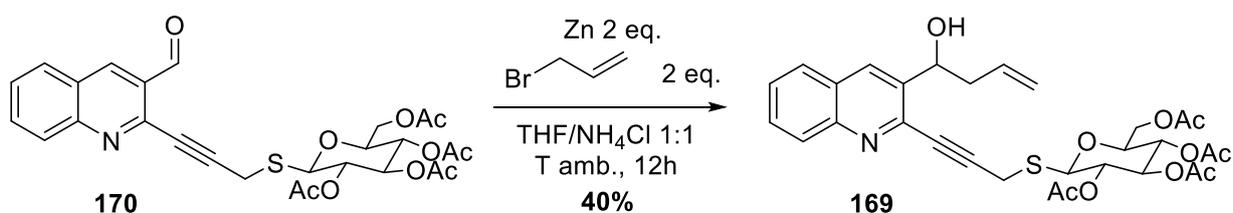


Figure 95 - Allylation de Barbier réalisé sur le composé **170**

Enfin, le réactif ène-yne **169** est engagé dans une réaction de Pauson-Khand, qui nous permet avec plaisir d'obtenir le produit **168** souhaité avec un rendement de 29% (Figure 96).

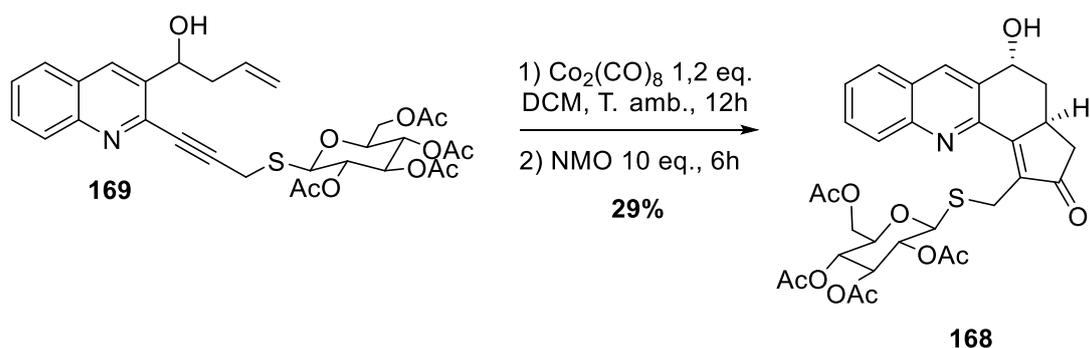


Figure 96 - Réaction de Pauson-Khand menant au composé **168**

Cette voie A1 permet d'accéder au produit final, dont le groupement thiosucre est toujours *O*-acétylé avec un rendement global sur 5 étapes, en comptant l'échange chlore-iodure sur la quinoléine commerciale, de 2,9%.

La voie **A2** (Figure 92) débute quant à elle par la réaction d'allylation de la quinoléine iodée avec un rendement de 69% (Figure 97).

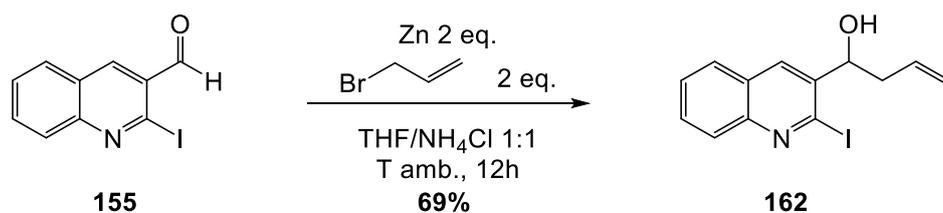


Figure 97 - Allylation de la quinoléine iodée

En parallèle, l'alcool propargylique est engagé dans une réaction de Nicholas afin de substituer son groupement hydroxyle par un groupement thiosucre *O*-acétylé, avec un rendement de 26% (Figure 98).

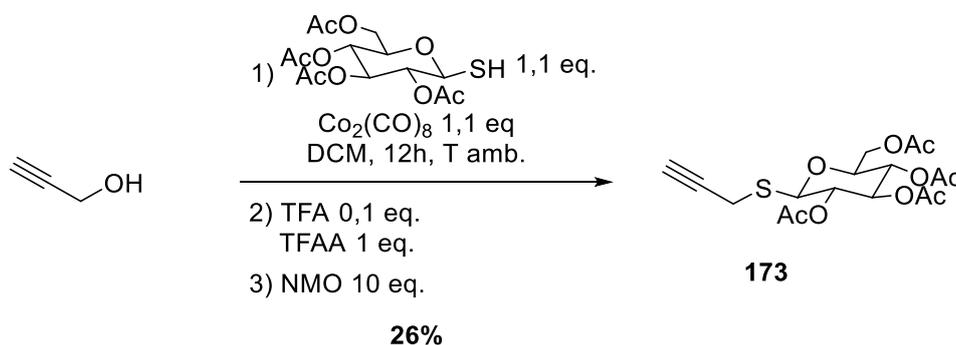


Figure 98 - Réaction de Nicholas effectuée sur l'alcool propargylique

Les produits **162** et **173** ainsi obtenus sont ensuite engagés dans un couplage de Sonogashira :

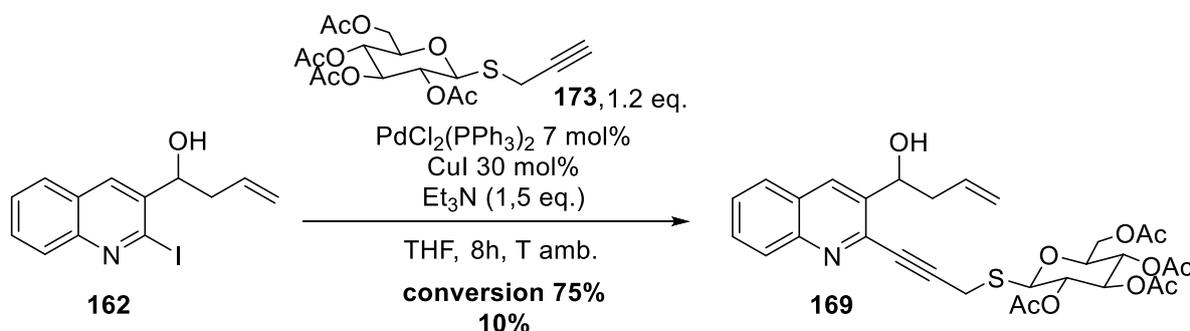


Figure 99 - Couplage de Sonogashira entre les composés **162** et **173**

La conversion de cette réaction n'est pas totale (75%), mais les différents essais effectués n'ont pas permis d'en augmenter le rendement. Le rendement isolé corrigé de la réaction est très faible (13%). Cela peut être dû à la présence de l'atome de soufre, dont les dérivés ont tendance à empoisonner les catalyseurs au palladium.¹³⁶ La suite de la voie **A2** est la même que celle décrite pour la voie **A1**.

Cette voie A2 permet d'obtenir le produit final 168 avec un rendement global sur 4 étapes de 1,4%.

Enfin, la voie **B** (Figure 92) commence par l'allylation de Barbier de la quinoléine iodée, étape déjà décrite dans les Figure 87 et 97, suivie par le couplage de Sonogashira avec l'alcool propargylique, qui est réalisé avec un rendement de 31% (Figure 100).

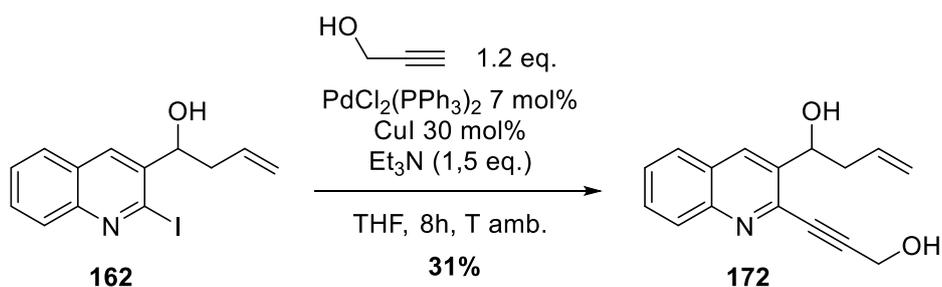


Figure 100 - Couplage de Sonogashira réalisé sur le composé **162**

Les réactions de Nicholas et de Pauson-Khand présentent des similarités intéressantes, de par l'utilisation commune du complexe de cobalt $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Celui-ci va en effet complexer l'alcyne avec une perte de deux ligands CO. Dans le cadre de la réaction de Nicholas (Figure 101, gauche), la coordination de l'alcyne rend le cation propargylique plus stable. Le caractère nucléofuge du groupement présent sur cette position dans le réactif est donc exalté. Ainsi, un groupement hydroxyle peut être coupé en milieu acide. Un nucléophile présent dans le milieu peut ensuite substituer le carbocation intermédiaire. On obtient donc un produit sur lequel est encore coordonné le complexe de cobalt. Une étape supplémentaire, impliquant un oxydant, est nécessaire pour libérer le groupement alcyne.

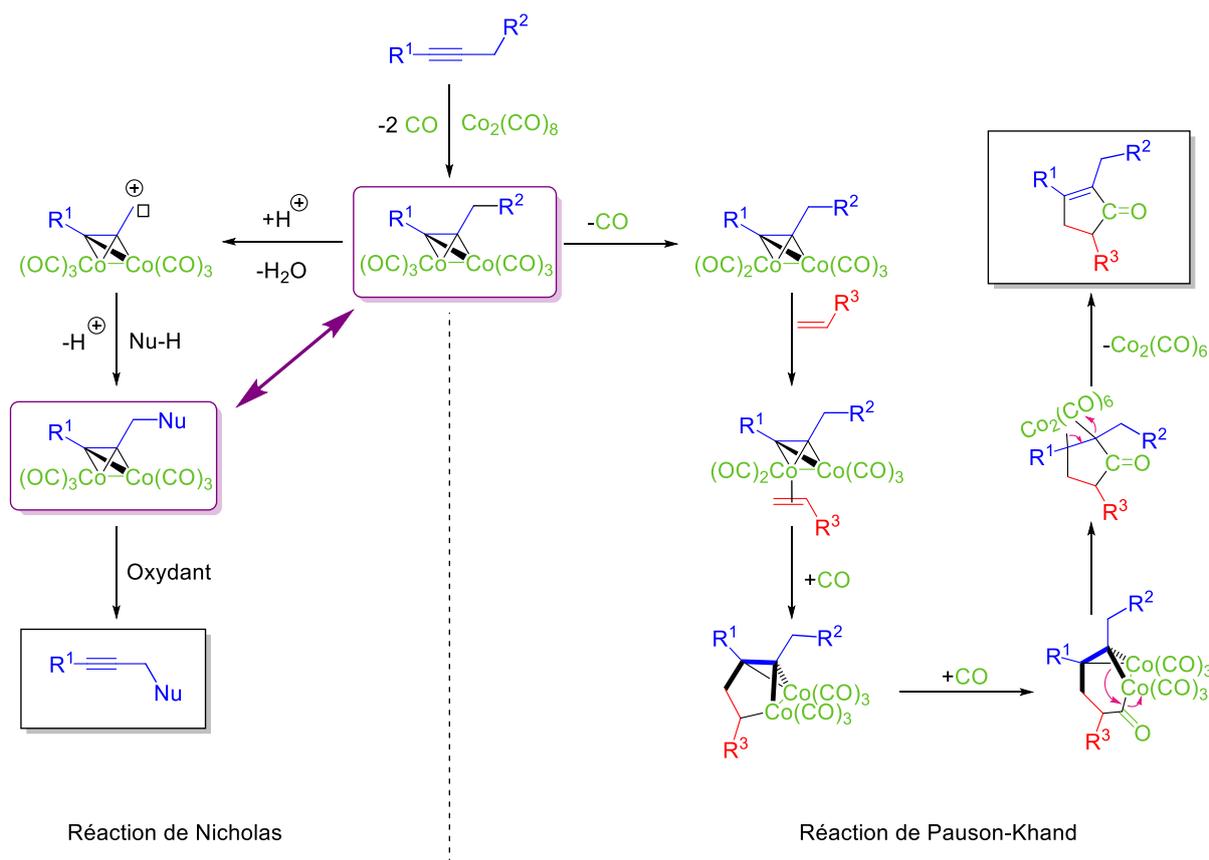


Figure 101 - Comparaison des mécanismes de la réaction de Nicholas (à gauche) et de la réaction de Pauson-Khand (à droite)

Dans le cas de la réaction de Pauson-Khand (Figure 101, droite), après complexation du cobalt sur la fonction alcyne avec perte de deux ligands CO, l'addition d'un oxydant, tel que la NMO ici, permet de

libérer un site de coordination en oxydant un ligand CO en CO₂. Le complexe peut alors coordiner le groupement alcène présent dans le substrat. Après insertion de l'alcène puis d'un ligand CO, le composé désiré est obtenu grâce à la perte du complexe Co₂(CO)₆, permise par l'excès de NMO. En observant le produit de la réaction de Nicholas encadré en violet à gauche sur la [Figure 101](#), on note que celui-ci est semblable au substrat de la réaction de Pauson-Khand. Il pourrait donc être engagé dans cette réaction au lieu d'être oxydé.

La similarité entre les intermédiaires réactionnels de la réaction de Nicholas et de la réaction de Pauson-Khand nous a permis d'envisager une réaction en cascade mettant en jeu ces deux réactions ([Figure 102](#)). Cette similarité a pourtant été très peu mise à profit. En effet, à notre connaissance, seul un exemple d'une réaction de Nicholas suivie d'une réaction de Pauson-Khand a été réalisée, mais toutefois en deux étapes avec l'isolement du produit intermédiaire de Nicholas.¹³⁷

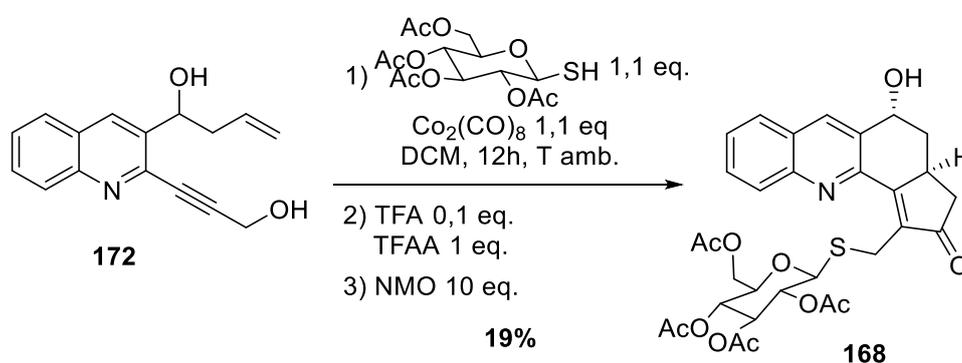


Figure 102 - Réactions de Nicholas puis de Pauson-Khand en cascade

Ainsi, à notre grande satisfaction, nous avons pu réaliser la première réaction en cascade monotope séquentielle de Nicholas/Pauson-Khand avec un rendement de 19%.

Cette voie B permet de synthétiser le produit final protégé 168 avec un rendement global sur 4 étapes de 4,6%.

La déprotection des groupements acétyle sur le composé final n'a pas pu être obtenue dans les conditions usuelles ([Figure 103](#)).¹³⁸ Toutes ces expériences ont mené à la dégradation du produit.

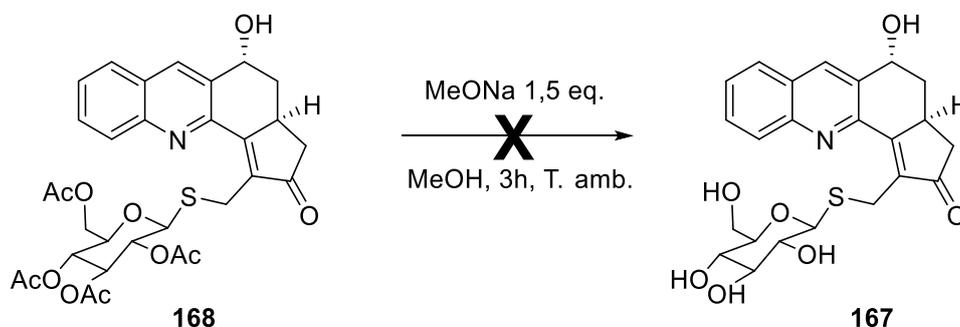


Figure 103 - Tentative de déprotection du thiosucre O-acétylé 168

Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés d'oxindoles

« Et quand y'en a plus, y'en a encore ! Et quand y'en a encore y'en a plus. Et quand y'en a plus y'en a encore... ! »

Le Lan-Guedocroussillon

Chapitre 2 : Synthèse d'inhibiteurs de CDKs à partir de dérivés d'oxindoles

I. Résultats obtenus précédemment au laboratoire

Le motif dibenzofurane est assez rarement présent dans les molécules naturelles. Néanmoins quelques molécules d'intérêt biologique ont été extraites de champignons,¹³⁹ ou de lichens.¹⁴⁰ Une réaction de benzannélation pour accéder facilement à des dérivés de dibenzofurane a été développée dans le cadre de la thèse d'Evelyne Parker, défendue en 2011 à l'Université de Lyon (Figure 104).

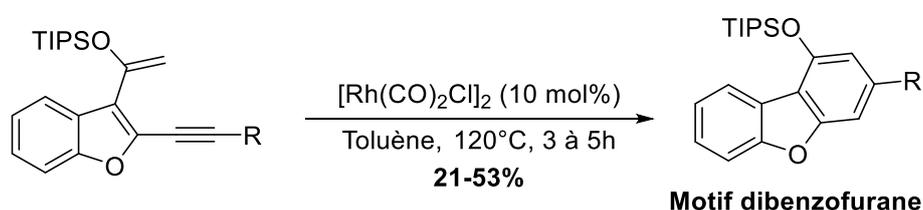


Figure 104 - Réaction de benzannélation développée dans le cadre de la thèse d'Evelyne Parker

L'adaptation de cette voie de synthèse en série azotée, afin d'accéder à des carbazoles, a été envisagée à partir de dérivés oxindoles (Figure 105). En effet, cela permettrait l'accès à des dérivés de carbazole, dont plusieurs possèdent des propriétés anti-cancéreuses intéressantes.¹⁴¹

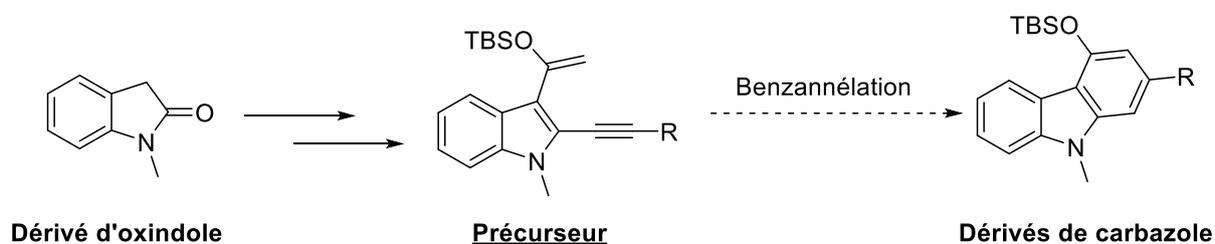


Figure 105 - Adaptation de la méthodologie à partir d'oxindoles pour accéder aux carbazoles

Pour ce faire, la synthèse d'un précurseur a été envisagée d'après les travaux conduits par le groupe de Jha (Figure 106).¹⁴² Néanmoins, le produit désiré n'a jamais pu être obtenu. En effet, des analyses RMN plus approfondies, réalisées par notre équipe, ont permis de déterminer que la méthodologie décrite par Jha ne donnait pas accès au composé désiré, comme décrit dans son article, mais à un autre composé, un tautomère, représenté dans l'encadré de la Figure 106.

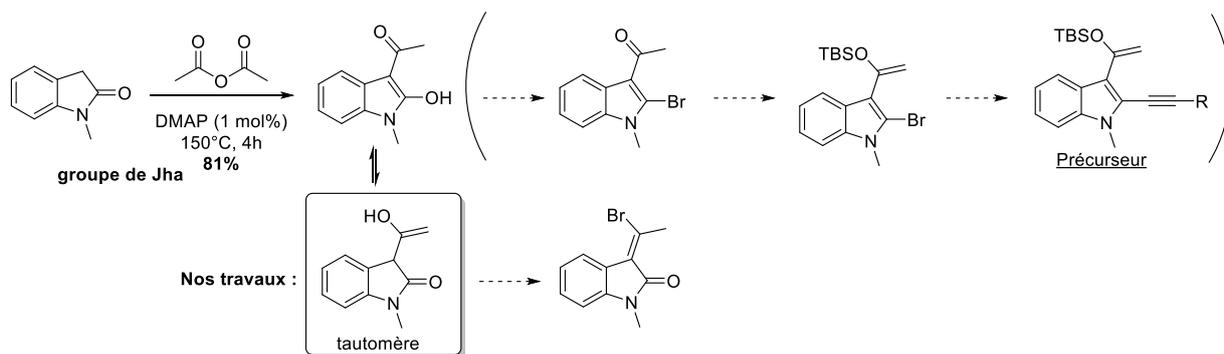


Figure 106 - Rectification de la structure obtenue décrite dans la littérature

Tirant profit de cette découverte, une méthodologie diastéréosélective a été développée pour accéder en deux étapes (acétylation puis bromation) au produit bromé **174** (30% de rendement global, Figure 107). Cette voie de synthèse peut être adaptée facilement à l'échelle du gramme (46% de rendement global).

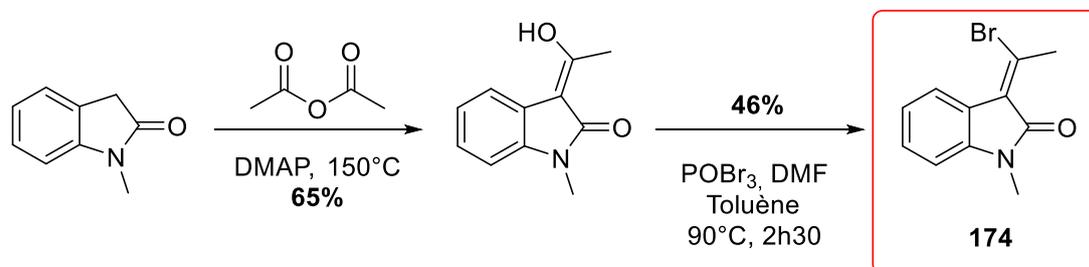


Figure 107 - Voie de synthèse pour obtenir le composé halogéné **174**

La molécule **174** obtenue est structuralement très intéressante. En effet, certaines molécules possédant un motif similaire, telles que le semaxanib, le sunitinib ou le composé SU9A516, présentent des activités biologiques d'intérêt déjà rapportées dans la littérature (Figure 108).^{143,144,145,146}

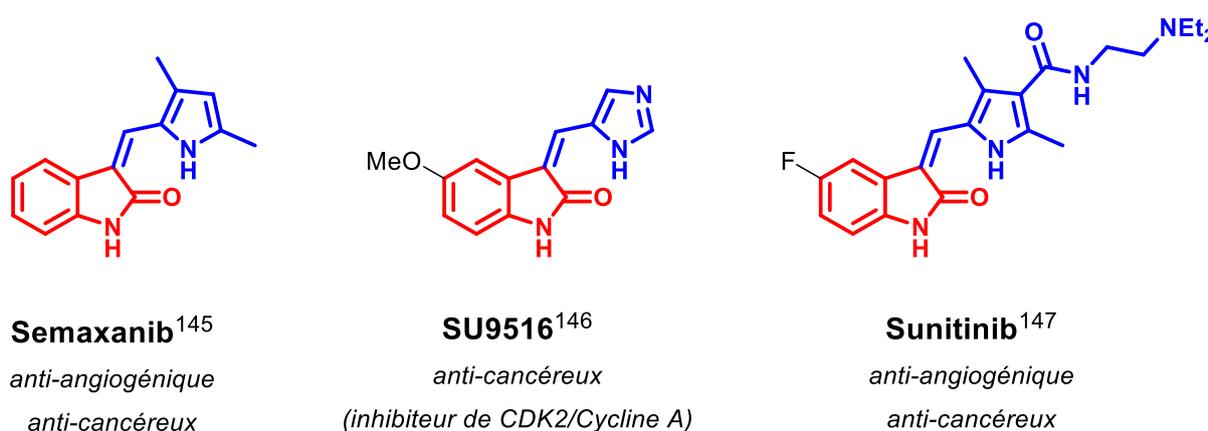


Figure 108 - Structures similaires possédant une activité biologique d'intérêt

Les méthodologies diastéréosélectives pour former ces oxindoles sont assez peu nombreuses dans la littérature,^{147,148} les synthèses menant aux isomères *E* étant *a fortiori* plus rares. La voie de synthèse décrite pour SU9A516 dans la littérature ne permet d'accéder qu'au composé *Z*.^{147g)} La méthodologie

développée dans le cadre de cette thèse serait donc d'autant plus intéressante qu'elle permettrait d'accéder sélectivement à une position peu explorée sur une structure de grand intérêt pharmaceutique. En effet, le composé bromé **174** obtenu au laboratoire pourrait donc être soumis à des réactions de couplage, telles que celles de Suzuki-Miyaura ou Sonogashira (Figure 109). Il est intéressant de noter que les composés obtenus présenteraient la diastéréoisomérisie opposée aux composés bioactifs cités précédemment, l'évaluation de leur activité sur les mêmes cibles serait donc à vérifier.

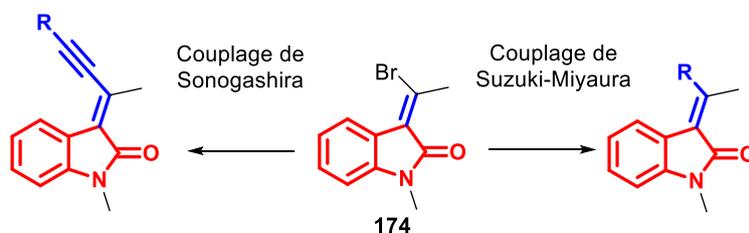


Figure 109 - Couplages envisagés sur le composé **174**

Notre expérience sur les inhibiteurs du complexe CDK2/Cycline A nous a également orientés vers la conception d'une nouvelle famille de molécules inhibitrices, assisté par le docking moléculaire. Ces dernières molécules seront issues du couplage de Suzuki-Miyaura avec divers acides boroniques sur le composé bromé.

II. Résultats et discussion

1) Couplages de Sonogashira sur le composé **174**

Une fois le produit bromé **174** obtenu, il convient d'effectuer une réaction de couplage pour substituer cette position. Pour cela, la réactivité de la position halogénée vinylique a été testée avec le couplage de Sonogashira (conditions expérimentales déjà mises au point au laboratoire).⁷ Les produits obtenus sont recensés dans le Tableau 6.

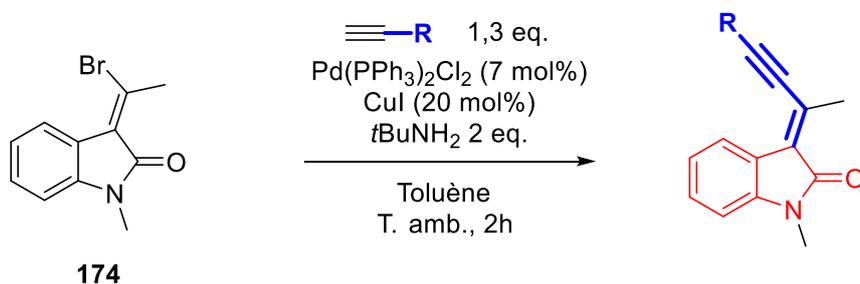


Tableau 6 - Couplages de Sonogashira conduits sur le précurseur halogéné

| N° du produit | Alcyne mis en présence | Structure du produit | Rendement (%) |
|---------------|------------------------|----------------------|---|
| 175 | | | 74 |
| 176 | | | 96 |
| 177 | | | 90 |
| 178 | | | 88 |
| 179 | | | 28 (+ 44 % du composé 180) ^a |
| 180 | | | 62 ^b |

^a Temps de réaction allongé à 4h. ^b Temps de réaction allongé à 3h.

Cette position est réactive, comme le montrent les rendements élevés obtenus pour les couplages de Sonogashira. Des alcynes substitués par des groupements aromatiques (composés finaux **175** et **177**) et alkyles (composés finaux **176** et **178**) ont mené à de très bons rendements. Dans le cas du couplage avec l'alcool propargylique, une partie du réactif est convertie en produit désiré avec un rendement

de 28% (composé final **179**). Néanmoins, une partie du réactif dans le milieu est substitué par la base aminée en présence (présence du composé final **180** à 44%). Lorsque le groupement phényl est électroniquement enrichi par un substituant mésomère donneur, aucun produit de couplage de Sonogashira n'est obtenu. On obtient alors à nouveau le produit de substitution par l'amine présente dans le milieu réactionnel (composé final **180**). La compétition entre la substitution par l'amine et le couplage de Sonogashira existe dans tous les exemples, mais la réactivité du produit vis-à-vis du couplage de Sonogashira permet de n'observer que le produit désiré. Néanmoins, lorsque l'alcyne est substitué par un groupement enrichi en densité électronique (alcool propargylique pour le composé **179** et *p*-méthoxyphénylacétylène pour le composé **180**), la sélectivité vis-à-vis du couplage de Sonogashira diminue et on observe l'apparition du produit de substitution.

2) Développement d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de CDK2/Cycline A

Nous nous sommes par la suite intéressés à l'établissement d'une nouvelle famille de composés inhibiteurs du complexe CDK2/Cycline A. En effet, le composé SU9A516 est connu dans la littérature comme inhibiteur compétitif de l'ATP pour ce complexe, avec une constante d'inhibition $K_i = 31 \text{ nM} \pm 6 \text{ nM}$.⁷

a) Utilisation de Molecular Forecaster

Afin de réaliser une synthèse rationnelle de nos produits en prenant comme référence le composé SU9A516, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire précédemment introduit, **Molecular Forecaster**. Ce logiciel est adapté car il permet de reproduire la position de la molécule de référence dans le site actif du complexe avec une précision de 0,36 Å. Nous avons ensuite modélisé l'intégralité des produits pouvant être obtenus *via* une réaction de Suzuki grâce aux acides boroniques à notre disposition au laboratoire. Parmi ceux-ci, nous avons concentré notre étude sur ceux se superposant à la molécule de référence SU9516. Comme précédemment, cela permet de tenir compte des interactions faibles nouvelles ou perdues entre la molécule de référence et les molécules testées.

Nous nous sommes ainsi concentrés sur une famille de 11 composés. Nous avons effectué les calculs de scores sur les molécules *N*-déméthylées. En effet, bien que ce groupement protecteur soit nécessaire pour la formation de la molécule halogénée, la présence du groupement N-H s'avère primordiale pour induire des liaisons hydrogène dans le site actif du complexe CDK2/Cycline A. Même si les différences de scores obtenues ne sont pas assez grandes pour prédire une activité bien meilleure que la molécule de référence, celles-ci laissent présager d'une activité assez proche. Une pharmacomodulation des substituants présents sur la molécule retenue comme « hit » pourrait ensuite être envisagée.

b) Couplage de Suzuki sur le composé **174**

Un couplage de Suzuki a été effectué sur l'oxindole bromé **174**. Les produits obtenus sont donnés dans le **Tableau 7**. Nous avons adapté avec succès les conditions opératoires décrites par le groupe de Chan.¹⁴⁹

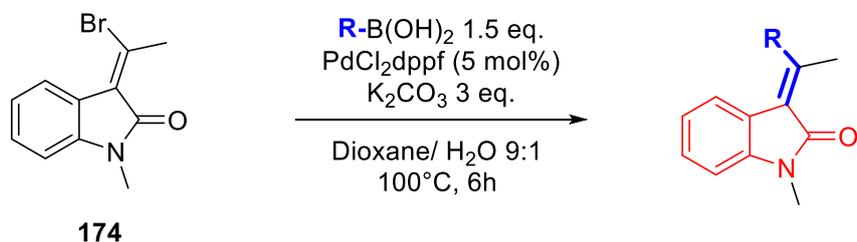
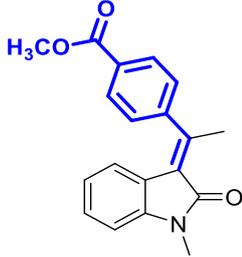
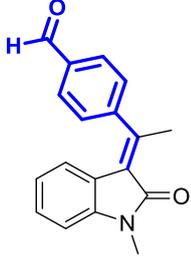
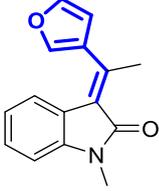
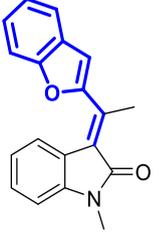
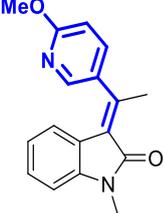


Tableau 7 - Couplages de Suzuki-Miyaura conduits sur le précurseur halogéné **174**

| N° du produit | Structure du produit | Rendement (%) | ΔScore pour la molécule N-déméthylée correspondante |
|---------------|----------------------|---------------|---|
| 181 | | 78 | -0,4 |
| 182 | | 89 | -1,4 |
| 183 | | 80 | -1,7 |
| 184 | | 97 | -1,9 |
| 185 | | 37 | -0,5 |

| | | | |
|-----|---|----------------|------|
| 186 |  | 89 | 1 |
| 187 |  | 16 | 0,1 |
| 188 |  | 93 | -0,9 |
| 189 |  | 84 (E/Z 82:18) | -1,5 |
| 190 |  | 98 (E/Z 77:23) | -1,2 |
| 191 |  | 66,5 | -0,5 |

Les acides boroniques testés présentent tous un groupement aromatique. Les rendements sont très bons à excellents pour les groupements phényl (composés finaux **181** à **188**) quels que soient la nature et des substituants électrodonneurs (*p*-OMe ; *o,o'*-OMe ; *m, p,m'*-OMe) ou électroattracteurs (-CF₃, -I, -C(O)H, -CO₂H, -CO₂Me). Des groupements furane et benzofurane ont pu être couplés avec de très bons rendements (composés finaux **189** et **190** respectivement). Néanmoins, la réaction n'est plus diastéréosélective car on observe également la formation du produit Z correspondant.

Des fonctions sensibles comme un ester, un acide carboxylique ou un aldéhyde, portées par les réactifs boroniques, ont pu être couplées avec succès (composés finaux **186**, **187** et **188**). Ce sont par ailleurs les groupements les plus intéressants du point de vue du docking moléculaire (Figure 110). Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés de couleur verte. Des pointillés de couleur vert clair représentent les liaisons hydrogène « non classiques », c'est-à-dire celles observées alors que l'atome d'hydrogène n'est pas porté par un hétéroatome.

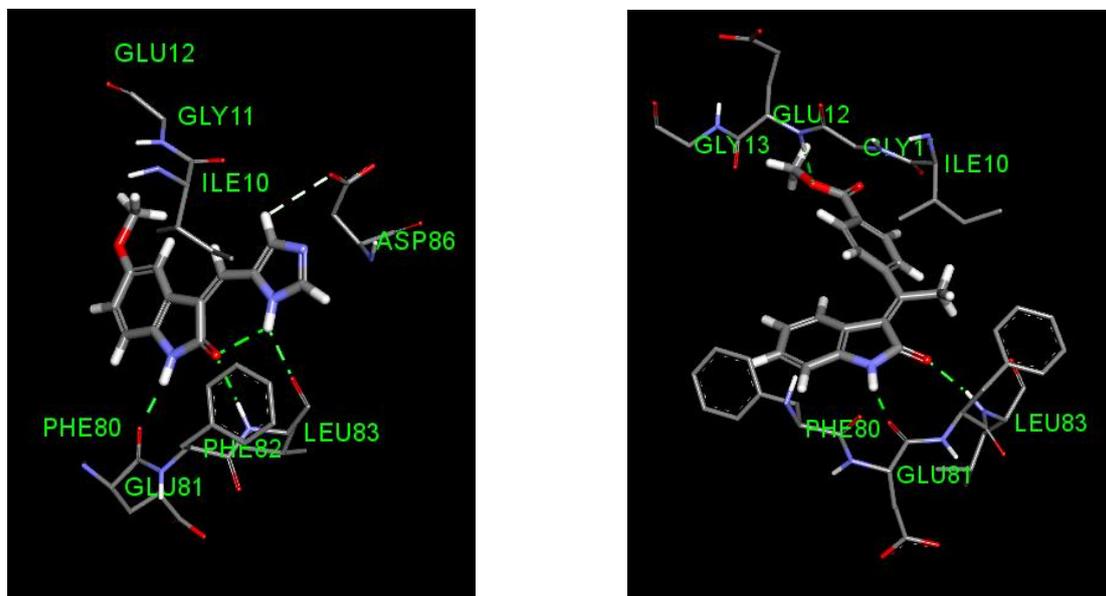


Figure 110 - Composé SU9A516 (à gauche) et composé **186** (à droite) dans le site actif du complexe CDK2/Cycline A¹

Dans les deux cas, il existe des liaisons hydrogène entre le groupement N-H de l'oxindole et le groupement C=O du carboxyle de l'acide glutamique GLU81, ainsi qu'entre le groupement C=O de l'oxindole et le groupement NH de la chaîne principale de la leucine LEU83. On observe en docking moléculaire qu'une nouvelle liaison hydrogène est introduite entre le composé **186** et le site actif (à droite) en comparaison avec le composé de référence.^m Cette liaison se fait entre la fonction ester et le groupement NH de la chaîne principale de l'acide glutamique GLU12. On observe également la perte d'une liaison hydrogène qui existait entre l'imidazole du composé de référence et le groupement carbonyle de la leucine LEU83, ainsi que la perte d'une liaison hydrogène non classique entre l'imidazole et la chaîne latérale de l'acide aspartique ASP86. L'interaction entre l'imidazole et LEU83 est toutefois moins forte qu'une liaison hydrogène classique, dû à la présence du groupement C=O de l'oxindole pouvant interagir avec l'atome d'hydrogène. Les interactions perdues lors du passage du composé de référence au composé **186**, soient une liaison hydrogène classique affaiblie entre l'imidazole et LEU83 et une liaison hydrogène non classique, peuvent donc être compensées par le gain d'une nouvelle interaction hydrogène forte avec l'ester. De plus, des interactions hydrophobes sont introduites entre le groupement méthyle du composé **186** et la chaîne latérale de la phénylalanine PHE82. Par souci de lisibilité, elles ne sont pas représentées ici. Tout cela explique un score plus

¹ Le docking a été réalisé avec Molecular Forecaster, la visualisation a été obtenue avec Discovery Studio.

^m Les visualisations ont été légèrement décalées l'une par rapport à l'autre afin d'obtenir une meilleure visibilité des interactions avec le site actif.

intéressant pour notre composé **186**. Nous pouvons remarquer que la présence du groupement méthoxy dans le composé de référence SU9A516 n'induit pas d'interactions particulières avec les acides aminés du site actif. Il est donc possible que ce groupement aide à la solubilisation du composé en milieu biologique plutôt qu'à augmenter son affinité pour la cible.

c) Tentative de *N*-déméthylation

La dernière étape de cette synthèse est la *N*-déméthylation de l'oxindole. En effet, la protection de l'oxindole est nécessaire pour la préparation du précurseur bromé **174**. Sans cela, on observe l'acétylation parasite d'autres positions sur la molécule (Figure 111) :⁷

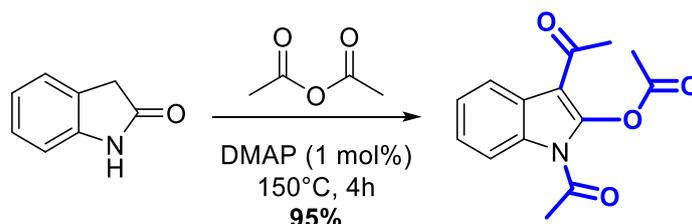


Figure 111 -Acétylations parasites sur l'oxindole non *N*-méthylé

Dans le cadre de la thèse d'Evelyne Parker, le choix de la protection de l'azote s'est porté sur la méthylation, ce qui assurait une grande orthogonalité pour les potentielles réactions à envisager sur cette molécule par la suite.

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule méthode décrite dans la littérature de déméthylation sur des composés semblables.¹⁵⁰ Un premier essai infructueux de déprotection a été effectué (Figure 112).



Figure 112 - Tentative de *N*-déméthylation du composé **184**

Il est à noter que cette *N*-déméthylation ne fonctionne que sur des groupes lactame dont la position en α du carbonyle est diméthylée, afin d'éviter des réactions parasites. En effet, si cette position n'est pas substituée, l'activation de l'initiateur de radicaux $(\text{PhCO}_2)_2$ risque d'arracher un atome d'hydrogène en α du carbonyle, et non sur le groupement méthyle porté par l'azote. La présence de l'alcène sur cette position est donc favorable à la *N*-déméthylation.

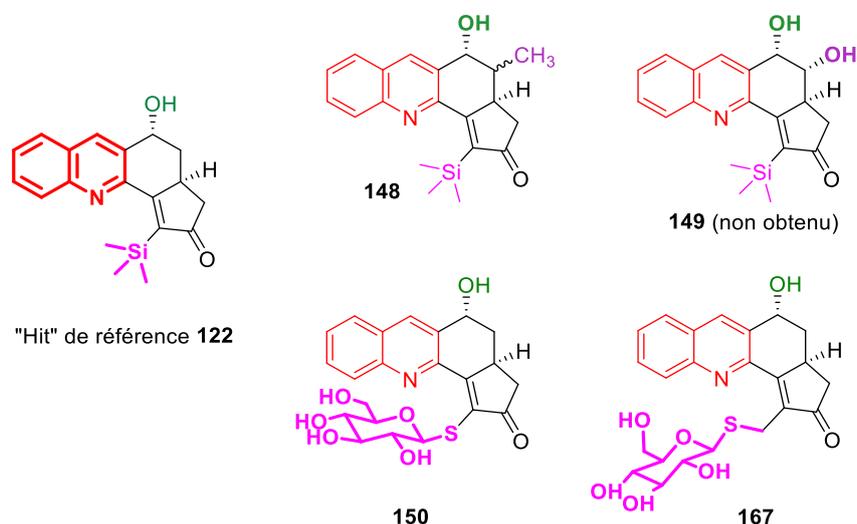
Conclusion de la Partie B

Conclusion et perspectives

Les CDKs sont au cœur de nombreuses études dans le cadre de la lutte contre le cancer. Le très récent lancement sur le marché de médicaments ciblant ces kinases démontre leur viabilité et leur intérêt en tant que cibles thérapeutiques.

Ces enzymes assurent la régulation du cycle cellulaire. Leur activation est assurée par des protéines partenaires, les cyclines. Si la concentration des CDKs reste relativement constante au cours du cycle cellulaire, leur activité dépend non seulement de la concentration des cyclines dans les différentes phases du cycle, mais également de la présence de protéines endogènes capables d'activer ou d'inhiber les complexes CDK/Cycline formés. Leur rôle de régulateur du cycle cellulaire en fait des cibles de choix dans le traitement de maladies impliquant le dérèglement de ce dernier. Notre groupe a ainsi développé deux familles d'inhibiteurs potentiels du complexe CDK2/Cycline A dans le cadre d'une approche antitumorale. L'une comprend des dérivés de quinoléines, et l'autre des dérivés d'oxindoles.

De nombreux composés de la première famille, les dérivés tétrahydrocyclopenta[c]acridines, ont été synthétisés précédemment au laboratoire. Des relations structure-activité ont ainsi pu être établies. Le présent projet de thèse a bénéficié de cette expertise pour permettre une fonctionnalisation rationnelle de nos composés. La conception d'un nouveau pharmacophore (oxindole) a également été grandement aidée par l'utilisation du logiciel de modélisation moléculaire Molecular Forecaster, qui s'est avéré être un logiciel de choix pour modéliser les interactions entre nos composés et leur cible biologique.

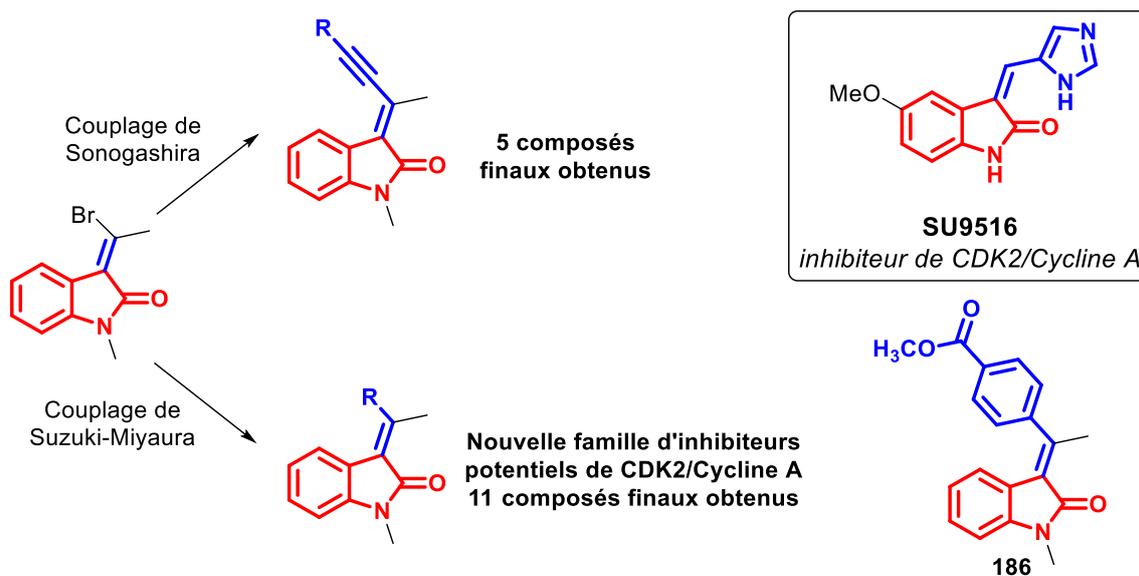


Nous avons ainsi tenté de préparer plusieurs de ces composés, en les comparant au composé de référence **122**. Certains ont été abandonnés (notamment le composé **149**) en raison d'impasses dans les voies de synthèse. Néanmoins, la synthèse de composés non rationalisés **148** ou jugés intéressants (**150** et **167**) d'après les études de modélisation moléculaire a presque été menée à terme. Il est désormais nécessaire de mettre au point de nouvelles conditions de réaction de Pauson-Khand pour l'obtention du composé **150**. La molécule **168** contenant un *S*-glycoside *O*-acétylé espacé du cycle cyclopenténone par une unité méthylène a pu être synthétisée. Il reste toutefois à déprotéger les

groupements hydroxyyles du thiosucre afin d'obtenir le composé **167** qui pourra être testé pour son activité inhibitrice envers CDK2/Cycline A.

Il est à noter que si le composé dihydroxylé **149** ne faisait pas état d'un Δ Score supérieur à 2, la version dihydroxylée du composé **150** possédait un Δ Score = 9 (contre 5 pour le composé **150**). Nous avons donc tenté de mettre au point la voie de synthèse du composé **149** pour pouvoir l'appliquer par la suite à des composés diversement fonctionnalisés.

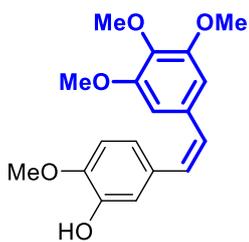
D'autre part, grâce à des travaux réalisés par le Dr. E. Parker lors de sa thèse, nous avons pu obtenir aisément un oxindole portant un bromo-alcène de diastéréoisométrie *E* en position 3. Quelques couplages de Sonogashira ont été réalisés avec succès sur la position halogénée afin d'étudier la diversité moléculaire accessible sur cette position. Ce composé bromé a ensuite été engagé dans divers couplages de Suzuki-Miyaura, ce qui a permis d'établir une bibliothèque de 11 composés. Leur similarité avec un inhibiteur de CDK2/Cycline A déjà décrit dans la littérature, SU9516, nous a conduit à réaliser des études de modélisation moléculaire, et nous espérons obtenir une activité intéressante pour certains de ces produits, notamment celui comportant un groupement ester (**186**). Il sera toutefois nécessaire de mettre au point des conditions de *N*-déméthylation efficaces avant de pouvoir tester l'activité inhibitrice de nos composés.



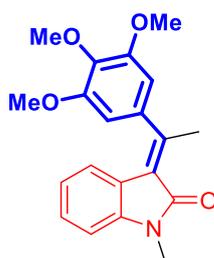
Bien que nous n'ayons pas eu le temps de réaliser les tests biologiques dans le cadre de cette thèse, les travaux des doctorants précédents nous ont montré que, bien que nos Cl_{50} obtenues en adressant le complexe seul soient intéressantes, l'activité de nos composés est diminuée *in cellulo*. En effet, les CDKs se situant dans le noyau, il est nécessaire en premier lieu que nos molécules puissent passer la membrane cellulaire. Il pourrait donc être intéressant d'envisager des méthodes de vectorisation de nos molécules.

Par ailleurs, la rigidité du squelette oxindole peut faire de nos composés de bons mimés de la Combretastatin A-4, un inhibiteur de la polymérisation des tubulines qui empêche la vascularisation des tumeurs. Une molécule très similaire a d'ailleurs été synthétisée en 2005 par le groupe de Li et a

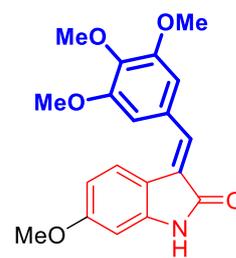
montré une forte activité anti-proliférative contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (CI_{50} entre 0.7 et 8.2 nM).¹⁵¹



Combretastatine A-4



183



Composé du groupe de Li

Il peut donc être intéressant de tester l'activité inhibitrice de la polymérisation des tubulines de notre nouvelle famille de composés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Cette thèse s'est articulée en deux parties distinctes visant à la synthèse d'hétérocycles aromatiques à potentiel thérapeutique. La première partie abordée traite de la cyclisation par catalyse photorédox d'un radical iminyl sur un groupement alcyne en version 6-*endo*-dig afin d'accéder à des dérivés d'isoquinoléines, la seconde de la conception d'inhibiteurs du complexe CDK2/Cycline A par catalyse organométallique.

Ainsi, nous avons développé en premier lieu une méthodologie de photocatalyse en lumière visible afin d'obtenir rapidement et dans des conditions douces des dérivés d'isoquinoléines dont la fonctionnalisation est aisée. Nous avons pu obtenir un total de 21 composés finaux, certains comprenant des fonctions ester et alcool. Nous n'avons toutefois pas pu faire réagir des molécules comportant une fonction alcyne substituée par un groupement aromatique. Cette méthodologie est le premier exemple de cyclisation photoredox d'un radical iminyl sur un groupement alcyne, qui plus est sans l'intervention d'un catalyseur métallique, notre catalyseur étant l'éosine Y.

La deuxième partie de cette thèse est elle-même subdivisée autour de la conception de deux familles d'inhibiteurs potentiels du complexe CDK2/Cycline A.

La première famille, les dérivés tétrahydrocyclopenta[*c*]acridines, est étudiée dans notre groupe depuis plusieurs années et les travaux des doctorants précédents ainsi que l'utilisation nouvelle du logiciel de modélisation moléculaire **Molecular Forecaster** nous ont permis de mettre au point une pharmacomodulation rationnelles de nos dérivés. Si certaines étapes restent encore à franchir afin d'obtenir le composé **150** prédit comme étant le plus actif par le logiciel **Molecular Forecaster**, nous avons tout de même pu obtenir deux produits finaux **148** et **168** (version tétraacétylée de **167**).

Enfin, une deuxième famille d'inhibiteurs potentiels de CDK2/Cycline A a été synthétisée *via* des couplages de Sonogashira mais surtout de Suzuki-Miyaura, réalisés sur un dérivé oxindole bromé dont la synthèse avait été développée précédemment au laboratoire. La similarité entre nos composés, issus du couplage de Suzuki-Miyaura, et un inhibiteur de CDK2/Cycline A déjà décrit dans la littérature, le SU9A516, qui possède cependant une diastéréoisomérisation opposée, nous a conduits à réaliser des études de modélisation moléculaire. Nous espérons obtenir une activité intéressante pour certains de ces produits, notamment le dérivé **186** portant un groupement méthylester.

Partie expérimentale

Materials and methods

Unless indicated otherwise, 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 and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker ACP 300 spectrometer at respectively 300 MHz (^1H) and 75 MHz (^{13}C) respectively, or 400 (^1H) and 101 MHz (^{13}C) with proton decoupling. 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, q = quadruplet, m = multiplet, brs = broad singlet. Peak assignment was unambiguously performed using 2D NMR experiments (COSY, NOESY, HMBC, HMQC...).

Unless explicitly described, hydroxy proton were not observed through ^1H NMR.

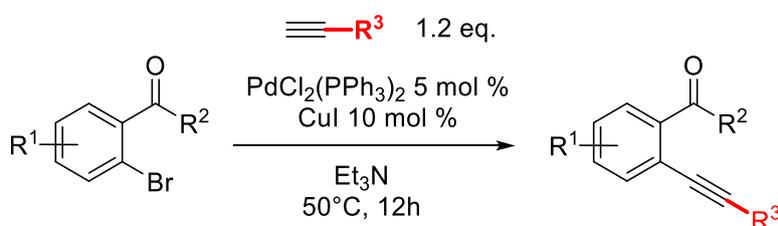
Preliminary remarks:

All products are reported and categorized depending on the type of reaction carried out, unless for Part B, chapter 1 (stated later).

When describing the structures, we did not follow the IUPAC notation for quinolines. However, the molecule names correspond to the IUPAC notation.

Partie expérimentale de la Partie A

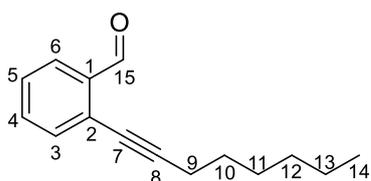
General procedure: Sonogashira coupling



To a mixture of the appropriate brominated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) and CuI (18 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.), under argon atmosphere, was added triethylamine (3,3 mL, 0,3 mol/L). Then, the terminal alkynyl derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at 50°C. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was extracted with NH₄Cl (sat.) until pH of the aqueous phase was neutral, and then washed brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation to dryness, the crude product was chromatographed on silica gel.

2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde

16



Chemical Formula: C₁₅H₁₈O

Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹

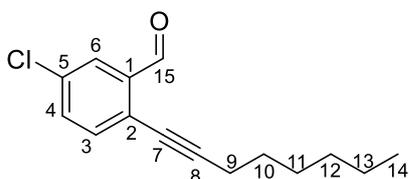
Yield: 45%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.58 (1H, s, H¹⁵), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.53 (2H, d, J = 4.1 Hz, H⁴ and H⁵), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 4.3 Hz, H³).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹

5-chloro-2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde

19



Chemical Formula: C₁₅H₁₇ClO

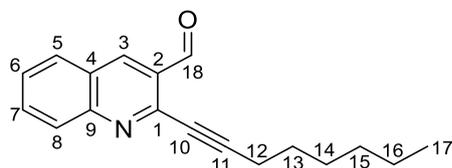
Molecular Weight: 248,75 g.mol⁻¹

Yield: 25%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.51 (1H, s, H^{15}), 7.89 (1H, s, H^6), 7.50 (2H, d, $J = 5.3$ Hz, H^3 and H^4), 2.52 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2^9), 1.68 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2^{10}), 1.38 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_2^{11} , CH_2^{12} and CH_2^{13}), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3^{14}).

2-(oct-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

20



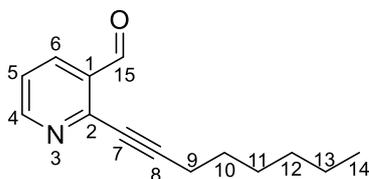
Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$
Molecular Weight: 265,36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 20%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.65 (1H, s, H^{18}), 8.64 (1H, s, H^3), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H^8), 7.88 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H^5), 7.79 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H^9), 7.55 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H^6), 2.55 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2^{12}), 1.68 (2H, p, $J = 7.4$ Hz, CH_2^{13}), 1.46 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2^{14}), 1.38 (4H, m, CH_2^{15} and CH_2^{16}), 0.88 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, CH_3^{17}).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*²

2-(oct-1-yn-1-yl)nicotinaldehyde

21



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$
Molecular Weight: 215,30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 40%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.25 (cyclohexane/EA 95:5)

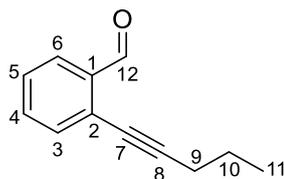
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.55 (1H, s, H^{15}), 8.75-8.77 (1H, m, H^4), 8.14-8.17 (1H, m, H^6), 7.36-7.37 (1H, m, H^5), 1.66-1.71 (2H, m, CH_2^{10}), 1.40-1.57 (2H, m, CH_2^{11}), 1.33-1.40 (4H, m, CH_2^{12} and CH_2^{13}), 0.89-0.92 (3H, m, CH_3^{14}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 191.5 (C^{15}HO), 154.5 (C^4), 146.8 (C^2), 134.7 (C^6), 131.9 (C^1), 122.9 (C^5), 98.8 (C^7), 76.8 (C^8), 31.5 (C^{12}), 28.9 (C^{10} and C^{11}), 28.3 (C^{13}), 22.7 (C^9), 14.2 (C^{14}).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*³

2-(pent-1-yn-1-yl)benzaldehyde

22



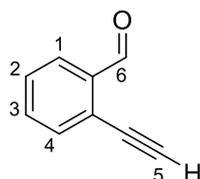
Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$
Molecular Weight: 172,23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 78%
Aspect: yellow oil
Rf: 0.72 (pentane/ether 90:10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.55 (1H, s, H^{12}), 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H^6), 7.53-7.50 (2H, m, H^4 and H^5), 7.41-7.35 (1H, m, H^3), 2.47 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_2^9), 1.67 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2^{10}), 1.07 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3^{11}).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.⁴

2-ethynylbenzaldehyde

23



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}$
Molecular Weight: 130,15 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 81%
Aspect: white solid
Rf: 0.38 (cyclohexane/EA 90:10)

Procedure:¹

To a mixture of the appropriate alkyne **TMS** (1.00 mmol, 1 eq.) and K_2CO_3 (13.8 mg, 0.1 eq.) was added MeOH (3 mL). The media was stirred overnight at RT. After completion, the reaction mixture washed three times with NH_4Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

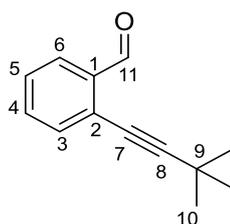
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.54 (1H, s, H^6), 7.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H^1), 7.63-7.54 (2H, m, H^3 and H^2), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H^4), 3.46 (1H, s, H^5) ppm.

Mp: 62-65 °C (literature: 65.7-66.6 °C)

Spectral data were consistent with data reported in the literature.⁴

2-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)benzaldehyde

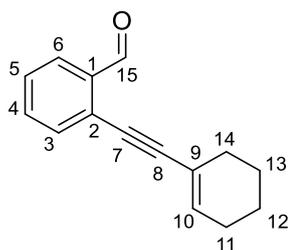
24



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$
Molecular Weight: 186,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 84%
Aspect: Yellow oil,
Rf: 0.85 (cyclohexane/EA 90:10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.54 (1H, s, H^{11}), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^6), 7.51-7.47 (2H, m, H^4 and H^5), 7.40-7.34 (1H, m, H^3), 1.35 (9H, s, $3\times\text{CH}_3^{10}$) ppm.

Spectral data were consistent with data reported in the literature⁴



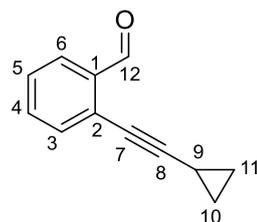
Chemical Formula: C₁₅H₁₄O

Molecular Weight: 210,28 g.mol⁻¹

Yield: 96%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.31 (1H, s, H¹⁵), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.27 (2H, d, J = 4.3 Hz, H⁴ and H⁵), 7.21 – 7.04 (1H, m, H³), 6.04 (1H, td, J = 4.0, 1.9 Hz, H¹⁰), 2.01 (2H, dt, J = 6.1, 3.0 Hz, CH₂¹¹), 1.97 – 1.88 (2H, m, CH₂¹⁴), 1.49 – 1.33 (4H, m, CH₂¹² and CH₂¹³).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*³



Chemical Formula: C₁₂H₁₀O

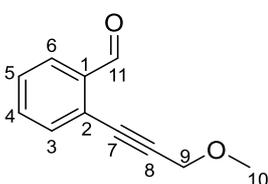
Molecular Weight: 170,21 g.mol⁻¹

Yield: 100%

Aspect: Yellow oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.49 (1H, s, H¹²), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.49 (2H, t, J = 3.8 Hz, H⁴ and H⁵), 7.36 (1H, s, H³), 1.51 (1H, td, J = 7.7, 3.8 Hz, H⁹), 0.99 – 0.82 (4H, m, CH₂¹⁰ and CH₂¹¹).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁵



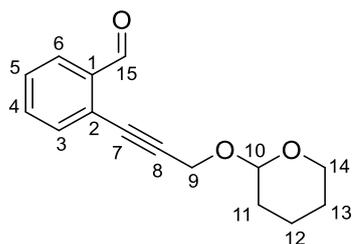
Chemical Formula: C₁₁H₁₀O₂

Molecular Weight: 174,20 g.mol⁻¹

Yield: 58%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10,52 (1H, s, H¹¹), 7.90 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁶), 7,55 (2H, m, H² and H³), 7,44 (1H, m, H⁵), 4,38 (2H, s, H⁹), 3,46 (3H, s, H¹⁰)

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁴

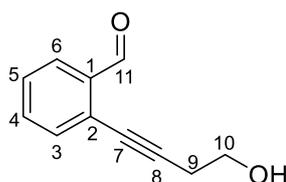


Chemical Formula: C₁₅H₁₆O₃
Molecular Weight: 244,29 g.mol⁻¹
Yield: 75%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.40 (cyclohexane/EA 95:5),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.53 (1H, s, H¹⁵), 7.94–7.88 (1H, m, H⁶), 7.59–7.51 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.48–7.40 (1H, m, H³), 4.90 (1H, t, J = 3.0, H¹⁰), 4.59 (1H, d, J = 16.1, H⁹), 4.52 (1H, d, J = 16.1, H⁹), 3.95–3.83 (1H, m, H¹⁴), 3.63–3.51 (1H, m, H¹⁴), 1.93–1.46 (6H, m, CH₂¹¹, CH₂¹² and CH₂¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.6 (C¹⁵), 136.1 (C¹), 133.7 (C⁵), 133.5 (C³), 128.8 (C⁶), 127.1 (C⁴), 126.3 (C²), 97.1 (C¹⁰), 92.5 (C⁸), 81.4 (C⁷), 62.1 (C¹⁴), 54.7 (C⁹), 30.3 (C¹¹), 25.3 (C¹³), 19.0 (C¹²).

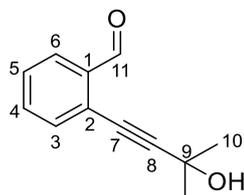
HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺: 267.0992, found : 267.0999.



Chemical Formula: C₁₁H₁₀O₂
Molecular Weight: 174,20 g.mol⁻¹
Yield: 77%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.57 – 10.31 (1H, m, H¹¹), 7.87 (1H, d, J = 7.5 Hz, H⁶), 7.60 – 7.46 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.43 (s, H³), 4.01 – 3.75 (2H, m, CH₂¹⁰), 2.76 (2H, dq, J = 6.6, 3.3 Hz, CH₂⁹).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁶

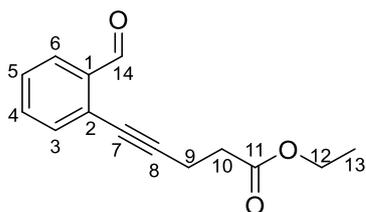


Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂
Molecular Weight: 188,23 g.mol⁻¹
Yield: 63%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.45 (Cyclohexane/EA)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.46 (1H, s, H¹¹), 7.86 (1H, ddd, J = 0.9, 0.9, 6.9 Hz, H⁶), 7.48–7.51 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.36–7.42 (1H, m, H³), 2.73 (1H, br s, OH), 1.64 (6H, s, 2xCH₃¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.9 (C¹¹HO), 135.9 (C¹), 133.8 (C³), 133.4 (C⁵), 128.7 (C⁶), 127.4 (C⁴), 126.4 (C²), 101.2 (C⁸), 77.8 (C⁷), 65.7 (C¹⁰), 31.4 (C⁹).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹

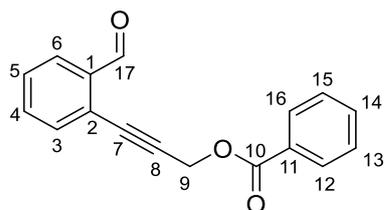


Chemical Formula: C₁₄H₁₄O₃
Molecular Weight: 230,26 g.mol⁻¹
Yield: 83%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.35 (Cyclohexane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.49 (1H, s, H¹⁴), 7.89-7.87 (1H, m, H⁶), 7.53- 7.47 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.41-7.37 (1H, m, H⁷), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH₂¹²), 2.80 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂¹⁰), 2.65 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH₂⁹), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 191.9 (C¹⁴HO), 171.6 (C¹¹=O), 136.1 (C¹), 133.6 (C³), 133.3 (C⁵), 128.2 (C⁶), 127.2 (C⁴), 127.0 (C²), 95.7 (C⁸), 76.9 (C⁷), 60.8 (C¹²), 33.3 (C¹⁰), 15.6 (C⁹), 14.2 (C¹³).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₄O₃Na [M+Na]⁺: 253.0835, found 253.0833

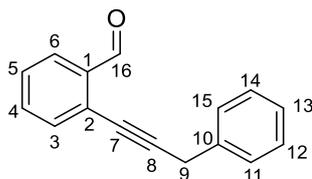


Chemical Formula: C₁₇H₁₂O₃
Molecular Weight: 264,28 g.mol⁻¹
Yield: 71%
Aspect: Light yellow oil
Rf: 0.55 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.62 (1H, s, H¹⁷), 8.03 – 7.94 (2H, m, H¹² and H¹⁶), 7.81 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz, H³), 7.66 (1H, dd, J = 7.3, 1.7 Hz, H⁶), 7.60 – 7.47 (3H, m, H⁴, H⁵ and H¹⁴), 7.46 – 7.42 (2H, m, H¹³ and H¹⁵), 4.91 (2H, s, CH₂⁹);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.93 (C¹⁷), 190.90 (C¹⁰), 165.59 (C¹), 165.56 (C¹⁴), 136.67 (C⁵), 133.41 (C³), 131.82 (C⁶), 129.98 (C¹² and C¹⁶), 129.65 (C⁴), 129.58 (C¹³ and C¹⁵), 129.26 (C¹¹), 128.38 (C²), 87.18 (C⁷), 80.92 (C⁸), 52.68 (C⁹).

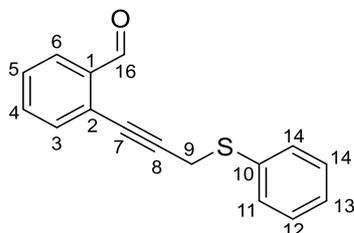
HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₂NaO₃ [M+Na]⁺: 287.0531, found: 287.0535



Chemical Formula: C₁₆H₁₂O
Molecular Weight: 220,27 g.mol⁻¹
Yield: 53%
Aspect: Amorphous yellow solid
Rf: 0.55 (cyclohexane)

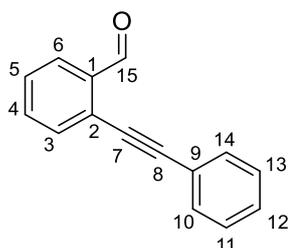
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.62 (1H, s, H¹⁶), 7.80 (1H, dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (1H, dd, J = 7.3, 1.7 Hz, H³), 7.59 – 7.43 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.33 – 7.16 (5H, m, H¹¹⁻¹⁵), 3.68 (2H, s, CH₂⁹).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.⁷

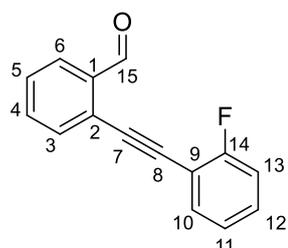
2-(3-(phenylthio)prop-1-yn-1-yl)benzaldehyde**36****Chemical Formula:** C₁₆H₁₂OS**Molecular Weight:** 252,33 g.mol⁻¹**Yield:** 44%**Aspect:** Orange oil**Rf:** 0.55 (cyclohexane/EA 90:10)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.62 (1H, s, H¹⁶), 7.81 (1H, m, H⁶), 7.65 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz, H³), 7.53 (1H, m, H⁴), 7.47 (1H, m, H⁵), 7.40 – 7.35 (2H, m, H¹¹ and H¹⁴), 7.32 – 7.28 (2H, m, H¹² and H¹⁴), 7.26 – 7.21 (1H, m, H¹³), 3.81 (2H, s, CH₂⁹).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.⁸

2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde**37****Chemical Formula:** C₁₅H₁₈O**Molecular Weight:** 214,31 g.mol⁻¹**Yield:** 61%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.66 (1H, s, H¹⁵), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.64 (1H, d, J = 7.7 Hz, H³), 7.58 (3H, m, H⁴, H¹⁰ and H¹⁴), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁵), 7.38 (3H, dd, J = 4.6, 2.3 Hz, H¹¹, H¹² and H¹³).

2-(2-(2-fluorophenyl)ethynyl)benzaldehyde**38****Chemical Formula:** C₁₅H₉FO**Molecular Weight:** 224,23 g.mol⁻¹**Yield:** 81%**Aspect:** Yellow solid**Rf:** 0.55 (Cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.67 (1H, s, H¹⁵), 7.97 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁶), 7.69-7.45 (4H, m, 4H), 7.41-7.34, (1H, m, H), 7.20-7.11 (2H, m, H¹¹ and H¹³)

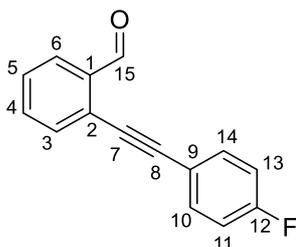
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.1 (C¹⁵HO), 163.2 (d, J = 251.1 Hz, C¹⁴), 136.3 (C¹), 134.2 (C¹⁰), 133.7 (C³), 133.6 (C⁵), 131.3 (d, J = 7.6 Hz, C¹²), 129.4 (C⁶), 127.6 (C⁴), 126.8 (C²), 124.6 (C¹¹), 116.1 (d, J = 20.6 Hz, C¹³), 111.5 (d, J = 15.2 Hz, C⁹), 90.3 (C⁷), 90.0 (C⁸) ppm.

Mp: 50-52 °C

MS (ESI): 247 [M+Na]⁺, HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₉FNaO [M+Na]⁺: 247.0530, found: 247.0534.

2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde

39



Chemical Formula: C₁₅H₁₈O
Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹
Yield: 90%
Aspect: Yellow solid
Rf: 0.67 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.55 (1H, s, H¹⁵), 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁶), 7.58-7.37 (1H, m, H³, H⁴, H⁵, H¹⁰ and H¹⁴), 7.01 (2H, t, J = 8.7 Hz, H¹¹ and H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.6 (C¹⁵HO), 162.9 (d, J = 249.4 Hz, C¹²), 135.8 (C¹), 133.8 (d, J = 7.4 Hz, C¹⁰ and C¹⁴), 133.6 (C³), 133.2 (C⁵), 128.7 (C⁶), 127.4 (C⁴), 126.6 (C²), 118.5 (C⁹), 115.9 (d, J = 22.0 Hz, C¹¹ and C¹³), 95.2 (C⁸), 84.7 (C⁷).

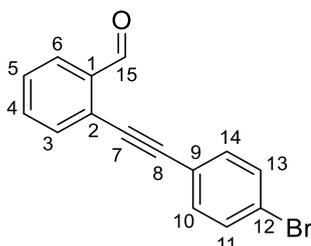
Mp: 70-74°C

MS (ESI): 247 [M+Na]⁺, HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₉FNaO [M+Na]⁺: 247.0530, found: 247.0533

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁴

2-((4-bromophenyl)ethynyl)benzaldehyde

40

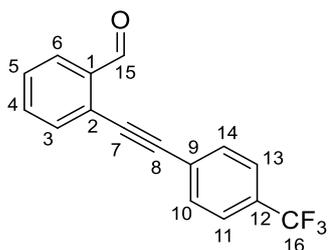


Chemical Formula: C₁₅H₉BrO
Molecular Weight: 285,14 g.mol⁻¹
Yield: 43%
Aspect: light yellow solid
Rf: 0.53 (cyclohexane/EA 90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.61 (1H, s, H¹⁵), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.66-7.41 (7H, m, H³, H⁴, H⁵, H¹⁰, H¹¹, H¹³ and H¹⁴).

Mp: 90-93 °C (literature: 87 °C).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁴

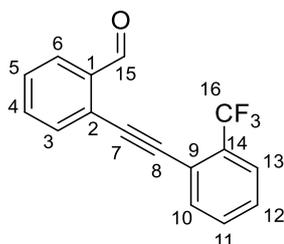


Chemical Formula: C₁₅H₁₈O
Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹
Yield: 71%
Aspect: light brown solid
Rf: 0.60 (cyclohexane/EA 90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.63 (1H, s, H¹⁵), 7.98 (1H, d, J = 7.4 Hz, H⁶), 7.69-7.59 (6H, m, H⁴, H⁵, H¹⁰, H¹¹, H¹³, and H¹⁴), 7.51 (1H, t, J = 7.4 Hz, H³).

Mp: 143-145 °C (literature: 148-150 °C)

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁴



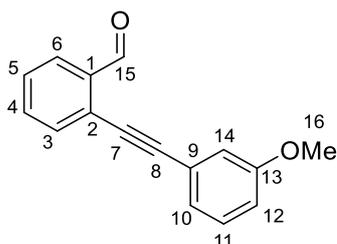
Chemical Formula: C₁₅H₁₈O
Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹
Yield: 85%
Aspect: light brown solid
Rf: 0.63 (cyclohexane/EA 80:20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.61 (1H, s, H¹⁵), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.74-7.46 (7H, m, H³, H⁴, H⁵, H¹⁰, H¹¹, H¹² and H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.5 (C¹⁵HO), 136.1 (C¹), 134.0 (C¹²), 133.8 (C³), 133.6 (C¹¹), 131.6 (C⁵), 131.3 (C¹⁴), 129.2 (C⁶), 128.8 (C⁴), 127.3 (C¹⁰), 126.1 (C¹³), 126.0 (C²), 123.5 (d, J = 271.8 Hz, C¹⁶F3), 120.6 (C⁹), 91.8 (C⁸), 90.3 (C⁷).

Mp: 57-60 °C

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₆H₉F₃NaO [M+Na]⁺: 297.0498, found: 297.0505.

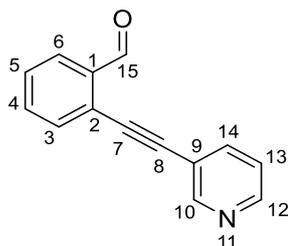


Chemical Formula: C₁₆H₁₂O₂
Molecular Weight: 236,27 g.mol⁻¹
Yield: 81%
Aspect: Yellow solid
Rf: 0.47 (Cyclohexane/EA 90 :10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.65 (1H, s, H^{15}), 7.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^6), 7.66-7.56 (2H, m, H^3 and H^4), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H^5), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H^{11}), 7.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^{12}), 7.08 (1H, s, H^{14}), 6.95 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, H^{14}), 3.84 (3H, s, 3H, CH_3^{16}).

Mp: 35-38 °C

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁴

2-(pyridin-3-ylethynyl)benzaldehyde**44**

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}$

Molecular Weight: 207,23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 65%

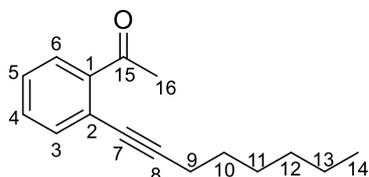
Aspect: black solid

Rf: 0.27 (cyclohexane/EA 90:10)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.62 (1H, s, H^{15}), 8.75 - 8.85 (H, m, H^{12}), 8.65 - 8.57 (2H, m, H^{10} and H^{14}), 7.88 - 7.79 (2H, m, H^6 and H^3), 7.37 - 7.30 (2H, m, H^4 and H^5), 7.18 - 7.08 (1H, m, H^{13})

Mp: 81 °C

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁸

2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde**45**

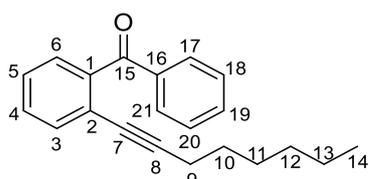
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$

Molecular Weight: 214,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 45%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.80 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, H^6), 7.44 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H^3), 7.35 (1H, td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H^4), 7.18 - 7.12 (1H, m, H^5), 4,00 (2H, s, H^9), 2,55 (3H, s, CH_3^{16}), 2.56 (2H, p, $J = 4.2$ Hz, H^{10}), 1.61 (2H, dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, H^{11}), 1.42 (3H, s,), 1,3 (3H, m), 0.92 - 0.82 (3H, m, CH_3^{14}).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*⁹

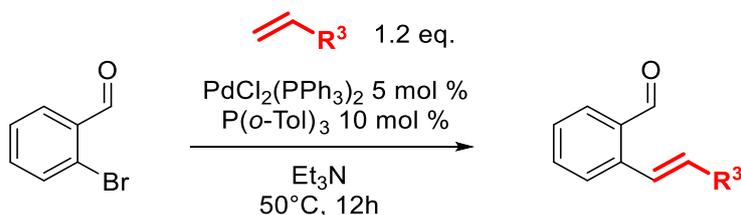
(2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)(phenyl)methanone**46**

Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$

Molecular Weight: 290,41 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 40%

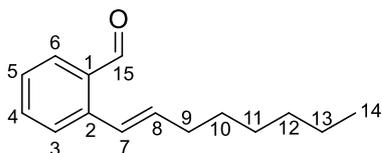
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.84 - 7.78 (1H, m, H^{17} and H^{21}), 7.55 (1H, td, $J = 7.1, 6.7, 1.3$ Hz, H^3), 7.49 - 7.34 (6H, m, H^{4-6} and H^{18-20}), 2.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2^9), 1.43 (2H, m, CH_2^{10}), 1.28 - 1.18 (6H, m, CH_2^{11} , CH_2^{12} and CH_2^{13}), 0.86 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3^{14}).

General procedure: Heck coupling

To a mixture of the 2-bromobenzaldehyde (1eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) and $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ (10 mol%) in a sealed tube were added the appropriate olefin (1.2 eq.) and Et_3N (0.2 M). The pressure tube was tightly capped and heated at 125-135 °C overnight. After completion of the reaction, the mixture was quenched with H_2O and extracted with $3 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum. The crude was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product.

2-(oct-1-en-1-yl)benzaldehyde

47

**Chemical Formula:** $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ **Molecular Weight:** 214,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Yield:** 45%**Aspect:** Yellow oil**Rf:** 0.50 (Cyclohexane)

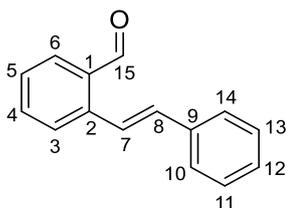
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.30 (1H, s, H^{15}), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H^6), 7.52-7.50 (3H, m, H^3 , H^4 and H^5), 7.17 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H^7), 6.16 (1H, dt, $J = 6.8, 15.7$ Hz, H^8), 2.31-2.26 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CH_2^9), 1.54-1.42 (2H, m, CH_2^{10}), 1.40-1.25 (6H, m, CH_2^{11} , CH_2^{12} , CH_2^{13}), 0.90 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3^{14}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 192.3 (C^{15}HO), 141.0 (C^1), 137.5 (C^2), 133.6 (C^8), 132.5 (C^6), 130.6 (C^4), 127.5 (C^7), 126.9 (C^3), 125.6 (C^5), 33.3 (C^9), 31.6 (C^{12}), 29.1 (C^{10}), 28.9 (C^{13}), 22.6 (C^{13}), 14.1 (C^{16}).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹⁰

2-styrylbenzaldehyde

48

**Chemical Formula:** $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ **Molecular Weight:** 214,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Yield:** 45%**Aspect:** Yellow oil**Rf:** 0.50 (cyclohexane)

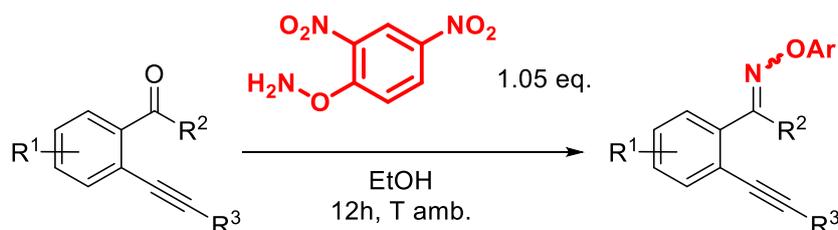
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.33 (1H, s, H^{15}), 8.05 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H^7), 7.85 (1H, dd, $J = 1.4, 7.5$ Hz, H^6), 7.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^4), 7.60 (1H, dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz, H^5), 7.58 (2H, dd, $J = 1.4, 7.5$ Hz,

H¹⁰ and H¹⁴), 7.45 (1H, dt, J = 1.0, 7.5 Hz, H¹²), 7.39 (2H, dt, J = 1.3, 7.2 Hz, H¹¹ and H¹³), 7.31 (1H, tt, J = 1.4, 7.2 Hz, H³), 7.06 (1H, d, J = 16.4 Hz, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.2 (C¹⁵HO), 139.4 (C⁹), 136.5 (C¹), 133.4 (C²), 132.5 (C⁶), 132.1 (C⁸), 128.4 (C¹²), 128.0 (C¹¹ and C¹³), 127.2 (C³ and C⁴), 126.7 (C⁵), 126.4 (C¹⁰ and C¹⁴), 124.3 (C⁷).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹⁰

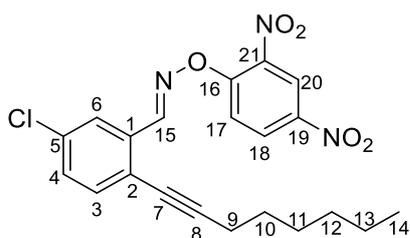
General procedure: Oxime formation



To a mixture of the appropriate carbonyl derivative (1.00 mmol, 1 eq.), and (2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (209 mg, 1.05 mmol, 1.05 eq.), was added ethanol (3,2 mL). The media was stirred overnight at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered and the precipitate was dried under vacuum. If no precipitate was formed, the filtrate was evaporated to dryness, and the crude product was chromatographed on silica gel.

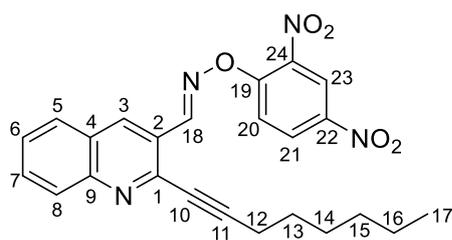
(E)-5-chloro-2-(oct-1-yn-1-yl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

52



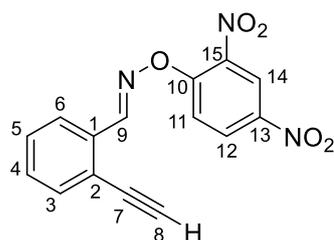
Chemical Formula: C₂₁H₂₀ClN₃O₅
Molecular Weight: 429,86 g.mol⁻¹
Yield: 15%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.09 (1H, s, H⁹), 8.94 (1H, s, H²⁰), 8.53 (1H, d, J = 9.7 Hz, H¹⁸), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz, H³), 8.01 (1H, s, H⁴), 7.48 (2H, m, H⁶ and H¹⁵), 2.56 (2H, d, J = 8.3 Hz, CH₂⁹), 1.71 (2H, s, CH₂¹⁰), 1.40 (6H, d, J = 5.5 Hz, CH₂¹¹, CH₂¹² and CH₂¹³), 0.95 (3H, s, CH₃¹⁴).

**Chemical Formula:** C₂₄H₂₂N₄O₅**Molecular Weight:** 446,46 g.mol⁻¹**Yield:** 15%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.23 (1H, s, H¹⁸), 8.90 (1H, s, H²³), 8.77 (1H, s, H³), 8.50 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz, H²¹), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz, H⁸), 8.09 (1H, d, J = 9.3 Hz, H⁵), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz, H²⁰), 7.82 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 2.60 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂¹²), 1.53 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH₂¹³), 1.39 – 1.30 (6H, m, CH₂¹⁴, CH₂¹⁵ and CH₂¹⁶), 0.90 (3Hm, CH₃¹⁷).

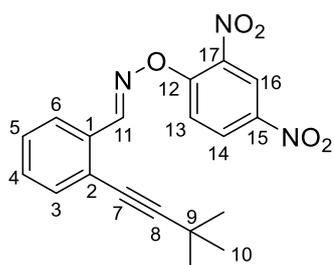
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.83 (C⁹), 154.02 (C¹⁸ and C²³), 142.90 (C²²), 141.42 (C¹), 136.38 (C²⁴), 134.59 (C³), 132.20 (C⁵), 129.21 (C⁸), 129.06 (C⁷), 128.46 (C²¹), 128.09 (C⁴), 126.31 (C⁶), 123.75 (C²), 122.02 (C²³), 117.42 (C²⁰), 109.99 (C¹⁰), 98.72 (C¹¹), 31.28 (C¹⁵), 28.83 (C¹²), 28.16 (C¹³), 22.51 (C¹⁶), 19.75 (C¹⁰), 14.02 (C¹⁷).

**Chemical Formula:** C₁₅H₉N₃O₅**Molecular Weight:** 311,25 g.mol⁻¹**Yield:** 55%**Aspect:** orange solid**Rf:** 0.75 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.80 (1H, d, J = 1.5 Hz, H¹⁴), 8.45 – 8.10 (2H, m, H⁹ and H¹²), 7.64 (2H, ddd, J = 15.5, 7.5, 1.5 Hz, H³ and H⁶), 7.50 – 7.10 (3H, m, H⁴, H⁵ and H¹¹), 3.23 (1H, s, H⁸)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.86 (C⁹), 148.01 (C¹⁰), 142.22 (C¹³), 137.55 (C¹⁵), 133.34 (C¹), 132.77 (C³), 129.81 (C⁴), 129.58 (C⁶), 128.52 (C¹²), 127.65 (C⁵), 121.49 (C²), 117.53 (C¹⁴), 115.63 (C¹¹), 83.98 (C⁷), 79.01 (C⁸).

Mp: 99 °C**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C₁₅H₉N₃NaO₅[M+Na]⁺: 334.0434, found : 334.0429.



Chemical Formula: C₁₉H₁₇N₃O₅

Molecular Weight: 367,36 g.mol⁻¹

Yield: 75%

Aspect: orange solid

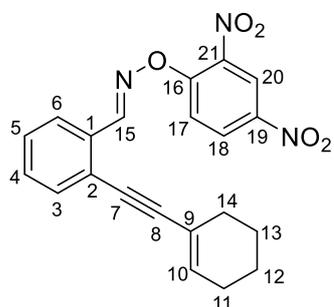
Rf: 0.75 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.76 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H¹⁶), 8.37 – 8.08 (2H, m, H¹¹ and H¹⁴), 7.62 – 7.42 (2H, m, H³ and H⁶), 7.41 – 7.32 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.25 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H¹³), 1.18 (9H, s, 3xCH₃¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.89 (C¹¹), 147.97 (C¹²), 142.00 (C¹⁵), 137.37 (C¹⁷), 132.74 (C¹), 132.50 (C³), 129.92 (C⁴), 129.64 (C⁶), 128.58 (C¹⁴), 126.98 (C⁵), 121.51 (C²), 117.79 (C¹⁶), 117.32 (C¹³), 103.69 (C⁸), 80.79 (C⁷), 30.75 (C¹⁰), 29.51 (C⁹).

Mp: 101 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₇N₃NaO₅[M+Na]⁺: 390.1060, found : 390.1058.



Chemical Formula: C₂₁H₁₇N₃O₅

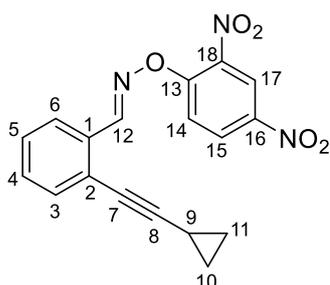
Molecular Weight: 391,38 g.mol⁻¹

Yield: 62%

Aspect: ocher solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.08 (1H, s, H¹⁵), 8.89 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H²⁰), 8.45 (1H, dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, H¹⁸), 8.04 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H³), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H⁶), 7.52 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H⁴), 7.45 (1H, td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H⁵), 7.37 (1H, td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H¹⁷), 6.32 (1H, dt, *J* = 4.1, 2.2 Hz, H¹⁰), 2.31 – 2.23 (1H, m, CH₂¹¹), 2.19 (2H, tdd, *J* = 7.8, 4.5, 2.0 Hz, CH₂¹⁴), 1.72 (2H, pd, *J* = 5.2, 4.6, 2.6 Hz, CH₂¹²), 1.69 – 1.61 (2H, m, CH₂¹³).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.33 (C¹⁵), 155.37 (C¹⁶), 141.22 (C¹⁹), 137.15 (C²¹), 133.02 (C¹⁰), 131.78 (C¹), 130.08 (C³), 129.35 (C⁶), 128.29 (C⁴), 126.41 (C¹⁸), 125.66 (C⁵), 122.13 (C²⁰), 120.35 (C²), 117.61 (C⁹), 98.58 (C¹⁷), 83.10 (C⁷), 53.57 (C⁸), 29.17 (C¹⁴), 26.01 (C¹¹), 22.37 (C¹³), 21.54 (C¹²).



Chemical Formula: C₁₈H₁₃N₃O₅

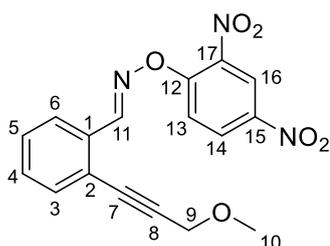
Molecular Weight: 351,32 g.mol⁻¹

Yield: 78%

Aspect: ocher solid

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.08 (1H, s, H¹²), 8.91 (1H, d, J = 2.8 Hz, H¹⁷), 8.48 (1H, dd, J = 9.3, 2.8 Hz, H¹⁵), 8.06 (1H, d, J = 9.4 Hz, H³), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz, H¹⁴), 7.45 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁴), 7.37 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁵), 1.56 (1H, p, J = 4.9, 4.3 Hz, H⁹), 0.96 – 0.82 (4H, m, CH₂¹⁰ and CH₂¹¹).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.34 (C¹²), 155.44 (C¹³), 141.20 (C¹⁶), 133.26 (C¹⁸), 131.75 (C¹), 130.45 (C³), 129.35 (C⁶), 128.01 (C⁴), 126.29 (C¹⁷), 125.88 (C⁵), 122.11 (C²), 117.57 (C¹⁴), 101.33 (C⁷), 72.27 (C⁸), 9.19 (C¹⁰ and C¹¹), 0.54 (C⁹).



Chemical Formula: C₁₇H₁₃N₃O₆

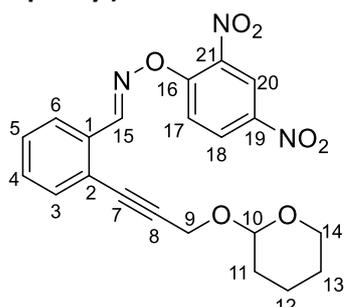
Molecular Weight: 355,31 g.mol⁻¹

Yield: 37%

Aspect: brown oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.08 (1H, s, H¹¹), 8.88 (1H, d, J = 2.7 Hz, H¹⁶), 8.46 (1H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz, H¹⁴), 8.04 (1H, d, J = 9.2 Hz, H³), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁶), 7.58 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 7.53 – 7.38 (2H, m, H⁵ and H¹³), 4.42 (2H, s, CH₂⁹), 3.50 (3H, s, CH₃¹⁰).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.19 (C¹¹), 155.03 (C¹²), 141.32 (C¹⁵), 136.39 (C¹⁷), 133.53 (C¹), 131.84 (C³), 130.65 (C⁶), 129.37 (C⁴), 129.10 (C¹⁴), 126.57 (C⁵), 124.25 (C¹⁶), 122.10 (C²), 117.60 (C¹³), 92.35 (C⁸), 82.73 (C⁷), 60.56 (C⁹), 58.20 (C¹⁰).



Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₃O₇

Molecular Weight: 425,40 g.mol⁻¹

Yield: 68%

Aspect: orange solid

Rf: 0.58 (cyclohexane/EA 7:3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H^{20}), 8.48 – 8.15 (2H, m, H^{15} and H^{18}), 7.88 – 7.49 (2H, m, H^3 and H^6), 7.41 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H^4 and H^5), 7.34 (1H, dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, H^{17}), 5.08 – 4.55 (1H, m, H^{10}), 4.27 (2H, s, CH_2^9), 3.86 – 3.44 (2H, m, CH_2^{14}), 1.73 – 1.38 (6H, m, CH_2^{11} , CH_2^{12} and CH_2^{13}).

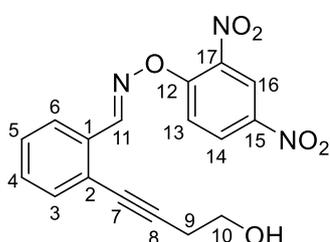
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.92 (C^{15}), 149.79 (C^{16}), 142.54 (C^{19}), 137.57 (C^{21}), 133.15 (C^1), 132.29 (C^3), 130.39 (C^4), 129.57 (C^6), 128.62 (C^{18}), 126.99 (C^5), 121.56 (C^2), 117.72 (C^{20}), 116.41 (C^{17}), 98.06 (C^8), 87.31 (C^{10}), 80.60 (C^7), 63.43 (C^{14}), 54.24 (C^9), 30.41 (C^{11}), 25.62 (C^{13}), 18.90 (C^{12}).

Mp: 161 °C

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_7[\text{M}+\text{Na}]^+$: 448.1115, found: 448.1120.

2-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

64



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$

Molecular Weight: 355,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

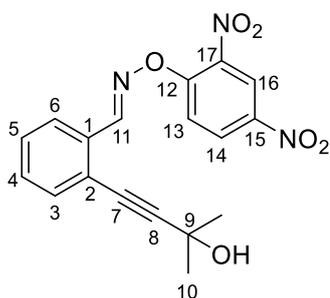
Yield: 56%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.16 (1H, s, H^{11}), 8.88 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H^{16}), 8.46 (1H, dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, H^{14}), 8.03 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H^3), 7.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^6), 7.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H^{13}), 7.45 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H^4), 7.39 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H^5), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2^{10}), 2.79 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, CH_2^9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.30 (C^{11}), 155.52 (C^{12}), 141.24 (C^{15}), 136.34 (C^{17}), 133.18 (C^1), 131.82 (C^3), 130.65 (C^6), 129.41 (C^4), 128.51 (C^{14}), 126.30 (C^5), 125.34 (C^{16}), 122.14 (C^2), 117.53 (C^{13}), 94.57 (C^7), 61.14 (C^8), 29.85 (C^{10}), 24.00 (C^9).

2-(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

65



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$

Molecular Weight: 369,33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 80%

Aspect: orange solid

Rf: 0.58 (cyclohexane/EA 7:3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.85 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H^{16}), 8.53 – 8.18 (2H, m, H^{11} and H^{14}), 7.64 (2H, ddd, $J = 19.1, 7.5, 1.5$ Hz, H^3 and H^6), 7.46 (2H, dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, H^4 and H^5), 7.41 – 7.23 (1H, m, H^{13}), 1.68 (6H, s, $2\times\text{CH}_3^{10}$).

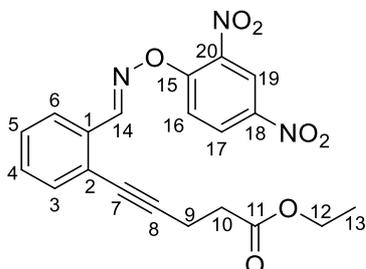
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.90 (C^{11}), 147.97 (C^{12}), 142.07 (C^{15}), 137.36 (C^{17}), 132.78 (C^1), 132.62 (C^3), 130.07 (C^4), 129.64 (C^6), 128.58 (C^{14}), 126.90 (C^5), 121.51 (C^2), 117.85 (C^{16}), 116.29 (C^{13}), 91.13 (C^8), 81.25 (C^7), 65.76 (C^9), 30.96 (C^{10}).

Mp: 154 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₅N₃NaO₆[M+Na]⁺: 382.0853, found: 382.0853.

ethyl-5-(2-(((2,4-dinitrophenoxy)imino)methyl)phenyl)pent-4-ynoate

66



Chemical Formula: C₂₀H₁₇N₃O₇

Molecular Weight: 411,37 g.mol⁻¹

Yield: 45%

Aspect: orange solid

Rf: 0.29 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.77 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H¹⁹), 8.30 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H¹⁷), 8.26 (1H, s, H¹⁴), 7.56 (2H, ddd, *J* = 8.9, 7.4, 1.6 Hz, H³ and H⁶), 7.46 – 7.35 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.31 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H¹⁶), 4.09 (2H, q, *J* = 8.0 Hz, CH₂¹²), 2.72 (2H, td, *J* = 7.0, 0.8 Hz, CH₂¹⁰), 2.60 (2H, td, *J* = 7.1, 0.8 Hz, CH₂¹⁰), 1.19 (3H, t, *J* = 8.0 Hz, CH₃¹³).

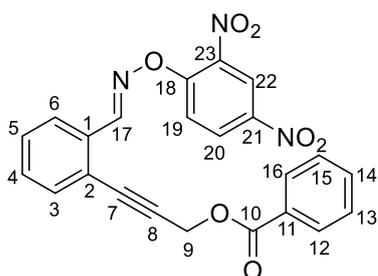
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.89 (C¹¹=O), 154.93 (C¹⁴), 147.97 (C¹⁵), 142.27 (C¹⁷), 137.42 (C²⁰), 133.12 (C¹), 132.34 (C³), 130.39 (C⁴), 129.59 (C⁶), 128.59 (C¹⁸), 126.99 (C⁵), 121.71 (C²), 117.73 (C¹⁹), 116.87 (C¹⁶), 96.43 (C⁸), 81.36 (C⁷), 60.38 (C¹²), 33.01 (C¹⁰), 15.18 (C⁹), 14.17 (C¹³).

Mp: 187 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₁₇N₃NaO₇[M+Na]⁺: 434.0959, found : 434.0962.

3-(2-(((2,4-dinitrophenoxy)imino)methyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl benzoate

67



Chemical Formula: C₂₃H₁₅N₃O₇

Molecular Weight: 445,39 g.mol⁻¹

Yield: 65%

Aspect: orange solid

Rf: 0.32 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.81 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²²), 8.40 – 8.20 (2H, m, H¹⁷ and H²⁰), 8.02 (2H, dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H¹² and H¹⁶), 7.85 – 7.53 (3H, m, H³, H⁶ and H¹⁴), 7.50 – 7.40 (4H, m, H⁴, H⁵, H¹³ and H¹⁵), 7.32 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H¹⁹), 4.98 (2Hs, CH₂⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165.51 (C¹⁰=O), 154.93 (C¹⁷), 149.84 (C¹⁸), 141.24 (C²¹), 137.65 (C²³), 133.28 (C¹⁴), 133.21 (C¹), 132.13 (C³), 130.46 (C¹² and C¹⁶), 129.97 (C⁶), 129.63 (C¹³ and C¹⁵), 129.56

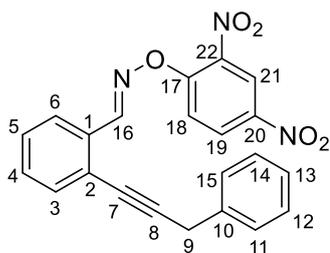
(C¹¹), 128.92 (C⁴), 128.63 (C²⁰), 126.90 (C⁵), 121.50 (C²²), 117.73 (C²), 116.48 (C¹⁹), 86.98 (C⁷), 80.83 (C⁸), 52.65 (C⁹).

Mp: 199 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₃H₁₅N₃NaO₇[M+Na]⁺: 468.0802, found : 468.0806.

2-(3-phenylprop-1-yn-1-yl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

68



Chemical Formula: C₂₂H₁₅N₃O₅

Molecular Weight: 401,38 g.mol⁻¹

Yield: 45%

Aspect: orange solid

Rf: 0.55 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.81 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²¹), 8.60 – 8.19 (2H, m, H¹⁶ and H¹⁹), 7.60 (2H, ddd, *J* = 7.6, 4.5, 1.7 Hz, H³ and H⁶), 7.46 – 7.41 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.38 – 7.20 (6H, m, H¹¹⁻¹⁵ and H¹⁸), 3.73 (2H, s, CH₂⁹).

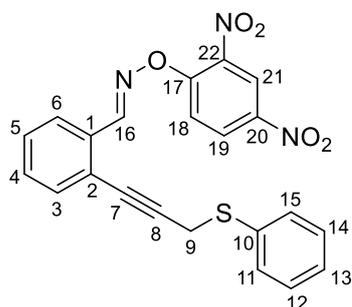
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.92 (C¹⁶), 147.97 (C¹⁷), 141.22 (C²⁰), 137.43 (C¹⁹), 134.77 (C²²), 133.23 (C¹), 132.30 (C³), 130.25 (C⁶), 129.54 (C⁴), 128.67 (C¹¹ and C¹⁵), 128.58 (C¹² and C¹⁴), 128.44 (C¹⁹), 127.08 (C⁵), 126.98 (C¹³), 121.58 (C²¹), 117.74 (C²), 116.08 (C¹⁸), 87.77 (C⁸), 82.12 (C⁷), 27.13 (C⁹).

Mp: 221 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₅N₃NaO₅[M+Na]⁺: 424.0904, found: 424.0910.

2-(3-(phenylthio)prop-1-yn-1-yl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

69



Chemical Formula: C₂₂H₁₅N₃O₅S

Molecular Weight: 433,44 g.mol⁻¹

Yield: 35%

Aspect: orange solid

Rf: 0.35 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²¹), 8.47 – 8.17 (2H, m, H¹⁶ and H¹⁹), 7.58 (2H, ddd, *J* = 7.4, 4.4, 1.6 Hz, H³ and H¹⁸), 7.46 – 7.37 (2H, m, H⁵ and H⁶), 7.36 – 7.31 (3H, m, H⁴, H¹² and H¹⁴), 7.30 – 7.21 (3H, m, H¹¹, H¹³ and H¹⁵), 3.80 (2H, s, CH₂⁹).

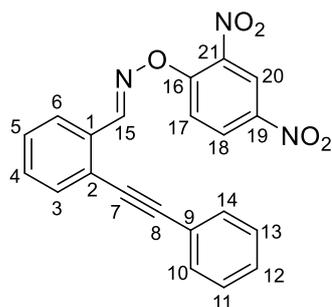
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.92 (C^{16}), 149.79 (C^{17}), 142.54 (C^{20}), 137.57 (C^{22}), 135.83 (C^{10}), 133.09 (C^1), 132.30 (C^3), 130.39 (C^{11} and C^{15}), 129.62 (C^{12} and C^{14}), 129.02 (C^6), 128.80 (C^4), 128.62 (C^{19}), 127.00 (C^5), 126.53 (C^{13}), 121.50 (C^{21}), 117.72 (C^2), 115.64 (C^{18}), 85.55, 80.19, 19.84;

Mp: 251 °C

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 456.0625, found: 456.0620.

2-(phenylethynyl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

70



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$

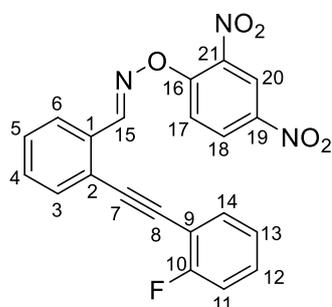
Molecular Weight: 387,35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 45%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.19 (1H, s, H^{15}), 8.90 (1H, s, H^{20}), 8.42 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H^{18}), 8.03 (2H, t, $J = 8.9$ Hz, H^{10} and H^{14}), 7.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H^3), 7.63 – 7.56 (2H, m, H^4 and H^6), 7.48 – 7.38 (4H, m, H^5 , H^{11-13}).

2-((2-fluorophenyl)ethynyl)benzaldehyde O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

71



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_5$

Molecular Weight: 405,34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 55%

Aspect: orange solid

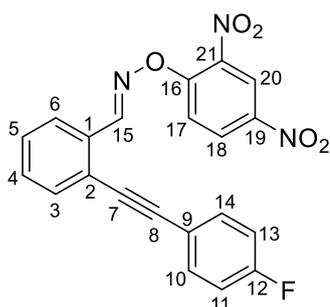
Rf: 0.4 (cyclohexane/EA 7:3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H^{20}), 8.40 – 8.20 (2H, m, H^{15} and H^{18}), 7.69 – 7.55 (2H, m, H^3 and H^{14}), 7.54 – 7.45 (2H, m, H^4 and H^6), 7.44 – 7.37 (2H, m, H^5 and H^{17}), 7.35 – 7.29 (2H, m, H^{12} and H^{13}), 7.18 – 7.10 (1H, m, H^{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.93 (d, $J = 300$ Hz, C^{10}), 154.96 (C^{15}), 148.00 (C^{16}), 141.32 (C^{19}), 137.40 (C^{21}), 133.45 (C^1), 132.72 (C^3), 132.57 (C^{14}), 132.39 (C^{12}), 130.28 (C^6), 129.62 (C^4), 128.61 (C^{18}), 126.88 (C^5), 125.08 (C^{13}), 121.54 (C^{20}), 117.82 (C^2), 116.12 (C^{17}), 115.96 (C^{11}), 111.04 (C^9), 91.71 (C^7), 85.42 (C^8).

Mp: 206 °C

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 428.0653, found: 428.0650.



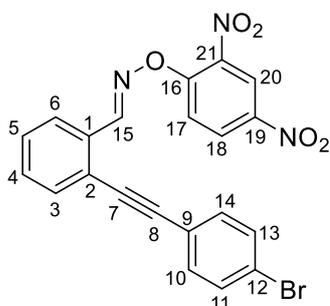
Chemical Formula: C₂₁H₁₂FN₃O₅
Molecular Weight: 405,34 g.mol⁻¹
Yield: 57%
Aspect: orange solid
Rf: 0.4 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.40 – 8.26 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.59 (2H, m, H¹⁰ and H¹⁴), 7.51 – 7.43 (2H, m, H³ and H⁶), 7.41 (2H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H⁴ and H¹⁷), 7.33 (1H, td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, H⁵), 7.19 – 7.10 (2H, m, H¹¹ and H¹³)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.34 (d, *J* = 75 Hz, C¹²), 154.92 (C¹⁵), 147.97 (C¹⁶), 141.29 (C¹⁹), 137.37 (C²¹), 133.42 (C¹⁰ and C¹⁴), 133.33 (C¹), 132.73 (C³), 130.25 (C⁶), 129.54 (C⁴), 128.58 (C¹⁸), 126.85 (C⁵), 121.57 (C²⁰), 118.05 (C²), 117.79 (C⁹), 116.27 (C¹⁷), 116.02 (d, *J* = 12 Hz, C¹¹ and C¹³), 93.96 (C⁸), 85.54 (C⁷).

Mp: 198 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₂FN₃NaO₅ [M+Na]⁺: 428.0653, found : 428.0654.



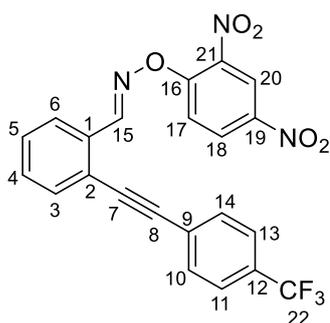
Chemical Formula: C₂₁H₁₂BrN₃O₅
Molecular Weight: 466,25 g.mol⁻¹
Yield: 60%
Aspect: orange solid
Rf: 0.39 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.35 – 8.26 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.67 – 7.53 (4H, m, H³, H⁶, H¹¹ and H¹³), 7.46 – 7.37 (4H, m, H⁴, H⁵, H¹⁰ and H¹⁴), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, H¹⁷)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.93 (C¹⁵), 147.97 (C¹⁶), 141.26 (C¹⁹), 137.57 (C²¹), 133.24 (C¹⁰ and C¹⁴), 132.76 (C¹), 132.15 (C³), 131.79 (C¹¹ and C¹³), 130.46 (C⁶), 129.57 (C⁴), 128.62 (C¹⁸), 126.79 (C⁵), 124.77 (C¹²), 121.53 (C²⁰), 121.05 (C²), 117.67 (C⁹), 116.31 (C¹⁷), 93.96 (C⁸), 85.54 (C⁷).

Mp: 177 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₂BrN₃NaO₅ [M+Na]⁺: 487.9853, found : 487.9858.



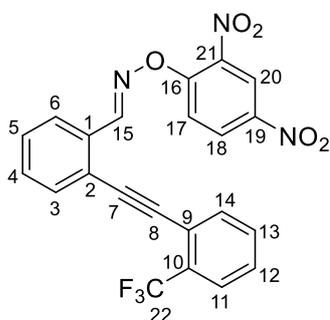
Chemical Formula: C₂₂H₁₂F₃N₃O₅
Molecular Weight: 455,35 g.mol⁻¹
Yield: 43%
Aspect: orange solid
Rf: 0.23 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.38 – 8.15 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.71 – 7.64 (2H, m, H¹⁰ and H¹⁴), 7.63 – 7.52 (4H, m, H³, H⁶, H¹¹ and H¹³), 7.40 (2H, dd, *J* = 7.5, 6.2 Hz, H⁴ and H⁵), 7.32 (1H, td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, H¹⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.92 (C¹⁵), 149.79 (C¹⁶), 141.24 (C¹⁹), 137.65 (C²¹), 133.23 (C¹), 132.95 (C¹²), 132.59 (C³), 131.84 (C¹⁰ and C¹⁴), 130.46 (C⁶), 129.57 (C⁴), 128.62 (C¹⁸), 126.79 (C⁵), 126.31 (q, *J* = 3 Hz, C¹¹ and C¹³), 123.30 (q, *J* = 200 Hz, C²²), 121.47 (C²⁰), 121.18 (C²), 117.73 (C⁹), 116.28 (C¹⁷), 93.94 (C⁸), 85.38 (C⁷).

Mp: 211 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₂F₃N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 478.0621, found: 478.0625.



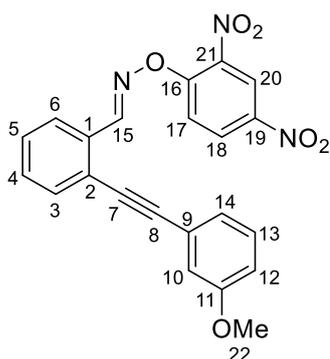
Chemical Formula: C₂₂H₁₂F₃N₃O₅
Molecular Weight: 455,35 g.mol⁻¹
Yield: 33%
Aspect: orange solid
Rf: 0.23 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.41 – 8.15 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.68 – 7.53 (4H, m, H³, H⁶, H¹¹ and H¹⁴), 7.53 – 7.48 (1H, m, H¹⁷), 7.40 (2H, dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, H⁴ and H⁵), 7.32 (2H, m, H¹² and H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.93 (C¹⁵), 149.79 (C¹⁶), 141.24 (C¹⁹), 137.65 (C²¹), 133.95 (C¹²), 133.24 (C¹), 132.64 (q, *J* = 12 Hz, C¹⁰), 132.28 (C³), 131.00 (C¹³), 130.46 (C¹⁴), 129.57 (C⁶), 128.94 (C⁴), 128.62 (C¹¹), 126.79 (C¹⁸), 126.46 (C⁵), 123.69 (q, *J* = 200 Hz, C²²), 121.56 (C²⁰), 120.66 (C²), 117.72 (C⁹), 116.14 (C¹⁷), 89.57 (C⁸), 89.13 (C⁷).

Mp: 195 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₂F₃N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 478.0621, found: 478.0615.



Chemical Formula: C₁₅H₁₈O

Molecular Weight: 214,31 g·mol⁻¹

Yield: 63%

Aspect: orange solid

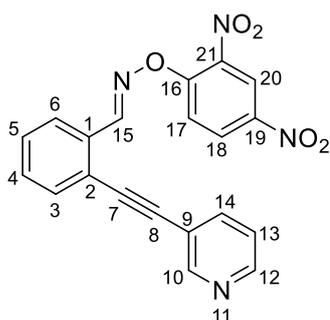
Rf: 0.23 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.47 – 8.26 (2H, m, H¹⁵, H¹⁸), 7.66 – 7.55 (2H, m, H³ and H⁶), 7.47 – 7.37 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.37 – 7.29 (2H, m, H¹² and H¹⁴), 7.26 – 7.20 (1H, m, H¹⁷), 7.10 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H¹⁰), 6.87 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H¹²), 3.81 (3H, s, OCH₃²²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.31 (C¹¹), 154.93 (C¹⁵), 149.79 (C¹⁶), 142.54 (C¹⁹), 137.43 (C²¹), 133.26 (C¹), 132.70 (C³), 130.26 (C¹³), 129.73 (C⁶), 129.54 (C⁴), 128.61 (C¹⁸), 126.95 (C⁵), 125.13 (C¹⁴), 123.82 (C⁹), 121.50 (C²⁰), 117.81 (C²), 116.33 (C¹²), 115.87 (C¹⁷), 114.12 (C¹⁰), 91.82 (C⁸), 85.68 (C⁷), 52.38 (C²²).

Mp: 235 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₄N₃NaO₆ [M+Na]⁺: 440.0961, found: 440.0963.



Chemical Formula: C₂₀H₁₂N₄O₅

Molecular Weight: 388,34 g·mol⁻¹

Yield: 68%

Aspect: orange solid

Rf: 0.15 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.70 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H¹⁰), 8.67 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H¹²), 8.48 – 8.21 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.86 (1H, m, H¹⁴), 7.59 (2H, m, H³ and H⁶), 7.45 – 7.38 (2H, m, H⁴ and H⁵), 7.37 – 7.32 (2H, m, H¹³ and H¹⁷)

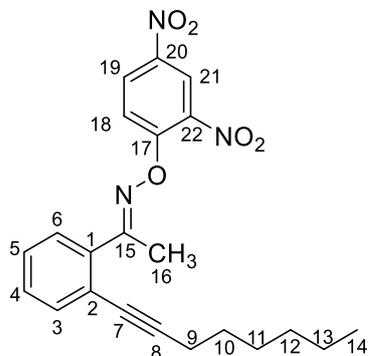
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.93 (C¹⁰), 149.18 (C¹⁵), 149.11 (C¹²), 147.92 (C¹⁶), 141.29 (C¹⁹), 138.41 (C¹⁴), 137.37 (C²¹), 133.43 (C¹), 132.69 (C³), 130.36 (C⁶), 129.59 (C⁴), 128.58 (C¹⁸), 126.85 (C⁵), 123.00 (C¹³), 121.58 (C²⁰), 119.47 (C²), 117.72 (C⁹), 116.47 (C¹⁷), 91.54 (C⁸), 85.40 (C⁷).

Mp: 215 °C

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{20}H_{12}N_4NaO_5$ $[M+Na]^+$: 411.0700, found: 411.0702.

1-(2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)ethan-1-one O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

78



Chemical Formula: $C_{22}H_{23}N_3O_5$

Molecular Weight: 409,44 $g \cdot mol^{-1}$

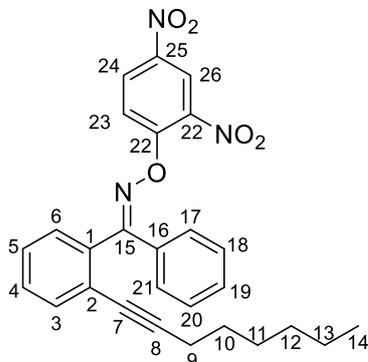
Yield: 40%

Aspect: Yellow oil

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.93 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H^{21}), 8.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H^{19}), 8.43 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, H^3), 7.99 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H^6), 7.83 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H^4), 7.38 (1H, td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H^5), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H^{18}), 3.79 (3H, s, CH_3^{16}), 2.49 – 2.37 (2H, m, CH_2^9), 1.53 (2H, q, $J = 7.6, 7.1$ Hz, CH_2^{10}), 1.28 – 1.20 (6H, m, CH_2^{11} , CH_2^{12} and CH_2^{13}), 0.92 – 0.81 (3H, m, CH_3^{14}).

(2-(oct-1-yn-1-yl)phenyl)(phenyl)methanone O-(2,4-dinitrophenyl) oxime

79



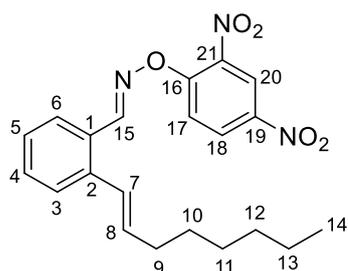
Chemical Formula: $C_{27}H_{25}N_3O_5$

Molecular Weight: 471,51 $g \cdot mol^{-1}$

Yield: 55%

Aspect: yellow oil

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.06 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H^{26}), 8.45 (1H, dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, H^{24}), 7.83 – 7.78 (2H, m, H^3 and H^6), 7.58 – 7.52 (1H, m, H^4), 7.46 – 7.40 (6H, m, H^5 , H^{17-21}), 7.37 – 7.31 (1H, m, H^{23}), 2.08 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_2^9), 1.25 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2^{10}), 1.15 (6H, dd, $J = 7.2, 3.5$ Hz, CH_2^{11} and CH_2^{12} , CH_2^{13}), 0.85 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3^{14}).



Chemical Formula: C₂₁H₂₃N₃O₅

Molecular Weight: 397,43 g.mol⁻¹

Yield: 60%

Aspect: orange solid

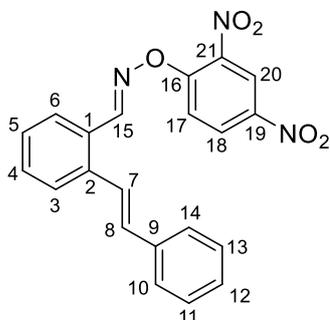
Rf: 0.69 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.80 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.51 – 8.14 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.60 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H⁶), 7.50 – 7.18 (4H, m, H³, H⁴, H⁵ and H¹⁷), 6.70 (1H, dq, *J* = 15.3, 0.9 Hz, H⁷), 5.97 (1H, dt, *J* = 15.0, 6.2 Hz, H⁸), 2.41 (2H, tdd, *J* = 7.2, 6.2, 1.0 Hz, CH₂⁹), 1.76 – 1.09 (8H, m, CH₂¹⁰, CH₂¹¹, CH₂¹² and CH₂¹³), 1.05 – 0.70 (3H, m, CH₃¹⁴)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.92 (C¹⁵), 147.72 (C¹⁶), 141.27 (C¹⁹), 137.36 (C²¹), 135.03 (C¹), 132.95 (C²), 130.97 (C⁶), 129.55 (C⁸), 128.84 (C¹⁸), 128.63 (C⁷), 128.20 (C⁵), 127.29 (C³), 127.07 (C⁴), 121.58 (C²⁰), 117.79 (C¹⁷), 32.90 (C⁹), 32.43 (C¹²), 29.29 (C¹⁰), 29.18 (C¹¹), 22.67 (C¹³), 14.05 (C¹⁴).

Mp: 109 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₃N₃NaO₅[M+Na]⁺: 420.1530, found: 420.1531.



Chemical Formula: C₂₁H₁₅N₃O₅

Molecular Weight: 389,37 g.mol⁻¹

Yield: 67%

Aspect: orange solid

Rf: 0.61 (cyclohexane/EA 7:3)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.79 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H²⁰), 8.43 – 8.12 (2H, m, H¹⁵ and H¹⁸), 7.86 – 7.06 (11H, m, H³⁻⁶, H⁷ and H¹⁰⁻¹⁴), 6.88 (1H, d, *J* = 15.3 Hz, H⁸)

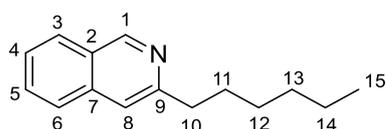
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.93 (C¹⁵), 147.68 (C¹⁶), 141.29 (C¹⁹), 137.43 (C²¹), 137.00 (C⁹), 133.68 (C¹), 133.22 (C²), 131.53 (C⁶), 129.59 (C⁸), 128.82 (C¹²), 128.70 (C¹¹ and C¹³), 128.42 (C¹⁸), 128.26 (C³), 127.64 (C⁵), 127.17 (C¹⁰ and C¹⁴), 126.97 (C⁴), 126.85 (C⁷), 121.53 (C²⁰), 117.72 (C¹⁷)

Mp: 109 °C

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₅N₃NaO₅[M+Na]⁺: 412.0904, found: 412.0910.

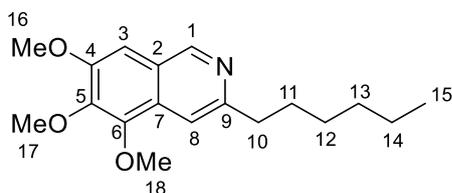
General procedure: Photocatalyzed synthesis of isoquinolines

To a mixture of the appropriate oxime (1.0 equiv.), Eosin Y (5 mol%) and K₂CO₃ (2.0 equiv.) were added molecular sieves (3Å), 1,4-cyclohexadiene (2.0 equiv.) and DMF (0.08 M). The reaction media was stirred at strictly 20°C overnight while irradiated by green LED (535 nm). After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was extracted with NH₄Cl (sat.) until pH of the aqueous phase was neutral, and then washed brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation to dryness, the crude product was chromatographed on silica gel.

3-hexylisoquinoline**82****Chemical Formula:** C₁₅H₁₉N**Molecular Weight:** 213,32 g.mol⁻¹**Yield:** 100%**Aspect:** Yellow oil**Rf:** 0.61 (Cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.20 (1H, s, H¹), 7.92 (1H, d, J = 8.1 Hz, H³), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz, H⁶), 7.63 (1H, ddd, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, H⁵), 7.51 (1H, ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, H⁴), 7.46 (1H, s, H⁸), 2.93 (2H, t, J = 7.3 Hz, CH₂¹⁰), 1.81 (2H, m, CH₂¹¹), 1.23–1.46 (6H, m, CH₂¹², CH₂¹³ and CH₂¹⁴), 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃¹⁵).

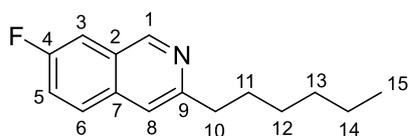
Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹

3-hexyl-5,6,7-trimethoxyisoquinoline**83****Chemical Formula:** C₁₈H₂₅NO₃**Molecular Weight:** 303,40 g.mol⁻¹**Yield:** 65%**Aspect:** Yellow oil**Rf:** 0.20 (Cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.60 (1H, d, J = 1.6 Hz, H¹), 7.56 (1H, s, H⁸), 6.90 (1H, d, J = 1.5 Hz, H³), 3.87 (3H, s, OCH₃¹⁶), 3.83 (6H, s, OCH₃¹⁷ and OCH₃¹⁸), 2.84 (2H, t, J = 7.1 Hz, CH₂¹⁰), 1.86 – 1.61 (2H, m, CH₂¹¹), 1.47 – 1.25 (6H, m, CH₂¹², CH₂¹³ and CH₂¹⁴), 1.08 – 0.72 (3H, m, CH₃¹⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.16 (C⁹), 152.09 (C¹), 151.75 (C⁴), 143.89 (C⁶), 141.29 (C⁵), 128.00 (C⁷), 125.01 (C²), 116.59 (C⁸), 105.03 (C³), 60.89 (C¹⁷), 60.76 (C¹⁸), 56.28 (C¹⁶), 36.71 (C¹⁰), 31.49 (C¹³), 28.80 (C¹²), 28.77 (C¹¹), 22.68 (C¹⁴), 14.05 (C¹⁵).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₅NNaO₃ [M+Na]⁺: 326.1727, found: 326.1728.



Chemical Formula: C₁₅H₁₈O

Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹

Yield: 59%

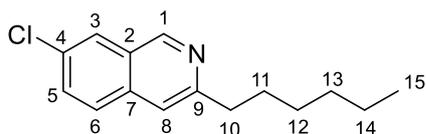
Aspect: Yellow oil

Rf: 0.40 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.98 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H¹), 7.95 (1H, ddd, *J* = 7.3, 5.1, 1.6 Hz, H⁵), 7.66 – 7.02 (3H, m, H³, H⁶ and H⁸), 2.81 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₂¹⁰), 1.72 (2H, p, *J* = 7.1 Hz, CH₂¹¹), 1.50 – 1.11 (6H, m, CH₂¹², CH₂¹³ and CH₂¹⁴), 1.04 – 0.65 (3H, m, CH₃¹⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.87 (d, *J* = 300 Hz, C⁴), 156.33 (C⁹), 149.44 (C¹), 134.81 (C⁷), 127.25 (C⁶), 126.97 (C²), 120.91 (C⁸), 115.30 (C⁵), 113.03 (C³), 35.57 (C¹⁰), 31.64 (C¹³), 28.84 (C¹²), 28.77 (C¹¹), 22.67 (C¹⁴), 14.05 (C¹⁵).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₈FNNa [M+Na]⁺: 254.1315, found: 254.1316.



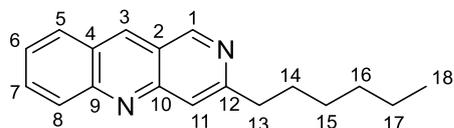
Chemical Formula: C₁₅H₁₈ClN

Molecular Weight: 247,77 g.mol⁻¹

Yield: 65%

Aspect: yellow oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.14 (1H, s, H¹), 7.92 (1H, s, H³), 7.70 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H⁵), 7.59 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, H⁶), 7.46 (1H, s, H⁸), 2.93 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, CH₂¹⁰), 1.79 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, CH₂¹¹), 1.59 (6H, m, CH₂¹², CH₂¹³ and CH₂¹⁴), 0.98 – 0.73 (3H, m, CH₃¹⁵).



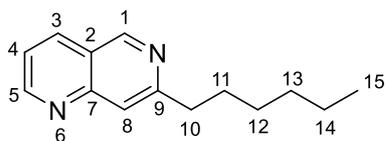
Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂

Molecular Weight: 264,37 g.mol⁻¹

Yield: 53%

Aspect: brown oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.50 (1H, s, H¹), 8.96 (1H, s, H³), 8.26 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H⁸), 8.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H⁵), 7.94 – 7.87 (1H, m, H⁷), 7.86 (1H, s, H¹¹), 7.60 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H⁶), 3.05 (2H, t, *J* = 7.7 Hz, CH₂¹³), 1.88 (2H, q, *J* = 7.8 Hz, CH₂¹⁴), 1.45 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₂¹⁵), 1.34 (4H, d, *J* = 5.3 Hz, CH₂¹⁶ and CH₂¹⁷), 0.92 – 0.82 (3H, m, CH₃¹⁸).



Chemical Formula: C₁₄H₁₈N₂

Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹

Yield: 71%

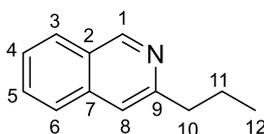
Aspect: Yellow oil

Rf: 0.33 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.13 – 8.78 (1H, m, H¹), 8.66 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz, H⁵), 8.08 (1H, dt, J = 7.7, 1.7 Hz, H³), 7.87 (1H, s, H⁸), 7.36 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁴), 2.80 (2H, t, J = 7.1 Hz, CH₂¹⁰), 1.69 (2H, p, J = 7.1 Hz, CH₂¹¹), 1.51 – 1.18 (6H, m, CH₂¹², CH₂¹³ and CH₂¹⁴), 1.07 – 0.45 (3H, m, CH₃¹⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.45 (C⁹), 154.02 (C⁵), 149.96 (C¹), 149.90 (C⁷), 133.76 (C³), 123.94 (C²), 122.02 (C⁴), 117.10 (C⁴), 35.43 (C¹⁰), 31.65 (C¹³), 28.84 (C¹²), 28.77 (C¹¹), 22.67 (C¹⁴), 14.05 (C¹⁵).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹¹



Chemical Formula: C₁₂H₁₃N

Molecular Weight: 171,24 g.mol⁻¹

Yield: 85%

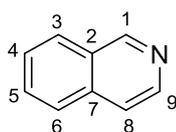
Aspect: Yellow oil

Rf: 0.59 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.19 (1H, s, H¹), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz, H³), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz, H⁶), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz, H⁵), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, H⁴), 7.44 (1H, s, H⁸), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz, CH₂¹⁰), 1.80 (2H, m, J = 7.2 Hz, CH₂¹¹), 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH₃¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.5 (C⁹), 152.0 (C¹), 136.5 (C⁷), 130.2 (C⁶), 127.5 (C³), 127.1 (C⁵), 126.3 (C²), 126.3 (C⁴), 118.1 (C⁸), 40.1 (C¹⁰), 23.2 (C¹¹), 13.9 (C¹²).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹¹



Chemical Formula: C₉H₇N

Molecular Weight: 129,16 g.mol⁻¹

Yield: 48%

Aspect: Yellow oil

Rf: 0.55 (cyclohexane/EA 95:5)

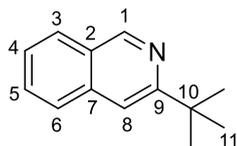
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.53 (1H, d, J = 4.0 Hz, H¹), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz, H⁹), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz, H³), 7.69 (2H, m, H⁵ and H⁶), 7.66 (1H, d, J = 4.0 Hz, H⁸), 7.60 (1H, m, H⁴).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.9 (C^1), 142.7 (C^9), 135.7 (C^7), 130.3 (C^5), 128.5 (C^2), 127.5 (C^3), 127.2 (C^4), 126.4 (C^6), 120.5 (C^8).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹¹

3-(tert-butyl)isoquinoline

90



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$
Molecular Weight: 185,27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 55%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.60 (cyclohexane/EA 95:5)

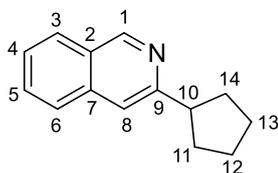
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.20 (1H, s, H^1), 7.93 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, H^3), 7.79 (1H, d, $J = 8.23$ Hz, H^4), 7.65 (1H, t, H^6), 7.62 (1H, s, H^5), 7.50 (1H, t, H^8), 1.44 (9H, s, $3\times\text{CH}_3^{11}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.2 (C^9), 129.8 (C^1), 127.0 (C^7), 126.7 (C^6), 126.4 (C^3 and C^5), 126.2 (C^2 and C^4), 113.8 (C^8), 36.9 (C^{10}), 29.8 (C^{11}).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹¹

3-cyclopentylisoquinoline

91



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$
Molecular Weight: 197,28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 73%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.60 (cyclohexane/EA 95:5)

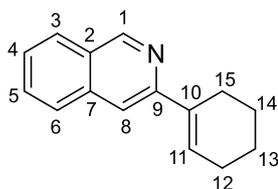
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H^1), 8.09 – 8.07 (3H, m, H^3 , H^4 and H^6), 7.98 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H^5), 7.79 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H^8), 3.43 (1H, m, H^{10}), 2.14 (2H, m, H^{11} and H^{14}), 1.84 (4H, m, H^{11} , H^{14} , H^{12} and H^{13}), 1.72 (2H, m, H^{12} and H^{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 152.8 (C^9), 149.1 (C^1), 137.6 (C^7), 134.0 (C^6), 129.0 (C^5), 128.5 (C^3), 126.6 (C^4), 126.1 (C^2), 119.3 (C^8), 44.2 (C^{10}), 32.7 (C^{11} and C^{14}), 25.1 (C^{12} and C^{13}).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹¹

3-(cyclohex-1-en-1-yl)isoquinoline

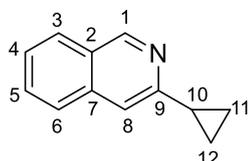
92



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$
Molecular Weight: 209,29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 75%
Aspect: Yellow oil

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 2.30 (tt, J = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 2.20 (dt, J = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 1.65 (dt, J = 11.6, 4.2 Hz, 2H).

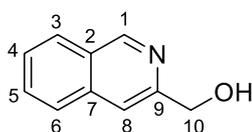
Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹²

3-cyclopropylisoquinoline**93**

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$
Molecular Weight: 169,23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 100%
Aspect: Yellow oil

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.13 (1H, s, H^1), 7.90 (1H, d, J = 8.2 Hz, H^3), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^6), 7.63 (1H, t, J = 7.6 Hz, H^5), 7.53 – 7.46 (2H, m, H^4 and H^6), 1.51 (1H, td, J = 7.7, 3.8 Hz, H^{10}), 0.99 – 0.82 (4H, m, CH_2^{11} and CH_2^{12}).

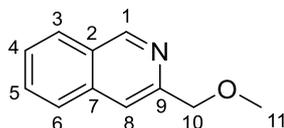
Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹²

isoquinolin-3-ylmethanol**94**

Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$
Molecular Weight: 159,19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 45%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.45 (cyclohexane/EA 95:5)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 9.24 (1H, s, H^1), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz, H^3), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^6), 7.83 (1H, s, H^5), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz, H^8), 7.62 (1H, d, J = 7.5 Hz, H^4), 5.50 (1H, td, J = 5.7, 0.7 Hz, OH), 4.73 (2H, d, J = 5.7 Hz, CH_2^{10}).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹

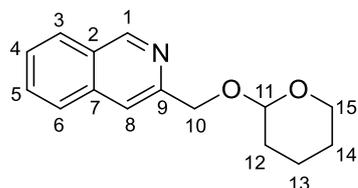
3-(methoxymethyl)isoquinoline**95**

Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$
Molecular Weight: 173,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 57%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.55 (cyclohexane/EA 95:5)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.29 – 8.65 (1H, m, H^1), 7.91 (1H, dt, J = 7.1, 1.5 Hz, H^3), 7.80 (1H, dt, J = 7.4, 1.5 Hz, H^6), 7.54 (3H, qd, J = 7.3, 1.7 Hz, H^4 , H^5 and H^8), 4.47 (2H, s, CH_2^{10}), 3.38 (3H, s, CH_3^{11}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.88 (C^1), 150.92 (C^9), 136.63 (C^7), 129.27 (C^6), 128.39 (C^2), 127.35 (C^3), 127.01 (C^5), 126.47 (C^4), 119.10 (C^8), 74.70 (C^{10}), 58.58 (C^{11}).

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NNaO}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 196.0733, found: 196.0735.

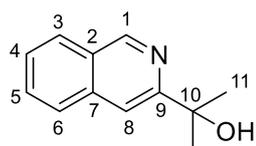


Chemical Formula: C₁₅H₁₈O
Molecular Weight: 214,31 g.mol⁻¹
Yield: 68%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.50 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.74 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H¹), 7.83 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, H³), 7.74 (1H, dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, H⁶), 7.62 – 7.34 (2H, m, H⁴ and H⁵), 6.94 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H⁸), 5.58 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H¹⁰), 4.25 – 3.44 (2H, m, CH₂¹¹), 2.27 – 1.84 (2H, m, CH₂¹⁴), 1.84 – 1.45 (4H, m, CH₂¹² and CH₂¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.64 (C⁹), 148.91 (C¹), 136.47 (C⁷), 128.43 (C³ and C⁵), 125.61 (C², C⁴ and C⁶), 105.41 (C⁸), 99.51 (C¹¹), 62.48 (C¹⁰ and C¹⁵), 30.27 (C¹²), 25.63 (C¹⁴), 18.64 (C¹³).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₅NNaO₂ [M+Na]⁺: 252.0995, found: 252.0999.

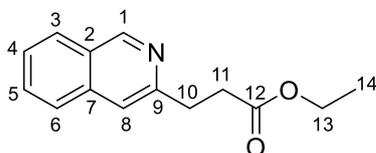


Chemical Formula: C₁₂H₁₃NO
Molecular Weight: 187,24 g.mol⁻¹
Yield: 70%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.45 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.97 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, H¹), 7.91 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H³), 7.81 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H⁶), 7.61 – 7.31 (3H, m, H⁴, H⁵ and H⁸), 5.16 (1H, s, OH), 1.71 (6H, s, 2xCH₃¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.12 (C⁹), 148.64 (C¹), 136.80 (C⁷), 128.42 (C⁶), 128.16 (C²), 127.46 (C³), 127.40 (C⁵), 126.97 (C⁴), 115.08 (C⁸), 72.12 (C¹⁰), 29.68 (C¹¹).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₂H₁₃NNaO [M+Na]⁺: 210.0889, found : 210.0891.

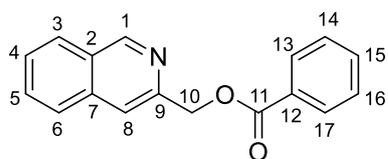


Chemical Formula: C₁₄H₁₅NO₂
Molecular Weight: 229,28 g.mol⁻¹
Yield: 69%
Aspect: Yellow oil
Rf: 0.34 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.35 – 8.76 (1H, m, H¹), 7.91 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, H³), 7.84 – 7.76 (1H, m, H⁶), 7.54 (2H, ddd, *J* = 10.5, 7.2, 1.7 Hz, H⁴ and H⁵), 7.47 – 7.14 (1H, m, H⁸), 4.13 (2H, q, *J* = 8.0 Hz, CH₂¹³), 3.13 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₂¹¹), 2.77 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₂¹⁰), 1.23 (3H, t, *J* = 8.0 Hz, CH₃¹⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.12 (C¹²), 153.22 (C⁹), 150.60 (C¹), 136.10 (C⁷), 128.43 (C⁶), 128.16 (C²), 127.66 (C³), 127.32 (C⁵), 126.52 (C⁴), 119.46 (C⁸), 60.13 (C¹³), 32.00 (C¹¹), 31.62 (C¹⁰), 14.17 (C¹⁴).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₅NNaO₂ [M+Na]⁺: 252.0995, found 252.1000.



Chemical Formula: C₁₇H₁₃NO₂

Molecular Weight: 263,30 g.mol⁻¹

Yield: 75%

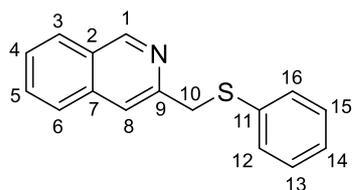
Aspect: Yellow oil

Rf: 0.55 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.36 – 8.93 (1H, m, H¹), 7.96 (3H, ddd, *J* = 35.7, 7.6, 1.6 Hz, H³, H¹³ and H¹⁷), 7.81 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, H⁸), 7.76 – 7.66 (1H, m, H⁶), 7.63 – 7.33 (5H, m, H⁴, H⁵ and H¹⁴⁻¹⁶), 5.39 (2H, s, CH₂¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.12 (C¹¹), 150.52 (C¹), 149.90 (C⁹), 136.33 (C¹⁵), 133.38 (C⁷), 130.07 (C¹²), 129.71 (C¹³ and C¹⁷), 129.64 (C¹⁴ and C¹⁶), 129.42 (C⁶), 128.44 (C³), 128.42 (C⁵), 127.56 (C²), 126.97 (C⁴), 119.93 (C⁸), 67.38 (C¹⁰).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₁₃NNaO₂ [M+Na]⁺: 286.0838, found 286.0838.



Chemical Formula: C₁₆H₁₃NS

Molecular Weight: 251,35 g.mol⁻¹

Yield: 35%

Aspect: brownish oil

Rf: 0.33 (cyclohexane/EA 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.29 – 8.85 (1H, m, H¹), 7.96 – 7.74 (2H, m, H³ and H⁶), 7.67 – 7.51 (3H, m, H⁴, H⁵ and H⁸), 7.50 – 7.18 (5H, m, H¹²⁻¹⁶), 4.63 (2H, s, CH₂¹⁰).

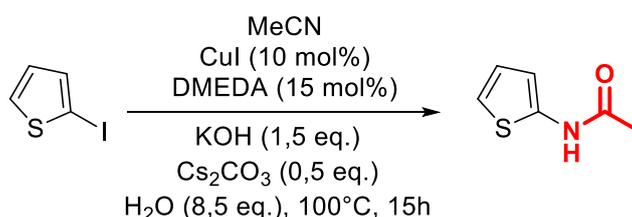
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.22 (C¹), 149.24 (C⁹), 136.97 (C¹¹), 136.22 (C⁷), 129.70 (C¹² and C¹⁶), 129.64 (C¹³ and C¹⁵), 128.95 (C⁶), 128.43 (C³), 128.32 (C⁵), 127.56 (C²), 127.26 (C¹⁴), 126.58 (C⁴), 120.80 (C⁷), 40.65 (C¹⁰).

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₃NNaS [M+Na]⁺: 274.0661, found 274.0665.

Partie expérimentale du Chapitre 1, Partie B

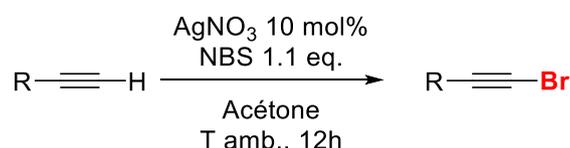
Due to the numerous ways developed to access the same compound, we chose to begin with describing all the general procedures. The product obtained will then be listed following their order of appearance in the manuscript. Procedures used for only one compound will be described directly with the experimental data of the said compound.

General procedure: Formation of Acetamidothiophene



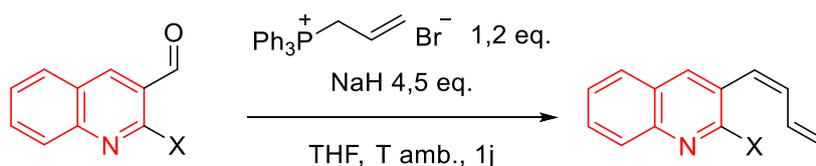
Iodothiophene (1mmol, 1 eq.), acetonitrile (4 mL), CuI (19 mg, 0.1 mmol), DMEDA (16 mL, 0.15 mmol), KOH (84 mg, 1.5 mmol), Cs₂CO₃ (163 mg, 0.5 mmol), H₂O (153 μ L, 8.5 eq.) were mixed in a sealed Schlenk tube under argon. The reaction mixture was stirred for 15 h at 100°C under argon. The solution was cooled to room temperature and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

General procedure: Terminal alkyne bromination



To a mixture of the appropriate terminal alkyne (1.00 mmol, 1 eq.), AgNO₃ (17 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq.) and NBS (195.8 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), was added acetone (5 mL) and the reaction was performed at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

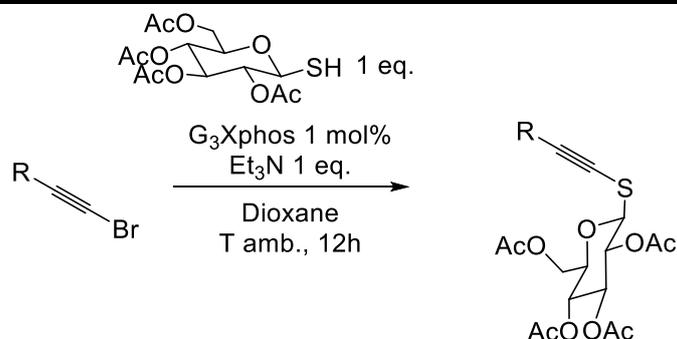
General procedure: Wittig reaction



NaH (108 mg, 4.5 mmol, 4.5 eq) is added portionwise to THF (5.3 mL). Then, the phosphonium salt (459,9 mg, 1.2mmol, 1.2 eq.) is added and the mixture is stirred at room temperature for 30 min. Then the appropriate aldehyde (1 mmol, 1 eq.) is then added and the media is stirred one day at

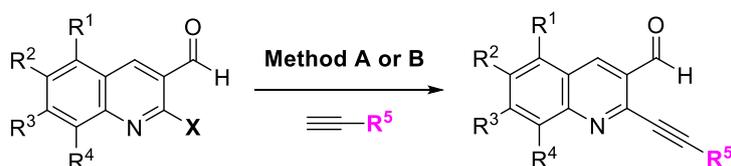
room temperature. After completion, the reaction mixture is filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

General procedure: S-glycoside coupling



To a mixture of the appropriate brominated compound (1.00 mmol, 1 eq.), G3Xphos (49 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.), under argon atmosphere, was added dioxane (4 mL) and triethylamine (133 μ L, 1 eq.). Then, the O-acetyl-S-glycoside (364.4 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) was added to the reaction mixture. The media was stirred overnight at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with DCM. The filtrate was washed three times with NH₄Cl, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

General procedure: Sonogashira coupling



Method A: X = Cl

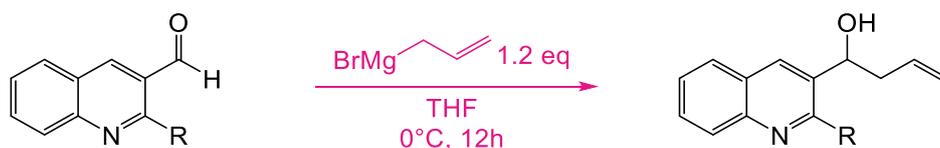
To a mixture of the appropriate chlorinated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.) and CuI (9 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), under argon atmosphere, was added DMF (1 mL) and triethylamine (0.6 mL, 4 eq.). Then, the terminal alkynyl derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

Method B: X = I

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 alkynyl derivative (1.20 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred overnight at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

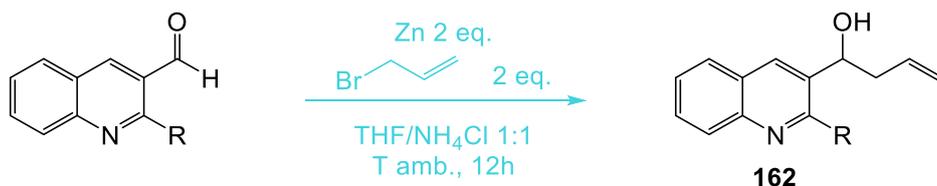
General procedure: Aldehyde allylation

Method A: Grignard reaction



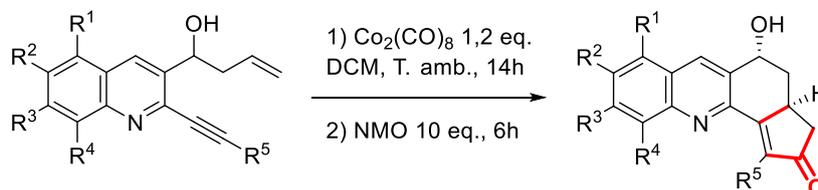
To a solution of the appropriate aldehyde derivative (1.00 mmol, 1 eq.), in 10 mL freshly distilled THF maintained at -78 °C under argon atmosphere, is added dropwise 1.5 mL (1.50 mmol, 1.5 eq.) of the commercially available allyl magnesium bromide solution (1M in Et₂O, 1 equiv). The reaction mixture is stirred 6 h at -78 °C until the completion of the reaction. Then, the reaction is poured onto an NH₄Cl sat. sol. and the aqueous layer is extracted with EtOAc and then the organic layer is washed with NaCl sat. sol., dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude material is columned on silica gel.

Method B: Barbier reaction

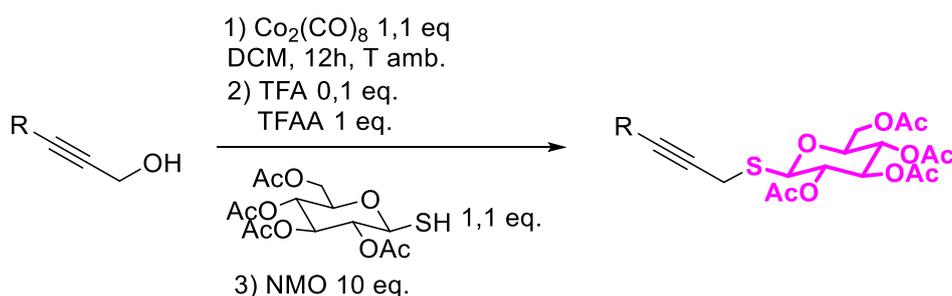


To a mixture of the appropriate aldehyde derivative (1.00 mmol, 1 eq.) and Zn powder (131 mg, 2 eq.) in 5 mL THF and 5 mL NH₄Cl sat. sol. is added allyl bromide (173 μL, 2 eq.) The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, until the completion of the reaction. The organic and aqueous phases are then separated and the organic phase is washed with 3x10 mL of NaHCO₃ sat. sol. The aqueous phase is extracted with 3x10 mL EtOAc. The organic phases are gathered, washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation to dryness, the crude material is columned on silica gel.

General procedure: Pauson-Khand reaction



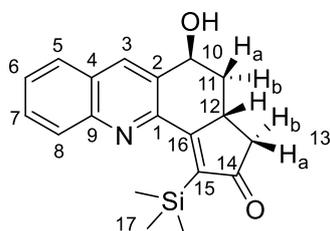
To a solution of the appropriate enyne derivative (1.00 mmol, 1 eq.) in 10 mL of freshly distilled DCM, maintained under argon atmosphere, is added Co₂(CO)₈ (420 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) in one portion. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature until the dicobalt intermediate is formed (monitored by TLC). Then, the reaction mixture is cooled to 0 °C and NMO (1171 mg, 10.00 mmol, 10 eq.) is added portion wise. The resulting reaction mixture is stirred overnight while allowed to get back to room temperature. Then, the media is filtered through a short pad of silica gel and evaporated to dryness. The crude material is columned on silica gel.

General procedure: Nicholas reaction

To a mixture of the appropriate alcohol (1.00 mmol, 1 eq.) and $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (376 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), under argon atmosphere, was added dist. DCM (5 mL). The media was stirred overnight at room temperature. After coordination of the complex onto the alkyne, *O*-acetylated-*S*-glycoside (400.8 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), TFAA (141 μL , 1 mmol, 1 eq.) and TFA (76.5 μL , 0.1 mmol, 0.1 eq.) were added. The reaction media was stirred for 12h at room temperature. After full conversion of the coordinated alkyne, NMO (1.2 g, 10 mmol, 10 eq.) was added portionwise and the media was stirred for 2h at rt. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with DCM. The filtrate was washed three times with NaHCO_3 until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

(3aR,5S)-5-hydroxy-1-(trimethylsilyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one**Pauson-Khand reaction**

122



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Si}$
Molecular Weight: 323,47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yield: 74%

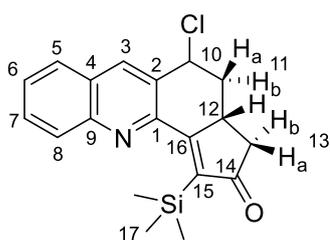
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.22 (1H, s, H^3), 8.12 (1H, dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, H^8), 7.85 (1H, dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, H^5), 7.70 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.9, 0.9$ Hz, H^7), 7.59 (1H, ddd, $J = 8.1, 6.9, 0.9$ Hz, H^6), 5.21-5.18 (1H, m, H^{10}), 3.72-3.64 (1H, m, H^{12}), 2.84 (1H, dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, H_b^{13}), 2.55-2.48 (1H, m, H_b^{11}), 2.27 (1H, dd, $J = 18.0, 3.9$ Hz, H_a^{13}), 1.95 (1H, ddd, $J = 17.1, 13.5, 3.3$ Hz, H_a^{11}), 1.68 (1H, m, OH), 0.35 (9H, s, $3\times\text{CH}_3^{17}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 212.1 ($\text{C}^{14}=\text{O}$), 179.3 (C^{16}), 149.9 (C^1), 147.6 (C^9), 142.7 (C^{15}), 137.4 (C^3), 132.7 (C^2), 130.6 (C^7), 129.5 (C^8), 128.4 (C^4), 128.0 (C^6), 127.8 (C^5), 67.7 (C^{10}), 43.7 (C^{13}), 37.9 (C^{11}), 35.4 (C^{12}), 0.9 ($3\times\text{C}^{17}$).

Mp: 167-168 $^\circ\text{C}$

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

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹³



Chemical Formula: C₁₉H₂₀ClNOSi
Molecular Weight: 341,91 g.mol⁻¹
Yield: 81%

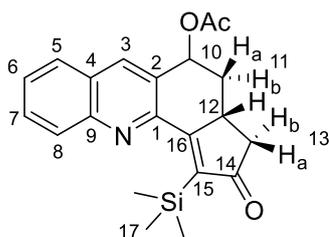
Procedure:

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). The reaction was carried out by adding the stock solution (1.25 mmol) intermittently to a stirred solution of alcohol **122** in dry DCM (6.2 mL). Before the addition is complete, benzotriazole hydrochloride started separating out as a solid. The 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 Na₂SO₄, filtered and evaporated, to give brown oil. The crude material was chromatographed on silica gel to afford a white solid (81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (1H, s, H³), 8.11 (1H, dd, J = 8.4, 1.1 Hz, H⁸), 7.85 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz, H⁵), 7.78 (1H, ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, H⁷), 7.61 (1H, ddd, J = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, H⁶), 5.64 (1H, dd, J = 3.5, 2.2 Hz, H¹⁰), 3.87-3.77 (1H, m, H¹²), 2.90 (1H, dd, J = 17.9, 6.9 Hz, H^{b11}), 2.71 (1H, ddd, J = 14.2, 3.9, 2.2 Hz, H^{b13}), 2.34-2.24 (2H, m, H^{a11} and H^{a13}), 0.37 (9H, s, H¹⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.2 (C¹⁴=O), 178.1 (C¹⁶), 148.9 (C¹), 147.7 (C⁹), 143.4 (C¹⁵), 138.0 (C³), 131.3 (C²), 131.0 (C⁷), 129.5 (C⁸), 128.3 (C⁴), 128.2 (C⁶), 128.0 (C⁵), 57.1 (C¹⁰), 43.3 (C¹³), 38.7 (C¹¹), 35.8 (C¹²), 0.9 (C¹⁷).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹⁴

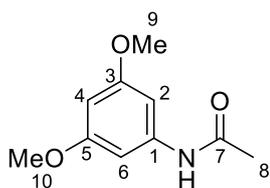


Chemical Formula: C₂₁H₂₃NO₃Si
Molecular Weight: 365,50 g.mol⁻¹
Yield: 66%

Procedure:

To a solution of the alcohol **122** (1 mmol, 1 eq.) in acetic acid (4.6 mL, 80 eq.) under argon atmosphere is added SOCl₂ (1.5 mmol, 1.5 eq.) in solution in DCM (1M). The media is stirred for 30 min at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was washed with H₂O and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude product was chromatographed on silica gel.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,38 (1H, s, H³), 8.16 (1H, d, J = 8.7 Hz, H⁸), 7.94 – 7.88 (1H, m, H⁵), 7.83 (1H, ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, H⁷), 7.65 (1H, ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, H⁶), 6.41 (1H, t, J = 2.9 Hz, H¹⁰), 3.76 – 3.61 (1H, m, H¹²), 2.92 (1H, dd, J = 17.9, 6.8 Hz, H^{b11}), 2.58 (1H, ddd, J = 14.1, 4.1, 2.4 Hz, H^{b13}), 2.35 (1H, dd, J = 17.9, 4.3 Hz, H^{a13}), 2.13 (3H, s, COCH₃), 2.12 – 1.96 (1H, m, H^{a11}), 0.42 (9H, s, 3xCH₃¹⁷).



Chemical Formula: C₁₀H₁₃NO₃

Molecular Weight: 195,22 g.mol⁻¹

Yield: 79%

Procedure:

To the appropriate aniline (1 mmol, 1eq.) in DCM (0.5 mL), triethylamine (0.14 mL, 1.5 eq.) was added under inert atmosphere at 0°C. Then, the acetyl chloride (1.85 mmol, 1.85 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was allowed to get back to RT and stirred overnight. After completion, the reaction mixture was filtered and the precipitate was dried under vacuum to afford an other solid (79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.10 (1H, s, NH), 6.74 (2H, s, H² and H⁶), 6.24 (1H, s, H⁴), 3.78 (6H, s, CH₃⁹ and CH₃¹⁰), 2.16 (3H, s, CH₃⁸).

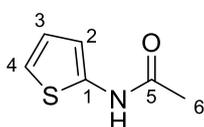
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 168.21 (C⁷), 161.05 (C³ and C⁵), 140.16 (C¹), 98.00 (C² and C⁶), 96.61 (C⁴), 55.40 (C⁹ and C¹⁰), 24.82 (C⁸).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹⁵

N-(thiophen-2-yl)acetamide

Formation of acetamidothiophene

140



Chemical Formula: C₆H₇NOS

Molecular Weight: 141,19 g.mol⁻¹

Yield: 45%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.88 (1H, s, NH), 6.88 (1H, dd, J = 5.6, 1.5 Hz, H²), 6.84 (1H, dd, J = 5.5, 3.7 Hz, H³), 6.64 (1H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz, H⁴), 2.20 (3H, s, CH₃⁶).

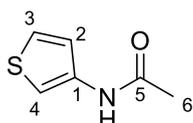
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.59 (C⁵), 139.01 (C¹), 123.97 (C⁴), 118.22 (C³), 111.89 (C²), 23.45 (C⁶).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹⁶

N-(thiophen-3-yl)acetamide

Formation of acetamidothiophene

141



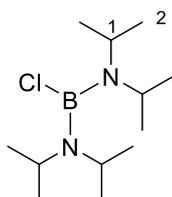
Chemical Formula: C₆H₇NOS

Molecular Weight: 141,19 g.mol⁻¹

Yield: 44%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.9 (1H, brs, NH), 7.6 (1H, m, H³), 7.1 (2H, m, H² and H⁴) 2,1 (3H, s, COCH₃⁶).

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹⁷



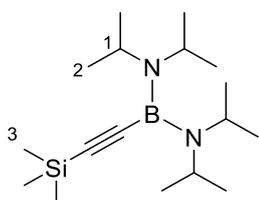
Chemical Formula: C₁₂H₂₈BClN₂
Molecular Weight: 246,63 g.mol⁻¹
Yield: 73%

Procedure:¹⁸

The procedure and reaction media must be maintained under argon atmosphere (preferably by using a glove box). A mixture of a 1 M solution of BCl₃ in heptane (400 mL, 0.4 mol BCl₃) and 400 mL toluene was first cooled at 0°C. Subsequently, iPr₂NH (167 g, 1.65 mol) was added dropwise over 1h under strong stirring. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solution was separated by filtration and the residue was carefully washed with 3 × 100 mL dist. cyclohexane. The filtrate was evaporated under vacuum to afford the pure product as a colorless liquid (73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.47 (4H, hept, J = 6.8 Hz, 4xH¹), 1.21 (24H, d, J = 6.8 Hz, 4xCH₃²).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹⁸



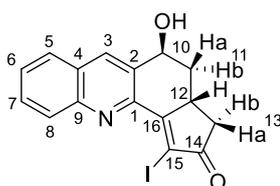
Chemical Formula: C₁₇H₃₇BN₂Si
Molecular Weight: 308,39 g.mol⁻¹
Yield: 85%

Procedure:¹⁸

The procedure and reaction media must be maintained under argon atmosphere (preferably by using a glove box). *n*BuLi (2.5 M in hexane; 5.8 mL, 14.6 mmol) was added slowly at 78 °C to a solution of 1.44 g of (trimethylsilyl)acetylene; 14.6 mmol; in 40 mL of hexane. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. A solution of chlorobis(diisopropylamino)borane (3.6 g, 14.6 mmol) in 10 mL of dist. cyclohexane was added and the mixture stirred at room temperature overnight. The solid was separated and evaporation under vacuum of the remaining solvents afforded the desired product as a light-yellow liquid (85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.38 (4H, hept, J = 6.7 Hz, 4xH¹), 1.24 (24, d, J = 6.8 Hz, 4xCH₃²), 0.16 (9H, s, 3xCH₃³).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.¹⁸

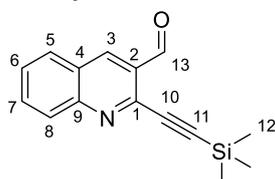


Chemical Formula: C₁₆H₁₂INO₂
Molecular Weight: 377,18 g.mol⁻¹
Yield: 90%

Procedure:¹⁹

To a solution of compound **122** (1.00 mmol, 1 eq.) in DCM () at 0°C was added slowly a solution of ICl (1.5 mmol, 1.5 eq.) in DCM (1M). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h, then overnight at room temperature. After completion, the reaction was quenched with 10 mL of Na₂SO₃ sat. sol.. The organic and aqueous phases were separated and the aqueous phase was extracted with H₂O. The organic phases were gathered, washed with brine and dried over Na₂SO₄. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 8.24 (1H, s, H³), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz, H⁵), 7.80 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 5.21 (1H, t, J = 2.9 Hz, H¹⁰), 3.87 (1H, ddt, J = 13.9, 7.2, 3.8 Hz, H¹²), 3.10 (1H, dd, J = 18.7, 6.7 Hz, Hb¹³), 2.57 – 2.41 (1H, m, Hb¹¹), 2.36 – 2.26 (1H, m, Ha¹³), 2.00 (1H, td, J = 13.7, 3.5 Hz, Ha¹¹).

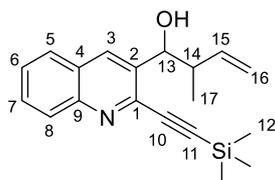
2-((trimethylsilyl)ethynyl)quinoline-3-carbaldehyde**Sonogashira coupling****146**

Chemical Formula: C₁₅H₁₅NOSi
Molecular Weight: 253,38 g.mol⁻¹
Yield: 88%

Sonogashira coupling was performed following **Method A**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.70 (1H, s, H¹³), 8.72 (1H, s, H³), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 1.0 Hz, H⁸), 7.95 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz, H⁵), 7.85 (1H, ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, H⁷), 7.63 (1H, ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, H⁶), 0.34 (9H, s, H¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.0 (C¹³HO), 150.0 (C⁹), 143.6 (C¹), 136.8 (C³), 133.0 (C⁷), 129.7 (C⁵), 129.4 (C⁸), 128.8 (C²), 128.4 (C⁶), 126.5 (C⁴), 102.5 (C¹¹), 100.1 (C¹⁰), -0.3 (C¹²) ppm.

2-methyl-1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol**Aldehyde allylation****147**

Chemical Formula: C₁₉H₂₃NOSi
Molecular Weight: 309,48 g.mol⁻¹
Yield: 61%

Aldehyde allylation was performed following **Method A**.

Diastereomer 1:¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (1H, s, H³), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 4.6 Hz, H⁵), 7.67 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 6.01 (1H, ddd, J = 17.1, 10.0, 6.3 Hz, H¹⁵), 5.34 (1H, d, J = 3.9 Hz, H¹³), 5.20 – 5.11 (2H, m, H¹⁶), 2.79 (1H, m, H¹⁴), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃¹⁷), 0.31 (9H, s, 3xCH₃¹²).

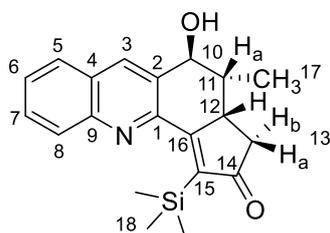
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.23 (C⁹), 141.73 (C¹), 138.73 (C¹⁵), 138.10 (C²), 133.86(C³), 129.88 (C⁷), 129.14 (C⁴), 127.76(C⁵), 127.50 (C⁸), 127.33 (C⁶), 115.91(C¹⁶), 102.29 (C¹¹), 73.35(C¹⁰), 45.02(C¹⁴), 11.92 (C¹⁷), -0.13 (3x C¹²).

Diastereomer 2:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (1H, s, H³), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 4.6 Hz, H⁵), 7.67 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 5.80 (1H, ddd, J = 17.7, 10.4, 7.6 Hz, H¹⁵), 5.20 – 5.11 (2H, m, CH₂¹⁶), 5.06 (1H, d, J = 17.3 Hz, H¹³), 2.99 – 2.87 (1H, m, H¹⁴), 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃¹⁷), 0.31 (9H, s, 3xCH₃¹²).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.31(C⁹), 141.36(C¹), 140.78 (C¹⁵), 137.54(C²), 133.71 (C³), 129.81 (C⁷), 129.11 (C⁴), 127.74 (C⁵), 127.50 (C⁸), 127.40 (C⁶), 117.41(C¹⁶), 100.37 (C¹¹), 74.27 (C¹⁰), 42.59 (C¹⁴), 17.08 (C¹⁷), -0.13 (3x C¹²)

5-hydroxy-4-methyl-1-(trimethylsilyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one Pauson-Khand reaction 148



Chemical Formula: C₂₀H₂₃NO₂Si
Molecular Weight: 337,49 g.mol⁻¹
Yield: 30% (both diastereomers)

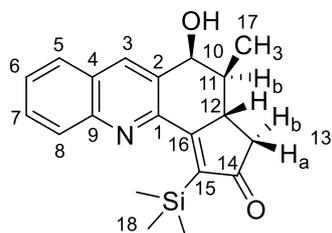
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.19 (1H, s, H³), 8.12 – 8.07 (1H, m, H⁸), 7.88 – 7.81 (1H, m, H⁵), 7.74 (1H, dddd, J = 8.5, 6.9, 5.4, 1.4 Hz, H⁷), 7.62 – 7.54 (1H, m, H⁶), 4.90 (1H, s, H¹⁰), 3.41 (1H, ddd, J = 11.9, 6.6, 4.5 Hz, H¹²), 2.79 – 2.69 (1H, m, H^b¹³), 2.36 – 2.26 (1H, m, H^a¹³), 2.01 (1H, ddd, J = 12.6, 6.7, 3.0 Hz, H¹¹), 1.28 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃¹⁷), 0.35 (9H, s, 3xCH₃¹⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.69 (C¹⁴=O), 179.11 (C¹⁶), 149.58 (C¹), 147.66 (C⁹), 142.48 (C¹⁵), 137.48 (C³), 134.69 (C²), 130.21 (C⁷), 129.39 (C⁸), 128.54 (C⁴), 127.99 (C⁶), 127.86 (C⁵), 71.93 (C¹⁰), 44.58(C¹¹), 42.47 (C¹³), 41.18 (C¹²), 15.77 (C¹⁷), 1.00 (C¹⁸).

¹ NOESY NMR data did not allow to determine the stereochemistry of diastereomer 1 and 2

5-hydroxy-4-methyl-1-(trimethylsilyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-2-one Pauson-Khand reaction

Diastereomer-148



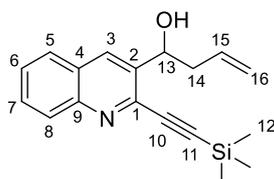
Chemical Formula: C₂₀H₂₃NO₂Si
Molecular Weight: 337,49 g.mol⁻¹
Yield: 30% (both diastereomers)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (1H, s, H³), 8.12 – 8.07 (1H, m, H⁸), 7.88 – 7.81 (1H, m, H⁵), 7.74 (1H, dddd, J = 8.5, 6.9, 5.4, 1.4 Hz, H⁷), 7.62 – 7.54 (1H, m, H⁶), 4.65 (1H, d, J = 10.0 Hz, H¹⁰), 2.94 – 2.84 (1H, m, H¹²), 2.79 – 2.69 (1H, m, H^{b13}), 2.36 – 2.26 (1H, m, H^{a13}), 1.80 (1H, ddd, J = 12.3, 10.1, 6.2 Hz, H^{a11}), 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃¹⁷), 0.36 (9H, s, 3xCH₃¹⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.41 (C¹⁴=O), 178.87 (C¹⁶), 149.28 (C¹), 147.05 (C⁹), 142.48 (C¹⁵), 135.48 (C³), 133.46 (C²), 130.53 (C⁷), 129.22 (C⁸), 128.36 (C⁴), 127.94 (C⁶), 127.89 (C⁵), 74.80 (C¹⁰), 45.81 (C¹¹), 42.42 (C¹³), 40.23 (C¹²), 16.88 (C¹⁷), 1.00 (C¹⁸).

1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)quinolin-3-yl)but-3-en-1-ol Aldehyde allylation

153



Chemical Formula: C₁₈H₂₁NOSi
Molecular Weight: 295,46 g.mol⁻¹
Yield: 94%

Aldehyde allylation was performed following **Method A**.

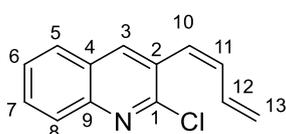
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.29 (1H, s, H³), 8.09 (1H, dd, J = 8.4, 1.1 Hz, H⁸), 7.79 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz, H⁵), 7.69 (1H, ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, H⁷), 7.53 (1H, ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, H⁶), 5.97-5.83 (1H, m, H¹⁵), 5.36-5.33 (1H, m, H¹⁶), 5.24 (1H, dd, J = 7.0, 1.1 Hz, H¹⁶), 5.20 (1H, brs, H¹³), 2.44 (2H, m, H¹⁴), 0.31 (9H, s, 3xCH₃¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.3 (C⁹), 141.2 (C¹), 138.8 (C²), 134.4 (C¹⁵), 132.7 (C³), 129.9 (C⁷), 129.3 (C⁸), 129.2 (C⁴), 127.8 (C⁵), 127.6 (C⁶), 119.1 (C¹⁶), 102.1 (C¹¹), 77.5 (C¹⁰), 70.2 (C¹³), 42.9 (C¹⁴), 0.1 (C¹²) ppm.

*Spectral data were consistent with data reported in the literature.*¹⁴

(E)-3-(buta-1,3-dien-1-yl)-2-chloroquinoline Wittig reaction

154



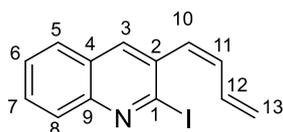
Chemical Formula: C₁₃H₁₀ClN
Molecular Weight: 215,68 g.mol⁻¹
Yield: 26%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (1H, s, H³), 8.01 (1H, dd, J = 12.5, 8.3 Hz, H⁸), 7.82 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz, H⁵), 7.71 (1H, dt, J = 13.3, 7.7 Hz, H⁷), 7.56 (1H, q, J = 8.0 Hz, H⁶), 6.77 – 6.68 (1H, m, H¹¹), 6.64 (1H, d, J = 12.0 Hz, H¹²), 6.52 (1H, t, J = 11.2 Hz, H¹⁰), 5.49 (1H, t, J = 17.4 Hz, H¹³), 5.33 (1H, d, J = 10.1 Hz, H¹³).

(E)-3-(buta-1,3-dien-1-yl)-2-iodoquinoline

Aldehyde allylation

156



Chemical Formula: C₁₃H₁₀I_N

Molecular Weight: 307,13 g.mol⁻¹

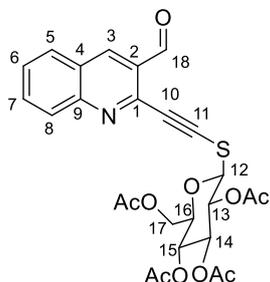
Yield: 16%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.13 (1H, s, H³), 8.10 (1H, dd, J = 12.5, 8.3 Hz, H⁸), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz, H⁵), 7.70 (1H, dt, J = 13.3, 7.7 Hz, H⁷), 7.56 (1H, q, J = 8.0 Hz, H⁶), 6.77 – 6.68 (1H, m, H¹¹), 6.64 (1H, d, J = 12.0 Hz, H¹²), 6.52 (1H, t, J = 11.2 Hz, H¹⁰), 5.49 (1H, t, J = 17.4 Hz, H¹³), 5.33 (1H, d, J = 10.1 Hz, H¹³).

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((3-formylquinolin-2-yl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

S-glycoside coupling

160



Chemical Formula: C₂₆H₂₅NO₁₀S

Molecular Weight: 543,54 g.mol⁻¹

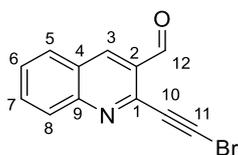
Yield: 44%, conversion 33%

Isolated Yield: 82%

The reaction must not be stirred more than 2h.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.56 (1, s, H¹⁸), 8.75 (1H, s, H³), 8.19 (1H, t, J = 7.8 Hz, H⁸), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz, H⁵), 7.89 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.66 (1H, t, J = 7.6 Hz, H⁶), 5.35 – 5.27 (1H, m, H¹⁴), 5.27 – 5.17 (2H, m, H¹³ and H¹⁵), 5.02 – 4.91 (1H, m, H¹²), 4.34 (1H, dd, J = 12.6, 4.5 Hz, H¹⁷), 4.21 (d, J = 12.6 Hz, H¹⁷), 4.01 – 3.91 (1H, m, H¹⁶), 2.09, 2.08, 2.04, 2.01 (4x3H, 4xs,4xCOCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.23 (C¹⁸HO), 170.75 (C=O), 170.19 (C=O), 169.47 (C=O), 169.27 (C=O), 138.34 (C⁹), 133.38 (C¹), 132.63 (C³), 130.89 (C⁷), 129.70 (C⁵), 129.20 (C⁸), 128.92 (C²), 128.50 (C⁶), 126.48 (C⁵), 123.95 (C⁴), 85.00 (C¹¹), 81.76 (C¹⁰), 77.36 (C¹²), 76.59 (C¹⁶), 73.80 (C¹³ or C¹⁴), 73.72 (C¹³ or C¹⁴), 69.70 (C¹⁵), 61.95 (C¹⁷), 22.83, 20,92, 20.85, 20.74 (4xCOCH₃).

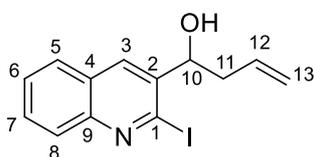


Chemical Formula: C₁₂H₆BrNO

Molecular Weight: 260,09 g.mol⁻¹

Yield: 88%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.63 (1H, s, H¹²), 8.72 (1H, d, J = 0.8 Hz, H³), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.0 Hz, H⁸), 8.00 – 7.92 (1, m, H⁵), 7.87 (1H, ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, H⁷), 7.65 (1H, ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, H⁶).



Chemical Formula: C₁₃H₁₂INO

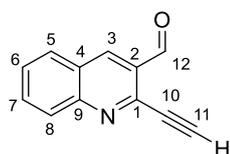
Molecular Weight: 325,15 g.mol⁻¹

Yield: 69%

Aldehyde allylation was performed following **Method B**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.19 (1H, s, H³), 8.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.4 Hz, H⁸), 7.86 (1H, td, J = 8.7, 7.9, 1.5 Hz, H⁵), 7.77 – 7.68 (1H, m, H⁷), 7.65 – 7.54 (1H, m, H⁶), 6.07 – 5.86 (1H, m, H¹²), 5.34 – 5.20 (2H, m, CH₂¹³), 5.07 (1H, dd, J = 8.5, 3.4 Hz, H¹⁰), 2.90 – 2.77 (1H, m, OH), 2.50 – 2.31 (2H, m, CH₂¹¹).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146.92 (C⁹), 139.26 (C¹), 135.78 (C²), 133.73 (C¹²), 130.28 (C³), 128.19 (C⁷), 127.82 (C⁸), 127.68 (C⁴), 127.39 (C⁵), 127.17 (C⁶), 119.51 (C¹³), 69.30 (C¹⁰), 42.58 (C¹¹).



Chemical Formula: C₁₂H₇NO

Molecular Weight: 181,19 g.mol⁻¹

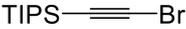
Yield: 78%

Procedure:¹

To a mixture of the appropriate alkyne **146** (1.00 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (13.8 mg, 0.1 eq.) was added MeOH (3 mL). The media was stirred overnight at RT. After completion, the reaction mixture was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

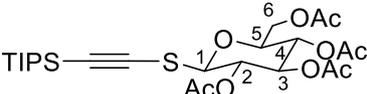
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.73 – 10.66 (1H, m, H¹²), 8.75 (1H, s, H³), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz, H⁸), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz, H⁵), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 6.9 Hz, H⁷), 7.72 – 7.60 (1H, m, H⁶), 3.60 (1H, s, H¹¹).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.²⁰

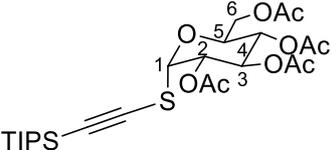
| | | |
|---|---|------------|
| (bromoethynyl)triisopropylsilane | Terminal alkyne bromination | 164 |
|  | Chemical Formula: C ₁₁ H ₂₁ BrSi Molecular Weight: 261,28 g.mol ⁻¹ Yield: 89% | |

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.07 (21H, d, J = 0.9 Hz, TIPS).

Spectral data were consistent with data reported in the literature.²¹

| | | |
|--|---|------------|
| (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(((triisopropylsilyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate | S-glycoside coupling | 165 |
|  | Chemical Formula: C ₂₅ H ₄₀ O ₉ SSi Molecular Weight: 544,73 g.mol ⁻¹ Yield: 18%, conversion 58,1%, β anomer 67% Isolated yield: 21% | |

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.27 – 5.21 (1H, m, H³), 5.13 – 5.03 (1H, m, H⁴), 4.60 – 4.53 (1H, m, H¹), 4.26 (1H, dd, J = 12.4, 4.7 Hz, H⁶), 4.13 (1H, dd, J = 12.6, 2.5 Hz, H⁶), 3.75 (1H, ddd, J = 10.5, 4.9, 2.4 Hz, H⁵), 2.07, 2.06, 2.02, 2.00 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃), 1.10 (21Hs, TIPS).

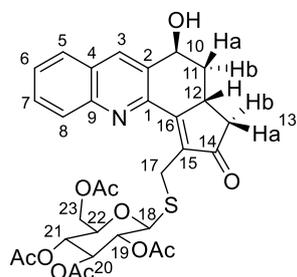
| | | |
|--|---|-------------------|
| (2S,3S,4R,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((triisopropylsilyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate | S-glycoside coupling | Anomer-165 |
|  | Chemical Formula: C ₂₅ H ₄₀ O ₉ SSi Molecular Weight: 544,73 g.mol ⁻¹ Yield: 18%, conversion 58,1%, α anomer 33% Isolated yield: 10% | |

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.88 (1H, d, J = 5.3 Hz, H¹), 5.35 (1H, td, J = 9.8, 2.5 Hz, H³), 5.19 – 5.11 (1H, m, H⁴), 4.42 (1H, dt, J = 12.7, 2.9 Hz, H⁶), 4.36 (1H, dt, J = 10.3, 2.6 Hz, H⁶), 4.06 (1H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz, H⁵), 2.09, 2.08, 2.03, 2.01 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃), 1.06 (21H, s, TIPS).

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((5-hydroxy-2-oxo-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]acridin-1-yl)methyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

Pauson-Khand reaction

168



Chemical Formula: C₃₁H₂₉NO₁₁S

Molecular Weight: 627,66 g.mol⁻¹

Yield: 29%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.23 (1H, s, H³), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz, H⁸), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz, H⁵), 7.76 (1H, t, J = 7.8 Hz, H⁷), 7.59 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 5.56 (1H, t, J = 9.7 Hz, H²⁰), 5.33 – 5.02 (2H, m, H¹⁰ and H²¹), 4.84 (1H, dd, J = 10.0, 4.1 Hz, H¹⁹), 4.65 (1H, d, J = 9.6 Hz, H¹⁸), 4.31 (1H, td, J = 14.5, 12.9, 4.7 Hz, H²³), 4.13 (1H, d, J = 12.5 Hz, H²³), 3.83 – 3.72 (1H, m, H¹²), 3.65 (1H, d, J = 13.1 Hz, H²²), 2.88 (1H, dd, J = 18.7, 6.5 Hz, Hb¹³), 2.53 (1H, dt, J = 13.7, 3.1 Hz, Hb¹¹), 2.43 (2H, d, J = 2.3 Hz, CH₂¹⁷), 2.24 – 2.19 (1H, m, Ha¹³), 1.88 (1H, td, J = 13.4, 3.3 Hz, Ha¹¹), 2.10, 2.05, 2.04, 2.03 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃).

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₃₁H₂₁ClNOSi.Na [M+Na]⁺: 650, found : 650

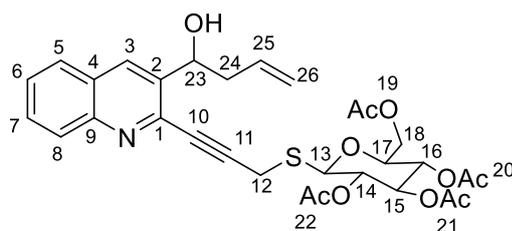
The same product is obtained through a **Nicholas/Pauson-Khand cascade reaction**:

To a mixture of the appropriate alcohol **172** (1.00 mmol, 1 eq.) and Co₂(CO)₈ (376 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), under argon atmosphere, was added dist. DCM (5 mL). The media was stirred overnight at room temperature. After coordination of the complex onto the alkyne, *O*-acetylated-*S*-glycoside (400.8 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.), TFAA (141 μ L, 1 mmol, 1 eq.) and TFA (76.5 μ L, 0.1 mmol, 0.1 eq.) were added. The reaction media was stirred for 12h at room temperature. After full conversion of the coordinated alkyne, NMO (1.2 g, 10 mmol, 10 eq.) was added portionwise and the media was stirred for 2h at rt. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with DCM. The filtrate was washed three times with NaHCO₃ until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel. The pure product is obtained with a **yield of 19%**.

(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(((3-(3-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)quinolin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate

Sonogashira coupling

169



Chemical Formula: C₃₀H₃₃NO₁₀S

Molecular Weight: 599,65 g.mol⁻¹

Yield: 9,8%, conversion 75%

Isolated yield: 13,1%

Sonogashira coupling was performed following **Method B**.

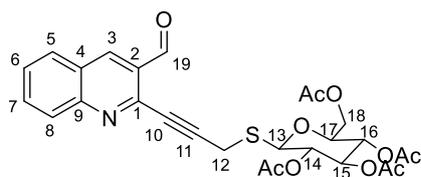
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 7.98 (1H, s, H³), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz, H⁵), 7.72 (1H, t, J = 7.9 Hz, H⁷), 7.56 – 7.51 (1H, m, H⁶), 6.30 (1H, d, J = 14.7 Hz, H¹⁴), 5.94 – 5.81 (1H, m, H²⁴), 5.70 (t, J = 6.1 Hz, H¹⁵), 5.32 – 5.22 (1H, m, H¹³), 5.22 – 5.12 (2H, m, CH₂²⁵), 4.75 (1H, dd, J = 9.6, 3.8 Hz, H¹²), 4.30 (1H, dt, J = 11.9, 5.0 Hz, H¹⁷), 4.24 – 4.17 (1H, m, H¹⁷), 3.83 – 3.73 (1H, m, H¹⁶), 2.73 (2H, dt, J = 14.6, 7.0 Hz, H²³), 2.11, 2.10, 2.08, 2.07 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃).

The same product is obtained with a **yield of 40%** through **Aldehyde allylation** of compound **170** following **Method B**.

The same product is obtained through a **Sila-Sonogashira coupling**:

To a mixture of the appropriate alkyne **173** (1.2mmol, 1.2eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0.045 mmol, 0.045 eq.) and CuI (8.6 mg, 0.045 mmol, 0.045 eq.), under argon atmosphere, was added THF (5 mL), triethylamine (1 mL, 7.5 eq.) and the appropriate iodinated compound **162** (1.00 mmol, 1 eq.). The media was stirred overnight at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel. The pure product was obtained with a **yield of 30%**.

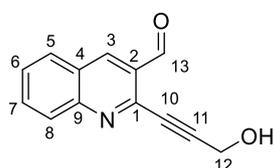
| | | |
|---|--------------------------|------------|
| (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-(3-formylquinolin-2-yl)prop-2-yn-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate | Nicholas reaction | 170 |
|---|--------------------------|------------|



Chemical Formula: C₂₇H₂₇NO₁₀S
Molecular Weight: 557,57 g.mol⁻¹
Yield: 25%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.56 (1, s, H¹⁸), 8.75 (1H, s, H³), 8.19 (1H, t, J = 7.8 Hz, H⁸), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz, H⁵), 7.89 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁷), 7.66 (1H, t, J = 7.6 Hz, H⁶), 5.20 (1H, t, J = 9.3 Hz, H¹⁵), 5.09 – 4.95 (2H, m, H¹⁴ and H¹⁶), 4.72 (1H, d, J = 10.1 Hz, H¹³), 4.20 (1H, dd, J = 12.4, 4.9 Hz, H¹⁸), 4.13 – 4.00 (1H, m, H¹⁸), 3.69 (1H, ddd, J = 10.2, 5.0, 2.4 Hz, H¹⁷), 3.37 (2H, ddd, J = 101.1, 16.5, 2.6 Hz, CH₂¹²), 2.02, 2.00, 1.96, 1.95 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃).

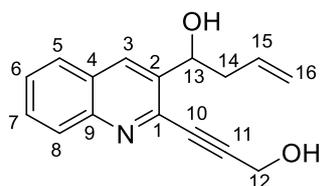
| | | |
|--|-----------------------------|------------|
| 2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde | Sonogashira coupling | 171 |
|--|-----------------------------|------------|



Chemical Formula: C₁₃H₉NO₂
Molecular Weight: 211,22 g.mol⁻¹
Yield: 64%

Sonogashira coupling was performed following **Method A**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.66 (1H, s, H¹³), 8.73 (1H, s, H³), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz, H⁵), 7.87 (1H, ddd, J = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, H⁷), 7.64 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁶), 4.66 (2H, d, J = 7.8 Hz, CH₂¹²).



Chemical Formula: C₁₆H₁₅NO₂

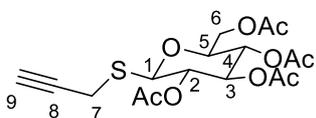
Molecular Weight: 253,30 g.mol⁻¹

Yield: 31%

Sonogashira coupling was performed following **Method B**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.26 (1H, s, H³), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz, H⁸), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz, H⁵), 7.65 (1H, ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, H⁷), 7.49 (1H, ddd, J = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, H⁶), 5.86 (1H, ddt, J = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, H¹⁵), 5.32 (1H, dd, J = 8.0, 4.1 Hz, H¹³), 5.15 – 5.06 (2H, m, CH₂¹⁶), 4.60 (2H, d, J = 1.3 Hz, CH₂¹²), 2.73 (1H, ddd, J = 10.7, 8.6, 4.8 Hz, H¹⁴), 2.46 (1H, dt, J = 14.7, 7.8 Hz, H¹⁴).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146.80 (C⁹), 141.06 (C¹), 138.70 (C²), 134.27 (C¹⁵), 133.41 (C³), 130.08 (C⁷), 128.35 (C⁸), 127.80 (C⁴), 127.57 (C⁵), 127.51 (C⁶), 118.71 (C¹⁶), 93.55 (C¹¹), 82.72 (C¹⁰), 69.97 (C¹³), 51.17 (C¹²), 42.65 (C¹⁴).



Chemical Formula: C₁₇H₂₂O₉S

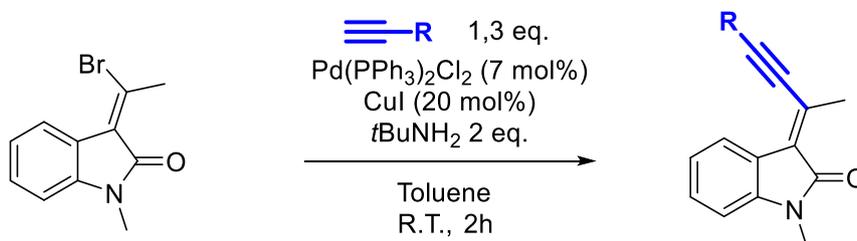
Molecular Weight: 402,41 g.mol⁻¹

Yield: 26%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.20 (1H, t, J = 9.3 Hz, H³), 5.09 – 4.95 (2H, m, H² and H⁴), 4.72 (1H, d, J = 10.1 Hz, H¹), 4.20 (1H, dd, J = 12.4, 4.9 Hz, H⁶), 4.13 – 4.00 (1H, m, H⁶), 3.69 (1H, ddd, J = 10.2, 5.0, 2.4 Hz, H⁵), 3.37 (2H, ddd, J = 101.1, 16.5, 2.6 Hz, CH₂⁷), 2.02, 2.00, 1.96, 1.95 (4x3H, 4xs, 4xCOCH₃).

Partie expérimentale du Chapitre 2, Partie B

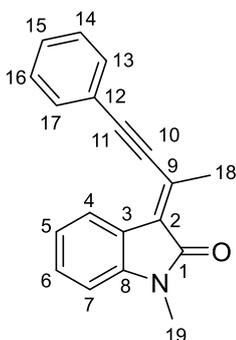
General procedure: Sonogashira coupling



To a mixture of the appropriate brominated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg, 0.07 mmol, 0.07 eq.) and CuI (38 mg, 0.20 mmol, 0.20 eq.), under argon atmosphere, was added toluene (1,7 mL) and *tert*-butylamine (0.21 mL, 2 eq.). Then, the terminal alkyne derivative (1.30 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The media was stirred 2h at room temperature. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

(E)-1-methyl-3-(4-phenylbut-3-yn-2-ylidene)indolin-2-one

175



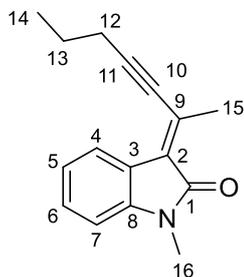
Chemical Formula: C₁₉H₁₅NO

Molecular Weight: 273,34 g.mol⁻¹

Yield: 74%

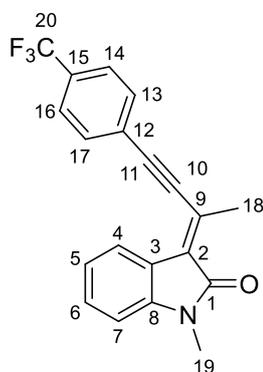
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.27 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁴), 7.63 – 7.53 (2H, m, H¹³ and H¹⁷), 7.47 – 7.35 (3H, m, H¹⁵, H¹⁶ and H¹⁷), 7.26 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.04 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz, H⁶), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 3.22 (3H, s, CH₃¹⁹), 2.70 (3H, s, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.75 (C¹=O), 142.55 (C⁹), 132.00 (C¹³ and C¹⁷), 130.56 (C⁸), 129.64 (C²), 129.20 (C⁶), 128.79 (C¹⁴ and C¹⁶), 128.52 (C¹⁵), 123.08 (C⁴), 122.89 (C³), 122.53 (C¹²), 121.98 (C⁵), 107.60 (C¹⁰ or C¹¹), 103.43 (C¹⁰ or C¹¹), 91.61 (C⁷), 25.81 (C¹⁹), 20.85 (C¹⁸).

**Chemical Formula:** C₁₆H₁₇NO**Molecular Weight:** 239,32 g.mol⁻¹**Yield:** 96%

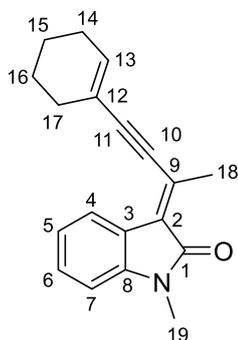
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 7.29 – 7.23 (1H, m, H⁵), 7.02 (1H, t, J = 7.6 Hz, H⁶), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 3.23 (3H, s, CH₃¹⁶), 2.62 (3H, s, CH₃¹⁵), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz, H¹²), 1.73 (2H, q, J = 7.2 Hz, H¹³), 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz, H¹⁴).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.98 (C¹=O), 142.26 (C⁹), 132.22 (C⁸), 128.84 (C²), 127.76 (C⁶), 123.02 (C⁴), 122.63 (C³), 121.78 (C⁵), 107.45 (C¹⁰ or C¹¹), 106.64 (C¹⁰ or C¹¹), 83.53 (C⁷), 25.77 (C¹⁶), 22.42 (C¹²), 22.05 (C¹³), 21.34 (C¹⁵), 13.82 (C¹⁴).

**Chemical Formula:** C₂₀H₁₄F₃NO**Molecular Weight:** 341,33 g.mol⁻¹**Yield:** 90%

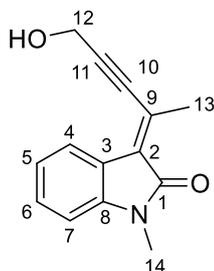
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.26 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁴), 7.78 – 7.71 (2H, m, H¹³ and H¹⁷), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz, H¹⁶), 7.51 (1H, tt, J = 7.5, 1.2 Hz, H¹⁴), 7.29 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁵), 7.05 (1H, td, J = 7.6, 1.1 Hz, H⁶), 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 3.25 (3H, s, CH₃¹⁹), 2.73 (3H, s, CH₃¹⁸).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.67 (C¹=O), 142.68 (C⁹), 134.20 (C⁸), 131.85 (q, J = 30.7 Hz, C¹⁵), 131.80 (C²), 129.58 (C¹³), 129.54 (C¹⁷), 129.31 (C⁶), 129.20 (C¹²), 126.36 (q, J = 5.1 Hz, C¹⁴ and C¹⁶), 123.49 (q, J = 269.7 Hz, C²⁰), 123.19 (C⁴), 122.63 (C³), 122.03 (C⁵), 107.67 (C¹⁰ or C¹¹), 98.95 (C¹⁰ or C¹¹), 96.07 (C⁷), 25.86 (C¹⁹), 20.49 (C¹⁸).

**Chemical Formula:** C₁₉H₁₉NO**Molecular Weight:** 277,37 g.mol⁻¹**Yield:** 88%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.23 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁴), 7.27 (1H, d, J = 9.2 Hz, H⁵), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz, H⁶), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.41 (1H, td, J = 4.1, 2.0 Hz, H¹³), 3.25 (3H, s, H¹⁹), 2.66 (3H, s, H¹⁸), 2.33 (2H, tt, J = 5.1, 2.7 Hz, H¹⁴), 2.25 (2H, dq, J = 6.6, 3.4 Hz, H¹⁷), 1.81 – 1.72 (2H, m, H¹⁵), 1.72 – 1.64 (2H, m, H¹⁶).

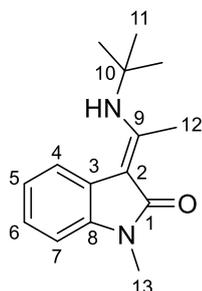
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.94 (C¹=O), 142.32 (C⁹), 138.89(C¹³), 131.56 (C⁸), 128.85 (C²), 127.51 (C⁶), 123.09 (C⁴), 122.87 (C³), 121.84 (C⁵), 120.96 (C¹⁶), 107.48 (C¹⁰ or C¹¹), 106.24 (C¹⁰ or C¹¹), 89.72 (C⁷), 28.86 (C¹⁷), 26.25 (C¹⁴), 25.80 (C¹⁹), 22.33 (C¹⁶), 21.48 (C¹⁵), 21.09 (C¹⁸).

**Chemical Formula:** C₁₄H₁₃NO₂**Molecular Weight:** 227,26 g.mol⁻¹**Yield:** 28%

The media was stirred for 4h.

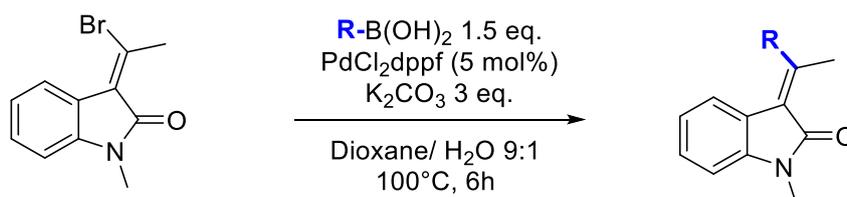
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁴), 7.30 – 7.22 (1H, m, H⁵), 7.02 (1H, td, J = 7.7, 1.1 Hz, H⁶), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 4.66 (2H, s, CH₂¹²), 3.21 (3H, s, CH₃¹⁴), 2.62 (3H, s, CH₃¹³).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.74 (C¹=O), 142.46 (C⁹), 129.93 (C⁸), 129.41 (C²), 129.04 (C⁶), 122.92 (C⁴), 122.52 (C³), 122.06 (C⁵), 107.64 (C¹⁰ or C¹¹), 101.73 (C¹⁰ or C¹¹), 87.46 (C⁷), 52.01 (C¹²), 25.84 (C¹⁴), 20.68 (C¹³).

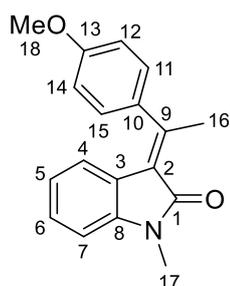
**Chemical Formula:** C₁₅H₂₀N₂O**Molecular Weight:** 244,34 g.mol⁻¹**Yield:** 62%

The brominated compound **174** was engaged into the Sonogashira coupling with *p*-methoxyphenylacetylene for 3h.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.83 (1H, s, NH), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁴), 7.05 (2H, dq, J = 14.8, 7.4 Hz, H⁵ and H⁶), 6.92 (1H, d, J = 7.5 Hz, H⁷), 3.37 (3H, s, CH₃¹³), 2.62 (3H, s, CH₃¹²), 1.52 (9H, s, 3xCH₃¹¹).

General procedure: Suzuki-Miyaura coupling

To a mixture of the appropriate brominated compound (1.00 mmol, 1 eq.), PdCl₂dppf (37 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq.), appropriate boronic acid (1,5 mmol, 1,5 eq.) and K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol, 3 eq.), under argon atmosphere, was added 1,4-dioxane (15 mL) and water (1,7 mL). The media was stirred for 6h at 100°C. After completion, the reaction mixture was filtered through a short pad of silica gel and eluted with DCM. The filtrate was washed three times with NH₄Cl until pH neutral, then once with brine. After evaporation, the crude product was chromatographed on silica gel.

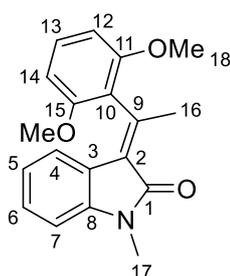
**Chemical Formula:** C₁₈H₁₇NO₂**Molecular Weight:** 279,34 g.mol⁻¹**Yield:** 78%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30 – 7.24 (2H, m, H¹¹ and H¹⁵), 7.16 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁵), 7.04 – 6.99 (2H, m, H¹² and H¹⁴), 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.70 (1H, td, J = 7.7, 1.1 Hz, H⁶), 6.38 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.91 (3H, s, CH₃¹⁸), 3.30 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.82 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.39 (C¹=O), 159.90 (C¹³), 155.12 (C¹⁰), 142.29 (C⁹), 135.32 (C⁸), 128.42 (C¹¹ and C¹⁵), 128.04 (C⁶), 123.45 (C²), 122.97(C⁴), 122.80 (C³), 121.40 (C⁵), 114.55 (C¹² and C¹⁴), 107.54 (C⁷), 55.50 (C¹⁸), 25.86 (C¹⁷), 23.14 (C¹⁶).

(E)-3-(1-(2,6-dimethoxyphenyl)ethylidene)-1-methylindolin-2-one

182



Chemical Formula: C₁₉H₁₉NO₃

Molecular Weight: 309,37 g.mol⁻¹

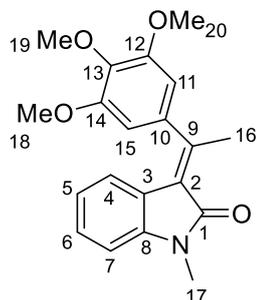
Yield: 89%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35 (1H, t, J = 8.4 Hz, H¹³), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁵), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁷), 6.66 (2H, d, J = 8.3 Hz, H¹² and H¹⁴), 6,64 (1H, m, H⁶), 6.17 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.69 (6H, s, 2xCH₃¹⁸), 3.24 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.72 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.18 (C¹=O), 156.29 (C¹¹ and C¹⁵), 149.75 (C⁹), 142.20 (C²), 129.64 (C⁸), 127.71 (C¹³), 124.50 (C⁶), 123.52 (C³), 121.80 (C⁴), 121.68 (C⁵), 119.93 (C¹⁰), 107.29 (C⁷), 104.56 (C¹¹ and C¹⁵), 56.07 (C¹⁸), 25.72 (C¹⁷), 21.07 (C¹⁶).

(E)-1-methyl-3-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethylidene)indolin-2-one

183



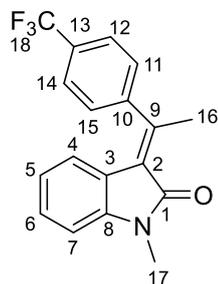
Chemical Formula: C₂₀H₂₁NO₄

Molecular Weight: 339,39 g.mol⁻¹

Yield: 80%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.15 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁵), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.70 (1H, td, J = 7.7, 1.1 Hz, H⁶), 6.49 (2H, s, H¹¹ and H¹⁵), 6.34 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.93 (3H, s, CH₃¹⁹), 3.83 (6H, s, CH₃¹⁸ and CH₃²⁰), 3.27 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.80 (3H, s, CH₃¹⁶).

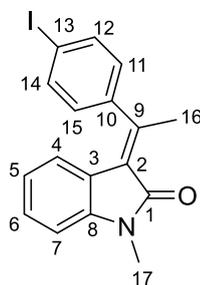
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.25 (C¹=O), 154.68 (C⁹), 154.05 (C¹² and C¹⁴), 142.35 (C⁸), 138.51 (C¹⁰), 138.06 (C¹³), 128.29 (C⁶), 123.55 (C²), 123.17 (C⁴), 122.59 (C³), 121.63 (C⁵), 107.60 (C⁷), 103.59 (C¹¹ and C¹⁵), 61.22 (C¹⁹), 56.37 (C¹⁸ and C²⁰), 25.87 (C¹⁷), 22.89 (C¹⁶).



Chemical Formula: C₁₈H₁₄F₃NO
Molecular Weight: 317,31 g.mol⁻¹
Yield: 97%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.75 (2H, d, J = 7.8 Hz, H¹² and H¹⁴), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz, H¹¹ and H¹⁵), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁵), 6.77 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁷), 6.66 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁶), 6.09 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.27 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.80 (3H, s, CH₃¹⁶).

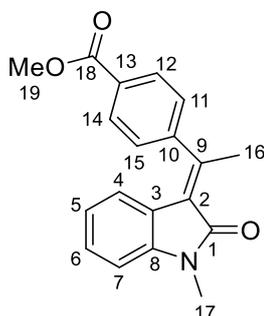
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.98 (C¹=O), 152.31 (C⁹), 146.73 (C⁸), 142.63 (C¹⁰), 130.61 (q, J = 32.7 Hz, C¹³), 128.74 (C⁶), 127.27 (C¹¹ and C¹⁵), 126.63 (q, J = 227.7 Hz, C¹⁸), 126.40 (q, J = 3.7 Hz, C¹² and C¹⁴), 124.15 (C²⁶), 122.79 (C⁴), 122.20 (C³), 121.65 (C⁵), 107.83 (C⁷), 25.90 (C¹⁷), 22.66 (C¹⁶).



Chemical Formula: C₁₇H₁₄INO
Molecular Weight: 375,21 g.mol⁻¹
Yield: 37%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.83 (2H, t, J = 7.8 Hz, H¹² and H¹⁴), 7.45 (2H, t, J = 7.7 Hz, H¹¹ and H¹⁵), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz, H⁵), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz, H⁷), 6.71 (1H, td, J = 7.8, 3.6 Hz, H⁶), 6.42 (1H, d, J = 7.2 Hz, H⁴), 3.33 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.89 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.70 (C¹=O), 142.35 (C⁹), 140.27 (C⁸), 128.21 (C¹⁴), 128.18 (C¹⁰), 127.69 (C²), 127.61 (C¹² and C¹⁴), 127.52 (C⁶), 127.39 (C¹¹ and C¹⁵), 122.85 (C⁴), 122.72 (C³), 121.38 (C⁵), 107.69 (C⁷), 100.89 (C¹³), 25.77 (C¹⁷), 22.69 (C¹⁶).



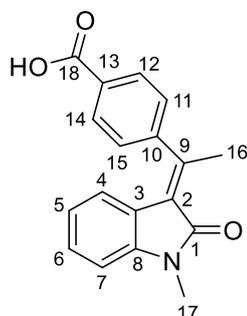
Chemical Formula: C₁₉H₁₇NO₃

Molecular Weight: 307,35 g.mol⁻¹

Yield: 89%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16 (2H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz, H¹² and H¹⁴), 7.37 (2H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz, H¹¹ and H¹⁵), 7.14 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁵), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.63 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁶), 6.09 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.97 (3H, s, CH₃¹⁹), 3.27 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.80 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.00 (C¹=O), 166.77 (C¹⁸), 153.03 (C⁹), 147.71 (C⁸), 142.52 (C¹⁰), 130.65 (C¹² and C¹⁴), 130.11 (C¹³), 128.57 (C²), 126.84 (C¹¹ and C¹⁵), 123.86 (C⁶), 122.89 (C⁴), 122.27 (C³), 121.57 (C⁵), 107.72 (C⁷), 52.41 (C¹⁹), 25.86 (C¹⁷), 22.55 (C¹⁶).



Chemical Formula: C₁₈H₁₅NO₃

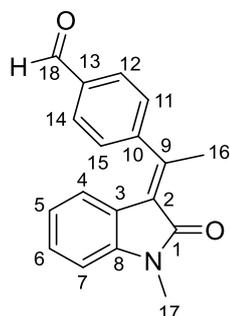
Molecular Weight: 293,32 g.mol⁻¹

Yield: 16%

Extra 2 eq. of K₂CO₃ were added to the reaction media.

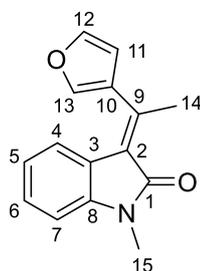
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.27 (2H, d, J = 8.0 Hz, H¹² and H¹⁴), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz, H¹¹ and H¹⁵), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁵), 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.68 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁶), 6.14 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.31 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.85 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 170.75 (C¹=O), 168.07 (C¹⁸), 152.86 (C⁹), 148.62 (C⁸), 142.60 (C¹⁰), 131.34 (C¹² and C¹⁴), 129.27 (C¹³), 128.70 (C²), 127.05 (C¹¹ and C¹⁵), 124.00 (C⁶), 122.96 (C⁴), 122.26 (C³), 121.69 (C⁵), 107.82 (C⁷), 25.95 (C¹⁷), 22.58 (C¹⁶).

**Chemical Formula:** C₁₈H₁₅NO₂**Molecular Weight:** 277,32 g.mol⁻¹**Yield:** 93%

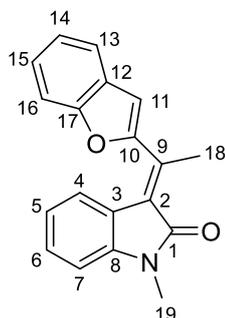
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.10 (1H, s, CH¹⁸O), 8.01 (2H, d, J = 7.8 Hz, H¹² and H¹⁴), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz, H¹¹ and H¹⁵), 7.15 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁵), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 6.63 (1H, t, J = 7.7 Hz, H⁶), 6.08 (1H, d, J = 7.7 Hz, H⁴), 3.26 (3H, s, CH₃¹⁷), 2.80 (3H, s, CH₃¹⁶).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.79 (C¹⁸), 167.93 (C¹=O), 152.42 (C⁹), 149.22 (C⁸), 142.57 (C¹⁰), 136.12 (C¹³), 130.76 (C¹² and C¹⁴), 128.74 (C²), 127.55 (C¹¹ and C¹⁵), 124.00 (C⁶), 122.82 (C⁴), 122.11 (C³), 121.60 (C⁵), 107.83 (C⁷), 25.89 (C¹⁷), 22.44 (C¹⁶).

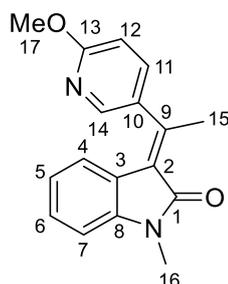
**Chemical Formula:** C₁₅H₁₃NO₂**Molecular Weight:** 239,27 g.mol⁻¹**Yield:** 84% (E/Z 82:18)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.57 (1H, dd, J = 1.6, 0.9 Hz, H¹³), 7.55 (1H, t, J = 1.7 Hz, H¹²), 7.19 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁵), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz, H⁷), 6.84 – 6.76 (2H, m, H⁴ and H⁶), 6.51 (1H, dd, J = 1.8, 0.9 Hz, H¹¹), 3.26 (3H, s, CH₃¹⁵), 2.75 (3H, s, CH₃¹⁴).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.18 (C¹=O), 145.47 (C⁹), 143.68 (C¹²), 142.40 (C¹³), 140.73 (C⁸), 128.38 (C²), 127.15 (C⁶), 124.15 (C⁴), 122.85 (C³), 122.69 (C⁵), 121.45 (C¹⁰), 110.56 (C¹¹), 107.68 (C⁷), 25.88 (C¹⁵), 22.91 (C¹⁴).

**Chemical Formula:** C₁₉H₁₅NO₂**Molecular Weight:** 289,33 g.mol⁻¹**Yield:** 98% (E/Z 77:23)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.10 (1H, s, H¹¹), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz, H¹³), 7.71 (1H, d, J = 7.7 Hz, H¹⁶), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz, H⁴), 7.45 – 7.25 (3H, m, H⁵, H¹⁴ and H¹⁵), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz, H⁶), 6.90 (1H, d, J = 7.8 Hz, H⁷), 3.32 (3H, s, CH₃¹⁹), 2.87 (3H, s, CH₃¹⁸)

**Chemical Formula:** C₁₇H₁₆N₂O₂**Molecular Weight:** 280,33 g.mol⁻¹**Yield:** 66,5%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz, H¹⁴), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz, H¹¹), 7.16 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H⁵), 6.85 (1H, dd, J = 8.5, 0.8 Hz, H¹²), 6.77 (1H, d, J = 7.8, H⁷), 6.70 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, H⁶), 6.42 (d, J = 7.9, H⁴), 4.01 (3H, s, CH₃¹⁷), 3.27 (3H, s, CH₃¹⁶), 2.78 (3H, s, CH₃¹⁵).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.99 (C¹=O), 164.25 (C¹³), 150.92 (C⁹), 145.32 (C¹⁴), 142.50 (C⁸), 137.98 (C²), 131.67 (C¹¹), 128.49 (C⁶), 124.55 (C¹⁰), 122.69 (C⁴), 122.56 (C³), 121.59 (C⁵), 111.33 (C¹²), 107.78 (C⁷), 53.83 (C¹⁷), 25.88 (C¹⁶), 23.01 (C¹⁵).

References:

¹ Alfonsi, M.; Dell'Acqua, M.; Facoetti, D.; Arcadi, A.; Abbiati, G.; Rossi, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 17, 2852-2862.

² Bontemps, A.; Mariaule, G.; Desbène-Finck, S.; Helissey, P.; Giorgi-Renault, S.; Michelet, V.; Belmont, P., *Synthesis*, **2016**, 48, 2178-2190.

³ Roesch, K. R.; Larock, R.C., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 86-94.

-
- ⁴ Mariaule, G.; Newsome, G.; Toullec, P. Y.; Belmont, P.; Michelet, V., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4570–4573.
- ⁵ Park, J. H.; Bhilare, S.V.; Youn, S. W. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2228–2231.
- ⁶ Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3494–3505.
- ⁷ Tomás-Mendivil, E.; Starck, J.; Ortuno, J.-C.; Michelet, V., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6126–6129.
- ⁸ Chernyak, N.; Gorelsky, S. I.; Gevorgyan, V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2342–2345.
- ⁹ Dell'Acqua, M.; Abbiati, G.; Arcadi, A.; Rossi, E., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7836–7848.
- ¹⁰ Jagdale, A. R.; Youn, S. W., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *20*, 3904–3910.
- ¹¹ Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3437–3444.
- ¹² Gao, H.; Zhang, J., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 85–88.
- ¹³ Patin, A.; Belmont, P., *Synthesis*, **2005**, *14*, 2400–2406.
- ¹⁴ Mariaule, G. Thèse de doctorat. *Accès original aux hétérocycles par la catalyse organométallique : Développement de nouveaux inhibiteurs de kinases*. Université Paris Descartes, **2014**.
- ¹⁵ Beharry, A. A.; Sadowski, O.; Woolley, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 19684–19687.
- ¹⁶ Xiang, S.-K.; Zhang, D.-X.; Hu, H.; Shi, J.-L.; Liao, L.-G.; Feng, C.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Hu, P.; Yang, H.; Yu, W.-H., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 1495–1499.
- ¹⁷ Coutts, I. G. C.; Edwards, M.; Richards, D. J., *Synthesis*, **1981**, *6*, 487–489.
- ¹⁸ a) Chavant, P. Y.; Vaultier, M., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *455*, 37–46. b) Haberecht, J.; Krummland, A.; Breher, F.; Gebhardt, B.; Rügger, H.; Nespera, R.; Grützmacher, H., *Dalton Trans.*, **2003**, *0*, 2126–2132.
- ¹⁹ Davie, C. P.; Danheiser, R. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5867–5870.
- ²⁰ Godet, T.; Bosson, J.; Belmont, P., *Synlett*, **2005**, *18*, 2786–2790.
- ²¹ Jiang, M. X.-W.; Rawat, M.; Wulff, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5970–5971.

Annexe

Annexe : Quelques rappels de photophysique et photochimie

De tous les commandements, le seul inviolable est sans doute « toute réaction chimique isolée doit être thermodynamiquement permise ». La réaction peut être globalement exergonique mais ne pas se faire pour des raisons de barrière énergétique. De l'énergie doit être apportée au système pour permettre de franchir cette barrière pour conduire vers l'état de transition, et enfin évoluer vers les produits. (Figure 113)

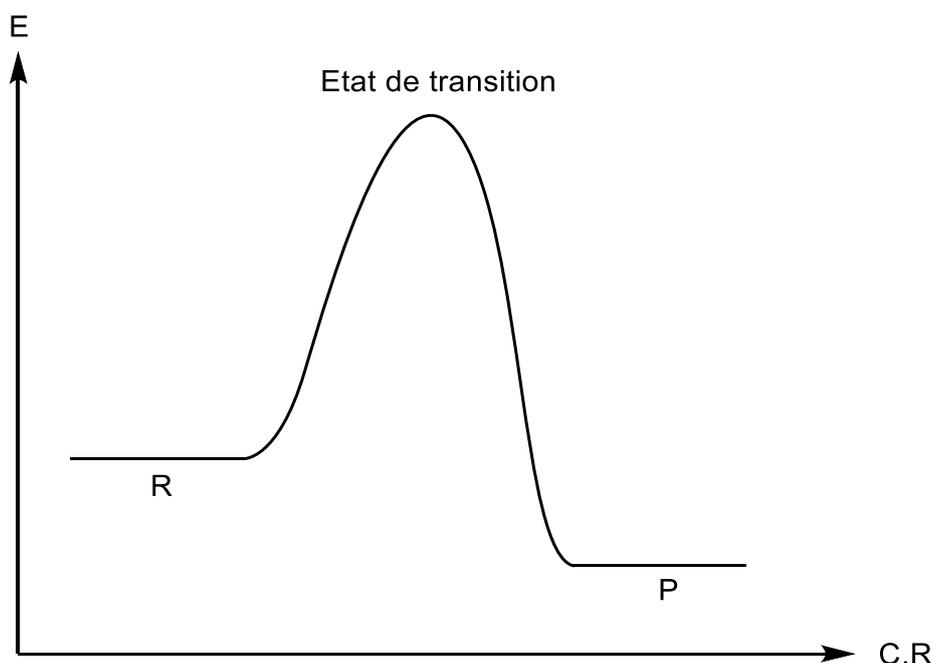


Figure 113 - Représentation énergétique simplifiée d'un acte élémentaire $R \rightarrow P$

Dans le cas où l'énergie apportée au système est thermique, seuls les états électroniques fondamentaux des réactifs et des produits sont à considérer. En effet, l'énergie nécessaire au peuplement d'un niveau électronique supérieur correspond à une température de l'ordre de 5000 K.

Lorsque l'énergie est apportée par voie photochimique, c'est-à-dire par un rayonnement lumineux, l'histoire se complique. En effet, l'énergie n'est pas directement apportée pour franchir la barrière énergétique comme pouvait l'être l'énergie thermique. Le rayonnement incident excite les réactifs en présence, les faisant passer dans un état électronique excité. On ne considère donc plus le même acte élémentaire $R \rightarrow P$ mais $R^* \rightarrow P$ ou I , ou $R^* \rightarrow P^*$ ou I^* , et la barrière d'énergie s'en trouve modifiée.ⁿ

Photochimie

Le cas échéant, plusieurs phénomènes successifs sont à prendre en compte :

- L'absorption du rayon incident

ⁿ Avec I un intermédiaire réactionnel

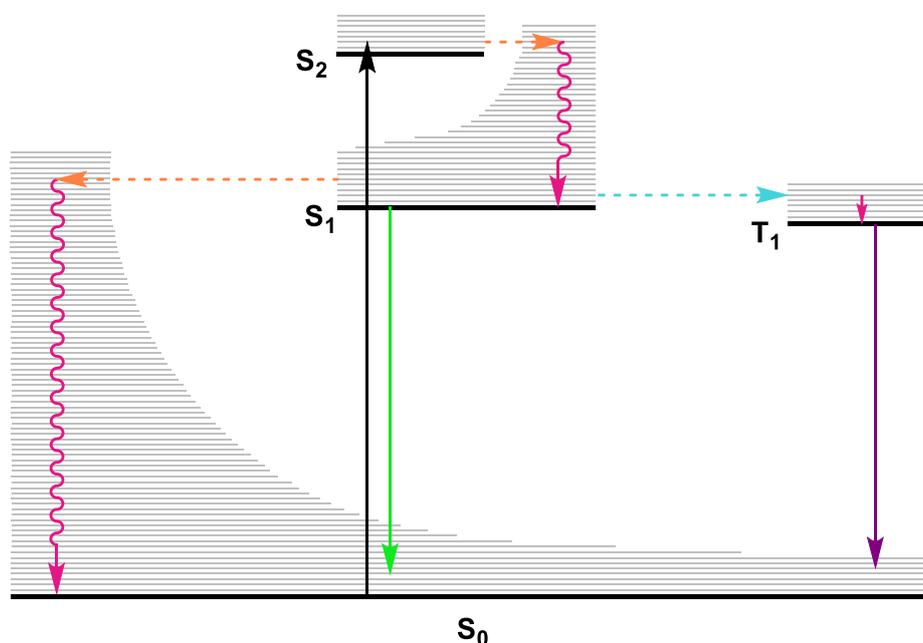
- Le réarrangement possible des réactifs dans leur état excité
- Les processus primaires : désexcitations photophysiques et photochimiques
- Les processus secondaires : la réaction chimique

Absorption du rayon incident

Selon la loi de Stark-Einstein, lors de l'incidence du rayonnement lumineux, une molécule absorbe l'énergie lumineuse par quantum d'énergie, appelé photon. Ainsi, des photons sont absorbés par un ou plusieurs des réactifs R. Si l'énergie apportée est suffisante, cela entraîne un électron d'une couche occupée dans une couche électronique vide. Le réactif passe alors dans un état électroniquement excité et est noté R*. C'est la surface d'énergie potentielle de cet état excité qu'il va alors falloir considérer. L'énergie absorbée doit correspondre à une différence d'énergie entre deux niveaux électroniques existant, à niveaux vibrationnels indifférents. Le temps caractéristique de l'absorption est de l'ordre de la femtoseconde. Le principe de Franck Condon stipule qu'une transition électronique a lieu sans changement de position des noyaux, de la molécule et de son environnement. La transition électronique résultante est appelée transition verticale. Il est à noter que ce principe s'applique aussi bien pour l'absorption que pour l'émission.

Processus primaires : désexcitation photophysique

Ces processus conduisent à la même molécule, sans rupture de liaison. Il s'agit de processus rapides. Lors de l'excitation de la molécule, celle-ci peut se désexciter de plusieurs manières (Figure 114)¹⁰ :



Temps caractéristiques

Absorption

10^{-15} s

Relaxation vibrationnelle

$10^{-12} - 10^{-10}$ s

| | |
|-------------------------|--------------------------------|
| Conversion interne | $10^{-11} - 10^{-9} \text{ s}$ |
| Croisement intersystème | $10^{-10} - 10^{-8} \text{ s}$ |
| Fluorescence | $10^{-10} - 10^{-7} \text{ s}$ |
| Phosphorescence | $10^{-6} - 1 \text{ s}$ |

Figure 114 - Diagramme de Perrin-Jablonski et temps caractéristiques des processus associés

Processus non radiatifs

La **relaxation vibrationnelle** permet à un état excité de dégrader son énergie vers un état vibrationnel plus stable, à même niveau électronique. Cette relaxation mène au réarrangement géométrique que l'on peut observer à l'état excité lorsque les minima d'énergie des surfaces potentielles ne coïncident pas. Les molécules excitées se retrouvent rapidement dans les premiers états vibrationnels de l'état électronique concerné (Figure 115).

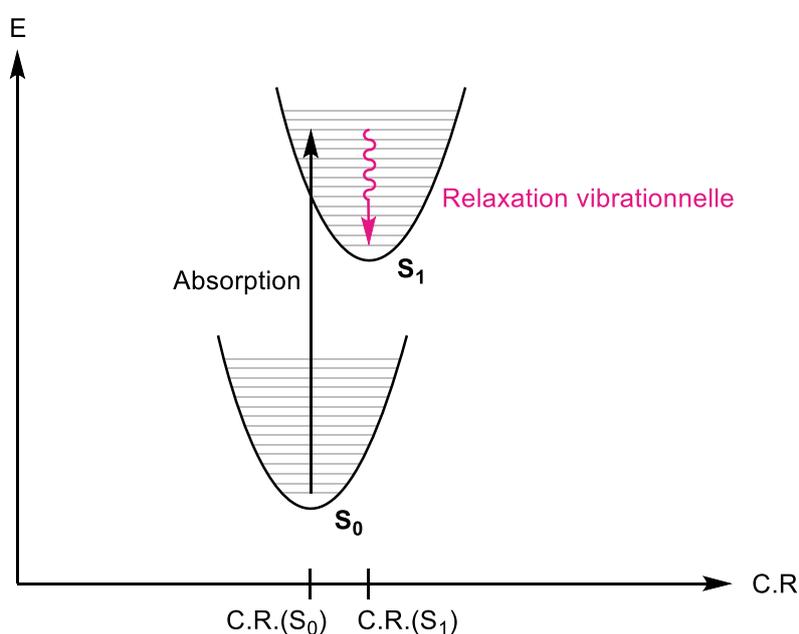


Figure 115 - Changement des coordonnées réactionnelles en fonction de l'état électronique

La **conversion interne** est une transition iso-énergétique entre deux états de même spin.

Le **croisement inter-système** est une transition iso-énergétique entre deux états électroniques de spins différents.

Processus radiatifs

La **fluorescence** est l'émission d'un photon avec transition entre états électroniques de même spin. Cette transition étant permise de spin, le processus est intense et rapide.

La **phosphorescence** est l'émission d'un photon avec transition entre états électroniques de spins différents. Cette transition étant interdite de spin, le processus est relativement lent et de faible intensité.

Processus primaires : désexcitation photochimique

Ces processus conduisent à la rupture ou à la formation d'une ou plusieurs liaisons covalentes. Ils mènent donc à la formation d'intermédiaires réactionnels, voire directement aux produits. De nombreux types de désexcitations existent. Nous citerons ici deux exemples-types (Figure 116)¹⁵² :

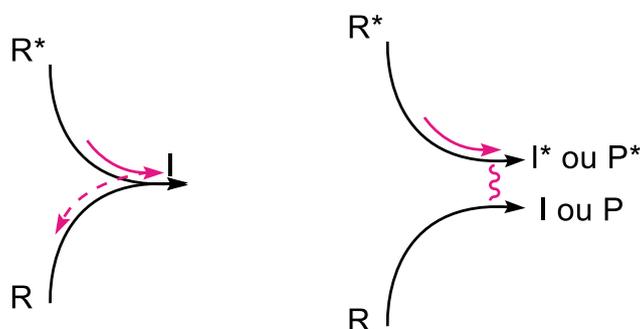


Figure 116 - Processus de désexcitation photochimique.
« Surface Touching » à gauche, « Surface Matching » à droite

Le « surface touching »

Deux surfaces d'énergie potentielle se touchent, ou sont très proches en énergie, pour une géométrie dite critique. Le réactif à l'état excité R^* se transforme alors en un intermédiaire réactionnel, tel qu'une paire de radicaux, un diradical ou un zwitterion. Le domaine de la photochimie a longtemps été cantonné à l'utilisation de rayonnements ultraviolets, pour lesquels l'énergie transmise au milieu peut être suffisante pour rompre des liaisons de manière homolytique et ainsi mener à des réactions radicalaires. Lors de l'absorption du rayonnement UV, les molécules passent dans un état électroniquement excité. Le système peut alors évoluer vers un nouveau minimum d'énergie sur la surface d'énergie potentielle du nouvel état atteint, comme le montrait précédemment la Figure 115. Ainsi, l'excitation d'un électron dans certains niveaux électroniques peut mener à l'élongation de la liaison, et parfois même à sa rupture. Notons que le système peut ensuite revenir à l'état initial ou évoluer vers d'autres produits. Les ruptures de liaisons σ en α d'un carbonyle impliquées dans les réactions de Norrish type I mettent en jeu ce type de processus (Figure 117). Ces réactions consistent en une transition électronique de l'état S_0 n^2 , où les électrons de la **HO** (orbitale moléculaire la plus **H**aute **O**ccupée) sont placés dans l'orbitale non liante, vers l'état S_1 $^1(n, \pi^*)$, où un de ces électrons est transféré dans l'orbitale π^* .^{o,p}

^o L'orbitale moléculaire la plus haute occupée **HO** correspond à un des doublets non liant de l'oxygène, située dans l'orbitale 2p non liante, notée n . n^2 correspond à la configuration électronique fondamentale où les deux électrons contenus dans la **HO**. Cette orbitale est plus haute en énergie que l'orbitale liante π de CO. Il en résulte généralement que le premier état excité accessible S_1 correspond à la configuration pour laquelle un électron de l'orbitale n a été transféré dans l'orbitale vacante (**BV**), la π^* de CO. Le second état excité provient de l'excitation d'un électron de l'orbitale π vers l'orbitale π^* . Pour des raisons de symétrie, la transition $S_0 \rightarrow S_1$ est généralement assez faible. Expérimentalement, on observe la transition $S_0 \rightarrow S_2$, puis la molécule se désexcite rapidement pour atteindre le premier état excité S_1 .

^p En général, la longueur d'onde d'excitation est proche de 300 nm.

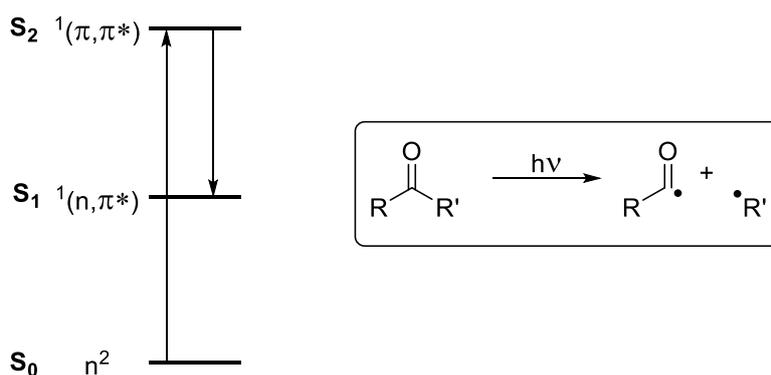


Figure 117 – Diagramme d'énergie pour les premiers états excités singulets des aldéhydes et des cétones (à gauche). Réaction exemple de Norrish type I (à droite)

C'est également le cas avec la molécule $\text{CH}_3\text{-Cl}$, pour laquelle le passage de l'état σ^2 , où les électrons sont dans la HO, à l'état triplet $^3(\sigma, \sigma^*)$ est suivi par la rupture homolytique de la liaison C-Cl. Il est important de noter qu'il ne suffit pas que le rayonnement appliqué ait une énergie suffisante pour rompre une liaison pour que celle-ci se rompe effectivement. Ainsi, la liaison C-H dans l'éthane se dissocie pour une énergie de $423 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pourtant, un rayonnement à 200 nm, qui correspond à une énergie lumineuse de $600 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, ne permet pas de dissocier la molécule d'éthane. En effet, il est d'une part nécessaire que la molécule ciblée absorbe l'énergie du rayonnement incident, et donc qu'elle possède des niveaux d'énergie placés en conséquence. Mais il est d'autre part important que le nouvel état électronique atteint mène spontanément à la dissociation de la liaison. Sans cela, le système peut se réarranger ou se désexciter sans modification notable du réactif.

Le « surface matching »

Les surfaces d'énergie potentielle sont séparées par un large écart en énergie (> 1 ou 2 eV) et n'interagissent pas entre elles. Le réactif R^* évolue pour donner un produit photochimique primaire P^* ou I^* . Ce processus est retrouvé par exemple dans la formation d'excimères ou d'exciplexes⁹ (Figure 118).

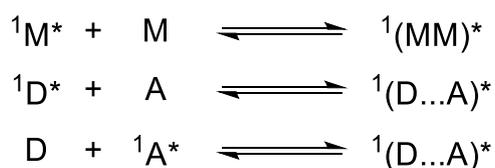


Figure 118 - Représentation simplifiée des équilibres formés par les excimères et exciplexes

Processus secondaires

⁹ Un excimère est un complexe à l'état excité, formé entre une molécule M à l'état fondamental et une molécule identique M^* à l'état excité. Un exciplexe est un complexe à l'état excité formé entre un donneur d'électrons D et un accepteur d'électrons A, l'un des deux étant préalablement passé à l'état excité.

Ces processus prennent en compte toutes les réactions qui peuvent résulter des processus précédemment mentionnés. Les processus concernés sont similaires à ceux que l'on peut observer lors d'une réaction thermique qui mettrait en jeu les mêmes intermédiaires.

L'état excité d'une molécule peut avoir des caractéristiques physico-chimiques différentes de l'état fondamental.¹⁵² Parmi celles-ci, les propriétés oxydoréductrices sont particulièrement intéressantes pour la réactivité. En effet, une molécule à l'état excité est généralement plus oxydante et plus réductrice qu'à l'état fondamental. Cela peut se comprendre en utilisant un modèle simplifié et en ne considérant que les orbitales hautes occupées (HO) et basses vacantes (BV) des espèces interagissant. Soit **D** le donneur d'électrons et **A** l'accepteur. Une réaction rédox correspond à une réaction de transfert d'électrons et donnerait $D + A \rightarrow D^{\bullet+} + A^{\bullet-}$.

Dans le cas d'une réaction rédox thermique thermodynamiquement spontanée, c'est-à-dire exergonique, le diagramme d'énergie des orbitales moléculaires est le suivant :

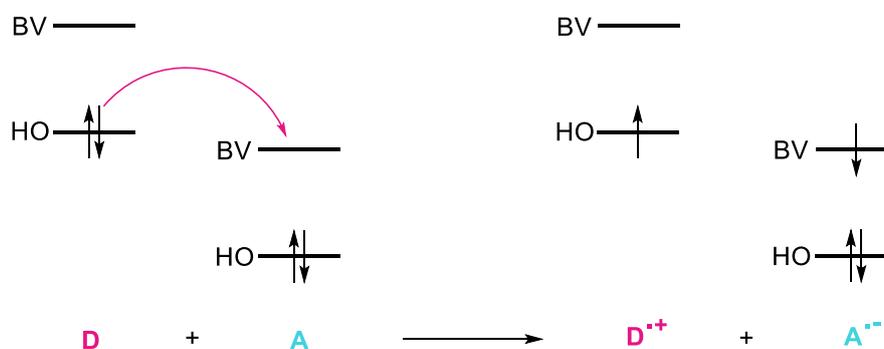


Figure 119 - Représentation des mouvements électroniques au sein des orbitales de **D** et **A** pour la réaction $D + A \rightarrow D^{\bullet+} + A^{\bullet-}$

Si l'on considère à présent **D** dans son premier état excité, noté D^{*f} , le diagramme est modifié comme suit :

^f Ici, par souci de simplification, seul les états singulets sont considérés.

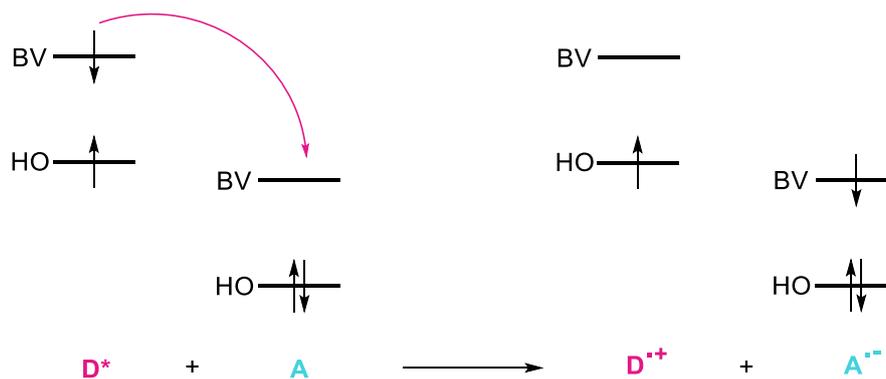


Figure 120 - Représentation des mouvements électroniques au sein des orbitales de **D** et **A** pour la réaction $D^* + A \rightarrow D^{*+} + A^{*-}$

Le transfert d'électron se fait de la BV de **D*** à la BV de **A**.⁵ On peut noter que ΔG_{D^*-A} est supérieure à ΔG_{D-A} . Cette différence est directement reliée à la différence de potentiels d'oxydoréduction par la formule :

$$\Delta G = -nF\Delta E \quad (1)$$

avec $n = 1$ ici. S'ensuit alors :

$$\Delta E_{D^*-A} < \Delta E_{D-A} \quad (2)$$

$$E(D^*) - E(A) < E(D) - E(A) \quad (3)$$

On obtient donc $E(D^*) < E(D)$, et donc que **D** est un meilleur réducteur à l'état excité qu'à l'état fondamental.

Enfin, si l'on considère **A** dans son état excité, noté **A***, le diagramme est modifié comme suit :

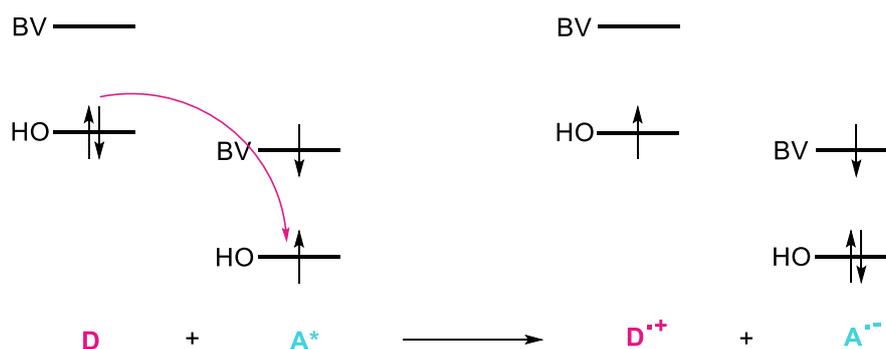


Figure 121 - Représentation des mouvements électroniques au sein des orbitales de **D** et **A** pour la réaction $D + A^* \rightarrow D^{*+} + A^{*-}$

⁵ La dénomination HO et BV n'est plus idéale dans le cas de couches partiellement remplies. Néanmoins, pour des raisons de compréhension, nous garderons les dénominations adoptées pour l'état fondamental et les transposerons à l'état excité.

Le transfert d'électron se fait de la HO de **D** à la HO de **A***. On peut noter que ΔG_{D-A^*} est supérieure à ΔG_{D-A} . De même que précédemment, on en conclue que $E(\mathbf{A}^*) > E(\mathbf{A})$, et donc que **A** est un meilleur oxydant à l'état excité qu'à l'état fondamental.

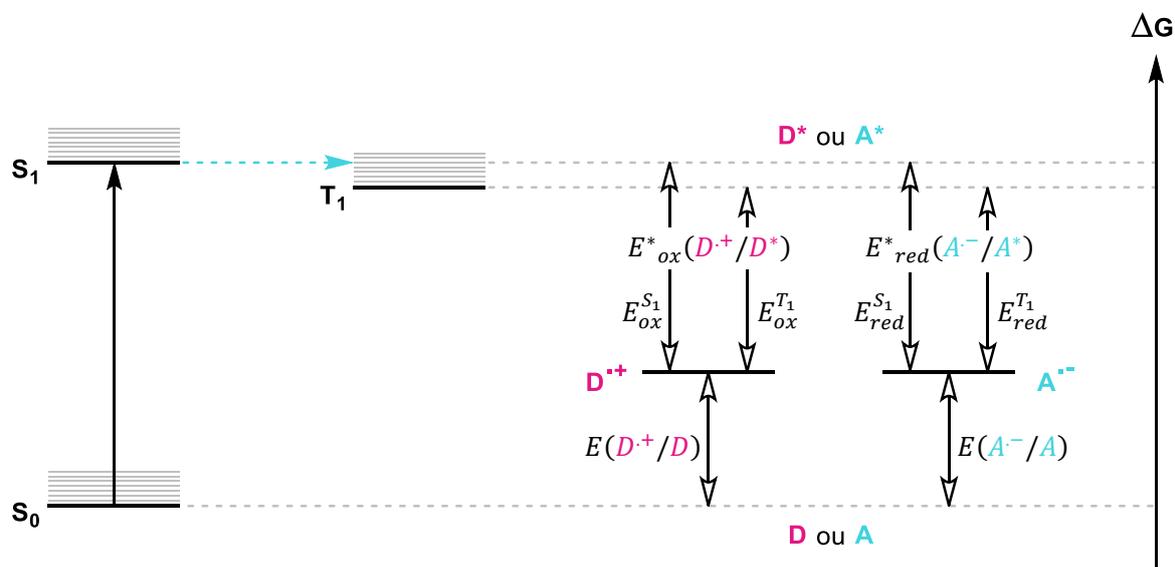


Figure 122 - Diagramme énergétique rendant compte du caractère oxydant ou réducteur de l'état excité

Le catalyseur **D** est un bon réducteur dans l'état excité si $|E^*_{ox}(D^+/D^*)| > |E(D^+/D)|$. Le catalyseur **A** est un bon oxydant dans l'état excité si $E^*_{red}(A^-/A^*) > E(A^-/A)$, comme détaillé dans la Figure 122.^{14a)}

Bibliographie

Bibliographie

-
- ¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C., "Green Chemistry: Theory and Practice", *Oxford University Press: New York*, **1998**, p.30
- ² a) Mariaule, G.; Newsome, G.; Toullec, P. Y.; Belmont, P.; Michelet, V., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4570-4573. b) Bontemps, A.; Mariaule, G.; Desbène-Finck, S.; Helissey, P.; Giorgi-Renault, S.; Michelet, V.; Belmont, P., *Synthesis*, **2016**, *48*, 2178-2190. c) Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P., *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5632-5641. d) Godet, T.; Bosson, J.; Belmont, P., *Synlett*, **2005**, *18*, 2786-2790. e) Godet, T.; Belmont, P., *Synlett*, **2008**, *16*, 2513-2517.
- ³ a) Belmont, P. O.; Meijer, L.; Cohen, P.; Patin, A.; Bosson, J.; Goekjian, P. G. *Tetrahydrocyclopenta[c]acridine derivatives as kinase inhibitors and their therapeutic use*. PCT Int. Appl. (**2009**), WO2009090623 (A1). US 8999975 B2 **2015 Apr**, JP 5879036 B2 **2016 Feb**. b) Patin, A.; Belmont, P., *Synthesis*, **2005**, *14*, 2400-2406.
- ⁴ Brachet, E.; Marzo, L.; Selkti, M.; König, B.; Belmont, P., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 5002-5006.
- ⁵ Mariaule, G. Thèse de doctorat. *Accès original aux hétérocycles par la catalyse organométallique : Développement de nouveaux inhibiteurs de kinases*. Université Paris Descartes, **2014**.
- ⁶ Bosson, J. Thèse de doctorat. *Synthèse de tétrahydrocyclopenta[c]acridines par réaction de Pauson-Khand. Inhibition des kinases dépendantes des cyclines*. Université Claude Bernard Lyon 1, **2008**.
- ⁷ Parker, E. Thèse de doctorat. *Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de furoquinoléine, pyranoquinoléine et dibenzofurane*. Université Claude Bernard Lyon 1, **2010**.
- ⁸ Fors, B. P.; Poelma, J. E.; Menyo, M. S.; Robb, M. J.; Spokoyny, D. M.; Kramer, J. W.; Waite, J. H.; Hawker, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14106-14109.
- ⁹ Les réactions de Norrish type I et type II sont des cas particulièrement connus de réactions photochimiques pour lesquels divers produits de recombinaisons radicalaires sont obtenus : a) Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H., *Nature*, **1937**, *140*, 195-196. b) Laue, T.; Plagens, A., "Named Organic Reactions", 2nd Edition, *John Wiley & Sons: Chichester, England, New York*, **2005**, p. 320.
- ¹⁰ « Invitation à la fluorescence moléculaire », Valeur, B., De Boeck, **2004**.
- ¹¹ Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A., *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2563-2575.
- ¹² Cismesia, M. A.; Yoon, T. P., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 5426-5434.
- ¹³ Roth, H. G.; Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Synlett*, **2016**, *27*, 714-723.
- ¹⁴ Catalyseurs organiques : a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075-10166. b) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M., *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 355-360. c) Joshi-Pangu, A.; Lévesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L.-C.; Nicewicz, D. A.; DiRocco, D. A., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7244-7249.
- ¹⁵ Catalyseurs organométalliques : (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322-5363. (b) Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F., *Top. Curr. Chem.*, **2007**, *281*, 143-203. (c) Dixon, I. M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Encinas, S.; Barigelletti, F., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, 385-391.
- ¹⁶ Sainsbury, M., "Heterocyclic Chemistry", *Royal Society of Chemistry*, **2001**.
- ¹⁷ Un tiers des quinze composés les plus vendus en 2015 contiennent un hétérocycle azoté : <https://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-by-sales-revenue-in-2015-who-sold-thebiggest-blockbuster-drugs>, consulté le 17/09/2018.
- ¹⁸ Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M., *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5061-5084.
- ¹⁹ a) Takeuchi, K.; Sakamoto, S.; Nagayoshi, Y.; Nishizawa, H.; Matsubara, J., *Eur. J. Cardio-Thorac.* **2004**, *26*, 956-959. b) Liu, J. K.; Couldwell, W. T., *Neurocritical Care* **2005**, *2*, 124-132.
- ²⁰ a) Collier, H. O. J.; Potter, M. D.; Taylor, E. P., *Brit. J. Pharmacol.* **1955**, *10*, 343-348. b) Warr, J. R.; Roper, J. A., *J. gen. Microbiol.* **1965**, *40*, 273-281.

- ²¹ a) <https://www.vidal.fr/substances/6595/quinisocaine/> consulté le 11 octobre 2018. b) Hayward, B.S.; Donohue, J., *J. Cryst. Mol. Structure*, **1977**, *7*, 275-294
- ²² Ying, H.; Biroc, S. L.; Li, W. W.; Alicke, B.; Xuan, J. A.; Pagila, R.; Ohashi, Y.; Okada, T.; Kamata, Y.; Dinter, H., *Mol. Cancer. Ther.*, **2006**, *5*, 2158-2164.
- ²³ Chijiwa, T.; Mishima, A.; Hagiwara, M.; Sano, M.; Hayashi, K.; Inoue, T.; Naito, K.; Toshioka, T.; Hidaka, H., *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 5267-5272.
- ²⁴ « Name Reactions in Heterocyclic Chemistry », Li, J. J., Wiley, **2004**.
- ²⁵ August Bischler, A.; Napieralski, B., *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1893**, *26*, 1903-1908.
- ²⁶ Galat, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 3654-3656.
- ²⁷ a) « Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents », Wang, Z., John Wiley and Sons, **2010**, pp. 2206–2209. b) Fitton, A. O.; Frost, J. R.; Marwan, M. Z.; Andrew, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, *22*, 889–890.
- ²⁸ a) Pomeranz, C., *Monatshefte fur Chemie*, **1893**, *14*, 116–119. b) Fritsch, P., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1893**, *26*, 419–422.
- ²⁹ Girling, I. R.; Widdowson, D. A., *Tet. Lett.*, **1982**, *23*, 4281-4284.
- ³⁰ Maassarani, F.; Pfeffer, M.; Le Borgne, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, *0*, 565-567.
- ³¹ a) Wu, G.; Rheingold, A. L.; Geib, S. J.; Heck, R. F., *Organometallics*, **1987**, *6*, 1941-1946. b) Wu, G.; Geib, S. J.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3238-3241.
- ³² a) Roesch, K. R.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5306-5307. b) Roesch, K. R.; Larock, R. C., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 553-556. c) Roesch, K.; Zhang, H.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8042-8051. d) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3437-3444. e) Dai, G.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7042-7047. f) Huang, Q.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 980-988.
- ³³ Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 572-477.
- ³⁴ Zhang, Z.-W.; Lin, A.; Yang, J., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7041-7050.
- ³⁵ Zhu, Z.; Tang, X.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 1401-1409.
- ³⁶ Korivi, R. P.; Cheng, C.-H., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5179-5182.
- ³⁷ Han, W.; Zhang, G.; Li, G.; Huang, H., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3532-3535.
- ³⁸ Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Lee, J.-Y.; Chiba, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5927-5931.
- ³⁹ Guimond, N.; Fagnou, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12050-12051.
- ⁴⁰ a) Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 9359–9364. b) Zhang, X.; Chen, D.; Zhao, M.; Zhao, J.; Jia, A.; Li, X., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 719-723. c) Hyster, T. K.; Rovis, T., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 11846-11848.
- ⁴¹ Lim, S.-G.; Lee, J. H.; Moon, C. W.; Hong, J.-B.; Jun, C.-H., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2759-2761.
- ⁴² a) Too, P. C.; Wang, Y.-F.; Chiba, S., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5688-5691. b) Too, P. C.; Chua, S. H.; Wong, S. H.; Chiba, S., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6159-6168.
- ⁴³ a) Zheng, L.; Ju, J.; Bin, Y.; Hua, R., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5794–5800. b) Zheng, L.; Bin, Y.; Wang, Y.; Hua, R., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8911–8919.
- ⁴⁴ Shi, Z.; Koester, D. C.; Bouladakis-Arapinis, M.; Glorius, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 12204-12207.
- ⁴⁵ Zhao, D.; Lied, F.; Glorius, F., *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2869-2873.
- ⁴⁶ Villuendas, P.; Urriolabeitia, E. P., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5254–5263.
- ⁴⁷ a) Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3032-3035. b) Kornhaass, C.; Li, J.; Ackermann, L., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9190–9198.
- ⁴⁸ Long, Y.; She, Z.; Liu, X.; Chen, Y., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 2579–2588.
- ⁴⁹ Zheng, D.; Li, S.; Wu, J., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2655-2657.
- ⁵⁰ Niu, Y.-N.; Yan, Z.-Y.; Gao, G.-L.; Wang, H.-L.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Liang, Y.-M., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2893-2896.
- ⁵¹ Fischer, D.; Tomeba, H.; Pahadi, N. K.; Patil, N. T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15720-15725.
- ⁵² a) Alonso, R.; Campos, P. J.; Garcia, B.; Rodriguez, M. A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3521-3523. b) Alonso, R.; Campos, P. J.; Rodriguez, M. A.; Sampedro, D., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2234-2239.

- ⁵³ a) An, X.-D.; Yu, S., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2692–2695. b) Jiang, H.; An, X.-D.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 4055–4059.
- ⁵⁴ Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 2044–2056.
- ⁵⁵ Allen, L. J.; Cabrera, P. J.; Lee, M.; Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5607–5610.
- ⁵⁶ Kim, H.; Kim, T.; Lee, D. G.; Roh, S. W.; Lee, C., *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9273–9276.
- ⁵⁷ Brachet, E.; Ghosh, T.; Ghosh, I.; König, B., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 987–992.
- ⁵⁸ Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 11521–11524.
- ⁵⁹ Greulich, T. W.; Daniliuc, C. G.; Studer, A., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 254–257.
- ⁶⁰ a) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. W. A.; Leonori, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 14017–14021; *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 14223. b) Davies, J.; Svejstrup, T. D.; Fernandez Reina, D.; Sheikh, N. S.; Leonori, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 8092–8095. c)
- ⁶¹ Davies, J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 13361–13365.
- ⁶² Jiang, H.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12273–12276.
- ⁶³ Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 12163–12167; *Angew. Chem.*, **2014**, *126*, 12359.
- ⁶⁴ Zhao, Q.-Q.; Hu, X.-Q.; Yang, M.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 12749–12752.
- ⁶⁵ a) Corcoran, E. B.; Pirnot, M. T.; Lin, S.; Dreher, S. D.; DiRocco, D. A.; Davies, I. W.; Buchwald, S. L.; MacMillan, D. W. C., *Science*, **2016**, *353*, 279–283. b) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10035–10074. Reina, D. F.; Dauncey, E. M.; Morcillo, S. P.; Svejstrup, T. D.; Popescu, M. V.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *15*, 2108–2111.
- ⁶⁶ Yu, X.-Y.; Zhou, F.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J., *Acta Chim. Sinica*, **2017**, *75*, 86–91.
- ⁶⁷ Zhao, Q.-Q.; Chen, J.; Yan, D.-M.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J., *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3620–3623.
- ⁶⁸ Musacchio, A. J.; Nguyen, L. Q.; Beard, G. H.; Knowles, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 12217–12220.
- ⁶⁹ a) Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 1977–2001. b) Maity, S.; Zheng, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9562–9566.
- ⁷⁰ Miller, D. C.; Choi, G. J.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 13492–13495.
- ⁷¹ D. R. Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Fecenko Murphy, C.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; Granville McCafferty, D.; Meyer, T. J., *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 4016–4093.
- ⁷² Choi, G. J.; Knowles, R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 9226–9229.
- ⁷³ Zhou, Z.; Li, Y.; Han, B.; Gong, L.; Meggers, E., *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 5757–5763.
- ⁷⁴ a) Mikami, T.; Narasaka, K., *Chem. Lett.*, **2000**, *29*, 338–339. b) Kitamura, M.; Narasaka, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2008**, *81*, 539–547.
- ⁷⁵ Meijer, L., *Oncologie* 2003, *5*, 311–26.
- ⁷⁶ Matthews, D. J.; Gerritsen, M. E., *Targeting Protein Kinases for Cancer Therapy*. John Wiley & sons, Inc.; **2010**.
- ⁷⁷ Schwob, E., *Bull. Cancer*, **2001**, *88*, 937.
- ⁷⁸ Vermeulen, K.; Van Bockstaele, D. R.; Berneman, Z. N., *Cell Prolif.*, **2003**, *36*, 131–149.
- ⁷⁹ Pommier, Y.; Kohn, K. W., *Médecine Sciences*, **2003**, *19*, 173–186.
- ⁸⁰ Hunter, T., *Cell*, **1995**, *80*, 225–236.
- ⁸¹ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S., *Science*, **2002**, *298*, 1912–34.
- ⁸² Evans, T.; Rosenthal, E. T.; Youngblom, J.; Distel, D.; Hunt, T., *Cell*, **1983**, *33*, 389–96.
- ⁸³ 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*, 1275–1276.
- ⁸⁴ De Bondt, H. L.; Rosenblatt, J.; Jancarik, J.; Jones, H. D.; Morgan, D. O.; Kim, S. H., *Nature*, **1993**, *363*, 595–602.
- ⁸⁵ Morgan, D. O., *Nature*, **1995**, *394*, 131–134.
- ⁸⁶ Heitz, F.; Morris, M. C.; Fesquet, D.; Cavadore, J.-C.; Dorée, M.; Divita, G., *Biochem.*, **1997**, *36*, 4995–5003.
- ⁸⁷ a) Connell-Crowley, L.; Solomon, M. J.; Wei, N.; Harper, J. W., *Mol. Biol. Cell.*, **1993**, *4*, 79–92. b) Russo, A. A.; Jeffrey, P., D.; Pavletich, N. P., *Nat. Struct. Biol.*, **1996**, *3*, 696–700.
- ⁸⁸ Morgan, D. O., *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, **1997**, *13*, 261–291.

- ⁸⁹ Gu, Y.; Rosenblatt, J.; Morgan, D. O., *EMBO J.*, **1992**, *11*, 3995 – 4005.
- ⁹⁰ a) Mueller, P. R.; Coleman, T. R.; Kumagai, A.; Dunphy, W. G., *Science*, **1995**, *270*, 86-90. b) McGowan, C. H.; Russell, P., *EMBO J.*, **1993**, *12*, 75-85.
- ⁹¹ a) Zhao, H.; Chen, X.; Gurian-West, M.; Roberts, J. M., *Mol. Cell. Biol.*, **2012**, *32*, 1421–1432
- ⁹² Ferrell, J.E.; Pomerening, J. R.; Kim, S. Y.; Trunnell, N. B.; Xiong, W.; Huang, C.-Y. F.; Machleder E. M., *FEBS Lett.*, **2009**, *583*, 3999-4005.
- ⁹³ a) Elledge, S. J.; Winston, J.; Harper, J. W., *Trends Cell Biol.*, **1996**, *6*, 388-92. b) Sherr, C. J.; Roberts, J. M., *Genes & Dev.*, **1995**, *9*, 1149-1163.
- ⁹⁴ Harper, J. W.; Adams, P. D., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2511-2526.
- ⁹⁵ Malumbres, M.; Barbacid, M., *Trends Biochem. Sci.*, **2005**, *30*, 630-41.
- ⁹⁶ Hwang, H.C.; Clurman, B.E., *Oncogene*, **2005**, *24*, 2776–2786.
- ⁹⁷ Pommier, Y.; Kohn, K. W., *Médecine Sciences*, **2003**, *19*, 173-186.
- ⁹⁸ Monaco, E. A.; Vallano, M. L., *Front. In Biosci.*, **2005**, *10*, 143-259.
- ⁹⁹ Obligado, S. H.; Ibraghimov-Beskrovnaya, O.; Zuk, A.; Meijer, L.; Nelson, P. J., *Kidney Int.*, **2008**, *73*, 684–690.
- ¹⁰⁰ Mariaule, G.; Belmont P., *Molecules*, **2014**, *19*, 14366-14382.
- ¹⁰¹ A Phase 3 Study Comparing Dinaciclib Versus Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (P07714 AM2) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01580228> consulté le 12 Août 2018)
- ¹⁰² <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm>, consulté le 09 Octobre 2018
- ¹⁰³ <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/PALBOCICLIB-nbsp-75-mg-100-mg-et-125-mg-gelules> consulté le 09 Octobre 2018
- ¹⁰⁴ <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm546438.htm> consulté le 09 Octobre 2018
- ¹⁰⁵ Patnaik, A.; Rosen, L.S.; Tolaney, S.M.; Tolcher, A. W.; Goldman, J. W.; Gandhi, L.; Papadopoulos, K. P.; Beeram, M.; Rasco, D. W.; Hilton, J. F.; Nasir, A.; Beckmann, R. P.; Schade, A. E.; Fulford, A. D.; Nguyen, T. S.; Martinez, R.; Kulanthaivel, P.; Li, L. Q.; Frenzel, M.; Cronier, D. M.; Chan, E. M.; Flaherty, K. T.; Wen, P. Y.; Shapiro, G. I., *Cancer Discov.*, **2016**, *6*, 740-753.
- ¹⁰⁶ Abate, A. A.; Pentimalli, F.; Esposito, L.; Giordano, A., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2013**, *22*, 895-906.
- ¹⁰⁷ Peyressatre, M.; Prével, C.; Pellerano, M.; Morris, M. C., *Cancers*, **2015**, *7*, 179-237.
- ¹⁰⁸ 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*, 4279-86.
- ¹⁰⁹ Adams, P. D.; Sellers, W. R.; Sharma, S. K.; Wu, A. D.; Nalin, C. M.; Kaelin, W. G., Jr., *Mol. Cell. Biol.*, **1996**, *16*, 6623-33
- ¹¹⁰ a) Gondeau, C.; Gerbal-Chaloin, S.; Bello, P.; Aldrian-Herrada, G.; Morris, M. C.; Divita, G., *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*, 13793-800; b) Andrews, M. J.; McInnes, C.; Kontopidis, G.; Innes, L.; Cowan, A.; Plater, A.; Fischer, P. M., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2735-41; c) McInnes, C.; Andrews, M. J.; Zheleva, D. I.; Lane, D. P.; Fischer, P. M., *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *3*, 57-69.
- ¹¹¹ Betzi, S.; Alam, R.; Martin, M.; Lubbers, D. J.; Han, H.; Jakkraj, S. R.; Georg, G. I.; Schonbrunn, E., *ACS Chem. Biol.*, **2011**, *6*, 492-501.
- ¹¹² Liu, H.; Liu, K.; Huang, Z.; Park, C.-M.; Thimmegowda, N. R.; Jang, J.-H.; Ryoo, I.-J.; He, L.; Kim, S.-O.; Oi, N.; Lee, K. W.; Soung, N.-K.; Bode, A. M.; Yang, Y.; Zhou, X.; Erikson, R. L.; Ahn, J.-S. ; Hwang, J.; Kim, K. E.; Dong, Z.; Kim, B.-Y., *J. Biol. Chem.*, **2013**, *288*, 25924-25937.
- ¹¹³ Christodoulou, M. S.; Caporuscio, F.; Restelli, V.; Carlino, L.; Cannazza, G.; Costanzi, E.; Citti, C.; Lo Presti, L.; Pisani, P.; Battistutta, R.; Broggin, M.; Passarella, D.; Rastelli, G., *Chem. Med. Chem.*, **2017**, *12*, 33-41.
- ¹¹⁴ Rastelli, G.; Anighoro, A.; Chripkova, M.; Carrassa, L.; Broggin, M., *Cell Cycle*, **2014**, *13*, 2296-2305.
- ¹¹⁵ Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Brian Tarnowski, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, *0*, 1520-1530.

- ¹¹⁶ Xiang, S.-K.; Zhang, D.-X.; Hu, H.; Shi, J.-L.; Liao, L.-G.; Feng, C.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Hu, P.; Yang, H.; Yu, W.-H., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 1495–1499.
- ¹¹⁷ Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, *0*, 1531-1536.
- ¹¹⁸ Richardson, P. G.; Hideshima, T.; Anderson, K. C., *Cancer Control*, **2003**, *10*, 361-369.
- ¹¹⁹ a) Chavant, P. Y.; Vaultier, M., *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *455*, 37-46. b) Haberecht, J.; Krummland, A.; Breher, F.; Gebhardt, B.; Rügger, H.; Nespera, R.; Grützmacher, H., *Dalton Trans.*, **2003**, *0*, 2126-2132
- ¹²⁰ a) Livecchi, M.; Calvet, G.; Schmidt, F.; *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5006–5016. b) Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T., *Chem. Lett.*, **1997**, 1233-1234. c) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Ogawa, D.; Okada, Y.; Noyori, S.; Takagi, K., *Tet. Lett.*, **2009**, *50*, 4643-4646
- ¹²¹ Davie, C. P.; Danheiser, R. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5867-5870.
- ¹²² Bello, C. S.; Schmidt-Leithoff, J.; *Tet. Lett.* **2012**, *53*, 6230–6235.
- ¹²³ a) DeWolfe, R. H.; Young, W. G., *Chem. Rev.*, **1956**, *56*, 753–901. b) Young, W. G., *J. Chem. Ed.*, **1962**, *39*, 455-460.
- ¹²⁴ <http://www.molecularforecaster.com> consulté le 09 Octobre 2018
- ¹²⁵ Xu, W.; Lucke, A. J.; Fairlie, D. P. *J. Mol. Graph. Model.* **2015**, *57*, 76-88.
- ¹²⁶ Xiao, C.; Sun, C.; Han, W.; Pan, F.; Dan, Z.; Li, Y.; Song, Z.-G.; Jin, Y.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7100-7110.
- ¹²⁷ a) Rye, C. S.; Withers, S. G., *Carbohydr. Res.*, **2004**, *339*, 699–703. b) Metaferia, B. B.; Fetterolf, B. J.; Shazad-ul-Hussan, S.; Moravec, M.; Smith, J. A.; Ray, S. Gutierrez-Lugo, M.-T.; Bewley, C. A., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6326–6336. c) Castaneda, F.; Burse, A.; Boland, W.; Kinne, R. K.-H., *Int. J. Med. Sci.*, **2007**, *4*, 131–139.
- ¹²⁸ Meinwald, J.; Opheim, K.; Eisner, T., *Tet. Lett.*, 1973, *14*, 281-284.
- ¹²⁹ Juteau, H.; Gareau, Y., *Synth. Comm.*, **1998**, *28*, 3795-3805.
- ¹³⁰ a) Brachet, E.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Messaoudi, S., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 2627–2636. b) Al-Shuaeeb, R.-A.-A.; Galvani, G.; Bernadat, G.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Messaoudi, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10904-10916
- ¹³¹ Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.-G.; Maulide, N., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8718-8721.
- ¹³² Wang, X.; Dong, S.; Feng, D.; Chen, Y.; Ma, M.; Hu, W., *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 2255-2266.
- ¹³³ Caraballo, R.; Deng, L.; Amorim, L.; Brinck, T.; Ramström, D., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6115–6121.
- ¹³⁴ Wang, Z.-X.; Bai, X.-Y.; Yao, H.-C.; Li, B.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 14872–14875.
- ¹³⁵ a) Nicholas, K. M., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 207–214. b) Name reactions. c) Teobald, B. J., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4133-4170.
- ¹³⁶ Gan, L.-Y.; Zhang, Y.-X.; Zhao, Y.-J., *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 996–1003.
- ¹³⁷ Nozomi Akimura, N.; Fujii, A.; Kamada, F.; Nogiwa, R.; Yamamoto, S.; Sato, T.; Ishikawa, S.; Okazaki, T.; Kaneda, K., *Synthesis*, **2016**, *48*, 3931–3940.
- ¹³⁸ Barr, B. K.; Holewinski, R. J., *Biochemistry*, **2002**, *41*, 4447-4452.
- ¹³⁹ Kaniwa, K.; Ohtsuki, T.; Yamamoto, Y.; Ishibashi, M., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1505-1508.
- ¹⁴⁰ Knop, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1844**, *49*, 103.
- ¹⁴¹ a) Asche, C.; Demeunynck, M., *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.*, **2007**, *7*, 247-267. b) Jiang, H.; Zhang, W.-J.; Li, P.-H.; Wang, J.; Dong, C.-Z.; Zhang, K.; Chen, H.-X.; Du, Z.-Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 1320-1323. c) Moustakim, M.; Riedel, K.; Schuller, M.; Gehring, A. P.; Monteiro, O. P.; Martin, S. P.; Fedorov, O.; Heer, J.; Dixon, D. J.; Elkins, J. M.; Knapp, S.; Bracher, F.; Brennan, P. E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, *26*, 2965-2972.
- ¹⁴² Jha, M.; Blunt, B., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6044-6047.
- ¹⁴³ a) Sassatelli, M.; Debiton, E.; Aboab, B.; Prudhomme, M.; Moreau, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 709-716. b) Lubkoll, J.; Millemaggi, A.; Perry, A.; Taylor, R. J. K., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6606-6612.
- ¹⁴⁴ a) Mologni, L.; Sala, E.; Cazzaniga, S.; Rostagno, R.; Kuoni, T.; Puttini, M.; Bain, J.; Cleris, L.; Redaelli, S.; Riva, B.; Formelli, F.; Scapozza, L.; Gambacorti-Passerini, C., *J. Mol. Endocrinology*, **2006**, *37*, 199-212. b) Robinett, R. G.; Freerman, A. J.; Skinner, M. A.; Shewchuka, L.; Lackey, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5886-5893.

-
- ¹⁴⁵ Moshinsky, D.; Bellamaacina, C. R.; Boisvert, D. C.; Huang, P.; Hui, T.; Jancarik, J.; Kim, S.-H.; Rice, A. G., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, *310*, 1026-1031.
- ¹⁴⁶ Le Tourneau, C.; Raymond, E.; Faivre, S., *Ther. Clin. Risk Manag.*, **2007**, *3*, 341-348.
- ¹⁴⁷ Diastéréoisomère Z ou cis majoritaire : a) Wenkert, E.; Bhattacharyya, N. K.; Reid, T. L.; Stevens, T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 797-801. b) Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T., *Synthesis*, **1992**, 891-894. c) Lu, B.; Ma, D., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 6115-6118. d) Trost, B. M.; Stiles, D. T., *Org Lett.*, **2007**, *9*, 2763-2766. e) Miura, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1743-1745. f) Cantagrl, G.; de Carné-Carvalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4262-4265. g) Mologni, L.; Rostagno, R.; Brussolo, S.; Knowles, P. P.; Kjaer, S.; Murray-Rust, J.; Rosso, E.; Zambon, A.; Scapozza, L.; McDonald, N. Q.; Lucchini, V.; Gambacorti-Passerini, C., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 1482-1496.
- ¹⁴⁸ Diastéréoisomère E majoritaire : a) Le, C. M.; Sperger, T.; Fu, R.; Hou, X.; Lim, Y. H.; Schoenebeck, F.; Lautens, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 14441-14448. b) Le, C. M.; Hou, X.; Sperger, T.; Schoenebeck, F.; Lautens, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 15897-15900.
- ¹⁴⁹ Zen, A. A.; Aylott, J. W.; Weng Chan, W. C., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5521-5524.
- ¹⁵⁰ a) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317-8325. b) Chen, J.-Q.; Wei, Y.-L.; Xu, G.-Q.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 6455-6458.
- ¹⁵¹ Pui-Kai Li, P.-K.; Xiao, Z.; Hu, Z.; Pandit, B.; Sun, Y.; Sackett, D. L.; Werbovetz, K.; Lewis, A.; Johnsamuel, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5382-5385.
- ¹⁵² « Photophysique et photochimie : des fondements aux application », Delaire, J.; Piard, J.; Méallet-Renault, R.; Clavier, C., EDP Sciences, **2016**.

Résumé

Ce travail de thèse est articulé en deux parties visant à la synthèse d'hétérocycles aromatiques à potentiel thérapeutique. La première partie traite de l'accès aux isoquinoléines par photocatalyse visible. La deuxième partie se concentre sur la conception d'inhibiteurs de Kinases Dépendantes des Cyclines, par catalyse organométallique. La première partie porte sur la synthèse de dérivés d'isoquinoléines par la catalyse photoredox. Le motif isoquinoléine est présent dans de nombreux composés biologiquement actifs. Ainsi, nous avons pu développer une synthèse sans intervention de catalyseur métallique pour accéder à des dérivés d'isoquinoléines. En effet, le photocatalyseur utilisé dans ce travail est l'éosine Y, un photocatalyseur organique. Nous décrivons la première cyclisation d'un radical iminyl sur une fonction alcyne dans un mode de cyclisation 6-*endo*-dig. Cette méthodologie permet ainsi accéder à des structures relativement substituées en quelques étapes et dans des conditions douces. La deuxième partie développée porte sur la synthèse d'inhibiteurs de Kinases Dépendantes des Cyclines (CDKs) dans une approche antitumorale. Trois médicaments ayant comme cible biologique les CDKs, ont déjà été approuvés par la "Food and Drug Administration (USA)". L'un d'entre eux a également obtenu l'approbation pour entrer sur le marché européen. Les CDKs sont donc des cibles thérapeutiques validées. Cette deuxième partie est elle-même subdivisée en deux axes pour se concentrer sur la conception de deux familles d'inhibiteurs : la première est issue de dérivés de quinoléines, et la seconde de dérivés d'oxindoles. Notre groupe a déposé un brevet en 2009 afin de protéger l'activité biologique d'une nouvelle famille, les tétrahydrocyclopenta[c]acridines. Ces composés sont obtenus en trois étapes depuis les quinoléines commerciales correspondantes. Cela donne ainsi accès à une variété de structures tétracycliques non aromatiques. L'étape clé de cette voie de synthèse est une réaction de Pauson-Khand. Des études de structures-activités ont été réalisées en amont de ce travail de thèse. De plus une collaboration a été engagée en 2016 avec le Pr. Nicolas Moïtessier (Université de McGill, Canada) qui développe un logiciel de docking moléculaire très discriminant qui s'est avéré être excellent pour prédire les interactions de notre famille de composés avec notre cible, CDK2/Cycline A. Nous avons ainsi rationalisé la pharmacomodulation de nouveaux produits, et rapportons ici leur synthèse. Enfin, une nouvelle famille d'inhibiteurs du complexe CDK2/Cycline A, issue de dérivés d'oxindoles, a été synthétisée. Des travaux préliminaires de notre groupe avaient permis d'accéder à un oxindole portant en position 3 un motif bromo-alcène de diastéréoisomérie *E*. La diversité moléculaire accessible depuis cette position halogénée a été étudiée *via* des réactions de couplages, tels que les couplages de Sonogashira et de Suzuki-Miyaura. Grâce à des études de modélisation moléculaire, nous avons mis en évidence la nature du dérivé d'oxindole le plus actif qui devrait cibler le complexe CDK2/Cycline A. Ces données nous ont permis le développement rationnel d'une famille de 11 nouveaux composés.

Mots-clés

Radical iminyl, photocatalyse visible, éosine Y, cyclisation 6-*endo*-dig, isoquinoléine, cancer, inhibiteur, kinase, CDK, réaction de Pauson-Khand, tétrahydrocyclopenta[c]acridine, quinoléine, oxindole, modélisation moléculaire.

Abstract

This work is divided into two major parts, one focusing on visible light photocatalysis, the other one on organometallic catalysis. These methodologies aim to the synthesis of potentially interesting pharmacophores. The first project developed concerned the synthesis of isoquinoline derivatives via visible-light photocatalysis. Indeed, the isoquinoline moiety can be found in many biologically active compounds. We were able to develop a synthesis of isoquinoline derivatives, thanks to an organic photocatalyst, Eosin Y. It is noteworthy that our work is the first report of the cyclisation of an iminyl radical on an alkynyl moiety in a 6-*endo*-dig fashion. It is thus easy to access relatively highly-functionalized structures in few steps, under mild conditions. The second project aimed at the synthesis of cyclin-dependent kinases' inhibitors (CDKs) in an antitumor approach, based on previous work conducted in the laboratory. Of note, three compounds targeting the CDKs have already been accepted by the FDA, one of which is also accepted on the European market. CDKs are thus validated pharmaceutical targets. This second project is actually divided into two inhibitors families' design: one based on quinoline moieties, the other based on oxindole derivatives. A patent was published in 2009 by our group to protect the biological activity of a remarkable novel family of compounds derived from quinolines, tetrahydrocyclopenta[c]acridines. In three steps, from commercially available quinolines, we were able to access a variety of tetracyclic non-aromatic structures, the key step being a Pauson-Khand reaction. Previous work in the group allowed to settle structure-activity relationships. Thus, a collaboration was engaged in 2016 with Pr. N. Moïtessier (University of McGill, Canada), who developed Molecular Forecaster, a docking software. This software proved to be an excellent program to predict the interactions of our molecules with CDKs. Led by these docking studies, we designed newly substituted compounds, which synthesis is reported herein. Within this project, a second CDKs' inhibitor family was designed from oxindoles derivatives. Indeed, an oxindole bearing in position 3 a (*E*)-brominated alkene was previously obtained in the laboratory. The molecular diversity accessible from this halogenated oxindole derivative has been investigated, through cross-coupling reactions, such as Sonogashira and Suzuki-Miyaura reactions. Then, docking studies led our investigations to obtain the most active compound against CDKs. These data allowed the rational pharmacomodulation of the oxindole structure.

Key words

Iminyl radical, visible-light photocatalysis, eosine Y, 6-*endo*-dig cyclization, isoquinoline, cancer, inhibitor, kinase, CDK, Pauson-Khand reaction, tetrahydrocyclopenta[c]acridine, quinoline, oxindole, docking studies