

UNIVERSITÉ DE NANTES
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CONCEPTION RATIONNELLE, SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DE
DÉRIVÉS HÉTÉROCYCLIQUES OXYGÉNÉS À POTENTIALITÉ
ANTITUMORALE

THÈSE DE DOCTORAT

Ecole doctorale : Chimie Biologie
Mention : Sciences de la Vie et de la Santé
Discipline : Pharmacie
Spécialité : Chimie Thérapeutique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

FARARD Julien

le 31 octobre 2008, devant le jury ci-dessous

<i>Rapporteurs</i>	M. COUDERT Gérard, Professeur, Université d'Orléans M. BESSON Thierry, Professeur, Université de Rouen
<i>Examineur</i>	M. PFEIFFER Bruno, Chef de Projet, IDRS, Croissy sur Seine
<i>Directeur de thèse</i>	Mme DUFLOS Muriel, Professeur, Université de Nantes
<i>Co-encadrant</i>	M. LOGÉ Cédric, Maître de conférences, Université de Nantes

Sommaire

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sommaire	2
Abréviations	6
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	8
I- Généralités.....	9
II- Traitements des cancers	11
III- La chimiothérapie antitumorale.....	12
1- Classification des agents antitumoraux	13
1-1- Action centrée sur l'ADN	13
1-1-1- Médicaments affectant la synthèse de l'ADN : Antimétabolites.....	13
1-1-2- Médicaments agissant principalement au niveau de l'ADN	14
1-1-3- Médicaments poisons du fuseau, antitubulines ou antiméiotiques	17
1-2- Action non-centrée sur l'ADN	19
1-2-1- Les agents hormonaux	19
1-2-2- Les cytokines.....	20
1-2-3- Les anticorps monoclonaux	20
1-2-4- Les inhibiteurs de la télomérase	21
1-2-5- Les inducteurs d'apoptose	21
1-2-6- Les agents bloquant l'activité des protéines kinases.....	21
2- Limitations et perspectives de la chimiothérapie antitumorale	22
CHAPITRE I : APOPTOSE ET INHIBITION DE LA PROTÉINE Bcl-X_L.....	24
I- Introduction sur l'apoptose	25
1- Généralités.....	25
1-1- Rôle physiologique de l'apoptose.....	26
1-2- Pathologie et apoptose.....	26
2- Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'apoptose	27
2-1- Déroulement de l'apoptose.....	27
2-2- Les caspases	28
2-2-1- Activation des caspases	29
3- Contrôle de l'apoptose.....	32
3-1- Les protéines de la famille Bcl-2	32

3-2- Les protéines de la famille IAP.....	34
3-3- Le rôle de la protéine p53	35
II- Stratégies thérapeutiques.....	36
1- Agents ciblant la voie extrinsèque	36
1-1- Ligands TNFL, FasL et TRAIL	36
1-2- Anticorps monoclonaux.....	37
1-3- ATRA	37
2- Agents ciblant la voie intrinsèque.....	37
2-1- Agents ciblant la mitochondrie	37
2-2- Ligands de Bcl-2 et Bcl-X _L	38
3- Agents ciblant les caspases.....	41
III- Travaux antérieurs et objectifs de recherche	42
IV- Synthèse des 6-aryl-3-[(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i> ,5 <i>E</i>)-6-arylhexas-1,3,5-triényl]-2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinones	44
1- Stratégie générale de synthèse	44
2- Préparation des 4-aryl-3-hydroxypyran-2,5-diones C.....	45
2-1- Préparation des acides arylacétiques non commerciaux	45
2-2- Homologation des acides arylacétiques	47
2-3- Estérification des 3-aryl-1-hydroxyacétones	48
2-4- Cyclisation des esters d'oxalate d'éthyle.....	49
3- Préparation des aldéhydes insaturés D.....	49
4- Préparation des 1,4-benzoquinones F	51
4-1- Condensation de Knoevenagel.....	51
4-2- Réarrangement intramoléculaire	51
V- Interprétation des résultats pharmacologiques	53
1- Principe des tests d'évaluation	53
2- Résultats des tests d'évaluation et discussion	53
VI- Partie expérimentale.....	55
VII- Conclusion.....	92
CHAPITRE II : INHIBITION DE LA PROTÉINE TYROSINE KINASE Src.....	94
I- Introduction sur les protéines kinases	95
1- Généralités	95
2- Classification des protéines kinases	96
2-1- Les Sérine/Thréonine Kinases (S/TKs)	97
2-2- Les Tyrosine Kinases (TKs)	99

2-2-1- Les tyrosine kinases membranaires	100
2-2-2- Les tyrosine kinases cytosoliques.....	102
II- Stratégie de recherche d'inhibiteurs ATP-compétitifs	106
1- Généralités	106
2- Inhibition de Src kinase.....	108
III- Travaux antérieurs et objectifs de recherche	115
IV- Synthèse de 3-(2-hétéroaryl)-2,5-dihydroxy-6-phényl-1,4-benzoquinones.....	117
1- Stratégie générale de synthèse	117
2- Synthèse de 1,4-benzoquinones <i>via</i> des pyranediones (Voie 1).....	118
2-1- Synthèse <i>via</i> la 4-(fur-2-yl)-3-hydroxy-2 <i>H</i> -pyrane-2,5(6 <i>H</i>)-dione	118
2-1-1- Préparation de la pyranedione	118
2-1-2- Essais de condensation de Knoevenagel.....	119
2-2- Synthèse <i>via</i> des 4-phényl-3-hydroxy-2 <i>H</i> -pyrane-2,5(6 <i>H</i>)-diones.....	120
2-2-1- Préparation des pyranediones.....	120
2-2-2- Condensation de Knoevenagel et réarrangement alcalin	121
3- Synthèse de 1,4-benzoquinones <i>via</i> des diméthoxybenzènes (Voie 2).....	122
3-1- Préparation des 1-bromo-2,5-diméthoxy-4-[(<i>E</i>)-2-phénylvinyl]benzènes	122
3-2- Préparation des 1-hétéroaryl-2,5-diméthoxy-4-[(<i>E</i>)-2-phénylvinyl] benzènes D' ...	123
3-3- Oxydation en quinones	127
4- Évaluation pharmacologique et discussion	130
4-1- Principe des tests d'évaluation	130
4-2- Tableau d'activité	131
5- Partie expérimentale.....	133
V- Conception et synthèse de 5-benzyloxy ou 5-arylamino <i>N</i> -aryl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxamides	176
1- Approches théoriques.....	176
1-1- Choix d'une structure 3D de référence	176
1-2- Etudes de docking / scoring	177
1-3- Études des liaisons hydrogène	178
2- Conception de 5-benzyloxy ou 5-arylamino <i>N</i> -aryl-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxamides	178
3- Synthèse de <i>N</i> -aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxamides.....	180
3-1- Stratégie générale de synthèse	180
3-2- Travaux réalisés	181
3-2-1- Accès aux pyranones I.....	181

SOMMAIRE

3-2-2- Accès aux acides 5-benzyloxy-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxyliques J.....	183
3-2-3- Accès aux <i>N</i> -aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxamides K.....	185
4- Synthèse de <i>N</i> -aryl-5-arylamino-4-oxo-4 <i>H</i> -pyrane-2-carboxamides	189
4-1- Accès par une substitution nucléophile aromatique	189
4-2- Accès par une amination palladocatalysée de Buchwald / Hartwig	191
4-2-1- Aperçu bibliographique	191
4-2-2- Stratégies de synthèse	193
4-2-3- Travaux réalisés.....	194
5- Evaluations pharmacologiques et discussion	204
6- Partie expérimentale.....	206
VI- Conclusions et perspectives de recherche	283
 BIBLIOGRAPHIE	 282

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
Ac	Acétate
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOH	Acide acétique
AcOH _g	Acide acétique glacial
APTS	Acide paratoluènesulfonique
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
CAN	Nitrate de cérium ammoniacal
cat.	Catalyseur ou catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE ₅₀	Concentration à laquelle on observe 50 % de l'effet maximum
CI ₅₀	Concentration à laquelle on observe 50 % d'inhibition
CNMPI	Iodure de 2-chloro- <i>N</i> -méthylpyridinium
d	Doublet
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCCI	Dicyclohexylcarbodiimide
DCP	Dichlorophosphate de phényle
dd	Doublet de doublet
DEPBT	3-(Diéthoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-one
dhept	Doublet d'heptuplet
DHP	Dihydropyrane
DIEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMF.DMA	<i>N,N</i> -diméthylformamide diméthylacétal
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DPP-Cl	Chlorure de diphénylphosphonique
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
dq	Doublet de quadruplet
δ	Déplacement chimique
EtOH	Ethanol
Et ₃ N	Triéthylamine
F	Point de fusion
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexaméthylidisilazane

ABRÉVIATIONS

Hz	Hertz
IR	Infra Rouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
non	Nonuplet
PIFA	Bis(trifluoroacétate) d'iodo(III)phényle
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
quint	Quintuplet
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
s	Singulet
se	Singulet élargi
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SEMCl	Chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SM	Spectrométrie de Masse
T	Température
TA	Température ambiante
t	Triplet
TBAF	Fluorure de tétra(<i>n</i> -butyl)ammonium
TBDMSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBTU	Tétrafluoroborate de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium
Tf	Triflate
THP	Tétrahydropyrane
TMS	Triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultraviolet
xantphos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
Zn	Zinc
Δ	Chauffage au reflux

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I- Généralités

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur(s) maligne(s) formée(s) à partir de la transformation par mutations et/ou instabilité génétique, d'une cellule initialement normale.

L'un des traits caractéristiques de cette maladie est la prolifération rapide de cellules anormales et leur capacité à envahir des tissus adjacents et former des métastases. Ainsi, le terme de cancer est appliqué à un groupe de plus d'une centaine de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Il est dû à des changements des gènes responsables de la croissance et la réparation des cellules, changements qui résultent de l'interaction entre des facteurs génétiques de l'hôte et des agents extérieurs dits cancérogènes qui peuvent être classés comme suit :

- **cancérogènes physiques** comme le rayonnement ultraviolet et les rayonnements ionisants (radioactivité).
- **cancérogènes chimiques** comme l'amiante et la fumée de tabac.
- **cancérogènes biologiques** comme :
 - o des virus (virus de l'hépatite B et cancer du foie, virus du papillome humain (HPV) et cancer du col de l'utérus), des bactéries (*Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac) ou des parasites (schistosomiase et cancer de la vessie).
 - o la contamination des aliments par des mycotoxines telles qu'aflatoxines (produits d'*Aspergillus fungi*) responsables du cancer du foie.¹

Malgré les progrès réalisés au cours des vingt-cinq dernières années dans la prévention, le dépistage et l'efficacité des traitements, le cancer constitue aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardio-vasculaires et la première cause de mortalité entre 30 et 65 ans. Sur un total de 58 millions de décès enregistrés au niveau mondial en 2005, 7,6 millions (soit 13 %) étaient dus à cette pathologie. Les principaux types de cancer responsables de la mortalité cancéreuse sont les suivants :

- cancer du poumon (1,3 millions de décès par an).
- cancer de l'estomac (près d'un million de décès par an).
- cancer du foie (662 000 décès par an).
- cancer du côlon (655 000 décès par an).
- cancer du sein (502 000 décès par an).

¹ World Health Organization, 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/index.html>.

Plus de 70 % des décès par cancer survenus en 2005 concernaient des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. D'après les projections, le nombre des cas de cancer devrait continuer à augmenter dans le monde et on estime que neuf millions de personnes mourront d'un cancer en 2015 et 11, 4 millions en 2030.

Sur le territoire national en 2004, selon les données issues de la base nationale des causes médicales de décès, élaborées annuellement par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm), 509 408 décès toutes causes confondues étaient enregistrés. Le cancer est, pour la première fois, la cause de décès la plus fréquente devant les maladies cardiovasculaires et les accidents. Néanmoins, cette hiérarchie des causes varie selon le sexe et l'âge. Cette évolution s'explique par une diminution très importante des maladies cardiovasculaires associée à une stagnation des décès par tumeur (figure 1).

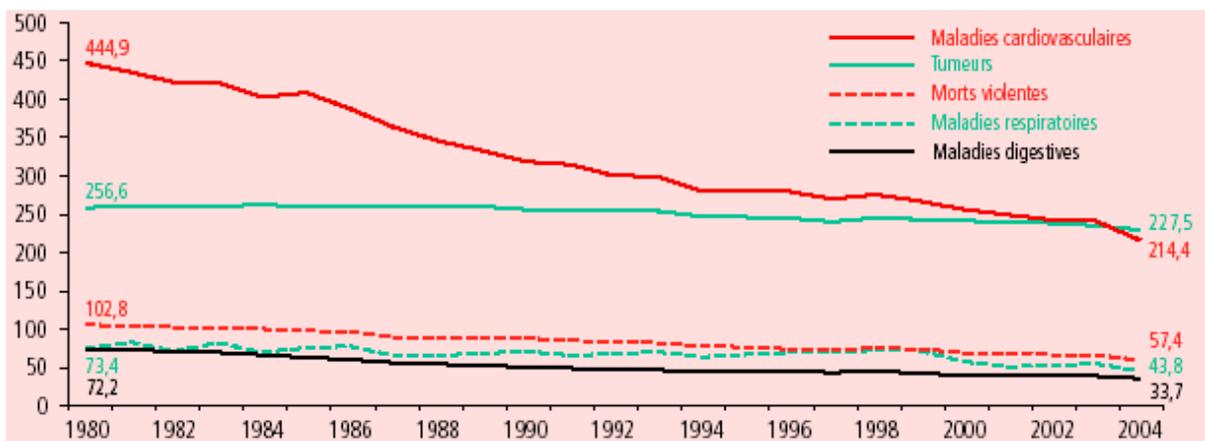


Figure 1 : Evolution des taux (taux de décès standardisés pour 100 000) de décès par grande catégorie de causes de décès, 1980-2004, France métropolitaine, deux sexes.²

En vingt-cinq ans, les taux de décès, toutes causes confondues ont diminué de 35 % en France métropolitaine. Cette baisse a fortement varié selon le type de pathologie, néanmoins les tumeurs et les maladies cardiovasculaires restent responsables de six décès sur dix.

Avec près de 280 000 nouveaux cas par an, le combat contre cette maladie est un enjeu de santé publique, humain, social et économique. Les travaux économiques ont en effet montré le coût important de cette pathologie pour le pays.³

Pour tenter de réduire la fréquence des cancers, il serait envisageable de mettre en place des stratégies de **prévention** destinées à réduire l'exposition aux risques cancérigènes (physiques, chimiques et biologiques), de réaliser des **dépistages précoces** de la maladie afin de déceler le cancer lorsqu'il est encore localisé et enfin un **traitement approprié** participerait à la réduction de la charge de cette maladie.

² Bulletin épidémiologique hebdomadaire thématique, 2007, 35-36, 305-316.

³ Rapport sur la situation du cancer en France en 2007, 2007. <http://www.e-cancer.fr/Institut-National-Cancer/Actualites>.

II- Traitements des cancers

Le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison. Si elle n'est pas possible, le traitement devra stopper son évolution le plus longtemps possible et permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

Les tumeurs sont des croissances néoplasiques (croissances nouvelles) de cellules. On distingue, les tumeurs bénignes, dont la prolifération cellulaire anormale se produit sans destruction des tissus environnants ni dissémination dans l'organisme, des tumeurs malignes ou cancers, qui, au contraire, se propagent ou forment des métastases par extension directe dans les tissus adjacents (par le système lymphatique ou par le sang). Il y a de très nombreuses formes de cancer et les traitements ne peuvent donc pas être identiques. Le but recherché n'est pas de soumettre le malade au plus grand nombre de traitements possibles, mais de définir pour lui le mieux adapté à son cas, c'est-à-dire celui qui a le plus de chances d'obtenir de bons résultats avec le moins de séquelles possibles. On distingue trois grandes disciplines⁴ utilisées seules ou en association :

- **la chirurgie**, premier type et plus ancienne thérapie utilisée contre le cancer. Elle consiste en l'ablation de tumeurs solides localisées mais ne peut pas être utilisée dans des zones vitales comme certaines parties du cerveau. Cette opération présente des inconvénients : l'élimination de la masse tumorale s'accompagne souvent de la destruction d'une partie du tissu sain environnant, perturbant ainsi le fonctionnement des organes.
- **la radiothérapie** est un traitement local des tumeurs basé sur l'utilisation de diverses sources et modalité de rayonnements. Elle a pour but la destruction complète de la tumeur en respectant les tissus sains voisins en créant un minimum de séquelles et de lésions graves irréversibles. Elle agit soit en créant des lésions suffisantes pour tuer directement les cellules, soit en induisant le suicide de la cellule (apoptose). Bien que ce mode de traitement soit moins destructif vis-à-vis des tissus sains que l'intervention chirurgicale, il n'éradique pas toutes les cellules tumorales et n'est pas adapté dans le cas de cancers métastasés.
- **les traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie)**. La chirurgie et l'irradiation sont plus efficaces lorsque les cancers sont limités à une région de l'organisme tandis que les traitements médicaux permettent quant à eux de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme. Ainsi, ces méthodes sont

⁴ Les traitements des cancers, 2006. <http://www.ligue-cancer.net/>.

indispensables dans le cas de tumeurs d'emblée disséminées dans l'organisme, mais aussi afin de réduire le risque de rechute après un traitement loco-régional.

- **la chimiothérapie** est un traitement comportant l'administration de médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en les empêchant de se multiplier. Cependant, détruisant aussi de nombreuses cellules saines, cette méthode entraîne d'importants effets secondaires (anémie, diarrhée, nausée, vomissement, alopecie, toxicité cardiaque...), d'où la nécessité de trouver de nouveaux traitements plus ciblés.
- **l'hormonothérapie** concerne les cancers hormonodépendants (dont les deux principaux sont ceux du sein et de la prostate) et a pour but d'inhiber l'action des hormones naturelles favorisant la prolifération tumorale.
- **l'immunothérapie** a pour but de stimuler le système immunitaire de défense de l'organisme, afin qu'il se défende contre les cellules cancéreuses. Le développement des connaissances en immunologie et l'isolement de nouvelles substances médiatrices de l'immunité (cytokines ou interleukines), ont participé à l'essor de ce mode de traitement.

On estimait, il y a quelques années que l'influence⁵ des différentes méthodes thérapeutiques employées se répartissait approximativement de la façon suivante, pour cent cancers, vingt deux étaient guéris à cinq ans par la chirurgie, douze par la radiothérapie, six par la chirurgie plus la radiothérapie et quatre par la chimiothérapie seule ou en association avec la chirurgie et la radiothérapie.

III- La chimiothérapie antitumorale

Après plus d'un demi-siècle de recherche en matière de chimiothérapie, le cancer demeure l'une des maladies les plus difficiles à traiter. En effet la limitation des modèles animaux, la diversité des tumeurs, la résistance aux traitements et les effets secondaires occasionnés participent à cette difficulté.

Il existe différents traitements contre les tumeurs par action au niveau de la cellule. Soit par induction de l'angiogenèse (blocage de la vascularisation entraînant un arrêt de la progression de la tumeur par asphyxie des cellules, cela évite la formation de métastases), soit par induction de l'apoptose (déclenchement de la mort cellulaire par action centrée ou non sur l'ADN).

⁵ Pr Baillet, Cancérologie, DCEM3, 2002-2003.

Une substance antitumorale (anticancéreuse, antinéoplasique) se définit comme un agent qui détruit sélectivement les cellules transformées.⁶ Actuellement près de soixante dix molécules sont utilisées en pathologie anticancéreuse chez l'homme et agissent principalement en altérant le mécanisme de reproduction de la cellule. La classification courante des agents antitumoraux tient compte à la fois de leur mécanisme d'action et de la période du cycle cellulaire sur laquelle ils agissent. Elle les regroupe en deux grandes classes (selon leur mode d'action centrée ou non sur l'ADN), à l'intérieur desquelles on distingue les produits selon leur origine ou leur nature chimique. Ces regroupements sont cependant un peu artificiels car certains produits ont des modes d'action multiples qui pourraient les faire figurer dans plus d'une catégorie.⁷

1- Classification des agents antitumoraux

1-1- Action centrée sur l'ADN

1-1-1- Médicaments affectant la synthèse de l'ADN : Antimétabolites

Il s'agit d'analogues chimiques et structuraux des composés nécessaires à la synthèse des bases puriques ou pyrimidiques des acides nucléiques. Ces agents interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques en inhibant des enzymes clés ou en remplaçant les métabolites normaux. Parmi ces composés, nous pouvons citer **les antagonistes de l'acide folique** (le Méthotrexate est notamment utilisé en première ligne dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë), **et les analogues des nucléosides naturels** (Fluorouracile, Cytarabine, Cladribine) (schéma 1).

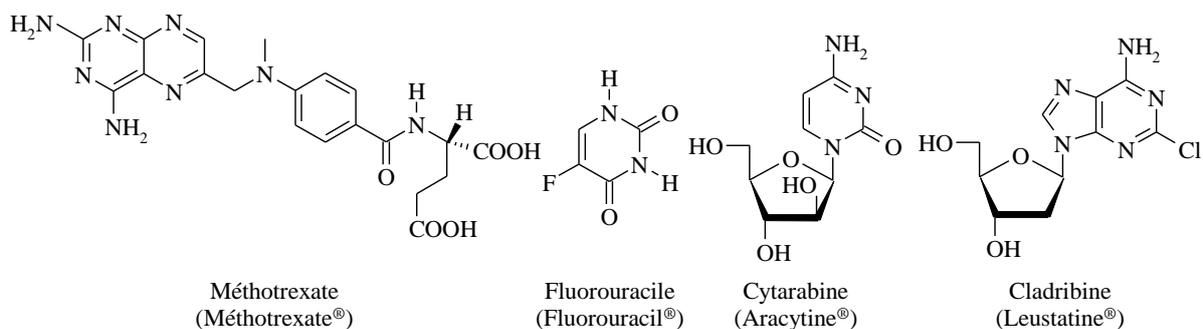


Schéma 1 : Exemples d'antimétabolites.

Le Fluorouracile est indiqué dans le cancer du côlon ou de l'anus, dans lequel il a été pendant des décennies le traitement de premier choix et depuis peu, les médicaments à base de platine sont venus s'y ajouter. La Cytarabine et la Cladribine sont elles généralement utilisées dans les traitements des leucémies.

⁶ Traité de Chimie Thérapeutique, **2003**, 6, Ed. TEC & DOC.

⁷ US Food and Drug Administration, **2008**. <http://www.fda.org/cder/cancer/approved.htm>.

1-1-2- Médicaments agissant principalement au niveau de l'ADN

1-1-2-1- Les agents électrophiles ou alkylants

Les agents alkylants sont susceptibles de réagir avec des centres nucléophiles c'est-à-dire porteurs d'électrons non engagés dans une liaison. Ils agissent en établissant des liaisons covalentes sur les bases azotées des acides nucléiques (O_6 et N_7 d'un résidu guanine dans la majorité des cas), empêchant l'ADN de se répliquer lors de la division cellulaire. On peut distinguer les agents alkylants monofonctionnels qui possèdent un site réactif unique, et les agents bifonctionnels ayant deux sites susceptibles de réaliser une bisalkylation. Le premier agent alkylant qui a été employé (en 1942), la Méchloréthamine, appartient à la famille des moutardes azotées.⁸ Actuellement, on peut distinguer plusieurs grandes familles classées selon leur structure chimique. **Les moutardes azotées** (Méchloréthamine, Cyclophosphamide, Chlorambucil indiqués principalement dans les lymphomes), **les esters sulfoniques** (Busulfan prescrit dans la leucémie myéloïde chronique), **les aziridines** (Triphosphamide indiqué dans les cancers de l'ovaire, du sein et de la vessie) et **les hydrazines** (Dacarbazine utilisé dans le traitement du mélanome malin, de lymphomes et sarcomes) (schéma 2), **les nitroso-urées** et **les dérivés du platine** (schéma 3).

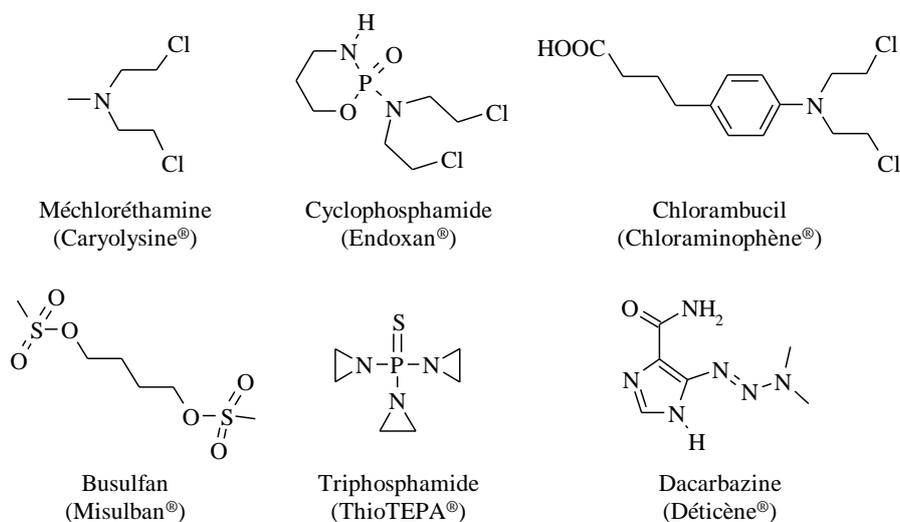


Schéma 2 : Exemples de moutardes azotées, d'esters sulfoniques, d'aziridines et d'hydrazines.

Les nitroso-urées (Fotémustine, Carmustine) sont des composés liposolubles traversant la barrière hémato-encéphalique et sont utilisés dans le traitement des tumeurs du cerveau. **Les dérivés du platine** (Cisplatine, Carboplatine) sont des sels de platine de configuration cis et convenablement substitués se fixant essentiellement au niveau du N_7 des guanines et formant des ponts entre les deux chaînes d'ADN. L'effet toxique est corrélé au nombre de

⁸ Chimie Pharmaceutique, 2002, Ed. de Boeck Université.

ponts inter-brins observés, qui peuvent demander plusieurs heures à être formés et sont ensuite réparés très lentement. Ils sont habituellement utilisés en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

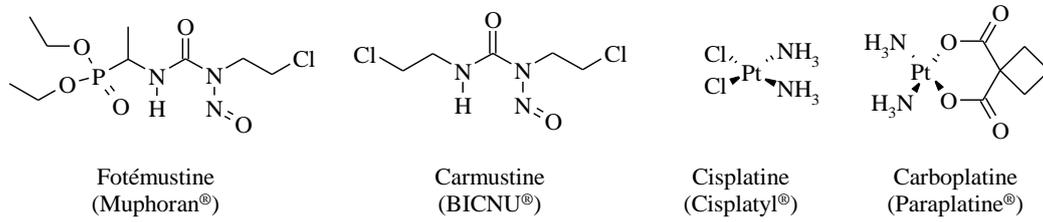


Schéma 3 : Exemples de nitroso-urées et de dérivés du platine.

1-1-2-2- Les agents intercalants

Les agents intercalants sont des composés polycycliques plans, qui inhibent la réplication de l'ADN en s'insérant entre deux bases adjacentes. Ils provoquent ainsi un déroulement du pas de la double hélice et des modifications de structure inhibant la transcription et la réplication de l'ADN. Les principaux agents intercalants utilisés sont :

- **les anthracyclines.**⁹ La Daunorubicine et la Doxorubicine appartiennent à une famille d'origine naturelle, isolés comme les antibiotiques de microorganismes (actinobactéries du genre streptomyces). La Mitoxantrone, comportant un motif tricyclique anthraquinonique, est d'origine synthétique. Leur mécanisme d'action plus probable concerne une compétition avec les topo-isomérases (schéma 4).
- **les ellipticines** tel que l'Acétate d'elliptinium. Ce composé, indiqué dans le traitement du cancer du sein, a malheureusement été abandonné compte tenu des sévères effets secondaires observés. Actuellement, des composés analogues de seconde génération (portant une chaîne latérale diamminée), plus actifs et moins toxiques, tels que le Detelliptinium et la Retelliptine font l'objet d'études cliniques (schéma 4).

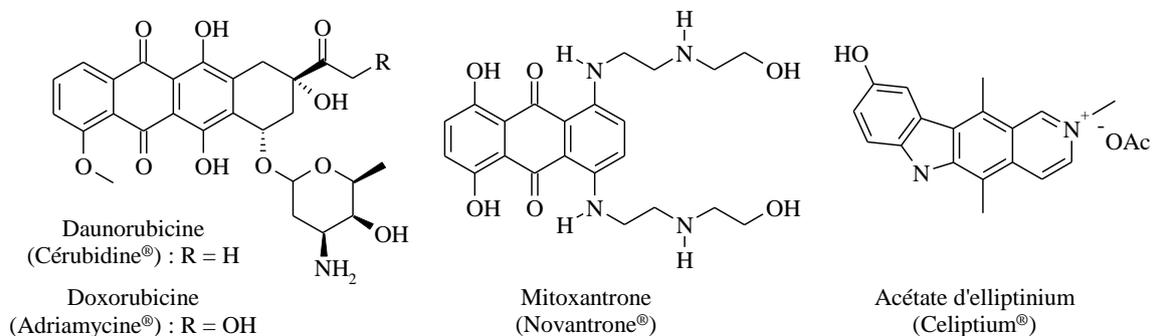


Schéma 4 : Exemples d'anthracyclines et d'ellipticines.

⁹ L. Lothstein *et al.*, *Drug Resist. Updat.*, **2001**, 4, 169-177.

- **les acridines.** L'Amsacrine est comme la Mitoxantrone une drogue totalement synthétique, dont les propriétés intercalantes sont dues aux trois anneaux chromophores plans. Elle est prescrite pour les leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques (schéma 5).
- **les polypeptides.** L'Actinomycine D est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau de l'ADN. Elle est prescrite dans le traitement de tumeurs infantiles telles que la tumeur de Wilms et le sarcome d'Ewing (schéma 5).

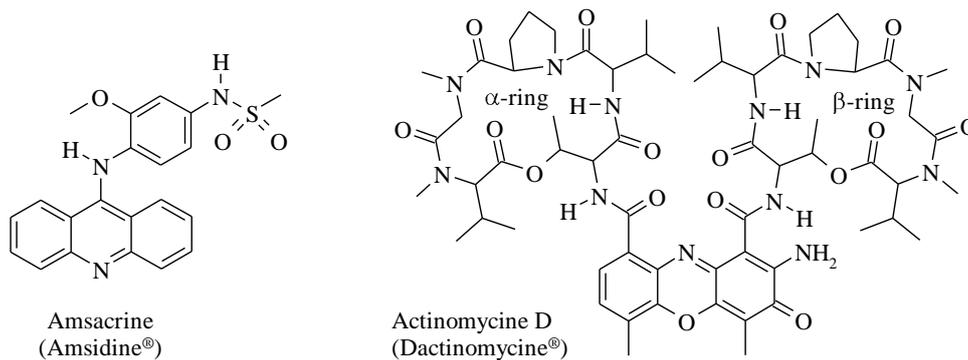


Schéma 5 : Structure de l'Amsacrine et de l'Actinomycine D.

1-1-2-3- Les agents scindants

Les agents scindants, de la famille des antibiotiques, agissent par fragmentation de l'ADN. La Bléomycine A₂ (Bléomycine®) de la famille des glycopeptides est caractérisée par sa faible myélotoxicité et la variété de ses nombreuses indications (carcinomes épidermoïdes, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, carcinomes testiculaires) (schéma 6).

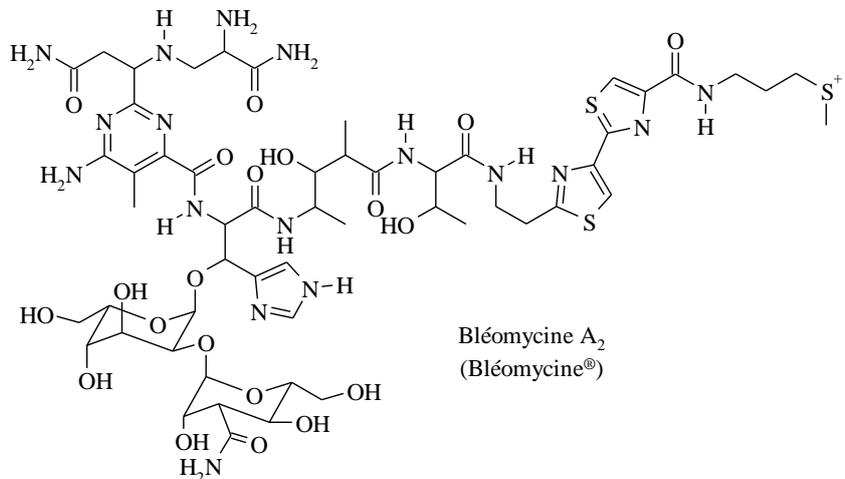


Schéma 6 : Structure de la Bléomycine A₂.

1-1-2-4- Les inhibiteurs des topo-isomérases I et/ou II

Les topo-isomérases sont des enzymes nucléaires qui régulent la topologie de l'ADN durant la transcription, en effectuant une rupture transitoire et réversible d'une liaison phosphodiester de l'ADN. On distingue deux types de topo-isomérases, celles de type I pour les enzymes capables de couper un seul brin d'ADN et celles de type II pour les enzymes capables de couper les deux brins d'ADN¹⁰ (schéma 7).

Parmi les inhibiteurs connus dans la littérature, certains de ces dérivés sont également décrits comme des agents intercalants, et on distingue :

- **les inhibiteurs de topo-isomérases I** (Camptothécine et ses dérivés). Il s'agit de produits assez toxiques du point de vue hématologique et digestif. Leur place réelle dans la panoplie thérapeutique n'est pas encore parfaitement définie.
- **les inhibiteurs mixtes I et II** (Actinomycine D, Intoplicine¹¹).
- **les inhibiteurs de topo-isomérases II** (anthracyclines, ellipticines, acridines et épipodophyllotoxines). Les épipodophyllotoxines utilisées en thérapeutiques sont des dérivés hémisynthétiques de la podophyllotoxine. Parmi ces derniers, l'Étoposide est un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie, sa toxicité majeure est hématologique. Le Téniposide est quant à lui surtout utilisé pour le traitement des lymphomes.

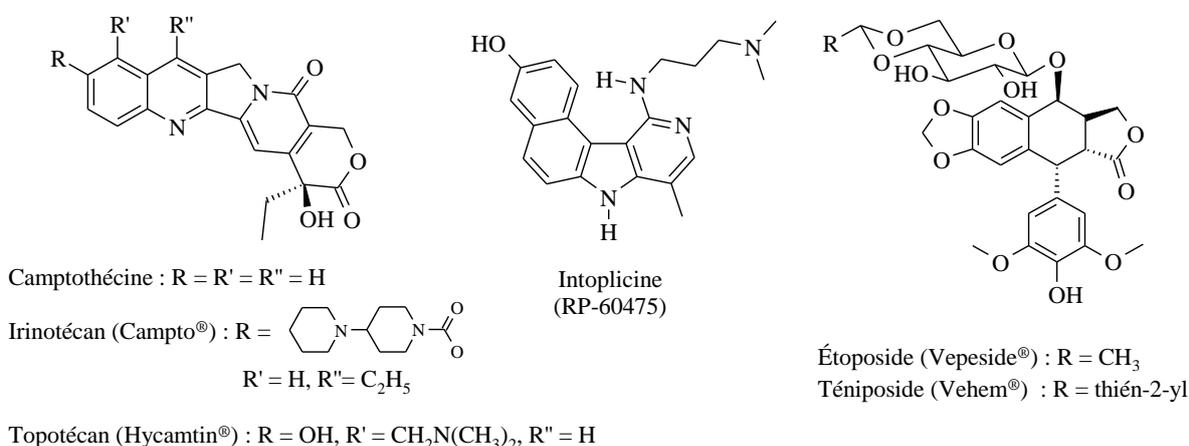


Schéma 7 : Exemples d'inhibiteurs de topo-isomérases I et/ou II.

1-1-3- Médicaments poisons du fuseau, antitubulines ou antimitotiques

Dans les cellules eucaryotes, le fuseau mitotique est la structure cellulaire permettant une répartition symétrique des chromosomes lors de la mitose. Ce fuseau est composé d'un

¹⁰ S. J. Froelich-Ammon *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 21429-21432.

¹¹ J. M. Chezal *et al.*, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5869-5878.

assemblage de microtubules (sur lesquels se déplacent les chromosomes) en constant renouvellement selon un processus de polymérisation-dépolymérisation.

Ces médicaments ont pour but de bloquer la division cellulaire en altérant la structure du fuseau. Les analogues de la Vincristine et de la Vinblastine (famille des **vinca-alcaloïdes**) se fixent sur la tubuline et inhibent sa polymérisation tandis que le Paclitaxel et le Docétaxel (famille des **taxanes** ou **taxoïdes**) inhibent sa dépolymérisation¹² (schéma 8).

Les vinca-alcaloïdes sont très actifs sur de nombreuses tumeurs par voie intraveineuse stricte. Leur toxicité majeure concerne la formule sanguine, mais également l'atteinte neurologique périphérique et le risque d'occlusion.

Les toxicités du Taxol[®] et du Taxotère[®] sont un peu différentes (le Taxol[®] possède une toxicité neurologique et le Taxotère[®] entraîne l'apparition d'œdèmes), tous les deux ont une toxicité hématologique marquée, portant surtout sur la lignée blanche et ils entraînent une alopecie marquée. Ils sont indiqués dans les cancers du poumon, du sein et des ovaires.

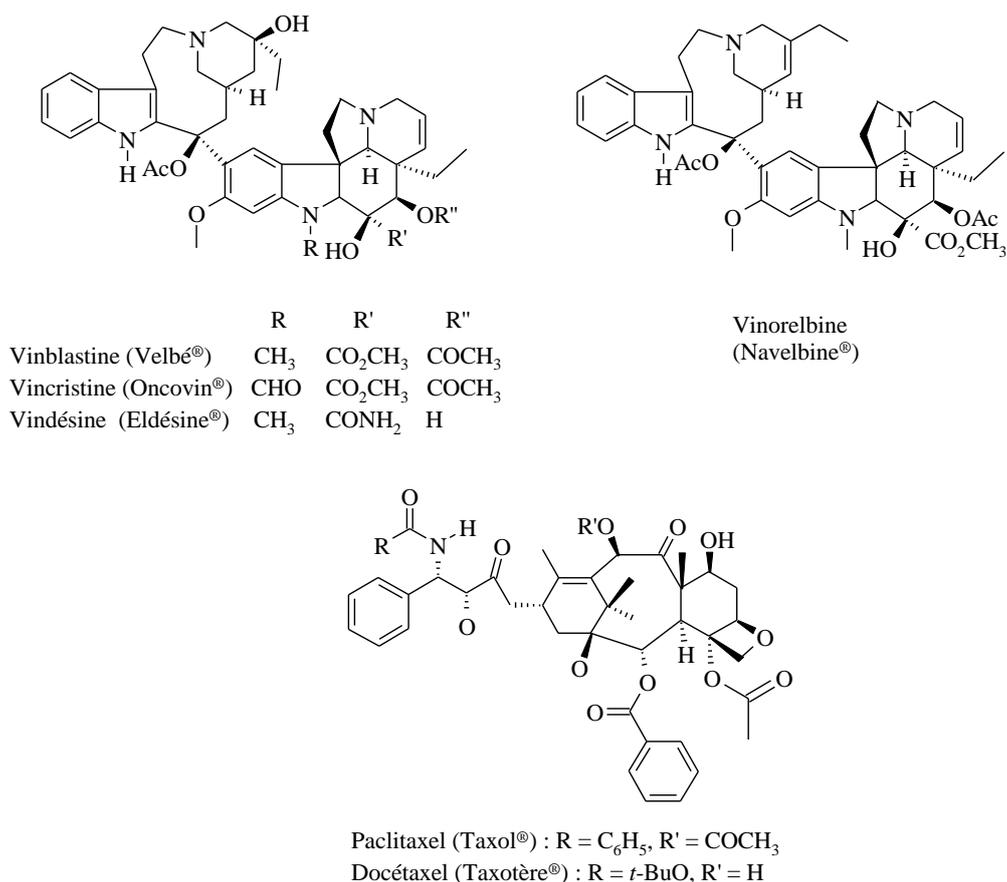


Schéma 8 : Exemples d'antimitotiques.

¹² (a) M. A. Jordan *et al.*, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2007**, 7, 325-334 ; (b) P. M. Checchi *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2003**, 24, 361-365 ; (c) L. He *et al.*, *Drug Discov. Today*, **2001**, 6, 1153-1164.

1-2- Action non-centrée sur l'ADN

1-2-1- Les agents hormonaux

L'existence de tumeurs hormono-dépendantes (cancer du sein, de la prostate) a amené l'utilisation de composés mimant les hormones dans les traitements antitumoraux (hormonothérapie). Ces molécules agissent en inhibant l'action des hormones naturelles favorisant la prolifération tumorale.¹³

Dans le cas du cancer du sein, le **Tamoxifène** (schéma 9), un anti-œstrogène, a largement fait ses preuves pour éviter les récurrences, notamment chez la femme après la ménopause. D'autres molécules sont récemment apparues, de mécanisme différent, avec une bonne efficacité et une bonne tolérance, c'est par exemple le cas des anti-aromatases. On distingue :

- les anti-aromatases de type I (**Exemestane**) de nature stéroïdienne, regroupant les produits qui se lient sur le site d'action de l'enzyme qui transforme les androgènes en œstrogènes, de façon irréversible (inhibiteurs suicides) : pour pouvoir transformer à nouveau les androgènes en œstrogènes, les cellules cancéreuses doivent synthétiser à nouveau de l'aromatase.
- les anti-aromatases de type II (**Anastrozole**) agissent sur la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase, de façon réversible et temporaire.

Dans le cancer de la prostate, il existe divers médicaments dont l'action est d'inhiber la sécrétion des hormones mâles (testostérone) et donc d'empêcher la croissance du cancer. On peut citer le Flutamide qui inhibe la fixation de testostérone aux récepteurs cytoplasmiques ou même nucléaires. Il est prescrit dans le cancer de la prostate métastasé où il est souvent associé à un inhibiteur de la sécrétion des stimulines hypophysaires. Son principal effet indésirable est l'hépatite.

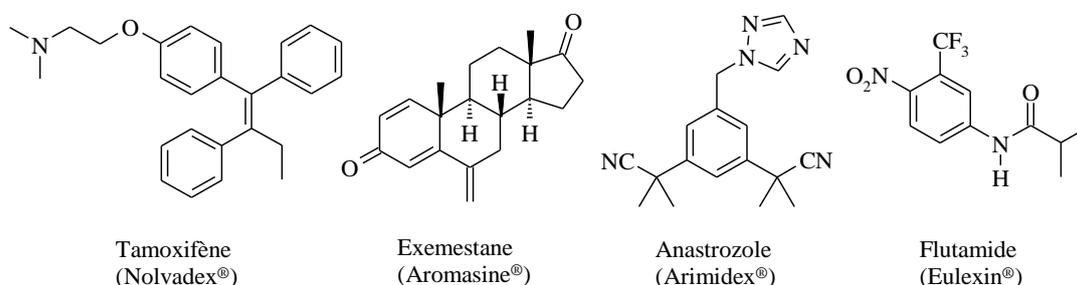


Schéma 9 : Exemples d'agents hormonaux.

¹³ R. H. Bradbury, *Top. Med. Chem.*, **2007**, *1*, 1-17.

1-2-2- Les cytokines

La réponse immune est un phénomène complexe dont la finalité est la défense de l'organisme. Chez l'Homme, elle met en jeu principalement deux mécanismes : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps). Les cytokines, des messagers chimiques, secrétés par les cellules immunitaires permettent d'initier et/ou de réguler la coopération cellulaire. Ces substances sont apparues récemment dans l'arsenal thérapeutique et ont pour objectif de stimuler la réponse immune anticancéreuse.

Ces produits comprennent essentiellement **l'Interleukine II** (Proleukine[®]) et **l'Interféron α** (Introna[®]).

L'Interleukine II induit une stimulation et une prolifération des lymphocytes T activés ainsi que des cellules tueuses ou cellules NK (Natural Killer) et augmente leur activité cytotoxique. Elle stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et augmente la cytotoxicité des monocytes. Enfin, elle induit la sécrétion de multiples cytokines. Elle est indiquée dans le cancer du rein métastatique et le mélanome métastatique.

L'Interféron α est un groupe de protéines d'origine endogène qui se fixent sur des récepteurs de la membrane des cellules et les protègent vis-à-vis d'une nouvelle infection en bloquant la multiplication (réplication) des virus par le matériel génétique de la cellule. Les interférons ont une spécificité d'espèce mais non de virus. Les interférons de type I sont nommés IFN- α et IFN- β . Ils sont à l'origine de phénomènes cytotoxiques. Les interférons de type II, lymphoblastiques sont nommés IFN- γ . Ils produisent essentiellement des effets immunomodulateurs. L'Interféron α est prescrit dans la leucémie myéloïde chronique, les lymphomes et le mélanome.

1-2-3- Les anticorps monoclonaux

Il s'agit d'anticorps artificiels et extrêmement spécifiques qui imitent l'activité des anticorps produits par le système immunitaire. Dans le traitement du cancer, les anticorps monoclonaux sont attirés spécifiquement aux antigènes de la surface des cellules cancéreuses. Ce mécanisme peut être utilisé de deux façons. On peut s'en servir pour apporter des médicaments aux cellules cancéreuses sans affecter les autres cellules et pour inciter le système immunitaire à s'attaquer aux cellules cancéreuses existantes.

Citons par exemple, le **Rituximab** (Mabthera[®]) qui est un anticorps chimérique murin humanisé contre l'antigène CD 20 indiqué dans le traitement de certains lymphomes. Le **Trastuzumab** (Herceptin[®]) est quant à lui un anticorps monoclonal murin humanisé IgG1 réagissant contre les récepteurs HER2-Neu surexprimés par les cellules mammaires cancéreuses chez environ 20 % des malades traités contre le cancer du sein.

1-2-4- Les inhibiteurs de la télomérase

L'extrémité des chromosomes est composée de séquences d'ADN particulières appelées télomères, synthétisées sous l'influence d'une enzyme : la télomérase. Dans les cellules cancéreuses, cette enzyme est largement exprimée et le développement d'inhibiteurs peut faire l'objet d'une nouvelle stratégie thérapeutique car ils empêcheraient la formation de télomères, boucliers protecteurs des chromosomes des cellules cancéreuses.

Actuellement, de nombreux composés sur le modèle de la télomestatine¹⁴ sont en voie de développement (schéma 10).

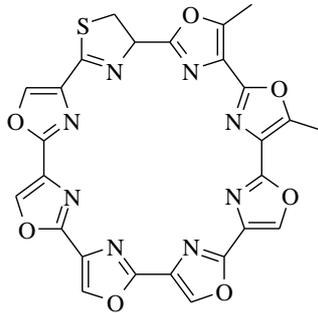


Schéma 10 : Structure de la télomestatine.

1-2-5- Les inducteurs d'apoptose

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée, responsable de la suppression physiologique des cellules. On distingue très nettement l'apoptose de la nécrose, qui détruit immédiatement tous les organites cellulaires, avec une conservation de la forme générale (fantômes de cellules).

Cette mort cellulaire programmée sert d'équilibre à la mitose, et intervient dans les processus pathologiques liés à la croissance des tumeurs.

De nombreux facteurs interviennent pour initier l'apoptose, mais tous aboutissent à une voie commune passant par la mitochondrie, les caspases et les membres de la famille Bcl-2 à activité pro-apoptotiques (Bak, Bax, Bid, Bad...) ou anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-X_L...). Le développement de molécules destinées à restituer l'apoptose des cellules cancéreuses constitue un des domaines de recherche récents et sera développé au cours du **chapitre I**.

1-2-6- Les agents bloquant l'activité des protéines kinases

Les protéines kinases sont des enzymes catalysant le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur une protéine-substrat. Ce processus de phosphorylation déclenche un changement de conformation de la protéine, qui stimule ou

¹⁴ M-Y. Kim *et al.*, *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 3247-3256.

inhibe son activité, conduisant ainsi à une réponse cellulaire spécifique. L'activité de ces enzymes est régulée par une protéine phosphatase qui a pour rôle de déphosphoryler la protéine (schéma 11).

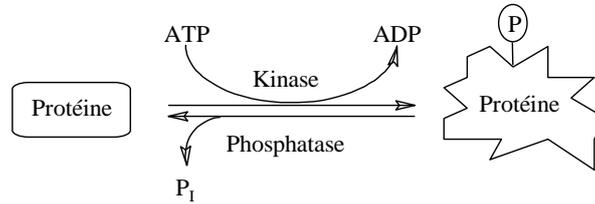


Schéma 11 : Processus de phosphorylation et déphosphorylation de la protéine.

Les protéines kinases peuvent être subdivisées en deux grandes catégories selon leur activité catalytique :

- **les protéines sérine/thréonine kinases** phosphorylent certains résidus sérine et/ou thréonine de protéines substrats, elles sont considérées comme intracellulaires, généralement cytosoliques.
- **les protéines tyrosine kinases** phosphorylent certains résidus tyrosine de protéines substrats, certaines sont membranaires et présentent la propriété de récepteurs-enzymes, les autres sont cytosoliques.

La phosphorylation anormale des protéines associée à de nombreuses pathologies (notamment cancéreuses) a motivé la recherche de composés chimiques capables de moduler l'activité des protéines kinases. Ainsi, depuis le début des années 1990, ces protéines sont devenues le second groupe le plus exploité de cibles thérapeutiques après les récepteurs couplés aux protéines G.¹⁵

L'inhibition des protéines kinases dans le cadre d'une thérapie antitumorale sera développée au cours du **chapitre II**.

2- Limitations et perspectives de la chimiothérapie antitumorale

La grande majorité des médicaments de chimiothérapie traditionnelle a été conçue pour bloquer la multiplication cellulaire en s'attaquant à l'ADN de la cellule ou au fuseau mitotique nécessaire à la division cellulaire.

L'inconvénient de cette approche est la relative "**non spécificité**" des médicaments qui ne peuvent épargner les cellules saines. Il s'ensuit des effets secondaires bien connus de la chimiothérapie, comme la perte des cheveux, les troubles digestifs, etc...

¹⁵ P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 309-315.

Les découvertes de biologie moléculaire, débouchent maintenant sur de nouveaux axes thérapeutiques n'utilisant plus l'atteinte cytotoxique, comme moyen de guérir le malade, mais plutôt l'utilisation d'un "frein" pour ralentir ou arrêter le développement des métastases, n'entraînant pas obligatoirement la mort des cellules cancéreuses mais réduisant considérablement leur potentiel délétère.

Ces thérapies dites "ciblées" désignent des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes.

Par opposition aux médicaments de chimiothérapie traditionnelle qui s'opposent, globalement, à la multiplication des cellules, les médicaments de chimiothérapie "ciblée" visent les mécanismes intimes de la cancérisation des cellules. Ils sont amenés à devenir des traitements de maintenance.

**CHAPITRE I : APOPTOSE ET INHIBITION DE LA
PROTÉINE Bcl-X_L**

I- Introduction sur l'apoptose

1- Généralités

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée, processus hautement régulé aboutissant à la suppression physiologique des cellules. Elle permet l'élimination d'une cellule sans provoquer de dommages (ou stress) aux cellules environnantes. Cette mort cellulaire constitue un des domaines de recherche récents qui permet de mieux comprendre pourquoi il y a si peu de cancers, compte-tenu du nombre incroyable de mitoses dans l'organisme et des mécanismes précis qui les contrôlent.

La mort cellulaire programmée s'oppose à la nécrose, qui constitue un cas de mort "accidentelle". Il s'agit d'un processus dégénératif qui intervient dans des cellules ayant subi des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. Au contraire, l'apoptose affecte en général des cellules isolées, aboutissant à un processus de condensation et de fragmentation. Les premières manifestations morphologiques se caractérisent par une compaction et une marginalisation de la chromatine nucléaire, une convolution des membranes nucléaires et cytoplasmique et une condensation du cytoplasme. Le noyau se fragmente ensuite, chaque fragment étant entouré d'une double enveloppe. Des corps apoptotiques (éléments cytoplasmiques et nucléaires) sont ensuite relargués, et vont être phagocytés par les cellules voisines, sans aucune réaction inflammatoire (figure 2).

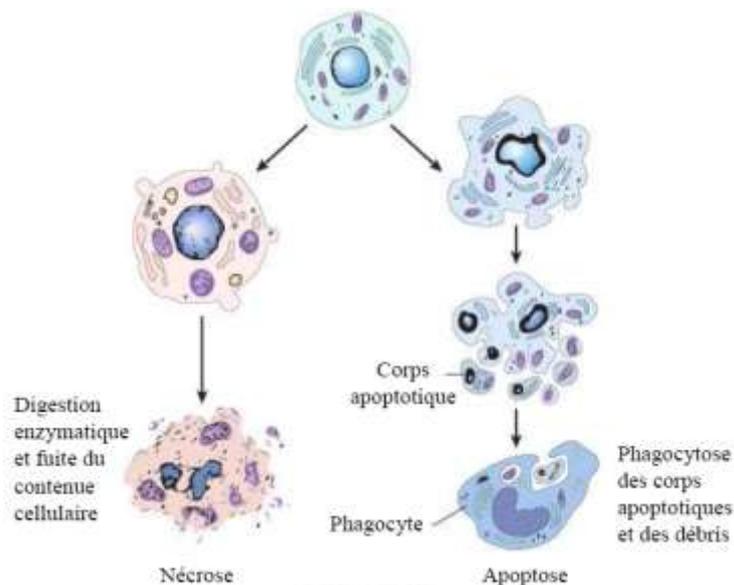


Figure 2 : Description morphologique de l'apoptose.¹⁶

¹⁶ D. Moreau, Thèse soutenue en 2006, Université de Nantes, France.

1-1- Rôle physiologique de l'apoptose

La mort cellulaire programmée est un des processus par lequel des cellules surnuméraires ou dysfonctionnelles disparaissent de l'organisme. Elle est nécessaire au développement et au maintien du bon fonctionnement de tout organisme vivant.

Longtemps, la mort cellulaire a été considérée comme le résultat d'une situation pathologique même si, dès le XIX^e siècle, certains scientifiques avaient déjà observé que la mort cellulaire était une constante au cours du développement. Il faut attendre la seconde moitié du XX^e siècle pour que l'idée selon laquelle la mort cellulaire, notamment la mort cellulaire programmée comme l'apoptose, peut-être, dans certains cas, la réponse d'une situation non pathologique. Ce n'est que depuis moins de trente ans que la mort cellulaire a été considérée par les biologistes comme une fonction à part entière. Ainsi l'apoptose est impliquée dans :

- **la morphogenèse** lors du développement embryonnaire et post-natal (ex : cas de la formation des doigts par destruction des tissus interdigitaux, différenciation des organes sexuels chez les mammifères, développement du système nerveux au cours duquel on estime que 50 % des neurones meurent par apoptose).
- **le développement du système immunitaire** (ex : l'apoptose est responsable de la délétion des cellules T auto-réactives permettant la tolérance du soi, et la sélection des B lymphocytes responsables de la réponse immunitaire).
- **la réponse immunitaire** (ex : élimination de cellules infectées par un virus, élimination en fin de réponse d'un certain nombre de cellules de l'immunité ayant participé à cette réponse immunitaire, élimination de cellules malignes).
- **le renouvellement tissulaire** (ex : épithélium intestinal, les cellules intestinales sont en perpétuel renouvellement avec une durée de vie de quelques jours seulement et migrent du bas des cryptes vers le sommet des villosités intestinales de l'intestin grêle où elles assurent leur fonction d'absorption des nutriments).

1-2- Pathologie et apoptose

Dans le tissu normal, il existe un équilibre entre mitose et apoptose, ainsi la mort cellulaire programmée est indispensable au maintien de l'homéostasie (capacité de conserver l'équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes extérieures).

Des perturbations dans les mécanismes de contrôle ou d'exécution du suicide cellulaire sont impliquées dans une variété d'anomalies du développement et de diverses pathologies. Par exemple, dans les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, chorée de Huntington...) et les maladies virales (SIDA) les cellules sont éliminées *via* un **excès de mort cellulaire**. À l'opposé, une **réduction de la mort cellulaire** menant à la survie des cellules

normalement destinées à mourir peut provoquer l'apparition de maladies auto-immunes (arthrite rhumatoïde) ou une néoplasie (cancer) (figure 3).

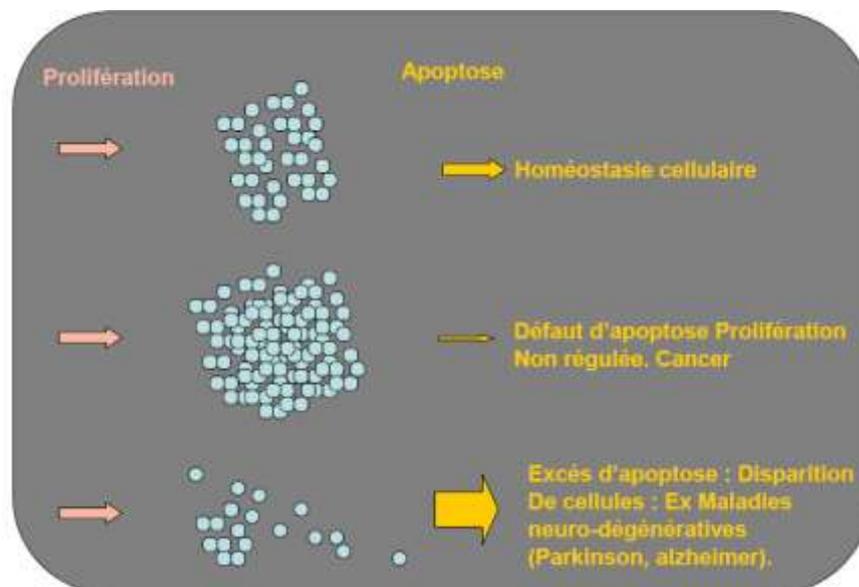


Figure 3 : Pathologie et apoptose.¹⁷

La recherche sur l'apoptose s'avère donc d'une importance capitale, puisque l'élucidation des mécanismes impliqués pourrait avoir des répercussions médicales importantes.

2- Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'apoptose

2-1- Déroulement de l'apoptose

L'apoptose résulte d'une succession d'événements moléculaires : la cascade apoptotique. Celle-ci se déroule en trois phases¹⁸ :

- **Phase d'induction.** De très nombreux facteurs peuvent déclencher l'apoptose, que ce soit des facteurs externes (chimiothérapie, rayons ionisants...), ou des facteurs endogènes. Parmi ces derniers les plus connus sont :
 - Fas : c'est un membre de la famille des récepteurs NGF/TNF qui peut induire l'apoptose après sa liaison avec Fas ligand ou des anticorps anti-Fas.
 - p53 : gardien du génome, la protéine p53 induit l'apoptose lorsque des lésions de l'ADN sont trop importantes pour être réparées.
 - Granzyme/Perforine : les lymphocytes T cytotoxiques entraînent l'apoptose cellulaire par l'intermédiaire de ce système.

¹⁷ O. Meurette, 2008. http://www.wikinu.org/medecine/docvideos/biocellulaire/BERGER_Francois/BERGER_Francois_P01/BERGER_Francois_P01.pdf.

¹⁸ S. Camilleri-Broët, 2008. <http://www.educ.necker.fr/cours/anatomiepathologique/pathocell.pdf>.

- **Phase de décision.** Les mitochondries sont les éléments clés de cette phase, avec une libération de molécules mitochondriales (cytochrome *c*, AIF) déclenchant la phase effectrice. Cet événement est contrôlé par les protéines de la famille Bcl-2, localisées sur la membrane externe de la mitochondrie. Chacune des protéines de la famille Bcl-2 est connue pour avoir un rôle soit anti-apoptotique (Bcl-2, Bcl-X_L, ...), soit pro-apoptotique (Bax, Bak, ...).
- **Phase d'exécution.** Les caspases sont les éléments clés de cette phase. Présentes sous formes inactives, leur activation va être à l'origine de deux éléments essentiels permettant d'identifier l'apoptose :
 - **le clivage de l'ADN** (il précède l'apparition des anomalies morphologiques et se traduit par un clivage internucléosomique par des endonucléases).
 - **le clivage protéique** (à l'origine des anomalies morphologiques, il se traduit par la dissociation de l'enveloppe nucléaire et la dissociation des protéines du cytosquelette).

De nombreux facteurs interviennent pour initier l'apoptose, mais tous aboutissent à une voie commune passant par la mitochondrie, les caspases et les membres de la famille Bcl-2. Les principaux mécanismes mettant en route le mécanisme de mort cellulaire programmée sont : le stress (hypo-oxygénation, par exemple), le traitement par des substances cytotoxiques ou des corticoïdes, l'atteinte de l'ADN, la transmission d'un signal de mort (par les récepteurs Fas) et la privation de facteurs de croissance.

Toutes ces atteintes aboutissent au niveau de la mitochondrie à une stimulation de l'ouverture de ses mégapores, sous l'effet de la disparition de l'effet protecteur d'une famille de protéine (Bcl-2). L'ensemble de cette famille a un effet régulateur permettant la fermeture ou l'ouverture de ces pores et la libération des substances (cytochrome *c* notamment) qui activent des enzymes : Les caspases.

2-2- Les caspases

Les principaux effecteurs de l'apoptose sont les caspases.¹⁹ Ce sont des cystéines protéases, caractérisées par une spécificité absolue pour un aspartate en position P1 dans leur site de clivage. Ces enzymes contiennent toutes une séquence pentapeptidique identique dans leur site actif et participent aux nombreux événements protéolytiques qui ont lieu dans une cellule en apoptose. Ces derniers aboutissent au clivage de substrats protéiques jouant un rôle clé dans les fonctions cellulaires normales (protéines du cytosquelette, protéines nucléaires ou enzymes de réparation de l'ADN, protéines kinases...).

¹⁹ (a) G. S. Salvesen *et al.*, *Cell*, **1997**, 91, 443-446 ; (b) Z. Song *et al.*, *Trends Cell Biol.*, **1999**, M49-M52.

Les caspases 1, 4 et 5 sont activatrices de cytokine (ICE) impliquées dans l'inflammation. Les caspases 2, 3, 6-10 sont impliquées dans l'apoptose, certaines sont initiatrices (2, 8-10), d'autres effectrices (3, 6 et 7). Avant la phase d'apoptose les caspases sont à l'état de zymogène (enzyme non mature et donc inactive) et leur conversion en une enzyme mature active, nécessite au moins deux clivages de la molécule.

2-2-1- Activation des caspases

L'activation des caspases nécessaires à l'apoptose se fait en cascade et permet une amplification d'un signal initial. L'initiation de cette mort cellulaire programmée implique une cascade auto activée de protéase, il est essentiel d'avoir des régulateurs négatifs très forts pour empêcher la mort par inadvertance, ainsi qu'un mécanisme pro-apoptotique bien défini pour initier le processus quand cela est nécessaire.

L'activation peut emprunter deux grandes voies²⁰, la **voie extrinsèque** ou voie médiée par des récepteurs membranaires appelés aussi récepteur de mort et la **voie intrinsèque** ou voie mitochondriale (figure 4).

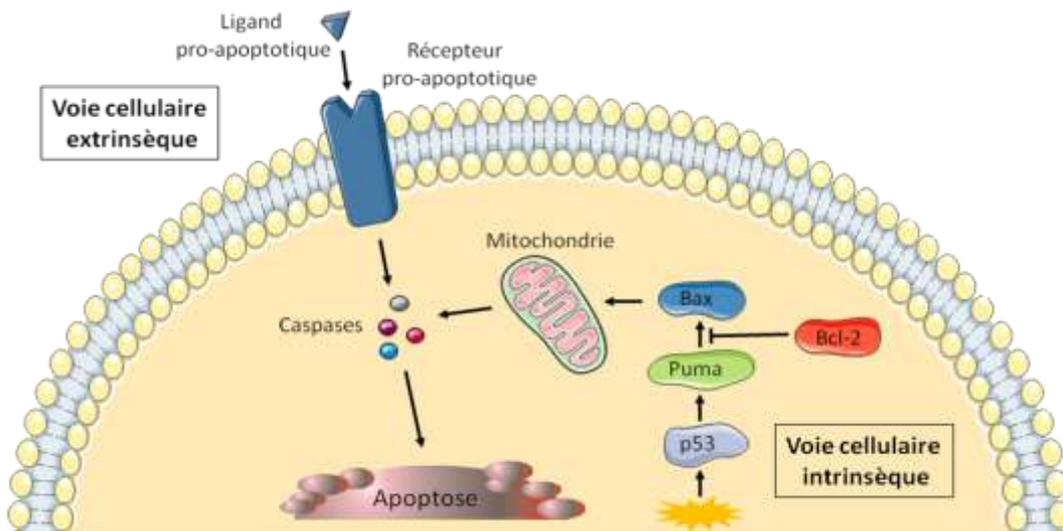


Figure 4 : Biochimie de l'apoptose (adaptation de A. Ashkenazi²¹).

2-2-1-1- La voie médiée par les récepteurs (voie extrinsèque)

La voie extrinsèque implique une réception du signal au niveau de la membrane plasmique par des récepteurs pro-apoptotiques (ou récepteurs de mort). Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs du Facteur Nécrosant des Tumeurs²² (TNF-R). Les membres de cette superfamille induisent la transduction d'une variété de signaux à l'intérieur

²⁰ (a) D. R. Green, *Cell*, **2000**, 102, 1-4 ; (b) J. C. Reed *et al.*, *Blood*, **2005**, 106, 408-418.

²¹ A. Ashkenazi, *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2, 420-430.

²² S. Nagata, *Cell*, **1997**, 88, 355-365.

de la cellule, comme la prolifération, la différenciation, la survie et la mort. Ainsi, selon le contexte cellulaire, ils peuvent promouvoir, soit la survie, soit la mort soit les deux.

Les récepteurs de mort²³ sont des protéines transmembranaires qui induisent l'apoptose suite à leur activation par des ligands spécifiques. L'apoptose est donc ici déclenchée par des signaux provenant de l'environnement de la cellule. Six récepteurs de mort ainsi que leurs ligands associés sont connus à ce jour (Tableau 1).

Tableau 1 : Les récepteurs et les ligands de mort.

Récepteurs	Ligands associés
CD95 (appelé aussi Fas)	CD95L (ou FasL)
TNF-R1 (Tumor Necrosis Factor Receptor 1)	TNF et Lympotoxin-a (LT-a)
DR3 (Death-Receptor 3)	Apo3L
DR4 (appelé aussi TRAIL-R1)	TRAIL (appelé aussi Apo2L)
DR5 (appelé aussi TRAIL-R2)	TRAIL (appelé aussi Apo2L)
DR6	inconnu

Certains de ces membres, ont la particularité de posséder dans leur portion intracellulaire une région conservée appelée le domaine de mort, un motif protéique d'environ quatre vingt acides aminés nécessaires à la transmission du signal de mort par ces récepteurs. Le récepteur Fas (CD95) est le récepteur de Fas ligand (CD95L). Il représente le prototype des récepteurs de mort et est exprimé à la surface de nombreux types cellulaires (figure 5).

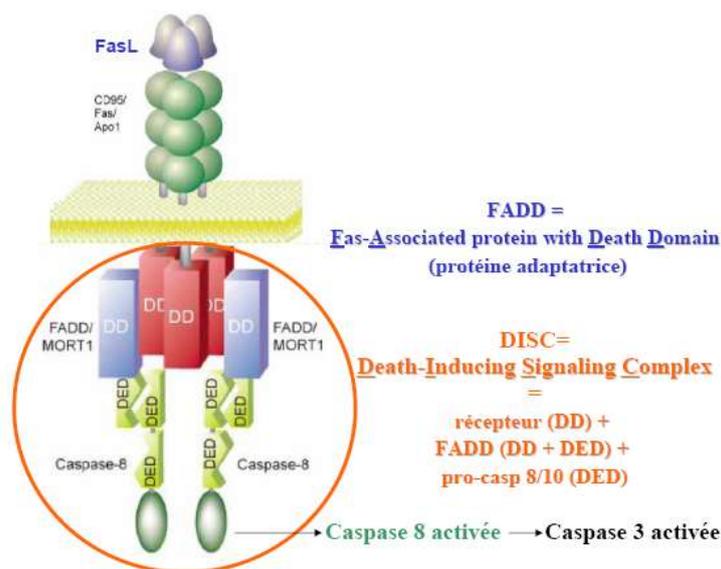


Figure 5 : Structure de Fas.²⁴

²³ J. M. Zapata *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 24242-24252.

²⁴ M. Garcia, **2008**. http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Master/biodel/garcia/apopBMC402.pdf.

Une fois le message perçu, la transmission du message s'effectue par l'intermédiaire de la protéine adaptatrice FADD (Fas-Associated Death Domain), qui possède deux domaines d'interaction, l'un nommé DD (Death Domain) pour le récepteur et l'autre domaine nommé DED (Death Effector Domain) qui interagit avec la caspase 8. L'activation²⁵ subséquente des caspases 3, 6 et 7 par un clivage protéolytique de la caspase 8 induit l'autodestruction cellulaire en clivant les composantes essentielles au maintien de la vie cellulaire.

2-2-1-2- La voie mitochondriale (voie intrinsèque)

Cette voie est encore appelée voie du stress. Elle est activée en réponse à des signaux intracellulaires (dommages à l'ADN, hypoxie, privation en facteurs sériques et cytokines) ou par la dérégulation de la transduction de signaux contrôlant la prolifération cellulaire (stimuli oncogéniques).

Lors d'une atteinte (dommages de l'ADN...), la protéine p53²⁶ provoque l'activation de protéines (Puma et Bax notamment), membres **pro-apoptotiques** de la famille de protéine Bcl-2. Dans ce cas (figure 4), la transmission du message s'effectue par la protéine Bax qui est principalement localisée dans le cytosol. Suite à un stress apoptotique, l'extrémité C-terminale de la protéine Bax change de conformation afin de s'accrocher à la membrane externe des mitochondries.²⁷

La mitochondrie, depuis longtemps identifiée comme l'organite indispensable à la production d'ATP, a été plus récemment également impliquée dans la régulation des mécanismes moléculaires de mort cellulaire. En effet, dans une cellule engagée dans un processus de mort cellulaire, on observe une perméabilisation des membranes mitochondriales (à l'origine de la libération de protéines pro-apoptotiques de l'espace inter membranaire vers le cytosol) accompagnée dans la plupart des cas d'une chute du potentiel transmembranaire mitochondrial. Le mécanisme précis de cette perméabilisation membranaire reste encore très controversé.

La perméabilisation de cette membrane entraîne le relâchement du cytochrome *c*, du facteur induisant l'apoptose (AIF) et de l'endonucléase G (EndoG). Le cytochrome *c* intervient alors sur la cascade des caspases en activant la caspase 9. L'activation de cette caspase initiateur mène à l'activation des caspases effectrices. L'activité de toutes ces caspases conduit à l'autodestruction cellulaire.

Les membres **anti-apoptotiques** de la famille Bcl-2 agissent quant à eux en prévenant la perforation de la membrane mitochondriale soit en bloquant la formation de pores, soit en stabilisant la couche lipidique de la membrane externe.

²⁵ M. Mancini *et al.*, *J. Cell Biol.*, **1998**, 140, 1485-1495.

²⁶ A. Basu *et al.*, *Mol. Hum. Reprod.*, **1998**, 4, 1099-1109.

²⁷ C. Borner, *Mol. Immunol.*, **2003**, 39, 615-647.

3- Contrôle de l'apoptose

L'apoptose est déclenchée par un ensemble de processus cellulaires où la mitochondrie est l'intégrateur des signaux endogènes. Elle est finement réglée au sein de chaque cellule par l'équilibre qui règne entre une **machinerie pro-apoptotique** puissante (principalement constituée de récepteurs de mort et des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 activant les caspases) et **d'agents anti-apoptotiques** constitutives ou inducibles (comme les membres anti-apoptotiques de la famille des protéines Bcl-2 et des IAP (Inhibitors of Apoptosis)) (figure 6).

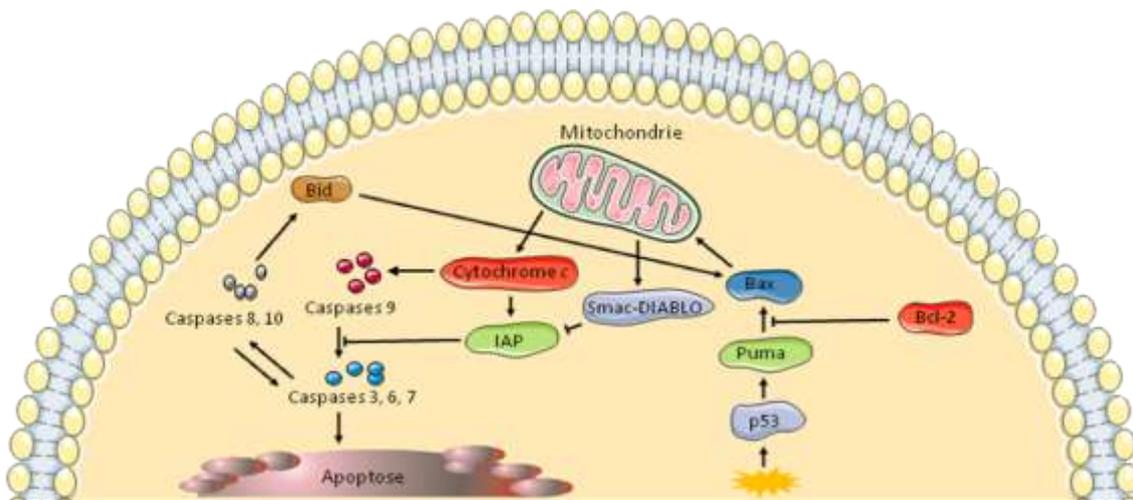


Figure 6 : Voies de contrôle endogène de l'apoptose (adaptation de A. Ashkenazi²¹).

Ces différents acteurs constituent autant de cibles thérapeutiques pour le contrôle de l'apoptose, *via* l'utilisation de stratégies anti-sens, de protéines recombinantes activant les récepteurs à domaine de mort, ou encore d'inhibiteurs synthétiques des caspases. Nous n'aborderons que l'aspect du contrôle endogène de l'apoptose au cours de ce chapitre.

3-1- Les protéines de la famille Bcl-2

Les protéines de la famille Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2) contrôlent la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe et ont une importance cruciale dans la régulation des voies de signalisation de l'apoptose.²⁸ Elles participent à la décision d'entrée en apoptose ou de survie et ceci tout particulièrement au cours de l'activation de la voie mitochondriale.

Les membres de cette famille constituent les principaux régulateurs de la mort cellulaire et sont au nombre d'une vingtaine. Ils peuvent être divisés en deux familles en fonction de

²⁸ (a) N. N. Danial, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, *13*, 7254-7263 ; (b) H. Kim *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, **2006**, *8*, 1348-1358.

À la suite d'un signal apoptotique, ces dernières s'inséreraient dans la membrane mitochondriale et induiraient sa perméabilisation. Il a été proposé que cette capacité d'insertion soit liée à leur similitude de structure avec certaines toxines bactériennes, leur permettant de former des canaux/pores transmembranaires modulant ainsi la libération de protéines pro-apoptotiques mitochondriales.

Un membre de la famille Bcl-2 faisant partie de la famille BH3-only, la protéine Bid,³⁰ constitue un des liens entre la voie du récepteur et la voie mitochondriale. Un fragment de cette dernière engendré à la suite du clivage par la caspase 8 est transféré du cytoplasme à la mitochondrie. En effet, Bid, en se liant à Bax, un autre membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2 présent sous forme monomérique dans le cytosol, induit l'oligomérisation de ce dernier et son intégration dans la membrane externe mitochondriale, entraînant l'ouverture de mégapores mitochondriaux à l'origine de la chute du potentiel transmembranaire mitochondrial et de la libération du cytochrome *c* (figure 6, page 37).

3-2- Les protéines de la famille IAP

Il existe deux régulateurs principaux des caspases : les IAP (Inhibitors of Apoptosis) et Smac/DIABLO (Second mitochondrial activator of caspase). Contrairement à d'autres modifications post-traductionnelles, le clivage protéolytique des caspases semble irréversible et est donc soumis à un contrôle très strict. Les IAP sont des protéines qui inhibent la mort cellulaire en se liant directement aux caspases (aussi bien initiateurs qu'effectrices), empêchant ainsi leur clivage et leur activité (figure 8).

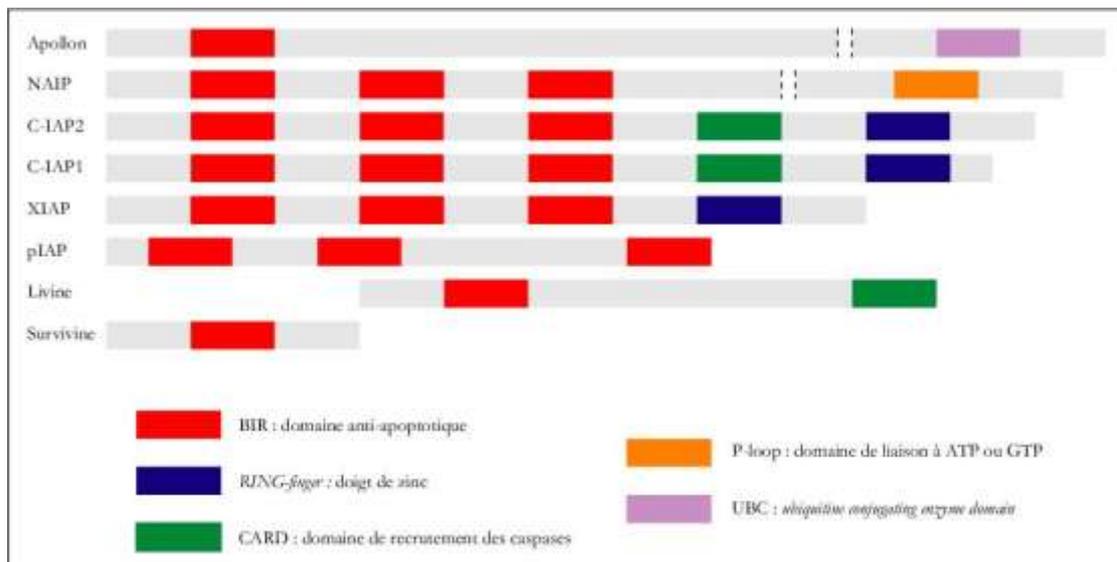


Figure 8 : Structure des IAP.³¹

³⁰ K. Wang *et al.*, *Genes Dev.*, **1996**, *10*, 2859-2869.

³¹ F. Vegran *et al.*, *Bull. Cancer*, **2005**, *92*, 219-226.

Les premiers IAP ont été identifiés chez les baculovirus et depuis ont été trouvés chez la drosophile et les vertébrés. Toutes ces protéines possèdent un ou plusieurs motifs BIR (Baculoviral IAP Repeat) qui permettent leur interaction avec les caspases et sont donc indispensables à leur activité anti-apoptotique.³² Cependant, le domaine BIR n'est pas suffisant pour assigner un rôle anti-apoptotique à une protéine.

Certaines contiennent un domaine RING (zinc finger). C'est le cas du prototype de cette famille, la protéine XIAP, qui se lie à la caspase initiateur 9 et aux caspases effectrices 3 et 7, inhibant ainsi leur activité. Les IAP inhibent l'apoptose en ciblant les caspases initiateur et effectrices. Le premier mécanisme d'inhibition des caspases implique une interaction protéine-protéine entre l'IAP et la caspase *via* les domaines BIR. Le deuxième mécanisme implique le domaine RING de certains IAP, ce domaine provoquerait la dégradation de la caspase.

À son tour, l'activité inhibitrice de XIAP sur les caspases peut être régulée de manière négative par des protéines interagissant directement avec elle (la protéine Smac/DIABLO par exemple). En effet, suite à différents stimuli apoptotiques, Smac/DIABLO une fois mature, est relarguée dans le cytosol où elle agit comme un inhibiteur des IAP (figure 6, page 37).

3-3- Le rôle de la protéine p53

La protéine p53 est présente dans toutes les cellules de l'organisme et est activée lorsqu'une cellule subit un stress comme les rayons ionisants, le traitement par des drogues chimiothérapeutiques, l'hypoxie, l'activation d'oncogènes, l'absence de facteurs de survie...

Il s'agit d'une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés, constituée de cinq domaines fonctionnels principaux (figure 9).

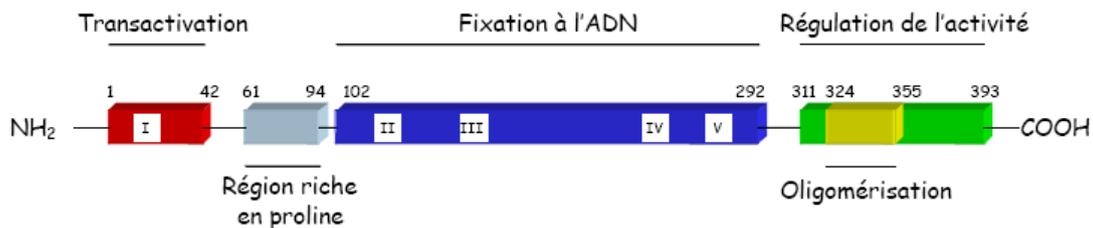


Figure 9 : Structure de la protéine p53.³³

Elle comprend un domaine de transactivation, situé à l'extrémité N-terminale et nécessaire pour la fonction d'activation transcriptionnelle de gènes. Une région riche en proline, un domaine central requis pour la fixation spécifique de p53 à l'ADN, un domaine

³² L. K. Miller, *Trends Cell Biol.*, **1999**, 9, 323-328.

³³ B. Fischer, Thèse soutenue en **2004**, Université de Strasbourg, France.

d'oligomérisation et un domaine C-terminal, qui intervient dans la régulation négative de la protéine. Le domaine C-terminal contient un signal de localisation nucléaire et une région de fixation non spécifique à l'ADN.

Une fois activé, la fonction principale de p53 est de réguler la transcription de nombreux gènes impliqués dans les mécanismes d'arrêt de la prolifération ou de mort cellulaire, ce qui conduit soit à un arrêt du cycle cellulaire et/ou une réparation des dommages, soit à l'apoptose. Cependant, le mécanisme par lequel la protéine p53 induit l'apoptose n'est pas encore totalement élucidé.³⁴

II- Stratégies thérapeutiques

Les agents antitumoraux induisent la mort cellulaire le plus souvent en interférant directement ou indirectement avec les différents effecteurs de la mort cellulaire programmée. Cependant, des défauts dans les différentes voies de signalisation de l'apoptose sont fréquemment retrouvés dans les tumeurs. Ces défauts se traduisent par des résistances à la chimiothérapie et par une réduction du taux des rémissions. La meilleure connaissance des voies de signalisations apoptotiques a permis le développement récent de nouvelles molécules et/ou de nouvelles stratégies visant à restaurer cette mort cellulaire dans le cadre d'une thérapie antitumorale. Ces stratégies ciblent aussi bien la signalisation *via* les récepteurs de mort que la signalisation mitochondriale mais aussi directement les caspases.

1- Agents ciblant la voie extrinsèque³⁵

1-1- Ligands TNFL, FasL et TRAIL

TNFL et FasL possèdent une activité antitumorale *in vitro* significative et ont été utilisés comme cibles thérapeutiques *in vivo*. Malheureusement, ils se sont également avérés être activateurs des récepteurs non spécifiques de TNF, ayant pour résultat des lésions ischémiques et hémorragiques étendues dans plusieurs tissus.

TRAIL (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand) est capable, en interagissant avec des récepteurs membranaires, d'induire la mort des cellules. Cet agent accroît la cytotoxicité du Cisplatine sur des lignées résistantes de cancers de l'ovaire et la radiosensibilité des cellules de cancer du col utérin. Il est relativement bien toléré et est en phase I/II d'essais cliniques.³⁶

³⁴ S. Benchimol, *Cell Death Differ.*, **2001**, 8, 1049-1051.

³⁵ I. M. Ghobrial *et al.*, *CA: Cancer J. Clin.*, **2005**, 55, 178-194.

³⁶ V. Hesry *et al.*, *Pathol. Biol.*, **2003**, 51, 123-128.

1-2- Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (HGS-ETR1 (Mapatumumab), HGS-ETR2 et HGS-TR2) possédant des fonctions agonistes des récepteurs DR4 et DR5 peuvent aussi induire l'activation des caspases et l'apoptose. Le Mapatumumab, un anticorps monoclonal humain qui cible le récepteur TRAIL-R1, est en phase II d'essais cliniques pour le traitement du cancer du poumon à grandes cellules.³⁷

1-3- ATRA

L'acide rétinoïque tout *trans* (ATRA, Vesanoïd[®]) (schéma 12), dérivé naturel de la vitamine A, suscite actuellement de grands espoirs en chimiothérapie anticancéreuse depuis qu'il est déjà utilisé avec succès dans le traitement de la leucémie humaine à promyélocyte (LAP). L'activité thérapeutique de l'ATRA³⁸ repose sur sa capacité à moduler la différenciation cellulaire en ciblant sélectivement les récepteurs RAR α (Retinoic Acid Receptor alpha). Ces derniers induisent des circuits d'autorégulation des programmes de survie suivie de l'expression du ligand TRAIL.

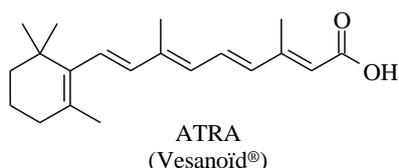


Schéma 12 : Structure de l'ATRA.

Ces différentes approches thérapeutiques ciblant la voie des récepteurs de mort ont l'avantage d'induire l'apoptose indépendamment de la protéine p53 et d'activer les caspases initiatrices. Néanmoins, certains d'entre eux (TNFL et FasL) possèdent des problèmes d'hépatotoxicité. C'est pourquoi, une partie des efforts pour le développement de molécules ciblant les voies de signalisations de l'apoptose s'est concentrée sur la voie mitochondriale.

2- Agents ciblant la voie intrinsèque

2-1- Agents ciblant la mitochondrie

La Lonidamine (Doridamine[®]) (schéma 13), un agent connu pour son activité antiglycolytique par inhibition de l'ancrage mitochondrial de l'hexokinase (enzyme glycolytique qui catalyse la phosphorylation du glucose), a initialement été utilisée pour le traitement de souris porteuses de gliomes humains transplantés.³⁹ Ainsi, il apparaît que dans

³⁷ F. A. Greco *et al.*, *Lung Cancer*, **2008**, 61, 82-90.

³⁸ L. Altucci *et al.*, *Nat. Med.*, **2001**, 7, 680-686.

³⁹ S. Oudard *et al.*, *Bull. Cancer*, **1998**, 85, 622-626.

les gliomes, bloquer la liaison mitochondriale de l'hexokinase pourrait conduire à un effet antitumoral.

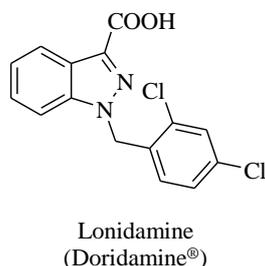


Schéma 13 : Structure de la Lonidamine.

La mort cellulaire induite par la Lonidamine et aussi par le trioxyde d'arsenic est associée à la dépoliarisation de la membrane mitochondriale, au relargage du cytochrome *c* et de la protéine Smac/DIABLO et à l'activation de plusieurs caspases.⁴⁰ La Lonidamine est en phase d'essais cliniques II en association avec l'Epirubicin et le Cisplatine dans le traitement du cancer métastatique du sein. Le Trioxyde d'arsenic est quant à lui commercialisé sous le nom de Trisenox[®] et est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire.

2-2- Ligands de Bcl-2 et Bcl-X_L

Les protéines anti-apoptotiques sont surexprimées dans de nombreux types de cancers humains. De plus, la protéine Bcl-X_L en particulier, intervient dans les phénomènes de chimiorésistance aux traitements anticancéreux puisque sa surexpression peut inhiber l'effet de divers médicaments en empêchant l'apoptose.⁴¹ De ce fait, l'inhibition de cette protéine surexprimée dans les cellules tumorales constitue une cible de choix pour d'une part, restaurer un processus normal d'apoptose dans les cellules cancéreuses, et d'autre part rendre les cellules tumorales plus sensibles aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie.

Au niveau de la mitochondrie, les membres pro- et anti-apoptotiques s'antagonisent mutuellement par interaction physique directe au sein d'hétérodimères inactifs. D'un point de vue structurel, la formation de ces hétérodimères est relativement bien comprise.

En effet, l'étude structurale de la protéine Bcl-X_L (1BXL.pdb) révèle que les domaines BH1-BH3 forment une poche hydrophobe pouvant interagir avec le domaine BH3 d'une protéine pro-apoptotique (Bax, Bak, Bid...) et qu'aucune interaction n'est possible entre la protéine Bcl-2 et Bcl-X_L.⁴² Le domaine BH4 présent en N terminal stabilise quant à lui cette poche hydrophobe (figure 10a, page 44).

⁴⁰ O. Sordet *et al.*, *Blood*, **2001**, 97, 3931-3940.

⁴¹ M. F. Rega *et al.*, *Bioorg. Chem.*, **2007**, 35, 344-353.

⁴² M. Sattler *et al.*, *Science*, **1997**, 275, 983-986.

De plus, quand le domaine BH3 d'une protéine pro-apoptotique (Bak, matérialisé en orange) est complexé à Bcl-X_L, il constitue une hélice α qui se niche dans la poche hydrophobe *via* des contacts de surface de type hydrophobes et électrostatiques (figure 10b). Il s'avère que ce domaine BH3 des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 est suffisant pour inhiber l'activité de leurs contreparties anti-apoptotiques.

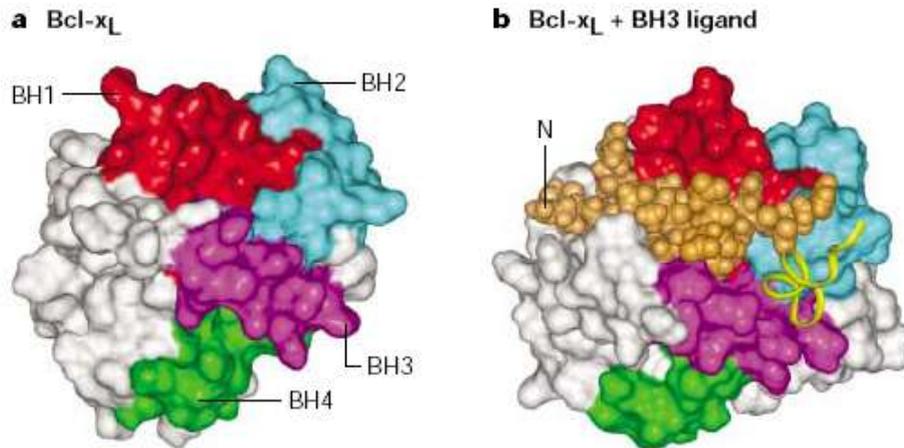


Figure 10 : Structure tridimensionnelle de Bcl-X_L.⁴³

Ainsi, un peptide de seize résidus comprenant le domaine BH3 de Bak peut se lier à cette poche hydrophobe sous la forme d'une hélice α et inhiber l'hétérodimérisation entre membres pro- et anti-apoptotiques afin de promouvoir l'apoptose.

Parmi les différentes approches envisagées pour inhiber Bcl-X_L, on peut citer l'utilisation :

- d'oligonucléotides antisens afin de réduire l'expression de cette protéine (Genasense[®], en phase III d'essais cliniques).
- d'inhibiteurs de kinases car l'activation de Bcl-X_L est dépendante de kinases.
- de molécules qui miment le domaine BH3 des membres pro-apoptotiques afin de rompre les complexes Bcl-X_L/Bax ou Bcl-X_L/Bak et de sensibiliser les cellules cancéreuses à l'apoptose. Ces composés sont soit des fragments peptidiques, des peptidomimétiques ou des petites molécules non peptidiques qui réalisent des interactions de surface avec la protéine en s'insérant dans la poche hydrophobe décrite ci-dessus (figure 10).

Grâce aux études qui ont permis de définir les caractéristiques structurales gouvernant les événements d'hétérodimérisation entre les protéines de la famille Bcl-2, des mimes du

⁴³ S. Cory *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, 2, 647-656.

domaine BH3 des protéines pro-apoptotiques ont été identifiés à la fois par cristallographie, par criblage de molécules et par l'utilisation de la polarisation de fluorescence.⁴⁴

Diverses familles de composés naturels ou de synthèse ont été décrites dans la littérature.⁴⁵ Parmi celles-ci, on peut citer des dérivés du chromène (HA14-1),⁴⁶ les composés BH3I, des analogues de l'Antimycine A (Antimycine A3),⁴⁷ le composé ABT-737,⁴⁸ le composé GX15-070,⁴⁹ des dérivés du Gossypol⁵⁰ et des polyphénols naturels (EGCG)⁵¹ (schéma 14).

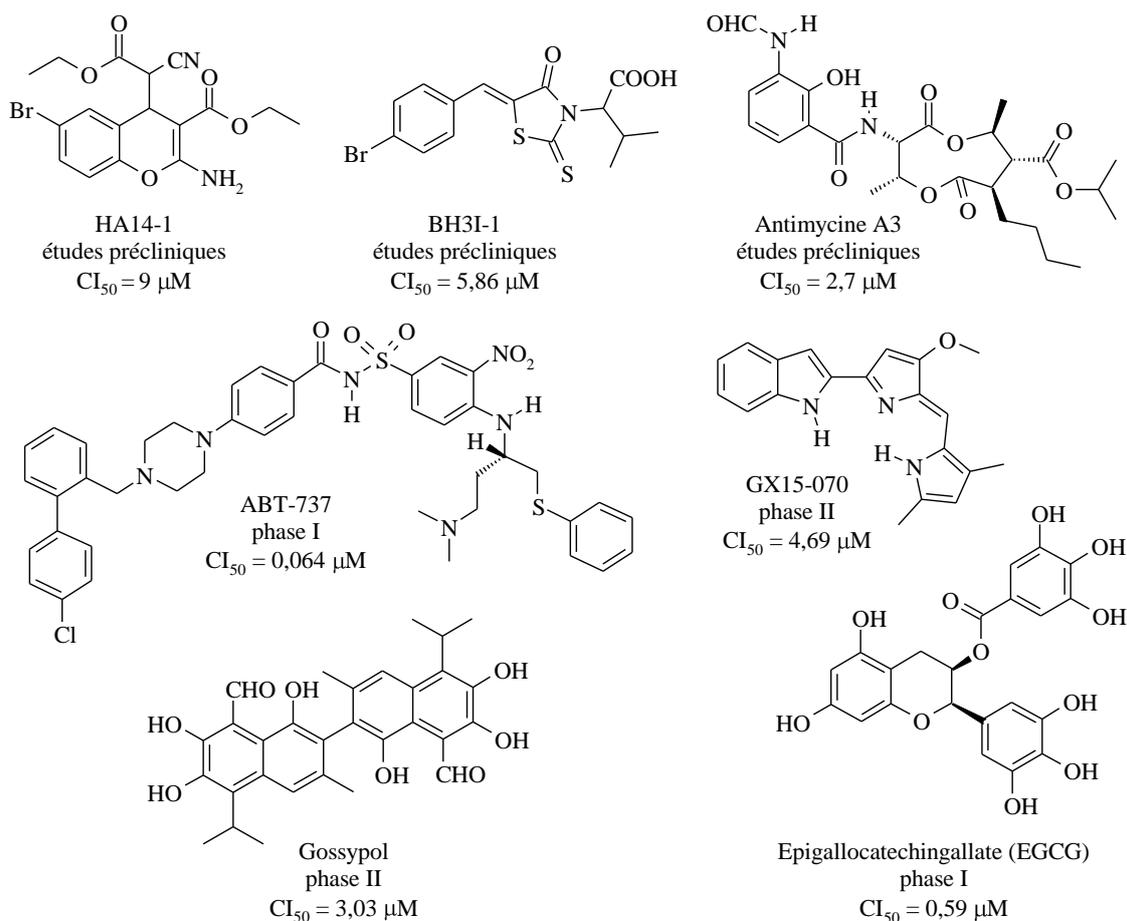


Schéma 14 : Structure de ligands de Bcl-2 et Bcl-X_L (CI₅₀ calculés pour Bcl-X_L).

En particulier, l'étude cristallographique du peptidomimétique ABT-737 en complexe avec Bcl-X_L (2YXJ.pdb)⁵² révèle que cet inhibiteur s'insère dans la poche hydrophobe de la

⁴⁴ A. Degterev *et al.*, *Nat. Cell. Biol.*, **2001**, 3, 173-182.

⁴⁵ D. Zhai *et al.*, *Cell Death Differ.*, **2006**, 13, 1419-1421.

⁴⁶ J-L. Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, 7124-7129.

⁴⁷ I. J. Enyedy *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4313-4324.

⁴⁸ (a) M. Bruncko *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 641-662 ; (b) T. Oltersdorf *et al.*, *Nature*, **2005**, 435, 677-681.

⁴⁹ S. Trudel *et al.*, *Blood*, **2007**, 109, 5430-5438.

⁵⁰ G. Tang *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3163-3166.

⁵¹ M. Leone *et al.*, *Cancer Res.*, **2003**, 63, 8118-8121.

⁵² E. F. Lee *et al.*, *Cell Death Differ.*, **2007**, 14, 1711-1719.

protéine et que les groupements 4-chlorobiphényle et thiophényle occupent respectivement les cavités P2 et P4 (figure 11). De plus, ce composé interagit avec la protéine *via* des liaisons hydrogène impliquant la fonction acylsulfonamide et 2-diméthylaminoéthyle, bloquant ainsi l'hétérodimérisation entre le ligand naturel (protéine pro-apoptotique) et Bcl-X_L.

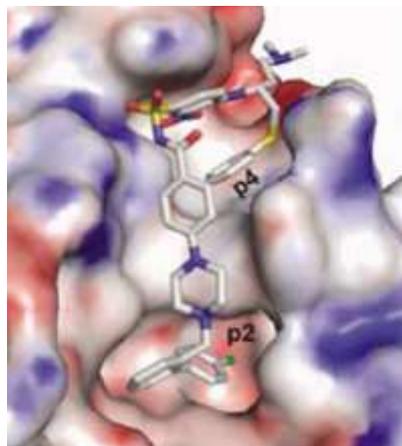


Figure 11 : Structure cristalline d'ABT-737 en complexe avec Bcl-X_L.⁵²

3- Agents ciblant les caspases

La cascade des caspases, aboutissant à l'apoptose, est sous le contrôle d'inhibiteurs endogène, notamment les IAP. Les antagonistes des IAP en stimulant l'activation des caspases, induisent l'apoptose de façon indépendante de la famille Bcl-2.

Parmi ces agents, deux classes d'antagonistes actuellement en phase d'essais précliniques (les dérivés des di/tri-phénylurées⁵³ et des benzènesulfonamides⁵⁴), ciblant le domaine BIR responsable de l'interaction avec la caspase 3, ont été identifiées (schéma 15). La modulation de l'expression et de l'activité des IAP constitue une possibilité attractive pour l'élaboration de nouvelles stratégies antitumorales.

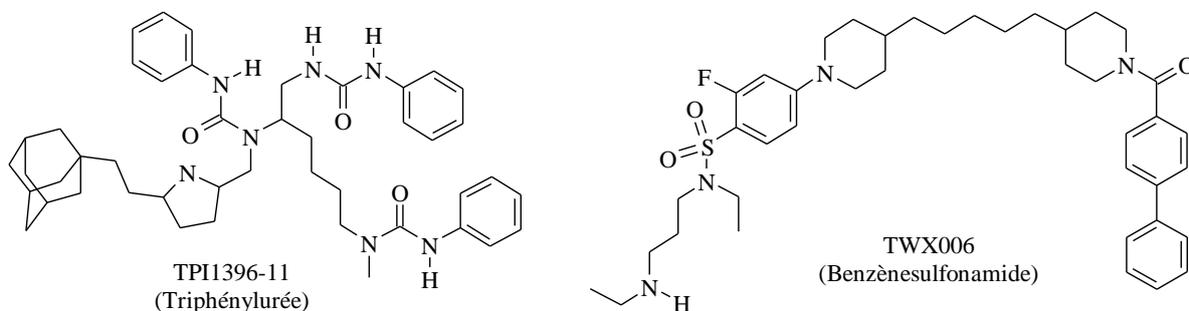


Schéma 15 : Structure des antagonistes des IAP.

⁵³ A. D. Schimmer *et al.*, *Cancer Cell.*, **2004**, 5, 25-35.

⁵⁴ T. Y. H. Wu *et al.*, *Chem. Biol.*, **2003**, 10, 759-767.

III- Travaux antérieurs et objectifs de recherche

Le laboratoire de chimie thérapeutique de la Faculté de Pharmacie de Nantes s'est attaché depuis plusieurs années à préparer de nouvelles structures dans le traitement de cancers. De plus les Laboratoires SERVIER possèdent une large expérience en cancérologie et ont réalisé l'évaluation des composés préparés au cours de ce travail.

Des tests de screening *in vitro* ciblant différentes protéines ont permis de mettre en évidence l'activité inhibitrice d'un composé issu du laboratoire vis-à-vis de la protéine Bcl-X_L. Ce composé (le S 71132-1) de structure 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone avait tout d'abord été développé pour ses propriétés insulino-mimétiques (schéma 16).

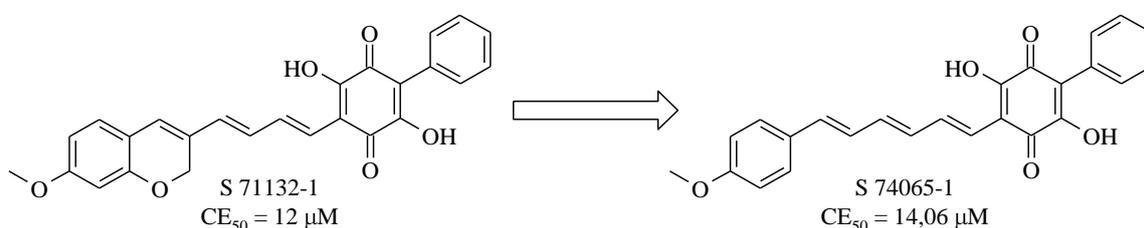


Schéma 16.

Des travaux de pharmacomodulation autour du noyau chromène ont été ensuite réalisés au laboratoire afin d'établir les premières relations structure-activité. Il s'est avéré que l'introduction de divers substituants sur les sommets 6 et/ou 8 de ce noyau se traduit par une baisse significative d'activité (benzoquinones deux à douze fois moins actives). Au contraire, la simplification de la structure par le remplacement du motif chromène en un noyau phényle conduit à la benzoquinone S 74065-1 possédant une CE₅₀ similaire de 14,06 µM (schéma 16).

Par la suite, afin de vérifier l'importance du substituant méthoxyle sur le noyau phényle, le composé S 73903-1 a donc été synthétisé (schéma 17). La baisse constatée du niveau d'activité (CE₅₀ = 33,6 µM) souligne l'importance de ce groupement.

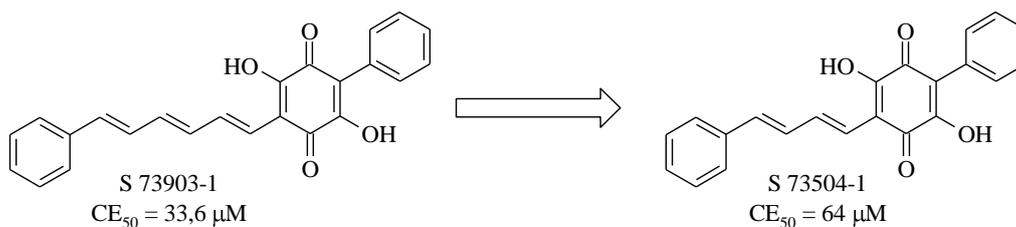


Schéma 17.

De plus, la longueur de la chaîne éthylénique entre la benzoquinone et le noyau phényle a été étudiée et la préparation d'un analogue possédant deux insaturations (S 73504-1) a été envisagée. Une fois encore, la faible activité ($CE_{50} = 64 \mu\text{M}$) de ce dernier indique la nécessité de conserver une chaîne carbonée possédant au moins trois insaturations.

A la vue des premiers résultats, il est envisageable de penser que ces composés puissent interagir de manière similaire que les inhibiteurs décrits précédemment en s'insérant dans les poches hydrophobes de la protéine. Le noyau benzoquinone pourrait interagir par des liaisons hydrogène et les deux noyaux phényle seraient susceptibles d'occuper les cavités P2 et P4.

Dans le but de préciser les relations structure-activité et les différents types de liaisons sur l'enzyme, nous avons envisagé d'effectuer des analogues du S 74065-1.

Nous nous attacherons tout d'abord à modifier la position du groupement méthoxyle au niveau du phényle de manière à vérifier si la position 4 est la plus favorable pour l'interaction avec la protéine ou si l'activité peut être conservée avec les isomères en position 2' et 3'. D'autre part, l'introduction de biphényles en position 6 de la benzoquinone en comparaison avec leurs analogues nitrobenzènes, serait susceptible de nous renseigner sur l'importance de l'encombrement stérique et des effets électroniques dans l'occupation de l'une des deux cavités (schéma 18).

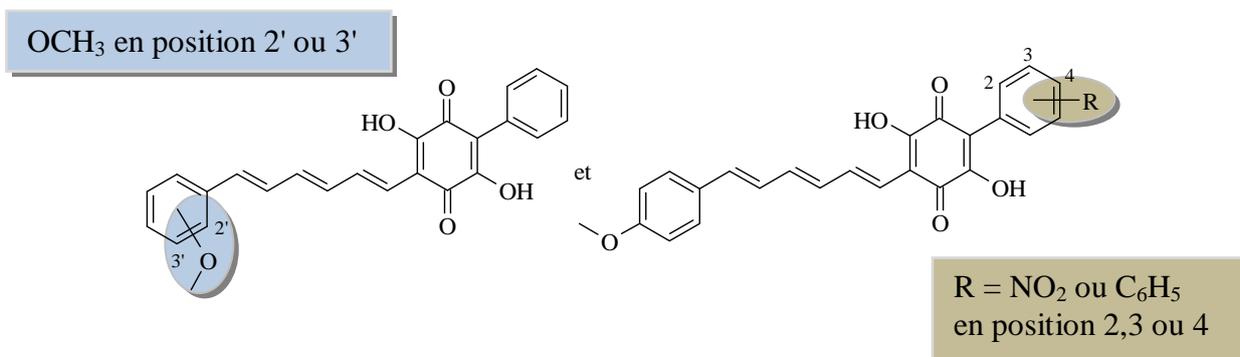


Schéma 18 : Pharmacomodulations envisagées.

IV- Synthèse des 6-aryl-3-[(1*E*,3*E*,5*E*)-6-arylhexas-1,3,5-triényl]-2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinones

1- Stratégie générale de synthèse

Toutes les structures envisagées possèdent un noyau central de type benzoquinone et pour une question de clarté, la numérotation employée au cours de ce manuscrit autour du noyau benzoquinone, sera celle indiquée sur le schéma rétrosynthétique 19.

La stratégie de synthèse élaborée fut celle d'un schéma le plus convergent possible, développé au laboratoire lors de précédents travaux.⁵⁵

La première étape consiste à synthétiser des 3-aryl-1-hydroxyacétones **A** (préparés à partir d'acides arylacétiques commerciaux par homologation) et à les transformer en esters d'oxalate d'éthyle **B**. Une cyclisation en milieu basique fournit ensuite les 4-aryl-3-hydroxypyrane-2,5-diones **C**. Ces intermédiaires sont condensés avec divers aldéhydes insaturés **D** (préparés à partir de benzaldéhydes commerciaux par homologation de la chaîne éthylénique par la méthode de Wittig et ses variantes) pour conduire à des pyranediones **E** qui se réarrangent finalement en milieu alcalin en 1,4-benzoquinones **F** désirées (schéma 19).

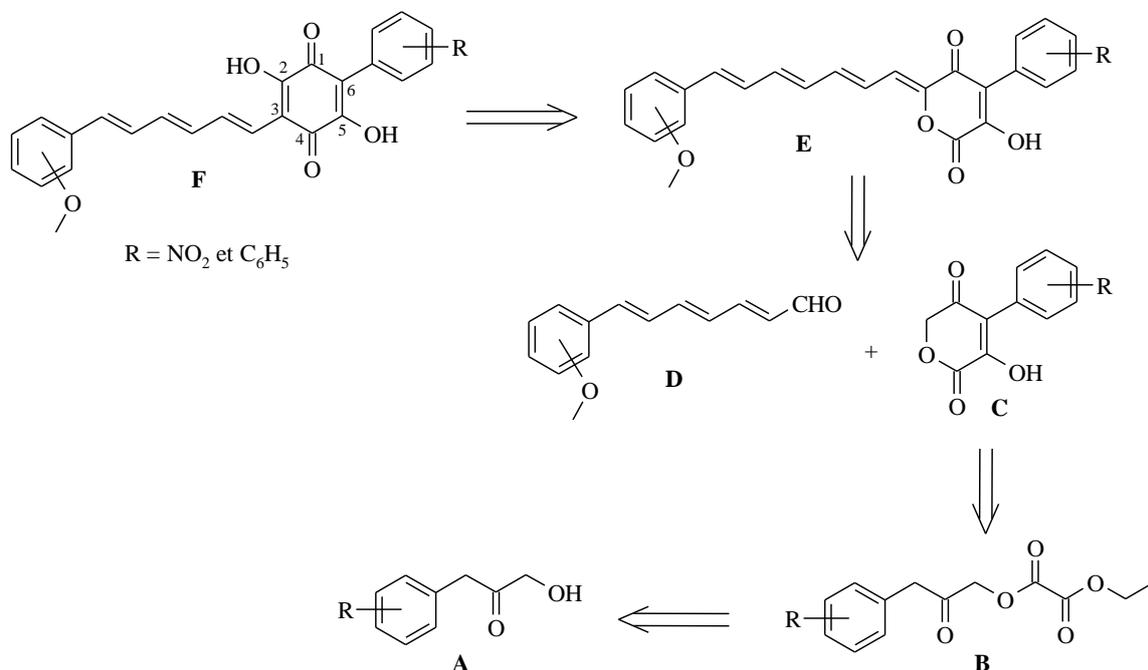


Schéma 19 : Stratégie générale de synthèse.

⁵⁵ M. Lardic, Thèse soutenue en 2004, Université de Nantes, France.

2- Préparation des 4-aryl-3-hydroxypyrene-2,5-diones C

2-1- Préparation des acides arylacétiques non commerciaux

Les 3-aryl-1-hydroxyacétones **A** constituent un premier pallier dans notre schéma de synthèse. Leur accès a été envisagé selon une homologation de composés en C₂, à partir de chlorures d'arylacétyle, eux-mêmes préparés à partir d'acides arylacétiques commerciaux (schéma 20). Parmi ceux-ci, notre choix s'est porté sur les acides 2 et 4-nitrophénylacétiques et biphenyl-4-ylacétique.

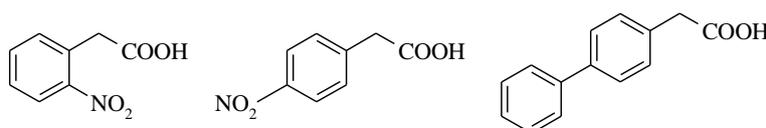


Schéma 20 : Acides arylacétiques commerciaux.

Les acides biphenyl-2-ylacétique et biphenyl-3-ylacétique n'étant pas disponibles, leur préparation a été entreprise *via* une réaction de Suzuki⁵⁶ à partir des acides halogénophénylacétiques correspondants (schéma 21) :

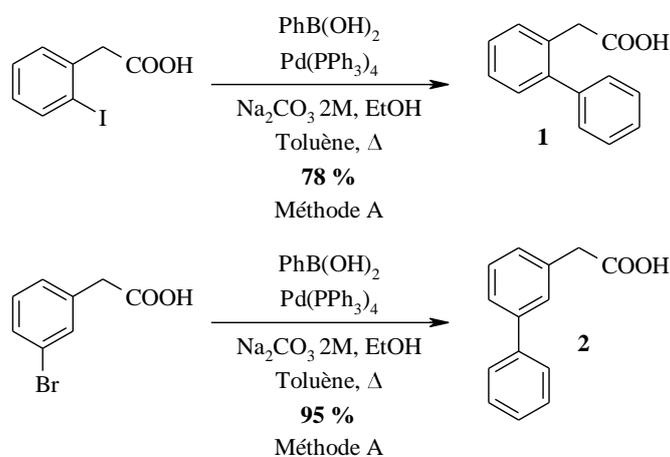


Schéma 21.

L'intérêt de cette réaction réside dans l'utilisation d'esters ou d'acides boroniques, aisément accessibles, stables et peu toxiques. De plus, cette réaction tolère la présence d'une large variété de groupes fonctionnels.

Le mécanisme général (schéma 22) de cette réaction de couplage catalysée par le palladium entre un dérivé halogéné ou un triflate et un composé organométallique, implique des catalyseurs au palladium (0) (Pd(PPh₃)₄) commerciaux ou générés *in situ* à partir d'un sel

⁵⁶ N. Miyaura *et al.*, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483.

de palladium (II) (PdCl₂ ou Pd(OAc)₂ par exemple) facilement réduit en complexe Pd (0) actif (présence de phosphines...).

Une fois le palladium (0) généré, le cycle catalytique⁵⁷ se déroule en trois étapes :

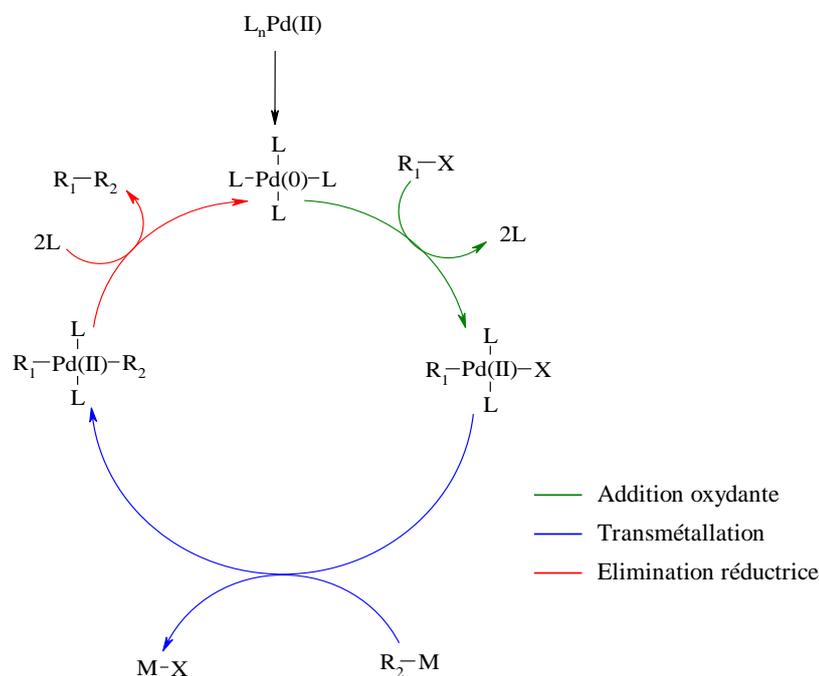


Schéma 22 : Cycle catalytique de la réaction de Suzuki.

Le cycle catalytique débute par l'addition oxydante de l'halogénure (ou de son analogue) sur le métal pour former un complexe de palladium. Cette étape s'effectue concomitamment avec un échange de deux ligands autour de la sphère de coordination du complexe de palladium. La vitesse de l'addition oxydante va dépendre de la nature du groupement partant sur l'aromatique : I > OTf > Br >> Cl. Elle est également influencée par la nature des phosphines entourant le complexe de palladium.

Intervient ensuite l'étape de transmétaallation dans laquelle l'atome d'halogène (ou son analogue) est remplacé par un résidu organique au sein du complexe *trans* R₁Pd(II)XL₂.

Enfin le cycle se termine par une double élimination réductrice, qui est la réaction inverse de l'addition oxydante, permettant la formation de la liaison R₁-R₂ et une réduction du métal. Cette élimination ne peut s'opérer que si les résidus R₁ et R₂ sont en position *cis* dans le complexe plan carré. Cette isomérisation s'effectue juste avant la formation de la liaison carbone-carbone.

Cette réaction de couplage entre un acide boronique et un composé halogéné se fait de façon sélective en présence d'une base,⁵⁶ en effet, cette dernière forme un complexe "ate" en

⁵⁷ D. Astruc, *Chimie Organométallique*, Ed. EDP Sciences, 2000, 438-452.

s'associant à l'acide boronique, augmentant ainsi la nucléophilie du groupe porté par le bore (l'aromatique dans notre cas) et entraînant la quaternisation de ce dernier (schéma 23) :

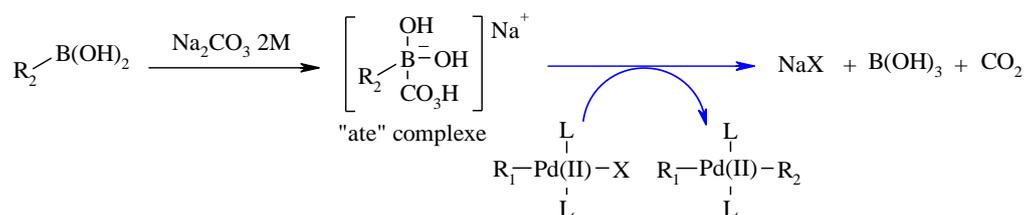


Schéma 23.

L'autre rôle supposé de la base est l'activation du complexe palladié en formant par substitution de l'halogénure (ou de son analogue), un complexe R₁Pd(II)L₂OR qui faciliterait la réaction de transmétallation (schéma 24).

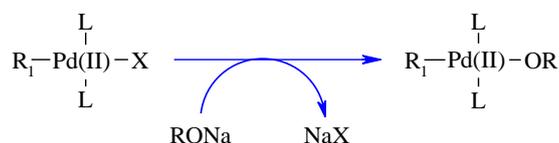


Schéma 24.

2-2- Homologation des acides arylacétiques

Cette réaction, de nombreuses fois réalisée au laboratoire, fait intervenir l'addition du tris(triméthylsilyloxy)éthylène **4** sur un chlorure d'arylacétyle, par simple chauffage à 50°C ou en présence d'un acide de Lewis, suivi d'une hydrolyse en milieu acide (schéma 25).⁵⁸

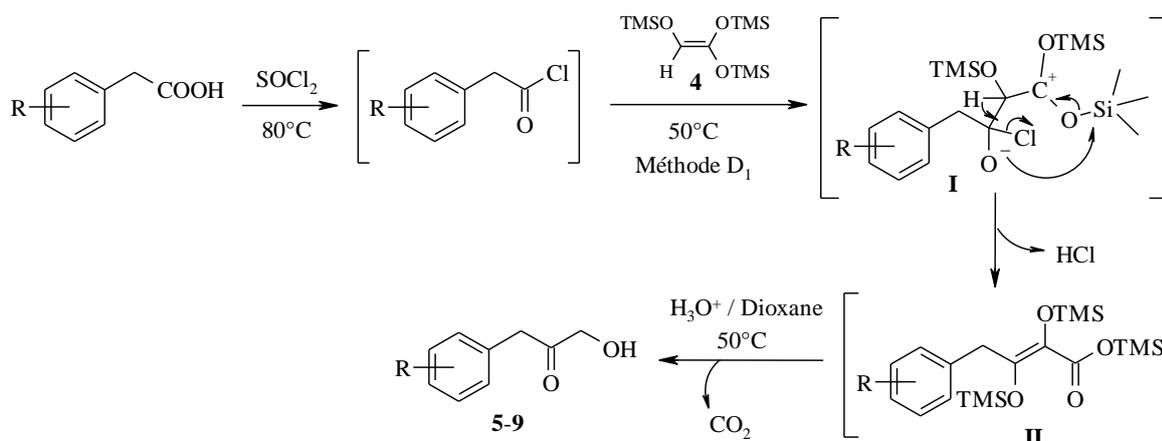


Schéma 25.

⁵⁸ A. Wissner, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4617-4622.

La réaction nécessite au préalable la synthèse du composé **4** en deux étapes à partir de l'acide glycolique (schéma 26). Cet acide est silylé en présence d'hexaméthylidisilazane, agent déprotonant et silylant, et de chlorure de triméthylsilyle, agent silylant. Le dérivé bis(triméthylsilylé) **3** obtenu est ensuite engagé avec le 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilylamidure de lithium en solution dans le tétrahydrofurane, pour former un énolate qui subit une *O*-silylation conduisant au réactif désiré avec un rendement de 79 %.

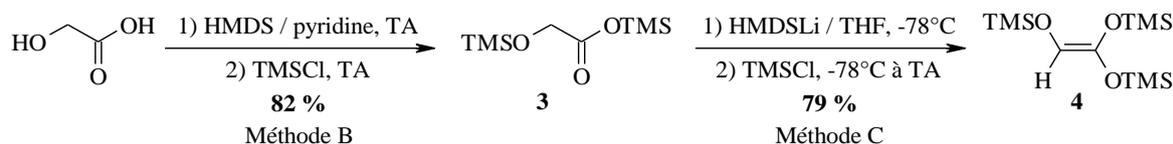


Schéma 26.

Le composé **4** est mis en réaction avec les chlorures d'arylacétyle non isolés, obtenus par action du chlorure de thionyle sur différents acides arylacétiques (schéma 25, page 52). Au sein de l'intermédiaire formé **I**, une migration de triméthylsilyle ainsi qu'un départ d'acide chlorhydrique vont aboutir au second intermédiaire **II**. L'hydrolyse acide à 50°C de ce dernier, permet une désilylation puis une décarboxylation pour finalement libérer les 3-aryl-1-hydroxyacétones **5** à **9** avec des rendements de 40 à 85 % (tableau 2).

Tableau 2.

N°	R	Rdt (%)
5	2-NO ₂	61
6	4-NO ₂	85
7	2-C ₆ H ₅	40
8	3-C ₆ H ₅	54
9	4-C ₆ H ₅	71

2-3- Estérification des 3-aryl-1-hydroxyacétones

Les composés **5** à **9** obtenus précédemment sont mis en réaction avec le chlorure d'oxalate d'éthyle dans le tétrahydrofurane anhydre, en présence de triéthylamine. Après deux heures à 0°C, les esters d'oxalate d'éthyle **10** à **14** sont obtenus avec des rendements de 34 à 95 % (schéma 27, tableau 3).

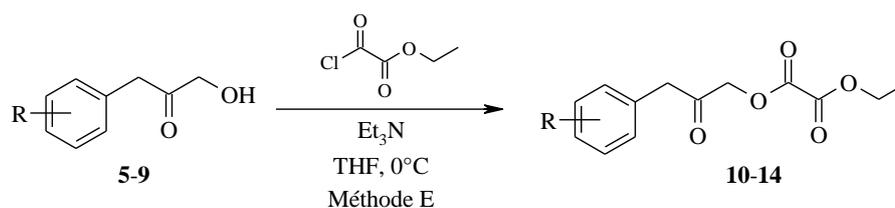


Schéma 27.

Tableau 3.

N°	R	Rdt (%)
10	2-NO ₂	73
11	4-NO ₂	65
12	2-C ₆ H ₅	95
13	3-C ₆ H ₅	95
14	4-C ₆ H ₅	34

2-4- Cyclisation des esters d'oxalate d'éthyle

La cyclisation est réalisée en présence d'une base non nucléophile telle que le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). Après formation du carbanion benzylique, l'attaque nucléophile sur le carbonyle terminal permet d'accéder à une α,γ -dioxo- δ -lactone qui s'énolise conduisant à une 4-aryl-3-hydroxypyrane-2,5-dione. Les pyranediones **15** à **20** sont obtenues avec des rendements compris entre 33 et 89 % (schéma 28, tableau 4).

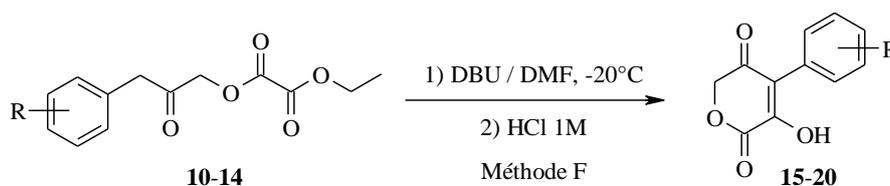


Schéma 28.

Tableau 4.

N°	R	Rdt (%)
15	H	80
16	2-NO ₂	53
17	4-NO ₂	78
18	2-C ₆ H ₅	33
19	3-C ₆ H ₅	59
20	4-C ₆ H ₅	89

Le composé **15** décrit dans le tableau ci-dessus a été préparé lors d'un précédent travail⁵⁵ selon la même méthode et sera utilisé lors de la prochaine étape de notre voie de synthèse au cours d'une réaction de Knoevenagel.

3- Préparation des aldéhydes insaturés D

Parmi les diverses méthodes d'accès aux aldéhydes insaturés décrites dans la littérature, nous nous sommes intéressés à la réaction de Wittig,⁵⁹ faisant intervenir le bromure de (1,3-

⁵⁹ T. M. Cresp *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1974**, *1*, 37-41.

dioxolan-2-ylméthyl)-tri-*n*-butylphosphonium. Ce réactif permet d'introduire une fonction aldéhyde sous forme protégée et de rendre la réaction stéréosélective.

La tri-*n*-butylphosphine a ainsi été traitée avec le 2-bromométhyl-1,3-dioxolane, pendant trois jours à 90°C pour conduire au bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)-tri-*n*-butylphosphonium **21** avec un rendement quantitatif (schéma 29).

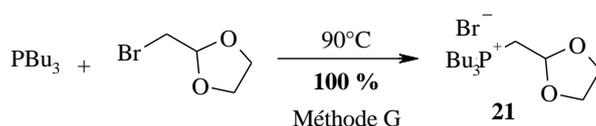


Schéma 29.

L'étape suivante consiste à opposer selon une réaction de Wittig le sel de phosphonium à un arylaldéhyde (schéma 30).

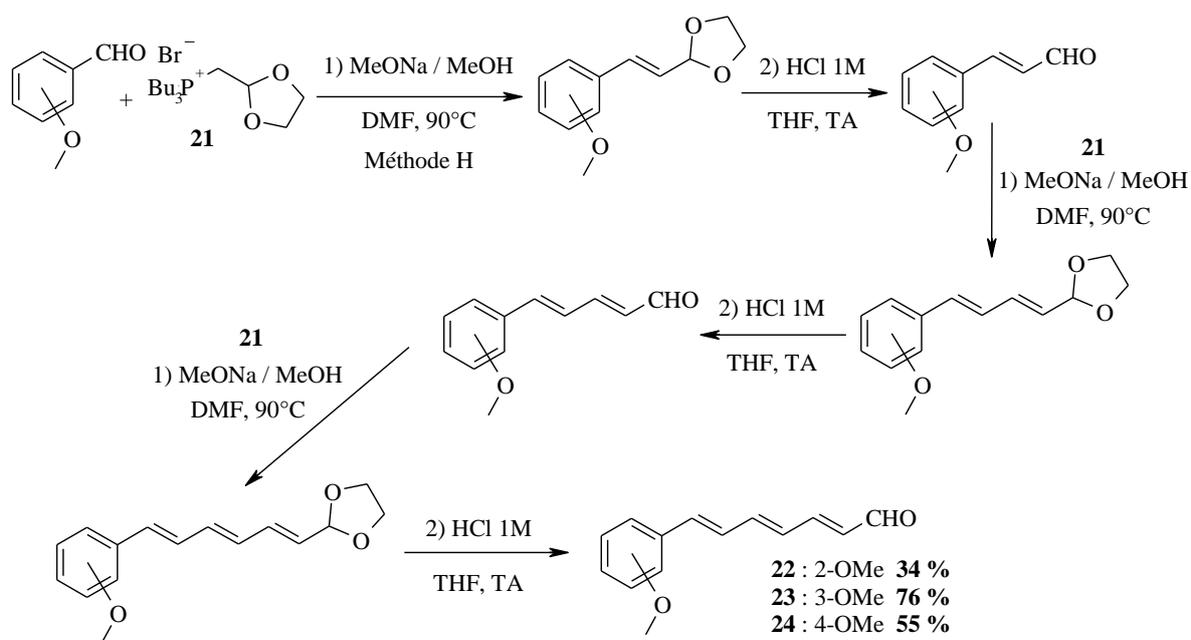


Schéma 30.

Le phosphorane est formé *in situ* par action, dans le diméthylformamide anhydre, du méthylate de sodium en solution dans le méthanol à 90°C avant d'y ajouter l'aldéhyde. Les dioxolanes sont ensuite hydrolysés par action d'acide chlorhydrique dans le tétrahydrofurane.

L'opération est répétée trois fois afin d'obtenir les (2*E*,4*E*,6*E*)-7-arylhepta-2,4,6-triénals **22**, **23** et **24** (les rendements sont indiqués uniquement pour la dernière étape d'addition / déprotection). De plus, la vérification de la configuration *E* des doubles liaisons a été effectuée à chacune des étapes et aucune stéréoconversion n'a été observée.

4- Préparation des 1,4-benzoquinones F

4-1- Condensation de Knoevenagel

Une fois préparés, les aldéhydes insaturés **22** à **24** sont condensés sur les pyranediones **15** à **20** selon une réaction d'aldolisation-crotonisation. Cette réaction de type Knoevenagel, réalisée en milieu acide conduit à un produit de couplage insaturé.

Dans le cas présent, la réaction de condensation a été réalisée dans l'acide acétique glacial en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré, à une température de 90°C (schéma 31, tableau 5).

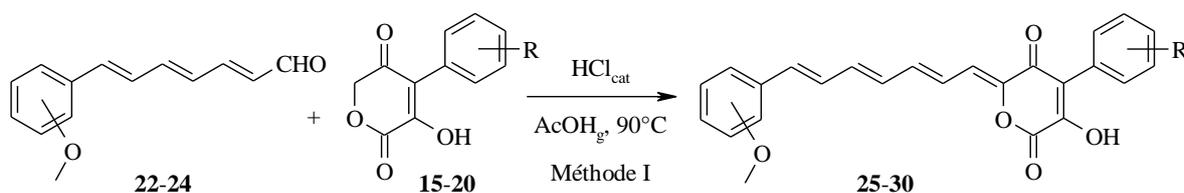


Schéma 31.

Tableau 5.

N°	OMe	R	Rdt (%)
25	2-OMe	H	42
26	3-OMe	H	51
27	4-OMe	2-NO ₂	69
28	4-OMe	4-NO ₂	30
-	4-OMe	2-C ₆ H ₅	-
29	4-OMe	3-C ₆ H ₅	57
30	4-OMe	4-C ₆ H ₅	69

Notons que les rendements sont globalement moyens, ceci dû en grande partie à la difficulté de purification de ces composés. En effet, il nous était impossible de les purifier par chromatographie sur gel de silice et seules les méthodes de trituration et de lavage ont été employées.

En revanche, la très faible quantité de produit de condensation obtenue lors de la réaction de la pyranedione **18** avec l'aldéhyde **24**, ne nous a pas permis de disposer de produit suffisant pour effectuer une purification en vue d'une caractérisation structurale et de tests pharmacologiques.

4-2- Réarrangement intramoléculaire

L'étape finale pour l'obtention des benzoquinones consiste en un réarrangement intramoléculaire des pyranediones décrites précédemment. Réalisée dans le méthanol anhydre

en présence de méthanolate de sodium, cette réaction conduit après soixante douze heures à température ambiante, aux benzoquinones **31** à **35** (schéma 32, tableau 6).

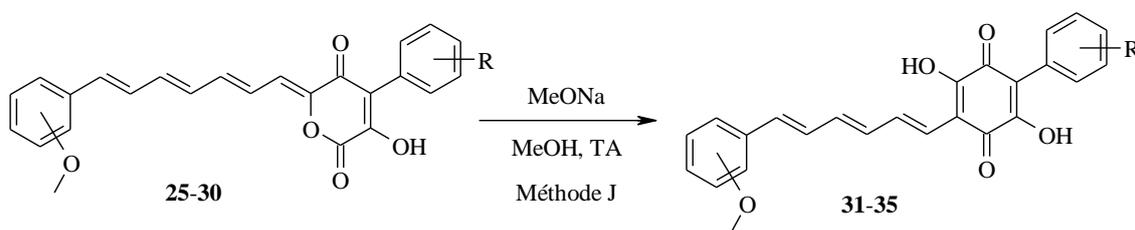


Schéma 32.

L'ouverture de la lactone par l'ion méthanolate conduit à la formation d'un intermédiaire **I** qui se cyclise en benzoquinone après neutralisation en milieu acide (schéma 33).

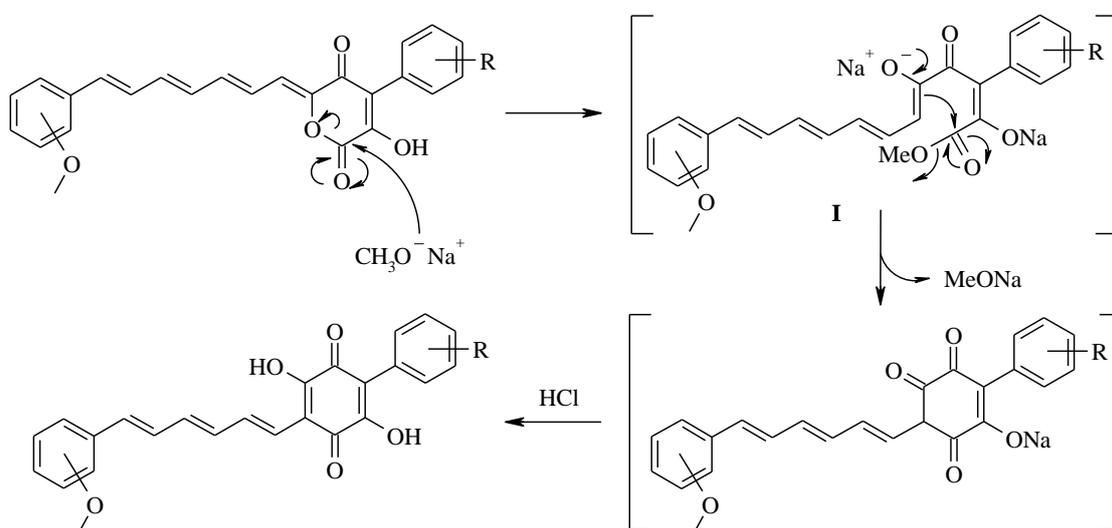


Schéma 33.

Tableau 6

N°	OMe	R	Rdt (%)
31	2-OMe	H	71
32	3-OMe	H	56
33	4-OMe	2-NO ₂	67
-	4-OMe	4-NO ₂	-
34	4-OMe	3-C ₆ H ₅	10
35	4-OMe	4-C ₆ H ₅	68

Les benzoquinones sont obtenues avec des rendements compris entre 10 et 71 %. Les rendements moyens s'expliquent encore une fois par la difficulté de purification. De plus, notons que lors du réarrangement de la pyranedione **28**, seule la formation de produits de dégradation a été observée.

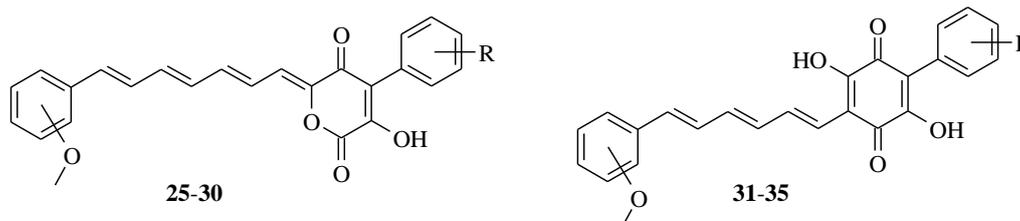
V- Interprétation des résultats pharmacologiques

1- Principe des tests d'évaluation

2- Résultats des tests d'évaluation et discussion

Cinq nouveaux composés ont donc été préparés selon le schéma rétrosynthétique 19, page 49. Le tableau d'activité ci-dessous indique les valeurs expérimentales (CE₅₀ en μM) des pyranediones intermédiaires et des benzoquinones synthétisées. Toutefois, la molécule **25** n'a pas pu être testée, car elle s'est avérée être trop instable.

Tableau 7 : Activités expérimentales des pyranediones et des benzoquinones.



N°	N° de S	OMe	R	CE ₅₀ (μM)
-	S 74065-1	4-OMe	H	14,06
25	-	2-OMe	H	NT*
26	S 74736-1	3-OMe	H	inactif
27	S 74961-1	4-OMe	2-NO ₂	77,3
28	S 74960-1	4-OMe	4-NO ₂	52,3
29	S 74965-1	4-OMe	3-C ₆ H ₅	inactif
30	S 74962-1	4-OMe	4-C ₆ H ₅	497
31	S 74959-1	2-OMe	H	20,5
32	S 74735-1	3-OMe	H	32,2
33	S 74963-1	4-OMe	2-NO ₂	15,5
34	S 74966-1	4-OMe	3-C ₆ H ₅	27,4
35	S 74964-1	4-OMe	4-C ₆ H ₅	80,0

*NT : Non testé.

Parmi les nouvelles molécules préparées, les pyranediones sont d'une manière générale beaucoup moins actives que leurs homologues benzoquinones. En effet, ces intermédiaires sont soit inactifs (**26** et **29**), soit cinq à six fois moins actifs (**27** et **30**).

Parmi les benzoquinones préparées, le déplacement du groupe méthoxyle en *ortho* et *méta* du phényle n'a qu'une très faible influence sur l'activité. Les composés **31** et **32** sont en effet un et demi à deux fois moins actifs en comparaison avec notre chef de file S 74065-1.

D'autre part, le composé **33** possédant un groupe *ortho*-nitrobenzène en position 6 de la benzoquinone a une CE₅₀ de 15,5 µM, comparable à celle du chef de file, ce qui laisse penser que le changement de nature électronique au niveau de ce noyau aromatique ne semblerait donc pas être un élément essentiel pour l'interaction avec la protéine.

Par contre, l'introduction de biphényles volumineux s'avère être délétère pour l'activité, puisque les composés **34** et **35** sont deux à six fois moins actifs que notre composé de référence. Ceci pourrait s'expliquer par un conflit stérique à l'origine d'interactions non favorables à la surface de la protéine.

VI- Partie expérimentale

Méthodes générales

Solvants

Les solvants anhydres sont distillés selon les procédés suivants :

- sur sodium pour les hydrocarbures (toluène, benzène...).
- sur sodium et benzophénone pour les éthers (éther diéthylique, tétrahydrofurane).
- sur anhydride phosphorique pour les solvants chlorés (dichlorométhane, chloroforme).
- sur hydroxyde de potassium pour les amines (pyridine, triéthylamine).

Synthèse micro-ondes

Les réactions sous irradiation micro-ondes ont été réalisées à l'aide d'un Système Discover™ CEM (fréquence du magnétron : 2450 MHz, puissance maximum : 300 W).

Chromatographies

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolet à 254 et 365 nm ou à l'aide d'un révélateur. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 60 (70-230 mesh ASTM).

Mesures physiques

Les points de fusion (**F**) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Electrothermal IA9300 et ne sont pas corrigés.

Méthodes spectrométriques

✓ *Spectrométrie Infrarouge (IR)* :

Les spectres infra-rouge (**IR**) sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon FTIR 1000 PC, en pastille de bromure de potassium (**KBr**) pour les solides et en film entre 2 pastilles de chlorure de sodium (**NaCl**) pour les huiles.

✓ *Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)* :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H et ¹³C sont effectués sur un appareil Bruker AC250 (250 MHz) et sur un spectromètre Bruker Avance 400 (400 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au

tétraméthylsilane. Les constantes de couplage (**J**) sont exprimées en Hertz (**Hz**) et la multiplicité est représentée de la manière suivante, singulet (s), singulet élargi (se), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q), quadruplet dédoublé (qd), quintuplet (quint), sextuplet (sext), heptuplet (hept), doublet d'heptuplet (dhept), nonuplet (non) et multiplet (m).

✓ *Spectrométrie de Masse (SM)* :

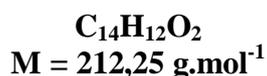
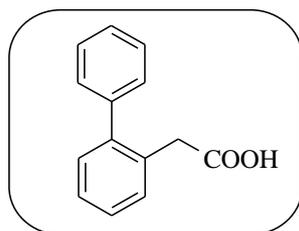
Les spectres de masse (**SM**) sont réalisés sur un spectromètre Esquire-LC Ion Trap System en polarité positive ou négative, les échantillons sont ionisés par électrospray (SM-ESI). Seul le pic de masse moléculaire est indiqué dans la partie expérimentale. Les composés sont préalablement dissous dans du méthanol ou de l'acétonitrile et après ajout d'acide formique.

Plusieurs livres de référence ont été utilisés pour l'analyse structurale des composés organiques.⁶⁰

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des modes opératoires.

Type de réaction	Méthode	Réactifs et conditions opératoires	Pages
Couplage de Suzuki	A	PhB(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ 2M, EtOH / Toluène, Δ	62
O-silylation	B	1) HMDS / pyridine, 2) TMSCl, TA	64
Synthèse du tris(triméthylsilyloxy)éthylène (4)	C	1) HMDSL _i / THF, 2) TMSCl, -78°C à TA	65
Synthèse d'α-hydroxyacétones	D ₁	1) SOCl ₂ , 80°C, 2) 4 , 50°C, 3) Dioxane / HCl (0,6M) (7:3), 50°C	66
Estérification	E	ClCOCOC ₂ H ₅ , Et ₃ N, THF, 0°C	71
Cyclisation	F	1) DBU / DMF, -20°C, 2) HCl 1M, -15°C	76
Formation du sel de phosphonium (21)	G	PBu ₃ , 2-bromométhyl-1,3-dioxolane, 90°C	82
Réaction de Wittig	H	1) 21 , DMF, MeONa / MeOH, 90°C, 2) HCl 1M / THF, TA	83
Couplage de Knoevenagel	I	AcOH, HCl _{cat.} , 90°C	86
Réarrangement d'une pyrane-2,5-dione en 1,4-benzoquinone	J	MeONa / MeOH, TA	92

⁶⁰ (a) E. Pretsch *et al.*, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, 2nde édition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1989**; (b) E. Pretsch *et al.*, *Structure Determination of Organic Compounds - Tables of Spectral Data*, 3rde édition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**.

Acide biphenyl-2-ylacétique (1)**Méthode A :**

Sous argon, dissoudre 5 g (19,1 mmol) d'acide 2-iodophénylacétique dans 50 mL de toluène anhydre puis ajouter 0,66 g (0,57 mmol, 3 % mol) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium. Agiter vingt minutes sous argon puis ajouter une solution de 2,8 g (23 mmol, 1,2 éq) d'acide phénylboronique dissous dans 5 mL d'éthanol et 11,5 mL (23 mmol, 1,2 éq) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 2M. Porter alors le mélange au reflux pendant deux heures et demie puis évaporer le toluène sous pression réduite. Ajuster le pH du mélange à 2 à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M puis extraire trois fois au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **1** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 9/1) et trituration dans un mélange éther diéthylique/éther de pétrole (50/50), sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78 %.

F : 116-117°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

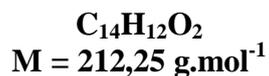
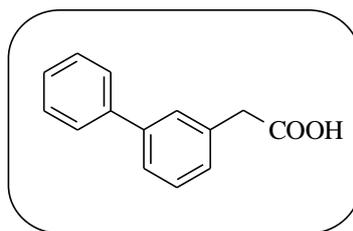
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3028 (OH) ; 3002 (C-H_{ar}) ; 2896 (C-H) ; 1702 (C=O acide) ; 1476 et 1420 (C=C) ; 1053 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,54 (s, 2H, CH₂) ; 7,24 à 7,51 (m, 9H, 9H_{Ph}) ; 12,30 (se, 1H, COOH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 38,61 (CH₂) ; 127,07 (CH) ; 127,30 (CH) ; 127,49 (CH) ; 128,44 (2CH) ; 129,04 (2CH) ; 129,87 (CH) ; 130,97 (CH) ; 132,53 (Cq) ; 140,95 (Cq) ; 141,99 (Cq) ; 172,93 (Cq).

SM : *m/z* 212.

Acide biphenyl-3-ylacétique (2)



Le composé **2** est préparé selon la **méthode A** et obtenu sous forme d'un solide blanc/gris avec un rendement de 95 %.

F : 133-134°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

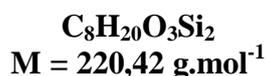
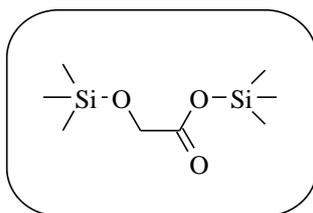
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3040 (OH) ; 3001 (C-H_{ar}) ; 2904 (C-H) ; 1702 (C=O acide) ; 1400 (C=C) ; 1235 et 1071 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,69 (s, 2H, CH₂) ; 7,28 à 7,70 (m, 9H, 9H_{Ph}) ; 12,41 (se, 1H, COOH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 40,78 (CH₂) ; 125,15 (CH) ; 126,84 (2CH) ; 127,62 (CH) ; 128,04 (CH) ; 128,67 (CH) ; 129,02 (CH) ; 129,11 (2CH) ; 135,84 (Cq) ; 140,25 (Cq) ; 140,32 (Cq) ; 172,81 (Cq).

SM : *m/z* 212.

Triméthylsilyloxyacétate de triméthylsilyle (3)**Méthode B :**

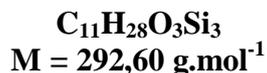
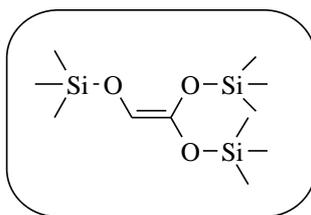
Dans un tricol muni d'une entrée d'azote, d'une ampoule de coulée et d'un agitateur mécanique, dissoudre, à température ambiante, 20,0 g (263,0 mmol) d'acide glycolique dans 70 mL de pyridine anhydre. Ajouter goutte à goutte pendant trente minutes, 56,9 mL (268,2 mmol, 1,02 éq) d'héxaméthylidisilazane. La température de la réaction atteint 75°C et le mélange devient visqueux. Laisser revenir à température ambiante et ajouter 17,4 mL (131,5 mmol, 0,5 éq) de chlorure de triméthylsilyle. Après une heure d'agitation, verser le mélange dans de l'éther de pétrole. Filtrer le résidu sur célite et concentrer le filtrat. Répéter l'opération jusqu'à obtention d'une huile limpide. Le composé **3** est obtenu après distillation sous pression réduite sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 82 %.

Eb₁₂ : 76-78°C (lit⁵⁸ : Eb_{12 mmHg} : 78-80°C).

Solubilité : CH₂Cl₂, Pyridine, CHCl₃, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 2959 (C-H) ; 1739 (C=O) ; 1251 et 845 (Si-CH₃) ; 1086 (Si-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 0,16 (s, 9H, 3CH₃) ; 0,31 (s, 9H, 3CH₃) ; 4,16 (s, 2H, CH₂).

1,1,2-Tris(triméthylsiloxy)éthylène (4)**Méthode C :**

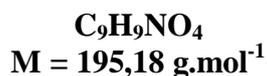
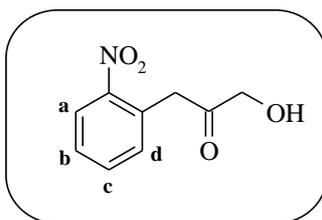
Dans un tétacol muni d'une entrée d'azote, d'un thermomètre plongeant, d'une ampoule de coulée et d'un agitateur mécanique, placer 200 mL (200,0 mmol, 1,2 éq) d'une solution de 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilylamidure de lithium 1M dans le tétrahydrofurane. Additionner goutte à goutte, à -78°C , 36,74 g (166,7 mmol) du composé **3**. Après une heure d'agitation à -78°C , ajouter goutte à goutte 32 mL (250,0 mmol, 1,5 éq) de chlorure de triméthylsilyle. Amener progressivement à température ambiante puis filtrer le précipité blanc sur célite et concentrer le filtrat. Verser le résidu dans l'éther de pétrole, filtrer et concentrer le filtrat. Répéter l'opération jusqu'à obtention d'une huile limpide. Le composé **4** est obtenu après distillation sous pression réduite sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 79 %.

Eb₁₂ : $52-54^\circ\text{C}$ (lit⁵⁸ : Eb_{12 mmHg} : $54-56^\circ\text{C}$).

Solubilité : CH₂Cl₂, THF, CHCl₃, DMSO.

IR (NaCl) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2960 et 2901 (C-H) ; 1699 (C=C-O) ; 1251 et 845 (Si-CH₃) ; 1032 (Si-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 0,18 (s, 9H, 3CH₃) ; 0,20 (s, 9H, 3CH₃) ; 0,23 (s, 9H, 3CH₃) ; 5,40 (s, 1H, CH).

1-Hydroxy-3-(2-nitrophényl)acétone (5)

Méthode D₁ :

Dissoudre 3 g (16,5 mmol) d'acide 2-nitrophénylacétique dans 5 mL de chlorure de thionyle puis porter le mélange à 80°C pendant deux heures. Evaporer alors le milieu réactionnel sous pression réduite puis additionner lentement 12,1 g (41,4 mmol, 2,5 éq) du composé **4** et chauffer le milieu réactionnel à 50°C pendant deux heures. Verser ensuite 25 mL d'un mélange dioxane/acide chlorhydrique 0,6M (7:3) puis agiter à 50°C pendant trente minutes supplémentaires. Extraire le milieu réactionnel trois fois au dichlorométhane, sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **5** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5), sous forme d'un solide marron avec un rendement de 61 %.

F : 77-78°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

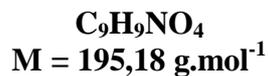
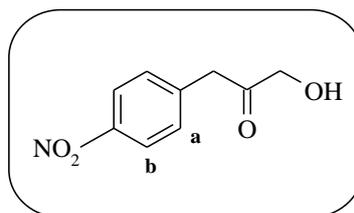
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3431 et 3380 (OH) ; 3150 (C-H_{ar}) ; 2906 (C-H) ; 1718 (C=O) ; 1523 et 1338 (NO₂) ; 1051 et 1035 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,23 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,27 (se, 2H, COCH₂OH) ; 5,43 (se, 1H, CH₂OH) ; 7,51 (dd, 1H, **H_a**, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,59 (ddd, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,2 Hz, ³J_{bc} = 7,3 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,75 (ddd, 1H, **H_c**, ³J_{cd} = 7,6 Hz, ³J_{bc} = 7,3 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,13 (dd, 1H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,2 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 43,35 (CH₂) ; 67,62 (CH₂) ; 124,91 (CH) ; 128,67 (CH) ; 130,39 (Cq) ; 134,00 (CH) ; 134,04 (CH) ; 148,87 (Cq) ; 207,21 (Cq).

SM : *m/z* 195.

1-Hydroxy-3-(4-nitrophényl)acétone (6)



Le composé **6** est préparé selon la **méthode D₁** et obtenu sous forme d'un solide marron/rouge avec un rendement de 85 %.

F : 104-105°C (dichlorométhane/méthanol).

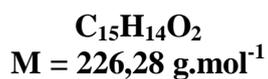
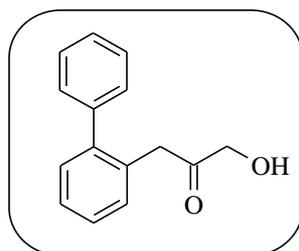
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3431 et 3370 (OH) ; 3150 (C-H_{ar}) ; 2896 et 2830 (C-H) ; 1717 (C=O) ; 1615 (C=C) ; 1530 et 1348 (NO₂) ; 1035 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,01 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,23 (se, 2H, COCH₂OH) ; 5,33 (se, 1H, CH₂OH) ; 7,51 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,9 Hz) ; 8,22 (d, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 42,24 (CH₂) ; 67,74 (CH₂) ; 123,37 (2CH) ; 131,30 (2CH) ; 143,08 (Cq) ; 146,49 (Cq) ; 207,76 (Cq).

SM : *m/z* 195.

1-Biphényl-2-yl-3-hydroxyacétone (7)

Le composé **7** est préparé selon la **méthode D₁** et obtenu sous forme d'une huile orange avec un rendement de 40 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

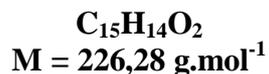
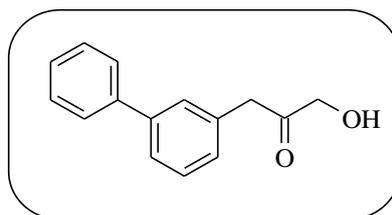
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3442 (OH) ; 3060 et 3019 (C-H_{ar}) ; 2916 (C-H) ; 1728 (C=O) ; 1477 et 1431 (C=C) ; 1036 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,74 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 3,96 (d, 2H, COCH₂OH, ³J = 5,4 Hz) ; 5,33 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,4 Hz) ; 7,22 à 7,51 (m, 9H, 9H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 42,82 (CH₂) ; 67,65 (CH₂) ; 126,98 (CH) ; 127,34 (CH) ; 127,47 (CH) ; 128,50 (2CH) ; 128,91 (2CH) ; 129,83 (CH) ; 131,30 (CH) ; 132,41 (Cq) ; 141,05 (Cq) ; 142,15 (Cq) ; 209,00 (Cq).

SM : *m/z* 226.

1-Biphényl-3-yl-3-hydroxyacétone (8**)**



Le composé **8** est préparé selon la **méthode D₁** et obtenu sous forme d'un solide marron/jaune avec un rendement de 54 %.

F : 63-64°C (dichlorométhane).

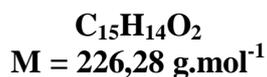
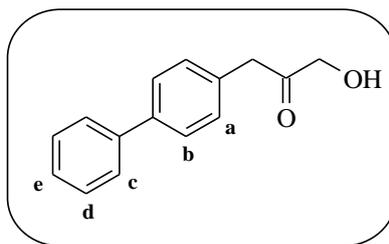
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3431 (OH) ; 3030 (C-H_{ar}) ; 2885 (C-H) ; 1723 (C=O) ; 1420 et 1400 (C=C) ; 1035 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,86 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,23 (se, 2H, COCH₂OH) ; 5,23 (se, 1H, CH₂OH) ; 7,21 à 7,69 (m, 9H, 9H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 44,66 (CH₂) ; 67,61 (CH₂) ; 125,10 (CH) ; 126,89 (2CH) ; 127,66 (CH) ; 128,29 (CH) ; 128,96 (CH) ; 129,08 (CH) ; 129,14 (2CH) ; 135,47 (Cq) ; 140,29 (Cq) ; 140,38 (Cq) ; 208,61 (Cq).

SM : *m/z* 226.

1-Biphényl-4-yl-3-hydroxyacétone (9)


Le composé **9** est préparé selon la **méthode D₁** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 71 %.

F : 129-130°C (dichlorométhane).

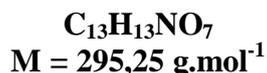
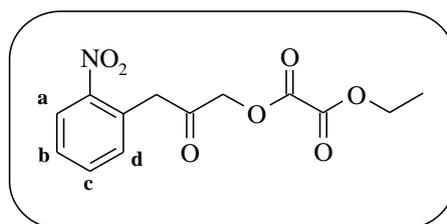
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3421 et 3369 (OH) ; 3030 (C-H_{ar}) ; 2906 (C-H) ; 1713 (C=O) ; 1405 (C=C) ; 1056 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,84 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,23 (d, 2H, COCH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 5,23 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 7,32 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,4 Hz) ; 7,39 (td, 1H, **H_e**, ³J_{de} = 7,4 Hz et ⁴J_{ce} = 1,2 Hz) ; 7,50 (dd, 2H, **H_d**, ³J_{cd} = 8,2 Hz et ³J_{de} = 7,4 Hz) ; 7,64 (d, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,4 Hz) ; 7,69 (dd, 2H, **H_c**, ³J_{cd} = 8,2 Hz et ⁴J_{ce} = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 44,25 (CH₂) ; 67,55 (CH₂) ; 126,73 (4CH) ; 127,47 (CH) ; 129,08 (2CH) ; 130,38 (2CH) ; 134,01 (Cq) ; 138,58 (Cq) ; 140,12 (Cq) ; 208,53 (Cq).

SM : *m/z* 226.

Oxalate d'éthyle et de 3-(2-nitrophényl)-2-oxopropyle (10)

Méthode E :

A 0°C et sous atmosphère anhydre, dissoudre 1,96 g (10,1 mmol) du composé **5** dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre puis ajouter 1,61 mL (11,7 mmol, 1,16 éq) de triéthylamine ainsi que 1,26 mL (11,1 mmol, 1,1 éq) de chlorure d'oxalate d'éthyle. Agiter deux heures à cette température puis diluer le milieu réactionnel dans de l'acétate d'éthyle et laver la phase organique trois fois à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **10** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) et trituration dans l'éther de pétrole, sous forme d'un solide orangé avec un rendement de 73 %.

F : 65-66°C (éther de pétrole).

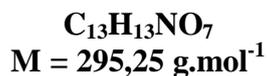
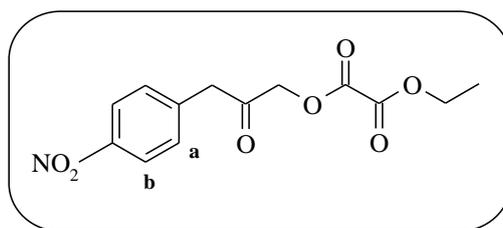
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3114 (C-H_{ar}) ; 2916 (C-H) ; 1746 (C=O ester) ; 1718 (C=O cétone) ; 1523 et 1344 (NO₂) ; 1051 et 1030 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,1 Hz) ; 4,33 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,1 Hz) ; 4,34 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 5,23 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,53 (dd, 1H, H_d, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,62 (ddd, 1H, H_b, ³J_{ab} = 8,2 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,77 (ddd, 1H, H_c, ³J_{cd} = 7,6 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,13 (dd, 1H, H_a, ³J_{ab} = 8,2 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 13,90 (CH₃) ; 43,24 (CH₂) ; 63,18 (CH₂) ; 69,47 (CH₂) ; 125,04 (CH) ; 129,06 (CH) ; 129,15 (Cq) ; 134,05 (CH) ; 134,18 (CH) ; 148,71 (Cq) ; 156,57 (Cq) ; 156,91 (Cq) ; 198,81 (Cq).

SM : *m/z* 295.

Oxalate d'éthyle et de 3-(4-nitrophényl)-2-oxopropyle (11)


Le composé **11** est préparé à partir de **6** selon la **méthode E** et obtenu sous forme d'un solide orangé avec un rendement de 65 %.

F : 88-89°C (dichlorométhane).

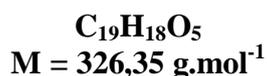
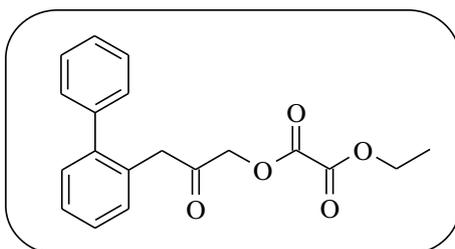
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3112 (C-H_{ar}) ; 2988 et 2974 (C-H) ; 1743 (C=O ester) ; 1723 (C=O cétone) ; 1610 (C=C) ; 1538 et 1348 (NO₂) ; 1189 et 1164 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 4,12 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,33 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,21 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,53 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,9 Hz) ; 8,23 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 13,86 (CH₃) ; 44,20 (CH₂) ; 63,13 (CH₂) ; 69,68 (CH₂) ; 123,45 (2CH) ; 131,39 (2CH) ; 141,85 (Cq) ; 146,69 (Cq) ; 156,60 (Cq) ; 156,87 (Cq) ; 199,55 (Cq).

SM : *m/z* 295.

Oxalate de 3-(1,1'-biphényl-2-yl)-2-oxopropyle et d'éthyle (12)

Le composé **12** est préparé à partir de **7** selon la **méthode E** et obtenu sous forme d'un solide orange avec un rendement de 95 %.

F : 66-67°C (dichlorométhane).

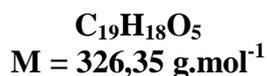
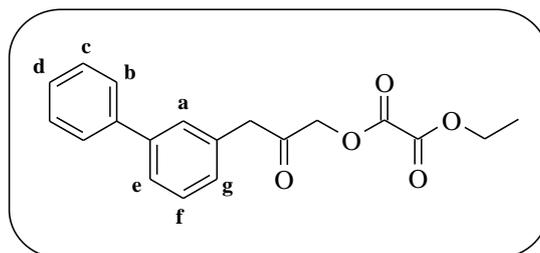
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3097 (C-H_{ar}) ; 2978 et 2927 (C-H) ; 1763 (C=O ester) ; 1743 (C=O cétone) ; 1195 et 1174 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,82 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,32 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,0 Hz) ; 4,97 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,24 à 7,49 (m, 9H, 9H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 13,88 (CH₃) ; 42,94 (CH₂) ; 63,15 (CH₂) ; 69,65 (CH₂) ; 127,35 (CH) ; 127,46 (CH) ; 127,60 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,94 (2CH) ; 129,95 (CH) ; 131,25 (Cq) ; 131,30 (CH) ; 140,77 (Cq) ; 142,21 (Cq) ; 156,58 (Cq) ; 156,89 (Cq) ; 200,64 (Cq).

SM : *m/z* 326.

Oxalate de 3-(1,1'-biphényl-3-yl)-2-oxopropyle et d'éthyle (13)


Le composé **13** est préparé à partir de **8** selon la **méthode E** et obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement de 95 %.

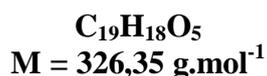
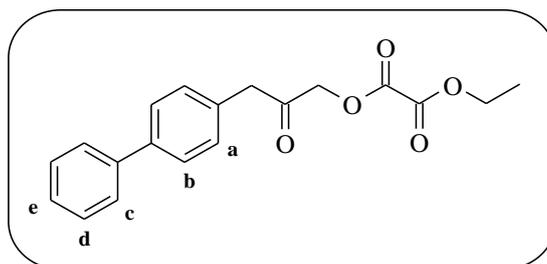
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3098 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1764 (C=O ester) ; 1743 (C=O cétone) ; 1600 (C=C) ; 1184 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,97 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,33 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,21 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,25 (d, 1H, H_g, ³J_{fg} = 7,6 Hz) ; 7,39 à 7,61 (m, 6H, 6H_{Ph}) ; 7,68 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,4 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 13,87 (CH₃) ; 44,73 (CH₂) ; 63,07 (CH₂) ; 69,68 (CH₂) ; 125,40 (CH) ; 126,88 (2CH) ; 126,93 (CH) ; 127,70 (CH) ; 128,36 (CH) ; 129,01 (CH) ; 129,13 (2CH) ; 134,38 (Cq) ; 140,19 (Cq) ; 140,46 (Cq) ; 156,63 (Cq) ; 156,94 (Cq) ; 200,40 (Cq).

SM : *m/z* 326.

Oxalate de 3-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-oxopropyle et d'éthyle (14)

Le composé **14** est préparé à partir de **9** selon la **méthode E** et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 34 %.

F : 81-82°C (dichlorométhane).

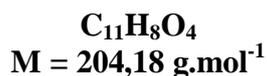
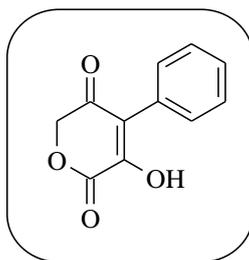
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3030 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1758 (C=O ester) ; 1738 (C=O cétone) ; 1194 et 1164 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,94 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,33 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,20 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,34 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz) ; 7,40 (t, 1H, H_e, ³J_{de} = 7,3 Hz) ; 7,50 (dd, 2H, H_d, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ³J_{de} = 7,3 Hz) ; 7,71 (m, 4H, H_b et H_c).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 13,86 (CH₃) ; 44,32 (CH₂) ; 63,12 (CH₂) ; 69,61 (CH₂) ; 126,74 (2CH) ; 126,81 (2CH) ; 127,55 (CH) ; 129,10 (2CH) ; 130,47 (2CH) ; 132,91 (Cq) ; 138,87 (Cq) ; 140,02 (Cq) ; 156,63 (Cq) ; 156,93 (Cq) ; 200,33 (Cq).

SM : *m/z* 326.

3-Hydroxy-4-phényl-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (15)**Méthode F :**

A -20°C et sous atmosphère anhydre, dissoudre 4,0 mL (26,0 mmol, 2,05 éq) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène dans 13 mL de diméthylformamide anhydre puis ajouter goutte à goutte une solution de 3,18 g (12,7 mmol) d'oxalate d'éthyle et de 2-oxo-3-phénylpropyle dissous dans 13 mL de diméthylformamide anhydre. Agiter le milieu réactionnel à -15°C pendant deux heures et demi puis ajouter 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Filtrer le précipité, laver avec de l'eau et sécher au dessiccateur pendant une nuit. Extraire le filtrat par de l'acétate d'éthyle, laver avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer sous pression réduite. Purifier le résidu par recristallisation dans un mélange dichlorométhane/hexane. Le composé **15** est obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 80 %.

F : $175\text{-}176^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /hexane) (lit⁶¹ : $174\text{-}176^\circ\text{C}$).

Solubilité : DMF, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3258 (OH) ; 2929 (C-H) ; 1715 (C=O lactone + cétone) ; 1659, 1626 et 1493 (C=C) ; 1162 (C-O-C).

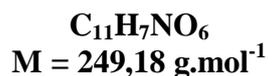
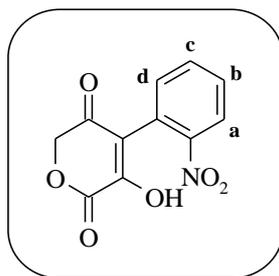
RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,10 (s, 2H, CH₂) ; 7,37 à 7,47 (m, 5H, 5H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 72,97 (CH₂) ; 121,22 (Cq) ; 123,96 (Cq) ; 127,78 (2CH) ; 128,03 (CH) ; 130,33 (2CH) ; 152,66 (Cq) ; 160,52 (Cq) ; 180,34 (Cq).

SM : *m/z* 204.

⁶¹ K. Liu *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3487-3494.

3-Hydroxy-4-(2-nitrophényl)-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (16)



Le composé **16** est préparé à partir de **10** selon la **méthode F** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 53 %.

F : >400°C.

Solubilité : DMF, MeOH, DMSO.

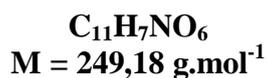
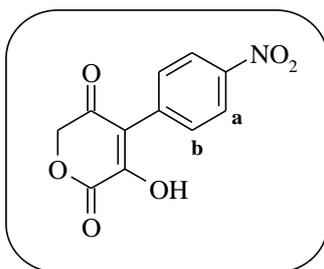
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3411 (OH) ; 3070 (C-H_{ar}) ; 1707 (C=O lactone + cétone) ; 1579 (C=C) ; 1518 et 1353 (NO₂) ; 1062 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,81 (s, 2H, CH₂) ; 7,36 à 7,41 (m, 1H, H_d) ; 7,59 à 7,60 (m, 2H, H_b et H_c) ; 7,81 (d, 1H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 71,72 (CH₂) ; 112,99 (C_q) ; 123,39 (CH) ; 126,32 (C_q) ; 126,33 (CH) ; 129,88 (C_q) ; 131,58 (CH) ; 133,71 (CH) ; 149,55 (2C_q) ; 182,61 (C_q).

SM : *m/z* 249.

3-Hydroxy-4-(4-nitrophényl)-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (17)



Le composé 17 est préparé à partir de 11 selon la **méthode F** et obtenu sous forme d'un solide marron clair avec un rendement de 78 %.

F : 221-222°C (eau).

Solubilité : DMF, MeOH, DMSO.

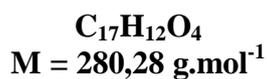
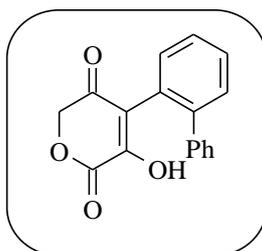
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3236 (OH) ; 3123 (C-H_{ar}) ; 1723 (C=O lactone + cétone) ; 1651 (C=C) ; 1512 et 1364 (NO₂) ; 1210 et 1164 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,07 (s, 2H, CH₂) ; 7,78 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,9 Hz) ; 8,28 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 72,78 (CH₂) ; 118,48 (C_q) ; 122,87 (2CH) ; 131,48 (2CH) ; 137,98 (C_q) ; 146,47 (C_q) ; 154,99 (C_q) ; 160,11 (C_q) ; 188,14 (C_q).

SM : *m/z* 249.

4-Biphényl-2-yl-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (18)



Le composé **18** est préparé à partir de **12** selon la **méthode F** et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 33 %.

F : 364-365°C (éther diéthylique).

Solubilité : DMF, MeOH, DMSO.

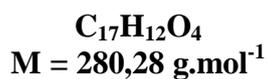
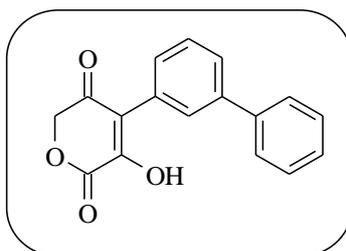
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3421 (OH) ; 3089 (C-H_{ar}) ; 1702 (C=O lactone + cétone) ; 1538 (C=C) ; 1056 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,58 et 4,77 (2d, 2H, CH₂, ²J = 19 Hz) ; 7,22 à 7,49 (m, 9H, 9H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 71,82 (CH₂) ; 118,52 (Cq) ; 126,36 (CH) ; 126,55 (CH) ; 127,54 (2CH) ; 128,29 (3CH) ; 129,14 (CH) ; 132,66 (3Cq) ; 134,74 (Cq) ; 142,48 (CH) ; 163,87 (Cq) ; 183,56 (Cq).

SM : *m/z* 280.

4-Biphényl-3-yl-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (19)



Le composé **19** est préparé à partir de **13** selon la **méthode F** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 59 %.

F : 152-153°C (éther diéthylique).

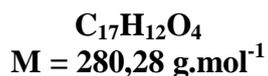
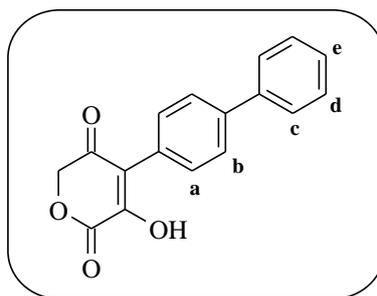
Solubilité : DMF, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3225 (OH) ; 3087 (C-H_{ar}) ; 1718 (C=O lactone + cétone) ; 1666 et 1538 (C=C) ; 1194 et 1056 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,03 (s, 2H, CH₂) ; 7,38 à 7,76 (m, 9H, 9H_{Ph}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 72,53 (CH₂) ; 119,19 (C_q) ; 125,37 (CH) ; 126,79 (2CH) ; 127,49 (CH) ; 128,13 (CH) ; 128,74 (CH) ; 129,11 (2CH) ; 129,42 (CH) ; 132,41 (C_q) ; 139,41 (C_q) ; 140,61 (C_q) ; 156,25 (C_q) ; 161,31 (C_q) ; 187,46 (C_q).

SM : *m/z* 280.

4-Biphényl-4-yl-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (20)

Le composé **20** est préparé à partir de **14** selon la **méthode F** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 89 %.

F : 202-203°C (éther diéthylique).

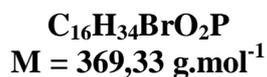
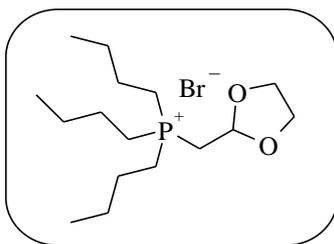
Solubilité : DMF, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3256 (OH) ; 3030 (C-H_{ar}) ; 1712 (C=O lactone + cétone) ; 1656 et 1625 (C=C) ; 1200 et 1061 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,94 (s, 2H, CH₂) ; 7,38 (t, 1H, H_e, ³J_{de} = 7,3 Hz) ; 7,50 (dd, 2H, H_d, ³J_{cd} = 8,0 Hz et ³J_{de} = 7,3 Hz) ; 7,63 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,6 Hz) ; 7,69 à 7,73 (m, 4H, H_b et H_c).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 72,11 (CH₂) ; 117,20 (C_q) ; 125,44 (2CH) ; 126,63 (2CH) ; 126,73 (C_q) ; 127,31 (CH) ; 129,06 (2CH) ; 130,73 (2CH) ; 132,61 (C_q) ; 137,75 (C_q) ; 140,44 (2C_q) ; 186,09 (C_q).

SM : *m/z* 280.

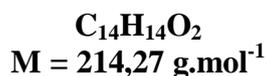
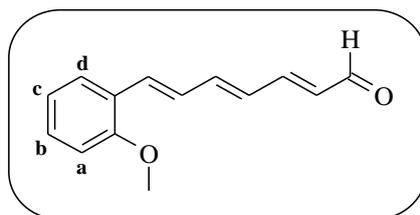
Bromure de (1,3-dioxolan-2-ylméthyl)-tri-*n*-butylphosphonium (21)**Méthode G :**

Sous atmosphère anhydre, ajouter 9,0 g (44,4 mmol) de tri-*n*-butylphosphine à 7,41 g (44,4 mmol) de 2-bromométhyl-1,3-dioxolane. Porter à 90°C sous agitation et maintenir à cette température pendant trois jours. Le composé **21** est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 2961, 2929 et 2874 (C-H) ; 1131, 1098 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 0,94 (t, 9H, 3CH₃, ³J = 7,1 Hz) ; 1,35 à 1,65 (m, 12H, 6CH₂) ; 2,20 à 2,40 (m, 6H, 3CH₂) ; 2,88 (dd, 2H, CH₂O, ²J_{HP} = 13,5 Hz et ³J_{HH} = 4,5 Hz) ; 3,80 à 4,10 (m, 4H, 2CH₂O) ; 5,24 (dt, 1H, CH, ³J_{HP} = 10,1 Hz et ³J_{HH} = 4,5 Hz).

(2E,4E,6E)-7-(2-Méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triéнал (22)

Méthode H :

Dissoudre 3,58 g (19,05 mmol) de (2E,4E)-5-(2-méthoxyphényl)penta-2,4-diéнал et 7,74 g (20,95 mmol) de composé **21** dans 26 mL de diméthylformamide anhydre. Chauffer le mélange à 90°C, ajouter goutte à goutte 3,6 mL (19,05 mmol) d'une solution de méthanolate de sodium à 30% puis agiter à cette température pendant dix huit heures. Reprendre le milieu réactionnel dans l'éther diéthylique puis laver trois fois à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Reprendre dans 120 mL de tétrahydrofurane puis ajouter 120 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et agiter le mélange à température ambiante pendant une nuit. Hydrolyser le mélange et extraire trois fois à l'éther diéthylique. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **22** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/éther diéthylique 9/1), sous forme d'une pâte jaune avec un rendement de 34 %.

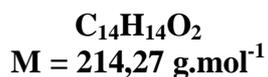
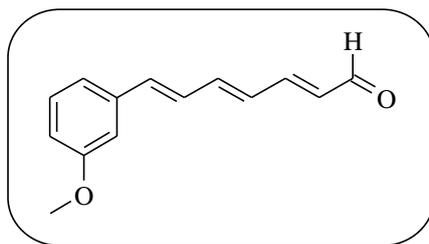
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3011 (C-H_{ar}) ; 2929 et 2827 (C-H) ; 1664 (C=O) ; 1584 et 1475 (C=C) ; 1149 et 1108 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,89 (s, 3H, OCH₃) ; 6,18 (dd, 1H, ³J = 15,3 Hz et ³J = 15,1 Hz) ; 6,56 (dd, 1H, ³J = 14,5 Hz et ³J = 14,3 Hz) ; 6,84 à 7,0 (m, 4H) ; 7,16 à 7,31 (m, 3H) ; 7,51 (dd, 1H, H_d, ³J_{ab} = 7,6 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 9,59 (d, 1H, CHO, ³J = 8,1 Hz).

SM : *m/z* 214.

(2E,4E,6E)-7-(3-Méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triéнал (23)



Le composé **23** est préparé selon la **méthode H** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 76 %.

F : 66-67°C (éther de pétrole).

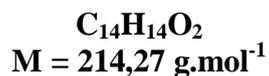
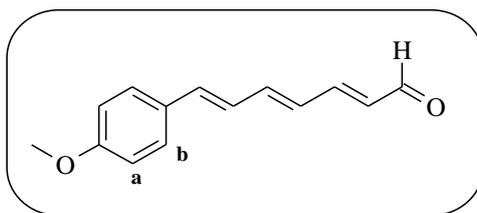
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3001 (C-H_{ar}) ; 2929 et 2817 (C-H) ; 1665 (C=O) ; 1595 (C=C) ; 1155 et 1113 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,83 (s, 3H, OCH₃) ; 6,19 (dd, 1H, ³J = 15,3 Hz et ³J = 15,1 Hz) ; 6,56 (dd, 1H, ³J = 14,1 Hz et ³J = 13,9 Hz) ; 6,75 à 7,06 (m, 6H) ; 7,14 à 7,29 (m, 2H) ; 9,58 (d, 1H, CHO, ³J = 8,0 Hz).

SM : *m/z* 214.

(2E,4E,6E)-7-(4-Méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triéнал (**24**)



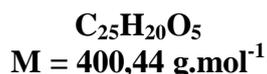
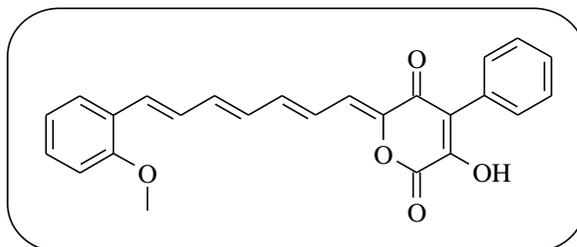
Le composé **24** est préparé selon la méthode H et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 55 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 6,18 (dd, 1H, ³J = 15,0 Hz et ³J = 14,8 Hz) ; 6,51 à 6,58 (m, 1H) ; 6,76 à 6,93 (m, 5H) ; 7,13 à 7,27 (m, 1H) ; 7,41 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,8 Hz) ; 9,57 (d, 1H, CHO, ³J = 7,9 Hz).

SM : *m/z* 214.

(6Z)-3-Hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(2-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-trién-1-ylidène]-4-phényl-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (25)



Méthode I :

Dissoudre 0,15 g (0,73 mmol) du composé **15** ainsi que 0,16 g (0,75 mmol, 1,03 éq) de l'aldéhyde **22** dans 4 mL d'acide acétique glacial puis ajouter quelques gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée. Chauffer le mélange à 90°C pendant une nuit puis refroidir le milieu réactionnel à 0°C à l'aide d'un bain de glace. Ajouter alors environ 10 mL d'un mélange éther de pétrole/éther diéthylique (1/1) puis filtrer le solide en suspension. Le composé **25** est obtenu, après un dernier lavage avec de l'éther diéthylique, sous forme d'un solide rouge avec un rendement de 42 %.

F : >400°C.

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

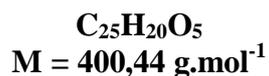
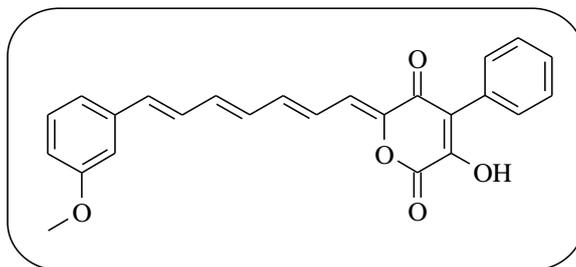
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3421 (OH) ; 3025 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1697 (C=O lactone + cétone) ; 1558 (C=C) ; 1241 et 1200 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,87 (s, 3H, OCH₃) ; 6,63 à 6,69 (m, 2H) ; 6,74 à 6,77 (m, 1H) ; 6,97 à 7,06 (m, 5H) ; 7,15 à 7,18 (m, 1H) ; 7,25 à 7,31 (m, 4H) ; 7,56 à 7,60 (m, 3H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* produit non stable.

(6Z)-3-Hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(3-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-trién-1-ylidène]-4-phényl-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (26**)**



Le composé **26** est préparé à partir de **15** et **23** selon la **méthode I** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 51 %.

F : 207-208°C (éther diéthylique).

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

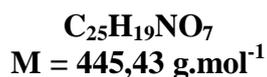
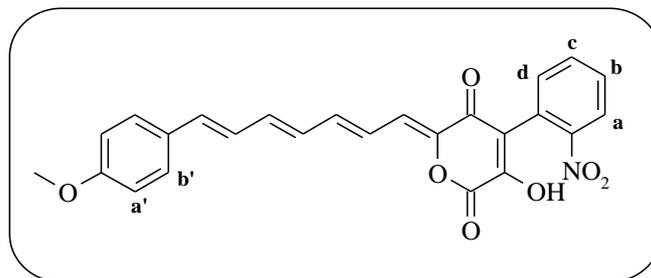
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3339 (OH) ; 3005 (C-H_{ar}) ; 1703 (C=O lactone + cétone) ; 1543 (C=C) ; 1200 et 1159 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 6,75 à 6,90 (m, 6H) ; 7,02 à 7,22 (m, 4H) ; 7,29 à 7,46 (m, 6H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 400.

(6Z)-3-Hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(4-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triénylidène]-4-(2-nitrophényl)-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (27)



Le composé 27 est préparé à partir de 16 et 24 selon la méthode I et obtenu sous forme d'un solide marron/rouge avec un rendement de 69 %.

F : 248-249°C (éther diéthylique).

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

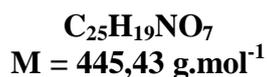
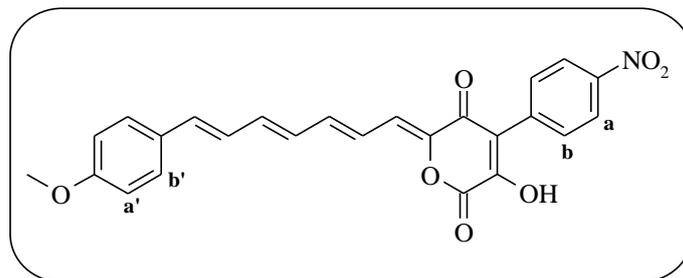
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3328 (OH) ; 3057 (C-H_{ar}) ; 1723 (C=O lactone + cétone) ; 1543 et 1378 (NO₂) ; 1200 et 1069 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 6,67 à 6,84 (m, 5H) ; 6,95 à 6,98 (m, 4H) ; 7,51 (d, 2H, **H**_{b'}, ³J_{a'b'} = 8,8 Hz) ; 7,60 (dd, 1H, **H**_d, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,63 (ddd, 1H, **H**_b, ³J_{ab} = 8,2 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,79 (ddd, 1H, **H**_c, ³J_{cd} = 7,6 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,06 (dd, 1H, **H**_a, ³J_{ab} = 8,2 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 445.

(6Z)-3-Hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(4-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triénylidène]-4-(4-nitrophényl)-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (**28**)



Le composé **28** est préparé à partir de **17** et **24** selon la **méthode I** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 30 %.

F : >400°C.

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

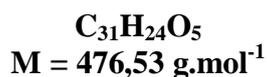
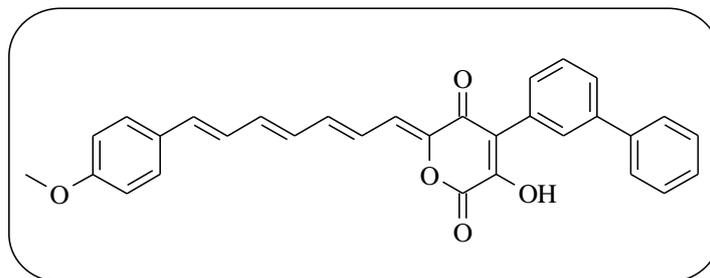
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3431 (OH) ; 3061 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1697 (C=O lactone + cétone) ; 1553 et 1343 (NO₂) ; 1246 et 1153 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 6,60 à 6,75 (m, 5H) ; 6,91 à 6,94 (m, 2H) ; 6,95 (d, 2H, **H**_{a'}, ³J_{a'b'} = 8,5 Hz) ; 7,49 (d, 2H, **H**_{b'}, ³J_{a'b'} = 8,5 Hz) ; 8,12 (d, 2H, **H**_b, ³J_{ab} = 8,8 Hz) ; 8,18 (d, 2H, **H**_a, ³J_{ab} = 8,8 Hz).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 445.

(6Z)-4-Biphényl-3-yl-3-hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(4-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triénylidène]-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (29)



Le composé **29** est préparé à partir de **19** et **24** selon la **méthode I** et obtenu sous forme d'un solide marron/rouge avec un rendement de 57 %.

F : 195-196°C (éther diéthylique).

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

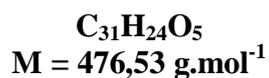
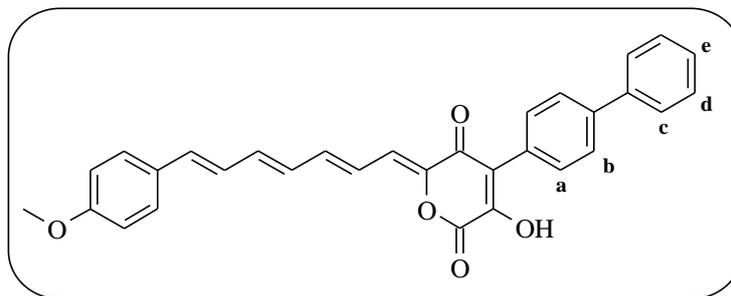
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3400 (OH) ; 3009 (C-H_{ar}) ; 1723 (C=O lactone + cétone) ; 1548 (C=C) ; 1194 et 1154 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 6,65 à 7,07 (m, 9H) ; 7,40 à 7,45 (m, 2H) ; 7,50 à 7,56 (m, 5H) ; 7,66 à 7,72 (m, 4H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 476.

(6Z)-4-Biphényl-4-yl-3-hydroxy-6-[(2E,4E,6E)-7-(4-méthoxyphényl)hepta-2,4,6-triénylidène]-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (30)



Le composé **30** est préparé à partir de **20** et **24** selon la **méthode I** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 69 %.

F : 246-247°C (éther diéthylique).

Solubilité : Acétone, MeOH, DMSO.

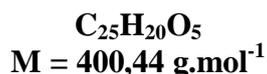
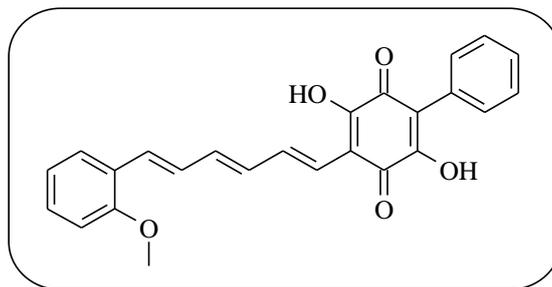
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3308 (OH) ; 3033 (C-H_{ar}) ; 1718 (C=O lactone + cétone) ; 1549 (C=C) ; 1205 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 6,65 à 7,22 (m, 9H) ; 7,42 (t, 1H, **H_e**, ³J_{de} = 7,5 Hz) ; 7,50 à 7,62 (m, 6H) ; 7,72 à 7,76 (m, 4H, **H_b** et **H_c**).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 476.

2,5-Dihydroxy-3-[(1E,3E,5E)-6-(2-méthoxyphényl)hexa-1,3,5-trién-1-yl]-6-phénylbenzo-1,4-quinone (31)



Méthode J :

Dissoudre 0,12 g (0,30 mmol) du composé **25** dans 5 mL de méthanol anhydre à température ambiante. Ajouter goutte à goutte 2,86 mL (15,0 mmol, 50 éq) d'une solution de méthanolate de sodium à 30% puis agiter pendant soixante douze heures. Ajouter 20 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis filtrer le solide en suspension. Le composé **31** est obtenu, après trituration à froid dans de l'éther de pétrole, sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de 71 %.

F : >400°C.

Solubilité : Acétone, CH₂Cl₂, DMSO.

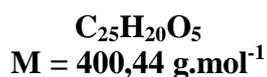
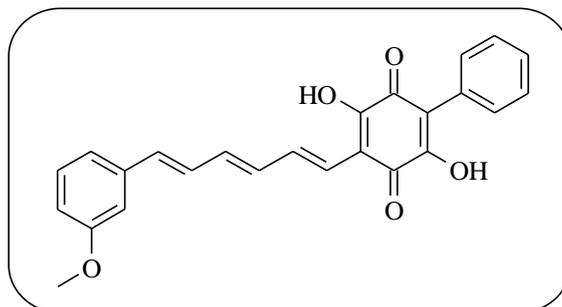
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3298 (OH) ; 3027 (C-H_{ar}) ; 2948 (C-H) ; 1631 (C=O) ; 1538 (C=C) ; 1241 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO d₆) : δ ppm 3,86 (s, 3H, OCH₃) ; 6,62 à 6,68 (m, 2H) ; 6,92 à 7,09 (m, 5H) ; 7,25 à 7,51 (m, 7H) ; 7,59 (dd, 1H, ³J = 7,5 Hz et ⁴J = 1,6 Hz).

RMN ¹³C : ND.

SM : m/z 400.

2,5-Dihydroxy-3-[(1E,3E,5E)-6-(3-méthoxyphényl)hexa-1,3,5-trién-1-yl]-6-phénylbenzo-1,4-quinone (32)



Le composé **32** est préparé à partir de **26** selon la **méthode J** et obtenu sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de 56 %.

F : 194-195°C (dichlorométhane).

Solubilité : Acétone, CH₂Cl₂, DMSO.

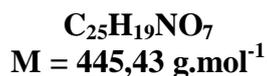
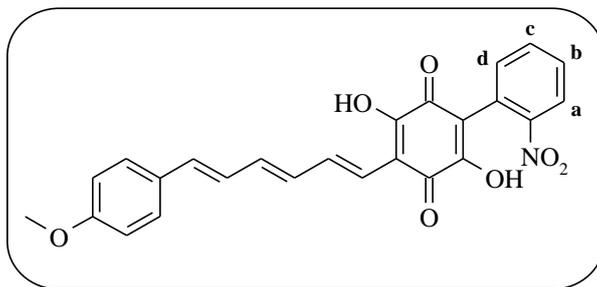
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3308 (OH) ; 3009 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1635 (C=O) ; 1620 et 1574 (C=C) ; 1251 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 6,61 à 6,65 (m, 3H) ; 6,70 à 6,72 (m, 1H) ; 6,84 à 6,87 (m, 1H) ; 7,04 à 7,11 (m, 3H) ; 7,26 à 7,53 (m, 7H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 400.

2,5-Dihydroxy-3-[(1E,3E,5E)-6-(4-méthoxyphényl)hexa-1,3,5-triényl]-6-(2-nitrophényl)benzo-1,4-quinone (33**)**



Le composé **33** est préparé à partir de **27** selon la **méthode J** et obtenu sous forme d'un solide noir avec un rendement de 67 %.

F : >400°C.

Solubilité : Acétone, CH₂Cl₂, DMSO.

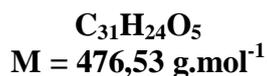
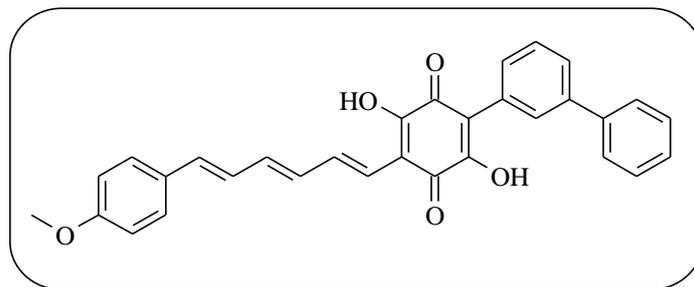
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3328 et 3277 (OH) ; 3005 (C-H_{ar}) ; 2923 (C-H) ; 1620 (C=O) ; 1523 (C=C) ; 1508 et 1333 (NO₂) ; 1246 et 1169 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 6,58 à 6,70 (m, 3H) ; 6,90 à 7,04 (m, 4H) ; 7,45 à 7,58 (m, 3H) ; 7,59 (dd, 1H, **H_d**, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,66 (ddd, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,2 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,81 (ddd, 1H, **H_c**, ³J_{cd} = 7,6 Hz, ³J_{bc} = 7,4 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,11 (d, 1H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,2 Hz).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 445.

6-Biphényl-3-yl-2,5-dihydroxy-3-[(1E,3E,5E)-6-(4-méthoxyphényl)hexa-1,3,5-triényl]benzo-1,4-quinone (34)



Le composé **34** est préparé à partir de **29** selon la **méthode J** et obtenu sous forme d'un solide vert foncé avec un rendement de 10 %.

F : 190-191°C (dichlorométhane).

Solubilité : Acétone, CH₂Cl₂, DMSO.

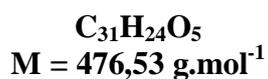
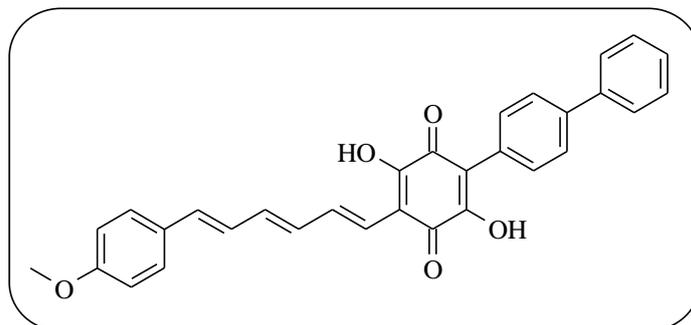
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3298 (OH) ; 3035 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1615 (C=O) ; 1241 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 6,57 à 6,68 (m, 3H) ; 6,90 à 7,00 (m, 3H) ; 7,39 à 7,54 (m, 9H) ; 7,63 à 7,70 (m, 4H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 476.

6-Biphényl-4-yl-2,5-dihydroxy-3-[(1E,3E,5E)-6-(4-méthoxyphényl)hexa-1,3,5-triényl]benzo-1,4-quinone (35)



Le composé 35 est préparé à partir de 30 selon la méthode J et obtenu sous forme d'un solide marron foncé avec un rendement de 68 %.

F : 222-223°C (éther de pétrole).

Solubilité : Acétone, CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3277 (OH) ; 3004 (C-H_{ar}) ; 2937 (C-H) ; 1605 (C=O) ; 1241 et 1031 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 6,55 à 6,68 (m, 3H) ; 6,89 à 7,00 (m, 3H) ; 7,40 à 7,76 (m, 13H).

RMN ¹³C : ND.

SM : *m/z* 476.

VII- Conclusion

Au cours de ce travail, cinq nouveaux composés à structure 1,4-benzoquinone ont été préparés selon un schéma de synthèse convergent et fréquemment employé au laboratoire. Cette voie s'est avérée efficace, permettant ainsi l'introduction d'une grande variété de substituant en position 3 et 6 du noyau benzoquinone. Toutefois, elle comporte de nombreuses étapes et certaines d'entre elles conduisent à l'obtention de rendements médiocres. Par ailleurs les pyranediones ainsi que les benzoquinones se sont avérées difficiles à purifier.

L'activité vis-à-vis de la protéine Bcl-X_L a été évaluée et malgré les pharmacomodulations envisagées, le niveau d'activité n'a pas pu être amélioré puisque nos composés ont montré des CE₅₀ comprises entre 15,5 et 80 µM (tableau 7, page 58).

Ces résultats ont conduit les Laboratoires SERVIER à poursuivre ces travaux au sein de leur unité de recherche, nous permettant de nous concentrer sur un second projet, concernant l'inhibition de la protéine kinase Src dans le cadre d'un traitement antitumoral.

**CHAPITRE II : INHIBITION DE LA PROTÉINE
TYROSINE KINASE Src**

I- Introduction sur les protéines kinases

1- Généralités

La phosphorylation des protéines représente un mécanisme de régulation qui contrôle pratiquement tous les aspects de la vie cellulaire.⁶² Cette réaction covalente, assurée par des protéines kinases (PKs), induit des changements conformationnels qui peuvent affecter la fonction d'une protéine de diverses manières : en stimulant ou en supprimant son activité, en contrôlant sa localisation intracellulaire ou sa destruction, ou encore en lui permettant d'interagir avec d'autres protéines. La simplicité de cette modification post-traductionnelle, et sa réversibilité grâce à l'action de protéines phosphatases (schéma 11, page 27), expliquent probablement pourquoi elle a été adoptée pour réguler la plupart des fonctions cellulaires.

Les PKs participent ainsi à l'intégration de signaux essentiels pour le contrôle de la division, de la différenciation et de la mort des cellules. Elles régulent l'activité transcriptionnelle, l'apoptose, la progression dans le cycle cellulaire et la prolifération, les réarrangements du cytosquelette, la différenciation, la mobilité cellulaire, etc...⁶³

Les protéines kinases possèdent un **domaine commun catalytique**⁶⁴ et un **domaine régulateur**. Le domaine catalytique est le lieu où vient se fixer le nucléotide donneur de phosphates qu'est l'ATP et le substrat qui est une protéine acceptrice de phosphates. Elles peuvent être régulées par des protéines activatrices, des protéines inhibitrices (pseudosubstrat, autoinhibition), des cofacteurs, des seconds messagers. L'activité des PKs peut également être contrôlée par autophosphorylation ou par d'autres protéines kinases de sorte qu'il se crée des cascades de protéines kinases qui amplifient les signaux membranaires.

En raison de leur grande diversité d'actions, les protéines kinases doivent être rigoureusement régulées : l'activité aberrante de ces enzymes engendre en effet de nombreuses pathologies (cancer, diabète, dysfonctionnements nerveux, cardiovasculaires, inflammatoires ou auto-immunitaires). De plus, la dérégulation par mutation ou surexpression des PKs est une caractéristique des cellules cancéreuses.⁶⁵ À ce titre, elles constituent une fraction importante des oncogènes actuellement connus. Des efforts considérables ont donc été réalisés pour déterminer les fonctions physiologiques et pathologiques des voies de signalisation des protéines kinases. Pour toutes ces raisons, ces enzymes, représentent des cibles thérapeutiques⁶⁶ très pertinentes.

⁶² T. Hunter, *Cell*, **1995**, *80*, 225-236.

⁶³ P. Cohen, *Nat. Cell Biol.*, **2002**, *4*, E127-E130.

⁶⁴ D. Fabbro *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, **2002**, *93*, 79-98.

⁶⁵ D. Hanahan *et al.*, *Cell*, **2000**, *100*, 57-70.

⁶⁶ G. Kéri *et al.*, *Curr. Signal Transduction Ther.*, **2006**, *1*, 67-95.

Comme décrit précédemment lors de l'introduction page 27, il existe deux grandes classes de PKs (schéma 34) : les **protéines sérine/thréonine kinases** et les **protéines tyrosine kinases**.

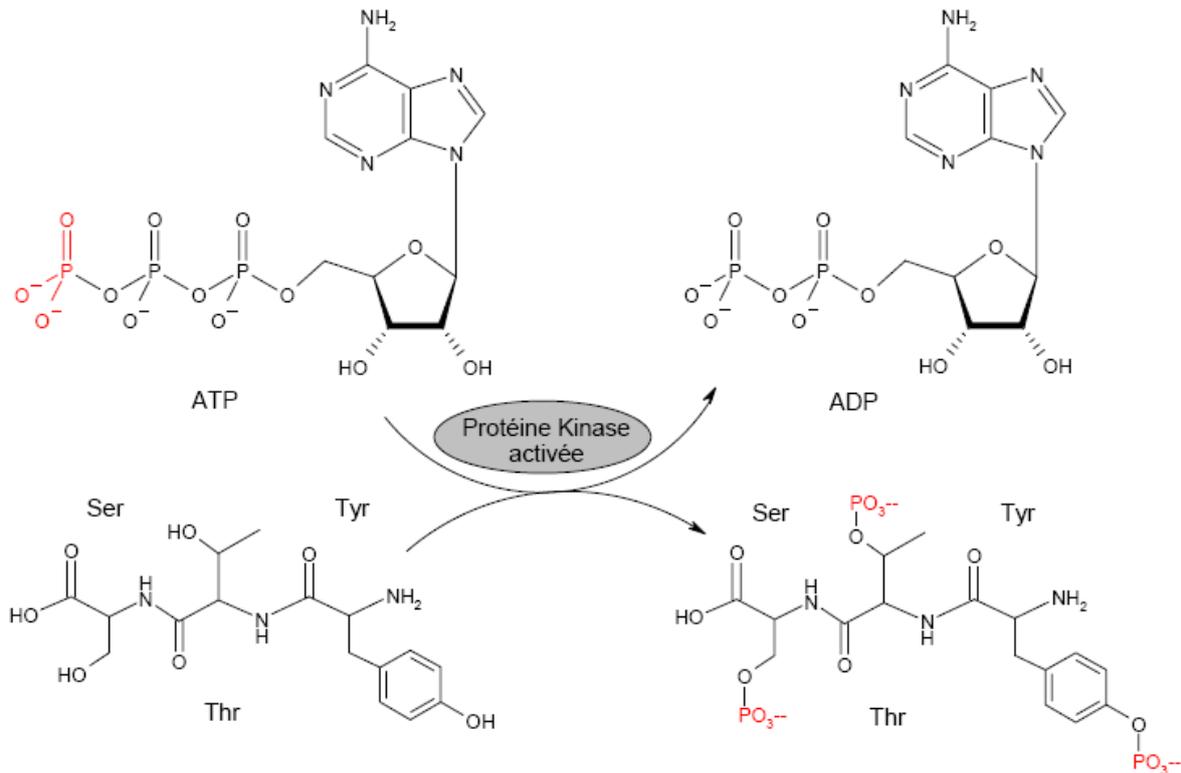


Schéma 34 : Sites d'action des protéines kinases.

2- Classification des protéines kinases

En 2002, l'étude du génome humain⁶⁷ a conduit à l'identification de 518 gènes de protéine kinase, représentant 1,7 % des gènes. La plupart (478) appartiennent à une seule famille protéique, dont la signature est un domaine catalytique ePK (e : eucaryote), et 40 sont dites aPK (a : atypique). La famille des protéines kinases, incluant 385 sérine/thréonine kinases, 90 tyrosine kinases et 43 protéines proches des tyrosine kinases est, en taille, la seconde famille d'enzyme après celle des protéases.

Ainsi, la classification originelle de S. Hanks et T. Hunter⁶⁸ initialement divisée en cinq groupes (AGC, CAMK, CMGC, TK et "Other" TK), fondée sur une comparaison de séquences primaires et du domaine catalytique, a été complétée par l'ajout de quatre groupes de kinases (TKL, STE, CK1 et "Atypical" TK) (figure 12, page 102).

⁶⁷ G. Manning *et al.*, *Science*, **2002**, 298, 1912-1934.

⁶⁸ S. K. Hanks *et al.*, *FASEB J.*, **1995**, 9, 576-596.

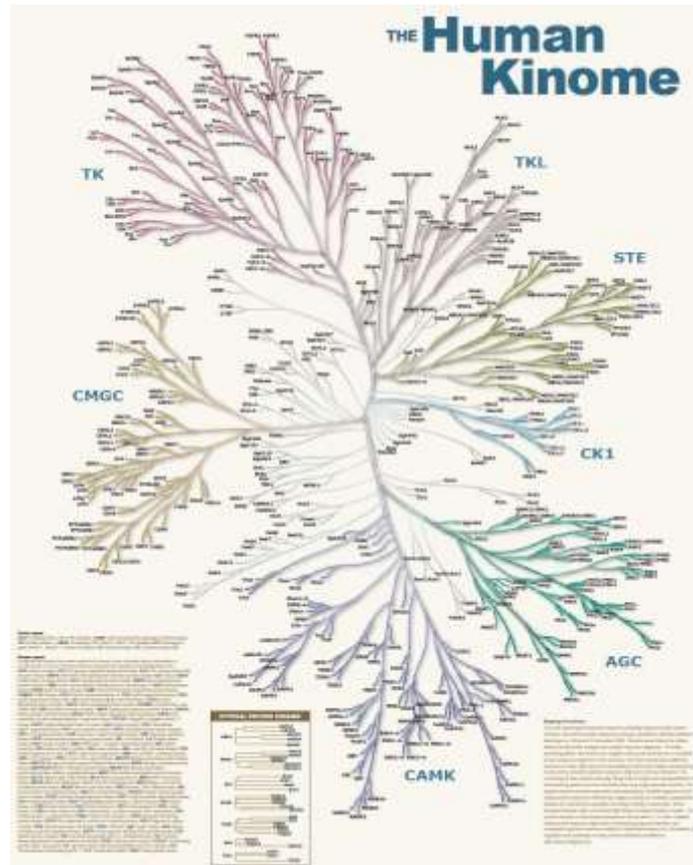


Figure 12 : Les 518 protéines kinases humaines.⁶⁷

2-1- Les Sérine/Thréonine Kinases (S/TKs)

Parmi ces kinases on peut distinguer :

- le groupe **AGC** (cAMP-dependent protein kinase A / protein kinase G / protein kinase C) impliqué dans :
 - des fonctions de régulation des voies métaboliques (PKA).
 - la régulation de la relaxation du muscle lisse, le métabolisme du sperme et la division cellulaire (PKG).
 - la régulation de l'expression génique et la prolifération cellulaire, l'organisation intracellulaire du cytosquelette et le processus de transmission et de contrôle de l'excitation cellulaire (PKC).
- le groupe **CAMK** (Calcium/Calmodulin-dependent protein Kinases). Les protéines appartenant à ce groupe participent principalement au métabolisme énergétique.
- le groupe **CMGC** (CDK, MAPK, GSK, CDKL) comprenant les familles des CDKs (Cyclin-Dependent Kinases), MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases), des GSKs (Glycogen Synthase Kinases) et des CDKL (Cyclin-Dependent Kinase-Like).

En particulier, les CDKs sont activées quand elles sont associées à leurs sous unités régulatrices (les cyclines). Elles sont impliquées dans la progression des différentes phases du cycle de division cellulaire (phases G₁, Synthèse ADN, G₂ et Mitose)⁶⁹ en phosphorylant des facteurs de transcription, des protéines "anti-tumeurs" et d'autres protéines importantes de la réplication de l'ADN et de la division cellulaire (figure 13).

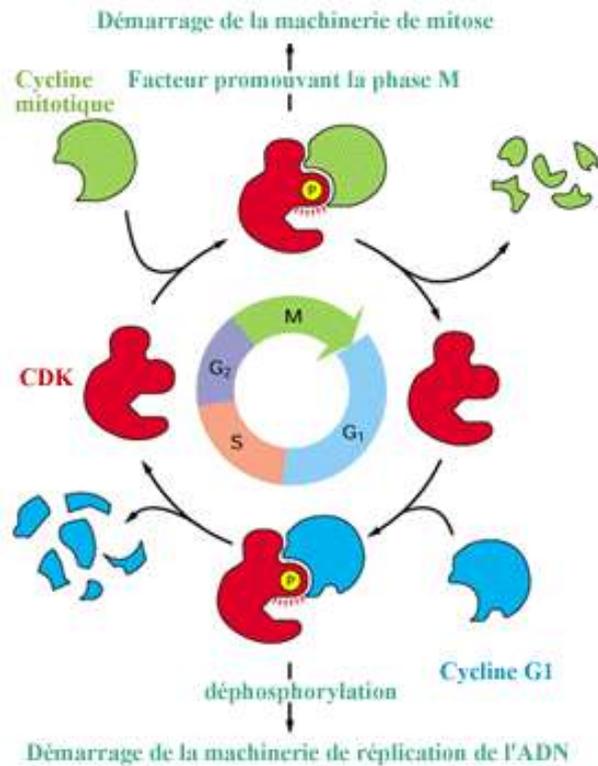


Figure 13 : Régulation du cycle cellulaire par les CDKs.⁷⁰

Les MAPKs sont quant à elles impliquées dans la régulation d'un grand nombre de réponses cellulaires incluant la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. Elles jouent un rôle très important dans la transduction du signal chez les eucaryotes par au moins trois voies : ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), JNK (c-Jun NH₂-terminal Kinase) et p38. L'activation du récepteur et des protéines associées se situe en amont de la cascade des MAPKs qui est constituée de trois kinases : une MAPK kinase kinase (MAPKKK), qui phosphoryle et active une MAPK kinase (MAPKK), qui à son tour, active la MAPK.

Cette organisation en cascade permet une amplification du signal, mais fournit aussi de façon importante, des cibles supplémentaires de régulation de la cascade⁷¹ (figure 14).

⁶⁹ M. Knockaert *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, 23, 417-425.

⁷⁰ Cours de virologie : Le cycle cellulaire, **2008**. http://virologie.free.fr/documents/virologie/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm.

⁷¹ L. O. Murphy *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, **2006**, 31, 268-275.

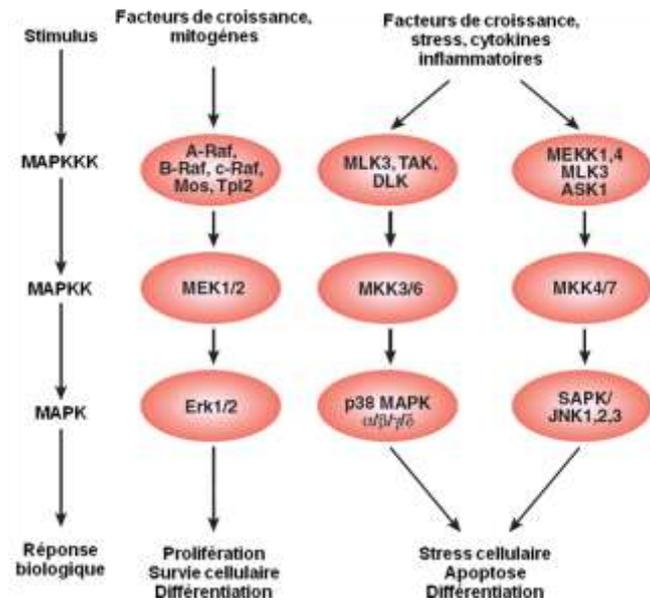


Figure 14 : Voies de signalisation des MAPKs.⁷²

2-2- Les Tyrosine Kinases (TKs)

Comme mentionné précédemment (page 27), on distingue les TKs **membranaires** (ou récepteurs à activité tyrosine kinase RTK) et les TKs **cytosoliques** (figure 15).

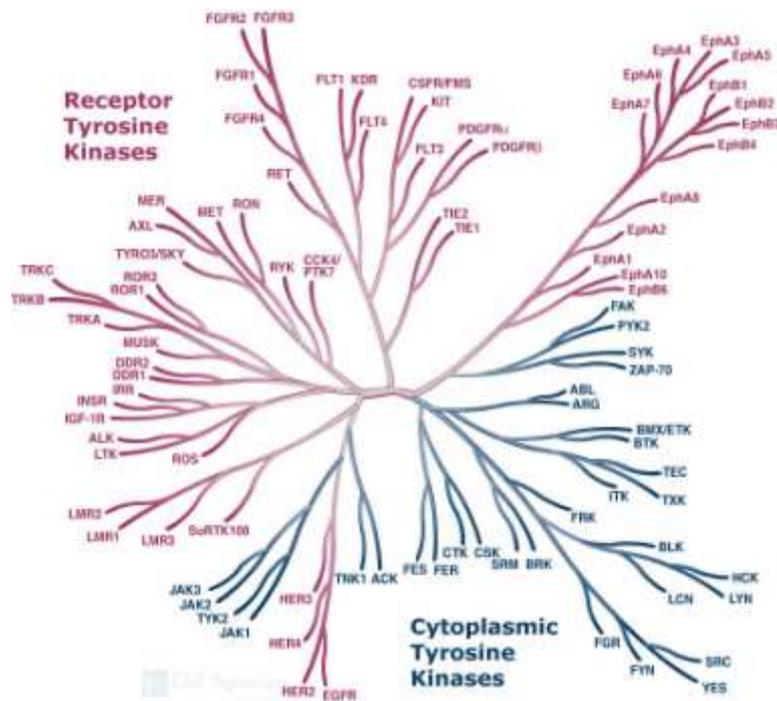


Figure 15 : Les tyrosine kinases.⁷²

⁷² Cell Signaling Technology, 2008. <http://www.cellsignal.com/ddt/kinase.html>.

2-2-1- Les tyrosine kinases membranaires

Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) font partie de la famille des récepteurs-enzymes. Ils jouent un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, de la migration cellulaire, du métabolisme cellulaire, de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Tous les récepteurs de cette famille sont caractérisés par : un domaine extracellulaire généralement glycosylé, avec un domaine de liaison du ligand, un domaine transmembranaire (une simple hélice), un domaine cytosolique avec une séquence d'environ cent acides aminés et qui possède une **activité protéine tyrosine kinase** intrinsèque et enfin d'autres séquences régulatrices qui sont sujettes à des autophosphorylations et des phosphorylations par des protéines kinases hétérologues (figure 16).

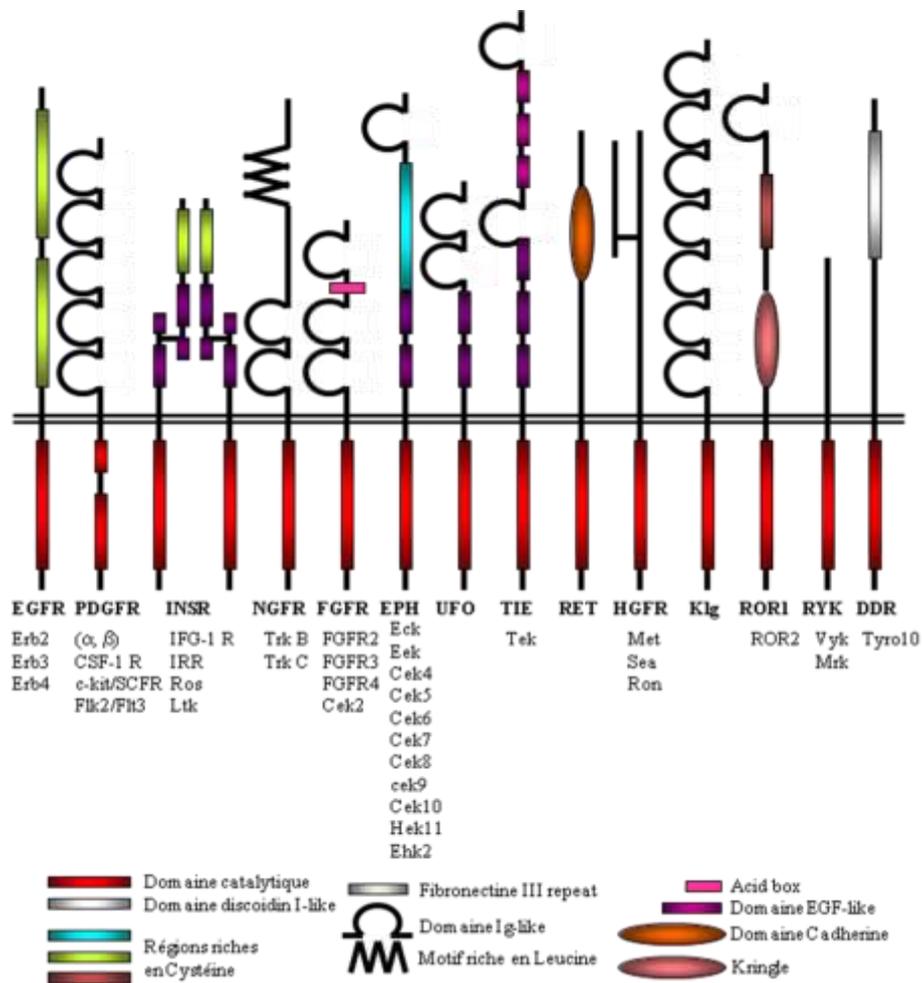


Figure 16 : Les familles de RTK.⁷³

En général pour tous les RTKs (sauf pour le récepteur de l'insuline), il semblerait que la liaison du ligand agoniste induise une dimérisation du récepteur. Cette dimérisation conduirait

⁷³ S. Roche, 2008. http://www.crbm.cnrs.fr/~roche/DEA_Endocrinologie.ppt.

à un changement conformationnel qui stimulerait l'activité TK de la partie intracellulaire du récepteur et entraînerait donc l'autophosphorylation du récepteur (qui permettrait son couplage à divers effecteurs) et une phosphorylation de nombreuses protéines cytoplasmiques qui modifierait le métabolisme cellulaire.

Les RTKs sont classées en différentes familles,⁷⁴ selon des homologies de structure concernant les domaines extracellulaires et les domaines kinases. Parmi celles-ci on peut distinguer :

- La famille de l'**EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor) qui se caractérise par deux régions extracellulaires riches en cystéines et un domaine intracellulaire kinasique. La suractivation de la voie régulée par EGFR dans les tumeurs est souvent due à une surexpression de ce dernier, ou bien à une trop grande quantité de ligand présent dans le milieu extracellulaire (ligand qui peut être synthétisé par des cellules cancéreuses, il y a alors stimulation par voie autocrine).
- La famille du **PDGFR** (Platelet Derived Growth Factor Receptor) qui se caractérise par la présence sur le domaine extracellulaire de cinq séquences contenant des cystéines servant de site de reconnaissance aux ligands et d'un domaine kinasique intracellulaire scindé en deux. Cette famille joue un rôle important dans le développement de diverses métastases osseuses.⁷⁵
- La famille du récepteur à l'insuline⁷⁶ **INSR** et de l'**IGFR** (Insulin-Like Growth Factor Receptor). Ces récepteurs sont de structure dimérique et caractérisés par deux chaînes α extracellulaires riches en cystéines, reliées par des ponts disulfure et deux chaînes β transmembranaires riches en kinases. La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne un changement de configuration de celui-ci, ce qui conduit à son autophosphorylation sur plusieurs résidus tyrosine situés dans le domaine TK, mais aussi à la phosphorylation d'autres protéines cytosoliques. Ceci va engendrer des changements de flux ioniques, la stimulation du transport du glucose, le transport des aminoacides, la stimulation des synthèses d'ARN et d'ADN...
- La famille du **VEGFR** (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) et du **FGFR** (Fibroblast Growth Factor Receptor) possèdent des caractéristiques communes avec **PDGFR** au niveau intra et extracellulaire. La famille du VEGFR est impliquée notamment dans la régulation de l'angiogenèse et divers agents (Sorafenib, Sunitinib, Vatalanib...) ciblant la voie des VEGFR sont commercialisés ou en cours d'études à différentes phases de développement dans des tumeurs solides (schéma 35).

⁷⁴ S. R. Hubbard *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, **2000**, 69, 373-398.

⁷⁵ B. Paule, *Oncologie*, **2005**, 7, 387-390.

⁷⁶ A. N. Frattali *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, 19521-19528.

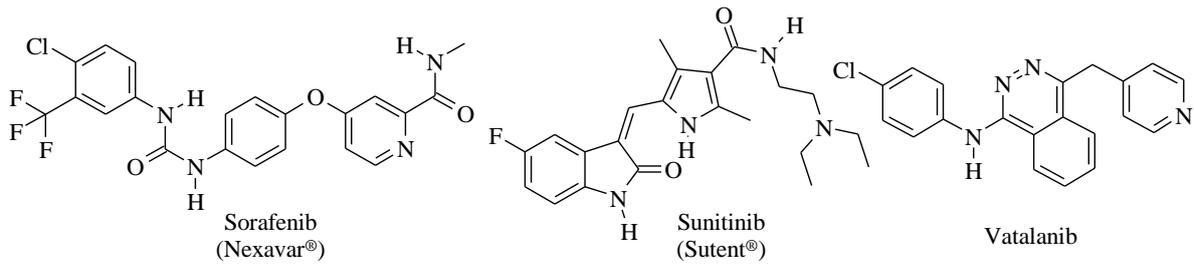


Schéma 35.

2-2-2- Les tyrosine kinases cytosoliques

2-2-2-1- Généralités

Les TKs cytosoliques se situent au niveau de la surface interne de la membrane plasmique. Elles ne possèdent ni domaine extracellulaire ni domaine transmembranaire. Il existe trente deux TKs cytosoliques⁷⁷ (figure 17) qui sont réparties en différentes familles comme par exemple la famille Src, Abl, JAK...

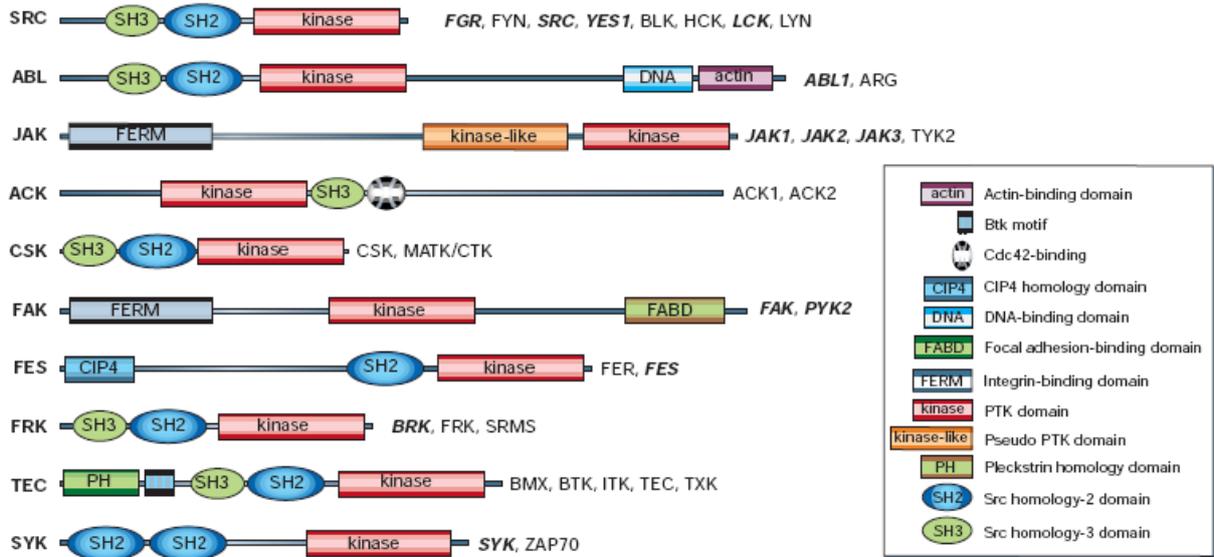


Figure 17 : Les familles de TKs cytosoliques.⁷⁷

Les TKs cytosoliques interviennent dans différents processus cellulaires tels que la différenciation, la division cellulaire, la synthèse d'ADN, la migration cellulaire, l'activation lymphocytaire..., c'est pourquoi leur dérèglement (surexpression par exemple) conduit à des maladies prolifératives telles que des cancers. De plus, on sait qu'actuellement près de la moitié de ces kinases (indiquée en italique) sont directement impliquées dans des tumeurs cancéreuses.

⁷⁷ P. Blume-Jensen *et al.*, *Nature*, **2001**, *411*, 355-365.

2-2-2-2- *Src kinase*

En 1911, Peyton Rous⁷⁸ démontra que la leucémie du poulet était transmissible par des extraits cellulaires filtrés (par des virus). Ces expériences conduisirent à l'identification du virus du sarcome de Rous, premier virus à l'origine de tumeurs cancéreuses (figure 18). Bien après, son ARN fut séquencé et des recherches démontrèrent qu'une enzyme (la transcriptase inverse), lui permettait d'être intégré au génome de la cellule transformée sous forme d'une molécule d'ADN (provirus). Un gène du sarcome (*Src*), indispensable au pouvoir tumorigène, fut donc identifié.

L'expression de ce dernier aboutit à la production d'une protéine phosphorylée d'une masse de soixante kDa, la protéine pp60Src, qui possède une activité protéine tyrosine kinase. Ce gène s'est finalement révélé être d'origine cellulaire et non virale car le gène du sarcome viral, appelé maintenant v-*Src*, provient d'un gène cellulaire, c-*Src*, dont l'ARN a été ajouté à l'ARN viral au cours de précédents cycles de réplication. Ce gène cellulaire, indispensable à la tumorigénération due au virus, a été qualifié **d'oncogène**.⁷⁹

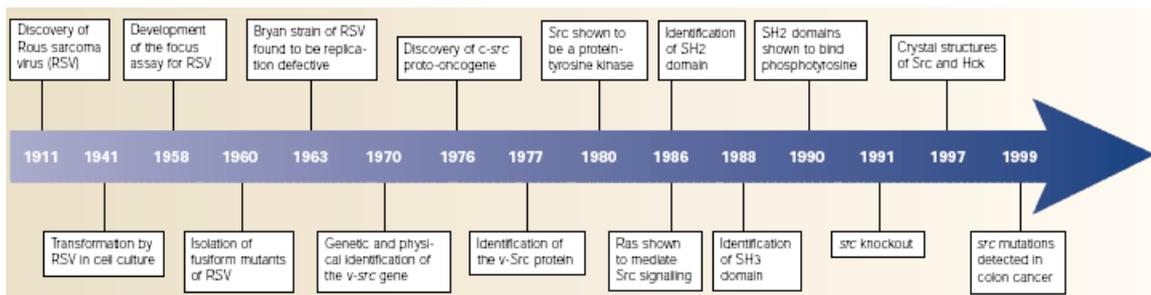


Figure 18 : Evénements majeurs dans la découverte de Src.

La protéine kinase Src est le chef de file d'une famille de protéines kinases qui comprend neuf membres incluant Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Hck, Blk, Fgr et Yrk.⁸⁰ Ils présentent tous une architecture commune de six domaines distincts (figure 19) comprenant :

- **un domaine SH4** situé dans la partie N-terminale contenant un site de myristylation responsable de l'ancrage de la protéine à la membrane plasmique.
- **un segment unique** comportant 50 à 80 acides aminés, propre à chaque kinase et qui semble moduler les interactions protéines-protéines et réguler l'activité catalytique.
- **un domaine SH3** constitué de 60 acides aminés qui interagit avec des protéines riches en prolines.

⁷⁸ P. Rous, *J. Exp. Med.*, **1911**, 13, 397-411.

⁷⁹ G. S. Martin, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2001**, 2, 467-475.

⁸⁰ T. K. Sawyer, *Top. Med. Chem.*, **2007**, 1, 383-405.

- un **domaine SH2** composé d'une centaine d'acides aminés qui se lie à des résidus tyrosine phosphorylés et interagit avec le récepteur PDGF β et la kinase PI3K.
- un **domaine catalytique** ou SH1 possédant une activité tyrosine kinase responsable de l'autophosphorylation.
- un **domaine régulateur** qui participe à des interactions intramoléculaires avec le domaine SH2 maintenant la protéine dans une conformation inactive.⁸¹

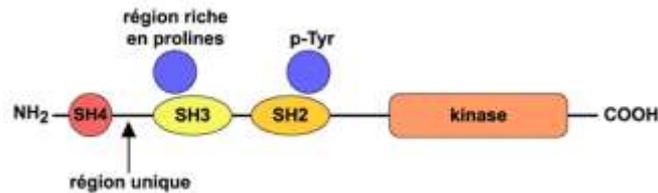


Figure 19 : Structure de Src.⁸²

Src kinase est commandée par des mécanismes de phosphorylation, ou d'interactions entre un domaine SH et une protéine. Elle contient deux résidus tyrosine (Tyr416 et Tyr527) jouant des rôles régulateurs opposés, impliqués dans l'activité kinase.

Ainsi, l'autophosphorylation de Tyr416 située dans la boucle d'activation (activation loop) modifie la conformation de Src, rendant accessible le site de liaison du substrat (site catalytique). Ce processus entraîne une augmentation de l'activité de la kinase.

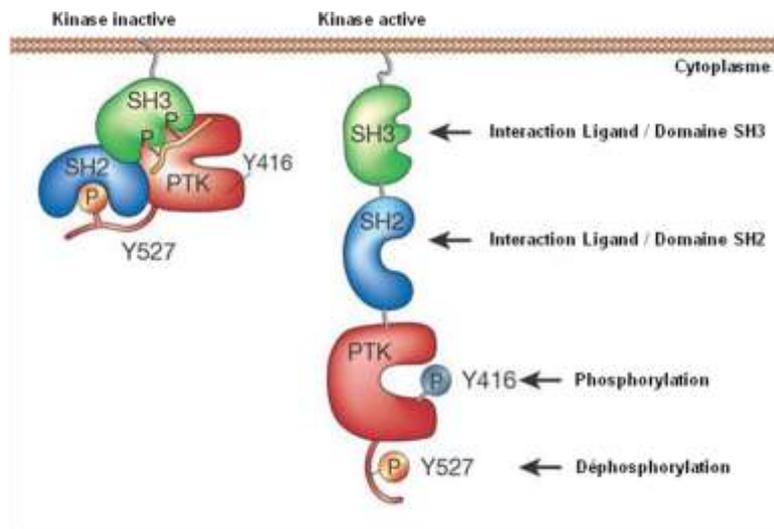


Figure 20 : Activation de Src.⁷⁷

⁸¹ (a) M. C. Frame, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1602, 114-130 ; (b) J. Homsí *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets*, **2007**, 11, 91-100.

⁸² Les mécanismes moléculaires de l'apoptose : III-1-b) La famille Src, **2008**. <http://www.123bio.net/revues/jer Ricci/fig9.html>.

La Tyr527 est située quant à elle dans le domaine régulateur de la kinase et elle peut être phosphorylée par la protéine kinase Csk,⁸³ ou déphosphorylée par diverses phosphatases SHP-1, PTP- α , PTP-1B.⁸⁴ La phosphorylation de la Tyr527 inactive la kinase par interaction de cette dernière avec le domaine SH2, entraînant un repliement de la protéine sur elle-même. La conformation fermée empêche l'accès au site catalytique et tout positionnement du substrat (figure 20).

La TK Src se trouve essentiellement sous sa forme inactive dans les cellules normales et ne devient temporairement active que dans des conditions bien particulières. Si l'équilibre entre phosphorylation et déphosphorylation est rompu, l'activité altérée de Src peut conduire à des dérèglements cellulaires, et notamment à des invasions néoplasiques.

De plus, Src intervient au centre d'un vaste éventail de cascades de transduction de signaux et peut être activée par des récepteurs à activité tyrosine kinase (EGF, HGF ou PDGF⁸⁵) suite à l'ancrage d'un facteur de croissance (figure 21). Cette activation va engendrer la formation d'un complexe hétérodimère entre Src et EGFR, qui aboutira ultérieurement à la synthèse d'ADN.⁸⁶

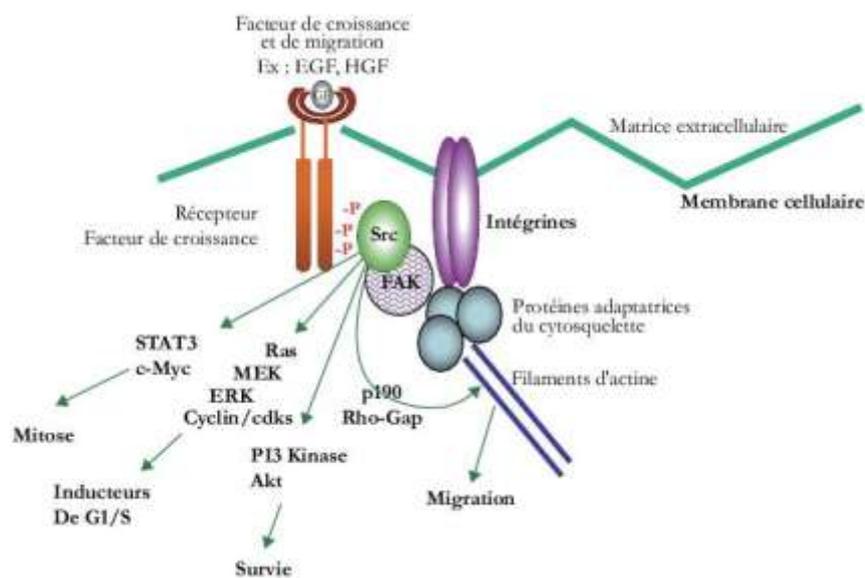


Figure 21 : Voies de signalisation de Src.⁸⁷

Elle peut également réguler l'expression de la transcription de la protéine c-myc nécessaire à la réponse mitogénique et activer la voie des MAPKs et les cyclines, qui sont impliquées dans le contrôle de la croissance cellulaire.

⁸³ P. A. Cole *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 580-585.

⁸⁴ R. Roskoski, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **2005**, 331, 1-14.

⁸⁵ G. Alonso *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 9840-9848.

⁸⁶ J. S. Biscardi *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 8335-8343.

⁸⁷ M-F. Poupon, *Bull. Cancer*, **2006**, 93, 165-174.

D'autre part, son interaction avec la kinase focale d'adhérence (FAK),⁸⁸ une protéine localisée près des intégrines au niveau des complexes d'adhérence, va entraîner notamment l'activation des GTPases Rho. Ces protéines sont essentielles dans l'organisation du cytosquelette, et permettent la formation de structures d'actines spécialisées, tel que les fibres de stress (RhoA). Ces dernières jouent un rôle important dans la migration cellulaire. La protéine kinase FAK participe également à l'activation de la PI3 kinase, qui engendre à son tour des seconds messagers, en phosphorylant des lipides inositols. Ces intermédiaires activent la protéine Akt qui va contribuer à l'inhibition du processus d'apoptose.

L'hyperactivité de Src ou sa surexpression est fréquemment observée dans plusieurs tumeurs humaines incluant notamment les cancers du sein,⁸⁹ du côlon,⁹⁰ de la prostate⁹¹ et du pancréas.⁹² De plus, il a été démontré que Src était un régulateur de l'expression de divers facteurs pro-angiogéniques produits par les cellules cancéreuses.⁹³ Son inhibition, dans le cadre d'une thérapie antitumorale s'avère donc une voie de recherche intéressante.

II- Stratégie de recherche d'inhibiteurs ATP-compétitifs

1- Généralités

Il existe de nombreuses classes d'inhibiteurs qui diffèrent par leur mode d'action dans le but d'empêcher l'activité kinase. Ils agissent soit en compétition avec l'ATP (perturbation de l'interaction kinase-protéine ou déstabilisation de la kinase), soit en se liant sur un site allostérique (modification de la forme de l'enzyme, la rendant ainsi inactive) ou encore en agissant sur le site de fixation du substrat. Néanmoins, le mode d'action le plus répandu reste la compétition avec l'ATP, ce qui n'est pas en faveur d'une haute sélectivité. La question de la sélectivité des inhibiteurs de kinases est donc un enjeu majeur.

Les caractéristiques essentielles du site de fixation de l'ATP des kinases étant conservées, un même composé peut se fixer de manière similaire sur différentes kinases. Des études cristallographiques réalisées sur plusieurs kinases en complexe avec l'ATP ont ainsi révélé l'existence de régions non occupées par l'ATP et structurellement différentes d'une protéine kinase à une autre. Les acides aminés les composants sont probablement la principale

⁸⁸ M. B. Calalb *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **1995**, *15*, 954-963.

⁸⁹ D. Reissig *et al.*, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2001**, *127*, 226-230.

⁹⁰ C. A. Cartwright *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **1989**, *83*, 2025-2033.

⁹¹ S. Nam *et al.*, *Cancer Res.*, **2005**, *65*, 9185-9189.

⁹² M. V. Yezhelyev *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2004**, *10*, 8028-8036.

⁹³ D. P. Lesslie *et al.*, *Curr. Cancer. Ther. Rev.*, **2005**, *1*, 45-50.

source de différenciation des inhibiteurs ciblant le site de liaison à l'ATP. Cinq grandes régions, occupées ou non par l'ATP, ont ainsi été identifiées (figure 22) :

- une **zone de fixation** ("hinge region") responsable de la force de l'inhibition. L'ATP s'y fixe *via* son noyau adénine par deux liaisons hydrogène.
- une **poche hydrophobe spécifique** ("hydrophobic back pocket") non impliquée dans la fixation de l'ATP et structurellement différente d'une kinase à une autre. Son accès est contrôlé par un acide aminé particulier appelé "gate-keeper".
- une **région du ribose** où se situent quelques acides aminés permettant la formation de liaisons hydrogène.
- une **région de fixation des groupements phosphates**.
- une **région accessible au solvant** orientée vers l'extérieur du site actif ("front pocket surface-exposed") non conservée et non occupée par l'ATP. Elle peut être ciblée pour obtenir une certaine sélectivité.

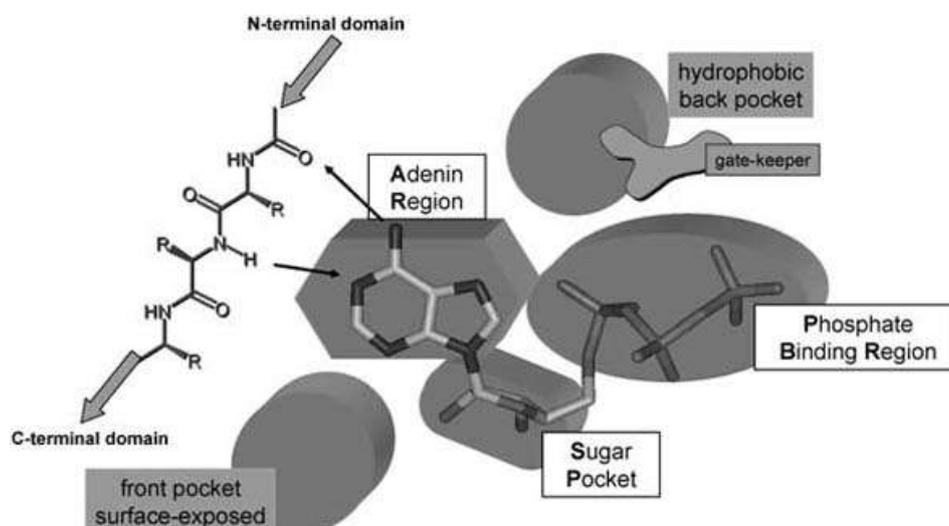


Figure 22.⁶⁶

A la fin du XX^{ème} siècle, l'inhibition de l'activité catalytique des protéines kinases est devenue un concept thérapeutique majeur dans la recherche de nouveaux agents bioactifs. La conception de nouveaux inhibiteurs de kinases repose sur deux principaux fondements :

- Il est nécessaire de choisir une structure (poly)hétérocyclique, mimant le cycle adénine de l'ATP, capable d'interagir avec la protéine en formant une ou plusieurs liaisons hydrogène au niveau de la "hinge region".
- La sélectivité peut être obtenue en substituant ce noyau central par des groupes chimiques ciblant les zones non occupées par l'ATP (poche hydrophobe spécifique et zone accessible au solvant) (figure 23).

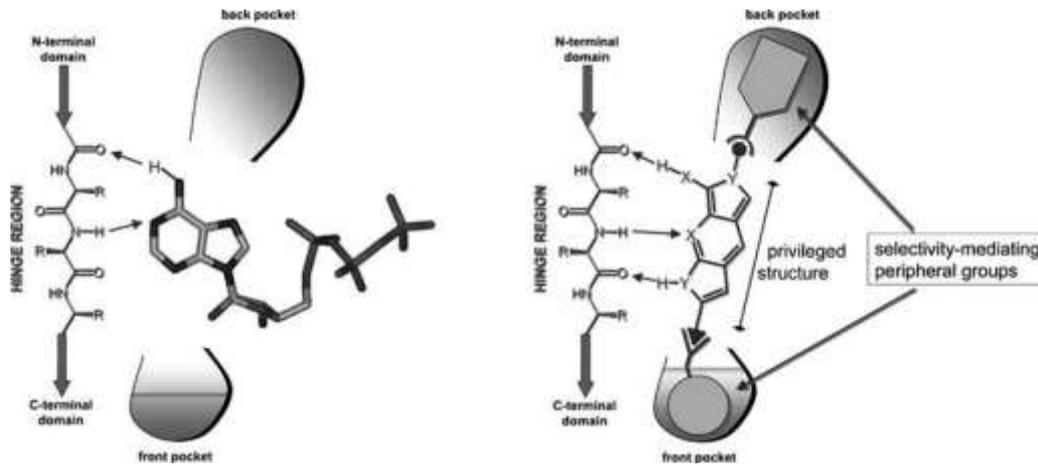


Figure 23.⁶⁶

2- Inhibition de Src kinase

Les inhibiteurs de Src développés au cours de ces dernières années⁹⁴ partagent des propriétés communes car ils agissent par compétition avec l'ATP (figure 24) dans son site de liaison et semblent se fixer essentiellement par des **liaisons hydrogène** impliquant les acides aminés Glu339 et Met341 de la "hinge region" essentiels à la reconnaissance de l'ATP et par des **interactions de type van der Waals** ciblant la poche hydrophobe spécifique non occupée par l'ATP.

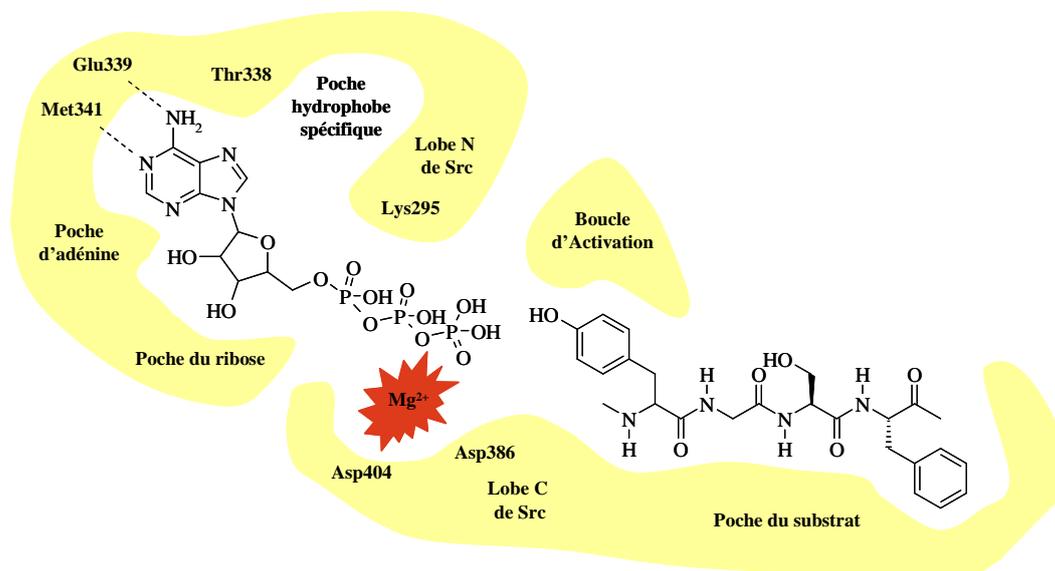


Figure 24 : Site actif de Src.⁸⁰

Parmi les premiers composés possédant une activité inhibitrice, les pyrazolopyrimidines PP1 et PP2 (schéma 36), composés de Pfizer, démontrèrent une activité et une sélectivité

⁹⁴ A. P. Belsches-Jablonski *et al.*, *Drug Discov. Today: Ther. Strat.*, **2005**, 2, 313-321.

étonnante vis-à-vis de Src. Ces composés ont été synthétisés dans le but d'empêcher l'activation des lymphocytes T par l'intermédiaire des kinases Lck et Fyn (famille de Src).⁹⁵

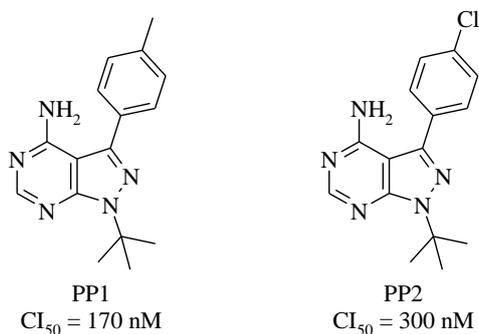


Schéma 36 : Structures de PP1 et PP2 et activités sur Src.

Vers la fin des années 90, le composé PD173955 (schéma 37) a montré une activité inhibitrice élevée envers Src avec une CI_{50} de 22 nM. Cependant, sa sélectivité s'est avérée être inférieure à celle de PP2, puisqu'il est aussi très actif sur Abl, Csk, PDGFR et EGFR.⁹⁶ Utilisé à 5 μM , PD173955 bloque plusieurs variétés de cellule dans la phase G_2/M du cycle cellulaire, bien qu'un effet sur l'apoptose n'ait pas été clairement démontré.

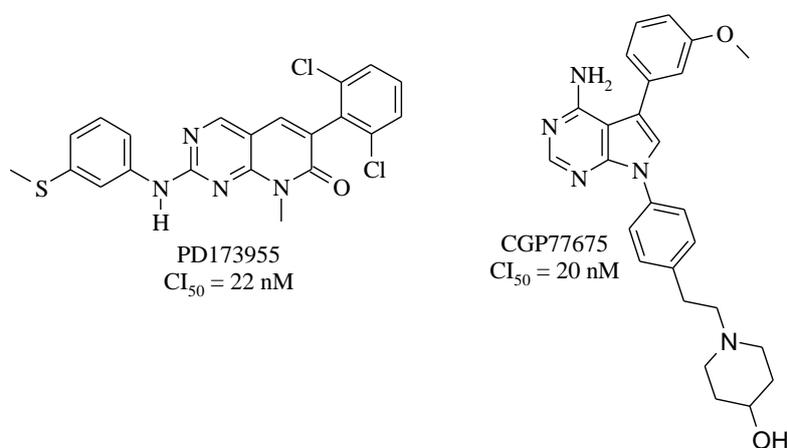


Schéma 37 : Structure du PD173955 et CGP77675 et activités sur Src.

Dans le même temps, Novartis développa la pyrrolopyrimidine CGP77675 (schéma 37), composé prometteur, inhibant l'autophosphorylation de Src et la phosphorylation de FAK et de paxillin. Les études *in vivo* du CGP77675 chez les rats ovariectomisés montrèrent son potentiel comme stratégie d'intervention dans l'ostéoporose.⁹⁷

⁹⁵ (a) J. H. Hanke *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 695-701 ; (b) J. Waltenberger *et al.*, *Circ. Res.*, **1999**, 85, 12-22.

⁹⁶ M. M. Moasser *et al.*, *Cancer Res.*, **1999**, 59, 6145-6152.

⁹⁷ M. Missbach *et al.*, *Bone*, **1999**, 24, 437-449.

En 2000, Sugen développa une indolinone (typique de la chimiothèque de Sugen), le SU6656 (schéma 38), démontrant une sélectivité élevée mais une activité moins importante.⁹⁸ Dans les cellules endothéliales, SU6656 augmente la sensibilité de ces dernières à l'apoptose radioinduite et participe à la destruction vasculaire d'endothélium. Les études *in vivo* ont quant à elles constaté que SU6656 (administré avant irradiation) accroît l'effet antiangiogénique des rayons en entraînant la destruction des vaisseaux sanguins des tumeurs.⁹⁹

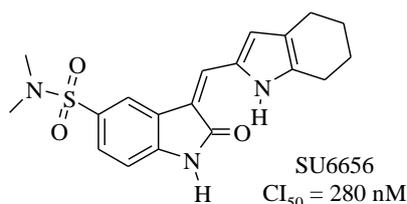


Schéma 38 : Structure du SU6656 et activité sur Src.

Depuis 2001 une troisième génération d'inhibiteurs est apparue. Ces derniers sont caractérisés par leur activité inhibitrice plus élevée et leur double action agissant sur les kinases Abl et Src.

En effet, en 2006 une série d'inhibiteurs possédant un noyau central benzotriazine a été développé par TargeGen¹⁰⁰ et parmi ces derniers l'analogue 7-(2,6-diméthylphényl)-5-méthyl-N-{4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl}-1,2,4-benzotriazin-3-amine a été identifié comme un des inhibiteurs les plus puissant de Src (schéma 39).

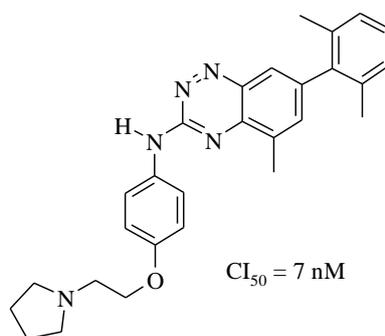


Schéma 39 : Structure du composé de TargeGen et activité sur Src.

Les études de modélisation réalisées par l'équipe de Noronha sur un modèle Src (forme active) construit à partir de Lck, indiquent que le noyau central benzotriazine interagirait au niveau de la "hinge region" avec la Met341 et que le cycle phényle *o/o'*-disubstitué serait

⁹⁸ R. A. Blake *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **2000**, 20, 9018-9027.

⁹⁹ K. C. Cuneo *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2006**, 64, 1197-1203.

¹⁰⁰ G. Noronha *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5546-5550.

orienté perpendiculairement par rapport au plan de la molécule et occuperait la cavité hydrophobe spécifique. Le substituant 3-arylamino interagirait par une liaison hydrogène avec la Met341 ; la chaîne hydrosoluble, orientée vers l'extérieur du site actif, pourrait quant à elle effectuer une interaction ionique supplémentaire entre l'azote protoné à pH physiologique du cycle pyrrolidine et le carboxylate de l'Asp348 (figure 25).

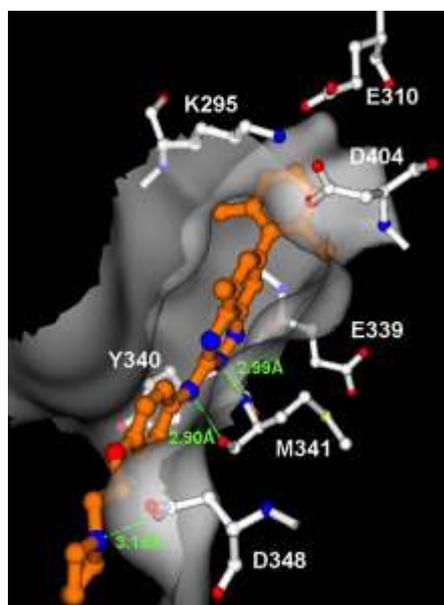


Figure 25 : Études de docking du composé de TargeGen.¹⁰⁰

Cependant, ce dernier s'est montré moins efficace dans des essais *in vivo* que son analogue 2,6-dichlorophényle (schéma 40). Ainsi le TG100435¹⁰¹ pourrait être utilisé dans des traitements antitumoraux ciblant les cancers du sein, du côlon, de la prostate et du pancréas,¹⁰² où l'hyperactivité de Src est fréquemment observée.

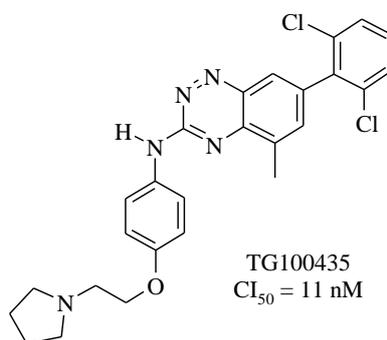


Schéma 40 : Structure du TG100435 et activité sur Src.

¹⁰¹ S. X. Hu *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, **2007**, *35*, 929-936.

¹⁰² G. Noronha *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 602-608.

Le SKI-606 (Bosutinib)¹⁰³ développé par les Laboratoires Wyeth est un inhibiteur de Src/Abl kinase deux cent fois plus puissant que l'Imatinib (Glivec®) *in vitro*. De structure 4-anilino-3-quinoléinecarbonitrile (schéma 41), il a montré des capacités à freiner la croissance de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et des xénogreffes de tumeurs coliques humaines chez les souris nude. Testé en phase I-II chez des patients en échec d'Imatinib ou de Dasatinib (schéma 43, page 119), le SKI-606 s'avère être actif sur les mutations résistantes à l'Imatinib.

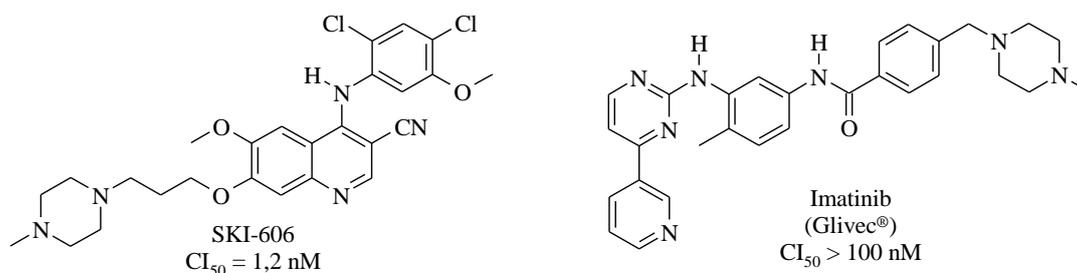


Schéma 41 : Structure du SKI-606, de l'Imatinib et activités sur Src.

Des études de docking de cet inhibiteur ont été entreprises par une équipe indienne¹⁰⁴ en 2005 sur une structure cristalline Src sous sa forme inactive (2SRC.pdb) (figure 26).

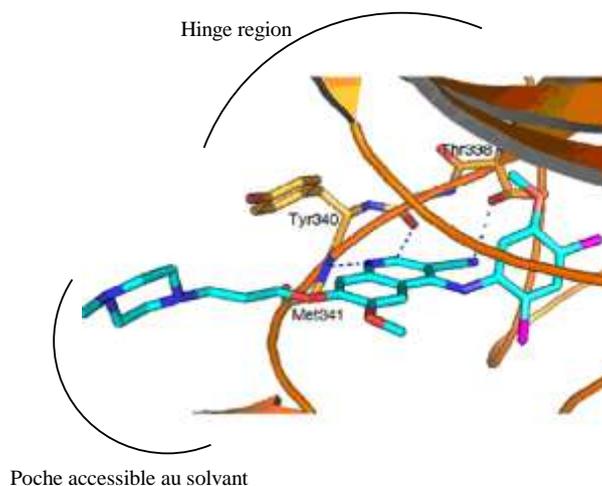


Figure 26 : Études de docking du SKI-606.¹⁰⁴

Il en résulte que le positionnement de cet inhibiteur est similaire à celui observé précédemment pour le composé de TargeGen. L'azote de la quinoléine interagirait par une liaison hydrogène avec le NH de la Met341 de la "hinge region" et le groupement phényle occuperait la cavité hydrophobe. Par ailleurs, le cyano effectuerait une interaction supplémentaire par liaison hydrogène l'hydroxyle de la Thr338 ("gate-keeper").

¹⁰³ (a) D. H. Boschelli *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3965-3977 ; (b) J. M. Golas *et al.*, *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 375-381.

¹⁰⁴ R. Thaimattam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 4704-4712.

L'AZD-0530¹⁰⁵ développé par AstraZeneca est un inhibiteur puissant de Src, sélectif et actif par voie orale. En effet cette 4-anilinoquinazoline (schéma 42) possède des propriétés pharmacocinétiques très bonnes. Les premiers résultats confirment le blocage de la fonction Src *in vivo*, avec comme conséquence biologique notamment la déphosphorylation et la translocation de FAK. Ce composé est actuellement en phase II d'essais cliniques.

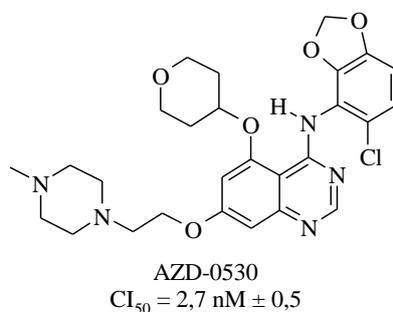


Schéma 42 : Structure de l'AZD-0530 et activité sur Src.

La cocrystallisation de l'AZD-0530 avec Src sous sa forme inactive (2H8H.pdb) illustrée ci-dessous (figure 27) révèle une nouvelle fois le positionnement semblable de ce dernier au sein du site actif.

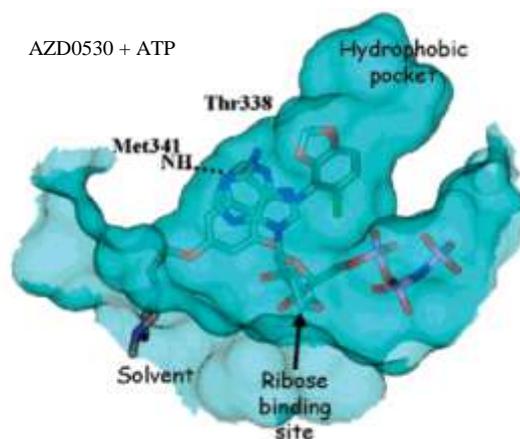


Figure 27 : AZD-0530 cocrystallisé avec Src sous sa forme inactive.¹⁰⁵

Le BMS-354825 (Dasatinib)¹⁰⁶ de chez Bristol-Myers Squibb (schéma 43), initialement conçu comme un inhibiteur des kinases de la famille Src, peut cibler à la fois Abl et Src, et inactiver Abl, PDGFR, aussi bien que les kinases de la famille Src. Dans les études précliniques, il s'est révélé être un inhibiteur plus puissant d'Abl que l'Imatinib. Il est aussi actif sur les cellules résistantes à l'Imatinib. Toutes les mutations, situées principalement dans la boucle d'activation de la kinase, responsables d'une résistance à l'Imatinib, sont ciblées par

¹⁰⁵ L. F. Hennequin *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6465-6488.

¹⁰⁶ J. Das *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6819-6832.

le Dasatinib. Des études *in vitro* ont montré une efficacité sur des lignées cellulaires leucémiques mutées (sauf sur les mutations impliquant le "gate-keeper" de la protéine Abl T315I) et un avantage en termes de survie sur des modèles murins Abl résistants à l'Imatinib (confirmé en clinique).¹⁰⁷ Il est actuellement commercialisé sous le nom de Sprycel® et est indiqué chez les patients atteints de LMC en phase chronique, accélérée ou blastique qui présentent une résistance ou une intolérance à l'Imatinib.

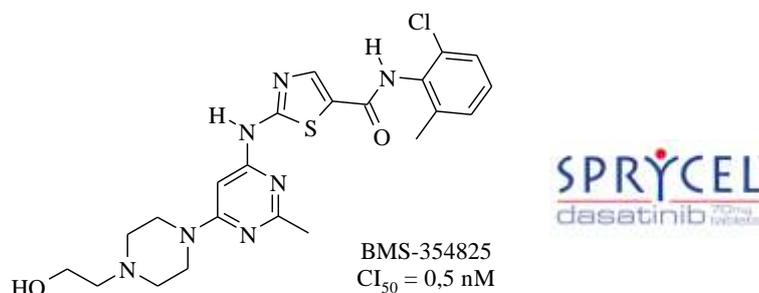


Schéma 43 : Structure du BMS-354825 et activité sur Src.

Le docking manuel de cet inhibiteur (figure 28) effectué par l'équipe de L. J. Lombardo¹⁰⁸ sur la forme inactive de Src (2SRC.pdb), révèle que l'aminothiazole effectuerait deux liaisons hydrogène dans la "hinge region" avec la Met341. La fonction amide interagirait avec les acides aminés Thr338 ("gate-keeper") et Lys295 (un acide aminé conservé chez toutes les kinases). Le groupement 2-chloro-6-méthylphényle occuperait quant à lui la cavité hydrophobe spécifique en s'orientant perpendiculairement au plan de la molécule.

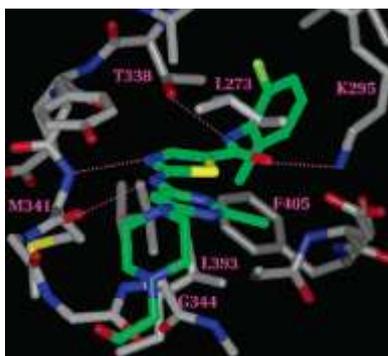


Figure 28 : Études de docking du BMS-354825.¹⁰⁸

L'inhibition de Src dans les tumeurs solides est susceptible d'apporter une réponse thérapeutique intéressante dans un certain nombre de cas. Cependant, le succès de ces molécules actives notamment sur la LMC, ne devraient pas nous détourner du challenge de découvrir de nouveaux inhibiteurs puissants de Src pour le traitement de tumeurs solides.

¹⁰⁷ J. G. Trevino *et al.*, *Am. J. Pathol.*, **2006**, 168, 962-972.

¹⁰⁸ L. J. Lombardo *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6658-6661.

III- Travaux antérieurs et objectifs de recherche

Des tests de screening *in vitro* effectués par les Laboratoires SERVIER, ciblant différentes protéines ont permis de mettre en évidence l'activité inhibitrice d'une série de composés (schéma 44) issue du laboratoire, vis-à-vis de la protéine Src (forme active). Ces composés de structure 2,5-dihydroxy-3-[(*E*)-2-phénylvinyl]-6-(thiën-2-yl)-1,4-benzoquinone ou 2,5-dihydroxy-3-phényl-6-(thiën-2-yl)-1,4-benzoquinone avaient initialement été développés pour leur rôle de modulateur du récepteur à l'insuline.⁵⁵

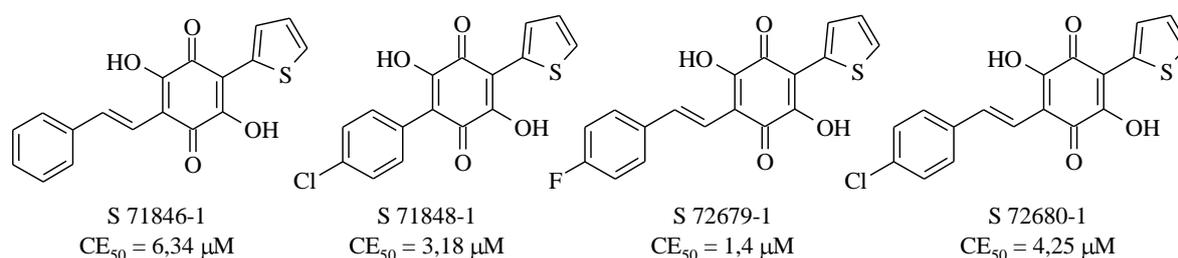


Schéma 44 : Structures de différentes benzoquinones et activités sur Src.

Dans cette série, l'activité la plus intéressante a été observée pour le composé S 72679-1, avec un pourcentage d'inhibition de Src de 80,5 % à 4 µM et une CE₅₀ de 1,4 µM. Par la suite, des travaux de modélisation moléculaire menés au sein du laboratoire, sur un modèle Src (forme active), ont permis d'établir certaines relations structure-activité (figure 29).

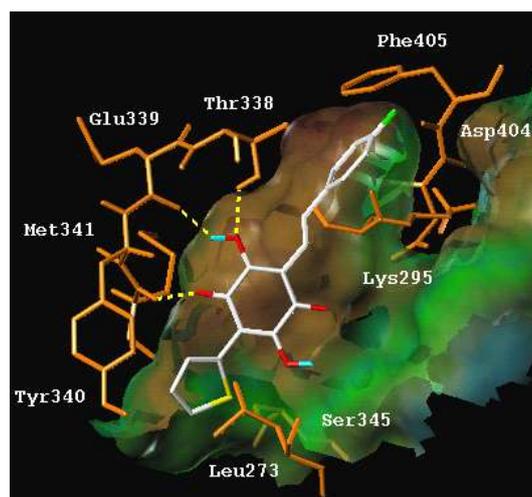


Figure 29 : Mode de fixation possible du S 72679-1 (issu du docking) au niveau d'un modèle Src (forme active).

Le site de liaison à l'ATP est défini par l'emploi des surfaces de Connolly (logiciel Molcad) – les liaisons hydrogène sont matérialisées par des pointillés jaunes.

Le S 72679-1 interagirait principalement par des liaisons hydrogène entre le noyau 2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinone et les acides aminés fondamentaux Met341, Glu339 ("hinge region") et Thr338 ("gate-keeper"). Le motif 4-fluorobenzène agirait quant à lui *via* des interactions de type van der Waals ciblant la cavité hydrophobe spécifique.

Ces études nous ont conduit à envisager la synthèse d'analogues du composé S 72679-1 soit en série furane (bioisostère du thiophène), soit en série imidazole (permettant la formation de liaisons hydrogène supplémentaires avec la Met341).

Dans le même temps, des pharmacomodulations complémentaires (schéma 45) portant sur la substitution du noyau phényle et la présence ou non de l'espaceur éthylénique ont été également envisagées. Ainsi, il nous a semblé intéressant de vérifier l'importance de l'atome de fluor en position *para* du phényle en le remplaçant d'une part, par un substituant trifluorométhyle susceptible d'interagir par des liaisons hydrogène complémentaires au niveau du site actif et d'autre part par un atome de chlore plus volumineux vers les positions *ortho* et/ou *ortho'* ceci afin de contraindre une orientation perpendiculaire de l'aromatique par rapport au plan de la molécule. Cette orientation, observée pour la plupart des inhibiteurs de Src, permettrait un meilleur ancrage de la molécule dans la cavité hydrophobe et une augmentation de l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme.

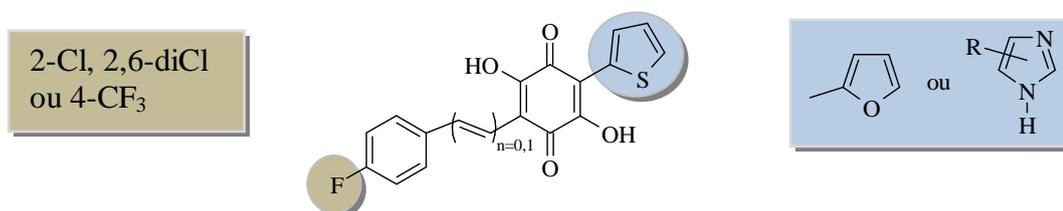


Schéma 45 : Pharmacomodulations envisagées.

IV- Synthèse de 3-(2-hétéroaryl)-2,5-dihydroxy-6-phényl-1,4-benzoquinones

1- Stratégie générale de synthèse

Les structures envisagées possèdent un noyau central de type benzoquinone et pour cela nous avons décidé d'employer deux stratégies de synthèse (schéma 46).

La première (**Voie 1**) consiste, comme lors du chapitre I (schéma 19, page 49), à synthétiser des 3-hétéroaryl-1-hydroxyacétones **A**, à les transformer en esters d'oxalate d'éthyle correspondants **B** puis à les cycliser afin d'obtenir des 4-hétéroaryl-3-hydroxypyrane-2,5-diones **C**. Ces dernières sont ensuite condensées, selon une réaction de Knoevenagel, avec divers benzaldéhydes ou aldéhydes α,β -insaturés **D** pour conduire à des pyranediones **E** qui se réarrangent en milieu alcalin en 1,4-benzoquinones **F** désirées.

La seconde (**Voie 2**) consiste à réaliser une réaction de type Horner-Emmons entre divers phosphonates de diéthyle **A'** et le benzaldéhyde **B'** afin d'obtenir des 1-bromo-2,5-diméthoxy-4-[(*E*)-2-phénylvinyl]benzènes **C'**. Une réaction palladocatalysée (Suzuki ou Stille) permettrait d'obtenir les composés de couplage **D'** qui seraient ensuite oxydés en quinones **E'**. Enfin, l'introduction des deux groupements hydroxyles sur le noyau quinone conduirait aux 1,4-benzoquinones **F** souhaitées.

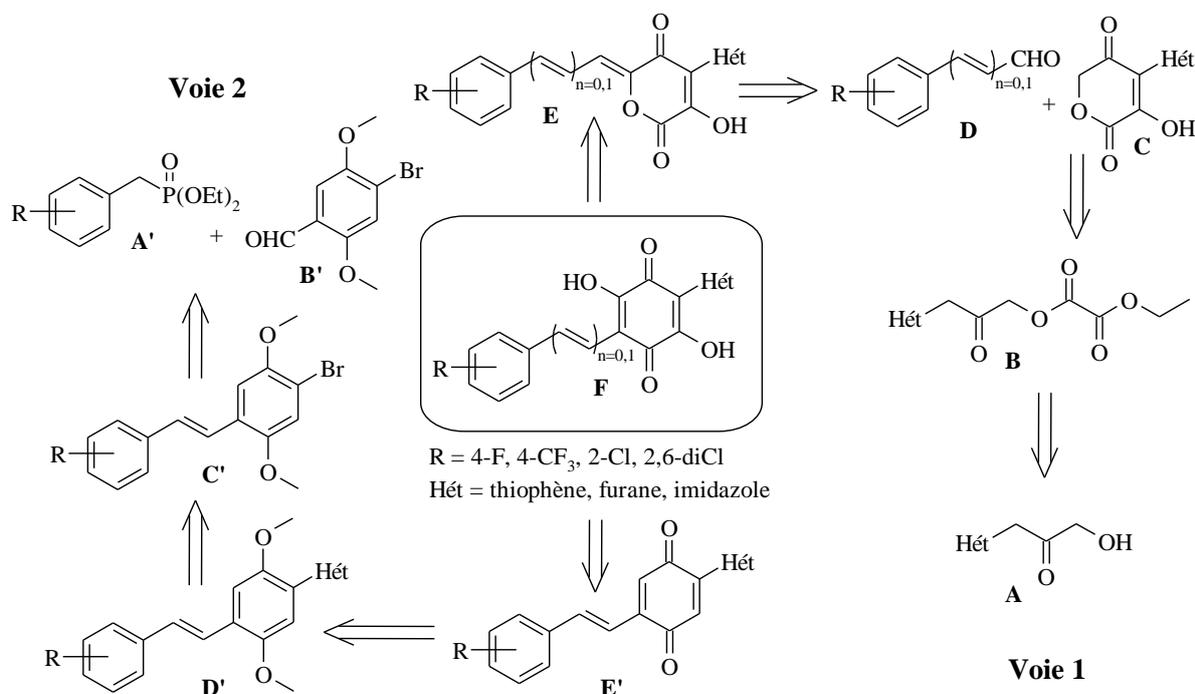


Schéma 46 : Stratégies générales de synthèse.

2- Synthèse de 1,4-benzoquinones *via* des pyranediones (Voie 1)

2-1- Synthèse *via* la 4-(fur-2-yl)-3-hydroxy-2*H*-pyrane-2,5(6*H*)-dione

2-1-1- Préparation de la pyranedione

Selon un mode opératoire employé lors du chapitre I, nous avons décidé d'entreprendre la préparation de la 4-(fur-2-yl)-3-hydroxy-2*H*-pyrane-2,5(6*H*)-dione **44**, synthon clé qui nous permettra de réaliser les pharmacomodulations envisagées *via* une réaction de Knoevenagel avec divers benzaldéhydes et un réarrangement en milieu alcalin.

L'acide fur-2-ylacétique a tout d'abord été préparé en quatre étapes selon une méthode établie et décrite lors d'un précédent travail de thèse au laboratoire⁵⁵ (schéma 47).

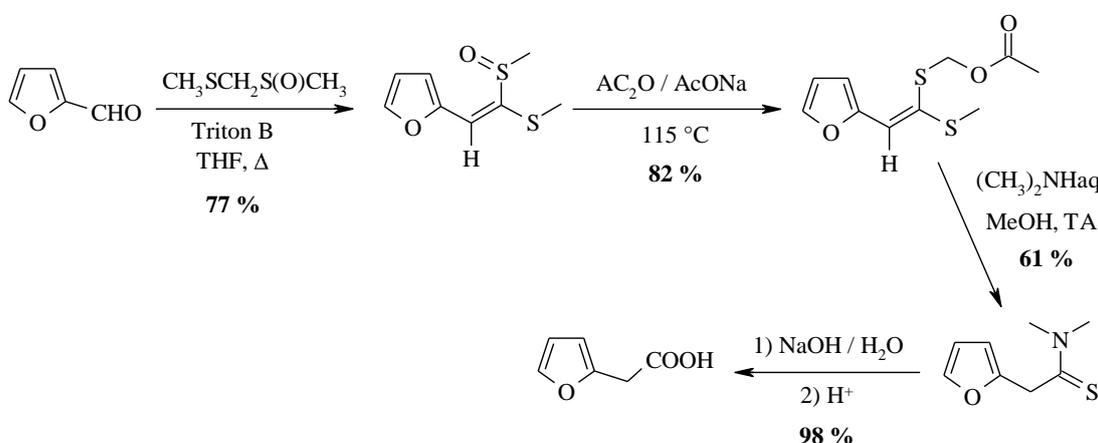


Schéma 47.

Le chlorure de fur-2-ylacétyle est ensuite préparé dans des conditions douces à l'aide du chlorure d'oxalyle à température ambiante dans le toluène. En effet, l'action du chlorure de thionyle à température ambiante ou au reflux conduit dans tous les cas à la dégradation du milieu réactionnel.

Le chlorure d'acide ainsi préparé et non isolé, est mis en réaction avec le composé **4** sous chauffage à 90°C et après une hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique à chaud, l'hydroxyacétone **36** est obtenue avec un rendement de 40 %. L'action du chlorure d'oxalate d'éthyle dans le tétrahydrofur anhydre, en présence de triéthylamine à 0°C permet de préparer l'ester **40** (non purifié car relativement instable) qui est aussitôt engagé dans une réaction de cyclisation à l'aide du DBU afin d'isoler la pyranedione **44** avec un rendement de 70 % (schéma 48).

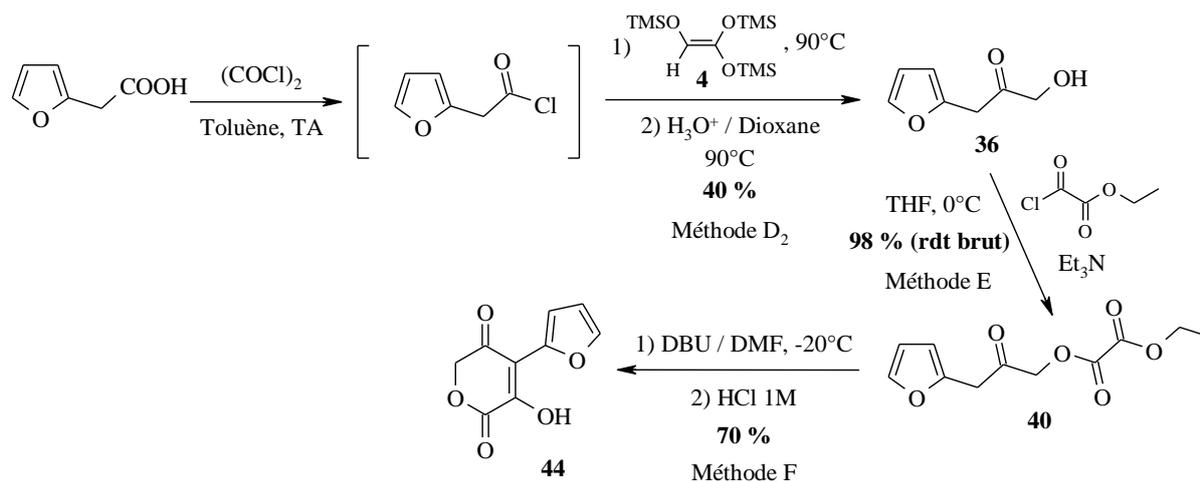


Schéma 48.

2-1-2- Essais de condensation de Knoevenagel

Par la suite, différents essais de condensation selon une réaction de type Knoevenagel ont été effectués avec tout d'abord le 4-fluorobenzaldéhyde (schéma 49) :

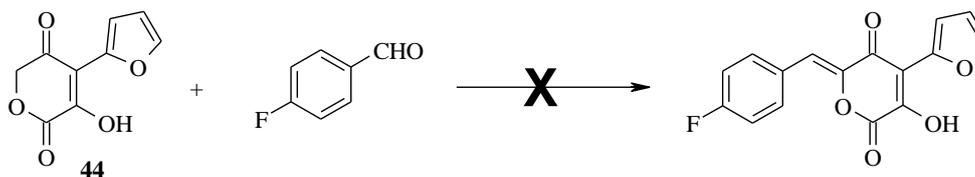


Schéma 49.

Cette réaction peut être réalisée en milieu basique, par action de pipéridine dans le méthanol au reflux,¹⁰⁹ ou en milieu acide (acide chlorhydrique / acide acétique ou acide *para*-toluènesulfonique / toluène) selon la réactivité des produits. Le laboratoire possédant une grande expérience de cette réaction sur les pyranediones en milieu acide, l'emploi d'acide acétique glacial en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique a tout d'abord été privilégié (tableau 9).

Tableau 9.

Essai	Conditions	Observations
1	AcOH _g , HCl _{cat} , 90°C	dégradation du milieu réactionnel
2	AcOH _g , AcO ⁻ NH ₄ ⁺ , 90°C	dégradation du milieu réactionnel
3	APTS, Toluène, 110°C	dégradation du milieu réactionnel
4	EtOH, Pipéridine, TA ou Δ	pas de réaction

¹⁰⁹ A. Andreani *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 187-190.

Malheureusement les essais effectués ne nous ont pas permis d'obtenir les composés désirés, entre autre, à cause de la faible stabilité de la pyranedione **44**. En milieu basique, aucune condensation n'a lieu, alors qu'en milieu acide et acide tamponné la dégradation du milieu réactionnel est observée.

La pyranedione **44** n'étant pas assez stable dans ces conditions, la synthèse de pyranediones portant un noyau phényle substitué par des groupements 4-fluoro, 2-chloro et 2,6-dichloro a été envisagé selon l'accessibilité chimique (schéma 50). Ce schéma de synthèse moins convergent, permettra le couplage du noyau furane lors de l'avant dernière étape au cours de la réaction de Knoevenagel.

2-2- Synthèse *via* des 4-phényl-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-diones

2-2-1- Préparation des pyranediones

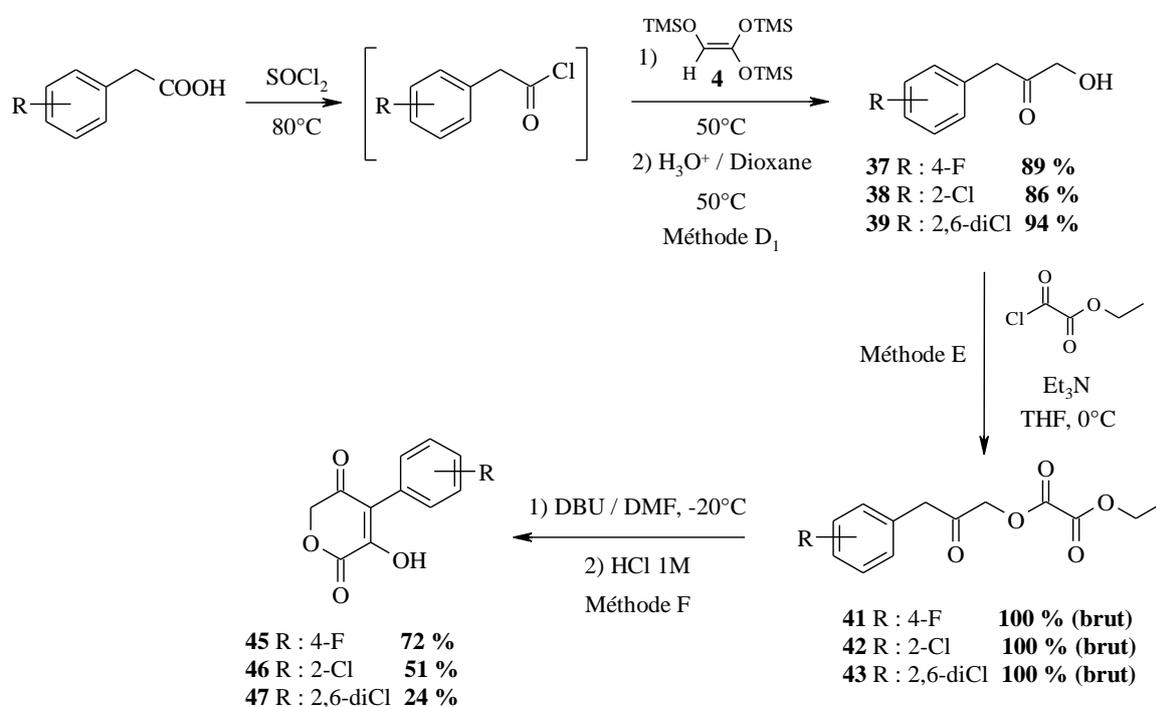


Schéma 50.

Selon un schéma bien maîtrisé désormais, les chlorures de phénylacétyle sont préparés à l'aide du chlorure de thionyle à partir des acides phénylacétiques correspondants, puis l'action du composé **4** suivi d'une hydrolyse acide nous permet d'isoler les hydroxyacétones **37** à **39** avec de très bons rendements. Les esters d'oxalate d'éthyle sont préparés comme précédemment, à l'aide du chlorure d'oxalate d'éthyle. Ces derniers sont enfin engagés dans une réaction de cyclisation à l'aide du DBU afin d'obtenir les pyranediones **45** à **47** avec des rendements de 24 à 72 %.

2-2-2- Condensation de Knoevenagel et réarrangement alcalin

Le furfural est condensé dans des conditions acides (chapitre I, page 56) sur les pyranediones préparées (schéma 51) :

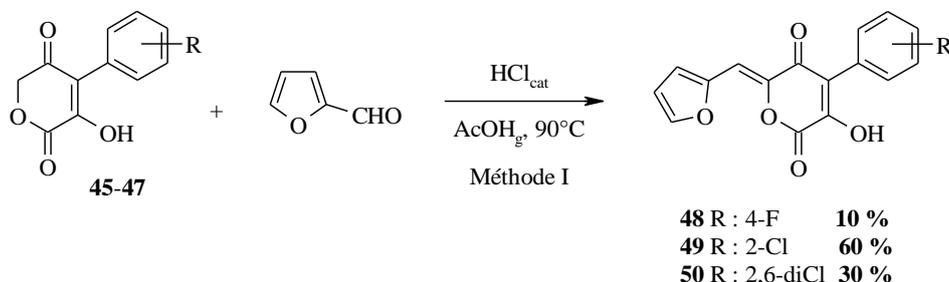


Schéma 51.

La réaction se déroule dans l'acide acétique glacial en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré et à une température de 90°C. Les rendements de 10 à 60 % s'expliquent en grande partie par la difficulté de purification de ces composés.

L'étape finale d'obtention des benzoquinones consiste en une réaction de réarrangement de ces pyranediones en milieu alcalin (schéma 52). Réalisée dans le méthanol anhydre en présence de méthanolate de sodium, cette réaction conduit aux benzoquinones **51** et **52** avec des rendements de 53 et 84 %.

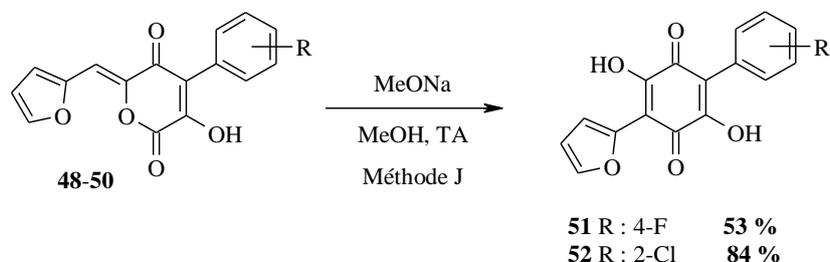


Schéma 52.

Le réarrangement de la pyranedione **50** dans les conditions ci-dessus n'a pas permis l'obtention de la benzoquinone correspondante puisqu'au cours de la réaction, la dégradation du milieu réactionnel est observée.

Cette première voie d'accès s'est révélée efficace et nous a permis de synthétiser deux benzoquinones. Toutefois, elle comporte de nombreuses étapes avec parfois des rendements faibles et ne nous permet pas d'introduire d'insaturation entre le noyau benzoquinone et le phényle. C'est pourquoi, l'exploitation d'une seconde stratégie de synthèse s'est avérée nécessaire.

3- Synthèse de 1,4-benzoquinones *via* des diméthoxybenzènes (Voie 2)

Cette seconde voie s'appuie dans un premier temps sur la fonctionnalisation d'un noyau 2,5-diméthoxybenzène *via* deux étapes clés (une réaction de type Horner-Emmons et un couplage palladocatalysé) afin d'obtenir les *trans*-stilbènes souhaités.

3-1- Préparation des 1-bromo-2,5-diméthoxy-4-[(*E*)-2-phénylvinyl]benzènes

La méthode choisie consiste à réaliser une réaction de type Horner-Emmons¹¹⁰ entre divers phosphonates de diéthyle **A'** et le 4-bromo-2,5-diméthoxybenzaldéhyde **B'**.

Les phosphonates sont préparés avec d'excellents rendements à partir des bromures de benzyle commerciaux disponibles, par chauffage toute une nuit à 160°C avec le phosphite de triéthyle selon une réaction d'Arbuzov. Dans le même temps, la bromation régiosélective¹¹¹ du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde conduit au composé souhaité avec un rendement moyen de 45 % (schéma 53).

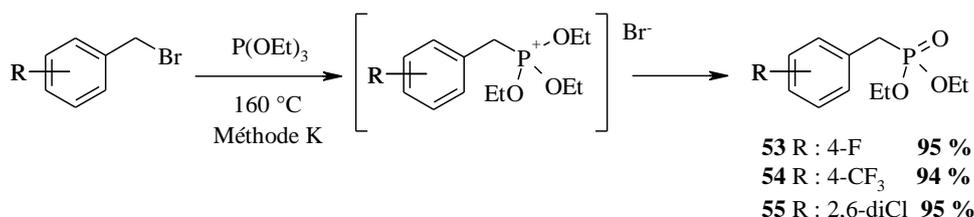


Schéma 53.

Enfin, la condensation des phosphonates **53** à **55** sur l'aldéhyde **56**, en présence de méthanolate de sodium dans le diméthylformamide permet l'obtention des *trans*-stilbènes **57** à **59** avec d'excellents rendements (schéma 54).

Le mécanisme proposé pour cette réaction est analogue à celui de Wittig et comprend deux étapes principales. Le carbanion formé à l'aide du méthanolate de sodium réagit sur le carbonyle pour former un intermédiaire oxyanion (bétaine de phosphore) *via* une réaction

¹¹⁰ (a) C. J. Lion *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1292-1295 ; (b) J-S. Yang *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 719-726 ; (c) E-J. Park *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5895-5898.

¹¹¹ E. J. Tisdale *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3281-3284.

réversible. Cette bétaine de phosphore se cyclise alors pour donner un composé oxaphosphéthane.

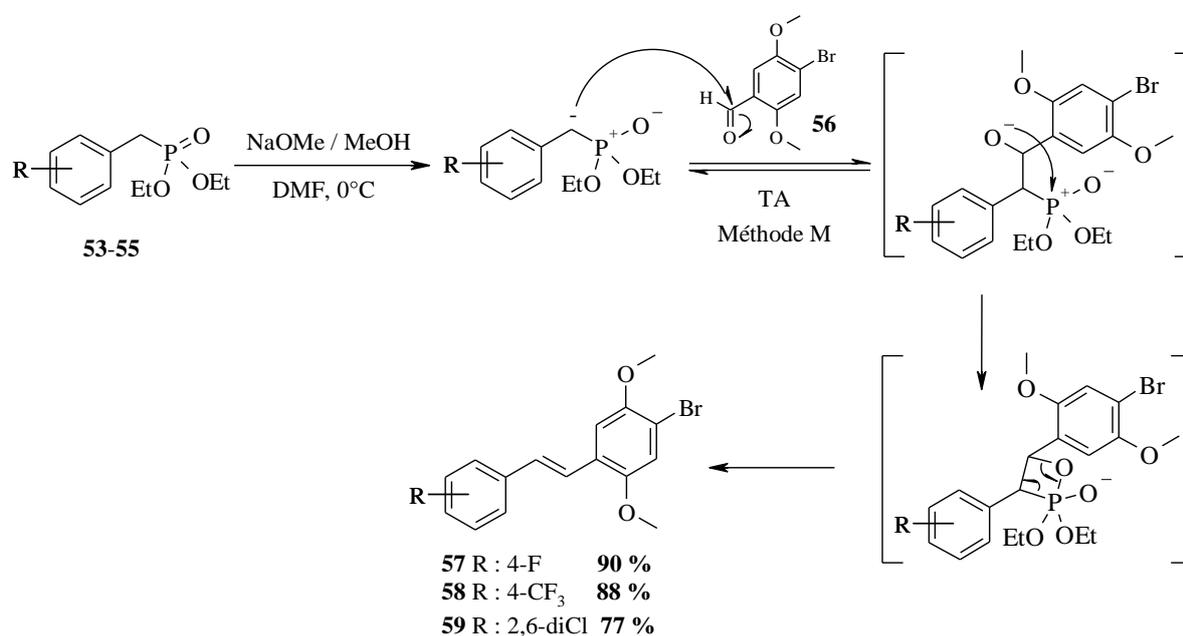


Schéma 54.

Cet état de transition cyclique à quatre membres va subir une élimination *cis* de l'ion phosphate de manière irréversible *via* un transfert d'oxygène vers l'atome de phosphore afin d'obtenir l'oléfine souhaitée.¹¹²

3-2- Préparation des 1-hétéroaryl-2,5-diméthoxy-4-[(*E*)-2-phénylvinyl] benzènes D'

L'objectif de cette étape est de créer une liaison carbone-carbone entre les stilbènes **57** à **59** et différents hétérocycles qui pourront être le thiophène, le furane et l'imidazole. Notre choix s'est porté tout d'abord sur la réalisation d'un couplage de Suzuki (schéma 55).

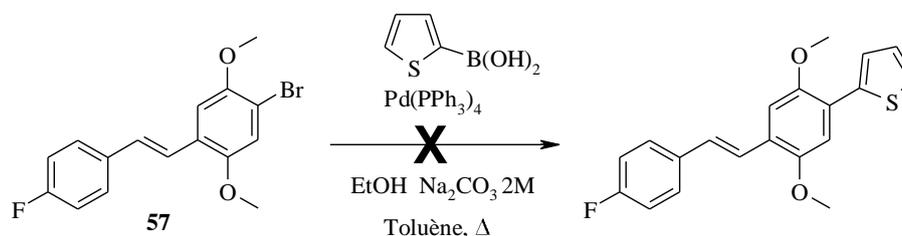


Schéma 55.

¹¹² J. Boutagy *et al.*, *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 87-99.

Cependant, l'acide thién-2-ylboronique commercial et le composé **57** dans les conditions décrites ci-dessus ne réagissent pas, conduisant à la récupération des produits engagés. Une réaction de Stille a donc été envisagée (schéma 56).

Il s'agit d'une réaction de couplage catalysée au palladium entre un organoétain et un réactif électrophile.¹¹³ La réaction de transmétallation entre l'étain et le palladium est une des plus répandues et des plus utilisées en chimie de synthèse, cependant cette réaction possède un inconvénient majeur lié à la toxicité des organoétains.

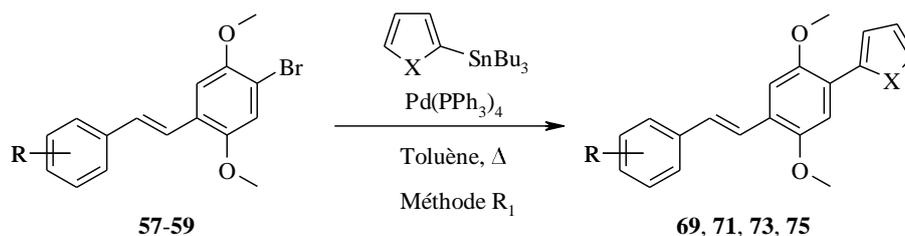


Schéma 56.

Le cycle catalytique de cette réaction de couplage se déroule de la même manière que pour la réaction de Suzuki (schéma 22, page 51). Il débute par l'addition oxydante du palladium (0) sur le dérivé halogéné avec insertion du palladium puis ensuite transmétallation entre le complexe de palladium ainsi formé et l'organoétain. Enfin le cycle se termine par l'élimination réductrice et libération des composés de couplage.¹¹⁴

Les 2-tributylstannylfuran et 2-tributylstannylthiophène commerciaux sont mis en réaction avec une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine) palladium au reflux du toluène, conduisant ainsi à la formation des composés **69**, **71**, **73** et **75** (tableau 10).

Tableau 10.

N°	R	X	Rdt (%)
69	4-F	O	74
71	4-F	S	25
73	4-CF ₃	O	72
75	2,6-diCl	O	79

On peut remarquer que le couplage du 2-tributylstannylfuran offre de bons rendements entre 72 et 79 % alors qu'avec le 2-tributylstannylthiophène le rendement est médiocre.

¹¹³ J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508-524.

¹¹⁴ J. A. Marshall, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3163-3185.

Par ailleurs, nous avons aussi souhaité introduire un cycle imidazole dans cette même position mais aucun organoétain possédant un noyau imidazole n'est commercial. Sa préparation s'est alors révélée nécessaire.

L'imidazole subit d'abord une double iodation sur les sommets 4 et 5 sous l'action d'un mélange d'iodure de potassium et d'iode puis une déiodation réductrice sélective est réalisée à l'aide d'une solution aqueuse de sulfite de sodium dans le DMF à chaud¹¹⁵ (schéma 57).

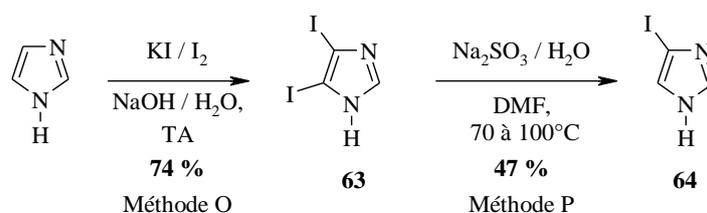


Schéma 57.

La protection du 4-iodoimidazole **64** est réalisée à l'aide d'un groupement benzènesulfonyle avec un excellent rendement (schéma 58) puis l'introduction du groupement tri-*n*-butylétain a été envisagée selon deux méthodes décrites dans la littérature.

Une réaction d'échange halogène/lithium suivie d'une substitution par le chlorure de tri-*n*-butylétain¹¹⁶ ou une réaction palladocatalysée impliquant l'hexabutyl-diétain¹¹⁷ peuvent ensuite être effectuées (schéma 58).

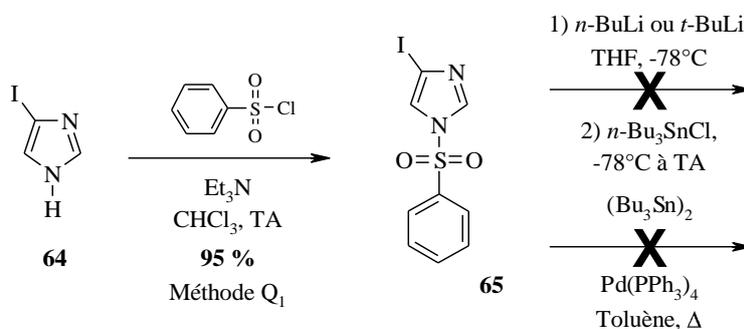


Schéma 58.

Malgré ces essais, aucune de ces deux méthodes n'a conduit au produit désiré et l'introduction d'un groupe protecteur 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM)¹¹⁸ fréquemment observé dans des réactions palladocatalysées, a été envisagé (schéma 59).

¹¹⁵ (a) N. Matsunaga *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2021-2028 ; (b) Y. He *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5529-5532.

¹¹⁶ B. L. Eriksen *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8344-8348.

¹¹⁷ D. Macdonald *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3820-3823.

¹¹⁸ J. P. Whitten *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1891-1894.

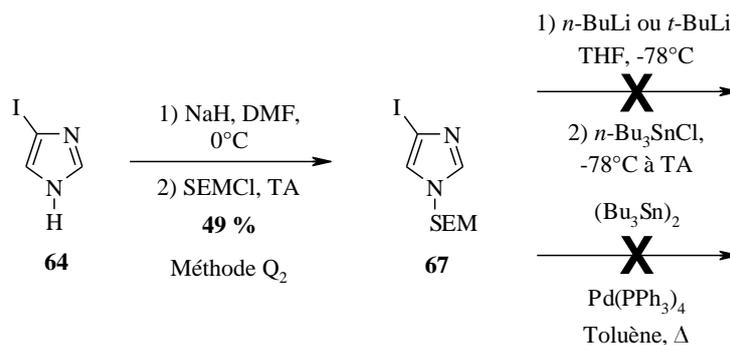


Schéma 59.

Il est à noter que lors de la réaction de protection, la formation de l'isomère 5-iodo a été observée avec un faible rendement de 6 %. Malheureusement, les tentatives d'introduction du tri-*n*-butylétain sur le sommet 4 de l'imidazole se sont révélées une nouvelle fois infructueuses.

D'autres méthodes¹¹⁹ de préparation d'organoétains possédant un noyau imidazole peuvent être employées à partir du *N*-méthylimidazole ou d'analogues protégés. Néanmoins, ces procédés de synthèse conduisent exclusivement à la substitution du sommet 2 de l'imidazole puisqu'ils impliquent l'arrachement du proton le plus acide de l'imidazole par le *n*-butyllithium.

Tout d'abord, la protection de l'imidazole par des groupements benzènesulfonyle et diméthylsulfonylamide a été réalisée selon le même mode opératoire décrit précédemment (schéma 60) :

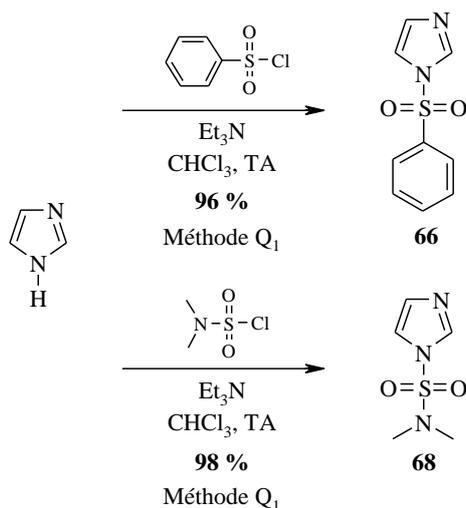


Schéma 60.

¹¹⁹ (a) K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4381-4383 ; (b) K. C. Molloy *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 365, 61-73 ; (c) A. J. Carpenter *et al.*, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2351-2358.

Ces derniers ainsi que le *N*-méthylimidazole sont mis en réaction avec le *n*-butyllithium dans le THF puis le chlorure de tri-*n*-butylétain est additionné au milieu réactionnel (schéma 61). Cependant, aucun produit de substitution sur le sommet 2 de l'imidazole n'est constaté.

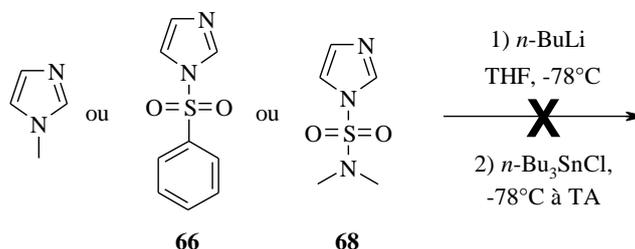


Schéma 61.

L'objectif de réaliser une réaction de couplage avec l'imidazole a été abandonné et l'oxydation des composés **69**, **71**, **73** et **75** a été mise en œuvre.

3-3- Oxydation en quinones

L'oxydation d'un noyau diméthoxybenzène en benzoquinone peut faire appel aux sels de Frémy,¹²⁰ après déméthylation des fonctions méthoxyles en présence de BBr₃ par exemple, ou bien au couple oxyde d'argent/acide nitrique¹²¹ mais la méthode la plus courante consiste à utiliser le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN). Il s'agit d'une méthode douce qui tolère une grande variété de groupes fonctionnels.¹²²

Le produit de couplage **69** a ainsi été engagé dans une réaction de déméthylation oxydante avec le CAN à température ambiante au sein d'un mélange acétonitrile/eau. Néanmoins, le milieu réactionnel se dégrade au bout de quelques minutes (schéma 62).

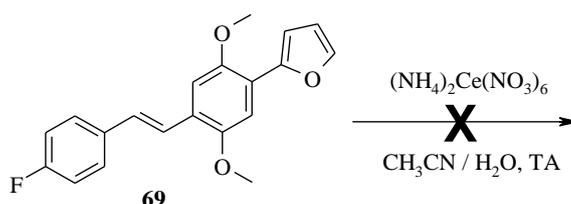


Schéma 62.

Une méthode récente utilisant le bis(trifluoroacétate) d'iodo(III)phényle (PIFA)¹²³ a alors été expérimentée, mais sans plus de succès. L'oxydation faisant intervenir les sels de

¹²⁰ H. Zimmer *et al.*, *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 229-246.

¹²¹ J. P. Michael *et al.*, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7923-7932.

¹²² (a) A. Palmgren *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3764-3768 ; (b) Y. Tanoue *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 2039-2045.

¹²³ X-Y. Han, *Synlett*, **2006**, 2851-2852.

Frémy a alors été envisagée, mais pour cela il nous faut réaliser tout d'abord une réaction de déméthylation (schéma 63).

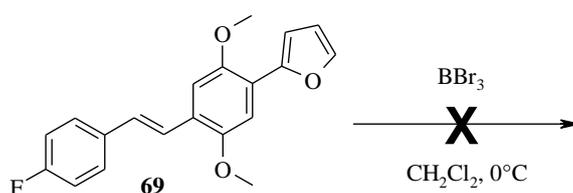


Schéma 63.

Malheureusement, le milieu réactionnel se dégrade car le furane se polymérise en présence de tribromure de bore. Il nous faut donc envisager l'étape de déméthylation¹²⁴ avant le couplage de Stille (schéma 64).

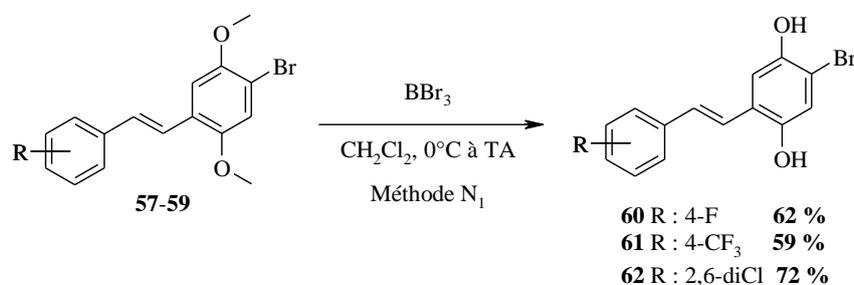


Schéma 64.

Les hydroquinones **60** à **62** sont alors engagées dans un couplage de Stille, reprenant les mêmes conditions opératoires que précédemment (schéma 65).

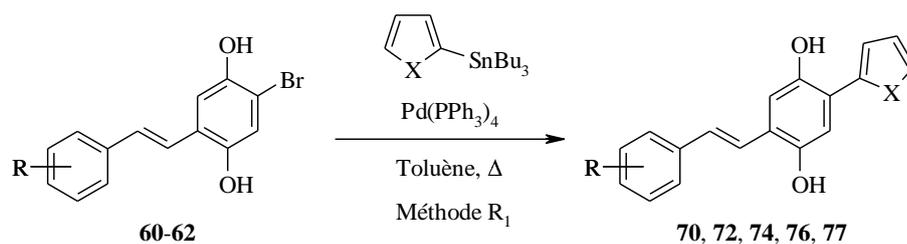


Schéma 65.

Les rendements obtenus sont globalement moyens (tableau 11), ceci en grande partie parce que les composés de couplage se sont avérés relativement instables et il est à noter que la faible quantité d'hydroquinone **61**, ne nous a pas permis de réaliser le couplage avec le thiophène.

¹²⁴ J. F. W. McOmie *et al.*, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2289-2292.

Tableau 11.

N°	R	X	Rdt (%)
<u>70</u>	4-F	O	56
<u>72</u>	4-F	S	42
<u>74</u>	4-CF ₃	O	58
<u>76</u>	2,6-diCl	O	57
<u>77</u>	2,6-diCl	S	41

Cependant, l'étape d'oxydation des hydroquinones en quinones correspondantes n'a pas pu être réalisée à cause des faibles quantités de produit.

Néanmoins, les travaux réalisés lors de cette seconde voie ont permis de prouver son intérêt. La réaction d'Horner-Emmons et l'arylation de Stille se sont avérées être performantes, conduisant à l'élaboration d'oléfines originales. Cependant, l'étape de déméthylation oxydante reste à optimiser avec par exemple l'utilisation d'électrodes de platines développée par H. Irngartinger *et al.*¹²⁵ sur des stilbènes analogues. Enfin, l'introduction des groupements hydroxyles permettrait l'accès aux benzoquinones souhaitées.

¹²⁵ H. Irngartinger *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 4, 605-626.

4- Évaluation pharmacologique et discussion

4-1- Principe des tests d'évaluation

Les études pharmacologiques ont été réalisées par notre partenaire industriel : les Laboratoires SERVIER.

L'activité pharmacologique des composés issus de nos travaux de synthèse a été évaluée par un test d'inhibition de la protéine tyrosine kinase Src (forme active).

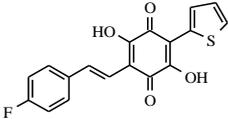
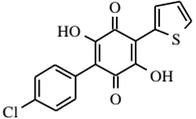
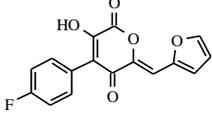
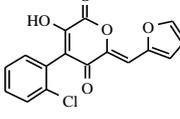
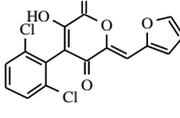
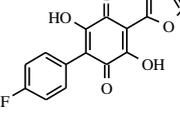
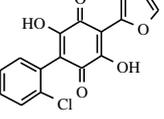
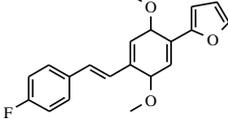
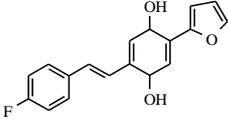
La technique employée est celle décrite par Susa *et al.*¹²⁶ et l'activité inhibitrice des composés étudiés a été effectuée *in vitro*, à différentes concentrations (10 µM et 1 µM) par les Laboratoires SERVIER.

¹²⁶ M. Šuša *et al.*, *Protein Expression and Purification*, **2000**, *19*, 99-106.

4-2- Tableau d'activité

Deux molécules ont été préparées dans la série des 2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinones (**51** et **52**) et trois dans celles des pyranediones intermédiaires (**48** et **50**). Il nous a également semblé intéressant d'évaluer le potentiel inhibiteur des intermédiaires 2,5-diméthoxybenzènes (**69**, **71**, **73** et **75**) et benzène-1,4-diols (**70**, **72**, **74**, **76** et **77**) ce qui pouvait déboucher sur la découverte de nouveaux chefs de file.

Tableau 12 : Activités expérimentales des pyranediones et des benzoquinones.

N°	N° de S	Structure	Src (test P4)		Src (test PMC)	
			% inh 10 μ M	% inh 1 μ M	% inh 4 μ M	CE ₅₀
-	S 72679-1		-	-	80,5 %	1,4 μ M
-	S 71848-1		-	-	70,5 %	3,18 μ M
48	S 74967-1		- 34 %	- 47%	-	-
49	S 75708-1		NT*	NT*	-	-
50	S 75711-1		NT*	NT*	-	-
51	S 74968-1		- 31 %	- 32 %	-	-
52	S 75710-1		NT*	NT*	-	-
69	S 75032-1		NT*	NT*	-	-
70	S 75263-1		- 32,5 %	5 %	-	-

71	S 75034-1		NT*	NT*	-	-
72	S 75267-1		2 %	13,5 %	-	-
73	S 75035-1		NT*	NT*	-	-
74	S 75266-1		- 45 %	11 %	-	-
75	S 75033-1		NT*	NT*	-	-
76	S 75264		- 30 %	- 8 %	-	-
77	S 75265-1		- 52,5 %	4 %	-	-

*NT : Non testé.

Les premiers résultats obtenus dans chaque série pour les composés **48** (pyranedione) et **51** (1,4-benzoquinone) sont décevants et montrent une activation de l'enzyme de 30 à 50 % environ, quelque soit la concentration à laquelle le test est effectué (1 ou 10 μM).

Lorsque l'on compare le composé **51** à celui du **S 71848-1**, il semblerait donc que les remplacements de l'atome de chlore par un fluor ainsi que du thiophène par un furane, inversent les propriétés pharmacologiques de ces composés.

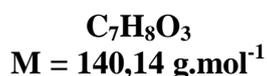
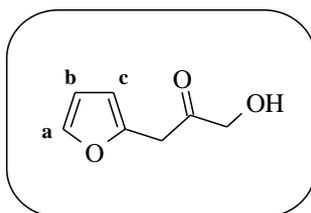
En ce qui concerne la série des benzène-1,4-diols, aucune activité inhibitrice significative de l'enzyme n'est observée. Le meilleur résultat est obtenu avec le composé **72** qui possède un pourcentage d'inhibition de 13,5 % à 1 μM sur le test P4.

Les difficultés de synthèse rencontrées ainsi que l'absence d'activité des premiers composés synthétisés, nous ont conduits à envisager la synthèse d'une nouvelle série chimique.

5- Partie expérimentale

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des modes opératoires.

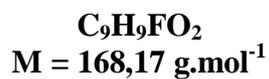
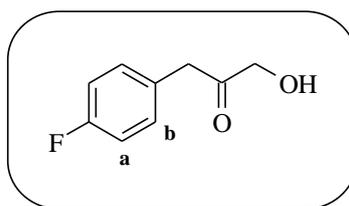
Type de réaction	Méthode	Réactifs et conditions opératoires	Pages
Synthèse d' α -hydroxyacétones	D ₁	1) SOCl ₂ , 80°C, 2) 4 , 50°C, 3) Dioxane / HCl (0,6M) (7:3), 50°C	66
Synthèse d' α -hydroxyacétones	D ₂	1) (COCl) ₂ , toluène, TA, 2) 4 , 90°C, 3) Dioxane / HCl (0,6M) (7:3), 90°C	139
Estérification	E	ClCOCOOC ₂ H ₅ , Et ₃ N, THF, 0°C	71
Cyclisation	F	1) DBU / DMF, -20°C, 2) HCl 1M, -15°C	76
Couplage de Knoevenagel	I	AcOH, HCl _{cat} , 90°C	86
Réarrangement d'une pyrane-2,5-dione en 1,4-benzoquinone	J	MeONa / MeOH, TA	92
Réaction d'Arbuzov	K	P(OEt) ₃ , 160°C	156
Bromation	L	Br ₂ , AcOH, TA	159
Réaction d'Horner-Emmons	M	1) 53-55 , NaOMe / MeOH, DMF, 0°C, 2) 56 , TA	160
Déméthylation	N ₁	BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C à TA	163
Iodation	O	1) KI / I ₂ , NaOH / H ₂ O, TA	166
Déiodation réductrice	P	Na ₂ SO ₃ / H ₂ O, DMF, 70 à 100°C	167
Protection	Q ₁	PhSO ₂ Cl ou (CH ₃) ₂ NSO ₂ Cl, Et ₃ N, CHCl ₃ , TA	168
Protection	Q ₂	1) NaH, DMF, 0°C, 2) SEMCl, TA	170
Couplage de Stille	R ₁	ArSnBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , Toluène, Δ	172

1-(Fur-2-yl)-3-hydroxyacétone (36)**Méthode D₂**

Dissoudre 2,6 g (20,6 mmol) d'acide fur-2-ylacétique dans 30 mL de toluène sec puis ajouter 2,18 mL (24,74 mmol, 1,2 éq) de chlorure d'oxalyle et agiter le mélange soixante douze heures à température ambiante. Evaporer sous pression réduite le toluène puis additionner lentement 15,08 g (51,5 mmol) du composé 4 et chauffer le milieu réactionnel à 90°C pendant six heures. Verser ensuite 32 mL d'un mélange dioxane/acide chlorhydrique 0,6M (7:3) puis agiter à 90°C pendant dix minutes supplémentaires. Extraire le milieu réactionnel trois fois au dichlorométhane, sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé 36 est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther diéthylique), sous forme d'un solide marron avec un rendement de 40 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, Et₂O, CHCl₃.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 3,77 (s, 2H, ArCH₂CO) ; 4,30 (s, 2H, COCH₂OH) ; 6,24 (dd, 1H, **H_c**, ³J_{bc} = 3,2 Hz et ⁴J_{ac} = 0,4 Hz) ; 6,36 (dd, 1H, **H_b**, ³J_{bc} = 3,2 Hz et ³J_{ab} = 1,8 Hz) ; 7,38 (dd, 1H, **H_a**, ³J_{ab} = 1,8 Hz et ⁴J_{ac} = 0,4 Hz).

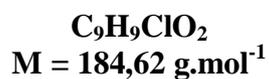
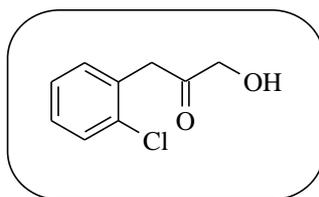
1-(4-Fluorophényl)-3-hydroxyacétone (37)

Le composé **37** est préparé selon la **méthode D₁** (page 66) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 89 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, Et₂O, CHCl₃.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 3,71 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,31 (s, 2H, COCH₂OH) ; 7,05 (dd, 2H, **H_a**, ³J_{aF} = 8,6 Hz et ³J_{ab} = 8,4 Hz) ; 7,19 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,4 Hz et ⁴J_{bF} = 5,8 Hz).

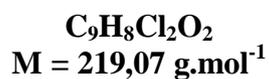
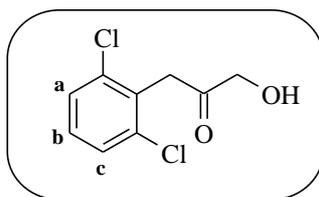
1-(2-Chlorophényl)-3-hydroxyacétone (38)



Le composé **38** est préparé selon la **méthode D₁** (page 66) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 86 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, CHCl₃.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 3,88 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,35 (s, 2H, COCH₂OH) ; 7,26 à 7,29 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,40 à 7,44 (m, 1H, H_{Ph}).

1-(2,6-Dichlorophényl)-3-hydroxyacétone (39)

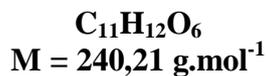
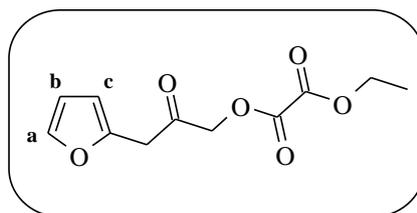
Le composé **39** est préparé selon la **méthode D₁** (page 66) et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 94 %.

F : 113-114°C (dichlorométhane).

Solubilité : CH₂Cl₂, CHCl₃.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3429 et 3360 (OH) ; 3072 (C-H_{ar}) ; 2929 (C-H) ; 1728 (C=O) ; 1560 (C=C) ; 1047 (C-O-C).

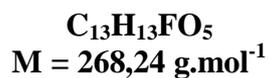
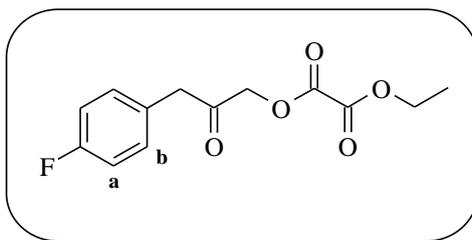
RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 4,13 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,38 (s, 2H, COCH₂OH) ; 7,22 (t, 1H, H_b, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,0 Hz) ; 7,36 (d, 2H, H_a et H_c, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,0 Hz).

Oxalate d'éthyle et de 3-(fur-2-yl)-2-oxopropyle (40)

Le composé **40** est préparé à partir de **36** selon la **méthode E** (page 71) et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement brut de 98 % (pdt difficilement purifiable).

Solubilité : CH_2Cl_2 , CHCl_3 .

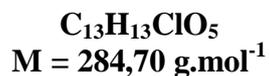
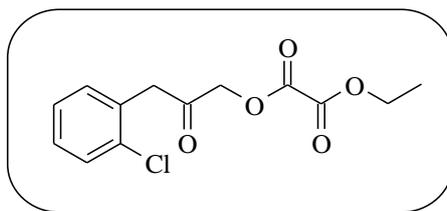
RMN ^1H (CDCl_3) : δ ppm 1,38 (t, 3H, CH_3 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 3,82 (s, 2H, ArCH_2CO) ; 4,38 (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 4,90 (s, 2H, COCH_2O) ; 6,27 (dd, 1H, \mathbf{H}_c , $^3J_{bc} = 3,2$ Hz et $^4J_{ac} = 0,4$ Hz) ; 6,36 (dd, 1H, \mathbf{H}_b , $^3J_{bc} = 3,2$ Hz et $^3J_{ab} = 1,8$ Hz) ; 7,40 (dd, 1H, \mathbf{H}_a , $^3J_{ab} = 1,8$ Hz et $^4J_{ac} = 0,4$ Hz).

Oxalate d'éthyle et de 3-(4-fluorophényl)-2-oxopropyle (41)

Le composé **41** est préparé à partir de **37** selon la **méthode E** (page 71) et obtenu sous forme d'un solide orangé avec un rendement brut quantitatif.

Solubilité : CH_2Cl_2 , AcOEt, CHCl_3 .

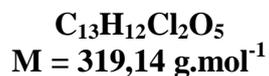
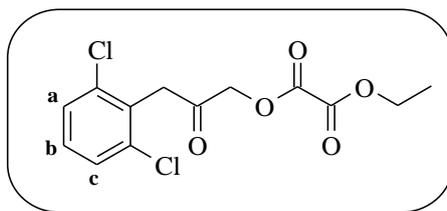
RMN ^1H (CDCl_3) : δ ppm 1,31 (t, 3H, CH_3 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 3,77 (s, 2H, PhCH_2CO) ; 4,40 (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 4,88 (s, 2H, COCH_2O) ; 7,04 (dd, 2H, \mathbf{H}_a , $^3J_{aF} = 8,6$ Hz et $^3J_{ab} = 8,4$ Hz) ; 7,20 (dd, 2H, \mathbf{H}_b , $^3J_{ab} = 8,4$ Hz et $^4J_{bF} = 5,8$ Hz).

Oxalate de 3-(2-chlorophényl)-2-oxopropyle et d'éthyle (42)

Le composé **42** est préparé à partir de **38** selon la **méthode E** (page 71) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement brut quantitatif.

Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, CHCl₃.

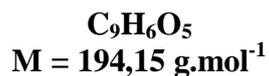
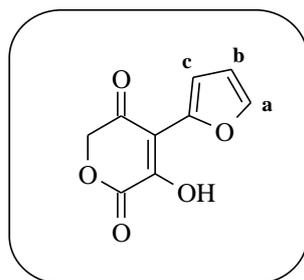
RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 1,39 (t, 3H, CH₃, ³J = 7,1 Hz) ; 3,92 (s, 2H, PhCH₂CO) ; 4,38 (q, 2H, CH₂, ³J = 7,1 Hz) ; 4,95 (s, 2H, COCH₂O) ; 7,25 à 7,29 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,40 à 7,43 (m, 1H, H_{Ph}).

Oxalate de 3-(2,6-dichlorophényl)-2-oxopropyle et d'éthyle (43)

Le composé **43** est préparé à partir de **39** selon la **méthode E** (page 71) et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement brut quantitatif.

Solubilité : CH_2Cl_2 , AcOEt, CHCl_3 .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ ppm 1,40 (t, 3H, CH_3 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 4,17 (s, 2H, PhCH_2CO) ; 4,39 (q, 2H, CH_2 , $^3J = 7,1$ Hz) ; 4,98 (s, 2H, COCH_2O) ; 7,21 (t, 1H, H_b , $^3J_{ab} = ^3J_{bc} = 8,0$ Hz) ; 7,35 (d, 2H, H_a et H_c , $^3J_{ab} = ^3J_{bc} = 8,0$ Hz).

4-(Fur-2-yl)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (44)

Le composé **44** est préparé à partir de **40** selon la **méthode F** (page 76) et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 70 %.

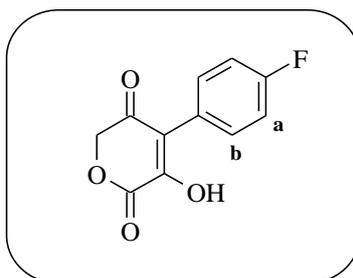
F : 181-182°C (eau).

Solubilité : DMF, CHCl_3 .

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3307 (OH) ; 2940 (C-H) ; 1709 (C=O lactone + cétone) ; 1677 (C=C) ; 1221 et 1058 (C-O-C).

RMN ^1H (CDCl_3) : δ ppm 5,05 (s, 2H, CH_2) ; 6,60 (dd, 1H, H_b , $^3J_{bc} = 3,6 \text{ Hz}$ et $^3J_{ab} = 2,0 \text{ Hz}$) ; 7,40 (dd, 1H, H_c , $^3J_{bc} = 3,6 \text{ Hz}$ et $^4J_{ac} = 0,8 \text{ Hz}$) ; 7,67 (dd, 1H, H_a , $^3J_{ab} = 2,0 \text{ Hz}$ et $^4J_{ac} = 0,8 \text{ Hz}$).

SM : m/z 194.

4-(4-Fluorophényl)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (45)

Le composé **45** est préparé à partir de **41** selon la **méthode F** (page 76) et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 72 %.

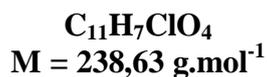
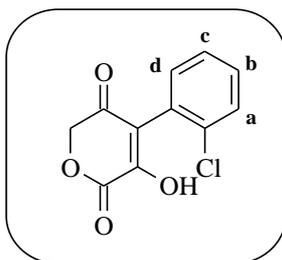
F : 180-181°C (eau).

Solubilité : DMF, CHCl₃.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3259 (OH) ; 3083 (C-H_{ar}) ; 2940 (C-H) ; 1716 (C=O lactone + cétone) ; 1661 et 1633 (C=C) ; 1203 et 1057 (C-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ ppm 5,12 (s, 2H, CH₂) ; 7,15 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 8,8 Hz) ; 7,55 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,8 Hz et ⁴J_{bF} = 5,2 Hz).

SM : *m/z* 222.

4-(2-Chlorophényl)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (46)

Le composé **46** est préparé à partir de **42** selon la **méthode F** (page 76) et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 51 %.

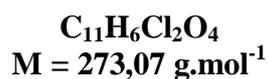
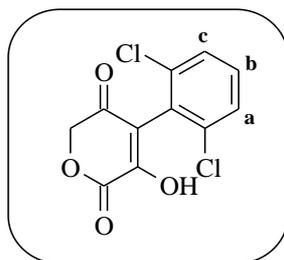
F : 143-144°C (eau).

Solubilité : DMF, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3148 (OH) ; 3091 (C-H_{ar}) ; 2988 et 2947 (C-H) ; 1732 (C=O lactone + cétone) ; 1656 et 1638 (C=C) ; 1205, 1171 et 1051 (C-O-C) ; 748 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,12 et 5,20 (2d, 2H, CH₂, ²J = 18 Hz) ; 7,27 (dd, 1H, **H_d**, ³J_{cd} = 6,4 Hz et ⁴J_{bd} = 1,2 Hz) ; 7,39 à 7,46 (m, 2H, **H_b** et **H_c**) ; 7,55 (dd, 1H, **H_a**, ³J_{ab} = 5,8 Hz et ⁴J_{ac} = 1,8 Hz).

SM : *m/z* 238.

4-(2,6-Dichlorophényl)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (47)

Le composé **47** est préparé à partir de **43** selon la **méthode F** (page 76) et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 24 %.

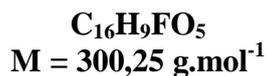
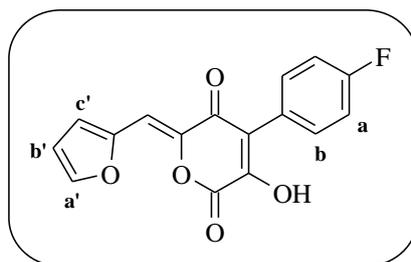
F : 125-126°C (dichlorométhane/éthanol).

Solubilité : DMF, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3359 et 3236 (OH) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1733 et 1727 (C=O lactone + cétone) ; 1677 et 1656 (C=C) ; 1209 et 1048 (C-O-C) ; 784 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,23 (s, 2H, CH₂) ; 7,48 (t, 1H, H_b, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,9 Hz) ; 7,57 (d, 2H, H_a et H_c, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,9 Hz).

SM : *m/z* 273.

(6Z)-4-(4-Fluorophényl)-6-(fur-2-ylméthylène)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (48)


Le composé **48** est préparé à partir de **45** et du 2-furaldéhyde selon la **méthode I** (page 86) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 10 %.

F : 213-214°C (dichlorométhane).

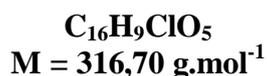
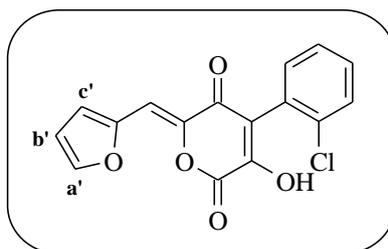
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3270 (OH) ; 3153 et 3061 (C-H_{ar}) ; 1733 et 1701 (C=O lactone + cétone) ; 1654 et 1590 (C=C) ; 1205, 1143 et 1094 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,68 (dd, 1H, **H**_{b'}, ³J_{b'c'} = 2,8 Hz et ³J_{a'b'} = 2,0 Hz) ; 6,70 (s, 1H, **H**_{vinyl}) ; 6,95 (dd, 1H, **H**_{c'}, ³J_{b'c'} = 2,8 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,8 Hz) ; 7,08 (dd, 2H, **H**_a, ³J_{aF} = 9,5 Hz et ³J_{ab} = 9,1 Hz) ; 7,72 (dd, 2H, **H**_b, ³J_{ab} = 9,1 Hz et ⁴J_{bF} = 6,2 Hz) ; 7,82 (dd, 1H, **H**_{a'}, ³J_{a'b'} = 2,0 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,8 Hz).

SM : *m/z* 300.

(6Z)-4-(2-Chlorophényl)-6-(fur-2-ylméthylène)-3-hydroxy-2H-pyrane-2,5(6H)-dione (**49**)



Le composé **49** est préparé à partir de **46** et du 2-furaldéhyde selon la **méthode I** (page 86) et obtenu sous forme d'un solide vert avec un rendement de 60 %.

F : 224-225°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

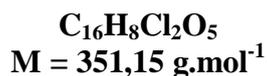
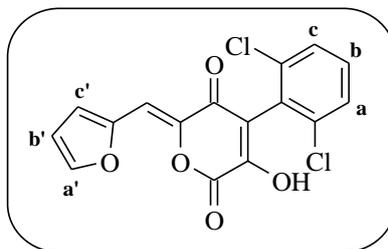
Solubilité : CH_2Cl_2 , MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3282 (OH) ; 3098 (C-H_{ar}) ; 1738 (C=O lactone + cétone) ; 1653, 1597 et 1588 (C=C) ; 1213 (C-O-C) ; 758 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,80 (dd, 1H, **H**_{b'}, ³J_{b'c'} = 3,6 Hz et ³J_{a'b'} = 2,0 Hz) ; 6,93 (s, 1H, **H**_{vinyl}) ; 7,20 (d, 1H, **H**_{c'}, ³J_{b'c'} = 3,6 Hz) ; 7,29 à 7,32 (m, 1H, **H**_{Ph}) ; 7,40 à 7,47 (m, 2H, 2**H**_{Ph}) ; 7,55 à 7,57 (m, 1H, **H**_{Ph}) ; 8,02 (d, 1H, **H**_{a'}, ³J_{a'b'} = 2,0 Hz).

SM : *m/z* 316.

(*Z*)-4-(2,6-Dichlorophényl)-6-(fur-2-ylméthylène)-3-hydroxy-2*H*-pyrane-2,5(6*H*)-dione
(**50**)



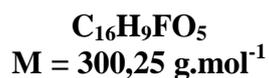
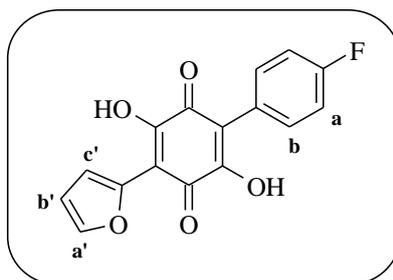
Le composé **50** est préparé à partir de **47** et du 2-furaldéhyde selon la **méthode I** (page 86) et obtenu sous forme d'un solide vert avec un rendement de 30 %.

F : 203-204°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

Solubilité : CH_2Cl_2 , MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3274 (OH) ; 3071 ($C-H_{ar}$) ; 2947 (C-H) ; 1749 (C=O lactone + cétone) ; 1654, 1592 et 1559 (C=C) ; 1208 (C-O-C) ; 783 (C-Cl).

RMN 1H (DMSO d_6) : δ ppm 6,80 (m, 1H, $H_{b'}$) ; 6,94 (s, 1H, H_{vinyl}) ; 7,21 (d, 1H, $H_{c'}$, $^3J_{b'c'} = 3,2 \text{ Hz}$) ; 7,47 (t, 1H, H_b , $^3J_{ab} = ^3J_{bc} = 8,0 \text{ Hz}$) ; 7,57 (d, 2H, H_a et H_c , $^3J_{ab} = ^3J_{bc} = 8,0 \text{ Hz}$) ; 8,02 (m, 1H, $H_{a'}$).

6-(4-Fluorophényl)-3-(fur-2-yl)-2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinone (51)

Le composé **51** est préparé à partir de **48** selon la **méthode J** (page 92) et obtenu sous forme d'un solide vert avec un rendement de 53 %.

F : 195-196°C (eau).

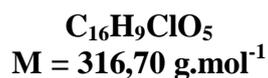
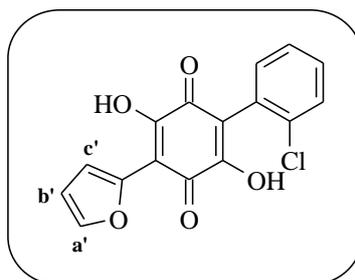
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3302 (OH) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 1638 et 1628 (C=O) ; 1597 et 1510 (C=C) ; 1250, 1215 et 1159 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,68 (m, 1H, **H**_{b'}) ; 6,95 (d, 1H, **H**_{c'}, ³J_{b'c'} = 2,9 Hz) ; 7,27 (dd, 2H, **H**_a, ³J_{aF} = 8,8 Hz et ³J_{ab} = 8,6 Hz) ; 7,46 (dd, 2H, **H**_b, ³J_{ab} = 8,6 Hz et ⁴J_{bF} = 5,8 Hz) ; 7,83 (m, 1H, **H**_{a'}).

SM : *m/z* 300.

6-(2-Chlorophényl)-3-(fur-2-yl)-2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinone (52)



Le composé 52 est préparé à partir de 49 selon la **méthode J** (page 92) et obtenu sous forme d'un solide gris avec un rendement de 84 %.

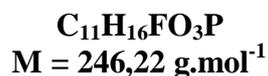
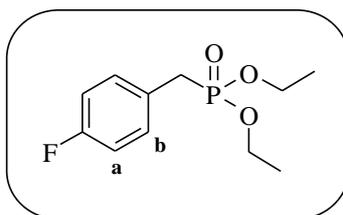
F : >300°C.

Solubilité : CH_2Cl_2 , MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3298 (OH) ; 3143 (C-H_{ar}) ; 1627 (C=O) ; 1591 et 1552 (C=C) ; 1261 (C-O-C) ; 747 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,65 (dd, 1H, **H_{b'}**, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ³J_{a'b'} = 1,6 Hz) ; 6,95 (d, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz) ; 7,35 à 7,37 (m, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,40 à 7,46 (m, 2H, 2**H_{Ph}**) ; 7,56 à 7,58 (m, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,84 (m, 1H, **H_{a'}**).

SM : *m/z* 316.

4-Fluorobenzylphosphonate de diéthyle (53)**Méthode K :**

Chauffer à 160°C pendant toute une nuit, un mélange de 3,0 g (15,9 mmol) de bromure de 4-fluorobenzyle et de 2,64 g (15,9 mmol, 1,0 éq) de phosphite de triéthyle. Refroidir le milieu réactionnel puis le composé **53** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 95/5) et obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 95 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

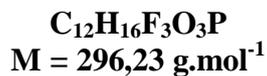
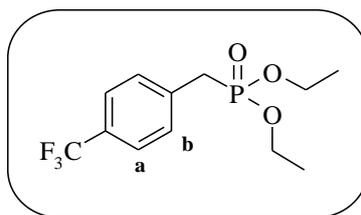
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3050 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1600 et 1507 (C=C) ; 1241, 1220 (P=O).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,20 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,26 (d, 2H, CH₂, ²J_{HP} = 21,3 Hz) ; 3,97 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 7,17 (dd, 2H, H_a, ³J_{aF} = 9,8 Hz et ³J_{ab} = 9,1 Hz) ; 7,31 à 7,38 (m, 2H, H_b).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,35 (2CH₃, ³J_{CP} = 5,7 Hz) ; 31,46 (CH₂, ¹J_{CP} = 135 Hz) ; 61,54 (2CH₂, ²J_{CP} = 6,5 Hz) ; 115,15 (2CH, ⁴J_{CP} = 2,0 Hz et ²J_{CF} = 21,0 Hz) ; 128,69 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,0 Hz et ²J_{CP} = 9,0 Hz) ; 131,70 (2CH, ³J_{CF} = ³J_{CP} = 7,0 Hz) ; 161,24 (Cq, ¹J_{CF} = 237 Hz).

SM : *m/z* produit non stable.

4-Trifluorométhylbenzylphosphonate de diéthyle (54)



Le composé **54** est préparé selon la **méthode K** et obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 94 %.

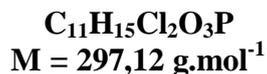
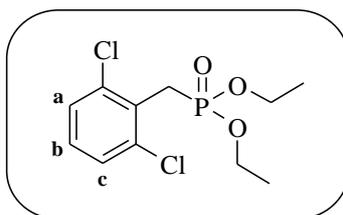
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3005 (C-H_{ar}) ; 2989 (C-H) ; 1615 (C=C) ; 1323 (CF₃) ; 1246 (P=O).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,21 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,41 (d, 2H, CH₂, ²J_{HP} = 22,0 Hz) ; 4,00 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 7,54 (dq, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,5 Hz et ⁴J_{aF} = 1,8 Hz) ; 7,72 (d, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,32 (2CH₃, ³J_{CP} = 5,7 Hz) ; 32,28 (CH₂, ¹J_{CP} = 133 Hz) ; 61,69 (2CH₂, ²J_{CP} = 6,5 Hz) ; 124,53 (C_q, ¹J_{CF} = 270 Hz) ; 125,18 (2CH, ⁴J_{CP} = 4,0 Hz et ³J_{CF} = 7,0 Hz) ; 127,39 (C_q, ²J_{CF} = 32,0 Hz et ⁵J_{CP} = 3,0 Hz) ; 130,71 (2CH, ³J_{CP} = 7,0 Hz) ; 137,79 (C_q, ²J_{CP} = 10,0 Hz).

SM : *m/z* produit non stable.

2,6-Dichlorobenzylphosphonate de diéthyle (55)

Le composé **55** est préparé selon la **méthode K** et obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 95 %.

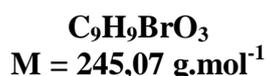
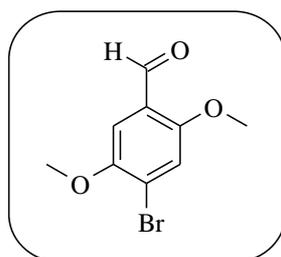
Solubilité : CH_2Cl_2 , AcOEt, DMSO.

IR (NaCl) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3053 (C-H_{ar}) ; 2979 (C-H) ; 1579 et 1559 (C=C) ; 1261 (P=O).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,22 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 3,55 (d, 2H, CH₂, ²J_{HP} = 22,0 Hz) ; 4,02 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 7,31 à 7,38 (m, 1H, H_{Ph}) ; 7,52 (d, 2H, H_a et H_c, ³J = 7,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,32 (2CH₃, ³J_{CP} = 5,9 Hz) ; 29,61 (CH₂, ¹J_{CP} = 137 Hz) ; 61,83 (2CH₂, ²J_{CP} = 6,5 Hz) ; 128,65 (2CH, ⁴J_{CP} = 3,2 Hz) ; 129,40 (CH, ⁵J_{CP} = 3,9 Hz) ; 129,55 (C_q, ²J_{CP} = 10,1 Hz) ; 135,21 (2C_q, ³J_{CP} = 6,5 Hz).

SM : *m/z* produit non stable.

4-Bromo-2,5-diméthoxybenzaldéhyde (56)**Méthode L :**

Additionner 0,68 mL (13,2 mmol, 1,1 éq) de brome à une solution de 2,0 g (12 mmol) de 2,5-diméthoxybenzaldéhyde dissous dans 10 ml d'acide acétique. Agiter le mélange à température ambiante pendant trois heures puis diluer avec de l'acétate d'éthyle. Laver trois fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis sécher la phase organique sur sulfate de sodium. Evaporer sous pression réduite puis le composé **56** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : éther de pétrole/acétate d'éthyle 95/5 → 9/1) et obtenu sous forme de cristaux jaunes avec un rendement de 45 %.

F : 132-133°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

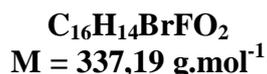
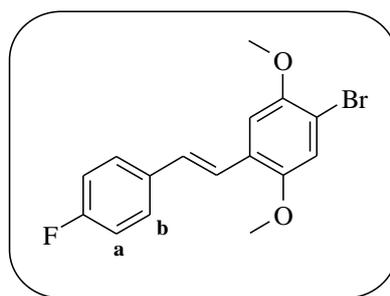
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3071 (C-H_{ar}) ; 2865 (C-H_{aldéhyde}) ; 1676 (C=O) ; 1276, 1251 (C-O-C) ; 599 (C-Br).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,88 (s, 3H, CH₃) ; 3,94 (s, 3H, CH₃) ; 7,32 (s, 1H, H₆) ; 7,59 (s, 1H, H₃) ; 10,32 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,74 (CH₃) ; 56,98 (CH₃) ; 109,57 (CH) ; 118,54 (CH) ; 119,76 (Cq) ; 123,87 (Cq) ; 149,94 (Cq) ; 156,04 (Cq) ; 188,44 (Cq).

SM : *m/z* 245.

1-Bromo-4-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]-2,5-diméthoxybenzène (57)

Méthode M :

Sous atmosphère anhydre et à 0°C, dissoudre 2,87 g (11,7 mmol) du phosphonate de diéthyle **53** dans 30 mL de diméthylformamide anhydre puis ajouter goutte à goutte 2,90 ml (15,2 mmol, 1,3 éq) d'une solution de méthanolate de sodium à 30%. Agiter quinze minutes à 0°C puis ajouter 3,22 g (11,7 mmol, 1,0 éq) de l'aldéhyde **56**. Laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis agiter une nuit à cette température. Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique trois fois à l'eau. Sécher ensuite la phase organique sur sulfate de sodium puis évaporer sous pression réduite. Le composé **57** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : éther de pétrole → éther de pétrole/acétate d'éthyle 95/5) et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 90 %.

F : 112-113°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

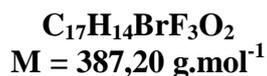
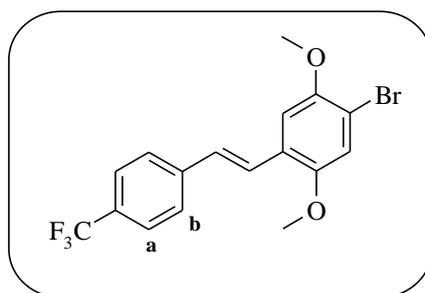
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3061 (C-H_{ar}) ; 2999 et 2947 (C-H) ; 1594 et 1508 (C=C) ; 1210, 1153 et 1031 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,86 (s, 3H, CH₃) ; 3,91 (s, 3H, CH₃) ; 7,25 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,9 Hz et ³J_{aF} = 7,0 Hz) ; 7,29 (s, 1H, H₃) ; 7,32 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 15,9 Hz) ; 7,40 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 15,9 Hz) ; 7,42 (s, 1H, H₆) ; 7,66 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,9 Hz et ⁴J_{bF} = 5,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,59 (CH₃) ; 56,86 (CH₃) ; 110,31 (CH) ; 115,82 (2CH, ²J_{CF} = 21,8 Hz) ; 116,70 (CH) ; 122,21 (CH) ; 125,85 (C_q) ; 128,60 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 128,78 (CH) ; 134,01 (C_q, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 149,88 (C_q) ; 151,14 (2C_q) ; 161,86 (C_q, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 337.

1-Bromo-2,5-diméthoxy-4-{(E)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]vinyl}benzène (58)


Le composé **58** est préparé selon la **méthode M** à partir du phosphonate de diéthyle **54** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 88 %.

F : 98-99°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

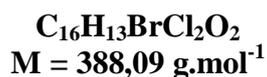
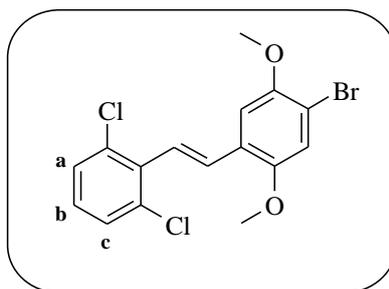
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3049 (C-H_{ar}) ; 2999 et 2937 (C-H) ; 1612 et 1491 (C=C) ; 1326 (CF₃) ; 1214, 1112 et 1065 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,88 (s, 3H, CH₃) ; 3,92 (s, 3H, CH₃) ; 7,33 (s, 1H, H₃) ; 7,48 (s, 1H) ; 7,49 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,9 Hz) ; 7,56 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,9 Hz) ; 7,75 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 7,82 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,63 (CH₃) ; 56,89 (CH₃) ; 110,63 (CH) ; 111,19 (Cq) ; 116,82 (CH) ; 124,51 (Cq, ¹J_{CF} = 271 Hz) ; 125,12 (CH) ; 125,24 (Cq) ; 125,87 (2CH, ³J_{CF} = 3,0 Hz) ; 127,12 (2CH) ; 127,72 (Cq, ²J_{CF} = 31 Hz) ; 128,36 (CH) ; 141,53 (Cq) ; 149,89 (Cq) ; 151,43 (Cq).

SM : *m/z* 387.

1-Bromo-4-[(E)-2-(2,6-dichlorophényl)vinyl]-2,5-diméthoxybenzène (59)


Le composé **59** est préparé selon la **méthode M** à partir du phosphonate de diéthyle **55** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 77 %.

F : 139-140°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

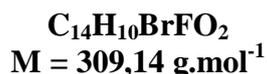
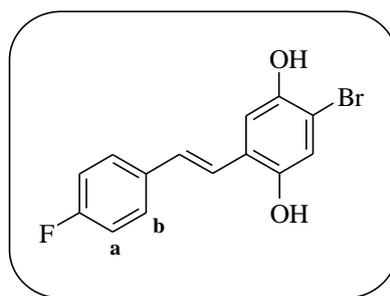
Solubilité : CH₂Cl₂, AcOEt, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3040 (C-H_{ar}) ; 2957 (C-H) ; 1497 (C=C) ; 1205, 1056 et 1031 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,85 (s, 3H, CH₃) ; 3,91 (s, 3H, CH₃) ; 7,26 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,2 Hz) ; 7,33 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,2 Hz) ; 7,34 (s, 1H, H₃) ; 7,38 (t, 1H, H_b, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,6 Hz) ; 7,43 (s, 1H, H₆) ; 7,57 (d, 2H, H_a et H_c, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,6 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,70 (CH₃) ; 56,96 (CH₃) ; 110,79 (CH) ; 111,46 (Cq) ; 116,93 (CH) ; 123,84 (CH) ; 124,90 (Cq) ; 129,09 (2CH) ; 129,51 (CH) ; 131,22 (CH) ; 133,65 (2Cq) ; 134,56 (Cq) ; 149,99 (Cq) ; 151,37 (Cq).

SM : *m/z* 388.

2-Bromo-5-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]benzène-1,4-diol (60)**Méthode N₁**

Sous atmosphère anhydre et à 0°C, dissoudre 0,2 g (0,59 mmol) du composé **57** dans 5 mL de dichlorométhane anhydre puis ajouter 2,96 ml (2,96 mmol, 5,0 éq) d'une solution de tribromure de bore 1M dans le dichlorométhane. Agiter huit heures à température ambiante puis hydrolyser le milieu réactionnel avec un mélange méthanol/eau. Extraire ensuite trois fois au dichlorométhane puis sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous pression réduite. Le composé **60** est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) et obtenu sous forme d'un solide rose avec un rendement de 62 %.

(NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 164-165°C (dichlorométhane).

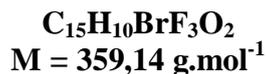
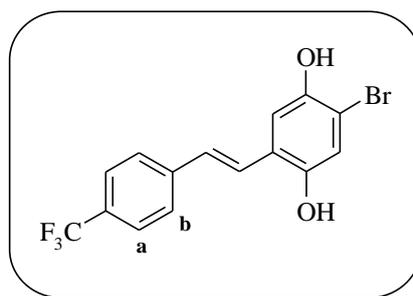
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3287 (OH) ; 1594 et 1508 (C=C) ; 1225 et 1185 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,00 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,11 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,13 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,23 (dd, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 8,9 Hz) ; 7,26 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,64 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,9 Hz et ⁴J_{bF} = 5,8 Hz) ; 9,51 (s, 1H, **OH**) ; 9,53 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 108,96 (CH) ; 113,31 (CH) ; 115,76 (2CH, ²J_{CF} = 21,8 Hz) ; 119,56 (Cq) ; 123,26 (CH) ; 124,12 (Cq) ; 127,32 (CH) ; 128,37 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 134,13 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 146,93 (Cq) ; 148,49 (Cq) ; 161,74 (Cq, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 309.

2-Bromo-5-[(E)-2-(4-trifluorométhylphényl)vinyl]benzène-1,4-diol (61)


Le composé 61 est préparé selon la méthode N₁ à -5°C à partir de 58 et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 59 %.
(NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 179-180°C (dichlorométhane).

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

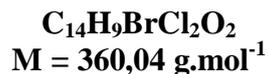
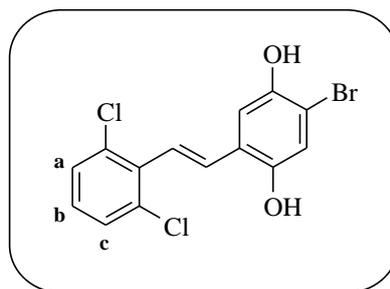
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3308 (OH) ; 1610 et 1482 (C=C) ; 1323 (CF₃) ; 1185 et 1108 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,04 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,18 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,22 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,47 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,74 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 7,81 (d, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 9,57 (s, 1H, **OH**) ; 9,67 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 109,85 (Cq) ; 113,61 (CH) ; 119,70 (CH) ; 123,55 (Cq) ; 125,61 (Cq, ¹J_{CF} = 271 Hz) ; 125,75 (2CH, ³J_{CF} = 2,8 Hz) ; 126,24 (CH) ; 126,92 (CH) ; 127,04 (2CH) ; 127,50 (Cq, ²J_{CF} = 31,7 Hz) ; 141,66 (Cq) ; 146,96 (Cq) ; 148,87 (Cq).

SM : *m/z* 359.

2-Bromo-5-[(E)-2-(2,6-dichlorophényl)vinyl]benzène-1,4-diol (62)



Le composé **62** est préparé selon la **méthode N₁** à partir de **59** et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 72 %.

F : 181-182°C (dichlorométhane).

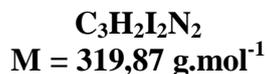
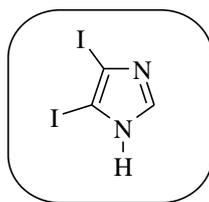
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3191 (OH) ; 1553 et 1428 (C=C) ; 1241 et 1187 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,04 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,08 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 17,1 Hz) ; 7,26 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,33 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 17,1 Hz) ; 7,34 (t, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,2 Hz) ; 7,57 (d, 2H, **H_a** et **H_c**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,2 Hz) ; 9,60 (s, 1H, **OH**) ; 9,61 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 109,30 (CH) ; 114,82 (CH) ; 119,04 (Cq) ; 123,11 (CH) ; 123,88 (Cq) ; 128,62 (2CH) ; 128,97 (CH) ; 129,80 (CH) ; 133,65 (2Cq) ; 134,98 (Cq) ; 146,15 (Cq) ; 148,50 (Cq).

SM : *m/z* 360.

4,5-Diiodo-1H-imidazole (63)**Méthode O :**

Dissoudre 1,0 g (14,7 mmol) d'imidazole dans 44 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2,3M puis ajouter au mélange une solution de 8,18 g (49,3 mmol, 3,35 éq) de iodure de potassium et 7,74 g (29,4 mmol, 2,0 éq) d'iode dissous dans 22 mL d'eau. Agiter ensuite pendant trois heures à température ambiante puis neutraliser le milieu réactionnel à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5M. Refroidir le milieu réactionnel avec un bain de glace puis filtrer le solide en suspension et le laver une fois à l'eau et une fois à l'éthanol. Le composé **63** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 74 %.

F : 189-190°C (éthanol).

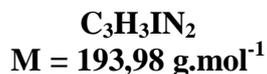
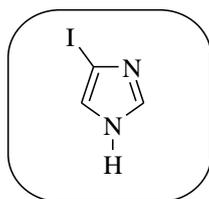
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3440 (N-H) ; 3075 (C-H_{ar}) ; 2960 (C-H) ; 1640 et 1540 (C=C et C=N).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,28 (s, 1H, **H**₂) , (NH pas vu).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 91,2 (Cq) ; 99,9 (Cq) ; 131,8 (CH).

SM : *m/z* 319.

4-Iodo-1H-imidazole (64)**Méthode P :**

Dissoudre 5,2 g (16,26 mmol) du composé **63** dans 40 mL de diméthylformamide et porter le mélange à 70°C. Ajouter ensuite lentement une solution de 17,2 g (136,5 mmol, 8,4 éq) de sulfite de sodium dissous dans 40 mL d'eau. Chauffer le milieu réactionnel à 100°C pendant une nuit. Filtrer le mélange puis diluer le filtrat avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extraire à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/tétrahydrofurane (1/1). Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous pression réduite. Le composé **64** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : éther de pétrole/acétate d'éthyle 50/50 → 30/70), sous forme d'un solide beige avec un rendement de 47 %.

F : 135-136°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

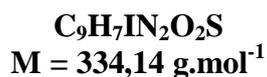
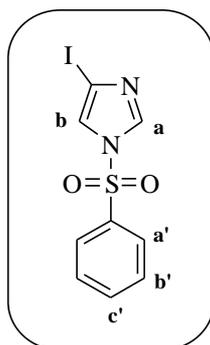
Solubilité : acétate d'éthyle, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3133 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1538 et 1471 (C=C et C=N).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,35 (s, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 12,42 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 81,84 (Cq) ; 122,07 (CH) ; 137,88 (CH).

SM : *m/z* 194.

4-Iodo-1-(phénylesulfonyl)-1H-imidazole (65)**Méthode Q₁ :**

Dissoudre 1,0 g (5,16 mmol) du composé **64** dans 20 mL de chloroforme puis ajouter 0,85 mL (6,18 mmol, 1,2 éq) de triéthylamine. Ajouter alors goutte à goutte 0,66 mL (6,18 mmol, 1,2 éq) de chlorure de benzènesulfonyle puis agiter à température ambiante pendant trois heures. Evaporer le chloroforme sous pression réduite puis reprendre le résidu dans quelques mL de dichlorométhane. Filtrer le solide blanc (chlorhydrate de triéthylamine) puis évaporer à sec le filtrat. Le composé **65** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane /méthanol 95/5) et trituration dans l'éther de pétrole, sous forme d'un solide beige avec un rendement de 95 %.

F : 136-137°C (éther de pétrole).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

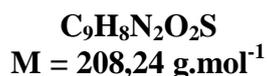
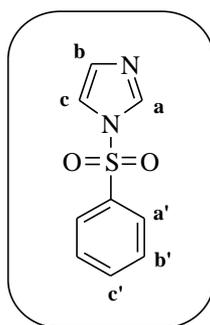
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3143 et 3040 (C-H_{ar}) ; 1487 et 1449 (C=C et C=N) ; 1376 et 1176 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,76 (dd, 2H, **H_{b'}**, ³J_{a'b'} = ³J_{b'c'} = 7,3 Hz) ; 7,88 (td, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 7,3 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,4 Hz) ; 8,10 (d, 1H, **H_b**, ⁴J_{ab} = 1,5 Hz) ; 8,15 (dd, 2H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 7,3 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,4 Hz) ; 8,40 (d, 1H, **H_a**, ⁴J_{ab} = 1,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 72,13 (Cq) ; 125,46 (CH) ; 125,64 (2CH) ; 127,78 (2CH) ; 128,52 (CH) ; 137,90 (CH) ; 148,57 (Cq).

SM : *m/z* 334.

1-(Phénylsulfonyl)-1H-imidazole (66)



Le composé **66** est préparé selon la **méthode Q₁** à partir de l'imidazole et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 96 %.

F : 79-80°C (éther de pétrole).

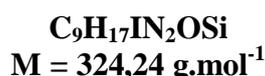
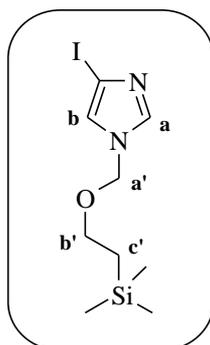
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3124 et 3061 (C-H_{ar}) ; 1592 et 1450 (C=C et C=N) ; 1379 et 1184 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,17 (dd, 1H, **H_b**, ³J_{bc} = 1,5 Hz et ⁴J_{ab} = 0,9 Hz) ; 7,71 à 7,78 (m, 2H, **H_{b'}**) ; 7,81 (dd, 1H, **H_c**, ³J_{bc} = 1,5 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,86 (td, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 7,3 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 8,15 (dd, 2H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 7,6 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 8,43 (dd, 1H, **H_a**, ⁴J_{ac} = 1,2 Hz et ⁴J_{ab} = 0,9 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 118,47 (CH) ; 125,66 (CH) ; 127,41 (2CH) ; 130,39 (2CH) ; 131,54 (CH) ; 137,47 (CH) ; 148,46 (Cq).

SM : *m/z* 208.

4-Iodo-1-(2-triméthylsilyl)éthoxyméthyl-1H-imidazole (67)**Méthode O₂**

A 0°C et sous atmosphère anhydre, dissoudre 0,6 g (3,1 mmol) du composé **64** dans 8 mL de diméthylformamide anhydre puis ajouter 0,136 g (3,41 mmol, 1,1 éq) d'hydrure de sodium. Laisser le mélange revenir à température ambiante puis agiter pendant une heure et demie. Ajouter alors lentement 0,63 mL (3,72 mmol, 1,2 éq) de chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle puis agiter toute la nuit à cette température. Hydrolyser le milieu réactionnel puis reprendre dans de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique trois fois à l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium et évaporer sous pression réduite. Le composé **67** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 99/1), sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 49 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

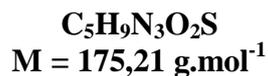
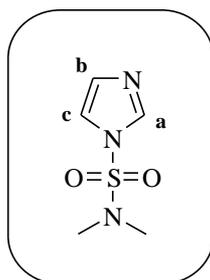
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3112 (C-H_{ar}) ; 2947 (C-H) ; 1687, 1507 et 1471 (C=C et C=N) ; 1246 et 851 (Si-C) ; 1097 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,00 (s, 9H, 3CH₃) ; 0,87 (t, 2H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 8,2 Hz) ; 3,50 (t, 2H, H_{b'}, ³J_{b'c'} = 8,2 Hz) ; 5,33 (s, 2H, H_{a'}) ; 7,52 (s, 1H, H_b) ; 7,81 (s, 1H, H_a).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -1,22 (3CH₃) ; 17,26 (CH₂) ; 65,67 (CH₂) ; 75,14 (CH₂) ; 82,90 (Cq) ; 125,20 (CH) ; 140,17 (CH).

SM : *m/z* 324.

***N,N*-Diméthyl-1*H*-imidazole-1-sulfonamide (**68**)**



Le composé **68** est préparé selon la **méthode Q₁** à partir de l'imidazole avec du chlorure de diméthylsulfonamide et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 98 %.

F : 45-46°C (éther de pétrole).

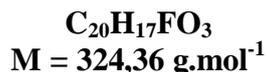
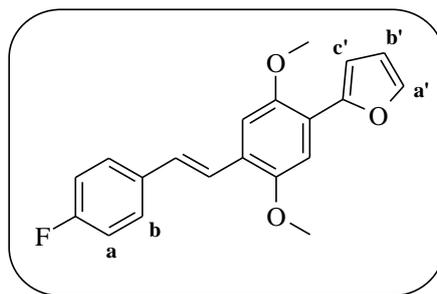
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3123 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1461 (C=N) ; 1391 et 1149 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,83 (s, 6H, 2CH₃) ; 7,20 (se, 1H, **H_b**) ; 7,68 (dd, 1H, **H_c**, ³J_{bc} = 1,5 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,21 (s, 1H, **H_a**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 38,00 (2CH₃) ; 118,73 (CH) ; 130,21 (CH) ; 137,23 (CH).

SM : *m/z* 175.

2-{4-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-2,5-diméthoxyphényl}furane (69)

Méthode R₁ :

Sous argon, dissoudre 1,0 g (2,97 mmol) du composé **57** dans 20 mL de toluène anhydre puis ajouter 0,175 g (0,15 mmol, 5 % mol) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium. Agiter quinze minutes sous argon puis ajouter 0,927 mL (3,86 mmol, 1,3 éq) de 2-tributylstannylfurane et porter alors le mélange au reflux pendant deux heures et demie. Evaporer le toluène sous pression réduite puis le composé **69** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : éther de pétrole → éther de pétrole /acétate d'éthyle 95/5) et trituration dans un mélange éther diéthylique/éther de pétrole (50/50), sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 74 %.

F : 131-132°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

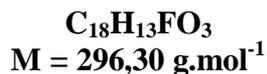
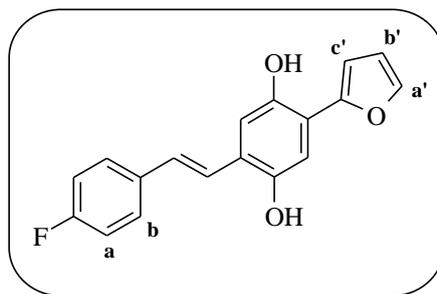
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3045 (C-H_{ar}) ; 2937 (C-H) ; 1508 et 1491 (C=C) ; 1213 et 1047 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,92 (s, 3H, CH₃) ; 3,99 (s, 3H, CH₃) ; 6,66 (dd, 1H, H_{b'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ³J_{a'b'} = 1,8 Hz) ; 7,01 (d, 1H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz) ; 7,25 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 8,7 Hz) ; 7,38 (s, 1H, H_{Ph}) ; 7,40 (s, 2H, 2H_{vinyl}) ; 7,43 (s, 1H, H_{Ph}) ; 7,66 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,7 Hz et ⁴J_{bF} = 5,5 Hz) ; 7,80 (d, 1H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 1,8 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,19 (2CH₃) ; 108,14 (CH) ; 109,76 (CH) ; 110,74 (CH) ; 112,39 (CH) ; 115,81 (2CH, ²J_{CF} = 21,3 Hz) ; 118,99 (Cq) ; 122,50 (CH) ; 125,09 (Cq) ; 128,20 (CH) ; 128,41 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 134,23 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 142,25 (CH) ; 149,40 (Cq) ; 149,47 (Cq) ; 150,94 (Cq) ; 161,79 (Cq, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 324.

2-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-5-(fur-2-yl)benzène-1,4-diol (**70**)


Le composé **70** est préparé selon la méthode R₁ à partir de **60** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 56 %.
(NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 191-192°C (dichlorométhane).

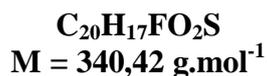
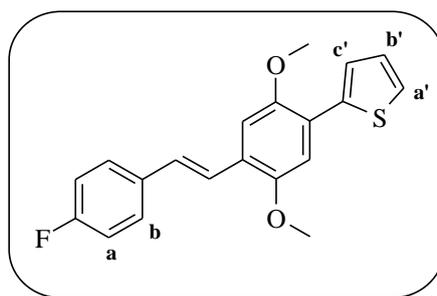
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3263 (OH) ; 1594, 1507 et 1425 (C=C) ; 1231 et 1184 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,60 (dd, 1H, **H_{b'}**, ³J_{b'c'} = 3,2 Hz et ³J_{a'b'} = 1,6 Hz) ; 7,00 (d, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 3,2 Hz) ; 7,10 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,11 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,23 (dd, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 8,8 Hz) ; 7,26 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,32 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,64 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,8 Hz et ⁴J_{bF} = 5,6 Hz) ; 7,74 (d, 1H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 1,6 Hz) ; 9,33 (s, 1H, **OH**) ; 9,53 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 109,92 (CH) ; 111,61 (CH) ; 112,58 (CH) ; 113,09 (CH) ; 115,76 (2CH, ²J_{CF} = 21,3 Hz) ; 117,84 (Cq) ; 123,28 (CH) ; 123,65 (Cq) ; 126,60 (CH) ; 128,25 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 134,33 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 141,71 (CH) ; 146,33 (Cq) ; 148,15 (Cq) ; 150,25 (Cq) ; 161,65 (Cq, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 296.

2-{4-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-2,5-diméthoxyphényl}thiophène (71)


Le composé **71** est préparé selon la **méthode R₁** à partir de **57** avec du 2-tributylstannylthiophène et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 25 %.

F : 112-113°C (éther diéthylique/éther de pétrole).

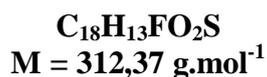
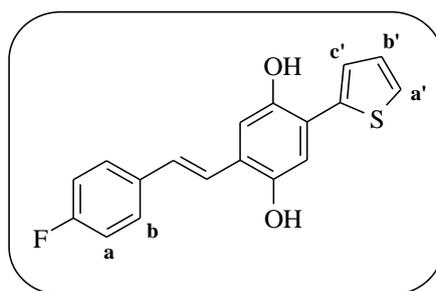
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3028 (C-H_{ar}) ; 2937 (C-H) ; 1507 et 1400 (C=C) ; 1210 et 1041 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,94 (s, 3H, CH₃) ; 3,98 (s, 3H, CH₃) ; 7,17 (dd, 1H, **H**_{b'}, ³J_{a'b'} = 5,2 Hz et ³J_{b'c'} = 3,7 Hz) ; 7,25 (dd, 2H, **H**_a, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 9,0 Hz) ; 7,38 (s, 1H, **H**_{Ph}) ; 7,40 (s, 2H, 2**H**_{vinyl}) ; 7,46 (s, 1H, **H**_{Ph}) ; 7,61 (dd, 1H, **H**_{a'}, ³J_{a'b'} = 5,2 Hz et ³J_{a'c'} = 0,6 Hz) ; 7,67 (dd, 2H, **H**_b, ³J_{ab} = 9,0 Hz et ⁴J_{bF} = 5,5 Hz) ; 7,75 (dd, 1H, **H**_{c'}, ³J_{b'c'} = 3,7 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,6 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,43 (CH₃) ; 56,57 (CH₃) ; 110,55 (CH) ; 110,82 (CH) ; 115,83 (2CH, ²J_{CF} = 21,3 Hz) ; 122,43 (CH) ; 122,77 (Cq) ; 125,42 (Cq) ; 125,69 (CH) ; 125,92 (CH) ; 127,00 (CH) ; 128,23 (CH) ; 128,43 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 134,22 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 138,36 (Cq) ; 149,45 (Cq) ; 151,16 (Cq) ; 162,16 (Cq, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 340.

2-[(E)-2-(4-Fluorophényl)vinyl]-5-(thiën-2-yl)benzène-1,4-diol (**72**)

Le composé **72** est préparé selon la méthode R₁ à partir de **60** avec du 2-tributylstannylthiophène et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 42 %. (NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 192-193°C (éther de pétrole).

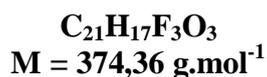
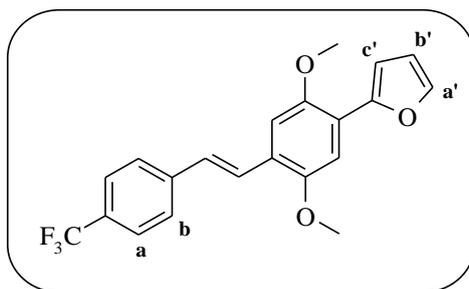
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3283 (OH) ; 1600, 1509 et 1422 (C=C) ; 1236 et 1190 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,11 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,13 (dd, 1H, **H_{b'}**, ³J_{a'b'} = 5,2 Hz et ³J_{b'c'} = 3,7 Hz) ; 7,15 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,16 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,23 (dd, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = ³J_{aF} = 8,9 Hz) ; 7,33 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,52 (d, 1H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 5,2 Hz) ; 7,56 (dd, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 3,7 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,9 Hz) ; 7,65 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,9 Hz et ⁴J_{bF} = 5,5Hz) ; 9,31 (s, 1H, OH) ; 9,61 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 113,47 (CH) ; 114,10 (CH) ; 115,77 (2CH, ²J_{CF} = 21,3 Hz) ; 121,18 (Cq) ; 123,58 (Cq) ; 123,67 (CH) ; 124,93 (CH) ; 125,69 (CH) ; 126,74 (CH) ; 127,33 (CH) ; 128,29 (2CH, ³J_{CF} = 8,1 Hz) ; 134,32 (Cq, ⁴J_{CF} = 3,3 Hz) ; 139,63 (Cq) ; 146,47 (Cq) ; 148,21 (Cq) ; 161,67 (Cq, ¹J_{CF} = 243 Hz).

SM : *m/z* 312.

2-(2,5-Diméthoxy-4-{(E)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]vinyl}phényl)furane (73)


Le composé **73** est préparé selon la **méthode R₁** à partir de **58** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 72 %.

F : 121-122°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

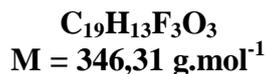
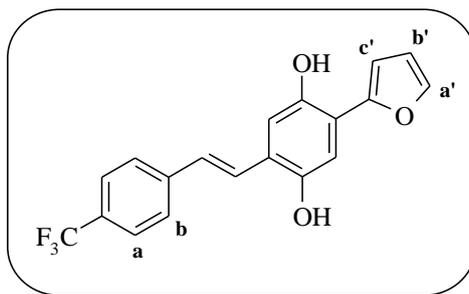
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3001 (C-H_{ar}) ; 2937 (C-H) ; 1609 et 1491 (C=C) ; 1322 (CF₃) ; 1217, 1115 et 1049 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,94 (s, 3H, CH₃) ; 4,00 (s, 3H, CH₃) ; 6,66 (dd, 1H, H_{b'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ³J_{a'b'} = 1,5 Hz) ; 7,04 (d, 1H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz) ; 7,40 (s, 1H, H_{Ph}) ; 7,49 (s, 1H, H_{Ph}) ; 7,50 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,8 Hz) ; 7,62 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,8 Hz) ; 7,66 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 7,82 (d, 1H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 1,5 Hz) ; 7,83 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,5 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,23 (2CH₃) ; 108,16 (CH) ; 110,13 (CH) ; 111,09 (CH) ; 112,45 (CH) ; 119,68 (Cq) ; 124,46 (Cq) ; 124,56 (Cq, ¹J_{CF} = 270 Hz) ; 125,40 (CH) ; 125,82 (2CH, ³J_{CF} = 3,8 Hz) ; 127,06 (2CH) ; 127,56 (Cq, ²J_{CF} = 31 Hz) ; 127,75 (CH) ; 141,76 (Cq) ; 142,46 (CH) ; 149,38 (2Cq) ; 151,29 (Cq).

SM : *m/z* 374.

2-(Fur-2-yl)-5-[(E)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]vinyl]benzène-1,4-diol (74)


Le composé **74** est préparé selon la **méthode R₁** à partir de **61** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 58 %.
(NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 215-216°C (dichlorométhane/éther de pétrole).

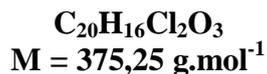
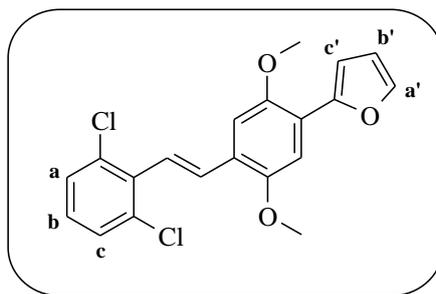
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3295 (OH) ; 1610, 1487 et 1424 (C=C) ; 1330 (CF₃) ; 1187, 1113 et 1069 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,62 (dd, 1H, **H_{b'}**, ³J_{b',c'} = 3,4 Hz et ³J_{a',b'} = 1,8 Hz) ; 7,02 (d, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b',c'} = 3,4 Hz) ; 7,16 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,20 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,28 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,54 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,5 Hz) ; 7,74 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 7,75 (m, 1H, **H_{a'}**) ; 7,82 (d, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,5 Hz) ; 9,48 (s, 1H, OH) ; 9,60 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 110,27 (CH) ; 111,68 (CH) ; 112,24 (CH) ; 113,44 (CH) ; 118,59 (Cq) ; 122,69 (Cq) ; 124,62 (Cq, ¹J_{CF} = 256 Hz) ; 125,74 (2CH, ³J_{CF} = 3,8 Hz) ; 126,16 (CH) ; 126,63 (CH) ; 126,92 (2CH) ; 127,31 (Cq, ²J_{CF} = 31 Hz) ; 141,91 (CH) ; 146,33 (Cq) ; 148,61 (2Cq) ; 150,14 (Cq).

SM : *m/z* 346.

2-{4-[(E)-2-(2,6-Dichlorophényl)vinyl]-2,5-diméthoxyphényl}furane (75)


Le composé 75 est préparé selon la méthode R₁ à partir de 59 et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 79 %.

F : 126-127°C (éther de pétrole/acétate d'éthyle).

Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

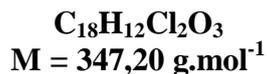
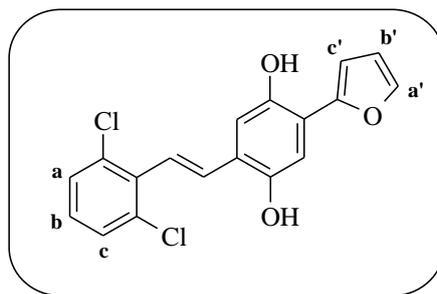
IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3037 (C-H_{ar}) ; 2955 et 2906 (C-H) ; 1492 (C=C) ; 1210 et 1051 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 3,90 (s, 3H, CH₃) ; 3,99 (s, 3H, CH₃) ; 6,67 (dd, 1H, H_{b'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ³J_{a'b'} = 1,8 Hz) ; 7,04 (dd, 1H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,6 Hz) ; 7,30 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,9 Hz) ; 7,36 (t, 1H, H_b, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,5 Hz) ; 7,37 (d, 1H, H_{vinyl}, ³J = 16,9 Hz) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,44 (s, 1H) ; 7,58 (d, 2H, H_a et H_c, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,5 Hz) ; 7,82 (dd, 1H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 1,8 Hz et ⁴J_{a'c'} = 0,6 Hz).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 56,27 (CH₃) ; 56,28 (CH₃) ; 108,28 (CH) ; 110,27 (CH) ; 111,15 (CH) ; 112,44 (CH) ; 119,86 (C_q) ; 123,18 (CH) ; 124,10 (C_q) ; 129,09 (2CH) ; 129,36 (CH) ; 131,49 (CH) ; 133,68 (2C_q) ; 134,70 (C_q) ; 142,45 (CH) ; 149,29 (C_q) ; 149,43 (C_q) ; 151,21 (C_q).

SM : *m/z* 375.

2-[(*E*)-2-(2,6-Dichlorophényl)vinyl]-5-(fur-2-yl)benzène-1,4-diol (**76**)



Le composé **76** est préparé selon la méthode R₁ à partir de **62** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 57 %.

F : 211-212°C (dichlorométhane).

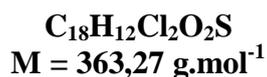
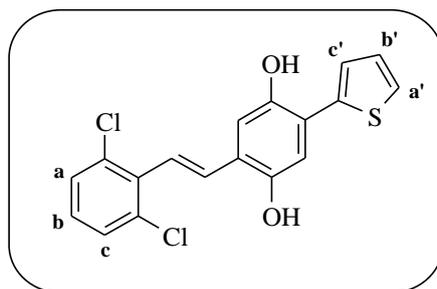
Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3314 (OH) ; 2957 (C-H) ; 1433 (C=C) ; 1189 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,62 (dd, 1H, **H_{b'}**, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz et ³J_{a'b'} = 1,8 Hz) ; 7,03 (d, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 3,4 Hz) ; 7,09 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,15 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,27 (s, 1H, **H_{Ph}**) ; 7,34 (t, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,9 Hz) ; 7,38 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,56 (d, 2H, **H_a** et **H_c**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 7,9 Hz) ; 7,75 (m, 1H, **H_{a'}**) ; 9,44 (s, 1H, **OH**) ; 9,60 (s, 1H, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 110,19 (CH) ; 111,32 (CH) ; 112,39 (CH) ; 115,09 (CH) ; 118,34 (Cq) ; 122,73 (CH) ; 123,53 (Cq) ; 128,90 (2CH) ; 129,43 (CH) ; 129,96 (CH) ; 134,03 (2Cq) ; 135,31 (Cq) ; 141,96 (CH) ; 145,85 (Cq) ; 148,36 (Cq) ; 150,51 (Cq).

SM : *m/z* 347.

2-[(*E*)-2-(2,6-Dichlorophényl)vinyl]-5-(thiën-2-yl)benzène-1,4-diol (**77**)


Le composé **77** est préparé selon la **méthode R₁** à partir de **62** avec du 2-tributylstannylthiophène et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 41 %. (NB : produit instable à conserver au frais, sous atmosphère inerte).

F : 202-203°C (dichlorométhane).

Solubilité : CH₂Cl₂, Toluène, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3256 (OH) ; 2958 (C-H) ; 1426 (C=C) ; 1187 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,10 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,17 (m, 3H, **H_{b'}**, **H₂** et **H₅**) ; 7,33 (t, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,0 Hz) ; 7,38 (d, 1H, **H_{vinyl}**, ³J = 16,8 Hz) ; 7,55 (m, 2H, **H_{a'}** et **H_{c'}**) ; 7,59 (d, 2H, **H_a** et **H_c**, ³J_{ab} = ³J_{bc} = 8,0 Hz) ; 9,43 (s, 1H, OH) ; 9,68 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 113,43 (CH) ; 114,22 (CH) ; 121,29 (CH) ; 122,06 (Cq) ; 122,76 (Cq) ; 125,26 (CH) ; 125,97 (CH) ; 127,39 (CH) ; 129,12 (CH) ; 129,19 (2CH) ; 132,06 (CH) ; 133,59 (2Cq) ; 134,46 (Cq) ; 139,42 (Cq) ; 146,55 (Cq) ; 148,49 (Cq).

SM : *m/z* 363.

V- Conception et synthèse de 5-benzyloxy ou 5-arylamino N-aryl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamides

1- Approches théoriques

1-1- Choix d'une structure 3D de référence

A la suite de ces travaux de synthèse sur les benzoquinones qui n'ont pas conduits aux résultats escomptés, nous avons décidé d'utiliser les récentes structures cristallines des domaines kinases de Src¹²⁷ dans le but de mener une stratégie basée sur la connaissance tridimensionnelle précise du site actif de l'enzyme "structure-based drug design".

Notre choix s'est plus particulièrement porté sur une forme active de Src (1YOL.pdb),¹²⁸ disponible sur la Protein Data Bank (PDB),¹²⁹ à la résolution de 2.30 Å et en complexe avec l'inhibiteur CGP77675 (page 114, $CI_{50} = 20$ nM) (figure 30).

Il est important de noter que dans la structure cristalline de la forme activée, la numérotation des acides aminés diffère de deux unités (figure 30) par rapport à la forme inactive. Dans la suite de ce mémoire, nous ferons le choix d'indiquer pour un même résidu, la double numérotation.

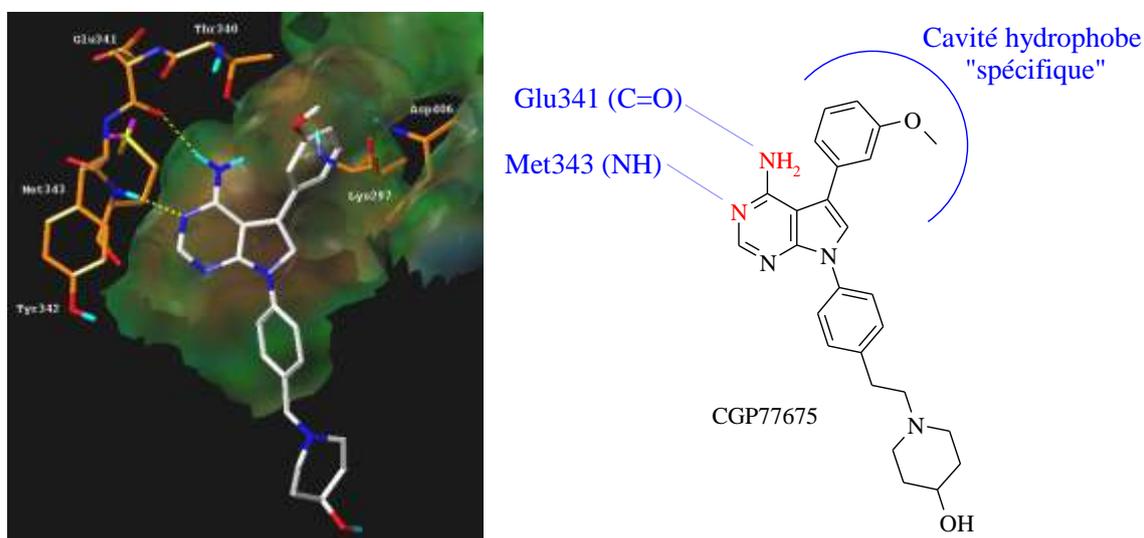


Figure 30 : Site ATP de Src en complexe avec CGP77675 (1YOL.pdb).

¹²⁷ (a) J. C. Williams *et al.*, *J. Mol. Biol.*, **1997**, 274, 757-775 ; (b) S. W. Cowan-Jacob *et al.*, *Structure*, **2005**, 13, 861-871.

¹²⁸ C. B. Breitenlechner *et al.*, *J. Mol. Biol.*, **2005**, 353, 222-231.

¹²⁹ Protein Data Bank, **2008**. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

1-2- Etudes de docking / scoring

Les études de modélisation moléculaire ont été réalisées en amont à l'aide du logiciel Sybyl 7.1 (Tripos),¹³⁰ sur une station SGI octane2 R12000 (figure 31).



Figure 31.

Les structures 3D des molécules envisagées ont été construites à partir de la librairie de fragments propre au logiciel et ont subi une optimisation de leur géométrie par la méthode de Powell (Champs de force : Tripos®, charges atomiques : Gasteiger-Hückel ; constante diélectrique : 4,0 ; cutoff : 8 Å). La minimisation a été effectuée jusqu'à un gradient énergétique de 0,001 kcal.mol⁻¹. Å⁻¹.

Le docking (arrimage ligand-protéine) de chaque composé dans le site actif de l'enzyme (1YOL.pdb) a été réalisé à l'aide du logiciel GOLD^{®131} (Genetic Optimisation for Ligand Docking) (version 3.1, CCDC, Cambridge, UK). L'algorithme génétique implémenté dans GOLD[®] a été utilisé pour optimiser l'orientation des ligands à l'intérieur des sites actifs. Durant le procédé d'optimisation, le ligand est considéré comme flexible alors que le site actif de l'enzyme est maintenu rigide. Pour chaque ligand, vingt solutions maximales ont été autorisées avec une terminaison précoce si trois solutions sont obtenues avec un écart quadratique moyen de 1,5 Å (RMSD = 1,5 Å). La conformation la plus stable a été sélectionnée à partir des résultats de deux fonctions de scoring (prédiction des énergies d'interaction) : Goldscore (basée sur un champ de forces) et X-score¹³² (fonction de scoring consensus qui combine trois fonctions de scoring empiriques paramétrées différemment (HPScore, HMScore et HSScore)).

Les complexes ligand/protéine ont finalement fait l'objet d'une minimisation énergétique afin de vérifier la conservation ou non des interactions obtenues après l'étape de docking (Champ de force : MMFF94, Charges atomiques : MMFF94, $\epsilon = 4$, cutoff : 8 Å, gradient énergétique : 0,1 kcal.mol⁻¹. Å⁻¹). Les meilleures solutions ont été retenues pour la synthèse.

¹³⁰ SYBYL molecular modeling software, version 7.1, August 2005, Tripos Associated Ltd., St Louis, MO.

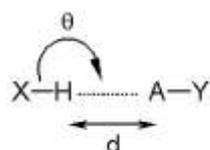
¹³¹ G. Jones *et al.*, *J. Mol. Biol.*, **1997**, 267, 727-748.

¹³² R. Wang *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2287-2303.

1-3- Études des liaisons hydrogène

L'étude des liaisons hydrogène des complexes ligand/protéine nous renseigne sur la force de cette interaction (forte, normale ou faible). Les principaux paramètres pris en compte sont la longueur entre l'hydrogène et l'atome accepteur et l'angle θ de linéarité (tableau 14).

Tableau 14 : Caractéristiques de la liaison hydrogène.¹³³



	Liaisons-H fortes	Liaisons-H normales à faibles
Longueur d	de 1.2 à 1.5 Å	de 1.5 à 3 Å
Angle θ	$\approx 180^\circ$	$> 130^\circ$

2- Conception de 5-benzyloxy ou 5-arylamino *N*-aryl-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides

Afin de s'inscrire dans la continuité de nos travaux sur les hétérocycles oxygénés et souhaitant concevoir des molécules simplifiées et plus maniables d'un point de vue chimique que les benzoquinones précédentes, nous avons envisagé la synthèse de composés comportant un noyau central pyranone. L'idée directrice de cette étude consistait *in fine* à effectuer des analogues du BMS-354825 (page 119) en lieu et place du noyau thiazole, et susceptibles de reproduire les principales interactions avec l'enzyme (schéma 66).

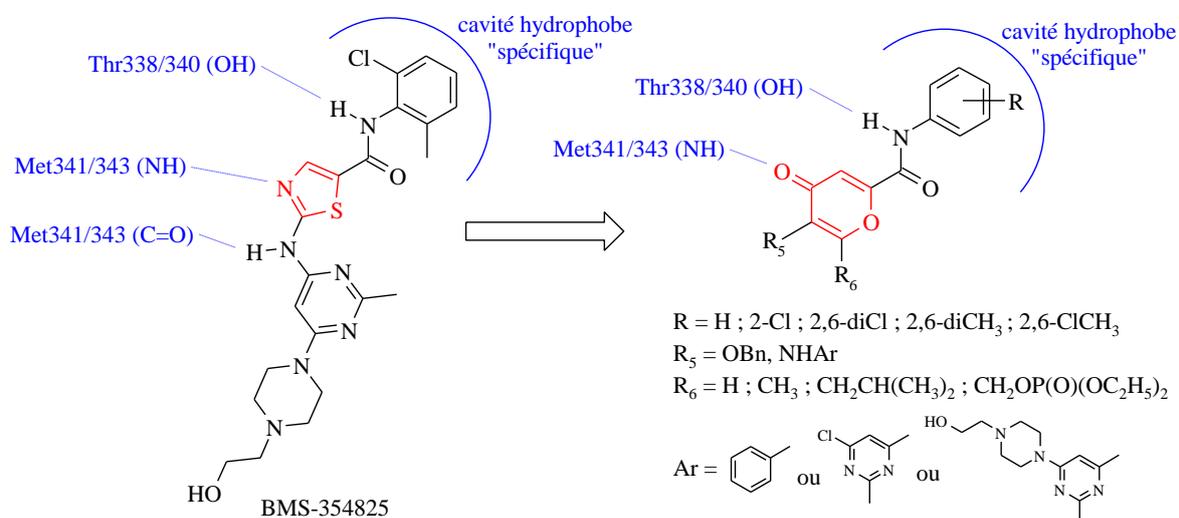


Schéma 66.

L'accessibilité chimique en position 5 nous permettait d'explorer deux familles complémentaires : la série des *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides mais surtout celle des *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides, où l'introduction d'une fonction arylamine (aniline ou pyrimidine), à l'instar du BMS-354825, pouvait renforcer l'affinité de ces molécules dans le site actif.

¹³³ T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48-76.

De plus, la possibilité de pharmacomoduler ces composés en position 6 nous permettait également d'explorer d'autres cavités du site actif (régions du ribose et des phosphates) soit par l'introduction de groupes alkyles pour des interactions de type van der Waals, soit directement par des groupements particuliers de type phosphates récemment montrés par l'équipe de D. Dalgarno *et al.*¹³⁴ comme ayant un effet bénéfique sur leur série de molécules basée sur un noyau central purine (schéma 67).

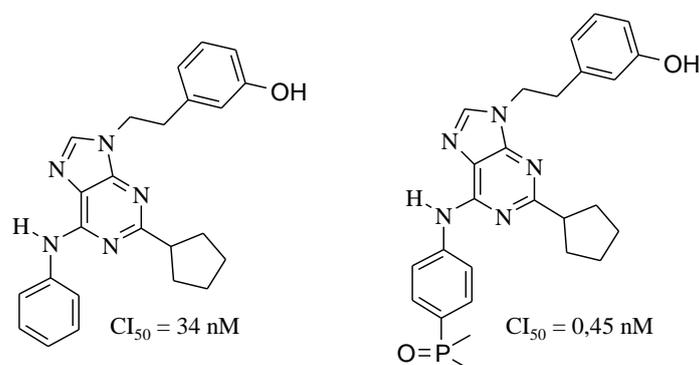


Schéma 67 : Structure des composés de D. Dalgarno et activités sur Src.

A titre d'exemple, le docking de l'analogue strict du BMS-354825 (composé **148**) à l'intérieur du site actif de Src (1YOL.pdb) est visualisé ci-dessous (figure 32) :

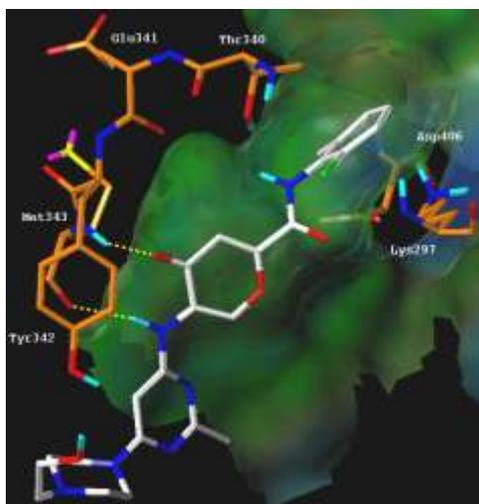


Figure 32. Mode de fixation possible de l'analogue strict du BMS-354825 en série pyranone issu du docking au niveau du site actif de Src (1YOL.pdb). L'arylamine effectue une interaction avec le carbonyle de la Met341/343 ($d = 2,28 \text{ \AA}$, $\theta = 145^\circ$) et la fonction carbonylée du noyau pyranone accepte une liaison hydrogène de la Met341/343 ($d = 1,76 \text{ \AA}$, $\theta = 136^\circ$). Cependant, aucune interaction entre la fonction amidique et le "gate-keeper" Thr338/340 n'est observée ($d = 3,42 \text{ \AA}$). Les longueurs et angles de liaisons observés indiquent que nous sommes en présence de liaisons hydrogène moyennes à fortes.

¹³⁴ D. Dalgarno *et al.*, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2006**, 67, 46-57.

3- Synthèse de *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides

3-1- Stratégie générale de synthèse

Les structures envisagées comportent un noyau central pyranone qui peut être construit selon différentes cyclisations. Parmi ces dernières, on peut citer l'oxydation de tétracétones¹³⁵ (1), la cyclisation en milieu acide de tricétones ou de tricétoesters préalablement préparés¹³⁶ (2) ou la condensation de malononitrile sur du benzoylacétate d'éthyle¹³⁷ (3) (schéma 68).

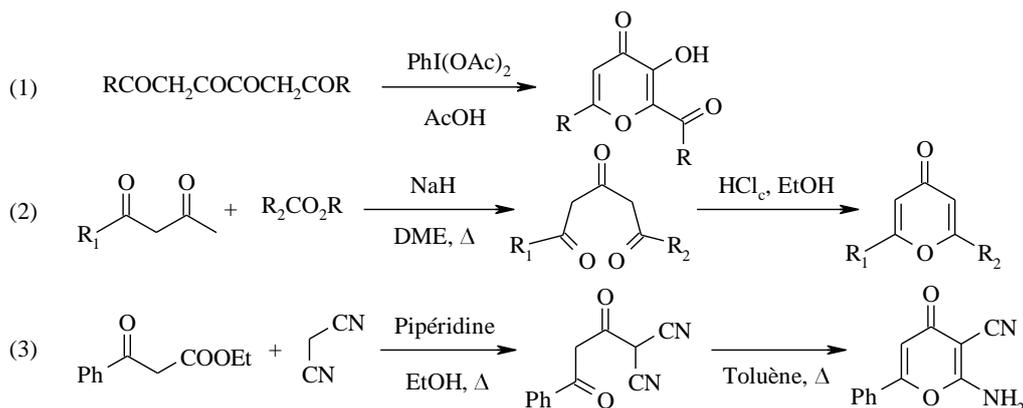


Schéma 68.

Cependant, ces méthodes de cyclisation sont peu nombreuses et peu malléables. En effet, la fonctionnalisation de l'acide kojique (composé commercial) reste la méthode la plus rencontrée dans la littérature et la mieux adaptée pour la synthèse de *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides (schéma 69).

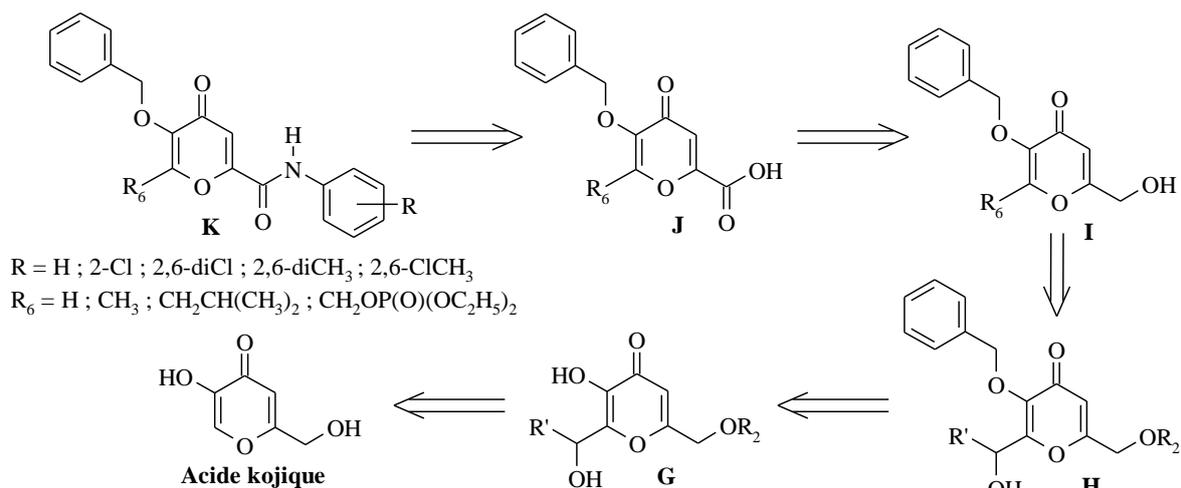


Schéma 69.

¹³⁵ M. Poje, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1575-1576.

¹³⁶ A. Shahrissa *et al.*, *Indian J. Chem., Sec. B*, **2000**, 39B, 190-197.

¹³⁷ F. M. Abdelrazek *et al.*, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1813-1817.

La première étape consiste à fonctionnaliser la position 6 du noyau 4*H*-pyran-4-one selon une réaction de type condensation aldolique et l'alcool primaire est au besoin protégé, notamment pour l'introduction du groupement phosphate. Puis, la fonction 5-hydroxyle est benzylée pour obtenir les pyranones **H**. Une réduction sélective de type Clemmensen de l'alcool en position 6 ou l'introduction du groupement phosphate nous permettrait d'accéder aux composés **I**. Enfin, une oxydation de l'alcool primaire suivie d'une dernière étape de couplage amidique conduiraient aux composés souhaités **K**.

3-2- Travaux réalisés

3-2-1- Accès aux pyranones I

La position 6 de l'acide kojique commercial est dans un premier temps fonctionnalisée avec de bons rendements en milieu alcalin sous l'action du formaldéhyde ou de l'isobutyraldéhyde selon une condensation aldolique¹³⁸ (schéma 70) :

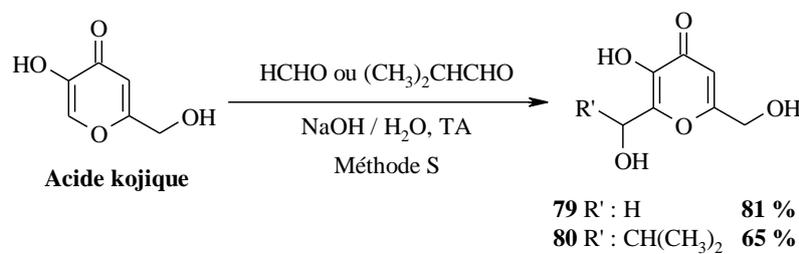


Schéma 70.

Afin d'envisager un groupement phosphate en R₆, il nous faut au préalable protéger la fonction hydroxyméthyle de l'acide kojique à l'aide d'un groupement tétrahydropyranyle,¹³⁹ et réaliser la condensation aldolique en présence de formaldéhyde selon les conditions décrites précédemment (schéma 71) :

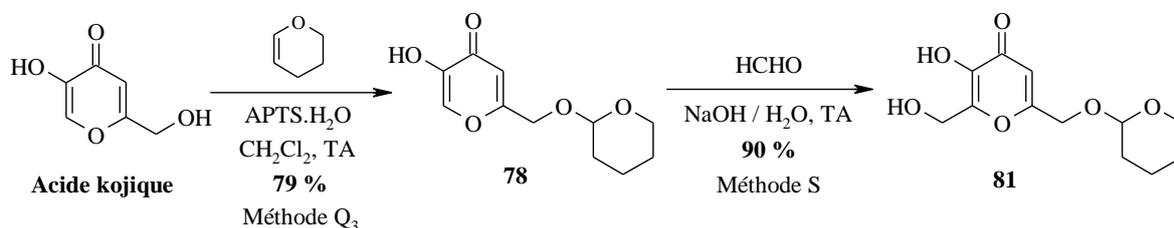


Schéma 71.

¹³⁸ (a) B. L. Ellis *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3659-3670 ; (b) S. Lovell *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7020-7025.

¹³⁹ Z. D. Liu *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 631-639.

La fonction 5-hydroxyle de l'acide kojique et des composés **79** à **81** est ensuite benzylée sélectivement à l'aide du bromure de benzyle et d'hydroxyde de sodium avec de bons rendements (schéma 72, tableau 15).

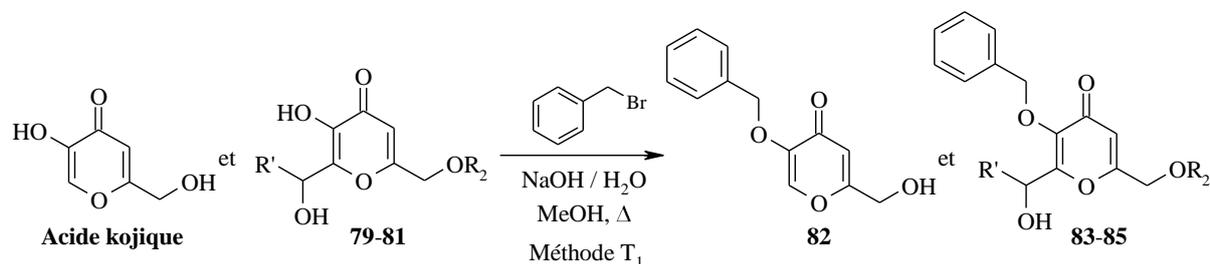


Schéma 72.

Tableau 15.

N°	R ₂	R'	Rdt (%)
82	-	-	80
83	H	H	71
84	H	CH(CH ₃) ₂	73
85	THP	H	98

Les composés **83** et **84** sont ensuite réduits selon une réaction de type Clemmensen à l'aide d'acide chlorhydrique et de zinc afin d'obtenir les alcools **86** et **87** avec des rendements moyens (schéma 73).

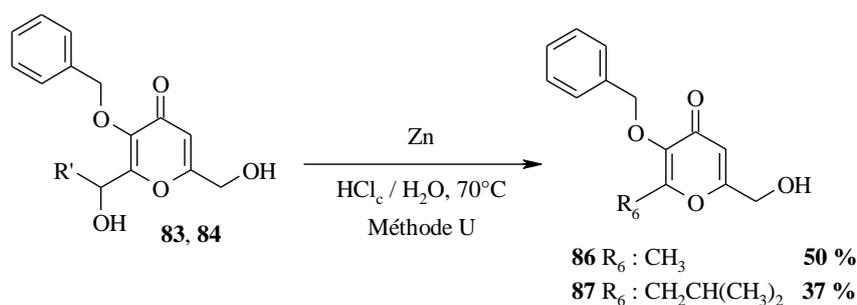


Schéma 73.

L'action du chlorure de diéthyle phosphate,¹⁴⁰ dans le dichlorométhane en présence de pyridine et de diméthylaminopyridine, sur le composé **85** conduit à la formation du phosphate **88**, qui est ensuite déprotégé dans des conditions acides pour fournir le composé **89** avec de bons rendements (schéma 74).

¹⁴⁰ I-H. Paik *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 2731-2734.

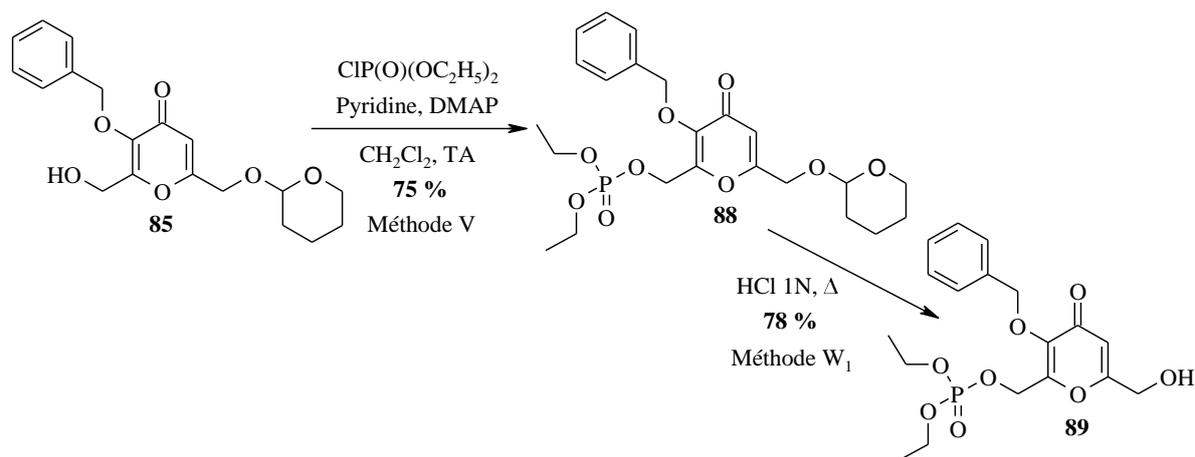


Schéma 74.

3-2-2- Accès aux acides 5-benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxyliques J

Les travaux de Ma *et al.*¹⁴¹ décrivent la préparation, à partir de l'acide kojique, du 5-benzoyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxaldéhyde. Après l'étape de benzylation, la fonction hydroxyméthyle est oxydée en aldéhyde par action du complexe de pyridine-trioxyde de soufre associé au DMSO selon une réaction de Parikh von Doering (schéma 75).

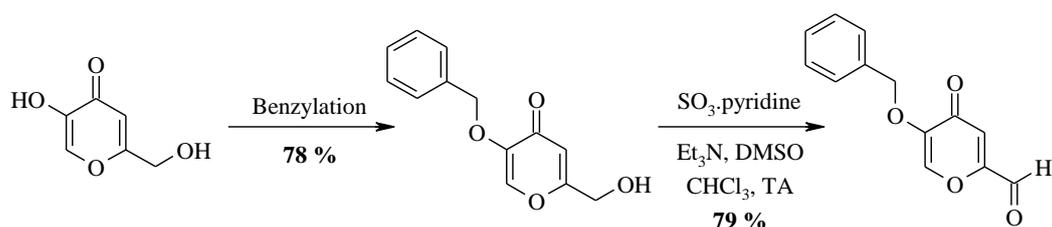


Schéma 75.

En 2001, Z.D. Liu *et al.*¹⁴² décrivent l'oxydation du 3-benzoyloxy-6-méthyl-4-oxo-4H-pyran-2-carboxaldéhyde, pour l'obtention de l'acide carboxylique correspondant. Cette réaction s'effectue en présence de chlorite de sodium et d'acide sulfamique (schéma 76).

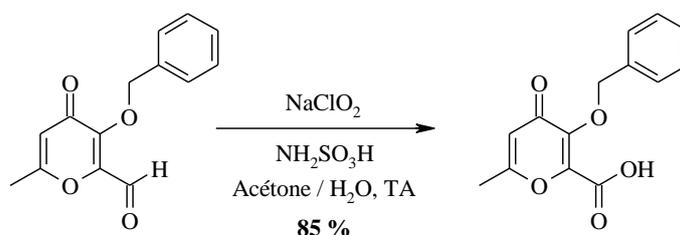


Schéma 76.

¹⁴¹ Y. Ma *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6349-6362.

¹⁴² Z. D. Liu *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 563-573.

Ces deux étapes d'oxydation successives sont présentées comme une alternative à l'oxydation directe et plus drastique de l'alcool primaire en acide carboxylique par l'utilisation du réactif de Jones ($\text{CrO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$). En effet, selon l'équipe de Z.D. Liu le cycle pyranone n'est pas assez stable pour être engagé dans une oxydation de Jones.

En 2003, l'oxydation par utilisation du réactif de Jones à 0°C sur la 5-benzyloxy-2-hydroxyméthyl-4H-pyran-4-one est décrite par l'équipe de M. D. Aytemir¹⁴³ (schéma 77).

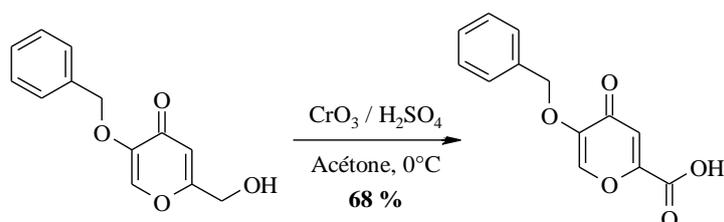


Schéma 77.

Appliquée aux composés **82** et **86**, la méthode d'oxydation douce passant par un aldéhyde conduit aux acides **92** et **93** avec des rendements globaux d'environ 75 % (schéma 78). L'oxydation directe selon Jones aboutit aux mêmes composés avec des rendements de 86 et 75 %. Notre choix s'est alors porté sur cette dernière méthode plus rapide pour la synthèse des deux derniers acides **94** et **95** (schéma 78) :

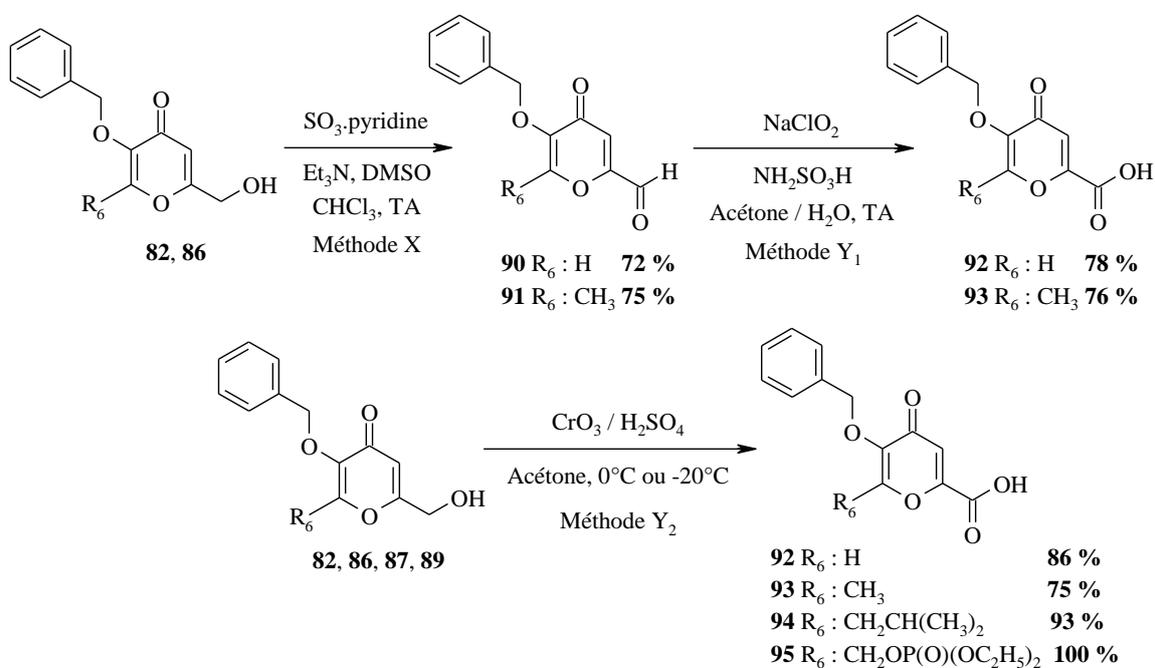


Schéma 78.

¹⁴³ M. D. Aytemir *et al.*, *Turk. J. Chem.*, **2003**, 27, 445-452.

3-2-3- Accès aux *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides **K**

3-2-3-1- Aperçu bibliographique

L'accès aux pyrane-2-carboxamides est décrit par activation de l'acide pyrane-2-carboxylique selon différentes méthodes. Les acides 5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxyliques peuvent être activés par réaction avec la 2-mercaptothiazoline, en utilisant le DCCI (dicyclohexylcarbodiimide) comme agent de couplage et en présence de 4-diméthylaminopyridine en quantité catalytique¹⁴³ (schéma 79).

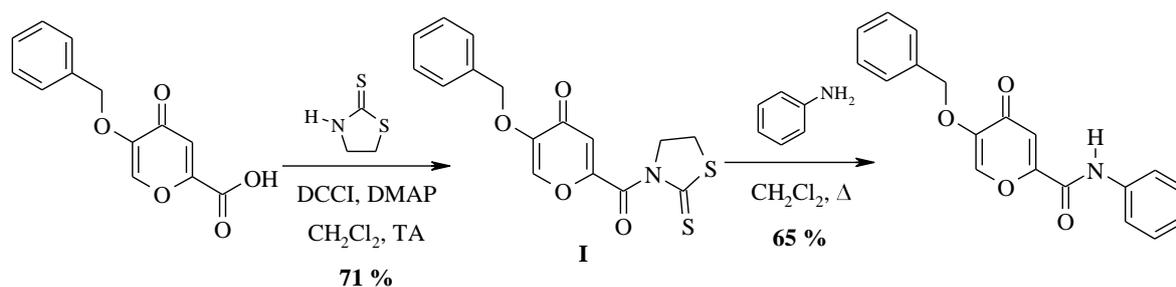


Schéma 79.

De même, le passage par un intermédiaire activé issu de la réaction entre l'acide 5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxylique et le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) en présence de *N*-méthylmorpholine dans le DMF, permet à l'équipe de M. D. Aytemir de réaliser le couplage avec des amines désactivées tel que la 3-aminopyridine (schéma 80) :

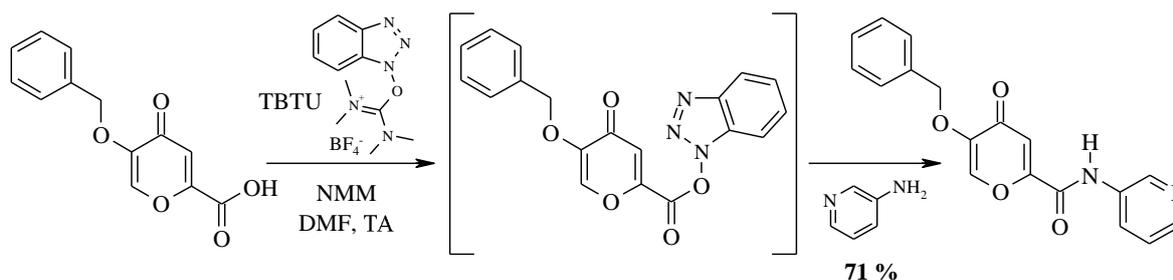


Schéma 80.

Enfin, une autre méthode décrite par l'équipe de D. T. Puerta,¹⁴⁴ impliquant l'activation par le *N*-hydroxysuccinimide (NHS) à l'aide de DCCI dans le THF, permet le couplage avec différentes amines et notamment la 4-phénylaniline (schéma 81).

¹⁴⁴ D. T. Puerta *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14148-14149.

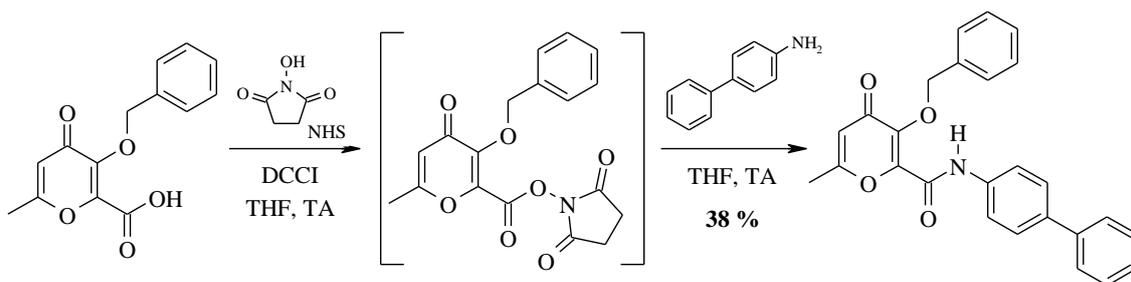


Schéma 81.

3-2-3-2- Travaux réalisés

Avant de nous lancer dans l'activation de la fonction acide à l'aide d'un agent de couplage, nous avons voulu vérifier s'il était possible de passer par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide, fréquemment rencontré dans les couplages amidiques mais jamais décrit sur le cycle pyranone. Cependant, les essais effectués à l'aide du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle se sont soldés par la dégradation du milieu réactionnel.

L'acide 5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylique **92** a donc été engagé avec la 2-mercaptothiazoline selon le mode opératoire décrit par M. D. Aytemir (schéma 79), néanmoins malgré les bons rendements décrits par ce dernier, l'intermédiaire **I** n'a jamais pu être obtenu (schéma 82).

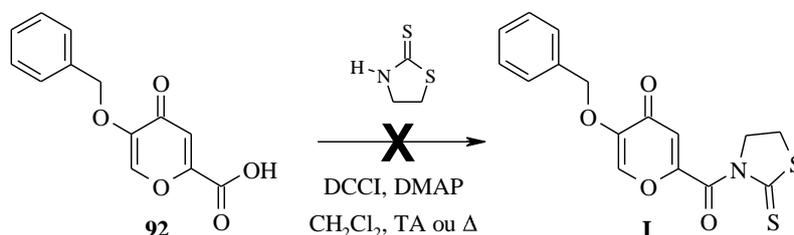


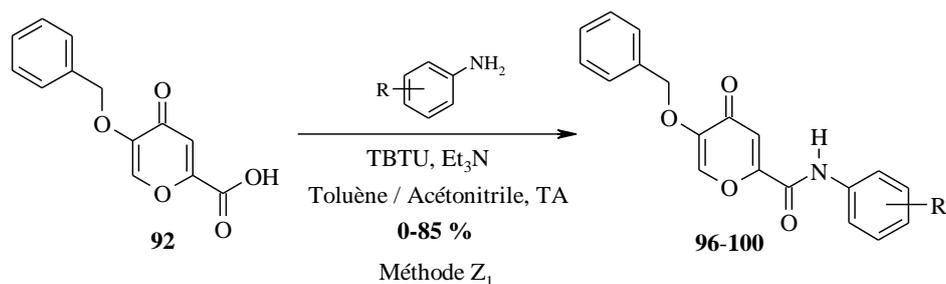
Schéma 82.

Il en est de même pour les essais réalisés selon la méthode de D. T. Puerta (schéma 81), et ceux réalisés à l'aide du DCCI seul, sans association d'un autre agent de couplage.

Le TBTU quant à lui s'est révélé inefficace dans les conditions décrites ci-dessus (schéma 80, page 190), cependant une optimisation des conditions opératoires a été effectuée afin de réaliser la réaction de couplage. Ainsi, l'utilisation de triéthylamine en tant que base, préconisé par H. M. M. Bastiaans *et al.*¹⁴⁵ a été appliquée et les travaux réalisés par S. D. Seiwert *et al.*¹⁴⁶ ont permis d'aboutir aux amides souhaités à l'aide d'un mélange toluène acétonitrile (schéma 83, tableau 16).

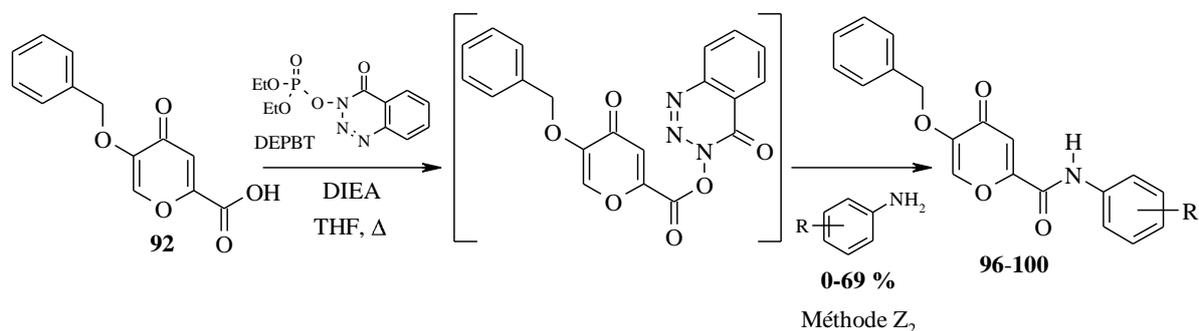
¹⁴⁵ H. M. M. Bastiaans *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3880-3889.

¹⁴⁶ S. D. Seiwert *et al.*, *brevet*, **2007**, WO 2007/015824 A2.



Néanmoins, le couplage avec la 2-chloro-6-méthylaniline ne nous a pas permis d'obtenir l'amide correspondant. Ainsi, d'autres agents de couplage disponibles au laboratoire¹⁴⁷ ont donc été testés afin de réaliser cette réaction.

Les travaux de l'équipe d'Hanessian présentent l'emploi du 3-(diéthoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT),¹⁴⁸ pour la formation de liaison amidique. Cet agent de couplage, commercial ou préparé au laboratoire,¹⁴⁹ a été utilisé avec succès en présence de diisopropyléthylamine (DIEA) au reflux du THF. Néanmoins, le couplage avec la 2,6-dichloroaniline ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré (schéma 84, tableau 16).



Dans le même temps, l'action de l'iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium (CNMPI)¹⁵⁰ en présence de triéthylamine et au reflux du dichlorométhane permet l'obtention des amides **101** à **115** avec de bons rendements (schéma 85, tableau 16). Cependant, il est à noter que lorsque la pyranone n'est pas substituée en position 6, l'agent de couplage s'avère inefficace.

¹⁴⁷ (a) S-Y. Han *et al.*, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447-2467 ; (b) C. A. G. N. Montalbetti *et al.*, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852.

¹⁴⁸ (a) Y. Ye *et al.*, *Peptide Science*, **2005**, *80*, 172-178 ; (b) B. Cao *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 520-521.

¹⁴⁹ H. Li *et al.*, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 91-93.

¹⁵⁰ (a) T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 707-721 ; (b) E. Bald *et al.*, *Chem. Lett.*, **1975**, *4*, 1163-1166.

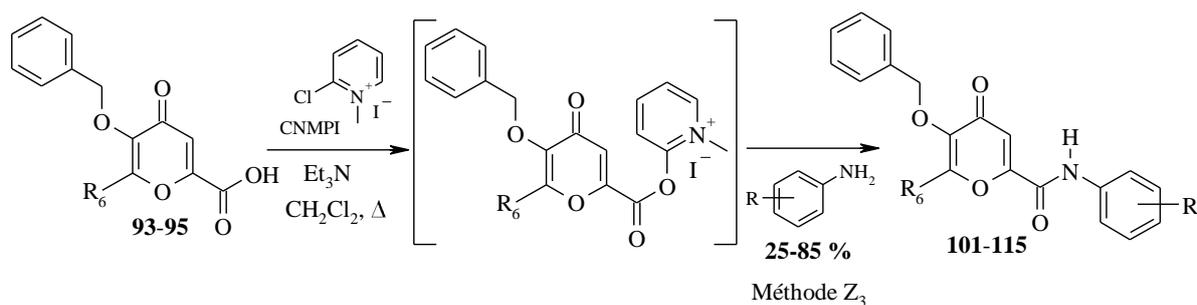


Schéma 85.

Le tableau 16 résume les essais effectués ainsi que les rendements obtenus pour les différentes méthodes utilisées au cours de cette réaction.

Tableau 16.

N°	R	R ₆	Méthode	Rdt (%)
<u>96</u>	H	H	Z ₁	85
<u>96</u>	H	H	Z ₂	69
<u>96</u>	H	H	Z ₃	-
<u>97</u>	2-Cl	H	Z ₁	66
<u>97</u>	2-Cl	H	Z ₂	35
<u>98</u>	2,6-diCl	H	Z ₁	35
<u>98</u>	2,6-diCl	H	Z ₂	-
<u>99</u>	2,6-diCH ₃	H	Z ₁	45
<u>99</u>	2,6-diCH ₃	H	Z ₂	51
<u>100</u>	2,6-ClCH ₃	H	Z ₁	-
<u>100</u>	2,6-ClCH ₃	H	Z ₂	23
<u>101</u>	H	CH ₃	Z ₃	62
<u>102</u>	2-Cl	CH ₃	Z ₃	58
<u>103</u>	2,6-diCl	CH ₃	Z ₃	25
<u>104</u>	2,6-diCH ₃	CH ₃	Z ₃	79
<u>105</u>	2,6-ClCH ₃	CH ₃	Z ₃	57
<u>106</u>	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Z ₃	85
<u>107</u>	2-Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Z ₃	80
<u>108</u>	2,6-diCl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Z ₃	37
<u>109</u>	2,6-diCH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Z ₃	84
<u>110</u>	2,6-ClCH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Z ₃	65
<u>111</u>	H	CH ₂ OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	Z ₃	75
<u>112</u>	2-Cl	CH ₂ OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	Z ₃	78
<u>113</u>	2,6-diCl	CH ₂ OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	Z ₃	31
<u>114</u>	2,6-diCH ₃	CH ₂ OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	Z ₃	83
<u>115</u>	2,6-ClCH ₃	CH ₂ OP(O)(OC ₂ H ₅) ₂	Z ₃	74

D'une manière générale les rendements obtenus sont globalement bons quelque soit les méthodes employées mais l'utilisation d'une aniline désactivée tel que la 2,6-dichloroaniline nous conduit à des rendements autour de 30 %.

Lors de la réaction de couplage avec l'acide **92** ($R_6 = H$), le DEPBT s'avère être l'agent qui permet d'obtenir les meilleurs rendements avec la 2-chloro-6-méthylaniline et la 2,6-diméthylaniline. Au contraire, le couplage avec l'aniline, la 2-chloroaniline et la 2,6-dichloroaniline, nécessite l'emploi du TBTU afin d'obtenir les amides correspondants avec de bons rendements.

Lorsque la pyranone est substituée en position 6 par un groupement alkyle ou phosphate (acides **93-95**), le CNMPI s'est révélé être un très bon agent de couplage quelque soit la nature de l'aniline.

4- Synthèse de *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides

La fonctionnalisation de la position 5 du noyau pyranone par une fonction amine secondaire peut être envisagée de deux manières différentes. D'une part, l'introduction d'un bon groupe partant (tosylate, mésylate, triflate) en position 5 permettrait la réalisation soit d'une substitution nucléophile aromatique, ou soit d'une réaction d'amination palladocatalysée de type Buchwald / Hartwig.

4-1- Accès par une substitution nucléophile aromatique

La littérature ne regorge pas d'exemples de réactions de substitution nucléophile aromatique sur le noyau pyranone. C'est pourquoi, l'introduction d'un groupe partant de type mésylate ou tosylate a été envisagée afin d'étudier le potentiel synthétique de ce type de groupement en position 5 de la pyranone.

Les premiers essais effectués ont consisté à introduire un mésylate de façon sélective à partir de l'acide kojique, par action du chlorure de mésyle en présence de soude dans le méthanol selon les conditions décrites précédemment (schéma 72, page 187). Cependant ces conditions se sont soldées par la dégradation du milieu réactionnel (schéma 86).

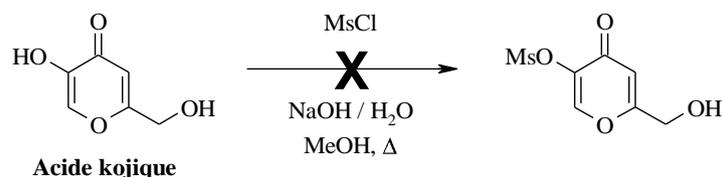


Schéma 86.

De plus, l'emploi de triéthylamine dans le dichlorométhane ou de pyridine à température ambiante ou au reflux a conduit au même résultat.

Dans le même temps, la réaction du chlorure de tosylo à partir de l'acide kojique à l'aide de soude dans le méthanol a été effectuée avec succès, conduisant à la préparation de l'alcool **116** avec un rendement de 74 %. L'oxydation de Jones suivie du couplage amidique à l'aide du CNMPI nous permet ensuite d'isoler l'amide **123** avec un rendement de 69 % (schéma 87).

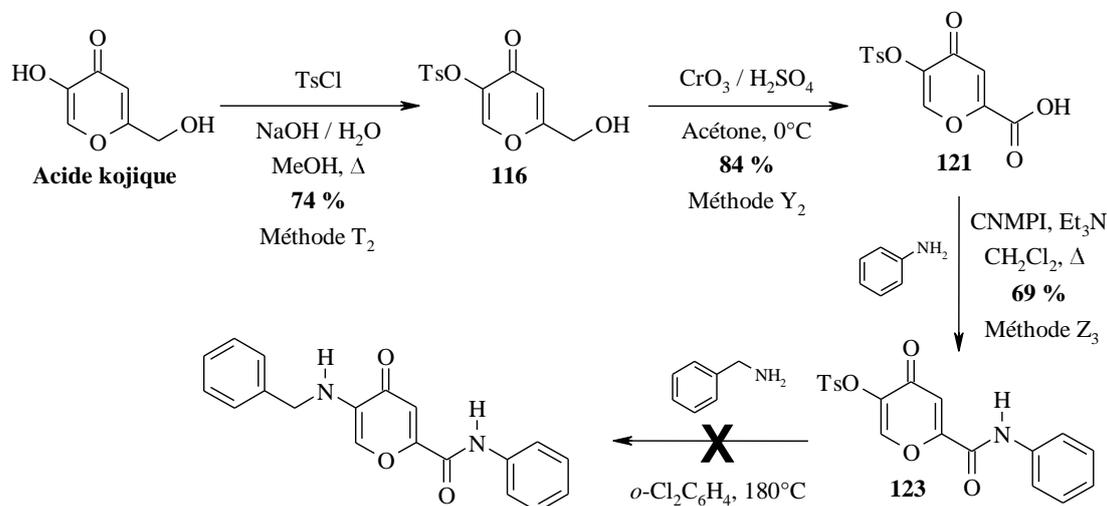


Schéma 87.

Cependant, les premiers essais de déplacement du groupement tosylo à 180°C dans de l'*o*-dichlorobenzène, selon une méthode de R. E. Mewshaw *et al.*¹⁵¹ décrite sur un noyau phénol à l'aide d'une amine nucléophile telle que la benzylamine, se sont malheureusement soldés par la dégradation du milieu réactionnel.

Dans des conditions classiques, au reflux de l'acétonitrile et en présence de triéthylamine, aucune réaction n'est observée. Sous pression, en tube scellé, nous isolons un produit secondaire, l'imine **129** avec un rendement de 71 % (schéma 88).

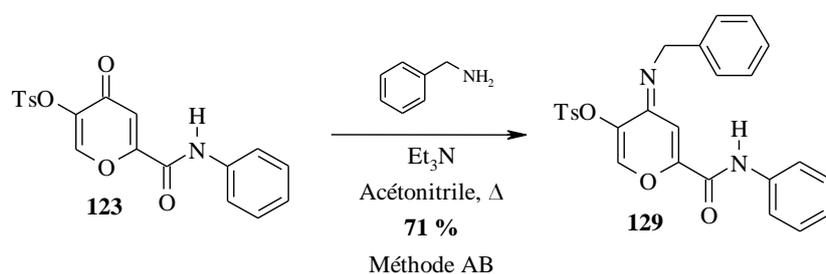


Schéma 88.

¹⁵¹ R. E. Mewshaw *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 271-274.

Devant ces échecs, nous avons décidé de ne pas poursuivre nos travaux sur cette réaction, privilégiant un second schéma de synthèse *via* une amination palladocatalysée de type Buchwald / Hartwig.

4-2- Accès par une amination palladocatalysée de Buchwald / Hartwig

4-2-1- Aperçu bibliographique

La réaction d'amination palladocatalysée a connu un essor considérable depuis les travaux pionniers à la fin du siècle dernier des équipes de S. L. Buchwald¹⁵² et de J. F. Hartwig.¹⁵³

Cependant, aucune réaction palladocatalysée de ce type n'a jusqu'à ce jour été décrite dans la littérature sur un noyau 4*H*-pyran-4-one. Seuls quelques travaux, impliquant cet hétérocycle et la création de liaison carbone-carbone catalysée au palladium sont rapportés.

La réaction de Suzuki fut la première employée avec succès par l'équipe de H. Takao¹⁵⁴ à partir de 3-benzyloxy-5-bromo-4*H*-pyran-4-one et d'acide phénylboronique (schéma 89). Cependant, l'accès aux 5-halogéno-4*H*-pyran-4-ones n'est pas clairement établi dans la littérature.

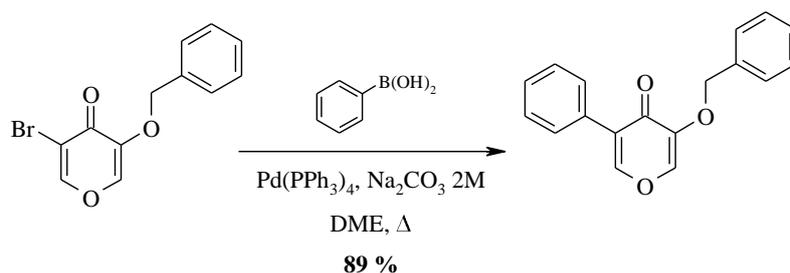


Schéma 89.

En 2003, T. Kamino *et al.*¹⁵⁵ démontrent pour la première fois le potentiel synthétique du noyau 4*H*-pyran-4-one dans une variété de réactions palladocatalysées tel que Heck, Suzuki ou Stille.

Pour cela, ils se sont attachés dans un premier temps à fonctionnaliser, en trois étapes, la fonction 5-hydroxyle de l'acide kojique afin de préparer un synthon clé possédant un groupement triflate. Ce dernier a ensuite été engagé dans des réactions de création carbone-carbone selon les conditions décrites ci-dessous (schéma 90) :

¹⁵² B. H. Yang *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 125-146.

¹⁵³ J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 2046-2067.

¹⁵⁴ H. Takao *et al.*, *Heterocycles*, **1993**, 36, 1803-1808.

¹⁵⁵ T. Kamino *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7349-7351.

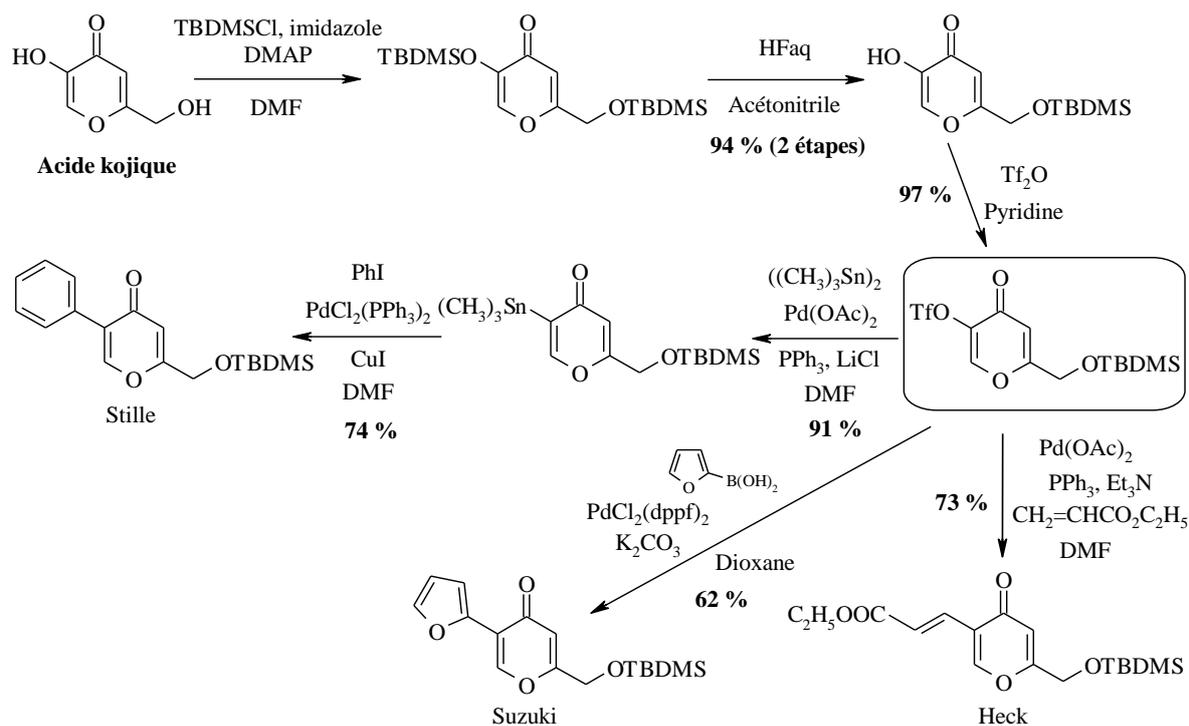


Schéma 90.

Ces résultats intéressants laissent présager le potentiel synthétique de la fonction triflate en position 5 du noyau 4*H*-pyran-4-one dans une réaction de création de liaison carbone-azote. Néanmoins, aucune donnée bibliographique n'est apparue sur ce sujet si ce n'est les travaux de J-H. Lee¹⁵⁶ sur l'amination palladocatalysée de la 3,5-dibromo-2*H*-pyran-2-one (schéma 91).

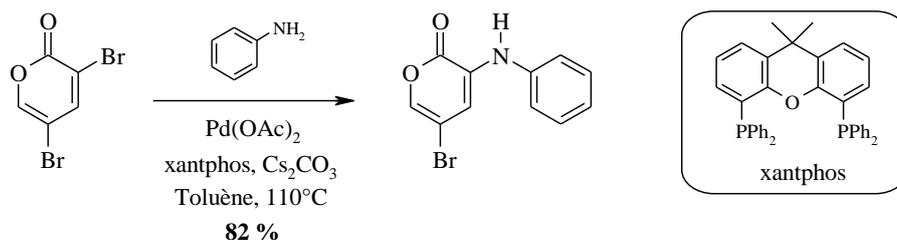


Schéma 91.

Ces travaux basés sur une amination régiosélective, ont porté sur l'optimisation des conditions opératoires et le couplage de différents alkylamines et arylamines. En effet, l'utilisation de xantphos¹⁵⁷ (4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène) (schéma 91) comme ligand et de carbonate de césium comme base s'est avéré primordial dans le succès de cette réaction.

¹⁵⁶ J-H. Lee *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 65-67.

¹⁵⁷ M. Kranenburg *et al.*, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081-3089.

4-2-2- Stratégies de synthèse

Au regard de ces travaux, il est possible d'envisager la préparation du triflate **L** selon le protocole de T. Kamino¹⁵⁵ puis de réaliser l'amination palladocatalysée avec diverses arylamines dans la foulée. Une étape de déprotection suivie de l'oxydation de Jones conduirait au composé **N**. Enfin, l'amidification de ce dernier ponctuierait la **Voie 1**.

D'autre part, l'accès aux composés finaux pourrait se dérouler selon un second schéma (**Voie 2**) via la préparation du triflate **L'** à partir de l'acide kojique. L'oxydation de Jones puis une amidification mèneraient aux amides **N'**, qui seraient engagés dans une dernière étape d'amination palladocatalysée (schéma 92).

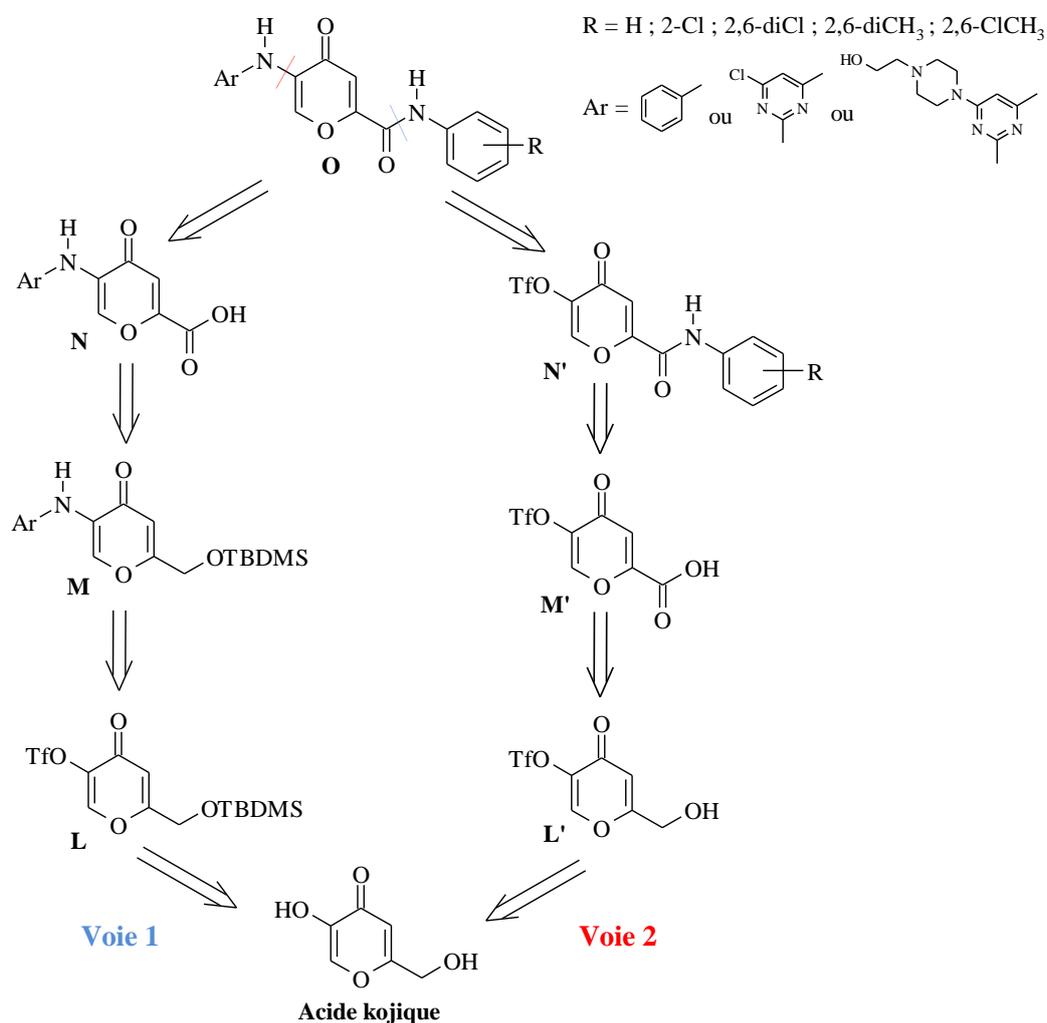


Schéma 92.

Ainsi selon ces deux voies rétrosynthétiques, l'étape clé de création de liaison carbone-azote peut avoir lieu en début (**Voie 1**) ou en toute fin de synthèse (**Voie 2**), surmontant ainsi d'éventuels problèmes liés à la sensibilité de cette réaction.

4-2-3- Travaux réalisés

4-2-3-1- Préparation des triflates

Au cours de ce travail, nous avons fait le choix de mener les deux voies décrites ci-dessus en même temps et la préparation des triflates **120** et **122** a été entreprise.

Dans le cadre de la **Voie 1**, la préparation du triflate **120** a été entreprise en se basant sur les travaux de T. Kamino¹⁵⁵ (schéma 93). La synthèse débute donc par la double protection des fonctions alcools de l'acide kojique avec un groupement *tert*-butyldiméthyle silyle. En effet dans ces conditions, la mono protection conduit à l'intermédiaire substitué sur l'alcool tertiaire et non à celui substitué sur l'alcool primaire comme l'a décrit M. Sefkow *et al.*¹⁵⁸

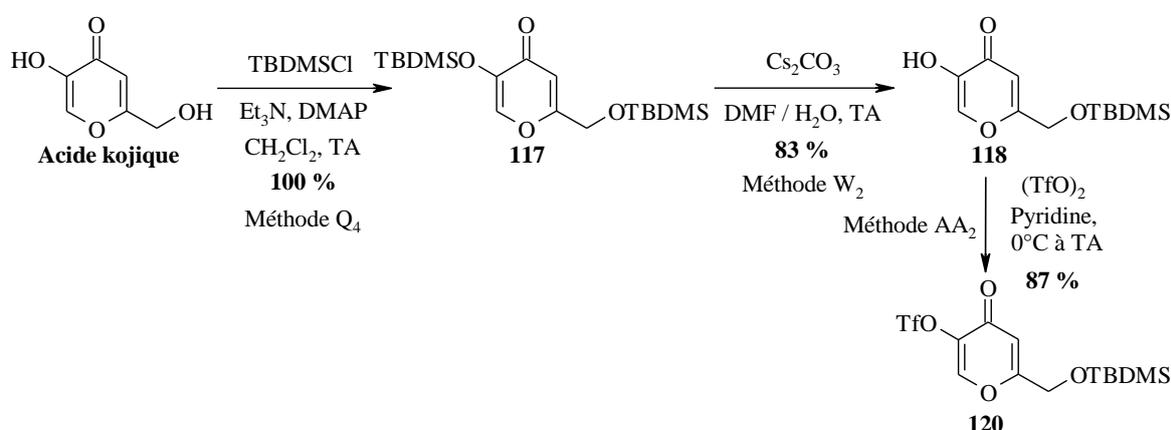


Schéma 93.

Une mono désilylation régiosélective¹⁵⁹ à l'aide de 0,5 éq de carbonate de césium dans un mélange DMF/ H₂O, nous permet d'isoler l'alcool **118** avec un rendement de 83 %. Cette méthode a été préférée à celle utilisée par l'équipe de T. Kamino faisant intervenir de l'acide fluorhydrique aqueux. Le triflate **120** est finalement préparé à l'aide d'anhydride triflique dans la pyridine et isolé avec un rendement de 87 %.

D'autre part, selon la **Voie 2** le triflate **122** (schéma 94) peut être préparé en deux étapes à partir du composé **78** préalablement synthétisé (schéma 71, page 186).

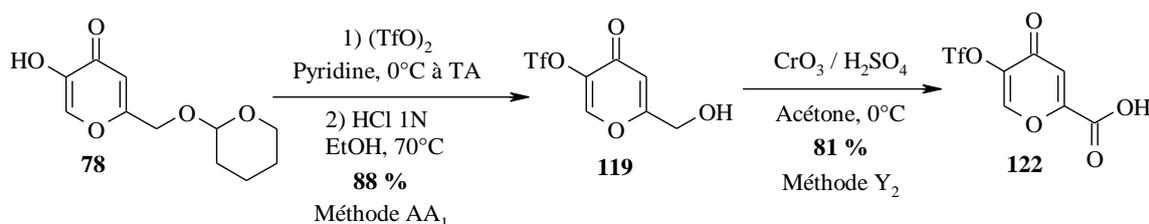


Schéma 94.

¹⁵⁸ M. Sefkow *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6561-6562.

¹⁵⁹ Z-Y. Jiang *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3859-3861.

Ainsi, l'action de l'anhydride triflique dans la pyridine suivi de la déprotection *in situ* de l'alcool primaire en milieu acide conduit au composé **119** avec un rendement de 88 %. Le composé **122** est ensuite préparé à l'aide d'une oxydation de Jones dans les conditions établies auparavant avant d'être engagé dans un couplage amidique.

4-2-3-2- Couplage amidique

Dans un premier temps, le CNMPI a été utilisé comme précédemment mais il n'a permis l'obtention que de deux amides **124** et **127** (schéma 95). En effet, aucun couplage n'est observé lors de la réaction avec les 2-chloro, 2,6-dichloro et 2-chloro-6-méthylaniline selon la méthode Z₃.

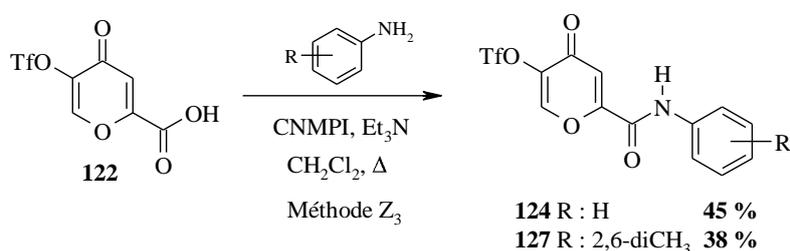


Schéma 95.

Une mise au point a donc été nécessaire afin d'obtenir les amides souhaités. Pour cela, l'acide **122** a été mis en réaction avec différents agents de couplage disponibles au laboratoire en présence d'aniline et de triéthylamine, à température ambiante dans le dichlorométhane (tableau 17, schéma 96).

Tableau 17.

Essai	Agent de couplage	Rdt (%) / Observations
1	CNMPI	45
2	DCCI	pas de réaction
3	DEPBT	pas de réaction
4	TBTU	pas de réaction
5	DPPA	pas de réaction
6	DPP-Cl	pas de réaction
7	PCl ₃	14
8	DCP	95

A notre surprise, le TBTU et le DEPBT employés auparavant avec succès s'avèrent ici inefficaces et parmi les différents agents de couplage testés, le DCP¹⁶⁰ (dichlorophosphate de

¹⁶⁰ A. K. Adak, *Synlett*, **2004**, 15, 1651-1652.

phényle) est de loin le meilleur agent de couplage avec un rendement de 95 % pour l'obtention de l'amide **124** (schéma 97).

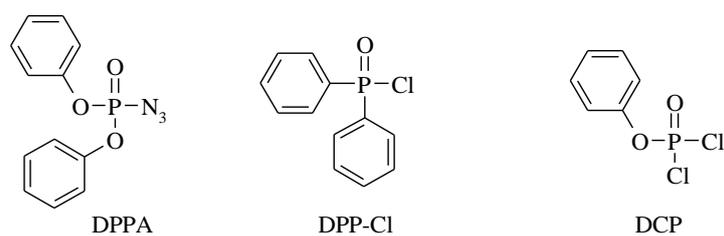


Schéma 96 : Structure des agents de couplages.

Son utilisation s'est donc étendue aux 2-chloro (0°C), 2,6-dichloro (0°C), 2,6-diméthylaniline (température ambiante) et 2-chloro-6-méthylaniline (0°C) afin d'isoler respectivement les amides **125-128** avec des rendements compris entre 37 et 96 % (schéma 97, tableau 18).

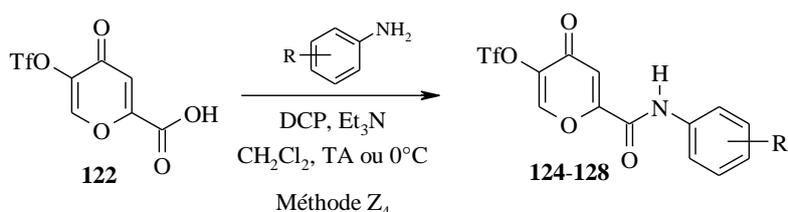


Schéma 97.

Tableau 18.

N°	R	Conditions opératoires	Rdt (%)
124	H	DCP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , TA	95
125	2-Cl	DCP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	79
126	2,6-diCl	DCP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	37
127	2,6-diCH ₃	DCP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , TA	96
128	2,6-ClCH ₃	DCP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	90

4-2-3-3- Amination palladocatalysée de Buchwald / Hartwig

Un intérêt considérable s'est développé autour des réactions d'amination d'halogénures d'aryles (ou analogues), catalysées par le palladium depuis les travaux des équipes de S. L. Buchwald au Massachusetts Institute of Technology et de J. F. Hartwig à l'université Yale. Par une combinaison appropriée de la source de palladium, du ligand, de la base et du solvant, cette réaction de couplage permet la création d'une liaison carbone-azote et est maintenant

réalisée dans des conditions douces, pour une grande variété de composés. Le mécanisme général de création de liaison C-N proposé comporte trois principales étapes (schéma 98).¹⁶¹

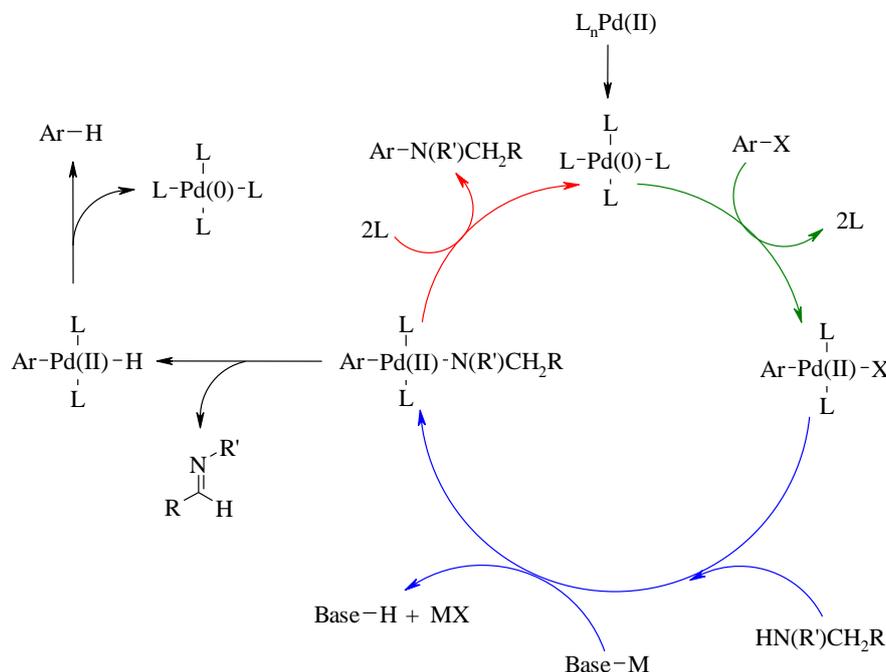


Schéma 98.

Une première étape d'addition oxydante s'effectue, par réaction du complexe de palladium (0) avec un halogénure d'aryle (ou analogue). La seconde étape consiste en la coordination et la déprotonation de l'amine. Un intermédiaire de type amide tertiaire au palladium est obtenu par l'arrachement du proton de l'amine coordonnée (schéma 99). Lors de cette étape, la capacité de la base à arracher le proton est un paramètre primordial.

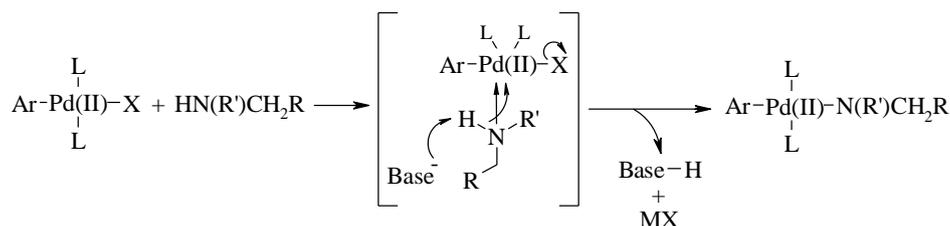


Schéma 99.

La troisième étape est l'élimination réductrice au cours de laquelle l'arylamine souhaitée est obtenue et le palladium (0) régénéré. Il est à noter qu'au cours de ce cycle catalytique une élimination supplémentaire peut avoir lieu. Cette réaction secondaire (formant une imine et un complexe palladium-H) peut produire un sous produit $Ar-H$ par β -élimination réductrice.

¹⁶¹ J-P. Corbet *et al.*, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2651-2710.

L'utilisation de ligands chélatants (en général des phosphines) peut réduire fortement l'impact de cette réaction secondaire. Les ligands riches en électrons augmentent la densité électronique autour du palladium facilitant l'étape d'addition oxydante. Les ligands encombrés eux, favorisent l'élimination réductrice.

La première génération de ligands développés par J. F. Hartwig est représenté par le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf). Ainsi, le système Pd(II)/dppf a été breveté en 1997 par Hartwig comme catalyseur pour la N-arylation d'hétérocycles tel que le pyrrole, le carbazole ou l'indole.¹⁶²

De son côté, S. L. Buchwald s'est attaché au développement du 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP) qui, associé à une source de palladium constitue un système efficace afin de créer une liaison C-N entre divers halogénoaryles (ou analogues) et une imine.¹⁶³ Cette procédure originale, permet après hydrolyse d'obtenir une arylamine (schéma 100).

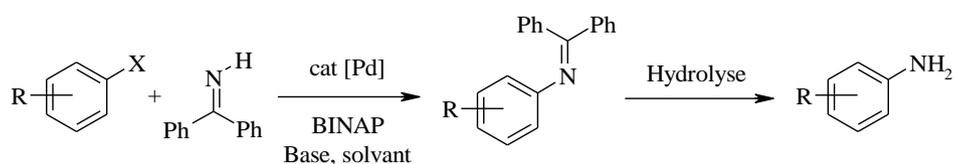


Schéma 100.

Dans le cadre de nos travaux, une réaction d'amination palladocatalysée de type Buchwald / Hartwig a alors été réalisée à partir du triflate **120** (schéma 101).

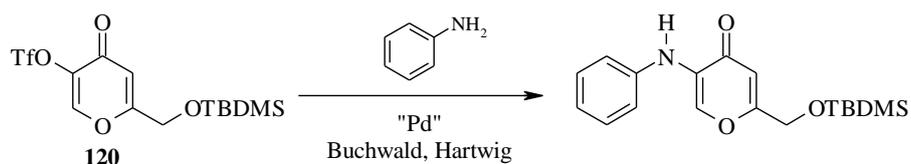


Schéma 101.

Les conditions classiques¹⁶⁴ de couplage, à l'aide d'acétate de palladium, de BINAP, de carbonate de césium et d'aniline dans le toluène ont tout d'abord été employées (tableau 19). Cependant, ce premier essai a abouti à la dégradation du triflate de départ sans formation de composé de couplage. De même le changement de catalyseur (essai 2) n'a conduit qu'à la disparition du produit de départ.

¹⁶² J. F. Hartwig *et al.*, brevet, **1999**, US5977361.

¹⁶³ (a) S. L. Buchwald *et al.*, brevet, **1999**, US6946560 ; (b) S. Shekhar *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3584-3591.

¹⁶⁴ (a) J. Ahman *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6363-6366 ; (b) J. Louie *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1268-1273.

Tableau 19.

Essai	Catalyseur	Ligand	Base	Amine	Solvant	Observations
1	Pd(OAc) ₂	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Aniline	Toluène	dégradation
2	Pd ₂ dba ₃	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Aniline	Toluène	dégradation
3	Pd ₂ dba ₃	BINAP	K ₂ CO ₃	Aniline	Toluène	pas de réaction
4	Pd ₂ dba ₃	BINAP	NaOt-Bu	Aniline	Toluène	dégradation
5	Pd ₂ dba ₃	BINAP	K ₃ PO ₄	Aniline	Toluène	dégradation
6	Pd ₂ dba ₃	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Aniline	DMF	dégradation
7	Pd ₂ dba ₃	dppf	Cs ₂ CO ₃	Aniline	Toluène	dégradation
8	Pd ₂ dba ₃	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Benzylamine	Toluène	dégradation
9	Pd(PPh ₃) ₄	PPh ₃	K ₂ CO ₃	Aniline	Toluène	dégradation

Le remplacement de la base¹⁶⁵ en carbonate de potassium, *tert*-butanolate de sodium ou en phosphate de potassium tribasique conduit soit à de la non-réactivité (essai 3), soit à de la dégradation (essais 4-5). Le changement de solvant (essai 6), de ligand (essai 7) ou d'amine (essai 8) entraîne également de la dégradation. Enfin, le même résultat est obtenu dans des conditions plus originales¹⁶⁶ utilisant un catalyseur au palladium (0) (essai 9).

Les travaux de J-H. Lee¹⁵⁶ présentés précédemment, ont démontré l'influence des conditions opératoires et plus précisément du ligand dans le couplage de la 3,5-dibromo-2*H*-pyran-2-one avec diverses alkylamines et arylamines. En effet, l'emploi du xantphos s'est avéré primordial pour la réussite de la réaction.

Ce dernier a donc été employé avec le triflate **120**, nous permettant d'observer la formation d'un produit de couplage avec un rendement de 10 % (essai 1) puis des mises au point opératoires ont été effectuées (schéma 102, tableau 20).

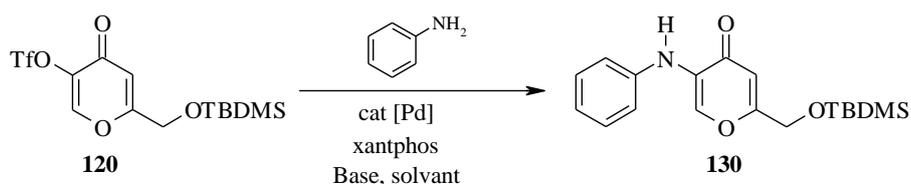


Tableau 20.

Essai	Catalyseur	Ligand	Base	Solvant	Rdt (%)
1	2 % mol Pd(OAc) ₂	4 % mol xantphos	Cs ₂ CO ₃	Toluène	10
2	2 % mol Pd ₂ dba ₃	4 % mol xantphos	Cs ₂ CO ₃	Toluène	15
3	2 % mol Pd ₂ dba ₃	4 % mol xantphos	NaOt-Bu	Toluène	pas de réaction
4	2 % mol Pd ₂ dba ₃	4 % mol xantphos	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	pas de réaction
5	5 % mol Pd ₂ dba ₃	10 % mol xantphos	Cs ₂ CO ₃	Toluène	21
6	10 % mol Pd ₂ dba ₃	20 % mol xantphos	Cs ₂ CO ₃	Toluène	44

¹⁶⁵ M. C. Harris *et al.*, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2885-2888.

¹⁶⁶ Y. Torisawa *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 1821-1824.

L'utilisation du tris(dibenzylidène acétone) dipalladium comme catalyseur a été préférée à celle de l'acétate de palladium (essai 2). Par contre, l'emploi d'une autre base (*tert*-butanolate de sodium) que le carbonate de césium et d'un autre solvant (dioxane) que le toluène s'avère délétère pour le couplage (essais 3 et 4). Enfin, dans le but d'augmenter le rendement de cette réaction, les quantités de catalyseur et de ligand (essais 5 et 6) ont été augmentées afin d'atteindre un rendement de 44 %.

L'obtention du composé **130** dans des conditions raisonnables nous a incités à poursuivre notre stratégie de synthèse selon la [Voie 1](#) dans un premier temps. Ainsi, la déprotection de l'alcool primaire nous permet d'isoler le composé **131** avec un rendement de 71 %. Malheureusement son oxydation, par le réactif de Jones, en acide carboxylique s'est soldée par la dégradation du milieu réactionnel (schéma 103).

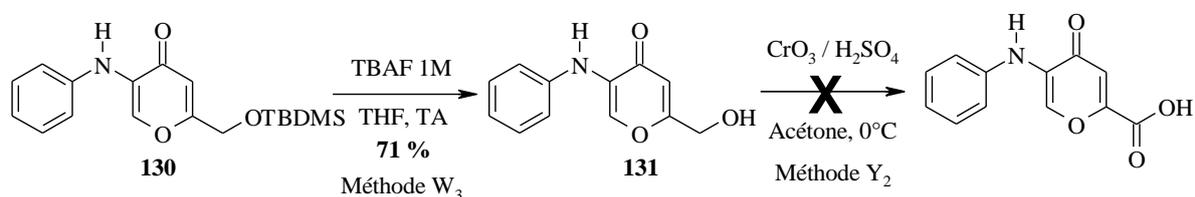


Schéma 103.

Cet échec mettant une fin à l'exploitation de la première voie de synthèse, les amides **124-128** préparés dans le cadre de la [Voie 2](#) ont alors été engagés dans une réaction d'amination palladocatalysée selon les conditions opératoires optimisées précédemment (schéma 104).

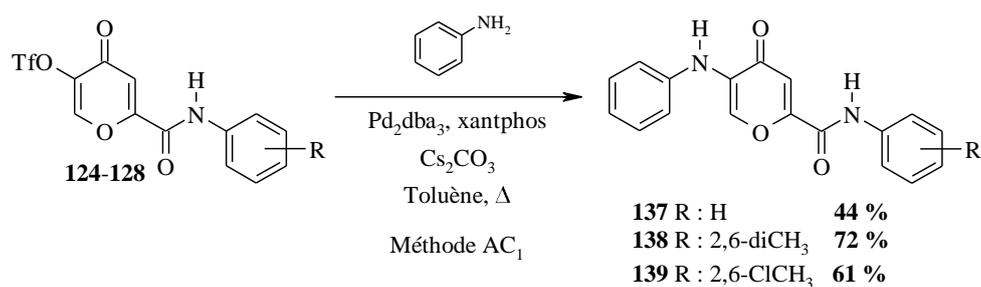


Schéma 104.

En ce qui concerne le couplage avec l'aniline, les résultats varient de 44 à 72 %. Seules les réactions impliquant les composés **125** (R = 2-chlorophényle) et **126** (R = 2,6-dichlorophényle) conduisent soit à de la dégradation soit à l'obtention de traces du produit de couplage.

Par la suite, le couplage impliquant la 6-chloro-2-méthylpyrimidin-4-amine **134** requiert au préalable trois étapes de synthèse nécessaires à son obtention (schéma 105).

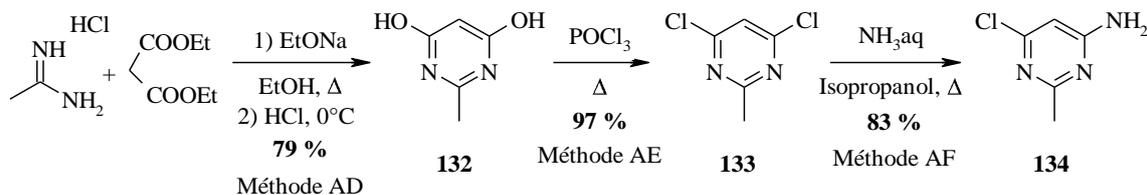


Schéma 105.

La condensation du chlorhydrate d'acétamidine avec du malonate de diéthyle en présence d'éthanolate de sodium¹⁶⁷ conduit après un traitement en milieu acide à la formation de la pyrimidine **132** avec un rendement de 79 %. La chloration quasi quantitative suivie de la substitution nucléophile régiosélective¹⁶⁸ d'un des atomes de chlore par de l'ammoniaque aqueux, en tube scellé, permettent finalement d'obtenir le composé **134**.

Celui-ci est alors engagé dans la réaction d'amination palladocatalysée avec les triflates **124**, **127** et **128** avec des rendements moyens autour de 35 % (schéma 106).

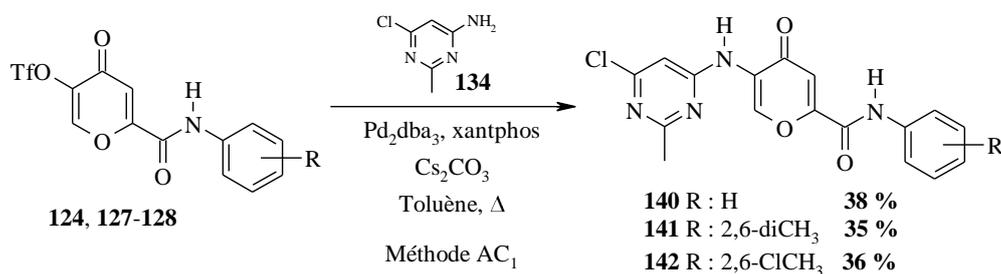


Schéma 106.

L'étape suivante consiste enfin à réaliser la substitution nucléophile aromatique de l'atome de chlore en position 6 du cycle pyrimidine par une chaîne hydrosoluble de type hydroxyéthylpipérazine (schéma 107).

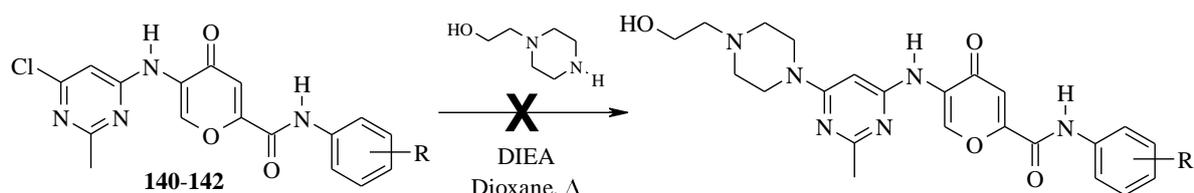


Schéma 107.

¹⁶⁷ B. A. Czeskis, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2004**, 47, 699-704.

¹⁶⁸ Y. Sekiguchi *et al.*, *brevet*, **2005**, WO 2005/095357 A2.

Cet essai consistant à introduire directement l'enchaînement souhaité selon les conditions décrites par J. Das *et al.*,¹⁰⁶ s'est malheureusement révélé infructueux puisque la dégradation du produit de départ a été observée.

Cette substitution a donc été envisagée à un stade plus précoce de la synthèse à partir du composé **134**, en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile (schéma 108) (les conditions précédentes étant une nouvelle fois inefficaces à ce stade). L'inconvénient de cette première voie est la longueur du temps de réaction puisqu'il faut huit jours de reflux pour consommer toute la matière première. Un essai de chauffage en tube scellé sous irradiation micro-ondes a alors été entrepris afin de diminuer ce temps de réaction (schéma 108).

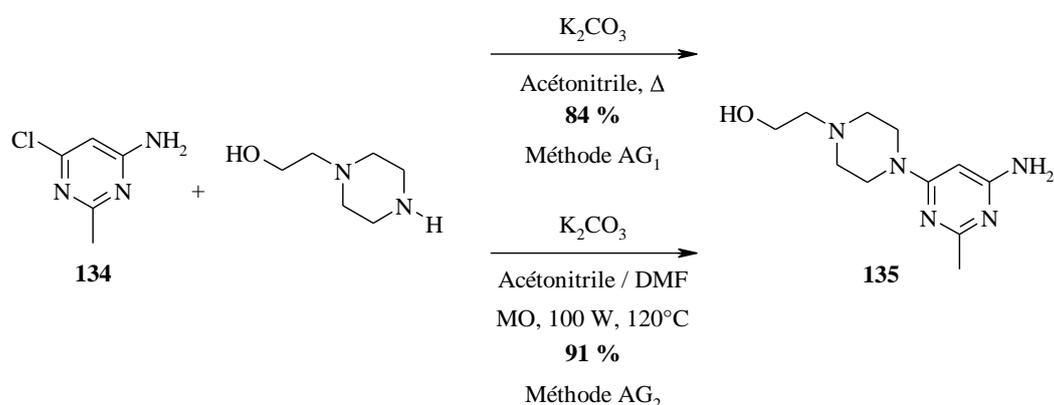


Schéma 108.

La substitution se déroule sous 100W à 120°C, dans l'acétonitrile avec 1 mL de DMF pour améliorer la solubilité. Le composé **135** est isolé après une heure et demie avec un rendement de 91 %. Notons qu'à pression atmosphérique la réaction ne se déroule pas.

La protection de la fonction alcool primaire de ce dernier est cependant nécessaire pour conduire l'amination palladocatalysée (schéma 109). Les essais de couplage entre la pyrimidine **135** et le triflate **124** s'étant soldés par des échecs.

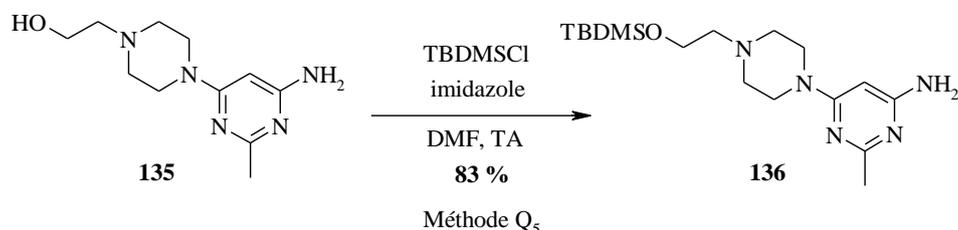


Schéma 109.

La première méthode, développée précédemment (méthode Q₄ : TBSCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, TA), n'a pas conduit au produit désiré. Par contre l'emploi d'imidazole dans le DMF

s'est avéré concluant, produisant le composé **136** avec un rendement de 83 %. Ce dernier est ensuite engagé dans le couplage palladocatalysé, avec les triflates **124**, **127** et **128**. Une ultime étape de déprotection à l'aide du fluorure de tétra(*n*-butyl)ammonium dans le THF permet finalement d'isoler les composés **146-148** (schéma 110).

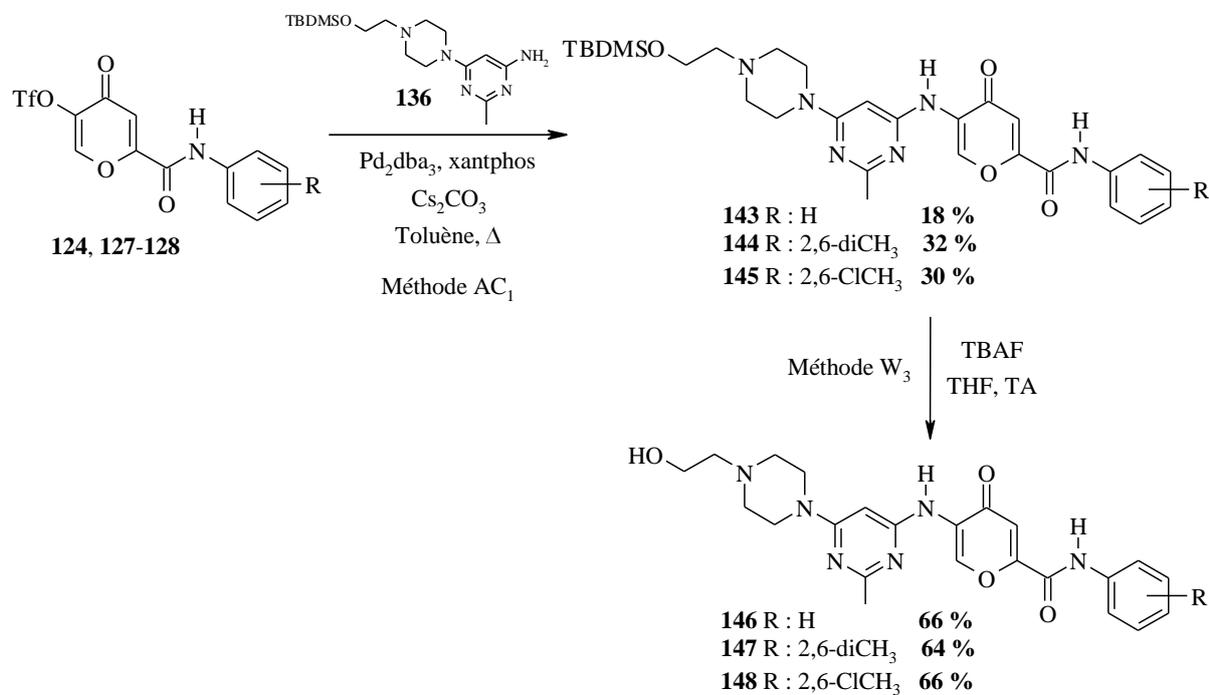


Schéma 110.

5- Evaluations pharmacologiques et discussion

Vingt molécules ont été préparées dans la série des *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides et neuf dans celle des *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides. Ces composés ont été évalués sur leur capacité à inhiber la protéine kinase Src (tableau 21) selon le protocole décrit précédemment page 135.

Tableau 21 : Activités expérimentales des *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides et des *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides.

N°	N° de S	Structure	R	Src (test P4)	
				% inh 10 μM	% inh 1 μM
96	S 76092-1		H	9,5 %	11 %
97	S 76370-1		2-Cl	inactif	-
98	S 76371-1		2,6-diCl	inactif	-
99	S 76094-1		2,6-diCH ₃	- 11,5 %	1 %
100	S 76093-1		2,6-ClCH ₃	19,5 %	13,5 %
101	S 75713-1		H	NT*	NT*
102	S 75715-1		2-Cl	NT*	NT*
103	S 75717-1		2,6-diCl	NT*	NT*
104	S 75716-1		2,6-diCH ₃	NT*	NT*
105	S 75714-1		2,6-ClCH ₃	NT*	NT*
106	S 75831-1		H	NT*	NT*
107	S 75833-1		2-Cl	- 0,5 ± 15,5 %	30,5 ± 8,5 %
108	S 75835-1		2,6-diCl	- 8 ± 11 %	0 ± 8 %
109	S 75834-1		2,6-diCH ₃	1,5 ± 15,5 %	4,5 ± 27,5 %
110	S 75832-1		2,6-ClCH ₃	15 ± 19 %	33 ± 0 %
111	S 75836-1		H	9 ± 5 %	5,5 ± 8,5 %
112	S 75838-1		2-Cl	6,5 ± 0,5 %	3,5 ± 11,5 %
113	S 75840-1		2,6-diCl	2,5 ± 9,5 %	5 ± 11 %
114	S 75839-1		2,6-diCH ₃	- 5,5 ± 16,5 %	0,5 ± 9,5 %
115	S 75837-1		2,6-ClCH ₃	2,5 ± 10,5 %	3,5 ± 5,5 %
137	S 76365-1		H	inactif	-
138	S 76366-1		2,6-diCH ₃	inactif	-
139	S 76369-1		2,6-ClCH ₃	inactif	-
140	S 76368-1		H	inactif	-
141	S 76367-1		2,6-diCH ₃	inactif	-
142	S 76372-1		2,6-ClCH ₃	inactif	-
146	S 76765-1		H	- 14,5 %	4,5 %
147	S 76766-1		2,6-diCH ₃	25 %	15 %
148	S 76767-1	2,6-ClCH ₃	42 %	14,5 %	

*NT : Non testé.

Dans la série des *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides, seuls les composés comportant une chaîne isobutyle en position 6 et un noyau 2-chlorophényle (**107**) ou 2-chloro-6-méthylphényle (**110**) possèdent un début d'activité inhibitrice de Src de l'ordre de 30 % à 1 μ M. Leurs analogues en série phosphate (**112** et **115**) ou non substituée (**97** et **100**) sont moins actifs avec des pourcentages d'inhibition $\leq 13,5$ %.

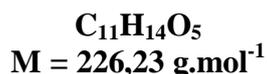
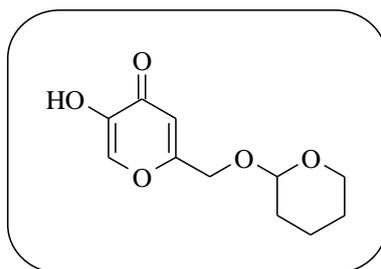
Il est surprenant de constater que dans la série des *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides (composés **137-142** et **146-148**), aucune activité inhibitrice significative de l'enzyme n'est observée quelque soient la substitution du noyau phényle et la nature du groupement arylamino. L'analogue strict du composé commercial BMS-354825 en série pyranone (composé **148**) démontre d'ailleurs une faible inhibition de l'enzyme de l'ordre de 14,5 % à 1 μ M. Il semblerait donc qu'un conflit stérique impliquant la fonction carbonylée de ce noyau puisse avoir lieu à l'intérieur du site actif.

Devant ces échecs successifs, nous avons été amenés à proposer une nouvelle série de composés où le motif original pyranone serait certes conservé mais ne serait plus l'élément clé d'interaction au niveau du site ATP de l'enzyme. La conception, la synthèse et l'évaluation pharmacologique de cette série fait l'objet d'un rapport confidentiel.

6- Partie expérimentale

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des modes opératoires.

Type de réaction	Méthode	Réactifs et conditions opératoires	Pages
Protection	Q ₃	DHP, APTS.H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , TA	212
Protection	Q ₄	TBSCl, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA	251
Protection	Q ₅	TBSCl, imidazole, DMF, TA	270
Condensation aldolique	S	HCHO ou (CH ₃) ₂ CHCHO, NaOH / H ₂ O, TA	213
Benzylation	T ₁	NaOH / H ₂ O, BnBr, MeOH, Δ	216
Tosylation	T ₂	NaOH / H ₂ O, TsCl, MeOH, Δ	250
Réduction de Clemmensen	U	Zn, HCl _c / H ₂ O, 70°C	220
Introduction d'un phosphate	V	CIP(O)(OC ₂ H ₅) ₂ , Pyridine, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , TA	222
Déprotection	W ₁	HCl 1N, Δ	223
Déprotection	W ₂	Cs ₂ CO ₃ , DMF / H ₂ O, TA	252
Déprotection	W ₃	TBAF 1M, THF, TA	265
Oxydation de Parikh von Doering	X	SO ₃ .pyridine, Et ₃ N, DMSO, CHCl ₃ , TA	224
Oxydation	Y ₁	NaClO ₂ , NH ₂ SO ₃ H, Acétone / H ₂ O, TA	226
Oxydation de Jones	Y ₂	CrO ₃ , H ₂ SO ₄ , Acétone, 0°C ou -20°C	226
Couplage amidique	Z ₁	TBTU, ArNH ₂ , Et ₃ N, Toluène / Acétonitrile, TA	230
Couplage amidique	Z ₂	DEPBT, ArNH ₂ , DIEA, THF, Δ	233
Couplage amidique	Z ₃	CNMPI, ArNH ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , Δ	235
Couplage amidique	Z ₄	DCP, ArNH ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , TA ou 0°C	258
Synthèse de triflate et déprotection	AA ₁	1) (TfO) ₂ , Pyridine, 0°C à TA, 2) HCl 1N, EtOH, 70°C	253
Synthèse de triflate	AA ₂	(TfO) ₂ , Pyridine, 0°C à TA	254
Synthèse d'imine	AB	BnNH ₂ , Et ₃ N, Acétonitrile, 100°C	263
Amination de Buchwald / Hartwig	AC ₁	ArNH ₂ , Pd ₂ dba ₃ , xantphos, Cs ₂ CO ₃ , Toluène, Δ	264
Synthèse de la pyrimidine 132	AD	1) Chlorhydrate d'acétamidine, Malonate de diéthyle, EtONa, EtOH, Δ, 2) HCl, 0°C	266
Chloration	AE	POCl ₃ , Δ	267
Amination	AF	NH ₃ aq, Isopropanol, Δ	268
Substitution nucléophile	AG ₁	1-(2-hydroxyéthyl)pipérazine, K ₂ CO ₃ , Acétonitrile, Δ	269
Substitution nucléophile	AG ₂	1-(2-hydroxyéthyl)pipérazine, K ₂ CO ₃ , Acétonitrile / DMF, MO, 100W, 120°C	269

5-Hydroxy-2-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-4H-pyran-4-one (78)**Méthode Q₃ :**

A une solution de 10 g (70,4 mmol) d'acide kojique dans 200 mL de dichlorométhane, ajouter 0,196 g (1,0 mmol, 1,5 % mol) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté ainsi que 12,9 mL (140,8 mmol, 2,0 éq) de 3,4-dihydro-2H-pyran.

Laisser le mélange sous agitation à température ambiante pendant quarante cinq minutes, puis évaporer sous pression réduite le dichlorométhane.

Le résidu est ensuite purifié par trituration dans l'éther diisopropylique et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 79 %.

F : 80-81°C (éther diisopropylique).

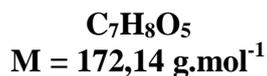
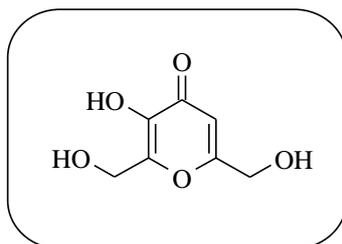
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3253 (OH) ; 3102 (C-H_{insat}) ; 2948 et 2865 (C-H) ; 1651 (C=O) ; 1617 et 1456 (C=C) ; 1267, 1206 et 1149 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,51 à 1,74 (m, 6H, 3CH₂) ; 3,46 à 3,54 (m, 1H, CH₂) ; 3,73 à 3,82 (m, 1H, CH₂) ; 4,38 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 13,7 Hz) ; 4,50 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 13,7 Hz) ; 4,73 à 4,75 (m, 1H, OCHO) ; 6,44 (s, 1H, H₃) ; 8,11 (s, 1H, H₆) ; 9,20 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,92 (CH₂) ; 24,99 (CH₂) ; 30,04 (CH₂) ; 61,54 (CH₂) ; 64,51 (CH₂) ; 98,00 (CH) ; 111,91 (C₃H) ; 139,85 (C₆H) ; 146,06 (Cq) ; 164,32 (Cq) ; 173,95 (Cq).

SM : *m/z* 226.

3-Hydroxy-2,6-bis(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one (79)**Méthode S :**

A une suspension de 10 g (70,4 mmol) d'acide kojique dans 40 mL d'eau distillée, ajouter une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 % jusqu'à atteindre un pH de 10,5. Additionner alors 5,6 mL (75,3 mmol, 1,07 éq) d'une solution de formaldéhyde à 37 % et laisser sous agitation à température ambiante pendant quatre heures.

Refroidir le milieu réactionnel à l'aide d'un bain de glace et acidifier avec une solution d'acide sulfurique concentrée jusqu'à un pH de 2. Filtrer et laver le solide avec un peu d'eau refroidie, sécher ensuite au dessiccateur une nuit.

Le composé **79** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 81 %.

F : 150-151°C (eau).

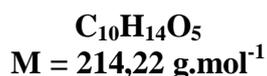
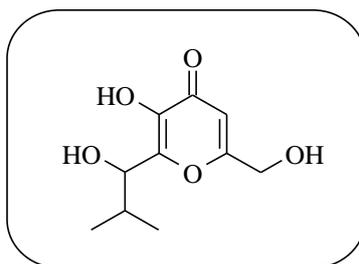
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3390 et 3215 (OH) ; 2922 et 2861 (C-H) ; 1653 (C=O) ; 1612 (C=C) ; 1248 et 1093 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,34 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,6 Hz) ; 4,44 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,8 Hz) ; 5,40 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,6 Hz) ; 5,72 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,8 Hz) ; 6,34 (s, 1H, H₅) ; 9,00 (se, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 55,21 (CH₂) ; 59,71 (CH₂) ; 109,05 (C₅H) ; 141,86 (Cq) ; 149,50 (Cq) ; 167,77 (Cq) ; 174,16 (Cq).

SM : *m/z* 172.

3-Hydroxy-6-hydroxyméthyl-2-(1-hydroxy-2-méthylpropyl)-4H-pyran-4-one (80)

Le composé **80** est préparé selon la **méthode S** avec de l'isobutyraldéhyde et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 65 %.

F : 138-139°C (éther diéthylique).

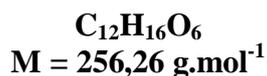
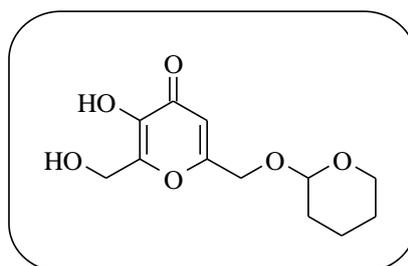
Solubilité : MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3220 (OH) ; 2957 (C-H) ; 1646 (C=O) ; 1616 et 1572 (C=C) ; 1246, 1214 et 1054 (C-O-C).

RMN ^1H (DMSO d_6) : δ ppm 0,76 (d, 3H, CH_3CH , $^3\text{J} = 6,7 \text{ Hz}$) ; 1,02 (d, 3H, CH_3CH , $^3\text{J} = 6,7 \text{ Hz}$) ; 1,98 (dhept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3\text{J} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J} = 6,7 \text{ Hz}$) ; 4,33 (d, 2H, CH_2OH , $^3\text{J} = 5,8 \text{ Hz}$) ; 4,45 (dd, 1H, CHOH , $^3\text{J} = 8,5 \text{ Hz}$ et $^3\text{J} = 4,9 \text{ Hz}$) ; 5,42 (d, 1H, CHOH , $^3\text{J} = 4,9 \text{ Hz}$) ; 5,69 (t, 1H, CH_2OH , $^3\text{J} = 5,8 \text{ Hz}$) ; 6,34 (s, 1H, H_5) ; 8,85 (se, 1H, OH).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) : δ ppm 18,56 (CH_3) ; 19,17 (CH_3) ; 31,83 (CH) ; 59,71 (CH_2) ; 70,02 (CH) ; 108,79 (C_5H) ; 141,67 (Cq) ; 150,91 (Cq) ; 167,54 (Cq) ; 173,87 (Cq).

SM : m/z 214.

3-Hydroxy-2-hydroxyméthyl-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-4H-pyran-4-one (81)


Le composé **81** est préparé selon la **méthode S** à partir de **78** et obtenu sous forme d'un solide rouge avec un rendement de 90 %.

F : 67-68°C (dichlorométhane).

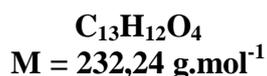
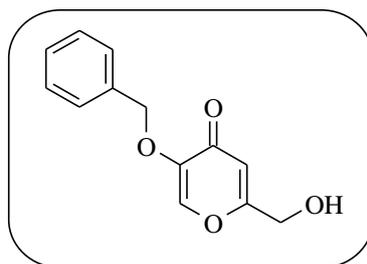
Solubilité : MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3381 et 3246 (OH) ; 2929 (C-H) ; 1656 (C=O) ; 1621, 1585 et 1462 (C=C) ; 1232, 1138 et 1130 (C-O-C).

RMN ^1H (DMSO d_6) : δ ppm 1,51 à 1,74 (m, 6H, 3CH₂) ; 3,48 à 3,53 (m, 1H, CH₂) ; 3,74 à 3,83 (m, 1H, CH₂) ; 4,39 (d, 1H, CH₂OCH, $^2J = 14,0$ Hz) ; 4,45 (se, 2H, CH₂OH) ; 4,51 (d, 1H, CH₂OCH, $^2J = 14,0$ Hz) ; 4,75 (m, 1H, OCHO) ; 5,52 (se, 1H, CH₂OH) ; 6,42 (s, 1H, H₅) ; 9,11 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) : δ ppm 18,92 (CH₂) ; 25,01 (CH₂) ; 30,05 (CH₂) ; 55,06 (CH₂) ; 61,56 (CH₂) ; 64,46 (CH₂) ; 97,94 (CH) ; 110,92 (C₅H) ; 142,07 (Cq) ; 149,96 (Cq) ; 163,81 (Cq) ; 174,00 (Cq).

SM : m/z 256.

5-Benzyloxy-2-hydroxyméthyl-4H-pyran-4-one (82)**Méthode T₁**

A une suspension de 5 g (35,2 mmol) d'acide kojique dans 50 mL de méthanol, ajouter une solution de 1,83 g (45,7 mmol, 1,3 éq) d'hydroxyde de sodium dissous dans 8 mL d'eau distillée. Porter le mélange à reflux pendant trente minutes et ajouter goutte à goutte 5,42 mL (45,7 mmol, 1,3 éq) de bromure de benzyle. Laisser le milieu réactionnel au reflux pendant vingt heures supplémentaires. Evaporer le méthanol sous pression réduite, diluer le résidu dans quelques millilitres d'eau, puis plonger le ballon dans un bain de glace. Filtrer et rincer le solide qui a précipité avec de l'eau distillée et le purifier par recristallisation dans le méthanol. Le composé **82** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80 %.

F : 131-132°C (méthanol).

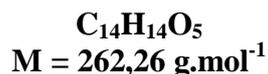
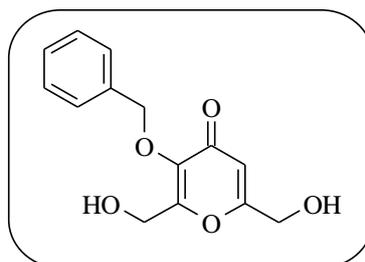
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3329 (OH) ; 3114 (C-H_{ar}) ; 2906 et 2834 (C-H) ; 1646 (C=O) ; 1608 et 1578 (C=C) ; 1251 et 1194 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,33 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,7 Hz) ; 4,98 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,73 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,7 Hz) ; 6,36 (s, 1H, H₃) ; 7,38 à 7,46 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 8,22 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 59,50 (CH₂) ; 70,75 (CH₂) ; 111,35 (C₃H) ; 128,30 (2CH) ; 128,36 (CH) ; 128,62 (2CH) ; 136,35 (Cq) ; 141,43 (C₆H) ; 146,80 (Cq) ; 168,23 (Cq) ; 173,39 (Cq).

SM : *m/z* 232.

3-Benzoyloxy-2,6-bis(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one (83)

Le composé **83** est préparé selon la méthode T₁ à partir de **79** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 71 %.

F : 76-77°C (dichlorométhane/méthanol).

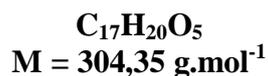
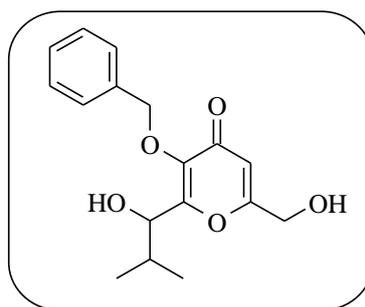
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3384 (OH) ; 3114 (C-H_{ar}) ; 2909 et 2851 (C-H) ; 1652 (C=O) ; 1605 et 1578 (C=C) ; 1246 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,31 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 4,33 (dd, 2H, CH₂OH, ³J = 6,2 Hz et ⁴J = 0,9 Hz) ; 5,06 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,49 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 5,76 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 6,2 Hz) ; 6,38 (d, 1H, H₅, ⁴J = 0,9 Hz) ; 7,39 à 7,42 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 55,49 (CH₂) ; 59,49 (CH₂) ; 73,53 (CH₂) ; 111,99 (C₅H) ; 128,38 (CH) ; 128,54 (2CH) ; 128,74 (2CH) ; 137,00 (Cq) ; 142,18 (Cq) ; 159,31 (Cq) ; 168,08 (Cq) ; 175,20 (Cq).

SM : *m/z* 262.

3-Benzyloxy-6-hydroxyméthyl-2-(1-hydroxy-2-méthylpropyl)-4H-pyran-4-one (84)


Le composé **84** est préparé selon la **méthode T₁** à partir de **80** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 73 %.

F : 114-115°C (dichlorométhane/méthanol).

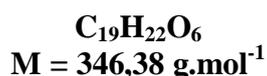
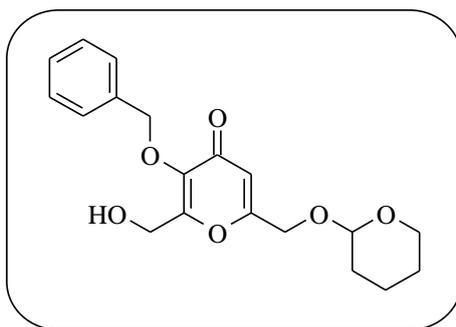
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3318 (OH) ; 3133 (C-H_{ar}) ; 2947 (C-H) ; 1649 (C=O) ; 1606 (C=C) ; 1235 et 1197 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,65 (d, 3H, CH₃CH, ³J = 6,7 Hz) ; 0,99 (d, 3H, CH₃CH, ³J = 6,7 Hz) ; 1,91 (dhep, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 8,6 Hz et ³J = 6,7 Hz) ; 4,34 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 4,41 (dd, 1H, CHOH, ³J = 8,6 Hz et ³J = 5,8 Hz) ; 5,07 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,55 (d, 1H, CHOH, ³J = 5,8 Hz) ; 5,75 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 6,38 (s, 1H, H₅) ; 7,37 à 7,43 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,62 (CH₃) ; 19,03 (CH₃) ; 31,48 (CH) ; 59,51 (CH₂) ; 70,20 (CH) ; 73,19 (CH₂) ; 111,78 (C₅H) ; 128,26 (CH) ; 128,46 (2CH) ; 128,56 (2CH) ; 137,26 (Cq) ; 142,39 (Cq) ; 160,56 (Cq) ; 167,90 (Cq) ; 175,11 (Cq).

SM : *m/z* 304.

3-Benzyloxy-2-hydroxyméthyl-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-4H-pyran-4-one (85)


Le composé **85** est préparé selon la **méthode T₁** à partir de **81** et obtenu sous forme d'une huile orange avec un rendement de 98 %.

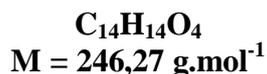
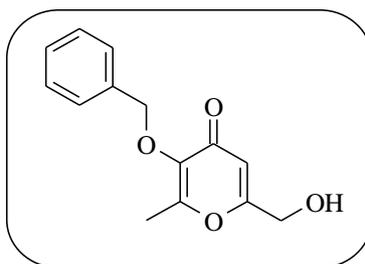
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3421 (OH) ; 3061 (C-H_{ar}) ; 2948 et 2865 (C-H) ; 1651 (C=O) ; 1615 et 1451 (C=C) ; 1251, 1184 et 1149 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,52 à 1,75 (m, 6H, 3CH₂) ; 3,46 à 3,54 (m, 1H, CH₂) ; 3,74 à 3,83 (m, 1H, CH₂) ; 4,33 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 4,40 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 14,0 Hz) ; 4,51 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 14,0 Hz) ; 4,78 (m, 1H, OCHO) ; 5,07 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,52 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 6,46 (s, 1H, H₅) ; 7,40 à 7,44 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,92 (CH₂) ; 25,00 (CH₂) ; 30,03 (CH₂) ; 55,50 (CH₂) ; 61,56 (CH₂) ; 64,27 (CH₂) ; 73,53 (CH₂) ; 98,02 (CH) ; 113,88 (C₅H) ; 128,38 (CH) ; 128,54 (2CH) ; 128,73 (2CH) ; 136,97 (Cq) ; 142,38 (Cq) ; 159,70 (Cq) ; 164,21 (Cq) ; 175,07 (Cq).

SM : *m/z* 346.

3-Benzyloxy-6-hydroxyméthyl-2-méthyl-4H-pyran-4-one (86)**Méthode U :**

Dissoudre 3,95 g (15,1 mmol) du composé **83** dans 20 mL d'eau distillée et ajouter 1,18 g (18,1 mmol, 1,2 éq) de zinc en poudre. Agiter vigoureusement et ajouter 4,25 mL (51,2 mmol, 3,4 éq) d'acide chlorhydrique concentré sur une période de trente minutes.

Porter alors le mélange à 70°C pendant trois heures. Extraire trois fois le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle puis sécher les phases organiques réunies sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer.

Le composé **86** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2) et obtenu sous forme d'une huile pâle avec un rendement de 50 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

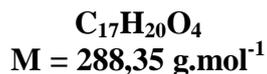
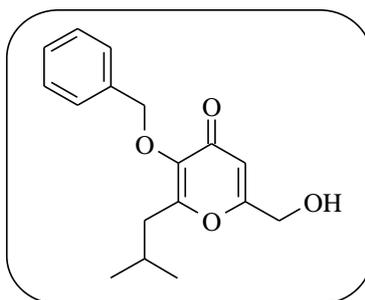
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3340 (OH) ; 2916 (C-H) ; 1656 (C=O) ; 1615 (C=C) ; 1195 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,15 (s, 3H, CH₃) ; 4,30 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,6 Hz) ; 5,05 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,72 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,6 Hz) ; 6,33 (s, 1H, H₅) ; 7,39 à 7,42 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,65 (CH₃) ; 59,46 (CH₂) ; 72,86 (CH₂) ; 111,90 (C₅H) ; 128,35 (CH) ; 128,51 (2CH) ; 128,83 (2CH) ; 137,15 (Cq) ; 142,33 (Cq) ; 158,44 (Cq) ; 167,48 (Cq) ; 174,64 (Cq).

SM : *m/z* 246.

3-Benzyloxy-6-hydroxyméthyl-2-isobutyl-4H-pyran-4-one (87)



Le composé **87** est préparé selon la méthode U à partir de **84** et obtenu sous forme d'une huile pâle avec un rendement de 37 %.

Solubilité : CH_2Cl_2 , MeOH, DMSO.

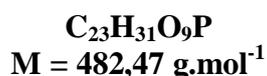
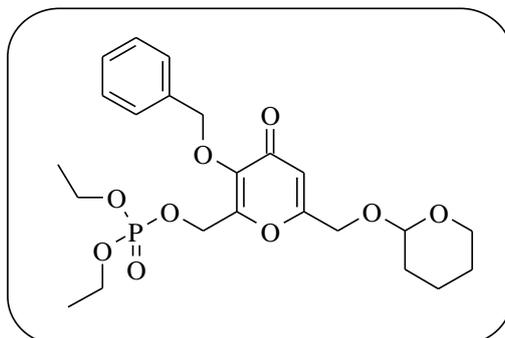
IR (NaCl) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3397 (OH) ; 2957 et 2865 (C-H) ; 1652 (C=O) ; 1605 et 1456 (C=C) ; 1246, 1190 et 1049 (C-O-C).

RMN 1H (DMSO d_6) : δ ppm 0,87 (d, 6H, $2CH_3$, $^3J = 6,9 \text{ Hz}$) ; 1,91 (non, 1H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6,9 \text{ Hz}$) ; 2,41 (d, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$, $^3J = 6,9 \text{ Hz}$) ; 4,33 (d, 2H, CH_2OH , $^3J = 6,2 \text{ Hz}$) ; 5,07 (s, 2H, CH_2Ph) ; 5,71 (t, 1H, CH_2OH , $^3J = 6,2 \text{ Hz}$) ; 6,35 (s, 1H, H_5) ; 7,36 à 7,43 (m, 5H, $5H_{Bn}$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) : δ ppm 22,29 ($2CH_3$) ; 26,64 (CH) ; 36,61 (CH_2) ; 59,52 (CH_2) ; 72,83 (CH_2) ; 111,84 (C_5H) ; 128,30 (CH) ; 128,54 ($2CH$) ; 128,63 ($2CH$) ; 137,25 (Cq) ; 142,83 (Cq) ; 160,52 (Cq) ; 167,59 (Cq) ; 174,85 (Cq).

SM : m/z 288.

Phosphate de {3-benzyloxy-4-oxo-6-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)méthyl]-4H-pyran-2-yl)méthyle et de diéthyle (88)



Méthode V :

Sous atmosphère inerte, dissoudre 3,3 g (9,5 mmol) du composé **85** dans 70 mL de dichlorométhane anhydre, puis ajouter 2,82 mL (19 mmol, 2,0 éq) de chlorure de diéthylphosphate ainsi que 2,34 mL (28,6 mmol, 3,0 éq) de pyridine et 0,05 g de diméthylaminopyridine. Laisser le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant vingt quatre heures. Reprendre le milieu réactionnel avec du dichlorométhane et laver une fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis une fois avec de l'eau distillée. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer.

Le composé **88** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 99/1) et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 75 %.

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

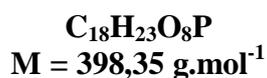
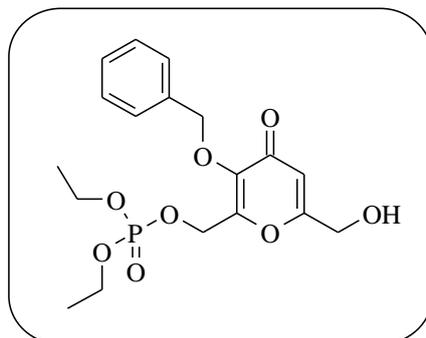
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3061 (C-H_{ar}) ; 2937 et 2865 (C-H) ; 1656 (C=O) ; 1630 et 1446 (C=C) ; 1267, 1195 et 1126 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO d₆) : δ ppm 1,24 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 1,52 à 1,74 (m, 6H, 3CH₂) ; 3,37 à 3,54 (m, 1H, CH₂) ; 3,70 à 3,82 (m, 1H, CH₂) ; 4,04 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 4,43 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 14,0 Hz) ; 4,53 (d, 1H, CH₂OCH, ²J = 14,0 Hz) ; 4,77 (m, 1H, OCHO) ; 4,89 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 8,8 Hz) ; 5,15 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,54 (s, 1H, H₅) ; 7,39 à 7,44 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO d₆) : δ ppm 16,00 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 18,84 (CH₂) ; 24,98 (CH₂) ; 29,98 (CH₂) ; 60,25 (CH₂, ²J_{CP} = 4,9 Hz) ; 61,50 (CH₂) ; 63,83 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,8 Hz) ; 64,20 (CH₂) ; 73,57 (CH₂) ; 98,00 (CH) ; 114,31 (C₅H) ; 128,51 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,74 (2CH) ; 136,61 (C_q) ; 143,81 (C_q) ; 153,91 (C_q, ³J_{CP} = 7,1 Hz) ; 164,50 (C_q) ; 174,93 (C_q).

SM : *m/z* 482.

Phosphate de [3-benzyloxy-6-(hydroxyméthyl)-4-oxo-4H-pyran-2-yl]méthyle et de diéthyle (89**)**



Méthode W₁ :

Porter à reflux pendant quinze minutes un mélange de 2,21 g (4,6 mmol) du composé **88** dans 55 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Laisser refroidir le milieu réactionnel puis extraire le produit brut trois fois au dichlorométhane. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer.

Le composé **89** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2) et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 78 %.

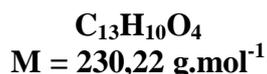
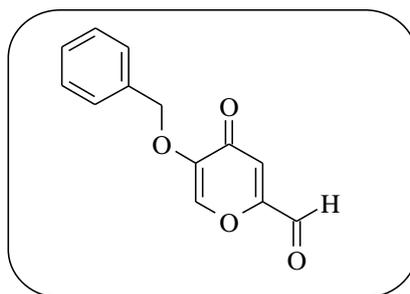
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3369 (OH) ; 3061 (C-H_{ar}) ; 2978 et 2916 (C-H) ; 1651 (C=O) ; 1620 et 1446 (C=C) ; 1256, 1195 et 1026 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,24 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 4,03 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 4,36 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 4,88 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 8,5 Hz) ; 5,14 (s, 2H, CH₂Ph) ; 5,81 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 6,1 Hz) ; 6,45 (s, 1H, H₅) ; 7,39 à 7,43 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,02 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,6 Hz) ; 59,40 (CH₂) ; 60,31 (CH₂, ²J_{CP} = 4,7 Hz) ; 63,83 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,7 Hz) ; 73,57 (CH₂) ; 112,35 (C₅H) ; 128,50 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,73 (2CH) ; 136,65 (Cq) ; 143,70 (Cq) ; 153,55 (Cq, ³J_{CP} = 7,1 Hz) ; 168,42 (Cq) ; 175,00 (Cq).

SM : *m/z* 398.

5-Benzyloxy-4-oxo-4H-pyrane-2-carbaldehyde (90)**Méthode X :**

A une solution de 0,5 g (2,2 mmol) du composé **82** dissous dans 10 mL de chloroforme, ajouter 2,75 mL de diméthylsulfoxyde ainsi que 1,9 mL de triéthylamine. Ajouter par portion 1,71 g de trioxyde de soufre en complexe avec la pyridine (10,8 mmol, 4,9 éq). Laisser le mélange sous agitation, à température ambiante, pendant deux heures. Evaporer le chloroforme, puis reprendre le résidu avec de l'acétate d'éthyle et laver la phase organique à l'eau distillée. Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. L'aldéhyde **90** est obtenu, après purification par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 99,5/0,5), sous forme d'un solide jaune pâle avec un rendement de 72 %.

F : 108-109°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

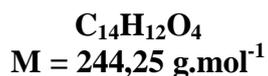
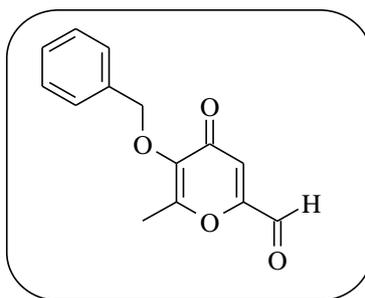
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3100 (C-H_{ar}) ; 2923 et 2852 (C-H) ; 1717 (C=O aldéhyde) ; 1653 (C=O) ; 1605 et 1578 (C=C) ; 1246 et 1209 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,04 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,17 (s, 1H, H₃) ; 7,40 à 7,46 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 8,45 (s, 1H, H₆) ; 9,67 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 70,88 (CH₂) ; 120,59 (C₃H) ; 128,41 (2CH) ; 128,52 (CH) ; 128,68 (2CH) ; 135,95 (Cq) ; 141,53 (C₆H) ; 148,77 (Cq) ; 156,20 (Cq) ; 173,49 (Cq) ; 186,31 (CHO).

SM : produit non stable.

5-Benzyloxy-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carbaldéhyde (91)



Le composé **91** est préparé selon la **méthode X** à partir de **86** et obtenu sous forme d'une huile pâle avec un rendement de 75 %.

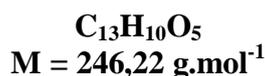
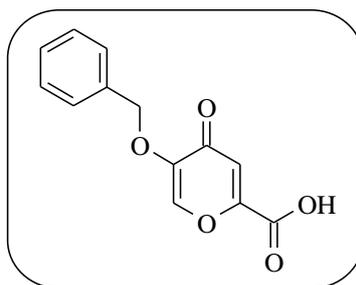
Solubilité : CH_2Cl_2 , MeOH, DMSO.

IR (NaCl) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 2916 et 2865 (C-H) ; 1707 (C=O aldéhyde) ; 1649 (C=O) ; 1610 (C=C) ; 1195 (C-O-C).

RMN 1H (DMSO d_6) : δ ppm 2,24 (s, 3H, CH_3) ; 5,11 (s, 2H, CH_2Ph) ; 7,18 (d, 1H, H_3 , $^4J = 0,6 \text{ Hz}$) ; 7,39 à 7,45 (m, 5H, $5H_{Bn}$) ; 9,64 (d, 1H, CHO, $^4J = 0,6 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) : δ ppm 14,90 (CH_3) ; 72,95 (CH_2) ; 122,22 (C_3H) ; 128,49 (CH) ; 128,57 (2CH) ; 128,88 (2CH) ; 136,82 (Cq) ; 144,62 (Cq) ; 155,73 (Cq) ; 159,65 (Cq) ; 174,68 (Cq) ; 186,05 (CHO).

SM : m/z 244.

Acide 5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxylique (92)**Méthode Y₁ :**

Dissoudre 0,7 g (3,0 mmol) du composé **90** dans un mélange de 10 mL d'acétone et de 10 mL d'eau distillée. Ajouter alors 0,41 g (4,3 mmol, 1,4 éq) d'acide sulfamique et 0,36 g (3,2 mmol, 1,06 éq) de chlorite de sodium à 80 %.

Laisser le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant une heure. Evaporer l'acétone sous pression réduite et plonger alors le milieu réactionnel dans un bain de glace. Le composé **92** précipite et est obtenu par filtration sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 78 %.

Méthode Y₂ :

A 0°C, ajouter goutte à goutte 5 mL du réactif de Jones* à une solution de 2 g (8,6 mmol) du composé **82** dissous dans 120 mL d'acétone.

Laisser le milieu réactionnel sous agitation à cette température pendant une heure puis une heure à température ambiante.

Filtrer les sels de chrome puis évaporer le filtrat à sec. Le composé **92** est obtenu par recristallisation dans le méthanol et isolé sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 86 %.

F : 186-187°C (méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

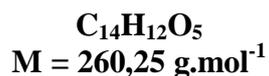
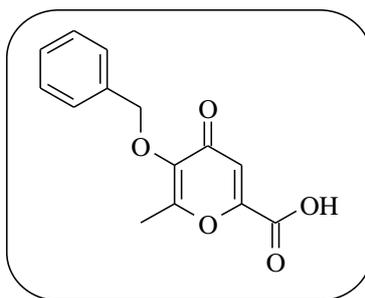
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3460 (OH) ; 3088 (C-H_{ar}) ; 2880 et 2798 (C-H) ; 1731 (C=O acide) ; 1632 (C=O) ; 1605 et 1578 (C=C) ; 1260 à 1214 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,02 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,98 (s, 1H, H₃) ; 7,42 à 7,47 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 8,41 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 70,84 (CH₂) ; 117,15 (C₃H) ; 128,41 (2CH) ; 128,49 (CH) ; 128,66 (2CH) ; 136,03 (C_q) ; 141,66 (C₆H) ; 148,35 (C_q) ; 153,24 (C_q) ; 160,91 (C_q) ; 173,28 (C_q).

SM : *m/z* 246.

* Dissoudre 26,72 g de trioxide de chrome dans 23 mL d'acide sulfurique concentré, puis ajuster le volume à 100 mL avec de l'eau distillée.

Acide 5-benzyloxy-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxylique (93)

Le composé **93** peut être préparé selon la **méthode Y₁** à partir de **91** et obtenu par filtration sous forme d'un solide beige avec un rendement de 76 %, ou préparé selon la **méthode Y₂** à partir de **86** à -20°C et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 75 %.

F : 145-146°C (éther diéthylique).

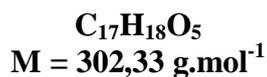
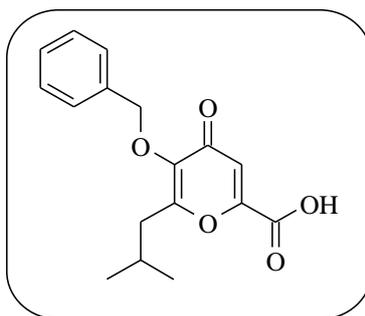
Solubilité : MeOH, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3421 (OH) ; 3089 (C-H_{ar}) ; 2875 (C-H) ; 1734 (C=O acide) ; 1637 (C=O) ; 1560 et 1456 (C=C) ; 1257 et 1194 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,21 (s, 3H, CH₃) ; 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,96 (s, 1H, H₃) ; 7,40 à 7,43 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,88 (CH₃) ; 72,88 (CH₂) ; 118,25 (C₃H) ; 128,44 (CH) ; 128,56 (2CH) ; 128,86 (2CH) ; 136,89 (Cq) ; 144,14 (Cq) ; 152,19 (Cq) ; 159,60 (Cq) ; 160,82 (Cq) ; 174,48 (Cq).

SM : *m/z* 260.

Acide 5-benzyloxy-6-isobutyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxylique (94)

Le composé **94** est préparé selon la **méthode Y₂** à partir de **87** à -20°C et obtenu sous forme d'un solide vert avec un rendement de 93 %.

F : 141-142°C (dichlorométhane).

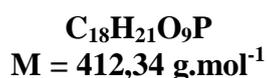
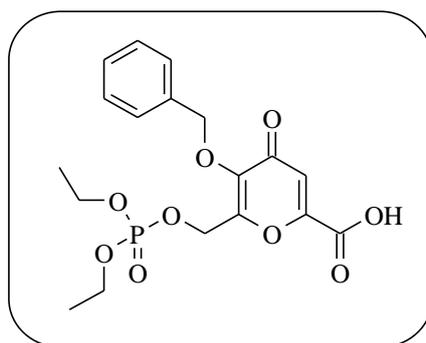
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3342 (OH) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 2953 et 2865 (C-H) ; 1742 (C=O acide) ; 1643 (C=O) ; 1600 et 1570 (C=C) ; 1244 et 1185 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,88 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 6,8 Hz) ; 1,94 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 6,8 Hz) ; 2,49 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 6,8 Hz) ; 5,11 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,98 (s, 1H, H₃) ; 7,40 à 7,43 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 22,24 (2CH₃) ; 26,64 (CH) ; 36,60 (CH₂) ; 72,81 (CH₂) ; 118,20 (C₃H) ; 128,39 (CH) ; 128,57 (2CH) ; 128,69 (2CH) ; 136,94 (Cq) ; 144,59 (Cq) ; 152,31 (Cq) ; 160,91 (Cq) ; 161,53 (Cq) ; 174,62 (Cq).

SM : *m/z* 302.

Acide 5-benzyloxy-6-[(diéthoxyphosphoryl)oxy]méthyl]-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxylique (95)


Le composé **95** est préparé selon la **méthode Y₂** à partir de **89** à -20°C et obtenu sous forme d'une huile verte avec un rendement quantitatif.

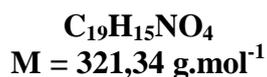
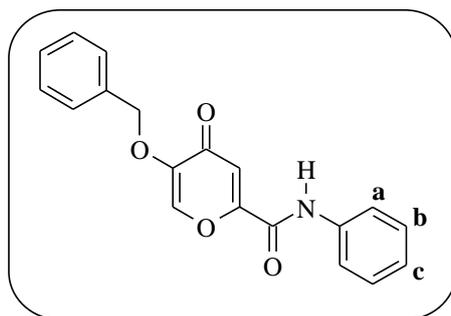
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3401 (OH) ; 2987 (C-H) ; 1738 (C=O acide) ; 1652 (C=O) ; 1451 (C=C) ; 1261, 1226, 1184 et 1128 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,24 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 4,03 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 7,6 Hz et ³J = 7,0 Hz) ; 4,94 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 8,5 Hz) ; 5,18 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,07 (s, 1H, H₃) ; 7,41 à 7,46 (m, 5H, 5H_{Bn}).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 15,99 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 60,25 (CH₂, ²J_{CP} = 4,8 Hz) ; 63,89 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,8 Hz) ; 73,60 (CH₂) ; 118,58 (C₃H) ; 128,58 (CH) ; 128,62 (2CH) ; 128,77 (2CH) ; 136,43 (Cq) ; 145,21 (Cq) ; 152,76 (Cq) ; 154,37 (Cq, ³J_{CP} = 6,8 Hz) ; 160,63 (Cq) ; 175,10 (Cq).

SM : *m/z* 412.

5-Benzyloxy-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide (96)**Méthode Z₁ :**

A une solution de 0,4 g (1,6 mmol) d'acide **92** dans 12 mL de toluène et 1,6 mL d'acétonitrile, ajouter 0,91 mL (6,5 mmol, 4,0 éq) de triéthylamine et 1,31 g (4,1 mmol, 2,6 éq) de TBTU. Agiter le mélange à température ambiante pendant trente minutes puis ajouter 0,22 mL (2,5 mmol, 1,6 éq) d'aniline. Laisser sous agitation soixante douze heures supplémentaires. Evaporer le solvant et reprendre le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique une fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, une fois avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et enfin une fois à l'eau distillée. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Triturer le résidu dans l'éther diéthylique puis filtrer. Le composé **96** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 85 %.

F : 241-242°C (éther diéthylique).

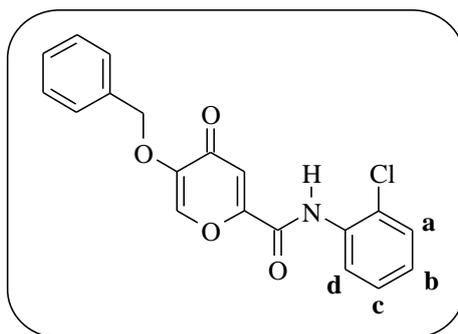
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3330 (N-H) ; 3077 (C-H_{ar}) ; 2909 et 2851 (C-H) ; 1685 (C=O amide) ; 1637 (C=O) ; 1637 et 1546 (C=C) ; 1246 et 1200 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,07 (s, 1H, H₃) ; 7,21 (td, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,3 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,39 à 7,51 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,78 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,8 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 8,34 (s, 1H, H₆) ; 10,69 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 70,90 (CH₂) ; 115,03 (C₃H) ; 121,01 (2CH) ; 124,97 (CH) ; 128,35 (2CH) ; 128,50 (CH) ; 128,70 (2CH) ; 128,96 (2CH) ; 136,06 (C_q) ; 137,80 (C_q) ; 140,95 (C₆H) ; 148,19 (C_q) ; 155,32 (C_q) ; 157,40 (C_q) ; 173,19 (C_q).

SM : *m/z* 321.

5-Benzyloxy-N-(2-chlorophényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (97)


Le composé **97** est préparé selon la **méthode Z₁** à partir de **92** et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 66 %.

F : 144-145°C (éther diéthylique).

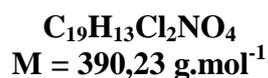
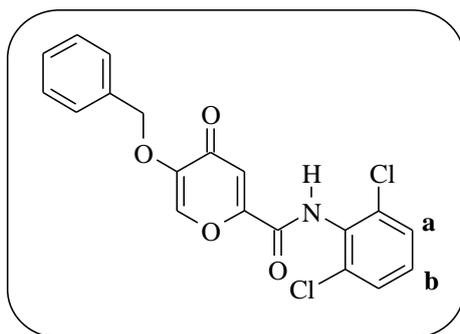
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3386 (N-H) ; 3109 (C-H_{ar}) ; 2979 et 2871 (C-H) ; 1702 (C=O amide) ; 1653 (C=O) ; 1589 et 1530 (C=C) ; 1234 et 1199 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,06 (s, 1H, H₃) ; 7,35 à 7,49 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b et H_c) ; 7,61 et 7,67 (2d, 2H, H_a et H_d, ³J_{ab} = 7,3 Hz et ³J_{cd} = 7,3 Hz) ; 8,39 (s, 1H, H₆) ; 10,50 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 70,90 (CH₂) ; 115,20 (C₃H) ; 127,91 (CH) ; 128,18 (CH) ; 128,36 (2CH) ; 128,43 (CH) ; 128,50 (CH) ; 128,70 (2CH) ; 129,41 (Cq) ; 129,88 (CH) ; 133,71 (Cq) ; 136,03 (Cq) ; 141,01 (C₆H) ; 148,29 (Cq) ; 154,75 (Cq) ; 157,72 (Cq) ; 173,05 (Cq).

SM : *m/z* 355.

5-Benzyloxy-N-(2,6-dichlorophényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (98)

Le composé **98** est préparé selon la méthode Z₁ à partir de **92** et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 35 %.

F : 213-214°C (dichlorométhane/méthanol).

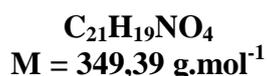
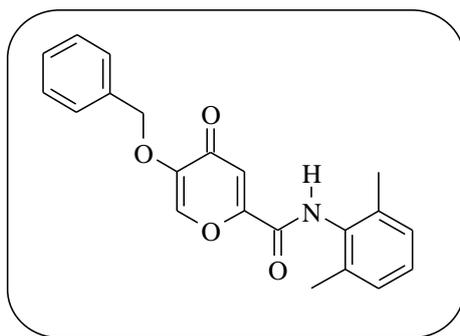
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3326 (N-H) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 2925 et 2855 (C-H) ; 1693 (C=O amide) ; 1649 (C=O) ; 1588 et 1566 (C=C) ; 1235 et 1203 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,07 (s, 1H, H₃) ; 7,39 à 7,51 (m, 6H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,66 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 8,40 (s, 1H, H₆) ; 10,94 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 70,93 (CH₂) ; 115,39 (C₃H) ; 128,35 (2CH) ; 128,50 (CH) ; 128,70 (2CH) ; 128,88 (2CH) ; 130,31 (CH) ; 131,78 (Cq) ; 133,96 (2Cq) ; 136,03 (Cq) ; 141,11 (C₆H) ; 148,40 (Cq) ; 154,21 (Cq) ; 157,70 (Cq) ; 172,93 (Cq).

SM : *m/z* 390.

5-Benzyloxy-N-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (99)**Méthode Z₂**

A une suspension de 0,2 g (0,8 mmol) d'acide **92** dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre, ajouter 0,49 g (1,6 mmol, 2,0 éq) de DEPBT. Porter le mélange au reflux pendant quinze minutes puis ajouter 0,22 mL (1,8 mmol, 2,25 éq) de 2,6-diméthylaniline ainsi que 0,28 mL (1,6 mmol, 2,0 éq) de *N,N*-diisopropyléthylamine. Laisser le milieu réactionnel au reflux pendant vingt quatre heures. Evaporer le tétrahydrofurane sous pression réduite et reprendre ensuite le résidu dans 20 mL d'acétate d'éthyle. Laver la phase organique une fois avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une fois avec une solution d'hydroxyde de sodium 1N et enfin une fois à l'eau distillée. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Purifier le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2). Le composé **99** est obtenu sous forme d'un solide jaune verdâtre avec un rendement de 51 %.

F : 175-176°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

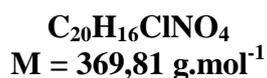
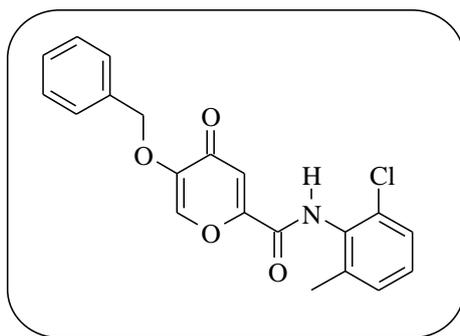
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3229 (N-H) ; 3066 (C-H_{ar}) ; 2858 et 2926 (C-H) ; 1690 (C=O amide) ; 1647 (C=O) ; 1615 et 1589 (C=C) ; 1248 et 1197 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,19 (s, 6H, 2CH₃Ph) ; 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,05 (s, 1H, H₃) ; 7,17 (m, 3H, H_{Ph}) ; 7,43 à 7,49 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 8,36 (s, 1H, H₆) ; 10,31 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,10 (2CH₃) ; 70,90 (CH₂) ; 114,89 (C₃H) ; 127,44 (CH) ; 128,04 (2CH) ; 128,32 (2CH) ; 128,48 (CH) ; 128,70 (2CH) ; 133,85(C_q) ; 135,56 (2C_q) ; 136,10 (C_q) ; 141,06 (C₆H) ; 148,23 (C_q) ; 155,22 (C_q) ; 157,38 (C_q) ; 173,17 (C_q).

SM : *m/z* 349.

5-Benzyloxy-N-(2-chloro-6-méthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (100)



Le composé **100** est préparé selon la **méthode Z₂** à partir de **92** et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 23 %.

F : 193-194°C (dichlorométhane/méthanol).

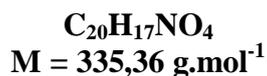
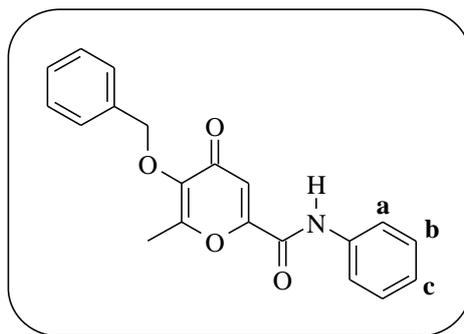
Solubilité : CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3198 (N-H) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 2989 et 2865 (C-H) ; 1691 (C=O amide) ; 1645 (C=O) ; 1620 et 1588 (C=C) ; 1251 et 1200 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,06 (s, 1H, H₃) ; 7,32 à 7,34 (m, 2H, 2H_{Ph}) ; 7,41 à 7,52 (m, 6H, 5H_{Bn} et 1H_{Ph}) ; 8,38 (s, 1H, H₆) ; 10,60 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,28 (CH₃) ; 70,92 (CH₂) ; 115,14 (C₃H) ; 127,30 (CH) ; 128,33 (2CH) ; 128,48 (CH) ; 128,69 (2CH) ; 128,95 (CH) ; 129,35 (CH) ; 132,14 (C_q) ; 132,54 (C_q) ; 136,06 (C_q) ; 138,58 (C_q) ; 141,09 (C₆H) ; 148,31 (C_q) ; 154,72 (C_q) ; 157,57 (C_q) ; 173,05 (C_q).

SM : *m/z* 369.

5-Benzyloxy-6-méthyl-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide (101)**Méthode Z₃**

A une suspension de 0,1 g (0,4 mmol) d'acide **93** dans 5 mL de dichlorométhane anhydre, ajouter 0,12 g (0,5 mmol, 1,25 éq) d'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium. Porter le mélange à reflux pendant une heure et ajouter alors 0,042 mL (0,5 mmol, 1,25 éq) d'aniline ainsi que 0,137 mL (1,0 mmol, 2,5 éq) de triéthylamine. Laisser au reflux deux heures supplémentaires.

Evaporer le dichlorométhane sous pression réduite et reprendre le résidu avec de l'acétate d'éthyle. Laver une fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, une fois avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N et enfin une fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer.

Le composé **101** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 62 %.

F : 140-141°C (dichlorométhane/méthanol).

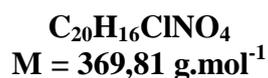
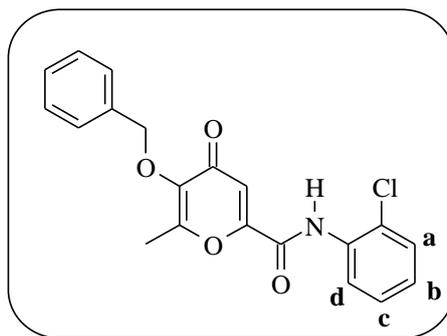
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3277 et 3227 (N-H) ; 3061 et 3030 (C-H_{ar}) ; 2957 et 2916 (C-H) ; 1693 (C=O amide) ; 1644 (C=O) ; 1600 et 1534 (C=C) ; 1215 et 1177 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,30 (s, 3H, CH₃) ; 5,13 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,04 (s, 1H, H₃) ; 7,21 (t, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,3 Hz) ; 7,40 à 7,46 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,75 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,5 Hz et ⁴J_{ac} = 0,9 Hz) ; 10,55 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,89 (CH₃) ; 72,89 (CH₂) ; 115,96 (C₃H) ; 121,25 (2CH) ; 125,07 (CH) ; 128,47 (CH) ; 128,57 (2CH) ; 128,92 (2CH) ; 128,96 (2CH) ; 136,91 (C_q) ; 137,62 (C_q) ; 143,93 (C_q) ; 154,69 (C_q) ; 157,30 (C_q) ; 159,24 (C_q) ; 174,35 (C_q).

SM : *m/z* 335.

5-Benzyloxy-N-(2-chlorophényl)-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (102)

Le composé **102** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **93** et obtenu sous forme d'un solide rose avec un rendement de 58 %.

F : 121-122°C (dichlorométhane/méthanol).

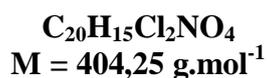
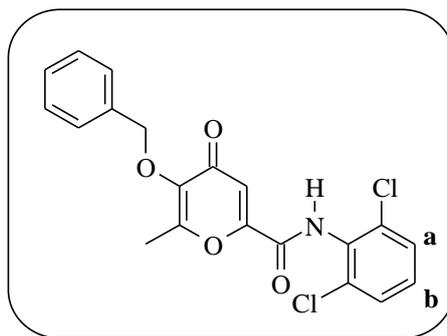
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3390 (N-H) ; 3030 (C-H_{ar}) ; 2958 (C-H) ; 1699 (C=O amide) ; 1655 (C=O) ; 1597 et 1531 (C=C) ; 1220 et 1183 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,30 (s, 3H, CH₃) ; 5,13 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,03 (s, 1H, H₃) ; 7,35 à 7,48 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b et H_c) ; 7,60 à 7,65 (m, 2H, H_a et H_d) ; 10,54 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,90 (CH₃) ; 72,93 (CH₂) ; 116,14 (C₃H) ; 127,93 (CH) ; 128,44 (CH) ; 128,48 (CH) ; 128,59 (3CH) ; 128,91 (2CH) ; 129,70 (Cq) ; 129,90 (CH) ; 133,64 (Cq) ; 136,92 (Cq) ; 144,07 (Cq) ; 154,12 (Cq) ; 157,58 (Cq) ; 159,21 (Cq) ; 174,28 (Cq).

SM : *m/z* 369.

5-Benzyloxy-N-(2,6-dichlorophényl)-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (103)


Le composé **103** est préparé selon la méthode Z₃ à partir de **93** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 25 %.

F : 192-193°C (dichlorométhane/méthanol).

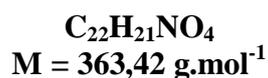
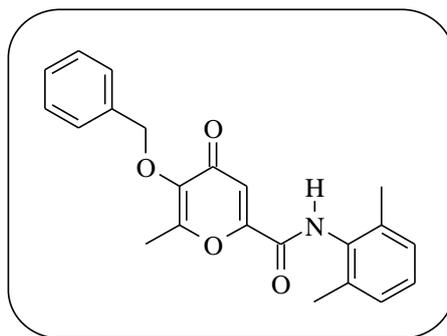
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3411 (N-H) ; 3133 (C-H_{ar}) ; 2973 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1646 (C=O) ; 1585 et 1501 (C=C) ; 1220 et 1190 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 5,13 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,05 (s, 1H, H₃) ; 7,39 à 7,52 (m, 6H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,67 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 10,88 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,95 (CH₃) ; 72,96 (CH₂) ; 116,37 (C₃H) ; 128,48 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,88 (2CH) ; 128,91 (2CH) ; 130,36 (CH) ; 131,70 (Cq) ; 133,96 (2Cq) ; 136,94 (Cq) ; 144,26 (Cq) ; 153,57 (Cq) ; 157,57 (Cq) ; 159,40 (Cq) ; 174,18 (Cq).

SM : *m/z* 404.

5-Benzyloxy-N-(2,6-diméthylphényl)-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (104)

Le composé **104** est préparé selon la méthode Z₃ à partir de **93** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 79 %.

F : 158-159°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

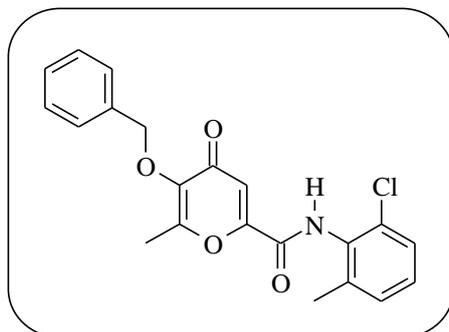
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3255 (N-H) ; 3076 (C-H_{ar}) ; 2919 (C-H) ; 1690 (C=O amide) ; 1646 (C=O) ; 1589 et 1501 (C=C) ; 1235 et 1188 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,20 (s, 6H, 2CH₃Ph) ; 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 5,13 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,03 (s, 1H, H₃) ; 7,19 à 7,20 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,39 à 7,51 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 10,28 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,93 (CH₃) ; 18,14 (2CH₃) ; 72,94 (CH₂) ; 115,78 (C₃H) ; 127,49 (CH) ; 128,06 (2CH) ; 128,45 (CH) ; 128,58 (2CH) ; 128,85 (2CH) ; 133,77 (C_q) ; 135,59 (2C_q) ; 137,02 (C_q) ; 144,10 (C_q) ; 154,53 (C_q) ; 157,22 (C_q) ; 159,20 (C_q) ; 174,39 (C_q).

SM : *m/z* 363.

**5-Benzyloxy-N-(2-chloro-6-méthylphényl)-6-méthyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide
(105)**



C₂₁H₁₈ClNO₄
M = 383,83 g.mol⁻¹

Le composé **105** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **93** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 57 %.

F : 160-161°C (dichlorométhane/méthanol).

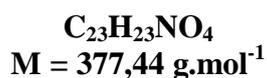
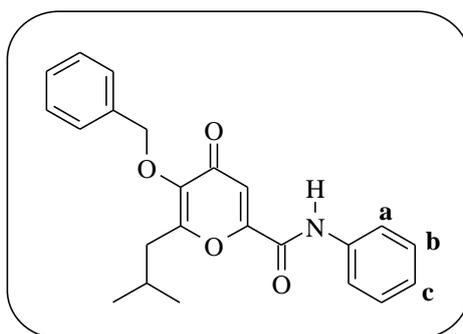
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3431 (N-H) ; 3166 (C-H_{ar}) ; 2968 et 2927 (C-H) ; 1693 (C=O amide) ; 1645 (C=O) ; 1589 et 1502 (C=C) ; 1221 et 1190 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 2,31 (d, 3H, CH₃Ph, ⁴J = 0,9 Hz) ; 5,13 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,04 (s, 1H, H₃) ; 7,33 à 7,47 (m, 8H, 5H_{Bn} et 3H_{Ph}) ; 10,56 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 14,95 (CH₃) ; 18,32 (CH₃) ; 72,96 (CH₂) ; 116,09 (C₃H) ; 127,33 (CH) ; 128,48 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,88 (2CH) ; 129,01 (CH) ; 129,38 (CH) ; 132,17 (Cq) ; 132,48 (Cq) ; 136,99 (Cq) ; 138,61 (Cq) ; 144,18 (Cq) ; 154,07 (Cq) ; 157,44 (Cq) ; 159,31 (Cq) ; 174,30 (Cq).

SM : *m/z* 383.

5-Benzyloxy-6-isobutyl-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide (106)

Le composé **106** est préparé selon la méthode Z₃ à partir de **94** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 85 %.

F : 120-121°C (dichlorométhane/méthanol).

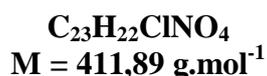
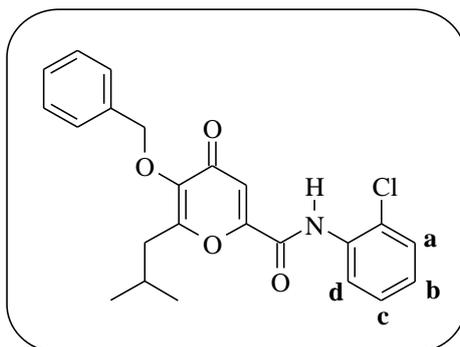
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3345 (N-H) ; 3061 (C-H_{ar}) ; 2957 et 2865 (C-H) ; 1699 (C=O amide) ; 1636 (C=O) ; 1547 (C=C) ; 1257 et 1181 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,91 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 6,8 Hz) ; 2,05 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 6,8 Hz) ; 2,56 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 6,8 Hz) ; 5,14 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,09 (s, 1H, H₃) ; 7,22 (td, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,3 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,38 à 7,48 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,74 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,6 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 10,50 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 22,25 (2CH₃) ; 26,66 (CH) ; 36,62 (CH₂) ; 72,82 (CH₂) ; 115,89 (C₃H) ; 121,40 (2CH) ; 125,10 (CH) ; 128,39 (CH) ; 128,57 (2CH) ; 128,68 (2CH) ; 128,93 (2CH) ; 136,97 (Cq) ; 137,59 (Cq) ; 144,38 (Cq) ; 154,71 (Cq) ; 157,41 (Cq) ; 161,29 (Cq) ; 174,53 (Cq).

SM : *m/z* 377.

5-Benzyloxy-N-(2-chlorophényl)-6-isobutyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (107)


Le composé **107** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **94** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 80 %.

F : 99-100°C (dichlorométhane/méthanol).

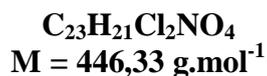
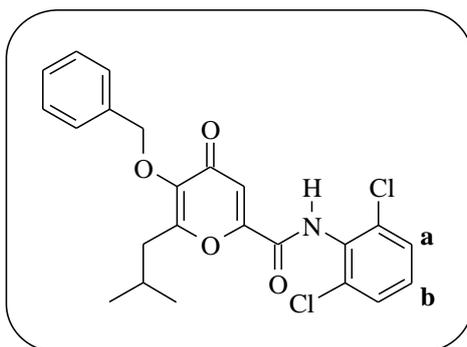
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3401 (N-H) ; 3030 (C-H_{ar}) ; 2958 (C-H) ; 1702 (C=O amide) ; 1656 (C=O) ; 1595 et 1528 (C=C) ; 1241 et 1179 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,92 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 2,09 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 2,56 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,14 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,06 (s, 1H, H₃) ; 7,35 à 7,50 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b et H_c) ; 7,66 (dd, 1H, H_d, ³J_{cd} = 7,6 Hz et ⁴J_{bd} = 1,8 Hz) ; 7,69 (dd, 1H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz et ⁴J_{ac} = 1,5 Hz) ; 10,37 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 22,27 (2CH₃) ; 26,66 (CH) ; 36,66 (CH₂) ; 72,86 (CH₂) ; 116,04 (C₃H) ; 127,95 (CH) ; 128,02 (CH) ; 128,40 (CH) ; 128,58 (3CH) ; 128,68 (2CH) ; 129,20 (Cq) ; 129,86 (CH) ; 133,63 (Cq) ; 136,96 (Cq) ; 144,52 (Cq) ; 154,11 (Cq) ; 157,53 (Cq) ; 161,16 (Cq) ; 174,46 (Cq).

SM : *m/z* 411.

5-Benzyloxy-N-(2,6-dichlorophényl)-6-isobutyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (108)


Le composé **108** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **94** et obtenu sous forme d'un solide marron clair avec un rendement de 37 %.

F : 147-148°C (éther diéthylique).

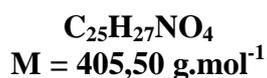
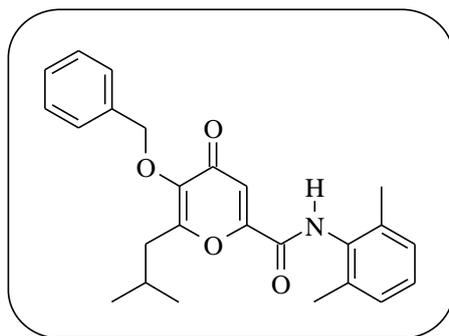
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3442 (N-H) ; 3081 (C-H_{ar}) ; 2958 et 2927 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1646 (C=O) ; 1585 et 1497 (C=C) ; 1246 et 1185 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,91 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 2,09 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 2,56 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,15 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,06 (s, 1H, H₃) ; 7,39 à 7,52 (m, 6H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,67 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz) ; 10,77 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 22,20 (2CH₃) ; 26,69 (CH) ; 36,66 (CH₂) ; 72,89 (CH₂) ; 116,25 (C₃H) ; 128,41 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,67 (2CH) ; 128,88 (2CH) ; 130,38 (CH) ; 131,73 (Cq) ; 134,01 (2Cq) ; 136,99 (Cq) ; 144,66 (Cq) ; 153,61 (Cq) ; 157,54 (Cq) ; 161,36 (Cq) ; 174,36 (Cq).

SM : *m/z* 446.

5-Benzyloxy-6-isobutyl-N-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (109)

Le composé **109** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **94** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 84 %.

F : 131-132°C (dichlorométhane/méthanol).

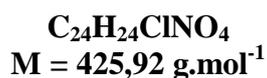
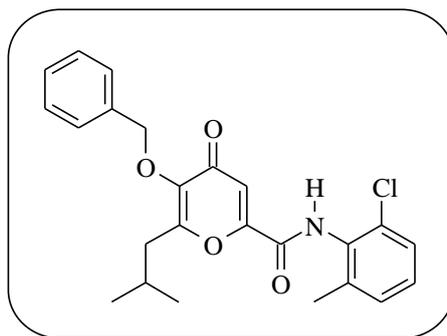
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3277 (N-H) ; 3020 (C-H_{ar}) ; 2963 (C-H) ; 1672 (C=O amide) ; 1648 (C=O) ; 1590 et 1499 (C=C) ; 1241 et 1180 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,92 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 2,09 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 2,22 (s, 6H, 2CH₃) ; 2,56 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,14 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,03 (s, 1H, H₃) ; 7,15 à 7,21 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,39 à 7,49 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 10,22 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,06 (2CH₃) ; 22,21 (2CH₃) ; 26,78 (CH) ; 36,65 (CH₂) ; 72,87 (CH₂) ; 115,65 (C₃H) ; 127,52 (CH) ; 128,03 (2CH) ; 128,38 (CH) ; 128,58 (2CH) ; 128,64 (2CH) ; 133,79 (Cq) ; 135,63 (2Cq) ; 137,06 (Cq) ; 144,50 (Cq) ; 154,56 (Cq) ; 157,15 (Cq) ; 161,19 (Cq) ; 174,58 (Cq).

SM : *m/z* 405.

5-Benzyloxy-N-(2-chloro-6-méthylphényl)-6-isobutyl-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (110)

Le composé **110** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **94** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 65 %.

F : 120-121°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

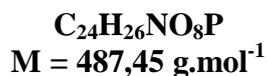
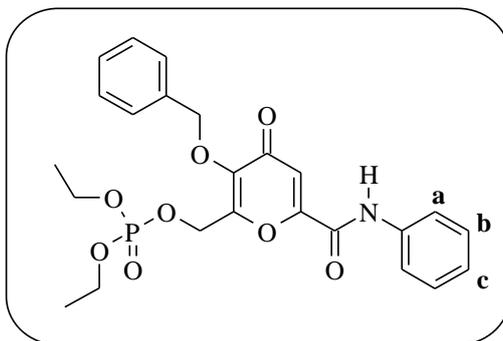
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3298 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 2959 (C-H) ; 1699 (C=O amide) ; 1645 (C=O) ; 1610, 1585 et 1498 (C=C) ; 1246 et 1185 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,92 (d, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 2,10 (non, 1H, CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 2,56 (d, 2H, CH₂CH(CH₃)₂, ³J = 7,0 Hz) ; 5,14 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,05 (s, 1H, H₃) ; 7,34 à 7,49 (m, 8H, 5H_{Bn} et 3H_{Ph}) ; 10,47 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,26 (CH₃) ; 22,21 (2CH₃) ; 26,74 (CH) ; 36,66 (CH₂) ; 72,89 (CH₂) ; 115,95 (C₃H) ; 127,30 (CH) ; 128,40 (CH) ; 128,59 (2CH) ; 128,66 (2CH) ; 129,04 (CH) ; 129,36 (CH) ; 132,21 (Cq) ; 132,49 (Cq) ; 137,03 (Cq) ; 138,65 (Cq) ; 144,58 (Cq) ; 154,10 (Cq) ; 157,40 (Cq) ; 161,28 (Cq) ; 174,49 (Cq).

SM : *m/z* 425.

Phosphate de 3-benzyloxy-4-oxo-6-phénylcarbamoyl-4H-pyran-2-ylméthyle et de diéthyle (111)



Le composé **111** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **95** et obtenu sous forme d'un solide marron avec un rendement de 75 %.

F : 101-102°C (dichlorométhane).

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

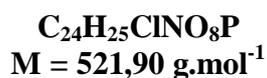
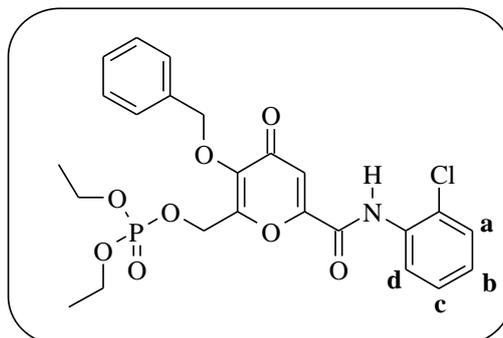
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3257 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1687 (C=O amide) ; 1656 (C=O) ; 1551 (C=C) ; 1255 et 1179 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,25 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 4,08 (quint, 4H, 2CH₂, ³J_{HH} = ³J_{HP} = 7,0 Hz) ; 5,03 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 10,7 Hz) ; 5,21 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,14 (s, 1H, H₅) ; 7,19 (t, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,3 Hz) ; 7,42 à 7,50 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,80 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,6 Hz) ; 10,66 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,00 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 60,29 (CH₂, ²J_{CP} = 5,0 Hz) ; 64,22 (2CH₂, ²J_{CP} = 6,1 Hz) ; 73,63 (CH₂) ; 116,05 (C₅H) ; 120,68 (2CH) ; 125,11 (CH) ; 128,63 (CH) ; 128,64 (2CH) ; 128,92 (2CH) ; 129,10 (2CH) ; 136,35 (Cq) ; 137,68 (Cq) ; 144,86 (Cq) ; 153,67 (Cq, ³J_{CP} = 4,9 Hz) ; 154,85 (Cq) ; 156,81 (Cq) ; 175,08 (Cq).

SM : *m/z* 487.

Phosphate de 3-benzyloxy-6-(2-chlorophényl)carbamoyl-4-oxo-4H-pyran-2-ylméthyle et de diéthyle (112)



Le composé 112 est préparé selon la méthode Z₃ à partir de 95 et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 78 %.

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

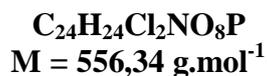
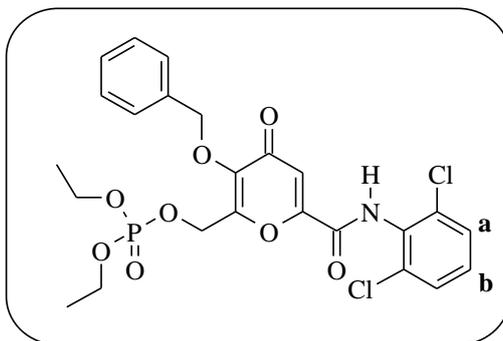
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3390 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1651 (C=O) ; 1589 et 1528 (C=C) ; 1261 et 1174 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,23 (td, 6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 7,0 Hz et ⁴J_{HP} = 0,9 Hz) ; 4,06 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J_{HH} = 7,0 Hz) ; 5,02 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 8,9 Hz) ; 5,21 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,15 (s, 1H, H₅) ; 7,35 à 7,52 (m, 7H, 5H_{Bn} et H_b et H_c) ; 7,62 et 7,65 (2d, 2H, H_a et H_d, ³J_{ab} = 7,9 Hz et ³J_{cd} = 7,6 Hz) ; 10,57 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,00 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 60,40 (CH₂, ²J_{CP} = 4,8 Hz) ; 63,99 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,9 Hz) ; 73,65 (CH₂) ; 116,40 (C₅H) ; 127,98 (CH) ; 128,13 (CH) ; 128,57 (CH) ; 128,60 (CH) ; 128,63 (2CH) ; 128,82 (2CH) ; 129,36 (Cq) ; 129,94 (CH) ; 133,50 (Cq) ; 136,43 (Cq) ; 145,27 (Cq) ; 153,88 (Cq, ³J_{CP} = 6,0 Hz) ; 154,44 (Cq) ; 157,33 (Cq) ; 174,97 (Cq).

SM : *m/z* 521.

Phosphate de 3-benzyloxy-6-(2,6-dichlorophényl)carbamoyl-4-oxo-4H-pyran-2-ylméthyle et de diéthyle (113)



Le composé **113** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **95** et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 31 %.

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

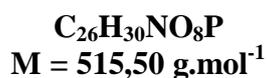
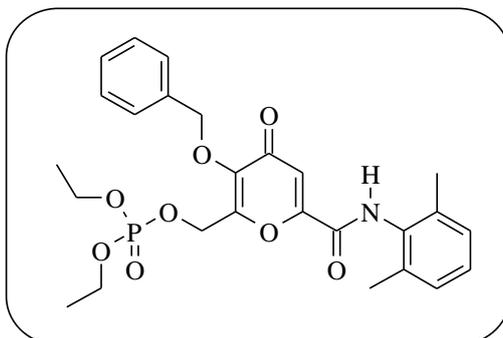
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3185 (N-H) ; 3067 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1654 (C=O) ; 1518 (C=C) ; 1264 et 1179 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,23 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 4,06 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 7,9 Hz et ³J_{HH} = 7,0 Hz) ; 5,04 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 9,1 Hz) ; 5,21 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,18 (s, 1H, H₅) ; 7,42 à 7,54 (m, 6H, 5H_{Bn} et H_b) ; 7,68 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz) ; 10,97 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,01 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 60,47 (CH₂, ²J_{CP} = 4,9 Hz) ; 64,00 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,8 Hz) ; 73,68 (CH₂) ; 116,64 (C₅H) ; 128,58 (CH) ; 128,62 (2CH) ; 128,78 (2CH) ; 128,95 (2CH) ; 130,43 (CH) ; 131,53 (Cq) ; 133,85 (2Cq) ; 136,48 (Cq) ; 145,52 (Cq) ; 153,88 (Cq) ; 154,11 (Cq, ³J_{CP} = 6,6 Hz) ; 157,33 (Cq) ; 174,90 (Cq).

SM : *m/z* 556.

Phosphate de 3-benzyloxy-6-(2,6-diméthylphényl)carbamoyl-4-oxo-4H-pyran-2-ylméthyle et de diéthyle (114)



Le composé **114** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **95** et obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 83 %.

Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

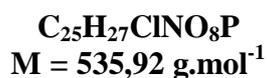
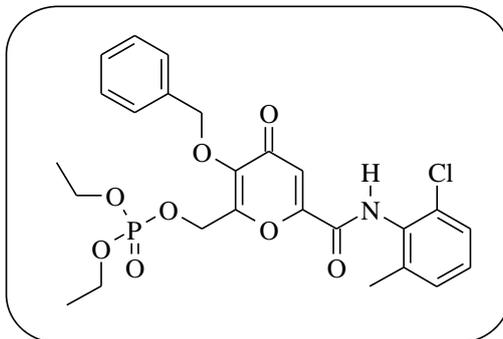
IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3225 (N-H) ; 3050 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1687 (C=O amide) ; 1646 (C=O) ; 1517 (C=C) ; 1261 et 1174 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,23 (t, 6H, 2CH₃, ³J = 7,0 Hz) ; 2,21 (s, 6H, 2CH₃) ; 4,05 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J_{HH} = 7,0 Hz) ; 5,04 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 9,5 Hz) ; 5,21 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,14 (s, 1H, H₅) ; 7,19 à 7,20 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,41 à 7,54 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 10,35 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 15,99 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,3 Hz) ; 18,05 (2CH₃) ; 60,48 (CH₂, ²J_{CP} = 4,9 Hz) ; 64,00 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,8 Hz) ; 73,66 (CH₂) ; 116,04 (C₅H) ; 127,53 (CH) ; 128,10 (2CH) ; 128,57 (CH) ; 128,62 (2CH) ; 128,79 (2CH) ; 133,61 (Cq) ; 135,46 (2Cq) ; 136,52 (Cq) ; 145,30 (Cq) ; 153,89 (Cq, ³J_{CP} = 6,6 Hz) ; 154,85 (Cq) ; 156,93 (Cq) ; 175,10 (Cq).

SM : *m/z* 515.

Phosphate de 3-benzyloxy-6-(2-chloro-6-méthylphényl)carbamoyl-4-oxo-4H-pyran-2-ylméthyle et de diéthyle (115)



Le composé **115** est préparé selon la **méthode Z₃** à partir de **95** et obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement de 74 %.

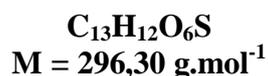
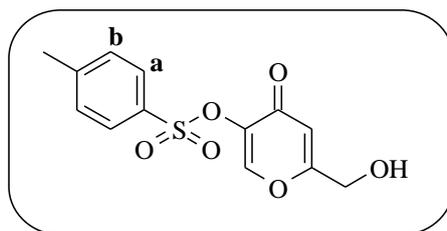
Solubilité : AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, DMSO.

IR (NaCl) : ν cm⁻¹ 3411 (N-H) ; 2978 (C-H) ; 1692 (C=O amide) ; 1651 (C=O) ; 1523 (C=C) ; 1256 et 1174 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 1,23 (td, 6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 7,0 Hz et ⁴J_{HP} = 0,9 Hz) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 4,05 (dq, 4H, 2CH₂, ³J_{HP} = 8,2 Hz et ³J_{HH} = 7,0 Hz) ; 5,04 (d, 2H, CH₂OP, ³J_{HP} = 9,2 Hz) ; 5,21 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,16 (s, 1H, H₅) ; 7,34 à 7,53 (m, 8H, 5H_{Bn} et 3H_{Ph}) ; 10,64 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 16,00 (2CH₃, ³J_{CP} = 6,3 Hz) ; 18,24 (CH₃) ; 60,47 (CH₂, ²J_{CP} = 5,0 Hz) ; 64,02 (2CH₂, ²J_{CP} = 5,9 Hz) ; 73,68 (CH₂) ; 116,35 (C₅H) ; 127,38 (CH) ; 128,58 (CH) ; 128,63 (2CH) ; 128,79 (2CH) ; 129,07 (CH) ; 129,43 (CH) ; 132,05 (Cq) ; 132,31 (Cq) ; 136,51 (Cq) ; 138,48 (Cq) ; 145,41 (Cq) ; 154,00 (Cq, ³J_{CP} = 6,4 Hz) ; 154,38 (Cq) ; 157,17 (Cq) ; 175,01 (Cq).

SM : *m/z* 535.

6-(Hydroxyméthyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate (116)**Méthode T₂**

A une suspension de 1 g (7,03 mmol) d'acide kojique dans 5 mL de méthanol, ajouter une solution de 0,38 g (9,5 mmol, 1,3 éq) d'hydroxyde de sodium dissous dans 0,4 mL d'eau distillée. Porter le mélange à reflux pendant trente minutes et ajouter alors une solution de 1,61 g (8,44 mmol, 1,2 éq) de chlorure de tosylo dissous dans 5 mL de méthanol. Laisser le milieu réactionnel au reflux pendant trente minutes supplémentaires. Refroidir le mélange puis filtrer les sels insolubles. Diluer le filtrat avec du dichlorométhane puis laver la phase organique deux fois à l'eau. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **116** est obtenu, après trituration dans l'éther diéthylique, sous forme d'un solide marron avec un rendement de 74 %.

F : 145-146°C (éther diéthylique).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

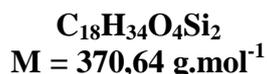
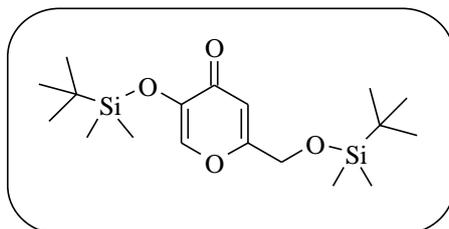
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3336 (OH) ; 3092 (C-H_{ar}) ; 2834 (C-H) ; 1657 (C=O) ; 1610 (C=C) ; 1371 (SO₂) ; 1182, 1128 et 1087 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 4,35 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,7 Hz) ; 5,81 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,7 Hz) ; 6,41 (s, 1H, H₅) ; 7,52 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 7,88 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 8,57 (s, 1H, H₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 21,36 (CH₃) ; 59,27 (CH₂) ; 112,94 (C₅H) ; 128,53 (2CH) ; 130,24 (2CH) ; 131,89 (Cq) ; 139,00 (Cq) ; 146,09 (Cq) ; 151,57 (C₂H) ; 169,59 (Cq) ; 171,38 (Cq).

SM : *m/z* 296.

5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxyméthyl)-4*H*-pyran-4-one
(117)



Méthode Q₄ :

Sous atmosphère anhydre, dissoudre 5,0 g (35,2 mmol) d'acide kojique dans 80 mL de dichlorométhane anhydre puis ajouter 12,3 mL (88,0 mmol, 2,5 éq) de triéthylamine ainsi que 0,1 g (0,8 mmol, 0,023 éq) de diméthylaminopyridine. Ajouter ensuite par portion 11,9 g (77,4 mmol, 2,2 éq) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle puis agiter à température ambiante pendant trois heures et demie. Hydrolyser le milieu réactionnel puis extraire trois fois au dichlorométhane. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **117** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane/éther de pétrole 90/10 → dichlorométhane) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement quantitatif.

F : 117-188°C (dichlorométhane).

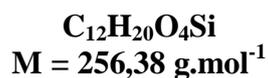
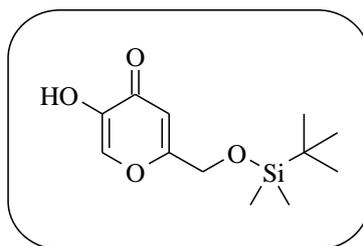
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 2933 et 2855 (C-H) ; 1651 (C=O) ; 1612 (C=C) ; 1256 et 840 (C-Si) ; 1161 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,13 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,19 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,93 (s, 9H, 3CH₃) ; 0,96 (s, 9H, 3CH₃) ; 4,56 (s, 2H, CH₂) ; 6,37 (s, 1H, H₃) ; 8,22 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,32 (2CH₃) ; -4,48 (2CH₃) ; 18,04 (Cq) ; 18,36 (Cq) ; 25,66 (3CH₃) ; 25,80 (3CH₃) ; 60,99 (CH₂) ; 111,45 (C₃H) ; 144,53 (Cq) ; 144,98 (C₆H) ; 166,66 (Cq) ; 174,64 (Cq).

SM : *m/z* 370.

2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxyméthyl)-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-one (118**)****Méthode W₂**

Dissoudre 12,96 g (34,96 mmol) du composé **117** dans 43 mL d'un mélange diméthylformamide/eau (10 :1) puis ajouter 5,69 g (17,5 mmol, 0,5 éq) de carbonate de césium. Agiter à température ambiante pendant deux heures et demie. Hydrolyser le milieu réactionnel puis reprendre dans de l'acétate d'éthyle. Laver ensuite la phase organique trois fois à l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **118** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane/éther de pétrole 90/10 → dichlorométhane/méthanol 99/1) et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 83 %.

F : 119-120°C (dichlorométhane/méthanol).

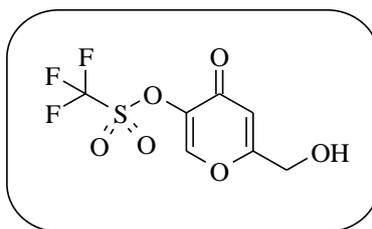
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3235 (OH) ; 2933 (C-H) ; 1651 (C=O) ; 1610 (C=C) ; 1256 et 840 (C-Si) ; 1162 et 1116 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,13 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,93 (s, 9H, 3CH₃) ; 4,55 (s, 2H, CH₂) ; 6,37 (s, 1H, H₃) ; 8,09 (s, 1H, H₆) ; 9,18 (se, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,30 (2CH₃) ; 18,06 (C_q) ; 25,82 (3CH₃) ; 61,11 (CH₂) ; 110,15 (C₃H) ; 139,57 (C₆H) ; 145,95 (C_q) ; 166,66 (C_q) ; 174,00 (C_q).

SM : *m/z* 256.

6-(Hydroxyméthyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate (119)**Méthode AA₁**

A 0°C et sous atmosphère anhydre, dissoudre 2,0 g (8,84 mmol) du composé **78** dans 32 mL de pyridine anhydre puis ajouter goutte à goutte de 3,19 mL (19,5 mmol, 2,2 éq) d'anhydride triflique (réaction exothermique). Agiter le mélange en laissant revenir à température ambiante pendant trente minutes. Reprendre dans de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique trois fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Dissoudre le résidu dans 20 mL d'éthanol puis ajouter 20 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Chauffer le mélange à 70°C pendant un quart d'heure puis refroidir le milieu réactionnel et extraire quatre fois au dichlorométhane. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **119** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 88 %.

F : 56-57°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

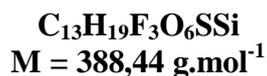
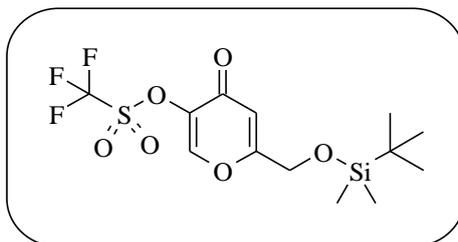
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3432 (OH) ; 3076 (C-H_{ar}) ; 2922 (C-H) ; 1664 (C=O) ; 1631 (C=C) ; 1429 (SO₂) ; 1217 et 844 (C-Si) ; 1133 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,42 (d, 2H, CH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 5,89 (t, 1H, CH₂OH, ³J = 5,9 Hz) ; 6,63 (s, 1H, H₅) ; 9,12 (s, 1H, H₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 59,31 (CH₂) ; 112,77 (C₅H) ; 118,25 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 140,64 (C₂H) ; 151,63 (C_q) ; 170,49 (C_q) ; 170,92 (C_q).

SM : *m/z* 274.

6-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxyméthyl)-4-oxo-4*H*-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate
(120)



Méthode AA₂ :

A 0°C et sous atmosphère anhydre, dissoudre 1,77 g (6,9 mmol) du composé **118** dans 25 mL de pyridine anhydre puis ajouter goutte à goutte une solution de 2,47 mL (15,2 mmol, 2,2 éq) d'anhydride triflique dissous dans 25 mL de pyridine anhydre (réaction exothermique lors de la dissolution). Agiter le mélange en laissant revenir à température ambiante pendant quarante cinq minutes. Reprendre dans de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique trois fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **120** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane/éther de pétrole 90/10 → dichlorométhane) et obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 87 %.

F : 32-33°C (dichlorométhane) (lit : 35-36°C).¹⁵⁵

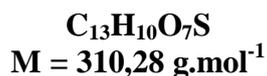
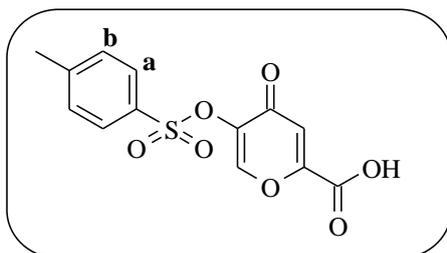
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3082 (C-H_{ar}) ; 2947 et 2855 (C-H) ; 1666 (C=O) ; 1635 (C=C) ; 1429 (SO₂) ; 1208 (CF₃) ; 1142 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,15 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,94 (s, 9H, 3CH₃) ; 4,65 (s, 2H, CH₂) ; 6,62 (s, 1H, H₅) ; 8,16 (s, 1H, H₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,37 (2CH₃) ; 18,03 (C_q) ; 25,77 (3CH₃) ; 61,77 (CH₂) ; 112,80 (C₅H) ; 118,23 (C_q, ¹J_{CF} = 318 Hz) ; 140,64 (C₂H) ; 151,71 (C_q) ; 169,38 (C_q) ; 170,42 (C_q).

SM : *m/z* 388.

Acide 5-[[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxylique (121)

Le composé 121 est préparé selon la méthode Y₂ à partir de 116 à 0°C et obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 84 %.

F : 190-191°C (dichlorométhane).

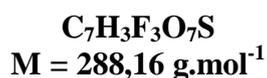
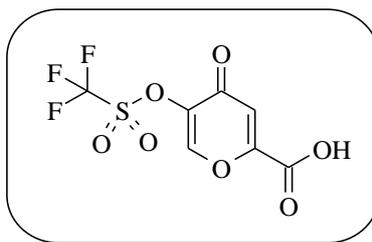
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3482 (OH) ; 3102 (C-H_{ar}) ; 2885 (C-H) ; 1759 (C=O acide) ; 1637 (C=O) ; 1605 (C=C) ; 1377 (SO₂) ; 1186 et 1088 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,47 (s, 3H, CH₃) ; 7,06 (s, 1H, H₃) ; 7,52 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 7,88 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 8,71 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 21,40 (CH₃) ; 119,23 (C₃H) ; 128,62 (2CH) ; 130,32 (2CH) ; 131,64 (Cq) ; 140,19 (Cq) ; 146,29 (Cq) ; 152,29 (C₆H) ; 154,21 (Cq) ; 160,36 (Cq) ; 171,65 (Cq).

SM : *m/z* 310.

Acide 4-oxo-5-[[trifluorométhyl]sulfonyl]oxy}-4H-pyrane-2-carboxylique (122)

Le composé 122 est préparé selon la méthode Y₂ à partir de 119 à 0°C et obtenu sous forme d'un solide orange avec un rendement de 81 %.

F : 206-207°C (dichlorométhane).

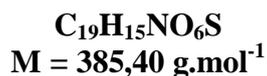
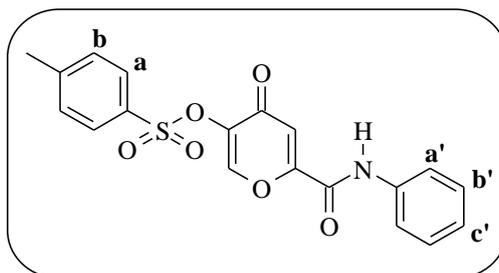
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3096 (C-H_{ar}) ; 2928 (C-H) ; 1746 (C=O acide) ; 1648 (C=O) ; 1620 (C=C) ; 1429 (SO₂) ; 1229 (CF₃) ; 1142 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,25 (s, 1H, **H₃**) ; 9,26 (s, 1H, **H₆**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 117,40 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 118,91 (C₃H) ; 141,62 (C₆H) ; 152,28 (C_q) ; 154,88 (C_q) ; 160,04 (C_q) ; 170,83 (C_q).

SM : *m/z* 288.

4-Oxo-6-(phénylcarbamoyle)-4H-pyran-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate (123)


Le composé 123 est préparé selon la méthode Z₃ à partir de 121 et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 69 %.

F : 193-194°C (éther diéthylique).

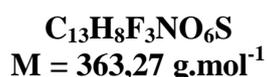
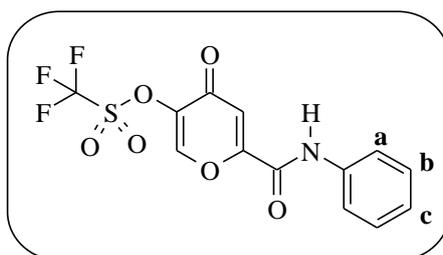
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3272 (N-H) ; 3069 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1676 (C=O amide) ; 1652 (C=O) ; 1547 (C=C) ; 1380 (SO₂) ; 1178 et 1088 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,48 (s, 3H, CH₃) ; 7,14 (s, 1H, H₅) ; 7,21 (td, 1H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 7,6 Hz, ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,43 (dd, 2H, H_{b'}, ³J_{a'b'} = 8,2 Hz, ³J_{b'c'} = 7,6 Hz) ; 7,54 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 7,77 (dd, 2H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 8,2 Hz, ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,90 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 8,70 (s, 1H, H₂) ; 10,74 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 21,39 (CH₃) ; 117,06 (C₅H) ; 120,97 (2CH) ; 125,09 (CH) ; 128,63 (2CH) ; 129,00 (2CH) ; 130,33 (2CH) ; 131,69 (Cq) ; 137,68 (Cq) ; 140,06 (Cq) ; 146,30 (Cq) ; 151,69 (C₂H) ; 156,39 (Cq) ; 156,80 (Cq) ; 171,46 (Cq).

SM : *m/z* 385.

4-Oxo-6-(phénylcarbamoyl)-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate (124)**Méthode Z₄**

Sous atmosphère inerte, dissoudre 0,6 g (2,08 mmol) du composé 122 dans 30 mL de dichlorométhane anhydre puis ajouter 0,37 mL (2,29 mmol, 1,1 éq) de dichlorophosphate de phényle (DCP) ainsi que 0,212 mL (2,29 mmol, 1,1 éq) d'aniline. Agiter le mélange cinq minutes à température ambiante puis ajouter 0,87 mL (6,24 mmol, 3,0 éq) de triéthylamine et laisser sous agitation pendant dix minutes supplémentaires. Hydrolyser le milieu réactionnel puis extraire trois fois au dichlorométhane. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé 124 est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 99/1) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 95 %.

F : 190-191°C (dichlorométhane/méthanol).

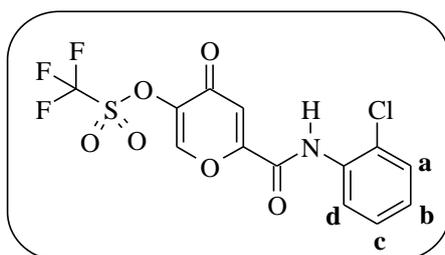
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3367 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 1661 (C=O amide) ; 1659 (C=O) ; 1549 (C=C) ; 1434 (SO₂) ; 1222 (CF₃) ; 1141 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,22 (t, 1H, **H_c**, ³J_{bc} = 7,3 Hz) ; 7,36 (s, 1H, **H₅**) ; 7,44 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 7,6 Hz et ³J_{bc} = 7,3 Hz) ; 7,78 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 7,6 Hz) ; 9,29 (s, 1H, **H₂**) ; 10,79 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 116,97 (C₅H) ; 118,24 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 120,96 (2CH) ; 125,16 (CH) ; 129,02 (2CH) ; 137,63 (C_q) ; 141,52 (C₂H) ; 151,81 (C_q) ; 156,52 (C_q) ; 157,28 (C_q) ; 170,62 (C_q).

SM : *m/z* 363.

6-(2-Chlorophénylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate (125)

Le composé 125 est préparé selon la méthode Z₄ à partir de 122 à 0°C et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 79 %.

F : 116-117°C (dichlorométhane/méthanol).

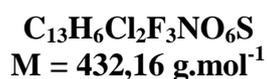
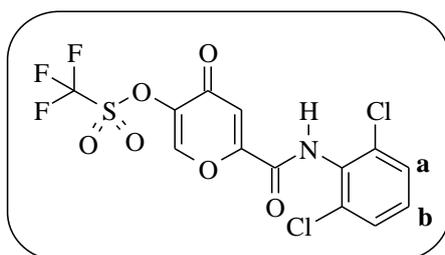
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3387 (N-H) ; 3083 (C-H_{ar}) ; 1710 (C=O amide) ; 1671 (C=O) ; 1597 (C=C) ; 1428 (SO₂) ; 1227 (CF₃) ; 1135 (C-O-C) ; 762 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,35 (s, 1H, **H₅**) ; 7,39 à 7,50 (m, 2H, **H_b** et **H_c**) ; 7,64 (d, 2H, **H_a** et **H_d**, ³J_{ab} = ³J_{cd} = 7,9 Hz) ; 9,32 (s, 1H, **H₂**) ; 10,68 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 117,23 (C₅H) ; 118,26 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 127,98 (CH) ; 128,15 (CH) ; 128,61 (CH) ; 129,38 (C_q) ; 129,96 (CH) ; 133,52 (C_q) ; 141,61 (C₂H) ; 151,93 (C_q) ; 156,75 (C_q) ; 156,97 (C_q) ; 170,59 (C_q).

SM : *m/z* 397.

6-(2,6-Dichlorophénylcarbamoyle)-4-oxo-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate (126)

Le composé 126 est préparé selon la méthode Z₄ à partir de 122 à 0°C et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 37 %.

F : 177-178°C (dichlorométhane/méthanol).

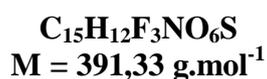
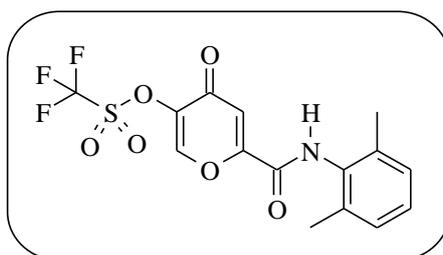
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3180 (N-H) ; 3020 (C-H_{ar}) ; 1697 (C=O amide) ; 1668 (C=O) ; 1536 (C=C) ; 1443 (SO₂) ; 1233 (CF₃) ; 1134 (C-O-C) ; 785 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,37 (s, 1H, **H₅**) ; 7,50 (t, 1H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 7,67 (d, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,2 Hz) ; 9,33 (s, 1H, **H₂**) ; 11,11 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 117,52 (**C₅H**) ; 118,24 (**C_q**, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 128,95 (2**CH**) ; 130,46 (**CH**) ; 131,49 (**C_q**) ; 133,82 (2**C_q**) ; 141,67 (**C₂H**) ; 152,09 (**C_q**) ; 156,02 (**C_q**) ; 156,86 (**C_q**) ; 170,50 (**C_q**).

SM : *m/z* 432.

6-(2,6-Diméthylphénylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate (127)

Le composé 127 est préparé selon la méthode Z₄ à partir de 122 et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 96 %.

F : 241-242°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

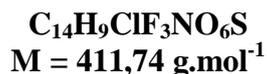
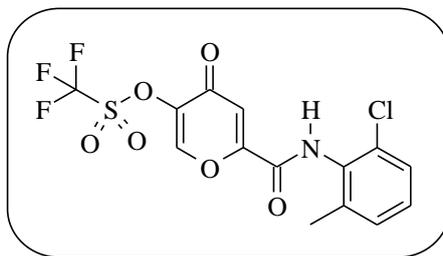
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3291 (N-H) ; 3085 (C-H_{ar}) ; 2988 (C-H) ; 1678 (C=O amide) ; 1676 (C=O) ; 1431 (SO₂) ; 1213 (CF₃) ; 1136 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,17 à 7,19 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,34 (s, 1H, H₅) ; 9,29 (s, 1H, H₂) ; 10,42 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,05 (2CH₃) ; 116,83 (C₅H) ; 118,22 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 127,51 (CH) ; 128,04 (2CH) ; 133,56 (C_q) ; 135,51 (2C_q) ; 141,55 (C₂H) ; 151,90 (C_q) ; 156,50 (C_q) ; 157,12 (C_q) ; 170,64 (C_q).

SM : *m/z* 391.

**6-(2-Chloro-6-méthylphénylcarbamoyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yltrifluorométhanesulfonate
(128)**



Le composé **128** est préparé selon la **méthode Z₄** à partir de **122** à 0°C et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 90 %.

F : 166-167°C (dichlorométhane/méthanol).

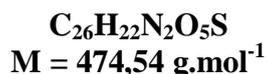
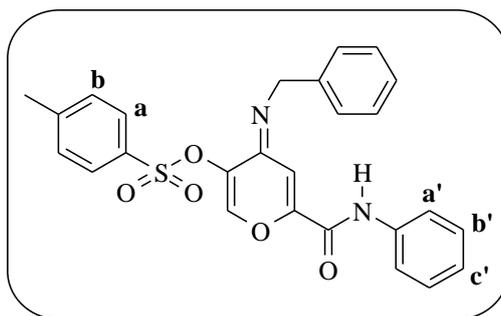
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3257 (N-H) ; 3091 (C-H_{ar}) ; 2978 (C-H) ; 1692 (C=O amide) ; 1670 (C=O) ; 1427 (SO₂) ; 1220 (CF₃) ; 1137 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 7,33 à 7,35 (m, 2H, **2H_{Ph}**) ; 7,34 (s, 1H, **H₅**) ; 7,43 à 7,48 (m, 1H, **H_{Ph}**) ; 9,31 (s, 1H, **H₂**) ; 10,74 (s, 1H, **NH**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,28 (CH₃) ; 117,19 (C₅H) ; 118,25 (C_q, ¹J_{CF} = 319 Hz) ; 127,35 (CH) ; 129,08 (CH) ; 129,43 (CH) ; 132,03 (C_q) ; 132,28 (C_q) ; 138,58 (C_q) ; 141,64 (C₂H) ; 152,00 (C_q) ; 156,60 (C_q) ; 156,73 (C_q) ; 170,61 (C_q).

SM : *m/z* 411.

4-Benzylimino-6-(phénylcarbamoyl)-4H-pyran-3-yl-4-méthylbenzènesulfonate (129)**Méthode AB :**

Dans un tube scellé et sous atmosphère inerte, dissoudre 0,2 g (0,52 mmol) du composé 123 dans 2 mL d'acétonitrile anhydre puis ajouter 0,064 mL (0,57 mmol, 1,1 éq) de benzylamine ainsi que 0,088 mL (0,62 mmol, 1,2 éq) de triéthylamine. Chauffer le mélange dans un bain d'huile à 100°C pendant une heure. Reprendre dans de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique deux fois avec de l'eau. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé 129 est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 98/2) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 71 %.

F : 115-116°C (dichlorométhane/méthanol).

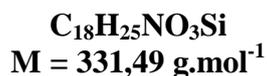
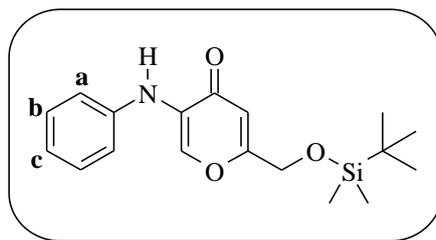
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3185 (N-H) ; 3032 (C-H_{ar}) ; 2947 (C-H) ; 1677 (C=O amide) ; 1630 (C=N) ; 1595 (C=C) ; 1374 (SO₂) ; 1080 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,12 (s, 3H, CH₃) ; 5,36 (s, 2H, CH₂) ; 6,61 (s, 1H, H₅) ; 7,17 à 7,21 (m, 3H, H_{b'} et H_{c'}) ; 7,35 à 7,40 (m, 5H, 5H_{Bn}) ; 7,47 (d, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 7,59 (dd, 2H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 8,5 Hz, ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,85 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,3 Hz) ; 8,25 (s, 1H, H₂) ; 10,82 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 21,38 (CH₃) ; 56,14 (CH₂) ; 119,71 (C₅H) ; 120,53 (2CH) ; 124,91 (CH) ; 127,69 (2CH) ; 128,42 (2CH) ; 128,90 (5CH) ; 130,09 (2CH) ; 132,46 (C_q) ; 136,05 (C_q) ; 137,86 (C₂H) ; 138,04 (C_q) ; 138,88 (C_q) ; 144,86 (C_q) ; 145,69 (C_q) ; 160,35 (C_q) ; 169,92 (C_q).

SM : *m/z* 474.

5-Anilino-2-(tert-butyl diméthylsilyloxyméthyl)-4H-pyran-4-one (130)

Méthode AC₁:

Dans un tube scellé et sous argon, dissoudre 0,27 g (0,69 mmol) du composé **120** dans 4 mL de toluène anhydre puis ajouter 0,063 g (0,069 mmol, 10 % mol) de tris(dibenzylidène acétone) dipalladium, 0,080 g (0,138 mmol, 20 % mol) de xantphos ainsi que 0,338 g (1,03 mmol, 1,5 éq) de carbonate de césium. Agiter cinq minutes à température ambiante puis ajouter 0,128 mL (1,38 mmol, 2,0 éq) d'aniline et porter le mélange à 110°C pendant une heure et demie. Refroidir le milieu réactionnel puis filtrer sur célite et évaporer sous pression réduite le filtrat. Le composé **130** est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 44 %.

F : 58-59°C (dichlorométhane).

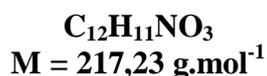
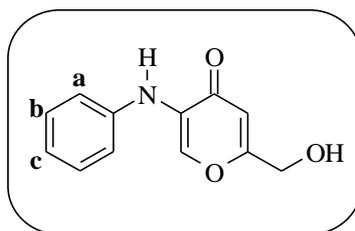
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3335 (N-H) ; 3072 (C-H_{ar}) ; 2929 et 2855 (C-H) ; 1636 (C=O) ; 1617 et 1533 (C=C) ; 1156 (C-O-C) ; 850 (C-Si).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,15 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,95 (s, 9H, 3CH₃) ; 4,60 (s, 2H, CH₂) ; 6,42 (s, 1H, H₃) ; 6,89 (t, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,0 Hz) ; 7,17 (dd, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,5 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,27 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,5 Hz et ³J_{bc} = 7,0 Hz) ; 7,32 (s, 1H, NH) ; 8,44 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,27 (2CH₃) ; 18,09 (C_q) ; 25,67 (3CH₃) ; 61,24 (CH₂) ; 108,85 (C₃H) ; 117,55 (2CH) ; 120,51 (CH) ; 129,25 (2CH) ; 131,86 (C_q) ; 139,09 (C₆H) ; 142,24 (C_q) ; 166,72 (C_q) ; 173,43 (C_q).

SM : *m/z* 331.

5-Anilino-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one (131)**Méthode W₃**

Dissoudre 0,3 g (0,905 mmol) du composé **130** dans 6 mL de tétrahydrofurane puis ajouter 0,995 mL (0,995 mmol, 1,1 éq) d'une solution de TBAF 1M. Agiter vingt minutes à température ambiante puis hydrolyser le milieu réactionnel et extraire trois fois au dichlorométhane. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **131** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 97/3) et obtenu sous forme d'un solide orange avec un rendement de 71 %.

F : 70-71°C (dichlorométhane/méthanol).

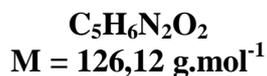
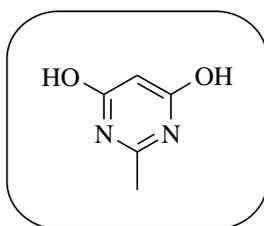
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3360 (OH) ; 3269 (N-H) ; 3082 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1637 (C=O) ; 1600 et 1525 (C=C) ; 1154 et 1083 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 4,38 (d, 2H, CH₂, ³J = 6,1 Hz) ; 5,75 (t, 1H, OH, ³J = 6,1 Hz) ; 6,43 (s, 1H, H₃) ; 6,89 (td, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,9 Hz et ⁴J_{ac} = 0,9 Hz) ; 7,16 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,6 Hz) ; 7,27 (dd, 2H, H_b, ³J_{bc} = 7,9 Hz et ³J_{ab} = 7,6 Hz) ; 7,30 (s, 1H, NH) ; 8,41 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 59,75 (CH₂) ; 108,78 (C₃H) ; 117,45 (2CH) ; 120,44 (CH) ; 129,27 (2CH) ; 131,74 (Cq) ; 139,14 (C₆H) ; 142,36 (Cq) ; 168,29 (Cq) ; 173,51 (Cq).

SM : *m/z* 217.

2-Méthylpyrimidine-4,6-diol (132)**Méthode AD :**

Dissoudre par portion 1,44 g (63,0 mmol, 3,4 éq) de sodium dans 38 mL d'éthanol absolu puis ajouter 2,0 g (21,2 mmol, 1,14 éq) de chlorhydrate d'acétamidine au mélange. Laisser sous agitation pendant cinq minutes à température ambiante puis ajouter 2,83 mL (18,6 mmol) de malonate de diéthyle. Porter alors le milieu réactionnel au reflux pendant trois heures puis diluer avec 28 mL d'eau. Refroidir le mélange dans un bain de glace puis ajouter 4,2 mL d'acide chlorhydrique. Filtrer alors le solide en suspension puis laver avec 14 mL d'eau refroidie, 14 mL d'éthanol et 14 mL d'éther diéthylique. Le composé **132** est obtenu, après séchage sous pression réduite, sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 79 %.

F : >300°C.

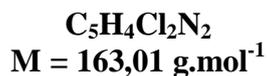
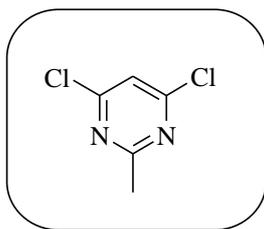
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3462 (OH) ; 3091 (C-H_{ar}) ; 1569 (C=C) ; 1455 (C=N).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 5,00 (s, 1H, H₅) ; 11,72 (se, 2H, 2OH).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 20,02 (CH₃) ; 86,38 (CH) ; 159,32 (2Cq) ; 165,79 (Cq).

SM : *m/z* 126.

4,6-Dichloro-2-méthylpyrimidine (133)**Méthode AE :**

Porter au reflux un mélange de 1,8 g (14,3 mmol) de composé **132** dans 14,6 mL d'oxychlorure de phosphore pendant quatre heures. Laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis le verser par portion dans environ 300 mL d'eau refroidie. Extraire ensuite trois fois au dichlorométhane puis sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **133** est obtenu sous forme de cristaux jaunes avec un rendement de 97 %.

F : 214-215°C (dichlorométhane).

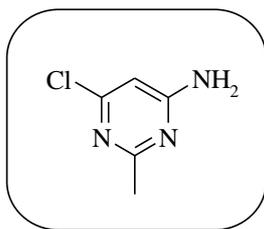
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3071 (C-H_{ar}) ; 2947 (C-H) ; 1635 et 1538 (C=C) et (C=N) ; 872 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,64 (s, 3H, CH₃) ; 7,90 (s, 1H, H₅).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 25,35 (CH₃) ; 118,93 (CH) ; 161,07 (2Cq) ; 169,35 (Cq).

SM : *m/z* 163.

6-Chloro-2-méthylpyrimidin-4-amine (134)**Méthode AF :**

Dans un tube scellé dissoudre 2,15 g (13,2 mmol) de composé **133** dans 5 mL d'isopropanol puis ajouter 5 mL d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28 %. Chauffer alors le mélange à 100°C pendant six heures. Hydrolyser le milieu réactionnel puis extraire trois fois au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **134** est obtenu sous forme d'un solide beige avec un rendement de 83 %.

F : 188-189°C (dichlorométhane).

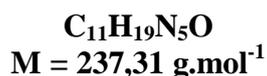
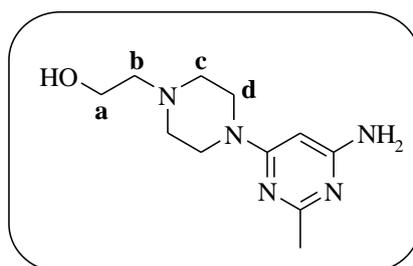
Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3148 (N-H) ; 3057 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1584 et 1548 (C=C) et (C=N) ; 871 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 6,30 (s, 1H, H₅) ; 7,14 (se, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 25,32 (CH₃) ; 99,85 (CH) ; 157,95 (Cq) ; 165,06 (Cq) ; 167,82 (Cq).

SM : *m/z* 143.

2-[4-(6-Amino-2-méthylpyrimidin-4-yl)pipérazin-1-yl]éthanol (135)**Méthode AG₁**

Dissoudre 0,55 g (3,8 mmol) de composé **134** dans 15 mL d'acétonitrile puis ajouter 0,52 mL (4,2 mmol, 1,1 éq) de 1-(2-hydroxyéthyl)pipérazine ainsi que 0,58 g (4,2 mmol, 1,1 éq) de carbonate de potassium. Porter alors le mélange au reflux pendant huit jours. Hydrolyser le milieu réactionnel puis extraire cinq fois au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **135** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 84 %.

Méthode AG₂

Dans un tube scellé dissoudre 0,5 g (3,5 mmol) de composé **134** dans 4 mL d'acétonitrile et 1 mL de diméthylformamide puis ajouter 0,47 mL (3,8 mmol, 1,1 éq) de 1-(2-hydroxyéthyl)pipérazine ainsi que 0,53 g (3,8 mmol, 1,1 éq) de carbonate de potassium. Chauffer alors le mélange à 120°C sous irradiation micro-ondes (100W) pendant une heure et demie. Hydrolyser le milieu réactionnel puis extraire cinq fois au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **135** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 91 %.

F : 187-188°C (dichlorométhane).

Solubilité : CH₂Cl₂, DMSO.

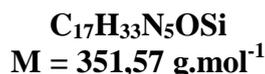
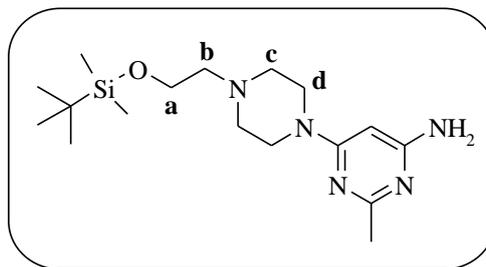
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3318 (OH) ; 3187 (N-H) ; 2927 (C-H) ; 1594 et 1538 (C=C) et (C=N).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 2,41 à 2,48 (m, 6H, H_b et H_c) ; 3,42 (t, 4H, H_a, ³J_{cd} = 4,9 Hz) ; 3,55 (td, 2H, H_a, ³J_{ab} = 6,4 Hz et ³J = 5,4 Hz) ; 4,46 (t, 1H, OH, ³J = 5,4 Hz) ; 5,45 (s, 1H, H₅) ; 6,12 (se, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 25,85 (CH₃) ; 43,78 (2CH₂) ; 53,07 (2CH₂) ; 58,70 (CH₂) ; 60,49 (CH₂) ; 79,67 (CH) ; 162,98 (Cq) ; 164,69 (Cq) ; 165,62 (Cq).

SM : *m/z* 237.

**6-{4-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)éthyl]pipérazin-1-yl}-2-méthylpyrimidin-4-ylamine
(136)**



Méthode Q₅ :

Dissoudre 0,3 g (1,26 mmol) de composé **135** dans 7 mL de diméthylformamide puis ajouter 0,195 g (1,4 mmol, 1,1 éq) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle ainsi que 0,13 g (1,9 mmol, 1,5 éq) d'imidazole. Agiter à température ambiante pendant deux heures puis reprendre le mélange dans de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique trois fois à l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur du sulfate de sodium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le composé **136** est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluion : dichlorométhane → dichlorométhane/méthanol 95/10) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 83 %.

F : 107-108°C (dichlorométhane/méthanol).

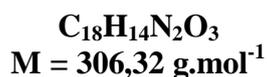
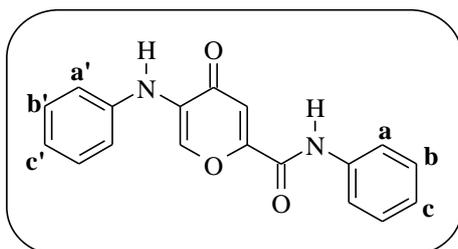
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3134 (N-H) ; 2931 (C-H) ; 1589 et 1548 (C=C) et (C=N) ; 837 (C-Si).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,08 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,90 (s, 9H, 3CH₃) ; 2,19 (s, 3H, CH₃) ; 2,46 à 2,54 (m, 6H, H_b et H_c) ; 3,41 (t, 4H, H_d, ³J_{cd} = 4,7 Hz) ; 3,74 (t, 2H, H_a, ³J_{ab} = 6,1 Hz) ; 5,46 (s, 1H, H₅) ; 6,12 (se, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,10 (2CH₃) ; 18,09 (C_q) ; 25,82 (CH₃) ; 22,99 (3CH₃) ; 43,80 (2CH₂) ; 53,15 (2CH₂) ; 60,17 (CH₂) ; 61,01 (CH₂) ; 79,68 (CH) ; 162,95 (C_q) ; 164,65 (C_q) ; 165,61 (C_q).

SM : *m/z* 351.

5-Anilino-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide (137)


Le composé **137** est préparé selon la méthode AC₁ à partir de **124** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 44 %.

F : 193-194°C (dichlorométhane/méthanol).

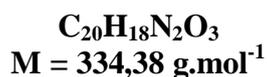
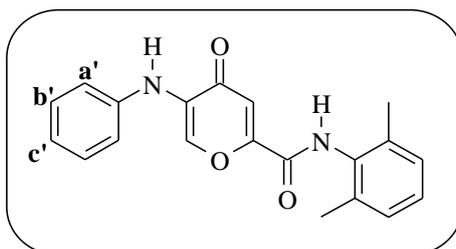
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3328 et 3257 (N-H) ; 3112 et 3040 (C-H_{ar}) ; 1685 (C=O amide) ; 1630 (C=O) ; 1599 et 1534 (C=C) ; 1190 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 6,97 (td, 1H, **H_c**, ³J_{bc} = 7,2 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,12 (s, 1H, **H₃**) ; 7,21 (td, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'c'} = 7,6 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,26 (dd, 2H, **H_a**, ³J_{ab} = 8,4 Hz et ⁴J_{ac} = 1,2 Hz) ; 7,33 (dd, 2H, **H_b**, ³J_{ab} = 8,4 Hz et ³J_{bc} = 7,2 Hz) ; 7,43 (dd, 2H, **H_{b'}**, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ³J_{b'c'} = 7,6 Hz) ; 7,63 (s, 1H, **NH**) ; 7,81 (dd, 2H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 8,48 (s, 1H, **H₆**) ; 10,68 (s, 1H, **NHCO**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 111,97 (**C₃H**) ; 118,42 (2**CH**) ; 120,92 (2**CH**) ; 121,34 (**CH**) ; 124,90 (**CH**) ; 128,99 (2**CH**) ; 129,37 (2**CH**) ; 133,80 (**C_q**) ; 137,90 (**C_q**) ; 138,10 (**C₆H**) ; 141,61 (**C_q**) ; 155,00 (**C_q**) ; 157,60 (**C_q**) ; 173,21 (**C_q**).

SM : *m/z* 306.

5-Anilino-N-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (138)


Le composé **138** est préparé selon la méthode AC₁ à partir de **127** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 72 %.

F : 174-175°C (dichlorométhane/méthanol).

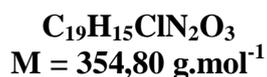
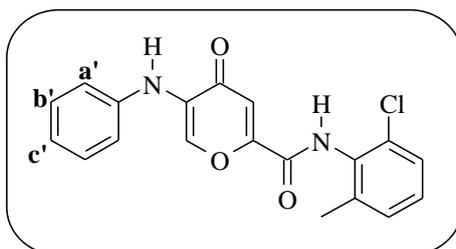
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3307 (N-H) ; 3040 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1673 (C=O amide) ; 1637 (C=O) ; 1582 (C=C) ; 1189 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,21 (s, 6H, 2CH₃Ph) ; 6,96 (td, 1H, **H_{c'}**, ³J_{b'_{c'}} = 7,2 Hz et ⁴J_{a'_{c'}} = 1,2 Hz) ; 7,10 (s, 1H, **H₃**) ; 7,16 à 7,22 (m, 3H, 3**H_{Ph}**) ; 7,27 (dd, 2H, **H_{a'}**, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ⁴J_{a'_{c'}} = 1,2 Hz) ; 7,32 (dd, 2H, **H_{b'}**, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ³J_{b'_{c'}} = 7,2 Hz) ; 7,60 (s, 1H, **NH**) ; 8,47 (s, 1H, **H₆**) ; 10,29 (s, 1H, **NHCO**).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,13 (2CH₃) ; 111,86 (C₃H) ; 118,42 (2CH) ; 121,29 (CH) ; 127,40 (CH) ; 128,04 (2CH) ; 129,34 (2CH) ; 133,80 (Cq) ; 133,94 (Cq) ; 135,59 (2Cq) ; 138,28 (C₆H) ; 141,63 (Cq) ; 154,96 (Cq) ; 157,61 (Cq) ; 173,23 (Cq).

SM : *m/z* 334.

5-Anilino-N-(2-chloro-6-méthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (139)


Le composé **139** est préparé selon la méthode AC₁ à partir de **128** et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 61 %.

F : 171-172°C (dichlorométhane/méthanol).

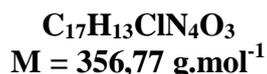
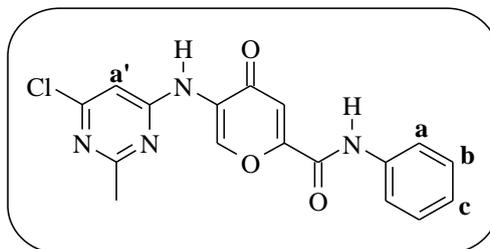
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3302 (N-H) ; 3102 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1677 (C=O amide) ; 1637 (C=O) ; 1590 (C=C) ; 1185 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,27 (s, 3H, CH₃Ph) ; 6,97 (td, 1H, H_{c'}, ³J_{b'c'} = 7,2 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,11 (s, 1H, H₃) ; 7,28 (dd, 2H, H_{a'}, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ⁴J_{a'c'} = 1,2 Hz) ; 7,31 (dd, 2H, H_{b'}, ³J_{a'b'} = 8,4 Hz et ³J_{b'c'} = 7,2 Hz) ; 7,34 à 7,36 (m, 2H, 2H_{Ph}) ; 7,45 à 7,47 (m, 1H, H_{Ph}) ; 7,62 (s, 1H, NH) ; 8,48 (s, 1H, H₆) ; 10,58 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,32 (CH₃) ; 112,09 (C₃H) ; 118,48 (2CH) ; 121,34 (CH) ; 127,31 (CH) ; 128,92 (CH) ; 129,35 (3CH) ; 132,19 (Cq) ; 132,64 (Cq) ; 133,92 (Cq) ; 138,29 (C₆H) ; 138,61 (Cq) ; 141,57 (Cq) ; 154,45 (Cq) ; 157,81 (Cq) ; 173,12 (Cq).

SM : *m/z* 354.

**5-[(6-Chloro-2-méthylpyrimidin-4-yl)amino]-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide
(140)**


Le composé **140** est préparé selon la méthode AC₁ partir de **124** et 1,2 éq de **134** puis obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 38 %.

F : 217-218°C (dichlorométhane/méthanol).

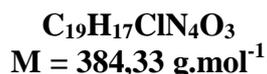
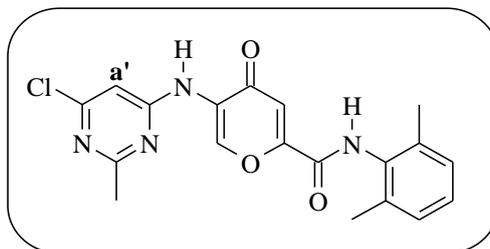
Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3426 et 3273 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 1699 (C=O amide) ; 1639 (C=O) ; 1578 et 1536 (C=C) et (C=N) ; 1198 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,57 (s, 3H, CH₃) ; 7,17 (s, 1H, H₃) ; 7,21 (t, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,6 Hz) ; 7,36 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,43 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 8,4 Hz et ³J_{bc} = 7,6 Hz) ; 7,83 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 8,4 Hz) ; 9,47 (s, 1H, NH) ; 9,73 (s, 1H, H₆) ; 10,75 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 25,67 (CH₃) ; 104,51 (C_{a'}H) ; 112,73 (C₃H) ; 120,91 (2CH) ; 124,97 (CH) ; 128,99 (2CH) ; 130,56 (C_q) ; 137,84 (C_q) ; 143,67 (C₆H) ; 155,25 (C_q) ; 157,24 (C_q) ; 158,17 (C_q) ; 160,89 (C_q) ; 167,80 (C_q) ; 172,52 (C_q).

SM : *m/z* 356.

5-[(6-Chloro-2-méthylpyrimidin-4-yl)amino]-N-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (141**)**


Le composé **141** est préparé selon la méthode AC₁ partir de **127** et 1,2 éq de **134** puis obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 35 %.

F : 270-271°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

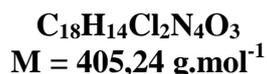
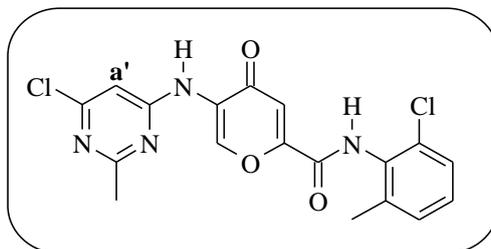
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3401 et 3279 (N-H) ; 3071 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1694 (C=O amide) ; 1647 (C=O) ; 1571 (C=C) et (C=N) ; 1128 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,22 (s, 6H, 2CH₃Ph) ; 2,56 (s, 3H, CH₃) ; 7,15 (s, 1H, H₃) ; 7,17 à 7,20 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 7,35 (s, 1H, H_{a'}) ; 9,46 (s, 1H, NH) ; 9,71 (s, 1H, H₆) ; 10,40 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,12 (2CH₃) ; 25,64 (CH₃) ; 104,44 (C_{a'}H) ; 112,67 (C₃H) ; 127,42 (CH) ; 128,04 (2CH) ; 130,51 (C_q) ; 133,85 (C_q) ; 135,55 (2C_q) ; 143,94 (C₆H) ; 155,23 (C_q) ; 157,30 (C_q) ; 158,16 (C_q) ; 160,91 (C_q) ; 167,80 (C_q) ; 172,55 (C_q).

SM : *m/z* 384.

***N*-(2-Chloro-6-méthylphényl)-5-[(6-chloro-2-méthylpyrimidin-4-yl)amino]-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamide (**142**)**



Le composé **142** est préparé selon la méthode AC₁ partir de **128** et 1,2 éq de **134** puis obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 36 %.

F : 254-255°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

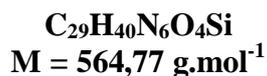
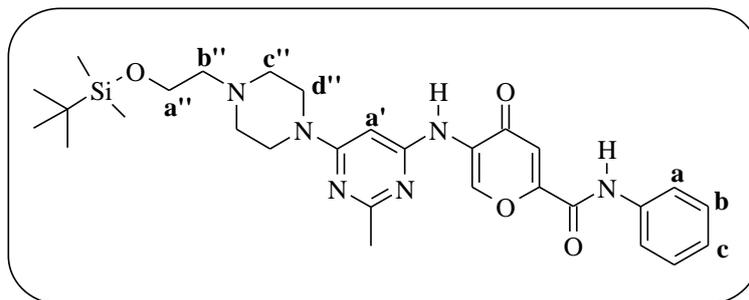
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3391 et 3278 (N-H) ; 3082 (C-H_{ar}) ; 2927 (C-H) ; 1703 (C=O amide) ; 1651 (C=O) ; 1572 (C=C) et (C=N) ; 1133 (C-O-C) ; 880 (C-Cl).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,27 (s, 3H, CH₃Ph) ; 2,56 (s, 3H, CH₃) ; 7,16 (s, 1H, H₃) ; 7,32 à 7,36 (m, 3H, H_{a'} et 2H_{Ph}) ; 7,45 à 7,48 (m, 1H, H_{Ph}) ; 9,47 (s, 1H, NH) ; 9,72 (s, 1H, H₆) ; 10,69 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,31 (CH₃) ; 25,63 (CH₃) ; 104,47 (C_{a'}H) ; 112,94 (C₃H) ; 127,33 (CH) ; 128,96 (CH) ; 129,38 (CH) ; 130,63 (C_q) ; 132,13 (C_q) ; 132,55 (C_q) ; 138,57 (C_q) ; 144,01 (C₆H) ; 154,73 (C_q) ; 157,52 (C_q) ; 158,19 (C_q) ; 160,92 (C_q) ; 167,81 (C_q) ; 172,48 (C_q).

SM : *m/z* 405.

5-(6-{4-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)éthyl]pipérazin-1-yl}-2-méthylpyrimidin-4-ylamino)-4-oxo-*N*-phényl-4*H*-pyrane-2-carboxamide (143**)**



Le composé **143** est préparé selon la méthode AC₁ à partir de **124** (1,1 éq de carbonate de césium et 1,2 éq du composé **136** ont été utilisés) et obtenu sous forme d'un solide marron/jaune avec un rendement de 18 %.

F : 202-203°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

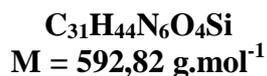
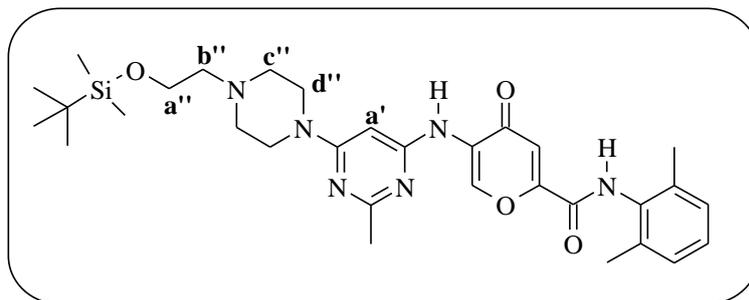
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3421 et 3295 (N-H) ; 2932 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1641 (C=O) ; 1596 et 1538 (C=C) et (C=N) ; 1251 et 836 (C-Si) ; 1102 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,09 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,91 (s, 9H, 3CH₃) ; 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 2,50 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,50 à 3,53 (m, 4H, H_{d''}) ; 3,76 (t, 2H, H_{a''}, ³J_{a''b''} = 5,9 Hz) ; 6,55 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,11 (s, 1H, H₃) ; 7,21 (t, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,3 Hz) ; 7,43 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 7,9 Hz et ³J_{bc} = 7,6 Hz) ; 7,84 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz) ; 8,40 (s, 1H, NH) ; 9,77 (s, 1H, H₆) ; 10,71 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,10 (2CH₃) ; 18,10 (Cq) ; 25,99 (3CH₃) ; 26,23 (CH₃) ; 43,82 (2CH₂) ; 53,05 (2CH₂) ; 60,09 (CH₂) ; 61,06 (CH₂) ; 84,25 (C_aH) ; 111,91 (C₃H) ; 120,77 (2CH) ; 124,89 (CH) ; 128,97 (2CH) ; 131,73 (Cq) ; 137,88 (Cq) ; 141,41 (C₆H) ; 154,79 (Cq) ; 157,37 (Cq) ; 160,41 (Cq) ; 162,66 (Cq) ; 165,65 (Cq) ; 172,37 (Cq).

SM : *m/z* 564.

5-(6-{4-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)éthyl]pipérazin-1-yl}-2-méthylpyrimidin-4-ylamino)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamide (144**)**



Le composé **144** est préparé selon la **méthode AC₁** à partir de **127** (1,1 éq de carbonate de césium et 1,2 éq du composé **136** ont été utilisés) et obtenu sous forme d'un solide marron/jaune avec un rendement de 32 %.

F : 162-163°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

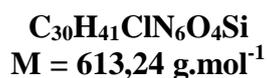
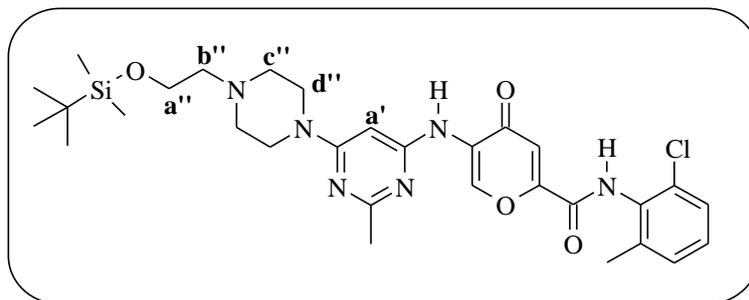
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3303 (N-H) ; 2931 (C-H) ; 1687 (C=O amide) ; 1645 (C=O) ; 1593 et 1509 (C=C) et (C=N) ; 1252 et 837 (C-Si) ; 1102 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,09 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,91 (s, 9H, 3CH₃) ; 2,21 (s, 3H, 2CH₃) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 2,50 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,50 à 3,53 (m, 4H, H_{d''}) ; 3,76 (t, 2H, H_{a''}, ³J_{a''b''} = 6,1 Hz) ; 6,55 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,09 (s, 1H, H₃) ; 7,17 à 7,19 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 8,40 (s, 1H, NH) ; 9,77 (s, 1H, H₆) ; 10,36 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,09 (2CH₃) ; 18,11 (C_q) ; 18,14 (2CH₃) ; 26,00 (3CH₃) ; 26,21 (CH₃) ; 43,82 (2CH₂) ; 53,06 (2CH₂) ; 60,09 (CH₂) ; 61,07 (CH₂) ; 84,22 (C_aH) ; 111,84 (C₃H) ; 127,39 (CH) ; 128,03 (2CH) ; 131,70 (C_q) ; 133,93 (C_q) ; 135,57 (2C_q) ; 141,62 (C₆H) ; 154,81 (C_q) ; 157,44 (C_q) ; 160,42 (C_q) ; 162,67 (C_q) ; 165,66 (C_q) ; 172,40 (C_q).

SM : *m/z* 592.

5-(6-{4-[2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)éthyl]pipérazin-1-yl}-2-méthylpyrimidin-4-ylamino)-*N*-(2-chloro-6-méthylphényl)-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamide (145**)**



Le composé **145** est préparé selon la méthode AC₁ à partir de **128** (1,1 éq de carbonate de césium et 1,2 éq du composé **136** ont été utilisés) et obtenu sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 30 %.

F : 176-177°C (dichlorométhane/méthanol).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

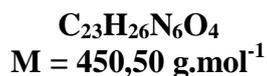
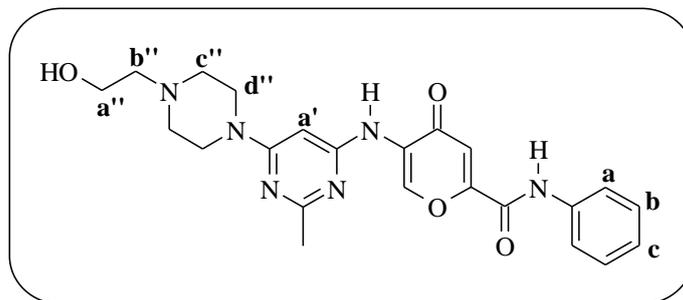
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3308 (N-H) ; 2927 (C-H) ; 1692 (C=O amide) ; 1641 (C=O) ; 1594 et 1508 (C=C) et (C=N) ; 1251 et 836 (C-Si) ; 1103 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 0,09 (s, 6H, 2CH₃) ; 0,91 (s, 9H, 3CH₃) ; 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 2,51 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,50 à 3,53 (m, 4H, H_{d''}) ; 3,76 (t, 2H, H_{a''}, ³J_{a''b''} = 6,1 Hz) ; 6,55 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,10 (s, 1H, H₃) ; 7,33 à 7,35 (m, 2H, 2H_{Ph}) ; 7,44 à 7,48 (m, 1H, H_{Ph}) ; 8,42 (s, 1H, NH) ; 9,78 (s, 1H, H₆) ; 10,65 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm -5,09 (2CH₃) ; 18,10 (C_q) ; 18,32 (CH₃) ; 25,99 (3CH₃) ; 26,20 (CH₃) ; 43,82 (2CH₂) ; 53,05 (2CH₂) ; 60,08 (CH₂) ; 61,06 (CH₂) ; 84,26 (C_aH) ; 112,08 (C₃H) ; 127,31 (CH) ; 128,91 (CH) ; 129,34 (CH) ; 131,81 (C_q) ; 132,15 (C_q) ; 132,62 (C_q) ; 138,58 (C_q) ; 141,65 (C₆H) ; 154,30 (C_q) ; 157,65 (C_q) ; 160,40 (C_q) ; 162,67 (C_q) ; 165,66 (C_q) ; 172,30 (C_q).

SM : *m/z* 613.

5-{6-[4-(2-Hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl]-2-méthylpyrimidin-4-ylamino}-4-oxo-N-phényl-4H-pyrane-2-carboxamide (146**)**



Le composé **146** est préparé selon la **méthode W₃** à partir de **143** au reflux pendant vingt minutes et obtenu après trituration à froid dans l'éther diéthylique sous forme d'un solide marron/jaune avec un rendement de 66 %.

F : 254-255°C (éter diéthylique).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

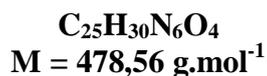
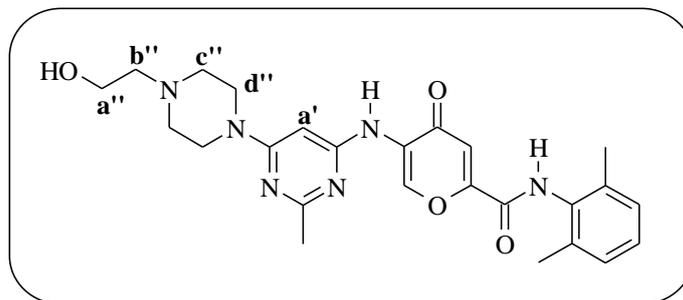
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3392 (OH) ; 3294 (N-H) ; 2937 (C-H) ; 1687 (C=O amide) ; 1641 (C=O) ; 1601, 1554 et 1503 (C=C) et (C=N) ; 1236 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 2,44 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,51 à 3,58 (m, 6H, H_{a''} et H_{d''}) ; 4,50 (t, 1H, OH, ³J = 7,0 Hz) ; 6,54 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,11 (s, 1H, H₃) ; 7,21 (td, 1H, H_c, ³J_{bc} = 7,6 Hz et ⁴J_{ac} = 0,8 Hz) ; 7,43 (dd, 2H, H_b, ³J_{ab} = 7,9 Hz et ³J_{bc} = 7,6 Hz) ; 7,83 (d, 2H, H_a, ³J_{ab} = 7,9 Hz) ; 8,42 (s, 1H, NH) ; 9,78 (s, 1H, H₆) ; 10,72 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 26,24 (CH₃) ; 43,77 (2CH₂) ; 52,94 (2CH₂) ; 58,68 (CH₂) ; 60,40 (CH₂) ; 84,23 (C_aH) ; 111,93 (C₃H) ; 120,90 (2CH) ; 124,92 (CH) ; 128,98 (2CH) ; 131,74 (Cq) ; 137,89 (Cq) ; 141,45 (C₆H) ; 154,80 (Cq) ; 157,38 (Cq) ; 160,42 (Cq) ; 162,68 (Cq) ; 165,66 (Cq) ; 172,39 (Cq).

SM : *m/z* 450.

5-{6-[4-(2-Hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl]-2-méthylpyrimidin-4-ylamino}-N-(2,6-diméthylphényl)-4-oxo-4H-pyrane-2-carboxamide (147**)**



Le composé **147** est préparé selon la **méthode W₃** à partir de **144** au reflux pendant vingt minutes et obtenu après trituration à froid dans l'éther diéthylique sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 64 %.

F : 248-249°C (éter diéthylique).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

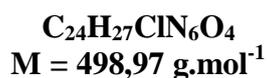
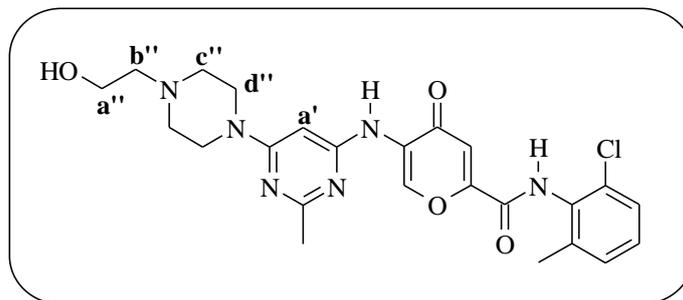
IR (KBr) : ν cm⁻¹ 3390 (OH) ; 3315 (N-H) ; 2937 (C-H) ; 1682 (C=O amide) ; 1636 (C=O) ; 1610 et 1513 (C=C) et (C=N) ; 1256 et 1210 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,21 (s, 6H, 2CH₃) ; 2,40 (s, 3H, CH₃) ; 2,43 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,53 à 3,58 (m, 6H, H_{a''} et H_{d''}) ; 4,48 (t, 1H, OH, ³J = 5,2 Hz) ; 6,54 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,09 (s, 1H, H₃) ; 7,15 à 7,20 (m, 3H, 3H_{Ph}) ; 8,41 (s, 1H, NH) ; 9,77 (s, 1H, H₆) ; 10,36 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,14 (2CH₃) ; 26,21 (CH₃) ; 43,78 (2CH₂) ; 52,95 (2CH₂) ; 58,69 (CH₂) ; 61,42 (CH₂) ; 84,20 (C_aH) ; 111,85 (C₃H) ; 127,39 (CH) ; 128,04 (2CH) ; 131,72 (Cq) ; 133,93 (Cq) ; 135,57 (2Cq) ; 141,71 (C₆H) ; 154,81 (Cq) ; 157,48 (Cq) ; 160,06 (Cq) ; 163,62 (Cq) ; 165,71 (Cq) ; 172,41 (Cq).

SM : *m/z* 478.

***N*-(2-Chloro-6-méthylphényl)-5-{6-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazin-1-yl]-2-méthylpyrimidin-4-ylamino}-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamide (**148**)**



Le composé **148** est préparé selon la **méthode W₃** à partir de **145** au reflux pendant vingt minutes et obtenu après trituration à froid dans l'éther diéthylique sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 66 %.

F : 225-226°C (éter diéthylique).

Solubilité : CH₂Cl₂, méthanol, DMSO.

IR (KBr) : $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3390 (OH) ; 3326 (N-H) ; 2927 (C-H) ; 1697 (C=O amide) ; 1646 (C=O) ; 1595 et 1512 (C=C) et (C=N) ; 1210 (C-O-C).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) : δ ppm 2,27 (s, 3H, CH₃Ph) ; 2,41 (s, 3H, CH₃) ; 2,43 à 2,54 (m, 6H, H_{b''} et H_{c''}) ; 3,53 à 3,58 (m, 6H, H_{a''} et H_{d''}) ; 4,48 (t, 1H, OH, ³J = 5,3 Hz) ; 6,54 (s, 1H, H_{a'}) ; 7,10 (s, 1H, H₃) ; 7,32 à 7,35 (m, 2H, 2H_{Ph}) ; 7,42 à 7,48 (m, 1H, H_{Ph}) ; 8,42 (s, 1H, NH) ; 9,77 (s, 1H, H₆) ; 10,65 (s, 1H, NHCO).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) : δ ppm 18,33 (CH₃) ; 26,21 (CH₃) ; 43,79 (2CH₂) ; 52,95 (2CH₂) ; 58,69 (CH₂) ; 61,41 (CH₂) ; 84,23 (C_aH) ; 112,11 (C₃H) ; 127,32 (CH) ; 128,92 (CH) ; 129,36 (CH) ; 131,84 (Cq) ; 132,16 (Cq) ; 132,62 (Cq) ; 138,59 (Cq) ; 141,69 (C₆H) ; 154,31 (Cq) ; 157,67 (Cq) ; 160,41 (Cq) ; 162,69 (Cq) ; 165,67 (Cq) ; 172,34 (Cq).

SM : *m/z* 498.

VI- Conclusions et perspectives de recherche

Au cours de ce travail, notre approche a consisté, dans un premier temps, à optimiser le composé S 72679-1, chef de file de structure 2,5-dihydroxy-3-[(*E*)-2-phénylvinyl]-6-(thièn-2-yl)-1,4-benzoquinone découvert précédemment au laboratoire. Nous avons donc préparé une série de molécules analogues en introduisant un noyau furane en lieu et place du thiophène mais sans toutefois avoir la possibilité d'introduire l'espaceur éthylénique. Des analogues comportant une entité centrale de type 2,5-diméthoxyphényle et hydroquinone ont été synthétisés sans réussir à les convertir en benzoquinones correspondantes. Ces molécules ont néanmoins été évaluées, cependant, les résultats décevants des tests *in vitro* n'ont pas permis d'atteindre nos objectifs (schéma 111).

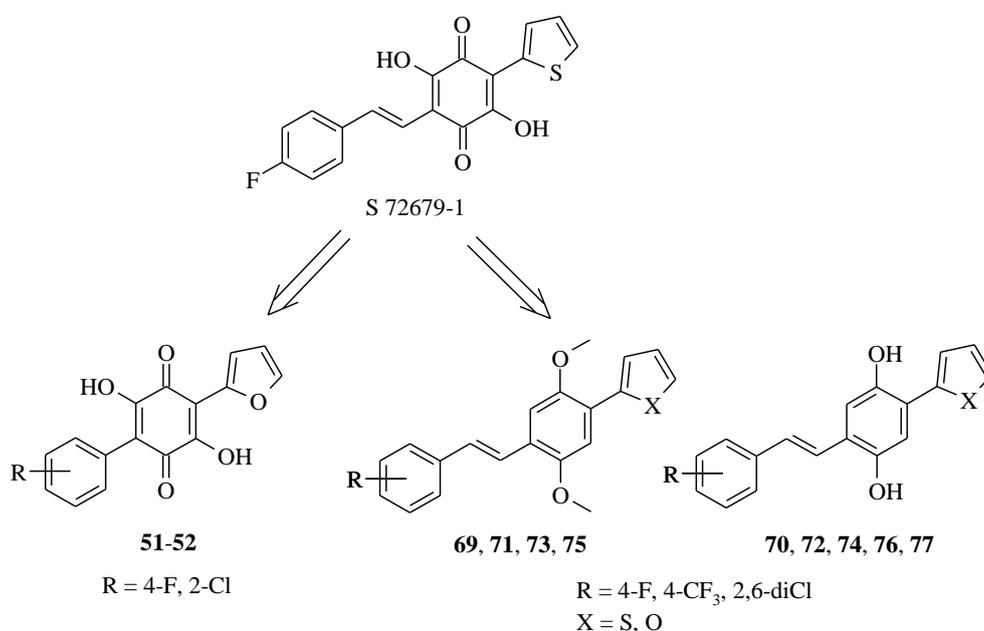
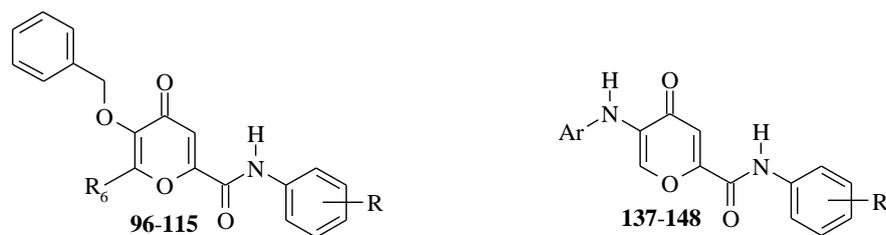


Schéma 111.

Notre stratégie a ensuite évolué vers une approche plus rationnelle utilisant la modélisation moléculaire. Grâce à la connaissance des caractéristiques essentielles du site de fixation de l'ATP des kinases et à l'étude des principaux inhibiteurs de Src, nous avons pu mettre en évidence les principales interactions de ces derniers avec la protéine. En effet, ils agissent en compétition avec l'ATP au sein de son site de liaison, ciblant les acides aminés Met341/343 et Thr338/340 et occupant la profonde cavité hydrophobe.

Cette étude nous a permis de concevoir une nouvelle série de composés basée sur une structure 5-benzyloxy ou 5-arylamino *N*-aryl-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamide, reprenant les caractéristiques essentielles de ces inhibiteurs (schéma 112).



R = H ; 2-Cl ; 2,6-diCl ; 2,6-diCH₃ ; 2,6-ClCH₃
 R₆ = H ; CH₃ ; CH₂CH(CH₃)₂ ; CH₂OP(O)(OC₂H₅)₂

R = H ; 2-Cl ; 2,6-diCl ; 2,6-diCH₃ ; 2,6-ClCH₃

Schéma 112.

Néanmoins, les tests *in vitro* réalisés sur cette série se sont révélés pas ou peu actifs malgré la présence d'un enchaînement accepteur donneur de liaisons hydrogène (série 5-arylamino) fréquemment observé dans les principaux inhibiteurs de Src.

Le travail sur la série des *N*-aryl-5-benzyloxy-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides a été soumis à publication¹⁶⁹ et accepté, il en sera de même pour la série des *N*-aryl-5-arylamino-4-oxo-4*H*-pyrane-2-carboxamides.

Ce manque d'activité, nous a une nouvelle fois conduit à élaborer une nouvelle série de composés dont la conception, la synthèse et l'évaluation pharmacologique ont été réalisées et font l'objet d'un rapport confidentiel auprès des Laboratoires SERVIER.

Notre effort en chimie médicinale est généralement conditionné par l'identification d'une piste issue du criblage biologique de produits d'origine naturelle, de composés provenant de la synthèse organique ou encore de librairies combinatoires. En l'absence d'une telle piste cependant, on peut être amené à optimiser un ligand endogène connu.

La cocrystallisation des protéines avec leurs ligands et la résolution de la structure des complexes obtenus sont aujourd'hui utilisées de manière habituelle dans l'étape d'optimisation des pistes moléculaires. Le cycle de "structure-based drug design" permet ainsi d'améliorer rapidement l'affinité des ligands pour leur cible macromoléculaire.

Pour notre part, étant donné que la structure tridimensionnelle de la cible macromoléculaire est connue et que nous voulions nous écarter de la structure benzoquinone, nous avons décidé d'entreprendre une conception "*de novo*".

Cependant, à la vue des premiers résultats obtenus, on peut se poser la question du choix de la structure cristalline (1YOL.pdb). En effet il s'agit d'une structure active de Src

¹⁶⁹ J. Farard *et al.*, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2008**, 23, 629-640.

disponible depuis janvier 2005, alors que les principales études de docking, certes publiées avant la parution de cette structure, sont décrites sur une forme inactive de Src (2SRC.pdb).

De plus, un des points faibles d'une conception à l'aide des logiciels de docking reste l'étape de scoring. En effet, aucune fonction de scoring conçue jusqu'à présent ne donne totalement satisfaction pour toutes les cibles. Une autre limitation provient de la représentation quasi-statique de la protéine cible lors de ces études, ne permettant pas de rendre compte parfaitement de l'adaptabilité réciproque du couple ligand / protéine.¹⁷⁰

Enfin, une dernière interrogation porte sur le phénomène de solvation. En effet les molécules d'eau au sein du site actif de la protéine peuvent agir comme relais pour effectuer des liaisons hydrogène. Or il est difficile à l'heure actuelle, dans une démarche de conception rationnelle de ligands originaux, de définir précisément l'emplacement de ces molécules ainsi que leur présence ou non à l'intérieur du site actif.

La modélisation reste cependant un outil prédictif utile qui permet d'accélérer l'optimisation de chef de file dans l'étape de conception de molécules actives mais dont les hypothèses doivent toujours être confirmées ou infirmées par l'expérimentation (synthèse, évaluation pharmacologique).

¹⁷⁰ A. C. Anderson *et al.*, *Chem. Biol.*, **2001**, 8, 445-457.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization, **2006**. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/index.html>.
2. Bulletin épidémiologique hebdomadaire thématique, **2007**, 35-36, 305-316.
3. Rapport sur la situation du cancer en France en 2007, **2007**. <http://www.e-cancer.fr/Institut-National-Cancer/Actualites>.
4. Les traitements des cancers, **2006**. <http://www.ligue-cancer.net/>.
5. Pr Baillet, Cancérologie, DCEM3, **2002-2003**.
6. Traité de Chimie Thérapeutique, **2003**, 6, Ed. TEC & DOC.
7. US Food and Drug Administration, **2008**. <http://www.fda.org/cder/cancer/approved.htm>.
8. Chimie Pharmaceutique, **2002**, Ed. de Boeck Université.
9. L. Lothstein, M. Israel, T. W. Sweatman, Anthracycline drug targeting: cytoplasmic versus nuclear – a fork in the road, *Drug Resist. Updat.*, **2001**, 4, 169-177.
10. S. J. Froelich-Ammon, N. Osheroff, Topoisomerase Poisons: Harnessing the Dark Side of Enzyme Mechanism, *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 21429-21432.
11. J. M. Chezal, E. Moreau, O. Chavignon, C. Lartigue, Y. Blache and J. C. Teulade, Efficient synthesis of novel dipyridoimidazoles and pyrido[10,20;1,2]imidazo[4,5-d]pyridazine derivatives, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5869-5878.
12. (a) M. A. Jordan and K. Kamath, How do microtubule-targeted drugs work? An overview, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2007**, 7, 325-334 ; (b) P. M. Checchi, J. H. Nettles, J. Zhou, J. P. Snyder and H. C. Joshi, Microtubule-interacting drugs for cancer treatment, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2003**, 24, 361-365 ; (c) L. He, G. A. Orr and S. Band Horwitz, Novel molecules that interact with microtubules and have functional activity similar to Taxol, *Drug Discov. Today*, **2001**, 6, 1153-1164.
13. R. H. Bradbury, Overview, *Top. Med. Chem.*, **2007**, 1, 1-17.
14. M-Y. Kim, M. Gleason-Guzman, E. Izbicka, D. Nishioka and L. H. Hurley, The Different Biological Effects of Telomestatin and TMPyP4 Can Be Attributed to Their Selectivity for Interaction with Intramolecular or Intermolecular G-Quadruplex Structures, *Cancer Res.*, **2003**, 63, 3247-3256.
15. P. Cohen, Protein kinases-the major drug targets of the twenty-first century?, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 309-315.
16. D. Moreau, Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques, Thèse soutenue en **2006**, Université de Nantes, France.
17. O. Meurette, L'apoptose ou mort cellulaire programmée, **2008**. http://www.wikinu.org/medecine/docvideos/biocellulaire/BERGER_Francois/BERGER_Francois_P01/BERGER_Francois_P01.pdf.
18. S. Camilleri-Broët, Eléments de pathologie cellulaire – Apoptose, **2008**. <http://www.educ.necker.fr/cours/anatomiepathologique/pathocell.pdf>.

19. (a) D. R. Green, Apoptotic Pathways: Paper Wraps Stone Blunts Scissors, *Cell*, **2000**, *102*, 1-4 ; (b) Z. Song and H. Steller, Death by design: mechanism and control of apoptosis, *Trends Cell Biol.*, **1999**, M49-M52.
20. (a) D. R. Green, Apoptotic Pathways: Paper Wraps Stone Blunts Scissors, *Cell*, **2000**, *102*, 1-4 ; (b) J. C. Reed and M. Pellecchia, Apoptosis-based therapies for hematologic malignancies, *Blood*, **2005**, *106*, 408-418.
21. A. Ashkenazi, Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily, *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, *2*, 420-430.
22. S. Nagata, Apoptosis by death factor, *Cell*, **1997**, *88*, 355-365.
23. J. M. Zapata, K. Pawlowski, E. Haas, C. F. Ware, A. Godzik and J. C. Reed, A diverse family of proteins containing tumor necrosis factor receptor-associated factor domains, *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, 24242-24252.
24. M. Garcia, La mort cellulaire par apoptose, **2008**. http://www.edu.upmc.fr/sdv/docs_sdvbmc/Master/biocel/garcia/apopBMC402.pdf.
25. M. Mancini, D. W. Nicholson, S. Roy, N. A. Thornberry, E. P. Peterson, L. A. Casciola-Rosen and A. Rosen, The Caspase-3 Precursor Has a Cytosolic and Mitochondrial Distribution: Implications for Apoptotic Signaling, *J. Cell Biol.*, **1998**, *140*, 1485-1495.
26. A. Basu and S. Haldar, The relationship between Bcl-2, Bax and p53: Consequences for cell cycle progression and cell death, *Mol. Hum. Reprod.*, **1998**, *4*, 1099-1109.
27. C. Borner, The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions, *Mol. Immunol.*, **2003**, *39*, 615-647.
28. (a) N. N. Danial, Bcl-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death, *Clin. Cancer Res.*, **2007**, *13*, 7254-7263 ; (b) H. Kim, M. Rafiuddin-Shah, H-C. Tu, J. R. Jeffers, G. P. Zambetti, J. J-D. Hsieh and E. H-Y. Cheng, Hierarchical regulation of mitochondrion-dependent apoptosis by Bcl-2 subfamilies, *Nat. Cell Biol.*, **2006**, *8*, 1348-1358.
29. M. Labrie, Rôle des protéines BH3 dans l'apoptose dépendante de C-MYC, Thèse soutenue en **2005**, Université de Laval, Canada.
30. K. Wang, X-M. Yin, D. T. Chao, C. L. Milliman and S. J. Korsmeyer, BID: a novel BH3 domain-only death agonist, *Genes Dev.*, **1996**, *10*, 2859-2869.
31. F. Vegran, R. Boidot, C. Oudin, J-M. Riedinger, S. Lizard-Nacol, Implication of alternative splice transcripts of caspase-3 and survivin in chemoresistance, *Bull. Cancer*, **2005**, *92*, 219-226.
32. L. K. Miller, An exegesis of IAPs: salvation and surprises from BIR motifs, *Trends Cell Biol.*, **1999**, *9*, 323-328.
33. B. Fischer, Etude de la signalisation cellulaire de l'apoptose induite par différents types de rayonnements ionisants dans les cellules lymphoblastoïdes humaines différant par leur statut p53, Thèse soutenue en **2004**, Université de Strasbourg, France.
34. S. Benchimol, p53-dependent pathways of apoptosis, *Cell Death Differ.*, **2001**, *8*, 1049-1051.

35. I. M. Ghobrial, T. E. Witzig, A. A. Adjei, Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy, *CA: Cancer J. Clin.*, **2005**, *55*, 178-194.
36. V. Hesry, J. J. Patard and T. Guillaudeux, Clinical applications of TRAIL in cancers. The prostate cancer example, *Pathol. Biol.*, **2003**, *51*, 123-128.
37. F. A. Greco, P. Bonomi, J. Crawford, K. Kelly, Y. Oh, W. Halpern, L. Lo, G. Gallant and J. Klein, Phase 2 study of mapatumumab, a fully human agonistic monoclonal antibody which targets and activates the TRAIL receptor-1, in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, **2008**, *61*, 82-90.
38. L. Altucci, A. Rossin, W. Raffelsberger, A. Reitmair, C. Chomienne and H. Gronemeyer, Retinoic acid-induced apoptosis in leukemia cells is mediated by paracrine action of tumor-selective death ligand TRAIL, *Nat. Med.*, **2001**, *7*, 680-686.
39. S. Oudard, L. Miccoli, B. Dutrillaux, M-F. Poupon, Targeting of glucose metabolism gene in advanced gliomas, *Bull. Cancer*, **1998**, *85*, 622-626.
40. O. Sordet, C. Rébé, I. Leroy, J.M. Bruey, C. Garrido, C. Miguet, G. Lizard, S. Plenchette, L. Corcos and É. Solary, Mitochondria-targeting drugs arsenic trioxide and lonidamine bypass the resistance of TPA-differentiated leukemic cells to apoptosis, *Blood*, **2001**, *97*, 3931-3940.
41. M. F. Rega, M. Leone, D. Jung, N. J. H. Cotton, J. L. Stebbins, M. Pellecchia, Structure-based discovery of a new class of Bcl-xL antagonists, *Bioorg. Chem.*, **2007**, *35*, 344-353.
42. M. Sattler, H. Liang, D. Nettlesheim, R. P. Meadows, J. E. Harlan, M. Eberstadt, H. Sup Yoon, S. B. Shuker, B. S. Chang, A. J. Minn, C. B. Thompson, S. W. Fesik, Structure of Bcl-x_L-Bak Peptide Complex: Recognition Between Regulators of Apoptosis, *Science*, **1997**, *275*, 983-986.
43. S. Cory and J. M. Adams, The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch, *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, *2*, 647-656.
44. A. Degtarev, A. Lugovskoy, M. Cardone, B. Mulley, G. Wagner, T. Mitchison and J. Yuan, Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-X_L, *Nat. Cell. Biol.*, **2001**, *3*, 173-182.
45. D. Zhai, C. Jin, A. C. Satterthwait, J. C. Reed, Comparison of chemical inhibitors of antiapoptotic Bcl-2-family proteins, *Cell Death Differ.*, **2006**, *13*, 1419-1421.
46. J-L. Wang, D. Liu, Z-J. Zhang, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri and Z. Huang, Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 7124-7129.
47. I. J. Enyedy, Y. Ling, K. Nacro, Y. Tomita, X. Wu, Y. Cao, R. Guo, B. Li, X. Zhu, Y. Huang, Y-Q. Long, P. P. Roller, D. Yang and S. Wang, Discovery of Small-Molecule Inhibitors of Bcl-2 through Structure-Based Computer Screening, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4313-4324.
48. (a) M. Bruncko, T. K. Oost, B. A. Belli, H. Ding, M. K. Joseph, A. Kunzer, D. Martineau, W. J. McClellan, M. Mitten, S-C. Ng, P. M. Nimmer, T. Oltersdorf, C-M. Park, A. M. Petros, A. R. Shoemaker, Xi. Song, X. Wang, M. D. Wendt, H. Zhang, S. W. Fesik, S H. Rosenberg and S. W. Elmore, Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors

- of Bcl-2 and Bcl-X_L, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 641-662 ; (b) T. Oltersdorf, S. W. Elmore, A. R. Shoemaker, R. C. Armstrong, D. J. Augeri, B. A. Belli, M. Bruncko, T. L. Deckwerth, J. Dinges, P. J. Hajduk, M. K. Joseph, S. Kitada, S. J. Korsmeyer, A. R. Kunzer, A. Letai, C. Li, M. J. Mitten, D. G. Nettesheim, S. Chung Ng, P. M. Nimmer, J. M. O'Connor, A. Oleksijew, A. M. Petros, J. C. Reed, W. Shen, S. K. Tahir, C. B. Thompson, K. J. Tomaselli, B. Wang, M. D. Wendt, H. Zhang, S. W. Fesik and S. H. Rosenberg, An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumors, *Nature*, **2005**, *435*, 677-681.
49. S. Trudel, Z. Hua Li, J. Rauw, R. E. Tiedemann, X. Yan Wen and A. K. Stewart, Preclinical studies of the pan-Bcl inhibitor obatoclax (GX015-070) in multiple myeloma, *Blood*, **2007**, *109*, 5430-5438.
50. G. Tang, K. Ding, Z. Nikolovska-Coleska, C-Y. Yang, S. Qiu, S. Shangary, R. Wang, J. Guo, W. Gao, J. Meagher, J. Stuckey, K. Krajewski, S. Jiang, P. P. Roller and S. Wang, Structure-Based Design of Flavonoid Compounds As a New Class of Small-Molecule Inhibitors of the Anti-apoptotic Bcl-2 Proteins, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 3163-3166.
51. M. Leone, D. Zhai, S. Sareth, S. Kitada, J. C. Reed and M. Pellecchia, Cancer Prevention by Tea Polyphenols Is Linked to Their Direct Inhibition of Antiapoptotic Bcl-2-Family Proteins, *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 8118-8121.
52. E. F. Lee, P. E. Czabotar, B. J. Smith, K. Deshayes, K. Zobel, P. M. Colman and W. D. Fairlie, Crystal structure of ABT-737 complexed with Bcl-x_L: implications for selectivity of antagonists of the Bcl-2 family, *Cell Death Differ.*, **2007**, *14*, 1711-1719.
53. A. D. Schimmer, K. Welsh, C. Pinilla, Z. Wang, M. Krajewska, M-J. Bonneau, I. M. Pedersen, S. Kitada, F. L. Scott, B. Bailly-Maitre, G. Glinsky, D. Scudiero, E. Sausville, G. Salvesen, A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten and J. C. Reed, Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor activity, *Cancer Cell.*, **2004**, *5*, 25-35.
54. T. Y. H. Wu, K. W. Wagner, B. Bursulaya, P. G. Schultz and Q. L. Deveraux, Development and Characterization of Nonpeptidic Small Molecule Inhibitors of the XIAP/Caspase-3 Interaction, *Chem. Biol.*, **2003**, *10*, 759-767.
55. M. Lardic, Synthèse et évaluation pharmacologique de 3,6-diaryl-2,5-dihydroxy-1,4-benzoquinones et de 2 (ou 3)-arylméthylènenaphtofuran-3 (ou 2)-ones modulateurs de protéines kinases, Thèse soutenue en **2004**, Université de Nantes, France.
56. N. Miyaura and A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.
57. D. Astruc, *Chimie Organométallique*, Ed. EDP Sciences, **2000**, 438-452.
58. A. Wissner, 2-Hetero substituted silylated ketene acetals: reagents for the preparation of α -functionalized methyl ketones from carboxylic acid chloride, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4617-4622.
59. T. M. Cresp, M. V. Sargent and P. Vogel, A synthesis of $\alpha\beta$ -unsaturated aldehydes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1974**, *1*, 37-41.
60. (a) E. Pretsch, W. Simon, J. Seibl, T. Clerc, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, 2^{nde} édition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1989** ; (b) E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, *Structure Determination of Organic*

- Compounds - Tables of Spectral Data*, 3rd édition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**.
61. K. Liu, L. Xu, D. Szalkowski, Z. Li, V. Ding, G. Kwei, S. Huskey, D. E. Moller, J. V. Heck, B. B. Zhang and A. B. Jones, Discovery of a Potent, Highly Selective, and Orally Efficacious Small-Molecule Activator of the Insulin Receptor, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3487-3494.
 62. T. Hunter, Protein Kinases and Phosphatases: The Yin and Yang of Protein Phosphorylation and Signaling, *Cell*, **1995**, *80*, 225-236.
 63. P. Cohen, The origins of the protein phosphorylation, *Nat. Cell Biol.*, **2002**, *4*, E127-E130.
 64. D. Fabbro, S. Ruetz, E. Buchdunger, S. W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, J. Liebetanz, J. Mestan, T. O'Reilly, P. Traxler, B. Chaudhuri, H. Fretz, J. Zimmermann, T. Meyer, G. Caravatti, P. Furet, P. W. Manley, Protein kinases as targets for anticancer agents: from inhibitors to useful drugs, *Pharmacol. Ther.*, **2002**, *93*, 79-98.
 65. D. Hanahan and R. A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell*, **2000**, *100*, 57-70.
 66. G. Kéri, L. Örfi, D. Erös, B. Hegymegi-Barakonyi, C. Szántai-Kis, Z. Horváth, F. Wácsek, J. Marosfalvi, I. Szabadkai, J. Pató, Z. Greff, D. Hafenbrad, H. Daub, G. Müller, B. Klebl and A. Ullrich, Signal Transduction Therapy with Rationally Designed Kinase Inhibitors, *Curr. Signal Transduction Ther.*, **2006**, *1*, 67-95.
 67. G. Manning, D.B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, The protein kinase complement of the human genome, *Science*, **2002**, *298*, 1912-1934.
 68. S. K. Hanks and T. Hunter, The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification, *FASEB J.*, **1995**, *9*, 576-596.
 69. M. Knockaert, P. Greengard and L. Meijer, Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, *23*, 417-425.
 70. Cours de virologie : Le cycle cellulaire, **2008**. http://virologie.free.fr/documents/virologie/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm.
 71. L. O. Murphy and J. Blenis, MAPK signal specificity: the right place at the right time, *Trends Biochem. Sci.*, **2006**, *31*, 268-275.
 72. Cell Signaling Technology, **2008**. <http://www.cellsignal.com/ddt/kinase.html>.
 73. S. Roche, **2008**. http://www.crbm.cnrs.fr/~roche/DEA_Endocrinologie.ppt.
 74. S. R. Hubbard and J. H. Till, Protein tyrosine kinase structure and function, *Annu. Rev. Biochem.*, **2000**, *69*, 373-398.
 75. B. Paule, Intérêt des voies de signalisation EGFR et PDGFR dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate hormonorésistant, *Oncologie*, **2005**, *7*, 387-390.
 76. A. N. Frattali, J. L. Treadway, J. E. Pessin, Transmembrane Signalling by the Human Insulin Receptor Kinase, *J. Biol. Chem.*, **1992**, *267*, 19521-19528.
 77. P. Blume-Jensen and T. Hunter, Oncogenic kinase signaling, *Nature*, **2001**, *411*, 355-365.

78. P. Rous, A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells, *J. Exp. Med.*, **1911**, *13*, 397-411.
79. G. S. Martin, The hunting of Src, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2001**, *2*, 467-475.
80. T. K. Sawyer, Novel Small-Molecule Inhibitors of Src Kinase for Cancer Therapy, *Top. Med. Chem.*, **2007**, *1*, 383-405.
81. (a) M. C. Frame, Src in cancer: deregulation and consequences for cell behavior, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, *1602*, 114-130 ; (b) J. Homsí, C. Cubitt and A. Daud, The Src signaling pathway: a potential target in melanoma and other malignancies, *Expert Opin. Ther. Targets*, **2007**, *11*, 91-100.
82. Les mécanismes moléculaires de l'apoptose : III-1-b) La famille Src, **2008**. <http://www.123bio.net/revues/jericci/fig9.html>.
83. P. A. Cole, K. Shen, Y. Qiao and D. Wang, Protein tyrosine kinases Src and Csk: a tail's tale, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, *7*, 580-585.
84. R. Roskoski, Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **2005**, *331*, 1-14.
85. G. Alonso, M. Koegl, N. Mazurenko, S. A. Courtneidge, Sequence Requirements for Binding of Src Family Tyrosine Kinases to Activated Growth Factor Receptors, *J. Biol. Chem.*, **1995**, *270*, 9840-9848.
86. J. S. Biscardi, M-C. Maa, D. A. Tice, M. E. Cox, T-H. Leu and S. J. Parsons, c-Src-mediated Phosphorylation of the Epidermal Growth Factor Receptor on Tyr⁸⁴⁵ and Tyr¹¹⁰¹ Is Associated with Modulation of Receptor Function, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, 8335-8343.
87. M-F. Poupon, Biology of cancer metastasis, *Bull. Cancer*, **2006**, *93*, 165-174.
88. M. B. Calalb, T. R. Polte and S. K. Hanks, Tyrosine Phosphorylation of Focal Adhesion Kinase at Sites in the Catalytic Domain Regulates Kinase Activity: a Role for Src Family Kinases, *Mol. Cell. Biol.*, **1995**, *15*, 954-963.
89. D. Reissig, J. Clement, J. Sanger, A. Berndt, H. Kosmehl and F. D. Bohmer, Elevated activity and expression of Src-family kinases in human breast carcinoma tissue versus matched non-tumor tissue, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2001**, *127*, 226-230.
90. C. A. Cartwright, M. P. Kamps, A. I. Meisler, J. M. Pipas, W. Eckhart, pp60c-src activation in human colon carcinoma, *J. Clin. Invest.*, **1989**, *83*, 2025-2033.
91. S. Nam, D. Kim, J. Q. Cheng, S. Zhang, J-H. Lee, R. Buettner, J. Mirosevich, F. Y. Lee, and R. Jove, Action of the Src Family Kinase Inhibitor, Dasatinib (BMS-354825), on Human Prostate Cancer Cells, *Cancer Res.*, **2005**, *65*, 9185-9189.
92. M. V. Yezhelyev, G. Koehl, M. Guba, T. Brabletz, K-W. Jauch, A. Ryan, A. Barge, T. Green, M. Fennell and C. J. Bruns, Inhibition of Src Tyrosine Kinase as Treatment for Human Pancreatic Cancer Growing Orthotopically in Nude Mice, *Clin. Cancer Res.*, **2004**, *10*, 8028-8036.
93. D. P. Lesslie and G. E. Gallick, Src Family Kinases as Regulators of Angiogenesis: Therapeutic Implications, *Curr. Cancer. Ther. Rev.*, **2005**, *1*, 45-50.

94. A. P. Belsches-Jablonski, M. L. Demory, J. T. Parsons, S. J. Parsons, The Src pathway as a therapeutic strategy, *Drug Discov. Today: Ther. Strat.*, **2005**, 2, 313-321.
95. (a) J. H. Hanke, J. P. Gardner, R. L. Dow, P. S. Changelian, W. H. Brissette, E. J. Weringer, B. A. Pollok and P. A. Connelly, Discovery of a Novel, Potent, and Src Family-selective Tyrosine Kinase Inhibitor, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 695-701 ; (b) J. Waltenberger, A. Uecker, J. Kroll, H. Frank, U. Mayr, J. D. Bjorge, D. Fujita, A. Gazit, V. Hombach, A. Levitzki, F.-D. Böhmer, A Dual Inhibitor of Platelet-Derived Growth Factor β -Receptor and Src Kinase Activity Potently Interferes With Motogenic and Mitogenic Responses to PDGF in Vascular Smooth Muscle Cells, *Circ. Res.*, **1999**, 85, 12-22.
96. M. M. Moasser, M. Srethapakdi, K. S. Sachar, A. J. Kraker and N. Rosen, Inhibition of Src Kinases by a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Causes Mitotic Arrest, *Cancer Res.*, **1999**, 59, 6145-6152.
97. M. Missbach, M. Jeschke, J. Feyen, K. Müller, M. Glatt, J. Green, M. Šušša, A Novel Inhibitor of the Tyrosine Kinase Src Suppresses Phosphorylation of Its Major Cellular Substrates and Reduces Bone Resorption In Vitro and in Rodent Models In Vivo, *Bone*, **1999**, 24, 437-449.
98. R. A. Blake, M. A. Broome, X. Liu, J. Wu, M. Gishizky, L. Sun and S. A. Courtneidge, SU6656, a Selective Src Family Kinase Inhibitor, Used To Probe Growth Factor Signaling, *Mol. Cell. Biol.*, **2000**, 20, 9018-9027.
99. K. C. Cuneo, L. Geng, J. Tan, J. Brousal, E. T. Shinohara, K. Osusky, A. Fu, Y. Shyr, H. Wu and D. E. Hallahan, SRC family kinase inhibitor SU6656 enhances antiangiogenic effect of irradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2006**, 64, 1197-1203.
100. G. Noronha, K. Barrett, J. Cao, E. Dneprovskaia, R. Fine, X. Gong, C. Gritzen, J. Hood, X. Kang, B. Klebansky, G. Li, W. Liao, D. Lohse, C. C. Mak, A. McPherson, M. S. S. Palanki, V. P. Pathak, J. Renick, R. Soll, U. Splittgerber, W. Wrasidlo, B. Zeng, N. Zhao and Y. Zhou, Discovery and preliminary structure-activity relationship studies of novel benzotriazine based compounds as Src inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5546-5550.
101. S. X. Hu, R. Soll, S. Yee, D. L. Lohse, A. Kousba, B. Zeng, X. Yu, A. McPherson, J. Renick, J. Cao, A. Tabak, J. Hood, J. Doukas, G. Noronha and M. Martin, Metabolism and Pharmacokinetics of a Novel Src Kinase Inhibitor TG100435 ([7-(2,6-Dichlorophenyl)-5-methyl-benzo[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine) and Its Active *N*-Oxide Metabolite TG100855 ([7-(2,6-Dichlorophenyl)-5-methylbenzo[1,2,4]triazin-3-yl]-{4-[2-(1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amine), *Drug Metab. Dispos.*, **2007**, 35, 929-936.
102. G. Noronha, K. Barrett, A. Boccia, T. Brodhag, J. Cao, C. P. Chow, E. Dneprovskaia, J. Doukas, R. Fine, X. Gong, C. Gritzen, H. Gu, E. Hanna, J. D. Hood, S. Hu, X. Kang, J. Key, B. Klebansky, A. Kousba, G. Li, D. Lohse, C. C. Mak, A. McPherson, M. S. S. Palanki, V. P. Pathak, J. Renick, F. Shi, R. Soll, U. Splittgerber, S. Stoughton, S. Tang, S. Yee, B. Zeng, N. Zhao and H. Zhu, Discovery of [7-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylbenzo[1,2,4]triazin-3-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]amine-a potent, orally active Src kinase inhibitor with anti-tumor activity in preclinical assays, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 602-608.

103. (a) D. H. Boschelli, F. Ye, Y. D. Wang, M. Dutia, S. L. Johnson, B. Wu, K. Miller, D. W. Powell, D. Yaczko, M. Young, M. Tischler, K. Arndt, C. Discafani, C. Etienne, J. Gibbons, J. Grod, J. Lucas, J. M. Weber and F. Boschelli, Optimization of 4-Phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as Potent Inhibitors of Src Kinase Activity, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3965-3977 ; (b) J. M. Golas, K. Arndt, C. Etienne, J. Lucas, D. Nardin, J. Gibbons, P. Frost, F. Ye, D. H. Boschelli and F. Boschelli, SKI-606, a 4-Anilino-3-quinolinecarbonitrile Dual Inhibitor of Src and Abl Kinases, Is a Potent Antiproliferative Agent against Chronic Myelogenous Leukemia Cells in Culture and Causes Regression of K562 Xenografts in Nude Mice, *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 375-381.
104. R. Thaimattam, P. R. Daga, R. Banerjee and J. Iqbal, 3D-QSAR studies on c-Src kinase inhibitors and docking analyses of a potent dual kinase inhibitor of c-Src and c-Abl kinases, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 4704-4712.
105. L. F. Hennequin, J. Allen, J. Breed, J. Curwen, M. Fennell, T. P. Green, C. Lambert-van der Brempt, R. Morgentin, R. A. Norman, A. Olivier, L. Otterbein, P. A. Ple, N. Warin, G. Costello, *N*-(5-Chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)quinazolin-4-amine, a Novel, Highly Selective, Orally Available, Dual-Specific c-Src/Abl Kinase Inhibitor, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6465-6488.
106. J. Das, P. Chen, D. Norris, R. Padmanabha, J. Lin, R. V. Moquin, Z. Shen, L. S. Cook, A. M. Doweyko, S. Pitt, S. Pang, D. R. Shen, Q. Fang, H. F. de Fex, K. W. McIntyre, D. J. Shuster, K. M. Gillooly, K. Behnia, G. L. Schieven, J. Wityak, J. C. Barrish, 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of *N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent *pan*-Src Kinase Inhibitor, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6819-6832.
107. J. G. Trevino, J. M. Summy, D. P. Lesslie, N. U. Parikh, D. S. Hong, F. Y. Lee, N. J. Donato, J. L. Abbruzzese, C. H. Baker and G. E. Gallick, Inhibition of Src Expression and Activity Inhibits Tumor Progression and Metastasis of Human Pancreatic Adenocarcinoma Cells in an Orthotopic Nude Mouse Model, *Am. J. Pathol.*, **2006**, *168*, 962-972.
108. L. J. Lombardo, F. Y. Lee, P. Chen, D. Norris, J. C. Barrish, K. Behnia, S. Castaneda, L. A. M. Cornelius, J. Das, A. M. Doweyko, C. Fairchild, J. T. Hunt, I. Inigo, K. Johnston, A. Kamath, D. Kan, H. Klei, P. Marathe, S. Pang, R. Peterson, S. Pitt, G. L. Schieven, R. J. Schmidt, J. Tokarski, M-L. Wen, J. Wityak and R. M. Borzilleri, Discovery of *N*-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)- piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a Dual Src/Abl Kinase Inhibitor with Potent Antitumor Activity in Preclinical Assays, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 6658-6661.
109. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, I. Galatulas, M. Ninci, Synthesis and cardiotoxic activity of 2-indolinones, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, *25*, 187-190.
110. (a) C. J. Lion, C. S. Matthews, M. F. G. Stevens and A. D. Westwell, Synthesis, Antitumor Evaluation, and Apoptosis-Inducing Activity of Hydroxylated (*E*)-Stilbenes, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1292-1295 ; (b) J-S. Yang, C-Y. Hwang, C-C. Hsieh and S-Y. Chiou, Spectroscopic Correlations between Supramolecules and Molecules. Anatomy of the Ion-Modulated Electronic Properties of the Nitrogen Donor in Monoazacrown-

- Derived Intrinsic Fluoroionophores, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 719-726 ; (c) E-J. Park, H-Y. Min, Y-H. Ahn, C-M. Bae, J-H. Pyee and S. K. Lee, Synthesis and inhibitory effects of pinosylvin derivatives on prostaglandin E₂ production in lipopolysaccharide-induced mouse macrophage cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5895-5898.
111. E. J. Tisdale, D. A. Kochman, E. A. Theodorakis, Total synthesis of atroviridin, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3281-3284.
112. J. Boutagy, R. Thomas, Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions, *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 87-99.
113. J. K. Stille, The palladium-catalyzed cross coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508-524.
114. J. A. Marshall, Synthesis and Reactions of Allylic, Allenic, Vinylic, and Arylmetal Reagents from Halides and Esters via Transient Organopalladium Intermediates, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3163-3185.
115. (a) N. Matsunaga, T. Kaku, A. Ojida and A. Tasaka, Synthetic studies on (1*S*)-1-(6,7-dimethoxy-2-naphthyl)-1-(1*H*-imidazol-4-yl)-2-methylpropan-1-ol as a selective C_{17,20}-lyase inhibitor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2021-2028 ; (b) Y. He, Y. Chen, H. Du, L. A. Schmid and C. J. Lovely, A convenient synthesis of 1,4-disubstituted imidazoles, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5529-5532.
116. B. L. Eriksen, P. Vedso and M. Begtrup, Synthesis of 4- and 5-Substituted 1-Hydroxyimidazoles through Directed Lithiation and Metal-Halogen Exchange, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8344-8348.
117. D. Macdonald, H. Perrier, S. Liu, F. Laliberte, R. Rasori, A. Robichaud, P. Masson and Z. Huang, Hunting the Emesis and Efficacy Targets of PDE4 Inhibitors: Identification of the Photoaffinity Probe 8-(3-Azidophenyl)-6-[(4-iodo-1*H*-1-imidazolyl)methyl]quinoline (APIIMQ), *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 3820-3823.
118. J. P. Whitten, D. P. Matthews and J. R. McCarthy, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl (SEM) as a novel and effective imidazole and fused aromatic imidazole protecting group, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1891-1894.
119. (a) K. L. Kirk, Facile synthesis of 2-substituted imidazoles, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4381-4383 ; (b) K. C. Molloy, P. C. Waterfield and M. F. Mahon, Organotin Biocides XIII. C-Triorganostannylimidazoles, -benzoxazoles and -benzothiazoles, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *365*, 61-73 ; (c) A. J. Carpenter and D. J. Chadwick, High-yielding syntheses of 4(5)-substituted imidazoles via organolithium intermediates. the utility of sulphonamide *N*-protection and silicon-containing blocking groups, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2351-2358.
120. H. Zimmer, D. C. Lankin and S. W. Horgan, Oxidations with potassium nitrosodisulfonate (Fremy's radical). Teuber reaction, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 229-246.
121. J. P. Michael, P. F. Cirillo, L. Denner, G. D. Hosken, A. S. Howard and O. S. Tinkler, Synthesis of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,4-quinones and a hydrogen-bonded 2-alkylamino-1,4-naphthoquinone, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7923-7932.
122. (a) A. Palmgren, A. Thorarensen and J-E. Backvall, Efficient Synthesis of Symmetrical 2,5-Disubstituted Benzoquinones via Palladium-Catalyzed Double Negishi Coupling, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3764-3768 ; (b) Y. Tanoue and A. Terada, The 2- or 6-(α -

- Hydroxyalkyl- and α -Oxoalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones from the Oxidative Demethylation of 2-(α -Hydroxyalkyl- and α -Oxoalkyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalenes with Cerium(IV) Ammonium Nitrate, and the Further Demethylations to Naphthazarins, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2039-2045.
123. X-Y. Han, Phenyliodine(III) Bis(trifluoro-acetate) (PIFA), *Synlett*, **2006**, 2851-2852.
124. J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2289-2292.
125. H. Irngartinger and R. Herpich, Synthesis and Topochemistry of 2,5-Bisacrylate-Substituted 1,4-Benzoquinones, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, *4*, 605-626.
126. M. Šušar, N-H. Luong-Nguyen, J. Crespo, R. Maier, M. Missbach and G. McMaster, Active Recombinant Human Tyrosine Kinase c-Yes: Expression in Baculovirus System, Purification, Comparison to c-Src, and Inhibition by a c-Src Inhibitor, *Protein Expression and Purification*, **2000**, *19*, 99-106.
127. (a) J. C. Williams, A. Weijland, S. Gonfloni, A. Thompson, S. A. Courtneidge, G. Superti-Furga, R. K. Wierenga, The 2.35 Å crystal structure of the inactivated form of chicken src: a dynamic molecule with multiple regulatory interactions, *J. Mol. Biol.*, **1997**, *274*, 757-775 ; (b) S. W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, P. W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz and T. Meyer, The Crystal Structure of a c-Src Complex in an Active Conformation Suggests Possible Steps in c-Src Activation, *Structure*, **2005**, *13*, 861-871.
128. C. B. Breitenlechner, N. A. Kairies, K. Honold, S. Scheiblich, H. Koll, E. Greiter, S. Koch, W. Schäfer, R. Huber and R. A. Engh, Crystal Structures of Active Src Kinase Domain Complexes, *J. Mol. Biol.*, **2005**, *353*, 222-231.
129. Protein Data Bank, **2008**. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.
130. SYBYL molecular modeling software, version 7.1, August 2005, Tripos Associated Ltd., St Louis, MO.
131. G. Jones, P. Willet, R. C. Glen, A. R. Leach and R. Taylor, Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *J. Mol. Biol.*, **1997**, *267*, 727-748.
132. R. Wang, Y. Lu and S. Wang, Comparative Evaluation of 11 Scoring Functions for Molecular Docking, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2287-2303.
133. T. Steiner, The Hydrogen Bond in the Solid State, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 48-76.
134. D. Dalgarno, T. Stehle, S. Narula, P. Schelling, M. R. van Schravendijk, S. Adams, L. Andrade, J. Keats, M. Ram, L. Jin, T. Grossman, I. MacNeil, C. Metcalf, W. Shakespeare, Y. Wang, T. Keenan, R. Sundaramoorthi, R. Bohacek, M. Weigele and T. Sawyer, Structural Basis of Src Tyrosine Kinase Inhibition with a New Class of Potent and Selective Trisubstituted Purine-based Compounds, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2006**, *67*, 46-57.
135. M. Poje, The synthesis of regioisomers of dehydroacetic acids, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1575-1576.
136. A. Shahrissa and S. Hemmati, Chemistry of pyrones: Part I-Synthesis of triketones and triketoesters and related 4H-pyran-4-ones, *Indian J. Chem., Sec. B*, **2000**, *39B*, 190-197.

137. F. M. Abdelrazek, A. M. Salah El-Din and A. E. Mekky, The reaction of ethyl benzoylacetate with malononitrile: a novel synthesis of some pyridazine, pyridazino[2,3-*a*]quinazoline and pyrrole derivatives, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1813-1817.
138. (a) B. L. Ellis, A. K. Duhme, R. C. Hider, M. B. Hossain, S. Rizvi and D. van der Helm, Synthesis, Physicochemical Properties, and Biological Evaluation of Hydroxypyranones and Hydroxypyridinones: Novel Bidentate Ligands for Cell-Labeling, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3659-3670 ; (b) S. Lovell, P. Subramony and B. Kahr, Poppy Acid: Synthesis and Crystal Chemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7020-7025.
139. Z. D. Liu, R. Kayyali, R. C. Hider, J. B. Porter and A. E. Theobald, Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 2-Substituted 3-Hydroxypyridin-4-ones: Structure-Activity Investigation of Metalloenzyme Inhibition by Iron Chelators, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 631-639.
140. I-H. Paik, S. Xie, T. A. Shapiro, T. Labonte, A. A. Narducci Sarjeant, A. C. Baegé and G. H. Posner, Second Generation, Orally Active, Antimalarial, Artemisinin-Derived Trioxane Dimers with High Stability, Efficacy, and Anticancer Activity, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2731-2734.
141. Y. Ma, W. Luo, P. J. Quinn, Z. Liu and R. C. Hider, Design, Synthesis, Physicochemical Properties, and Evaluation of Novel Iron Chelators with Fluorescent Sensors, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 6349-6362.
142. Z. D. Liu, S. Piyamongkol, D. Y. Liu, H.H. Khodr, S. L. Lu and R. C. Hider, Synthesis of 2-Amido-3-hydroxypyridin-4(1*H*)-ones: Novel Iron Chelators with Enhanced pFe³⁺ Values, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 563-573.
143. M. D. Aytemir, R. C. Hider, D. D. Erol, M. Ozalp, M. Ekizoglu, Synthesis of New Antimicrobial Agents; Amide Derivatives of Pyranones and Pyridinones, *Turk. J. Chem.*, **2003**, *27*, 445-452.
144. D. T. Puerta, J. Mongan, B. L. Tran, J. A. McCammon, S. M. Cohen, Potent, Selective Pyrone-Based Inhibitors of Stromelysin-1, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14148-14149.
145. H. M. M. Bastiaans, J. L. van der Baan, H. C. J. Ottenheijm, Flexible and Convergent Total Synthesis of Cyclotheonamide B, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3880-3889.
146. S. D. Seiwert, L. M. Blatt, S. W. Andrews, P. Martin, A. Schumacher, B. R. Barnett, T. C. Eary, R. Klaus, T. Kercher, W. Liu, M. Lyon, P. Nichols, B. Wang, T. Sammakia, A. Kennedy, Y. Jiang, Novel Macrocyclic Inhibitors of Hepatitis C Virus Replication, *brevet*, **2007**, WO 2007/015824 A2.
147. (a) S-Y. Han and Y-A. Kim, Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447-2467 ; (b) C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Amide bond formation and peptide coupling, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852.
148. (a) Y. Ye, H. Li, X. Jiang, DEPBT as an Efficient Coupling Reagent for Amide Bond Formation with Remarkable Resistance to Racemization, Biopolymers, *Peptide Science*, **2005**, *80*, 172-178 ; (b) B. Cao, H. Park, M. M. Joullié, Total Synthesis of Ustiloxin D, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 520-521.

149. H. Li, X. Jiang, Y. Ye, C. Fan, T. Romoff, M. Goodman, 3-(Diéthoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A New Coupling Reagent with Remarkable Resistance to Racemization, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 91-93.
150. (a) T. Mukaiyama, New synthetic reactions based on the onium salts of aza-arenes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 707-721 ; (b) E. Bald, K. Saigo and T. Mukaiyama, A facile synthesis of carboxamides by using 1-methyl-2-halopyridinium iodides as coupling reagents, *Chem. Lett.*, **1975**, *4*, 1163-1166.
151. R. E. Mewshaw, R. Zhao, X. Shi, K. Marquis, J. A. Brennan, H. Mazandarani, J. Coupet and T. H. Andree, New Generation Dopaminergic Agents. Part 8: Heterocyclic Bioisosteres that Exploit the 7-OH-2-(aminomethyl)chroman D₂ Template, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 271-274.
152. B. H. Yang, S. L. Buchwald, Palladium-catalyzed amination of aryl halides and sulfonates, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 125-146.
153. J. F. Hartwig, Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 2046-2067.
154. H. Takao, Y. Endo and T. Horie, Synthesis of 5-aryl-3-hydroxy-4H-pyran-4-ones, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1803-1808.
155. T. Kamino, K. Kuramochi, S. Kobayashi, A concise approach to 5-substituted-4-pyrones from kojic acid, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7349-7351.
156. J-H. Lee, C-G. Cho, Regioselective palladium-catalyzed aminations of 3,5-dibromo-2-pyrone with various aryl and alkyl amines, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 65-67.
157. M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz and J. Fraanje, New Diphosphine Ligands Based on Heterocyclic Aromatics Inducing Very High Regioselectivity in Rhodium-Catalyzed Hydroformylation: Effect of the Bite Angle, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081-3089.
158. M. Sefkow, H. Kaatz, Selective protection of either the phenol or the hydroxy group in hydroxyalkyl phenols, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6561-6562.
159. Z-Y. Jiang, Y-G. Wang, A mild, efficient and selective deprotection of *t*-butyldimethylsilyl-protected phenols using cesium carbonate, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3859-3861.
160. A. K. Adak, Phenyl Dichlorophosphate - A Versatile Reagent, *Synlett*, **2004**, 1651-1652.
161. J-P. Corbet and G. Mignani, Selected Patented Cross-Coupling Reaction Technologies, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2651-2710.
162. J. F. Hartwig, G. Mann, Transition metal-catalyzed process for preparing N-aryl compounds, *brevet*, **1999**, US5977361.
163. (a) S. L. Buchwald, D. W. Old, J. P. Wolfe, M. Palucki, K. Kamikawa, Ligands for metals and improved metal-catalyzed processes based thereon, *brevet*, **1999**, US6946560 ; (b) S. Shekhar, P. Ryberg and J. F. Hartwig, Reevaluation of the Mechanism of the Amination of Aryl Halides Catalyzed by BINAP-Ligated Palladium Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3584-3591.

164. (a) J. Ahman and S. L. Buchwald, An Improved Method for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Triflates, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6363-6366 ; (b) J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann and J. F. Hartwig, Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Triflates and Importance of Triflate Addition Rate, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1268-1273.
165. M. C. Harris, X. Huang and S. L. Buchwald, Improved Functional Group Compatibility in the Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Amines, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2885-2888.
166. Y. Torisawa, A. Hashimoto, T. Furuta, J-I. Minamikawa, Investigation on the coupling reactions of aryltriflates with aromatic amines: Selection of the metal catalyst, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 1821-1824.
167. B. A. Czeskis, Synthesis of triple [¹⁴C]-labeled moxonidine, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2004**, 47, 699-704.
168. Y. Sekiguchi, K. Kanuma, K. Omodera, T-A. Tran, G. Semple, B. A. Kramer, Pyrimidine derivatives and methods of treatment related to the use thereof, *brevet*, **2005**, WO 2005/095357 A2.
169. J. Farard, G. Lanceart, C. Logé, M-R. Nourrisson, F. Cruzalegui, B. Pfeiffer and M. Duflos, Design, synthesis and evaluation of new 6-substituted-5-benzyloxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxamides as potential Src inhibitors, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2008**, 23, 629-640.
170. A. C. Anderson, R. H. O'Neil, T. S. Surti, R. M. Stroud, Approaches to solving the rigid receptor problem by identifying a minimal set of flexible residues during ligand docking, *Chem. Biol.*, **2001**, 8, 445-457.

UNIVERSITÉ DE NANTES

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES Année de soutenance : 2008

CONCEPTION RATIONNELLE, SYNTHÈSE ET ÉVALUATION DE DÉRIVÉS
HÉTÉROCYCLIQUES OXYGÉNÉS À POTENTIALITÉ ANTITUMORALE

Résumé :

Malgré la découverte de nouvelles molécules antitumorales et l'application de nouveaux traitements, le cancer reste une des principales causes de décès dans les pays développés. Des travaux antérieurs réalisés au laboratoire ont montré que des composés à structure 1,4-benzoquinone possédaient des activités sur la protéine anti-apoptotique Bcl-X_L et sur la protéine tyrosine kinase Src, toutes deux impliquées dans des pathologies cancéreuses. Dans le prolongement de ces travaux, des pharmacomodulations ont été réalisées autour du noyau benzoquinone, sans permettre l'amélioration des activités existantes. Notre intérêt s'est ensuite porté sur la conception et l'élaboration de nouveaux dérivés hétérocycliques oxygénés possibles inhibiteurs de Src kinase. Ainsi, la synthèse puis l'évaluation de composés possédant un noyau central 4*H*-pyran-4-one et 4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridin-4-one ont été effectuées *via* le développement de réactions d'amination palladocatalysée et d'hétérocyclisation.

RATIONAL DESIGN, SYNTHESIS AND EVALUATION OF OXYGENATED
HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS

Abstract :

Despite the discovery of novel antitumor agents and the application of new treatments, cancer remains one of the main cause of death in developed countries. Previous work in our laboratory demonstrated that 1,4-benzoquinone compounds exhibited a promising activity towards anti-apoptotic Bcl-X_L protein and Src protein tyrosine kinase, both implied in cancerous pathologies. Expanding on this study, pharmacomodulations around benzoquinone moiety were realized, without allowing the improvement of existing activities. Then, our interest went on the design and the development of new oxygenated heterocyclic derivatives as potential Src kinase inhibitors. Thus, synthesis and evaluation of compounds containing a 4*H*-pyran-4-one and a 4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridin-4-one moiety was carried out *via* the development of a palladium-catalyzed amination reaction and a heterocyclisation reaction.

Discipline : Pharmacie **Spécialité :** Chimie Thérapeutique

Mots clés : Antitumoraux, Bcl-X_L, Src kinase, 1,4-benzoquinone, 4*H*-pyran-4-one, 4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridin-4-one, amination palladocatalysée.

Adresse du laboratoire : Laboratoire de Chimie Thérapeutique

U. F. R. des Sciences Pharmaceutiques

1, rue Gaston Veil, BP 53508 44035 Nantes Cedex 01 - France