

50376
1995
377

gen 20106475

S
N° d'ordre : 1667

THESE

présentée à

**L'UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

en Chimie Organique et Macromoléculaire

par

SAMIRA EL GHAMMARTI

**ETUDE DES VOIES DE SYNTHÈSE DE
BIOISOMÈRES DE LA NEOTHRAMYCINE**

soutenue le 29 Novembre 1995, devant la commission d'examen :

Président : D. Couturier
Rapporteurs : J. Poupaert
S. Fkih-Tetouani
Examineurs : J. P. Hénichart
B. Rigo



A mon père,

A ma mère,

A mes frères,

A ma soeur,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

en témoignage de ma profonde affection.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements aux personnes qui ont participé à l'élaboration de ce mémoire:

Je suis très heureuse de rendre hommage tout particulièrement à Monsieur Rigo, Professeur HEI, qui a su me donner le goût de la recherche scientifique et m'apporter une aide constante et efficace; j'ai pu apprécier non seulement ses compétences scientifiques mais aussi ses qualités humaines. Qu'il trouve ici toute ma gratitude.

J'exprime à Monsieur Couturier, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille, toute ma reconnaissance pour l'attention qu'il a apportée à ce travail et pour m'avoir fait l'honneur de présider la commission d'examen.

Je remercie mes collègues pour leur accueil, leur sympathie et leur contribution à la bonne ambiance au laboratoire et plus particulièrement à Mademoiselle Legrand pour l'aide qu'elle m'a apportée.

Je remercie Monsieur Mejdj pour sa contribution à l'interprétation et à la mise en forme de la partie RMN. J'associe à ces remerciements, Monsieur Lelieur pour la correction du texte.

Mademoiselle Fkih-Tétouani, Professeur à l'Université Mohammed V Faculté des Sciences de Rabat, Monsieur Poupaert, Professeur à l'Université catholique de Louvain, me font l'honneur de juger ce travail; je leur suis vivement reconnaissante.

Je remercie Monsieur Hénichart, Professeur à l'Université de Lille II, d'avoir accepté de faire partie du jury et pour ses conseils judicieux.

Je remercie également nos sympathiques voisins: toute l'équipe de Chimie Physique.

Je remercie Monsieur Vittu, Directeur de l'école des Hautes Etudes Industrielles de Lille (HEI) ainsi que les enseignants et le personnel administratif et technique de l'école pour leur accueil.

Je désire aussi exprimer mes remerciements aux personnes qui ont contribué à l'élaboration et à l'impression de ce document.

J'ai pu bénéficier d'une bourse de la fondation Norbert Segard, d'une aide de l'Organisation Islamique pour l'Education, les Sciences et la Culture et d'une bourse de l'état Marocain; je leur exprime ici toute ma gratitude pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

La théorie c'est quand on sait tout et que rien ne marche.

La pratique c'est quand ça marche et qu'on ne sait pas pourquoi.

**Ici nous faisons harmonieusement usage des deux:
rien ne marche et personne ne sait pourquoi.**

Heisenberg.....?

SOMMAIRE

CHAPITRE I

Etude bibliographique

A	Introduction générale	2
A.1:	Origine du cancer	3
A.2:	Processus de la cancérogénèse	3
A.3:	Traitement	4
A.4:	Chimiothérapie	4
A.5:	Principaux agents anticancéreux	5
B	Les pyrrolobenzodiazépines	9
B.1:	Origine, historique et isolement	10
B.2:	Elucidation de la structure et transformations chimiques	11
B.3:	Mode d'action	14
B.4:	Synthèse et biosynthèse	18
B.5:	Relations structure-activité	22
B.6:	Composés dimères	28
C	Conception de nouveaux analogues structuraux des pyrrolobenzodiazépines	29

CHAPITRE II

Synthèse des matières premières

A	Préparation des intermédiaires 5,6,7	32
A.1:	N-acylation de différentes amines aromatiques 19	35
A.2:	Silylation des amides aromatiques 12	36
A.3:	Silylation de l'acide pyroglutamique (8a) et de son ester méthylique 9a	37
A.4:	Réactions de Mannich des dérivés pyroglutamiques	38
A.4.1:	Méthode classique	38
A.4.2:	A partir des réactifs silylés	39
A.4.3:	Préparation du N-triméthylsilyloxyméthyl pyroglutamate de méthyle (11d)	39
A.5:	Réaction de Mannich des amides aromatiques 12	40
A.6:	Synthèse des N-[(acétyl-aryl-amino)-méthyl] pyroglutamates de méthyle (7)	42
A.6.1:	A partir des amides N-silylés "méthode D"	43
A.6.2:	A partir de l'acide N,O-bis triméthylsilyl pyroglutamique (10b)	44
A.7:	Synthèse des chlorures de pyroglutamoyl 4	47

CHAPITRE III

Synthèse des dérivés de 1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2c]

quinazolin-3-one 73

50

A	Réactions de Grignard des dérivés pyroglutamiques	185
A.1:	Bibliographie	51
A.2:	Résultats expérimentaux	53
A.3:	Conclusion	59
B	Réactions de Friedel-Crafts des dérivés pyroglutamiques	60
B.1:	Introduction	60
B.2:	Réactions de Friedel-Crafts de type intermoléculaires	60
B.2.1:	Généralités	60
B.2.2:	Utilisation des chlorure de pyroglutamoyl (28a)	61
B.2.2.1:	Bibliographie	61
B.2.2.2:	Synthèse du chlorure de pyroglutamoyl (28a)	62
B.2.2.3:	Conclusion	63
B.2.3:	Utilisation des chlorures d'acides pyroglutamiques N-substitués	63
B.2.3.1:	Synthèse des dérivés pyroglutamiques N-trifluoroacétylés	64
B.2.3.2:	Tentatives d'acylation du benzène	64
B.2.4:	Utilisation de l'anhydride mixte 47a	66
B.2.4.1:	Synthèse de l'anhydride (47a)	66
B.2.4.2:	Tentatives d'acylation d'un noyau aromatique	66
B.2.5:	Utilisation de l'acide N-trifluoroacétyl pyroglutamate de silyle (10c)	67
B.2.5.1:	Tentatives d'acylation de quelques noyaux aromatiques	67
B.2.5.2:	Conclusion	68
B.2.6:	Utilisation des esters N-méthoxyméthyl pyroglutamiques	69
B.3:	Réactions de Friedel-Crafts de type intramoléculaires	69
B.3.1:	Résultats de la littérature	70
B.3.2:	Résultats expérimentaux	77
B.3.2.1:	A partir des acides O-silylés 6	77
B.3.2.2:	A partir des acides 5	80
B.3.2.3:	A partir de l'acide 5f en milieu basique	85
B.3.2.4:	Conclusion	86

CHAPITRE IV

Réactions électrochimiques des produits 5c,d,e et étude restreinte de la réactivité des composés 7f;73a,f

C	Synthèse et réactivité de N-acyl N,O acétals	88
C.1:	Différentes voies d'accès aux N-acyl amine acétals	89
C.2:	Extension des réactions électrochimiques en série pyroglutamique	90
C.2.1:	Résultats bibliographiques	90
C.2.2:	Préparation des N-acyl N,O-acétals pyroglutamiques 80	92
C.3:	Tentative de cyclisation des N-acyl N,O-acétals par catalyse acide	92
C.3.1:	Rappel bibliographique	92
C.3.2:	Réactions des N-[2-méthoxy-5-oxopyrrolidin-1-ylméthyl]-N-aryl-acétamide (80) en milieu acide	93
D	Etude restreinte de la réaction du N-[(acétyl-aryl-amino)-méthyl] pyroglutamique de méthyle et de la 6-acétyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H- pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (7f,73a)	96
D.1:	Réduction d'acides et d'esters pyroglutamiques	96
D.1.1:	Résultats de la littérature	96
D.1.2:	Réduction du N-[(acétyl-(2,5-diméthoxy-phényl)-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7f)	97
D.1.3:	Conclusion	98
D.2:	Comportement de la pyrroloquinazoline 73a en milieu acide ou basique	99
D.2.1:	En milieu acide	99
D.2.2:	En un milieu basique	99
D.3:	Alkylation de 1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c] quinazolin-3-one (90a)	100

CHAPITRE V

Autres tentatives de cyclisation		102
E	Autres tentatives de cyclisation des dérivés pyroglutamiques 4h,7i,42c,93a	103
E.1:	Tentative de cyclisation intramoléculaire via des sels de chlorométhylénium	103
E.1.1:	Bibliographie restreinte	103
E.1.1.1:	Historique de la chimie des sels de chlorométhylénium	103
E.1.1.2:	Utilisation du réactif de Vilsmeier-Haack-Arnold	103
E.1.2:	Résultat expérimental	104
E.1.2.1:	Synthèse de la méthylamide de l'acide 1[(acétyl-phényl-amino)-méthyl] pyroglutamique (93a)	104

E.1.2.2:	Tentative de cyclisation de l'amide 93a	104
E.1.3:	Conclusion	105
E.2:	Tentative de cyclisation de type intramoléculaire catalysée par l'ion fluorure	105
E.2.1:	Bibliographie restreinte	105
E.2.2:	Résultat expérimental	106
E.2.2.1	Synthèse du chlorure de 1-([acétyl-[3-triméthylsilanyloxy- phényl]-amino]- méthyl) pyroglutamoyl (4h)	106
E.2.2.2:	Tentative de cyclisation du composé 4h par l'ion fluorure	106
E.3:	Tentative de cyclisation à l'aide de triéthylxonium tetrafluoroborate (Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻)	108
E.3.1:	Rappel bibliographique	108
E.3.1.1:	Synthèse des iminoéthers pyroglutamiques	108
E.3.1.2:	Synthèse de l'acétal de lactame 102	109
E.3.1.3:	Acylation et alkylations	109
E.3.1.4:	Synthèse de sels de dialkoxycarbéniums à partir d'un ester 110	
E.3.2:	Résultat expérimental	111
E.3.2.1:	Synthèse de 1-[[acétyl-(2,5-diméthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamate de 2-éthoxyéthyle (42c)	111
E.3.2.2:	Tentative de cyclisation de l'éther 42c par le réactif de Meerwein (Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻)	111
E.4:	Application de la réaction de Barbier sur le N-[[acétyl-(2-chlorophényl)- amino]-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7i)	112
F	Autres voies possibles de synthèse de cétones benzodiazépiniques de type 1	114
F.1:	Réactions bimoléculaires	
F.2:	Réactions intramoléculaires	114
CHAPITRE VI		
Caractérisation par rmn		
1:	Rmn ¹³ C	117
2:	Rmn ¹ H	123
CONCLUSION GENERALE		
CHAPITRE VII		
	Partie expérimentale	127
CHAPITRE VII		
	Références bibliographiques	180

Chapitre I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A INTRODUCTION GENERALE

Peu de familles médicamenteuses ont connu un développement aussi important et rapide que celle des agents anticancéreux. Actuellement, la recherche sur le cancer mobilise encore de nombreux laboratoires à travers le monde. Elle constitue un enjeu considérable à l'échelle internationale pour la recherche fondamentale, mais malheureusement elle ne l'est plus pour l'industrie pharmaceutique. Il est nécessaire de noter que le cancer reste toujours la deuxième cause de mortalité en France.

Il existe une très grande variété de tumeurs qui se différencient les unes des autres par leur origine: elles peuvent se développer à partir de n'importe quel tissu, c'est à dire à partir des 200 tissus différents environ résultant de la différenciation des 60 000 milliards de cellules qui constituent le corps humain.

Toutes ces tumeurs sont cependant la résultante d'un même phénomène: la perte du contrôle de la réplication cellulaire. Ceci conduit à une multiplication autonome, continue et anarchique des cellules, se traduisant par l'envahissement et l'altération des fonctions du tissu où la tumeur a pris naissance.

Dans une cellule normale, il existe un équilibre entre les facteurs qui stimulent la croissance et ceux qui l'inhibent, et qui placés sous le contrôle d'un réseau de signaux intercellulaires, assurent le maintien de l'architecture du tissu normal. Cet ordre peut être perturbé par certains stimuli dont l'action est, par exemple, d'activer les facteurs qui favorisent la croissance cellulaire.

Une étape très importante dans la compréhension de la croissance tumorale a été franchie lorsqu'une étroite relation a pu être établie entre la production de facteurs de croissance et la progression tumorale. La production de ces facteurs ainsi que leur contrôle, sont assurés, au sein de la cellule elle-même par certains gènes, et les dégâts passent d'une génération de cellules somatiques à une autre génération de cellules somatiques; cela conduit à définir le cancer comme une maladie génétique acquise de la cellule somatique.

Les nombreuses formes de cancer répondent toutes à une caractéristique commune: la croissance anarchique de cellules anormales ayant perdu, entre autre, la propriété d'inhibition de contact; elles forment alors un amas cellulaire ou "tumeur locale"; la tumeur grossit puis envahit les tissus voisins. Le cancer est alors dit invasif et il affecte les ganglions lymphatiques; puis des cellules se détachent, passent dans la circulation sanguine et lymphatique et vont se fixer sur d'autres tissus: c'est le stade des métastases.

A ce stade, toute une phase de processus de tumorigénèse, dite phase occulte, par opposition à la phase clinique, s'est déjà déroulée et conditionne souvent le pronostic.

A.1: Origine du cancer

Actuellement, environ 200 types de cancers ont été répertoriés et classés suivant leur origine. Ils sont divisés en trois groupes majeurs:

1) Les carcinomes: ils proviennent de cellules épithéliales, qu'elles soient d'origine endodermique ou exodermique; ce sont de loin les plus fréquents puisqu'ils représentent 90% de l'ensemble des cancers humains.

2) Les sarcomes: ils se développent à partir des cellules du mésenchyme.

3) Les leucémies et les lymphomes: ils ont leur origine dans les cellules du sang (système hématoïétique) et les lymphocytes.

A.2: Le processus de la cancérogénèse

La cancérogénèse est un processus multiétapes dans lequel la tumeur que l'on observe est en fait l'aboutissement d'une série de changements subis par la cellule, changements qui peuvent s'effectuer sur un très grand nombre d'années.

On sait maintenant, depuis l'avènement des méthodes de biologie moléculaire, que la séquence totale des événements conduisant à une tumeur correspond à un changement de l'expression d'un ou plusieurs gènes. Ceci provient de la modification du gène lui-même ou de la perturbation de son fonctionnement à la suite d'agressions par des facteurs exogènes comme des virus, des facteurs physiques (rayonnements plus ou moins énergétiques) ou chimiques (substances cancérogènes, etc..) et/ou par des facteurs endogènes comme les hormones ou la prédisposition génétique.

La relation tumeurs-anomalies chromosomiques, déjà mise en évidence au début du siècle, a été confirmée par la découverte des "oncogènes". L'activation de protooncogènes en oncogènes a lieu selon trois processus majeurs: la translocation, l'amplification, ou la mutation génétique.

Il est donc évident que l'ADN constitue la cible principale des agents anticancéreux.

Ainsi, l'utilisation de molécules se liant à l'ADN, de façon très affine et très spécifique, sur des séquences clés du complexe d'initiation de la transcription et/ou de la duplication, constitue un moyen pour réprimer les oncogènes et réguler l'expression des gènes.

L'ADN double-brin dans sa conformation B comporte trois surfaces de reconnaissance: la chaîne des phosphates, le grand sillon et le petit sillon. Chacune de ces surfaces intervient dans le processus de reconnaissance lors de l'interaction protéines-ADN.

A.3: Traitement

Les armes classiques dont dispose la clinique pour le traitement des cancers sont, outre l'immunothérapie, la chirurgie qui constitue encore le moyen le plus efficace, la radiothérapie et la chimiothérapie. Comme l'ont fait remarquer plusieurs spécialistes, ces armes puissantes et redoutables symbolisent respectivement "le fer, le feu, et le poison" capables de combattre le mal. L'établissement du meilleur traitement repose sur la connaissance du mécanisme de cette maladie et de son évolution. Les quatre thérapies majeures (radiothérapie, immunothérapie, chirurgie, chimiothérapie) peuvent être utilisées séparément ou le plus souvent en association, en fonction de la localisation et de l'importance de la tumeur ainsi que des données histologiques. Les progrès apportés dans les trente dernières années par ces traitements sont très importants: on peut considérer actuellement que la moitié des cancéreux traités ne mourront pas de leur cancer! Néanmoins les problèmes posés par ces thérapies, et en particulier les effets secondaires importants induits par la chimiothérapie, incitent les chercheurs à améliorer sans cesse la situation. L'objectif commun à toutes ces méthodes est de tuer la totalité des cellules cancéreuses, en touchant le moins possible les cellules saines.

A.4: Chimiothérapie

La chimiothérapie a pris une place de plus en plus importante dans la thérapie anticancéreuse en raison de sa fréquente efficacité. L'essaimage de cellules cancéreuses à partir d'une tumeur primaire conduit à la formation de métastases sur certains organes. Seule l'utilisation d'agents chimiques capables de détruire ces cellules disséminées peut donner un résultat. Les premiers succès de la chimiothérapie ont d'ailleurs été obtenus sur les cellules cancéreuses disséminées, celles du sang dans les leucémies, celles de la lymphe dans les lymphomes.

La chimiothérapie est également utilisée pour réduire le volume d'une tumeur avant une intervention chirurgicale (chimiothérapie néoadjuvante), ou pour faire disparaître les foyers métastatiques microscopiques apparaissant après le traitement d'une lésion primitive (chimiothérapie adjuvante). Malheureusement, seul un faible pourcentage des cancers est chimiocurable.

Limites de la chimiothérapie

- Toxicité: l'utilisation d'agents anticancéreux est limitée par leur toxicité aiguë ou chronique. Si la toxicité à court terme, réversible, peut être prévenue par des traitements appropriés, les complications liées à une médication longue et continue amenant à une toxicité chronique restent un sujet de préoccupation constante.

- Chimiorésistance: la résistance aux médicaments constitue le problème majeur de la chimiothérapie anticancéreuse. La résistance à un produit donné peut se manifester pour toute une série d'autres médicaments anticancéreux ("*multidrugrésistance*" ou résistance pléiotropique).

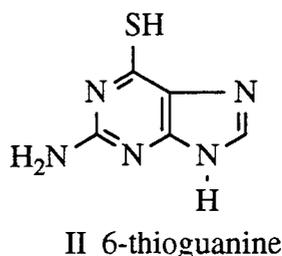
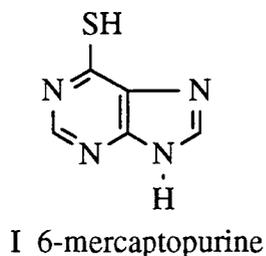
Pour pallier à cette difficulté, on utilise la polychimiothérapie. C'est l'association de plusieurs médicaments anticancéreux qui permettra d'augmenter l'importance et la durée des réponses aux agents pris individuellement. Le but de ce traitement en association est d'augmenter l'index thérapeutique sans majorer les effets indésirables.

A.5: Principaux agents anticancéreux

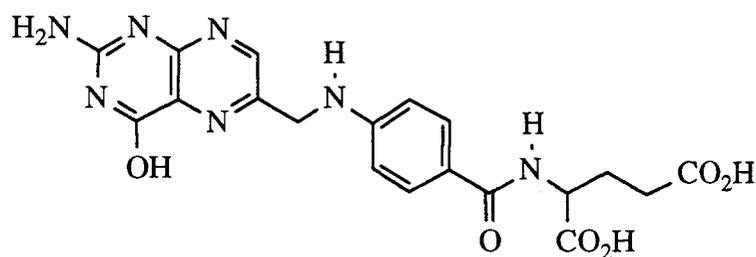
Les médicaments actuellement utilisés couramment en clinique humaine peuvent être classés en fonction de leur mécanisme d'action. Pour la très grande majorité d'entre eux, c'est une interaction directe ou indirecte avec l'ADN qui sera responsable de la mort cellulaire.

A.5.1: Antimétabolites

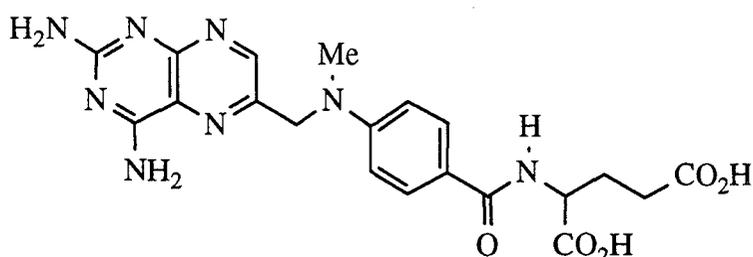
- Les inhibiteurs de systèmes enzymatiques impliqués dans la biosynthèse des nucléotides comme la 6-mercaptapurine (I) et la 6-thioguanine (II), sont des analogues structuraux des bases puriques.



- Les inhibiteurs de la biosynthèse des désoxyribonucléotides, par exemple le 5-fluorouracyle est un inhibiteur irréversible de la thymidilate synthétase, l'hydroxyurée est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase et le méthotrèxate (IV), analogue de l'acide folique (III), est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase.



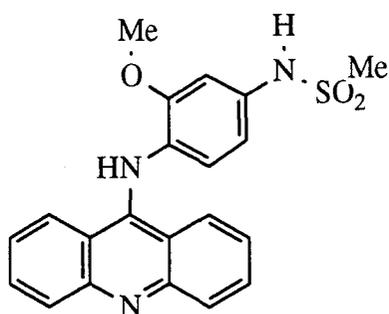
III acide folique



IV méthotrexate

A.5.2: Agents intercalants

Certaines molécules planes polycycliques sont capables de s'intercaler entre les plans de bases de l'ADN, entraînant une déformation de la double hélice. L'intercalation conduit à une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN (mitoxantrone, amsacrine (V)...). Ces agents, pour leur majorité, présentent une spécificité plus ou moins grande pour les enchaînements guanine-cytosine.



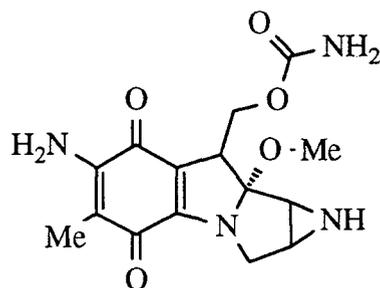
V Amsacrine

A.5.3: Agents tubulo-affins

Ce sont des "poisons du fuseau" ou des "antimitotiques" vrais, agissant sur la polymérisation de la tubuline en microtubules et sur la formation du fuseau, par exemple la vinblastine.

A.5.4: Agents scindant l'ADN

De nombreux agents anticancéreux, par ailleurs alkylants ou intercalants, peuvent, lors de leur métabolisation intracellulaire, engendrer des radicaux libres responsables de cassures mono-brin ou double-brin de l'ADN. Ces produits peuvent être aussi, comme la mitomycine (VI) (intercalant), des agents bis alkylants.



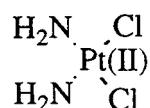
VI Mitomycine

A.5.5: Agents alkylants

Les alkylants sont capables de former avec les bases de l'ADN des liaisons irréversibles. Ce sont des agents électrophiles susceptibles de réagir avec des centres nucléophiles, tels que les groupements chimiques thiols, hydroxyles, carboxyles, amines. En fait, l'alkylation de l'ADN s'effectue sur les bases hétérocycliques, principalement sur l'azote 7 et l'oxygène 6 de la guanine. Certaines molécules possédant deux groupes réactifs (alkylants bifonctionnels) sont capables de créer des ponts intra- et inter-brins, conférant à ces molécules une grande activité.

Réactifs bis alkylants:

Le chef de file historique de ces composés bifonctionnels fut la moutarde à l'azote, mais d'autres médicaments présentent les mêmes propriétés d'alkylation par exemple le cis-platine (VII): il forme des pontages intra-brins en alkylant principalement l'azote 7 de la guanine et empêche ainsi toute mitose.



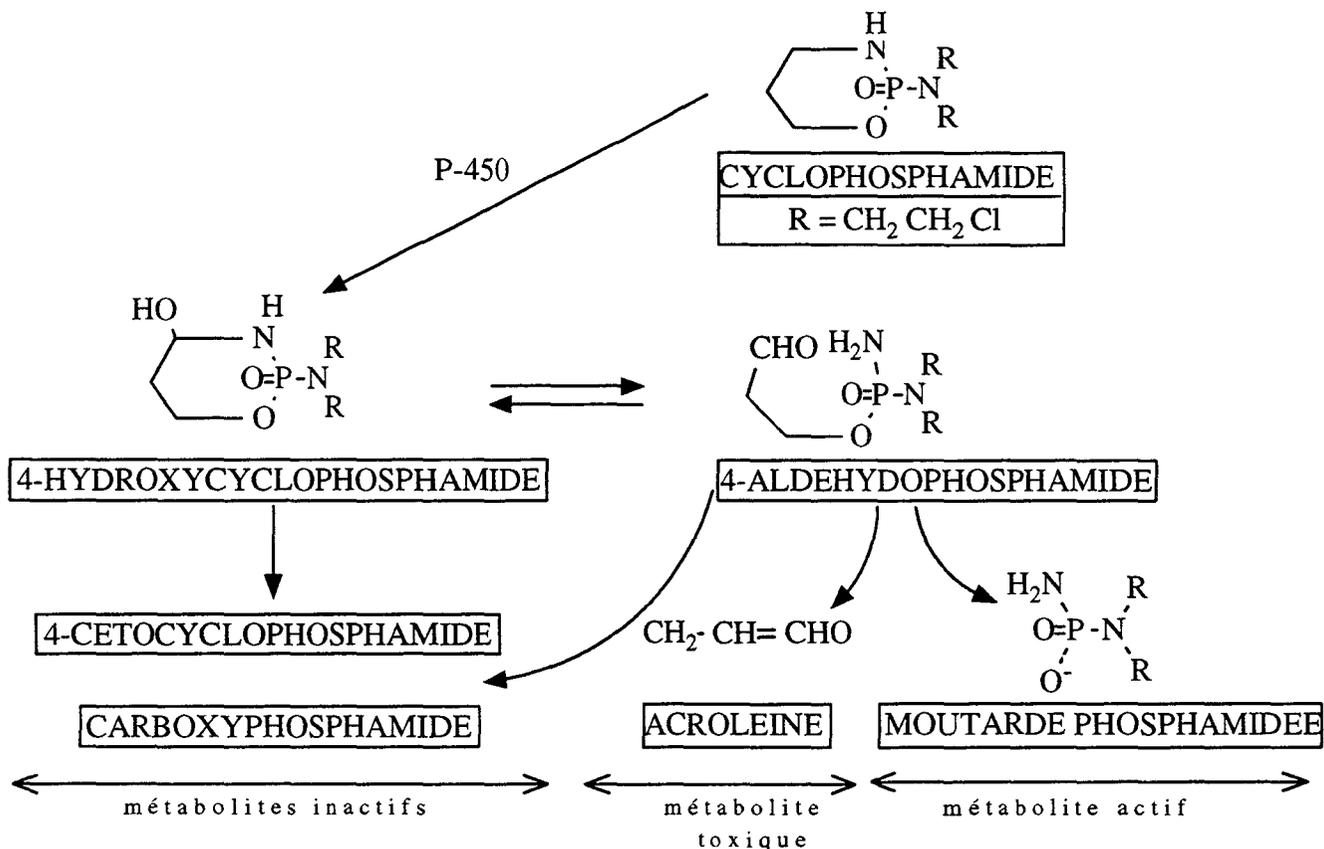
VII Cis-platine

Le cas des cyclophosphamides (VIII): il est un peu particulier en ce sens que ce composé est métabolisé, sous l'action d'oxydases, en cétycyclophosphamide non cytotoxique dans les cellules saines. Dans certaines cellules cancéreuses, ce système

enzymatique de détoxication est déficient, permettant la libération de phosphamides bis alkylants, et d'acroléine hautement cytotoxique.

Il est intéressant d'évoquer ce cas plus particulièrement. En effet, les différentes voies métaboliques offertes au cyclophosphamide dans les cellules normales ou les cellules tumorales permettent d'expliquer dans ce cas une certaine cytosélectivité. Par ailleurs, on sait qu'après alkylation, un certain nombre de systèmes enzymatiques de réparation, permettant une excision puis une synthèse *de novo*, sont mis en jeu. Il semble dans le cas du cyclophosphamide que l'acroléine puisse perturber l'action de ces enzymes.

Activation métabolique du cyclophosphamide



Dérivés de pyrrolobenzodiazépines:

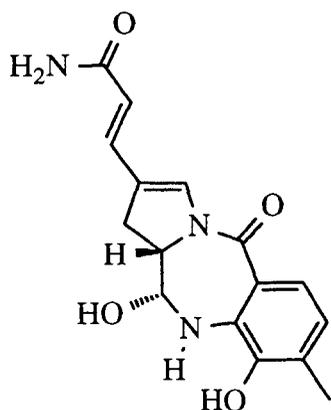
Une autre famille exerce son effet antitumoral en se lovant dans le petit sillon de l'ADN, et par la suite alkyle spécifiquement le groupe amino-2 du résidu guanine: c'est la famille des pyrrolo[1,4]benzodiazépine (PBD).

La formation de cette liaison covalente empêche la réplication et la transcription de l'ADN.

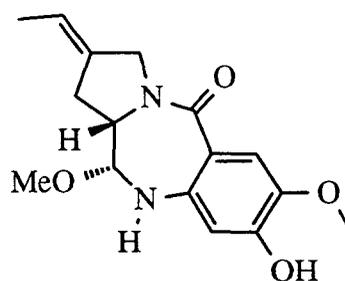
B LES PYRROLO[1,4]BENZODIAZEPINES

Ces pyrrolo[1,4]benzodiazépines forment un groupe inhabituel d'antibiotiques antitumoraux. L'élucidation de leur biosynthèse et de leur mode d'action, tout autant que la nature unique de ces structures, a fortement surpris les chercheurs. En effet, de nombreuses benzodiazépines avaient déjà été préparées comme agents anxiolytiques, mais on n'imaginait pas que ce même système, fusionné à un cycle pyrrole, pourrait produire une activité antitumorale.

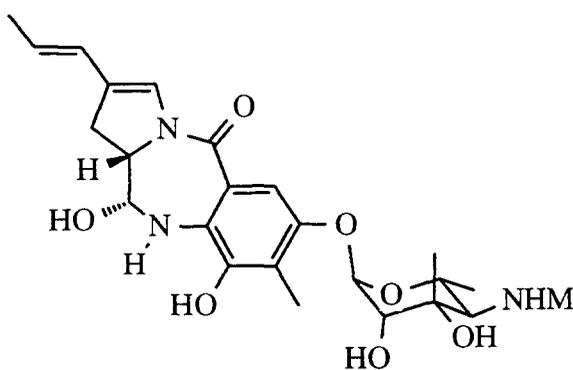
Trois membres principaux de ce groupe, l'anthramycine (M_1), la tomaymycine (M_2) et la sibiromycine (M_3) ont été soumis à une évaluation biologique intensive, et ont fait l'objet de quelques utilisations cliniques, mais celles-ci n'ont pas duré longtemps. Actuellement, aucune PBD n'a été acceptée en pratique médicale, bien que leur activité anticancéreuse ait été reconnue. Les néothramycines ($M_{4,5}$) (sous forme d'un mélange d'épimères) semblent avoir plus de chances de parvenir à une utilisation clinique.



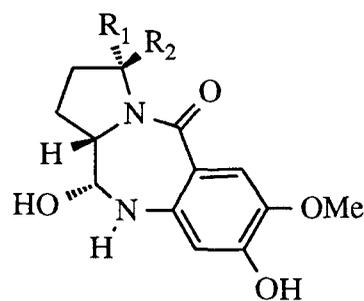
M_1 Anthramycine



M_2 Tomaymycine

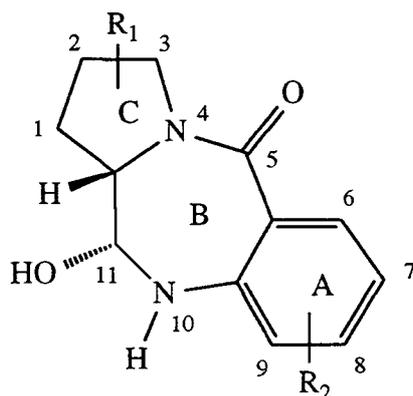


M_3 Sibiromycine



M_4, M_5 Néothramycines
 $R_1 = OH$ $R_2 = H$
 $R_1 = H$ $R_2 = OH$

La numérotation utilisée pour cette famille est la suivante:

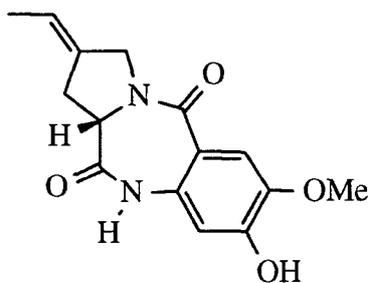


B.1: Origine, historique et isolement

L'anthramycine (M_1) est le chef de file de la famille des PBD; ce composé d'origine naturelle, isolé de "Streptomyces refuineus", a été découvert par Tendler [237] en 1950, et isolé sous sa forme cristalline pure par Leimgruber [131,133] en 1965. Il s'épimérise facilement en solution et a montré des activités biologiques intéressantes, dont une activité antibiotique et une activité antitumorale.

La tomaymycine (M_2) est l'un des principaux composés de cette famille. Son isolement de "Streptomyces achronogènes et nocardia C-15 003" et ses propriétés ont été rapportées pour la première fois par Arima en 1972 [4]. Elle aussi fait preuve de propriétés biologiques importantes: antitumorales, antibiotiques et antivirales.

L'oxotomaymycine (M_6) qui dérive directement de la tomaymycine a été décrite par Kariyone [104] en 1971 et est dépourvu de toute activité biologique.



M_6 Oxotomaymycine

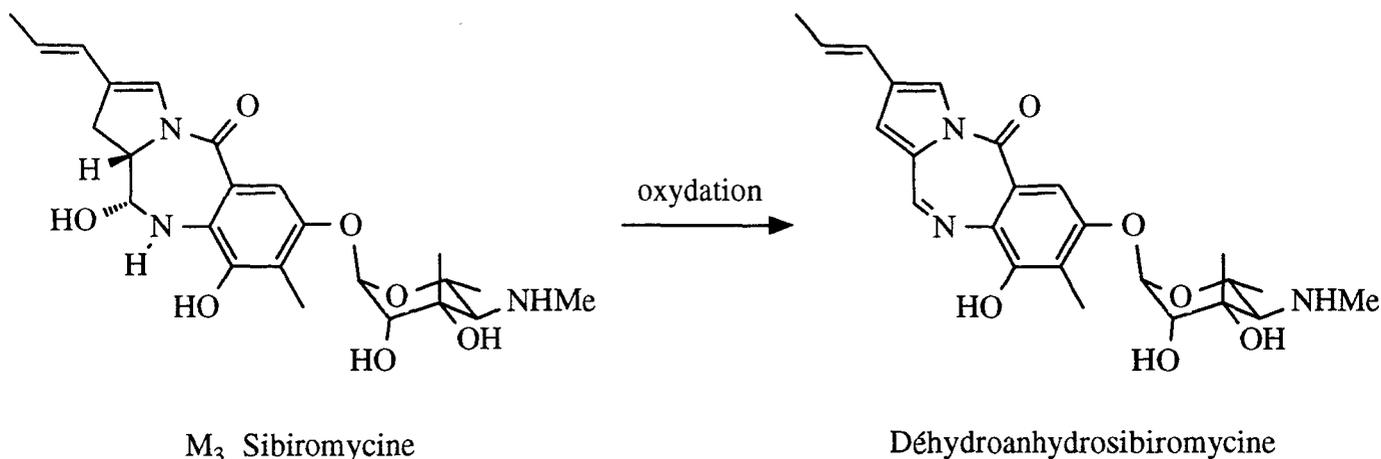
La sibiromycine (M_3) est le plus récent des trois composés; il a été isolé et caractérisé partiellement pour la première fois par Gause [71] en 1972. Sa structure complète a été publiée par Mesentev en 1974; elle aussi présente des propriétés antitumorales et antibactériennes importantes.

Les néothramycines A, B (M_4, M_5) (B est le 3-épimère de A) ont été découverts par Umezawa et coll. [234]. Elles se distinguent des autres antibiotiques antitumoraux de

cette famille de PBD par leur faible toxicité [63].

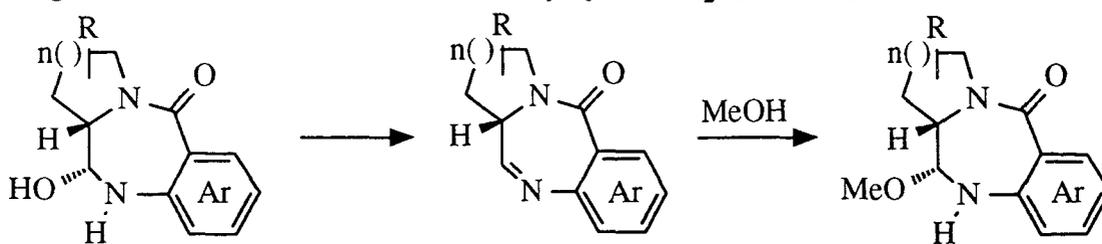
L'anthramycine (M_1), la tomaymycine (M_2) et la sibiromycine (M_3) sont les trois structures principales de ce groupe d'antibiotiques qui sont apparues le plus souvent dans la littérature, bien que d'autres composés (tivalline, prothracarcine, chicamycine, etc..) existent et présentent un intérêt biologique comparable.

Il est à noter que la sibiromycine (M_3) a présenté une ambiguïté structurale: Hecht a suggéré une erreur dans l'attribution de la structure originale de ce composé, attribuée à une oxydation facile qui, en conditions acides, aromatise le cycle dihydropyrrole [126], et fournit le déhydroanhydrosibiromycine dépourvu de toutes activités biologiques.



Il est intéressant de signaler que les tentatives de cristallisation de presque toutes les PBD dans un mélange H_2O - $MeOH$ conduisent à de nouveaux produits, par addition de groupes méthyles.

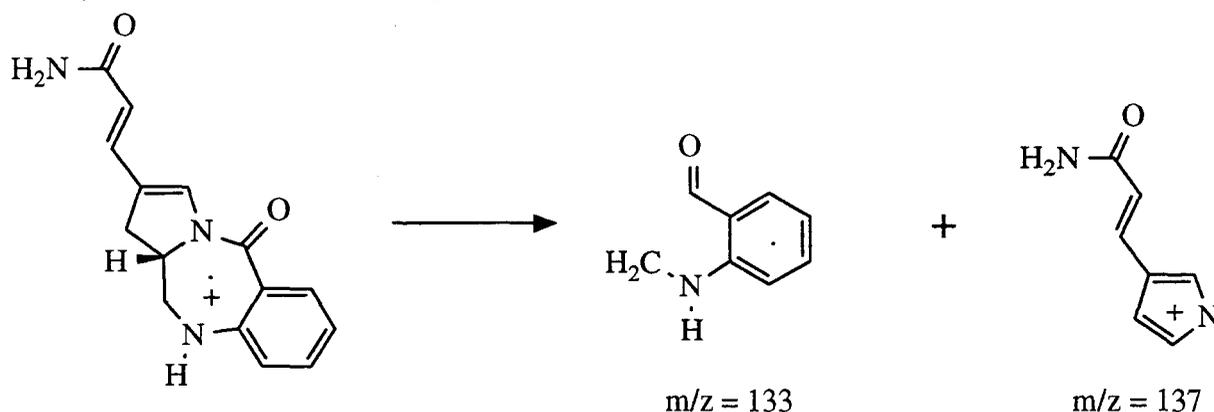
Les éthers méthyliques ainsi obtenus résultent d'une élimination d'eau de la fonction carbinolamine et d'une capture de méthanol par l'imine formée. Par conséquent, ces éthers méthyliques ne sont que des artefacts de cristallisation; cela a conduit à une ambiguïté structurale dans le cas de la tomaymycine (M_2) [180,194].



B.2: Elucidation de la structure et transformations chimiques

L'éclaircissement de la structure de l'anthramycine (M_1) par Leimgruber [133] a permis de définir les caractéristiques de cette nouvelle classe d'agents antitumoraux (PBD), de trouver les méthodes de détermination de leur structure et par la suite de découvrir des analogues de ces composés.

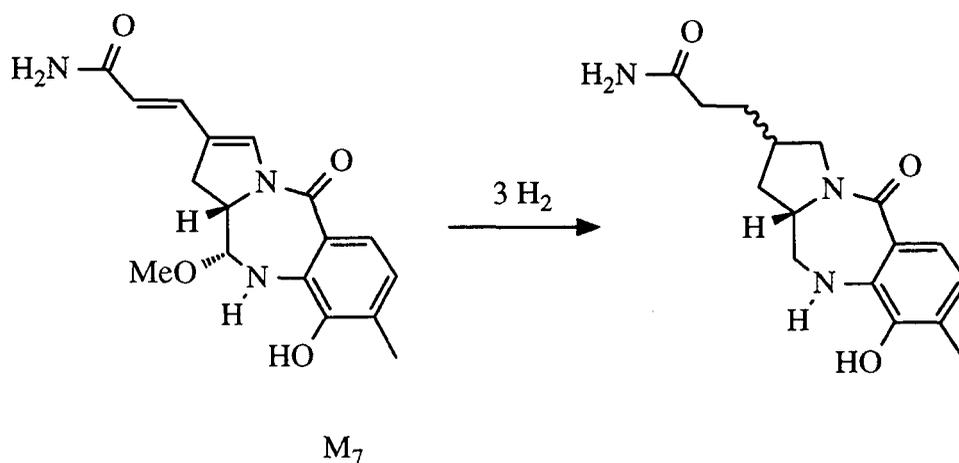
Les études de la structure de l'anthramycine ont été réalisées par RMN, IR et UV, et elle a été confirmée par le spectre de masse d'un analogue plus simple, qui montre les fragments résultant d'un clivage des liaisons N4-C5 et C11-C11a.



La grande résolution de cette technique ($m/z = 133.0514$ et 137.0702) a confirmé que les deux fragments résultant de ce clivage sont C_8H_7NO et $C_7H_9N_2O$; ainsi, la structure a été complètement définie [132].

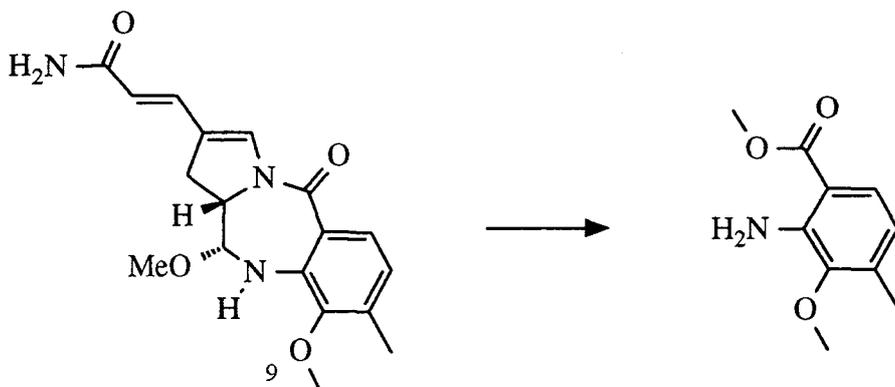
La structure de l'éther méthylique de l'anthramycine (M_7) a été déterminée par une combinaison de transformations chimiques et de considérations RMN.

L'hydrogénation catalytique, qui montre la consommation de trois équivalents d'hydrogène (deux doubles liaisons et le groupe α -méthoxy amine), donne le mélange de deux épimères.

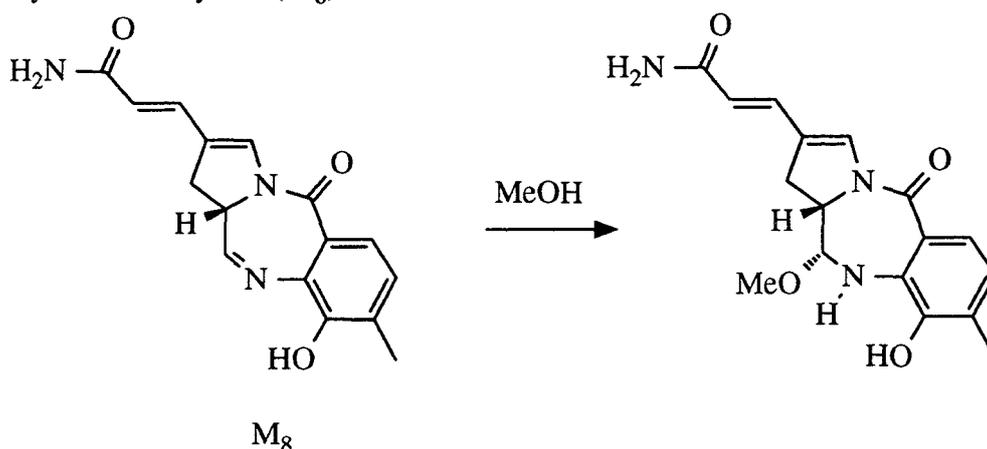


Ce mélange d'épimères hydrogénés donne un mélange épimérique de diacétates lors d'une acétylation et un éther méthylique de l'anthramycine lors du traitement avec le diazométhane.

Le traitement de l'éther méthylique de l'anthramycine avec le diazométhane donne le dérivé 9-OMe, que l'on peut dégrader en 3-méthoxy 4-méthyl anthranilate de méthyl par une hydrolyse acide (HCl 6N) suivie par une estérification par le diazométhane.



Ces conversions chimiques, et les études RMN, ont permis de définir la structure complète de l'antramycine, excepté la configuration relative des deux centres chiraux C(11) et C(11a). Ces configurations ont été attribuées par comparaison du spectre RMN de l'éther méthylique de l'antramycine avec celui du 11-épimère, préparé par traitement de l'anhydroantramycine (**M₈**) avec le méthanol.



Cette comparaison a permis de constater que:

- les groupes méthoxy des deux épimères ont des déplacements chimiques différents (3.1 ppm pour l'antramycine et 3.44 ppm pour le 11-épimère).
- il n'y a pas de couplage entre les protons H11 et H11a pour l'éther méthylique de l'antramycine, contrairement au 11-épimère; ceci implique que les protons H11 et H11a sont cis, donc que le groupement 11-OMe est trans par rapport à H11a.

La structure cristalline de l'antramycine monohydratée a été déterminée par diffraction X dans deux laboratoires différents [5,157]. Ces déterminations confirment la structure proposée par Leimgruber [132], et ont permis de connaître les configurations absolues des centres chiraux.

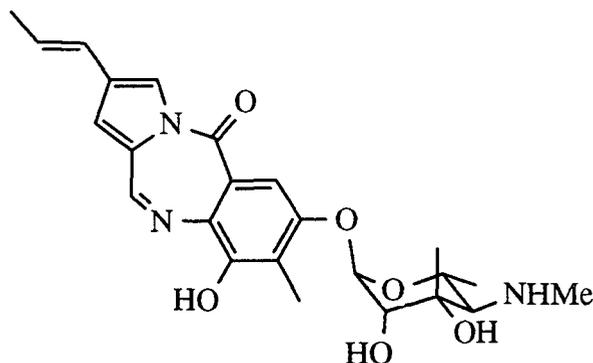
La configuration (S) du C(11a) est très importante parce qu'elle détermine une torsion du côté droit tout au long de l'axe de la molécule. La configuration (R) du C(11)

est moins importante car il s'épimérise très facilement.

Cette torsion est indispensable à ces composés, en général, et à l'antramycine en particulier, pour leur permettre de se lier au petit sillon de l'ADN.

L'élucidation de la structure de la sibiromycine (M_3) est la plus difficile dans cette série de PBD, car il faut déterminer la nature et la position d'attache du groupement aminosucre "sibirosamine".

Parker et Babine [178] ont corrigé la structure de la sibiromycine et la stéréochimie du lien glycosidique; Hecht a établi à son tour l'oxydation facile du cycle pyrrolidine [126]: dans des conditions acides, la sibiromycine est convertie en un composé biologiquement inactif: le déhydroanhydrosibiromycine.



Déhydroanhydrosibiromycine

B.3: Mode d'action

L'ADN est la première cible d'un nombre important d'antibiotiques antitumoraux incluant l'adriamycine, l'actinomycine D, la bléomycine et l'antramycine. Sachant que leur type structural est différent, il n'est pas surprenant qu'ils interagissent selon des voies différentes avec l'ADN, infligeant des dommages différents à celui-ci, mais tous peuvent produire ultimement la mort de la cellule.

Des revues anciennes et récentes [85,195,238] sur différents aspects des PBD ont été publiées, dont les informations concernent surtout la chimie, mais aussi leur synthèse et leur biosynthèse, ainsi que des données pharmacologiques et toxicologiques, l'aspect stéréochimique de la liaison de ces agents à l'ADN, la reconnaissance et la sélectivité des séquences de paires de bases. Autrement dit, la compréhension des interactions entre ces composés et l'ADN est une première étape nécessaire pour élucider la base moléculaire de leur l'activité antitumorale.

Quelques composés appartenant à cette famille de PBD ont un potentiel de régulateurs de gènes, avec une application possible comme agents thérapeutiques dans le traitement de certains désordres génétiques, incluant quelques cancers [87,88].

Le système cyclique des PBD est commun à un groupe de molécules naturelles interagissant avec l'ADN comme antibiotiques antitumoraux. Ces entités sont produites par différentes espèces de "Streptomyces"; parmi les membres cette famille on trouve l'anthramycine (M_1) et la tomaymycine (M_2). D'autres antibiotiques de cette série sont l'abbémycine [79], la chicamycine A [112], le DC-81 [182], la mazéthramycine [120], les néothramycines A et B [152], la prothramycine [225], le DC-102 [76] et la porothramycine B [243].

L'anthramycine (M_1) et ses dérivés produisent leurs effets antitumoraux grâce à une liaison forte avec la double hélice de l'ADN, ce qui provoque une décroissance de la synthèse d'ADN (réplication) et de celle de l'ARN (transcription). La nature de ce lien est autant inhabituelle que remarquable.

L'activité biologique de ces antibiotiques provient d'une réaction covalente avec l'ADN, ce qui forme un lien aminal entre le groupe carbinolamine présent en position C(11) et l'azote exocyclique N(2) d'un résidu guanine. Autrement dit, après insertion dans le petit sillon, une liaison aminale est formée par attaque nucléophile de l'amine exocyclique de la guanine sur le C(11) électrophile de ces molécules [90,157,194,238]. Ce lien aminal demande des interactions initiales non covalentes entre la molécule et l'ADN, grâce à un *fit* net et parfait. Ainsi, à côté de la contribution du lien covalent, le complexe drogue-ADN est stabilisé par un ensemble de forces secondaires incluant les liaisons hydrogènes et les forces de Van der Waals. Des liaisons hydrogènes entre l'hydroxy 9 ou l'amino 10 de l'anthramycine, et O(2) de la thymine ou de la cytosine ou N(1) de la guanine ont été mises en évidence dans le cas de l'anthramycine [238].

Bien qu'un certain nombre de détails de ce mécanisme d'action reste à élucider, le groupe de PBD est la famille d'antitumoraux la mieux comprise [195].

Il est intéressant de connaître la nature et la cinétique de formation de la liaison covalente drogue-ADN, et la spécificité de séquence de paires de base ; ceci a été possible grâce à des études élégantes de RMN (2D, H1, C13) et à de la modélisation moléculaire.

La RMN du carbone a montré que le carbone C(11) est le point d'attache à l'ADN pour tous les membres de la famille des PBD [90,119]. De plus, des études de RMN du proton ont montré sur un déoxyhéxanucléotide, que l'anthramycine se lie d'une manière covalente à l'azote N(2) d'une seule guanine de ce dernier (d(ATGCAT). d(ATGCAT)).

L'autre guanine se trouve alors stériquement bloquée par la présence du produit et le rapport anthramycine-duplex est de 1/1.

Ces expériences montrent que la formation du complexe ne perturbe pas d'une manière significative la conformation B de l'ADN [90,119,191,192]. La liaison covalente est formée d'une manière équilibrée, et la molécule peut circuler le long du petit sillon, d'un site à un autre, sans se dissocier réellement de l'ADN. Le lien covalent établi entre la drogue et l'ADN semble augmenter la stabilité de l'ADN double-brin vis à vis de la dénaturation thermique.

Après avoir établi la position du site du lien covalent de l'anthramycine et des autres PBD (C(11)) [121,176], on a cherché à connaître la configuration de ce carbone dans le complexe avec l'ADN.

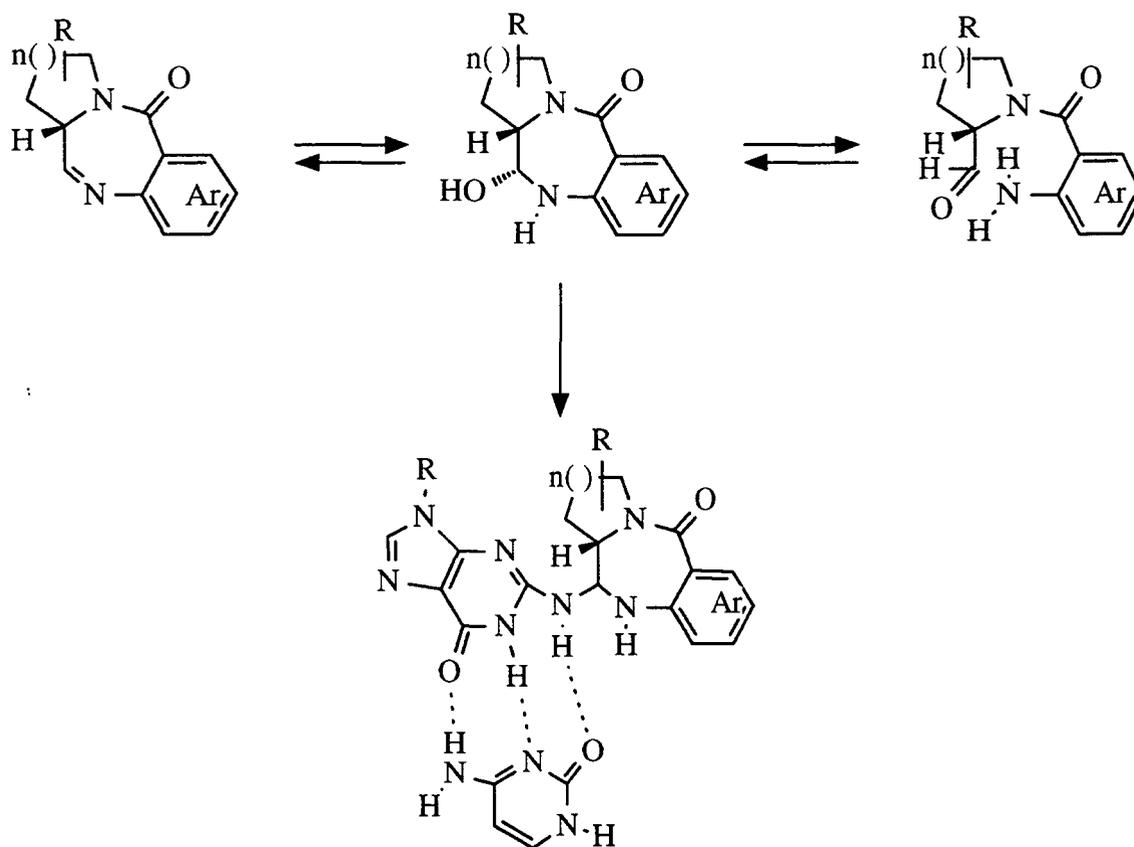
Les observations tirées du spectre d'émission de la tomaymycine montrent que celle-ci se lie à l'ADN dans deux directions différentes (C(11)(S) et C(11)(R)). Ces deux configurations peuvent se former par interaction de la double liaison imine N(10)-C(11) avec l'ADN [15].

L'orientation précise de l'anthramycine dans le complexe covalent a été déterminée d'une manière non ambiguë par examen du spectre cosy (H(11) et H(11a)). Il a été proposé que, si la formation de la liaison covalente provoque l'inversion de configuration (S) du C(11), on devrait observer un pic croisé dû à l'interaction entre H(11) et H(11a). Le pic croisé n'a pas été observé. Il s'en suit que le produit doit avoir son cycle aromatique orienté vers le coté 3' de la guanine. D'autres expériences RMN ont montré que la chaîne latérale acrylamide de l'anthramycine se lie du coté 5' par rapport à cette guanine (un effet NOE est visible entre le H(13) de l'anthramycine et le H(2) de l'adénine) [191,192].

Il faut remarquer que toutes les molécules d'origine naturelle possèdent une configuration (S) pour le carbone C(11a), ce qui confère à celles-ci un *twist* du coté droit [6,157]. Ce *twist* donne aux molécules une configuration tridimensionnelle appropriée pour un *fit* parfait dans le petit sillon de l'ADN. La racémisation du C(11a) peut réduire de façon significative l'activité biologique, et il existe des exemples de synthèse de PBD de configuration (R) du C(11a) dont l'activité antitumorale et l'affinité avec l'ADN sont fortement diminuées.

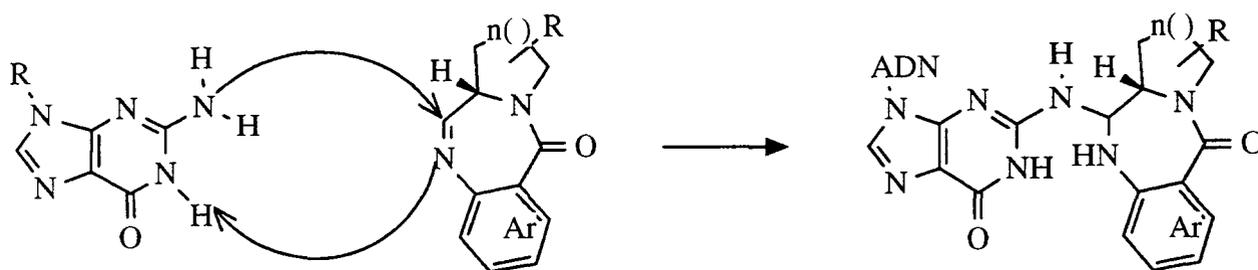
D'autre part, plusieurs fonctions alkylantes potentielles existent pour le carbone C(11) (site d'alkylation de PBD): carbinolamine, éther méthylique de carbinolamine, imine. Le mécanisme précis de l'alkylation n'est pas encore bien défini, mais trois mécanismes différents peuvent être écrits, qui utilisent les différentes formes des molécules citées précédemment, ainsi que l'amino aldéhyde formé par ouverture du cycle diazépine.

Chacun de ces trois mécanismes est raisonnable et ne peut être écarté.



L'effet de la catalyse acide [195] doit être pris en compte, mais les trois mécanismes en dépendent. Ainsi, l'incertitude existe toujours à propos du mécanisme réel de l'alkylation.

Si cette catalyse acide ne permet pas de déterminer le mécanisme précis d'alkylation, nous pensons néanmoins qu'elle explique la spécificité de celle-ci sur la fonction amine d'une guanine. En effet, une catalyse acide pourrait être fournie par le proton amidique adjacent à la fonction amine de la base guanine.



Les PBD ont une capacité apparente pour alkyler un site et pour migrer ensuite sur un autre site, où elles se lient plus fortement, sans quitter le petit sillon de la double hélice de l'ADN [77]. Ceci est possible car une liaison aminale est réversible, spécialement en milieu acide.

Les PBD n'ont pas uniquement une spécificité pour le résidu guanine, mais montrent aussi une sélectivité séquentielle. Des études de *foot printing* de l'ADN ont montré que, en général, les PBD se lient à l'ADN dans des séquences spécifiques, avec une nette préférence pour un motif guanine situé entre deux purines (5'Pu-G-Pu) (85%), et que la sélectivité la plus faible est celle trouvée pour une guanine entourée de deux bases pyrimidines (5'Py-G-Py)(9%). Une sélectivité intermédiaire a été détectée pour l'enchaînement Py-G-Pu ou Pu-G-Py (avec Py = pyrimidine, Pu = purine) [77,91,238]. Il a été suggéré que les sites Pu-G-Pu soient des sites cinétiques mais que le *binding* pourrait être plus stable dans Py-G-Py [77].

L'analyse du *foot printing* par MPE.Fe(II) révèle que chacun de ces agents couvre au minimum trois à quatre paires de base sur l'ADN, avec un décalage plus grand (de 2 à 3 paires de bases) sur le brin opposé que ce qui avait été prévu lors de l'analyse du lien non covalent avec les petites molécules [77].

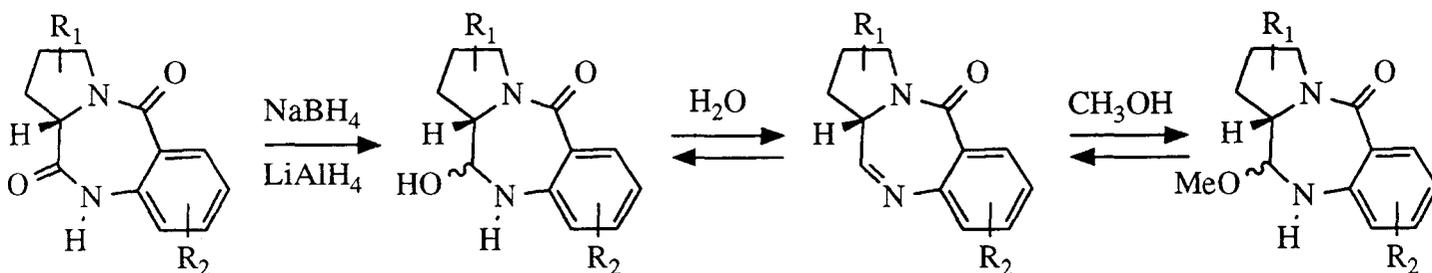
Cet attachement covalent des PBD dans le petit sillon de l'ADN produit des effets variables sur les cellules contenant cet ADN. Il provoque une inhibition puissante de la synthèse d'ARN et d'ADN.

B.4: Synthèse et biosynthèse

La biosynthèse des PBD a été élucidée pleinement par Hurley [86], qui en particulier a montré lors de cette importante recherche, que le fragment "acide anthranilique" dérive du l-tryptophane, et que le fragment "pyrrole" dérive de la l-tyrosine [89,92].

Les néothramycines A et B sont une exception à cette généralisation car leur cycle pyrrole dérive de la l-proline [195].

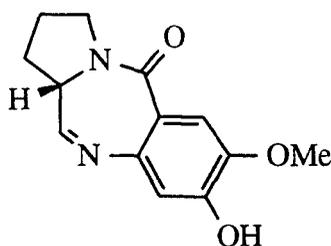
La première synthèse de PBD ayant une activité antitumorale est celle de l'éther méthylique de l'antramycine réalisée par Leimgruber[130] en 1968; la dernière étape de cette synthèse est une réduction par NaBH_4 ou LiAlH_4 du pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione.



Bien que les PBD possédant une fonction amide en N(10)-C(11) soient facilement synthétisées, l'introduction d'un groupement imine, carbinolamine ou leur équivalent chimique dans cette position est problématique; ceci est dû à la réactivité de ces groupes

fonctionnels.

La stabilité de la fonction carbinolamine des PBD est en relation avec le type et la nature des substituants du cycle aromatique (A), et le degré d'insaturation du cycle pyrrole (C) [238]. Pour cette famille, la fonction carbinolamine (ou son équivalent chimique) est souvent générée lors de la dernière étape de synthèse, dans les conditions les plus douces possibles [124]. En outre, les conditions réactionnelles capables de causer la racémisation du carbone C(11a) doivent être écartées, car la configuration (S) de ce carbone semble primordiale pour le maintien de la conformation tridimensionnelle qui aboutit à une isohélicité avec le petit sillon de l'ADN, et par conséquent permet d'obtenir le meilleur *fit*. Thurston [238] a fait une comparaison directe de la pureté optique et de l'activité biologique de DC-81 (M_9) préparé de deux manières différentes

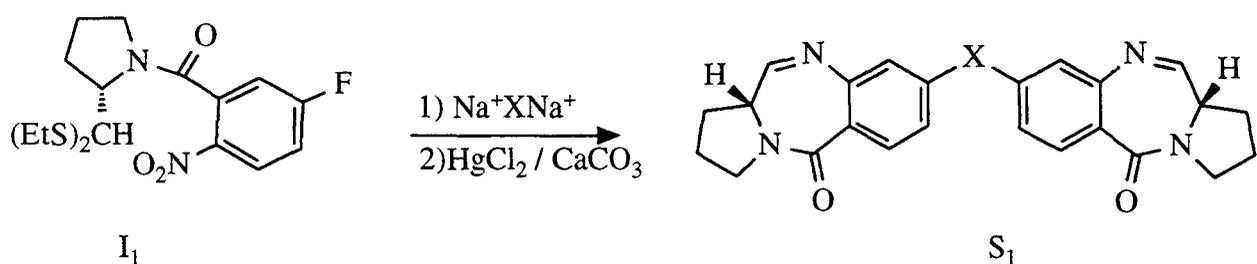


M_9 DC-81

1) Un mélange racémique est obtenu lorsque la synthèse est réalisée *via* une résine Amberlite. On obtient alors une $IC_{50} = 5.3 \mu M$ pour L1210.

2) la réduction de l'intermédiaire aminothiactal (I_1) donne l'énantiomère (S) $IC_{50} = 0.38 \mu M$ pour L1210.

Cette deuxième voie de synthèse doit donc être utilisée lorsque la pureté optique et l'activité biologique du produit final sont cruciales. Elle a été utilisée pour la fabrication de dimères S_1 [54,55]:



- a: X = -S-(CH₂)₆-S-
- b: X = -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-O-
- c: X = -O-CH₂-CH-(CH₂NMe₂)-O-

La synthèse de Leimgruber a montré des limitations à l'égard des substituants aromatiques requis sur le cycle (A) [241]; toutefois, il a été montré que l'utilisation du groupe protecteur MOM sur la position N(10) permet l'application de cette approche à la

synthèse de PBD comme la néothramycine [156].

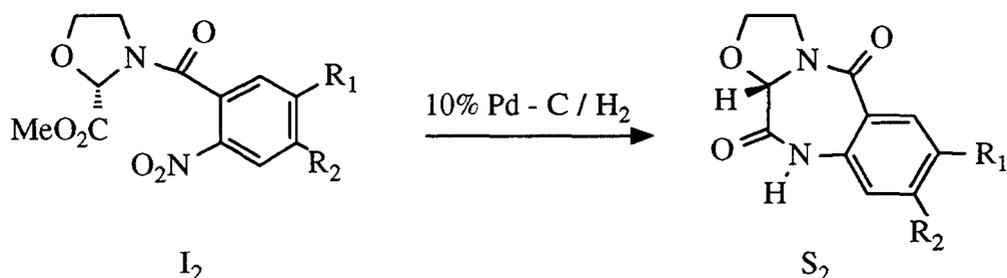
Lown et Joshua ont rapporté une méthode utilisant une cyclisation par réduction (H_2/cat) du N-(2-nitrobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxaldéhyde [135]. Cette méthode a été aussi appliquée à la synthèse totale de la tomaymycine et des néothramycines A et B. Cette approche souffre de limitations car une réduction totale peut se produire.

En 1983, Kaneko a décrit une approche alternative, impliquant une réduction d'un iminothioéther par l'amalgame d'aluminium [103].

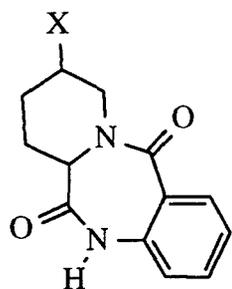
Un développement plus récent de Thurston utilise le chlorure de mercure ($HgCl_2$) comme agent de cyclisation de N-(2-aminobenzoyl) pyrrolidine-2-carboxaldéhyde diéthylthioacétal (S) [123]. Cette méthode présente beaucoup d'avantages, et elle a été utilisée pour synthétiser la Prothracarcine [123] et d'autres PBD naturelles, ainsi que des PBD dimères, liées par leur C(8) ou C(7); elle a été récemment modifiée par l'utilisation du chlorure de sulfuryle comme agent de cyclisation à la place de $HgCl_2/CaCO_3$, ce qui facilite le traitement, et conduit à des rendements meilleurs.

En 1994, Baraldi a synthétisé un dilactame analogue, en introduisant un pyrazole disubstitué à la place du cycle benzénique; en toute dernière étape, la cyclisation est réalisée par réduction d'un composé nitré par $TiCl_3$, dans un mélange $H_2O/MeOH$ [14].

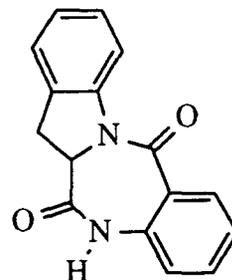
Les oxazolo[2,3-c][1,4]benzodiazépines-5,11-dione (S_2) [240], quant à elles sont, obtenues en une seule étape par hydrogénation des esters nitrés I_2 correspondants (10% Pd-C/ $H_2/MeOH$). Cette hydrogénation accompagnée par une cyclisation, ne demande que 30 minutes (les PBD demandent beaucoup plus de temps); ceci est dû probablement à l'effet électroattracteur de l'oxygène du cycle à 5 chaînons.



Plusieurs autres méthodes de synthèse [218] ont été décrites dans la littérature, dont une grande partie fait encore intervenir des réductions, suivies par des cyclisations intramoléculaires. C'est ainsi qu'ont été obtenues les pyridinobenzodiazépines de type S_3 [156,258], et le dilactame tetracyclique S_4 [258].

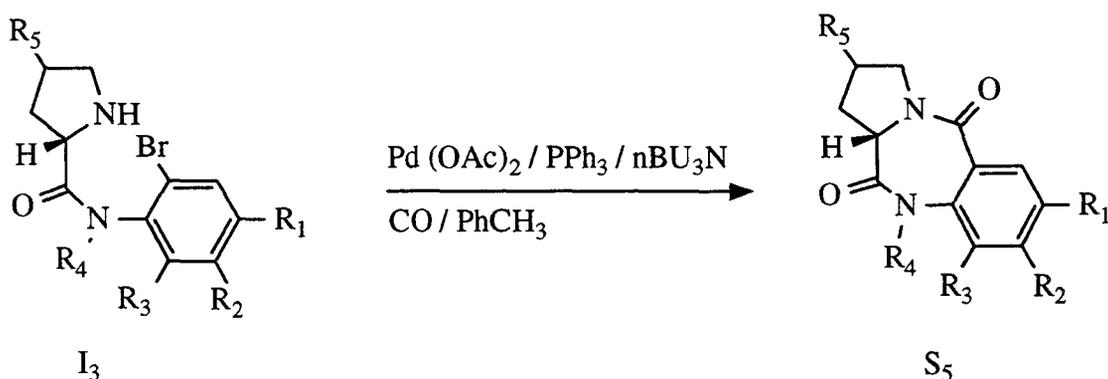


S₃



S₄

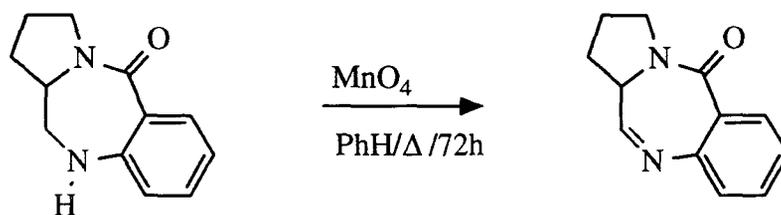
Une synthèse assez différente a été publiée pour la première fois par Ishikura [95]. Il s'agit d'une carbonylation catalysée par le palladium, des anilides α halogénées correspondantes I₃, qui conduisent aux composés S₅.



I₃

S₅

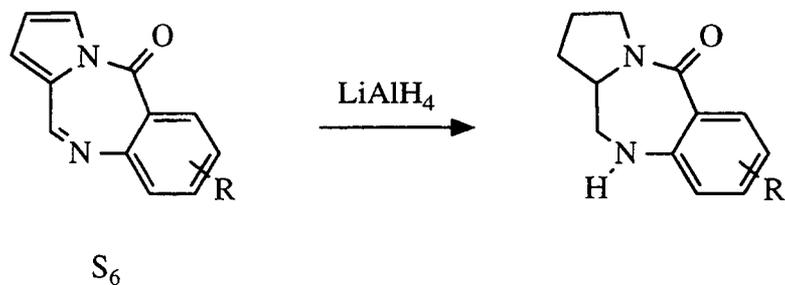
Par ailleurs, l'oxydation des amines du type I₄ a été envisagée [232]:



I₄

D'une manière générale, la fonction imine N(10)-C(11) des PBD est beaucoup plus stable que la fonction aminoacétal N(10)-C(11)-OMe dans les systèmes partiellement (double liaison dans le cycle à 5 atomes) ou totalement insaturés; cette stabilité provient d'une conjugaison plus étendue.

La fonction imine N(10)-C(11) dans les PBD totalement insaturées comme le composé tricyclique S₆, est inactive vis à vis des nucléophiles; l'activité biologique de ces systèmes conjugués chute donc considérablement, bien qu'une partie de leur réactivité chimique soit conservée, puisqu'il est possible de réduire cette double liaison.



Enfin, le plus sérieux problème rencontré lors de la synthèse des PBD (saturées) est la labilité de la fonction carbinolamine (ou de son équivalent chimique imine) qui est généralement introduite à la fin de la synthèse.

Un autre problème provient évidemment de la stéréochimie du C(11a), qui au cours de la synthèse risque une racémisation, défavorable à l'activité biologique.

B.5: Relations structure-activité

Bien que l'anthramycine (M_1) ait la meilleure activité antitumorale dans la famille des PBD, elle provoque aussi de la cardiotoxicité et une nécrose tissulaire, qui ont été observées lors de son application en clinique [113].

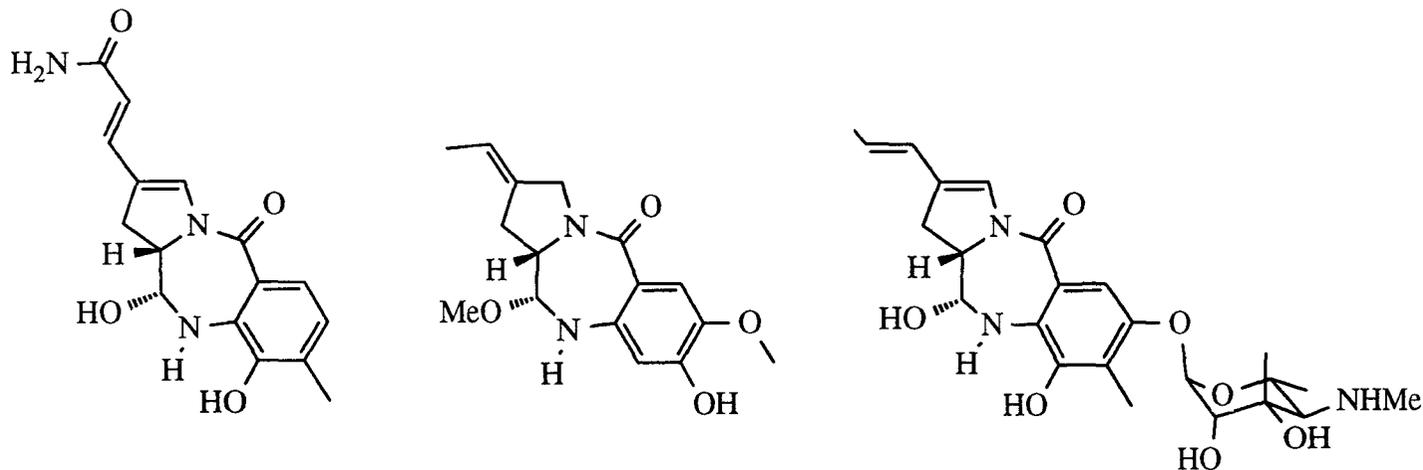
Le mécanisme de la cardiotoxicité de l'anthramycine (M_1) et de la sibiromycine (M_3) est comparable à celui des anthracyclines, et est lié à la formation de o-quinone imine par oxydation [239].

Une approche rationnelle pour le développement clinique des molécules de cette série a été proposée [239], et de nombreux chercheurs ont étudié les méthodologies de synthèse applicables à la préparation d'analogues des PBD, afin d'affiner les relations structure-activité [123,238].

Plusieurs équipes de chercheurs se sont rendues compte qu'il y a une grande possibilité d'augmenter le profil antitumoral.

Le modèle CPK proposé par Thurston et Hurley [239], contient toutes les conditions nécessaires pour l'activité antitumorale, incluant le groupe carbinolamine requis pour le lien covalent à l'ADN, et représente un guide important pour le *design* de nouvelles molécules. De plus, des études préliminaires de modélisation suggèrent que les modifications de la nature du cycle (A) et/ou du cycle (C), de la nature des substituants aromatiques et/ou pyrroliques et de leurs positions respectives, doivent respecter le même encombrement stérique et permettre une superposition géométrique sur les analogues naturels [85,91,191,195,238].

Cette famille d'antibiotiques antitumoraux se caractérise par un noyau commun à toutes les structures PBD. Si l'on prend par exemple les trois structures principales de cette famille: l'antramycine (M_1), la sibiromycine (M_3) et la tomaymycine (M_2), qui diffèrent par:



M_1

M_2

M_3

- 1) La nature de la chaîne latérale sur le cycle (C)
- 2) La nature et la position des substituants aromatiques
- 3) Le degré d'insaturation du cycle pyrrole

La configuration absolue du C(11a) est (S) pour les différents membres de ce groupe, et ils possèdent tous presque le même encombrement stérique.

** Effet d'un substituant sucre sur la liaison initiale avec l'ADN:*

L'antramycine (M_1) et la sibiromycine (M_3) qui ont une structure relativement similaire, excepté le groupement amino sucre en position C(7) de la sibiromycine, présentent une différence marquée de vitesse de réaction avec l'ADN. Cela est représentatif du rôle significatif que joue le groupement sucre dans l'interaction avec l'ADN, et correspond au fait que l'interaction des PBD se réalise en deux étapes discrètes:

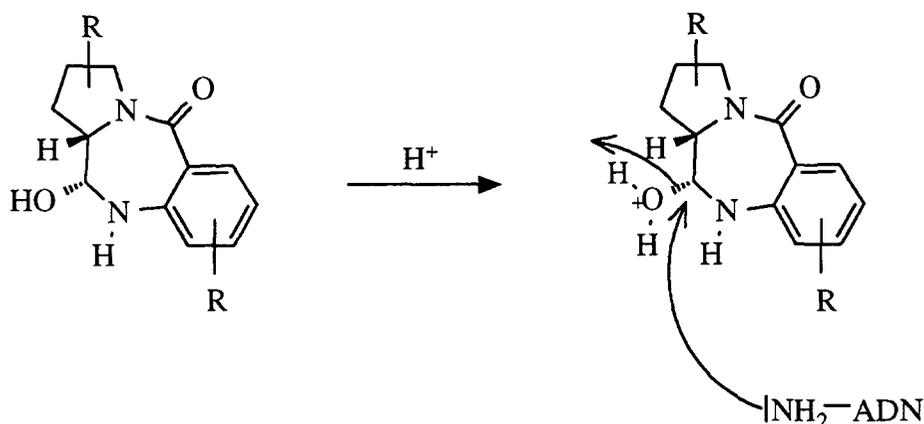
- La première interaction est de type non-covalent; au cours de celle-ci, les groupes réactifs de l'antibiotique sont mis en juxtaposition avec les espèces réactives de l'ADN.
- La seconde interaction résulte d'un attachement covalent de l'antibiotique à l'ADN.

Le lien initial non-covalent est une réaction rapide et réversible:



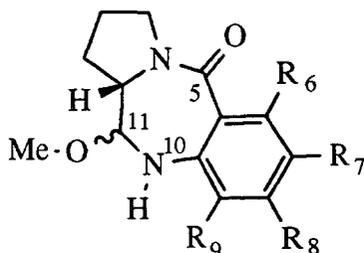
Le groupement amino sucre en C(7) de la sibiromycine pourrait donc intervenir en favorisant un meilleur *fit* de cet antibiotique dans la double hélice de l'ADN, ce qui augmente la vitesse de la seconde étape.

La vitesse de l'interaction de l'antibiotique avec l'ADN dépend de la formation d'un intermédiaire protoné [85].



L'ordre décroissant de stabilité du complexe antibiotique-ADN est le suivant pour les trois PBD: sibiromycine (M_3), anthramycine (M_1), tomaymycine (M_2).

Les informations tirées lors de cette comparaison sont alors [85]:



- C(11)-OMe réagissent plus lentement que C(11)-OH.
- OMe en C(9) détruit l'activité antitumorale.
- L'oxydation de la fonction carbinolamine en amide détruit aussi l'activité antitumorale.

* *Effet de la nature et de la position des substituants aromatiques sur la formation du lien covalent entre PBD et ADN:*

- L'absence d'activité du composé comportant en C(6) un groupe méthyle a été expliquée par l'encombrement stérique entre ce groupement et le carbonyle en C(5) ce qui induit une géométrie différente du cycle à sept chaîons [91].

- un groupe méthyle en C(7) ou C(9) ne change en rien l'activité de ces composés par rapport aux PBD naturelles [91].

- Un groupe benzyloxy à la place du méthoxy en C(8) augmente la réactivité globale avec l'ADN et opère un changement dans plusieurs sites de liaison [91].

- Une baisse de cytotoxicité se produit lorsque Cl, NO₂ ou CO₂H sont introduits en position C(8) [85,91].

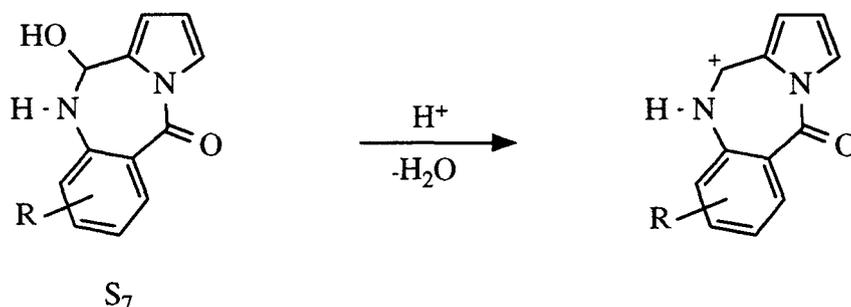
- La même chose a été observée lorsque l'on place des groupes OMe, NO₂ ou CO₂H en position C(9) [85].

En guise de conclusion, les groupements électroattracteurs sur le cycle benzénique diminuent largement la réactivité avec l'ADN, alors que les groupes électrodonneurs l'augmentent. En effet, les groupes électrodonneurs pourraient faciliter la protonation de la fonction imine [91].

** Effet de la saturation du cycle pyrrole sur le lien des PBD avec l'ADN:*

Des composés possédant les mêmes substituants aromatiques mais différant uniquement par le degré de saturation du cycle (C) ont été comparés: les composés ayant un cycle pyrrolidine, ou un cycle Δ1 pyrroline forment un lien covalent avec l'ADN; par contre, les produits complètement conjugués (cycle pyrrole) de formule S₇ ne se lient pas à l'ADN. Ceci est en accord avec leur activité biologique qui est très faible, voire nulle, par rapport aux PBD naturelles (anthramycine, tomaymycine) [91].

D'un point de vue chimique, ceci est explicable par la formation d'un sel d'imminium stabilisé, par résonance avec le cycle pyrrole, et qui par conséquent, est moins réactif que celui issu des PBD naturelles



** Effet de la chiralité du C(11a) sur le lien covalent entre PBD et ADN:*

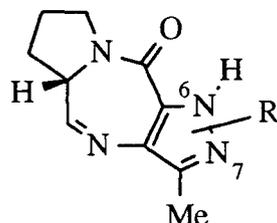
Une comparaison faite sur des molécules qui diffèrent uniquement par la stéréochimie du C(11a) révèle que seuls les composés ayant la configuration naturelle de ce carbone C(11a) (S), se lient à l'ADN [91]. Ce résultat est en accord avec les études de modélisation [191] qui ont prédit que cette configuration confère aux molécules une torsion du côté droit qui leur permet un meilleur *fit* avec la double hélice de l'ADN.

On peut aussi constater qu'une double liaison exocyclique sur C(2) (tomaymycine) conduit clairement à une activité biologique plus grande que pour les analogues ayant un cycle (C) complètement saturé, ou contenant une seule double liaison endocyclique, qui sont à leur tour plus actifs que les composés contenant un cycle pyrrole.

Les modifications réalisées ne se sont pas limitées à la nature et à la position des substituants aromatiques, mais ont atteint tous les cycles du squelette PBD.

** Analogues des PBD avec le cycle benzénique modifié:*

Le remplacement du cycle benzénique par un hétérocycle a été décrit par Baraldi [12,14], qui a synthétisé une nouvelle classe d'analogues des PBD: les pyrazolo[4,3-e]pyrrolo[1,2- α][1,4]diazépinone **S₈**:



S₈

a: R = N₆-Me

b: R = N₇-Me

Ces analogues hétérocycliques ont été conçus comme des molécules ayant:

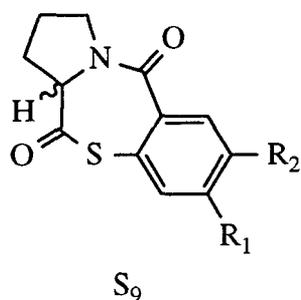
- 1) la possibilité d'avoir une affinité plus grande et une sélectivité séquentielle dans le petit sillon de l'ADN modifiée par la possibilité de nouvelles liaisons hydrogènes.
- 2) la réduction de la cardiotoxicité due à l'impossibilité de formation de quinones comme pour l'antramycine.

Le maximum de cytotoxicité est obtenu pour les composés substitués sur le cycle pyrazole par un groupement benzyle sur N(7) et un groupement Me sur C(8); des groupements plus encombrants qu'un méthyle en C(8) diminuent énormément l'activité biologique. D'un point de vue chimique, la forme imine est beaucoup plus stable. Les analogues pyrazolo restent moins efficaces que les PBD de référence, mais les résultats recueillis sont intéressants et encouragent la synthèse d'autres analogues avec d'autres hétérocycles remplaçant le cycle benzénique (A).

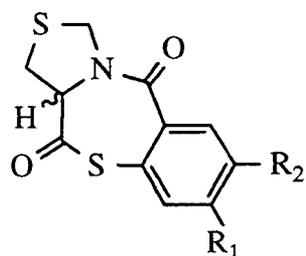
D'autres modifications ont été réalisées telles que la synthèse du système cyclique pyridino[2,3-e]pyrrolo[1,2- α][1,4] diazépino [12]. Ces composés sont isolés sous leur forme carbinolamine. Finalement la synthèse de pyrrolo[2,1-c]pyrimido[5,4-e][1,4] diazépino-5-one a été réalisée [12]; ce dernier est isolable sous la forme C(11)-méthyléther.

** Modifications du cycle (B):*

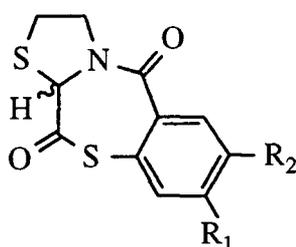
Nacci a rapporté [69-70] la synthèse des pyrrolo[2,1-c][1,4] benzothiazépine (**S₉**): le cycle (B) de ces analogues modifiés de PBD naturelles contient une fonction thioester (S-CO) à la place des fonctions imine, carbinolamine ou méthyléther de carbinolamine.



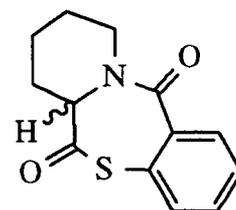
D'autres synthèses ont été réalisées, menant aux thiazolo[4,3-c][1,4] benzothiazépines (S₁₀), thiazolo[2,3-c][1,4] benzothiazépines (S₁₁) et pyrido[2,1-c][1,4] benzothiazépines (S₁₂).



S₁₀



S₁₁



S₁₂

Les dilactames de type S₉₋₁₂ sont optiquement inactifs à cause de la racémisation du C(11a). Dans cette série, les composés S_{10,11} (avec R₁=R₂=H) et S₁₂ sont les plus actifs contre la leucémie L1210 (75-94% d'inhibition de croissance à 100 µg/ml).

Il est intéressant de remarquer que l'introduction de ce groupe thioester augmente l'électrophilie du C(11) et que l'attaque nucléophile pourrait être plus facile dans ce cas.

** Modifications sur le cycle (C):*

Un certain nombre de modifications générales a été effectué sur le cycle (C); des exemples ont été décrits précédemment comme le remplacement de ce cycle par différents hétérocycles tels que: thiazoles-1,2 ou -1,3, diazoles-1,2 disubstitués, oxazole-1,3, indole, pyridine. La cytotoxicité de ces quelques composés reste généralement inférieure à celle des PBD de référence.

De nombreuses tentatives ont été faites pour synthétiser des analogues comportant une chaîne latérale insaturée sur le cycle (C) en position C(2). Ces composés sont importants car leur cytotoxicité et leur capacité de se lier à l'ADN se trouvent augmentées. Pratiquement, la préparation de ces PBD contenant en plus une fonction imine N10-C11 ou son équivalent chimique carbinolamine, et une chaîne latérale insaturés en C(2) reste un objectif difficile à réaliser [125].

B.6: Composés dimères

Le profil antitumoral assez pauvre des analogues des PBD synthétiques a encouragé de nombreux chercheurs, parmi lesquels Hurley [158,248], à examiner les possibilités d'un pontage interbrin ADN-ADN grâce à des dimères liés par un pont d'un certain nombre d'atomes, qui pourraient conduire à des composés biologiquement plus efficaces et plus sélectifs. Des études de modélisation réalisées par Boyd [26] sur de tels dimères de la tomaymycine et sur un duplex de 12 paires de bases (pb), a montré que les deux fragments tomaymycine se lient sur les brins opposés du duplex. La stéréochimie du site de liaison et l'orientation de ces agents au sein du duplex ont été déterminées par RMN à champs forts [26].

Le *design* du pontage interbrin utilisé a été réalisé par modélisation moléculaire, et a aussi permis de caractériser un complexe bis tomaymycine-duplex à 10 paires de base. Les deux PBD sont liées à deux guanines équivalentes, situées sur les brins opposés et séparées par quatre paires de bases. De plus, il a été montré que les espèces tomaymycine-N(2) guanine-ADN formées sont de stéréochimie (11 S), et sont orientées, par rapport à la guanine modifiée, avec les cycles aromatiques dirigés vers le côté 3' [158,248].

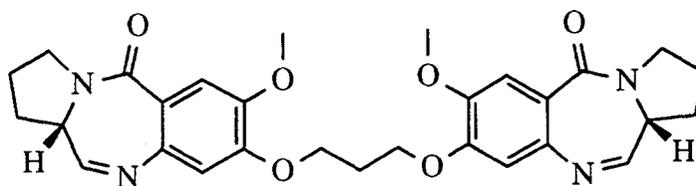
Cette modélisation moléculaire a été faite à partir de deux molécules de tomaymycine, en reliant les deux oxygènes phénoliques sur C(8) par une chaîne alcane $[(CH_2)_n]$. La distance optimale entre ces deux oxygènes est 7.01 Å ce qui correspond à 4 ou 5 atomes de carbone pour le pont carboné dans ce duplex à 10 pb.

Si n est supérieur à 5, la chaîne carbonée devient flexible et l'orientation correcte devient plus difficile à atteindre [248].

Ces résultats sont assez encourageants, car le duplex avec ces deux sites guanines modifiées a montré une très faible distortion et maintient son auto-complémentarité.

La structure DSB-120 (S_{13}) a été synthétisée. Il a été montré qu'elle peut former un pontage interbrin entre les deux guanines du duplex à 10 pb, sans distortion appréciable de celui-ci [158].

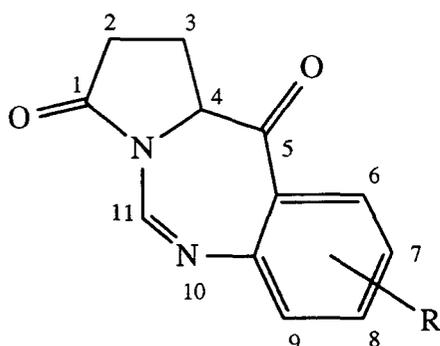
Ce composé S_{13} est considérablement plus puissant que les PBD monoalkylantes, et il ne devrait pas faire preuve de la cardiotoxicité rencontrée chez l'antramycine et la sibiromycine.



S_{13} DSB-120

C CONCEPTION DE NOUVEAUX ANALOGUES STRUCTURAUX DE PBD

La connaissance du mécanisme d'action des agents anticancéreux PBD auxquels appartient l'anthracycline, celle des sites réactifs de ces derniers, de la stéréochimie permettant le meilleur *fit* dans le petit sillon, ainsi que la connaissance des causes de la cardiotoxicité de l'anthracycline et de la sibiromycine, sans oublier le profil thérapeutique assez faible des analogues synthétiques de ces PBD, nous ont permis de mieux comprendre le problème et de faire une approche rationnelle de nouveaux composés. En s'appuyant sur les résultats des relations structure-activité tirées de la littérature et sur le principe de bioisostérie de Green, nous avons décidé de synthétiser les molécules hétérocycliques 1:



- 1a : R = H
- 1b : R = 2-OMe
- 1c : R = 3-OMe
- 1d : R = 4-OMe
- 1e : R = 4-Me
- 1f : R = 2,5-(OMe)₂
- 1g : R = 3-OH

1

1) par modélisation moléculaire avec le logiciel MAD, nous avons pu constater que ces molécules sont superposables au modèle naturel qui est dans notre cas les néothramycines A et B.

2) la fonction imine de la molécule cible est remplacée par une fonction acyl amidine; la liaison C=N est superposable à celle du modèle.

3) le cycle pyrrolidine est remplacé par un cycle lactame, dont l'hétéroatome (N) n'est plus adjacent au carbonyle 5; ainsi le groupe amide des molécules modèles (N4-CO5) est remplacé par une fonction cétone (C4-CO5).

La liaison covalente dans le modèle naturel C(11) provient d'un carbone imine, de nature électrophile, qui va subir l'attaque nucléophile d'un NH₂ guanine. Dans les molécules désirées, ce site d'alkylation est de nature acylamidine, moins réactif vis à vis de l'attaque nucléophile; mais nous supposons que la fonction cétone, dont le pouvoir attracteur est supérieur à celui d'un carbonyle amide, pourra, grâce à la conjugaison avec le cycle aromatique, compenser cette diminution de la réactivité.

4) le noyau aromatique est judicieusement substitué par des groupements méthoxy ou/et hydroxy pour contourner le problème de cardiotoxicité.

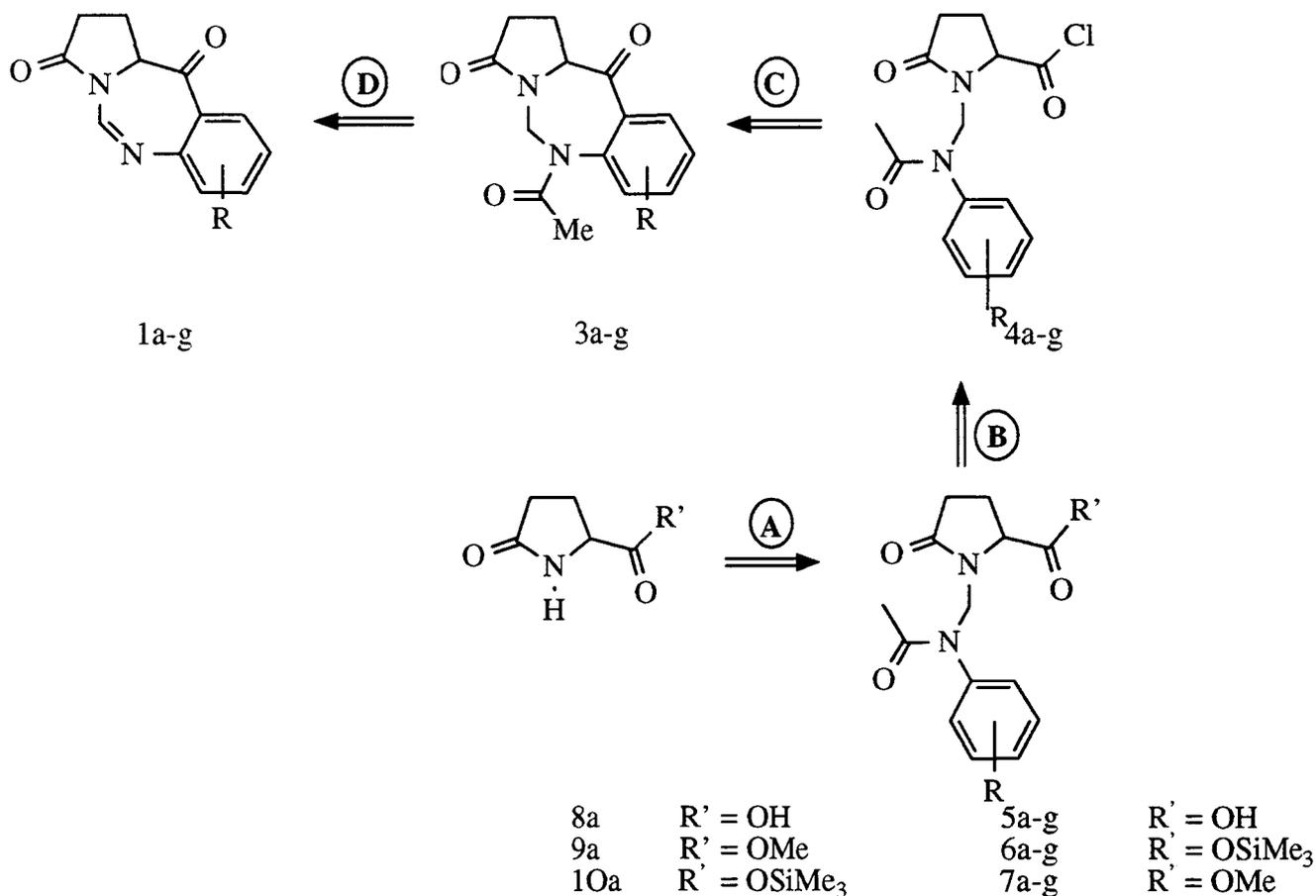
On cherche avec ces nouveaux composés, d'une part à augmenter l'efficacité de ces agents dans leur liaison à l'ADN, et d'autre part à changer la sélectivité séquentielle. Nous espérons que cette approche permettra l'amélioration de l'indice thérapeutique, ainsi que la diminution de la toxicité cardiaque et des effets indésirables des anticancéreux, très mal vécus par les patients.

Chapitre II

SYNTHESE DES MATIERES PREMIERES

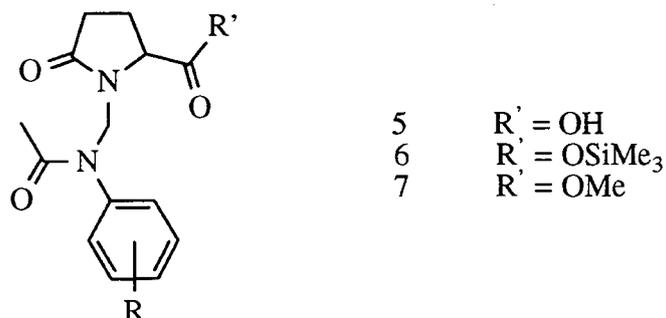
Une première approche concernant les PBD modifiées est décrite dans le schéma

ci-dessous:

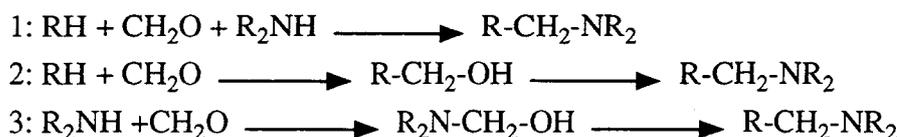


A: Synthèse des intermédiaires 5,6,7

Les acides N-[(acétyl-aryl-amino)-méthyl] pyroglutamiques (5) et ses dérivés 6, 7 sont des composés de Mannich.

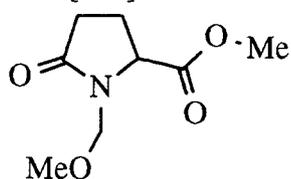


D'une manière générale, les réactions de Mannich peuvent être réalisées soit en une seule étape (équation 1), soit en deux étapes (équations 2 et 3).

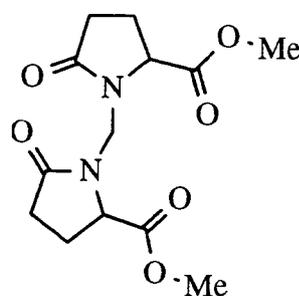


Dans ces équations, RH est un dérivé pyroglutamique et HNR₂ est une acétanilide substituée sur le cycle aromatique.

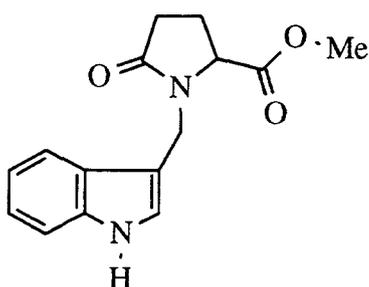
Dans notre cas, les deux composés RH et R₂NH sont des amides; il est donc préférable de ne pas utiliser la procédure en une seule étape. D'autre part, en série pyroglutamique, les réactions de Mannich donnent souvent de mauvais rendements, et en particulier, leur réversibilité peut provoquer la formation de quantités importantes de dimères [199]. A titre d'exemple, le mauvais rendement obtenu lors de la synthèse du N-méthoxyméthyl pyroglutamate de méthyle (**11a**) par chauffage de l'ester pyroglutamique avec le méthylal, catalysée par l'acide méthane sulfonique, est en majeure partie dû à la formation de dimère **11g** [202]. De la même manière, la réaction du formaldéhyde et d'un composé aromatique tel que l'indole, donne un rendement assez faible en ester N-aryl méthyl pyroglutamique **11h** car il y a alors formation de diindolylméthane [204].



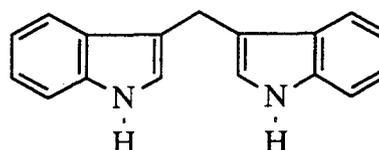
11 a



11g

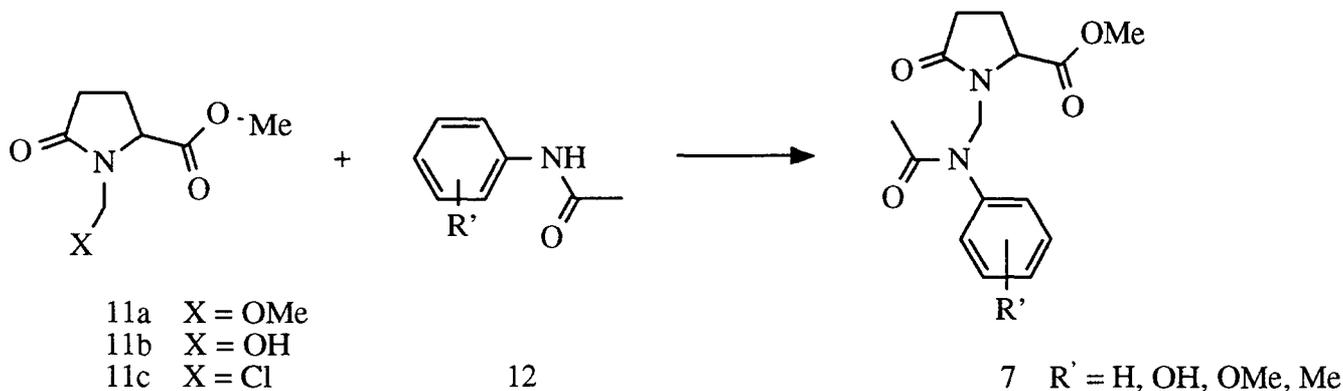


11h



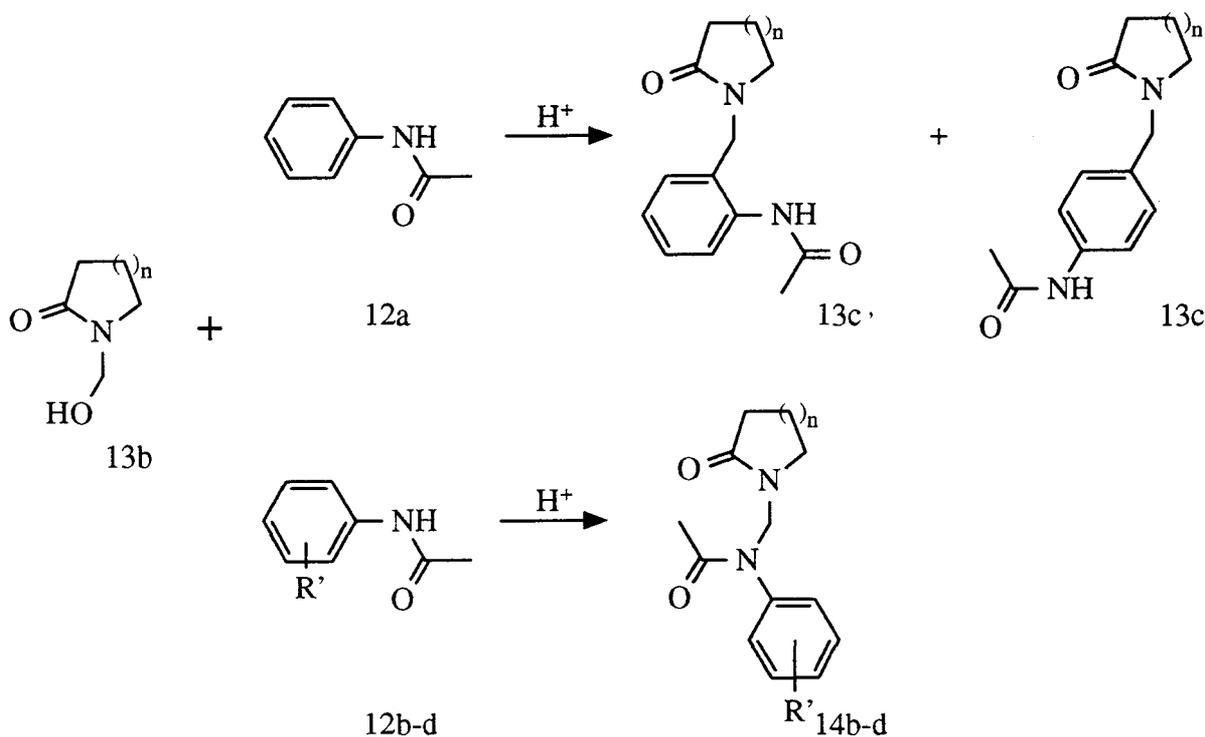
Bien que de très nombreuses amines, amides et lactames aient été utilisés dans des réactions de Mannich [33,52,262,263], les acides aminés ne l'ont été que récemment [230] et seuls quelques exemples impliquant l'acide pyroglutamique ou ses esters sont connus [2].

Nous avons choisi de synthétiser les composés **7** en utilisant la méthode suivante [199,204]:



De nombreuses réactions de Mannich réalisées à partir de lactames N-substitués par un enchaînement -CH₂-X (avec X = Cl, OH, OMe, OSiMe₃) et différentes amines (aromatiques ou aliphatiques) ou amides ont été décrites [174,199,202,204,222,262,263].

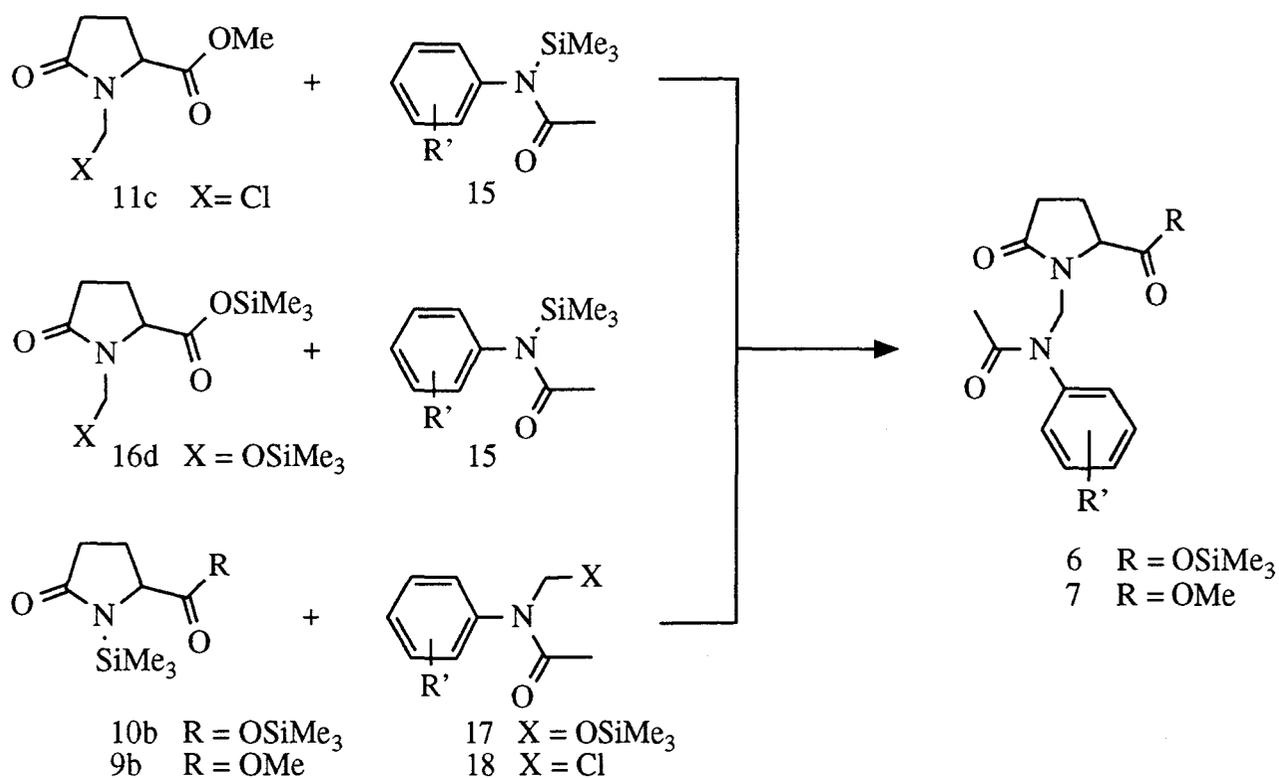
La condensation d'un lactame N-substitué par un groupe CH₂-OH **13b** avec un amide aromatique **12a**, dans un milieu fortement acide, se fait préférentiellement sur les carbones en ortho et para de l'aromatique par rapport à l'amide **13c,c'** [33,52]. Dans le cas des amides aromatiques polysubstitués sur le noyau benzène par des groupes méthoxy, méthyle, hydroxy, la condensation avec les lactames N-substitués se fait sur l'azote amidique (composés **14b,d**) [2,230].



Nous désirons réaliser une condensation qui se fera spécifiquement sur l'azote amidique afin de fabriquer les esters **7**.

Comme la littérature montre que les réactions de Mannich sont souvent beaucoup plus faciles, et forment moins de sous produits, lorsque l'on emploie des intermédiaires silylés [174], nous avons jugé qu'il pouvait être intéressant d'utiliser des composés de ce

type pour la réalisation de cette condensation. Les différentes procédures étudiées sont les suivantes:

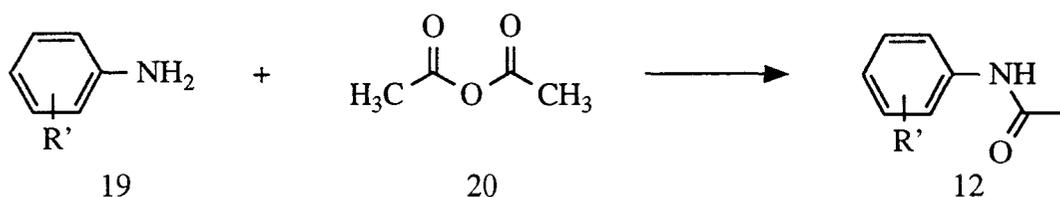


A.1: Préparation des matières premières

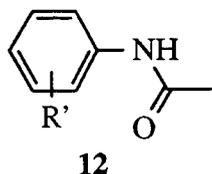
A.1.1: N-acylation de différentes amines aromatiques (19)

Certaines acétanilides sont commerciales; la N-acylation des autres amines aromatiques **19a-f** a été réalisée d'une manière classique, par ajout progressif de l'amine à un large excès d'anhydride acétique **20** pour éviter une élévation brutale de température.

Les amides **12a,f** sont alors obtenues avec de très bons rendements.



Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau suivant:



n°	R'	Rendement (%)	*PF °C (PF théorique)
12a	H	94	125 (114.3)
12b	2-OMe	91	72-5 (130-2)
12c	3-OMe	90	110 (81)
12d	4-OMe	94	115 (130.2)
12e	4-Me	94	133 (148.5)
12f	2,5 -(OMe) ₂	86	87
12i	2-Cl	88	85 (87-8)

* Produits bruts

tableau 1

A.1.2: Silylations des amides aromatiques 12a,f

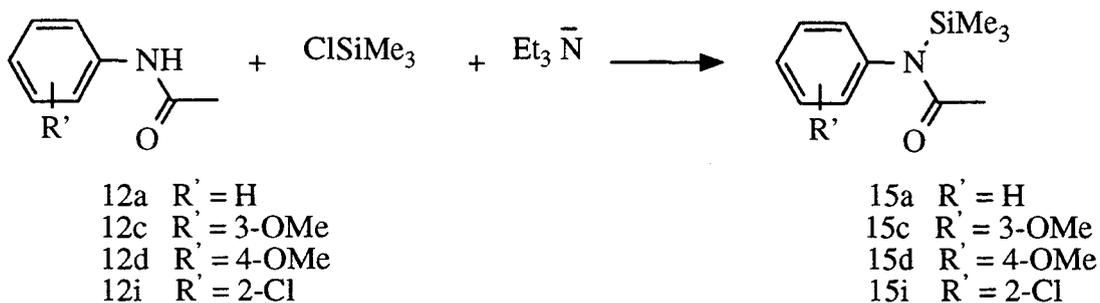
A.1.2.1: Résultats de la littérature

La littérature fournit de nombreux exemples de silylation d'amides aliphatiques et aromatiques; l'agent de silylation le plus souvent utilisé est le chlorotriméthylsilane (ClSiMe_3), en présence de triéthylamine (Et_3N) [17,19,61,62,97,109,111,142,183], dans divers solvants tels que le benzène ou l'éther. D'autres méthodes de silylation peuvent aussi être utilisées: triéthylsilane en présence de chlorure de zinc [196], triméthylsilane tertibutylamine [111], hexaméthylidisilazane en présence de chlorotriméthylsilane [220] ou trifluorométhane sulfonate de triméthylsilyle ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$) en présence de triéthylamine [51,196,215].

A.1.2.2: Résultats expérimentaux

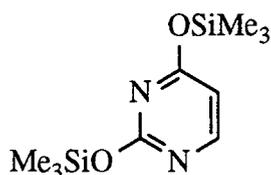
La silylation des amides aromatiques **12a,c,d** par le chlorotriméthylsilane en présence de triéthylamine donne, en quelques heures seulement, des rendements quantitatifs en amides N-silylés **15a,c,d**.

Par contre, les rendements sont très faibles voire nuls quand ces silylations sont effectuées par l'hexaméthylidisilazane ($\text{Me}_3\text{SiNHSiMe}_3$) et avec une quantité catalytique de bromure ou de chlorure d'ammonium, ou de chlorotriméthylsilane.



Les rendements en amides silylés purs **15** (distillés) varient entre 77% et 97%.

Nous avons préféré écrire ces amides aromatiques silylés sous leur forme N-silylée. En effet, Pierce [183] a montré que les amides sont préférentiellement N-silylés, à moins que la forme O-silylée soit suffisamment stabilisée par le développement d'une conjugaison étendue ou d'une hétéroatomicité, comme dans le cas suivant [51]:

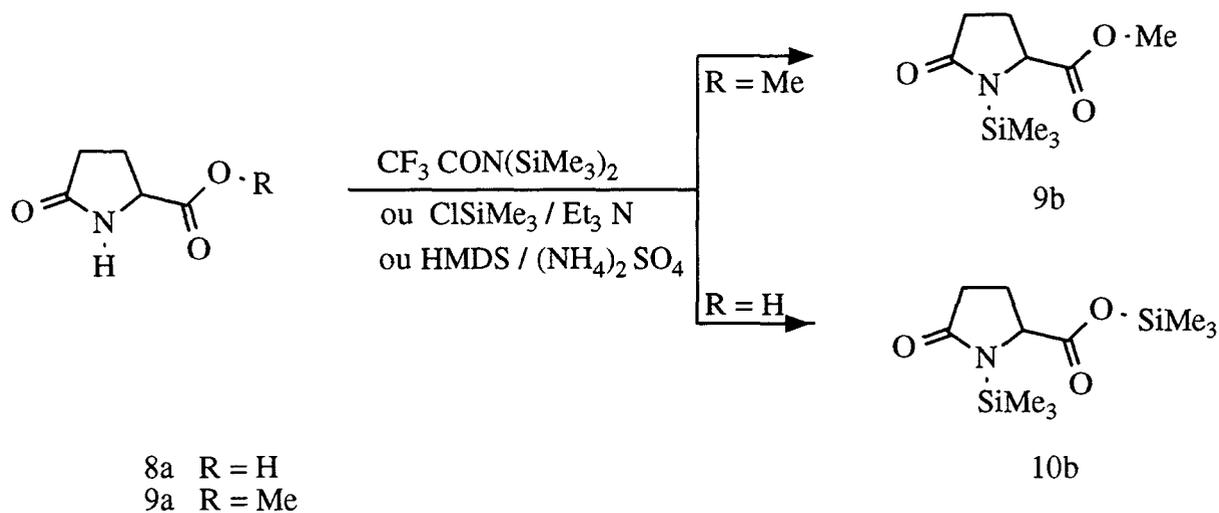


Par ailleurs, Khasapov précise que les caractéristiques spectrales ne sont informatives que lorsque les deux formes O et N silylées sont présentes [107].

A.1.3: Silylation de l'acide pyroglutamique (**8a**) et de son ester méthylique **9a**

Le pyroglutamate de méthyle N-silylé (**9b**) a déjà été préparé par réaction du pyroglutamate de méthyle (**9a**) avec le bis triméthylsilyl trifluoroacétamide [235] ou avec le chlorotriméthylsilane en présence de triéthylamine [31,42,47,122,198,208,209]. L'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) peut être obtenu de manière similaire à partir de l'acide pyroglutamique (**8a**) [209].

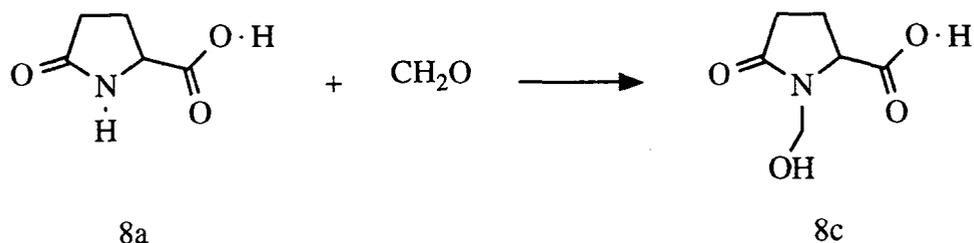
Nous avons montré qu'il est aussi possible de réaliser ces silylations plus simplement en utilisant de l'hexaméthylidisilazane et une quantité catalytique de sulfate d'ammonium.



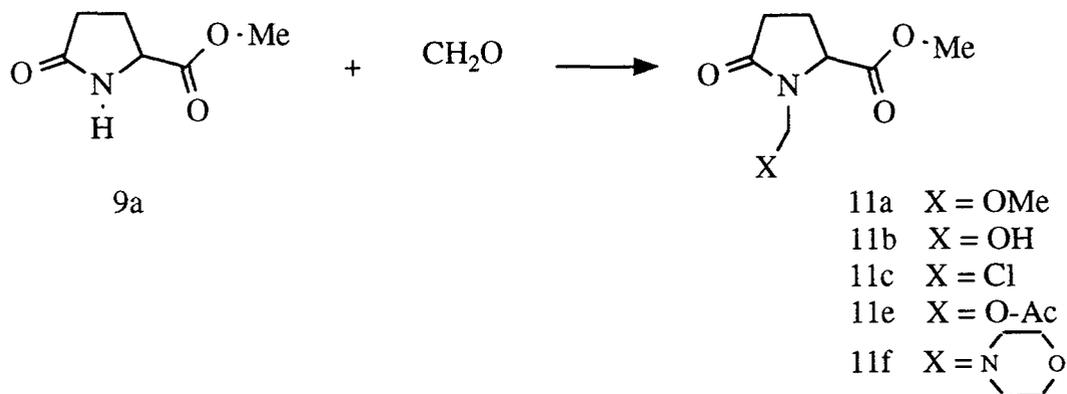
A.1.4: Réactions de Mannich des dérivés pyroglutamiques

A.1.4.1: Méthode classique

Dans le cas de la réaction du formaldéhyde avec l'acide pyroglutamique (**8a**) et ses esters, des produits hautement réactifs ont été obtenus: l'acide N-méthylol pyroglutamique (**8c**) a été synthétisé par action du formol avec l'acide correspondant, en milieu aqueux [245] ou acétonique [199]. Sa structure a été bien déterminée par diffraction X [106].



D'une manière similaire, le pyroglutamate de méthyle (**9a**) fournit l'ester **11b** qui est transformé facilement en produits **11c-f**. L'ester **11b** traité par le chlorure de thionyle donne le N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**11c**) avec un rendement global de 70% [199].



Cette méthode est générale car elle s'applique aux lactames, amines et amides [36,64,106,115].

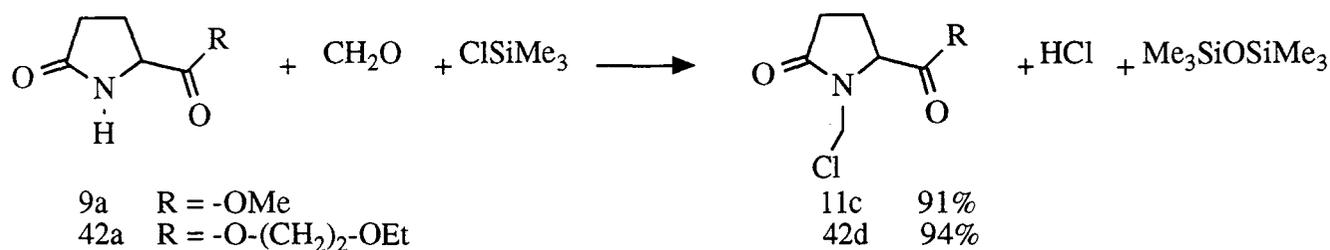
Dans le cas particulier de l'ester pyroglutamique **9a**, cette réaction ne demande que

4 heures de reflux dans le chloroforme; après 16 heures de reflux, on obtient aussi une faible quantité de méthylène bis pyroglutamate de méthyle **11g**.

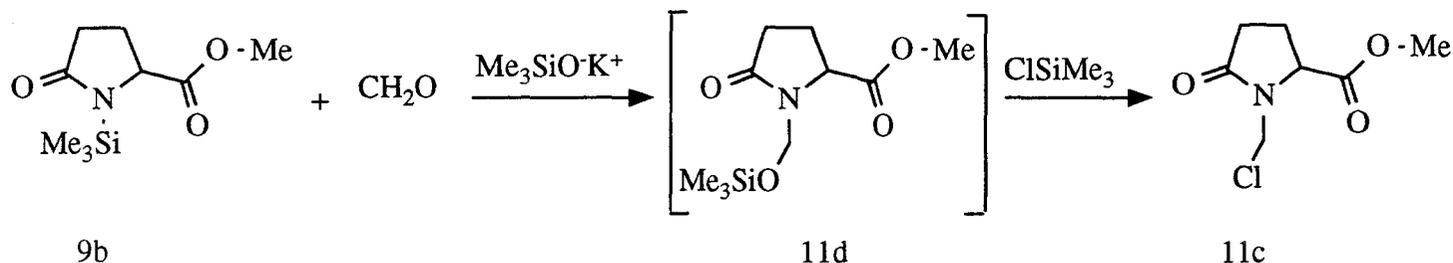
A.1.4.2: A partir des réactifs silylés

Nous avons synthétisé le produit **11c** de deux manières différentes.

La première voie de synthèse consiste à faire réagir directement le pyroglutamate de méthyle (**9a**) avec le formaldéhyde en présence de chlorotriméthylsilane (Réaction *one-pot*). L'inconvénient de cette voie de synthèse est que le produit **11c** ainsi formé est très impur car fortement contaminé, en particulier par le dimère **11g** [227].



On a aussi utilisé une autre méthode [115]: la réaction de l'ester pyroglutamique N-silylé (**9b**) avec le chlorotriméthylsilane en présence du formaldéhyde conduit au composé **11c** avec un rendement pratiquement quantitatif, et dans un état de pureté satisfaisant. Il n'est pas nécessaire d'isoler l'intermédiaire **11d**.

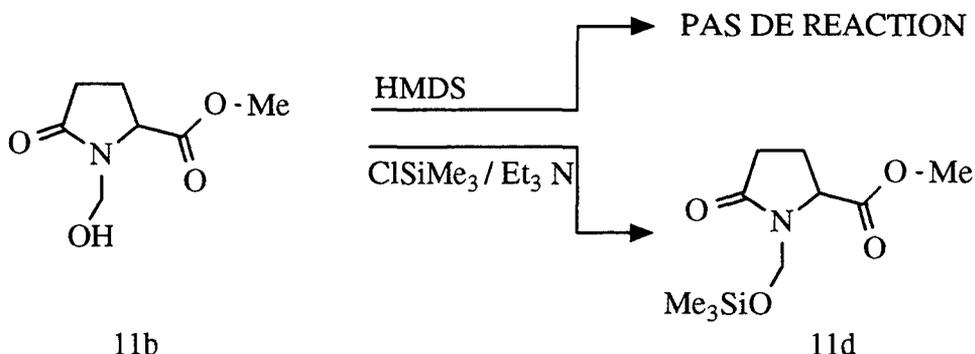


A.1.4.3: Préparation du N-triméthylsilyloxyméthyl pyroglutamate de méthyle (**11d**)

L'ester pyroglutamique **11d** peut cependant être synthétisé et isolé. Différentes méthodes sont envisageables:

- Silylation du N-méthylol pyroglutamate de méthyle **11b**:

Dans la pratique, aucune réaction n'est observée avec l'hexaméthylidisilazane même en utilisant l'acide triflique en quantité catalytique, alors que le chlorotriméthylsilane, en présence de la triéthylamine permet d'obtenir un rendement de 97% en ester **11d** distillé.

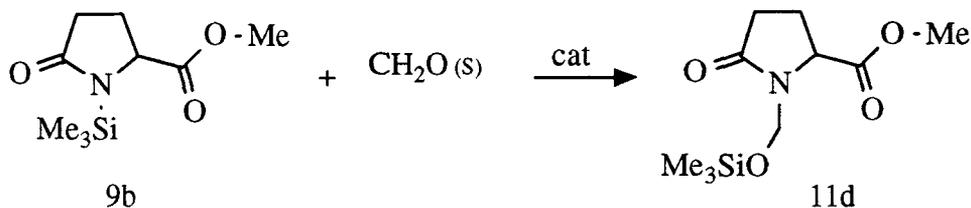


Il est intéressant de remarquer que cet alcool O-silylé se révèle très stable à l'hydrolyse.

- Synthèse directe:

Le principe de cette réaction était déjà connu, et utilisait du formol gazeux, obtenu par dépolymérisation thermique du trioxyméthylène [226,227]. Nous avons observé qu'elle est réalisable plus commodément et avec des rendements identiques, avec du formol à l'état solide.

Cette variation de la réaction de Mannich a été récemment décrite dans la littérature, après nos premiers travaux sur ce sujet [48].



A.1.5: Réaction de Mannich des amides aromatiques 12

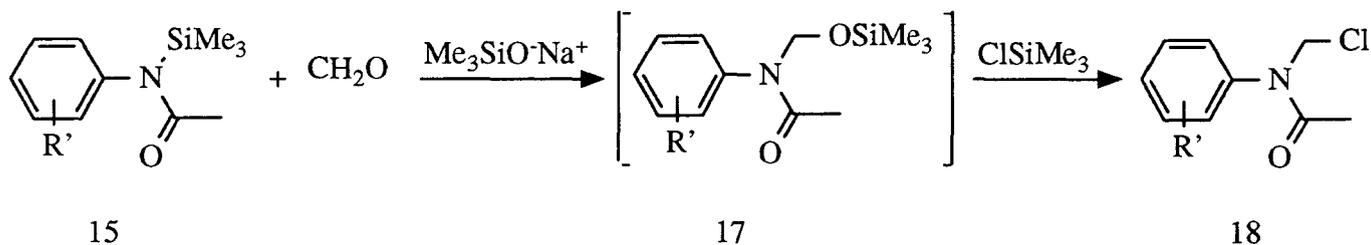
La chlorométhylation des amides aromatiques **12a,b,d,e** est réalisable en une seule étape, de la même manière que celle du chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**9a**), à reflux de différents solvants (CH_2Cl_2 , CHCl_3), et fournit avec de bons rendements les amides N-chlorométhylés **18a,b,d,e** "méthode A".

En particulier pour $\text{R}' = \text{H}$, le meilleur rendement a été obtenu lorsque l'on a utilisé un léger excès d'amide **12a** au lieu d'un excès de formaldéhyde car il est facile d'éliminer l'excès d'amide qui cristallise à froid dans le milieu réactionnel.

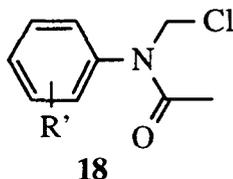


Malheureusement, cette chlorométhylation n'est pas toujours réalisable en une seule étape; par exemple l'amide **12c** (R = 3-OMe) ne réagit pas dans ces conditions.

Dans ce cas, on peut partir de l'amide N-silylé **15** "méthode B".



La première étape, la réaction entre les amides N-silylés et le formaldéhyde, n'est réalisable qu'en présence d'un catalyseur ($\text{Me}_3\text{SiO}^-\text{Na}^+$), avec ou sans solvant (THF, CH_2Cl_2 , CH_3Cl). On obtient alors les composés **17a,c** qui réagiront ensuite avec le chlorotriméthylsilane pour donner les produits chlorométhylés **18a,c**.



n°	R'	Méthode *	Rendement (%)
18a	H	A	79
18b	2-OMe	A	89
18c	3-OMe	B	79
18d	4-OMe	A	74
18e	4-Me	A	86
18f	2,5 -(OMe) ₂	B	80

* méthode A : amide + formol + Me_3SiCl ; méthode B : amide silylé + formol puis ajout de Me_3SiCl

tableau 2

Il est intéressant de signaler que presque tous les composés chlorométhylés obtenus **18a-d** sont contaminés par de petites quantités d'amides initiaux **12**. Le moyen le plus efficace pour les purifier consiste à laisser reposer plusieurs jours à -40° (congélateur) le mélange réactionnel contenant le solvant et les sous produits peu polaires générés lors de la réaction (Me_3SiCl , $\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$), cela permet la

crystallisation des amides aromatiques de départ **12a-d**, qui sont ensuite éliminés par filtration.

L'analyse RMN du filtrat montre que le produit obtenu est pratiquement pur.

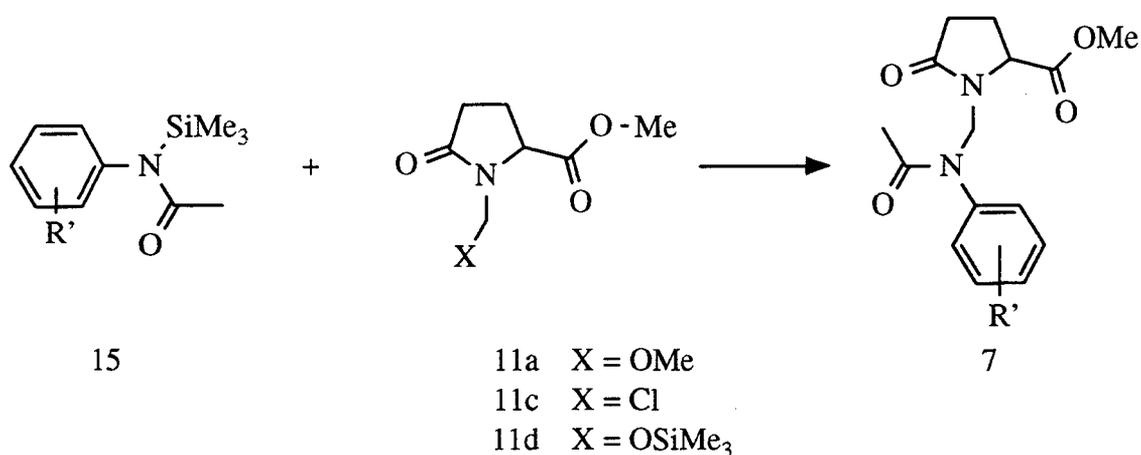
Il est à noter que ce type de réaction se montre réversible, et que les dérivés chlorés **18** exposés à l'air et à la lumière, à température ambiante, se décomposent en redonnant les amides de départ. La même décomposition a été observée lors des essais de distillation de ces derniers. Il faut donc les conserver au congélateur.

A.1.6: Synthèse des N-[(Acétyl-aryl-amino)-méthyl]-pyroglutamates de méthyle (**7**)

Pour réaliser cette condensation, plusieurs chemins réactionnels ont été étudiés.

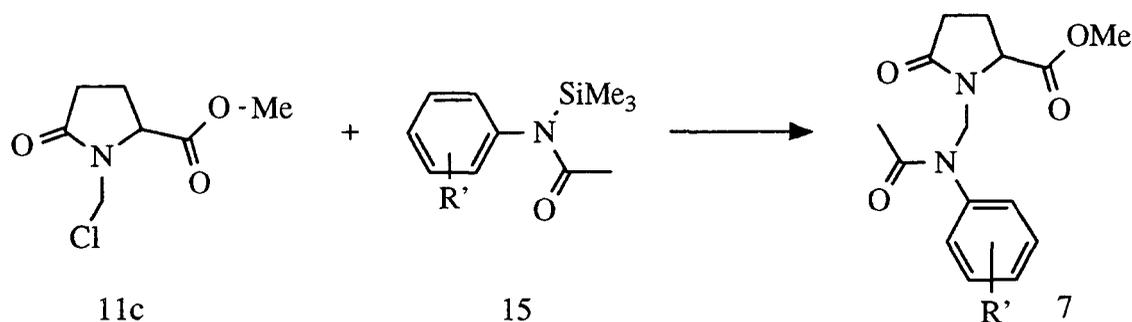
A.1.6.1: A partir des amides N-silylés "Méthode C"

Le schéma réactionnel est alors le suivant:



Il est alors intéressant de passer par les intermédiaires silylés pour faciliter et orienter la réaction. En pratique, la réaction entre les produits **11d** (X = OSiMe₃) et l'acétanilide N-silylé (**15a**), avec ou sans solvant (MeCN, CH₂Cl₂, CH₃Cl), avec ou sans catalyseur (CF₃SO₃H, SnCl₄), à température ambiante ou à reflux, donne de faibles rendements (inférieurs à 50%). Le même résultat est obtenu lorsque l'on fait réagir le N-méthoxy méthyl pyroglutamate de méthyle (**11a**) avec le N-triméthylsilyl acétanilide (**15a**).

Par contre, l'utilisation de l'ester pyroglutamique N-chlorométhylé **11c** (X = Cl) permet de réaliser la même réaction en deux heures à 60°, sans solvant ou à reflux du chloroforme ou du dichlorométhane, sans catalyseur, avec un rendement presque quantitatif en esters **7**.



Nos premières tentatives de condensation entre le N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**11c**) et les différents amides silylés **15** donnaient des rendements assez faibles en esters attendus, et une quantité assez importante de produits d'hydrolyse (amides initiaux **12**).

En effet, il est difficile d'éliminer totalement l'acide chlorhydrique formé lors des étapes précédentes de la synthèse (chlorométhylation du pyroglutamate de méthyle), qui provoque la décomposition des amides N-silylés **15**:



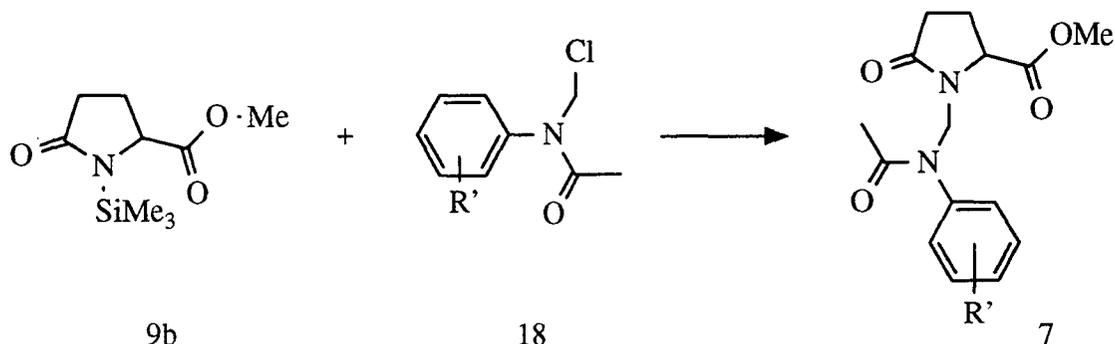
Cette formation de chlorotriméthylsilane a été facilement détectée par RMN.

Pour éviter cette réaction parasite de l'acide chlorhydrique sur les amides silylés, nous avons voulu neutraliser cet acide en ajoutant une base (K_2CO_3) sur le N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**11c**); il s'en est suivi une décomposition de ce dernier en un mélange complexe de produits dont le composé initial **11c**; il n'y a pas formation de N-méthylène bis pyroglutamate de méthyle (**11e**).

Nous avons alors constaté qu'une simple évaporation sous un bon vide (0.01 mm Hg), avec un léger chauffage (30°) pendant 24h permet d'éviter complètement cette hydrolyse et que le rendement de la plupart de ces réactions de condensation est alors fortement augmenté.

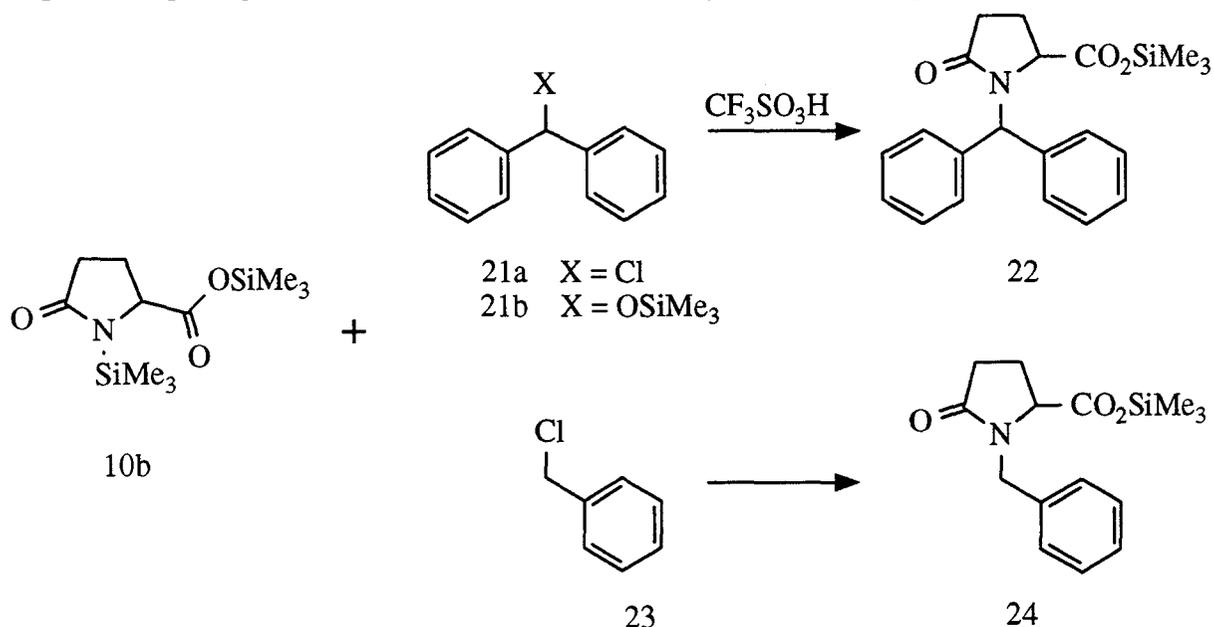
A.1.6.2: A partir de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**9b**) "méthode D"

Nous avons préparé certains esters **7**, en faisant réagir le pyroglutamate de méthyle N-silylé (**9b**) et les différentes amides N-chlorométhylées **18**. On obtient les mêmes rendements en esters que par la méthode C.



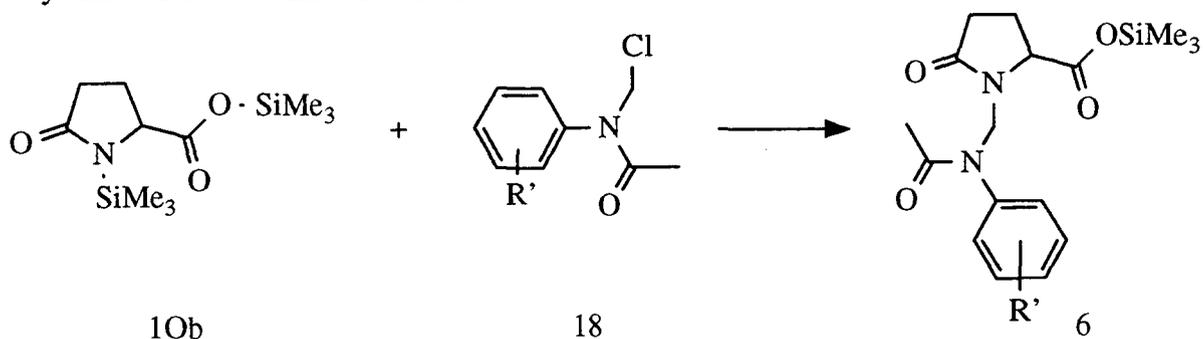
A.1.6.3: A partir de l'acide N,O-bis triméthylsilyl pyroglutamique (10b) "méthode E"

Au sein du laboratoire, des réactions similaires de condensation ont été réalisées menant aux acides silylés **22**, montrant que l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) possède, comme le pyroglutamate de méthyle N-silylé (**9b**), une fonction lactame suffisamment activée et une fonction acide protégée par le groupement triméthylsilyle qui est en principe insensible aux conditions de catalyse utilisées [72].

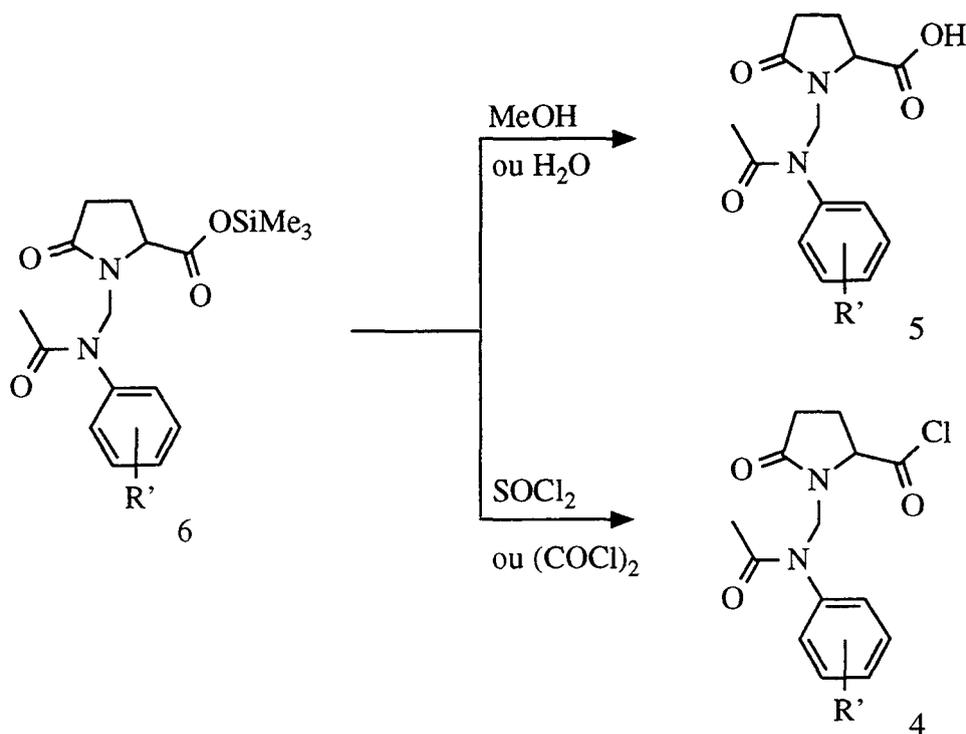


On en déduit que la cinétique des N-alkylations de l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) est du même ordre de grandeur que celle de la N-alkylation du pyroglutamate de méthyle N-silylé (**9b**).

Les esters silylés **6** étant aussi des composés intéressants, nous les avons synthétisés de la manière suivante:

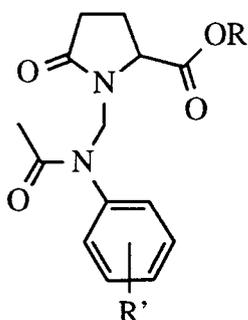


L'intérêt majeur de ces esters **6** silylés provient de leur versatilité; traités avec une faible quantité d'eau ou de méthanol, ils fournissent quantitativement les acides correspondants **5**, ou traités par le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, ils conduisent aux chlorures d'acides **4**.



Le cas du N-chlorométhyl acétanilide ($R'=H$) (**18a**) a été plus particulièrement étudié; sa condensation avec l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) a été réalisée à reflux, dans différents solvants (THF, MeCN, CH_2Cl_2 et $CHCl_3$). La réaction est plus rapide, et donne les meilleurs rendements dans le chloroforme. C'est la raison pour laquelle la plupart des autres condensations ont été réalisées dans ce solvant.

Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau suivant:



n°	R	R'	Méthode *	Rendement (%)	PF °C (solvant) E °C (mbar)
6a	SiMe ₃	H	E	70	190 (0.3 mbar)
7a	Me	H	D	70	124 (THF)
7a	Me	H	C	73	id
6b	SiMe ₃	2-OMe	E	68	184 (0.4 mbar)
7c	Me	3-OMe	D	70	95 (MeOH)
7d	Me	4-OMe	D	66	98 (MeOH)
6e	SiMe ₃	4-Me	E	70	188 (0.4 mbar)
7e	Me	4-Me	D	67	114 (MeOH)
7f	Me	2,5-(OMe) ₂	C	68	101 (MeOH)
7h	Me	3-OSiMe ₃	C	94	≤ 200 (0.5 mbar)
7g	Me	3-OH	***	70	171 (MeOH)
7i	Me	2-Cl	C	38**	165 (0.4 mbar) 74-9

* méthode E : à partir de l'acide N,O-triméthylsilyl pyroglutamique

méthode D : à partir de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle

méthode C : à partir de N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle

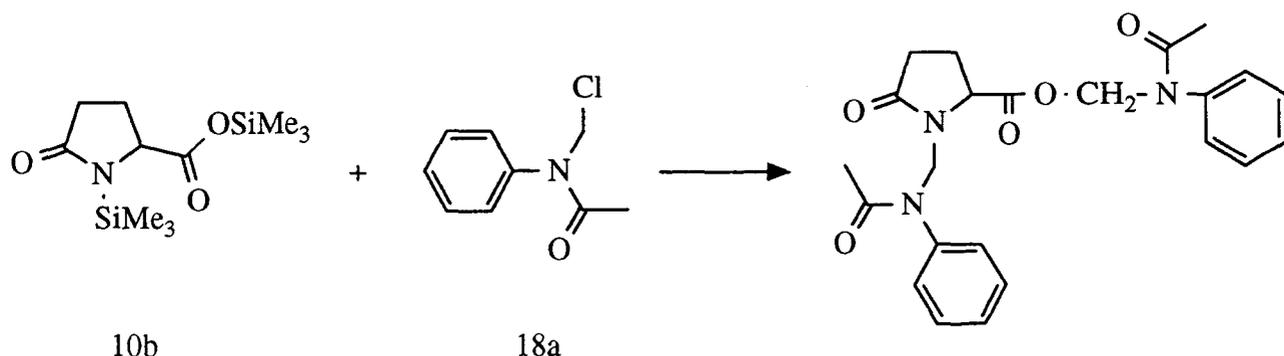
** 38% de 7i + 7% de méthylène bis pyroglutamate de méthyle

*** obtenu par désilylation de l'ester 7h

tableau 3

L'analyse RMN montre que le pic correspondant au chlorotriméthylsilane formé, à 0.42 ppm, est trop grand par rapport au pic silylé du dérivé pyroglutamique silylé (**6a**), et qu'il augmente d'une manière disproportionnée lorsque l'on rajoute du N-chlorométhyl acétanilide (**18a**). La présence d'acide chlorhydrique libre est, comme précédemment, en partie responsable de cette décomposition. D'autre part, il est probable qu'il se produise aussi une réaction d'estérification.

En effet, lorsque l'on réalise une réaction de condensation similaire avec trois équivalents molaires de N-chlorométhyl acétanilide (**18a**), nous avons remarqué que les pics correspondant aux groupements -OSiMe₃ et -NSiMe₃ du pyroglutamate disilylé **10b** ont complètement disparu; bien que nous n'ayons pas isolé le produit, nous pensons que la réaction suivante a eu lieu:



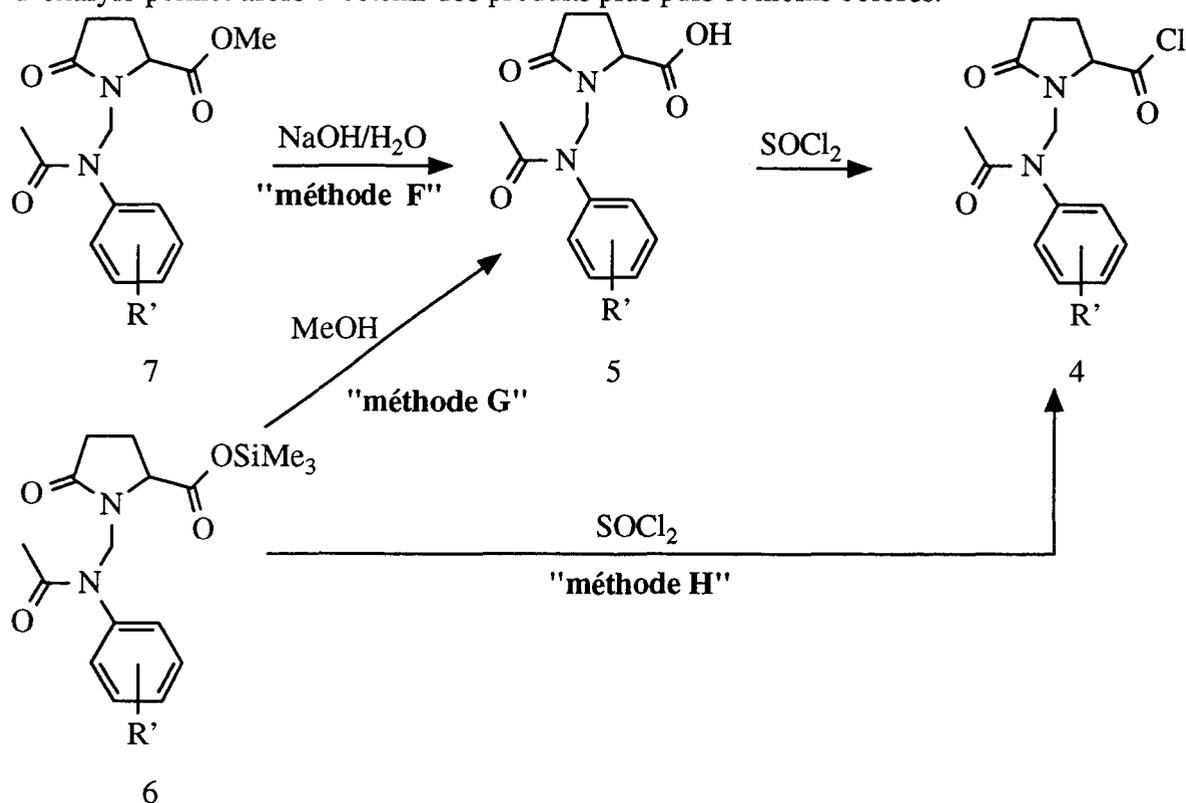
Nous concluons que la fonction lactame de l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) est activée, par contre la fonction acide n'est pas entièrement protégée.

Toutes les réactions de condensation entre différents amides aromatiques **18** et l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) donnent, d'après la RMN, un mélange de deux produits; c'est à dire le produit issu de l'estérification, minoritaire (environ 30%), et les esters O-silylé **6**, majoritaires (environ 70%); cela explique les rendements relativement faibles obtenus pour les acides **5** synthétisés selon cette méthode.

A.1.7: Synthèse des chlorures de pyroglutamoylé **4**

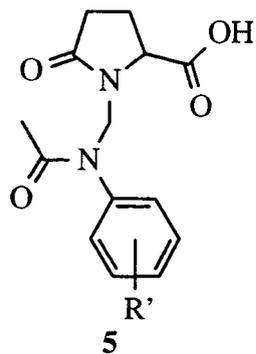
La dernière étape de la synthèse de nos PBD est une réaction de type Friedel-Crafts, qui peut nécessiter la formation des chlorures d'acides. Des résultats médiocres sont toujours obtenus lorsque l'on transforme les esters méthyliques **7** en chlorures d'acides correspondants **4**, en passant par les acides intermédiaires **5**. En effet, les saponifications de ces esters pyroglutamiques **7** (NaOH 2N, 60°C, 10min) nous permettent d'isoler les acides purs correspondants avec des rendements moyens (voir tableau 4). Cela est en particulier provoqué par la solubilité des acides formés dans l'eau. D'un autre côté, même avec des acides purs, les chlorures d'acide formés par réaction avec le chlorure de thionyle sont toujours fortement colorés; l'utilisation de chlorure

d'oxalyle permet alors d'obtenir des produits plus purs et moins colorés.



Par contre, les acides condensés O-silylés **6** fournissent en une seule étape les chlorures d'acides lorsqu'on les fait réagir avec un agent de chloruration tel que le chlorure de thionyle [41,219]. Les conditions utilisées (THF, 0°, 1h15mn) permettent de diminuer fortement la formation de sous produits. Malgré son intérêt (réaction rapide, one pot..), nous avons peu utilisé cette méthode, car les composés **6** ne sont pas obtenus dans un état de pureté satisfaisant.

Les rendements obtenus en acides **5** et leurs propriétés physiques sont résumés dans le tableau suivant:



n°	R'	Méthode *	Rendement (%)	PF °C (solvant)
5a	H	F	68	176 (H ₂ O)
5a	H	G	62	181 (MeOH)
5b	2-OMe	G	58	182 (MeOH)
5c	3-OMe	F	70	195 (H ₂ O)
5d	4-OMe	G	64	192 (MeOH); 185 (H ₂ O)
5e	4-Me	F	38	156 (H ₂ O)
5e	4-Me	G	55	176 (MeOH)
5f	2,5-(OMe) ₂	G	60	148 (MeOH)
5h	3-OH	F	70	257 (MeOH)
5i	2-Cl	F	57	198 (MeOH)

* méthode F : par saponification des esters correspondants
méthode G : par hydrolyse d'acides silylés

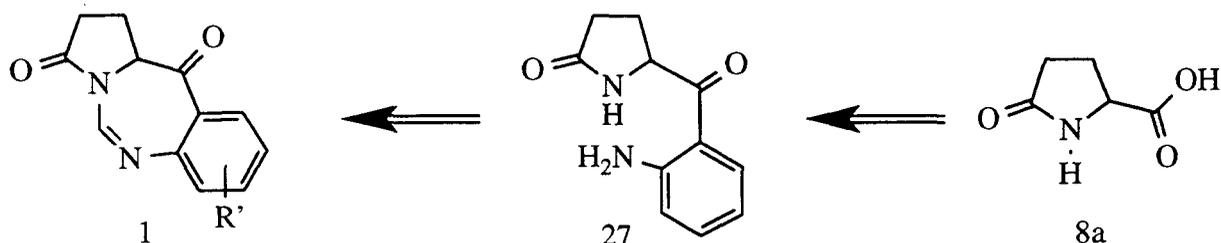
tableau 4

Chapitre III

**SYNTHESE DES DERIVES DE
1,5,6,10b-TETRAHYDRO-2H-PYRROLO[1,2-c] QUINAZOLIN-3-ONE**

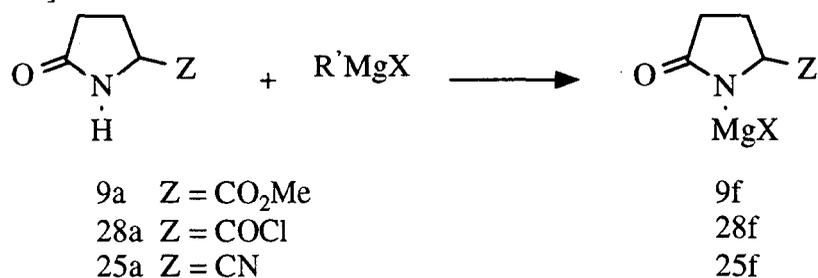
A REACTIONS DE GRIGNARD DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES

Une synthèse possible des cétones (1) que nous désirons obtenir consiste à cycliser les intermédiaires 27. Ceci pourrait être, a priori, réalisable à partir de l'acide pyroglutamique (8a).

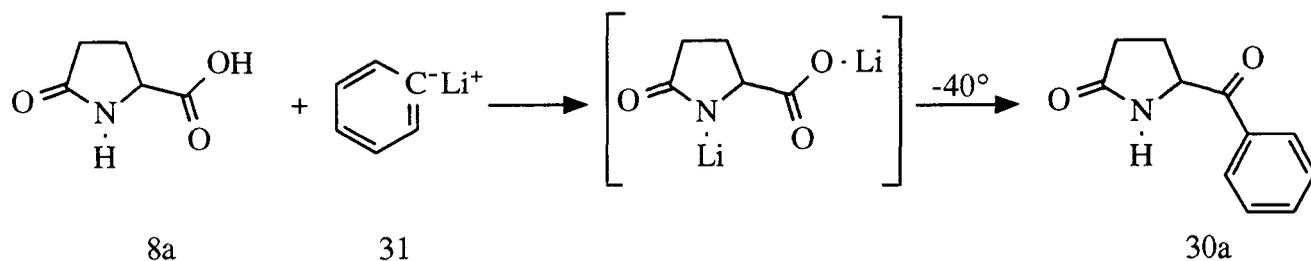


A.1: Bibliographie

Il a été montré que les dérivés pyroglutamiques 9a,28a,25a décomposent les organomagnésiens, formant ainsi des sels de magnésium 9f,28f,25f qui précipitent dans le milieu réactionnel, ce qui explique la médiocrité des rendements de ce type de réactions [1,110].



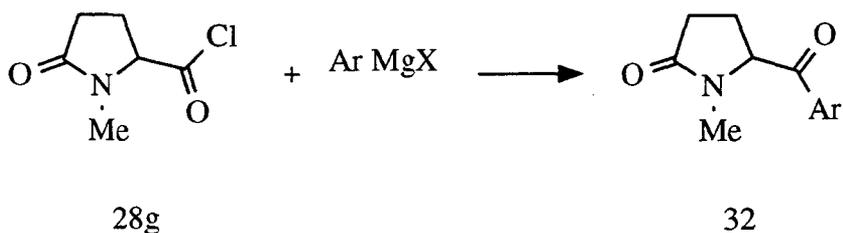
Cependant, opposer l'acide pyroglutamique (8a) à un excès de phényl lithium (31), dans un milieu complexant tel le mélange éther/HMPA, conduit à la 5-benzoyl pyrrolidinone (30a) avec des rendements moyens (40-55%) [173].



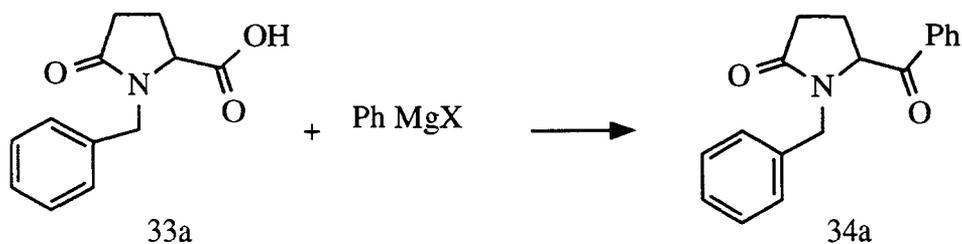
Bien que ce résultat soit intéressant, il serait difficile de réaliser ce genre de réaction sur une quantité assez importante d'acide pyroglutamique, car cela demanderait un fort excès de composés organo-lithien, et imposerait de très gros volumes réactionnels; de plus, le butyl lithium est d'un coût assez élevé. Par contre, les réactions

de Grignard sont réalisables en série pyroglutamique lorsque l'azote lactame est convenablement protégé.

Dans ce but, Kolocouris a méthylié l'azote de la fonction lactame, et a obtenu avec de très bons rendements le chlorure de l'acide N-méthyl 2-pyrrolidinone 5-carboxylique (**28g**), qu'il a ensuite fait réagir avec des composés organométalliques ce qui conduit aux cétones **32**. Il a aussi obtenu les mêmes composés cétoniques, avec des rendements moyens, en utilisant les organocadmiums symétriques, ou les organomagnésiens à basse température; par contre, avec des organozinciques mixtes, il n'a obtenu que des rendements faibles en cétones.



D'autre part, Campaigne et Matthews [32] ont fait réagir les organomagnésiens en excès sur l'acide N-benzyl-2-pyrrolidinone-5-carboxylique (**33a**). Ils ont ainsi obtenu la cétone **34a** avec un rendement de 40%. Ce résultat les a autorisés à conclure que le groupe carbonyle de la fonction lactame ne réagit pas avec l'excès de réactif de Grignard.

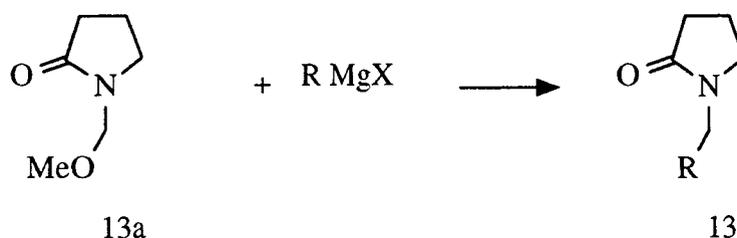


Il semble donc possible, a priori, d'obtenir des rendements acceptables en cétones si le dérivé pyroglutamique est N-substitué de façon à éviter la décomposition des réactifs organomagnésiens.

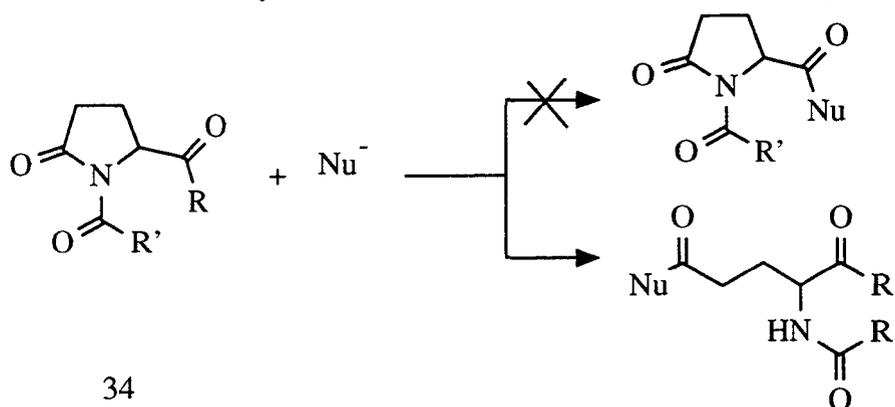
Les caractéristiques recherchées pour un groupe protecteur sont:

- l'inertie vis à vis des réactifs de Grignard utilisés
- la protection et la déprotection de l'azote lactame doivent se réaliser facilement.

Un premier groupe protecteur qui a été parfois utilisé est le groupement méthoxyméthyle dans les produits **13a**. Malheureusement, ce type de groupe réagit dans certaines conditions avec les composés organométalliques.



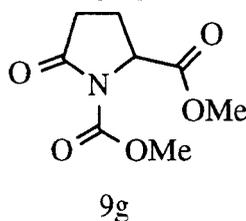
Une autre approche à laquelle on peut penser, est l'utilisation des dérivé N-acyl pyroglutamiques **34** [9,58,74,93,177,181]. Les carbamates **34** sont des produits connus; cependant, l'acylation de l'azote lactame n'oriente pas l'attaque d'une entité nucléophile sur le groupe carboxylique en position 5, mais active le carbonyle du cycle lactame. On observe alors l'ouverture du cycle lactame et non la formation de cétones [165,166].



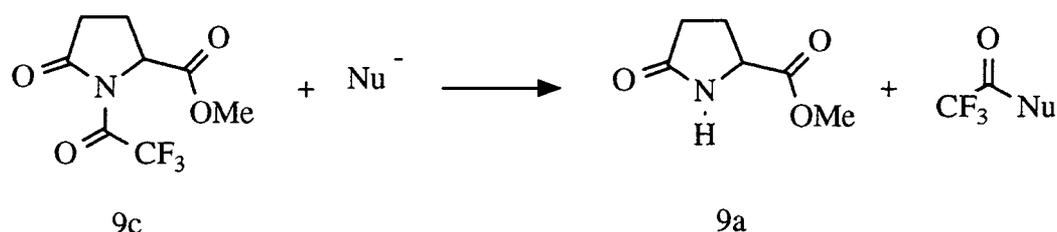
A.2: Résultats expérimentaux

Le N-méthoxy carbonyl pyroglutamate de méthyle (**9g**) a été récemment obtenu au laboratoire [50]; c'est un composé dont la déprotection est facilement réalisée par le méthylate de magnésium [56].

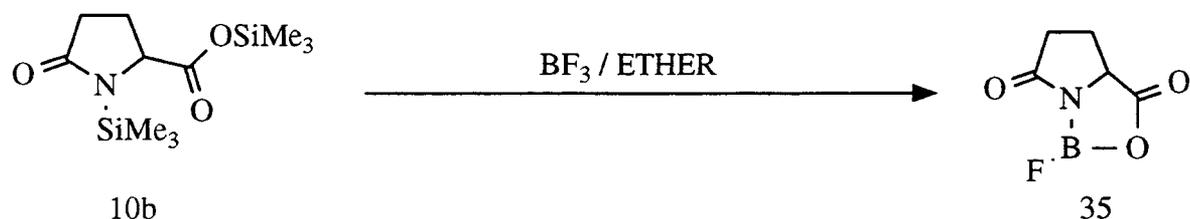
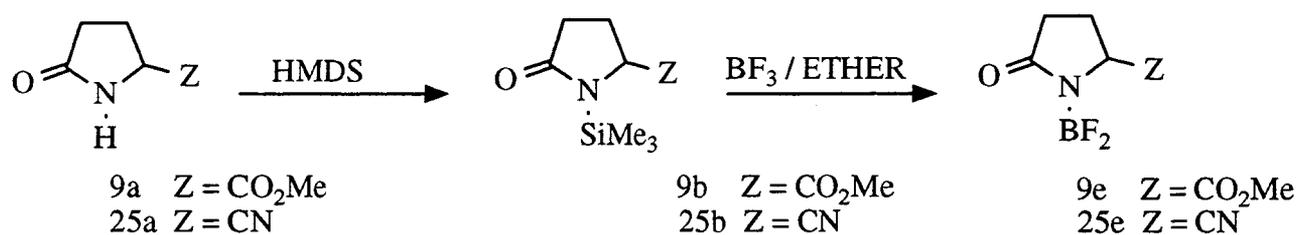
Nous ne l'avons pas utilisé dans ce type de réaction, car nous pensons que l'ouverture de son cycle lactame de serait prépondérante.



Quant au N-trifluoroacétyl pyroglutamate de méthyle (**9c**), dont nous avons étudié la synthèse et la réactivité lors de notre étude, la réactivité assez importante du groupement trifluoroacétyl envers les nucléophiles ne permet pas non plus son utilisation pour les réactions de Grignard.

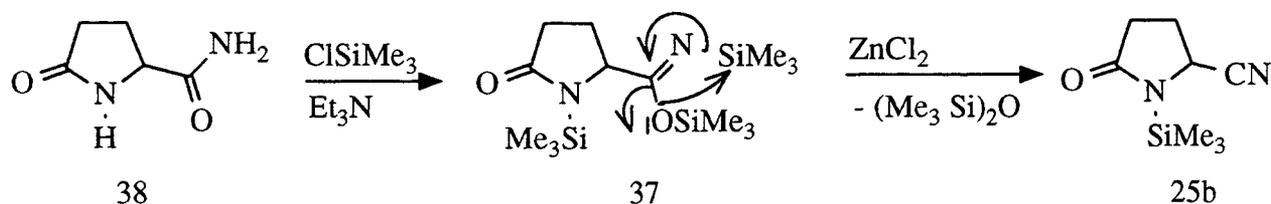


Une autre possibilité de protection nous a été apportée par l'observation suivante: lorsque l'on met en présence d'un lactame silylé une quantité catalytique d'un acide de Lewis (AlCl_3 , SnCl_4 , BF_3 ...), on constate par RMN la présence d'un halogénure de silyle (Me_3SiCl , $s(0.42 \text{ ppm})$ dans le cas de AlCl_3 et SnCl_4 , Me_3SiF , $d(0.16; 0.28 \text{ ppm})$ pour BF_3). Nous avons pensé que cela correspondait à la formation de produits tels que **9e**, **25e**. Nous avons alors fait réagir différents dérivés pyroglutamiques N-silylé avec un équivalent molaire de trifluorure de bore dans l'éther et obtenu ainsi, avec des rendements quantitatifs, les composés **9e**, **25e** correspondants (par RMN, on voit la disparition totale du groupe (N-SiMe₃)).



Lorsqu'on fait réagir l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) avec l'éthérate de trifluorure de bore, on obtient le composé bicyclique **35** avec un rendement pratiquement quantitatif.

Le nitrile **25b**, quant à lui, est obtenu selon une méthode mise au point au laboratoire [207] avec un rendement de 94%.

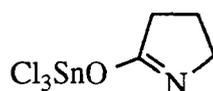


D'après la littérature, les acides sulfoniques silylés **38** réagissent de façon similaire en présence d'un acide de Lewis et fournissent avec un bon rendement le complexe **39** qui présente des propriétés d'acide de Lewis [99].

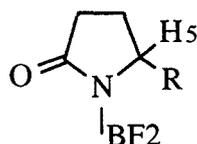


Un autre groupe de chercheurs a réalisé pratiquement le même type de réaction entre l'acide trifluoroacétique silylé ($\text{CF}_3\text{COOSiMe}_3$) et un trihalogénure de bore BX_3 ($\text{X} = \text{Cl}$ ou Br), et obtenu le composé $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{BX}_2$ [170].

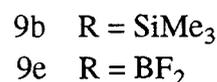
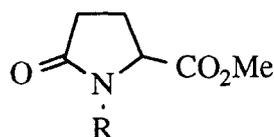
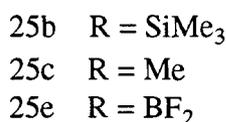
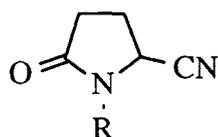
Les représentants de cette classe de produits semblent inexistant dans la littérature, et seuls les composés suivants semblent avoir été décrits:



Le nitrile **25e** est un composé bien cristallisé, et les produits **9e,25e,35** sont des composés solubles dans le tétrahydrofurane et dans le dichlorométhane; les spectres RMN montrent un déblindage net de l'hydrogène 5 voisin du groupe N-BF_2 .



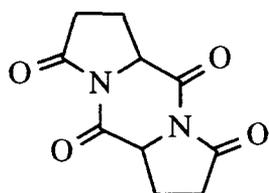
Dans la pratique, les rendements obtenus par réaction entre le bromure de phényl magnésium et les composés **9b,e,25b,e** sont très faibles; le meilleur résultat provient de la N-triméthylsilyl-5-cyano-2-pyrrolidinone (**25b**), alors que Kolocouris a obtenu 40% de cétone quand il a fait réagir le nitrile N-méthylé **25c** et le bromure de phényl magnésien.



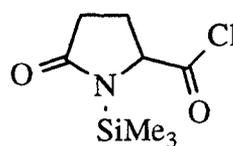
Dans les réactions de Grignard réalisées avec des esters pyroglutamiques méthyliques ou éthyliques, la formation des alcools tertiaires est importante [101].

Il est connu qu'une réaction de Grignard réalisée sur un chlorure d'acide permet d'obtenir des cétones; il n'est pas possible de faire réagir le chlorure d'acide pyroglutamique protégé **28b** et un composé organomagnésien même à basse température parce que les chlorures d'acide réagissent avec les lactames silylés; ainsi toute tentative

d'obtention de ce chlorure **28b** donnerait a priori la dicétopipérazine **29**.

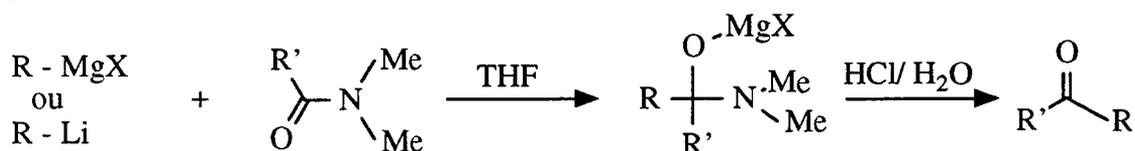


29

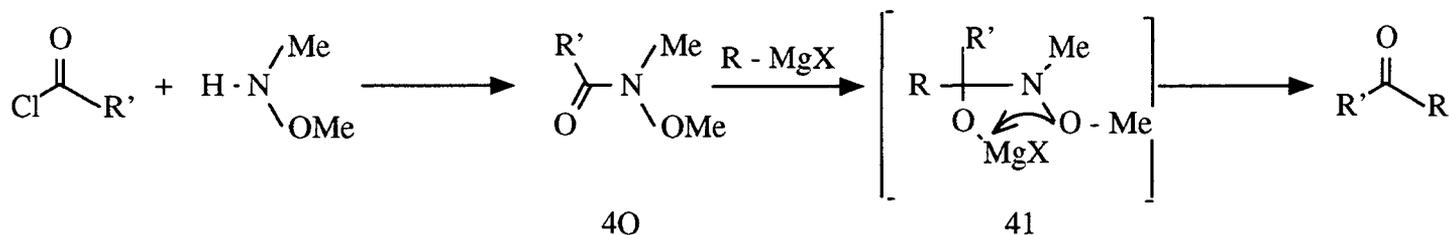


28b

Une autre possibilité de synthèse de cétones nous est proposée par la littérature; il est en effet possible d'obtenir des cétones en faisant réagir des amides avec des réactifs organométalliques [8,172].



Les amides **40** provenant de la diméthylhydroxylamine sont particulièrement intéressants et donnent généralement de très bons rendements en cétones [160].



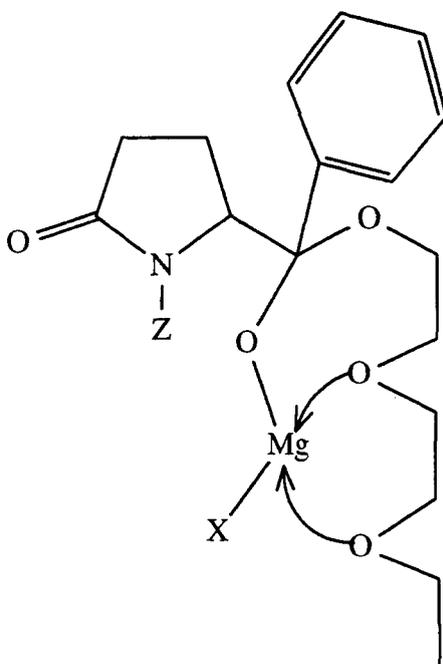
Ces bons rendements sont expliqués par le fait que l'intermédiaire **41** est stabilisé par la complexation de l'atome de magnésium avec le doublet libre de l'atome d'oxygène du groupe méthoxyl.

Cette méthode est intéressante mais ne peut pas être utilisée directement car, a priori, le cycle lactame pyroglutamique doit être aussi réactif qu'une fonction amide.

Nous avons pensé que certains groupes esters pourraient eux aussi, être capables de stabiliser, par complexation, les intermédiaires réactionnels. Dans ce but, nous avons préparé des esters comportant des groupes éthers comparables à ceux des éthers couronnes qui sont de très bon complexants.

Par simple estérification de l'acide pyroglutamique (**8a**), nous avons obtenu les esters pyroglamiques **42a,43a** avec des rendements respectifs de 86% et 60% (distillés) qui ont été ensuite silylés en produits **42b,43b** par réaction avec l'hexaméthylidisilane et une quantité catalytique de chlorotriméthylsilane et distillés sous vide (74%, E =

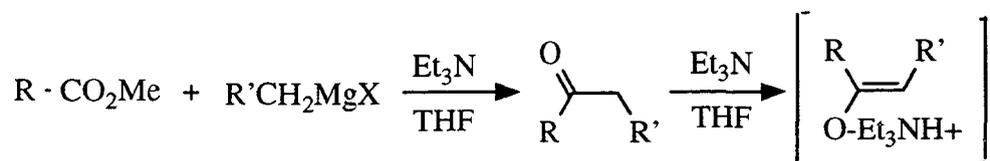
Ces résultats sont explicables par la formation de sels stabilisés, par exemple **44**. Malheureusement, l'amélioration du rendement est insuffisante et nous avons abandonné cette voie de synthèse.



44

La littérature indique que la réaction entre un ester et un organomagnésien, en présence de triéthylamine et de tétrahydrofurane, dans un solvant peu polaire comme le toluène, peut conduire aux cétones avec de bons rendements.

Dans ce cas, la triéthylamine stabilise la forme énol de la cétone formée, empêchant ainsi la réaction avec le réactif de Grignard [108].



En pratique, nous avons fait réagir l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) et le bromure de phényl magnésium dans différentes conditions opératoires, et l'on obtient les résultats suivants:

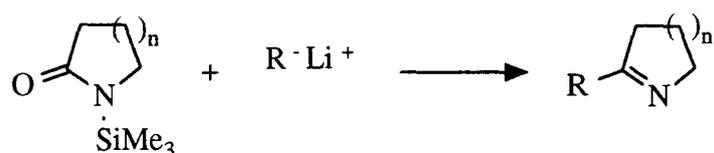
- Trois équivalents Et_3N /toluène à 25°: 24% d'alcool et quelques traces de cétone.
- Quatre équivalents Et_3N /THF à 0°: 28% d'alcool et quelques traces de cétone.

Les résultats obtenus sont donc assez décevants.

A.3: Conclusion

La conclusion générale que l'on peut tirer de toutes les réactions de Grignard que nous avons effectuées en série pyroglutamique, est que nous n'avons pas observé une augmentation significative des faibles rendements décrits dans la littérature.

Dans le cas particulier des dérivés pyroglutamiques N-silylés, les mauvais résultats pourraient provenir d'une réaction similaire à celle décrite dans la littérature entre lactame et organolithiens [56,81]:



En effet, bien que nous n'ayons jamais pu isoler ce type d'imines, la forte odeur caractéristique observée lors du traitement de ces réactions, révèle la présence des composés de type imine.

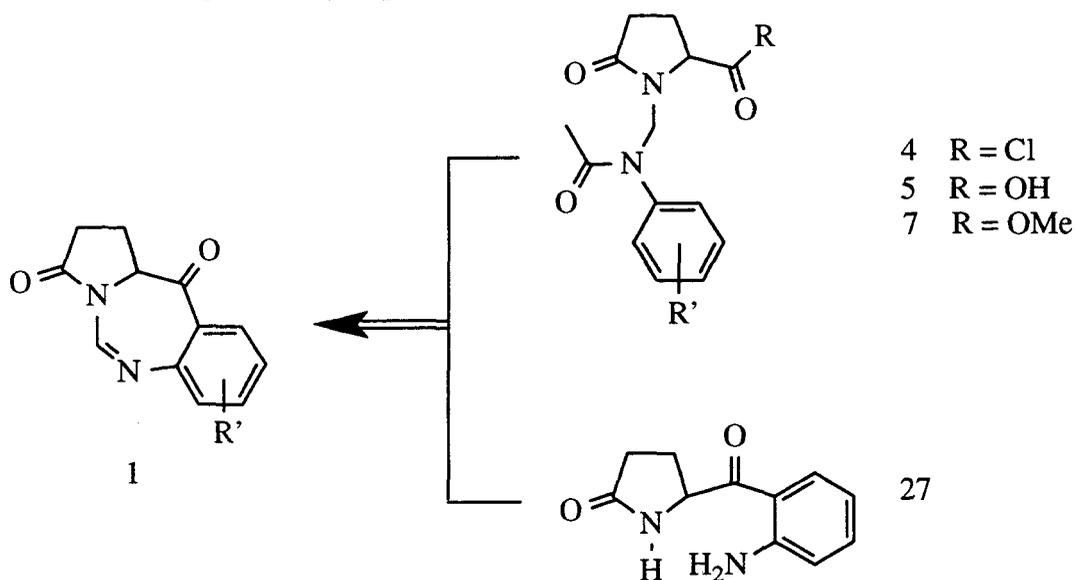
B REACTIONS DE FRIEDEL-CRAFTS DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES

B.1: Introduction

Parmi les réactions d'acylation, les plus utilisées sont les réactions de Friedel-Crafts; elles se sont en particulier imposées comme le meilleur moyen de préparer des cétones aromatiques.

Leur rendement souvent moyen est l'inconvénient majeur de ces réactions.

Nous avons essayé d'obtenir par cette méthode les cétones **27**, précurseurs éventuels des composés tricycliques **1** recherchés:



Deux voies de synthèse sont possibles.

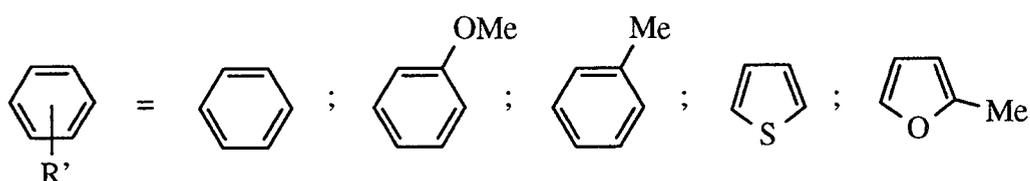
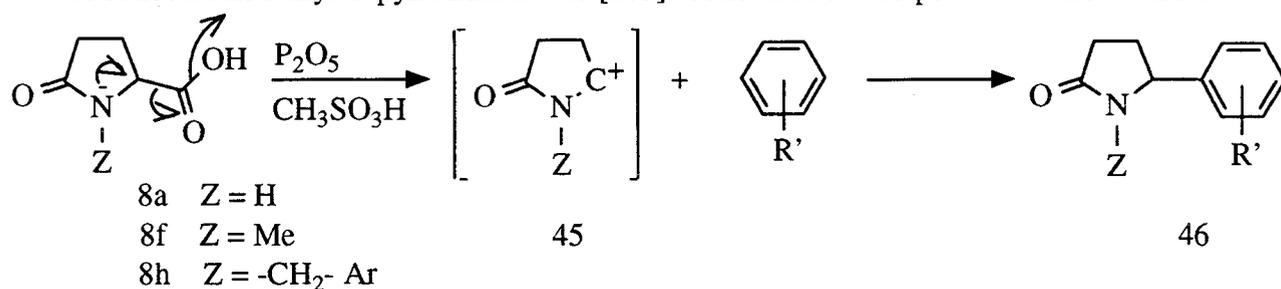
B.2: Réaction de Friedel-Crafts de type intermoléculaire

Cette méthode conduit à la fabrication d'une aminocétone intermédiaire **27** qui serait ensuite cyclisée en cétone tricyclique **1** par une réaction de Mannich intramoléculaire en présence d'orthoformiate d'éthyle.

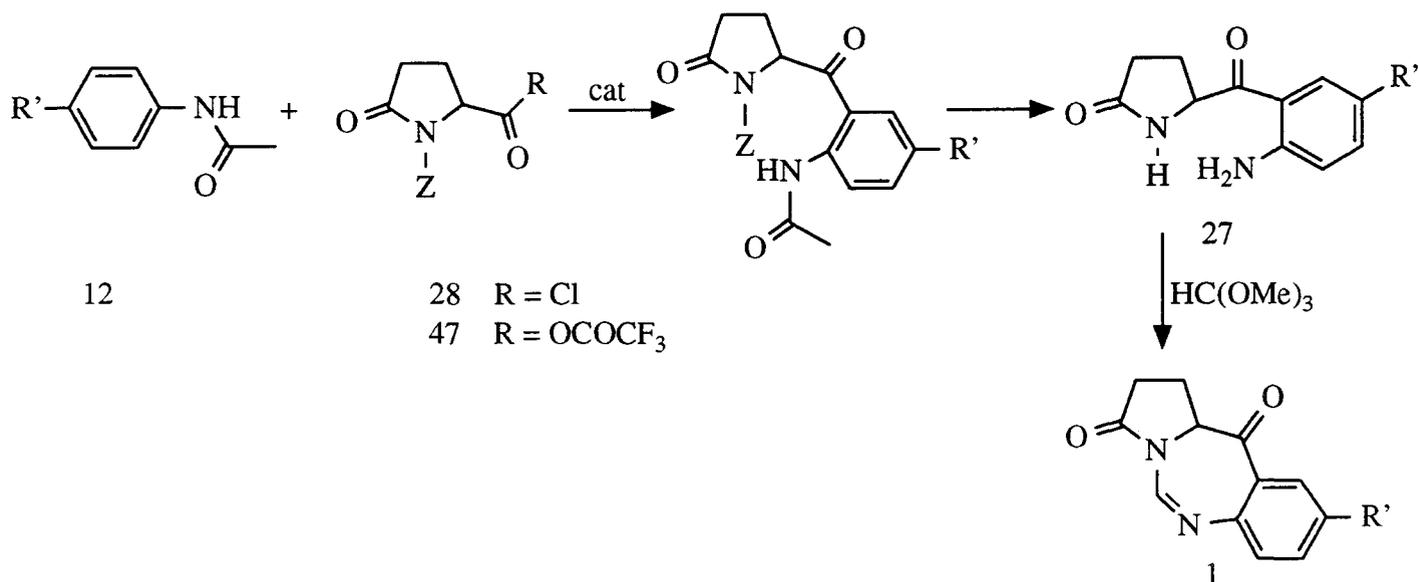
B.2.1: Généralités

Une autre manière de réaliser des réactions de Friedel-Crafts est d'utiliser des agents acides deshydratants (mélange P_2O_5/CH_3SO_3H , PPA, PPE ou PPSE) [75,202].

Mais dans ces conditions, les acides pyroglutamique **8** subissent une décarbonylation donnant le sel d'iminium **45** qui réagit ensuite avec le noyau aromatique et conduit aux 5-aryl-2-pyrrolidinone **46** [203]. Cette méthode ne peut donc être utilisée.



Les amino cétones intermédiaires **27** pourraient aussi être obtenues par la réaction d'une forme activée d'un acide pyroglutamique N-protégé (le chlorure d'acide **28** ou l'anhydride mixte **47** avec un amide aromatique **12**. Cette réaction serait catalysée par un acide de Lewis ou un acide vrai.

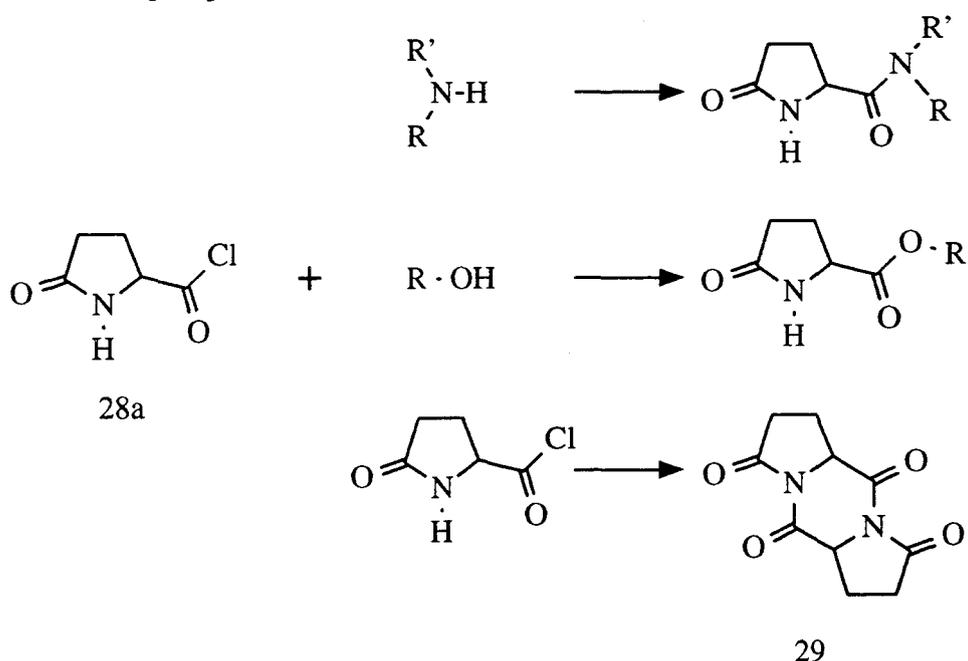


B.2.2: Utilisation du chlorure de pyroglutamoylé (28a)

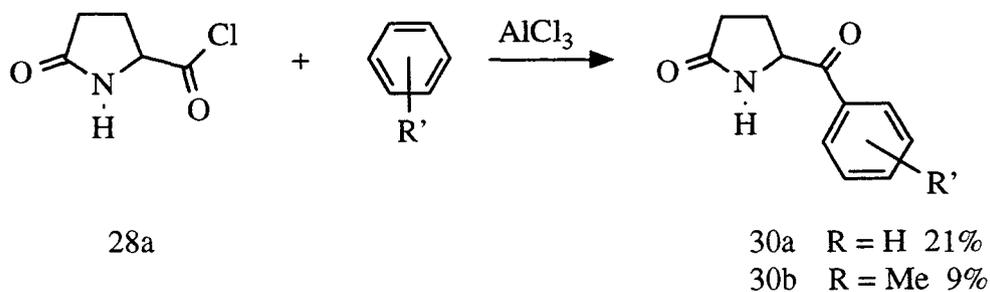
B.2.2.1: Bibliographie

La littérature présente de nombreuses réactions de Friedel-Crafts intermoléculaires ou intramoléculaires réalisées en série pyroglutamique.

Le chlorure d'acide pyroglutamique **28a**, instable et très réactif, se dimérise facilement en dicétopipérazine (**29**) [201]. Il est surtout utilisable pour la préparation d'esters et amides [201].



En présence d'un noyau aromatique et d'un acide de Lewis, ce chlorure d'acide **28a** ne fournit le composé cétonique qu'avec un rendement médiocre [28].

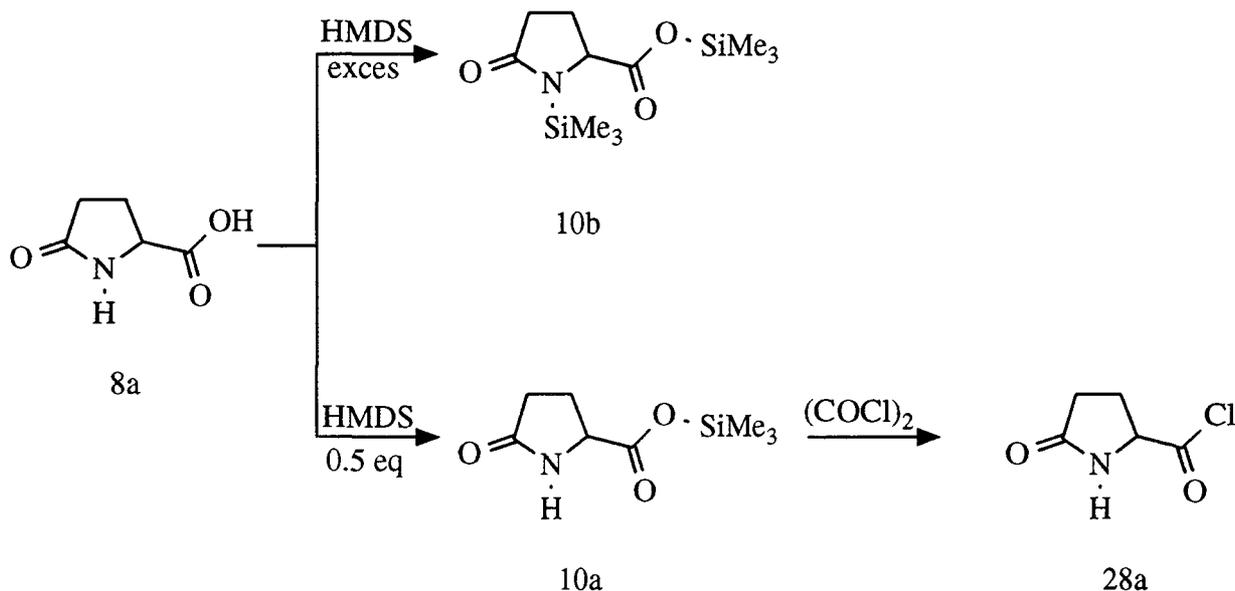


B.2.2.2: Synthèse du chlorure de pyroglutamoylé (**28a**)

Le chlorure d'acide **28a** était jusqu'ici préparé d'une manière classique (reflux dans un très grand excès de chlorure de thionyle) [28]. Nous avons amélioré considérablement sa synthèse en utilisant des intermédiaires silylés [201].

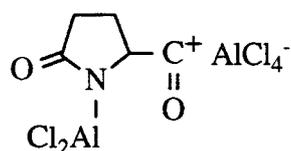
Il est connu [72] que si l'on fait réagir l'acide pyroglutamique (**8a**) avec un excès d'hexaméthylidisilazane (HMDS), on obtient l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**). Nous avons montré que l'utilisation d'un équivalent molaire d'HMDS, conduit au composé O-silylé (**10a**).

La réaction du chlorure d'oxalyle ou du chlorure de thionyle avec le ester silylé **10a** ainsi obtenus fournit alors le chlorure d'acide **28a**.



B.2.2.3: Conclusion

Nous avons repris les réactions de Friedel-Crafts décrites par Bréda [28] sans parvenir à améliorer les rendements qu'il avait obtenus; nous pensons comme ce dernier que l'une des raisons possibles pourrait être la formation d'un complexe insoluble dans le milieu réactionnel.



Une autre raison susceptible d'expliquer la médiocrité de ces résultats est l'instabilité et la forte réactivité de ce chlorure d'acide qui se dimérise rapidement [200] pour donner la dicétopipérazine (**29**).

B.2.3: Utilisation des chlorures d'acides pyroglutamiques N-substitués

Il faut aussi signaler qu'un brevet [182] rapporte des réactions de Friedel-Crafts entre le chlorure d'acide pyroglutamique et le benzène; le rendement serait de 90%. Comme nous l'avons vu précédemment, il nous a été impossible de reproduire ces rendements, même en travaillant à basse température ou en présence d'un fort excès de catalyseur.

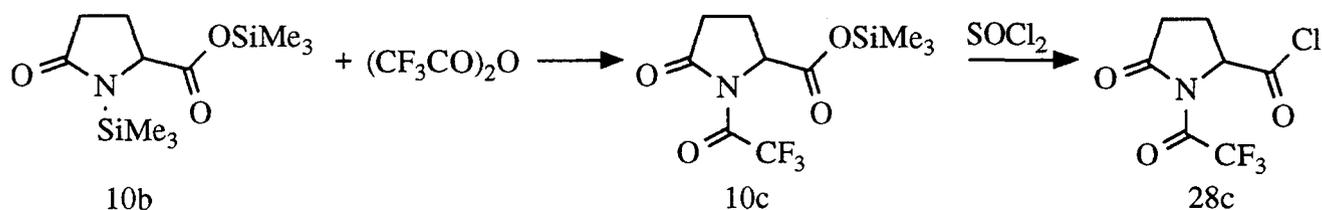
Pour améliorer les rendements et éviter la réaction parasite du chlorure d'acide pyroglutamique sur lui-même, nous avons cherché à protéger l'azote lactame de l'acide pyroglutamique.

Un groupement fortement attracteur pourrait diminuer la disponibilité du doublet libre de l'azote lactame et éviter ainsi la décarbonylation des acides pyroglutamiques.

Nous avons choisi le groupe trifluoroacétyle à cause de son grand pouvoir attracteur et de la facilité de sa déprotection par le méthanol.

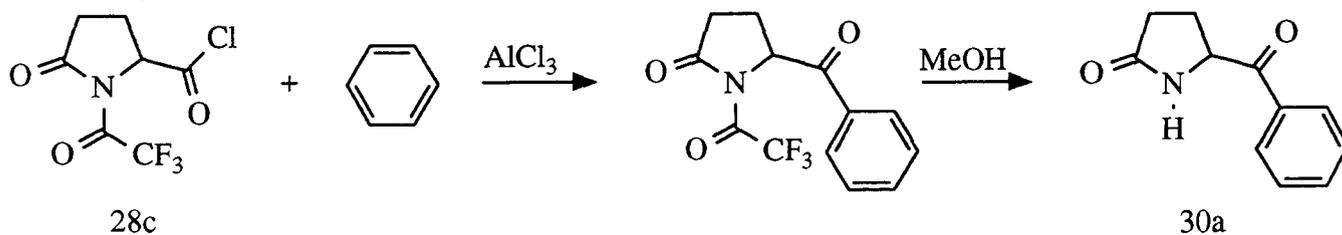
B.2.3.1: Synthèse des dérivés pyroglutamiques N-trifluoroacétylés

La préparation du chlorure de l'acide N-trifluoroacétyl pyroglutamique (**28g**) a été réalisée en deux étapes. Premièrement, on fait réagir l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) avec un équivalent d'anhydride trifluoroacétique, ce qui fournit en 40 minutes l'acide silylé **10c**, un chauffage de durée supérieure semble provoquer un réarrangement du produit (il n'est pas possible d'acyler le pyroglumate de méthyle par chauffage avec l'acide trifluoroacétique). Deuxièmement, la réaction entre l'acide N-trifluoroacétyl pyroglutamique O-silylé (**10c**) et le chlorure de thionyle conduit au composé **28c** [201].

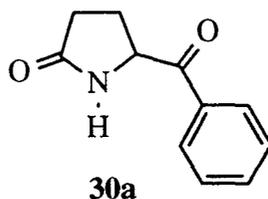


B.2.3.2: Tentatives d'acylation du benzène

Le chlorure d'acide **28c** a alors été soumis aux conditions de la réaction de Friedel-Crafts en présence de benzène et de chlorure d'aluminium [201]. La réaction a été réalisée dans quatre solvants différents avec différentes quantités en catalyseur; le rendement en 5-benzoyl-2-pyrrolidinone (**30a**) reste très faible, voire nul dans certains cas.



Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant:

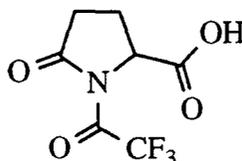


Solvant	Nombre d'équivalents en AlCl ₃	Rendement (%)
CH ₂ Cl ₂	4	10
CHCl ₃	4	25
CH ₃ NO ₂	3	00
DMF	3	19*

* rendement brut

tableau6

Dans le cas de la réaction faite dans le nitrométhane, le seul produit isolé semble présenter l'enchaînement suivant:



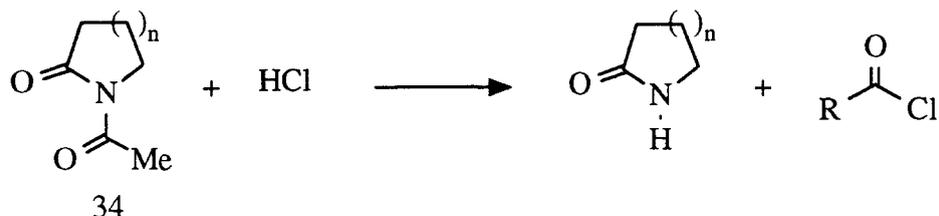
En effet, on observe par RMN la présence des quatre hydrogènes du cycle lactame et du proton H5, fortement déblindé (4.6 ppm) par rapport à la position attendue pour un composé non acylé (3.8 ppm). Malheureusement, la faible quantité de produit obtenu a empêché de mieux caractériser ce composé.

Toutes ces réactions d'acylation de Friedel-Crafts intermoléculaires, réalisées à partir du chlorure d'acide N-trifluoroacétyl pyroglutamique (**28c**), de benzène et de chlorure d'aluminium, dans différents solvants, fournissent des mélanges de produits dont la cétone **30a** obtenue en faible quantité.

Les résultats obtenus avec la diméthylformamide comme solvant, sont trop mauvais pour que les conditions soient extrapolables pour la synthèse des bioisostères de la néothramycine. Nous avons donc cherché d'autres conditions réactionnelles.

Dans ce but, nous avons remplacé le chlorure d'aluminium par l'acide triflique comme catalyseur, mais nous n'avons observé qu'une décomposition du produit initial.

Une raison possible pouvant expliquer les mauvais rendements de ces réactions de Friedel-Crafts, est la formation d'acide chlorhydrique. En effet, il est connu que les N-acyl lactames **34** sont clivés par l'acide chlorhydrique selon le schéma réactionnel suivant:



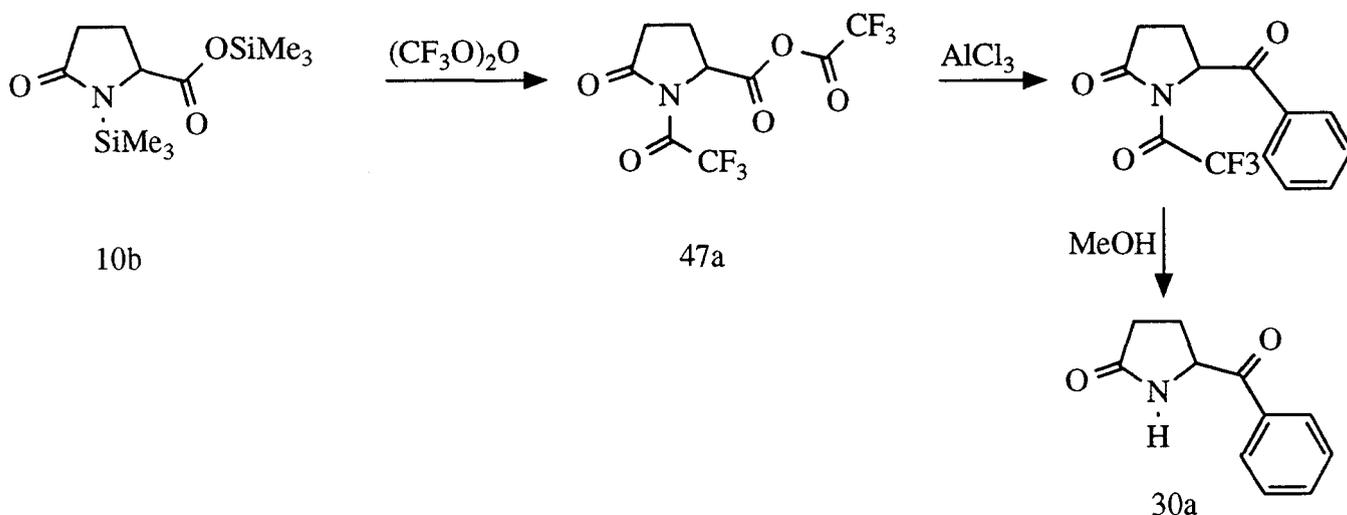
Il est donc possible que le groupe protecteur N-trifluoroacétyl ait été clivé dans les conditions réactionnelles utilisées.

B.2.4: Utilisation de l'anhydride mixte **47a**

Il était alors logique d'essayer de ne pas former d'acide chlorhydrique lors de ces réactions de Friedel-Crafts. Nous avons donc cherché à utiliser l'anhydride mixte **47a**.

B.2.4.1: Synthèse de l'anhydride **47a**

La synthèse de cet anhydride mixte **47a** a été réalisée à partir de l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) et de deux équivalents molaires d'anhydride trifluoroacétique. La réaction est très rapide et le rendement est quasi quantitatif [201].

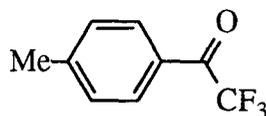


B.2.4.2: Tentatives d'acylation d'un noyau aromatique

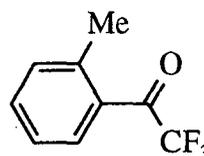
Nous avons fait réagir l'anhydride **47a** et le benzène en présence de l'acide de Lewis AlCl_3 dans différents solvants (MeNO_2 , CH_2Cl_2 , DMF .); dans tous les cas, les résultats obtenus sont très médiocres.

Nous avons alors utilisé l'acide triflique qui est un catalyseur plus puissant et avons obtenu 21% de cétone 30a pure ($E = 182^\circ$ (0.6 mbar)). Nous avons aussi tenté ces réactions avec des systèmes aromatiques plus réactifs que le benzène, comme le toluène et l'anisole, tout en gardant l'anhydride mixte **47a** comme synthon pyroglutamique et le chlorure d'aluminium comme catalyseur.

Dans le cas du toluène, nous avons isolé par distillation 7% de trifluoroacétyltoluène (**48a,a'**) (ortho/para = 14/86).



48a



48a'

Dans le cas de l'anisole, nous n'avons pu isoler aucun produit défini.

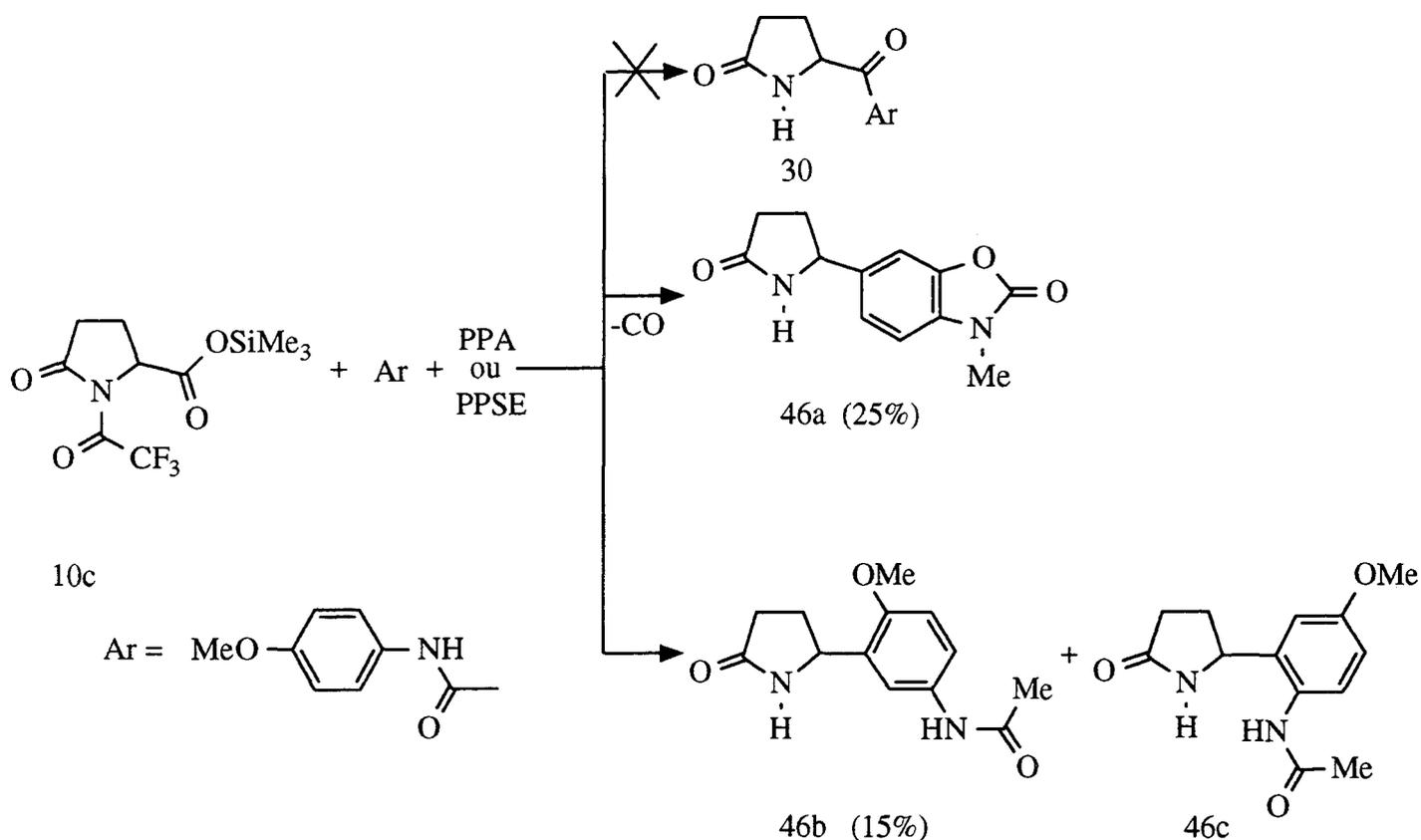
De la même manière, nous n'avons pas eu plus de succès pour des tentatives d'acylation de la para méthoxyacétanilide (**12d**) par l'anhydride mixte **47a** avec le chlorure d'aluminium ou avec un grand excès d'éthérate de trifluorure de bore comme catalyseur.

B.2.5: Utilisation du N-trifluoroacétyl pyroglutamate de silyle (**10c**)

De nombreuses réactions d'acylation de Friedel-Crafts, à partir des acides carboxyliques, ont été réalisées dans l'acide polyphosphorique (PPA) ou dans le polyphosphate d'éthyle (PPE) [221] (voir paragraphe précédent). Celles-ci s'accompagnent toujours dans le cas des dérivés pyroglutamiques, de la perte du groupe carbonyle en position 5 du cycle lactame.

B.2.5.1: Tentatives d'acylation de différents noyaux aromatiques

Nous avons réalisé des tentatives d'acylation similaires, en utilisant l'acide N-trifluoroacétyl pyroglutamique O-silylé (**10c**), dans le but de diminuer la disponibilité du doublet libre de l'azote lactame et d'empêcher ainsi cette décarbonylation.



Malheureusement, lors de la réaction du composé N-trifluoroacétylé **10c** sur différents composés aromatiques dans le PPA ou le PPE, comme avec les dérivés pyroglutamiques non protégés sur l'azote, il se produit encore une décarbonylation avec formation des composés **46a,b,c** [203,221].

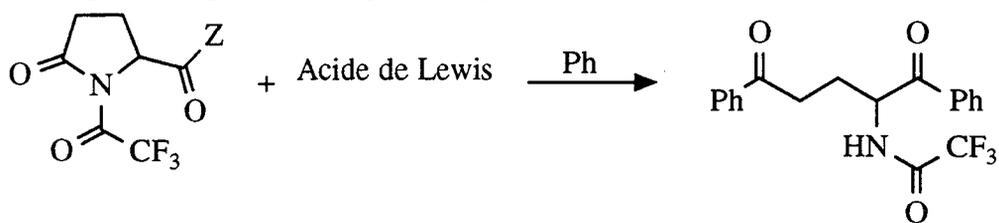
Nous avons confirmé par RMN du ^{13}C que la réaction de condensation entre la 4-méthoxy acétanilide (**12d**) et le composé pyroglutamique **10c** s'est produite majoritairement en position ortho du groupe méthoxy, fournissant le produit **46b**.

B.2.5.2: Conclusion

Plusieurs raisons peuvent expliquer la médiocrité de ces résultats:

- la forte réactivité et l'instabilité des intermédiaires réactionnels tels que le chlorure d'acide **28c** et l'anhydride mixte **47a** qui se dimérisent en dicétopipérazine **29**.
- nous avons aussi remarqué par RMN, que les petites quantités de sous produits isolées dans la presque totalité de ces réactions contiennent parfois deux fois plus de protons aromatiques que prévus.

Nous pensons que ces sous produits pourraient se former de la manière suivante:



28c Z = Cl

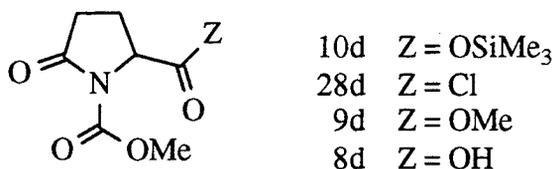
47a Z = -O-CO-CF₃

- La grande quantité de résines formées complique fortement la purification des produits et explique en partie les mauvais rendements obtenus.

- La coupure trop facile de la liaison N-COCF₃ par AlCl₃, PPA(OH) ou PPE(OEt) explique aussi, en partie, ces faibles rendements.

B.2.6: Utilisation des esters N-méthoxycarbonyl pyroglutamiques

Il est aussi possible de diminuer la fragilité de la liaison CO-N-CO en formant des carbamates tels que:



10d Z = OSiMe₃

28d Z = Cl

9d Z = OMe

8d Z = OH

Des essais préliminaires sont actuellement en cours dans notre laboratoire sur ce sujet [201].

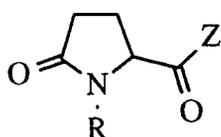
Toutes les réactions de Friedel-Crafts intermoléculaires que nous avons réalisées avec ces intermédiaires ne donnent, au mieux, que des rendements faibles en cétone aromatique de type **30**.

Nous avons donc abandonné cette voie de synthèse et nous nous sommes tournés vers les réactions d'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaires.

B.3: Réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires

Les réactions de Friedel-Crafts les plus classiques, se font généralement avec un chlorure d'acide et le chlorure d'aluminium comme catalyseur.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes surtout penché sur les cyclisations décrites dans la littérature, faisant intervenir l'enchaînement pyroglutamique suivant:

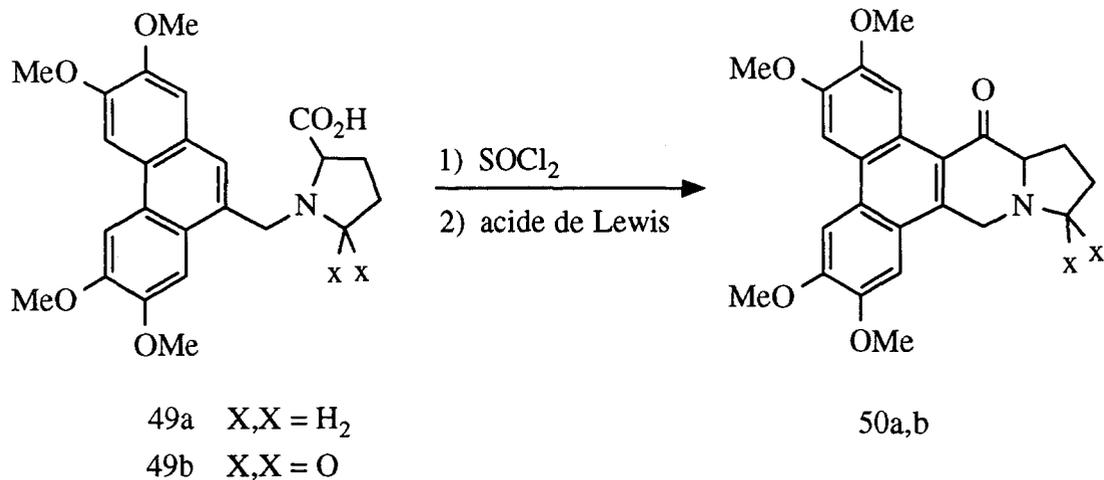


B.3.1: Résultats de la littérature

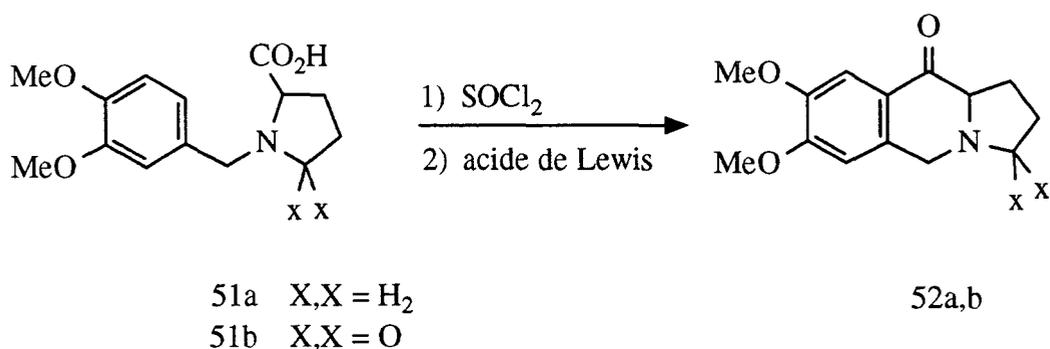
B.3.1.1: Forme activée d'acide: chlorure d'acide

catalyseur: différents acides de Lewis

Buckley et Rapoport [30] ont étudié la cyclisation intramoléculaire de la N-phénanthrénylméthyl proline (**49a**) et de la N-phénanthrénylméthyl pyrrolidone (**49b**) en présence de plusieurs catalyseurs d'acylations tels que AlCl_3 ou AlBr_3 , d'autres acides de Lewis ou encore d'acide phosphorique. Le rendement en cétone finale **50a** est très faible et ils ont supposé qu'il en serait de même avec le composé **50b**.

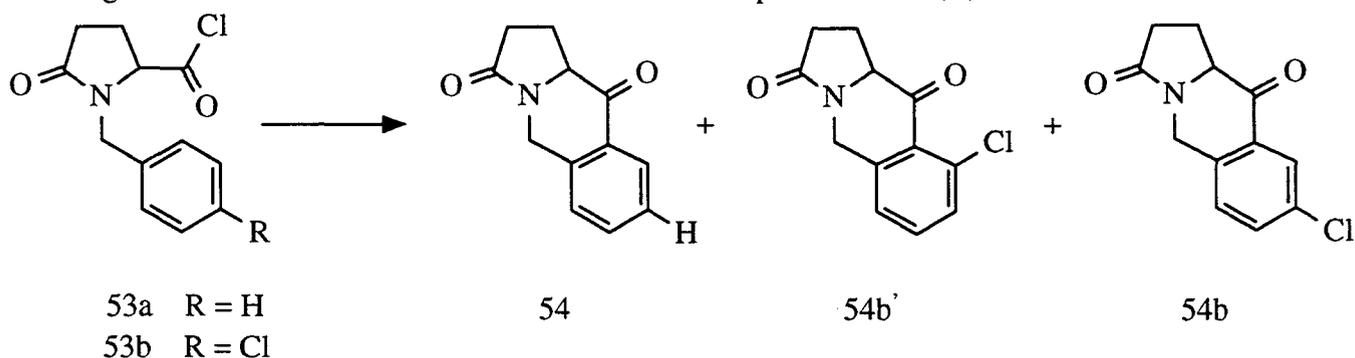


Ces auteurs ont alors étudié la cyclisation de Friedel-Crafts sur deux modèles plus simples: l'acide N-(3,4-diméthoxybenzyl) pyroglutamique (**51b**) et l'acide N-(3,4-diméthoxybenzyl)proline (**51a**), en utilisant le chlorure d'aluminium comme catalyseur. Un rendement assez faible est obtenu en cétone optiquement active **52a**; par contre le rendement en cétone **52b** est bien meilleur.

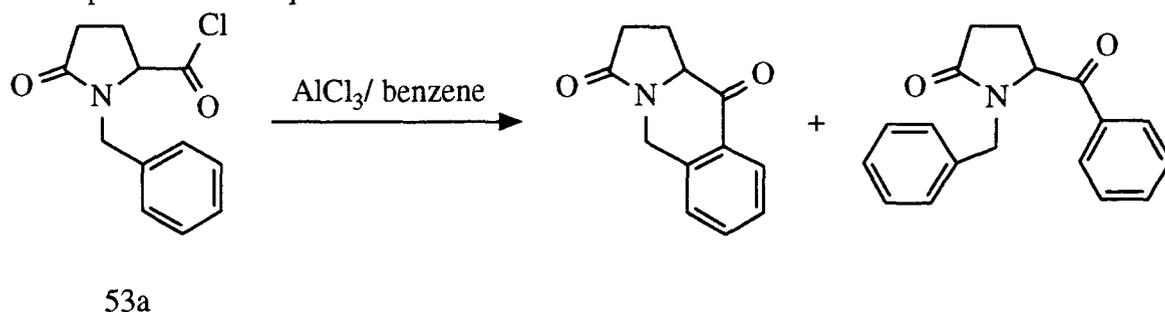


Ils ont également montré que SnCl_4 permet d'éviter la déméthylation des groupes méthoxy du composé **49b** provoquée par AlCl_3 .

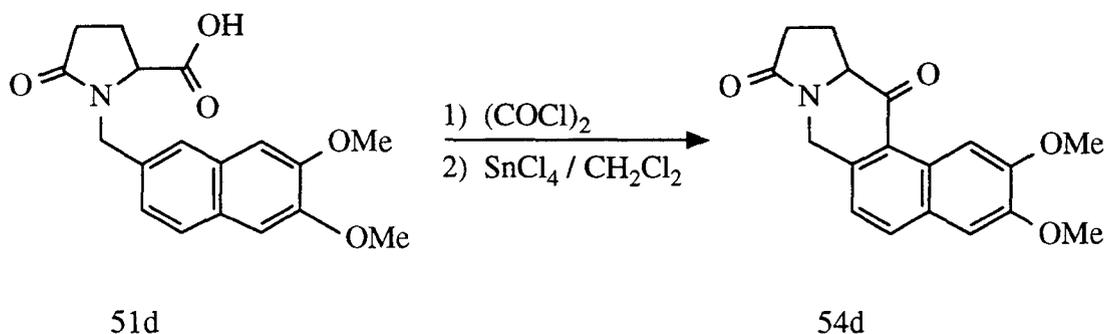
D'autres travaux [129,137,205] rejoignent ceux de Buckley et Rapoport, et montrent que les chlorures d'acides N-aryl pyroglutamiques de type **53** fournissent généralement de bons rendements en cétone correspondantes **54a,b,b'**.



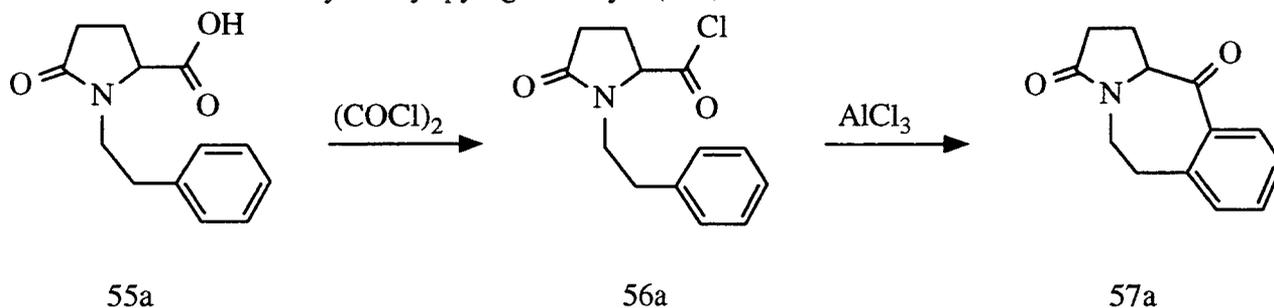
Dans un solvant susceptible de réagir dans les conditions de Friedel-Crafts tel que le benzène, la cyclisation du chlorure d'acide N-benzyl pyroglutamique **53a** aboutit à deux produits cétoniques:



D'autres cyclisations intramoléculaires similaires [129,138,148,193,197,233] ont été décrites et aboutissent à des rendements corrects en produit final. L'acylation intramoléculaire faite avec l'acide N-(4,5-diméthoxynaphtylmethyl)-2-pyrrolidinone-5-carboxylique (**52**) en présence de SnCl₄ fournit la cétone **54d** avec un bon rendement.



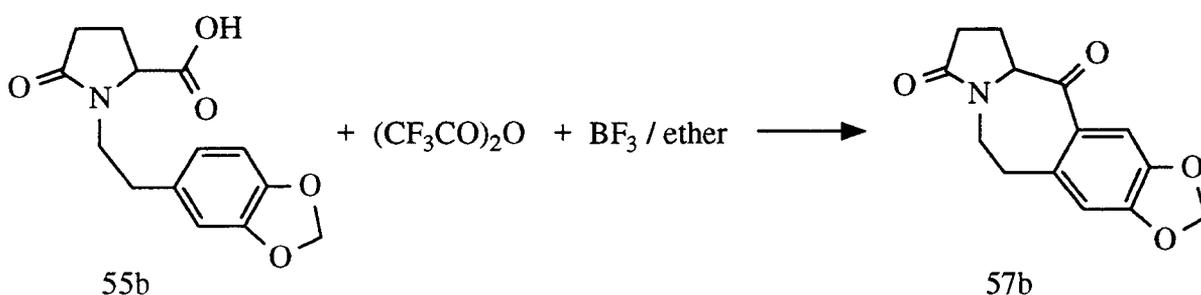
Méroux [138,148] a tenté la fabrication des cétones à sept chaînons **57a** afin d'étudier le réarrangement de Schmidt de ces composés. Cette cétone à sept chaînons n'est obtenue qu'avec un rendement de 8%, selon la procédure standard de cyclisation du chlorure de N-méthylbenzyl pyroglutamoyl (**56a**).



Le trifluorure de bore dans l'éther est aussi un catalyseur d'acylation efficace. Il a été largement exploité dans des réactions intra ou intermoléculaires[164].

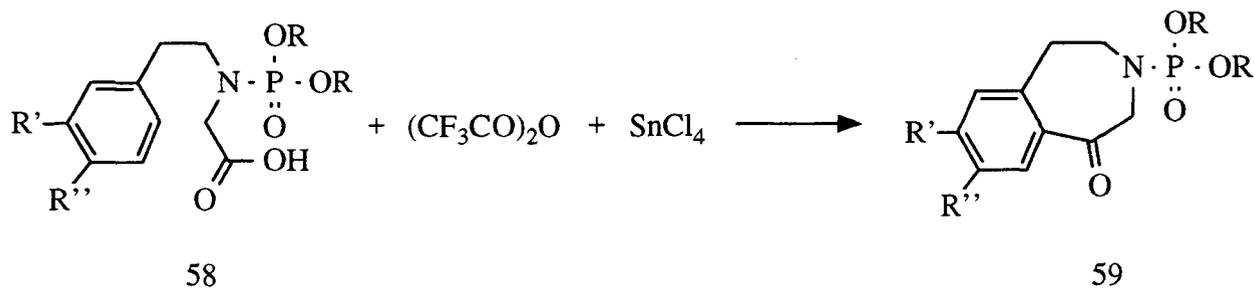
Il a été montré que la cyclisation de l'acide N-[méthyl(méthylènedioxy)benzyl]-2-pyrrolidinone-5-carboxylique (**55b**) par un large excès d'anhydride trifluoroacétique $((\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O})$ et BF_3 /éther fournit avec un rendement de 75% la cétone **57b**.

Cette réaction est particulièrement intéressante dans le cas où le cycle formé est un hétérocycle à sept chaînons, car le système tricyclique ainsi obtenu est très proche de ceux que nous désirons fabriquer.



Une autre préparation de cétone à sept chaînons **59**, ressemblant par certains points aux dérivés pyroglutamiques, est réalisée à partir d'un α -aminoacide **58** et d'un excès d'anhydride trifluoroacétique et de tetrachlorure d'étain.

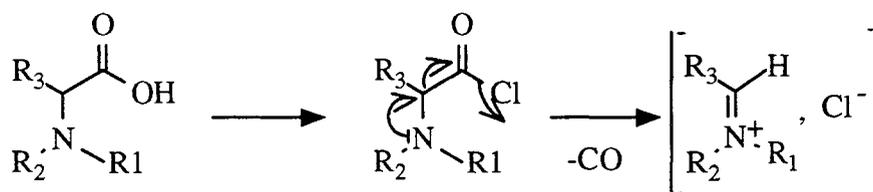
Les rendements en produits cyclisés obtenus sont variables et dépendent surtout de la nature des substituants du noyau aromatique [263].



R'	R''	Rendement (%)
H	H	00
H	OMe	00
O-CH ₂ -O	O-CH ₂ -O	73
OMe	OEt	63

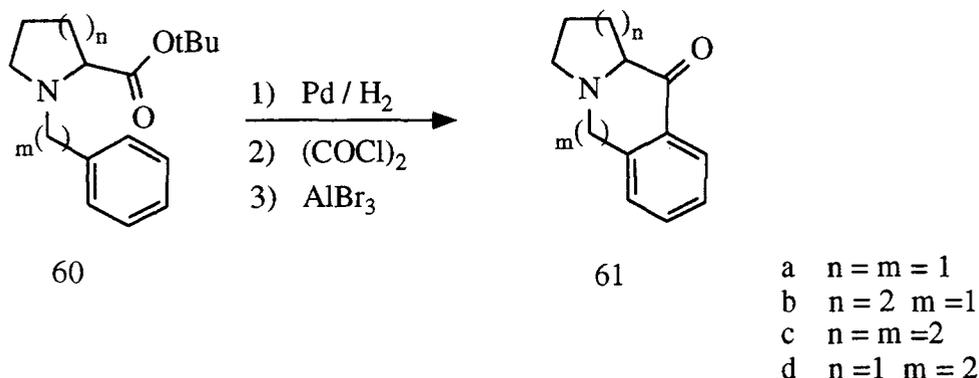
tableau7

Rapoport [193] a étudié la réaction de Friedel-Crafts des chlorures d'aminoacides et a montré que cette réaction s'accompagne d'une décomposition du chlorure de l'aminoacide; la perte de monoxyde de carbone fournit un ion imminium particulièrement facile à visualiser en IR et RMN.



Comme dans le cas de la décomposition des acides pyroglutamiques initiée par le PPA (cf B.2.5.1), cette décarbonylation est initiée par la mobilité du doublet libre de l'atome d'azote. Rapoport a décidé de bloquer ce doublet par complexation. Pour cela, il a utilisé le bromure d'aluminium, qui est un acide de Lewis plus fort que le chlorure d'aluminium et il a ainsi obtenu un rendement quasi quantitatif en produit acylé.

Un deuxième avantage de ce catalyseur est sa grande solubilité dans la plupart des solvants organiques. La stoechiométrie est alors connue avec exactitude. En utilisant le même catalyseur, il a pu réaliser des aminoacylations intramoléculaires, par exemple sur les composés **60a-d**.



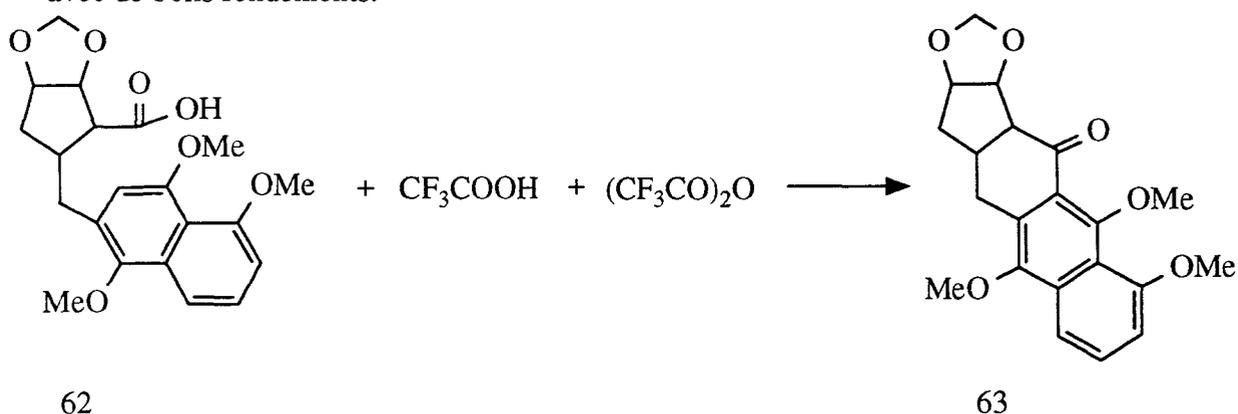
Les dernières réactions que nous venons de présenter montrent que l'on peut préparer avec des rendements acceptables des cétones aromatiques à sept chaînons **61c,d,57a,b**.

B.3.1.2: Forme activée d'acide: anhydride mixte

catalyseurs: acides vrais ou acides de Lewis

Les mélanges anhydride trifluoroacétique/acide phosphorique ou polyphosphorique ont été utilisés plusieurs fois de manière satisfaisante lors d'acylation de l'indole ou d'autres composés aromatiques [68].

Un autre mélange cité dans la littérature [233], est le mélange anhydride trifluoroacétique/acide trifluoroacétique qui permet, par exemple, d'obtenir la cétone **63** avec de bons rendements.



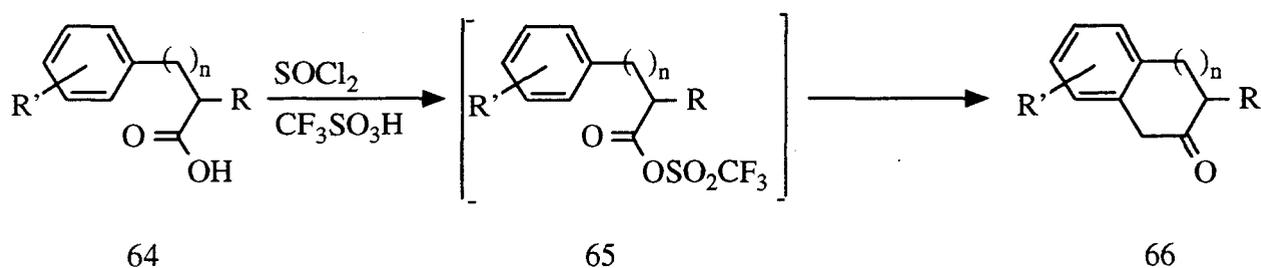
Ces réactions d'acylation nous ont paru particulièrement intéressantes, parce qu'au lieu de travailler avec un mélange pâteux difficile à agiter, on obtient une solution homogène dont la stoechiométrie est connue avec précision.

Le mélange le plus utilisé et le plus efficace pour les réactions de Friedel-Crafts de type intramoléculaire semble être le mélange anhydride trifluoroacétique/éthérate de trifluorure de bore.

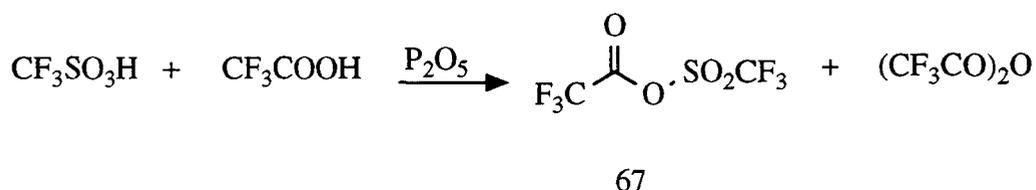
B.3.1.3: Autres catalyseurs d'acylation

L'utilisation de l'acide triflique (acide trifluorométhane sulfonique, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) a été largement explorée dans l'acylation de type intermoléculaire de Friedel-Crafts des composés aromatiques par Effenberger [45,46]

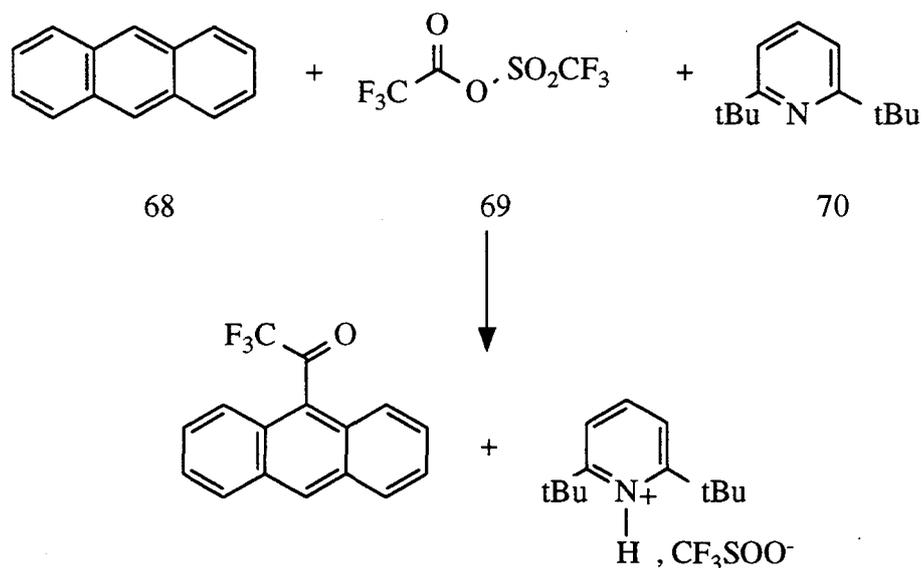
Hulin et Koreeda [84] ont utilisé un équivalent molaire d'acide triflique pour cycliser l'acide **64** en cétone aromatique **66**. Le rendement en cétone distillée est dans ce cas de 80-90%.



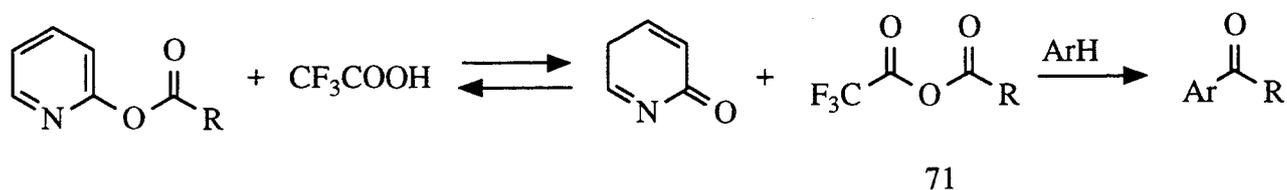
Cette réaction passe par l'anhydride mixte intermédiaire **65**. D'autres anhydrides mixtes tels que **67**, préparés à partir d'un mélange équimolaire d'acide trifluoroacétique et d'acide triflique, en présence d'un large excès de P_2O_5 , sont aussi des agents d'acylation [59,105].



Un point intéressant à relever à propos de la réaction entre l'anthracène **68** et l'anhydride **69**, est qu'elle est réalisable en présence d'une base, la diisopropylpyridine (**70**) [59].



Lors d'une autre réaction intéressante dans ce contexte, la fabrication de l'anhydride mixte **71** est réalisée *in situ*, en l'absence d'agent deshydratant ou d'acide fort [105].



Olah a décrit un autre catalyseur de type super acide pour les réactions d'acylation de composés aromatiques: le Nafion H (résine acide perfluorosulfonée) [168,171]. Les réactions d'acylation demandent généralement plusieurs équivalents molaires d'un catalyseur classique tel que AlCl_3 , SnCl_4 et autres acides de Lewis, mais ne demanderaient que 30% de ce super acide [168]. En pratique, les résines Nafion sont équivalentes à l'acide triflique.

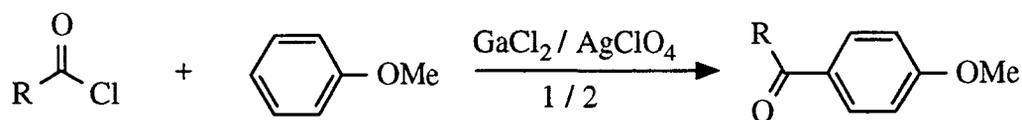
L'acide méthane sulfonique (MeSO_3H) est également un réactif capable de promouvoir la cyclisation de cétones, d'aldéhydes [136], et des acides carboxyliques [134] sur des cycles aromatiques, avec des rendements souvent quantitatifs. Quand l'acide méthane sulfonique est mélangé à P_2O_5 , les résultats en produit cyclisé sont aussi satisfaisants, voire meilleurs. L'anhydride mixte $\text{MeSO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ est un agent deshydratant que l'on peut comparer à l'acide polyphosphorique (PPA) ou à l'ester polyphosphorique (PPE).

Ces composés utilisés dans des cyclisations de type intramoléculaire fournissent des rendements en produits cyclisés très variables [105,193].

Olah [168,170] propose des catalyseurs exotiques pour réaliser ce type de réactions, tels que: $(CF_3SO_3)B$, $(CF_3SO_3)_3Ga$ et $(CF_3SO_3)_3Al$. Le premier de ces acides de Lewis s'avère être le plus efficace. Il est obtenu en mélangeant trois équivalents molaires d'acide triflique (CF_3SO_3H) avec un équivalent molaire de BCl_3 ou de BBr_3 .



D'autres composés, comme le super acide formé du mélange $GaCl_2/AgClO_4$ (1/2) ou le mélange $TiCl_4/ZnCl_2/CF_3SO_3H$, peuvent aussi servir de catalyseurs pour condenser un chlorure d'acide et un composé aromatique tel que l'anisole (**72**) [168].



72

B.3.2: Résultats expérimentaux

Nous avons rapporté précédemment que de nombreuses réactions de Friedel-Crafts de type intramoléculaires sont réalisables à partir du chlorure correspondant et d'un acide de Lewis, et que l'utilisation d'un agent acide deshydratant tel que l'acide polyphosphorique se traduit par une perte de monoxyde de carbone (CO) [203].

Cette dernière voie de cyclisation est alors écartée par crainte de perdre le groupe carbonyle de la fonction carboxylique en position 5 du cycle lactame, qui est indispensable à l'activité antitumorale de cette famille de PBD [85].

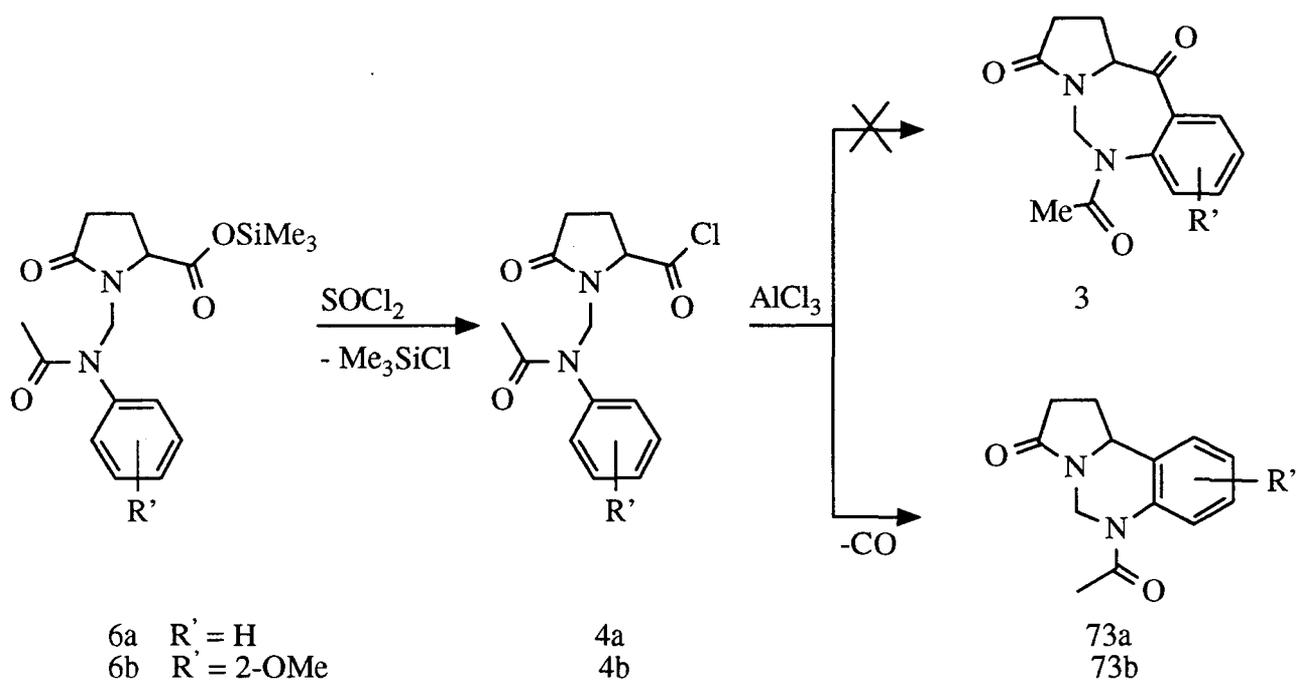
Nous avons donc réalisé les premières tentatives de cyclisation dans les conditions standards de la réaction de Friedel-Crafts en mettant les chlorures d'acide **4** en présence de plusieurs équivalents molaires de $AlCl_3$, dans le dichlorométhane.

Les chlorures d'acide **4** ont été préparés par deux méthodes différentes; soit à partir des acides **5** obtenus par saponification des esters **7** ($NaOH$ 2N), traités par un agent de chloruration ($SOCl_2$, $(COCl)_2$), soit d'une manière directe en traitant les esters silylés **6** par les mêmes agents de chloruration (cf. A.1.6.3 et A.1.7).

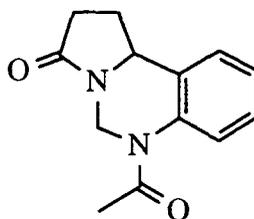
B.3.2.1: A partir des acides O-silylés **6**

La réaction du chlorure d'acide **4** synthétisé directement à partir de l'acide O-silylé **6a**, a été réalisée en faisant varier la quantité de chlorure d'aluminium et la nature du solvant. Ces réactions nous ont permis de trouver les conditions opératoires qui conduisent aux meilleurs rendements en produit cyclisé.

Le schéma réactionnel est alors le suivant:



Le chlorotriméthylsilane est généralement évaporé avant l'ajout de l'acide de Lewis. Les résultats obtenus lors de différentes tentatives de cyclisation du composé **6a** sont rassemblés dans le tableau suivant:



73a

Nombre d'équivalents en AlCl ₃	Solvant	Temperature (°C)	Durée (h)	Rendement brut (%)
3	CHCl ₃	- 10	16	20
		à RT	24	
4	CHCl ₃ *	< 0	24	0
6	CH ₂ Cl ₂	0	16	13
2	CH ₂ Cl ₂	0	2	43
		RT	3 jours	
3	CHCl ₃	0	2	49
		RT	3 jours	
4	MeNO ₂	RT	5 jours	0

* Le ClSiMe₃ formé n'a pas été évaporé, la solution a pris en masse rapidement après l'ajout de AlCl₃.

tableau 8

Dans des conditions similaires, l'acide O-silylé **6b** n'a fourni aucun des composés **3b** ou **73b**; nous pensons que ce composé subit une déméthylation et le phénol ainsi obtenu serait soluble dans les phases aqueuses [30,129].

Le composé brut **73a** obtenu a été purifié de la manière suivante:

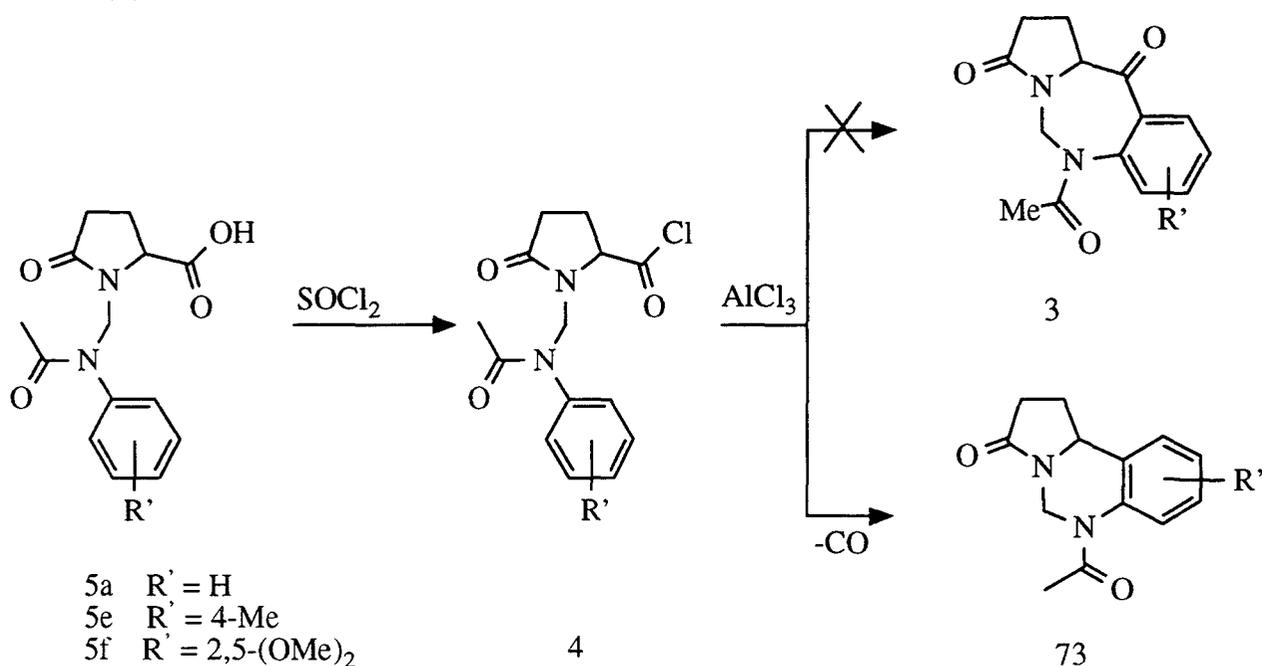
- la chromatographie liquide préparative (C18) avec un mélange MeOH/H₂O nous a permis d'enlever certaines impuretés.
- cristallisation dans un mélange AcOEt/éther humide.
- recristallisation dans le méthanol.

On a ainsi obtenu le composé **73a** pur cristallisé, en RMN, présentant une seule tâche en CCM.

Le composé tricyclique **73a** est distillable avec un appareil de Kugelrohr ($E_{0,3\text{mbar}} = 175^\circ$), avec un rendement de 40%; et l'analyse élémentaire de l'huile obtenue montre que le produit est pur et non hydraté. Exposé à l'humidité de l'air, ou traité avec un mélange de solvants non anhydres, cette huile cristallise (AcOEt/éther humide) et le produit peut être recristallisé dans le méthanol. L'analyse élémentaire de ces cristaux montre que l'on obtient bien la benzopyrimidine **73a**, sous forme d'hydrate à $1\text{H}_2\text{O}$. La confirmation de cette structure nous a été apportée par diffraction X.

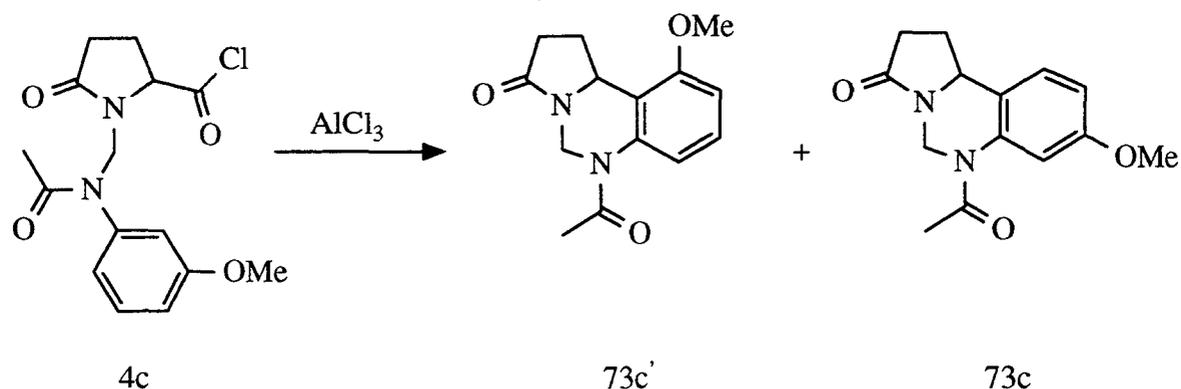
B.3.2.2: A partir des acides non silylés 5

Les acides **5a,e,f** mis en présence d'un léger excès de chlorure de thionyle ou d'oxalyle, fournissent avec des rendements quantitatifs les chlorures d'acides correspondants **4a,e,f**; ces derniers traités dans les mêmes conditions que précédemment ne conduisent pas aux benzodiazépines voulues **3a,e,f**, mais aux benzopyrimidiniques **73a,e,f**.

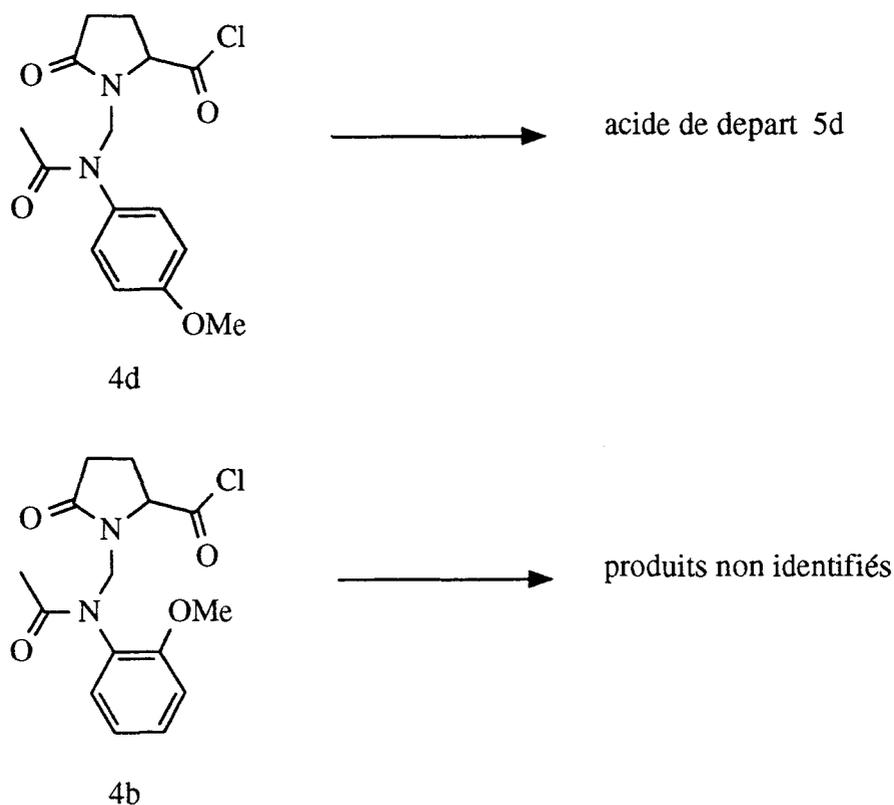


Les rendements obtenus en ces produits cyclisés sont variables: 49% de **73a**, 42% de **73f**, 32% de **73e**.

Un mélange de deux isomères de position **73c,c'**, que nous avons pu séparer en partie, est obtenu lors de la réaction du chlorure d'acide **4c**, avec un rendement global de 61%. Le rendement en **73c** est de l'ordre de 23%.



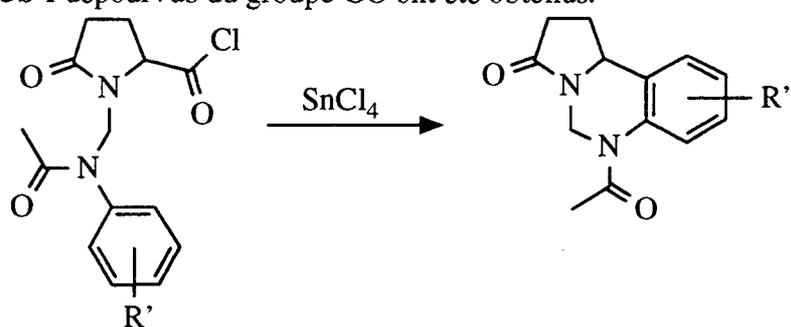
Dans les mêmes conditions, la cyclisation du chlorure d'acide **4d** (R = 4-OMe) n'a pas lieu. Seul l'acide de départ a pu être isolé, et le composé **4b** (R = 2-OMe) fournit un mélange complexe de produits non identifiés.



Pour éviter la perte du monoxyde de carbone avec les chlorures d'acides, Rapoport utilise le bromure d'aluminium comme catalyseur, car cet acide complexe plus fortement le doublet libre de l'azote que le chlorure d'aluminium [193].

Nous avons donc réalisé la même cyclisation du chlorure d'acide **4a** en utilisant AlBr_3 comme catalyseur. Malheureusement, le spectre RMN du produit obtenu nous a confirmé que le composé cyclisé récolté est toujours le produit ayant perdu le groupement carbonyle obtenu avec un rendement de 40%. L'échec des tentatives de cyclisation précédentes nous a incité à essayer d'autres catalyseurs.

Généralement, l'acide de Lewis le plus classique et le plus intéressant après le chlorure d'aluminium est le tetrachlorure d'étain [30]. Nous avons fait réagir les chlorures d'acide **4b-f** en présence d'un grand excès de SnCl_4 , mais les mêmes produits tricycliques **73b-f** dépourvus du groupe CO ont été obtenus.



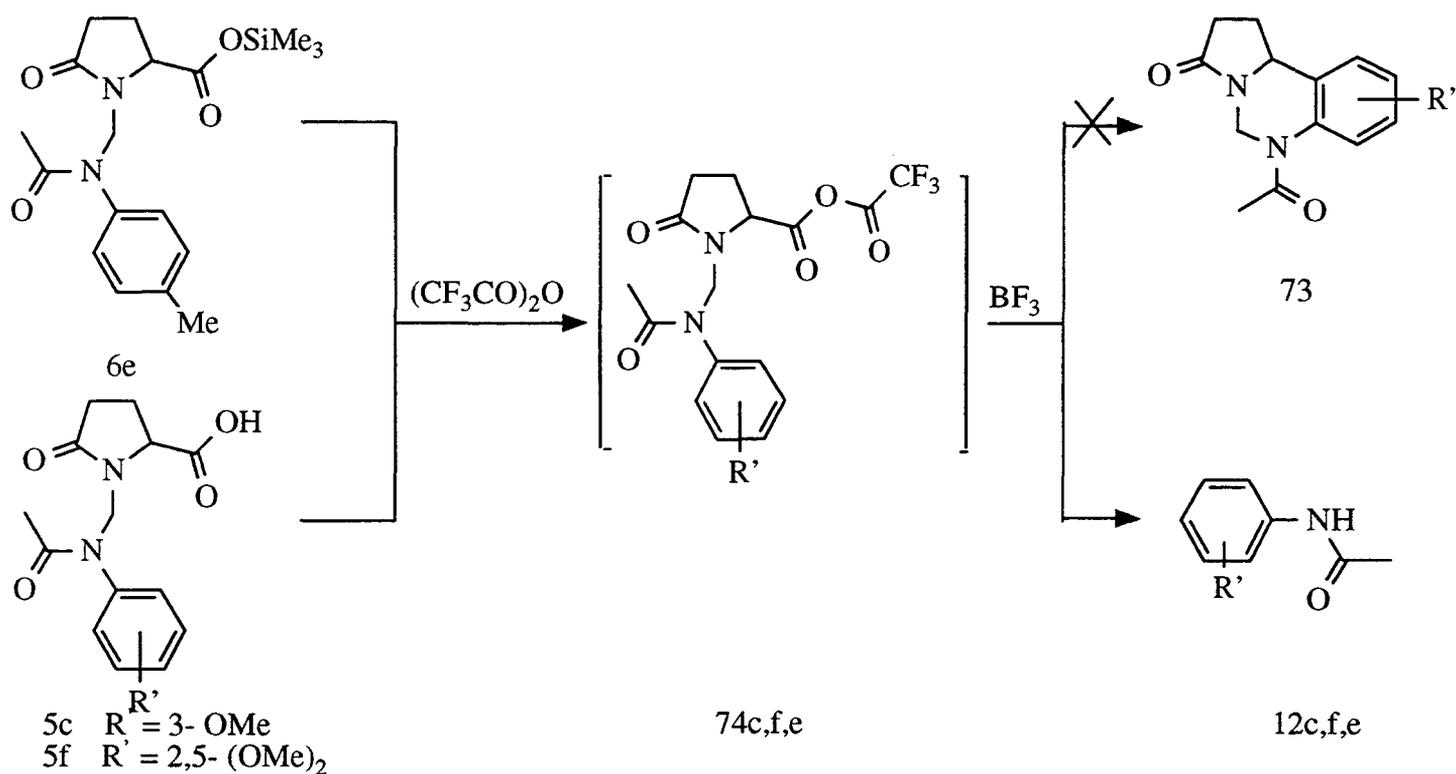
4b R' = 2- OMe
 4c R' = 3- OMe
 4d R' = 4- OMe
 4e R' = 4- Me

73b - e

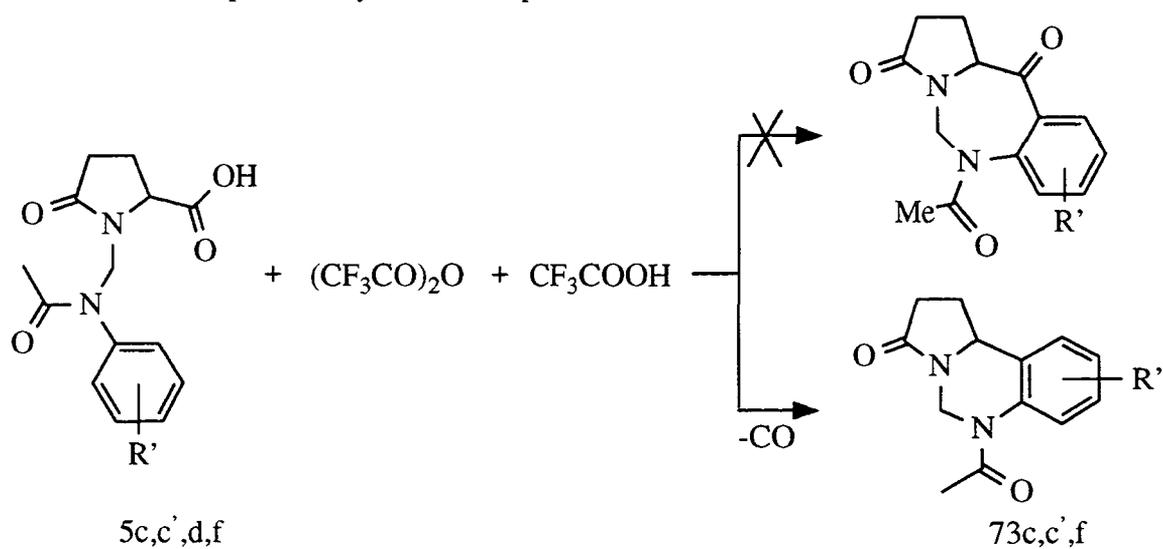
Les rendements obtenus varient entre 20 et 40%.

Pour contourner le problème de cette décarbonylation inattendue, nous avons cherché à utiliser d'autres agents de cyclisation décrits dans la littérature, comme le mélange anhydride trifluoroacétique/trifluorure de bore dans l'éther.

Les acides **5c,f** et l'acide O-silylé **6e** traités par l'anhydride trifluoroacétique, fournissent avec des rendements quantitatifs les anhydrides mixtes **74c,e,f**. Ces derniers ont alors été mis en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Malheureusement, les résultats obtenus sont assez décevants, car dans ces conditions opératoires, les acides de départ subissent une décomposition (rétro Mannich) et seuls les amides **12c,e,f** ont été isolés; le même résultat a été obtenu quand l'acide de Lewis (BF_3) a été remplacé par une quantité catalytique d'acide phosphorique.



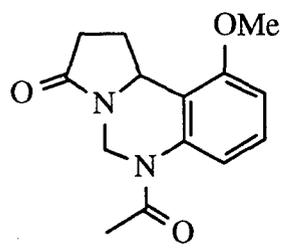
Nous avons remarqué qu'en faisant réagir directement ces différents acides avec l'éthérate de trifluorure de bore seul, la décomposition en amides avait lieu. Cette constatation nous a permis de déduire que BF_3 est le seul responsable de la décomposition. Il était alors intéressant de refaire les mêmes réactions de cyclisation sans acide de Lewis; nous avons donc traité les acides **5c,d,f** avec un large excès d'anhydride trifluoroacétique et d'acide trifluoroacétique. Cette tentative de cyclisation fournit encore les produits cyclisés avec perte de CO **73c,d,f**.



En pratique, lors de la cyclisation de l'acide **5f** (R=2,5-(OMe)₂) le dégagement de CO n'a pas été détecté, et la RMN du proton nous laissait soupçonner la présence de ce groupe carbonyle; l'analyse élémentaire a confirmé la structure benzopyrimidinique **73f**. Quant à l'acide **5c**, comme dans les cas précédents, il fournit deux isomères de position lors de sa cyclisation.



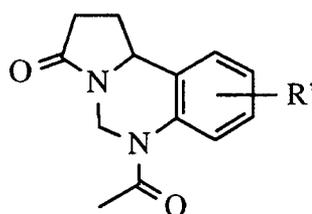
73c



73c'

Les rendements globaux restent moyens.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 9:



73

n°	R'	AlCl ₃	AlBr ₃	SnCl ₄	(CF ₃ CO) ₂ / CF ₃ CO ₂ H	PF °C (solvant) E °C (mbar)
		Rendement % (Rendement brut %)				
73a	H	40 (50)	(40)	(25)	---	89 * (AcOEt / éther) 175 (0.3)
73c	3-OMe	24 (54 ***)	---	11 (24)	10 (14)	127 (MeOH)
73d	4-OMe	---	---	9 (37)	9	123 (MeOH)
73e	4-Me	32 (60)	---	(29)	---	134 (MeOH)
73f	2,5-(OMe) ₂	26 (42)	---	---	(46)	173 (MeOH)

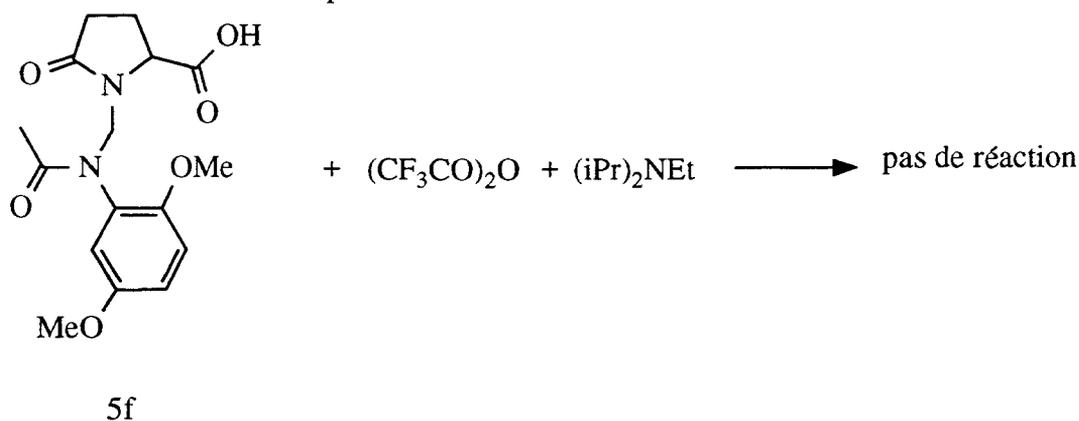
* composé contenant une molécule d'eau

*** Rendement du mélange brut 73c,c' + impuretés

tableau 9

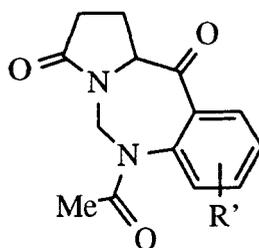
B.3.2.3: A partir de l'acide 5f en milieu basique

Nous avons remarqué que toutes ces tentatives de cyclisation avaient été réalisées en milieu acide. Nous avons jugé intéressant de procéder à une réaction similaire en milieu basique, inspirée de celle décrite dans le paragraphe B.3.1.3. Le choix de la base est crucial, et nous avons utilisé une base encombrée, la diisopropyléthylamine. Le seul produit isolé est l'acide de départ.



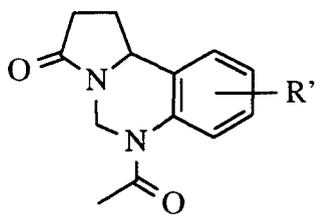
B.3.2.4: Conclusion

Les réactions de Friedel-Crafts constituent généralement un bon moyen de préparation de cétones aromatiques. Toutes les réactions réalisées dans le but de fabriquer les cétones **3** ont échoué.

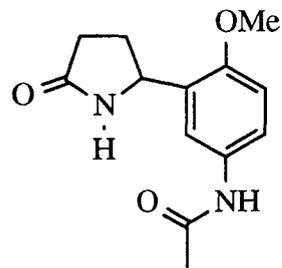


3

En particulier, ces réactions ont toujours été accompagnées d'une décarbonylation, conduisant aux composés **73** et **46** qui, par eux-mêmes pourraient être intéressants, et en particulier pourraient, comme d'autres 5-aryl-2-pyrrolidinones, posséder des propriétés de type psychotropes [128].

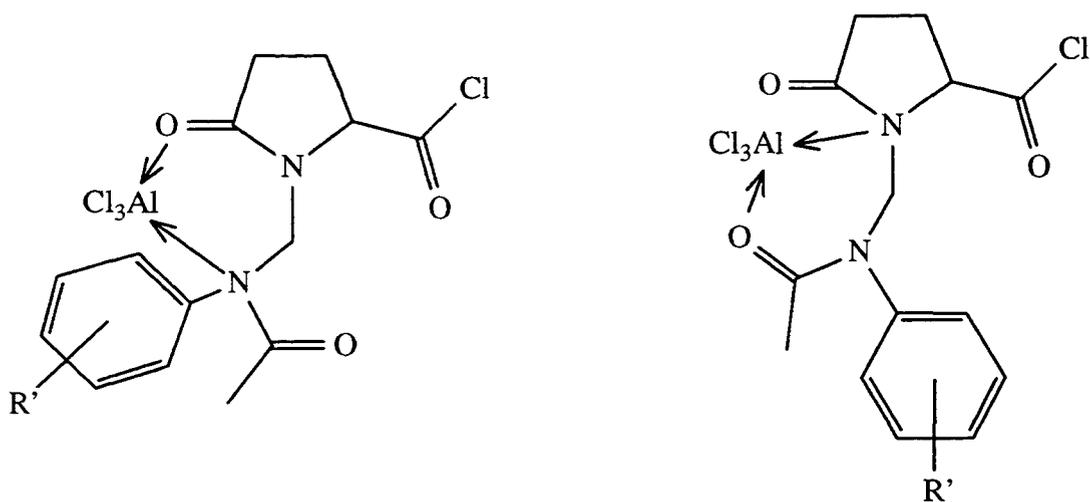


73



46

Une explication partielle à cette décarbonylation lors de la cyclisation, est la suivante: la formation d'un complexe entre l'acide de Lewis et les différents hétéroatomes de la molécule rend peu accessible le cycle aromatique; la vitesse de cyclisation (en cétone) est donc fortement diminuée; la décarbonylation a ainsi tout le temps de se produire.



CHAPITRE IV

**REACTIONS ELECTROCHIMIQUES DES PRODUITS 5c,d,e ET ETUDE
RESTREINTE DE REACTIVITE DES COMPOSES 7f,i; 73a**

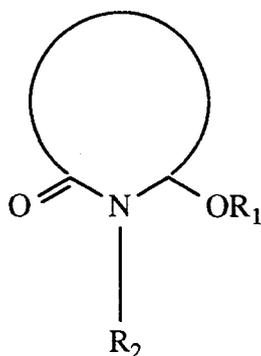
C SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE N-ACYL N,O ACETALS

Nous nous sommes intéressés à ce type de composés qui, comme nous venons de l'indiquer, pourraient posséder des propriétés biochimiques potentielles. Ces produits pourraient être obtenus par une autre voie de synthèse, éventuellement plus simple.

La préparation des N,O-acétals a fait l'objet d'un nombre assez élevé de publications et de plusieurs brevets.

C.1: Différentes voies d'accès aux N-acyl amino acetals

Les N-acyl N,O acetals **75** peuvent être obtenus par une α méthylation électrochimique des lactames "procédure de Speckamp" [35,82,140], ou par réduction des imides. Ces réductions se font généralement à basse température (-10°C, 0°C), dans des conditions de pH bien déterminées. L'oxydation anodique de N-acyl amino acide a été rapportée pour la première fois en 1979 [236]. Les N-acyl N,O acetals **75** ont trouvé diverses applications pour la construction de blocs organiques d'aptitude multiple, et plus particulièrement dans la synthèse des produits naturels [155,255].



75

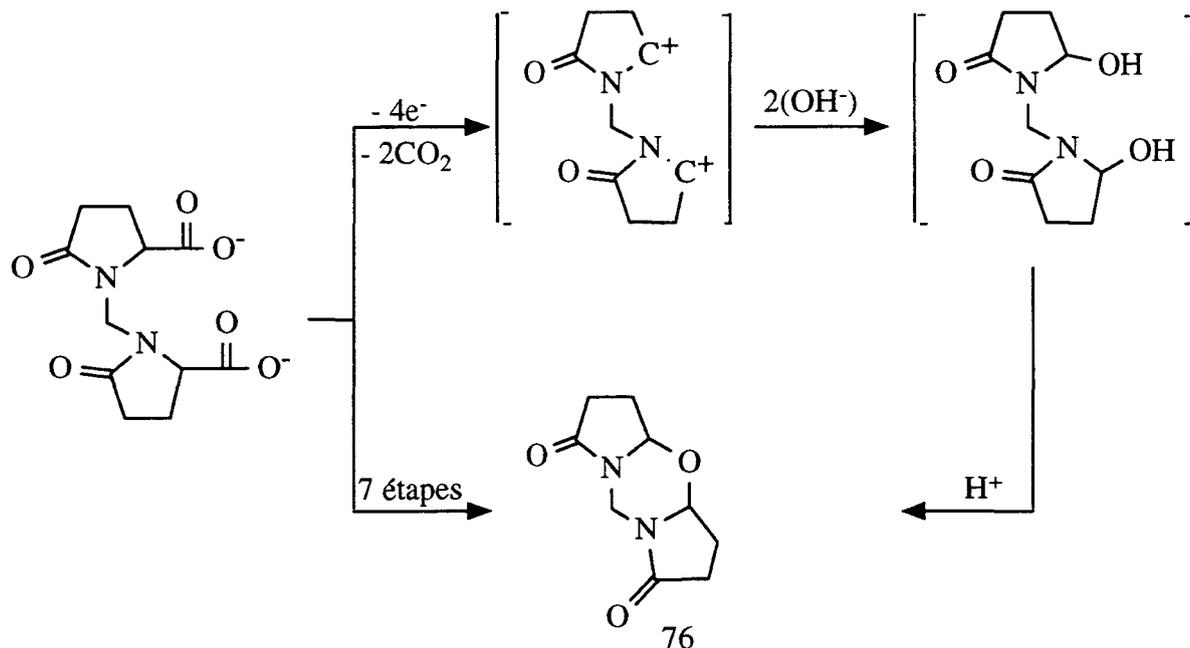
Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux méthodes électrochimiques qui sont parfaitement adaptées à la synthèse de ces composés; généralement, les rendements sont élevés, et la méthodologie employée est simple.

C.2: Extension des réactions électrochimiques en série pyroglutamique

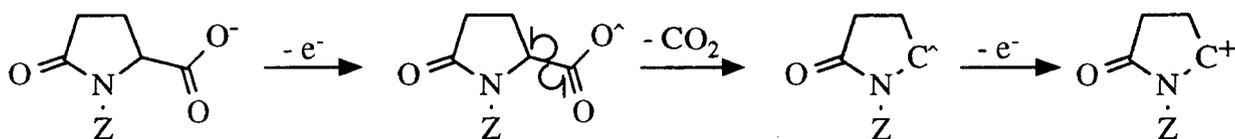
C.2.1: Résultats bibliographiques

A titre d'exemple, la synthèse de l'éther tricyclique **76** peut être réalisée en sept étapes chimiques et avec un rendement global de seulement 27% [150].

Par contre, grâce à l'oxydation anodique de l'acide méthylène bis pyroglutamique, on obtient le produit **76** en une seule étape et avec un rendement de 89% [206].



De manière générale, les dérivés pyroglutamiques fournissent de bons rendements pour ce type de réactions. Cette oxydation anodique est réalisable aussi bien avec l'acide pyroglutamique non substitué sur l'azote lactame, qu'avec des composés substitués par un groupe alkyl, aryl ou acyl [96,141,154,217,228,249]. Un point important de ces réactions est que le groupe alkoxy est introduit dans la molécule à l'emplacement de la fonction acide carboxylique. Cette dernière fixe donc l'emplacement de l'attaque électrochimique, tout en facilitant la réaction.

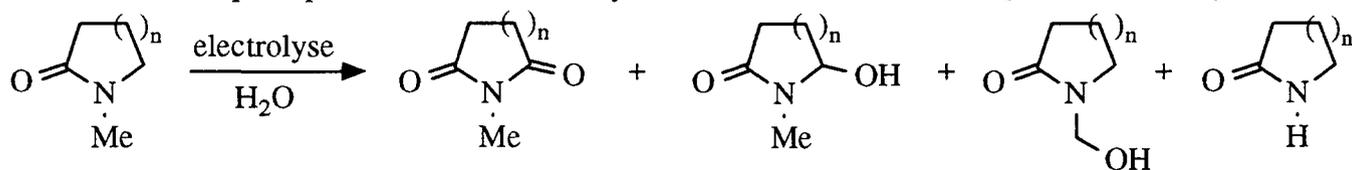


8

Z = H

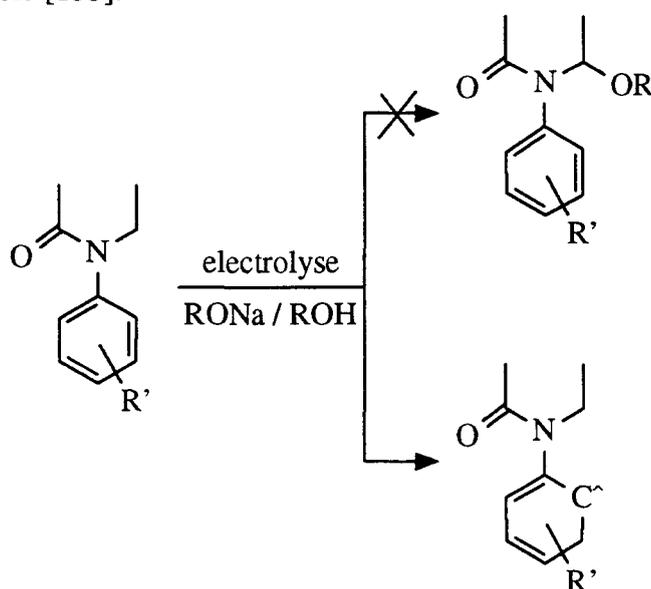
Z = -CO-R, R, Ar

Il est aussi possible de réaliser l'oxydation électrochimique directement sur les lactames, non substitués par un groupe carboxylique. La réaction est alors généralement plus difficile et moins spécifique que dans le cas précédent; par exemple, par électrolyse, les lactames N-méthylés fournissent un mélange de produits avec des rendements variables qui dépendent de la taille du cycle et de la durée de réaction [11,127,163,167].

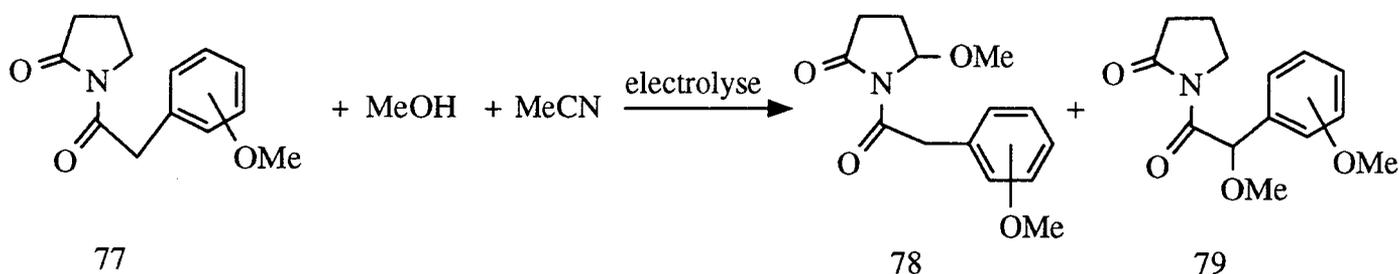


$n = 1, 2, 3$

Par contre, un amide cyclique ou acyclique dont l'azote est substitué par un groupe aryl riche en électrons, ne subit généralement pas d'oxydation en alpha de la fonction amide parce que la réaction principale est l'oxydation du cycle aromatique qui forme alors un radical stable [153].



La présence d'un groupe aromatique riche en électrons dans la molécule n'empêche pas toujours la formation des N-acyl N,O-acétals; en effet, l'oxydation de la N-[(méthoxy phényl)-acétyl]-2-pyrrolidinone (**77**) dans le mélange méthanol/acétonitrile fournit les deux produits **78** et **79**. Le rendement en chacun des produits varie selon la position du groupe méthoxy sur le cycle benzénique.

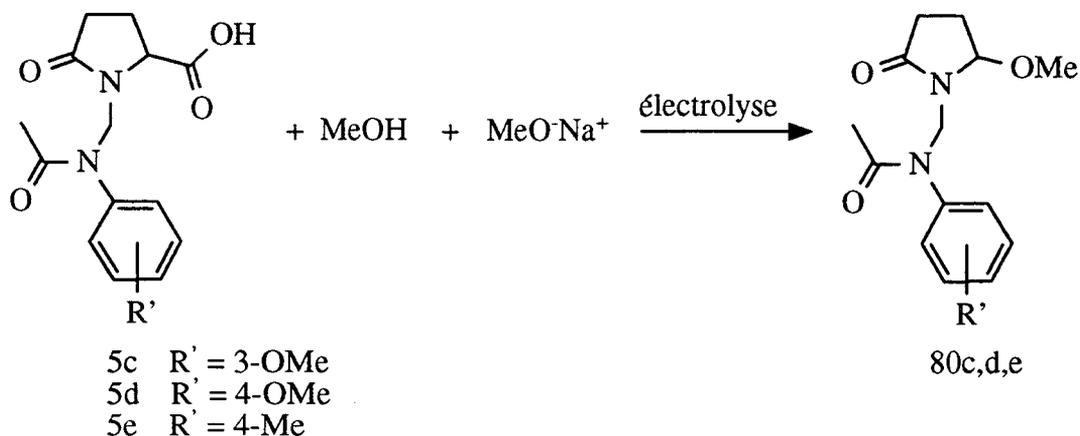


C.2.2: Préparation des N-acyl N,O-acétals **80**

Pour obtenir les N,O-acétals **80** d'une manière spécifique, nous avons donc utilisé les acides **5** comme matière première plutôt que de passer par des imides.

L'oxydation électrochimique est réalisée dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de méthylate de sodium et les électrodes utilisées sont en carbone.

Les rendements (bruts) en acétals **80c,d,e** sont quantitatifs; la présence du système aromatique riche en électrons n'a pas perturbé la réaction.

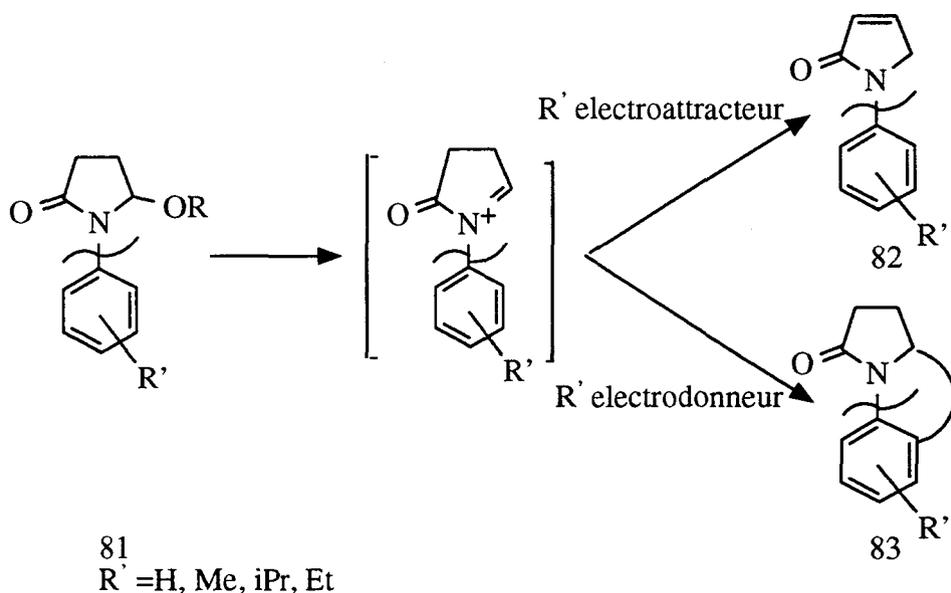


C.3: Tentatives de cyclisations des N-acyl N,O-acétals par catalyse acide

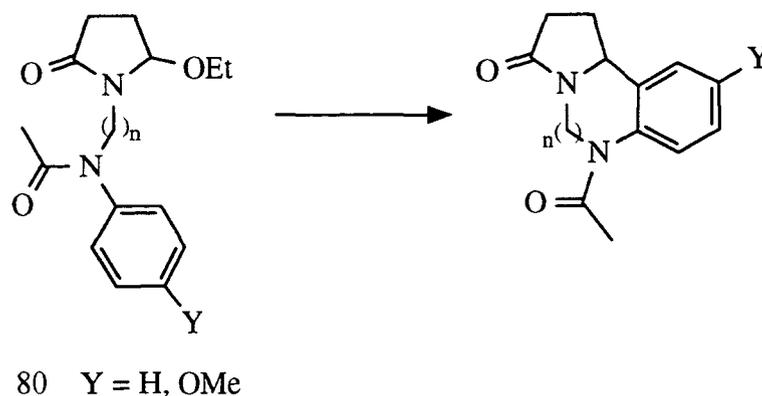
C.3.1: Rappel bibliographique

La littérature rapporte plusieurs exemples qui montrent clairement que les dérivés pyrrolidinoniques hydroxylés ou alkoxyés en position α de l'amide lactame **81**, dans un milieu fortement acide (acides de Lewis SnCl₄, BF₃...ou acides de Bronsted PTSA, CF₃COOH, PPA...), fournissent un ion acyl iminium qui peut ensuite subir une attaque nucléophile [16].

En particulier, des cyclisations intramoléculaires de ces N,O-acétals peuvent être réalisées sur un groupe aryle (ou alcène ou alcyne) situé à proximité [20,35,82,139,140,155,242,256].

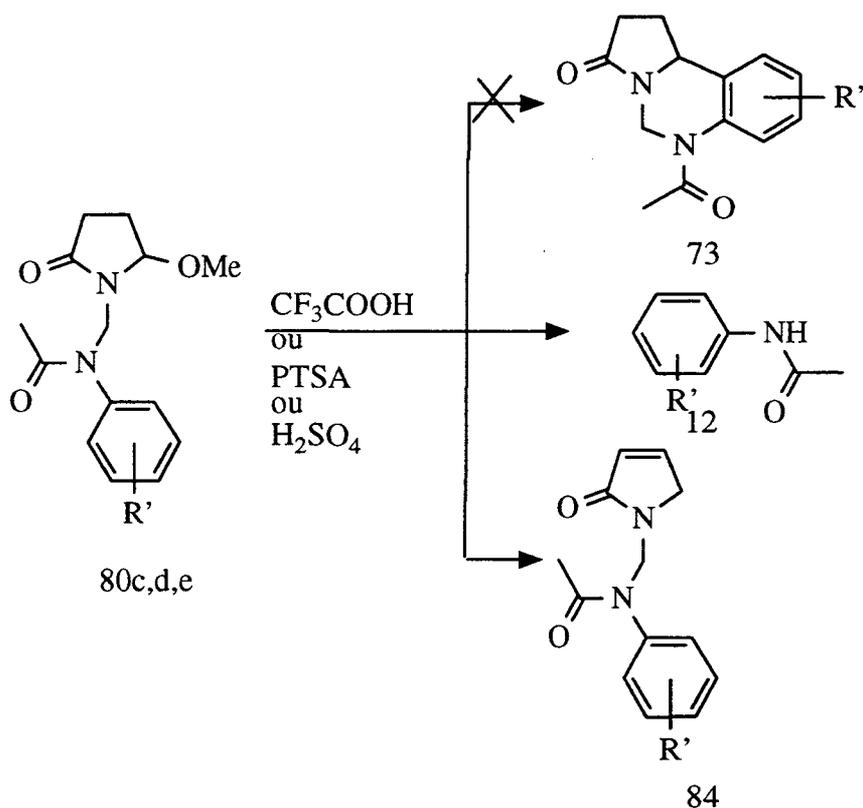


D'après la littérature [118], les homologues supérieurs ($n = 2$) des composés **80a,d** ($n = 1$) se cyclisent en benzodiazépines avec de bons rendements.



C.3.2: Traitement des N-(2-méthoxy-5-oxo-pyrrolidin-1-ylméthyl)-N-aryl acétamide (**80**) en milieu acide

Nous pensons que les pyrrolobenzopyrimidines **73**, obtenus par réactions de Friedel-Crafts, pouvaient être préparés à partir des acétals **80**. Dans la pratique, seuls les composés éthyléniques **84c,d** et les amides **12c-e** ont été isolés par traitement de ces acétals avec différents acides (PTSA, H₂SO₄, CF₃CO₂H).

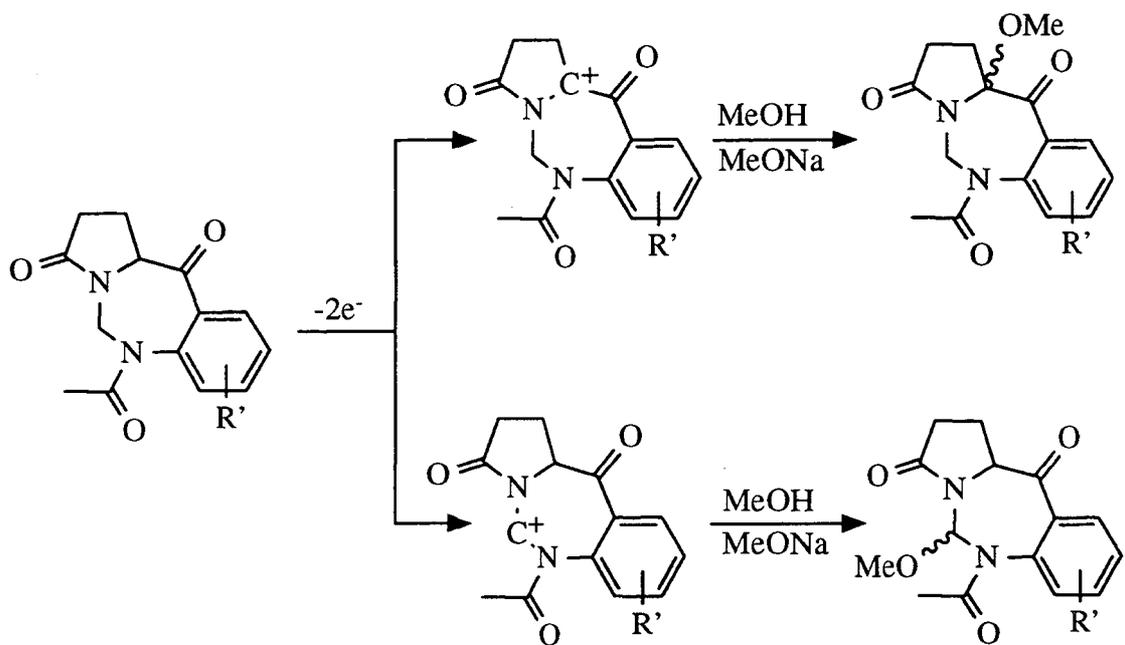


Le traitement des composés **80c,d,e** par l'acide sulfurique ou par l'acide paratoluène sulfonique fournit uniquement les amides **12c,d,e**. Cette réaction de rétro Mannich illustre la sensibilité des composés comportant l'enchaînement CON-CH₂-NCO aux conditions acides. Il a été possible, par traitement des composés **80c,d** à l'acide trifluoroacétique d'obtenir les éthyléniques **84c,d** avec de faibles rendements. Une telle élimination de méthanol a déjà été décrite dans la littérature [83,250].

On peut remarquer que les composés tricycliques **73c-e** n'ont pas été obtenus, et que les sels d'iminium se sont réarrangés en produits éthyléniques **84c,d**.

L'obtention d'amides **12c-e** est due au fait que l'enchaînement amide-méthylène-amide est fragile dans les milieux acides et qu'une réaction de rétro Mannich a eu lieu.

Connaissant la régiosélectivité de ces oxydations anodiques, nous avons au départ l'intention d'étudier l'application de cette procédure aux composés tricycliques de type pyrrolobenzodiazépines, dans le but d'introduire la fonction aminoéther indispensable à l'activité biochimique [156].



D ETUDE RESTREINTE DE LA REACTIVE DU N-[(ACETYL-ARYL-AMINO)-METHYL] PYROGLUTAMATE DE METHYLE ET DU 6-ACETYL-1,5,6,10b-TETRAHYDRO-2H-PYROLO[1,2c]QUINOZOLIN-3-ONE

Les composés acides et esters pyroglutamiques **5,7** obtenus à partir des condensations de Mannich, et les benzopyrimidines **73** isolées lors des cyclisations de Friedel-Crafts intramoléculaire, sont des composés peu classiques et polyfonctionnels. Nous avons donc décidé de faire une étude restreinte de ces composés.

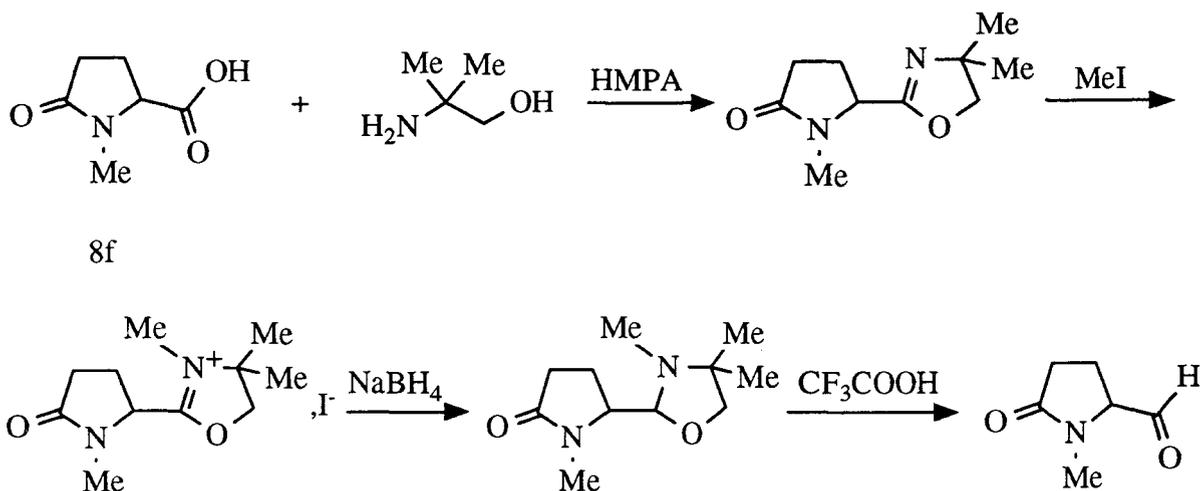
En particulier, nous avons étudié le comportement de l'ester **7f** vis à vis de différents agents réducteurs doux, et celui du composé tricyclique **73a** en milieu acide et basique.

D.1: Réduction d'acides et d'esters pyroglutamiques

D.1.1: Résultats de la littérature

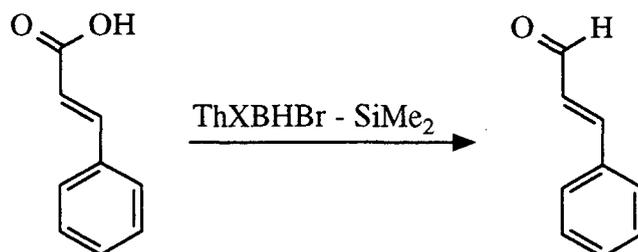
De nombreuses publications présentent des réactions hautement sélectives d'acides en aldéhydes correspondants. Presque tous ces articles montrent et insistent sur la difficulté de ce type de synthèse si l'on désire arrêter la réaction au stade aldehyde et éviter la formation d'alcools.

En série pyroglutamique, on peut procéder de la manière suivante [264-266]:



Cette voie de synthèse comporte quatre étapes dont la première demande au moins cinq jours de reflux pour fournir le composé bicyclique **112**. Nous avons alors cherché des réactions réalisables en une seule étape; la réduction directe d'acides saturés ou insaturés et celle de leurs sels ont été réalisées par le complexe

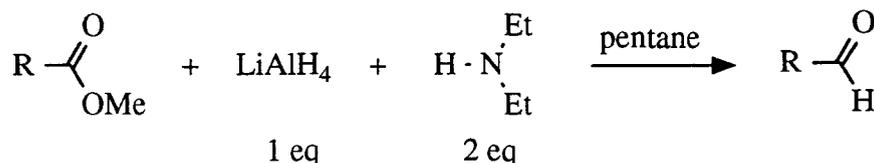
thexylbromoborane-diméthyl sulfure (ThxBHBr-SMe₂). Cet agent peut réduire les acides carboxyliques cycliques ou acycliques et les acides aromatiques en aldéhydes [33].



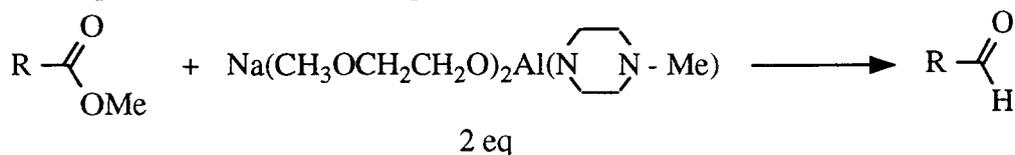
Cette réduction jouit d'une haute sélectivité; elle nécessite malheureusement l'emploi d'un réactif peu agréable à utiliser.

De nombreux agents réducteurs, plus au moins réactifs, ont été décrits pour la réduction des chlorures d'acides en aldéhydes (par exemple (PPh₃)₂CuBH₄ [57], NaBH₄/Cu²⁺ [49], AlLiH(OtBu)₃ [231]). Nous avons cependant préféré essayer une réduction directe d'un ester.

Il a été montré que les groupes carbonyles des fonctions esters ou lactames peuvent être réduits spécifiquement. Par exemple, l'hydrure de lithium et d'aluminium, en présence de la diéthylamine réduit la fonction ester en aldéhyde sans toucher au carbonyle lactame [34,60].



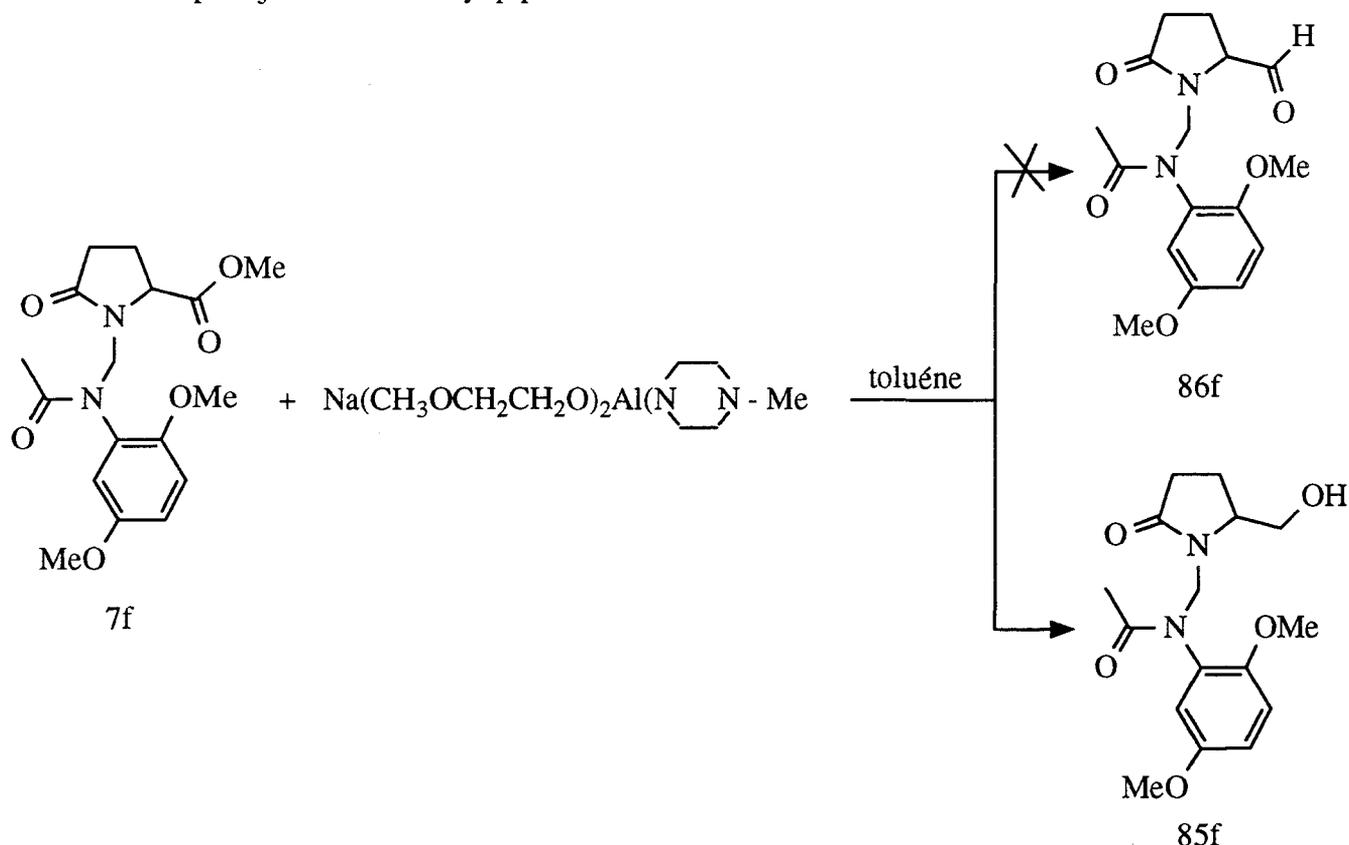
La fonction ester peut aussi être réduite sélectivement par l'agent réducteur SMEAH en présence de N-méthyl pipérazine.



D.1.2: Réduction du N-{{acétyl-(2,5-diméthoxy-phényl)-amino}-méthyl} pyroglutamate de méthyle (7f)

Nous avons utilisé le premier de ces agents réducteurs, LiAlH₄/NEt₃ qui, d'après la littérature devrait conduire à l'aldéhyde **86** [34,60]. Malheureusement, cette réaction ne fournit dans le cas de l'ester **7f** qu'un mélange complexe de nombreux composés que nous n'avons pas pu séparer.

Au vu de l'échec de cette première réaction, un deuxième essai a été réalisé sur le même ester **7f**. L'agent réducteur utilisé a été le bis(2-méthoxy-éthoxy)₂hydrure de sodium et d'aluminium (SMEAH, Na(MeO-CH₂-CH₂-O)₂AlH₂), dont la réactivité est réduite par ajout de N-méthyl pipérazine dans le toluène.



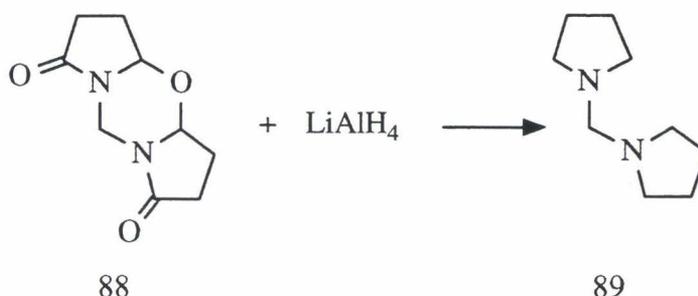
Plusieurs réactions ont été tentées sans succès dans des conditions opératoires différentes de température, de nature de solvant et de quantité ainsi que de nature de l'agent réducteur utilisé. Seule l'utilisation de 2 équivalents molaires de SMEAH dans le toluène (22 h à une température inférieure à -20° et 24 h à température ambiante) donne l'alcool **85f** avec un rendement faible (18%). D'après la littérature, cette réaction devrait fournir l'aldéhyde **86f**.

D.1.3: Conclusion

L'agent réducteur doux (SMEAH) a transformé la fonction ester en alcool sans toucher ni la fonction lactame, ni la fonction amide, ni l'enchaînement méthylène bis amide.

Ce résultat peut être comparé à celui obtenu par Miquel [150], lors de la réduction

de l'hétérocycle **88** par l'hydrure de lithium et d'aluminium, qui fournit la méthylène bis N-pyrrolidine (**89**); il y a alors coupure de la liaison N-C-O mais non de la liaison N-C-N.

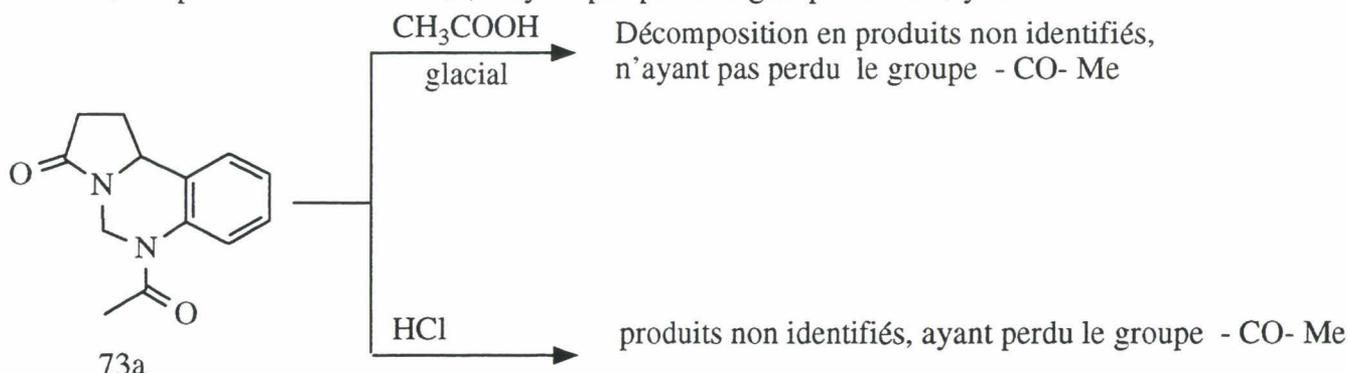


D.2: Comportement de la pyrroloquinazoline **73a** en milieux acide ou basique

D.2.1: En milieu acide

Le composé tricyclique **73a** est trouvé inaltéré après un reflux de 24 heures dans l'acide acétique glacial.

Au delà de 24h de reflux, le composé **73a** fournit un mélange de produits de décomposition non identifiés, n'ayant pas perdu le groupement acétyle.



Nous supposons que ces décompositions sont provoquées par une réaction de rétro Mannich.

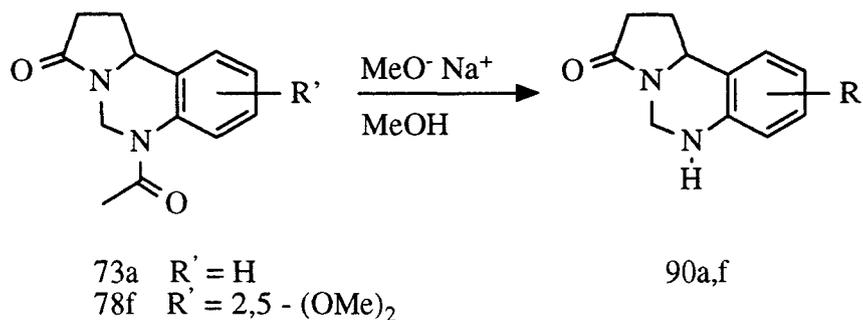
L'utilisation de l'acide chlorhydrique aqueux à reflux conduit à un mélange complexe de produits ayant perdu le groupement acétyle.

D.2.2: En milieu basique

La benzopyrimidine **73a** en présence d'ammoniaque (20%), d'un mélange soude 2N/méthanol (30/60) ou soude 9N/méthanol (50/50), fournit une très faible quantité d'amine **90a**, après plusieurs jours d'agitation à température ambiante.

Le chauffage a conduit en quelques heures à une décomposition du produit **73a** dans le mélange soude 9N/méthanol. Nous pensons que cette décomposition provient surtout de l'ouverture du cycle lactame.

La réaction du méthylate de sodium sur le composé **73a** conduit à l'amine correspondante **90a** avec un rendement de 83%.



Une réaction similaire réalisée avec le lactame **73f** fournit l'amine **90f** avec un rendement de 27% seulement.

D.3: Alkylation de la 1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2c]quinazolin-3-one (**90a**)

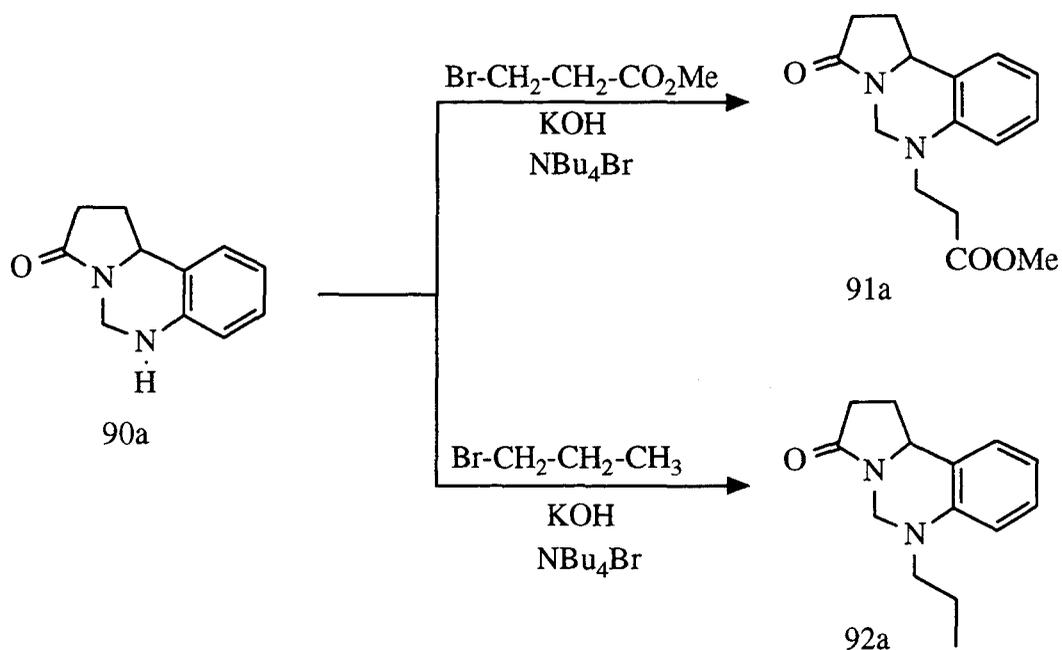
Après avoir isolé le composé **90a**, nous avons tenté d'alkyler l'azote amine par les enchaînements propyle et éthyl carboxylate de méthyle. Nous pensions réaliser cette dernière substitution en faisant réagir l'amine **90a** avec un léger excès d'acrylate de méthyle.

Plusieurs tentatives ont été réalisées sans succès avec ou sans catalyseur basique (K_2CO_3 , NaOH 9N), et avec ou sans agent de transfert de phase (NBu_4Br).

Une polymérisation a été détectée lorsque l'on fabrique l'intermédiaire lithié de l'amine **90a** et qu'on le fait réagir avec l'acrylate de méthyle ou le 3-bromo propionate de méthyle.

La réaction a été refaite dans des conditions opératoires différentes, avec le 3-bromo propionate de méthyle comme agent alkylant, en présence de potasse et d'un agent de transfert de phase (NBu_4Br) [27].

Dans ces conditions, le composé N-alkylé **91a** est obtenu avec un faible rendement; sa structure a été confirmée par spectroscopie de masse.



D'une manière similaire, nous avons substitué cette amine par un groupement propyle; nous n'avons alors obtenu qu'une faible quantité de produit **92a**.

Ces réactions d'alkylation conduisent aux produits **91a,92a** très impurs. Lors des essais de purification (distillation, chromatographie, cristallisation), nous n'avons récupéré qu'une faible quantité de ces composés, qui n'a pas permis de réaliser les analyses élémentaires.

CHAPITRE V

AUTRES TENTATIVES DE CYCLISATION

E AUTRES TENTATIVES DE CYCLISATIONS DES DERIVES PYROGLUTAMIQUES

E.1: Tentative de cyclisation intramoléculaire via des sels de chlorométhylénium

E.1.1: Bibliographie restreinte

E.1.1.1: Historique de la chimie de sels de chlorométhylénium

En présence de POCl_3 , le formanilide est un agent de formylation, découvert par Dimroth et Zoeppritz en 1902 [40].

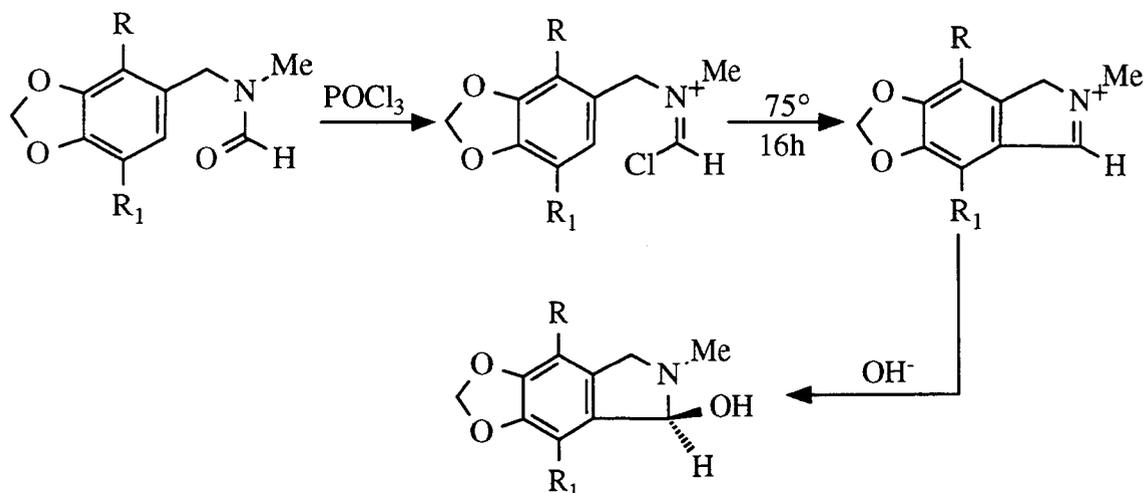
Plus tard, Vilsmeier a reconnu l'espèce réactive comme étant un complexe 1/1 de méthylformanilide (MFA) ou de diméthylformamide (DMF) et de POCl_3 . Plus tard encore, Witzinger a commenté la nature électrophile de ce complexe et publié cette réaction sous le nom de réaction de Vilsmeier-Haack; il l'a comparée à d'autres substitutions aromatiques électrophiles telles que l'acylation de Friedel-Crafts.

L'utilisation de ces nouveaux réactifs est demeurée restreinte aux composés aromatiques réactifs et aux composés hétéroaromatiques. Arnold a élargi l'utilisation de cette espèce électrophile aux composés aliphatiques. C'est la raison pour laquelle on attribue maintenant le nom de Vilsmeier-Haack-Arnold à ce type de réaction.

E.1.1.2: Utilisation du réactif de Vilsmeier-Haack-Arnold

Plusieurs articles sur la synthèse et la réactivité des complexes de Vilsmeier-Haack-Arnold ont été publiés.

La présence de l'ion chlorométhylénium à proximité d'un cycle aromatique, susceptible de subir une substitution électrophile intramoléculaire, débouche sur une cyclisation [24]. Un exemple d'une telle réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold de type intramoléculaire est le suivant [3,37]:

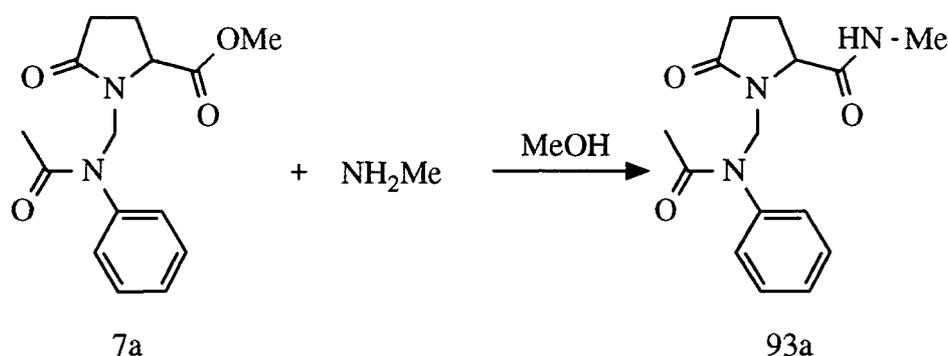


E.1.2: Résultat expérimental

Nous avons choisi de synthétiser une molécule comportant dans sa structure un groupe N-méthylamide (fonction amide primaire), plus susceptible de réagir avec POCl_3 que les fonctions amides disubstitués.

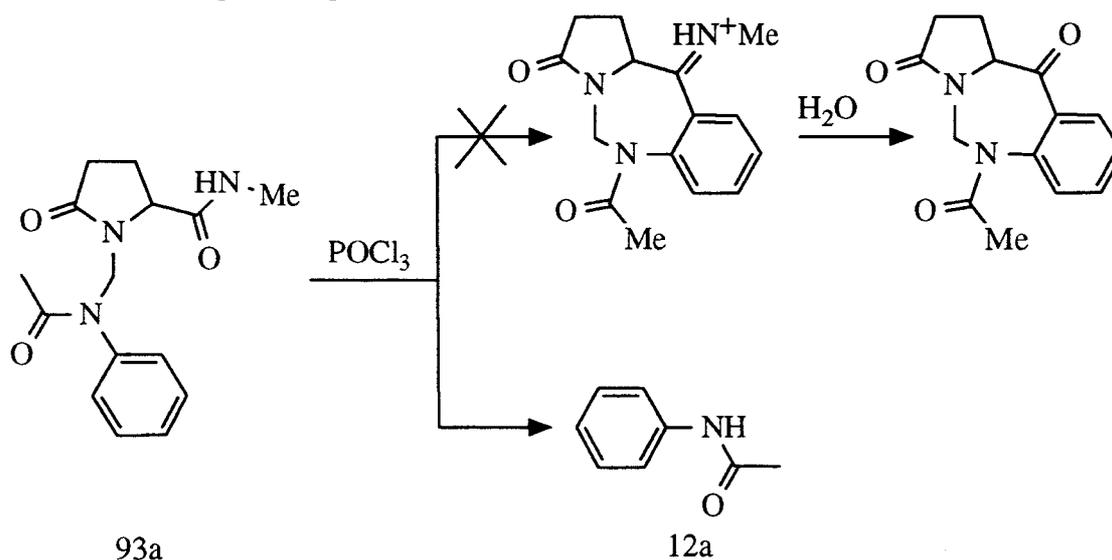
E.1.2.1: Synthèse de la méthylamide de l'acide 1-[(acétyl-phényl-amino)-méthyl]pyroglutamique (93a)

La réaction entre l'ester condensé **7a** et la méthylamine, dans le méthanol, à température ambiante, donne avec un rendement de 93% le produit **93a** dans un état de pureté très satisfaisant.



E.1.2.2: Tentative de cyclisation de l'amide 93a

Nous avons fait réagir l'amide **93a** avec l'oxychlorure de phosphore. Le seul produit de réaction que nous ayons pu identifier après hydrolyse est l'acétanilide **12a**, produit de décomposition par réaction de rétro-Mannich.

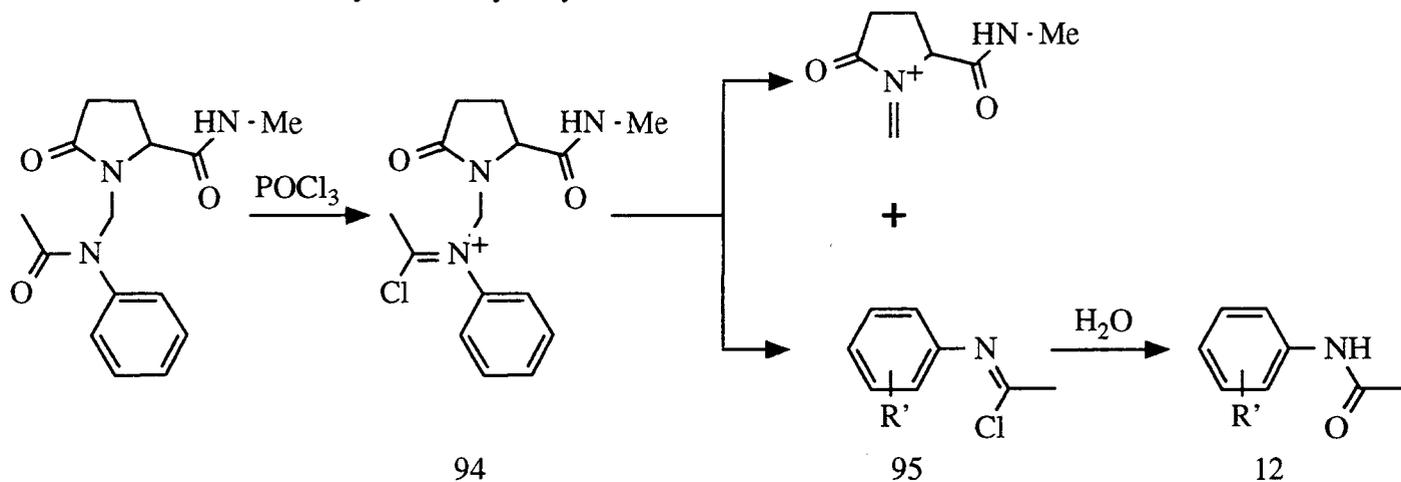


La décomposition pouvait être expliquée par l'augmentation de l'acidité du milieu réactionnel, due au dégagement d'acide chlorhydrique. Pour l'éviter ou plus exactement la diminuer, cette réaction a été refaite dans un solvant basique (pyridine).

Malheureusement, le résultat est resté le même.

E.1.3: Conclusion

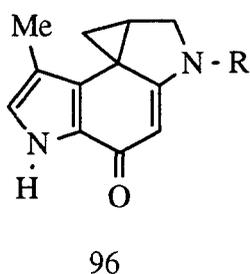
Il est probable que l'oxychlorure de phosphore ait réagi préférentiellement avec l'amide tertiaire donnant ainsi le sel intermédiaire **94**, dont la décomposition fournit le chlorure d'iminoyle **95**. L'hydrolyse de ce dernier conduit à l'amide **12a**.



E.2: Tentative de cyclisation de type intramoléculaire catalysée par l'ion fluorure

E.2.1: Bibliographie restreinte

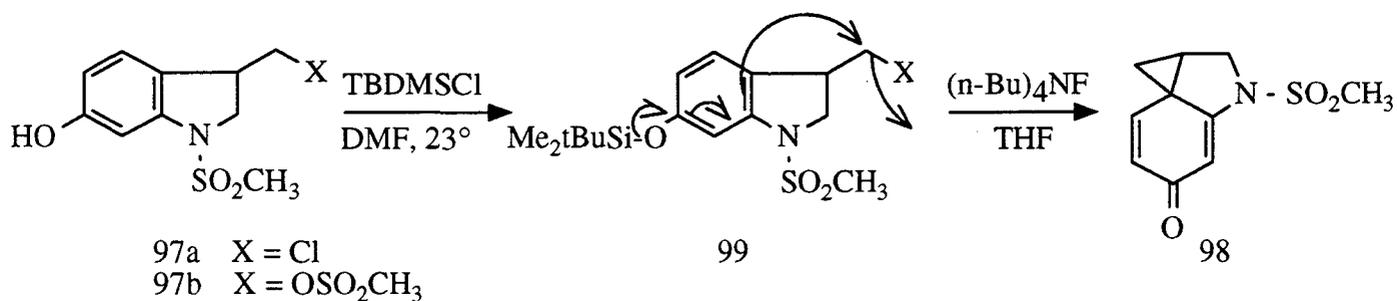
Le composé **96** constitue un intermédiaire réactionnel utilisé lors de la synthèse de l'agent antitumoral CC-1065.



La fabrication de l'entité **98** qui conduit au produit tetracyclique **96**, a été réalisée de deux manières différentes en ce qui concerne l'étape décisive de formation du cycle propyle:

- différentes méthodes [22] utilisant NaH/ THF/DMF ; $\text{Et}_3\text{N/THF}$; $\text{NaHCO}_3/\text{THF/H}_2\text{O}$ ont été étudiées dans le but de cycliser le phénol **97**, mais toutes ces réactions ont échoué.

- la réaction de l'ion F^- sur le composé silylé **99** permet d'obtenir le composé **98** avec un bon rendement [21,251,252].



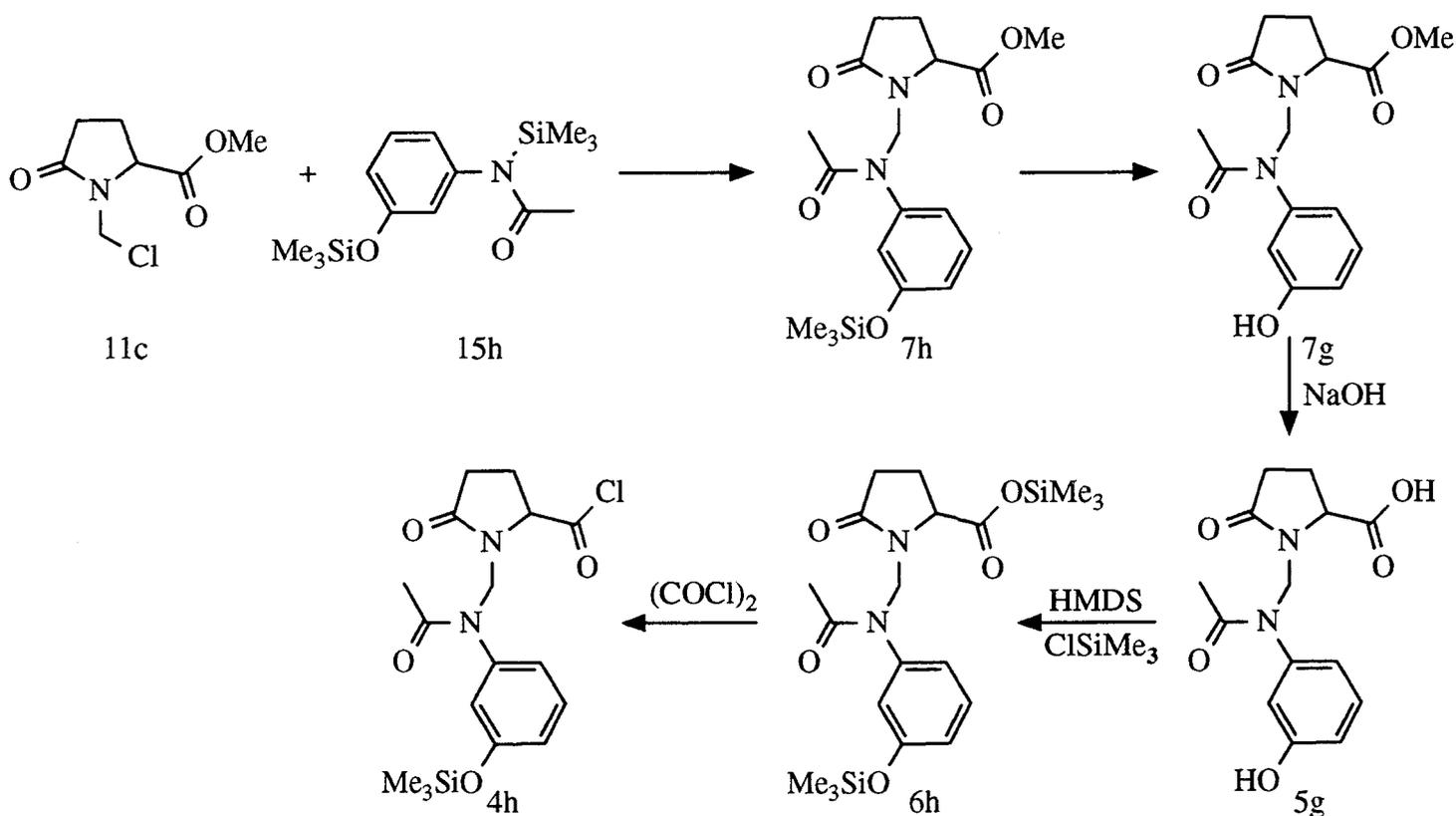
Nous avons pensé que cette méthode pouvait être adaptée au cas d'un phénol silylé appartenant à notre série de composés.

E.2.2: Résultat expérimental

E.2.2.1: Synthèse du chlorure de 1-[[acétyl-(3-triméthylsilyloxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamoylé (**4h**)

Pour obtenir le composé phénolique **4h**, nous avons procédé de la manière suivante:

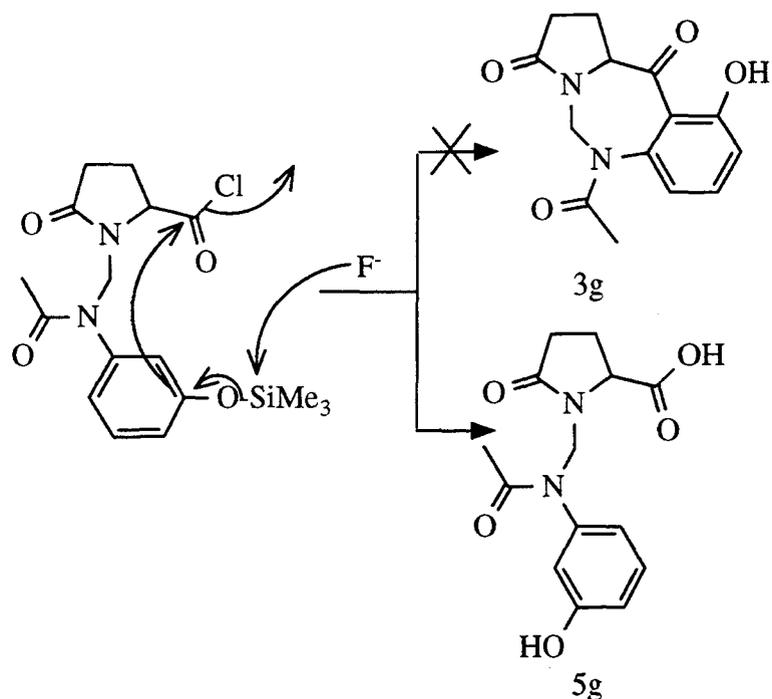
la condensation du N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**11c**) avec l'amide phénolique N,O-disilylé **15h** fournit l'ester condensé **7h** dont la saponification conduit à l'acide **5g** avec un rendement de 80%. L'action de l'hexaméthylidisilazane en présence d'une faible quantité de chlorotriméthylsilane conduit à l'acide N,O-disilylé **6h**. Le chlorure d'acide **4h** est alors obtenu par action de chlorure d'oxalyle sur l'acide silylé **6h**.



E.2.2.2: Tentative de cyclisation du composé 4h par F⁻

Le traitement de ce phénol silylé **4h** par le fluorure de tetrabutylammonium trihydraté a été réalisé et devait fournir la cétone cyclisée **3g**. Malheureusement, le seul produit isolé a été l'acide de départ **5g**.

Une des raisons possible de l'échec de cette réaction est la présence d'eau d'hydratation dans le catalyseur utilisé ($n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), qui est très hygroscopique, et ne peut pas être parfaitement séché sans subir une décomposition [224]. Nous avons donc essayé, sans plus de succès, de réaliser cette réaction avec d'autres catalyseurs donneurs d'ion fluor tels que KF/dibenzo crown-6, LiBF_4 , Ph_3SnF , KF/alumine.

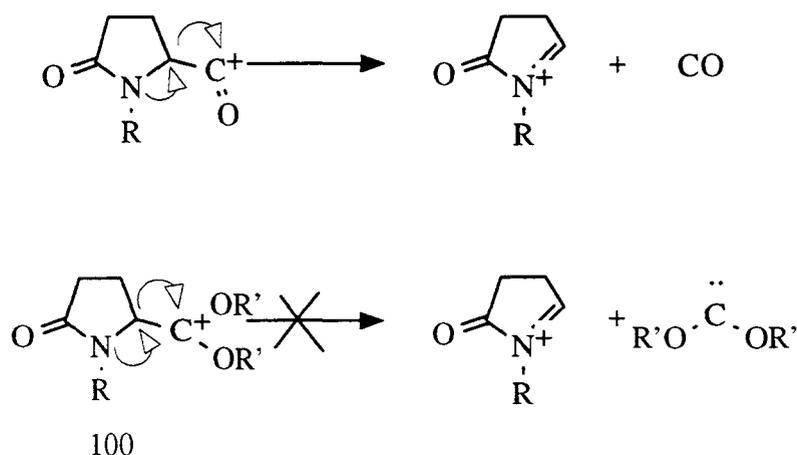


E.3: Tentative de cyclisation par le triéthylxonium tétrafluoroborate

E.3.1: Rappel bibliographique

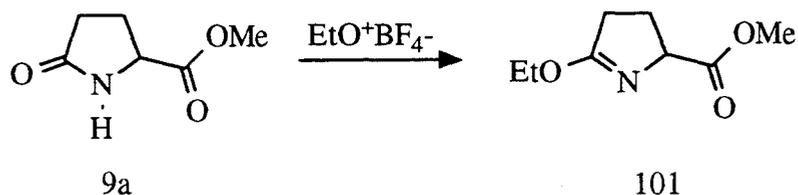
De nombreuses synthèses ont fait appel au triéthylxonium tétrafluoroborate ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) (réactif de Meerwein) [18].

Les tentatives de cyclisation des chlorures d'acides (ou autres formes activées d'acides) lors des réactions de Friedel-Crafts se traduisent par le départ du monoxyde de carbone. Nous avons pensé que cette décarbonylation ne pourrait pas avoir lieu avec un sel de dialkoxycarbonium **100**:



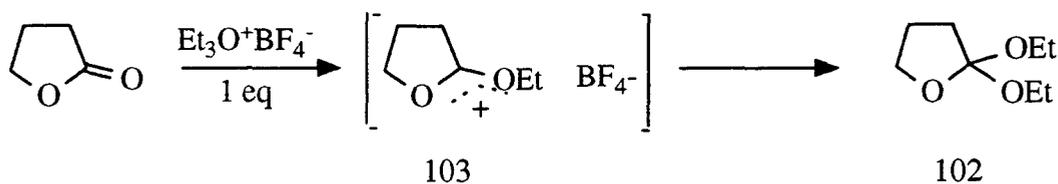
E.3.1.1: Synthèse des iminoéthers pyroglutamiques

Une manière d'activer une fonction lactame en la rendant plus électrophile est de la transformer en iminoéther **101**. En série pyroglutamique, de tels dérivés sont connus depuis plusieurs années. La réaction suivante révèle un point important; elle montre qu'une fonction lactame est plus réactive qu'une fonction ester envers le réactif de Meerwein [143,146]:



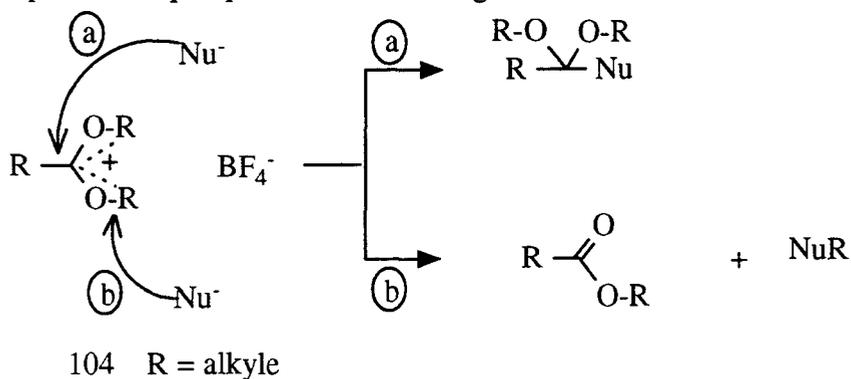
E.3.1.2: Synthèse de l'acétal de lactone 102

Contrairement aux esters, les γ et δ lactones sont alkylés facilement sur l'oxygène carbonyle par les trialkyloxonium tetrafluoroborates ((Alk)₃O⁺BF₄⁻). Les sels **103** peuvent être convertis en acétal de lactone **102** par un traitement avec des alcoxydes [38,145].

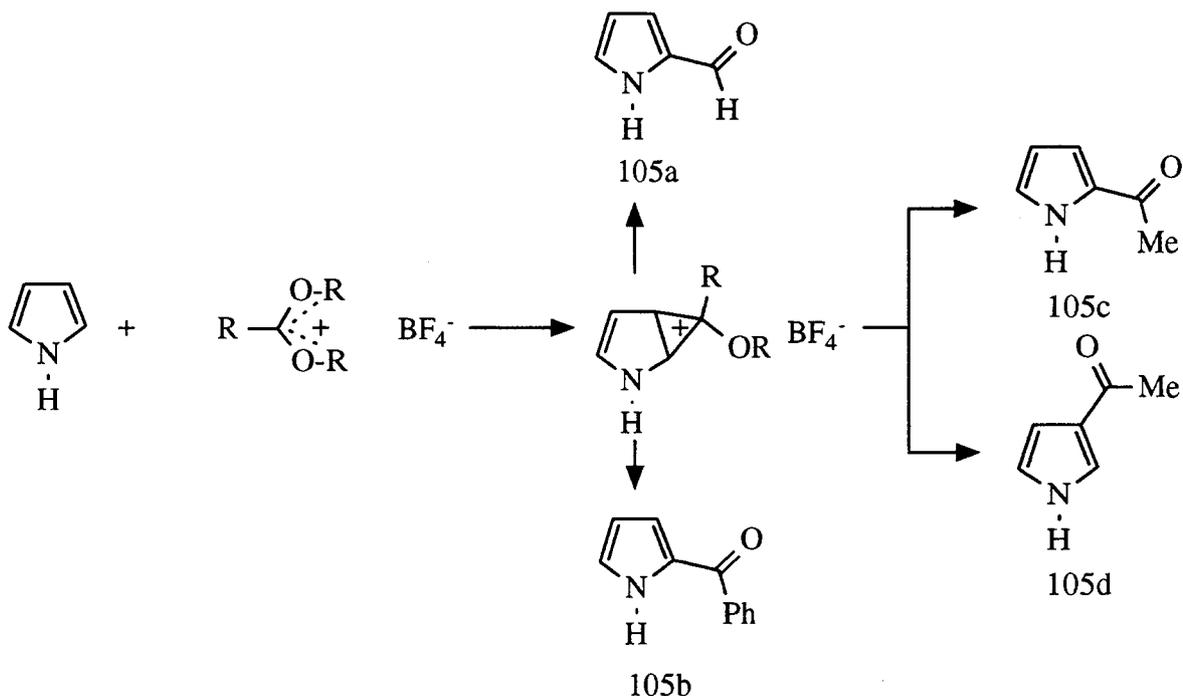


E.3.1.3: Acylations et alkylations

Les dialkoxycarbéniums tetrafluoroborates **104** ont été synthétisés pour la première fois par Meerwein et collaborateurs [147]. Ces cations possèdent une forte réactivité. Ce sont des cations électrophiles, qui se comportent comme des réactifs d'acylation ou d'alkylation, possédant quelquefois une haute régiosélectivité.



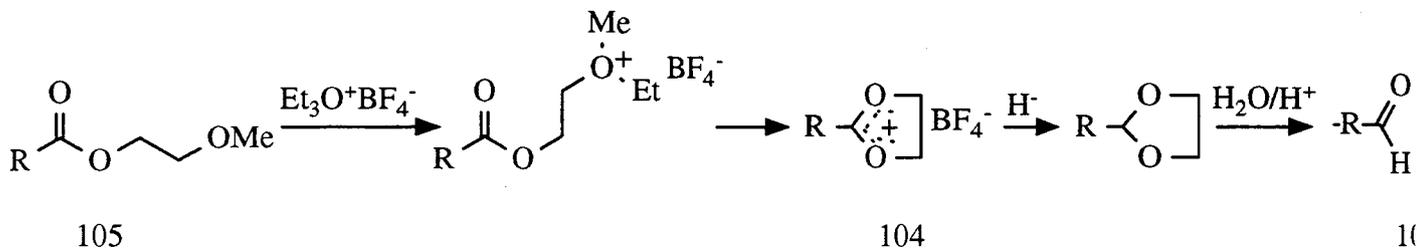
En particulier, les acyl pyrroles **105a-c,b'** ont été préparés à partir du pyrrole et les composés **104a-c** [184].



E.3.1.4: Synthèse de sels de dialkoxycarbéniums à partir d'un ester

La réduction des acides en aldéhydes peut présenter des difficultés notables, en particulier par la formation des alcools correspondants.

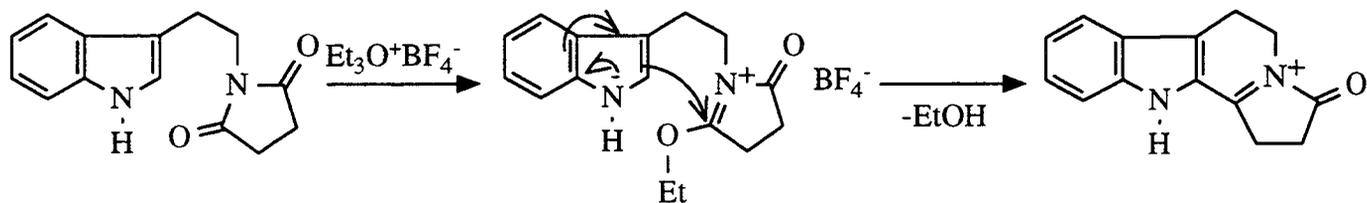
Pour contourner ce problème, une méthode de synthèse utilise la réaction du triéthylxonium tétrafluoroborate sur un ester-éther tel que le carboxylate de 2-méthoxy éthyle **105**. Il y a alors formation d'un ion dioxolanium **104** dont la réduction conduit à l'aldéhyde correspondant **106** [188].



Une conclusion assez intéressante peut être déduite de cette réaction: le triéthylxonium tétrafluoroborate jouit d'une affinité nettement meilleure pour les fonctions éthers que pour les fonctions esters [100,144,186].

E.3.1.5: Catalyse d'une cyclisation intramoléculaire

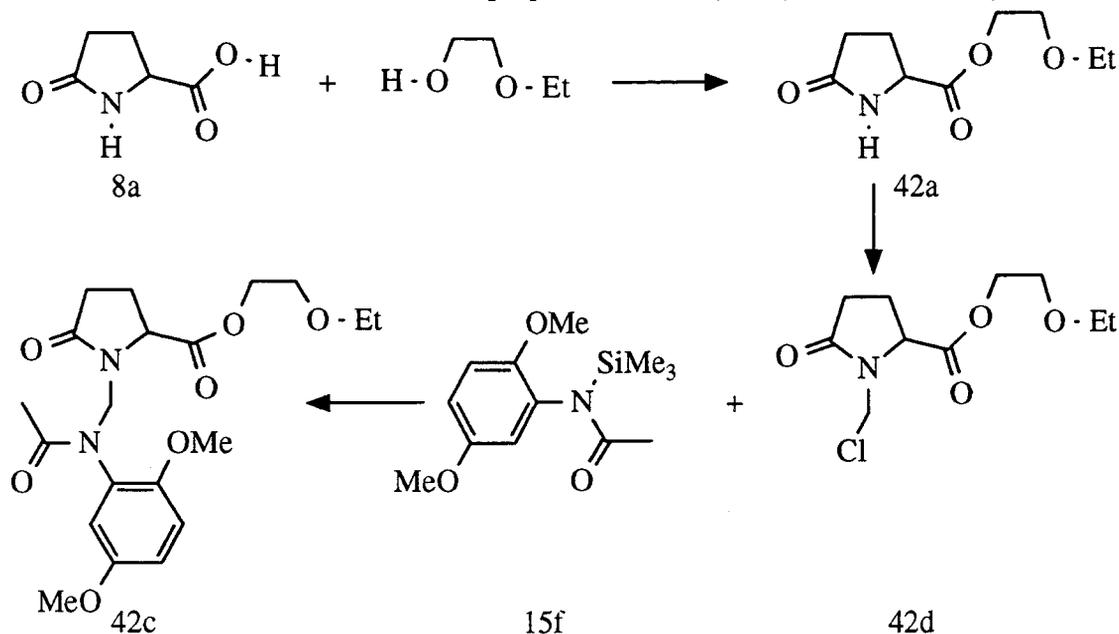
Le sel d'iminoéther formé par réaction du réactif de Meerwein sur un lactame peut subir une attaque nucléophile intramoléculaire [189,190].



E.3.2: Résultat expérimental

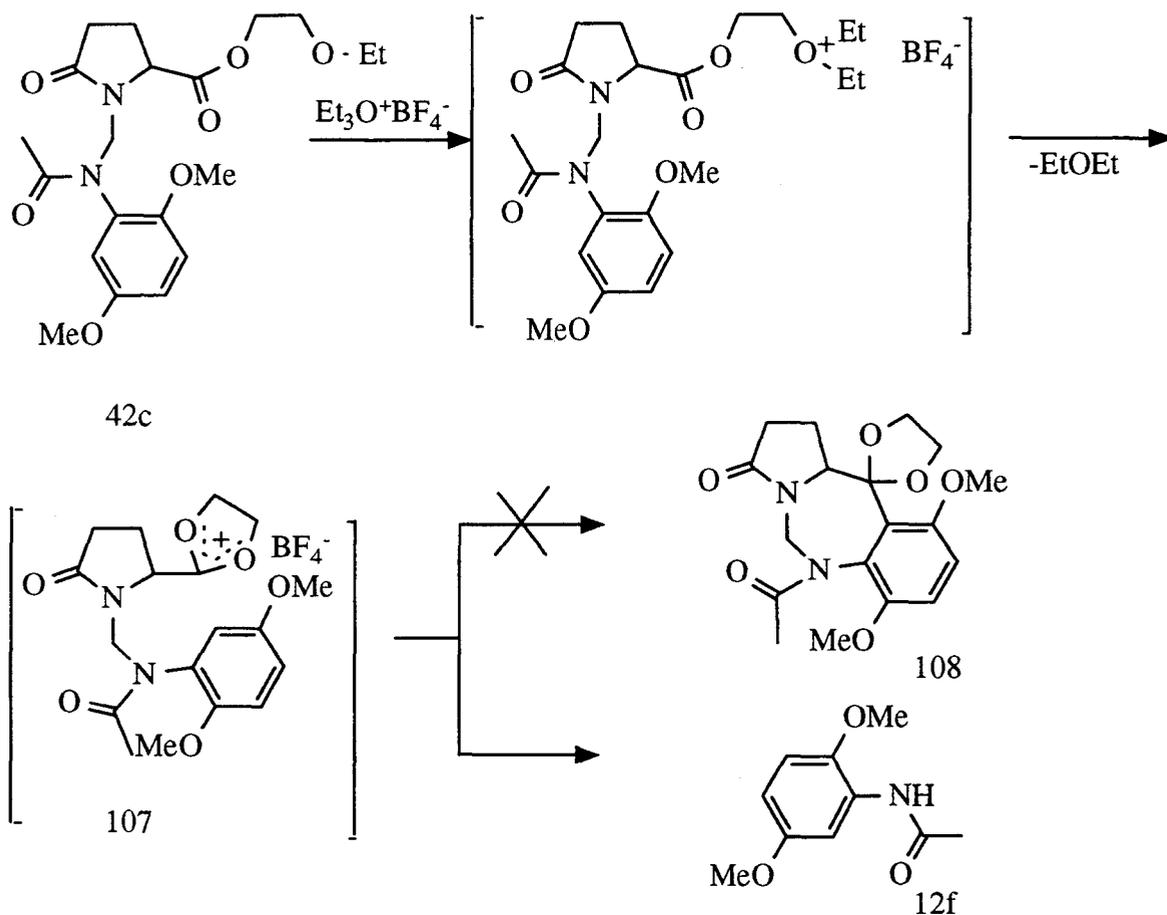
E.3.2.1: Synthèse de 1-[[acétyl-(2,5-diméthoxy-phényl)- amino]-méthyl] pyroglutamate de 2-éthoxyéthyle (42c)

L'estérification de l'acide pyroglutamique (**8a**) par le 2-éthoxyéthanol fournit l'éther pyroglutamique **42a** avec un rendement de 60% en produit distillé. La réaction de Mannich réalisée à partir de cet ester **42a**, de formaldéhyde et de chlorotriméthylsilane conduit au composé pyroglutamique N-chlorométhylé **42d**, qui réagit ensuite avec l'amide N-silylé **15f** pour fournir l'éther condensé **42c**. Ce dernier est obtenu après distillation avec un rendement de 66%. Le résidu de la distillation est formé essentiellement de l'amide initial **12f** qui provient de l'hydrolyse du dérivé silylé **15f**.



E.3.2.2: Tentative de cyclisation de l'éther **42c** par le réactif de Meerwein ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$)

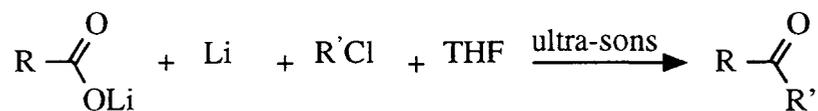
Il était alors intéressant de mettre à profit les observations décrites dans les paragraphes précédents pour tenter une cyclisation de l'ester **42c**. La réaction de ce composé avec le réactif de Meerwein fournirait le sel de dioxolane **107** qui pourrait subir l'attaque nucléophile du cycle aromatique pour conduire au dioxolane **108**. Ce dernier fournirait, par hydrolyse acide, la pyrrolobenzodiazépines voulue **3f**.



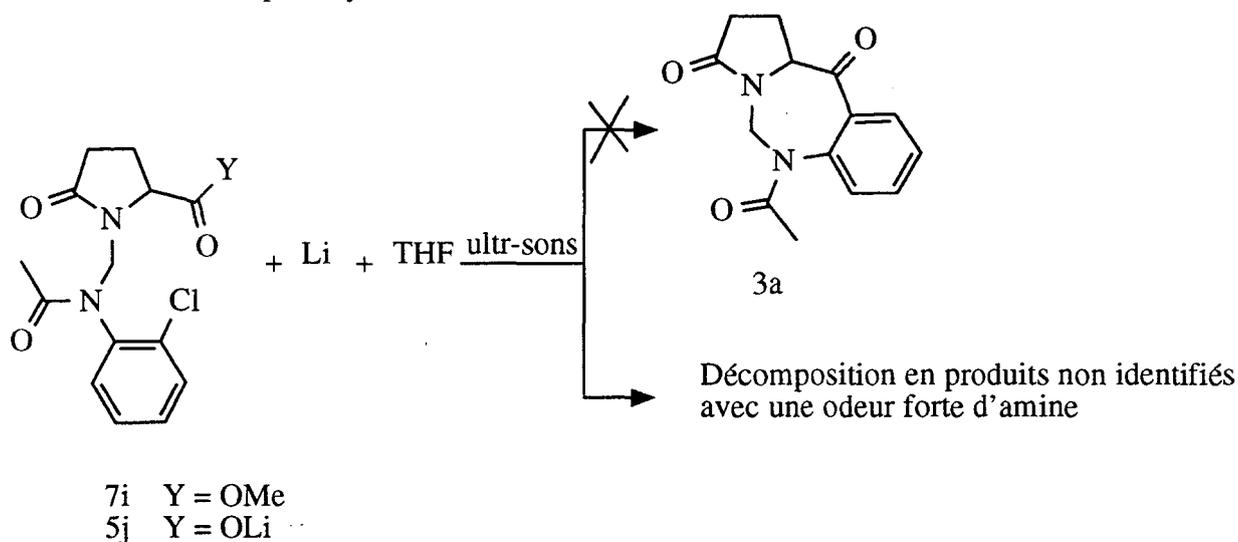
Malheureusement, le produit récolté à la fin de cette synthèse est l'amide **12f** issu une nouvelle fois d'une réaction de rétro-Mannich.

E.4: Application de la réaction de Barbier sur le N-[[acétyl-(2-chloro-phényl)-amino]-méthyl] pyroglutamate de méthyle (**4i**)

Aurell et al. ont récemment rapporté ce type de réaction en conditions bimoléculaires, et ont montré que l'utilisation d'ultra-sons augmente le rendement et la vitesse de la réaction [7].



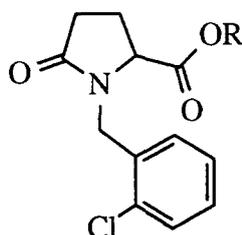
Nous avons tenté d'appliquer cette même réaction sur les dérivés pyroglutamiques **5j** et **7i**. Dans ce cas, la réaction devrait s'effectuer de manière intramoléculaire et conduire au composé cyclisé **3a**.



Malheureusement, nous n'avons pas isolé le produit attendu **3a**.

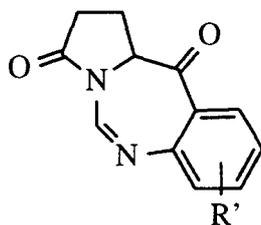
La très faible quantité de mélange de produits obtenue présente une forte odeur d'amine. Ce résultat laisse supposer qu'une réaction sur le cycle lactame a probablement eu lieu.

A titre de comparaison, nous avons tenté la même réaction sur deux analogues plus simples: le sel de lithium **109a** et l'ester méthylique **109b**, les résultats restent inchangés.



109a R = Li
109b R = Me

**F AUTRES VOIES DE SYNTHÈSE DES CETONES
BENZODIAZEPINIQUES 1**



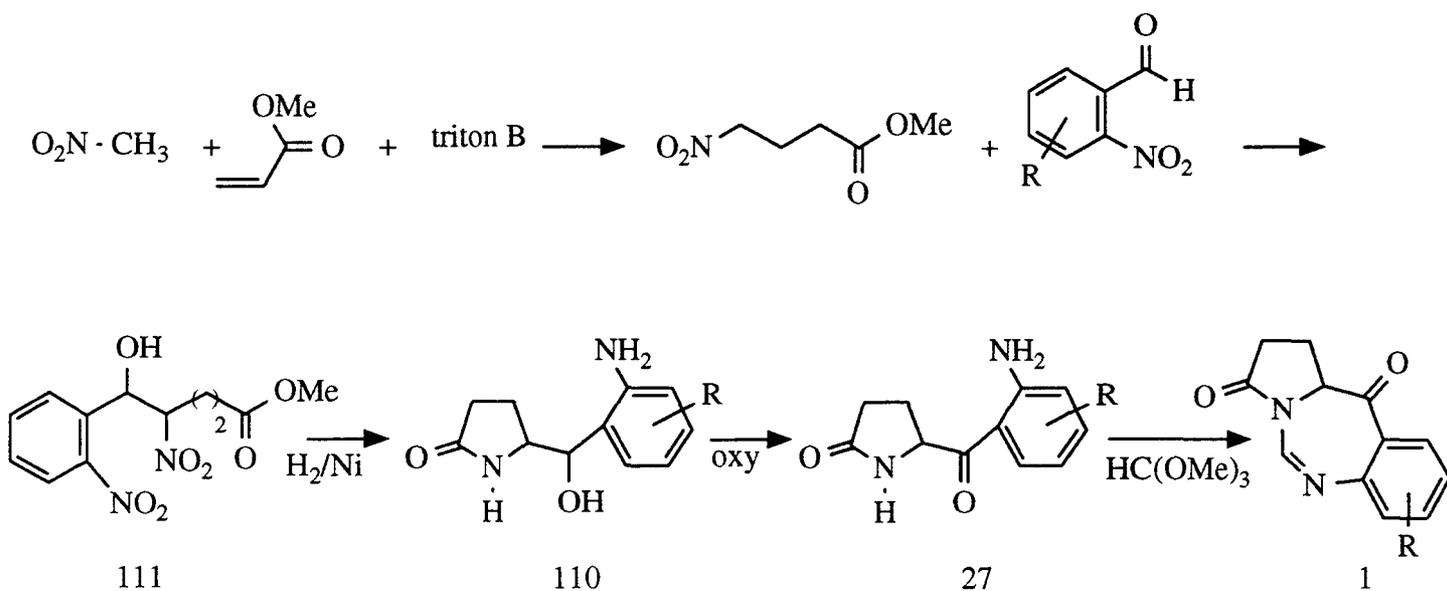
1

En perspective d'une extension de ce travail, les méthodes de synthèse suivantes peuvent être envisagées:

F.1: Réaction bimoléculaire

Une première réaction fournirait les alcools **110** qui par oxydation, donneraient les amino cétones **27**. Ces dernières pourraient se cycliser en imine **1** par une réaction de Mannich intramolécule en présence du formiate de méthyle [216].

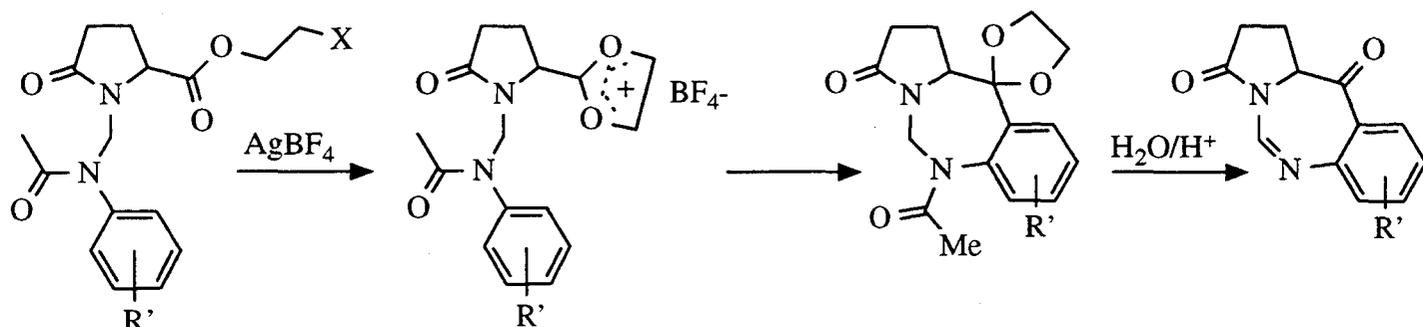
La formation du cycle lactame ne se fera qu'après réduction de l'intermédiaire ouvert **111**.



F.2: Réaction intramolécule

Nous avons décrit une tentative de formation de ces sels de dioxolénium (cf E.3.2.1); d'autres méthodes de préparation des sels de dioxolénium ont été décrites [186].

Deux de ces méthodes font appel à l'interaction d'un β -halogénoester avec un acide de Lewis tel AgBF_4 , AgCl_4 [118] et SbCl_5 [38]; un chemin réactionnel envisageable pourrait être le suivant:



X = Cl, Br, I

Cette voie de synthèse présente la particularité suivante que l'acide de Lewis utilisé est assez doux et devrait agir uniquement sur l'enchaînement β -halogéno ester, et aucune interaction ne devrait être observée avec les fonctions lactame, amide et ester.

CHAPITRE VI

CARACTERISATION PAR RMN

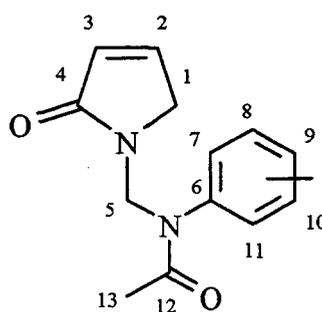
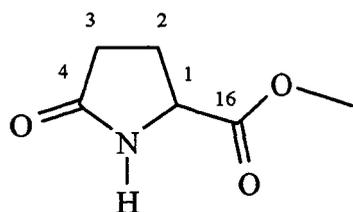
Caractérisation par RMN

La caractérisation d'un produit par RMN nécessite l'attribution complète des signaux. En RMN du proton, certains signaux sont relativement facilement interprétables de par leur déplacements chimiques (exemples les groupements méthoxy, méthyl, protons aromatiques..).

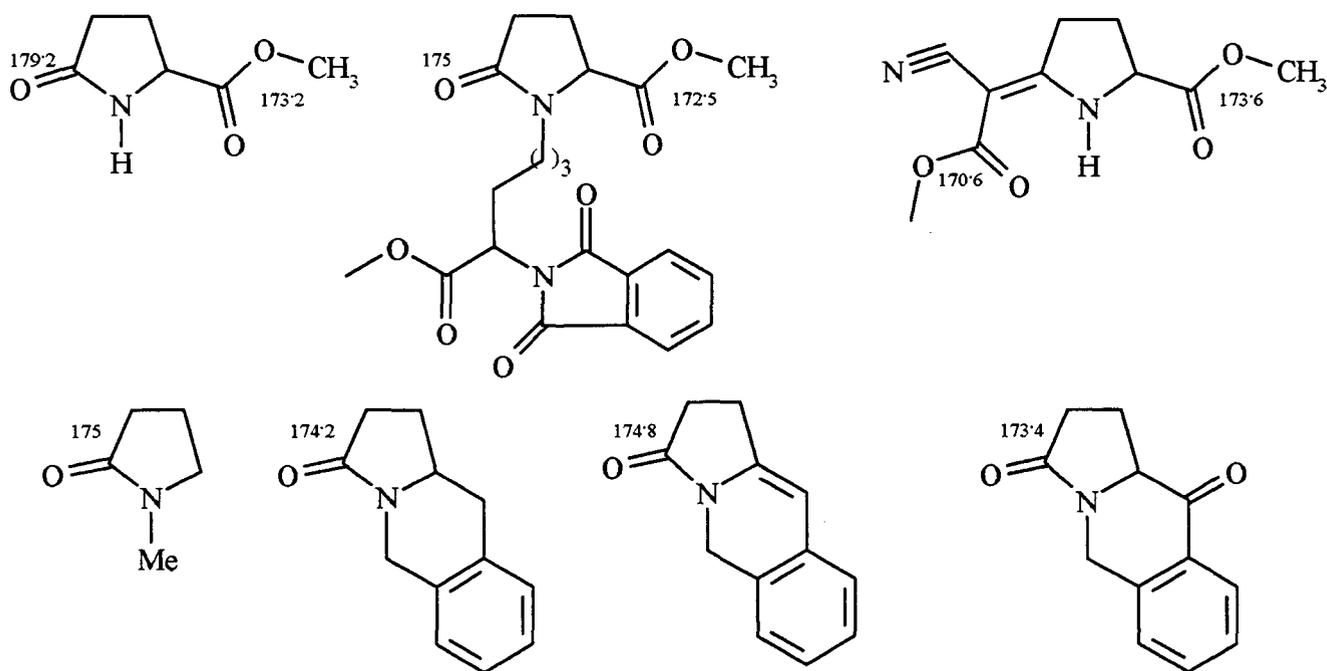
L'attribution des différents pics en RMN du proton et du carbone sur les produits synthétisés lors de ce travail a été réalisée par étapes, de la manière suivante:

1) RMN du carbone

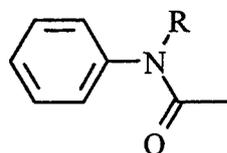
Les composés possèdent tous un cycle pyrrolidinone, dérivé de celui du pyroglutamate de méthyle. Le couplage H1/ H2, visible en COSY, permet d'attribuer les pics correspondant aux protons H2 et H3; une confirmation est apportée par un spectre NOESY montrant la proximité du groupe CH₃ et des protons H1 et H2. Un spectre HETCOR fournit alors les valeurs C2 = 29.3 ppm et C3 = 24.7 ppm. L'attribution des carbones aromatiques et éthyléniques des pyrrolinones a pu également être réalisée grâce à la technique HETCOR.



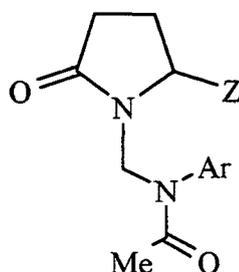
L'examen de différents composés disponibles au laboratoire ou décrits dans la littérature, montre que, dans ce type de cycle, le carbonyle lactame (C4) fournit un pic dont la position est relativement insensible à la nature du substituant branché en position 1, aux environs de 173-179 ppm, et que C4 sort généralement à plus bas champ que C16:



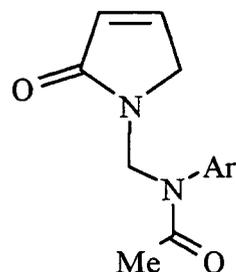
Les spectres carbone des amides (12) ont ensuite été réalisés, et les valeurs obtenues ont été comparées à celles fournies par le calcul théorique; cela a permis d'attribuer les pics des différents protons aromatiques. Les autres composés ont alors été examinés en passant de la série la plus simple à la série la plus compliquée: amide, (12) amide N-substitué par un groupe CH_2Cl (18), acides pyroglutamiques N-substitués par un groupe $\text{CH}_2\text{-N-Ar}$ (5), esters (7) et amides (93) correspondants, puis les N-acyls N,O-acétals (80) et les composés éthyléniques (84). Les spectres de la benzoyl-5-pyrrolidone (30) et de l'aryl-5-pyrrolidone (46b) ont alors permis de connaître l'influence des groupes aromatiques en position 5 du cycle lactame sur le déplacement chimique de C1 ainsi que l'influence du groupe pyrrolidone sur les carbones aromatiques. Il a ainsi été possible d'attribuer les carbones des différents produits cyclisés (73). Certaines ambiguïtés ont pu être levées en utilisant le fait que les carbones aromatiques substitués par un hydrogène (C-H) ont un temps de relaxation plus court que les autres carbones aromatiques et que le pic correspondant a une intensité plus grande. D'autres cas d'ambiguïté n'ont pu être levés, et sont signalés dans les tableaux.



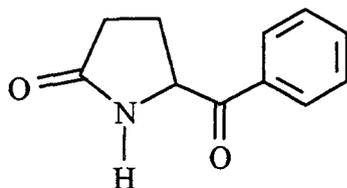
12 R = H
18 R = CH₂Cl



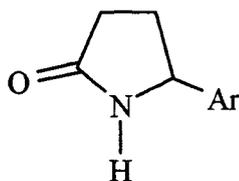
5 Z = CO₂H
7 Z = CO₂R
93 Z = CONHMe
80 Z = OMe



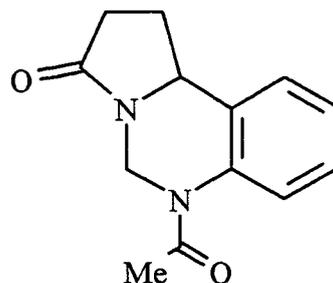
84



30



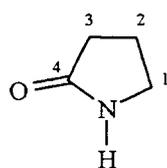
46b



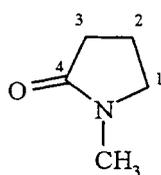
73

Nous avons regroupé les résultats d'analyse des spectres ¹³C dans les tableaux suivants, dans lesquels la numérotation utilisée n'est pas la numérotation systématique, mais permet une comparaison des différentes molécules; le solvant utilisé est, sauf indication contraire, le chloroforme deutéré.

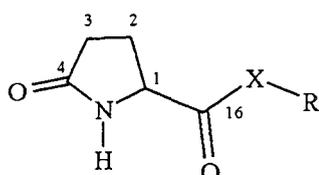
Tableau 1



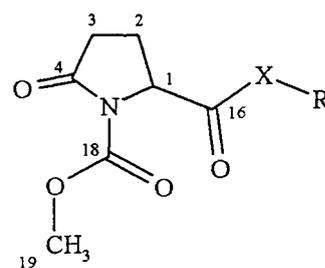
A



B



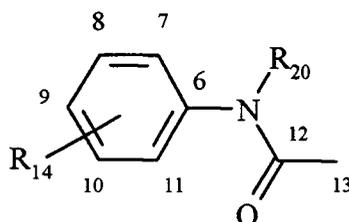
C



D

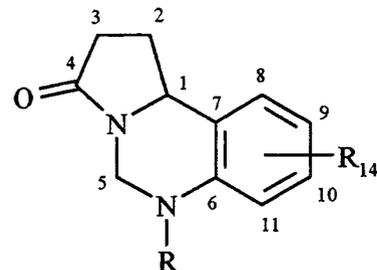
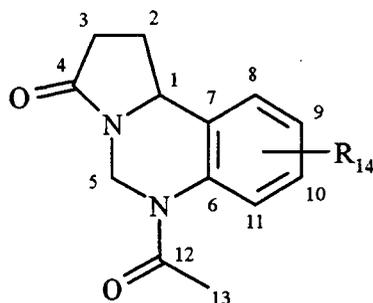
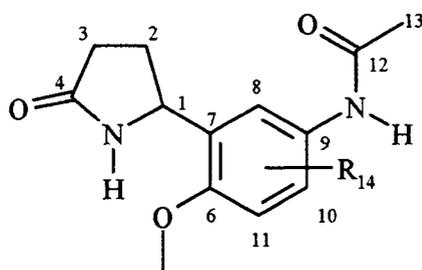
	(c=o)-X-R	1	2	3	4	16	18	19
A		42.5	20.8	30.4	179.9			
B		49.4	29.5	30.7	175			
C	CO ₂ H-dmso-d ₆	54.8	24.6	29.1	174.5	177.2		
C	CO ₂ Me	55.7	24.8	29.5	179.2	173.2		
C	CO ₂ -CH ₂ -CH ₂ OEt	55.6	25	29.3	178.6	172.5		
C	CO-phényl	60	26.6	30.5	181.5	199.5		
D	CO ₂ H	58.5	21.8	31.1	172.9	175.4	151.5	54.2
D	CO ₂ SiMe ₃	60.2	22.1	31.6	171.7	173.5	152.4	54.2
D	CO-Cl	66.7	20.9	30.5	172	173.2	151.6	54.4

Tableau 2



R14	R20	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C20
2-OMe	H	127.8	147.8	110	123.7	121.2	119.9	168.4	24.9	55.7	
2-OMe	CH2Cl	128.1	154.9	112.2	130.6	130.1	121.2	171.8	21.9	55.7	58.5
4-OMe	H	131.2	122.2	114.2	156.6	114.2	122.2	168.8	24.2	55.5	
4-OMe	CH2Cl	133.8	129.2	115.1	159.9	115.1	129.2	171.7	22.6	55.6	59.2
4-Me	H	135.6	120.2	129.5	133.9	129.5	120.2	168.9	24.4	20.9	
4-Me	CH2Cl	138.6	124.4	127.9	130.7	127.9	124.4	171.6	22.7	21.2	59

Tableau 3



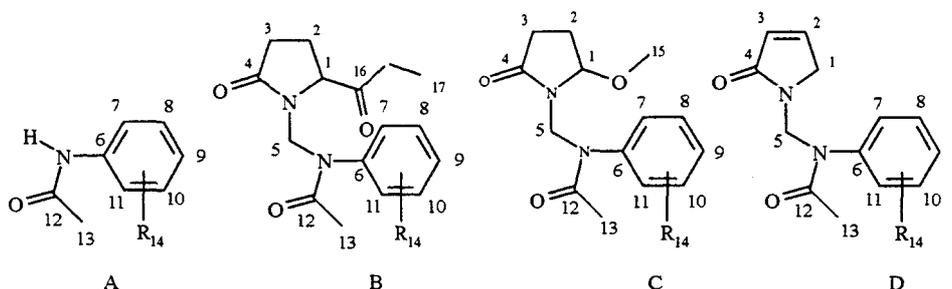
a) Les valeurs pour C5 et C14 peuvent être échangées; b) L'ambiguïté entre C5 et C14 a été levée par DEPT; c) Les valeurs pour C10 et C11 peuvent être échangées; d) L'ambiguïté entre C7 et C8 a été levée par l'intensité du pic C8, correspondant à un C-H; e) Les pics correspondants sont larges et peu intenses.

	R14	R	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
A	6-OMe		51.3	29.1	29.6	177.2		151.8	132.5	116.7	131.6	118.7	110.9	167.7	23.8	55.6
B	H		52.6e	31.7	27.7e	173.7	56	136e	130.5e	126	125.4	127.2	125.4	169.6	23	
B	10-OMe		52.9e	31.9	28.3e	174	55,9a	137.1e	123.1e	126.2	112.9	158.6	110.6	169.8	23.3	55.6a
B	8,11(OMe)2		52.8e	32.1	28.7	174.3	54,6b	128.1e	121.1	150.8	108.2	111.1	147.7e	171.6	22.3	55.8 56.3b
B	9-Me		52.7e	31.8	29.7	174.2	55.2	136.1e	130.5e	128.2	133.6e	125.8c	125.5c	169.9	23	21
C	H	H	50.8	31.9	27	173.4	55.5	142.1	124,5d	125,7d	119.8	127.9	116.9			
C	H	nPr	52.8	32	27.4	173.8	55.7	141.8	129.8	125.5	118.7	128.1	114.3			
C	8,11(OMe)2	H	50.1	32.2	27.6	173.8	54	133.8	112.9	151.4	99.3	108.5	141.8			55.4 et 56

Tableau 4

1) Présence de deux conformères.

a) Les valeurs pour C4 et C12 peuvent être échangées; b) Les valeurs pour C2 et C13 peuvent être échangées; c) Les valeurs pour C6, C9 et C10 peuvent être échangées; d) Les valeurs pour C5 et C14 peuvent être échangées; e) Les valeurs pour C7, C9 et C10 peuvent être échangées; f) R = CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃.

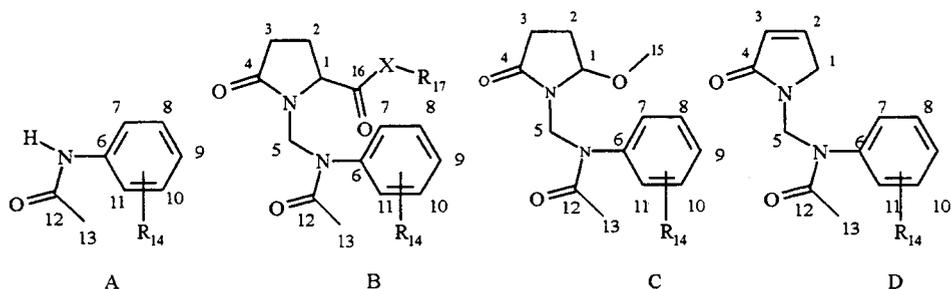


	R14	R17	1	2	3	5	13	14	15	17
A	H						24.5			
B	H	CO ₂ H	60.1	23.6	29.1	55.1	22.2			
B	H	CO ₂ Me	59.7	23.5	29.1	54.7	22.4			52.6
B	H	CO ₂ SiMe ₃	61.2	23.8	29.4	55.1	22.8			
B	H	CONHMe	60.2	22,8b	29.4	54.2	22,6b			26.4
A	7-OMe						24.9	55.7		
B-DMSO	7-OMe	CO ₂ H(1)	57.1	22.3	28.6	51.4	21.3	55.6		
			57.8	22.4	28.8	52.9	21.6	55.7		
A	8-OMe						24.2	55.5		
B	8-OMe	CO ₂ H	60.2	23.7	29.2	55,0d	22.1	55,5d		
C	8-OMe	OMe	90.5	28.2	24.6	54.8	22.7	55.4	52.8	
D	8-OMe		53.1	144.3	127.3	54.1	22.6	55.5		
A	9-OMe						24.2	55.5		
B	9-OMe	CO ₂ H	59.9	23.6	29.2	55,1d	22.2	55,5d		
B	9-OMe	CO ₂ Me	59.8	23.6	29.1	54.9	22.4	55.5		52
C	9-OMe		90.5	28.2	24.7	54.8	22.7	55.5	53	
D	9-OMe		53.3	144.5	127.4	54.4	22.7	55.8		
A	7,10-(OMe) ₂						25	56.2		
								55.8		
B-DMSO _{d6}	7,10(OMe) ₂	CO ₂ H(1)	57.1	22.3	28.6	51.4	21.3	55.6		
			57.9	22.4	28.8	53	21.6	55.7		
B-CD ₃ OD	7,10(OMe) ₂	CO ₂ H(1)	60.3	24	30.2	54.3	21.6	56.6		
			60.7	24.2	30.3	54.9	21.8	56.7		
B-DMSO d ₆	7,10(OMe) ₂	CO ₂ Me(1)	57.1	22.2	28.5	51.5	21.2	55,4 et 55,5		52,14
			58		28.7	52.1	21.6	55,9 et 56		53
B	7,10(OMe) ₂	CO ₂ R(1,f)	59	23.1	29.2	53.9	21.6	55.9		
			59.3	23.4	29.4		21.9	56		
B	7,10(OMe) ₂	CH ₂ OH(1)	58.1	21.8	29.9	52.7	21.3	55,7 et 55,8		64.2
			58.9	22	30.2	53.4	21.5	55.8 et 56		64.9
A	9-Me						24.4	20.9		
B	9-Me	CO ₂ H	59.7	23.5	29.2	55	22.3	21.2		
B-DMSO	9-Me	CO ₂ H	59.6	22.5	28.7	53.2	22.2	20.6		
B	9-Me	CO ₂ SiMe ₃								
B	9-Me	OMe	61.1	23.8	29.4	55.1	22.9	21.5		
A	8 OH		90.4	28.2	24.6	54.8	22.7	21.2	52.8	
B-CD ₃ OD	8 OH	CO ₂ H					24.3			
B	8 OH	CO ₂ Me	60.6	24.3	30.2	55.3	22.3			
A	7 Cl						24.8			
B	7 Cl	CO ₂ H(1)	58.8	23	29	53.8	21.6			
			60.3	23.6	29.2	54.6	22			
B	7 Cl	CO ₂ Me(1)	59.3	23.1	29	54	21.8			52.6
			59.9	23.4	29.2	54.3	22			52.7

Tableau 4 (suite)

1)Présence de deux conformères.

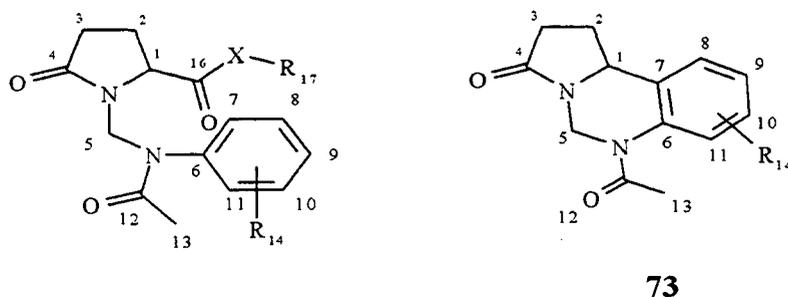
a) Les valeurs pour C4 et C12 peuvent être échangées; b) Les valeurs pour C2 et C13 peuvent être échangées; c) Les valeurs pour C6, C9et C10 peuvent être échangées; d) Les valeurs pour C5 et C14 peuvent être échangées; e) Les valeurs pour C7, C9et C10 peuvent être échangées; f) R = CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃



	R14	CO-X-R17	6	7	8	9	10	11	4	12	16
A	H		138.1	120.4	129.1	124.4	129.1	120.4		169	
B	H	CO ₂ H	141.6	127.9	130	129.1	130	127.9	174,0a	174,5a	176.3
B	H	CO ₂ Me	142	128	129.9	128.5	129.9	128	172,9a	172,4a	175.5
B	H	CO ₂ SiMe ₃	142	128.4	130.1	128.7	130.1	128.4	172,9a	172,5a	176.1
B	H	CONHMe	141.6	127.9	130.1	128.8	130.1	127.9	172.9	171.6	176.1
A	7- OMe		127.8	147.8	110	123.7	121.2	119.9		168.4	
B-DMSO	7-OMe	CO ₂ H(1)	129.3	154.5	112	129.7	130.1	120.7	173.6	171.1	174.6
			129,4c	155.3	112.4	129.9	130.2	121.2		171.3	
A	8- OMe		139.4	105.9	160.3	112.3	129.8	110.6		168.8	
B	8 - OMe	CO ₂ H	142.7	113.7	160.7	120.1	130.7	114.3	174,5a	174,5a	176.3
C	8 - OMe	OMe	143	113.8	161.7	120.5	130.6	114.3	175.8	172	
D	8 -OMe		142.7	113.9	160.7	120.1	130.6	114	172	174.4	
A	9 - OMe		131.2	122.2	114.2	156.6	114.2	122.2		168.8	
B	9-OMe	CO ₂ H	134.3	129	115.1	159.6	115.1	129	174,7a	174,0a	176.3
B	9 - OMe	CO ₂ Me	134.9	129.1	115	159.4	115	129.1	173	172,8a	175.5
C	9 - OMe		134.5	129.3	114.9	159.4	114.9	129.3	175.7	172.3	
D	9 - OMe		134.2	128.7	115.1	159.6	115.1	128.7	174.6	171.7	
A	7,10-(OMe) ₂		128.5	142	110.7	108.5	154	106.1		168.4	
B-DMSOd6	7,10(OMe) ₂	CO ₂ H(1)	129.7	130.1	129.3	120.7	154.5	112		171.1	174.6
			129.9	130.2	129.4	121.3	155.3	112.4	173.5	171.3	
B-CD3OD	7,10(OMe) ₂	CO ₂ H(1)	131.4	150.6	116.4	116.2	155.3	113.8		175,2a	178.5
			131.8	151.1	117.3	116.3	155.8	114.3	175,5a		
B-DMSO d6	7,10(OMe) ₂	CO ₂ Me(1)	129.9	148.5	115.2	114.2	153.1	112.6		171.3	174,7
			130.5	149.3	116.2	114.4	153.4	113	172.5	171,5a	174,8
B	7,10(OMe) ₂	CO ₂ R(1,f)	130.9	149.2	115.4	114	153.6	112.2	172.7	172.2	175.6
			131	149.5	116.4	114.7	154.2	112.6	172.9	172,5a	175.7
B	7,10(OMe) ₂	CH ₂ OH(1)	130.3	149.1	115.2	114.2	153.7	112.1	173	173.1	
			130.5	149.6	116.2	114.8	154.2	112.7	176.4	173,7a	
A	9- Me		135.6	120.2	129.5	133.9	129.5	120.2	176,5a	168.9	
B	9 - Me	CO ₂ H	139	127.6	130.7	138.9	130.7	127.6		174,1a	176.3
B-DMSO	9 - Me	CO ₂ H	139.1	128	130	137.3	130	128	174,4a	170.7	174.7
B	9 - Me	CO ₂ SiMe ₃	139.9	128.1	130.8	138.6	130.8	128.1	173.6	172,7a	176.6
B	9 - Me	OMe	139.1	127.9	130	138.4	130	127.9		172.3	
A	8 OH		139.9	107.3	157.8	110.8	129.5	111.1	172.9	169.4	
B-CD3OD	8 OH	CO ₂ H	144	116.2	160.1	116.8	131.7	120.1	175.7	174.5	178.5
B	8 OH	CO ₂ Me	142.6	114.9	158.2	116	130.5	118.9		173.4	176.8
A	7 Cl		134.8	122.8	129.1	124.8	127.8	121.9	175.4	168.5	
B	7 Cl	CO ₂ H(1)	138.7	130.4	132.6	130.5	130.6	128.3	174.3	173.4	176.3
			139.2	130.5(e)	132.9	130.6(e)	131.0(e)	128.9	174.4	173.9(a)	176.7(a)
B	7 Cl	CO ₂ Me(1)	139.5	130.1	132.9	130.4	130.8	128.2	172.7	172.4	175.7
			139.7	130.3(e)	133.1	130.5(e)	130.9(e)	128.9	173(a)	172.7(a)	176.0(a)

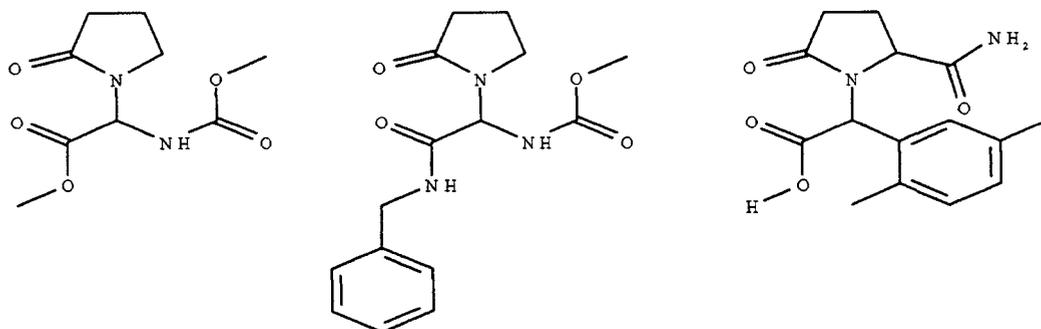
2) RMN du proton

Les spectres de RMN du proton montrent la présence de plusieurs rotamères pour les composés non cyclisés, substitués en position 11 par un chlore ou un groupe OMe; ils montrent aussi que les pics des protons H5 et du groupe CO-Me (H13) changent de position lorsque l'on passe de la forme ouverte à la forme cyclisée **73**.



A) Rotamères

L'observation, aussi bien dans les spectres ^{13}C que dans les spectres ^1H , de pics dédoublés est due à la présence de plusieurs conformations bloquées, provoquées par l'encombrement stérique qui s'établit entre le groupe CO-Me et le groupement placé en position 11 [151]. La présence du groupe carboxylique en position 1 contribue aussi, bien sûr, à cette formation. Des exemples de pics dédoublés dans des composés proches des nôtres sont décrits dans la littérature [172]

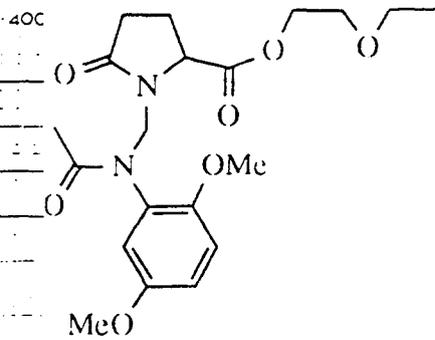


B) Position des pics H5 et du Me 11

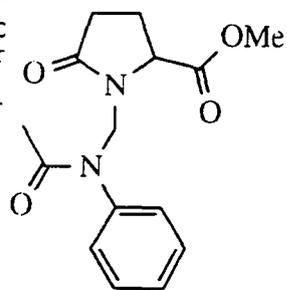
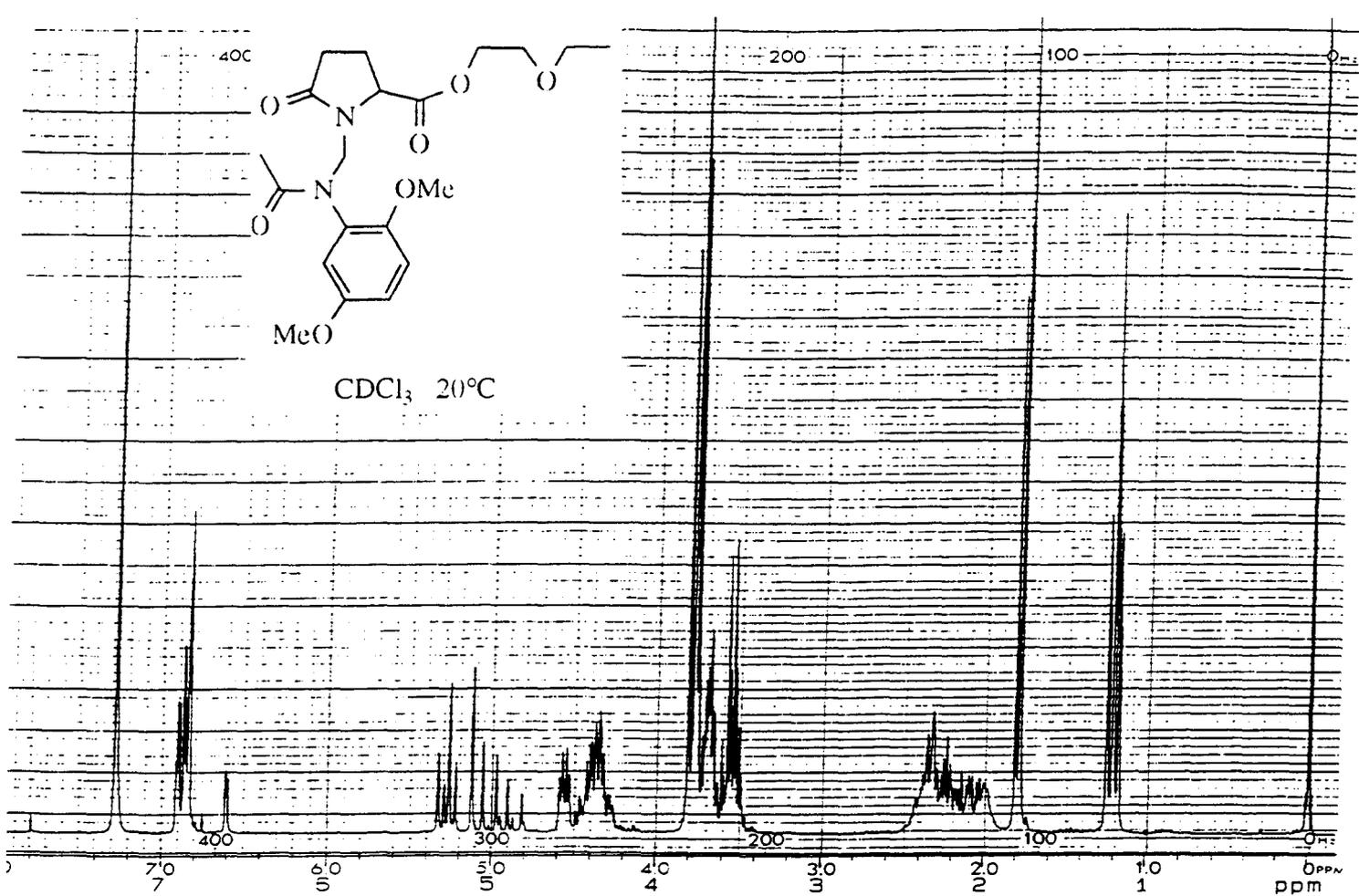
Le déplacement chimique des protons H5 est influencé par la présence des deux groupes carbonyles C4 et C12. Lorsque les produits ne sont pas cyclisés, la libre rotation autour des liaisons N-C5 se traduit par le fait que les deux hydrogènes H5 soient presque équivalents magnétiquement; leur déplacement chimique est alors presque identique et ils apparaissent généralement sous forme de deux doublets distants de 0.1 à 1 ppm environ ($J \sim 12$ Hz), aux alentours de 4.5 ppm. Dans les produits cyclisés **73**, la conformation est bloquée et le pic H5 équatorial est très fortement déplacé vers les champs faibles (environ 6.5 ppm), alors que le proton H5 axial se trouve légèrement déplacé vers les champs forts (environ 4 ppm). On peut penser que H5e se trouverait alors dans le cône de déblindage de l'un des carbonyles. La différence de déplacement chimique entre les protons H5 est considérable, puisqu'elle est de l'ordre de 2.5 ppm (les pics sont alors très plats, presque non visibles dans certains cas (dans le cas du composé diméthoxylé). L'enregistrement des spectres à température plus élevée (60°) permet néanmoins de les observer.

D'autre part, dans les composés ouverts, le groupe CO-Me H13 apparait aux environs de 1.7 ppm, alors que dans les produits cyclisés, son déplacement chimique est de l'ordre de 2.3 ppm. On peut en conclure que dans le deuxième cas, de par sa conformation bloquée, ce groupe méthyle se trouve dans le cône de déblindage du groupe aromatique, et se trouve donc placé à proximité du plan du cycle aromatique.

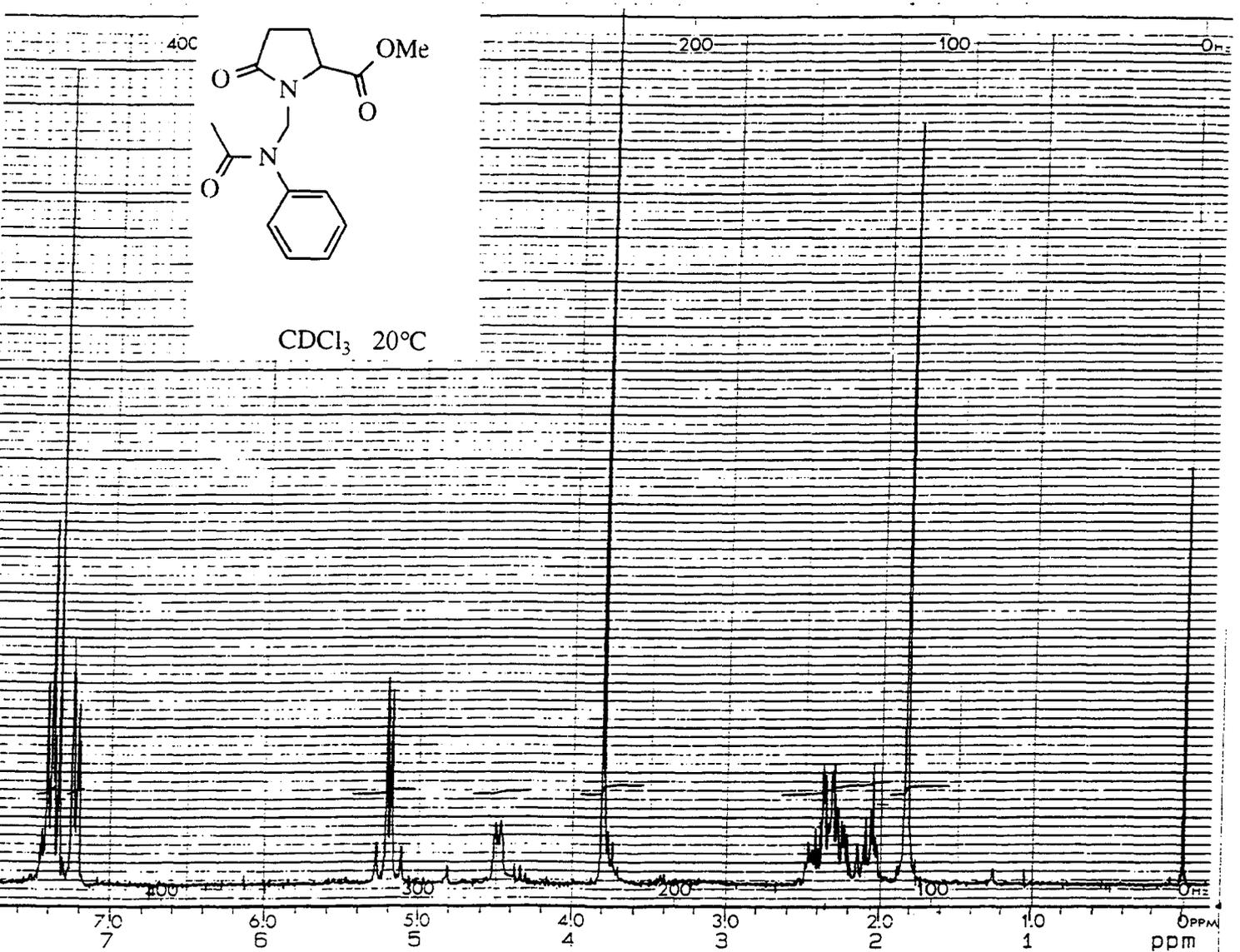
Des exemples représentatifs des différents types de spectres sont reproduits dans les pages suivantes.

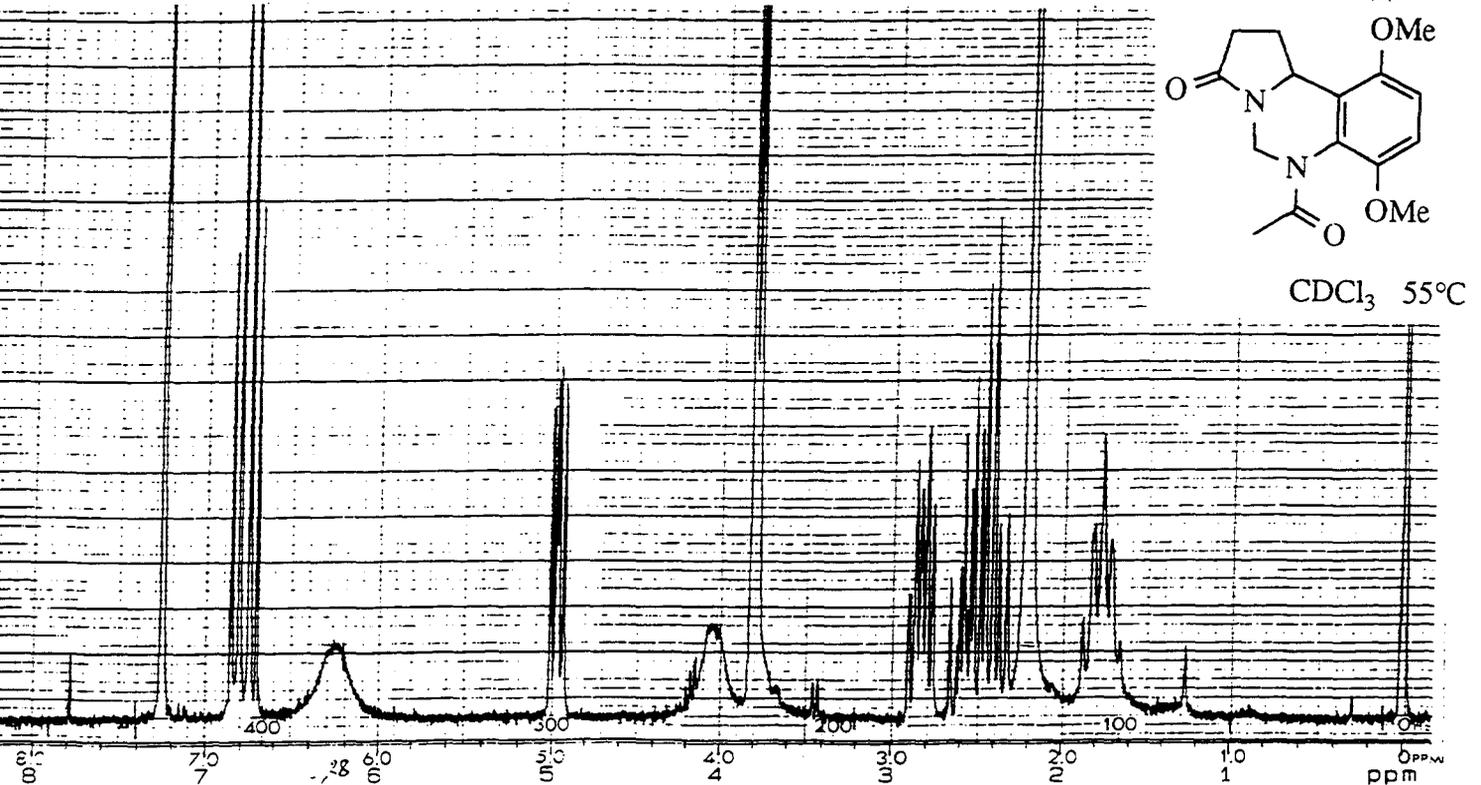
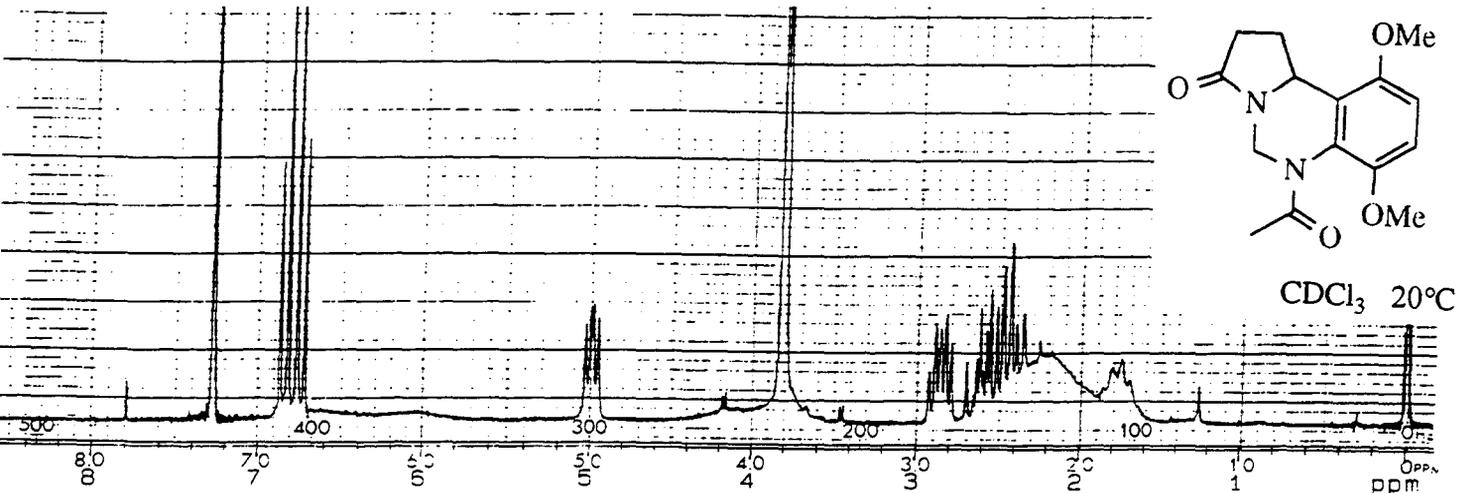
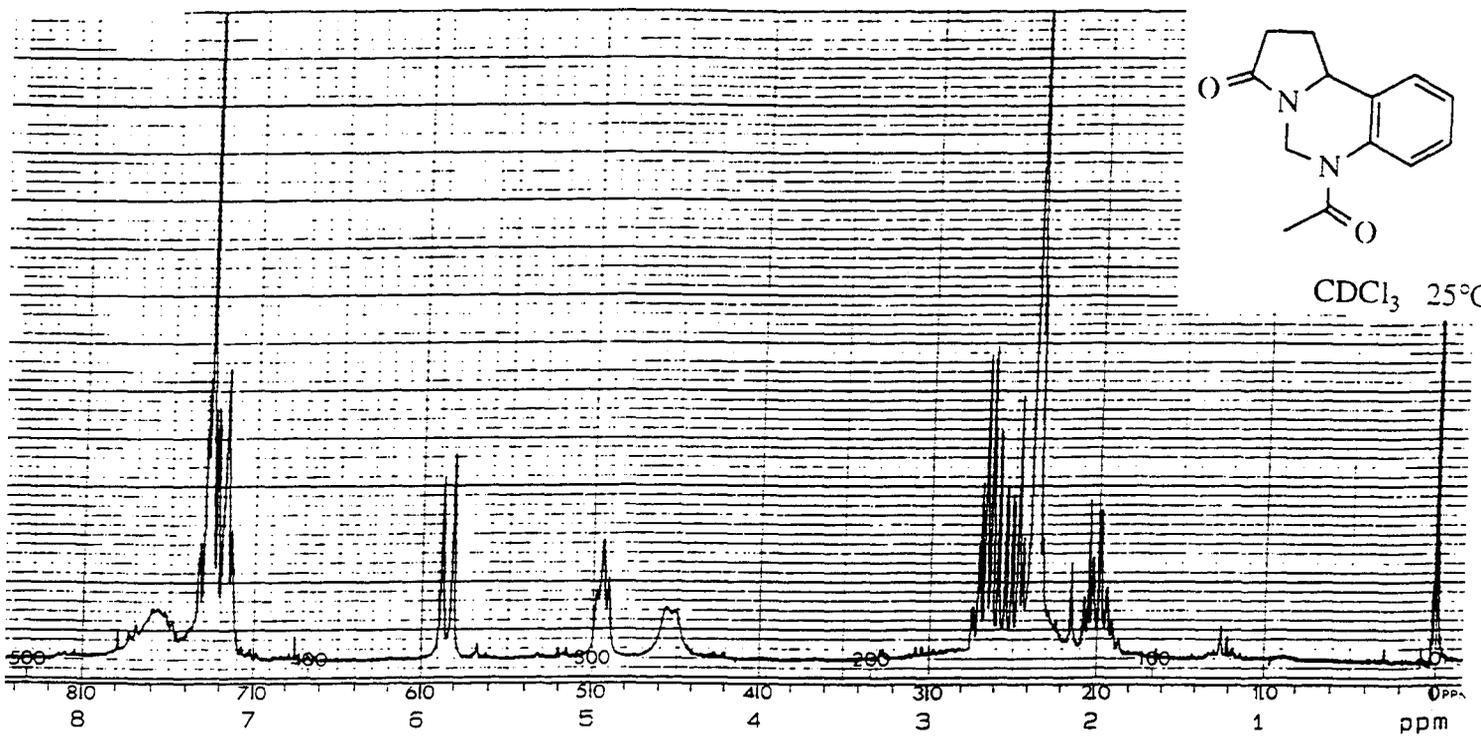


CDCl₃ 20°C



CDCl₃ 20°C



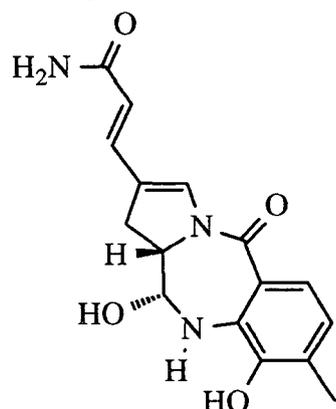


CONCLUSION GENERALE

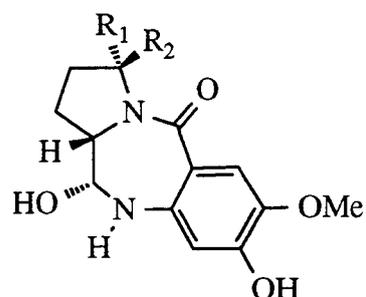
CONCLUSION GENERALE

La néothramycine est une substance naturelle connue pour ses propriétés antitumorales; elle appartient à la famille des pyrrolobenzodiazépines dont le chef de file est l'anthramycine (M_1).

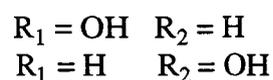
La néothramycine est un mélange de deux épimères A, B (M_4, M_5); elle se distingue de autres antibiotiques antitumoraux de cette famille par sa faible toxicité.



M_1 Anthramycine



M_4, M_5 Néothramycines

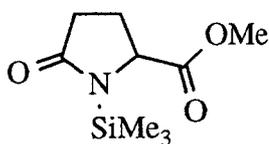


Aucune pyrrolobenzodiazépine n'a trouvé une application clinique à cause de leur cytotoxicité non négligeable; mais, néanmoins, leur effet antitumoral reste indiscutable.

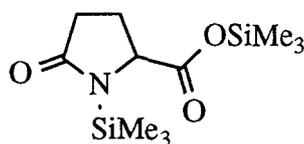
Plusieurs analogues semi-synthétiques de ces pyrrolobenzodiazépines naturelles ont été fabriqués et aucun d'eux ne s'est avéré plus actif que le modèle naturel, mais les résultats sont assez encourageants.

Nous avons étudié plusieurs voies de synthèse de nouveaux isostères de la néothramycine, dont les propriétés géométriques et fonctionnelles semblent répondre aux exigences nécessaires pour l'activité antitumorale.

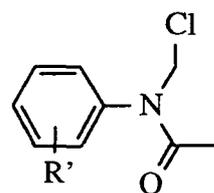
Nous avons ainsi mis au point la N-alkylation, en une seule étape, du pyroglutamate de méthyle N-silylé (**9b**) et de l'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) par des amides N-chlorométhylés **18**. Nous avons également mis au point une méthode de synthèse facile et rapide des composés N-substitués **18** à partir d'amides et de formol solide et de chlorotriméthylsilane. Cette méthode étant généralisable aux esters pyroglutamiques.



9b

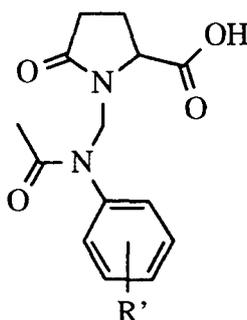


10b



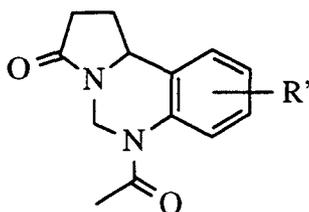
18

La dernière étape de cette synthèse consiste à effectuer une cyclisation de type intramoléculaire des composés **5** et devait fournir les pyrrolobenzodiazépines voulues.



5

Cependant, lors des cyclisations de type Friedel-Crafts, se produit une décarbonylation, et les composés obtenus sont alors les dérivés de benzopyrimidines **73**.



73

Dans l'espoir d'éviter cette décarboxylation parasite, nous avons fait varier le type de réaction utilisé lors de l'étape de cyclisation (réaction de Barbier, cyclisation initiée par des réactifs silylés, utilisation du réactif de Meerwein,...) mais sans succès.

Les différents produits synthétisés sont les représentants de nouvelles familles chimiques, et les composés tricycliques **73** obtenus d'une manière inattendue possèdent l'enchaînement 5-aryl pyrrolidone, qui est vecteur de propriétés psychotropes. Par ailleurs, nous avons synthétisé quelques dérivés de ces composés pour pouvoir étudier leurs propriétés biologiques éventuelles; en particulier les propriétés anticancéreuses. La plupart des composés décrits dans ce travail vont être testés au National Cancer Institute.

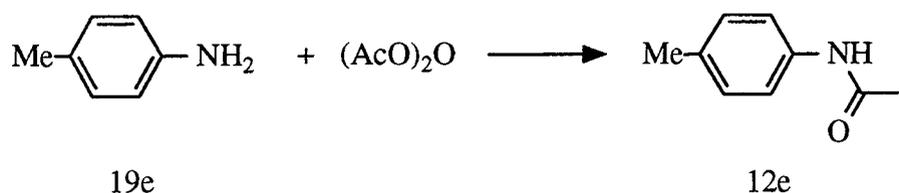
CHAPITRE VII

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil à capillaire Büchi, et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 700, et les spectres RMN sur un Hitachi-Perkin-Elmer R-600, à 60 MHz ou sur un appareil Varian Gemini 2000, à 200 MHz, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyses du CNRS, à Vernaison. L'acide pyroglutamique est un don des Usines Chimiques d'Ivry-la Bataille.

N-p-Tolyl-acétamide (12e):



On ajoute progressivement à 321 g (3 moles) de p-toluidine (19e) 611.5 g (6 moles) d'anhydride acétique. Au bout de 14 heures, le produit 12e cristallise. On filtre, lave plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et une fois à l'éther, et obtient une poudre blanche.

Rendement = 94%

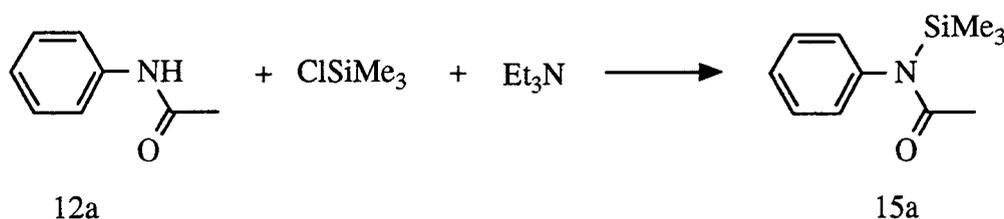
PF = 133°C

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 2.17 et 2.18 (2s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.5 (bs, 1H, échangeable avec D₂O).

IR (KBr) v cm⁻¹: 3300 (N-H), 1660 (C=O), 1600, 1510, 1450 (C=C).

Les autres amides 12 sont synthétisés de la même manière.

N-Triméthylsilyl acétanilide (15a):



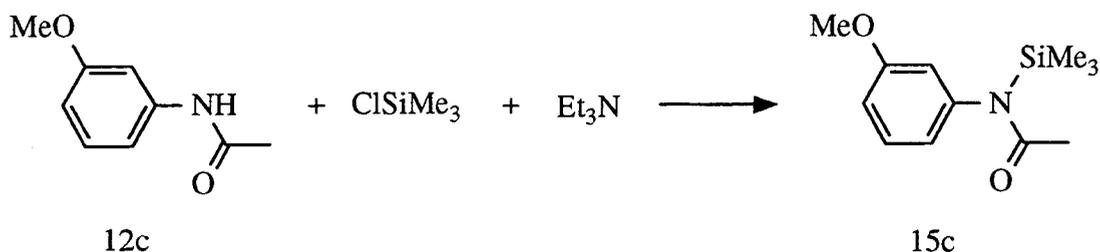
On additionne lentement, sous azote, 320.2 g (374 ml, 3 moles) de chlorotriméthylsilane. à une suspension de 200 g (1.48 moles) d'acétanilide (12a) dans 1000 ml de triéthylamine. On garde à reflux une heure et demie, filtre sous azote le chlorhydrate de triéthylamine formé, lave le précipité plusieurs fois à la triéthylamine, évapore et distille.

Rendement = 73%

E = 55° (0.023 mm de mercure)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.22 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 6.4-7.5 (m, 4H).

N-(3-Méthoxyphényl-triméthylsilyl)-acétamide (15c):

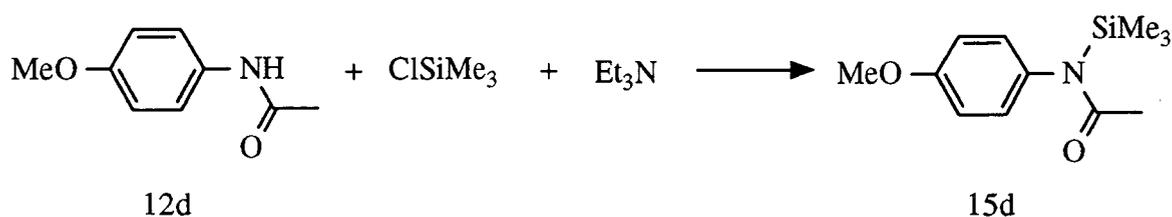


On procède de la même manière que pour le produit **15a** (4 heures de reflux).

Rendement = 71%

RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.24 (bs, 9H), 1.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.1-6.9 (m, 3H), 6.9-7.4 (m, 1H).

N-(4-Méthoxyphényl-triméthylsilyl)-acétamide (15d):

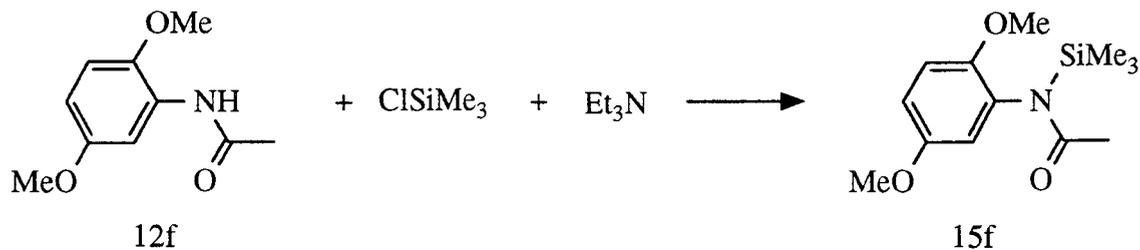


On procède de la même manière que pour les produits précédents (3 heures de reflux).

Rendement = 78%

RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.22 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.89 (bs, 4H).

N-(2,5-Diméthoxyphényl-triméthylsilyl)-acétamide (15f):

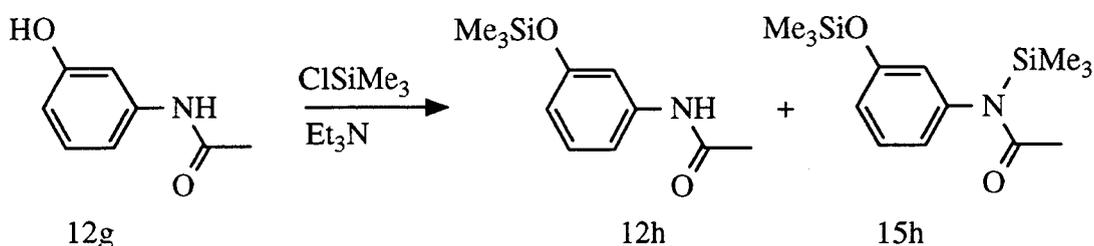


On procède de la même manière que pour les produits précédents (24 heures de reflux).

Rendement = 80%

RMN ¹H (deutériorchloroforme) (deux conformères) δ ppm: 0.16, 0.17 (2s, 9H), 1.74, 1.77 (2s, 3H), 3.78, 3.79 et 3.82, 3.84 (2x2s, 6H), 6.55-7 (m, 3H).

N-(3-Triméthylsilyloxyphényl-triméthylsilyl)-acétamide (15h):



Un mélange de 50 g (0.33 mole) de 3-acétamidophénol dans 140 ml d'hexaméthylidisilazane (107 g, 0.66 mole) est chauffé à reflux pendant 6 heures.

On évapore et obtient un mélange environ 50/50 de produits mono et disilylé **12h** et **15h**, qui est séparé par distillation.

Produit **15h**: E = 105°C (0.04 mbar) (liquide)

Amide **12h** : E = 115°C (0.03 mbar) (cristallisé; il faut chauffer le tube de distillation)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.23 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 6.5-7.4 (m, 4H), 8.4 (bs, 1H).

La même réaction réalisée en présence de chlorure d'ammonium fournit les mêmes rendements.

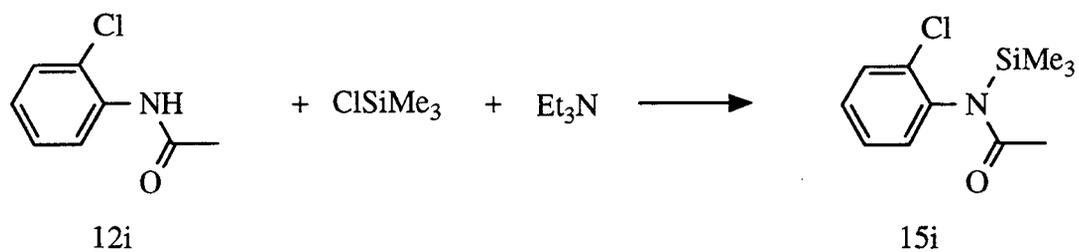
Un mélange de 42 g (0.188 mole) de composé monosilylé **12h** est porté à reflux pendant 5 heures dans 150 ml de triéthylamine et 30.6 g (0.282 mole, 35.7 ml) de chlorotriméthylsilane. On filtre le chlorhydrate sous azote, le lave avec de l'éther, évapore à sec, distille et obtient 52.6 g de disilylé **15h**.

Rendement = 95%

E = 105°C (0.04 mbar)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.26 (s, 18H), 1.79 (s, 3H), 6.5-7.3 (m, 4H).

N-(2-Chlorophényl-triméthylsilyl)-acétamide (15i):

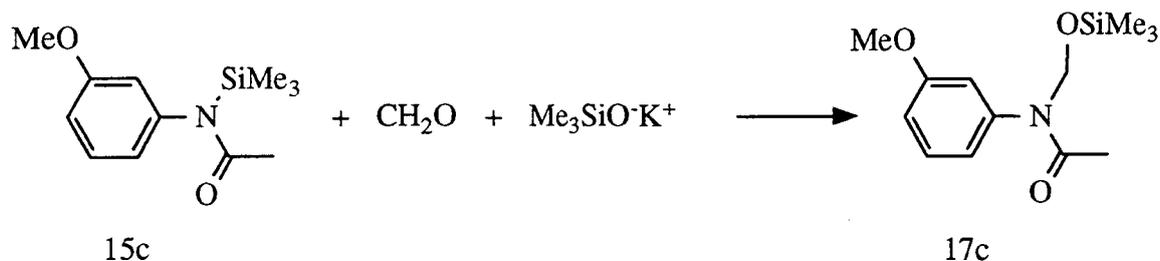


On procède de la même manière que pour les produits précédents (4 heures de reflux).

Rendement = 96%

RMN ¹H (deutérochloroforme) (deux conformères) δ ppm: 0.21, 0.37 (2s, 9H), 1.77, 1.78 (2s, 3H), 6.7-7.5 (m, 4H).

N-(3-Méthoxyphényl)-N-triméthylsilyloxyméthyl-acétamide (17c):



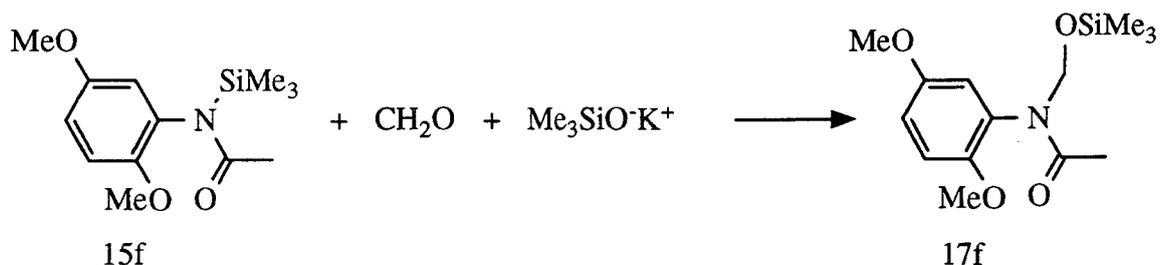
On procède de la même manière que pour le produit **17f**, garde plusieurs jours au congélateur, filtre un léger précipité d'amide **12c**, évapore, obtient un huile contenant principalement le composé **17c** et quelques pourcents d'amide **12c** (5%) puis distille sous vide.

Rendement = 80%

E = 80° (0.07 mbar)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.10 (s, 9H), 1.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 5.1 (bs, 2H), 6.54-7.05 (m, 3H), 7.05-7.3 (m, 1H).

N-(2,5-Diméthoxyphényl)-N-triméthylsilyloxyméthyl-acétamide (17f):



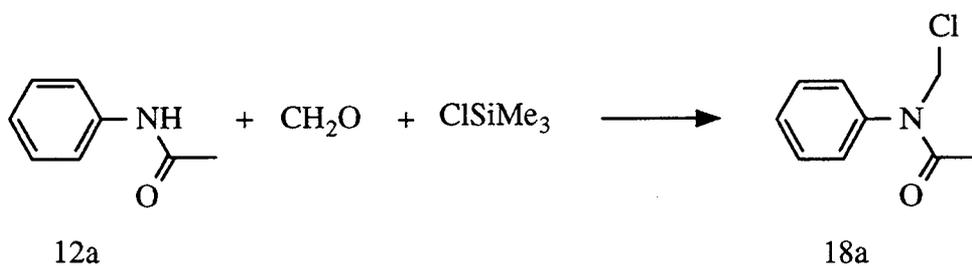
On additionne sous azote 81 g (0.3 mole) de N-triméthylsilyl-2,5-diméthoxy acétanilide (**15f**) à une suspension de 9.25 g (0.31 mole) de formaldéhyde et de 0.1 g de triméthylsilylanolate de potassium dans 90 ml de chloroforme. On porte à reflux pendant 5 heures, garde au congélateur pendant 60 heures, filtre sous azote l'insoluble (amide N-silylé **15f**), évapore et distille; la distillation ne permet pas une séparation parfaite de l'éther silylé **17f** et de l'amide **12f**.

Rendement = 70% de produit **17f** comportant 5% d'amide **12f**

E = 86° (0.08 mbar)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.10 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 4.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.8-6.9 (m, 3H).

N-Chlorométhyl-acétanilide (18a):

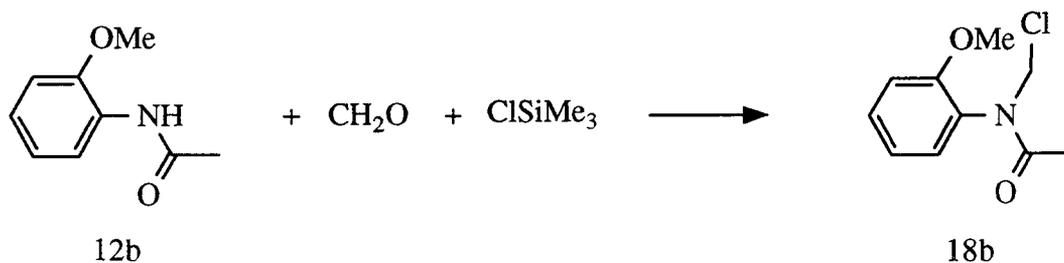


On chauffe au bain-marie à 50° pendant 36 heures, une suspension de 134 g (1 mole) d'acétanilide (**12a**), 29.4 g (0.98 mole) de formaldéhyde et 226 g (300 ml 2.35 moles) de chlorotriméthylsilane dans 400 ml de chloroforme. On observe la formation de siloxane et un dégagement d'acide chlorhydrique gaz, garde au congélateur pendant 24 heures, filtre le précipité formé, concentre à l'évaporateur rotatif et agite à 30° sous une pression inférieure à 0.1 mm de mercure, pendant 24 heures. On obtient alors le composé chloré **18a** avec une pureté satisfaisante.

Rendement = 79%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.92 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.1-7.6 (m, 5H).

N-Chlorométhyl-N-(2-méthoxyphényl)-acétamide (18b):

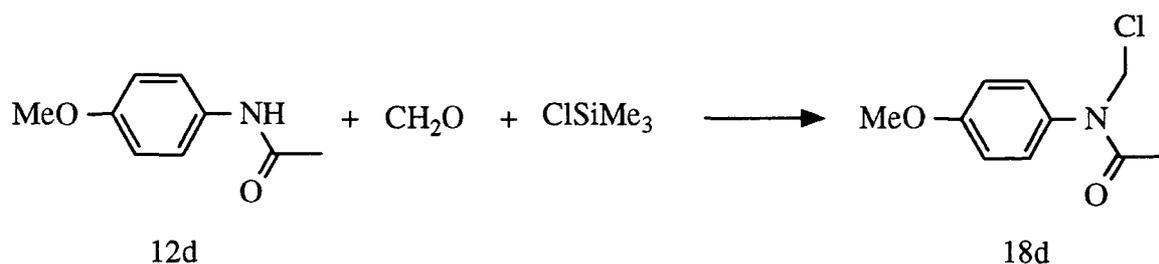


On procède de la même manière que pour le produit **18a** (1.3 équivalents molaires de formaldéhyde, 27 heures de reflux).

Rendement = 89%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.94 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.9-7.45 (m, 4H).

N-Chlorométhyl-N-(4-méthoxyphényl)-acétamide (18d):

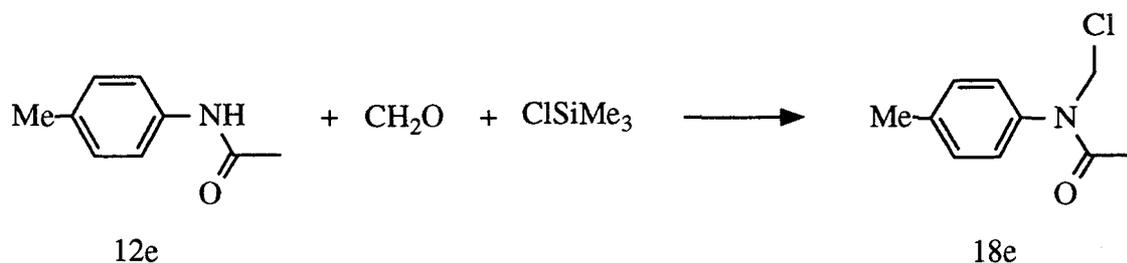


On procède de la même manière que pour le produit **18a** (1.3 équivalents molaires de formaldéhyde, 27 heures de reflux).

Rendement = 74%

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

N-Chlorométhyl-N-p-tolyl-acétamide (18e):

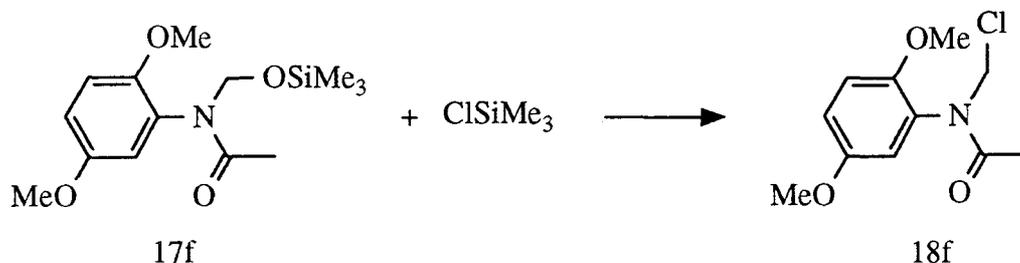


On procède de la même manière que pour le produit **18a** (1.1 équivalents molaires de formaldéhyde, 7 heures de reflux).

Rendement = 86%

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.90 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.5 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

N-Chlorométhyl-N-(2,5-diméthoxyphényl)-acétamide (18f):

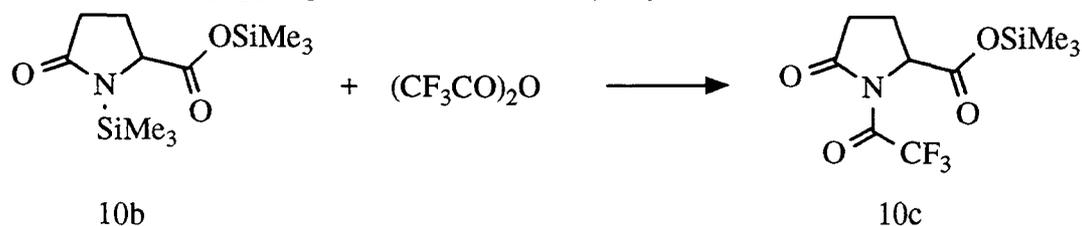


On porte à reflux pendant 27 heures l'ester **17f** avec 3 équivalents de chlorotriméthylsilane, évapore les produits volatils et obtient le composé **18f** pur en RMN.

Rendement (brut) = 80 %

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.65 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.8-7.5 (m, 3H).

N-Trifluoroacétyl pyroglutamate de triméthylsilyle (10c):

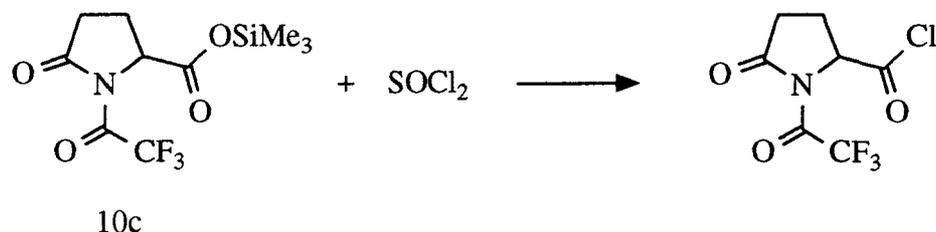


Dans un tricol, équipé d'un montage de distillation, sous azote et à 0°, on additionne lentement 30.7 g (205 ml, 0.146 mole) d'anhydride trifluoroacétique à une solution de 40 g (0.146 mole) d'acide pyroglutamique N,O-disilylé (**10b**) dans 80 ml de dichlorométhane, chauffe 45 minutes au bain-marie à 50° et distille l'acide trifluoroacétique silylé formé.

Rendement = 92%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.31 (s, 9H), 1.9-2.9 (m, 4H), 4.55-5 (m, 1H).

Chlorure de N-trifluoroacétyl pyroglutamoylé:

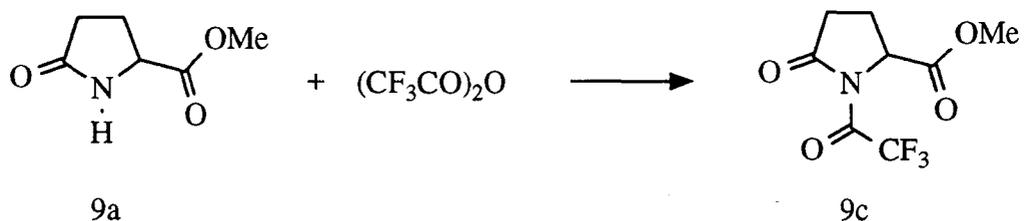


On additionne lentement 119.8 g (81 ml, 0.57 mole) d'anhydride trifluoroacétique à une solution refroidie (0°) de composé **10b** (156 g, 0.57 mole) dans 300 ml de dichlorométhane. Après 5 minutes la solution est évaporée. Le résidu est dissous dans 100 ml de dichlorométhane, 81.4 g (49 ml, 0.684 mole) de chlorure de thionyle sont additionnés et on porte à reflux pendant 2 heures puis évapore.

Rendement (brut) = 95%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 2.2-3.0 (m, 4H), 4.7-5.2 (m, 1H).

N-Trifluoroacétyl pyroglutamate de méthyle (9c):



On additionne lentement 42 g (28.3 ml, 0.40 mole) d'anhydride trifluoroacétique à 28.6 g (0.4 mole) de pyroglutamate de méthyle (9a) et agite pendant 24 heures, évapore et distille.

Rendement = 84%

E = 95°C (0.15 mm Hg)

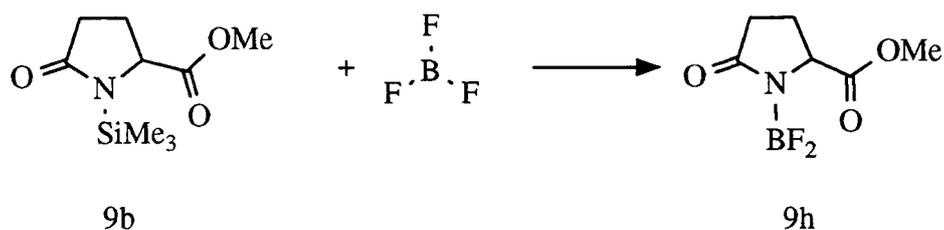
RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 2-3 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.6-5 (m, 1H)

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1765 (C=O), 1720 (C=O), 1255 (C-O)

Anal.: Calculé: C, 40.18; H, 3.37; N, 5.86; F, 23.83

Trouvé : C, 39.93; H, 3.59; N, 5.84; F, 22.97.

1-Difluoroboranyl pyroglutamate de méthyle (9h):



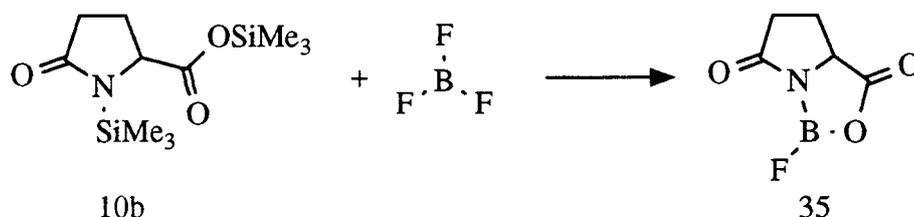
On introduit à la seringue, 1.2 ml (1.42 g, 0.01 mole) de trifluorure de bore dans l'éther, à une solution de 2.15 g (0.01 mole) de pyroglutamate de méthyle dans 10 ml de dichlorométhane. La solution chauffe légèrement.

Le pic SiMe₃ passe de 0.30 à 0.40 ppm et on commence à voir apparaître deux pics de même intensité à 0.28 et 0.16 ppm. Après trois heures le pic à 0.40 ppm a disparu. La solution est alors évaporée, ce qui fait disparaître les deux pics de Me₃SiF.

On obtient un rendement quantitatif d'une huile soluble dans le chlorure de méthylène et le THF.

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 2.1-3.2 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.4-4.9 (m, 1H).

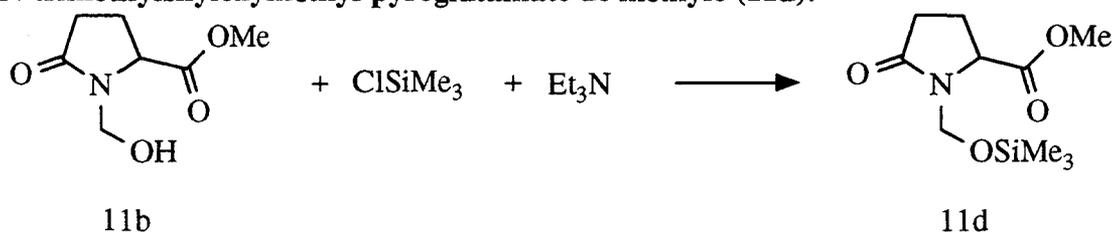
1-Fluoro-dihydro-2-oxa-6a-aza-1-bora-pentaléne-3,6-dione (35):



On ajoute lentement (20 mn), en refroidissant au bain-marie à température ambiante, 14.2 g (12.3 ml 0.1 mole) de trifluorure de bore dans l'éther à une solution de 27.3 g (0.1 mole) d'acide pyroglutamique disilylé (10b) dans 50 ml de dichlorométhane. Après 24 heures, la réaction est terminée (les deux pics silyles du réactif initial ont disparus et ont été remplacés par ceux de fluorure de triméthylsilane à 0.16 et 0.28 ppm). Le composé 35 cristallise lors de l'évaporation du solvant.

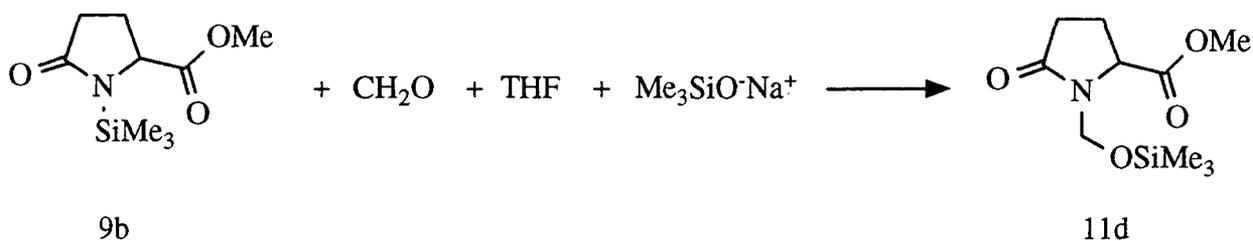
RMN ¹H (DMSO d₆) δ ppm: 1.8-2.7 (m, 4H), 3.8-4.2 (m, 1H).

N-triméthylsilyloxyméthyl pyroglutamate de méthyle (11d):



On chauffe au bain-marie à 90° et sous azote, un mélange de 100 g (0.58 mole) de N-méthylol pyroglutamate de méthyle (**11b**) et de 125.3 g (147 ml 1.53 mole) de chlorotriméthylsilane dans 500 ml de triéthylamine. Après 2 heures, on filtre sous azote le chlorhydrate de triéthylamine formé, évapore et distille sous vide.

Rendement = 97%.



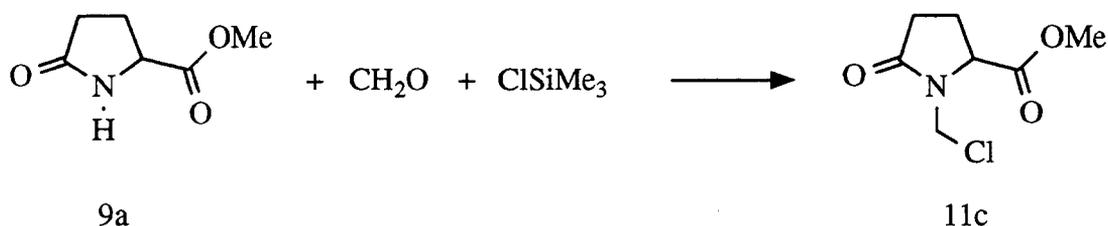
Le même composé **11d** a été obtenu en portant à reflux, sous azote, un mélange de 10 g (0.046 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**9b**), 2.8 g (0.093 mole) de formaldéhyde et quelques milligrammes de triméthylsilylanolate de potassium dans 20 ml de tétrahydrofurane; après 2 heures, on évapore et distille.

Rendement = 50%

E = 95% (0.11 mbar)

RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.13 (s, 9H), 2-2.7 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (11c):

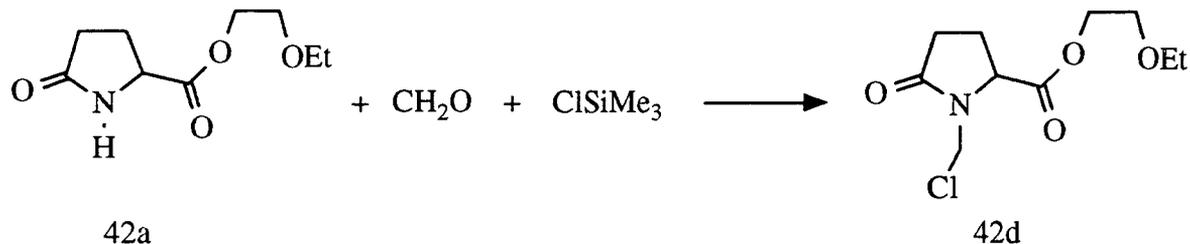


On porte à reflux une suspension de 200 g (1.4 moles) de pyroglutamate de méthyle (**9a**), 42.8 g (1.42 moles) de formaldéhyde et 455.7 g (532.3 ml 3 moles) de chlorotriméthylsilane dans 300 ml de chloroforme. On observe un fort dégagement d'acide chlorhydrique. Après 2 heures de reflux, on porte le mélange au congélateur pendant 24 heures, filtre le précipité et évapore à l'évaporateur rotatif. On agite ensuite pendant 24 heures l'huile obtenue à 30° sous une pression inférieure à 0.1 mm de mercure, de façon à éliminer totalement l'acide chlorhydrique. Le produit **11c** obtenu est identique à celui décrit dans la littérature.

Rendement = 91%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 2.1-2.3 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 4.92 (d, j = 10.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.6 Hz, 1H).

N-Chlorométhyl pyroglutamate de 2-éthoxyéthyle (42d):

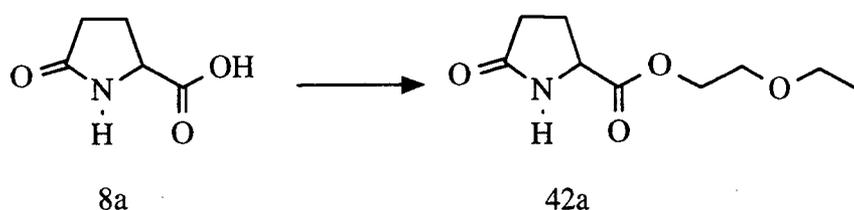


On porte à reflux une suspension de 227.7 g (1.13 moles) du dérivé pyroglutamique **42a**, 37.34 g (1.24 moles) de formaldéhyde dans 245.87 g (287.3 ml, 2.26 moles) de chlorotriméthylsilane. Après une heure et demie, on observe la formation d'une couche de siloxane, on garde au congélateur pendant 24 heures, filtre l'insoluble, évapore à l'évaporateur puis agite à 30°, sous une pression inférieure à 0.1 mm de mercure pendant 24 heures, et obtient le dérivé chloré **42d** dans un état de pureté satisfaisant.

Rendement = 94%

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.9-2.7 (m, 4H), 3.52 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 3H), 4.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.1 Hz, 1H).

Pyroglutamate d'éthoxy-2-éthyle (42a):



On porte à reflux pendant 12 heures, en éliminant l'eau formée à l'aide d'un piège de Dean-Starc, un mélange de 246 g (2 moles) d'acide pyroglutamique) et de 6 g d'acide paratoluène sulfonique et de 270 g (3 moles) de 2-éthoxy éthanol dans 200 ml de xylène. On neutralise par de l'acétate de sodium, évapore le solvant et distille.

Rendement = 79%

E = 162°C (0.6 mm de mercure)

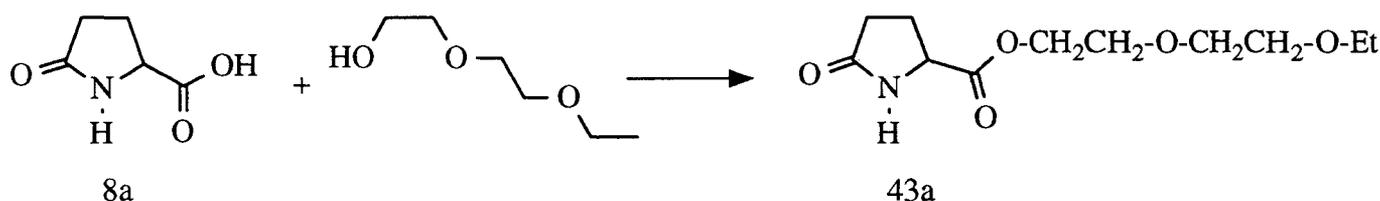
RMN ¹H (deutérichloroforme) δ ppm: 1.21 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.15-2.3 (m, 1H), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.45-2.6 (m, 1H), 3.53 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 3H), 7.25 (bs, 1H, échangeable avec D₂O).

IR (film) ν cm⁻¹: 3240 (NH), 1735, 1700 (C=O), 1195 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 53.72; H, 7.51; N, 6.96; O, 31.80

Trouvé : C, 53.79; H, 7.69; N, 6.88; O, 31.54.

Pyroglutamate d'éthyldiglycol (43a):



On chauffe au bain-marie à 130°, en distillant l'eau formée, un mélange de 5 g d'acide méthane sulfonique, 258 g (2 moles) d'acide pyroglutamique (8a) et 268 g (2 moles) de diéthylène glycol monoéthyl éther. Après 11 heures, 18 ml (1 mole) d'eau ont été éliminés. On continue à chauffer à 150° pendant 25 heures, distille sous vide et obtient d'abord 60 g d'alcool (23%), puis 296 g d'ester 43a.

Rendement = 60%

E = 180-200° (0.1 mm de mercure)

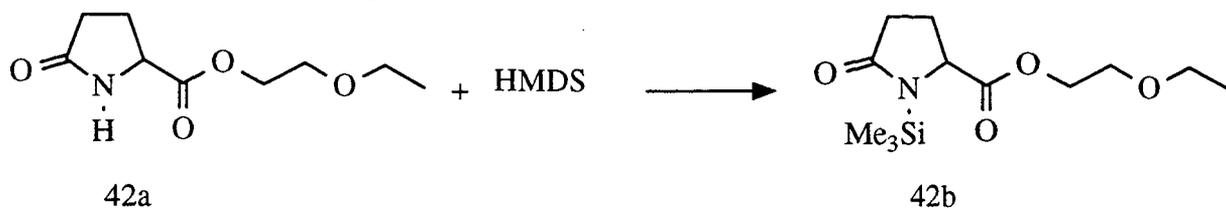
RMN ¹H (deutéiochloroforme) δ ppm: 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.9-2.7 (m, 4H), 3.45 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.4-3.9 (m, 6H), 4-4.4 (m, 3H), 7.35 (bs, 1H, échangeable par D₂O).

IR (film) ν cm⁻¹: 3250 (NH), 1730, 1700 (C=O), 1190 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 53.87; H, 7.81; N, 5.71; O, 32.61

Trouvé : C, 53.59; H, 7.99; N, 5.95; O, 32.46.

N-Triméthylsilyl pyroglutamate d'éthoxy-2-éthyle (42b):



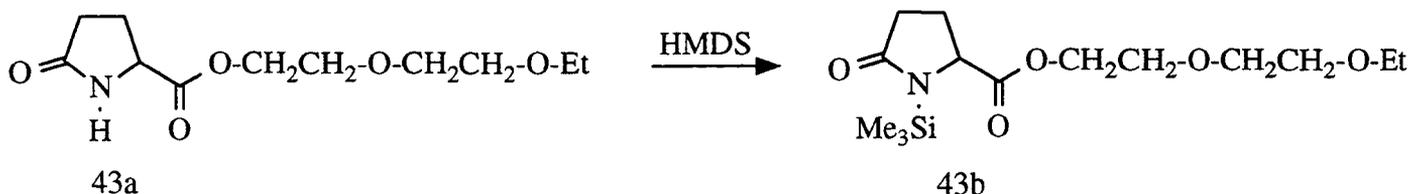
On porte à reflux un mélange de 323 g (2 moles) d'hexaméthylsilazane, 402.5 g (2 moles) de pyroglutamate de éthoxy-2-éthyle (**42a**) et 5 ml de chlorotriméthylsilane. Le dégagement d'ammoniaque commence dès 60°; lorsqu'il est terminé (10 heures), on évapore l'excès d'hexaméthylsilazane et distille sous vide.

Rendement = 74%

E = 145° (0.2 mm de mercure)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.21 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.9-2.7 (m, 4H), 3.2-4.2 (m, 4H), 4-4.4 (m, 3H).

N-Triméthylsilyl pyroglutamate d'éthyldiglycol (43b):



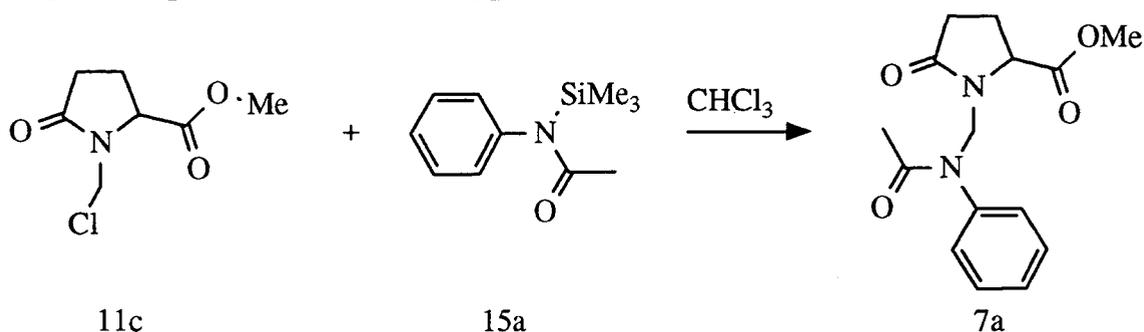
On chauffe à reflux pendant 12 heures un mélange de 200 g (0.815 mole) d'ester **43a**, 131.6 g (0.815 mole) d'hexaméthylsilazane et 1 ml de chlorotriméthylsilane, évapore et distille.

Rendement = 74%

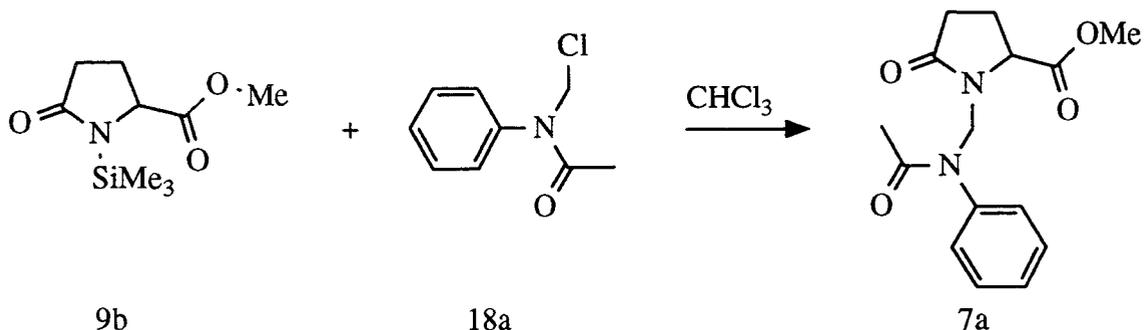
E = 145° (0.3 mm de mercure)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.27 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H), 2-2.7 (m, 4H), 3.5 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.5-3.7 (m, 6H), 4-4.4 (m, 3H).

1-[(Acétyl-phényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7a):



On dissout 145 g (0.73 mole) de N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle (**11c**) (éaporé 24 heures à 0.1 mbar) dans 200 ml de chloroforme, additionne sous azote, 151.4 g (0.73 mole) d'amide N-silylé **15a** et porte à reflux pendant 2 heures. On détecte rapidement (10 minutes) un dégagement de chlorotriméthylsilane. On laisse 48 heures au congélateur, filtre, concentre et obtient l'ester **7a** qui cristallise dans le méthanol.



L'ester **7a** a été obtenu avec le même rendement, en additionnant sous azote le N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**9b**) à une solution formée de composé chloré **12a** préalablement évaporée (0.1 mbar 24h) et de chloroforme. Le reflux est maintenu 2 heures, on laisse 2 jours au congélateur, filtre l'insoluble et évapore puis cristallise.

Rendement = 70%

PF = 124°C (THF)

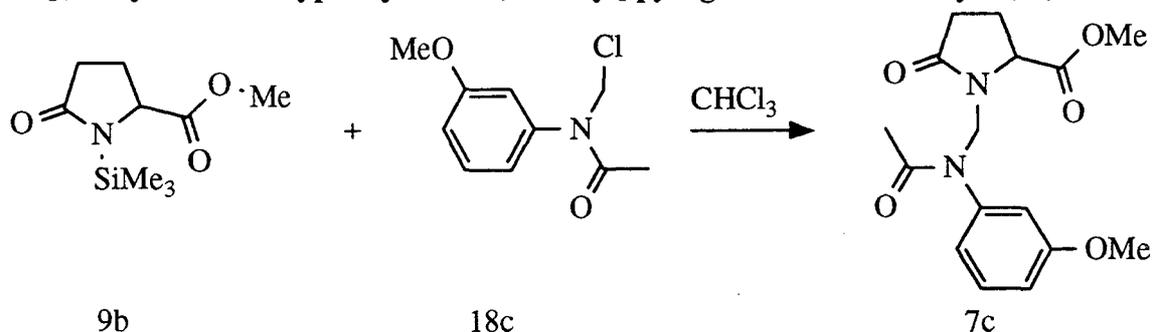
RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 1.83 (s, 3H), 2-2.2 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H).

IR (KBr) v cm⁻¹: 1750, 1715, 1700, 1660 (C=O), 1595, 1580, 1495, 1440 (C=C), 1215 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65; O, 22.04

Trouvé : C, 61.97; H, 6.17; N, 9.58; O, 22.29.

1-[(Acétyl-3-méthoxyphényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7c):



On procède de la même manière que dans le cas précédent.

Rendement = 70%

PF = 95°C (MeOH)

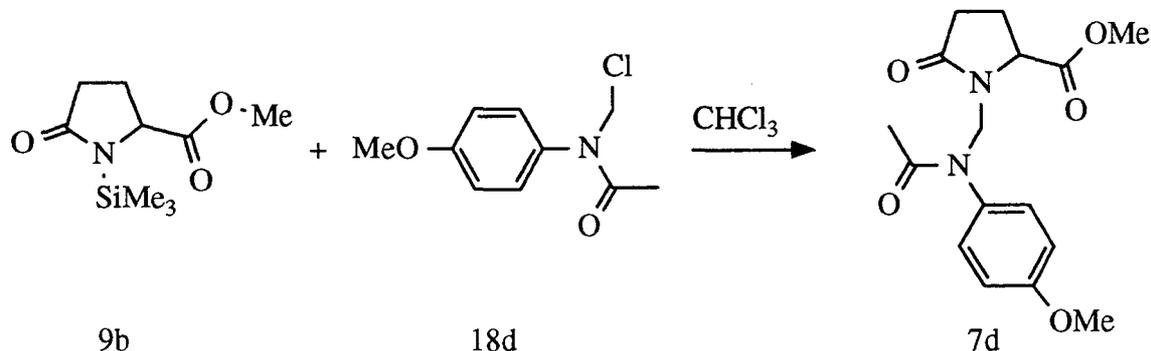
RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.86 (s, 3H), 2-2.6 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 5.22 (bs, 2H), 6.7-7.3 (m, 4H).

IR (KBr) ν cm^{-1} :

Anal.: Calculé: C, 59.99; H, 6.29; N, 8.74; O, 24.97

Trouvé : C, 59.62; H, 6.41; N, 8.33; O, 25.31.

1-[(Acétyl-4-méthoxyphényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7d):



On procède de la même manière que dans le cas précédent.

Rendement = 66%

PF = 98°C (MeOH)

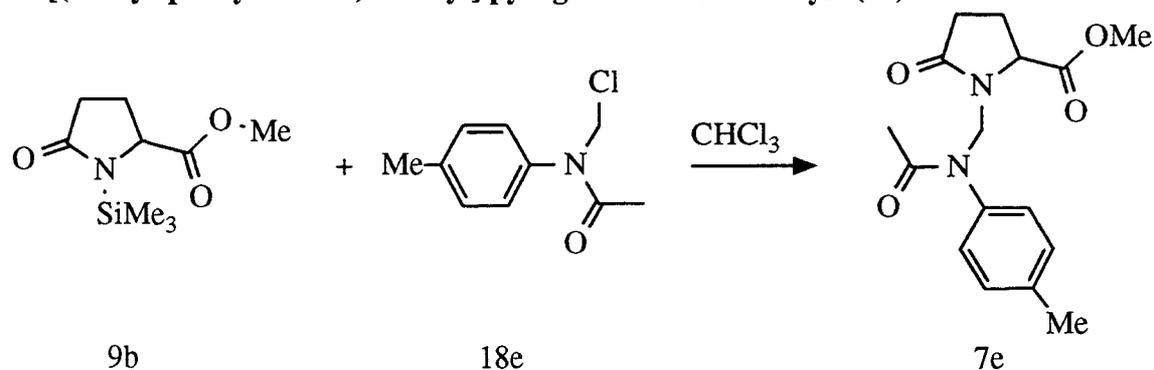
RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.82 (s, 3H), 1.95-2.2 (m, 1H), 2.2-2.6 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} :

Anal.: Calculé: C, 59.99; H, 6.29; N, 8.74; O, 24.97

Trouvé : C, 60.21; H, 6.16; N, 8.70; O, 24.42.

1-[(Acétyl-p-tyl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7e):



Dans un bicol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant et d'un bouchon à jupe rabattable, contenant 75 ml de chloroforme, on introduit, sous azote, 66 g (0.308 mole) de N-triméthylsilyl pyroglutamate de méthyle (**9b**) et 61 g (0.308 mole) de l'amide chloré **18e** (préalablement évaporé pendant 24 heures sous 0.1 mbar). Après 4 heures de reflux, on évapore le chloroforme et le chlorotriméthylsilane formé. L'huile obtenue cristallise dans le méthanol.

Rendement = 67% en cristaux

PF = 114°C (MeOH)

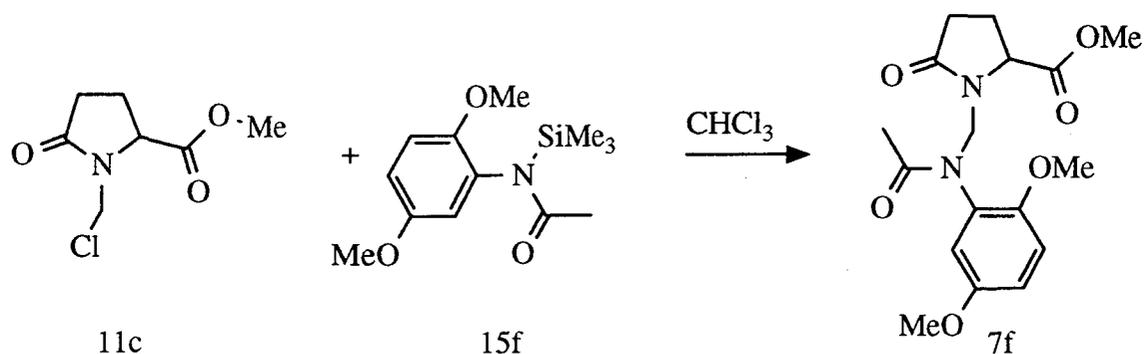
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.81 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.9-2.7 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 5.2 (bs, 2H), 7.18 (bs, 4H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1745, 1705, 1660 (C=O), 1600, 1580, 1515, 1450 (C=C), 1220 (C-C).

Anal.: Calculé: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; O, 21.03

Trouvé : C, 62.95; H, 6.58; N, 9.16; O, 21.32.

1-[(Acétyl-2,5-diméthoxyphényl)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7f):



On procède de la même manière que pour le composé **7a**, en partant du N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle **11c**.

Rendement = 68%

PF = 101°C (MeOH)

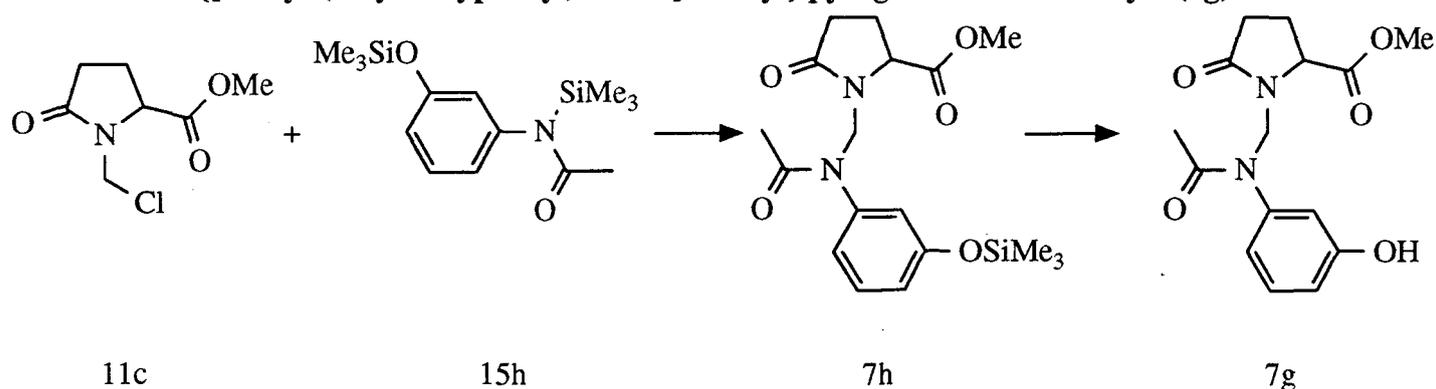
RMN ^1H (DMSO d_6) (deux conformères) δ ppm: 1.67, 1.70 (2s, 3H), 1.8-2.05 (m, 1H), 2.05-2.6 (m, 3H), 3.69, 3.71 (2s, 3H), 3.76, 3.79 (2s, 3H), 4.32-4.42, 4.48-4.58 (2m, 1H), 4.73, 5.13 et 4.95, 5.06 (2x2d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.8-7.1 (m, 3H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1755, 1695, 1675, 1655 (C=O), 1605, 1585, 1515, 1450 (C=C), 1230 (C=O).

Anal.: Calculé: C, 58.28; H, 6.33; N, 8.00; O, 27.40

Trouvé : C, 58.15; H, 6.35; N, 8.13; O, 27.20.

N-[[Acétyl-(3-hydroxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7g):



On porte à reflux sous azote, pendant 6 heures, un mélange de 55.5 g (0.188 mole) de 3-acétamidophénolsilylé et de 42 g (0.22 mole) de chlorométhyl pyroglutamate de méthyle dans 120 ml de chlorure de méthylène.

On distille au Kugelrohr, avec deux boules successives et obtient 4.6 g de 3-acétamidophénol monosilylé, $E < 140^\circ$ (0.2 mbar); 66.4 g de l'ester voulu, $E < 200^\circ$ (0.5 mbar) soit un rendement de 94% en ester silylé **7h**.

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.27 (s, 9H), 1.84 (s, 3H), 2-2.7 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 5.18 (bs, 2H), 6.7-7.3 (m, 4H).

Le distillat, dissous dans 200 ml de dichlorométhane est traité avec 200 ml d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de sodium est évaporée, le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et le précipité obtenu est lavé à l'éther. l'ester **7g** est recristallisé dans le méthanol.

Rendement = 70%

PF = 171°C (MeOH)

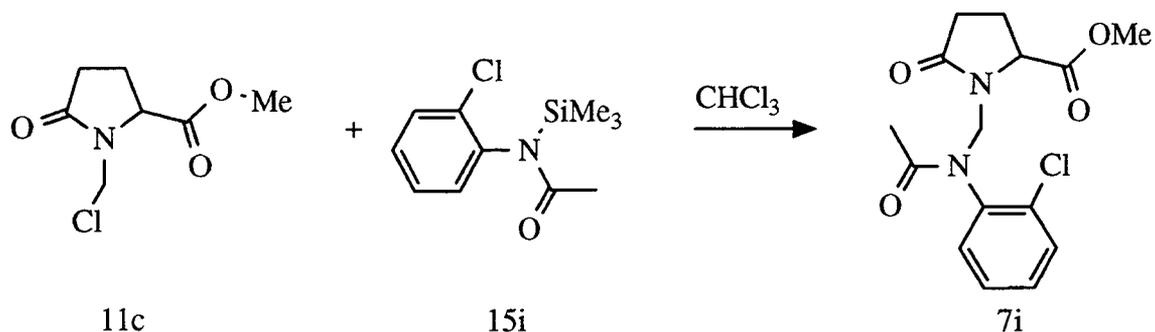
RMN ^1H (deutériométhanol) δ ppm: 1.87 (s, 3H), 2-2.6 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.65 (bs, 2H), 6.65 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.26 (bs, 1H, échangeable par D_2O).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3250 (O-H), 1760, 1710, 1635 (C=O), 1605, 1590, 1485, 1450 (C=C), 1205 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15; O, 26.12

Trouvé : C, 58.94; H, 5.97; N, 9.21; O, 25.94.

1-[(Acétyl-2-chlorophényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthyle (7i):



On procède de la même manière que pour le composé 7a, en partant du N-chlorométhyl pyroglutamate de méthyle 11c.

Rendement = 38%

E = 165 (0.4 mbar)

PF = 74-5 °C (MeOH)

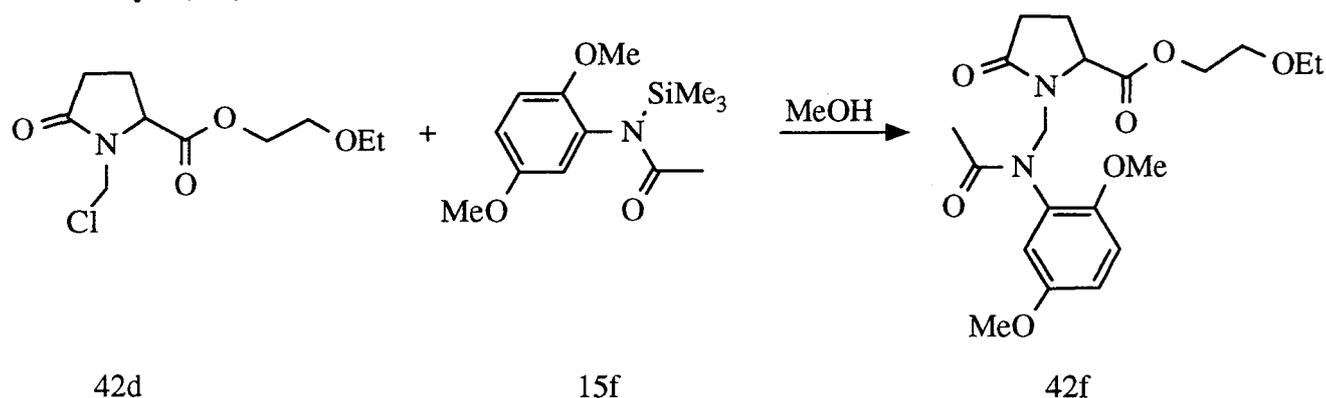
RMN ¹H (deutériochloroforme) (deux conformères) δ ppm: 1.81 (s, 3H), 2-2.2 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 3H), 3.82, 3.84 (2s, 3H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.88, 5.31 et 5.13, 5.25 (2x2d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.1-7.55 (m, 4H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63; O, 19.71; Cl, 10.92

Trouvé : C, 55.47; H, 5.47; N, 8.55; O, 19.89; Cl, 10.81.

N-[[Acétyl-(2,5-diméthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamate de 2-éthoxyéthyle (**42f**):



On additionne 92.2 g (0.12 mole) d'amide silylé **15f** dissous dans 25 ml de chloroforme, à 30.1 g (0.12 mole) de composé N-chlorométhylé **42d** (préalablement agité sous vide pendant 24 heures). Le mélange est gardé à reflux pendant 3 heures, lavé à l'eau, extrait au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées, séchées sur sulfate de sodium. On évapore puis distille.

E = 120° (0.04 mbar) premières fractions (amide **12f**)

E = 185° (0.04 mbar) deuxièmes fractions (ester **42f**)

Rendement = 70%

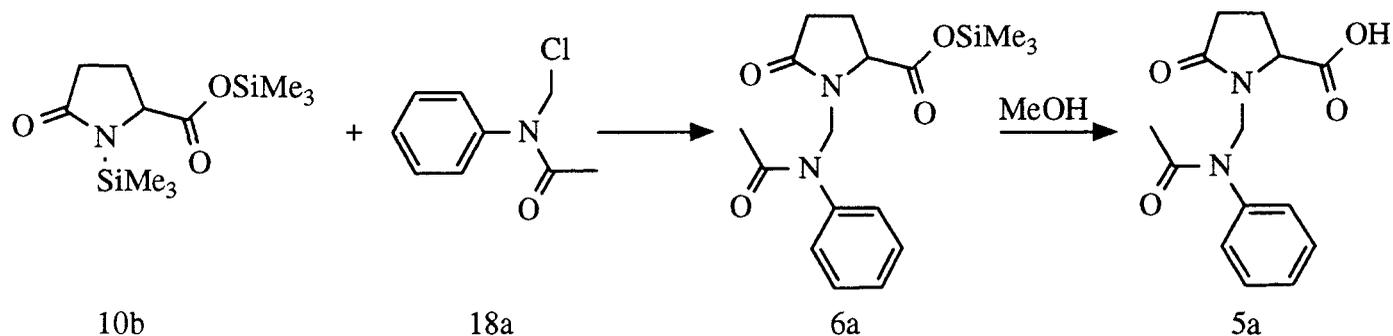
RMN ¹H (deutériochloroforme) (plusieurs conformères) δ ppm: 1.21, 1.22 (2t, J = 7 Hz, 3H), 1.79, 1.81 (2s, 3H), 1.8-2.5 (m, 4H), de 3.45 à 3.62 (quatre q, J = 7 Hz, 2H), 3.6-7.5 (m, 2H), 3.76, 3.77, 3.78 et 3.81 (4s, 6H), 4.2-4.5 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), trois doublets de doublets pour le groupe N-CH₂-N : 4.57 et 4.68 (2d, J = 14.1 Hz), 4.63 et 4.96 (2d, J = 13.6 Hz), 4.79 et 5.00 (2d, J = 13.6 Hz), 6.59-6.62 (m, 0.5H), 6.8-6.95 (m, 2.5H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1745, 1700, 1670 (C=O), 1615, 1590, 1510 (C=C), 1220 (C-O).

Anal. (0.5 H₂O): Calculé: C, 57.54; H, 7.00; N, 6.71; O, 28.74

Trouvé : C, 57.64; H, 7.05; N, 7.05; O, 28.47.

Acide N-[(acétyl-phényl-amino)-méthyl] pyroglutamique (5a):



On additionne, sous azote et à température ambiante, 305.3 g (1.12 moles) d'ester pyroglutamique disilylé (**10b**) à une solution de 208.2 g (1.12 moles) de N-chlorométhyl acétanilide (**18a**) dans 200 ml de chloroforme et porte à reflux pendant 2 heures.

L'analyse du spectre RMN ^1H montre la formation d'un mélange comportant 68% d'ester silylé **6a**, identique à celui obtenu par silylation de l'acide **5a**.

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.35 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 2-2.18 (m, 1H), 2.18-2.6 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.15-7.55 (m, 5H).

On ajoute ensuite 50 ml de méthanol au mélange brut obtenu et agite pendant une heure et demie; on évapore. Le produit **5a** cristallise dans l'eau.

Rendement = 62%

PF (hydrate) = 176°C (H_2O)

On obtient 68% d'acide **5a** par saponification de l'ester correspondant.

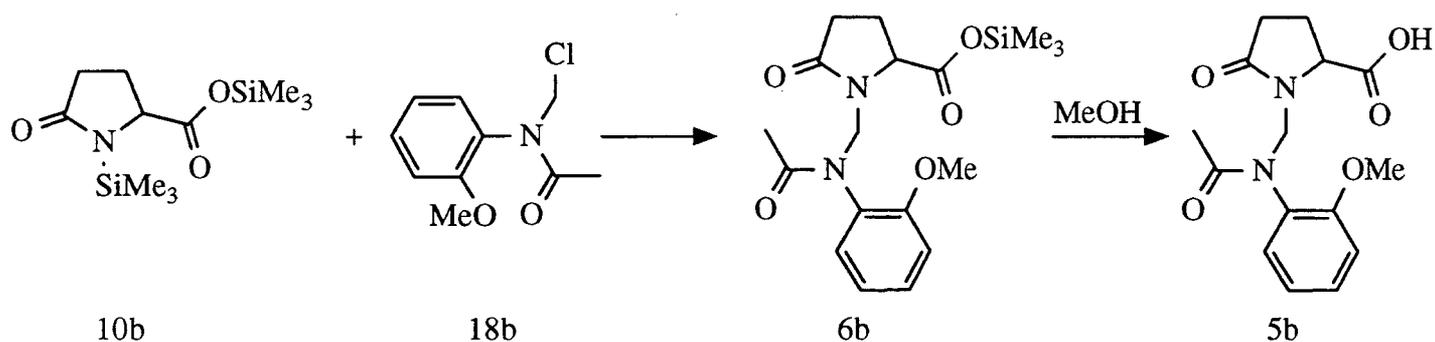
RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 1.92 (s, 3H), 2.1-2.6 (m, 4H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.2 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.3 (bs, 1H disparaît par addition d'oxyde de deutérium), 7.2-7.5 (m, 5H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3450 (O-H), 1735, 1670, 1650 (C=O), 1600, 1500, 1450 (C=C), 1220 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14; O, 23.16

Trouvé : C, 60.47; H, 5.80; N, 10.16; O, 22.98.

Acide N-[[acétyl-(2-méthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyrroglutamique (5b):



On procède de la même manière que pour le produit précédent **6a**, en partant du N-chlorométhyl-N-(2-méthoxyphényl)acétamide (**18b**) et obtient un mélange comportant 60% d'ester silylé **6b**.

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.34 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 1.8-2.4 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.9-5.3 (m, 1H), 6.6-7.4 (m, 4H).

Le traitement de ce produit brut avec du méthanol permet de faire cristalliser l'acide **5b**.

Rendement = 50%

PF = 181-184° (eau ou méthanol)

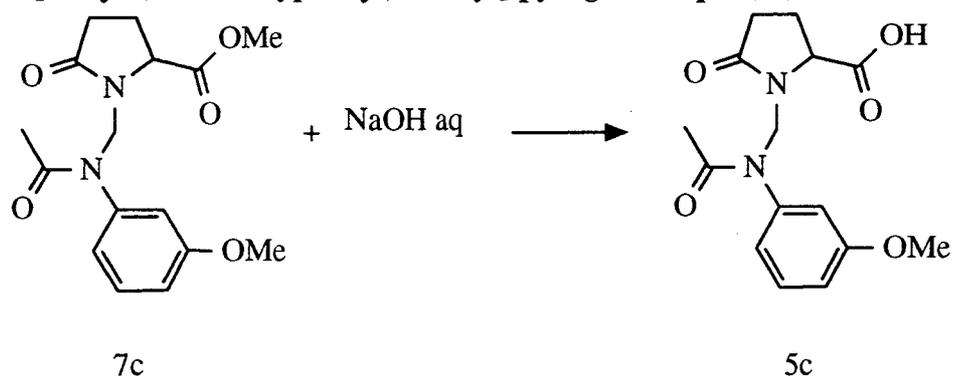
RMN ^1H (deutériorchloroforme) (plusieurs conformères visibles) δ ppm: 1.85, 1.86, 1.87 (3s, 3H), 2.1-2.6 (m, 4H), 3.85, 3.88 (2s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H, échangeable par D_2O), 4.99, 5.14 et 5.38, 5.41 et 5.40, 5.43 (3x2d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3380 (O-H), 1730, 1720, 1680, 1650 (C=O), 1620, 1600, 1510, 1460 (C=C), 1235 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 58.92; H, 5.92; N, 9.15; O, 26.12

Trouvé : C, 58.71; H, 6.05; N, 8.95; O, 26.02.

Acide N-[acétyl-(3-méthoxyphényl)-méthyl] pyrrolutamique (5c):



On additionne à 143.4 g (0.45 mole) d'ester méthylique **7c** une solution de 19.8 g (0.5 mole) dans 300 ml d'eau; on porte à reflux pendant 30 heures, extrait plusieurs fois au dichlorométhane, acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait plusieurs fois au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec.

Rendement = 70%

PF = 195°C (eau ou méthanol)

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.95 (s, 3H), 2.1-2.6 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.8-6.95 (m, 3H), 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.8 (bs, 1H, échangeable par D₂O).

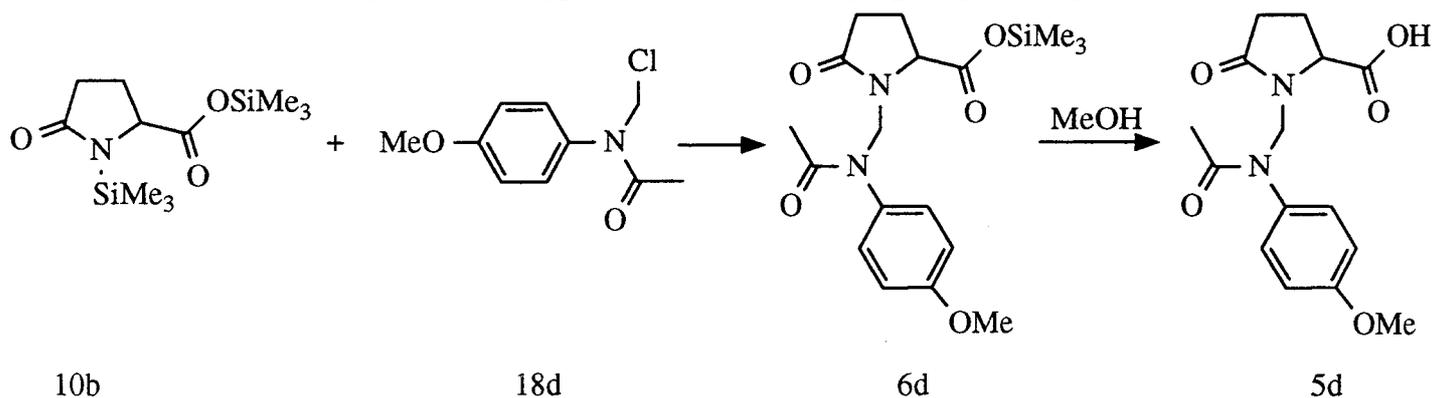
RMN ¹H (DMSO d₆) δ ppm: 1.78 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 1H), 2.05-2.5 (m, 3H), 3.45 (bs, 1H, échangeable par D₂O), 3.75 (s, 3H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.8-7 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3350 (O-H), 1730, 1710 (C=O), 1600, 1585, 1495, 1455 (C=C), 1230 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15; O, 26.12

Trouvé : C, 58.51; H, 5.94; N, 9.13; O, 26.46.

Acide N-[[acétyl-(4-méthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamique (5d):



On procède de la même manière que pour les produits **5a,b** et obtient un mélange contenant 70% d'ester **6d**.

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.33 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 1.9-2.4 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.3-4.5 (m, 1H), 5.09 (bs, 2H), 6.8 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

On hydrolyse le mélange brut obtenu lors de la réaction précédente avec 50 ml d'eau basique puis extrait plusieurs avec de faibles quantités de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée faisant précipiter l'acide **5d**.

Rendement = 64%

PF = 192°C (MeOH)

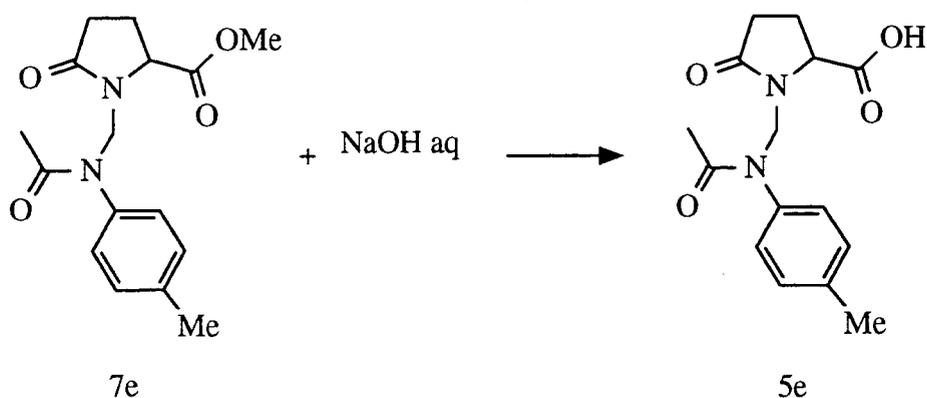
RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.89 (s, 3H), 2-2.6 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H, échangeable par D_2O), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3400 (O-H), 1730, 1680, 1640 (C=C), 1600, 1590, 1515, 1460 (C=C), 1230 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15; O, 26.12

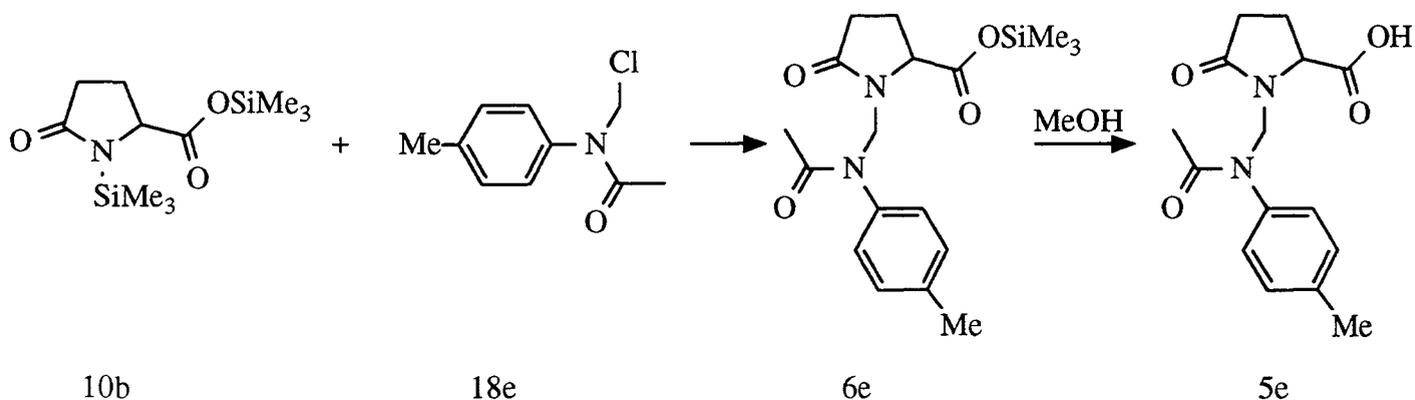
Trouvé : C, 58.83; H, 5.89; N, 9.24; O, 25.78.

Acide N-[(acétyl-p-tolyl-amino)-méthyl] pyroglutamique (5e):



On ajoute 34.6 ml de soude 9N à une suspension de 79 g (0.26 mole) d'ester **7e** dans 15 ml d'eau et agite une nuit à température ambiante. Après filtration d'un léger insoluble et extraction au dichlorométhane, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. Les cristaux d'acide **5e** formés, sont filtrés, lavés à l'éther et recristallisés dans le méthanol.

Rendement = 38%



On procède de la même manière que dans les cas précédents et obtient un mélange comportant 68% d'ester silylé **6e** (RMN).

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.35 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 2-2.6 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.12 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

Par un traitement au méthanol comme pour les produits précédents, on récupère l'acide **5e** qui cristallise dans l'eau.

Rendement = 55%

PF = 176 (MeOH)

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 1.90 (s, 3H), 2.05-2.6 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 13;6$ Hz, 2H), 5.2 (bs, 1H, échangeable par D_2O), 5.33 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H).

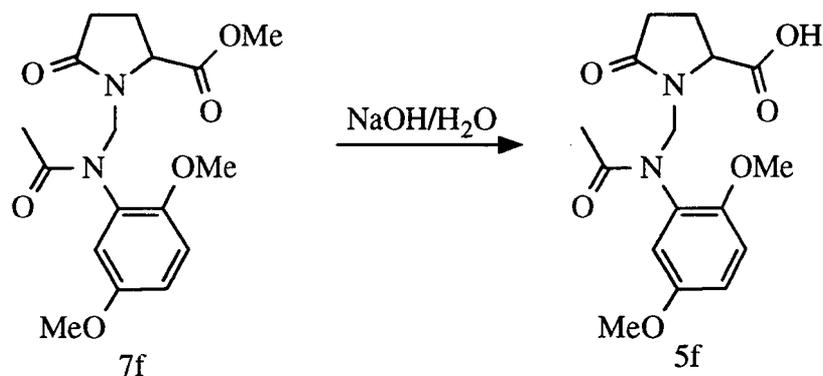
RMN ^1H (DMSO d_6) δ ppm: 1.71 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 1H), 2.05-2.35 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.40 (bs, 1H, échangeable par D_2O), 4.25-4.40 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.21 (s, 4H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3350 (O-H), 1725, 1680, 1640 (C=O), 1600, 1510, 1450 (C=C), 1230 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65; O, 22.04

Trouvé : C, 61.90; H, 6.39; N, 9.67; O, 21.83.

Acide N-[[acétyl-(2,5-diméthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamique (5f):



On agite à température ambiante, pendant 17 heures, 174.3 g (0.5 mole) d'ester **7f** dans une solution de 40 g de soude dans 300 ml d'eau. On extrait les insaponifiables avec une faible quantité de dichlorométhane, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait au dichlorométhane, sèche et évapore. L'acide **5f** précipite et est recristallisé dans le méthanol (La recristallisation dans l'eau fournit un hydrate).

Rendement = 60%

PF = 148°C (MeOH)

RMN ^1H (deutériométhanol) (deux conformères) δ ppm: 1.79, 1.81 (2s, 3H), 2-2.2 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 3H), 3.75, 3.77 (2s, 3H), 3.83, 3.85 (2s, 3H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.12, 5.28 et 4.95, 5.29 (2x2d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 6.7-6.75 (m, 0.5H), 6.9-7.1 (m, 2.5H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3350 (O-H), 1725, 1690, 1650 (C=O), 1600, 1510, 1460 (C=C), 1230 (C-O).

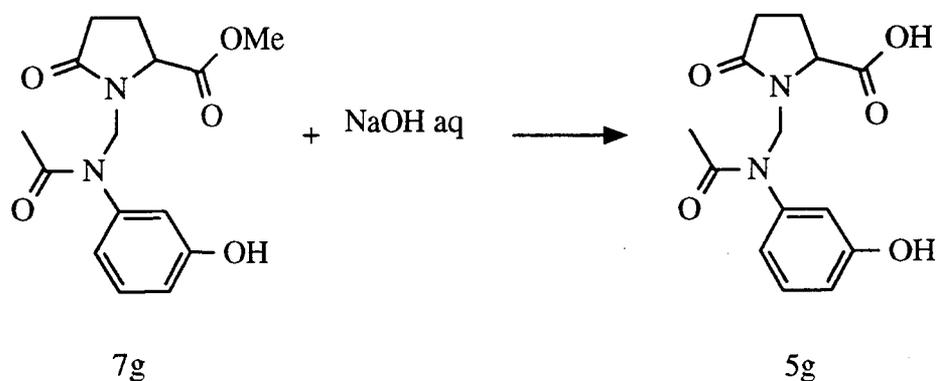
Anal.: Calculé: C, 57.14; H, 5.99; N, 8.33; O, 28.54

Trouvé : C, 56.89; H, 5.98; N, 8.40; O, 28.52

Anal.(hydrate, 1 H_2O): Calculé: C, 54.23; H, 6.26; N, 7.91; O, 31.60

Trouvé : C, 53.97; H, 6.25; N, 7.90; O, 31.38.

Acide N-[[acétyl-(3-hydroxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamique (5g):



On procède de la même manière que dans les cas précédents par saponification de l'ester **7g**.

Rendement = 70%

PF = 257°C (MeOH)

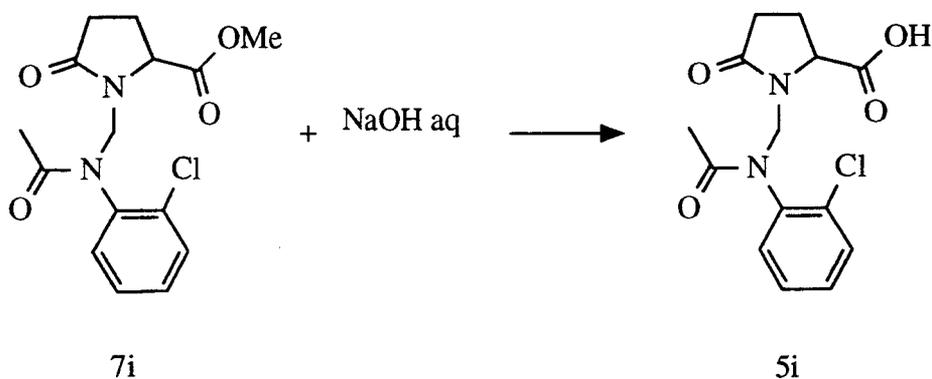
RMN ¹H (deutérométhanol) δ ppm: 1.85 (s, 3H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.7-6.85 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3150 (O-H), 1750, 1690, 1620 (C=O), 1590, 1510, 1470 (C=C), 1230 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 57.53; H, 5.52; N, 9.58; O, 27.37

Trouvé : C, 57.14; H, 5.55; N, 9.68; O, 26.90.

Acide N-[[acétyl-(2-chlorophényl)-amino]-méthyl] pyroglutamique (5i):



On procède de la même manière que dans les cas précédents par saponification de l'ester **7i**.

Rendement = 82%

PF = 198°C (H₂O)

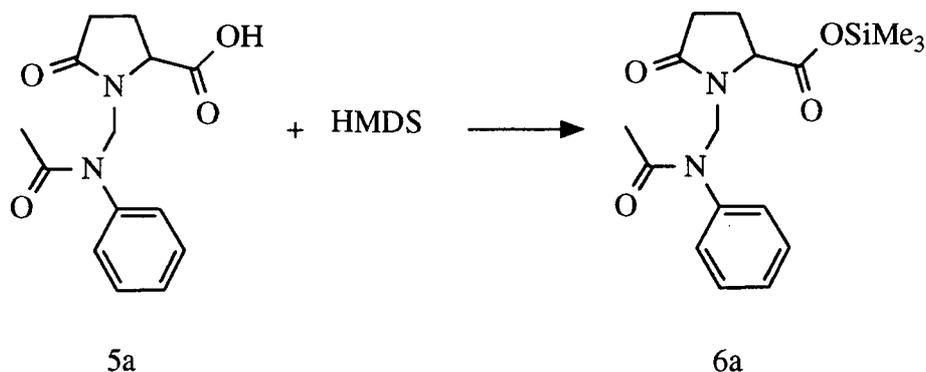
RMN ¹H (deutérochloroforme) (deux conformères) δ ppm: 1.86, 1.91 (2s, 3H), 2.1-2.25 (m, 1H), 2.25-2.55 (m, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.94, 5.47 et 5.18, 5.29 (2x2d, J = 14Hz, 2H), 6.9 (bs, 1H, échangeable par D₂O), 7.05-7.65 (m, 4H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02; O, 20.60; Cl, 11.41

Trouvé : C, 53.93; H, 5.03; N, 8.92; O, 20.65; Cl, 11.36.

1-[(Acétyl-phényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de triméthylsilyle (6a):

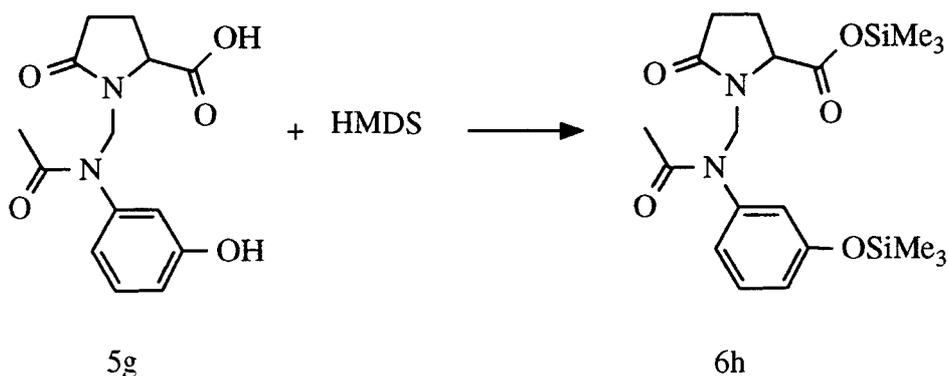


On porte à reflux pendant 2 heures un mélange de 3 g (0.011 mole) d'acide **5a** et de 1.9 g (1.32 ml 0.011 mole) d'hexaméthylsilazane et on évapore à sec.

Rendement = 100%

RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.35 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 2-2.18 (m, 1H), 2.18-2.6 (m, 3H), 4.4-4.5 (m, 1H), 5.15 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.15-7.55 (m, 5H).

1-[[Acétyl-(3-O-triméthylsilylphényl)-amino]-méthyl]pyroglutamate de triméthylsilyle (6h):

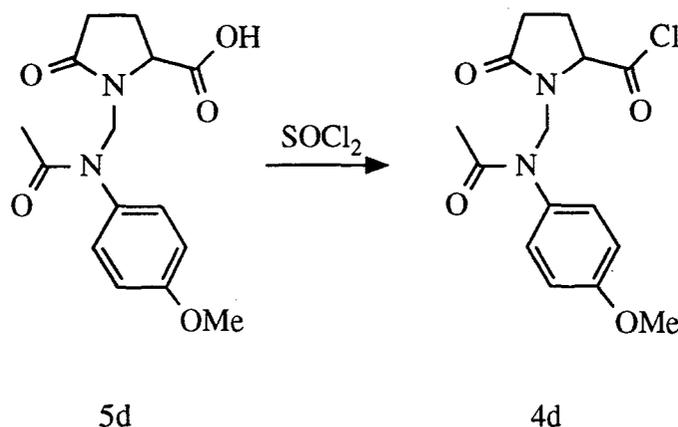


On porte à reflux, sous azote, un mélange de 1 g (0.0034 mole) d'acide **5g**, 2.2 g (0.014 mole) d'hexaméthylsilazane et 0.05 ml de chlorotriméthylsilane. Après 45 minutes, on évapore sous vide et on obtient un rendement quantitatif en composé disilylé **6h**.

Rendement = 100%

RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.27 (s, 9H), 0.33 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 1.90-2.5 (m, 4H), 4.3-4.4 (m, 1H), 5,18 (bs, 2H), 6.7-6.95 (m, 3H), 7.05-7.3 (m, 1H).

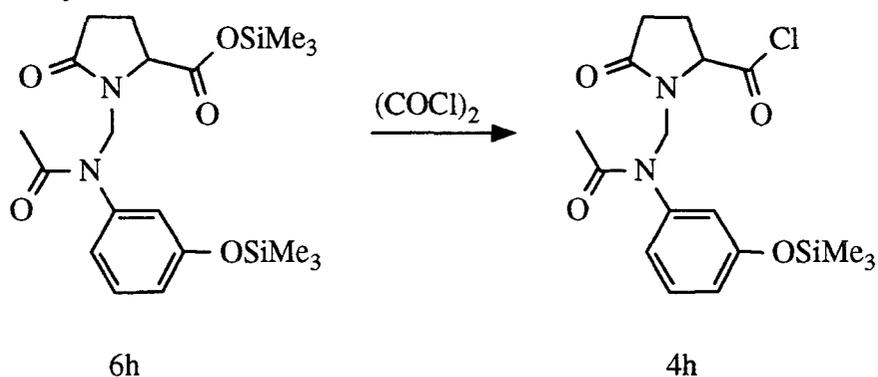
Chlorure de 1-[[acétyl-(4-méthoxyphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamoyl (4d):



On procède de la même manière que pour les chlorures utilisés dans les réactions de cyclisation en benzopyrimidines, et obtient un rendement quantitatif en chlorure d'acide **4d**.

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.84 (s, 3H), 2-2.4 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.7-5 (m, 1H), 5.13 (bs, 2H), 6.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H).

Chlorure de 1-[[acétyl-(3-O-triméthylphényl)-amino]-méthyl] pyroglutamoyl (4h):

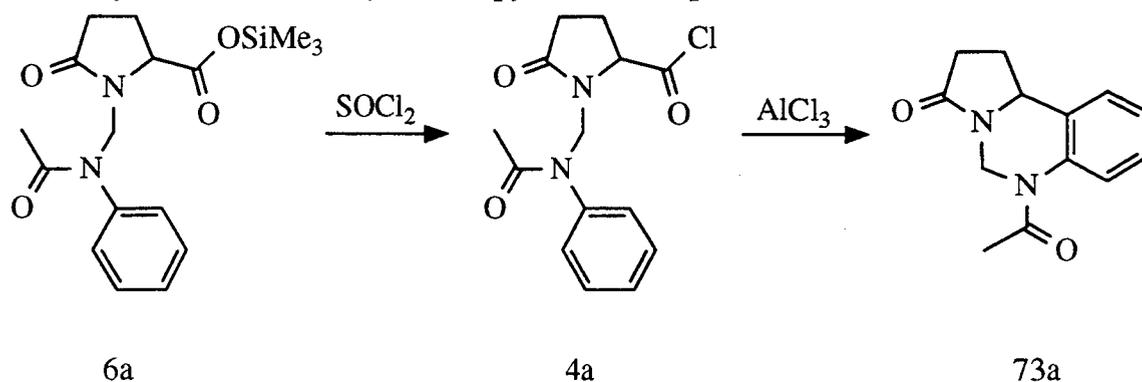


On additionne 2.21 g (1.5 ml 0.017 mole) de chlorure d'oxalyle à une solution de 7.9 g (0.017 mole) d'ester silylé **6h** dans 75 ml de dichlorométhane. Un dégagement de gaz est observé. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le chlorure d'acide est obtenu:

Rendement = 100%

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 0.27 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.2-2.6 (m, 4H), 4.75-4.9 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.6-6.9 (m, 3H).

6-Acétyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (73a):



Dans un bicol, muni d'un réfrigérant, on dissout sous azote 216 g (0.62 mole) d'ester silylé **6a** dans 500 ml de dichlorométhane, additionne lentement 103.24 g (63.3 ml 0.87 mole) de chlorure de thionyle, porte à reflux pendant 30 minutes, évapore le solvant, l'excès de chlorure de thionyle et le chlorotriméthylsilane formé et obtient le chlorure d'acide **4a** avec un rendement de 100% (d'après la RMN).

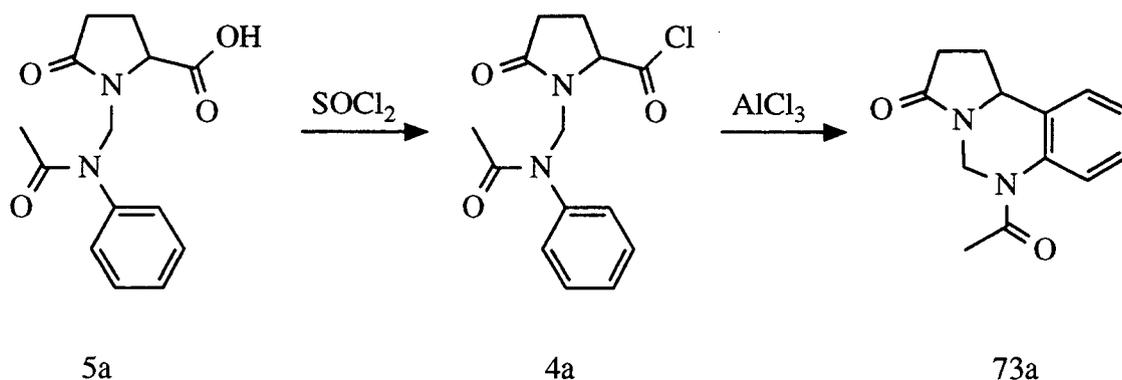
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.84 (s, 3H), 2.1-2.6 (m, 4H), 4.6-4.9 (m, 1H), 5.16 (bs, 2H), 6.9-7.5 (m, 4H).

Le chlorure **4a** est dissous dans 300 ml de dichlorométhane, on refroidit au bain de glace et ajoute 248 g (1.86 moles) de chlorure d'aluminium tout en conservant la solution à 0°. Après 30 minutes, on laisse revenir à température ambiante et agite pendant 3 jours. On lave à l'eau, à l'eau carbonatée, extrait plusieurs fois au dichlorométhane, rassemble les phases organiques, sèche sur sulfate de sodium puis évapore. On obtient une huile de couleur marron qui est distillée avec un appareil de Kugelrhor et obtient ainsi le produit **73a** sous forme d'une huile jaune.

Rendement brut = 50%

Le composé **73a** dissous dans l'acétate d'éthyle contenant une faible quantité de méthanol et d'eau, cristallise sous forme hydratée.

Rendement = 40% en produit cristallisé.



Le traitement de l'acide **5a** par le chlorure de thionyle fournit le chlorure d'acide correspondant avec un rendement de 100% (RMN) qui se cyclise par le chlorure d'aluminium en composé **73a**.

Rendement = 40%

E = 140°C (0.2 mbar)

PF (hydrate, 1 H₂O) = 65°C (Acétate d'éthyle/éther (2/3))

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.85-2.15 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.75 (m, 3H), 4.45 (bd, J = 12.5 Hz, 1H), 4.85-5.05 (m, 1H), 5.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.1-7.8 (m, 4H).

IR (hydrate 1 H₂O)(KBr) ν cm⁻¹: 3480, 3420 (N-H), 1680, 1650 (C=O), 1600, 1590, 1490, 1460 (C=C).

Anal.: Calculé: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17; O, 13.90

Trouvé : C, 67.40; H, 6.21; N, 11.84; O, 14.21

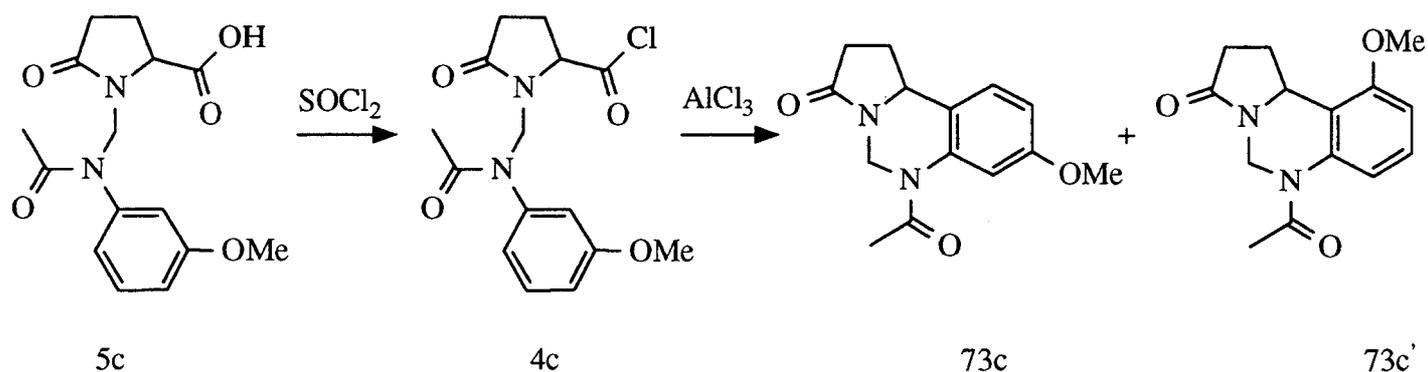
Anal. (hydrate 1 H₂O): Calculé: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28; O, 19.33

Trouvé : C, 62.60; H, 6.47; N, 11.21; O, 19.28.

6-Acétyle-10-méthoxy-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]q

uinazolin-3-one

(73c):



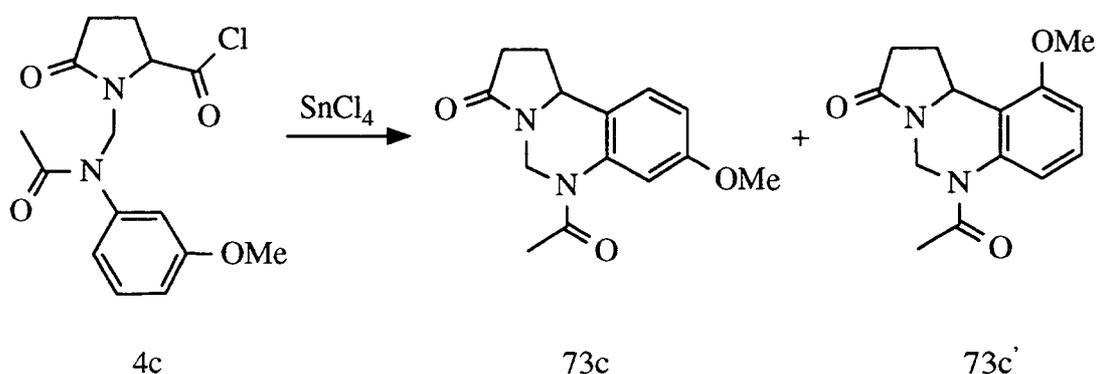
On procède de la même manière que dans le cas précédent, obtient un rendement de 100% (RMN) en chlorure d'acide **4c** (5 heures de reflux dans le dichlorométhane).

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 1.82 (s, 3H), 2.1-2.8 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.8-5.1 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H), 6.7-7.4 (m, 4H).

Au chlorure d'acide **4c** obtenu, évaporé à sec et dissout dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute lentement (30 mn), à température ambiante, 5 équivalents molaires de chlorure d'aluminium. Une fois l'ajout terminé, on porte à reflux pendant 3 heures, lave à l'eau, l'eau carbonatée, extrait plusieurs fois au dichlorométhane, rassemble les phases organiques, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. L'huile obtenue contient les produits cyclisés **73c,c'** contaminés par l'amide **12c** provenant d'une réaction de rétro Mannich. Ces deux isomères **73c,c'** ont été purifiés par cristallisation.

Rendement = 54% (brut)

Rendement = 24% en **78c**.

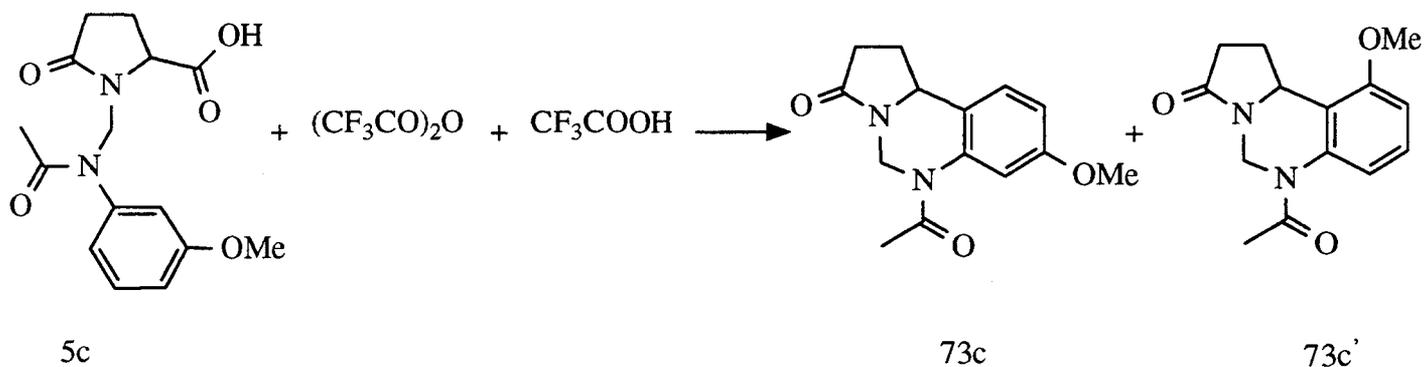


On procède de la même manière que pour le produit **73a**, obtient un mélange de deux isomères purifiés par flash chromatographie sur silice (acétate d'éthyle).

Rendement = 24% (brut)

Rendement = 11% en **73c,c'**

Rendement = 9% en **73c** (cristallisation dans le méthanol).



On porte à reflux pendant 14 heures un mélange d'acide **5c** et un large excès d'anhydride trifluoroacétique et d'acide trifluoroacétique, évapore, dissous dans 40 ml de dichlorométhane, lave à l'eau carbonatée, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, évapore et obtient un rendement de 23% d'un mélange de produits **73c,c'** impurs, distille puis cristallise dans un mélange 40/60 heptane/acétate d'éthyle.

Rendement = 14% en mélange de **73c,c'**

Rendement = 10% en **73c**

PF = 127 °C (Acétate d'éthyle/heptane (60/40))

E = 160° (0.2 mbar)

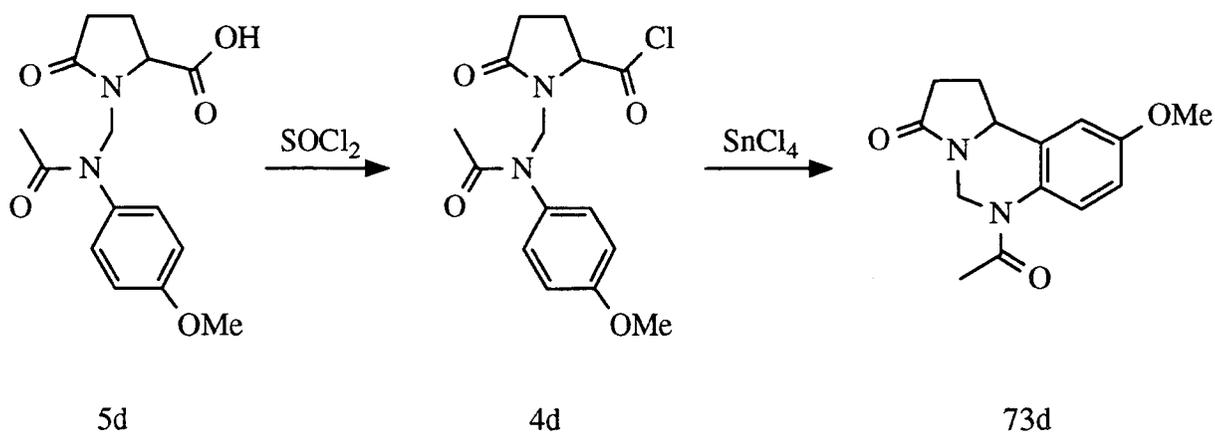
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.8-2.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.48 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.8 (dd, J = 8.3; 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (bs, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1700, 1670 (C=O), 1610, 1580, 1510, 1470 (C=C), 1220 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76; O, 18.44

Trouvé : C, 64.70; H, 6.41; N, 10.75; O, 18.55.

6-Acétyl-9-méthoxy-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (73c):

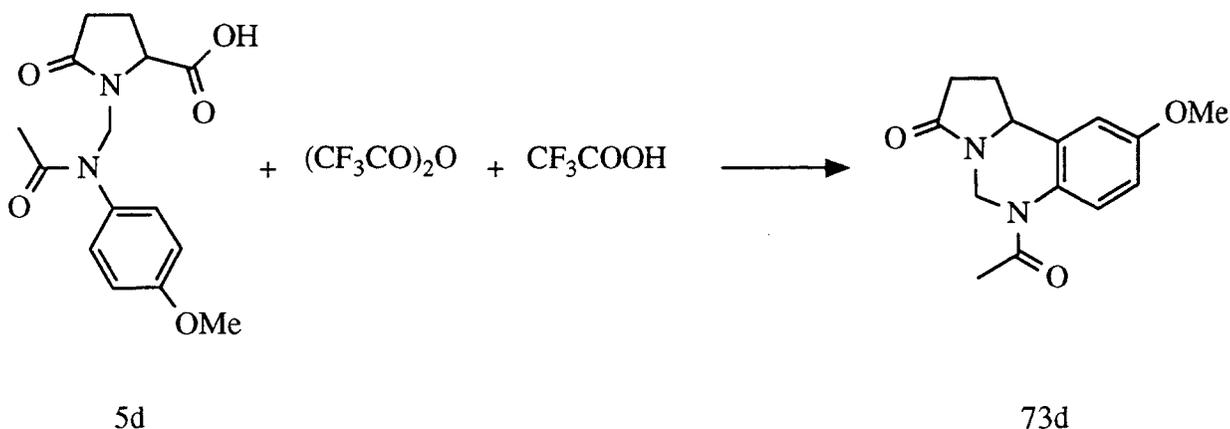


On procède de la même manière que dans les cas précédents et obtient un rendement quantitatif en chlorure d'acide **4d**.

On additionne goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 28.2 g (12.6 ml 0.108 mole) de tetrachlorure d'étain à une solution de 7 g (0.027 mole) du chlorure d'acide **4d** dans 20 ml de dichlorométhane puis porte à reflux une heure. On lave à l'eau acide (HCl N/10), à l'eau, puis à l'eau basique (K_2CO_3), extrait plusieurs fois au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évapore. On obtient 37% en produit cyclisé **73d** brut, purifié par flash chromatographie sur silice (acétate d'éthyle).

Rendement = 9%

Le traitement avec le chlorure d'aluminium ne conduit pas au composé **73d**.



Le traitement de l'acide directement avec un large excès d'anhydride trifluoroacétique et d'acide acétique comme pour le produit précédent (27 heures de reflux) fournit 93% d'un mélange de produits contenant le composé cyclique **73d**. Ce mélange est filtré sur silice (5 cm éluant: acétate d'éthyle). Les premières fractions sont rassemblées puis chromatographiées sur silice (20 cm, éluant: acétate d'éthyle).

Rendement = 9% en produit **73d** pur

PF = 123°C (MeOH)

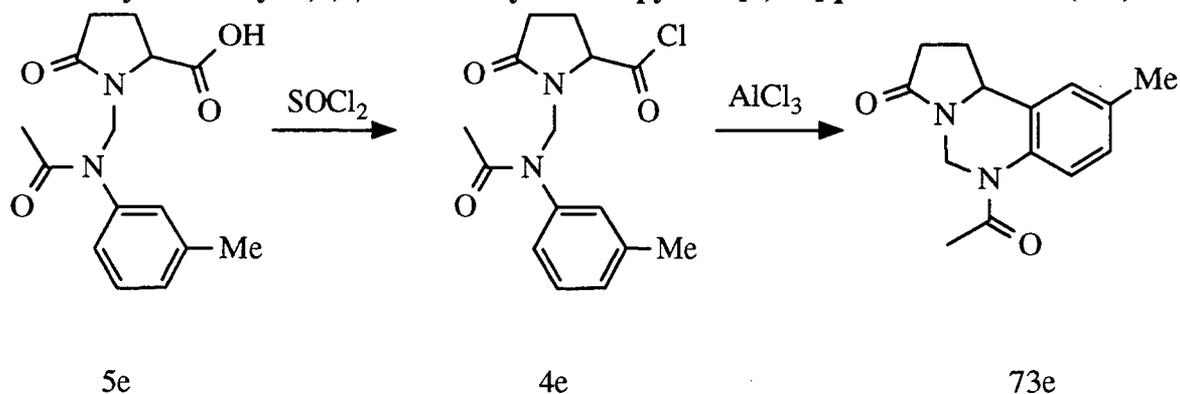
RMN ¹H (deutériorchloroforme) δ ppm: 1.8-2.05 (m, 1H), 2.4-2.75 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.48 (bs, 1H), 4.8-5 (m, 1H), 5.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.8-7.2 (m, 3H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76; O, 18.44

Trouvé : C, 64.41; H, 6.55; N, 10.39; O, 18.82.

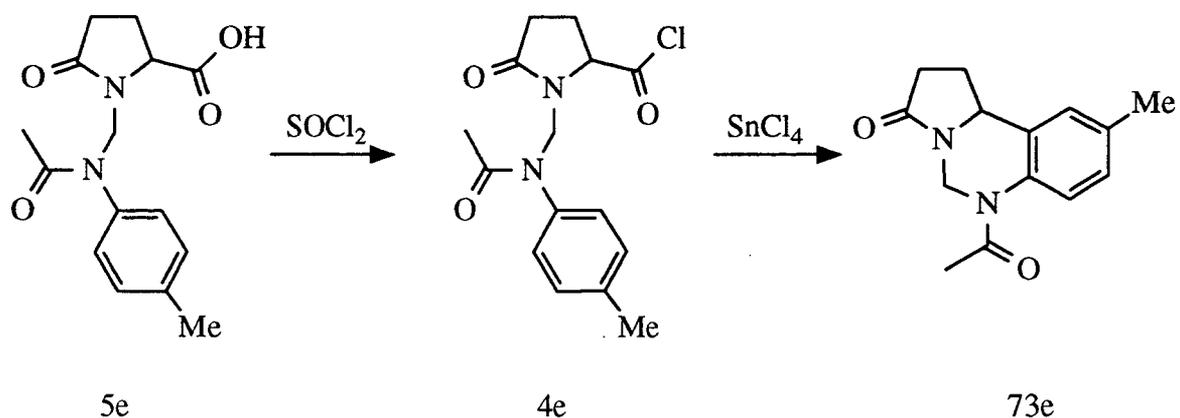
6-Acétyl-9-méthyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (73e):



On procède de la même manière que dans les cas précédents et obtient un rendement quantitatif en chlorure d'acide **4e** (30 mn de reflux dans le dichlorométhane).

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.88 (s, 3H), 2-2.7 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 4.7-5 (m, 1H), 5.17 (bs, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

Un rendement de 60% en produit cyclisé brut **73e** est obtenu en utilisant 3 équivalents molaires de chlorure d'aluminium (3 jours à température ambiante). Après traitement, le produit est cristallisé dans l'acétate d'éthyle (Rendement = 32%).



En utilisant le tetrachlorure d'étain comme catalyseur (4 heures à reflux), on obtient 29% en produit tricyclique **78e**.

PF = 134 (MeOH)

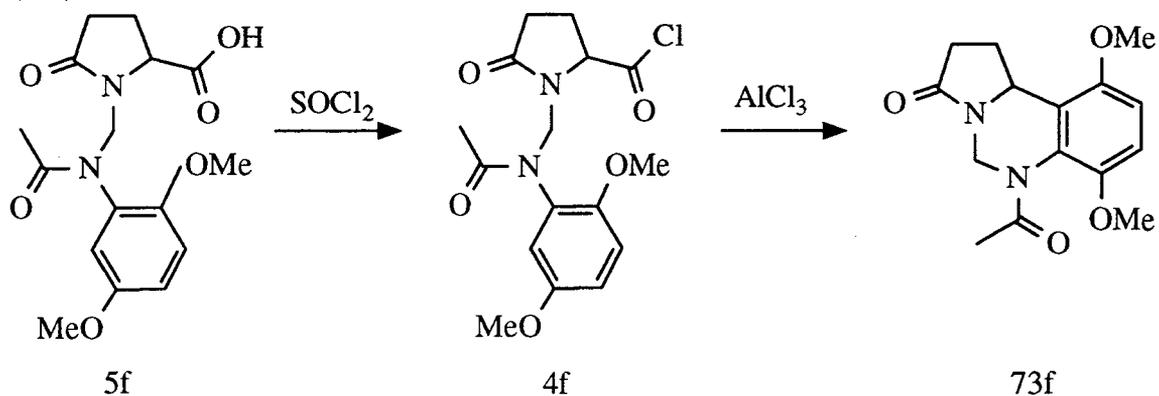
RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.8-2.1 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.4-2.75 (m, 3H), 4.48 (bs, 1H), 4.8-5.0 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 12;9$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1700, 1660 (C=O), 1610, 1500, 1460 (C=C).

Anal.: Calculé: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47; O, 13.10

Trouvé : C, 68.43; H, 6.54; N, 11.53; O, 12.88.

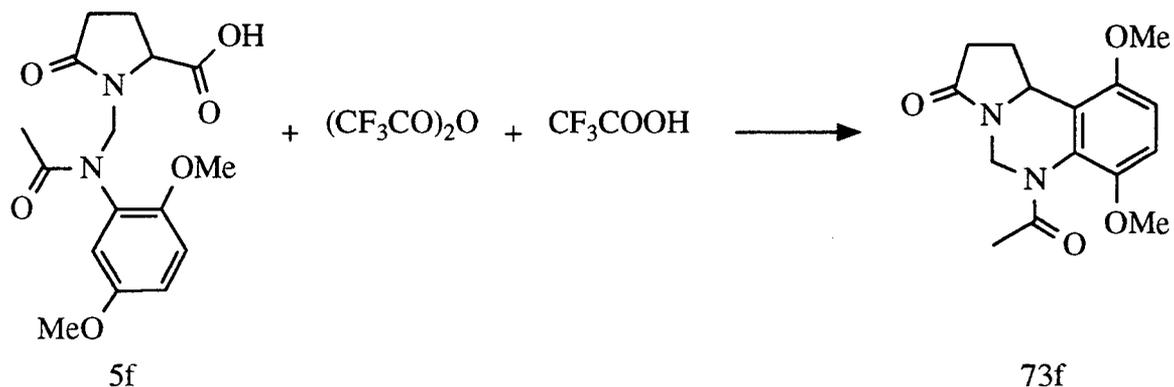
6-Acétyl-7,10-diméthoxy-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (73f):



On procède de la même manière que dans les cas précédents et obtient un rendement quantitatif en chlorure d'acide **4f** (30 mn de reflux dans le dichlorométhane).

RMN ^1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.81 (s, 3H), 2-2.5 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.7-5.0 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 8$ HZ, 1H), 5.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.5-7 (m, 3H).

On obtient un rendement brut de 42% en produit cyclisé **73f** (5 équivalents molaire de chlorure d'aluminium) et distille avec un appareil de Kugelrohr (Rendement = 26% de produit cristallisé).



On procède de la même manière que dans les cas précédents, et après 14 heures de chauffage (80°), obtient 46% en produit **73f** (brut).

PF = 173°C (MeOH)

E = 164 (0.4 mbar)

RMN ^1H (deutériorchloroforme) (20°C) δ ppm: 1.6-2 (m, 1H), 1.8-2.7 (bs, 3H), 2.3-2.7 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.4-4.5 (bs, 1H), 4.98 (d, J = 9.9 Hz, 0.5H), 5.01 (d, J = 9.9 Hz, 0.5H), 5.5-6.8 (bs, 1H), 6.74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1H).

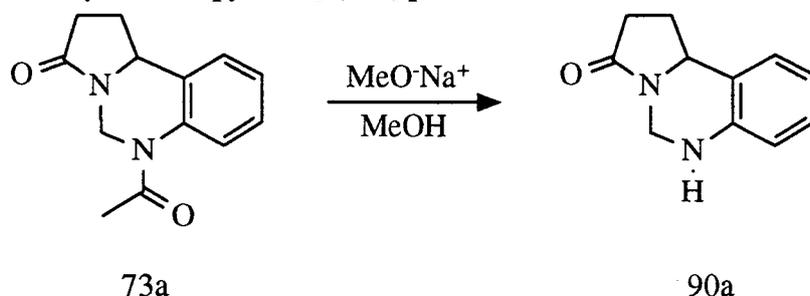
RMN ^1H (deutériorchloroforme) (55°C) (2 conformères) δ ppm: 1.6-1.9 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.25-2.7 (m, 2H), 2.7-2.95 (m, 1H), 3.78, 3.79 (2s, 3H), 3.81, 3.82 (2s, 3H), 4.05 (bs, 1H), 4.96 (d, J = 9.8 Hz, 0.5H), 4.99 (d, J = 9.8 Hz, 0.5H), 6.28 (bs, 1H), 6.73, 6.74 (2d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1685 (C=O), 1600, 1490, 1450 (C=C), 1255, 1250 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65; O, 22.04

Trouvé : C, 62.07; H, 6.29; N, 9.67; O, 22.22.

1,5,6,10b-Tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (90a):



On solubilise 84.4 g (0.33 mole) du composé **73a** dans 700 ml de méthanol, ajoute 57.4 g (0.68 mole) de méthylate de sodium et on laisse sous agitation magnétique, sous azote, 5 jours à température ambiante. On évapore, ajoute du dichlorométhane, lave à l'eau et extrait plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium puis évaporées.

Rendement = 83%

E = 185 (0.15 mbar)

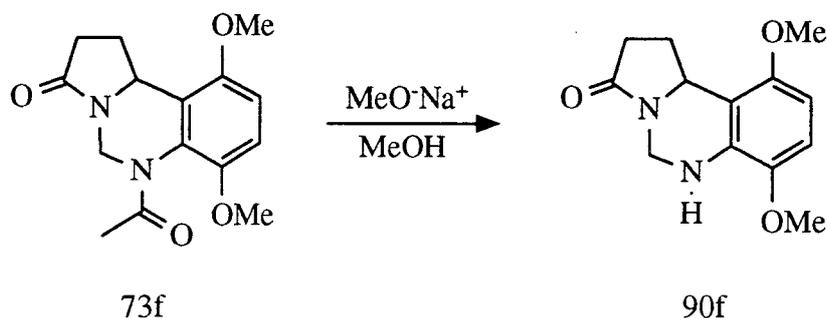
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.8-2.1 (m, 1H), 2.4-2.75 (m, 3H), 4.09 (bs, 1H, échangeable par D₂O), 4.24 (d, J = 11 Hz, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.18 (d, J = 11 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3300 (N-H), 1700, 1680 (C=O), 1610, 1585, 1510, 1450 (C=C).

Anal.: Calculé: C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88; O, 8.50

Trouvé : C, 70.51; H, 6.73; N, 15.19; O, 8.14.

7,8-Diméthoxy-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (90f):



On procède de la même manière que pour le produit précédent (5 jours à température ambiante).

Rendement = 40%

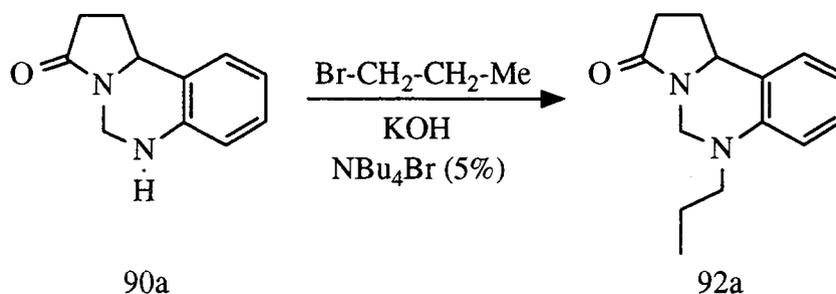
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.7-1.90 (m, 1H), 2.3-2.7 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.8 (bs, 1H, échangeable par D₂O), 4.09 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.90-5 (m, 1H), 5.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28; O, 19.33

Trouvé : C, 62.86; H, 6.15; N, 11.51; O, 19.65.

6-Propyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-pyrrolo[1,2-c]quinazolin-3-one (92a):



Dans un tricol de 25 ml, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un bouchon à jupe rabattable, on introduit 1 g (0.0048 mole) d'amine **90a**, 0.68 g (0.012 mole) de potasse broyée et 0.05 g (5%) de bromure de tetrabutylammonium. Après 5 minutes d'agitation, on additionne lentement 3.25 g (2.15 ml 0.019 mole) de 3-bromo propionate de méthyle et chauffe à pendant 2 h 30 sous agitation magnétique. On solubilise dans le méthanol, filtre sur silice, évapore le solvant et obtient **92a** brut qui est purifié par flash chromatographie (silice, acétate d'éthyle). Le produit **92a** est récolté dans les premières fractions.

Rendement = 6% en produit pur

RMN ^1H (deutériorchloroforme) δ ppm: 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.4-7.8 (m, 2H), 1.8-2.1 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 3H), 3.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

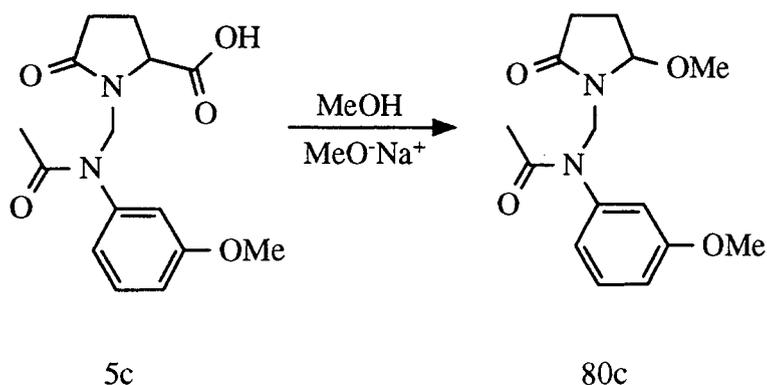
MS

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1700 (C=O), 1605, 1570, 1500, 1460 (C=C).

Anal.: Calculé: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16; O, 6.95

Trouvé : C, 72.68; H, 7.86; N, 11.92; O, 7.30.

N-[[Acétyl-(3-méthoxyphényl)-amino]-méthyl]-5-méthoxy-2-pyrrolidinone (80c):



On utilise la même procédure que pour la synthèse du composé N,O acetal **80d** et obtient 8.11 g de produit **80c** en partant de 10 g (0.031 mole) d'acide **5c**.

Le produit est purifié par distillation; on a fait passer 2.18 F/mole d'électricité (1.09 th (250 mA, 7 h, voltage initial = 15 V)).

Rendement = 77%

E = 135° (0.08 mbar)

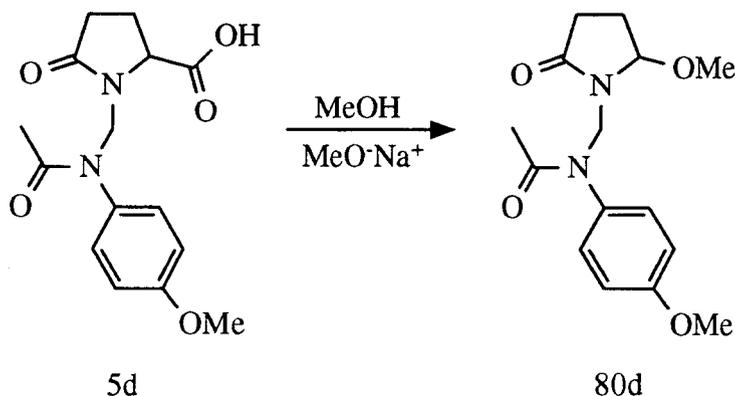
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.9 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.35-2.6 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.73-6.80 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 61.63; H, 6.90; N, 9.58; O, 21.89

Trouvé : C, 61.63; H, 6.99; N, 9.81; O, 21.52.

N-[[Acétyl-(4-méthoxy-phényl)-amino]-méthyl]-5-méthoxy-2-pyrrolidinone (80d):



Un mélange de 20 g (0.065 mole) d'acide **5d** et de 0.2 ml de méthylate de sodium (40% dans le méthanol) dans 150 ml de méthanol est placé dans une cellule équipée de quatre anodes et de quatre cathodes en graphite, muni d'une agitation magnétique.

Les électrodes de carbone utilisées ont un diamètre de 6.15 mm, sont distantes de 10 mm et sont immergées de 80 mm dans la solution. La surface entre ces électrodes est de 60 cm², la densité de courant est de 3.54 mA/cm². La solution est maintenue à température ambiante. On fait passer 2.46 F/mole d'électricité (1.23 th) (220 mA, 21 h);

le voltage de la cellule est initialement de 15.6 V. Le courant est stoppé, la solution est évaporée puis lavée 3 fois à l'eau basique (K_2CO_3) et le produit final **80d** est extrait plusieurs fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium puis évaporées. Une masse de 15.8 g de produit huileux **80d** est obtenue (80%) et est distillée avec un appareil de Kugelrohr.

Rendement = 75%

$E \leq 150^\circ$ (0.1 mbar)

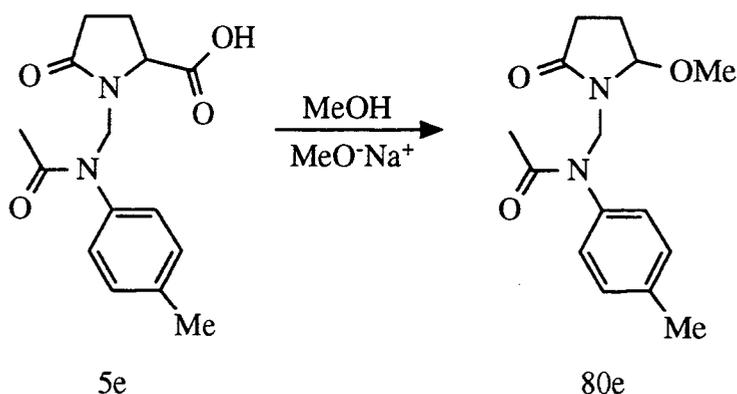
RMN 1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.85 (s, 3H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.32-2.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1720, 1665, 1650 (C=O), 1605, 1510, 1450 (C=C), 1250, 1235 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 61.63; H, 6.90; N, 9.58; O, 21.89

Trouvé : C, 61.69; H, 6.70; N, 9.48; O, 22.25.

N-[(Acétyl-p-tolyl-amino)-méthyl]-5-méthoxy-2-pyrrolidinone (80e):



On utilise la même procédure que pour la synthèse des lactames **80c,d** et obtient 19 g (99%) de produit brut **80e**, en partant de 20 g (0.069 mole) d'acide **5e**. Le produit est purifié par distillation, et on a fait passer 2.05 F/mole d'électricité (1.025 th) (700 mA, 5h30', voltage initial = 10 V).

Rendement = 66%

$E = 120^\circ$ (0.08 mbar)

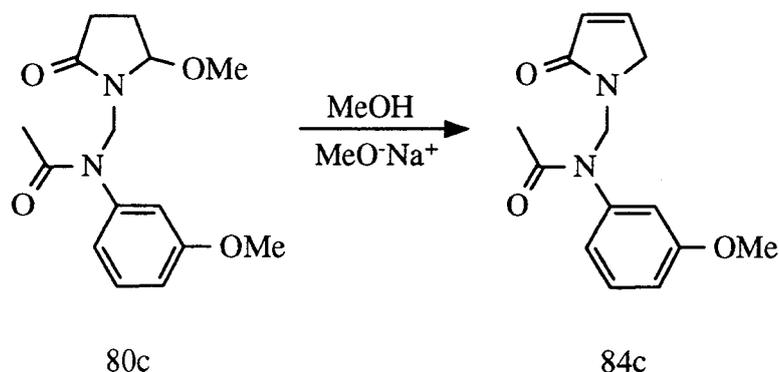
RMN 1H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.85 (s, 3H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.3-2.6 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 5-5.1 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1710, 1680, 1670 (C=O), 1610, 1510, 1450 (C=C), 1240 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14; O, 17.37

Trouvé : C, 64.86; H, 7.60; N, 9.73; O, 17.72.

N-(3-Méthoxyphényl)-N-(2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-ylméthyl)-acétamide (84c):



On additionne 0.55 g (0.005 mole) d'acide trifluoroacétique à une solution de 1.4 g (0.005 mole) de composé **80c** dans 10 ml de dichloroéthane, laisse à température ambiante pendant 3 jours, distille en Kugelrhor et obtient un rendement de 70% en produit **84c** très impur. L'huile obtenue est purifiée par flash chromatographie (silice, 230-400 Mesh, AcOEt); on élimine ainsi l'amide **12c** issu d'une décomposition, le produit initial **80c** n'ayant pas réagit et d'autres composés dont le produit **73c**, présent en très faible quantité. Le composé éthylénique pur est obtenu avec un rendement faible.

Rendement = 15%

E = 150° (0.3 mbar, Kugelrhor)

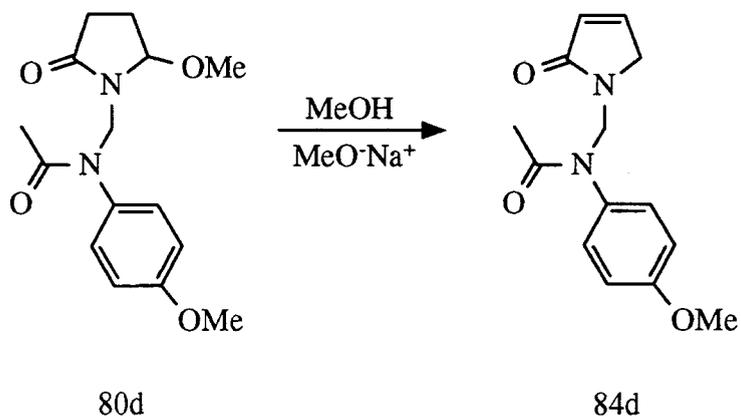
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.09 (dt, J = 5.9; 1.8 Hz, 1H), 6.6-7 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 5.9; 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1720, 1680 (C=O), 1600, 1490, 1460 (C=C), 1230 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76; O, 18.44

Trouvé : C, 64.22; H, 6.29; N, 10.41; O, 18.36.

N-(4-Méthoxyphényl)-N-(2-oxo-2,5-dihydro-pyrrol-1-ylméthyl)-acé tamide (84d):



On procède de la même manière que pour le composé éthylénique précédent, à partir du produit **80d**.

Rendement = 70% (brut)

Rendement = 13%

E = 145° (0.07 mbar, Kugelrhor)

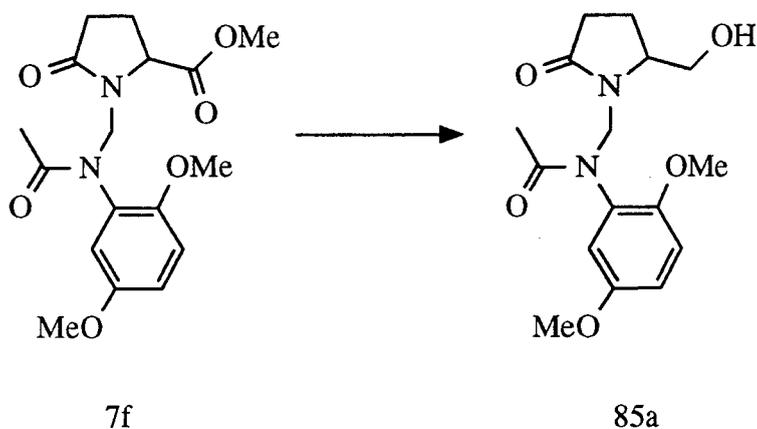
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.08 (dt, J = 6; 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.14 (dt, J = 6; 1.8 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1710, 1660 (C=O), 1580, 1510, 1440 (C=C), 1245 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76; O, 18.44

Trouvé : C, 64.72; H, 6.11; N, 10.38; O, 18.63.

N-(2,5-Diméthoxyphényl)-N-(2-hydroxyméthyl-5-oxo-pyrrolidine-1-ylméthyl)-acétamide (85d):



Solution de type I:

On additionne à l'aide d'une ampoule à brome, sous azote, 0°C, 44 ml (0.045 mole) de N-méthyl pipérazine dissoute dans 225 ml DE toluène à une solution de 15 ml (0.052 mole) d'hydrure bis(2-méthoxy éthoxy) de sodium et d'aluminium et 20.5 ml de toluène. On observe un dégagement d'hydrogène qui se termine quand l'ajout de N-méthyl pipérazine est terminé.

Dans un tricol de 150 ml, placé sous azote, équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'un bouchon à jupe rabattable, on introduit 3 g (0.008 mole) d'ester **7f** dissout dans 300 ml de toluène, placé dans un bain de méthanol à -45°, additionne lentement la solution type I (30 minutes). Après 24 heures d'agitation à une température comprise entre -45° et -20°, 12 heures à température ambiante, on ajoute 50 ml d'eau pour hydrolyser la réaction, lave plusieurs fois à l'eau acidulée (HCl) et à l'eau puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium. On concentre puis filtre sur silice. La première fraction (éluant: acétate d'éthyle) contient des impuretés principalement l'amide **12f**; la seconde fraction (éluant: acétone) contient essentiellement le produit **85a** qui cristallise dans un mélange AcOEt/Heptane.

Rendement = 18%

PF = 86°C

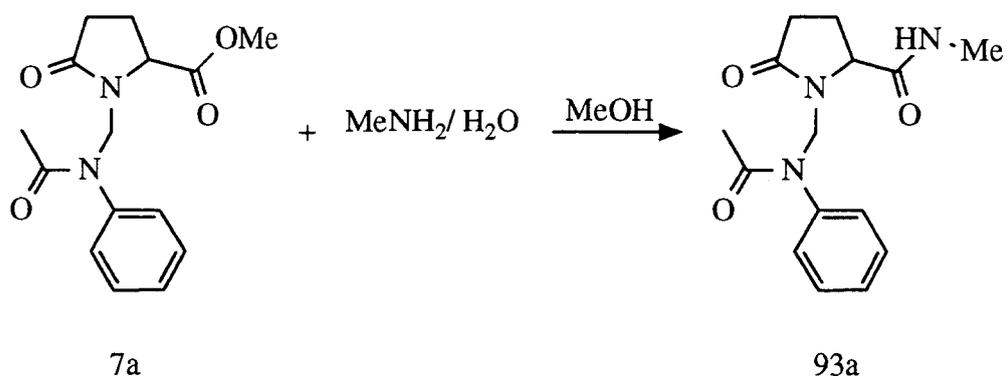
RMN ¹H (deutériochloroforme) (2 conformères) δ ppm: 1.7-2.6 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.14 et 5.15 (2d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.37 et 5.46 (2d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 0.5H), 6.81-6.95 (m, 2.5H).

IR (KBr) ν cm⁻¹:

Anal.: Calculé: C, 59.72; H, 6.88; N, 8.69; O, 24.82

Trouvé : C, 59.88; H, 7.20; N, 8.29; O, 24.54.

1-[(Acétyl-phényl-amino)-méthyl] pyroglutamate de méthylamide (93a):



On obtient un dégagement de méthylamine gaz en additionnant lentement 15 ml d'une solution aqueuse à 40% de méthylamine à 15 g de soude en pastille et en chauffant à reflux le mélange obtenu. On fait barboter cette méthylamine dans une solution de 19.4 g (0.067 mole) d'ester **7a** dans 40 ml de méthanol. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, l'amide précipite, est filtré puis lavé avec du méthanol.

Rendement = 93%

PF = 187°C

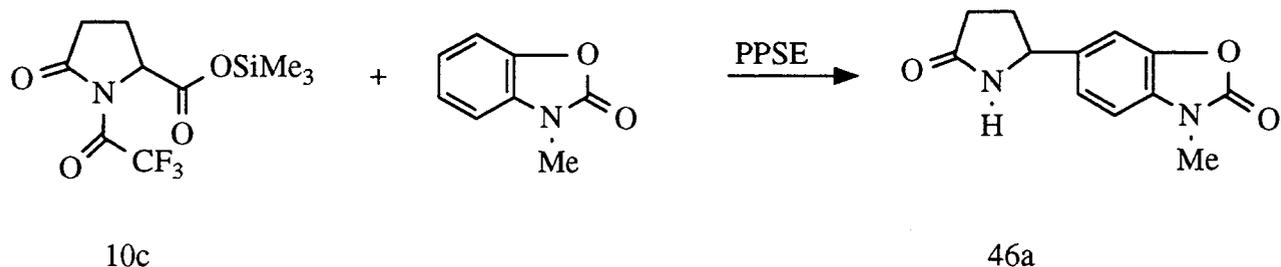
RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 1.80 (s, 3H), 2-2.4 (m, 3H), 2.4-2.8 (m, 1H), 2.79 (s, 0.5H), 2.81 (s, 0.5H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.01 (bs, 1H, échangeable par D₂O), 7.10 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27-7.41 (m, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3300 (N-H), 1700, 1660 (C=O), 1600, 1500, 1440 (C=C).

Anal.: Calculé: C, 62.27; H, 6.66; N, 14.52; O, 16.59

Trouvé : C, 62.08; H, 6.61; N, 14.58; O, 16.30.

5-(N-Méthyl 2-benzoxazolinone-5-yl) pyrrolidinone (46a):

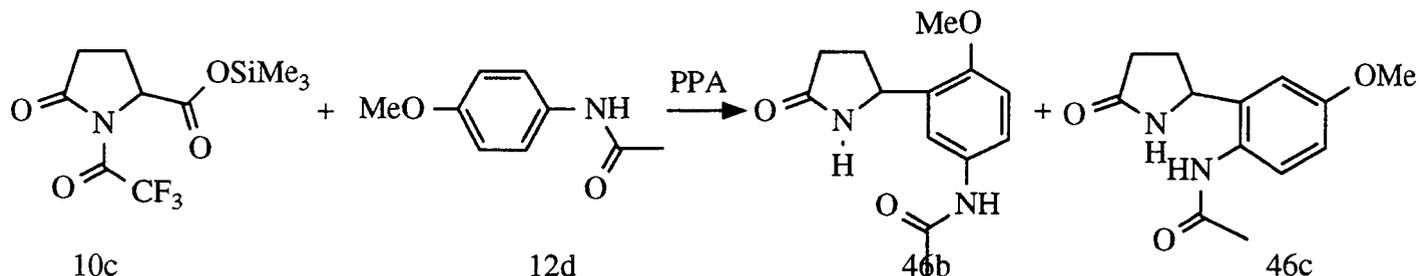


On procède de la même manière que pour les produits **46b,c**, obtient 30% en produit **46a** identique à celui décrit dans la littérature [189].

RMN ¹H (CF₃CO₂H) δ ppm: 2.4-2.9 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 4.8-5.2 (m, 1H), 7.08-7.4 (m, 3H).

N-[4-Méthoxy-2-(5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phényl]-acétamide (46c)

N-[4-Méthoxy-3-(5-oxo-pyrrolidin-2-yl)-phényl]-acétamide (46b):



Dans un ballon tricol, muni d'une entrée d'azote, d'un bouchon à jupe rabattable et d'un équipement pour mesurer la quantité de monoxyde de carbone dégagé, on introduit 4.85 g (0.017 mole) de N-trifluoroacétyl pyroglutamate de triméthylsilyle (**10c**), 3.3 g (0.02 mole) de p-méthoxy acétanilide (**12d**) et (2.5 g d'acide polyphosphorique. On chauffe et observe un dégagement gazeux à partir de 130-135°. Après 2 heures de chauffage, obtient un mélange contenant 50% en produits **46b** et **46c** qui est recristallisé dans le méthanol.

Rendement = 30% en produit **46b**

PF = 247°C

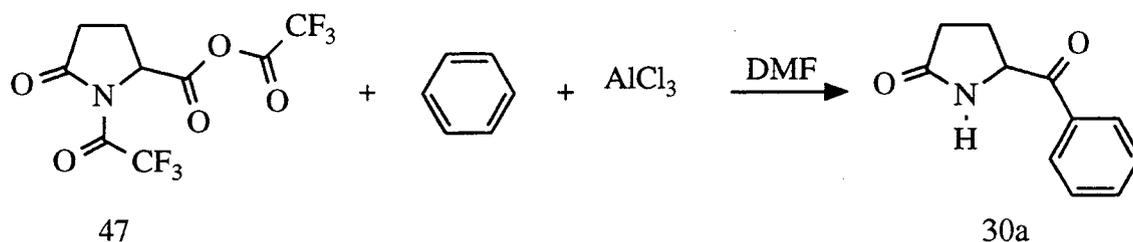
RMN ¹H (deutérométhanol) δ ppm: 1.8-2 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.3-2.45 (m, 2H), 2.50-2.71 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.6 (bs, 1H, échangeable avec D₂O), 5.04 (d, J = , 0.5H), 5.06 (d, J = , 0.5H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7; 2.5 Hz, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3310 (N-H), 1695, 1985, 1660 (C=O), 1615, 1605, 1450 (C=C), 1250 (C-O).

Anal.: Calculé: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28; O, 19.33

Trouvé : C, 62.63; H, 6.53; N, 11.36; O, 19.30.

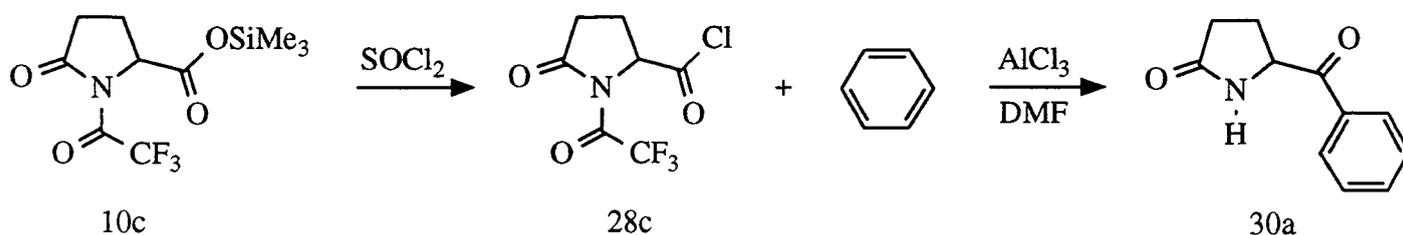
5-Benzoyl-2-pyrrolidinone (30a):



On introduit goutte à goutte, en 15 minutes, une solution de 15.75 g (0.05 mole) d'anhydride mixte **47** et 9.8 g (0.13 mole) de benzène dans une suspension de 48 g (0.36 mole) de chlorure d'aluminium dans 7.7 ml (0.103 mole) de diméthylformamide. On porte à reflux et observe un dégagement d'acide chlorhydrique qui dure 30 minutes environ. On verse dans de l'eau glacée, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, évapore et obtient 7.1 g de cétone brute **30a**. Par distillation, on récupère 2 g du produit **30a** pur, identique au produit décrit dans la littérature [25].

Rendement = 75% (brut)

Rendement = 21% (pur).

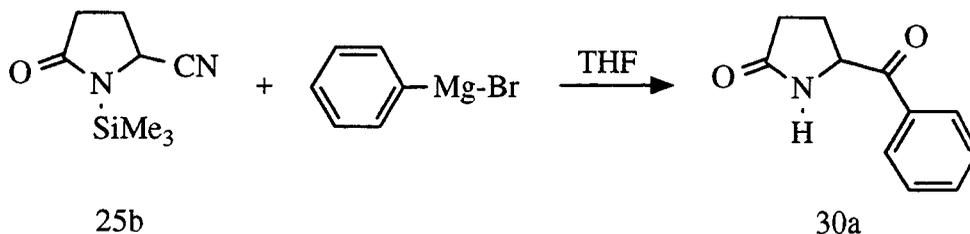


On additionne lentement 5.6 g (3.9 ml 0.05 mole) de chlorure de thionyle à 11.9 (0.04 mole) de lactame N-trifluoroacétylé **10c**, chauffe à 30° pendant 4 heures, à 60° durant une heure et obtient un rendement quantitatif en chlorure d'acide **28c**.

RMN ¹H (deutériochloroforme) δ ppm: 2-2.9 (m, 4H), 4.7-5.1 (m, 1H).

On évapore sous bon vide le chlorotriméthylsilane, ajoute 70 ml de dichlorométhane, 5.3 ml (0.06 mole) de benzène et additionne lentement, tout en maintenant la température à l'intérieur du ballon entre 0° et 10° (bain de glace), 10.7 g (0.08 mole) de chlorure d'aluminium. On laisse une nuit à 0°, hydrolyse sur glace, extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant, lave le précipité à l'éther et obtient la cétone **30a** pure.

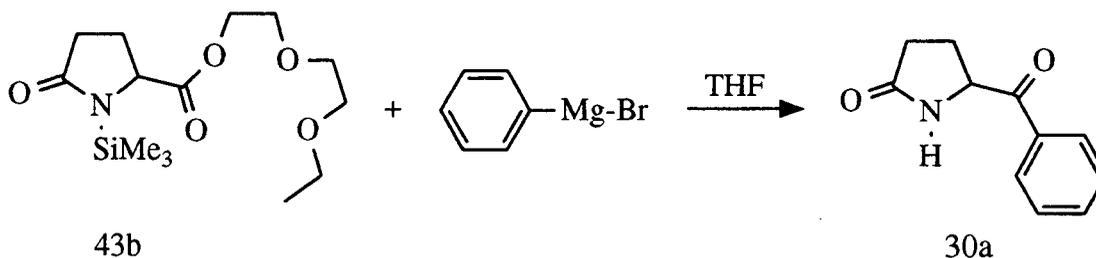
Rendement = 30%



On additionne goutte à goutte, en conservant le reflux, 6.2 g (0.04 mole) du bromobenzene à une suspension de 1.1 g (0.05 mole) de magnésium dans 30 ml de tétrahydrofurane, activé par un peu de dibromoéthane; lorsque l'addition est terminée, on conserve l'agitation pendant 20 minutes, ajoute sous azote 7.3 g (0.04 mole) de nitrile silylé **25b** dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane.

La réaction est fortement exothermique et la solution devient rouge brique. Après une heure de reflux et une nuit à température ambiante, on a hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique dilué, sèche, évapore le solvant, extrait au dichlorométhane et obtient 1.9 g de cétone **30a**.

Rendement = 20%



On additionne 6.2 g (0.04 mole) de bromobenzene dans 10 ml de tétrahydrofurane, à 1.1 g (0.05 mole) de magnésium dans 20 ml de tétrahydrofurane, activé par quelques gouttes de dibromoéthane. On refroidit à -20° , et additionne en 30 minutes 12.7 g (0.04 mole) d'ester silylé **43b** dans 30 ml de tétrahydrofurane. On garde 20 heures sous agitation à cette température, puis verse dans de l'eau acide, évapore le solvant et laisse précipiter, filtre, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore et lave à l'éther et obtient la cétone **30a** pure.

Rendement = 37%

La même réaction réalisée dans l'éther fournit 22% de cétone pure **30a** à 95%.

PF = 173°C (MeOH)

La même réaction refaite avec 2 équivalents molaires de magnésium ne fournit que 5% de cétone **30a** et 10% d'alcool.

RMN ^1H (deutérométhanol) δ ppm: 1.95-2.15 (m, 1H), 2.3-2.45 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.5H), 5.36 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.5H), 7.54 (tt, $J = 6.8; 1.6$ Hz, 2H), 7.67 (tt, $J = 7.3; 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J = 6.8; 1.6$ Hz, 2H).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3200 (N-H), 1695 (C=O), 1600, 1580, 1450 (C=C).

CHAPITRE VIII

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Abderhalden, E.; Wurm, H., *Z. Physiol. Chem.*, **1912**, 82, 160
- [2] Ajinomoto Co., Inc., Brevet Japonais, **1974**, 74.01.558, ; Chem.Abstr., **1974**, 81, 13377a
- [3] Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1926**, 96
- [4] Arima, K.; Kohsaka, M.; Tamura, G.; Imanaka, H.; Sakai, H., *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 437
- [5] Arora, S.K., *Acta Cryst. B*, **1979**, 35, 2945
- [6] Arora, S.K., *J. Antibiot.*, **1981**, 34, 462
- [7] Aurell, M.J.; Danhui, Y.; Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.L., *Synlett*, **1995**, 459
- [8] Bailey, T.R., *Synthesis*, **1991**, 242
- [9] Baldwin, J.E.; Mirauda, T.; Moloney, M.; Hokelek, T., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7459
- [10] Balica, G.; Boizu, I.; Brasaream, L.; Tatulescu, M.; Sirbu, N., Brevet roumain, **1978**, 63940; *Chem. Abstr.*, **1980**, 92, 6429t
- [11] Ban, Y.; Wakamatsu, T.; Mari, M., *Heterocycles*, **1977**, 6, 9710
- [12] Baraldi, P.G.; Leoni, A., Boehringer, Brevet italien, **1992**, M192-A-001913
- [13] Baraldi, P.G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfredini, S., *Bioorg. Med. Lett.*, **1993**, 3, 2511
- [14] Baraldi, P.G.; Leoni, A.; Cacciari, B.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Spinelli, S., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4329
- [15] Barkley, M.D.; Cheatham, S.; Thurston, D.E.; Hurley, L.H., *Biochemistry*, **1986**, 25, 3021
- [16] Bartfeld; Horstdicher; Flitsch; Wilhelm, *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 1423
- [17] Bassindale, A.R.; Posner, T.B., *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 175, 273
- [18] Baumgarten, H. Ed., *Org. Synth.*, coll.vol.5, **1973**, 1080
- [19] Birkofer, I.; Dickopp, H., *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 3579
- [20] Boer-Terpsta, T.J.; Dijkink, J.; Schoemaker, H.E.; Speckamp, N.W., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 11, 939
- [21] Boger, D.L.; Ishizaki, T.; Zarrinmayeh, H.; Kitos, P.A.; Suntornwat, O., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4499
- [22] Boger, D.L.; Ishizaki, T.; Kitos, P.A.; Suntornwat, O., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5823
- [23] Bolliger, G.; Muchowski, J.M., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 34, 2931
- [24] Bonchet, P.; Elguero, J.; Gonzalez, E., résultats non publiés
- [25] Bose, D.S.; Jones, G.B.; Thurston, D.E., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 751
- [26] Boyd, F.L.; Stewart, D.; Remers, W.A.; Barkley, M.D.; Hurley, L.H., *Biochemistry*, **1990**, 29, 2387
- [27] Bram, G.; Loupy, A.; Sansoulet, J., *Isr. J. Chem.*, **1985**, 26, 291
- [28] Bréda, A. Thèse, Fac. des Sciences de l'Université de Lille, N° 77, **1967**
- [29] Bristol Myers Co., Brevet français, **1986**, 2567886
- [30] Buckley, T.F.; Rapoport, H., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4222

- [31] Burkard, V.; Walter, I.; Effenberger, F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1030
- [32] Campaigne, E.; Mathews, D.P., *J. Heterocyclic. Chem.*, **1975**, *12*, 389
- [33] Cha, J.S.; Kim, J.E.; Lee, K.W., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5030
- [34] Cha, J.S.; Kwon, S.S., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5486
- [35] Chamberlin, A.R.; Nguyen, H.D.; Chung, J.Y.L., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1682
- [36] Christjanson, P.; Suerpere, A.; Arro, Z., *Tr. Tallin. Politesh. Inst.*, **1983**, 555, 13
- [37] Dallacker, D.; Bernabei; Katzke, R.; Benders, R.H., *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 2526
- [38] De Wolfe, R.H., *Synthesis*, **1974**, 153
- [39] Differi, G.; Riuza, M., *Farmaco, Ed. Sci.*, **1977**, *32*, 602
- [40] Dimroth, O.; Zoepfritz, R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1902**, *35*, 995
- [41] Domagala, J.M., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 126
- [42] Drauz, K.; Kleemann, A.; Martens, J.; Scherberich, P.; Effenberger, F., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3494
- [43] Du Pont de Nemours, E.I., Brevet américain, **1976**, 3.975.399; *Chem. Abstr.*, **1976**, *85*, 192546 g
- [44] Earl, R.A.; Clough, F.W.; Townsend, B., *J. Heterocyclic Chem.*, **1978**, *15*, 1479
- [45] Effenberger, F.; Epple, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1972**
- [46] Effenberger, F., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 17
- [47] Effenberger, F.; Muller, W.; Isak, H., *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 45
- [48] El Ghammarti, S., DEA de Chimie Organique, Lille, **1991**
- [49] Entwistle, I.D.; Boehm, P.; Johnstone, R.A.W.; Telford, R.P., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1.*, **1980**, 27
- [50] Erb, B., DEA de Chimie Organique, Lille, **1994**
- [51] Erick, V.; Simchen, G., *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, *10*, 839; *Chem. Abstr.*, **1987**, 107 198449x,
- [52] Farma Lepori S.A., Brevet espagnol, **1976**, 447.346, *Chem. Abstr.*, **1978**, *88* 169962t
- [53] Farma Lepori S.A., Brevet espagnol, **1977**, 447.347; *Chem. Abstr.*, **1978**, *88*, 169961s
- [54] Farmer, J.D.; Rudnicki, S.M.; Suggs, J.W., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5105
- [55] Farmer, J.D.; Gustafson, G.R.; Conti, A.; Zimmt, M.B.; Suggs, J.W., *Nucleic Acids Res.*, **1991**, *19*, 899
- [56] Femiga, B.L.; Jansen, J.F.G.A., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 507
- [57] Fleet, G.W.J.; Harding, P.J.C., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *11*, 975
- [58] Flynn, D.L.; Zelle, R.E.; Grieco, P.A., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2424
- [59] Forbus, T.R.Jr; Martin, J.C., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 313
- [60] Fos, E.; Bosca, F.; Manléon, D.; Carganico, G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 473
- [61] Frainet, E.; Bazouin, A.; Calas, R., *C.R. Acad. Sci.*, (Paris), **1963**, 257, 1304
- [62] Frainet, E.; Dubondin, F., *C.R. Acad. Sci. (C)*, (Paris), **1966**, 262, 1693
- [63] Fujita, H.; Ozawa, K.; Okada, A.; Kusama, T.; Kajii, K.; Suga, S.; Kimura, K., *J. Antibiotics*, **1982**, *35*, 1093

- [64] GAF Corp., Brevet américain, **1979**, 4.178.167; *Chem. Abstr.*, **1980**, 92, 146593s
- [65] GAF Corp., Brevet allemand, **1971**, 2.114.251; *Chem. Abstr.*, **1972**, 76, 34099y
- [66] GAF Corp., Brevet américain, **1980**, 4.202.821; *Chem. Abstr.*, **1981**, 94, 15554y
- [67] GAF Corp., Brevet américain, **1978**, 4.119.725; *Chem. Abstr.*, **1979**, 90, 38784e
- [68] Galli, C., *Synth. Commun.*, **1979**, 303
- [69] Garofalo, A.; Nacci, V.; Corelli, F.; Campriani, G., *Heterocycles*, **1990**, 31, 1291
- [70] Garofalo, A.; Balconi, G.; Botta, M.; Corelli, F.; D'Incala, M.; Fabrizi, G.; Fiorini, I.; Lamba, D.; Nacci, V., *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28, 213
- [71] Gause, G.F.; Preobrazhanskaya, T.P.; Ivanitskaya, L.P.; Sveshnikova, M.A., *Antibiotiki*, **1969**, 14, 963
- [72] Gautret, P., Thèse, Fac. des Sciences et Technologies de Lille, **1994**
- [73] Gautret, P.; El Ghamarti, S.; Legrand, A.; Couturier, D.; Rigo, B., *Synth. Commun.*, accepté pour publication **1995**
- [74] Gibian, H.; Klieger, E., *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 640, 145
- [75] Gilmore, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5879
- [76] Hara, M.; Tamaoki, T.; Yoshida, M.; Morimoto, M.; Nakano, H., *J. Antibiotics*, **1988**, 41, 02
- [77] Hertzberg, R.P.; Hecht, S.M.; Reynolds, V.L.; Molineux, I.J.; Hurley, L.H., *Biochemistry*, **1986**, 25, 1249
- [78] Hitchings, G.J.; Thomas, M.D.; Vernon, J.M., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1.*, **1992**, 895
- [79] Hochlowski, J.E.; Andres, W.W.; Theriault, R.J.; Jackson, M.; McAlpine, J.B., *J. Antibiotics*, **1987**, 40, 145
- [80] Hoechst, A.G., Belg. 849.625, **1977**; *Chem. Abstr.*, **1978**, 88, 136471d
- [81] Hua, D.H.; Miao, S.W.; Bharathi, S.N.; Katsuhira, T.; Bravo, A.A., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3682
- [82] Hubert, J.C.; Steege, W.; Speckamp, W.N.; Huisman, H.O., *Synth. Commun.*, **1971**, 2, 103
- [83] Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N., *Tetrahedron*, **1975**, 31, 1437
- [84] Hulin, B.; Koreeda, M., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 207
- [85] Hurley, L.H., *J. Antibiotics*, **1977**, 30, 349
- [86] Hurley, L.H., *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 263
- [87] Hurley, L.H., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2027
- [88] Hurley, L.H.; Boyd, F.L., *Trends. Pharmaco. Sci.*, **1988**, 9, 402
- [89] Hurley, L.H.; Gairola, C.; Zwijewski, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 120
- [90] Hurley, L.H.; Needham-Van Devanter, D.R., *Acc. Chem. Res.*, **1986**, 19, 230
- [91] Hurley, L.H.; Reck, T.; Thurston, D.E.; Langley, D.R.; Holden, K.G.; Hertzberg, R.P.; Hoover, J.R.E.; Gallagher, G.Jr; Faucette, L.F.; Mong, S-M.; Johnson, R.K., *Chem. Res. Toxicol.*, **1988**, 1, 258
- [92] Hurley, L.H.; Zwijewski, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 337

- [93] Imaki, K.; Niva, H.; Sakuyama, S.; Okada, T.; Toda, M.; Hayashi, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 2699
- [94] Iowa State University Research Fondation, Inc., Brevet américain, **1985**, 4.545.935
- [95] Ishikura, M.; Mori, M.; Terashima, M.; Ban, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 741
- [96] Iwasaki, T.; Horikawa, H.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1552
- [97] Jancke, H.; Engelhardt, G.; Wagner, S.; Dirnens, W.; Herzog, G.; Thieme, E.; Ruhlmann, K., *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *134*, 21
- [98] Jirkovsky, I.; Noureldin, R., *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 449
- [99] Jun, J.G.; Ha, T.H.; Kim, D.W., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1235
- [100] Kabons, S., *Angew. Chem.*, **1966**, *78*, 714; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 675
- [101] Kanao, S., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1949**, *22*, 4
- [102] Kanao, S.; Nagashima, N., Brevet japonais, **1978**, *98*, 293; *Chem. Abstr.*, **1978**, *89*, 5542a
- [103] Kaneko, T.; Wong, H.; Doyle, T.W., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5165
- [104] Kariyone, K.; Yazawa, H.; Kohsaka, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, *19*, 2289
- [105] Karmi, T.; Tanipuchi, R.; Kitajima, H., *Synthesis*, **1980**, 130
- [106] Kepler, J.A.; Taylor, G.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *52*, 452
- [107] Khasapov, B.N. et col., *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.*, **1984**, 1189
- [108] Kikkawa, I.; Yorifugi, T., *Synthesis*, **1988**, 877
- [109] Klebe, J.F.; Finkbeiner, H.; White, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3390
- [110] Kolocouris, Thèse, Fac. des Sciences de l'Université de Lille, **1969**
- [111] Komoriya, A.; Yoder, C.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5285
- [112] Konishi, M.; Ohkuma, H.; Naruse, N.; Kawaguchi, H., *J. Antibiotics*, **1984**, *37*, 200
- [113] Korman, S.; Tender, M.D., *J. New Drugs*, **1965**, *5*, 275
- [114] Kozikowski, A.P.; Park, P., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1674
- [115] Kozyukov, V.P.; Kozyukov, V.P.; Mironov, V.F., *J. Gen. Chem. USSR.*, **1982**, 1222
- [116] Kozyukov, V.P.; Kozyukov, V.P.; Kisui, A.V.; Nikishining, I.S.; Rumadskii, A.A.; Mironov, V.P., *J. Org. Chem. USSR.*, **1984**, *54*, 562
- [117] Kraus, G.A.; Neuenschwander, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 134
- [118] Kraus, G.A.; Yue, S., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2936
- [119] Krugh, T.R.; Graves, D.E.; Stone, M.P., *Biochemistry*, **1989**, *28*, 9988
- [120] Kunitomo, S.; Masuda, T.; Kanubayashi, N.; Hamada, M.; Naganawa, H.; Miyamoto, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H., *J. Antibiotics*, **1980**, *33*, 665
- [121] Kurt, K.W., *Antibiotics*, **1975**, *3*, 3
- [122] Laboratoires Sérobiologiques, Brevet européen, **1985**, *135*, 444; *Chem. Abstr.*, **1985**, *103*, 123914d
- [123] Langley, D.R.; Thurston, D.E., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 91
- [124] Langlois, N.; Andriamialisoa, R.Z., 12th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Reims, France, **1986**

- [125] Langlois, N.; Andriamialisoa, R.Z.; 7^{ème} IUPAC, Nancy, France, **1988**
- [126] Leber, J.D.; Hoover, J.R.E.; Holden, K.G.; Johnson, R.K.; Hecht, S.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2992
- [127] Ledheim, L.; Ebersson, L.; Helgié, B.; Nyberg, N.; Servin, R.; Sterneryp, H., *Acta Chem. Scand. B.*, **1975**, *29*, 617
- [128] Lednicer, D.; Mitscher, L.A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, vol.2, John Wiley and Sons, Inc., New York, **1977**, 235
- [129] Lee, G.S.; Cho, Y.S.; Shim, S.C.; Kim, W.J.; Eibler, E.; Wiegrebé, W., *Arch. Pharm.*, **1989**, *322*, 607
- [130] Leimgruber, W.; Batcho, A.D.; Czajkowski, R.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5641
- [131] Leimgruber, W.; Batcho, A.D.; Schenker, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5793
- [132] Leimgruber, W.; Batcho, A.D.; Schenker, F., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5795
- [133] Leimgruber, W.; Stefanovic, V.; Schenker, F.; Karr, A.; Berger, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5791
- [134] Leon, A.A.; Daub, G.; Silverman, I.R., *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4544
- [135] Lown, J.W.; Joshua, A.V., *Biochem. Pharmacol.*, **1979**, *28*, 2017
- [136] Lyle, J.E.; Daub, G., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4071
- [137] Martin, L.L.; Scott, S.J.; Agnew, M.N.; Setescak, L.L., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3697
- [138] Martin, L.L.; Scott, S.J.; Setescak, L.L.; Van Engen, D., *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 1541
- [139] Maryanoff, B.E.; McComsey, D.F., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *40*, 3797
- [140] Maryanoff, B.E.; McComsey, D.F.; Duhl-Emswiler, B.A., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5062
- [141] Masui, M.; Hara, S.; Ozaki, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *34*, 975
- [142] Matlin, S.A.; Sammes, P.G.; Upston, R.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2.*, **1979**, *1*, 2478
- [143] Meerwein, H.; Battenberg, E.; Gold, H.; Pfeil, E.; Willfang, G., *J. Prakt. Chem.*, **1940**, *154*, 83
- [144] Meerwein, H.; Bodenbenner, P.; Kuner, F.; Wunderlich, K.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *632*, 38
- [145] Meerwein, H.; Borner, P.; Fuchs, O.; Sasse, H.J.; Schwalt, H.; Spille, J., *Chem. Ber.*, **1956**, *89*, 2060
- [146] Meerwein, H.; Hinz, G.; Ofmann, P.; Kroning, E.; Pfeil, E., *J. Prakt. Chem.*, **1937**, *147*, 257
- [147] Meerwein, H. in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (E. Muller, Ed.), vol.6, part 3,
- [148] Mérour, J.Y.; Cossais, F.; Piroëlle, S.; Mazéas, D., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 87
- [149] Mestdagh, H.; Pancrazi, A., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3399
- [150] Miquel, C.; Pigache, P.; Rigo, B.; Kolocouris, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, *17*, 1447
- [151] Mitzlaff, M.; Warning, K.; Rehling, H., *Synthesis*, **1980**, *4*, 315

- [152] Miyamoto, M.; Kondo, S.; Naganawa, H.; Maeda, K.; Ohno, M.; Umezawa, H., *J. Antibiotics*, **1977**, *30*, 340
- [153] Moeller, K.D.; Taragi, S.; Marzahadi, M.R., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *30*, 1213
- [154] Moeller, K.D.; Rutledge, L.D., *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6360
- [155] Moniot, J.L.; Hindenlang, D.M.; Shamma, M., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4347
- [156] Mori, M.; Kimura, M.; Uozumi, Y.; Ban, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5947
- [157] Mostad, A.; Romming, C.; Storm, B., *Acta Chem. Scand.*, **1978**, *32*, 639
- [158] Mountzouris, J.A.; Wang, J.J.; Thurston, D.; Hurley, L.H., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3132
- [159] Nacci, V.; Garofalo, A.; Fiorini, I., *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 259
- [160] Nahm, S.; Weinreb, S.M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815
- [161] Nativi, C.; Ricci, A.; Taddee, M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2637
- [162] Nishitani, T.; Horikawa, H.; Iwasaki, T.; Matsumoto, K.; Inoue, I.; Miyoshi, M., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1706
- [163] Nyberg, K.; Servin, R., *Acta Chem. Scand. B.*, **1976**, *30*, 640
- [164] Oelschalager, H.; Moussa, O., *Arch. Pharm.*, **1973**, *306*, 807
- [165] Ohta, T.; Hosai, A.; Kimura, T.; Nozoe, S., *Chem. Lett.*, **1987**, 2091
- [166] Ohta, T.; Kimura, T.; Sato, N.; Nozoe, S., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4303
- [167] Okita, M.; Wakamatsu, T.; Bon, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, *17*, 749
- [168] Olah, G.A.; Arvanaghi, M.; Krishnamurthy, V.V., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3359
- [169] Olah, G.A.; Farooq, O.; Fermia, S.M.F.; Olah, J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2560
- [170] Olah, G.H.; Laali, K.; Farooq, O., *Organometallics*, **1984**, *3*, 1337
- [171] Olah, G.A.; Malhotra, R.; Narang, S.C.; Olah, J.A., *Synthesis*, **1978**, 672
- [172] Olah, G.A.; Suryaprakash, G.K.; Arvanaghi, M., *Synthesis*, **1984**, 228
- [173] Ookawa, A.; Soai, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, *7*, 1465
- [174] Orlova, N.A.; Belavin, I.Y.; Sergew, V.N.; Shipov, A.G.; Baukov, Y.I., *J. Org. Chem., USSR*, **1984**, *54*, 635
- [175] Orlova, N.A.; Shipov, A.G.; Savost'yanova, I.A.; Baukov, Y.I., *Zh. Obshch. Khim.*, **1991**, *61*, 2024
- [176] Ostrander, J.M.; Hurley, L.H.; Balaktishnan, M.S.; Krugh, T.R., *J. Supramol. Struct. Suppl.*, **1981**, *5*, 168
- [177] Panmedica, S.A., Brevet européen, **1986**, 187052,
- [178] Parker, K.A.; Babine, R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7330
- [179] Pelter, A.; Colclough, M.E., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 811
- [180] Petrusek, R.L.; Anderson, G.L.; Garner, T.F.; Fannin, Q.L.; Kaplan, D.J.; Zimmer, S.G.; Hurley, L.H., *Biochemistry*, **1981**, *20*, 1111
- [181] Pettit, G.R.; Nelson, P.S., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 741
- [182] Pharmindustrie, Brevet japonais, **1980**, 80 45688; *Chem. Abstr.*, **1980**, *93*, 150112x
- [183] Pierce, A.E., Pierce Chemical Co., Rocheford, Il., 1968, 63
- [184] Pindur, U.; Flo, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 1563

- [185] Pinto, B.; Szarek, W.A.; Grindley, T.B., *Org. Magn. Res.*, **1984**, *22*, 676
- [186] Pittman, C.U.; McManus, S.P.; Larsen, J.W., *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 357
- [187] Pogosyan, S.A.; Terzyan, A.G.; Tate-Vosjan, G.T., *Arm. Khun. Zh.*, **1977**, *30*, 607
- [188] Raber, D.J.; Guida, W.C., *Synthesis*, **1974**, 808
- [189] Rahman, A.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1972**, 736
- [190] Rahman, A.; Yousouf, T., *PAK. J. Sci. Ind. Res.*, **1978**, *16*, 100
- [191] Rao, S.N.; Singh, U.C.; Kollman, P.A., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 2484
- [192] Rao, S.N.; Remers, W.A., *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1701
- [193] Rapoport, H., *Lect. Heterocyclic Chem.*, **1978**, *IV*, S-47
- [194] Remers, W.A.; Mabilia, M.; Hopfinger, A.J., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 2492
- [195] Remers, W.A., Revue générale : in the Chemistry of Antitumor Antibiotics, vol.2, J. Wiley and Sons Eds., Wiley-Interscience, New-York, **1988**, 28
- [196] Ried, W.; Reiher, V.; Bats, J.W., *Het. Chim. Acta.*, **1987**, *70*, 1255; *Chem. Abstr.*, **1988**, *108*, 131772z
- [197] Rigo, B.; Barbry, D.; Couturier, D., *Synth. Commun.*, **1991**, *5*
- [198] Rigo, B.; Couturier, D., *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 207
- [199] Rigo, B.; De Quillacq, J.; Fossaert, E.; Kolocouris, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, *21*, 1393
- [200] Rigo, B.; El Ghammarti, S.; Gautret, P.; Couturier, D., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2597
- [201] Rigo, B.; Erb, B.; El Ghammarti, S.; Gautret, P.; Couturier, D., accepté pour publication, *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**
- [202] Rigo, B.; Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D., *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 1143
- [203] Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D., *Tetrahedron. Lett.*, **1989**, *30*, 7057
- [204] Rigo, B.; Fossaert, E.; DeQuillacq, J.; Kolocouris, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, *21*, 1381
- [205] Rigo, B.; Kolocouris, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, *20*, 893
- [206] Rigo, B.; Lelieur, J-P.; Kolocouris, N., *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1587
- [207] Rigo, B.; Lespagnol, C.; Pauly, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 183
- [208] Rigo, B.; Lespagnol, C.; Pauly, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, *25*, 49
- [209] Rigo, B.; Lespagnol, C.; Pauly, M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, *25*, 59
- [210] Roth, E.; Altman, J.; Kapan, M.; Ben-Ishai, D., *Tetrahedron*, **1995**, *30*, 801
- [211] Roussel, C.; Shaini, L.; Chental, A., *Bull. Soc. Chim.(France)*, **1988**, *4*, 688
- [212] Ruchkmann, K.; Rupprich, B., *Ann. Chem.*, **1965**, 686, 226
- [213] Sabakibara, M.; Matsui, M., *Agr. Biol. Chem.*, **1973**, *37*, 1139
- [214] Sandoz-Wander, Inc., Brevet américain, **1972**, 3.642.777; *Chem. Abstr.*, **1972**, *76*, 153625b
- [215] Sanite, F.; Serdex-Poncin, B.; Hesbin-Frisque, A.M.; Ghosez, L., *J. Am. Chem.Soc.*, **1982**, *104*, 1428
- [216] Sanofi, Brevet français, **1985**, 2549053

- [217] Savoia, D.; Concialini, V.; Roffia, S.; Tarsi, L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1822
- [218] Scalzo, M.; Massa, S.; DeMartino, G.; Giuliano, R.; Artico, M.; Dolfini, E.; Morascq, L., *Farmaco, Ed. Sci.*, **1974**, *29*, 458
- [219] Schwartz, G.; Alberts, H.; Krucheldorf, H.R., *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 1257
- [220] Schering, A.G., Brevet allemand, **1974**, 2.256.757; *Chem. Abstr.*, **1974**, *81*, 63641c
- [221] Shahe, D.O.; Trivedi, N., *Indian J. Chem., Sect.B*, **1977**, *158*, 599
- [222] Shakhidoyatov, Kh.; Irisbaev, A.; Kadyrov, Ch.Sh., *Khim. Geterotsikl. Soedim.*, **1975**, *6*, 834; *Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 192982e
- [223] Shakhidoyatov, Kh.; Irisbaev, A.; Kadyrov, Ch. Sh., *Dokl. Akad. Nank. USSR.*, **1975**, *32*, 35; *Chem. Abstr.*, **1976**, *84*, 105328a
- [224] Sharma, R.K.; Fry, J.L., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2112
- [225] Shimizu, K-I.; Kawamoto, I.; Tomita, F.; Morimoto, M.; Fujimoto, K., *J. Antibiotics*, **1982**, *35*, 972
- [226] Shipov, A.G.; Kozynekov, V.P.; Mironov, V.F., *J. Gen. Chem. USSR.*, **1983**, 100; *Chem. Abstr.*, **1987**, *106*, 175887d
- [227] Shipov, A.G.; Orlova, N.A., Baukov, Y.I., *J. Gen. Chem. USSR.*, **1984**, 2362
- [228] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1172
- [229] Shono, T., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 811
- [230] Short, J.H.; Ours, C.W., *J. Heterocyclic Chem.*, **1975**, *12*, 869
- [231] Siggins, J.E.; Larsen, A.A.; Ackerman, J.H.; Carabateas, C.D., *Org. Synth.*, **1988** coll. vol. 6, 529
- [232] Stefanic, G.; Artico, M.; Massa, S.; Corelli, F., *Synthesis*, **1981**, 321
- [233] Swenton, J.S.; Anderson, D.K.; Coburn, C.E.; Haag, A.P., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4633
- [234] Takeuchi, T.; Miyamoto, M.; Iskizuka, M.; Naganawa, H.; Kondo, S.; Hamada, M.; Umezawa, H., *J. Antibiotics*, **1976**, *29*, 93
- [235] Tanabe, S. et Co, Brevet japonais, 1981, 81166, 170; *Chem. Abstr.*, **1982**, *96*, 162530g
- [236] Tavasaki, T.; Horikawa, H.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1552
- [237] Tendler, M.D.; Korman, S., *Nature (London)*, **1963**, 199
- [238] Thurston, D.E.; Bose, D.S., *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 433
- [239] Thurston, D.E.; Hurley, L.H., *Drugs of the Future*, **1983**, *8*, 957
- [240] Thurston, D.E.; Jones, G.B.; Davis, M.E.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 874
- [241] Thurston, D.E.; Kanmaya, P.T.P.; Hurley, L.H., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2649
- [242] Trehan, I.R.; Singh, J.B., *Indian J. Chem. Sect. B.*, **1979**, *18B*, 399
- [243] Tsunakawa, M.; Kamei, H.; Konishi, M.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H., *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 1366
- [244] Turck, A.; Brument, J-F.; Quéguiner, G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 1465

- [245] Turner, J.D., *Text. Res. J.*, **1975**, *45*, 354
- [246] UCB S.A., Brevet allemand, **1978**, 2.805.769; *Chem. Abstr.*, **1978**, *89*, 197313v
- [247] Wang, C.L.F., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1067
- [248] Wang, J.J.; Hill, G.C.; Hurley, L.H., *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2995
- [249] Wang, P.C., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 3041
- [250] Wang, P.C., *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2237
- [251] Wang, Y.; Gupta, R.; Huang, L.; Lown, J.W., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 4172
- [252] Wang, Y.; Lown, J.W., *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1399
- [253] Warning, K.; Mitzlaff, M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *18*, 1563
- [254] Wei, Z.Y.; Knaus, E.E., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 847
- [255] Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N., *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2579
- [256] Winn, M.; Zaugg, H.E., *J. Org. Chem.*, *33*, 3779 (1968).
- [257] Wistrand, L.G., *Jansen Chimica Acta*, **1986**, *4*, 34
- [258] Wright, W.B., American Cyanamid Co., Brevet américain, **1976**, 3. 947. 408; *Chem. Abstr.*, **1976**, *85*, 46771
- [259] Yamamoto, Y.; Kimura, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, *24*, 1236
- [260] Yasuda, S.; Yamamoto, Y.; Yoshida, S.; Hamada, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 4229
- [261] Zaugg, H.E., *Synthesis*, **1970**, 49
- [262] Zaugg, H.E.; Martin, W.B., *Org. React.*, **1965**, *14*, 52
- [263] Zhao, Y.F.; Xi, S.K.; Tian, Y-F.; Song, A.T., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1617
- [264] Zoretic, P.A.; Barcelos, F.; Jardin, J.; Bhakta, C., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 810
- [265] Zoretic, P.A.; Branchaud, B.; Sinha, N.D., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3201
- [266] Zoretic, P.A.; Sinha, N.D.; Branchard, B., *Synth. Commun.*, **1977**, *7*, 299

