

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES
DE LILLE FLANDRES ARTOIS

Année 1996

N° d'ordre :

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE

présentée à l'Université de Lille I
pour l'obtention du grade de



DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Karine BERTRAND-CAUMONT

**CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE N.C.E. (NEW CHEMICAL ENTITIES),
LIGANDS DES RECEPTEURS NK1 DE LA SUBSTANCE P**

ANNEXE CONFIDENTIELLE

SOMMAIRE

ANNEXE I (complète le Chapitre II - § B.3.3.2. b)	2
ANNEXE II (complète le Chapitre II - § B.3.4)	4
B.3.4.1. Conception du squelette	4
B.3.4.2. Evaluation du potentiel pharmacologique du dérivé 77 et interprétation	5
B.3.4.3. Etude du noyau 1-benzyl-3-arylméthylpipérazine en tant que représentant du pharmacophore de type I	5
ANNEXE III (complète le Chapitre III - § B.3.)	7
B.3.1. Acylation de la 2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 58	7
B.3.2. Benzylation de la 2-oxo-4-acyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 83	8
ANNEXE IV (complète le Chapitre III - § B.4.)	9
ANNEXE V (complète le Chapitre III - § B.5.)	13
B.5.1. Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-2,4-dibenzylpipérazine 77	13
B.5.1.1. Préparation de la pipérazinedione 80	13
B.5.1.1. Préparation de 77	13
B.5.2. Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine 89 et de ses dérivés N-substitués 79, 81 et 82	14
ANNEXE VI (complète la partie expérimentale - § B.5.)	16
Synthèse de la 2-oxo-3-benzyl-4-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 83 et de la 2-oxo-3-benzyl-1,4-di(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 83'	16
Synthèse de la 2-oxo-1,3-dibenzyl-4-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 78	17
ANNEXE VII (complète la partie expérimentale - § B.6.)	19
Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 61	19
Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 23 (= 62 avec R ₁ = 2-(OMe)Ph)	19
Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 25 (= 63 avec R ₁ = 2-(OMe)Ph)	20
Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline 22 (= 70 avec R ₁ = 2-(OMe)Ph)	21
Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline (sous forme de chlorhydrate) 24 (= 71 avec R ₁ = 2-(OMe)Ph)	22

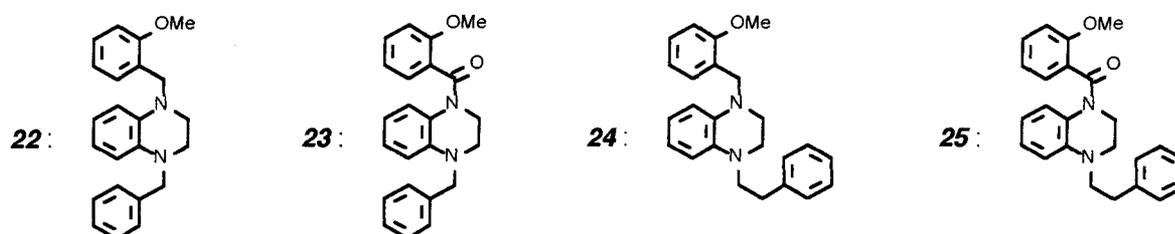
ANNEXE VIII (complète la partie expérimentale - § B.7.)	23
Synthèse de Boc-Phe-(NBzl)Gly-OEt 84	23
Synthèse de la 1,3-dibenzylpipérazine-2,5-dione 80	23
Synthèse de la 1,3-dibenzyl pipérazine 85	24
Synthèse du chlorhydrate de la 1,3-dibenzyl-4-[(2-méthoxy)benzoyl]pipérazine 77	25
Synthèse du chlorhydrate de N-méthylphénylalaninate de méthyle 86 (R)	25
Synthèse de Boc-Gly-(N-Me)Phe-OMe (87 , R ou S)	26
Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine-3,6-dione (88 , R ou S)	27
Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine (89 , R ou S)	27
Synthèse de la 1-méthyl-2-benzyl-4-[(2-méthoxy)benzyl]pipérazine (79 , S)	28
Synthèse du chlorhydrate de la 1-méthyl-2-benzyl-4-[(2-méthoxy)benzoyl]pipérazine (81 , R) ou (82 , S)	29

Les recherches que nous avons menées et que nous présentons dans ce mémoire ont été réalisées en collaboration avec un partenaire industriel (UCB S.A., Secteur pharmaceutique). Elles appartiennent au domaine de la chimie thérapeutique et avaient pour objectif de mettre en évidence des N.C.E. (New Chemical Entities) ligands des récepteurs NK1 de la substance P. Nous avons élaboré une stratégie qui a révélé de telles structures ; elles sont désormais susceptibles d'un développement pharmaceutique plus poussé . Par ailleurs, les synthèses mises en jeu pourraient être réutilisées pour la préparation d'autres molécules industriellement intéressantes. Nous avons donc dû garder un caractère confidentiel pour dix structures. Elles sont récapitulées sur la figure annexe 1.

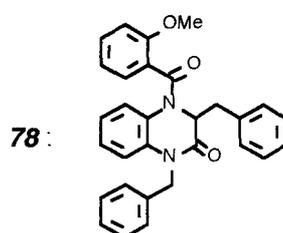
Cette partie annexe confidentielle a pour objet de rassembler les résultats concernant les composés précités ; ceux-ci s'inscrivent dans la stratégie générale exposée dans le mémoire. Nous avons donc essayé, pour les présenter, de rappeler le plan établi dans le rapport. Néanmoins, le contexte global ayant présidé à l'élaboration ou à la synthèse des composés n'est pas redéfini et les liens logiques entre les différents paragraphes ne peuvent être vus qu'en se référant au mémoire.

figure annexe 1 : récapitulatif des molécules préparées présentant un caractère confidentiel

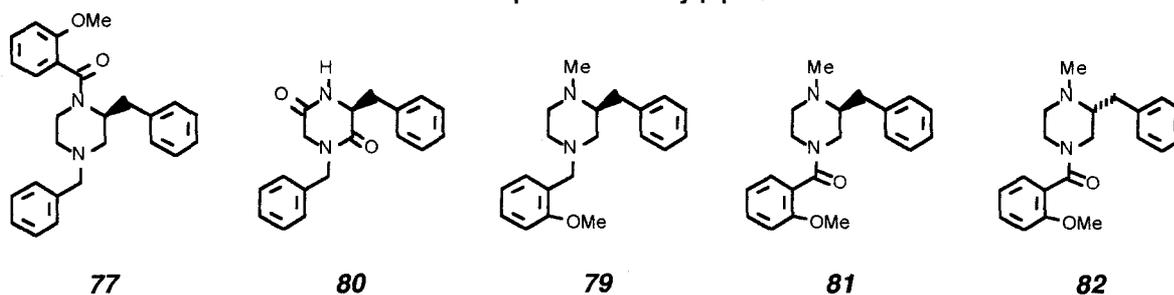
dérivés à squelette 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline



dérivés à squelette 2-oxo-3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline



dérivés à squelette 3-benzylpipérazine



ANNEXE I

CHAPITRE II. 'N.C.E. ligands des récepteurs NK1 de la substance P'

B. Elaboration d'une stratégie de drug design : mise en évidence de N.C.E. ligands des récepteurs NK1

B.3. Le FK888 et le dipeptide **1**, deux leads peptidiques à analyser parallèlement : modifications structurales et pharmacomodulations

B.3.3. Etude de 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines N-benzylées

B.3.3.2. Les 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines N-benzylées et le pharmacophore de type I

b. Optimisation du noyau 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline, modeste représentant du pharmacophore de type I

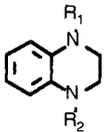
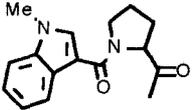
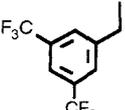
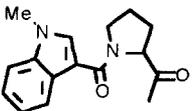
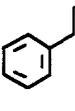
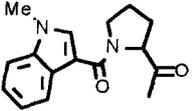
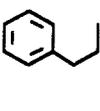
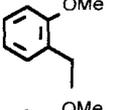
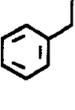
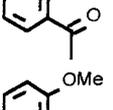
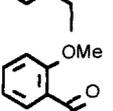
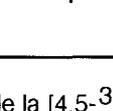
Plusieurs pharmacomodulations ont été envisagées à partir du composé **18** en vue d'optimiser le noyau 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline : se servant des résultats obtenus en série indolique concernant le remplacement de la chaîne N-[(1-méthylindol-3-yl)carbonyl]proline, nous avons préparé les dérivés **22** et **23** dans lesquels on retrouve respectivement les groupements 2-méthoxybenzyle et 2-méthoxybenzoyle. L'homologation de la chaîne benzylique a par ailleurs été envisagée sur chacun des composés (dérivés **21**, **24**, **25**) -tableau annexe 1-

Alors qu'en série indolique le changement du groupement N-[(1-méthylindol-3-yl)carbonyl]prolyl soit par un benzoyle soit par un benzyle n'entraîne pas de modifications de l'affinité, il est à noter que, dans cette série, l'amidification de l'atome d'azote N4 du noyau par un 2-méthoxybenzoyle induit une amélioration de la reconnaissance du récepteur (dérivé **23**) ; par contre, la substitution de ce même hétéroatome par un 2-méthoxybenzyle annule l'affinité (dérivé **22**).

Quant à l'homologation de la chaîne N-benzylique, elle n'entraîne pas de modification déterminante de l'affinité (dérivés **24** à **26**).

Cette constatation qui met en évidence la possibilité de modifier un élément théorique du pharmacophore nous conforte dans l'idée que, même s'il est mieux adapté au type I, le noyau 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline ne reste qu'un modeste support pour ce pharmacophore.

tableau annexe 1: affinité des structures à squelette 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline

					
Composé	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM) ^(a)	n _H	pK _i (b)
19 -rappel-			(c)		
20 -rappel-			(d)		
21 -rappel-			(d)		
22			(c)		
23		"	2,06 ± 0,27	1,1	5,9
24			(c)		
25		"	2,6 ± 0,34	2,2	

(a) : déplacement de la [4,5-³H-Leu¹⁰]SP du récepteur NK1 exprimé dans des cellules IM-9 ;
 (b) calculé si le coefficient de Hill est inférieur à 1,5 ; (c) inhibition inférieure à 20% à 10⁻⁶M ;
 (d) inhibition comprise entre 20% et 50% à 10⁻⁶M

ANNEXE II

CHAPITRE II. 'N.C.E. ligands des récepteurs NK1 de la substance P'

B. Elaboration d'une stratégie de drug design : mise en évidence de N.C.E. ligands des récepteurs NK1

B.3. Le FK888 et le dipeptide **1**, deux leads peptidiques à analyser parallèlement : modifications structurales et pharmacomodulations

B.3.4. Etude du noyau 1-benzyl-3-arylméthylpipérazine

B.3.4.1. Conception du squelette

Forts de la nouvelle structure de type I (dérivé **23**), modestement affine pour les récepteurs NK1 et conscients du fait que, sur des squelettes 1-benzyl-2-oxo-3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines, les pharmacocons pouvaient être inscrits, soit dans les cycles B'₁ / C', soit dans les cycles B'₂ / C', nous avons envisagé d'écartier, sur la molécule **23**, le cycle B'₂ du noyau pipérazine et de le transformer en cycle B'₁ (dérivé **77**). La molécule **78** a été préparée comme élément de comparaison pour l'affinité. -figure annexe 2-

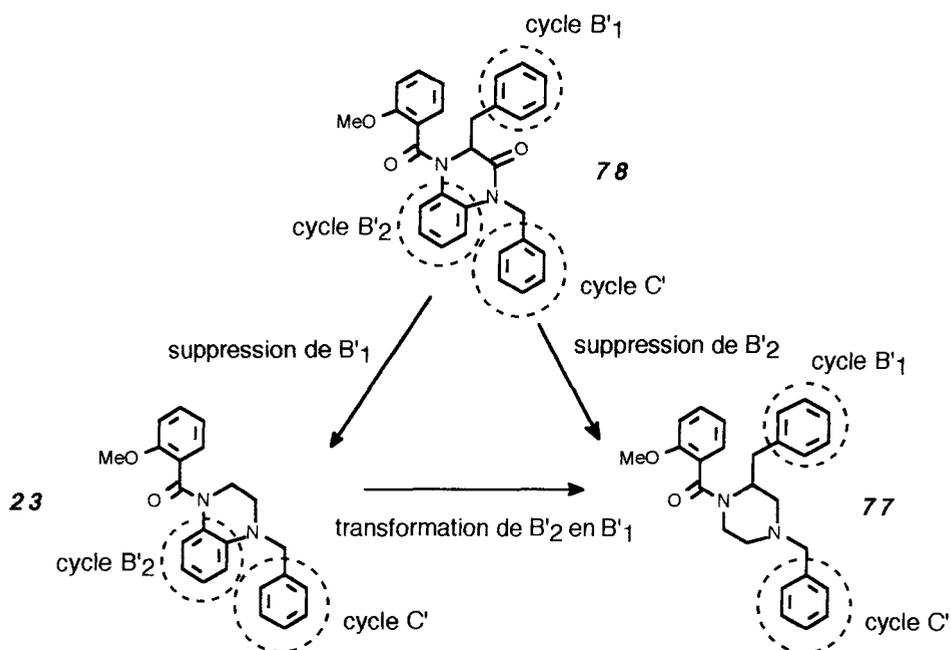


figure annexe 2 : conception du noyau 1-benzyl-3-arylméthylpipérazine

B.3.4.2. Evaluation du potentiel pharmacologique du dérivé **77** et interprétation

L'étude de l'affinité de **77** pour les récepteurs NK1 révèle que la transformation du cycle B'₂ (sur le dérivé **23**) en cycle B'₁ permet d'augmenter l'affinité d'un facteur 4 -tableau annexe 2-. Encombrer et rigidifier le cycle pipérazine via un squelette 1-benzyl-2-oxo-3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline (composé **28**) induit la perte d'affinité (pas de déplacement de la [4,5-³H-Leu¹⁰]SP du récepteur NK1 exprimé dans des cellules IM-9 à 10⁻⁶M).

Ces résultats nous amènent à conclure que dans la molécule **78**, les pharmacogroupements sont (comme cela avait été proposé au départ) les cycles B'₁ et C'. Le manque d'affinité est imputable à l'impossibilité qu'a le pharmacophore de bien se positionner dans le site récepteur du fait d'une gêne stérique induite par le cycle B'₂.

B.3.4.3. Etude du noyau 1-benzyl-3-arylméthylpipérazine en tant que représentant du pharmacophore de type I

Le squelette 1,3-dibenzylpipérazine apparaît donc comme une nouvelle structure affine pour les récepteurs NK1. Toutefois, peu de pharmacomodulations ont été réalisées -tableau annexe 2-. Le groupement en position 4 (groupement benzoylé) a été supprimé (dérivé **79**), ce qui induit la perte d'affinité. Par ailleurs, ni le passage à un noyau pipérazinedione (dérivé **80**), ni le changement d'hybridation du N-benzyle (dérivés **81** et **82**) ne permettent de restaurer la possibilité de reconnaissance du récepteur.

Ces composés de type I qui ne présentent pas d'affinité pour les récepteurs NK1 sont tout de même à comparer à des composés, préparés par Lewis et ses collaborateurs (1995), qui s'inscrivent dans le pharmacophore de type II -tableau annexe 2-, composés **a** et **b**: malgré le fait qu'ils ne possèdent que deux noyaux aromatiques, ils présentent une affinité modeste pour le récepteur. Ces composés constituent d'autres exemples de différences de comportement face au récepteur pour les deux classes d'antagonistes.

tableau annexe 2: affinité des structures à squelette 1-benzyl-3-arylméthylpiperazine

Composé	Ar	X	R ₁	R ₂	stéréo- chimie	IC ₅₀ (μM)	n _H	pK _i
77		CH ₂			S	1,35 ± 0,08 (a)	1,6	6,5
79	"	"	Me		S	(b)		
80	"	CO	H		S	(b)		
81	"	CH ₂	Me		R	(b)		
82	"	"	"	"	S	(b)		
a		CH ₂	H		S	0,6 ± 0,1 (c)		
b	"	CO	"	"	S	4,3 ± 0,5 (c)		

(a) déplacement de la [4,5-³H-Leu¹⁰]SP du récepteur NK1 exprimé dans des cellules IM-9 ; (b) : inhibition inférieure à 20% à 10⁻⁶M ; (c) : Lewis et al., 1995 : déplacement de la [¹²⁵I]-SP du récepteur NK1 exprimé dans des cellules CHO

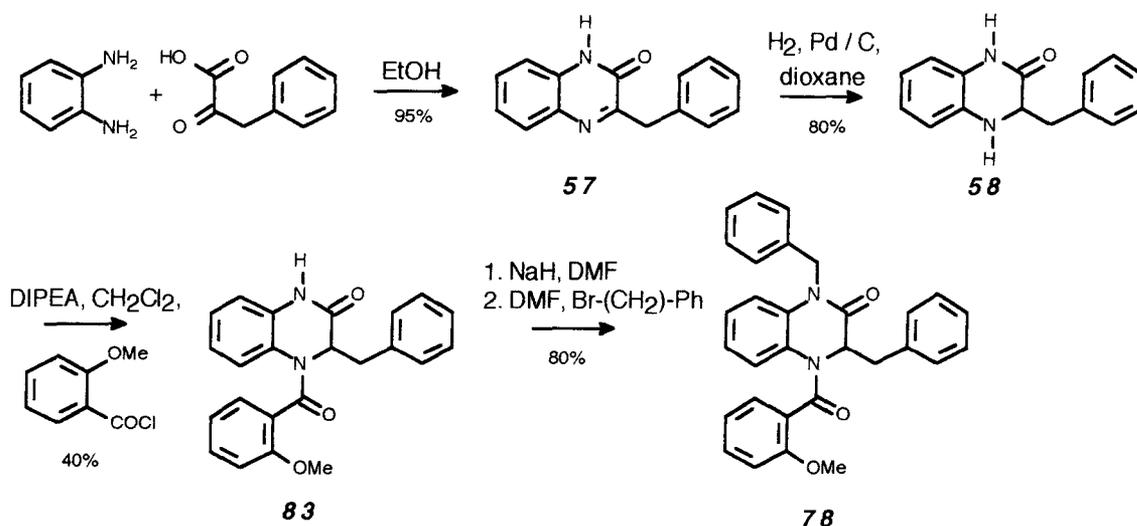
ANNEXE III

CHAPITRE III. 'Stratégie de synthèse'

B. Synthèse des dérivés non peptidiques issus de l'analyse des leads peptidiques

B.3. Synthèse de dérivés possédant un squelette 2-oxo-3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline

Pour la préparation du dérivé **78**, nous avons adopté une stratégie similaire à celle mise en oeuvre pour la synthèse de **18** et détaillée dans le mémoire - schéma annexe 1-

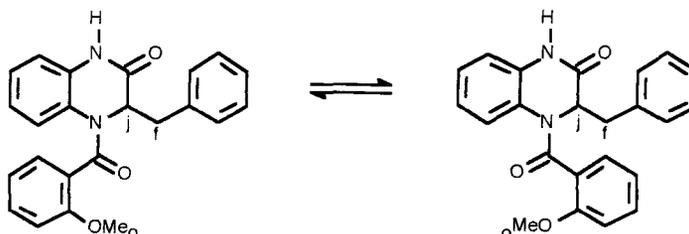
schéma annexe 1 : synthèse du composé **78**B.3.1. Acylation de la 2-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **58**

L'acylation de **58**, par le chlorure de benzoyle permet d'accéder au produit **83**. Elle est conduite classiquement dans le dichlorométhane en présence de DIPEA et fournit **83** avec 40% de rendement -schéma annexe 1-. Il a également été noté la formation (avec 20% de rendement) du dérivé diacylé (sur les atomes d'azote N1 et N4 du cycle).

Une analyse de RMN du proton à diverses températures a été réalisée sur **83**. Elle permet de montrer l'existence à température ambiante et dans le DMSO d'un équilibre conformationnel entre deux formes stables du produit, dans les proportions 50 : 50. Ceci est probablement dû à la stéréochimie cis et trans de la liaison amide extracyclique -schéma annexe 2-. De fait, à 297K les signaux correspondant aux groupements méthoxy (Ho), à Hf et Hj apparaissent dédoublés ; une augmentation de température

entraîne leur coalescence et à 350K, l'échange conformationnel est tel qu'on n'enregistre qu'un seul signal pour chaque proton non magnétiquement équivalent.

schéma annexe 2 :
équilibre conformationnel visible sur le composé **83**



B.3.2. Benzoylation de la 2-oxo-4-acyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **83**

La benzoylation du dérivé **83** par le bromure de benzyle est réalisée par alkylation de l'amidate de sodium formé *in situ* par action de l'hydrure de sodium dans le DMF. Elle permet d'obtenir le dérivé souhaité (**78**) avec 85% de rendement. -schéma annexe 1-

Une analyse par RMN a été réalisée à température ambiante sur ce produit : le spectre enregistré dans le chloroforme deutérié révèle deux formes stables dans les proportions 75 : 25. Une diminution de température favorise la stabilisation de cet équilibre et une expérience COSY-DQF à 250K a été effectuée afin de faciliter l'attribution des différents signaux.

Par ailleurs, lorsque le spectre est réalisé sur **78** dissous dans le DMSO et à 25°C, l'équilibre est encore visible mais les quantités relatives en conformères sont alors de 50 : 50 ; une élévation de température entraîne la coalescence des signaux dédoublés, confirmant le fait que l'on a affaire à un mélange de conformères.

ANNEXE IV

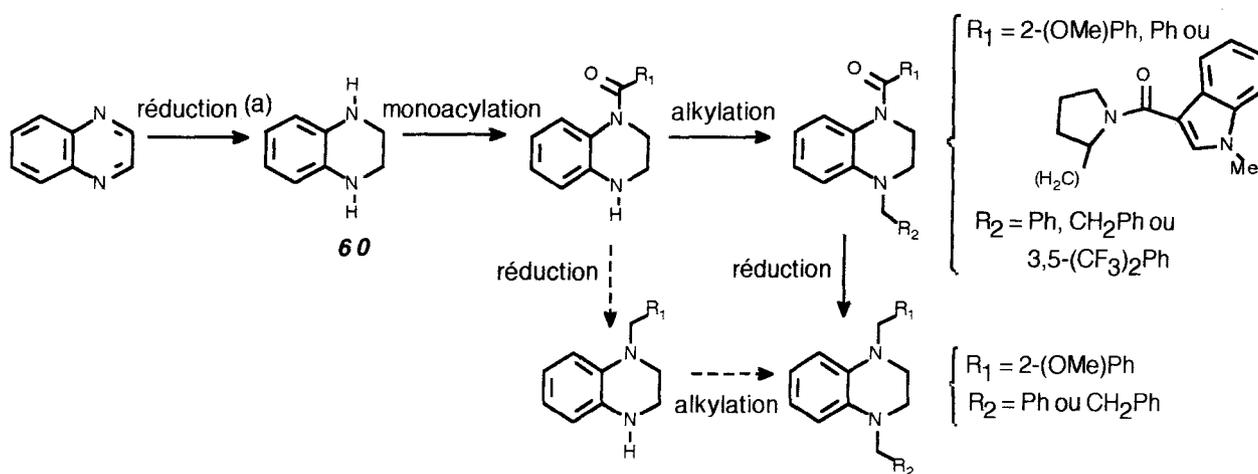
CHAPITRE III. 'Stratégie de synthèse'

B. Synthèse des dérivés non peptidiques issus de l'analyse des leads peptidiques

B.4. Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines

Nous reportons dans cette annexe les différents schémas relatifs au paragraphe B.4 du chapitre III du mémoire mais dans lesquels les substituants masqués dans le rapport sont détaillés.

schéma 24 : stratégie générale envisagée pour la préparation des dérivés de la tétrahydroquinoxaline



(a) : Cavagnol et Wiselogle (1947)

schéma 25 : préparation des N-acyl-N'-alkyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines selon une stratégie consistant à i. acyler, ii. alkyler la tétrahydroquinoxaline

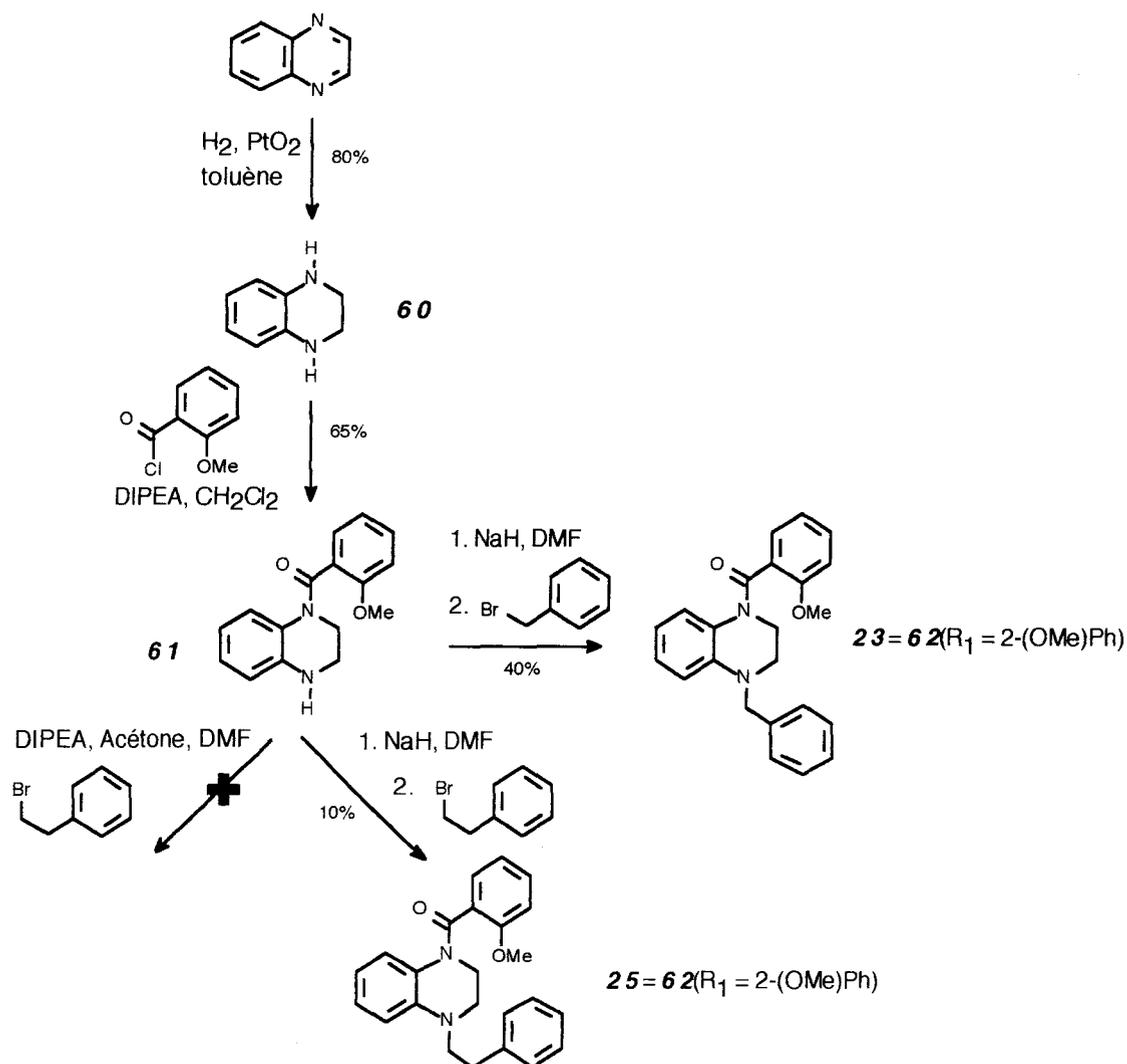
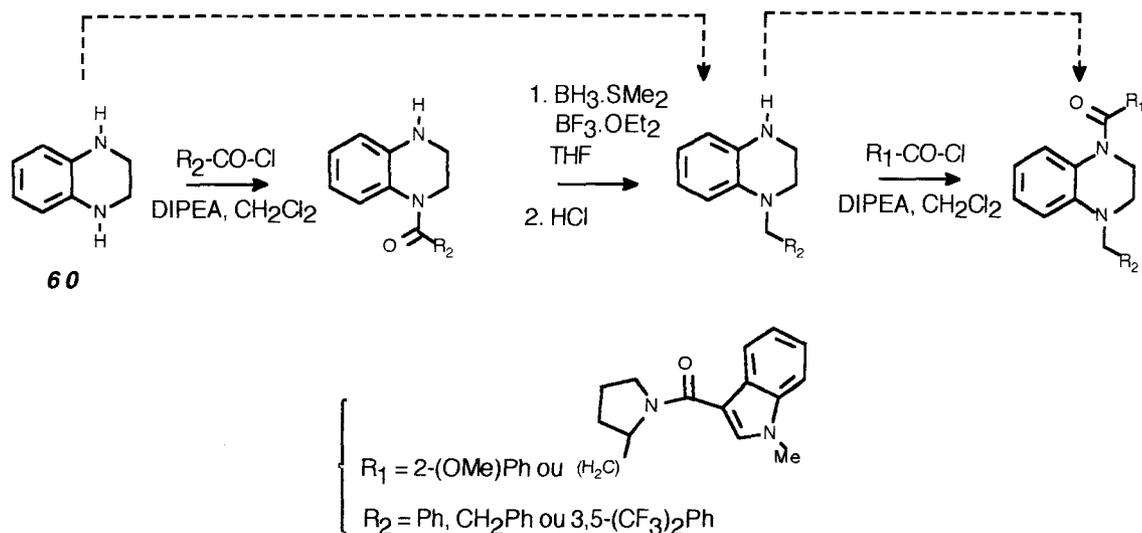
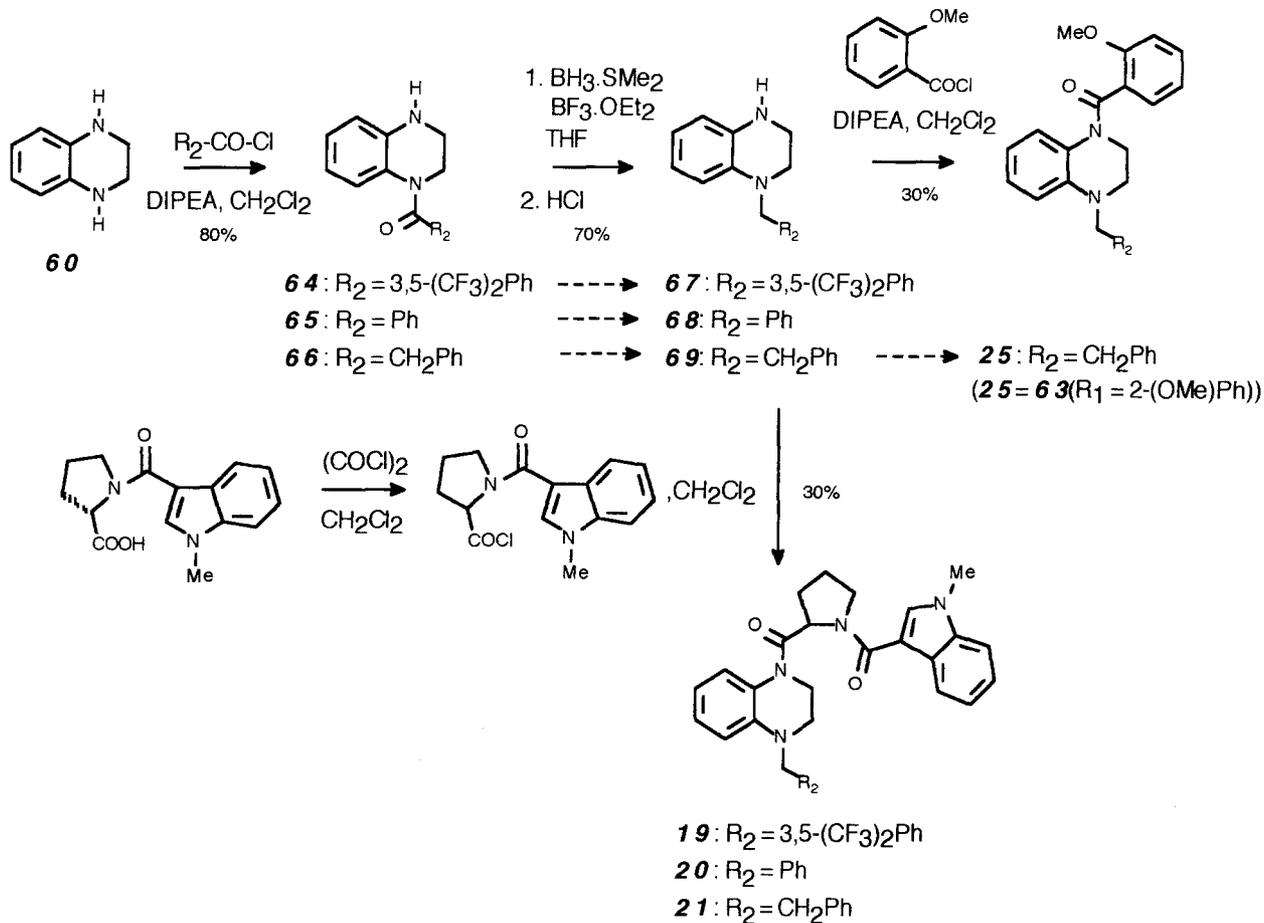
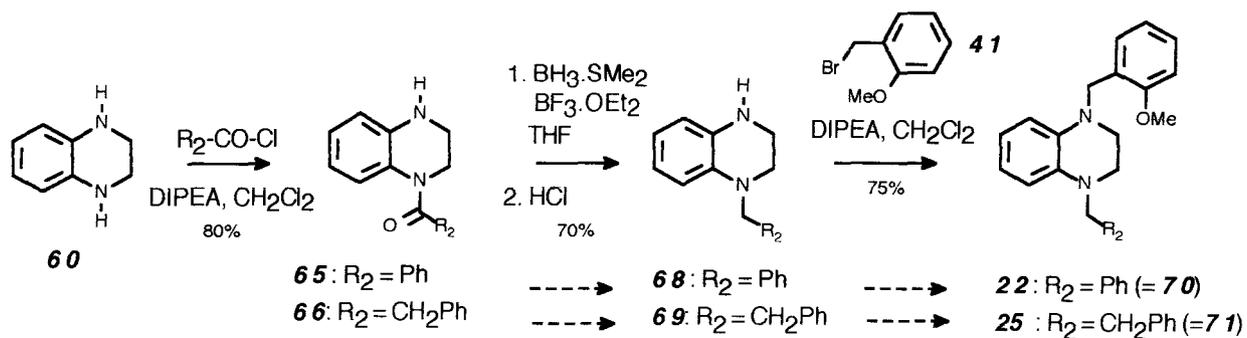


schéma 26 : nouvelle stratégie pour la préparation de *N*-acyl-*N'*-alkyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalinesschéma 27 : préparation de *N*-acyl-*N'*-alkyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines **19**, **20**, **21** et **25**

N.B. les rendements sont indicatifs du fait des différents produits préparés selon le même protocole

schéma 28 : préparation de *N,N'*-dialkyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines **22** et **24**

N.B. les rendements sont indicatifs du fait des différents produits préparés selon le même protocole

ANNEXE V

CHAPITRE III. 'Stratégie de synthèse'

B. Synthèse des dérivés non peptidiques issus de l'analyse des leads peptidiques

B.5. Synthèse de dérivés possédant un squelette 1,3-dibenzylopipérazine

Pour la préparation des dérivés **77**, **78**, **79**, **81** et **82**, la méthode générale adoptée consiste :

- à former, dans un premier temps, une pipérazinedione possédant un groupement benzyle sur le cycle et correctement alkylée sur un des atomes d'azote
- à la réduire dans un deuxième temps
- à la N-substituer dans un troisième temps.

B.5.1. Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-2,4-dibenzylopipérazine **77**

B.5.1.1. Préparation de la pipérazinedione **80**

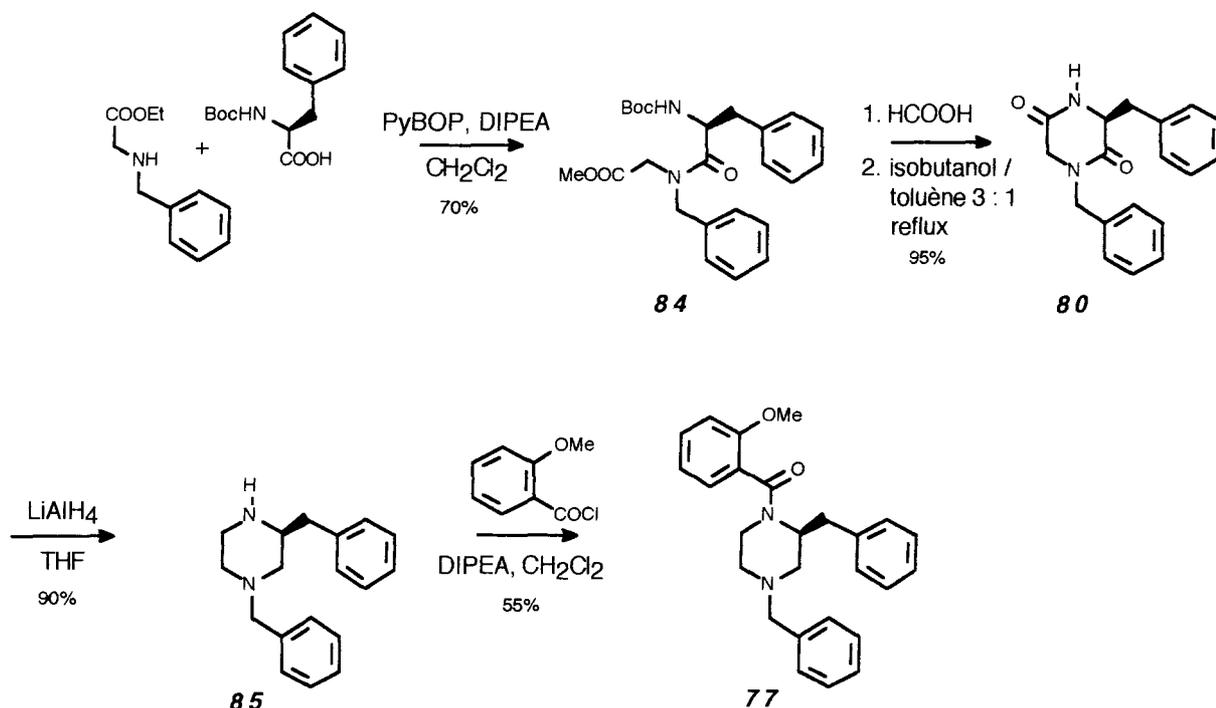
La stratégie de synthèse envisagée pour la préparation de **77** permet de considérer **38**, dont le potentiel pharmacologique a dû être évalué, comme un intermédiaire réactionnel -schéma annexe 3-

La première étape consiste en un couplage peptidique entre le N-benzylglycinate d'éthyle et la N-tert-butoxycarbonyl-L-phénylalanine, commerciaux. Il est réalisé avec, comme agent de couplage, le PyBOP et permet de former **84** avec 70% de rendement. La libération de l'amine et la cyclisation de l'aminoester résultant sont réalisées respectivement dans l'acide formique et par chauffage dans un mélange isobutanol / toluène sans isoler le formiate intermédiaire (Papadopoulos et al, 1991). Une forte dilution et une faible agitation favorisent la cyclisation aux dépens de la dimérisation et permettent d'obtenir la pipérazinedione **80** avec 95% de rendement.

La stéréochimie du centre asymétrique de **80** souhaitée (configuration S) est obtenue en partant de la Boc-L-phénylalanine. En effet, la méthode de synthèse choisie n'induit pas, *a priori* de racémisation ; ceci a pu être confirmé par la synthèse des deux énantiomères **81** et **82** que nous décrirons ultérieurement.

B.5.1.2. Préparation de **77**

Après réduction de la bis lactame **80** par LiAlH₄ dans le THF qui permet d'obtenir la pipérazine **85**, **77** est préparé avec 55% de rendement par acylation de **85** par le chlorure de 2-méthoxybenzoyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane.

schéma annexe 3 : synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-2,4-dibenzylpipérazine **77**B.5.2. Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine **89** et de ses dérivés N-substitués **79**, **81** et **82**

La formation de la pipérazinedione **88** est réalisée selon un schéma similaire à celui utilisé pour la préparation de **80**, en partant de la glycine N-protégée par un groupement tert-butoxycarbonyle et du N-méthylphénylalaninate de méthyle optiquement pur (notons que N-Me-L-Phe-OMe (**86**, S) est commercial tandis que N-Me-D-Phe-OMe (**86**, R) doit être préparé par estérification de N-Me-D-Phe). La réduction de la bis lactame **88** par LiAlH₄ dans le THF mène à la pipérazine **89** elle-même -schéma annexe 4-

89(S) a pu être alkylé par le bromure de 2-méthoxybenzyle **41**, préparé au préalable. Le dérivé **79** de configuration S a ainsi été obtenu avec 55% de rendement ; le composé correspondant, de configuration R, n'a pas été préparé. Puis, **89** a été acylée par le chlorure de 2-méthoxybenzoyle en présence de triéthylamine : partant de la pipérazine **89** de configuration S (c'est-à-dire issu du couplage de Boc-Gly avec N-Me-L-Phe-OMe (**86**, S)), nous avons pu obtenir le composé **82** avec 60% de rendement ; l'acylation du composé **89** de configuration R fournit le dérivé **81**. Une analyse de la pureté optique de **81** et **82** par HPLC sur phase chirale, et la comparaison de leur pouvoir rotatoire spécifique -tableau annexe 3- a confirmé que la méthode n'engendre pas de racémisation .

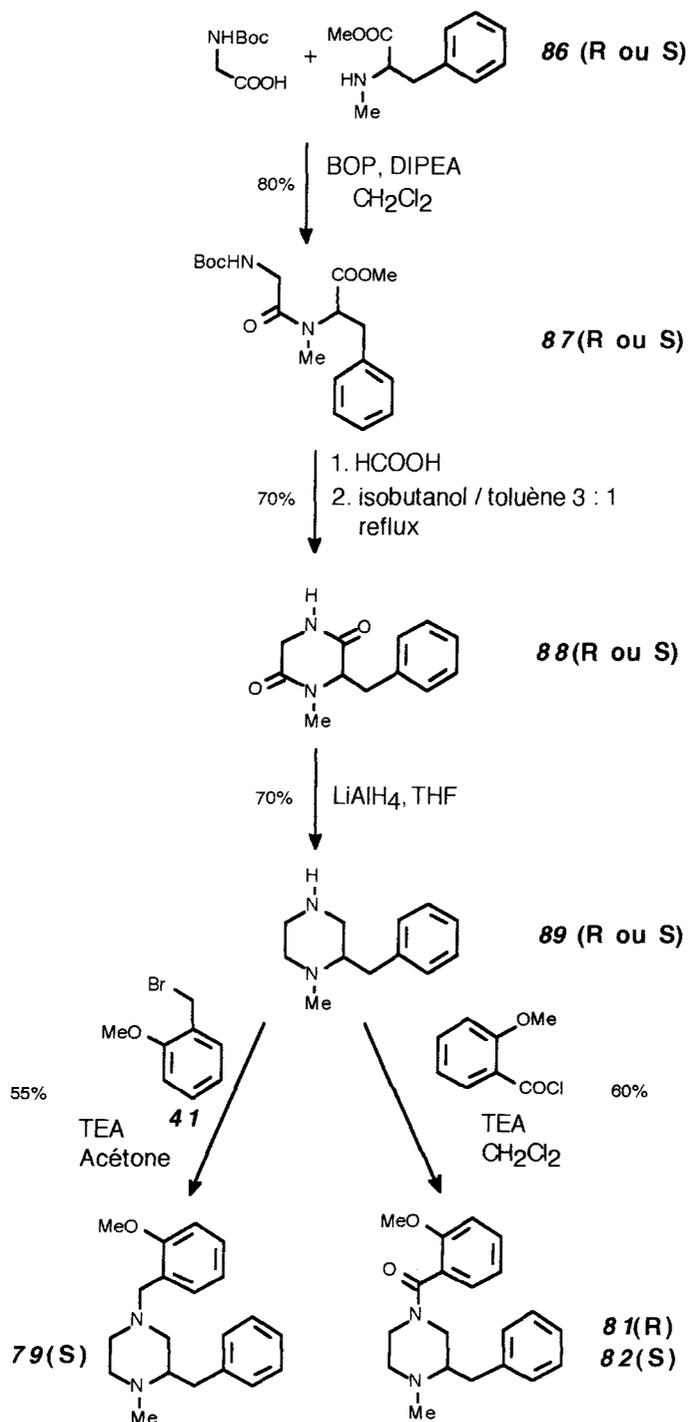
tableau annexe 3 : pouvoir rotatoire spécifique de **81** et **82**

(a) : mesuré dans MeOH

composé	$[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ (a)
81	41,0°
82	-43,6°

schéma annexe 4 :

Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine **89** et de ses dérivés N-substitués **79**, **81** et **82**



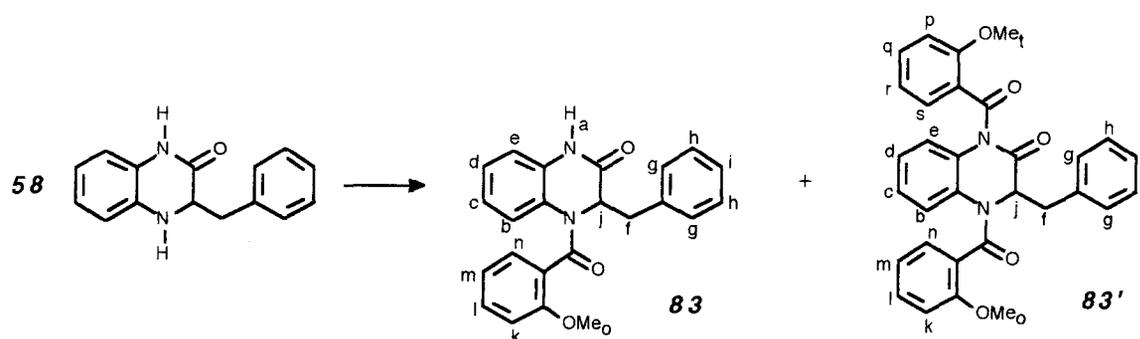
ANNEXE VI

PARTIE EXPERIMENTALE

B. Protocoles chimiques

B.5. Synthèse de dérivés possédant un squelette 2-oxo-3-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline

Synthèse de la 2-oxo-3-benzyl-4-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **83** et de la 2-oxo-3-benzyl-1,4-di(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **83'**



A une solution de **58** (950 mg ; 4 mmoles) et de DIPEA (566 mg ; 4,4 mmoles) dans du dichlorométhane préalablement séché sur CaCl_2 (50 ml) est ajouté, goutte à goutte, le chlorure d'acide ortho-anisique (819 mg ; 4,8 mmoles). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 heures.

Après lavages par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , par l'eau, par une solution aqueuse de HCl 1N et de nouveau par l'eau, le dichlorométhane est séché sur MgSO_4 puis évaporé à sec. Le brut est repris par l'acétate d'éthyle. Un précipité correspondant à **83** prend en masse. Il est filtré et, après lavage par un mélange toluène / cyclohexane, il est recristallisé dans le toluène (rendement : 40%).

Rf : 0,55 (CH_2Cl_2 / AcOEt 5 : 5)

E : 179,9-180,3°C

SM (EI) :

372	M^+
281	$\text{M}-\text{M}(\text{CH}_2\text{Ph})$
135	$\text{M}[2-(\text{OMe})\text{PhCO}^+]$

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

1670	(CO intracyclique)
1630	(CO extracyclique)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% obtenu
C	74,17	74,44
H	5,41	5,63
N	5,52	5,45

RMN (300 MHz, DMSO-d₆, T = 297 K) : δ (ppm) :

Deux conformations sont visibles
(conf a / conf b 50 : 50)

2,5	(m, 1H, Hf)
2,7	(dl, 1H conf a, Hf')
2,95	(dl, 1H conf b, Hf')
3,1	(s, 3H conf a, Ho)
3,7	(s, 3H conf b, Ho')
4,05	(d, J= 9,6Hz, 1H conf a, Hj)
5,4	(dl, 1H conf b, Hj)
5,95	(d, J=7,6Hz, 1H-conf a-, H aromatique)
6,3	(m, 1H-conf a-, H aromatique)
6,55 à 7,4	(m, 11 H +1H-conf b-, H aromatiques)
7,95	(m, 1H conf b-, H aromatique)
10,85	(s, 1H, NH)

RMN (300 MHz, DMSO-d₆, T = 350 K) : δ (ppm) :

Une seule conformation est visible

2,6	(dd -système ABX, J = 13,75 Hz, J' = 10,0 Hz, 1H, Hf)
2,85	(dd -système ABX, J = 13,75 Hz, J' = 4,7 Hz, 1H, Hf')
3,45	(s, 3H, Ho)
5,0	(m, 1H, Hj)
6,55 à 7,4	(m, 13 H, H aromatiques)
10,45	(s, 1H, NH)

Le produit **83'**, diacylé, a pu être isolé avec 20% de rendement par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane / AcOEt 6 : 4) réalisée sur le filtrat obtenu après la précipitation de **83**.

Rf : 0,55 (hexane / AcOEt 6 : 4)

SM (EI) :

506	M ⁺
415	M-M(CH ₂ Ph)
135	M[2-(OMe)PhCO ⁺]

IR (pastille de KBr) : ν (cm⁻¹) :

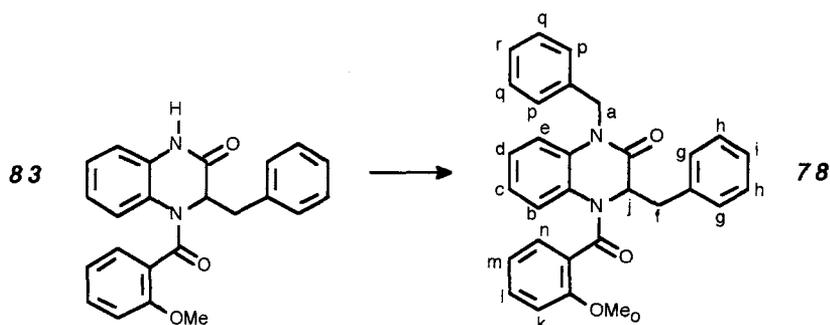
1720	(CO extracyclique de l'urée)
1660	(CO intracyclique de l'urée)
1625	(CO de l'amide extracyclique)

RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) :

Deux conformations sont visibles
(conf a / conf b 50 : 50)

2,55	(m, 1H conf a, Hf)
2,35	(m, 1H conf a, Hf')
2,7	(dl, 1H conf b, Hf)
3,1	(m, 1H conf a + 1H conf b, Hj+Hf')
3,6	(s, 3H conf a, Ho)
3,65	(s, 3H conf b, Ho')
3,6	(s, 3H, Ht)
4,5	(dd, J=12,3Hz, J=3,1Hz, 1H conf b, Hj)
6,0 à 8,2	(m, 17H, H aromatiques)

Synthèse de la 2-oxo-1,3-dibenzyl-4-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **78**



A une solution maintenue à 0°C de **83** (580 mg ; 1,56 mmoles) dans du DMF anhydre (50 ml) est ajouté par petites portions l'hydrure de sodium (37,5 mg ; 1,56 mmoles). Le mélange est laissé sous agitation pendant 2 heures. Le bromure de benzyle (266 mg ; 1,56 mmoles) est alors ajouté goutte à goutte.

Dès la fin de l'ajout, le DMF est évaporé et le résidu repris dans du dichlorométhane. Après lavages par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, par l'eau, par une solution aqueuse de HCl 1N et de nouveau par l'eau, le

dichlorométhane est séché sur MgSO_4 puis évaporé à sec. Le brut est repris par l'éther diisopropylique et **78** précipite ; il est isolé par filtration puis recristallisé dans l'éther diisopropylique (rendement : 85%).

Rf : 0,6 (hexane / AcOEt 5:5)

E : 151,4-152,4°C

SM (EI) :

462	M^+
371	$\text{M}-\text{M}(\text{CH}_2\text{Ph})$
135	$\text{M}[2-(\text{OMe})\text{PhCO}^+]$

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

1655	(CO intracyclique)
1640	(CO extracyclique)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% obtenu
C	77,90	77,62
H	5,66	5,64
N	6,06	5,79
O	10,38	10,18

RMN (300 MHz, CDCl_3 , T = 297 K) : $\delta(\text{ppm})$:

Deux conformations sont visibles

(conf a / conf b 75 : 25)

2,7	(t, J = 12,9 Hz, 1H conf a, Hf)
2,75	(dd -système ABX, J = 13,3 Hz, J' = 11,6 Hz, 1H conf b, Hf)
2,8	(s, 3H conf a, Ho)
2,9	(dd -système ABX, J = 13,4 Hz, J' = 2,9 Hz, 1H conf a, Hf')
3,25	(dd -système ABX, J = 13,5 Hz, J' = 4,6 Hz, 1H conf b, Hf')
3,7	(s, 3H conf b, Ho')
4,55	(dd, J = 12,1 Hz, J' = 3 Hz, 1H conf a, Hj)
5,35	(m, 2H, Ha)
6,0	(dd, J = 7,4 Hz, J' = 1,5 Hz, 1H conf a, H aromatique)
6,05	(dd, J = 11,4 Hz, J' = 4,6 Hz, 1H conf b, Hj)
6,4	(d, J = 7,7 Hz, 1H conf b, H aromatique)
6,45	(d, J = 8,3 Hz, 1H conf b, H aromatique)
6,65	(m, 1H conf b, H aromatique)
6,7	(t, J = 7,4 Hz, 1H conf a, H aromatique)
6,85 à 7,15	(m, 4H, H aromatiques)
7,2 à 7,45	(m, 11H, H aromatiques)
8,1	(dd, J = 7,9 Hz, J' = 1,4 Hz, 1H conf a, H aromatique)

RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, T = 330 K) : $\delta(\text{ppm})$:

Une seule conformation est visible

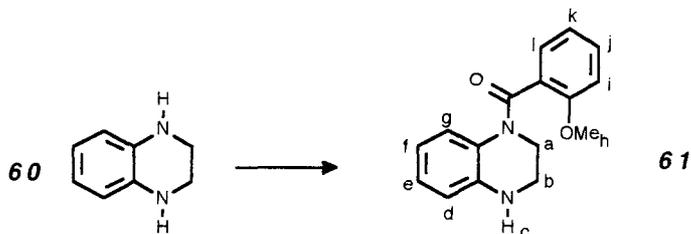
2,65	(dd -système AB, J = 13,7 Hz, J' = 10,4 Hz, 1H, Hf)
2,9	(dd -système AB, J = 13,7 Hz, J' = 4,5 Hz, 1H, Hf')
3,1	(s dans D_2O , Ho)
3,35	(m, 1H, Hj)
5,25	(d -système AB, J = 16,6 Hz, 1H, Ha)
5,3	(d -système AB, J = 16,3 Hz, 1H, Ha')
6,8 à 7,4	(m, 18 H, H aromatiques)

ANNEXE VII

PARTIE EXPERIMENTALE

B. Protocoles chimiques

B.6. Synthèse de 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalines

Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **61**

A une solution maintenue à 0°C de 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **60** (2 g ; 14,8 mmol) et de DIPEA (2,1 g ; 16,2 mmol) dans le dichlorométhane (40 ml) est ajouté goutte à goutte une solution de chlorure de 2-méthoxybenzoyle (2,3 g ; 13,3 mmol) dans le dichlorométhane.

Dès la fin de l'addition, le mélange réactionnel est lavé par HCl 1N (3 x 10 ml) et séché sur MgSO₄. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans le méthanol dans lequel **61** précipite (rendement : 66%).

R_f: 0,35 (cyclohexane / AcOEt 5 : 5)

F: 170-173°C

SM (EI) :

268 M⁺
135 M[2-(OMe)PhCO⁺]

IR (pastille de KBr) : ν(cm⁻¹) :

3310 (NH)
1620 (CO)

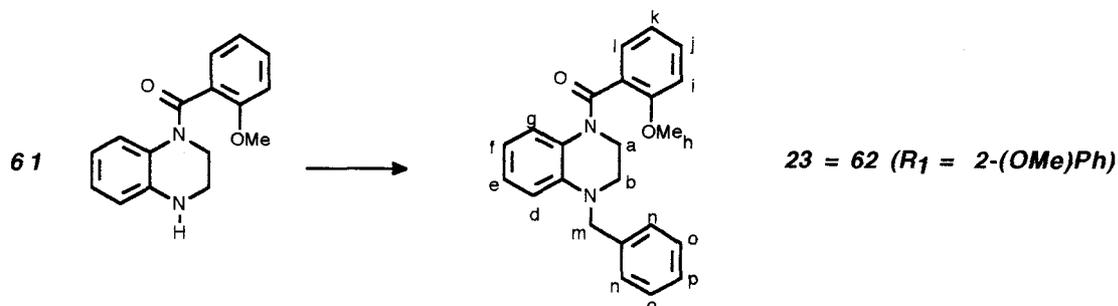
RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) :

2,9 à 4,1 (m, 7H, Ha+Hb+Hh)
6,6 à 7,4 (m, 8H, Hd+He+Hf+Hg+Hi+Hj+Hk+Hl)
7,8 (m, Hc)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% trouvé
C	71,62	72,10
H	6,01	6,18
N	10,44	10,69

Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **23** (= **62** avec R₁ = 2-(OMe)Ph)



A une solution maintenue à 0°C et sous atmosphère inerte de 1-(2-méthoxybenzoyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **61** (1 g ; 3,7 mmol) dans le DMF est ajouté l'hydrure de sodium (134 mg ; 5,59 mmol) par petites portions ; après 2 heures d'agitation est ajouté le bromure de benzyle (638 mg ; 3,7 mmol). Sont encore additionnés deux fois 320 mg (1,85 mmol) de bromure de benzyle après respectivement 4 heures et 12 heures d'agitation.

2 heures après le dernier rajout, le solvant est évaporé et le résidu repris dans le dichlorométhane ; un précipité est écarté et le filtrat lavé par une solution de HCl 1N et par l'eau. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est portée à sec et chromatographiée sur gel de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 9 : 1) pour fournir **23**. Celui-ci est alors recristallisé dans l'éthanol à 95% (rendement : 40%).

R_f : 0,2 (cyclohexane / AcOEt 8 : 2)

F : 148-150°C

SM (EI) :

358	M ⁺
223	M-M(2-(OMe)PhCO)
135	M[2-(OMe)PhCO ⁺]

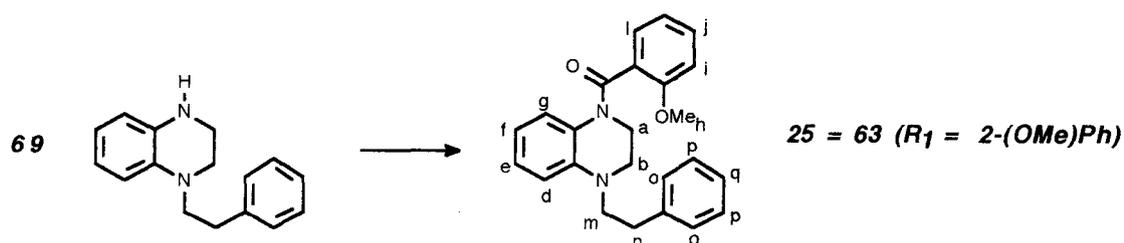
RMN (300 MHz, CDCl₃) : δ(ppm):

3,4	(s, 3H, Hh)
3,5 à 3,9	(m, 4H, Ha+Hb)
4,55	(s, 2H, Hm)
6,0 à 7,4	(m, 13H, Hd+He+Hf+Hg+Hi+Hj+Hk+Hl+Hn+Ho+Hp)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% trouvé
C	77,07	76,76
H	6,18	6,53
N	7,81	7,99

Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzoyl)-4-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **25** (= **63** avec R₁= 2-(OMe)Ph)



A une solution maintenue à 0°C de 1-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **69** (500 mg ; 2,1 mmol) et de DIPEA (298 mg ; 2,3 mmol) dans le dichlorométhane est ajouté goutte à goutte une solution de chlorure de 2-méthoxybenzoyle (394 mg ; 2,3 mmol) dans le dichlorométhane.

30 minutes après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est lavé par HCl 1N puis par la soude 1N et séché sur MgSO₄. Après évaporation à sec, le résidu précipite dans l'éther diéthylique ; il est recristallisé dans le cyclohexane (rendement : 30%)

Rf : 0,45 (hexane / AcOEt 5 : 5)

E : 87-90°C

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:
1635 (CO)

SM (EI) :

372	M ⁺
281	M-M(CH ₂ Ph)
135	M[2-(OMe)PhCO ⁺]

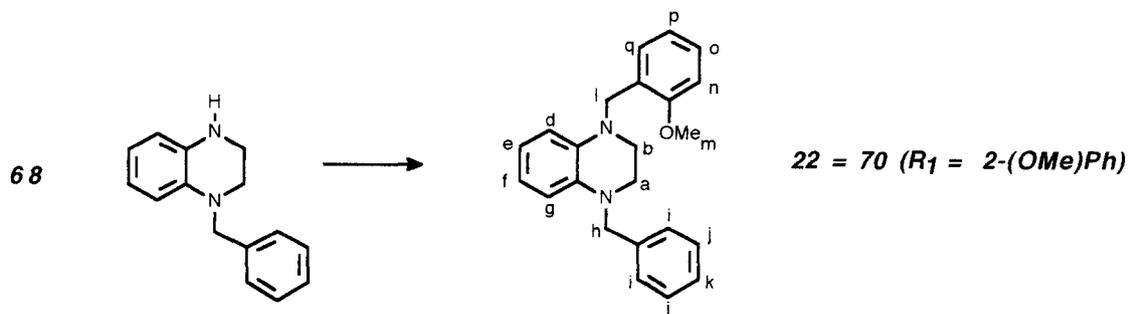
Analyse élémentaire :

	% calculé	% trouvé
C	77,39	77,43
H	6,49	6,44
N	7,52	7,29

RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$:

2,85	(t, J= 7,3 Hz, 2H, Hn)
3,25	(s, 3H, Hh)
3,3	(m, 4H, Ha+Hb)
3,55	(t, J= 7,3Hz, 2H, Hm)
6,8 à 7,4	(m, 8H, Hd+He+Hf+Hg+Hi+Hj+Hk+Hl+Ho+Hp+Hq)

Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzyl)-4-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **22** (= **70** avec R₁ = 2-(OMe)Ph)



A une solution maintenue à 0°C de 1-benzyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **68** (2,3 g ; 10,26 mmol) et de DIPEA (1,6 g ; 12,32 mmol) dans le dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte une solution de bromure de 2-méthoxybenzyle **41** (2,27 g ; 11,29 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est laissé 24 heures sous agitation, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Le brut est lavé par HCl 1N, par une solution saturée de NaHCO₃ et par l'eau puis séché sur MgSO₄. Il est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane / AcOEt 95 : 5) pour donner **22** pur, sous forme de poudre avec 30% de rendement.

Rf : 0,7 (hexane / AcOEt 7 : 3)

E : 96-98°C

SM (FAB) :

344	M ⁺
253	M-M(CH ₂ Ph)
121	M[2-(OMe)PhCH ₂ ⁺]
91	M(cation tropylium)

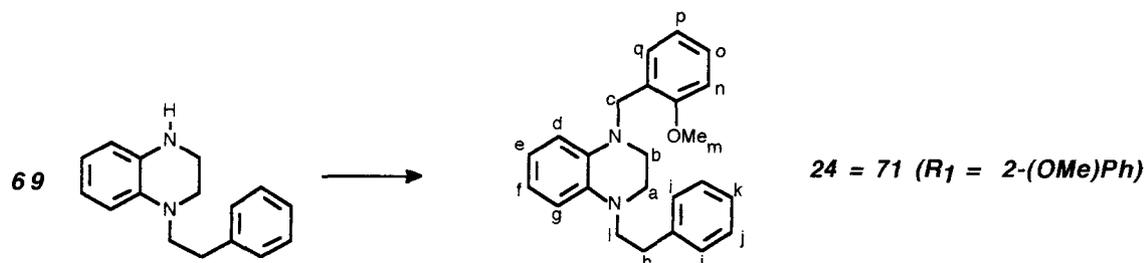
RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$:

3,3 à 3,45	(m, 4H, Ha+Hb)
3,85	(s, 3H, Hm)
4,35	(s, 2H, Hl)
4,4	(s, 2H, Hh)
6,3 à 6,5	(m, 4H, Hd+He+Hf+Hg)
6,6	(t, J= 7,4 Hz, 1H, Hp)
7,0	(d, J= 8,1 Hz, 1H, Hn)
7,1	(d, J= 7,4 Hz, 1H, Hn)
7,2 à 7,4	(m, 6H, Hi+Hj+Hk+Hq)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% trouvé
C	80,20	80,40
H	7,02	7,26
N	4,64	8,14

Synthèse de la 1-(2-méthoxybenzyl)-4-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline (sous forme de chlorhydrate) **24 (= **71** avec $R_1 = 2-(OMe)Ph$)**



A une solution maintenue à 0°C de 1-phénéthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline **69** (1 g ; 4,2 mmol) et de DIPEA (651 mg ; 5,04 mmol) dans le dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte une solution de bromure de 2-méthoxybenzyle **41** (930 mg ; 4,62 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est laissé 4 heures sous agitation, à température ambiante.

Le brut est lavé par HCl 1N et par l'eau puis séché sur $MgSO_4$. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans l'éther diéthylique (un insoluble est écarté) dans lequel on ajoute une solution d'éther diéthylique saturé en HCl. **24**, sous forme de chlorhydrate, précipite ; il est recristallisé dans l'éthanol absolu (rendement : 76%).

Rf : 0,8 (hexane / AcOEt 5 : 5)

E : 167-170°C

SM (EI) :

358	M^+
269	$M-M(CH_2Ph)$
237	$M-M[2-(OMe)PhCH_2^+]$
121	$M[2-(OMe)PhCH_2^+]$
91	$M(\text{cation tropylium})$

RMN (250 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) :

3,1	(m, 2H, Hh)
3,5	(m, 6H, Ha+Hb+Hl)
3,75	(s, 3H, Hm)
4,5	(s, 2H, Hc)
6,85 à 7,15	(m, 5H, H aromatiques)
7,2 à 7,4	(m, 8H, H aromatiques)

Analyse élémentaire :

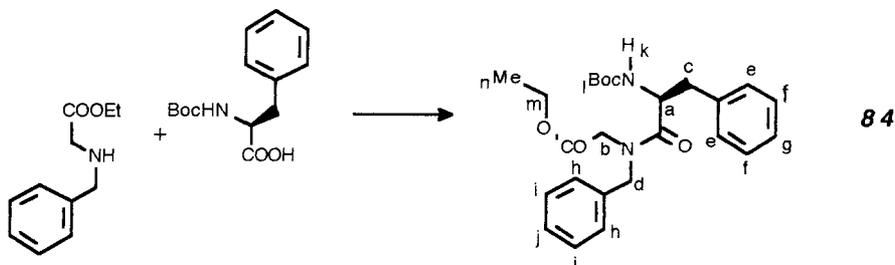
	% calculé	% trouvé
C	72,98	72,77
H	6,89	7,22
N	7,09	7,23

ANNEXE VIII

PARTIE EXPERIMENTALE

B. Protocoles chimiques

B.7. Synthèse de dérivés possédant un squelette 1,3-dibenzylpipérazine

Synthèse de Boc-Phe-(NBzl)Gly-OEt **84**

Dans un ballon préalablement séché à l'étuve, et muni d'une garde à CaCl_2 , sont successivement mis en solution dans CH_2Cl_2 (30 ml), la Boc-L-Phe (3,46 g ; 13 mmol), le PyBOP (7,44 g ; 14,3 mmol), la DIPEA (5,7 ml ; 32,5 mmol).

On ajoute alors le chlorhydrate de N-benzylglycinate d'éthyle (3 g ; 13 mmol).

Au bout de 24 heures, le mélange réactionnel est lavé par HCl 1N (2 x 10 ml), par l'eau (2 x 10 ml) et par une solution saturée en NaHCO_3 puis séché sur MgSO_4 , évaporé à sec, et repris dans l'éther isopropylique (100 ml) ; un insoluble est écarté. Le filtrat est purifié par filtration sur gel de silice (éluant : hexane / AcOEt 9 : 1) pour donner **84** qui est recristallisé dans l'hexane (rendement : 70%).

Rf : 0,25 (hexane / AcOEt 8 : 2)

E : 76-76,5°C

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

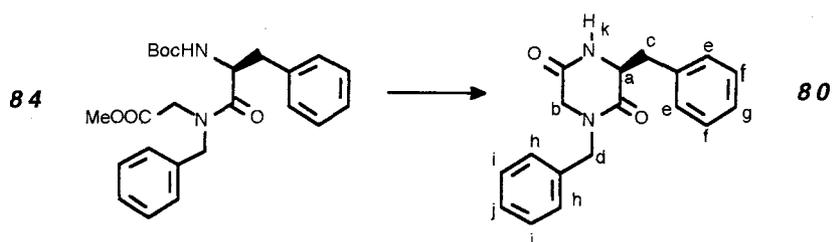
3310	(NH)
1720	(CO de l'ester)
1670	(CO de l'uréthane)
1630	(CO de l'amide)

RMN (300 MHz, CDCl_3) : $\delta(\text{ppm})$:

1,2	(m, 3H, Hn)
1,35	(s, 9H, Hl)
2,9	(m, 1H, Hc)
3,1	(m, 1H, Hc')
3,7 à 4,2	(m, 3H, Hm+Hd)
4,5	(m, 2H, Hb+Hd')
4,65	(m, 1H, Ha)
4,95	(m, 1H, Hb')
5,25	(t, J= 8,2 Hz, Hk)
6,95 à 7,3	(m, He+Hf+Hg+Hh+Hi+Hj)

SM(EI) :

440 M^+

Synthèse de la 1,3-dibenzylpipérazine-2,5-dione **80**

Le dipeptide **84** (3,9 g ; 8,8 mmol) est mis en solution dans l'acide formique pur (200 ml) et laissé sans agitation pendant 2,5 heures. Après évaporation de l'acide formique en excès, le formiate formé est repris dans 200 ml d'un mélange isobutanol / toluène 3 : 1 et porté à reflux pendant 3 heures.

Le solvant est alors évaporé, le résidu repris une nouvelle fois dans le mélange isobutanol / toluène et évaporé à sec. Le produit **88**, sous forme d'une poudre blanche, est lavé par l'éther diéthylique et isolé avec 80% de rendement. Il est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

R_f : 0,6 (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1)

F : 182-182,5°C

SM (FAB) :

294	M ⁺
203	M-M(CH ₂ Ph)
203	M-M(CH ₂ Ph)-M(CO)
91	M(cation tropylium)

IR (pastille de KBr) : ν (cm⁻¹):

3300	(NH)
1660	(CO de l'amide secondaire)
1630	(CO de l'amide tertiaire)

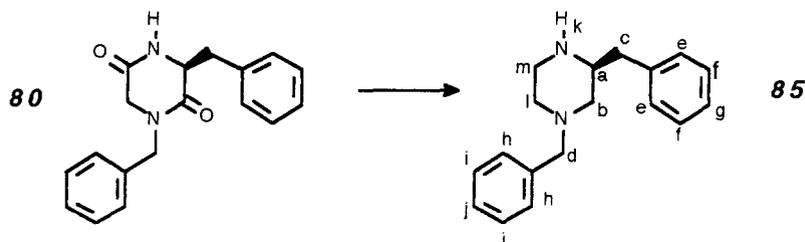
RMN (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm):

2,6	(d système AB, J=17,25Hz, 1H, Hd)
2,9	(dd système ABX, J=13,4Hz, J'= 4,8Hz, 1H, Hc)
3,15	(dd système ABX, J=13,4Hz, J'=3,95Hz, 1H, Hc)
3,45	(d système AB, J=17,3 Hz, 1H, Hd')
4,15	(d système AB, J=14,4 Hz, 1H, Hb)
4,25	(m, 1H, Ha)
4,6	(d système AB, J=14,4 Hz, 1H, Hb')
7,0 à 7,35	(m, 10H, He+Hf+Hg+Hh+Hi+Hj)
8,85	(sl, Hk)

Analyse élémentaire :

	% calculé	% trouvé
C	73,34	73,25
H	6,16	6,16
N	9,51	9,47

Synthèse de la 1,3-dibenzyl pipérazine **85**



La verrerie est préalablement séchée à l'étuve.

A une suspension de LiAlH₄ (2,2 mg ; 58,4 mmol) dans du THF fraîchement distillé, est ajoutée par portions la pipérazinedione **80** (4,3 g ; 14,6 mmol). Après 5 heures, est ajoutée goutte à goutte de l'eau jusqu'à arrêt de l'effervescence. Il se forme un précipité blanc. On laisse sous agitation pendant une heure.

Le précipité est filtré, lavé par du THF. Après évaporation du filtrat, le brut est dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée en NaHCO₃, par l'eau et séché par MgSO₄. Il est repris dans une solution étherée de HCl et le produit **85** (sous forme de dichlorhydrate) est obtenu avec un rendement de 90%. Il est recristallisé dans l'isopropanol.

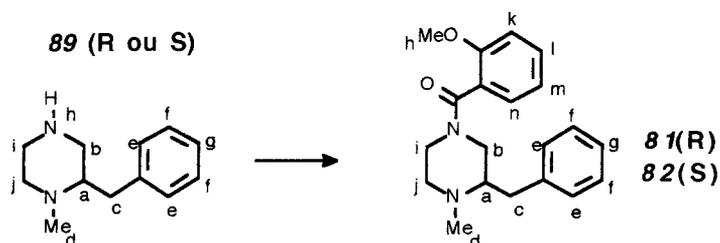
Rf: 0,4 (CH₂Cl₂/ MeOH 9 : 1)

SM (FAB) :

191 MH⁺
91 M(cation tropylium)

RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) :

2,9 à 3,5 (m, Hb+Hc+Hi+Hm)
4,0 (m, 1H, Ha)
4,3 (d système AB, J = 12,5 Hz, 1H, Hd)
4,4 (d système AB, J = 12,8 Hz, 1H, Hd')
7,2 à 7,7 (m, 10H, He+Hf+Hg+Hh+Hi+Hj)

Synthèse du chlorhydrate de la 1,3-dibenzyl-4-[(2-méthoxy)benzoyl]pipérazine **77**

A une solution de pipérazine **85** (2 g ; 5,9 mmol) dans CH₂Cl₂ maintenue à 0°C, sont ajoutés la DIPEA (3,6 ml ; 20,75 mmol), et, goutte à goutte, le chlorure de 2-méthoxybenzoyle (1,3 ml ; 8,9 mmol).

Après une heure, le mélange réactionnel est lavé par une solution saturée en NaHCO₃, par l'eau et séché par MgSO₄, puis passé sur silice (éluant : hexane / AcOEt 65 : 35). Il est repris dans une solution étherée de HCl et le produit **77** (sous forme de chlorhydrate) est obtenu avec un rendement de 54%. Il est lavé à l'éther diisopropylique bouillant.

Rf : 0,65 (hexane / AcOEt 5 : 5)

E : 184°C (début de décomposition : 147°C)

SM (EI) :

400 M⁺
309 M-M(CH₂Ph)
135 M[2-(OMe)PhCO⁺]
91 M(cation tropylium)

RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm):

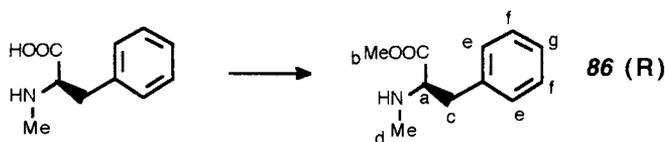
2,8 à 3,8 (m, Hb+Hc+Hk+Hi+Hm)
4,0 à 5,0 (m, 3H, Ha+Hd)
6,2 à 6,8 (m, 3H, Haromatiques)
6,9 à 7,25 (m, 5H, Haromatiques)
7,2 à 7,5 (m, 4H, Haromatiques)
7,6 (m, 2H, Haromatiques)
11,0 (m, NH⁺)

Analyse élémentaire : (77. HCl. H₂O. 1/10C₆H₁₄O)

	% calculé	% trouvé
C	68,68	68,49
H	7,02	6,78
N	6,02	6,37

IR (pastille de KBr) : ν(cm⁻¹):

1620 (CO)

Synthèse du chlorhydrate de N-méthylphénylalaninate de méthyle **86** (R)

Dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark, est mise en solution la N-méthyl-D-phénylalanine (500 mg ; 2,79 mmol) dans 75 ml d'éthanol absolu saturé en HCl et 35 ml de cyclohexane. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures.

Après évaporation du solvant, le brut est repris dans l'éthanol puis débarrassé du solvant. Le résidu est repris dans l'hexane, porté à sec et séché sous vide pendant 16 heures pour donner **86 (R)** sous forme de poudre blanche (rendement : 95%).

R_f : 0,7 (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1)

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

2200-2800 (NH⁺)
1730 (CO)

RMN (250 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) : $\delta(\text{ppm})$:

2,6 (s, 3H, Hd)
3,1 (dd, J= 13,8 Hz, J= 8 Hz, 1H, Hc)
3,3 (dd, J= 13,9 Hz, J= 5 Hz, 1H, Hc')
3,65 (s, 3H, Hb)
4,25 (dd, J= 7,8 Hz, J= 5,4 Hz, 1H, Ha)
7,2 à 7,4 (m, 5H, He+Hf+Hg)

SM(EI) :

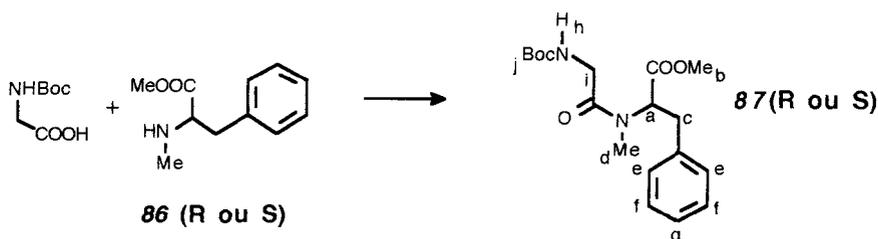
193 M⁺
134 M-M(COOMe)
102 M-M(CH₂Ph)

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D (c = 1, \text{MeOH})$

86 (S) -produit commercial- : + 39,2° à 24°C

86 (R) -produit préparé- : -33,63° à 25°C

Synthèse de Boc-Gly-(N-Me)Phe-OMe (**87**, R ou S)



Dans un ballon préalablement séché à l'étuve, et muni d'une garde à CaCl₂, sont successivement mis en solution dans CH₂Cl₂ (20 ml), la Boc-Gly (1,52 g ; 8,6 mmol), le BOP (4,33 g ; 9,56 mmol), la DIPEA (3 ml ; 17,2 mmol). On ajoute alors le chlorhydrate de N-méthylphénylalaninate de méthyle **86**, commercial pour la configuration S, ou préparé au préalable pour la configuration R (2 g ; 8,6 mmol), et la TEA (1,55 ml ; 11,2 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 ml).

Après 24 heures, le mélange réactionnel est lavé par HCl 1N (2 x 10 ml), par l'eau (2 x 10 ml) et par une solution saturée en NaHCO₃ puis séché sur Na₂SO₄, évaporé à sec, et repris dans l'éther éthylique bouillant (100 ml) ; un insoluble est écarté. Le filtrat est évaporé à sec, repris dans le minimum d'éther : on isole alors un autre insoluble correspondant à **86** (rendement : 80%).

R_f : 0,55 (hexane / AcOEt 4 : 6)

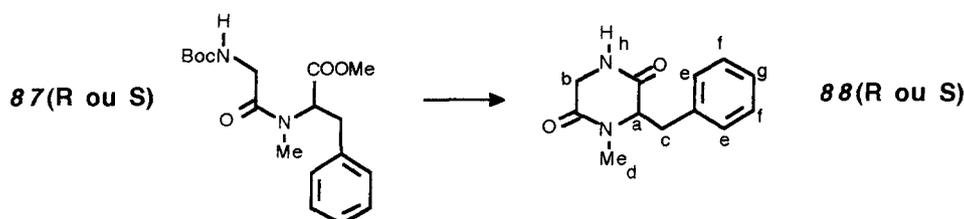
RMN (80 MHz, DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$:

E : 115-118°C

1,35 (s, 9H, Hj)
2,75 (s, 3H, Hd)
3,1 (m, 2H, Hc)
3,6 (s, 2H, Hi)
3,7 (s, 3H, Hb)
4,9 (dd, J= 10 Hz, J'= 5.7 Hz, 1H, Ha)
6,7 (m, Hh)
7,25 (m, 5H, He+Hf+Hg)

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

3310 (NH)
1740 (CO de l'ester)
1690 (CO de l'uréthane)
1650 (CO de l'amide)

Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine-3,6-dione (**88**, R ou S)

Le dipeptide (**87**, R ou S) (2,5 g ; 7,15 mmol) est mis en solution dans l'acide formique pur (145 ml) et laissé sans agitation pendant 2 heures. Après évaporation de l'acide formique en excès, le formiate formé est repris dans 145 ml d'un mélange isobutanol / toluène 3 : 1 et porté à reflux pendant 3 heures.

Le solvant est alors évaporé, le résidu repris une nouvelle fois dans le mélange isobutanol / toluène et évaporé à sec. Le produit **88** est isolé avec 70% de rendement par précipitation fractionnée dans l'acétone.

Rf : 0,5 (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1)

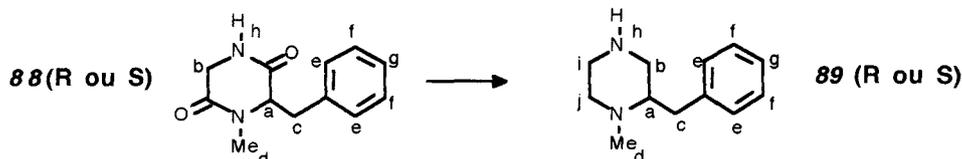
E : 160-163°C

IR (pastille de KBr) : $\nu(\text{cm}^{-1})$:

3320 (NH)
1680 (CO de l'amide secondaire)
1650 (CO de l'amide tertiaire)

RMN (300MHz, DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$:

2,35 (d -système AB, J=17Hz, 1H, Hb)
2,9 (s, 3H, Hd)
3,05 (dd système ABX, J= 13 Hz, J'<J, 1H, Hc)
3,15 (dd système ABX, J= 13 Hz, J'<J, 1H, Hc')
3,25 (dd, J=17 Hz, J'<J, 1H, Hb)
4,15 (tl, 1H, Ha)
7,1 (m, 2H, Hf)
7,3 (m, 3H, He+Hg)
7,95 (sl, Hh)

Synthèse de la 1-méthyl-2-benzylpipérazine (**89**, R ou S)

La verrerie est préalablement séchée à l'étuve.

A une suspension de LiAlH₄ (280 mg ; 7,35 mmol) dans du THF fraîchement distillé (20 ml), est ajoutée par portions la pipérazinedione **88** (400 mg ; 1,83 mmol). Le mélange est porté à reflux. Au bout de 24 heures, le chauffage est arrêté. On ajoute goutte à goutte, au mélange réactionnel refroidi, 1 ml d'eau, 0,5 ml d'une solution de soude à 15%, et à nouveau 1 ml d'eau. Il se forme un précipité blanc. On laisse sous agitation pendant 1 heure.

Le précipité est filtré, lavé par du THF (3 x 10 ml). Après évaporation du filtrat, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 5 : 5). Le produit **89** est obtenu avec un rendement de 70% (huile).

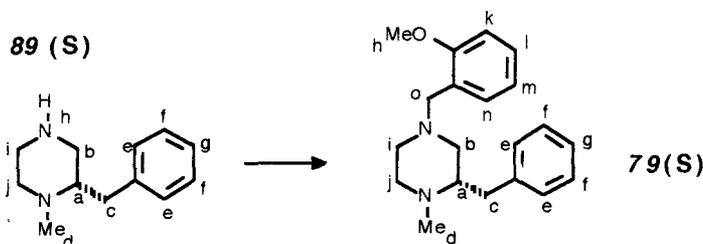
Rf : 0,2 (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1)

SM (FAB) :

191 MH⁺
91 M(cation tropylium)

RMN (300 MHz, DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$:

2,35 (s, 3H, Hd)
2,2 à 3,2 (m, Ha+Hb+Hc+Hi+Hj+Hm)
7,25 (m, 5H, He+Hf+Hg)

Synthèse de la 1-méthyl-2-benzyl-4-[(2-méthoxy)benzyl]pipérazine (**79, S**)

A une solution de pipérazine (**89, S**) (900 mg ; 4,68 mmol) dans l'acétone (30 ml) sont ajoutés la TEA (0,675 ml ; 5,22 mmol) et le bromure de 2-méthoxybenzyle **41** (952 mg ; 4,68 mmol).

Après 10 heures, le mélange réactionnel est débarrassé du solvant. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1). Le produit (**79, S**) (sous forme de base) est alors obtenu avec 55% de rendement.

Rf: 0,4 (CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1)

SM (EI) :

311	MH ⁺
219	M-M(CH ₂ Ph)
121	M[2-(OMe)PhCH ₂ ⁺]
91	M(cation tropylium)

RMN (250 MHz, DMSO-d₆) : δ(ppm) :

1,9	(ddl, 1H, H du cycle)
2,2	(m, 2H, Hc)
2,3	(s, 3H, Hd)
2,3 à 2,75	(m, 5H, H du cycle)
2,95	(ddl, 1H, H du cycle)
3,35	(s, 2H, Ho)
3,7	(s, 3H, Hh)
6,8 à 7,3	(m, 9H, He+Hf+Hg+Hk+Hl+Hm+Hn)

Obtention du chlorhydrate

La base libre de (**79, S**) est repurifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / solution d'isopropanol saturé en NH₃, 99 : 1 puis 95 : 5). L'huile obtenue est dissoute dans 2 ml d'isopropanol dans lesquels sont ajoutés 100 µl d'une solution d'HCl dans l'éthanol absolu (4,8 N). Le produit est porté à sec, repris par l'eau, filtré sur décalite, lyophilisé puis séché sur P₂O₅ à température ordinaire, sous vide.

temps de rétention :

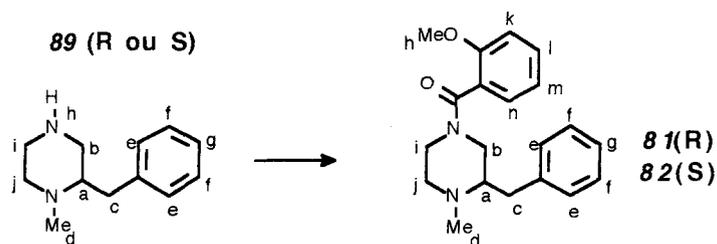
HPLC sur gel de silice chiral
colonne : CHIRALCEL AD ref 59-88-30329 :
250mm*4mm
éluant : hexane / méthanol / éthanol, 90 : 8 : 2 + 0.1% de
DEA
débit : 1 ml / min
t_R = 7,8 min
pureté : (**79, S**) : 100%

Pouvoir rotatoire : [α]_D^{25°C} (c = 1, MeOH)
(**79, S**) : +39.11°

Analyse élémentaire : (**79.HCl**)

	% calculé	% trouvé
C	63,73	63,75
H	8,11	8,12
N	7,43	7,54

Synthèse du chlorhydrate de la 1-méthyl-2-benzyl-4-[(2-méthoxy)benzoyl]pipérazine (81**, R) ou (**82**, S)**



A une solution de pipérazine (**89**, R) (respectivement (**89**, S)) (240 mg ; 1,25 mmol) dans CH_2Cl_2 (20 ml) maintenue à 0°C, sont rajoutés la TEA (0,265 ml ; 1,9 mmol), et, goutte à goutte, le chlorure de 2-méthoxybenzoyle (0,28 ml ; 1,9 mmol).

Après 15 minutes d'agitation vigoureuse, le mélange réactionnel est évaporé à sec, puis passé sur silice (éluant : CH_2Cl_2 / MeOH 98 : 2). Le produit (**81**, R) (respectivement (**82**, S)) est alors obtenu avec 60% de rendement.

Rf : 0,25 (CH_2Cl_2 / MeOH 98 : 2)

SM (EI) :

325	MH^+
233	M-M(CH_2Ph)
135	M[2-(OMe)PhCO ⁺]
91	M(cation tropylium)

RMN (250 MHz, DMSO-d6) : δ (ppm):

2,4	(s, 3H, Hd)
2,7 à 3,7	(m, 9H, Ha+Hb+Hc+Hi+Hj)
3,8	(s, 3H, Hh)
6,7 à 7,4	(m, 9H, He+Hf+Hg+Hk+Hl+Hm+Hn)

Obtention du chlorhydrate :

La base libre de (**81**, R) (respectivement (**82**, S)) est repurifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH_2Cl_2 / solution à 10% de NH_4OH dans EtOH, 97,5 : 2,5). L'huile obtenue est dissoute dans 2 ml d'isopropanol dans lesquels sont ajoutés 200 μl d'une solution de HCl dans l'éthanol absolu (4,8 N). Le produit est porté à sec, repris par l'eau, filtré sur décalite, lyophilisé puis séché sur P_2O_5 à température ordinaire, sous vide.

temps de rétention :

HPLC sur gel de silice chiral
colonne : CHIRALCEL AD ref 59-88-30329 :
250mm*4mm
éluant : hexane / méthanol / éthanol, 90 : 8 : 2 + 0,1% de DEA
débit : 1 ml / min

t _R :	(81 , R) : 9,2 min
	(82 , S) : 7,8 min
pureté :	(81 , R) : 99,2%
	(82 , S) : 96%

Analyse élémentaire : ((**81**, R).HCl.H₂O)

	% calculé	% trouvé
C	63,40	62,91
H	7,18	7,08
N	7,39	7,13

Analyse élémentaire : ((**82**, S).HCl.H₂O)

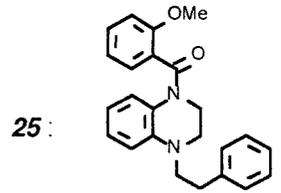
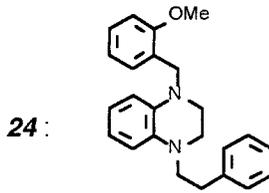
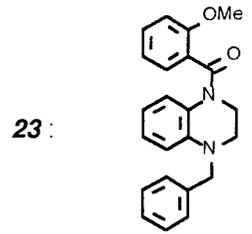
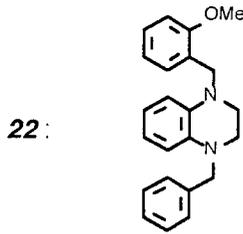
	% calculé	% trouvé
C	63,40	63,18
H	7,18	7,03
N	7,39	7,42

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}}$ (c = 1, MeOH)

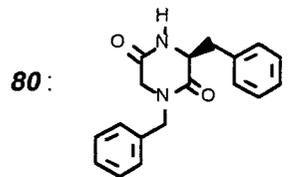
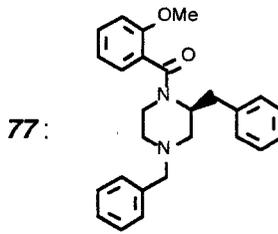
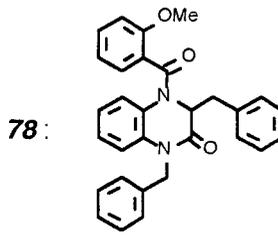
(82 , S) :	-43,57°
(81 , R) :	+41°

RECAPITULATIF

DERIVES A SQUELETTE
1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOXALINE



DERIVES A SQUELETTE
2-OXO-3-BENZYL-1,2,3,4-
TETRAHYDROQUINOXALINE



DERIVES A SQUELETTE
3-BENZYLPIPERAZINE

