

141 437

50376-  
1999-  
443

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

Université de Lille I

Thèse pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I  
Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement

par Romuald BAUDELLÉ

Le 29 Novembre 1999



**SYNTHESE PARALLELE DE TROIS CHIMIOTHEQUES DE  
TETRAHYDROQUINOLEINES POLYSUBSTITUEES ET DE  
DEUX CHIMIOTHEQUES D'ACYLSULFAMATES**

Directeurs de thèse : Pr. André TARTAR / Pr. Christian SERGHERAERT

**JURY**

Pr. Jean-Pierre GENET, rapporteur  
Pr. Philippe URIAC, rapporteur  
Pr. André TARTAR  
Pr. Christian SERGHERAERT  
Dr. Francine AGBOSSOU  
Dr. Frédéric REVAH  
Dr. Patricia MELNYK



D 030 175700 2

# REMERCIEMENTS

Ce travail a été débuté à l'Institut Pasteur de Lille sous la direction du Professeur André Tartar, grâce à une bourse de recherche de l'Institut Pasteur de Lille. Il a été poursuivi au sein de la société CEREP sous la direction du Professeur Christian Sergheraert grâce à un financement de la société CEREP.

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui ce travail n'aurait pas existé :

Ma profonde reconnaissance à Monsieur André Tartar pour m'avoir intégré dans le groupe de chimie combinatoire de l'Institut Pasteur de Lille en me confiant ces projets de recherche. Je vous dois beaucoup. Je remercie Monsieur Christian Sergheraert pour avoir accepté de diriger la deuxième partie des travaux.

Je remercie Monsieur Jean-Pierre Genet pour avoir accepté de juger ce travail et pour son enseignement dispensé à l'ENSCP et en DEA.

Je remercie Monsieur Philippe Uriac pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Madame Francine Agbossou pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie Monsieur Frédéric Revah pour avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que l'équipe dirigeante de CEREP pour avoir financé une partie de cette thèse et pour m'avoir permis de présenter ces résultats.

Un grand merci à Patricia Melnyk qui a suivi ce travail depuis quatre ans et qui a beaucoup contribué au rapport. Merci aussi à Iuliana Pop qui a assuré de manière très professionnelle deux périodes d'intérim.

Merci à Benoît Déprez qui a su apporter de nombreux éléments scientifiques et dont les conseils ont énormément enrichi ce travail.

Je remercie aussi Béatrice Bonnet qui, par son expérience, m'a souvent sorti de très mauvaises situations chimiques.

Je remercie toutes les personnes qui ont participé à ces projets de près ou de loin, et toutes celles qui ont contribué à la bonne humeur du laboratoire, en particulier Valérie Dureux-Thorel (et Guillaume et Robin), Carole Desruelles, Christelle Biville, Annick Lemaire (et le VTT piégé), Marie-Isabelle Parent (Puce), Luc Bael, Christophe Landry (Nam' - et Valérie), Corinne Jarousseau, Gilles Allano, Pierre Georges, Dragos Horvath ( $\mu$ Hvt), Kathy Brice, Xavier Williard, Isabelle Mouly-Daffix, Rébecca Poulain, Manuel Arnoults, Frédéric Dezitter (et MISOLA), Dominique Mathon, Valérie Moutier, Guillaume Gesquière, et beaucoup d'autres personnes sur les autres sites de CEREP et à l'Institut Pasteur de Lille.

Je remercie enfin les amis rencontrés à Lille : Anaïg, Gaëlle, Alison, Derek, Eric, Marlène, Domitille, Serge, Emilie, Laurent, Christophe, Nathalie.

Les noms de code des chimiothèques décrites dans ce rapport sont respectivement Dante, Dali°, David, Scully et Dia\_cer. Pour raison de confidentialité, les chimiothèques Sully, Diane, Satie, Pline et Quasi, développées au cours de la même période, ne seront pas présentées.

# INTRODUCTION

La chimie combinatoire est aujourd'hui intégrée au processus de découverte de nouveaux médicaments. De nombreuses réactions chimiques ont été utilisées pour la synthèse de chimiothèques diverses dans le cadre du criblage primaire et pour la synthèse de chimiothèques focalisées. Un vif intérêt est donc porté pour les réactions qui produisent des hétérocycles ou des squelettes apportant de nombreux éléments de pharmacophore.

La première partie de ce rapport présentera de manière générale la chimie combinatoire et les techniques associées, et tentera de mettre en évidence son évolution à travers deux articles parus à quatre ans d'intervalle.

Dans la seconde partie, nous présenterons la mise au point de la synthèse parallèle de trois chimiothèques de tétrahydroquinoléines. L'utilisation de la diversité des anilines, des aldéhydes et des alcènes permet d'accéder simplement à des hétérocycles polysubstitués originaux. Les étapes de sélection des monomères ainsi que des comparaisons de réactivité selon les différents partenaires seront présentées, pour aboutir à un total de plus de 8.000 molécules.

La dernière partie concerne la synthèse de deux chimiothèques d'acylsulfamates. Les acylsulfamates peuvent créer de nombreuses liaisons hydrogène avec un récepteur. Le choix de la stratégie de synthèse sera détaillé. La mise au point de la synthèse de sulfamates et de disulfamates sera présentée. Nous étudierons la réactivité de ces nucléophiles peu utilisés, et un protocole d'acylation sera développé, pour engendrer un total de plus de 3.000 molécules.

# SOMMAIRE

## **PARTIE 1 : PRESENTATION GENERALE DE LA CHIMIE COMBINATOIRE**

1.1. Article « Synthèse Combinatoire, les Autoroutes de la Diversité » L'Actualité Chimique (1995)	6
1.2. Article « La Chimie Combinatoire » - Les Techniques de l'Ingénieur (1999)	14
1.3. Conclusions générales sur l'évolution de la chimie combinatoire	26

## **PARTIE 2 : SYNTHÈSE DE TROIS CHIMIOTHEQUES DE TETRAHYDROQUINOLEINES**

Plan	28
2.1. Synthèse combinatoire de tétrahydroquinoléines	31
2.2. Synthèse combinatoire de tétrahydroquinoléines en trois étapes	76
2.3. Synthèse parallèle de tétrahydroquinoléines catalysée par Yb(OTf) <sub>3</sub>	92
Conclusion générale	115
Partie expérimentale	116
Bibliographie	141
Annexes A, B et C	144
Article « Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines »	147

## **PARTIE 3 : SYNTHÈSE DE DEUX CHIMIOTHEQUES D'ACYLSULFAMATES**

Plan	164
3.1. Synthèse parallèle de sulfamates acylés	167
3.2. Synthèse d'une chimiothèque de disulfamates diacylés	207
Conclusion générale	230
Partie expérimentale	231
Bibliographie	245
Annexe	248
Conclusion	252
Liste des abréviations utilisées	255
Exemples de RMN	257
Publications et communications	264

**Partie 1**

**PRESENTATION GENERALE DE  
LA CHIMIE COMBINATOIRE**

# Synthèse combinatoire

## Les autoroutes de la diversité

Line Bourel\* pharmacien doctorant, Xavier Williard\* pharmacien doctorant, Iuliana Pop\* ingénieur doctorant, Romuald Baudelle\* ingénieur, Dragos Horvath\* ingénieur, Benoît Déprez\* pharmacien, Patricia Melnyk\* docteur ingénieur, André Tartar\* et\*\* professeur

**E**n l'espace de quelques années, l'émergence des méthodes de synthèse combinatoire est en passe de révolutionner une étape clé dans le processus complexe de découverte d'un nouveau médicament : l'identification d'une nouvelle tête de série (lead compound) [1, 2]. Cette tête de série, après une suite d'optimisations structurales, conduira au candidat requis, tant au point de vue toxicologique que pharmacologique, pour entrer en développement clinique.

Alors que d'importants efforts étaient entrepris dans le "design" rationnel de nouvelles molécules, l'industrie pharmaceutique n'a jamais abandonné l'approche purement empirique reposant sur le criblage systématique de grands nombres de composés, méthode qui a conduit et conduit encore à la découverte de la majorité des têtes de série identifiées.

Devant les succès remportés par cette méthode, des efforts considérables ont été consacrés à l'amélioration des performances des tests de criblage : l'augmentation du nombre et de la diversité des cibles est rendue possible par les avancées de la biologie moléculaire mais surtout par l'accroissement considérable de la capacité des tests (les ensembles robotisés disponibles actuellement peuvent évaluer plusieurs centaines de milliers de composés par an).

Traditionnellement, les composés testés provenaient des échantillons des sociétés pharmaceutiques, alimentées au fil des années par la production des chimistes ou par les substances naturelles, qu'elles soient issues de plantes, d'animaux ou de fermentation microbienne. Depuis quelques années, le facteur limitant est devenu l'alimentation des tests de criblage en composés nouveaux. D'une part, les échantillons chimiques sont périssables, de réapprovisionnement problématique (les chimistes ayant réalisé les synthèses ont souvent quitté la société) et surtout de faible diversité structurale, car elles sont le reflet des grands programmes

développés antérieurement. Le nombre de composés appartenant à la famille des benzodiazépines ou des  $\beta$ -lactames, pour lesquels les tests de criblage ont récemment mis en évidence des activités totalement inattendues, s'explique probablement en grande partie par leur surreprésentation au sein des échantillons.

A l'opposé, les produits d'origine naturelle sont une source beaucoup plus importante de diversité structurale. Par contre, ils exigent des étapes longues et difficiles de purification et d'analyse structurale, pouvant conduire *in fine* à des composés que leur complexité chimique peut rendre difficilement exploitables (synthèse totale difficile, faible nombre d'analogues accessibles).

Ce problème de la diversité moléculaire est donc crucial comme en témoigne le nombre de publications s'y reportant, en croissance exponentielle (figure 1).

Pour résoudre ce problème, les chimistes ont été conduits depuis quelques années à proposer des solutions originales et rationnelles pour répondre aux exigences du criblage. Il s'agit, en fait, de synthétiser le plus rapidement possible un grand nombre de molécules, très différentes les unes des autres.

Afin d'accélérer le processus, la purification et l'identification structurale n'interviennent que si une activité intéressante a été détectée.

A la base de toutes ces solutions originales se trouve le concept de synthèse combinatoire.

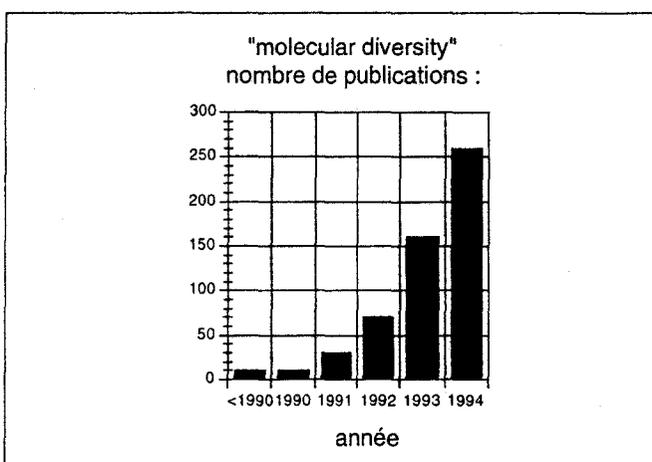


Figure 1 - Évolution annuelle du nombre de publications traitant de la diversité moléculaire.

\* Institut Pasteur de Lille, Chimie des biomolécules, URA CNRS 1309, 1 rue du Pr Calmette, 59019 Lille Cedex. Tél. 20.87.71.96. Fax : 20.87.73.77.

\*\* Faculté de pharmacie, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille Cedex.

## Définition et principe de la synthèse combinatoire

Le principe général de la synthèse combinatoire est schématisé sur la *figure 2*. Traditionnellement, en synthèse organique, deux réactifs A et B sont mis en réaction l'un avec l'autre dans des conditions conduisant à un produit A-B sinon unique, pour le moins majoritaire.

A l'opposé, en synthèse combinatoire, les réactions mettent en jeu des ensembles de réactifs : en général, un ensemble de composés d'une réactivité A ( $A_1$  à  $A_n$ ) sera opposé à un ensemble de composés de l'autre réactivité B ( $B_1$  à  $B_{n'}$ ) conduisant à toutes les combinaisons possibles de  $A_1-B_1$  à  $A_n-B_{n'}$ . Ainsi, par exemple, deux composés  $A_1, A_2$  réagiront avec deux composés  $B_1, B_2$  pour conduire à quatre produits  $A_1B_1, A_1B_2, A_2B_1$  et  $A_2B_2$  obtenus sous forme d'un mélange. D'une manière générale, la réaction de n composés A avec n' composés B conduira à un mélange contenant  $n \times n'$  produits. Aucune purification n'est réalisée à ce stade, le mélange étant directement soumis aux tests biologiques. Si l'un d'eux s'avère positif, on procédera à l'identification du composé responsable de l'activité détectée au sein du mélange.

Une telle stratégie n'est pas sans entraîner de sévères contraintes au niveau des méthodes chimiques mises en jeu. Plus encore qu'en synthèse organique classique, il sera important que les réactions utilisées soient robustes, s'appliquant de manière générale à une grande variété de réactifs A ou B et conduisant selon un même chemin réactionnel à une structure générique A-B unique avec de bons rendements. Dans le cas inverse, on aboutira à des mélanges inextricables

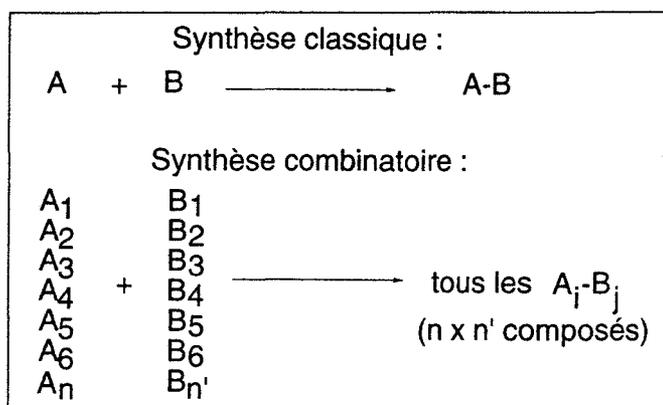


Figure 2 - Principe de la synthèse combinatoire.

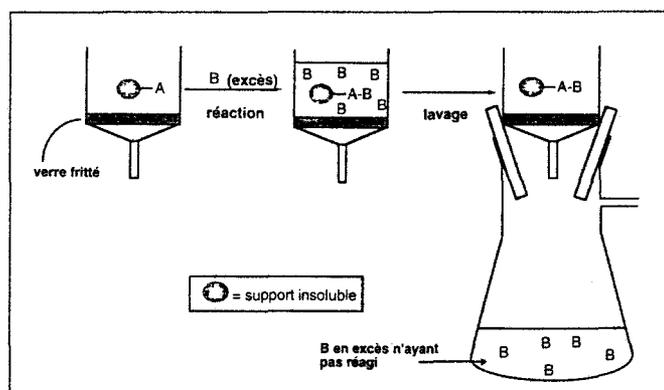


Figure 3 - Principe de la synthèse en phase solide.

rendant illusoire toute tentative d'identification structurale d'un composé actif.

Dans ce contexte, les méthodes de synthèse sur support solide apportent un avantage considérable. Le principe en est simple : au départ, l'un des réactifs (ou famille de réactifs) A est lié de manière covalente à un polymère insoluble. Le second réactif (ou famille de réactifs) B est amené en solution. A l'issue de la réaction, le produit A-B, lié de manière covalente au polymère est facilement séparé des solvants, catalyseurs... par une simple opération de filtration (*figure 3*).

L'un des avantages de la synthèse combinatoire sur support solide est d'éviter que certains des composés obtenus ne soient perdus lors d'étapes de précipitation, extraction ou autres, ce qui serait inévitablement le cas si les réactions étaient réalisées en phase homogène (méthode utilisée classiquement en synthèse organique). L'autre avantage est que de gros excès de réactifs peuvent être employés de manière à rendre les réactions rapides et totales, puisqu'il sera facile de les éliminer par la suite. Ainsi la complexité des mélanges finals sera limitée et leur prédictibilité améliorée.

Selon les cas, les produits de réactions seront testés directement, encore liés de manière covalente au polymère ou libérés de ce dernier par clivage de la liaison qui les associe au polymère et testés sous forme soluble.

C'est d'abord à ce niveau que se différencient les méthodes permettant d'identifier la structure des composés actifs.

## Stratégies d'identification structurale

Elles seront directement conditionnées par la façon dont les bibliothèques ont été conçues.

### Mélanges de produits en solution

Les mélanges issus du clivage de la liaison les reliant au polymère seront testés de manière classique, comme pour tout composé individuel soumis au criblage. La principale différence par rapport aux mélanges issus des produits d'origine naturelle est que le format sous lequel est présenté un mélange combinatoire sera conçu, dès le départ, de manière à permettre l'identification d'un composé actif sans avoir à recourir au schéma classique de purification et d'élucidation structurale. Le principe général consiste à jouer sur la subdivision de l'ensemble des composés (la "bibliothèque"), par la préparation d'une série de sous-ensembles (les "sous-bibliothèques") qui seront évaluées séparément. Selon les cas, cette subdivision interviendra dès la synthèse de la bibliothèque ("positional scanning", "orthogonal partition") ou après la détection d'une activité biologique (déconvolution itérative).

Plusieurs méthodes ont ainsi été proposées.

### La déconvolution

La déconvolution, développée initialement par Houghten [3] est une méthode efficace, mais présente le désavantage d'exiger une nouvelle série de synthèses pour chaque activité détectée. Le principe est illustré sur la *figure 4* : l'association covalente de trois réactifs  $A_1, A_2$  et  $A_3$  avec trois réactifs  $B_1, B_2$  et  $B_3$  conduit au mélange de neuf produits. Si une activité est détectée au sein de ce mélange, l'identification du produit actif

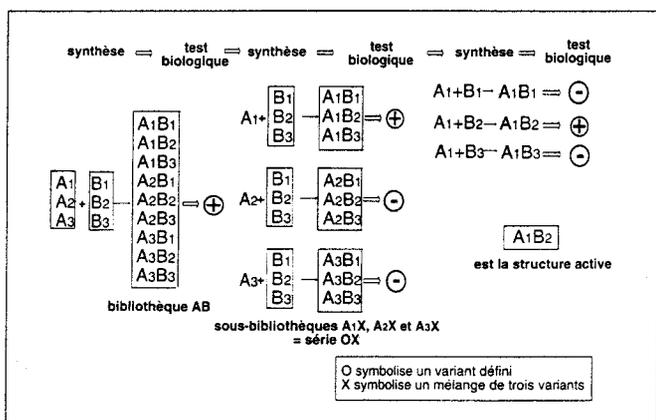


Figure 4 - Principe de la déconvolution itérative appliqué à une bibliothèque de 9 composés.

se fera en deux étapes successives : dans un premier temps, trois mélanges différents sont synthétisés : au lieu d'employer le mélange A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>, un seul de ces réactifs sera utilisé mais il sera couplé au mélange de B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> et B<sub>3</sub>. Chacun des trois mélanges ainsi engendré contiendra donc trois produits ayant en commun A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> ou A<sub>3</sub>. L'évaluation de leur activité biologique permet de déterminer dans lequel de ces mélanges se trouve le produit actif A<sub>1</sub>-(B<sub>1</sub>-B<sub>2</sub>-B<sub>3</sub>) ici.

Dans un deuxième temps, A<sub>1</sub>, identifié à l'étape précédente, sera couplé séparément à B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> ou B<sub>3</sub> permettant, par évaluation biologique, de déterminer la nature du produit actif.

Par un processus itératif de ce type, il a été possible d'élucider la structure d'un composé actif au sein de mélanges issus d'un nombre même important d'étapes combinatoires et de réactifs en mélange [3].

### Le "positional scanning"

Également proposé par Houghten [4] [5], son principe repose sur une répartition de la bibliothèque, dès sa synthèse en séries de sous-bibliothèques. Pour chaque position, on prépare autant de sous-bibliothèques qu'il y a de composants en cette position. Dans chacune de ces sous-bibliothèques, un des composants, différent à chaque fois, est incorporé seul, alors que les autres positions sont occupées par des mélanges. La bibliothèque est donc divisée en n x m sous-bibliothèques, n représentant le nombre d'étapes combinatoires et m le nombre de composants utilisés dans les mélanges. L'ensemble des

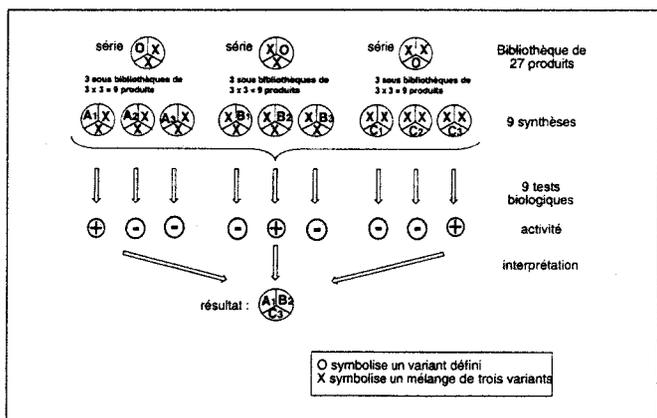


Figure 5 - Principe du "Positional scanning" appliqué à une bibliothèque de 27 composés.

sous-bibliothèques est évalué dans le test de criblage, de manière à identifier, position par position, la nature du composant unique conférant l'activité maximale (la figure 5 exemplifie ce principe dans le cas où n = m = 3).

Si cette méthode présente l'avantage par rapport à la précédente de ne pas nécessiter d'étape supplémentaire de synthèse (hormis celle du produit ainsi défini), elle présente le risque non négligeable de ne pas conduire au composé le plus actif. Cette stratégie a permis l'identification de plusieurs peptides, ligands nanomolaires des récepteurs des opiacées [4].

### La partition orthogonale

Comme la précédente, elle repose sur la répartition de la bibliothèque, dès sa synthèse, en séries de sous-bibliothèques préalablement définies. Deux séries de sous-bibliothèques sont préparées, correspondant chacune à deux répartitions différentes de l'ensemble des composés de la même bibliothèque. Une propriété importante de ces sous-bibliothèques est que le nombre de composés par sous-bibliothèque est égal au nombre de sous-bibliothèques dans chaque série. La synthèse sera organisée de telle sorte que les composés présents en mélange dans une même sous-bibliothèque de la première série se voient répartis à raison d'un composé et un seul dans chacune des sous-bibliothèques de la seconde série. Ainsi, entre une sous-bibliothèque de la première série et une sous-bibliothèque de la seconde, il n'y a qu'un seul composé en commun, permettant l'identification directe d'un produit actif (figure 6). Cette stratégie a été appliquée à la préparation d'une bibliothèque de 15 625 tripeptides non naturels pouvant être évaluée à partir de deux séries de 125 sous-bibliothèques (chaque sous-bibliothèque comportant 125 composés). Testée dans un modèle d'inhibition de la liaison de la vasopressine au récepteur V<sub>2</sub>, elle a permis l'identification d'un inhibiteur nanomolaire de structure originale [6].

### Produits liés à un support insoluble

Comme nous l'avons signalé précédemment, il est possible de tester les molécules encore liées de manière covalente au support solide qui a été utilisé lors de la synthèse.

### Le principe du "one bead-one compound"

Il s'agit d'une conséquence inattendue du principe de synthèse sur support solide. L'utilisation classique de gros

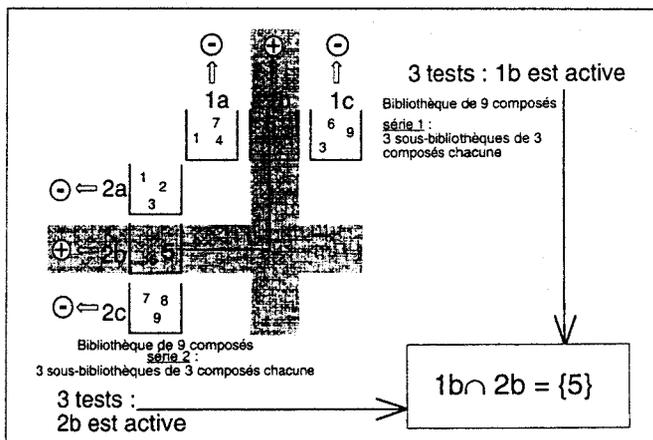


Figure 6 - Partition orthogonale d'une bibliothèque de 9 composés.

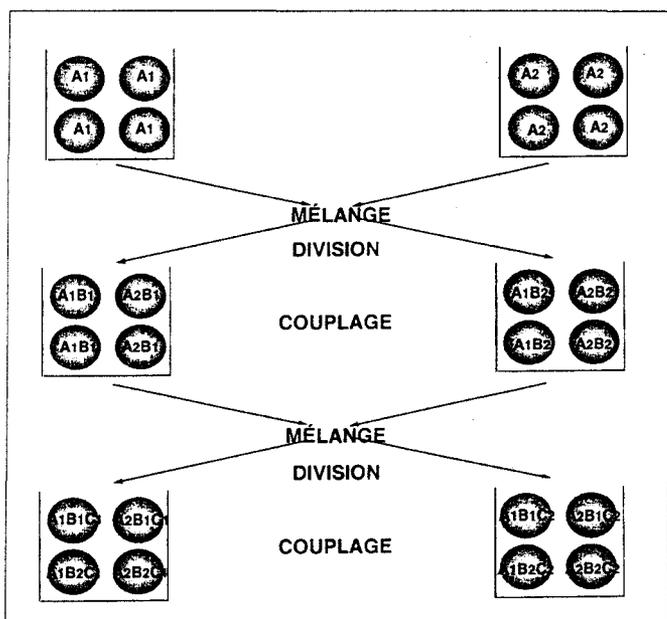


Figure 7 - Méthode "Split" ou "division-couplage-mélange".

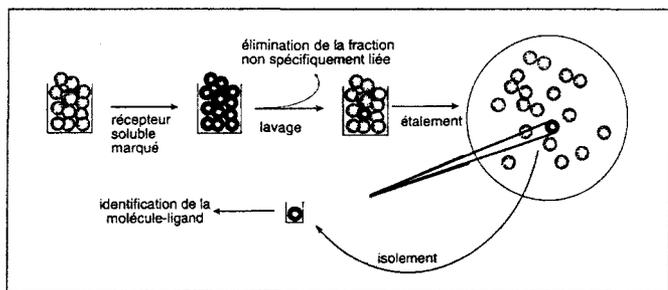


Figure 8 - Criblage de composés liés à un support insoluble.

excès de réactifs permettant d'améliorer les cinétiques et les rendements se heurte, en synthèse combinatoire, au risque de voir les composés les plus réactifs du mélange être surreprésentés par rapport aux composés les moins réactifs. La solution à ce problème, désignée sous le terme de "Split Synthesis", est simple (figure 7). Préalablement à chaque étape combinatoire, le polymère est divisé en autant de lots que de réactifs introduits au cours de cette étape. Chacun des réactifs est alors mis en réaction individuellement, dans un réacteur séparé, permettant d'en employer de gros excès. En fin de réaction, les contenus de chacun des réacteurs sont remélangés avant l'étape suivante. Si cette stratégie n'a pas d'effet majeur sur la composition macroscopique du mélange final, elle a un profond retentissement au niveau microscopique. En effet, les polymères utilisés pour la synthèse sur support solide sont constitués de petites billes de polystyrène dont le diamètre va de 50 à 100 microns et sur lesquelles les composés sont fixés de manière covalente. Lors de l'étape de division de la résine, chaque bille de résine sera dirigée vers l'un des réacteurs pour y recevoir un seul des réactifs du mélange. Ce phénomène se répétera à chaque division de la résine. En fin de synthèse, chaque bille aura donc suivi un chemin réactionnel unique et portera donc une seule espèce moléculaire [7]. A la différence d'une synthèse incorporant à chaque étape des mélanges de réactifs et fournissant des billes portant chacune à leur surface le mélange des différents composés possibles, les billes issues

d'une synthèse avec division de résine ne porteront à leur surface qu'une espèce moléculaire unique. Cette observation a permis le développement de nombreuses méthodes d'identification très ingénieuses. En effet, la quantité de composé présente sur une bille standard, de l'ordre de quelques nanomoles, est suffisante pour en permettre aussi bien l'évaluation biologique que l'identification structurale. Les premiers travaux dans ce domaine concernaient des molécules de nature purement peptidique. Ainsi, pour identifier le peptide, reconnu par un anticorps monoclonal, les billes sont étalées sous forme d'une monocouche et mises en présence de l'anticorps marqué. Les billes portant à leur surface un peptide reconnu par l'anticorps sont ainsi facilement repérées et isolées (figure 8). La séquence du peptide peut alors être déterminée par dégradation récurrente d'Edman, directement à partir d'une bille de polymère, au moyen d'un microséquenceur commercial.

Cette méthode, très élégante, a connu de nombreuses améliorations en l'espace de quelques années.

En effet, certains tests biologiques ne pouvant se faire sur des molécules liées à des supports, des stratégies faisant appel à des ancrages au polymère de stabilité différente, permettant de libérer une partie des composés présents à la surface des billes pour les tester, ont été mises au point, tout en laissant une autre partie fixée, de manière à permettre d'identification structurale.

#### L'étiquetage moléculaire

On a aussi reproché à cette méthode "one bead - one compound" de ne s'appliquer qu'à des molécules de nature peptidique, seules susceptibles d'être identifiées par dégradation d'Edman, ce qui est un inconvénient majeur en termes de diversité structurale. C'est pour élargir son champ d'application que se sont développées les méthodes d'étiquetage moléculaire des billes de résine ou "tagging" [8]. Le principe consiste à dissocier les fonctions de liaison aux cibles biologiques, pour lesquelles on cherchera à atteindre la plus grande diversité moléculaire, de la fonction d'identification structurale pour laquelle, au contraire, on souhaitera un système simple, robuste et aussi universel que possible. Pour cela, à chaque division du support de synthèse (voir méthode "split", figure 7), on assemblera sur les billes non pas un mais deux composés : une molécule "ligand" dont on évaluera la fonction biologique et une molécule "codante", qui permettra d'en déterminer indirectement la structure (figure 9). Les premiers

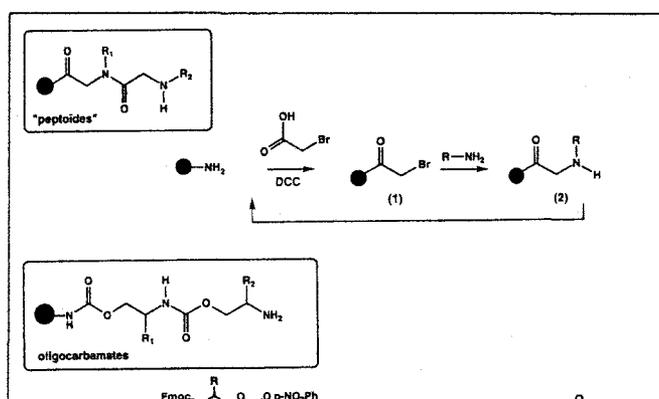


Figure 9 - Deux stratégies d'étiquetage moléculaire.

systèmes d'étiquetage moléculaire faisaient appel au séquençage peptidique : à chaque maillon correspond un amino-acide identifiable lors de la dégradation d'Edman. Quand une bille a été identifiée par sa capacité à lier une cible biologique, le séquençage du peptide qu'elle porte à la surface permet de déduire la structure du composé "ligand" qui lui est associé. La nouvelle génération d'étiquetage moléculaire repose sur le codage non séquentiel : l'historique complet de la synthèse du composé liant est enregistré sur chaque bille sous forme d'un codage chimique binaire. Selon ce principe, qui n'est pas sans rappeler celui du code-barre, N marqueurs chimiques différents permettent de coder de manière non séquentielle 2N événements (nature des composants, ordre d'incorporation). Quand une bille "ligand" a été sélectionnée, l'ensemble des marqueurs qu'elle porte est clivé simultanément (généralement par photolyse) et analysé en une seule étape de chromatographie en phase gazeuse. La sensibilité de cette méthode permet de limiter à moins de 1 % la part de la charge de la bille affectée à l'étiquetage.

## La chimie combinatoire : un défi pour les organiciens

Comme on l'a vu, le principe de la synthèse sur support solide est particulièrement bien adapté aux exigences de la synthèse combinatoire. Il n'est donc pas surprenant, compte tenu de l'expérience considérable qui existait dans ce domaine, que les premiers composés synthétisés aient été de nature peptidique. Il est néanmoins très vite apparu que ces structures peptidiques ne représentaient pas des têtes de séries idéales (problèmes de biodisponibilité en particulier) et ne permettaient d'explorer qu'une partie très restreinte de la diversité moléculaire. L'accent a donc été mis sur des structures différentes du squelette peptidique permettant de développer des stratégies combinatoires et sur l'augmentation de l'éventail des réactions chimiques susceptibles d'être utilisées en phase solide. Nous développerons ici quelques exemples des évolutions récentes concernant la nature des polymères utilisés, les stratégies d'accès à la diversité et donnerons quelques exemples de réactions chimiques adaptées.

### Les supports de phase solide

Par ses propriétés physico-chimiques ("gonflement" dans les solvants, stabilité vis-à-vis des réactifs) et par la nature de l'ancrage covalent qui le lie aux molécules en cours d'assemblage, le polymère joue un rôle capital dans la définition de la stratégie chimique.

#### Nature des polymères

Ils devront associer une bonne stabilité mécanique et chimique, une insolubilité totale dans une large gamme de solvants organiques tout en y ayant une forte capacité de "gonflement", nécessaire pour assurer une bonne diffusion des réactifs. Leur nature chimique devra également se prêter facilement à la fonctionnalisation et à l'ancrage des synthons. Utilisés initialement par Merrifield, les copolymères de styrène et de divinylbenzène, qui se présentent sous forme de billes de 50 à 100 microns de diamètre, restent l'un des polymères les plus

couramment utilisés. Très résistants chimiquement, ils se fonctionnalisent facilement et avec d'excellents rendements. Leur principal défaut est de ne "gonfler" correctement que dans les solvants les moins polaires et de manière insuffisante dans les solvants les plus polaires (eau, alcools et éthers). Pour remédier à ce problème, des résines de seconde génération, dont le cœur est constitué de polystyrène réticulé greffé par des chaînes de polyéthylène glycol, ont été utilisées. Ces nouvelles résines "gonflent" indifféremment dans tous les solvants, protiques ou aprotiques, et permettent d'élargir considérablement la gamme des réactions possibles. En plus de ces résines, des supports divers tels que du coton, des feuilles de papier, des lamelles de verre ou des baguettes de polypropylène greffé par des polyamides sont utilisés. Tous ces supports, compatibles avec des solutions aqueuses, présentent l'avantage de pouvoir être, en plus du support de synthèse, compatibles avec des essais biologiques (le plus souvent des essais de liaison directe entre les molécules-ligand fixées et le récepteur marqué en solution).

#### *Fonctionnalisation des polymères*

C'est de cette fonctionnalisation que dépendra la nature de la liaison entre le polymère et les molécules qui seront assemblées. Trop fragile, elle limitera l'éventail des réactions utilisables. Trop stable, elle exigera en fin de synthèse d'employer des conditions de clivage qui risqueront d'endommager les composés synthétisés (sauf dans le cas où ceux-ci sont criblés encore fixés sur le polymère).

#### *Fixation par une liaison ester*

L'introduction de groupements chlorométhyle donne facilement accès à des esters de type benzylique d'excellente résistance chimique, permettant de faire appel à une grande variété de protections orthogonales, mais nécessitant des conditions assez drastiques pour libérer les peptides (acide fluorhydrique anhydre). Pour éviter ce traitement, qui peut endommager des structures fragiles, des liaisons au moyen d'esters plus sensibles aux acides ont été proposées tels sont les acides qui interviennent avec la résine de Wang, clivable par action de l'acide trifluoroacétique.

#### *Fixation par une liaison amide*

Dans sa forme la plus simple, cette liaison amide, dérivée de la résine aminométhylée, est une liaison particulièrement stable qui sera généralement choisie pour fixer de manière permanente les molécules pour les tester encore liées au polymère. Par contre, si l'on souhaite pouvoir cliver le lien au polymère, on fera appel à des liaisons amides dont la stabilité a été diminuée, comme les benzhydrylamides plus ou moins modifiées.

D'autres types de fonctions peuvent être envisagées pour permettre la fixation au support polymérique (carbamate...).

### Stratégies d'accès à la diversité

#### Oligomérisation

Cette stratégie met en jeu des composés bifonctionnels. La première génération d'oligomères synthétisés était constituée de peptides et de biopolymères linéaires. Une bibliothèque composée d'hexapeptides, utilisant 19  $\alpha$ -aminoacides (la cystéine n'est pas incorporée en raison des problèmes d'oxyda-

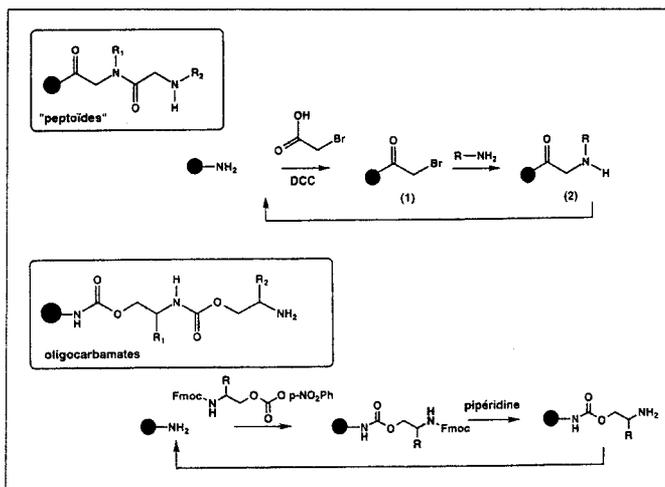


Figure 10 - Peptoïdes et oligocarbamates : structure et synthèse.

tion en disulfure), a été synthétisée, permettant l'identification de ligands nanomolaires des récepteurs aux opiacées [4]. Cependant, la mauvaise biodisponibilité orale et les courtes demi-vies plasmatiques des peptides ont rapidement orienté les recherches vers d'autres types de liaisons. C'est ainsi qu'une deuxième génération d'oligomères, chimiques cette fois, a été créée, parmi lesquels on peut citer les polyglycines N-substituées (peptoïdes), les carbamates, les pyrolinones...

La synthèse des peptoïdes [9] (figure 10) met en jeu les réactions suivantes : couplage de l'acide bromoacétique au moyen d'une carbodiimide conduisant à l'amide bromé (1) puis substitution nucléophile du brome par une série d'amines primaires RNH<sub>2</sub> conduisant à une amine secondaire (2) liée au support, sur laquelle une nouvelle molécule d'acide bromoacétique pourra être fixée. Outre l'accès à un squelette résistant aux enzymes, cette stratégie a l'avantage de puiser sa diversité au sein d'une des familles chimiques les plus vastes, celle des amines primaires. Cette stratégie a permis de découvrir des ligands nanomolaires de différents récepteurs de grand intérêt pharmacologique [10].

Dans le cas des oligocarbamates [11], la liaison peptidique est remplacée par une liaison carbamate moins sensible à la protéolyse. Pour cela, les amino-acides N-protégés sont d'abord transformés en β-aminoalcools. Ceux-ci, traités par le chlorocarbonate de paranitrophénol conduisent à des esters activés qui sont facilement couplés à une fonction amine. Après déprotection de la fonction amine, un nouveau cycle peut être réalisé. De nombreux autres exemples d'oligomérisation non peptidique ont été décrits (figure 11).

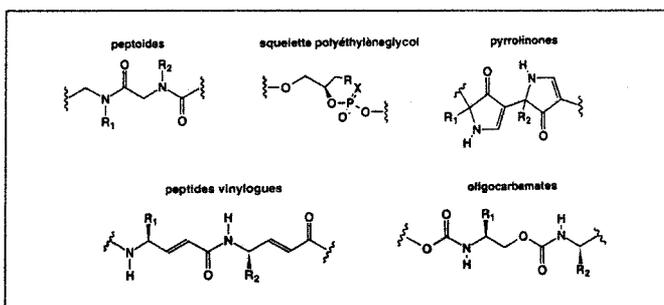


Figure 11 - Oligomères chimiques.

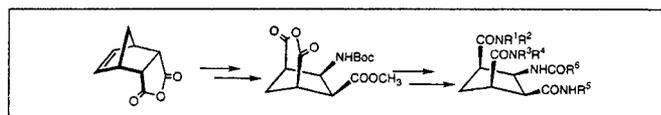


Figure 12 - Décoration d'un squelette.

### Les squelettes "décorés"

Si les oligomères présentent l'avantage d'être facilement synthétisables et de permettre un accès rapide à un grand nombre de composés par simple répétition des cycles de synthèse combinatoire (le nombre de composés dans un mélange augmente à puissance du nombre d'étapes combinatoires), leurs défauts majeurs sont leur trop grande flexibilité ainsi qu'un manque de véritable diversité structurale. Pour y remédier, se sont développées des stratégies basées sur des squelettes polyfonctionnels rigides ("templates") susceptibles d'imposer des contraintes strictes en termes d'orientation spatiale des synthons. Chacune des fonctions du "template" est alors modifiée par une série de synthons diversifiés. Un excellent exemple de ce type d'approche consiste à "décorer" de manière individuelle chacune des fonctions générées à partir d'un anhydride à structure norbornène (figure 12) [12].

### L'assemblage d'hétérocycles

Le domaine le plus exploré actuellement en chimie combinatoire sur support solide est celui des hétérocycles. Parmi les raisons historiques à cet engouement, on citera le fait que plus de 50 % des médicaments actuellement commercialisés comportent au moins un hétérocycle. La première synthèse d'hétérocycles sur support solide, celle d'une benzodiazépine, a été réalisée il y a plus de 20 ans, bien avant l'émergence de la chimie combinatoire. Cette synthèse est, de manière paradoxale, restée relativement méconnue. Reprise récemment [13], elle permet, au cours de l'assemblage de faire appel à une large diversité de synthons appartenant à des séries chimiques bien représentées : α-aminoacides pour R<sub>3</sub>, dérivés halogénés pour R<sub>4</sub> (figure 13). Un autre exemple est la synthèse d'hydantoïnes [13], illustrée sur la figure 14. Exploitant la diversité des α-aminoacides (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) à celle des isocyanates (R<sub>3</sub>), elle associe, lors de la dernière étape, le clivage de la liaison avec le polymère et la cyclisation intramoléculaire, conduisant directement aux composés solubles. D'autres hétérocycles ont été synthétisés parmi lesquels on peut citer les pipérazines diones, les benzopyranes, oxazolones, acylpipéridines...

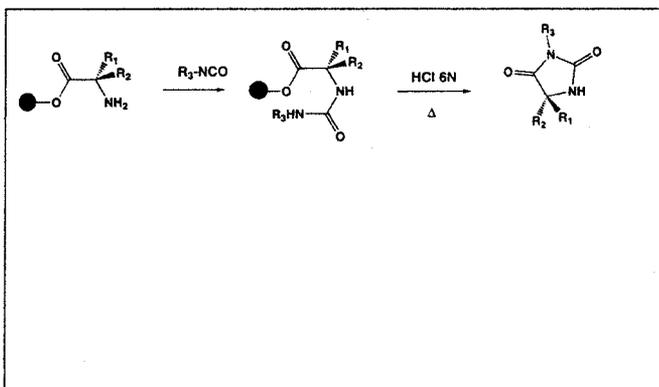


Figure 13 - Synthèse d'une bibliothèque de benzodiazépines.

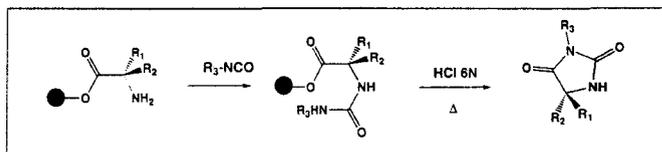


Figure 14 - Synthèse d'une bibliothèque d'hydantoïnes.

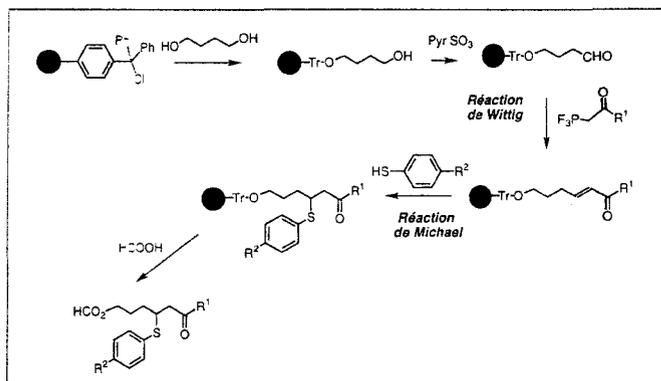
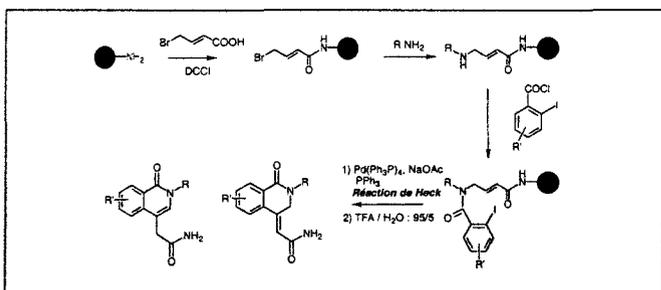
Figure 15 - Synthèse d'une bibliothèque de  $\beta$ -mercaptocétones.

Figure 16 - Synthèse d'une bibliothèque d'isoquinolinones.

### Évaluation de la diversité

En employant l'éventail des méthodes indiquées précédemment et en faisant appel aux composés disponibles à partir de sources commerciales (plus de 60 000 molécules différentes sont actuellement accessibles dans ACD), le chimiste aura la capacité, inconnue jusqu'alors, de créer un nombre impressionnant de molécules. Il lui faudra très rapidement s'interroger sur l'intérêt réel de ces molécules. Pour cela, il convient d'être très vigilant sur la véritable diversité chimique des composés ainsi générés : six cycles combinatoires mettant en jeu les 20 acides  $\alpha$ -aminés naturels conduisent au nombre impressionnant de  $20^6$  (64 millions) composés différents qu'il convient de tempérer par leur très faible diversité structurale. C'est pourquoi, des efforts considérables ont été entrepris ces dernières années pour élaborer des outils informatisés, basés sur les techniques de modélisation moléculaire pour quantifier et optimiser la diversité structurale apportée par une stratégie combinatoire nouvelle.

### La chimie organique supportée

La nécessité d'augmenter sans cesse la diversité structurale des molécules accessibles à la synthèse combinatoire sur support solide a été un moteur très puissant pour l'adaptation de nombreuses grandes réactions organiques aux exigences de la synthèse en phase solide. Parmi les exemples les plus connus, on citera des réactions telles que Suzuki, Mitsunobu,

Wittig... Une petite bibliothèque de  $\beta$ -mercaptocétones [14] a été synthétisée en utilisant la réaction de Wittig-Horner d'ylures stabilisés sur un aldéhyde, fixé sur support solide (figure 15). L'addition de Michael de thiophénols sur les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, suivie d'une étape de clivage acide permet de libérer les produits du support pour les tester sous forme soluble.

Récemment, l'équipe de Zuckerman a décrit une synthèse d'isoquinolinones [15] utilisant la réaction de Heck (figure 16). Ces travaux n'en sont encore qu'à leur début et il est probable qu'avec le développement conjoint des nouveaux supports et de nouvelles fonctionnalisations, l'éventail des réactions réalisables en phase solide va augmenter exponentiellement dans les prochaines années.

## Conclusion

Les méthodes de synthèse combinatoire ont fait l'objet d'efforts intenses ces dernières années. Elles offrent la possibilité d'engendrer, à relativement bas prix, de très grandes collections de composés organiques, et ce, dans de nombreuses séries chimiques. Ces bibliothèques, présentées dans des formats adaptés aux techniques de criblage rapide, sont maintenant considérées comme des éléments incontournables dans le processus de découverte de nouvelles têtes de séries, étape clé dans la recherche de nouveaux médicaments. Le foisonnement de structures, issues de l'activité combinatoire, nécessite d'ores et déjà la mise en place de nouveaux outils de traitement de l'information. On craint en effet un engorgement des procédures classiques chargées de gérer la multitude de composés synthétisés et d'enregistrer les données biologiques qui leur sont associées. En outre, des programmes nouveaux d'évaluation de la diversité structurale sont actuellement développés. Ces programmes, en tenant compte de paramètres importants en pharmacochimie (poids moléculaire, hydrophobie, aromaticité, liaisons hydrogène, charges...), sont capables de comparer des structures chimiques entre elles, mais aussi d'évaluer la pertinence de l'acquisition, ou de la synthèse, de telle ou telle bibliothèque. Certains de ces programmes, capables d'intégrer des notions de prédiction de toxicité ou d'instabilité métabolique, sont des aides précieuses pour le choix des meilleures matières premières d'une bibliothèque.

Si les techniques combinatoires tiennent leurs promesses, de très nombreuses têtes de séries pharmaceutiques devraient voir le jour ; le problème du choix des molécules à développer deviendrait alors crucial. Seules des molécules minimisant le risque d'échec dans les étapes cliniques seront conservées. Par contre, l'amélioration de ces têtes de séries fera toujours appel aux méthodes classiques de la chimie thérapeutique qui s'en trouveront confortées. Simultanément et grâce à l'implication croissante des biologistes moléculaires dans le domaine de la pharmacologie, un nombre sans cesse croissant et pertinent de cibles sera amené au stade du criblage systématique, conduisant à des avancées majeures dans des domaines jusqu'à présent peu explorés.

### Références

- [1] Gordon E.M., Barrett R.W., Dower W.J., Fodor S.P.A.,

- Gallop M.A., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, p. 1385-1401.
- [2] Gallop M.A., Barrett R.W., Dower W.J., Fodor S.P.A., Gordon E.M., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, p. 1233-1251.
- [3] Houghten R.A., Pinilla C., Blondelle S.E., Appel J.R., Dooley C.T., Cuervo J.H., *Nature*, **1991**, *354*, p. 84-86.
- [4] Pinilla C., Appel J.R., Blanc P., Houghten R.A., *Biotechniques*, **1992**, *13*, p. 901-905.
- [5] Dooley C.T., Houghten R.A., *Life Sci.*, **1993**, *52*, p. 1509-1517.
- [6] Déprez B., Williard X., Bourel L., Coste H., Hyafil F., Tartar A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, p. 5405-5406.
- [7] Lam K.S., Salmon S.E., Hersh E.M., Hruby V.J., Kazmierski W.M., Knapp R.J., *Nature*, **1991**, *354*, p. 82-84.
- [8] Janda K.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, p. 10779-10785.
- [9] Zuckermann R.N., Kerr J.M., Kent S.B.H., Moos W.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 10646-10647.
- [10] Zuckerman R.N., Martin E.J., Spellmeyer D.C., Stauber G.B., Shoemaker K.R., Kerr J.M., Figliozzi G.M., Goff D.A., Siani M.A., Simon R.J., Banville S.C., Brown E.G., Wang L., Richter L.S., Moos W.H., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, p. 2678-2685.
- [11] Cho C.Y., Moran E.J., Cherry S.R., Stephans J.C., Fodor S.P.A., Adams C.L., Sundaram A., Jacobs J.W., Schutz P.G., *Science*, **1993**, *261*, p.1303-1305.
- [12] Patek M., Drake B., Lebl M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 9169-9172.
- [13] Hobbs de Witt S., Kiely J.S., Stankovic C.J., Schroeder M.C., Reynolds Cody D.M., Pavia M.R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90*, p. 6909-6913.
- [14] Chen C., Ahlberggrandall L.A., Miller R.B., Jones A.D., Kurth M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 2661-2662.
- [15] Goff D.A., Kuckerman R.N., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, p. 5748-5749.



CENTRE NATIONAL  
DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

## CNRS Formation

au service de l'Entreprise

du 20 au 24 mai 1996 à MONT ST AIGNAN (76)

**Microscopie et microanalyse des matériaux**

du 20 au 24 mai 1996 à BONDY (93)

**Spectrométrie d'absorption atomique perfectionnement**

du 20 au 24 mai 1996 à ORSAY (91)

**Spectrométrie de masse en chimie et biologie**

du 20 au 24 mai 1996 ORSAY (91)

**Formation de la personne compétente à la radioprotection  
(option IIB sources non-scellées)**

*Catalogue, programmes et inscriptions :*

**CNRS Formation**

1 place Aristide Briand- 92195 MEUDON Cedex - FRANCE

Téléphone : (33-1) 45 07 56 72 - Télécopie : (33-1) 45 07 59 00

# La Chimie Combinatoire

Article à paraître dans les « Techniques de l'Ingénieur », fin 1999

La découverte de nouveaux médicaments repose aujourd'hui sur la mise en évidence, généralement à l'échelle moléculaire, de l'interaction d'une molécule organique avec une cible pharmacologique. Cette cible est souvent une protéine, plus rarement un sucre ou un acide nucléique qui est impliqué dans le déclenchement de l'état pathologique.

Les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis l'identification de nombreuses cibles candidates, ainsi que leur production dans des quantités suffisantes pour leur étude structurale (RMN, RX). Cependant, même avec ces informations, la modélisation moléculaire et la conception *ab initio* de molécules organiques capables d'interagir efficacement n'ont jamais pu aboutir. L'échec de ces techniques rationnelles ont conduit les chercheurs de nouveaux médicaments (mais aussi de pesticides, d'herbicides, ...) à aborder le problème de manière empirique.

De plus, l'évolution sans cesse croissante des capacités de criblage des sociétés pharmaceutiques et l'augmentation du nombre de cibles potentielles ont conduit à dépasser les capacités de synthèse des chimistes traditionnels. Les collections historiques des laboratoires, qui d'ailleurs souffrent de lacunes en diversité et de problèmes de réapprovisionnement, ont été épuisées par les recrutements massifs des campagnes de criblage pharmacologique. Les produits naturels peuvent encore fournir de nombreuses structures originales mais des problèmes d'origine (en grande partie la zone intertropicale), de détermination structurale et de complexité de synthèse ralentissent leur valorisation. Seule une rationalisation des méthodes de synthèse pouvait répondre à la demande croissante de nouvelles molécules.

Ainsi, au cours des cinq dernières années, la chimie combinatoire s'est imposée comme une source fondamentale de molécules originales pour la découverte de nouveaux médicaments. De ce fait, elle a été rapidement adoptée par les sociétés pharmaceutiques avec la volonté de mettre au point des procédés systématiques dans le but de réduire le temps qui sépare la caractérisation d'une nouvelle cible et la mise sur le marché d'une molécule active.

L'objet de cet article est de faire un point sur l'état actuel de cette nouvelle « philosophie chimique » et de démontrer l'enjeu qu'elle constitue. Après une présentation générale de la chimie combinatoire et des différentes techniques mises au point dans ce domaine, nous ferons un bilan des réactions chimiques actuellement exploitables. L'évolution des méthodes analytiques sera présentée, ainsi que l'apparition du concept de diversité et son évaluation par la modélisation moléculaire. Puis nous verrons comment la chimie combinatoire est intégrée au processus de découverte de nouveaux médicaments et les sociétés chez lesquelles elle a donné des résultats prometteurs. Pour conclure, quelques applications ne concernant pas le domaine pharmaceutique seront présentées.

## 1. Principe de la chimie combinatoire

Le principe fondamental de la chimie combinatoire n'est pas tant éloigné du travail du chimiste organicien classique. Plutôt que de se limiter à la mise en présence de deux molécules A et B pour obtenir le dimère AB (Figure 1), l'idée est de sélectionner n molécules  $A_1$  à  $A_n$  partageant la même fonction réactive et de les mettre en réaction avec  $n'$  molécules de type B. Ainsi,  $n \times n'$  dimères sont obtenus et constituent une banque ou une chimiothèque de composés. Ces molécules sont testées telles quelles, sans purification ni analyse poussée, qui sont les étapes les plus longues et les plus coûteuses du travail du chimiste. Le principe est donc de n'isoler et de ne caractériser complètement un produit que lorsqu'il a déjà manifesté une activité intéressante.

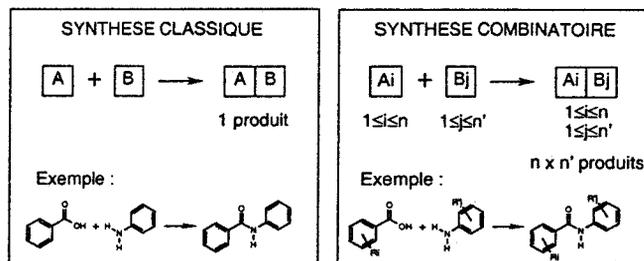


Figure 1 : Principe de la chimie combinatoire

Grâce à la chimie combinatoire, la capacité de synthèse d'un chercheur passe d'une centaine de composés par an à quelques dizaines de milliers. Cette augmentation du potentiel de production va dans le sens de celle des capacités de criblage qui, pour une société comme Glaxo Wellcome, est passé en 15 ans de quelques dizaines de milliers d'échantillons par chercheur par an à quelques millions d'échantillons, grâce au criblage à haut débit et à la miniaturisation.

Si l'on considère que seulement une molécule sur plusieurs dizaines de milliers synthétisées devient un médicament, la chimie combinatoire propose que plus le nombre de produits testés sera grand, plus les chances de trouver un médicament potentiel augmenteront. Les réactions chimiques qui conviennent le mieux à cette optique sont donc celles qui permettent l'utilisation de familles de composés très peuplées. Puisque des milliers d'acides carboxyliques, d'amines, d'alcools et d'aldéhydes sont disponibles dans le commerce, ce sont les molécules de départ les plus souvent employées en chimie combinatoire. On les appelle les monomères.

## 2. Synthèse en mélange vs synthèse en parallèle

Historiquement, les premières expériences en chimie combinatoire étaient menées en mélange pour la synthèse rapide de millions de composés. Cette technique, bien adaptée à la synthèse de peptides et d'oligonucléotides, implique en général plusieurs resynthèses de la chimiothèque pour identifier une molécule active au sein du mélange. La synthèse en parallèle de composés uniques évite cette étape fastidieuse et permet d'utiliser d'autres types de chimie plus complexes.

### 2. 1. Synthèse en mélange

#### 2. 10. Principe

Il s'agit de mettre en réaction dans un même réacteur deux familles de monomères, chaque monomère étant présent dans des quantités stoechiométriques. La probabilité de rencontre de chaque couple de monomères étant en principe la même, on espère synthétiser un mélange homogène de toutes les combinaisons possibles de dimères.

L'obstacle majeur de cette technique réside dans le fait qu'il est très difficile de s'assurer que toutes les combinaisons sont bien présentes dans le mélange, en particulier lorsque l'on utilise des familles de monomères à réactivité hétérogène (par exemples les amines, avec la grande différence de réactivité entre une amine primaire aliphatique et une aniline). Il y a tout de même une méthode qui permet de palier à ce problème, en particulier dans le cadre de la synthèse sur support insoluble (voir paragraphe 3.11.)

Le mélange obtenu est soumis au criblage tel quel et ce n'est que s'il s'avère actif que l'on cherche à identifier au sein du mélange la molécule responsable de l'activité. Le processus d'identification est appelé déconvolution, par analogie au traitement du signal en électricité. Trois méthodes de déconvolution existent.

#### 2. 11. Déconvolution

##### 2. 110. Déconvolution itérative

Lorsqu'une activité intéressante est détectée dans un mélange, la première étape consiste à engendrer une nouvelle fois la chimiothèque initiale en la divisant en un ensemble de sous-chimiothèques, toutes de taille égale. Dans chacune d'elle, un monomère est invariant (Figure 2).

Le nombre de sous-chimiothèques est égal au nombre de monomères introduits dans la position du monomère invariant ( $n''$  dans le cas présent, pour la famille de monomère utilisée en troisième position). Chaque sous-chimiothèque n'a aucun composé en commun avec les autres. Elle sont testées séparément, et une réponse positive d'une des sous-chimiothèques implique que la molécule responsable de l'activité se trouve dans celle-ci. Ainsi, la molécule active contient le monomère C en troisième position. Par la suite plusieurs sous-chimiothèques de taille plus petite sont préparées et testées pour déterminer le monomère responsable de l'activité en deuxième position ( $n'$  sous-chimiothèques pour la famille de monomère en deuxième position). Ce processus itératif continue jusqu'à l'identification complète de la molécule active, ABC dans l'exemple. Ainsi, dans un cas idéal, on peut contrôler le bon déroulement de la déconvolution par la détection d'une activité croissante à chaque étape puisque la molécule active est de moins en moins diluée par les autres, théoriquement inactives. Cette méthode itérative présente cependant le désavantage d'être assez longue puisqu'il faut *a priori* préparer au minimum un nombre de sous-

chimiothèques égal au nombre total de monomères introduits dans toutes les positions ( $n + n' + n''$  dans notre exemple). De plus, chaque nouvelle activité détectée dans le mélange initial entraîne une nouvelle série de resynthèses différentes. C'est pourquoi deux méthodes de déconvolution optimisées ont été développées.

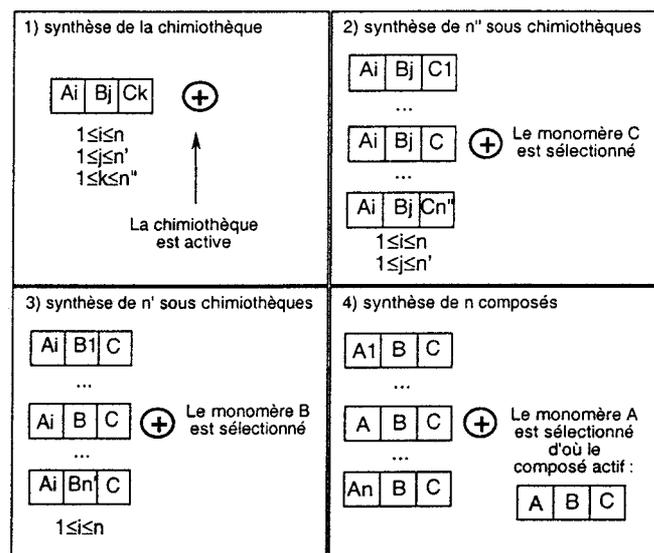


Figure 2 : Déconvolution directe

##### 2. 111. Balayage positionnel

Le but est de préparer une chimiothèque qui permet de décodage immédiat, sans nécessiter la synthèse ultérieure de sous-chimiothèques. Le balayage positionnel consiste à produire dès le début des sous-chimiothèques où un monomère fixé dans une position rencontre tous les autres monomères dans les positions restantes (Figure 3). Comme pour la déconvolution itérative, le nombre de sous-chimiothèques engendrées est égal au nombre de monomères introduits dans la banque ( $n + n' + n''$ ). L'avantage est que le processus n'est pas itératif : les sous-chimiothèques sont testées séparément et les différentes activités détectées permettent de déterminer directement quels monomères confèrent l'activité au mélange et en quelle position. La molécule active est immédiatement identifiée, évitant les longues étapes du processus précédent. Par contre, les sous-chimiothèques testées ayant toutes la même taille, il est nécessaire que le test soit fiable pour pouvoir détecter des activités très diluées.

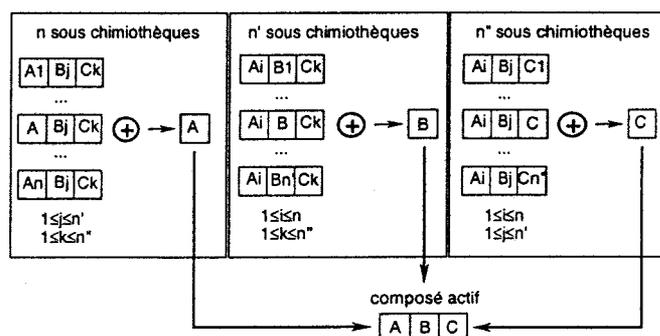


Figure 3 : Balayage positionnel

##### 2. 112. Chimiothèque orthogonale

Une autre approche consiste à synthétiser la chimiothèque deux fois dans son ensemble. Les produits synthétisés sont les mêmes,

mais ils sont agencés de façon différente dans la banque ordonnée 1 et la banque ordonnée 2 (Figure 4). Ainsi, un produit se trouvant en mélange avec d'autres produits dans la banque ordonnée 1 va toujours se trouver en mélange dans la banque ordonnée 2 avec des produits différents. Une sous-chimiothèque de la banque ordonnée 1 ne possède donc qu'une seule molécule en commun avec une sous-chimiothèque de la banque ordonnée 2. Le test des deux banques ordonnées permet l'identification immédiate de la molécule responsable de l'activité. L'avantage de cette stratégie est de pouvoir faire une partition raisonnée des produits dans les sous-chimiothèques en exploitant la diversité des monomères impliqués, de manière à ce que chaque sous-chimiothèque contienne des molécules très différentes. Ceci permettra d'éviter qu'une activité globale du mélange ne soit due à un cumul de faibles activités de molécules qui se ressemblent, et par conséquent permettra de limiter les faux positifs.

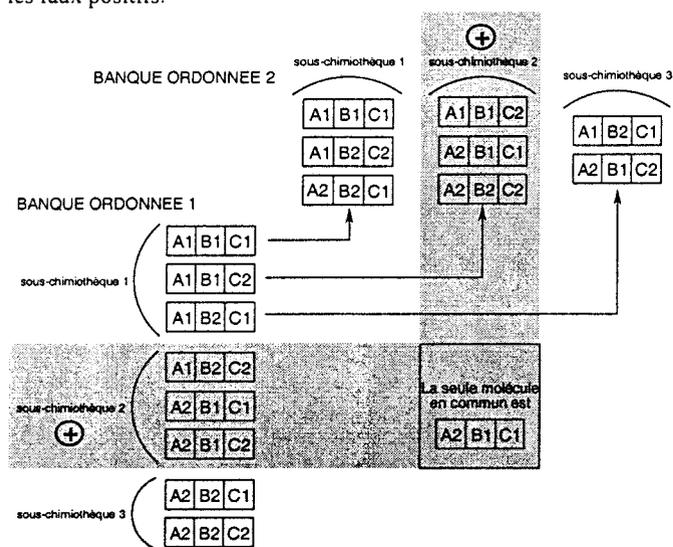


Figure 4 : Chimiothèque orthogonale sur un exemple de huit trimères

D'autres méthodes facilitant le processus de déconvolution ont été développées dans le cadre de la synthèse sur support insoluble et y sont spécialement dédiées. Elles seront donc développées dans le paragraphe 3.1.

## 2. 12. Désavantages des mélanges

Outre le temps de déconvolution ou celui passé à mettre au point des chimiothèques avec un système de décodage, l'expérience a montré que les tests de mélanges de milliers de produits étaient souvent peu fiables pour retrouver une molécule active. Malgré l'application facile de ces techniques à la synthèse de peptides ou d'oligonucléotides, de nombreux cas de faux positifs ont été décrits. Dans certains cas l'activité biologique était due à un continuum d'activité dû à la parenté de structure des molécules issues d'un même mélange. Dans d'autres cas, la complexité du milieu réactionnel a favorisé des réactions secondaires imprévisibles, rendant l'identification de la molécule active impossible. Ce problème ajouté à celui de l'analyse des milieux synthétisés (contrôle qualité des chimiothèques) ont conduit les sociétés à s'orienter vers des mélanges de taille plus réduite (10 à 100 molécules) ou vers la synthèse parallèle.

## 2. 2. Synthèse parallèle

En gardant l'idée de synthétiser toutes les combinaisons possibles issues de familles de monomères, la synthèse parallèle consiste à mener chaque réaction individuellement dans de petits réacteurs séparés. Il peut s'agir de tubes indépendants ou plus couramment de plaques de microtitration de 96 puits, ou « deepwell » (Figure 5), qui rendent le format de synthèse directement compatible avec celui du criblage. L'historique de chaque réacteur est alors suivi en général de manière informatique pour connaître le composé qu'il contient. Il existe aussi des microréacteurs équipés de petits émetteurs de radiofréquences, qui permettent de tracer par signaux électriques l'historique de la synthèse.

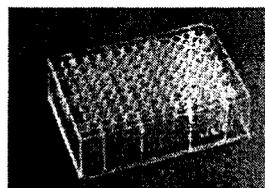


Figure 5 : Plaque 96-puits

La synthèse parallèle implique l'utilisation d'automates de synthèse et un système de gestion de données. Ainsi, de nombreux fournisseurs proposent actuellement des matériels adaptés à différents types de stratégies, de la synthèse de chimiothèques de plusieurs milliers de composés à celle de banques plus petites, dans des quantités allant du milligramme au gramme.

Il apparaît actuellement que les sociétés développent des synthèses en mélange principalement pour engendrer des têtes de série en interne, alors que l'optimisation se fait plutôt au moyen de banques synthétisées en parallèle (voir Partie 7). Par contre, les sociétés qui vendent des chimiothèques ne proposent que des banques à produits uniques, puisque celles-ci permettent un contrôle qualité et une utilisation ne nécessitant pas d'outils particulier.

## 3. Synthèse sur support solide vs synthèse en phase homogène.

### 3. 1. Synthèse sur support solide.

Par son application historique à la synthèse de peptides, la chimie combinatoire est très liée à la synthèse sur support solide. Celle-ci permet de produire des molécules très pures avec des protocoles de synthèse multi-étapes complexes.

### 3. 10. Principe

Un des monomères est fixé de manière covalente (éventuellement par l'intermédiaire d'un bras de liaison) sur les sites réactifs d'un matériau insoluble, le support solide (Figure 6). Il peut s'agir d'un support en verre ou en polymère, mais plus couramment c'est un ensemble de billes insolubles de quelques dizaines de micromètres de diamètre constituées d'un polymère non réactif, appelé résine. Ce polymère est fonctionnalisé par des groupements réactifs permettant l'ancrage de différentes molécules. On définit alors la « charge » de la résine qui quantifie le nombre de moles de produit que l'on peut fixer par gramme de polymère (en général de l'ordre de quelques centaines de micromoles par gramme).

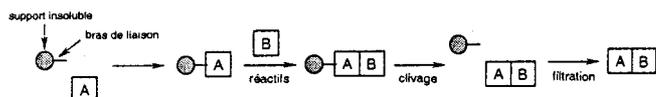


Figure 6 : Principe de la synthèse sur support solide

Les réactifs et les autres monomères sont ajoutés en solution, et la réaction a lieu sur le polymère, sous réserve de trouver un solvant approprié qui pénètre dans les billes de résine pour que les sites réactifs soient accessibles (on dit que le solvant « gonfle » la résine). Le produit de la réaction est donc lié aux billes, et il est ensuite détaché de la résine par une étape de clivage. Une filtration permet alors de récupérer le produit libéré de son support.

L'énorme avantage de la synthèse sur support solide est qu'elle permet, quand le coût des matières premières le permet, d'utiliser des excès de réactifs à chaque étape pour mener les réactions à leur terme (Figure 7) : les restes de réactifs (monomères et catalyseurs) seront éliminés par des étapes de lavage et de filtration. Ainsi, de nombreuses réactions multi-étapes sont disponibles, sans avoir à se soucier de la compatibilité des solvants ou des produits secondaires engendrés lors des étapes précédentes.

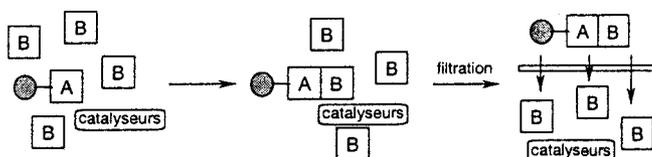


Figure 7 : Utilisation d'excès de réactifs sur support solide

Cette technique, originellement développée pour la synthèse de peptides par Edman, a connu un plein essor lorsque l'on a cherché à généraliser son utilisation à la synthèse de petites molécules organiques. De nombreux types de résines existent, avec des propriétés de gonflement suffisantes dans de nombreux solvants, permettant de fixer pratiquement tout type de monomère sur support insoluble. De plus en plus de réactions de la chimie organique sont actuellement adaptées à ce type de synthèse (voir Partie 4).

### 3. 11. Méthode D. C. R. (« Divide, Couple, Recombine »)

Dans le cadre des mélanges, la possibilité d'utiliser des excès de réactif permet de s'assurer de la présence de toutes les combinaisons de monomères grâce à la méthode *divide couple recombine* (DCR, division, couplage, remélange - Figure 8), encore appelée « split and mix synthesis ».

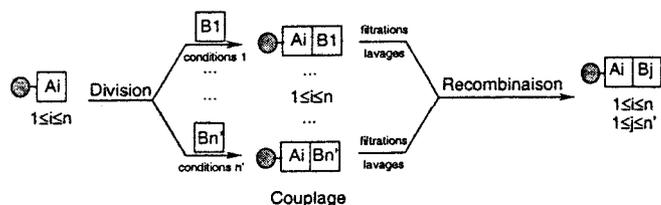


Figure 8 : Méthode « Divide, Couple, Recombine »

Elle consiste à diviser la masse de résine initiale en autant de lots qu'il y a de monomères à faire réagir et à opérer la réaction de couplage au cas par cas, en ajustant les conditions pour chaque différence de réactivité. Les lots de polymère sont ensuite remélangés pour être à nouveau divisés avant l'étape suivante. Ainsi un mélange *quasi* homogène de dimères peut être obtenu. La manipulation des produits est plus facile puisque tous ont le même

comportement physique, celui de la résine sur laquelle ils sont fixés. De plus, cette méthode apporte de nouvelles facilités pour la déconvolution. En effet, les lots de résine étant séparés avant chaque étape chimique et n'étant mis en réaction qu'avec un seul monomère, un produit unique sera synthétisé sur tous les sites réactifs d'une bille de résine. C'est le concept de *one bead - one compound* (une bille - un composé). Il est alors courant de tester les molécules sans les séparer du polymère sous réserve d'être sûr que la résine et le bras de liaison n'interfèrent pas avec le récepteur criblé (Figure 9). Par une reconnaissance colorimétrique, il est possible d'isoler la bille portant la molécule active puis après clivage d'analyser la structure de cette dernière. Ainsi, de longues étapes de déconvolution sont évitées.

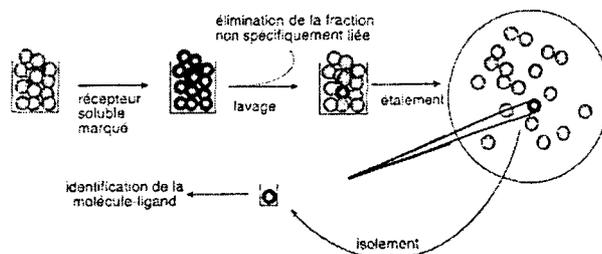


Figure 9 : Criblage de composés liés à un support solide

### 3. 12. Stratégie des « Tags »

Puisqu'il n'est pas toujours facile de caractériser rapidement une molécule issue de combinaisons de monomères, des techniques de codage ont été développées, qui consistent, après chaque étape chimique, à faire réagir sur la résine des molécules appelées des « tags » (littéralement étiquettes) avant d'opérer au remélange. Chaque combinaison de « tag » est unique et est associée à un seul produit de la chimiothèque. Une fois la bille de résine intéressante isolée (Figure 10), la libération de ses « tags », permet de retracer l'historique de la synthèse à la manière d'un code barre et ainsi d'élucider la structure de la molécule active.

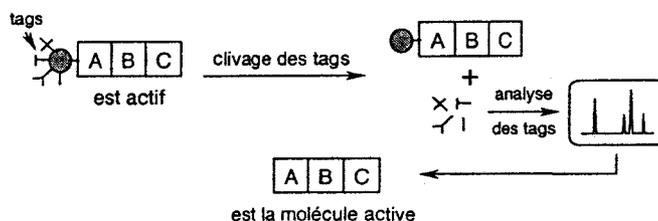


Figure 10 : utilisation de « tags »

Le choix des « tags » dépend du moyen d'ancrage et de clivage de ceux-ci sur la résine, qui ne doit pas interférer avec la synthèse des molécules de la chimiothèque. Ce sont en général des structures faciles à analyser comme des chaînes peptidiques séquençables par dégradation d'Edman ou des molécules liées à la résine par un lien photoclivable.

### 3. 13. Limitations de la synthèse sur support solide

Malgré ses nombreux avantages, la synthèse sur support solide possède quelques limitations : le fait que le produit doive obligatoirement être fixé sur le support insoluble limite considérablement la diversité disponible des monomères mis en jeu dans la synthèse (puisque'ils doivent être au minimum bifonctionnels). De plus, les clivages sont souvent des étapes chimiques très rudes qui peuvent endommager des fonctions

sensibles. Le clivage des produits en fin de protocole laisse généralement une fonction invariante, résidu de la liaison covalente avec le support insoluble (en général une fonction acide ou amide – Figure 11).

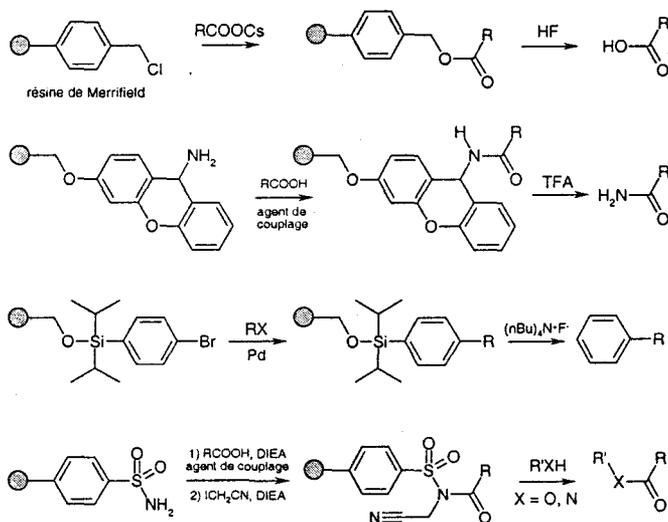


Figure 11 : Quelques types de résine et leur méthode de clivage

La diversité de la chimiothèque souffre donc de cette empreinte qui est commune à toutes les molécules. Certains ont pu y remédier en utilisant une cyclisation concomitante avec le clivage faisant ainsi disparaître la fonction résiduelle. Actuellement, les chercheurs développent de nouvelles générations de résines, impliquant de nouvelles méthodes de clivage, pour s'affranchir de cette empreinte. Par exemple, des bras de liaison de type silylé (Figure 11) donnent une fonction alkyle après clivage ou des bras de liaison de type sulfonamide sont clivés par réaction avec différents nucléophiles, ajoutant ainsi de la diversité à la chimiothèque.

En synthèse sur support solide, le suivi de la réaction est souvent long et fastidieux. De façon classique, la molécule est libérée de son support pour contrôler l'état d'avancement de la synthèse. Des méthodes analytiques permettant l'analyse des produits directement sur le support de synthèse sont développées pour palier à ce problème (voir Partie 5).

Enfin, il existe des cas où la synthèse sur support solide est impossible, par exemple les réactions utilisant des catalyseurs insolubles. De plus, certains réactifs peuvent être incompatibles chimiquement avec le polymère constituant la résine. C'est pourquoi la synthèse en phase homogène est parfois préférable, voire obligatoire.

### 3. 2. Synthèse en phase homogène

La synthèse en phase homogène permet d'utiliser n'importe quel type de réaction chimique sans soucis de compatibilité avec le support solide, mais avec l'inconvénient de se retrouver à la fin de la synthèse avec les résidus des réactifs utilisés, et parfois des restes de monomères n'ayant pas réagi. En général, on n'utilise pas d'excès de réactifs, sauf s'ils peuvent être éliminés par des processus simples (évaporation par exemple). C'est pourquoi la mise au point du protocole chimique peut être assez fastidieuse (temps d'optimisation des conditions), et la sélection des monomères dépendra en premier lieu de leur bonne réactivité. Par contre, une diversité beaucoup plus importante des monomères est disponible puisqu'il n'y a pas besoin qu'ils soient liés à un support via une deuxième fonction réactive. Si on considère les composés non oligomériques, la synthèse en phase homogène conduit en général à

des chimiothèques de taille plus importante que celles issues de la synthèse en phase solide, en des temps souvent plus courts puisqu'il n'y a pas besoin de longues étapes de lavage qui rallongent beaucoup le processus de synthèse.

Le besoin de produits de plus en plus purs a conduit au développement de nouvelles techniques de purification pour éviter la présence de produits secondaires gênants. Les plus intéressantes restent l'utilisation de réactifs fixés sur résine ou de résines piégeant les fonctions réactives. Il s'agit en fait d'inverser le concept de la synthèse sur support solide : les monomères seront tous en solution et seuls les réactifs seront fixés sur le support solide (Figure 12). Ainsi, le réactif que l'on pourra mettre en excès sera éliminé par une étape de filtration. Il est aussi possible d'utiliser une résine possédant une fonction réactive qui va piéger un excès de monomère, par exemple une résine isocyanate pour éliminer un excès de nucléophile, ou une résine basique pour des excès d'acides. Il faut cependant s'assurer qu'aucune des molécules produite ne possède la fonction qui est piégée, et c'est souvent au détriment de la diversité de la chimiothèque.

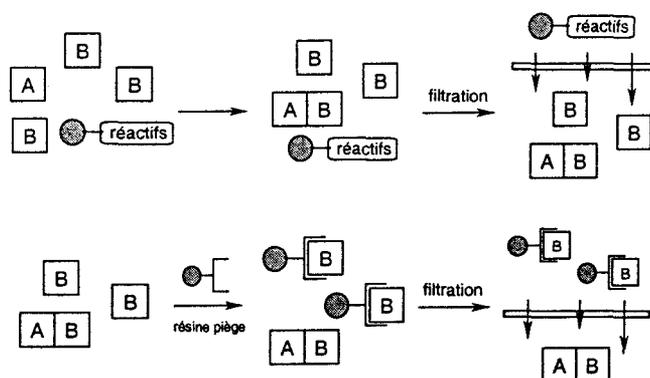


Figure 12 : Réactifs immobilisés sur support insoluble et résines pièges

Des méthodes d'extractions sont aussi utilisées, en particulier à l'aide de solvants fluorés. Un des monomères est d'abord fonctionnalisé par un groupe perfluoré. La réaction est menée dans des conditions classiques en phase homogène, puis est ajouté un solvant fluorocarboné non miscible avec la plupart des solvants. Grâce à la présence du groupe fluoré, le produit de la réaction passe préférentiellement dans la phase fluorée sans entraîner les sous-produits. Une étape de clivage permet ensuite de récupérer la molécule pure. Dans la même idée, un polymère polyéthylène glycol monométhyl ether peut être fixé sur la molécule pour permettre sa précipitation facile en fin de synthèse.

Ces processus de purification ont le désavantage de ralentir les cadences de synthèse en phase homogène, mais conduisent à des meilleurs résultats quant à la pureté des produits.

Commercialement, on trouve des bibliothèques de plusieurs milliers de composés synthétisés en solution en une ou deux étapes. La majorité de ces produits sont linéaires ou proviennent de décorations de squelettes. D'un autre côté, pour des coûts au produit généralement plus élevés (dus à la résine utilisée, aux volumes de solvant nécessaire pour les lavages, ...), sont proposées des chimiothèques multi-étapes produites en phase solide.

## 4. Chimie

Une réaction utilisable en chimie combinatoire doit répondre au moins à deux impératifs : la capacité d'introduire une variété de

groupes fonctionnels, au minimum à deux endroits, et des mécanismes réactionnels sans équivoque.

## 4. 1. Les différents types de chimiothèques

L'application, facile à mettre en œuvre, de la chimie combinatoire à la synthèse de peptides, d'oligonucléotides et autres biopolymères linéaires n'a pas été très convaincante pour la découverte de nouveaux médicaments potentiels du fait de résorption rapide en milieu biologique. L'orientation générale va plutôt vers la synthèse d'analogues plus résistants biologiquement et de petites molécules organiques plus adaptés à leur utilisation en tant que médicaments.

### 4. 10. Dimérisation

La dimérisation constitue le procédé le plus simple pour synthétiser un grand nombre de molécules. Elle consiste à faire réagir deux familles très peuplées de monomères. Si on considère uniquement les amines, les acides, les alcools et les aldéhydes plusieurs combinaisons intéressantes sont déjà possibles (Figure 13).

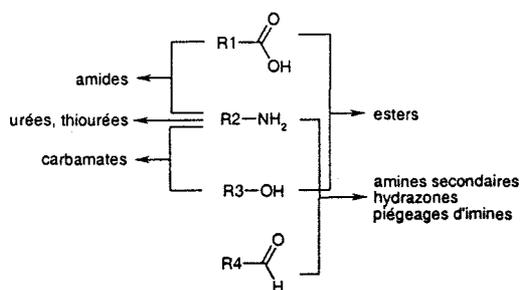


Figure 13 : Combinaisons avec 4 types de monomères

Ainsi, il est tout à fait envisageable de synthétiser une banque d'un million d'amides à partir de mille amines et mille acides. C'est ce type de chimie qui engendrera au final la plus grande diversité de chimiothèque puisque le lien créé est petit et sans interférence particulière avec un récepteur. Cependant il apparaît que plus l'ensemble des monomères sélectionnés pour une chimiothèque est divers, plus il implique une grande variété de réactivité, et donc il nécessite souvent la mise au point de différents protocoles chimiques adaptés à chaque comportement.

Le principe de dimérisation a conduit à la synthèse de larges chimiothèques d'amides, d'urées, de carbamates et d'amines secondaires.

### 4. 11. Oligomérisation

Sur un principe itératif, la dimérisation peut être appliquée à des molécules bifonctionnelles monoprotégées pour obtenir des analogues de chaînes peptidiques *via* une répétition d'étapes de couplage et de déprotection (Figure 14).

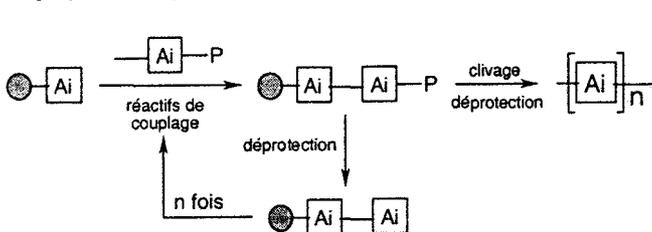


Figure 14 : Principe de l'oligomérisation

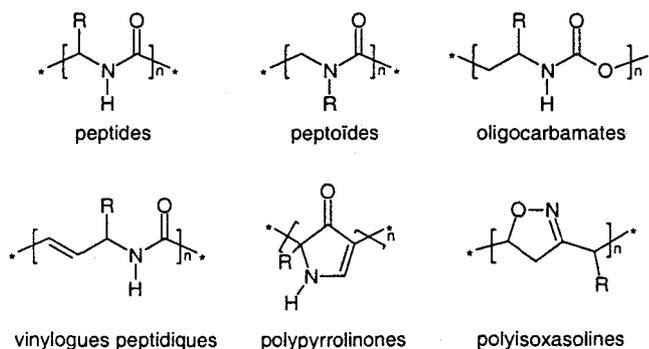


Figure 15 : Exemples d'oligomères

Puisque le nombre d'étapes chimiques nécessaires devient élevé, l'utilisation de la synthèse sur support solide devient obligatoire. Des synthèses de peptides, de peptoïdes, d'oligocarbamates, de peptides vinylogues, de polypyrrolinones et de polyisoxasolines ont été réalisées par ce type de stratégie (Figure 15). Un exemple de synthèse de peptoïde est donné sur la Figure 16. Dans ce cas les oligomères sont engendrés uniquement à partir d'amines primaires qui jouent le rôle de bifonctionnel.

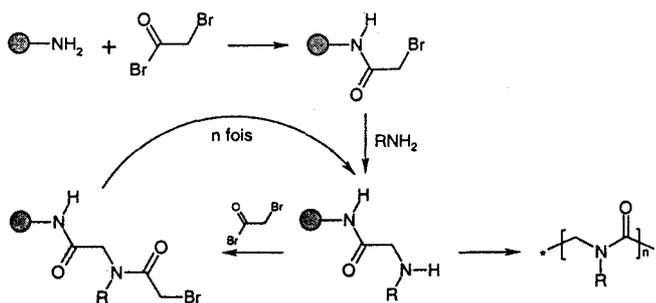


Figure 16 : Synthèse de peptoïdes

### 4. 12. « Template »

L'idée du template (littéralement motif) est d'utiliser une molécule intéressante du point de vue pharmacologique, ou simplement du fait de sa structure, et de la « décorer » avec des familles de monomères pour utiliser leur diversité (Figure 17).

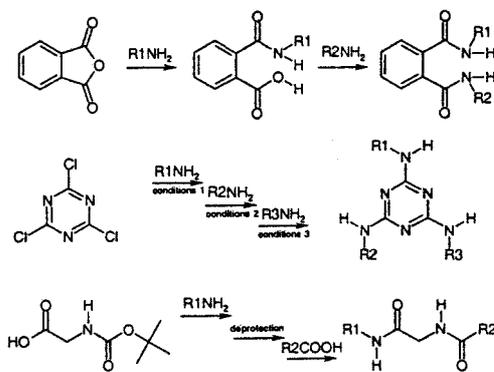


Figure 17 : Exemples de « template »

Dans cette catégorie on trouve les templates à réactivité masquée, où la première réaction libère une nouvelle fonction réactive (cas des anhydrides), les templates à réactivité orthogonale dont les centres réactifs ne sont pas équivalents et réagissent selon des protocoles différents (cas des triazines), et les templates protégés

où une étape de déprotection est nécessaire pour libérer un centre réactif (cas des Boc-aminoacides).

Il est aussi possible de former *in situ* le template intéressant à partir des monomères, comme c'est le cas pour des chimiothèques de benzodiazépines (Figure 18).

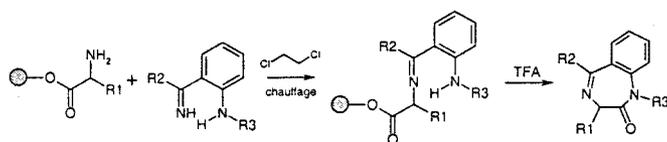


Figure 18 : Synthèse de benzodiazépines.

#### 4. 13. Condensations de plusieurs monomères

Un intérêt tout particulier est porté aux réactions impliquant plusieurs familles de monomères en même temps car elles permettent en une étape et avec un nombre limité de monomères de départ d'engendrer de larges chimiothèques originales. Elles valorisent ainsi les petites familles de monomères, souvent peu diverses. Il faut tout particulièrement citer les réactions de Ugi qui impliquent de 3 à 4 familles de monomères (Figure 19) et qui engendrent des aminoacides N-acylés pouvant être transformés en esters ou en pyrrole, ou encore des réactions de type Mannich et des piégeages d'imines.

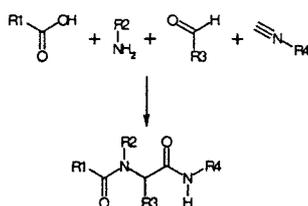


Figure 19 : Réaction de Ugi

## 4. 2. Les différents types de réactions chimiques disponibles

Il est intéressant de faire un bilan sur les réactions chimiques actuellement disponibles en stratégie combinatoire. Les seules limitations apparentes sont des limitations d'ordre technique concernant les automates utilisés.

### 4. 20. Bilan technologique

Deux gammes d'automates sont à différencier : les automates « de paille » qui sont capables de mener de quelques dizaines à une centaine de réactions en parallèle sur des synthèses de l'ordre d'une cinquantaine de milligrammes, et les « automates industriels » qui mènent en parallèle plusieurs milliers de synthèses dans des plaques de microtitration et dans des quantités de l'ordre du milligramme. Les premiers occupent environ 2 m<sup>2</sup> et fonctionnent *via* des logiciels conviviaux utilisables par tous. Ils sont dédiés à la mise au point de réactions et à la synthèse de petites chimiothèques. Ils sont capables de chauffer les réacteurs jusqu'à environ 150°C et de les refroidir en moyenne vers -50°C. Les étapes de filtration et de clivage sont automatiques. De nombreux appareils permettent de travailler en atmosphère contrôlée et de manipuler des réactifs particulièrement corrosifs. Ce sont des automates développés par des sociétés d'équipement de laboratoire en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques, qui sont ensuite proposés sur le marché.

L'autre génération de robots consiste en des systèmes intégrés qui gèrent simultanément plusieurs automates dans une enceinte. Ils occupent en général une salle de plusieurs dizaines de mètres carrés dans le laboratoire. Leur programmation et leur utilisation doit être suivie par des spécialistes d'informatique et d'automatisme. Ils subissent des mêmes limitations chimiques que les automates de paille. En général, ces systèmes sont développés exclusivement pour une société. Ils sont souvent flexibles en vue du développement de nouvelles technologies. Pour les deux types de robots, il faut noter l'impossibilité de travailler directement avec des monomères ou des réactifs insolubles (qui ne peuvent pas être prélevés directement).

Les protocoles qui manquent aujourd'hui à la chimie combinatoire sont ceux qui impliquent ou des réactifs difficiles à manipuler (par exemple des magnésiens, BuLi, H<sub>2</sub>) ou des conditions extrêmes de température ou de pression.

### 4. 21. Bilan chimique

Pour citer les exemples les plus souvent rencontrés dans la littérature, de nombreuses chimiothèques ont été synthétisées sur support solide *via* des réactions d'acylation (dont des formations d'urées, d'amides, d'esters, de carbamates, de sulfonamides et de guanidines), de substitution nucléophile aromatique, de condensation (dont des formations d'imines et des réactions de Knoevenagel), de cycloaddition (dont des additions 1,3-dipolaire, [2+2] ou de type Diels Alder), de réduction (dont des aminations réductrices), de substitution nucléophile ou électrophile (dont des N-alkylations, S-alkylations et réactions de Mitsunobu), et des exemples d'additions de Michael, de réactions de Wittig, de Suzuki, de Heck, de Stille, et d'oxydations ainsi que des condensations de plusieurs monomères comme celles citées précédemment (4.13). Une lacune actuelle est cependant le peu d'exemples de réactions stéréochimiquement contrôlées.

Puisque la majorité des médicaments actuellement sur le marché possèdent au moins un hétérocycle dans leur structure, il est dans les priorités des chercheurs d'appliquer à la chimie combinatoire des synthèses produisant ce type de molécules. On observe qu'en général la stratégie utilisée est la synthèse sur support solide qui permet d'utiliser de nombreux catalyseurs puis de s'en débarrasser lors d'étapes de filtration. Les exemples sont nombreux avec par exemples des synthèses d'indoles, de dihydropyridines, d'hydantoïnes, de dihydropyrimidines, de benzimidazoles ou de tétrahydroquinoléines (Figure 20).

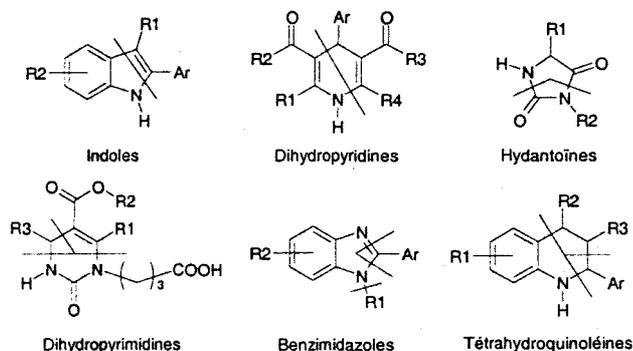


Figure 20 : Hétérocycles obtenus en chimie combinatoire (les pointillés séparent les différentes sources de diversité)

En phase homogène, les mêmes réactions sont envisageables, la limitation venant uniquement de critères de conversion, puisqu'on ne peut pas utiliser d'excès de monomère. C'est pourquoi il n'y a pas de réelle opposition entre les deux stratégies de synthèse : on

observe que les sociétés mènent en parallèle des projets en phase homogène et en phase solide, la décision de la stratégie dépendant des automates disponibles, du type de chimie (solvants, catalyseurs, température) et de la taille finale de la chimiothèque.

## 5. Analytique

Ainsi que les technologies robotiques, le domaine de l'analytique a connu de profonds changements grâce à la chimie combinatoire. Alors qu'en chimie classique, l'analyse d'un composé a lieu quand il est purifié, l'analyse en chimie combinatoire doit démontrer avant la purification que le produit est présent dans le milieu réactionnel. Le débit d'analyse doit être élevé puisqu'il s'agit de caractériser plusieurs centaines de produits par jour.

La technique la plus appropriée qui a retenu l'attention des sociétés est la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS). Grâce à de petites colonnes haute pression (d'une longueur de 5 cm contre les classiques de 15 à 20 cm), la chromatographie en phase liquide permet en 5 minutes environ l'analyse en pureté d'un milieu réactionnel. La chromatographie supercritique, qui utilise de nouvelles phases mobiles (méthanol et CO<sub>2</sub> liquide), permet quant à elle de réduire le temps d'analyse à environ une minute. Le spectromètre de masse, utilisé comme détecteur en ligne, donne ensuite l'information d'identité du produit. Certains appareils de ce type sont commercialisés spécialement pour des activités de chimie combinatoire, avec des logiciels de traitement adaptés au débit d'analyses. La spectrométrie de masse est aussi utilisée en flux continu, *ie* sans séparation préalable par chromatographie. Cette technique peut permettre l'analyse quantitative de près d'un millier d'échantillons par jour, contre environ 200 pour les systèmes couplés.

Pour évaluer la pureté des composés, la détection la plus utilisée reste l'U.V. L'interprétation du contrôle qualité est très dépendante des propriétés d'absorption des molécules synthétisées. De nouveaux systèmes plus généraux sont apparus, dont le ELSD (evaporative light-scattering detection) qui mesure, après évaporation du solvant, la déviation de lumière due au produit nébulisé. Bien que l'analyse de composés volatils soit impossible avec cette technique, ce détecteur est supposé produire des chromatogrammes dont les intégrations de pics sont proportionnelles à la quantité de produit.

Il existe des appareils automatiques HPLC couplés à la RMN, qui permettent d'obtenir en trois minutes environ le spectre d'un produit prélevé directement dans une plaque 96-puits. Même si l'analyse RMN donne la certitude de la structure synthétisée, il paraît cependant difficile de généraliser son utilisation dans le cadre d'un contrôle qualité intensif de chimiothèque à cause du temps d'interprétation des spectres.

La chimie combinatoire requiert aussi des systèmes de purification rapides et automatisés. Il existe des automates LC/MS préparatifs qui sont capables de reconnaître, grâce à l'information de la masse, les fractions devant être collectées. Ils permettent de purifier plusieurs dizaines de milieux réactionnels en une journée. Des systèmes automatiques ou semi-automatiques comparables en chromatographie flash sont aussi disponibles, ainsi que des systèmes d'extractions liquide / liquide automatisés.

Précisons enfin que des techniques d'analyse dédiées à la synthèse sur support solide ont été développées, dans le but de s'affranchir du clivage pour le contrôle de l'état d'avancement de la réaction. On citera tout particulièrement les méthodes RMN MAS (Magic Angle Spinning) et I.R. à transformée de Fourier, qui présentent l'avantage d'être des méthodes d'analyse non destructives.

## 6. Diversité

Comme nous l'avons vu dans le début de l'article, la chimie combinatoire peut permettre en un temps restreint de produire des milliers de molécules. Puisque toutes les combinaisons de grandes familles de monomères sont *a priori* possibles, la question est de choisir judicieusement quels composés synthétiser. Les tailles gigantesques des premières bibliothèques peptidiques en mélange (plusieurs dizaines de millions de composés) ont montré qu'il n'était pas suffisant de faire un grand nombre de molécules pour trouver des candidats médicaments. Ces bibliothèques souffraient du manque de diversité.

La diversité d'un ensemble de molécules est calculée par comparaison des propriétés de chacune d'entre elles, ces propriétés étant le plus souvent la nature des groupes fonctionnels et leur position respective. Autant la diversité est facile à évaluer sur un petit ensemble de composés, autant le problème est difficile à gérer à l'échelle de la chimie combinatoire, qui nécessite de comparer des listes contenant des milliers de monomères, voire des chimiothèques de dizaines de milliers de produits. Le recours aux moyens informatiques *via* la modélisation moléculaire est donc nécessaire.

Il est long et coûteux (en moyens informatiques et en temps de calcul) de comparer les représentations classiques des molécules (2D ou pire, 3D). Pour cette raison, l'analyse structurale de grandes séries de composés se fait généralement au moyen de descripteurs numériques qui contiennent de manière condensée certains éléments structuraux caractéristiques de chaque molécule. Ces représentations mathématiques des molécules sont alors beaucoup plus faciles à comparer informatiquement. La stratégie la plus répandue consiste engendrer un ensemble de conformations représentatives de la molécule puis à localiser sur chaque conformation les pharmacophores, c'est à dire les groupes fonctionnels susceptibles d'interagir chimiquement avec un récepteur : groupes donneurs d'hydrogène, groupes accepteurs d'hydrogène, charges positives, charges négatives, noyaux aromatiques ou groupes aliphatiques. Des calculs de distances entre pharmacophores permettent de produire une « empreinte » de la molécule, qui peut être une matrice de chiffres, une courbe ou tout autre représentation mathématique. Les empreintes sont ensuite comparées *via* l'informatique pour déterminer des indices de similarité, et chaque information est pondérée suivant son importance. Ces pondérations sont déterminées grâce à des groupes de molécules d'apprentissage et à un algorithme spécifique.

Les comparaisons de molécules permettent ainsi de faire une sélection rapide des monomères qu'il faut introduire dans une chimiothèque pour maximiser sa diversité globale (dans le cas d'une chimiothèque primaire) ou pour au contraire synthétiser des analogues structuraux (cas d'une chimiothèque focalisée destinée à améliorer l'activité d'une tête de série – voir partie 7).

D'autre part, ces méthodes donnent la possibilité d'engendrer virtuellement des banques immenses issues du couplage de tous les monomères disponibles par les méthodes de synthèse maîtrisées. On peut alors rechercher dans cette chimiothèque virtuelle des éléments pharmacophoriques préalablement définis. C'est ce qu'on appelle le criblage virtuel.

## 7. Processus de découverte d'un nouveau médicament

La chimie combinatoire est un outil puissant mais qui peut se révéler peu productif s'il n'est pas intégré dans le processus de découverte de nouveaux médicaments. En effet, nous avons vu dans le cas des chimiothèques de peptides qu'il ne s'agit pas seulement de synthétiser des millions de molécules pour trouver des têtes de

série. Ainsi, la chimie combinatoire doit s'adapter aux programmes de recherche en partant de la constatation que moins on a d'information sur la cible à cribler, plus la diversité requise pour la chimiothèque et le nombre de molécules à synthétiser seront grands.

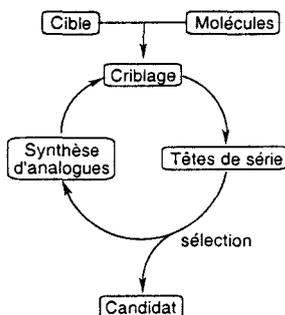


Figure 21 : Schéma classique du processus de découverte de nouveaux médicaments

Il apparaît que la chimie combinatoire, le screening à haut débit et la modélisation moléculaire ont réellement accéléré les étapes précoces de la découverte de médicaments, bien qu'ils n'aient pas fondamentalement modifié son processus global (Figure 21). Dans ce processus, un ensemble de molécules, dont le nombre dépend des informations disponibles sur la cible, est criblé dans le but de trouver des têtes de série. Celles-ci sont ensuite optimisées de manière itérative par la synthèse et le criblage d'analogues de plus en plus actifs jusqu'à ce que la molécule ait une affinité suffisante pour les étapes suivantes (toxicologie, pharmacocinétique, phases cliniques). Le principal apport des nouvelles technologies est de rationaliser le processus et de l'accélérer grâce à des outils aidant à la sélection des têtes de série (Figure 22).

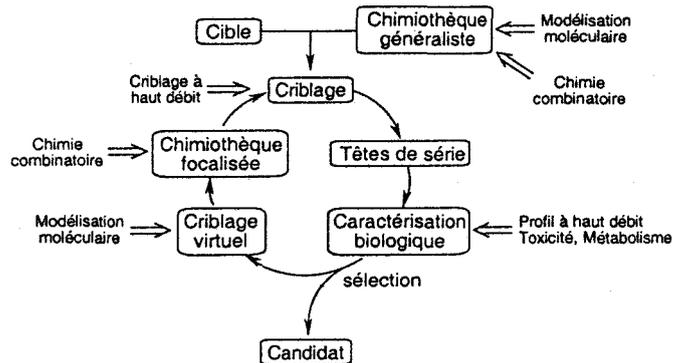


Figure 22 : Les nouvelles technologies dans le processus de découverte de nouveaux médicaments

Ainsi, le point de départ du cycle est en général le criblage d'une chimiothèque très diverse engendrée sur la base de calculs de diversité issus de la modélisation moléculaire. On les appelle des chimiothèques généralistes ou chimiothèques primaires. Le criblage à haut débit permet d'identifier rapidement des têtes de série. Grâce à une caractérisation biologique à haut débit, on peut prédire leur comportement *in vivo* pour sélectionner les molécules qui présenteront le moins de risque d'échec lors des phases ultérieures de développement. En particulier, le profil consiste à cribler les têtes de série sur un ensemble représentatif de récepteurs (environ une centaine) pour avoir une idée de leur sélectivité. L'idée est qu'une molécule présentant un effet secondaire quelconque a de grandes chances de conduire à des analogues présentant le même effet indésirable. C'est pourquoi la caractérisation biologique est

introduite très tôt dans le processus pour éliminer rapidement des pistes vouées à l'échec. Les têtes de série sélectionnées sont ensuite soumises à des comparaisons structurales *via* la modélisation moléculaire pour engendrer des analogues qui seront synthétisés dans le cadre d'une ou plusieurs nouvelles chimiothèques, appelées chimiothèques focalisées. Ces dernières ne seront pas diverses, puisqu'elles ont pour but d'augmenter l'affinité du ligand par de petites modifications structurales. Les chimiothèques focalisées sont criblées pour identifier des têtes de série plus actives, et le cycle continue si les conditions requises pour un candidat ne sont pas atteintes.

Les nouvelles technologies permettent donc non seulement d'accélérer les étapes précédant la phase clinique, mais aussi par la systématisation d'explorer entièrement les possibilités offertes par une tête de série.

## 8. Bilan biologique des techniques combinatoire

A l'heure actuelle, aucun médicament issu de la chimie combinatoire n'a été mis sur le marché. Les premières expériences en chimie combinatoire remontant à 1991, la technique est encore trop « jeune » si l'on considère que le processus complet de découverte d'un nouveau médicament prend en moyenne dix ans. Cependant, le bilan est encourageant. La compagnie américaine Eli Lilly possède un composé issu de la chimie combinatoire en développement clinique avancé, agissant sur le système nerveux central (traitement de la migraine). Plusieurs autres sociétés ont des produits en phase I, découverts par les techniques d'optimisation de tête de série, *via* des banques focalisées. Entre autres, Houghten Pharmaceutical a développé un agent de régulation de la cytokine pour lutter contre le cancer, l'obésité et les diabètes non insuline dépendants. La société Neurogen a identifié un antagoniste de NPY1, neuropeptide impliqué dans l'obésité, grâce aux techniques de chimie combinatoire intégrées dans le processus classique de chimie médicinale. Le produit est actuellement en développement clinique, la phase pré-clinique n'ayant duré que deux ans et demi (Avril 1993 : premiers tests de molécules / Octobre 1993 : dix têtes de série identifiées et confirmées / Avril 1994 : 50 composés à activité submicromolaire produits / Janvier 1995 : sélection d'un candidat pour le développement clinique (NGD 95-1) / Décembre 1995 : dossier I.N.D. enregistré).

Les chercheurs de Pharmacoepia Inc. ont identifié des inhibiteurs d'aspartyl protéases, à partir d'une banque de 32.000 produits synthétisée sur phase solide par décoration d'une structure de type statine et identification des molécules par « tags ». La société Novartis a décrit la découverte parmi plus de 3 millions de composés synthétisés sur phase solide d'un oligomère inhibant une interaction décisive dans le cycle de vie du HIV, stoppant sa prolifération. La tête de série qui agit *in vitro* dans des concentrations de l'ordre du nanomolaire est actuellement optimisée pour augmenter son activité en milieu biologique. La compagnie Isis Pharmaceuticals Inc. possède un candidat médicament anti-SIDA découvert *via* la chimie combinatoire, prêt à entrer en phases cliniques.

On peut donc prévoir que dans un an ou deux, les différentes techniques de chimie combinatoire auront prouvé leur efficacité par la découverte et la mise sur le marché d'un médicament original.

## 9. Autres domaines d'application

Même si la pharmaceutique reste le domaine où la chimie combinatoire a eu le plus d'impact, quelques expériences très concluantes dans d'autres secteurs d'activité laissent présager un

potentiel non négligeable pour la recherche d'autres types de composés.

## 9. 1. Biologie combinatoire

Des chimiothèques combinatoires peuvent être engendrées par des moyens biologiques. Des enzymes ou des microbes sont utilisés pour la synthèse de banques, ce qui permet de bénéficier de la sélectivité chimiques des processus biologiques. Des banques de produits naturels diverses ou focalisées ont été engendrées *via* des bactéries. Des gènes manipulés sont transférés dans les microorganismes de manière à ce que chaque entité reçoive un ensemble d'instructions génétiques distinct. Les bactéries prolifèrent et expriment les gènes, produisant des banques de produits naturels originaux.

## 9. 2. Applications aux matériaux

De nouveaux matériaux aux propriétés électroniques, magnétiques ou optiques originales ont été découverts par des techniques combinatoires. Le principe est de déposer sur un disque d'une quinzaine de centimètres de diamètre de fines couches successives de différents métaux pour obtenir, grâce à un jeu de masques orthogonal, jusqu'à 25.000 alliages différents, tous localisés précisément sur le support. Un nouveau composé fluorescent pouvant avoir des applications intéressantes pour les écrans d'ordinateurs a été ainsi identifié.

La combinatoire a aussi été appliquée à la recherche de nouveaux catalyseurs. Une banque de polyoxometaux a été préparée en synthèse parallèle et testée pour évaluer leur capacité à catalyser l'oxydation de tétrahydrothiophènes, qui requiert de hautes températures et de fortes pressions. Un catalyseur a été identifié, utilisant des conditions plus douces que les méthodes classiques.

## Conclusion

La chimie combinatoire est un domaine en plein essor qui entraîne de nombreuses évolutions au niveau de la recherche de nouveaux médicaments. Les cadences de production impliquent le développement de nouveaux procédés robotiques (miniaturisation) et analytiques (caractérisation et purification à haut débit). L'identification d'un nombre sans cesse croissant de têtes de série conduit à perfectionner les outils permettant d'écarter rapidement les candidats qui échoueront lors des phases cliniques. La modélisation moléculaire, le profil et les études toxicologiques sont ainsi intégrés très tôt dans le processus. Cette rationalisation des différentes étapes de la chimie médicinale classique permet en outre d'engendrer une masse importante de données qui permettra sans doute une meilleure compréhension des mécanismes biologiques.

**Romuald BAUDELLÉ**

(Ingénieur chimiste – Doctorant)

## Bibliographie générale

BUNIN (B. A.). – *The Combinatorial Index* (Index de la chimie combinatoire). 322 p. - 1998 - Academic Press, 525 B Street, Suite 1900, San Diego, California 92101-4495, USA.

PETSKO (G. A.), VERDINE (G. L.), BROACH (J. R.), THORNER (J.), HOGAN (J. C.), MATTEUCCI (M. D.), WAGNER (R. W.) et BLUNDELL (T. L.). – *Intelligent Drug Design* (Chimie médicinale intelligente). *Nature Supplément au volume 384*, 7 novembre 1996, p. 1 à 26.

BORMAN (S.) – *Combinatorial Chemistry* (Chimie Combinatoire). *Chemical & Engineering News*, 24 février 1997, p. 43 à 62.

BORMAN (S.) – *Combinatorial Chemistry* (Chimie Combinatoire). *Chemical & Engineering News*, 6 avril 1998, p. 47 à 67.

PATEL (D. V.) et GORDON (E. M.). – *Applications of Small-Molecule Combinatorial Chemistry to Drug Discovery* (Application

de la synthèse combinatoire de petites molécules à la recherche de médicaments). *Drug Discovery Today 1*, n°4, avril 1996, p. 134 à 144.

STORER (R.) – *Solution-Phase Synthesis in Combinatorial Chemistry: Applications in Drug Discovery* (Application de la synthèse combinatoire en phase homogène à la recherche de médicaments). *Drug Discovery Today 1*, n°6, juin 1996, p. 248 à 254.

GALLOP (M. A.), BARRET (R. W.), DOWER (W. J.), FODOR (S. P. A.) et GORDON (E. M.) – *Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery*. (Applications des techniques combinatoires à la recherche de médicaments). *Journal of Medicinal Chemistry 37*, n°9, avril 1994, p. 1233 à 1251 et p. 1385 à 1401.

## BIBLIOGRAPHIE SUPPLEMENTAIRE.

### REVUES GENERALES :

1. Borman, S. - *Combinatorial Chemistry : researchers continue to refine techniques for identifying potential drugs in 'libraries' of small organic molecules*. Chemical & Engineering News 24, 1997, p. 43 à 62.
2. Service, R. F. - *Combinatorial Chemistry Hits the Drug Market*. Science 272, 1996, p. 1266 à 1268.
3. Lyttle, M. H. - *Combinatorial Chemistry : A Conservative Perspective*. Drug Development Research 35, 1995, p. 230 à 236.
4. Terrett, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele, J. - *Combinatorial Synthesis - The Design of Compound Libraries and their Application to Drug Discovery*. Tetrahedron 51, 1995, p. 8135 à 8173.
5. Baudelle, R.; Bourel, L.; Poulain, R.; Vendeville, S. - *Premier symposium français sur la chimie combinatoire*. L'actualité chimique 1, 1997, p. 13 à 19.
6. Bourel, L.; Williard, X.; Pop, I.; Baudelle, R.; Horvath, D.; Déprez, B.; Melnyk, P.; Tartar, A. - *Synthèse combinatoire : les autoroutes de la diversité*. L'actualité chimique, décembre 1995, p. 33 à 40.
7. Williard, X.; Pop, I.; Bourel, L.; Horvath, D.; Baudelle, R.; Melnyk, P.; Déprez, B.; Tartar, A. - *Combinatorial chemistry : a rational approach to chemical diversity*. European Journal of Medicinal Chemistry 31, 1996, p. 87 à 98.

### CHIMIE :

#### Phase homogène :

1. *Solution phase combinatorial chemistry* (numéro spécial sur la chimie combinatoire en phase homogène). Tetrahedron 54, 1998, p. 3955 à 4150.
2. Nieuwenhuijzen, J. W.; Conti, P. G. M.; Ottenheijm, H. C. J.; Linders, J. T. M. - *Solid and solution phase combinatorial synthesis of ureas*. Tetrahedron Letters 39, 1998, p. 7811 à 7814.

#### Support solide :

1. *Application of solid-supported organic synthesis in combinatorial chemistry* (numéro spécial sur la chimie combinatoire sur support insoluble). Tetrahedron 53, 1997, p. 6573 à 6706.
2. Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. - *Solid Phase Organic Reactions I: A Review of the Literature*. Tetrahedron 53, 1996, p. 4527 à 4554.
3. Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. - *Solid Phase Organic Reactions II: A Review of the Literature Nov 95-Nov 96*. Tetrahedron 53, 1997, p. 5643 à 5678.
4. Booth, S.; Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. - *Solid Phase Organic Reactions III: A Review of the Literature Nov 96 - Dec 97*. Tetrahedron 54, 1998, p. 15385 à 15443.
5. Choong, I. C.; Ellman, J. A. - *Solid Phase Synthesis : Applications to Combinatorial Libraries*. Annual reports in medicinal chemistry 31, 1996, p. 309 à 318.

#### Exemples de chimiothèques citées dans l'article :

1. Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Gordon, E. M. - *Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles : A Solid-Phase Synthesis of 1,4-Dihydropyridines*. Journal of Organic Chemistry 61, 1996, p. 924 à 928.
2. Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; England, B. P.; Jonnalagadda, S.; Combs, J. D.; Gordon, E. M. - *Combinatorial synthesis and screening of a chemical library of 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 6, 1998, p. 883 à 889.

3. Yu, K.-L.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. - *Heck Reactions in Solid Phase Synthesis*. Tetrahedron Letters 35, 1994, p. 8919 à 8922.
4. Dressman, B. A.; Spangle, L. A.; Kaldor, S. W. - *Solid Phase Synthesis of Hydantoins Using a Carbamate Linker and a Novel Cyclization / Cleavage Step*. Tetrahedron Letters 37, 1996, p. 937 à 940.
5. Kim, S. W.; Bauer, S. M.; Armstrong, R. W. - *Construction of combinatorial chemical libraries using a rapid and efficient solid phase synthesis based on a multicomponent condensation reaction*. Tetrahedron Letters 39, 1998, p. 6993 à 6996.
6. Bunin, B. A.; Plunkett, M. J.; Ellman, J. A. - *The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of 1,4-benzodiazepine library*. Proceeding of the National Academy of Science 91, 1994, p. 4708 à 4712.
7. Masquelin, T.; Delgado, Y.; Baumlé, V. - *A facile preparation of a combinatorial library of 2,6-disubstitued triazines*. Tetrahedron Letters 39, 1998, p. 5725 à 5726.

#### Réactifs supportés / résines pièges :

1. Xu, W.; Mohan, R.; Morrissey, M. M. - *Polymer supported bases in combinatorial chemistry: synthesis of aryl ethers from phenols and alkyl halides and aryl halides*. Tetrahedron Letters 38, 1997, p. 7337 à 7340.
2. Pop, I.; Déprez, B.; Tartar, A. - *Versatile acylation of N-nucleophiles using a new polymer-supported 1-hydroxybenzotriazole derivative*. Journal of Organic Chemistry 62, 1997, p. 2594 à 2603.
3. Parlow, J. J. - *The Use of Anion Exchange Resins for the Synthesis of Combinatorial Libraries Containing Aryl and Heteroaryl Ethers*. Tetrahedron Letters 37, 1996, p. 5257 à 5260.

#### Autres :

1. Holmes, C. P.; Adams, C. L.; Kochersperger, L. M.; Mortensen, R. B.; Aldwin, L. A. - *The Use of Light-Directed Combinatorial Peptide Synthesis in Epitope Mapping*. Biopolymers-Peptide Science 37, 1995, p. 199 à 220.

#### Analyse / Purification :

1. Schultz, L.; Garr, C. D.; Cameron, L. M.; Bukowski, J. - *High throughput purification of combinatorial libraries*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 8, 1998, p. 2409 à 2414.
2. Garigipati, R. S.; Adams, B.; Adams, J. L.; Sarkar, S. K. - *Use of Spin Echo Magic Angle Spinning 1H NMR in Reaction Monitoring in Combinatorial Organic Synthesis*. Journal of Organic Chemistry 61, 1996, p. 2911 à 2914.

#### Diversité :

1. Martin, E. J.; Blaney, J. M.; Siani, M. A.; Spellmeyer, D. C.; Wong, A. K.; Moos, W. H. - *Measuring Diversity : Experimental Design of Combinatorial Libraries for Drug Discovery*. Journal of Medicinal Chemistry 38, 1995, p. 1431 à 1436.
2. Ostresh, J. M.; Husar, G. M.; Blondelle, S. E.; Dorner, B.; Weber, P. A.; Houghten, R. A. - *"Libraries from libraries" : Chemical transformation of combinatorial libraries to extend the range and repertoire of chemical diversity*. Proceeding of the National Academy of Science 91, 1994, p. 11138 à 11142.
3. Desai, M. C.; Zuckermann, R. N.; Moos, W. H. - *Recent Advances in the Generation of Chemical Diversity Libraries*. Drug development research 33, 1994, p. 174 à 188.

#### DECONVOLUTION / TAGS :

1. Houghten, R. A.; Pinilla, C.; Blondelle, S. E.; Apple, J. R.; Dooley, C. T.; Cuervo, J. H. - *Generation and use of synthetic peptide combinatorial libraries for basic research and drug discovery*. Nature 354, 1991, p. 84 à 86.

- Erb, E.; Janda, K. D.; Brenner, S. - *Recursive deconvolution of combinatorial chemical libraries*. Proceeding of the National Academy of Science 91, 1994, p. 11422 à 11426.
2. Pinilla, C.; Appel, J. R.; Blondelle, S. E.; Dooley, C. T.; Eichler, J.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. - *Versatility of Positional Scanning Synthetic Combinatorial Libraries for the Identification of Individual Compounds*. Drug Development Research 33, 1994, p. 133 à 145.
3. Deprez, B.; Williard, X.; Bourel, L.; Coste, H.; Hyafil, F.; Tartar, A. - *Orthogonal Combinatorial Chemical Libraries*. Journal of American Chemical Society 117, 1995, p. 5405 à 5406.
4. Lebl, M.; Krchnak, V.; Sepetov, N. F.; Seligmann, B.; Strop, P.; Felder, S.; Lam, K. S. - *One-Bead-One-Structure Combinatorial Libraries*. Biopolymers-Peptide Science 37, 1995, p. 177 à 178.
5. Freier, S. M.; Konings, D. A. M.; Wyatt, J. R.; Ecker, D. J. - *Deconvolution of Combinatorial Libraries for Drug Discovery: A Model System*. Journal of Medicinal Chemistry 38, 1995, p. 344 à 352.
6. Nestler, H. P.; Bartlett, P. A.; Still, W. C. - *A General Method for Molecular Tagging of Encoded Combinatorial Chemistry Libraries*. Journal of Organic Chemistry 59, 1994, p. 4723 à 4724.
7. Ohlmeyer, M. H. J.; Swanson, R. N.; Dillard, L. W.; Reader, J. C.; Asouline, G.; Kobayashi, R.; Wigler, M.; Still, W. C. - *Complex synthetic chemical libraries indexed with molecular tags*. Proceeding of the National Academy of Science 90, 1993, p. 10922 à 10926.
8. Janda, K. D. - *Tagged versus untagged libraries: Methods for the generation and screening of combinatorial chemical libraries*. Proceeding of the National Academy of Science 91, 1994, p. 10779 à 10785.
9. Brenner, S.; Lerner, R. A. - *Encoded combinatorial chemistry*. Proceeding of the National Academy of Science 89, 1992, p. 5381 à 5383.

#### AUTRES DOMAINES D'APPLICATION :

1. Xiang, X.-D.; Sun, X.; Briceno, G.I.; Lou, Y.; Wang, K.-A.; Chang, H.; Wallace-Freedman, W. G.; Chen, S.-W.; Schultz, P. G. - *A Combinatorial Approach to Materials Discovery*. Science 268, 1995, p. 1738 à 1740.
2. Fischer-Colbrie, R.; Eskay, R. L.; Eiden, L. E.; Maas, D. - *Transsynaptic Regulation of Galanin, Neurotensin, and Substance P in the Adrenal Medulla: Combinatorial Control by Second-Messenger Signaling Pathways*. Journal of Neurochemistry 59, 1992, p. 780 à 783.
3. Duchosal, M. A.; Eming, S. A.; Fischer, P.; Leturcq, D.; Carlos, F. B.; McConahey, P. J.; Caothien, R. H.; Thornton, G. B.; Dixon, F. J.; Burton, D. R. - *Immunization of hu-PBL-SCID mice and the rescue of human monoclonal Fab fragments through combinatorial libraries*. Nature 355, 1992, p. 258 à 262.
4. Anantharam, Vellareddy; Panchal, R. G.; Wilson, A.; Kolchine, V. V.; Treisman, S. N.; Bayley, H. - *Combinatorial RNA splicing alters the surface charge on the NMDA receptor*. Federation of European Biochemical Societies 305, 1992, p. 27 à 30.
5. Pei, D.; Ulrich, H. D.; Schultz, P. G. - *A Combinatorial Approach Toward DNA Recognition*. Science 253, 1991, p. 1408 à 1411.

#### LIVRES :

1. Recueil d'articles - *Innovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries*. 588 p. - 1996 - EPTON (R.), Mayflower Scientific Ltd, P. O. Box 13, Kingswinford, West Midlands, England, DY6 0HR, U. K.
2. Recueil d'articles - *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry*. 328 p. - 1996 - CHAIKEN (I. M.) et JANDA (K.D.), American Chemical Society, 1155 Sixteenth Street, N. W., Washington, D. C. 20036.

3. Recueil d'articles - *Combinatorial Libraries, Synthesis, Screening and Application Potential*. 232 p. - 1996 - CORTESE (R.), Walter de Gruyter Inc., 200 Saw Mill River Road, Hawthorne, N. Y. 10532.
4. Recueil d'articles - *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*. 516 p. - 1998 - GORDON (E. M.) et KERWIN (J. F.), John Wiley & Sons, Inc., 605 Third Avenue, New York, NY 10158-0012.

#### FOURNISSEURS DE MATERIEL.

##### Automates :

- Argonaut Technologies, St. Jakobsstrasse 148, Postfach 43, 4132 Muttenz 2, Switzerland.
- Advanced ChemTech Inc., 5609 Fern Valley Road, Louisville, KY 40228-1075, USA.
- Bodhan Europe, 16 bis boulevard de Brosses, 21000 Dijon, France.
- Robbins Scientific, 814 San Aleso Avenue, Sunnyvale, CA 94086, USA.
- Robocon Labor - und Industrieroboter GesmbH, Geildselbergstrasse 26-32, A-1110 Wien, Austria.
- Tecan France SA, Parc d'Activités de Pissaloup, Bât. Hermes II, rue E. Branly, 78190 Trappes, France.
- Zinsser Analytic GmbH, Eschborner Landstrasse 135, D-60489 Frankfurt, Germany.

##### Intégrateurs de robots :

- Gira, Z. I. de Berlanne, 64160 Morlaas, France.
- Scitec Laboratory Automation SA, Avenue de Provence 18, CH-1000, Lausanne 60, Switzerland.
- Zymark, ZAC Paris-Nord II - 13, rue de la Perdrix, B.P. 40016 - 95911 Roissy C.D.G. Cedex, France.

##### Analytique :

- Gilson Medical Electronics (France) SA, 72 rue Gambetta, B.P. 45, 954000 Villiers-le-Bel, France.
- Hewlett Packard France, ZI de Courtabouef, 1 avenue du Canada, 91947 Les Ulis Cedex, France.
- Micromass UK Ltd, 3 Tudor Road, Altrincham, Cheshire, WA14 5RZ, UK.
- Perkin-Elmer Corporation, 761 Main Avenue, Norwalk, CT 06859-0001, USA.
- ThermoQuest, 98 ter boulevard Héloïse, 95814 Argenteuil Cedex, France.

##### Analyse de la diversité :

- Chemical Design, Centre Hoche Condorcet, 3 rue Condorcet, B.P. 9, 91263 Juvisy sur Orge, Cedex, France.
- Molecular Simulations Sarl, Parc Club Orsay Université, 20 rue Jean Rostand, 91893 Orsay Cedex, France.
- Oxford Molecular Ltd., The Medawar Centre, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GA, UK.

# CONCLUSIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉVOLUTION DE LA CHIMIE COMBINATOIRE

Ces deux articles, parus en quatre ans d'intervalle, montrent que la chimie combinatoire n'a pas vraiment évolué dans son principe fondamental, mais plutôt dans sa philosophie. L'objectif n'est plus de faire des millions de molécules, mais d'engendrer des chimiothèques plus petites, tout en privilégiant la sélection des monomères qui donneront la meilleure diversité. Des réactions chimiques de plus en plus complexes sont adaptées à des processus robotiques, et de nombreuses innovations en analytique, pour les supports solides et pour les techniques de purification ont été faites. Les maîtres mots pour la chimie combinatoire sont diversité et pureté.

La chimie combinatoire n'est pas un obstacle à la chimie médicinale classique. Après l'engouement des industries pharmaceutiques pour cette nouvelle technologie, elle a été rationalisée et intégrée au processus de découverte de nouveaux médicaments. C'est aujourd'hui un outil qui peut permettre d'accélérer les études de structure-activité en systématisant la synthèse d'analogues par des chimiothèques focalisées. Mais c'est lorsque que la chimie combinatoire est intégrée aux nouvelles technologies telles que le criblage à haut débit, la modélisation moléculaire et le profil à haut débit qu'elle trouve son plein essor. Toutes les données ainsi produites pourront constituer une formidable source d'information qui permettra de mieux comprendre les mécanismes biologiques.

Les techniques de chimie combinatoire commencent aussi à être appliquées avec succès dans des domaines autres que l'industrie pharmaceutique, en particulier pour la recherche de nouveaux catalyseurs ou de nouveaux matériaux. Des entreprises s'y intéressent aussi dans le cadre de l'alimentaire, des détergents ou des cosmétiques. Des sociétés se créent très rapidement pour valider et commercialiser de nouveaux concepts. Cet engouement pour la chimie combinatoire ne peut que lui prédire un bel avenir.

**Partie 2**

**SYNTHESE DE TROIS CHIMIOTHEQUES  
DE TETRAHYDROQUINOLEINES**

# PLAN DE LA PARTIE 2

## 2.1. SYNTHÈSE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLÉINES

<b>I. Introduction</b>	<b>31</b>
<b>II. Choix de la chimie</b>	<b>31</b>
<b>III. Intérêts biologiques des tétrahydroquinoléines</b>	<b>32</b>
<b>IV. Chimiothèques de tétrahydroquinoléines</b>	<b>35</b>
<b>V. Essais préliminaires</b>	<b>36</b>
V.1. Validation de la réaction	36
V.2. Etude RMN	37
<b>VI. Influence du solvant et du catalyseur</b>	<b>40</b>
<b>VII. Influence de la réactivité des différents partenaires</b>	<b>41</b>
VII.1. Mécanisme de la réaction	41
VII.2. Influence du partenaire alcène	42
VII.2.1. Alcènes du type O-C=C	43
VII.2.2. Alcènes du type N-C=C	45
VII.2.3. Alcènes du type C-C=C	48
VII.2.4. Alcynes	49
VII.2.5. Synthèse d'alcènes	49
VII.2.5.1. Synthèse d'amidodihydropyranes	50
VII.2.5.2. Synthèse de dihydropyranes hydrazones	51
VII.2.5.3. Synthèse de dihydrofuranes	51
VII.3. Influence du partenaire aldéhyde	53
VII.4. Influence du partenaire aniline	54
VII.5. Quelques remarques sur la structure des tétrahydroquinoléines	57
<b>VIII. Sélection et validation des monomères</b>	<b>60</b>
VIII.1. Principe	60
VIII.2. Evaluation de la réactivité et sélection des aldéhydes	61
VIII.2.1. Solubilité des aldéhydes	61
VIII.2.2. Réactivité des aldéhydes	62
VIII.2.3. Critères de réactivité des aldéhydes	63
VIII.3. Evaluation de la réactivité et sélection des anilines	64

VIII.3.1. Réactivité des anilines	64
VIII.3.2. Critères de réactivité des anilines	66
VIII.4. Etude critique du processus de validation de la réactivité des monomères	68
<b>IX. Synthèse de la chimiothèque</b>	<b>71</b>
IX.1. Format de la chimiothèque	71
IX.2. Contrôle qualité de la chimiothèque	72
<b>X. Synthèse rapide d'analogues</b>	<b>74</b>

## **2.2. SYNTHÈSE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES EN TROIS ETAPES**

<b>I. Introduction</b>	<b>76</b>
<b>II. Stratégie</b>	<b>77</b>
<b>III. Essais préliminaires</b>	<b>79</b>
<b>IV. Test des deux stratégies de synthèse</b>	<b>80</b>
IV.1. Etude de la Voie A	81
IV.2. Etude de la Voie B	84
IV.3. Réactivité de la 9-Aminotétrahydroquinoléine	86
<b>V. Sélection des monomères</b>	<b>87</b>
<b>VI. Synthèse de la chimiothèque</b>	<b>87</b>
VI.1. Format de la chimiothèque	87
VI.2. Contrôle qualité de la chimiothèque	87
VI.3. Diversité de la chimiothèque	89
<b>VII. Conclusions</b>	<b>91</b>

## **2.3. SYNTHÈSE PARALLELE DE TETRAHYDROQUINOLEINES CATALYSEE PAR Yb(OTf)<sub>3</sub>**

<b>I. Introduction</b>	<b>92</b>
<b>II. Réactivité de la N-vinylpyrrolidinone</b>	<b>93</b>
<b>III. Essais préliminaires</b>	<b>97</b>

<b>IV. Mécanisme réactionnel</b>	<b>98</b>
<b>V. Mise au point d'un nouveau protocole</b>	<b>99</b>
V.1. Stratégie	99
V.2. Tests des nouvelles conditions opératoires	100
V.3. Mécanisme de la catalyse par Yb(OTf) <sub>3</sub>	101
<b>VI. Premières évaluations de réactivité</b>	<b>102</b>
VI.1. Réactivité des amines	102
VI.2. Réactivité des aldéhydes	103
VI.3. Réactivité des cétones	104
<b>VII. Evaluation de la réactivité des monomères</b>	<b>105</b>
VII.1. Réactivité des anilines	105
VII.2. Réactivité des aldéhydes	106
VII.3. Bilan et sélection des monomères	108
VII.4. Etude structurale par RMN	109
VII.5. Stabilité des produits.	110
<b>VIII. Synthèse de la chimiothèque</b>	<b>111</b>
VIII.1. Format de la chimiothèque	111
VIII.2. Contrôle qualité de la chimiothèque	111
VIII.3. Diversité des chimiothèques de tétrahydroquinoléines	112
<b>IX. Conclusions</b>	<b>114</b>
<b>Conclusion générale de la deuxième partie</b>	<b>115</b>
<b>Partie expérimentale</b>	<b>116</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>141</b>
<b>Annexe A</b>	<b>144</b>
<b>Annexe B</b>	<b>145</b>
<b>Annexe C</b>	<b>146</b>
<b>Article « Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines »</b>	<b>147</b>

# SYNTHESE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES

## I. Introduction.

La chimie combinatoire et les technologies annexes que nous venons de présenter ont joué un rôle significatif dans la révolution actuelle des processus de découverte d'un médicament. Aujourd'hui, des molécules issues de la chimie combinatoire sont en phase clinique<sup>1</sup> et il est très probable qu'au moins une d'entre elles sera mise sur le marché dans les prochaines années. Dans tous les cas, la durée du développement préclinique a été plus courte que lorsqu'on utilise les méthodes classiques, ce qui implique un coût de développement moindre.

C'est pourquoi de plus en plus de réactions de chimie sont adaptées à la synthèse de chimiothèques. Ainsi, la chimie combinatoire évolue suivant les besoins et propose de nouvelles molécules originales pour explorer de nouveaux espaces de diversité.

Nous nous sommes orientés vers les synthèses hétérocycliques utilisant des réactions à plusieurs composants, qui permettent de produire en une seule étape de petites molécules organiques rigides aptes à devenir de futurs médicaments.

## II. Choix de la chimie.

Pour être valable dans le cadre de la chimie combinatoire, une chimie doit recruter dans de grandes familles de monomères. En général, au moins un des partenaires sera donc une amine, un acide, un aldéhyde ou un alcool, ce qui permet ainsi d'avoir un large choix sur la diversité des synthons.

Le nouveau protocole de synthèse doit aussi se plier aux exigences de l'appareillage robotique. Ces limitations sont souvent des limitations de température, de réactifs difficiles à

utiliser par un automate (par exemple des acides ou des bases très fortes, des réactifs corrosifs), de solvants (l'évaporation des solvants volatils empêche une distribution précise des solutions) et de procédé chimique. Cette dernière limitation dépend des automates utilisés et des avancées de la technologie : en effet, il est actuellement possible de faire des étapes de filtration et de reflux sur les robots du laboratoire, ce qui n'était pas le cas il y a quelques années.

Les molécules synthétisées doivent présenter un bon compromis entre solubilité en phase aqueuse et hydrophobie. L'idéal est qu'elles aient une flexibilité réduite pour éviter le repliement sur elles-mêmes en milieu biologique. Enfin, la chimie doit pouvoir être facilement dérivée pour la synthèse rapide d'analogues lorsqu'une molécule issue de la banque primaire se révèle active sur une cible, pour permettre une optimisation rapide de la tête de série.

### III. Intérêts biologiques des tétrahydroquinoléines.

Les tétrahydroquinoléines possèdent les propriétés idéales pour des candidats médicaments. Comme on peut le voir sur un modèle 3D (Figure 1), ce sont de petites molécules rigides qui possèdent différents pharmacophores susceptibles de créer des liaisons avec un récepteur (deux noyaux aromatiques, une chaîne hydrophobe et un site donneur de liaison hydrogène).

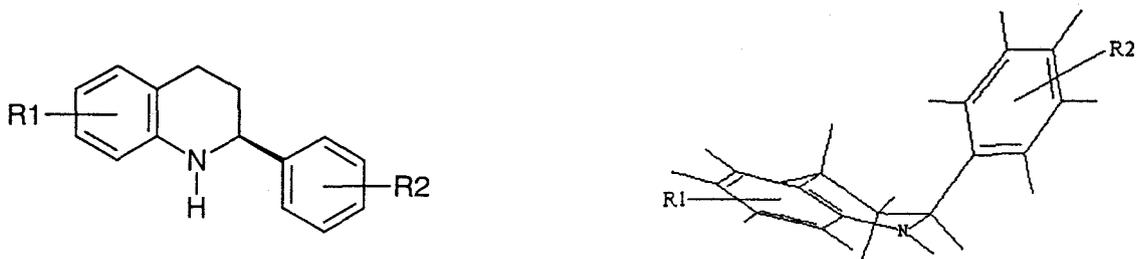


Figure 1 : 2-Phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine substituée

Ces pharmacophores, distants de 3 à 6 angströms, ont une orientation différente que dans le cas des quinoléines, comme nous le montrent les modèles moléculaires de la Figure 2. Les substituants des noyaux aromatiques explorent donc un autre espace de diversité.

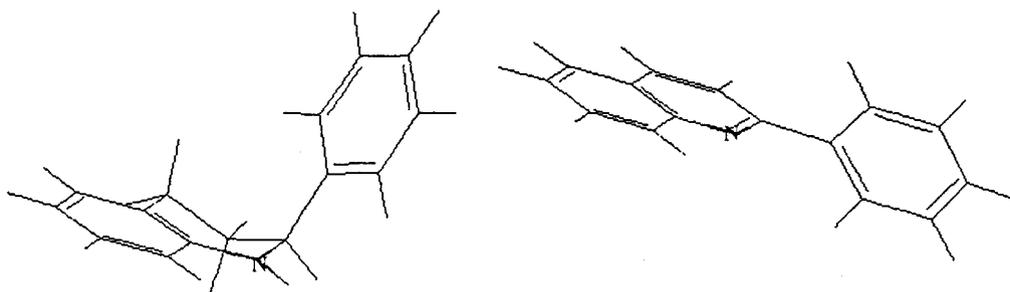


Figure 2 : modèles 3D de tétrahydroquinoléine et de quinoléine

De plus, l'atome d'azote des tétrahydroquinoléines est un donneur de liaison hydrogène tandis qu'il est accepteur de liaison hydrogène dans le cas des quinoléines. Cette étude de modélisation nous prouve que les tétrahydroquinoléines apportent une réelle diversité par rapport à celle des quinoléines, qui sont plus souvent décrites dans la littérature.

Quelques activités intéressantes concernant les tétrahydroquinoléines sont décrites. En 1883, trois 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines simples (1, 2 et 3 - Figure 3) ont été commercialisées en tant qu'agents antipyrétiques<sup>2</sup>. Cependant ces composés ont été remplacés par des molécules moins toxiques.

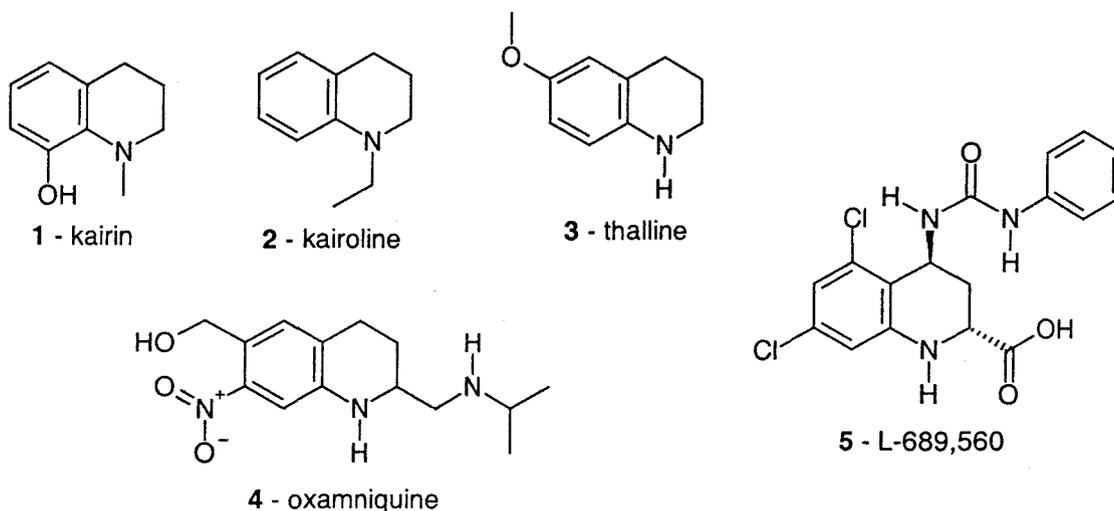


Figure 3 : tétrahydroquinoléines pharmacologiquement actives

Une série de 2-aminométhyltétrahydroquinoléines a montré une activité prometteuse contre la maladie infectieuse du vers *Schistosoma mansoni*<sup>3</sup>, en particulier avec l'oxamniquine **4**, dont le mécanisme d'action pourrait impliquer une intercalation de l'ADN du parasite qui concentre par nature la molécule, d'où une grande sélectivité. Une autre série est utilisée comme agent anti-ischaémique<sup>4</sup>, avec le plus puissant antagoniste actuellement connu **5** du récepteur NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate), qui est impliqué dans des maladies telle l'épilepsie, la dépression, différents troubles psychiatriques et les maladies de dégénérescence de Parkinson et d'Alzheimer. De nombreuses applications pharmaceutiques des tétrahydroquinoléines ont été rassemblées dans une revue récente<sup>5</sup>, ainsi que leur utilisation dans des domaines tels que les colorants, les pesticides ou encore les photoconducteurs.

Une étude bibliographique indique la possibilité d'utiliser une cycloaddition à trois composants (Figure 4) pour obtenir le squelette des tétrahydroquinoléines<sup>6</sup>. La réaction produit deux diastéréoisomères. Elle se fait à température ambiante, dans des conditions douces et en l'absence de catalyseur sensible à l'humidité, ce qui peut laisser prévoir son adaptation aisée à un processus robotique. Elle implique un ion iminium comme intermédiaire-clé et permet de recruter les monomères dans trois familles chimiques : les deux premières sont les anilines primaires, sous-représentées en chimie combinatoire du fait de leur faible nucléophilie, et les aldéhydes. De nombreux représentants de ces deux familles sont disponibles commercialement. Ils apportent une grande diversité de structure et de réactivité. Le troisième partenaire, l'alcène, appartient à une famille plus restreinte mais peut servir à apporter une troisième dimension à la chimiothèque et introduire une diversité supplémentaire en terme de fonctionnalité et de contrainte stérique.

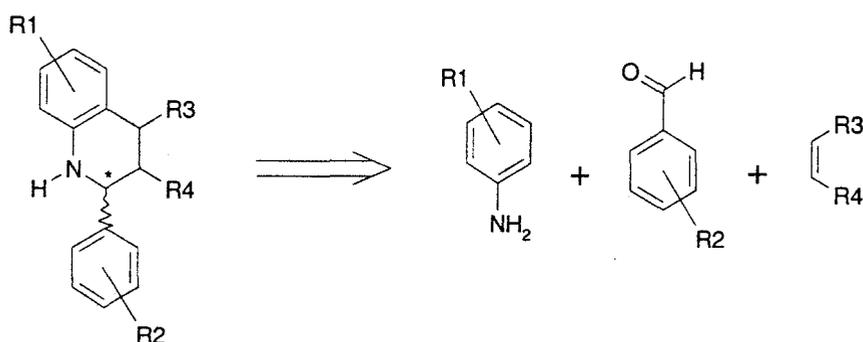


Figure 4 : rétrosynthèse des tétrahydroquinoléines

#### IV. Chimiothèques de tétrahydroquinoléines.

Les synthèses de trois chimiothèques basées sur ce schéma réactionnel ont été publiées<sup>7</sup>. La première chimiothèque consiste en la synthèse de tétrahydroquinoléines sur phase solide dont le principe est exposé sur la Figure 5<sup>7a</sup>. L'aniline est fixée à la résine au moyen d'une fonction acide. En partant de 8 aldéhydes et de 5 alcènes, une chimiothèque comportant 40 composés a été synthétisée.

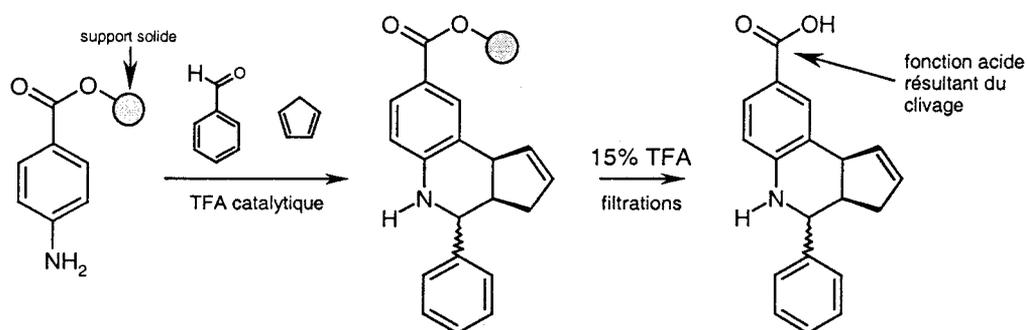


Figure 5 : synthèse de tétrahydroquinoléines sur support solide

La petite taille de cette chimiothèque est due en grande partie à la nécessité de fixer l'aniline à la résine. En effet, l'idéal en phase solide est de fixer le monomère le moins prometteur en diversité, dans notre cas l'alcène, pour ne pas limiter la diversité susceptible d'être apportée par l'imine. De plus, toutes les molécules produites gardent une trace invariante du clivage de l'aniline fixée à la résine, en l'occurrence une fonction acide qui les rend du même coup beaucoup moins diverse quel que soit le choix des deux autres partenaires.

En fixant par la suite l'aldéhyde sur le support solide puis l'alcène, les mêmes auteurs<sup>7b</sup> sont parvenus à des chimiothèques respectivement de 50 composés (5 anilines, 5 alcènes et deux aldéhydes fixés sur la résine) et 32 composés (4 anilines, 4 aldéhydes et deux alcènes fixés sur le support). Une fois encore, le phénomène limitant en diversité est l'immobilisation d'un des monomères sur la résine qui impose des contraintes de synthèse de polymère. Enfin, en utilisant la procédure décrite sur la Figure 5 et une catalyse par un acide de Lewis<sup>7c</sup>, une chimiothèque de 50 tétrahydroquinoléines a été générée à partir de 5 aldéhydes, de 5 alcènes et de 2 anilines fixées sur la résine.

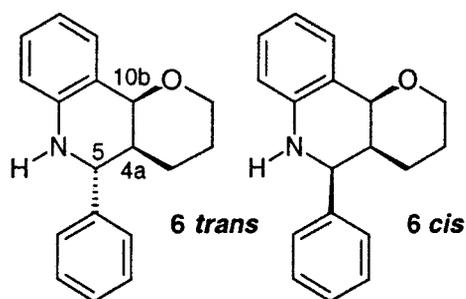
Les limitations de la synthèse sur support solide nous ont conduit à développer une synthèse de tétrahydroquinoléines en solution, impliquant un nombre limité d'étapes et permettant d'utiliser les anilines et les aldéhydes disponibles dans le commerce.

## V. Essais préliminaires.

### V.1. Validation de la réaction.

Nous avons testé la viabilité du protocole en utilisant l'aniline, le benzaldéhyde et le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, l'éther d'énol le plus souvent utilisé pour cette réaction. Le benzaldéhyde est ajouté au trifluoroacétate d'aniline dans l'acétonitrile. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de dihydropyrane dans l'acétonitrile est ajoutée. Après trois heures de réaction à température ambiante, une analyse HPLC du milieu réactionnel montre une conversion de 90%, *ie* une consommation de 90% du monomère benzaldéhyde. Le milieu réactionnel est propre et deux produits principaux sont formés, les deux diastéréoisomères attendus. Du fait de l'absence d'inducteur chiral, on obtient un mélange racémique de 2 fois 2 stéréoisomères.

Le produit le plus hydrophobe (correspondant au diastéréoisomère minoritaire) a été isolé par chromatographie flash et son analyse en RMN confirme la structure de la tétrahydroquinoléine **6**. La présence d'une forte constante de couplage vicinal entre les protons 4a et 5 (10,8 Hz correspondant à un couplage de type axial-axial) et d'une faible constante pour le couple 4a et 10b (2,7 Hz correspondant à un couplage de type équatorial-axial) permet de lui attribuer la stéréochimie 4a-*S*, 5-*S*, 10b-*R* (**6 trans**) et 4a-*R*, 5-*R*, 10b-*S*. Par convention, nous appellerons dès maintenant ce diastéréoisomère le diastéréoisomère *trans*, en faisant référence à la position relative des substituants sur les carbones 5 et 4a. De même, le produit **6 cis**, de stéréochimie 4a-*S*, 5-*R*, 10b-*R* (et 4a-*R*, 5-*S*, 10b-*S*), sera le diastéréoisomère *cis*.



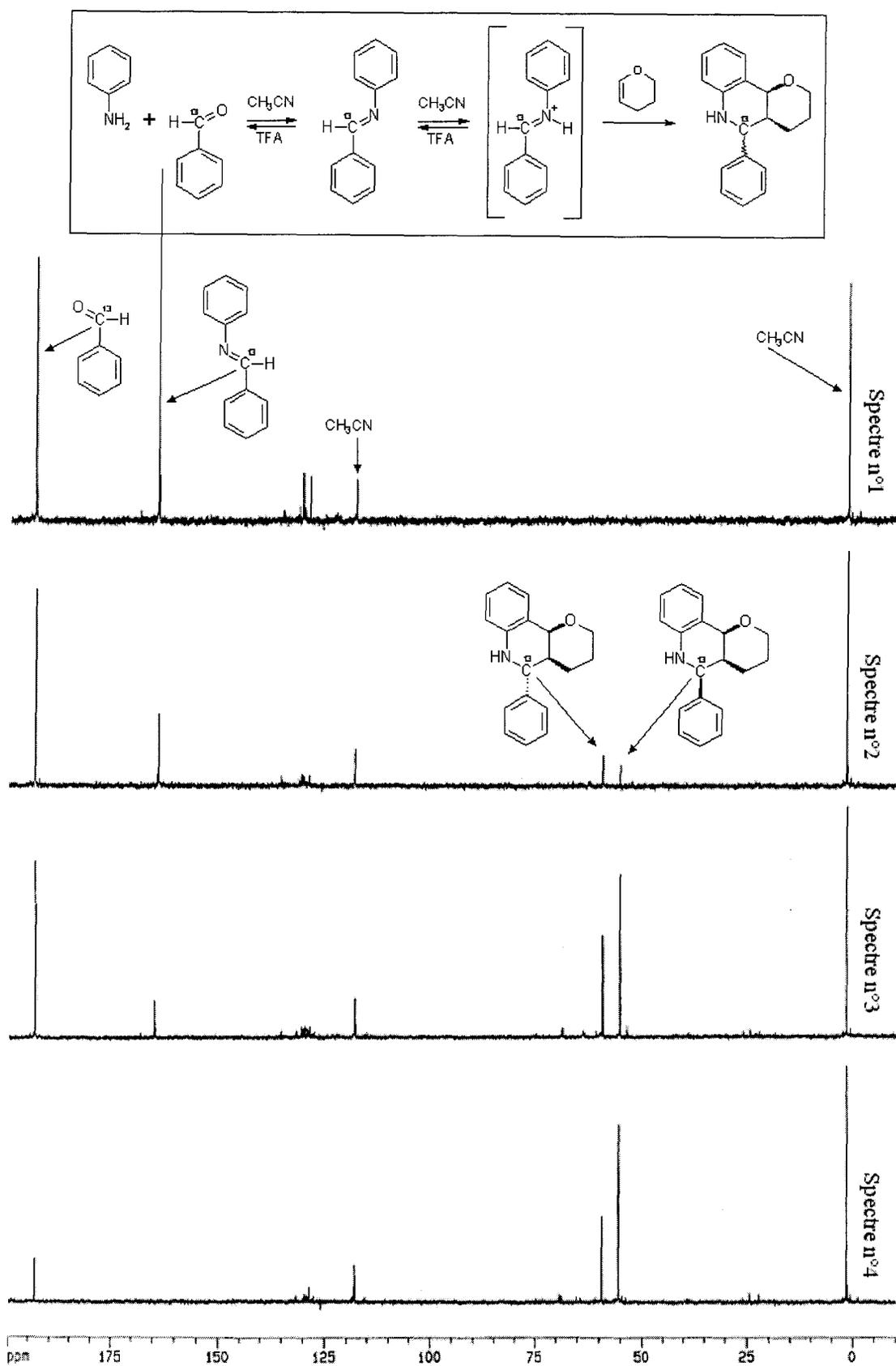


Figure 6 : étude RMN utilisant du benzaldéhyde <sup>13</sup>C

La réaction menée dans les mêmes conditions sur la benzyldèneaniline commerciale conduit à des résultats identiques. On en déduit qu'il n'est donc pas nécessaire de préformer l'imine.

## V.2. Etude RMN.

Pour mieux comprendre le mécanisme de la réaction, nous avons fait une étude RMN en utilisant du benzaldéhyde marqué au carbone 13 sur le groupe carbonyle. Lorsque l'aniline est ajoutée sur le benzaldéhyde  $^{13}\text{C}$  ( $\delta=193$  ppm) dans l'acétonitrile en présence d'un équivalent de TFA, un nouveau signal apparaît ( $\delta=164$  ppm) après seulement 20 secondes de réaction (Spectre n°1 – Figure 6, ci-contre), qui correspond à l'imine en équilibre rapide avec l'iminium. Pendant les 10 minutes qui suivent, il n'y a aucune modification du spectre RMN. Le rapport imine/benzaldéhyde est de 6/5 (rapport de hauteurs de pics). Ainsi, la formation de l'imine n'est pas quantitative. Un équilibre s'est donc établi entre l'imine et le couple aniline - benzaldéhyde.

Le 3,4-dihydropyrane est alors ajouté pur. Après une minute de réaction (Spectre n°2), deux pics sont détectés ( $\delta=55$  ppm et  $\delta=59$  ppm) qui correspondent au deux diastéréoisomères formés. Simultanément, on observe une forte diminution du pic correspondant à l'imine alors que celui du benzaldéhyde reste stable (Spectre n°3 - 7 minutes après l'ajout de l'alcène). C'est ensuite ce dernier pic qui diminue, lorsque toute l'imine a disparu (Spectre n°4 - 30 minutes après l'ajout de l'alcène). Les spectres enregistrés après plus de 30 minutes de réaction ont montré qu'il n'y avait plus aucune évolution du signal correspondant au benzaldéhyde. Pourtant, les pics des deux diastéréoisomères évoluent encore, la proportion de l'un d'eux gagnant lentement sur celle du second.

Le pic à  $\delta = 59$  ppm correspond au carbone C-5 du diastéréoisomère *trans* déjà isolé. Après une minute de réaction (Spectre n°2), ce composé est majoritaire par rapport au diastéréoisomère *cis* ( $\delta = 55$  ppm). Après sept minutes de réaction, le ratio est inversé, puis la quantité de diastéréoisomère *cis* augmente. Enfin, après 15 minutes, la proportion du diastéréoisomère *trans* décroît en faveur de l'autre diastéréoisomère, indiquant l'existence d'un équilibre entre eux.

En supposant que les signaux en RMN du  $^{13}\text{C}$  de chaque espèce présente dans le milieu réactionnel sont de même intensité, il est possible de calculer la proportion de chaque molécule en divisant la hauteur du pic en RMN par la somme de tous les pics concernant une molécule marquée par du  $^{13}\text{C}$  (benzaldéhyde, imine/iminium et tétrahydroquinoléines). On en déduit une conversion après 30 minutes de 85%. La Figure 7 résume l'évolution globale de la réaction.

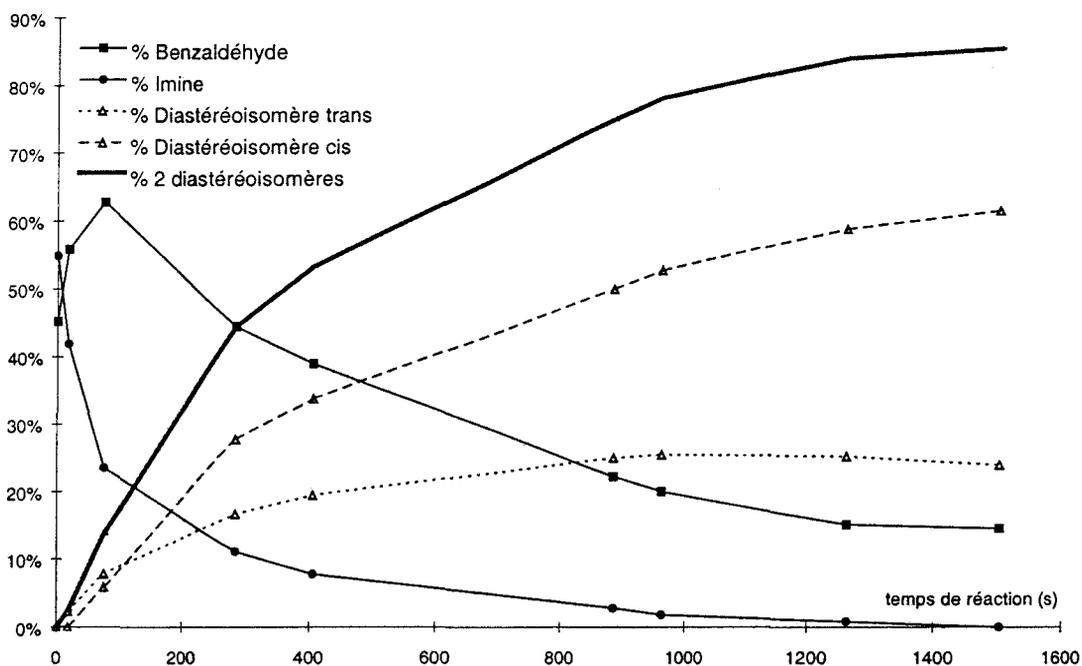


Figure 7 : évolution des proportions de chaque molécule au cours de l'étude  $^{13}\text{C}$

La proportion en diastéréoisomères ne cesse d'augmenter au cours de la réaction et celle de l'imine/iminium ne cesse de diminuer. Par contre, la proportion en benzaldéhyde augmente dans un premier temps puis décroît après environ une minute.

Cette expérience indique donc que la réaction procède en deux étapes : la première étape qui est la formation de l'imine est un équilibre. La deuxième étape, la formation des tétrahydroquinoléines, est rapide. La réaction de l'iminium avec l'alcène conduit à la disparition de l'espèce imine, ce qui déplace donc l'équilibre jusqu'à consommation totale de l'aldéhyde et de l'amine. On peut aussi déduire de cette expérience que l'intermédiaire réactif est effectivement

l'iminium, et qu'aucune autre forme intermédiaire stable mettant en jeu l'aldéhyde n'existe, car elle aurait été détectée en RMN.

L'observation concernant l'équilibre entre les deux diastéréoisomères a été vérifiée en HPLC, comme on peut le voir sur la Figure 8. La première courbe (courbe pleine) montre l'évolution du rapport entre l'aire en détection UV à 254nm du diastéréoisomère *cis* sur l'aire du diastéréoisomère *trans*, de 30 minutes de réaction à 32 heures. Alors qu'à  $t = 30$  min, le rapport est de 1,6, il atteint presque 3 à  $t = 30$  heures. Il existe donc une épimérisation des diastéréoisomères en milieu acide.

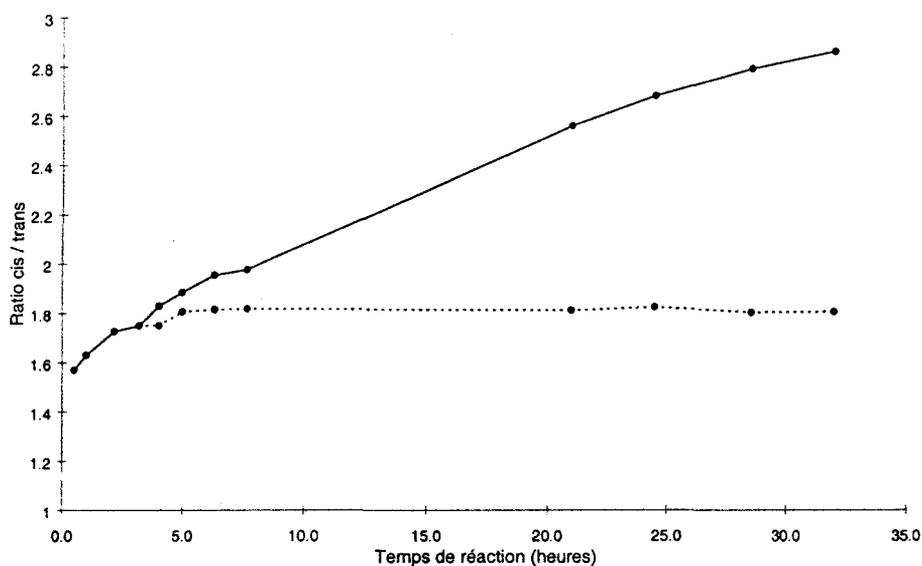


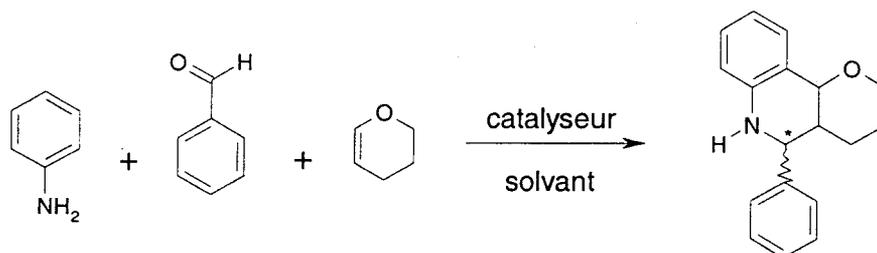
Figure 8 - évolution du ratio des diastéréoisomères *cis* et *trans*

(courbe pleine : sans ajout de base – courbe en pointillés : avec ajout de base à  $t = 3$ h)

La seconde courbe (en pointillés) montre l'évolution du ratio des deux diastéréoisomères après l'ajout d'un équivalent de DIEA à  $t = 3$  heures. La neutralisation du milieu stoppe complètement l'équilibre entre les deux diastéréoisomères. Il nous a paru important de garder, dans un premier temps, les deux diastéréoisomères en quantité égale dans la chimiothèque primaire pour qu'ils soient testés en même temps. De plus, nous avons observé que des produits secondaires inconnus apparaissent après plusieurs heures de réaction. Ainsi, il a été convenu d'ajouter la base lorsque la conversion n'évolue plus, c'est-à-dire après une heure.

## VI. Influence du solvant et du catalyseur.

Les effets du solvant et des catalyseurs sur le rendement et le ratio entre les deux diastéréoisomères ont été étudiés afin de compléter les données déjà disponibles dans la littérature<sup>8</sup> (Tableau 1).



	Solvant/Catalyseur	Conversion <sup>a</sup> (%)	Rendement <sup>b</sup> (%)	Ratio <i>cis/trans</i> <sup>c</sup>
1	Acétonitrile / TFA	88	80	1,3
2	Acide acétique	82	80	1,1
3	Benzène / TFA	71	56	2,3
4	Dichlorométhane / TFA	63	51	2,7
5	Diméthylformamide / TFA	95	70	1,9
6	Ether / TFA	70	62	1,4
7	Tétrahydrofurane / TFA	84	70	1,4
8	Acétonitrile / BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	96	46	4,0
9	Acétonitrile / FeCl <sub>3</sub>	80	70	1,0

<sup>a</sup> calculée sur la disparition de l'aldéhyde en HPLC après 1 heure de réaction. <sup>b</sup> calculé sur l'apparition des tétrahydroquinoléines en HPLC. <sup>c</sup> calculé par un rapport d'aires de pics en HPLC.

Tableau 1 : effets du solvant et des catalyseurs

On remarque tout d'abord que les conversions et les rendements ne sont pas toujours corrélés. Par exemple, dans le DMF (essai 5), la conversion est de 95% pour un rendement de seulement 70%, la différence s'expliquant généralement par la dégradation des produits de départ (oxydation de l'aldéhyde en acide, hydrolyse de l'alcène) ou par l'apparition de produits secondaires (cas de la catalyse par BF<sub>3</sub> - essai 8, qui a été faite sans contrôle de température). L'utilisation de solvants tels le benzène, le dichlorométhane, le DMF, l'éther éthylique ou le THF

ne donne pas de rendements meilleurs qu'avec l'acétonitrile. Les catalyseurs de type acide de Lewis à température ambiante semblent favoriser les réactions secondaires. Le ratio *cis/trans* dépend du solvant et du catalyseur mais il est toujours en faveur du diastéréoisomère *cis*.

Les solvants qui conduisent aux meilleurs rendements ont donc été sélectionnés en priorité, avec la restriction supplémentaire qu'il nous était important dans un premier temps de ne pas favoriser un des diastéréoisomères par rapport à l'autre, pour pouvoir les tester simultanément au cours du criblage primaire. L'acétonitrile avec une catalyse par le TFA et l'acide acétique pur étaient donc les conditions retenues. La manipulation d'un solvant acide par le robot posant des problèmes de corrosion, nous avons décidé de nous en tenir au protocole initial, tout en sélectionnant pour les futures resynthèses les catalyseurs qui nous permettront de favoriser un diastéréoisomère par rapport à l'autre.

## VII. Influence de la réactivité des différents partenaires.

### VII.1. Mécanisme de la réaction.

La réaction a d'abord été considérée comme une réaction de Diels-Alder à demande inverse dans laquelle le diénophile est enrichi en électrons et le diène appauvri en électrons<sup>9</sup>. Certaines expériences<sup>10</sup> semblent aujourd'hui plutôt favoriser le mécanisme en deux étapes présenté sur la Figure 9, dans le cas du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane.

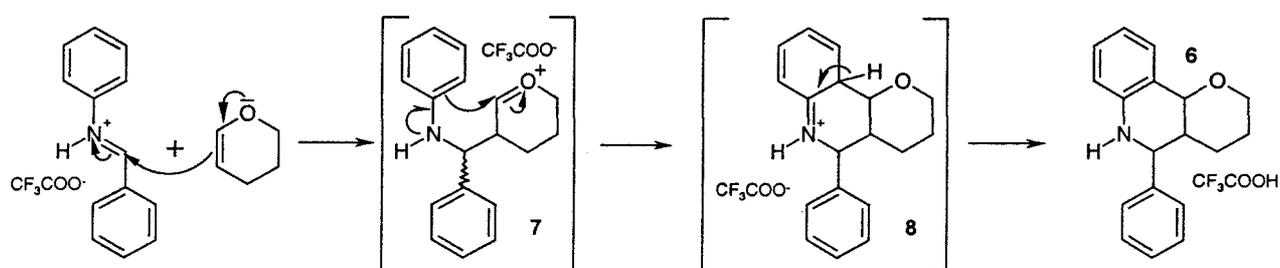


Figure 9 : mécanisme de la réaction

La première étape est l'addition de type Mannich de l'alcène (ici l'éther d'énol) sur l'iminium pour former un intermédiaire oxonium 7, ce qui explique la régiosélectivité de

l'addition. Ensuite a lieu une substitution électrophile du noyau aromatique de l'aniline qui conduit à l'intermédiaire **8**, produisant la tétrahydroquinoléine **6** après ré-aromatisation.

L'attaque de l'alcène se fait de manière indistincte sur l'une ou l'autre des faces de l'iminium qui peut être considéré comme plan et qui est très majoritairement sous la forme *E* (Figure 10). Par contre, l'alcène se positionne de manière à favoriser un état de transition de type endo, qui est stabilisé par le recouvrement maximal des orbitales de l'iminium et de l'alcène<sup>11</sup>. On peut cependant aussi observer l'attaque de type exo dans des proportions qui dépendent du catalyseur et du solvant. Ensuite, la substitution électrophile ne peut se faire que d'une seule manière, ce qui conduit ainsi aux deux diastéréoisomères, le produit majoritaire étant donc le diastéréoisomère *cis*.

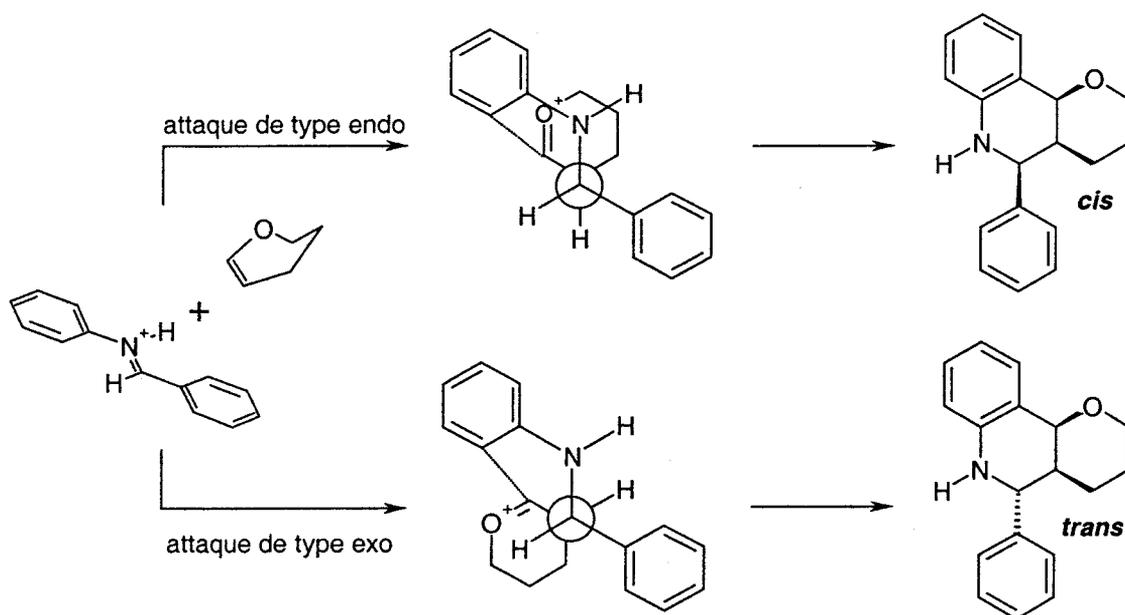
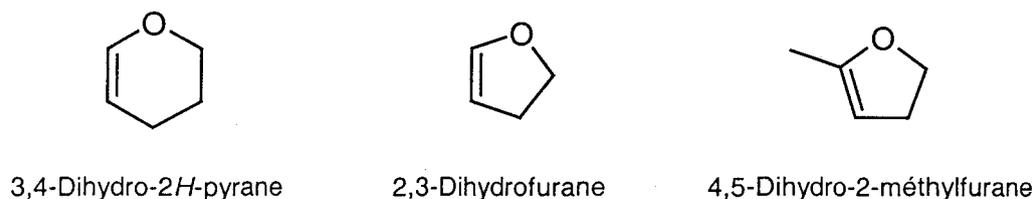


Figure 10 : formation des deux diastéréoisomères

## VII.2. Influence du partenaire alcène.

Divers alcènes représentatifs ont été testés avec le benzaldéhyde et l'aniline, dans l'acétonitrile avec catalyse au TFA, et à différentes températures (de 0 à 100°C). Les résultats sont présentés selon la nature chimique de l'alcène.

## VII.2.1. Alcènes du type O-C=C.



Les éthers d'énol 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, 2,3-dihydrofuran et 4,5-dihydro-2-méthylfuran réagissent dans les conditions expérimentales initiales, à température ambiante, et conduisent aux tétrahydroquinoléines en une à deux heures et sans réaction secondaire (Figure 11).

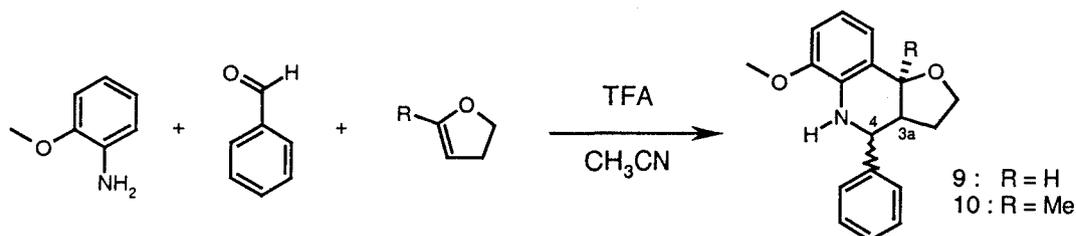
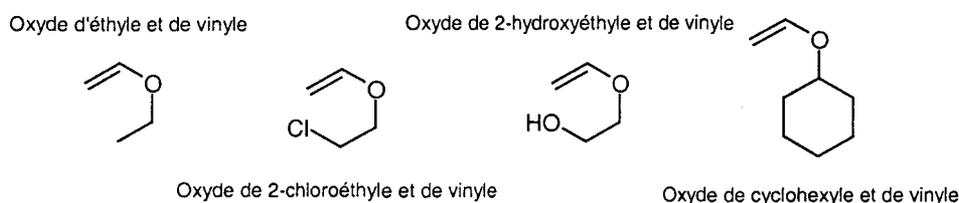


Figure 11 : cas de deux dihydrofuranes

Les tétrahydroquinoléines **9** et **10** sont obtenues respectivement avec des conversions de 79% et 63%. Dans le cas du 2,3-dihydrofuran, le rapport des diastéréoisomères *cis/trans* est de 1,9 (déterminé en HPLC). Pour le 4,5-dihydro-2-méthylfuran, ce rapport est de 1,2. Les spectres RMN de **9** et **10** sont comparables, avec quelques modifications des déplacements chimiques mais des constantes de couplage égales (voir partie expérimentale – spectre RMN complet de **9** reproduit en fin de rapport), ce qui montre que l'introduction d'un méthyle sur la jonction de cycle modifie peu la structure globale de la molécule.



Aucun des trois composés présentés ci-dessus ne réagit pour la formation des tétrahydroquinoléines. L'acétal du dihydrométhoxypyrane s'hydrolyse en milieu acide, de même que l'éther d'énol du composé silylé, tandis que la double liaison de la dihydropyranone n'est pas assez enrichie en électrons pour réagir sur l'iminium.



Les éthers d'énol non cycliques sont utilisables pour la synthèse de tétrahydroquinoléines. Cependant, on observe qu'à température ambiante et dans nos conditions, deux produits majoritaires sont formés : le couple de diastéréoisomères attendu **11** ainsi qu'un couple de diastéréoisomères **12**, issu de l'hydrolyse des premiers (Figure 12).

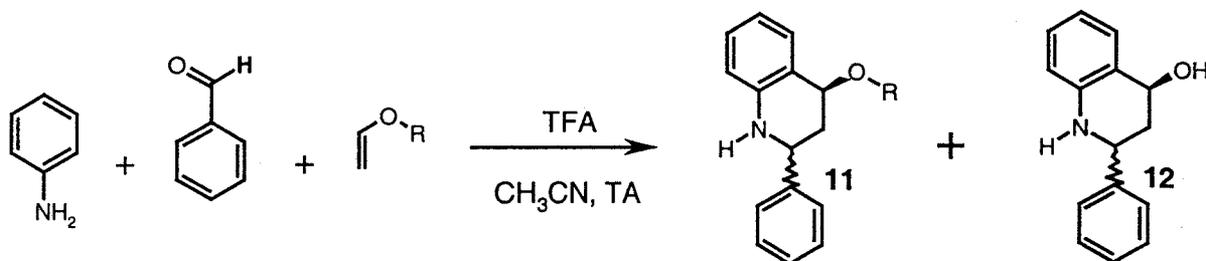
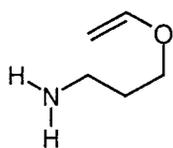
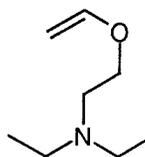


Figure 12 : cas des éthers d'énol non cycliques

La quantité de produit hydrolysé dépend de la stabilité de l'éther d'énol utilisé et donc de la stabilité de la forme oxonium intermédiaire : 30% pour l'éther de chloroéthyle, 40% pour l'éther d'éthyle et l'éther de cyclohexyle, 70% pour l'éther d'hydroxyéthyle. Le contrôle de la température par refroidissement à 0°C permet de limiter ce phénomène.



Oxyde de 3-amino-1-propyle et de vinyle

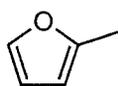


Oxyde de 2-diéthylaminoéthyle et de vinyle

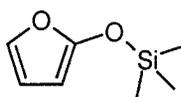
Aucune réaction n'a été observée avec les éthers d'énol possédant un atome protonable, quel que soit le nombre d'équivalents d'acide utilisé.



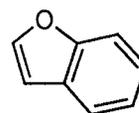
Furane



2-Méthylfurane

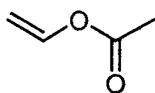


2-Triméthylsilyloxyfurane

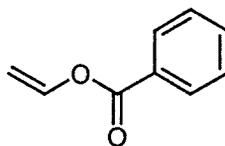


Benzofurane

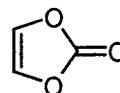
Les composés de type furane (ou thiophène) sont réactifs mais conduisent à des produits de double cycloaddition et à des polymérisations. Utiliser un furane substitué ne permet pas d'éviter ces réactions secondaires. Le benzofurane ne réagit pas à température ambiante.



Acétate de vinyle



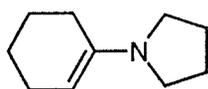
Benzoate de vinyle



Vinylènecarbonate

Comme dans le cas de dihydropyranone, les esters de vinyle ne sont pas assez enrichis en électrons pour favoriser la cycloaddition. On n'observe aucune réaction quelle que soit la température.

### VII.2.2. Alcènes du type N-C=C.



1-(N-Pyrrolidino)-1-cyclohexene

Les énamines réagissent avec les imines pour former les tétrahydroquinoléines, mais la réaction est beaucoup plus lente qu'avec les éthers d'énol (24 heures). Dans le cas de la pyrrolidinocyclohexène, on observe une hydrolyse de la liaison C-N (Figure 12) sur le composé intermédiaire **13** qui est plus stable que l'intermédiaire oxonium **7** et donc qui réagit plus lentement.

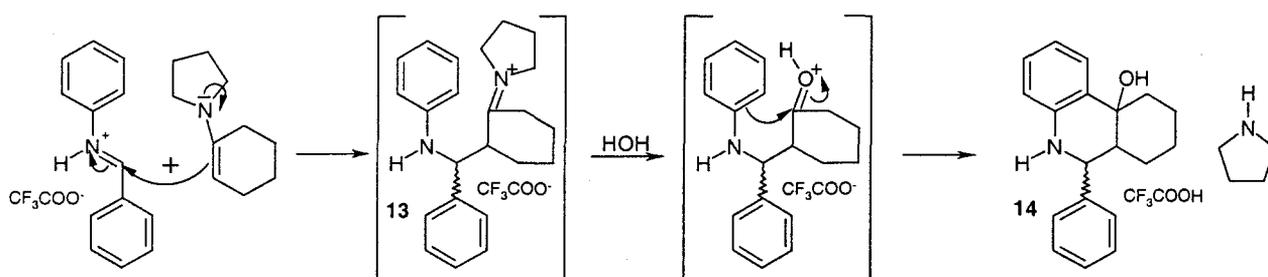
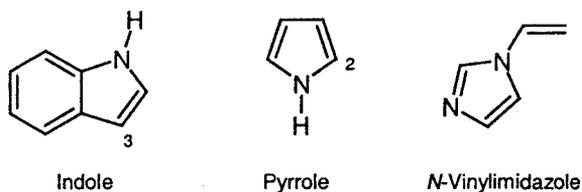


Figure 13 : utilisation d'un alcène de type énamine

On obtient alors les tétrahydroquinoléines **14** comportant un carbone quaternaire. Dans nos conditions de réactions, l'hydrolyse de l'intermédiaire est totale et seul **14** a pu être mise en évidence, avec une conversion de 78%.



Bien qu'ils soient connus pour être de mauvais diénophiles ne réagissant qu'avec des diènes très activés<sup>12</sup>, nous avons tenté l'expérience avec l'indole et le pyrrole. De nouveaux produits sont formés, mais il ne s'agit pas des tétrahydroquinoléines. Les positions réactives des deux hétérocycles (position 3 pour l'indole et 2 pour le pyrrole) favorisent une substitution électrophile par l'aldéhyde qui est activé sous forme d'iminium (Figure 14). Il semble très difficile de s'arrêter au produit de monosubstitution **15**, qui réagit avec une deuxième molécule d'indole pour former le produit de double substitution **16**<sup>13</sup>. Seul ce dernier a pu être mis en évidence, avec une conversion de 60%.

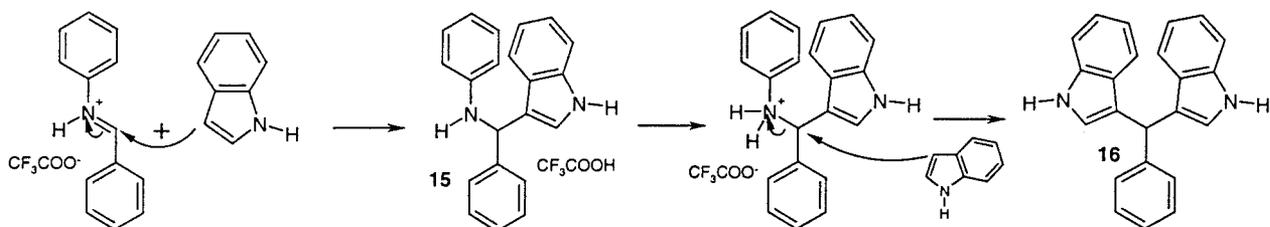


Figure 14 : cas de l'indole (par extension, cas du pyrrole)

Ces produits sont très colorés grâce aux différentes possibilités de conjugaison des doubles liaisons. La même réaction utilisant deux équivalents d'indole conduit à une consommation totale du benzaldéhyde et à la synthèse univoque de **16** avec une conversion de 95%. En l'absence d'aniline, la conversion n'est pas totale (70%), et un autre intermédiaire de monosubstitution peut être détecté. Il s'agit vraisemblablement du composé **18**, issu de la déshydratation de l'alcool secondaire **17** (Figure 15)<sup>14</sup>.

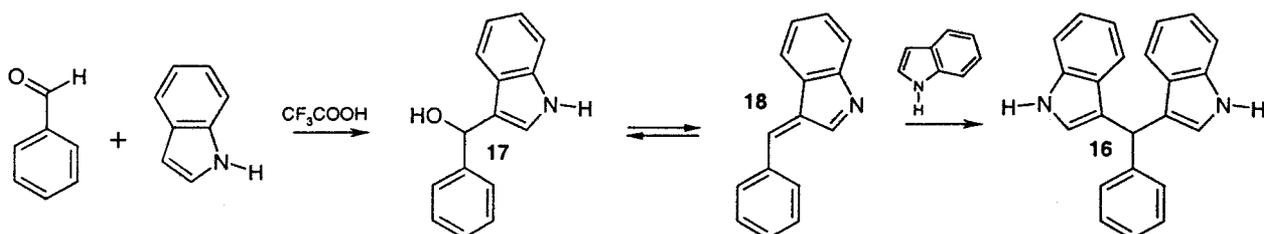
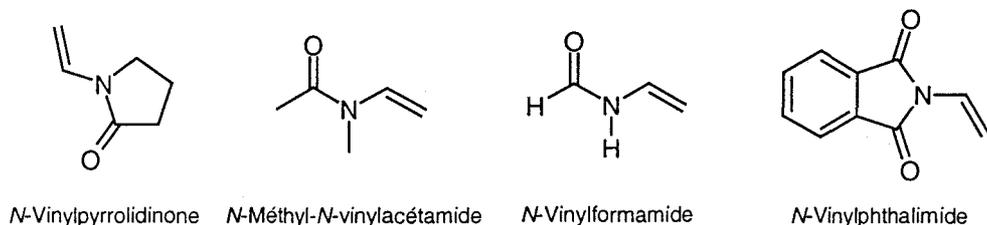


Figure 15 : substitution de l'indole sur le benzaldéhyde

Le cas du pyrrole est plus complexe puisqu'il possède deux sites réactifs. De plus, les conditions acides tendent à favoriser des produits de polymérisation. Le milieu réactionnel est complexe. Cependant, on peut détecter en spectrométrie de masse le benzaldéhyde disubstitué par le pyrrole.

Le *N*-vinylimidazole ne réagit pas avec les imines dans nos conditions opératoires, quelle que soit la température.



Plusieurs *N*-vinylamides ont été testés dans la formation de tétrahydroquinoléines. La *N*-vinylpyrrolidinone conduit en trois heures aux tétrahydroquinoléines **19** (Figure 16). Le milieu est propre et la conversion est de 85%.

Contrairement à l'acétate de vinyle, la *N*-méthyl-*N*-vinylacétamide réagit sur un iminium. Par contre, elle conduit à une majorité de produit hydrolysé **12**, avec une conversion de l'ordre de 60% (Figure 16). L'hydrolyse de l'amide au cours de la réaction pourrait expliquer ce résultat. La *N*-vinylformamide conduit à un milieu complexe tandis que la *N*-vinylphthalimide ne réagit pas sur l'iminium dans nos conditions opératoires.

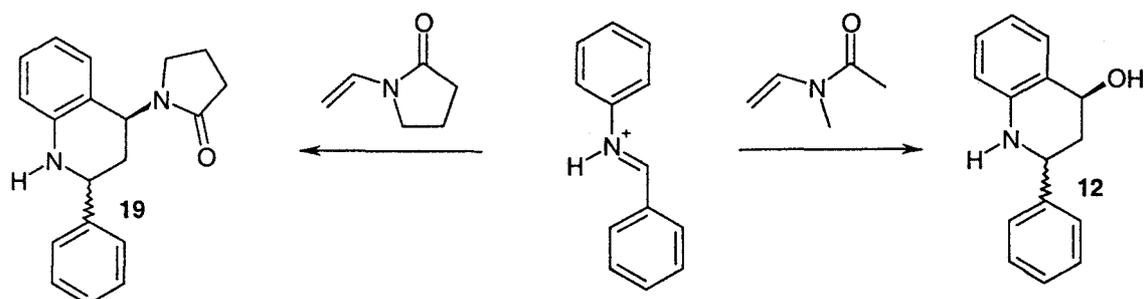
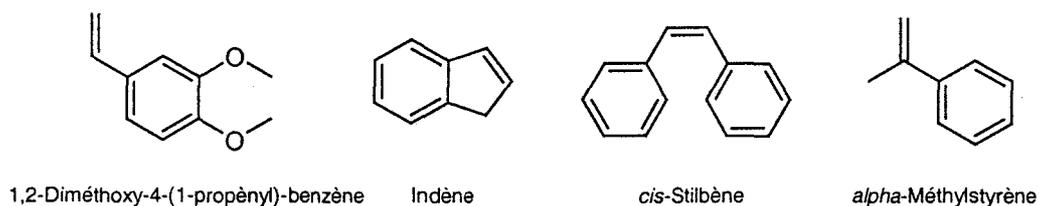


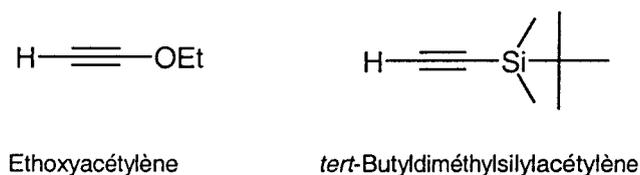
Figure 16 : cas de deux *N*-vinylamides

### VII.2.3. Alcènes du type C-C=C.



Quelques alcènes peu ou non enrichis en électrons ont été testés dans les conditions standards. Seul le diméthoxypropénylbenzène favorise la formation des tétrahydroquinoléines à température ambiante, mais avec de faibles conversions. Augmenter la température de la réaction permet d'améliorer le rendement et de faire réagir les diénophiles neutres. Le maintien du chauffage pendant plus d'une heure engendre des réactions secondaires, dont vraisemblablement des polymérisations.

#### VII.2.4. Alcynes.



Les diastéréoisomères attendus **20** sont obtenus si l'éthoxyacétylène est utilisé comme troisième partenaire. Cependant, ces produits s'oxydent en quinoléines **21** (Figure 17). Un acétylène silylé conduit à un milieu complexe où les tétrahydroquinoléines n'ont pas pu être mises en évidence.

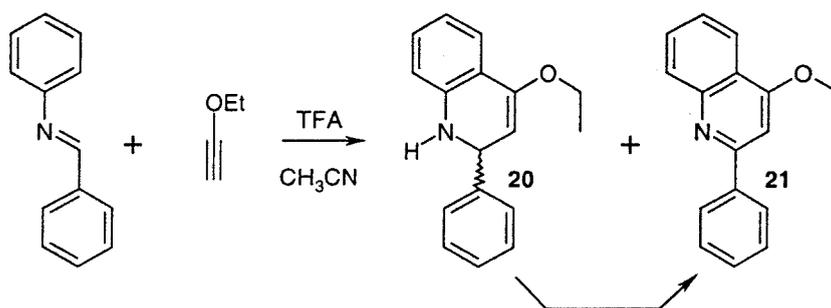
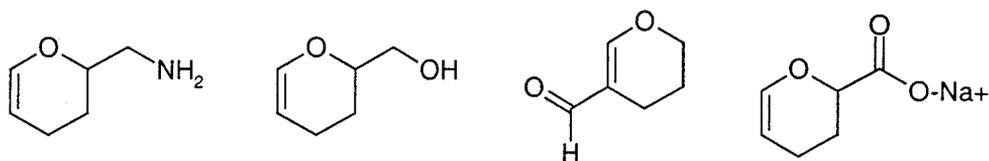


Figure 17 : cas de l'éthoxyacétylène

#### VII.2.5. Synthèse d'alcènes.

Plusieurs éthers d'énol bifonctionnels de type dihydropyrane existent, et peuvent permettre de synthétiser de nouveaux alcènes originaux utilisables dans la formation des tétrahydroquinoléines.



### VII.2.5.1. Synthèse d'amidodihydropyranes.

Il est possible d'acyler facilement une amine par le 3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-carboxylate de sodium grâce au trisphogène pour obtenir un 2-amido-3,4-dihydro-2*H*-pyrane **22** (Figure 18).

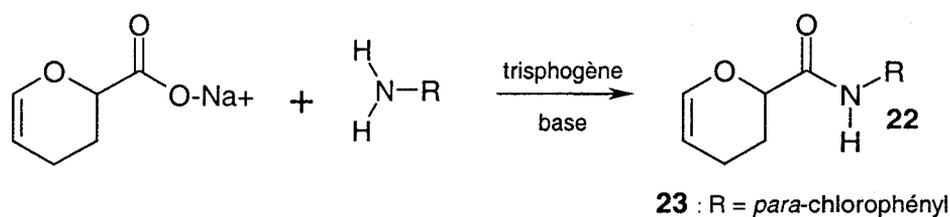


Figure 18 : synthèse d'amidodihydropyranes

A une suspension d'1,1 équivalent d'acide dans le DMF est ajouté 0,37 équivalent de trisphogène dans du THF. On observe un dégagement gazeux de dioxyde de carbone. Après cinq minutes, 1 équivalent d'amine en solution dans le DMF avec 1 équivalent de DIEA est ajoutée. Un contrôle HPLC après 30 minutes montre une conversion de 90%. L'excès d'acide est éliminé par une extraction acidobasique.

Le dihydropyran **23**, testé dans nos conditions de réaction avec l'*ortho*-anisidine et le benzaldéhyde n'a conduit qu'à une très faible conversion en tétrahydroquinoléines (5%) après trois heures de réaction. La réaction évolue très lentement. Après 7 jours de réaction, on obtient 50% de conversion avec un rapport entre les deux diastéréoisomères d'environ 1. Plusieurs produits secondaires non identifiés sont détectés dans des proportions non négligeables.

La substitution en position 2 du cycle dihydropyran gêne la réactivité de la double liaison, vraisemblablement à cause d'un effet stérique. La cinétique de la réaction est très ralentie, et la conversion demeure faible. Ce type d'alcène n'est donc pas directement utilisable pour la synthèse de tétrahydroquinoléines.

### VII.2.5.2. Synthèse de dihydropyranes hydrazones.

Le 2,3-dihydro-2*H*-pyran-5-carboxaldéhyde peut être la source de dihydropyranes substitués tels que des 5-aminométhylidihydropyranes grâce à une amination réductrice. Ayant cependant noté la non réactivité de deux alcènes possédant une atome protonable, nous avons préféré utiliser ce tenseur pour la synthèse d'hydrazones **24** (Figure 19).

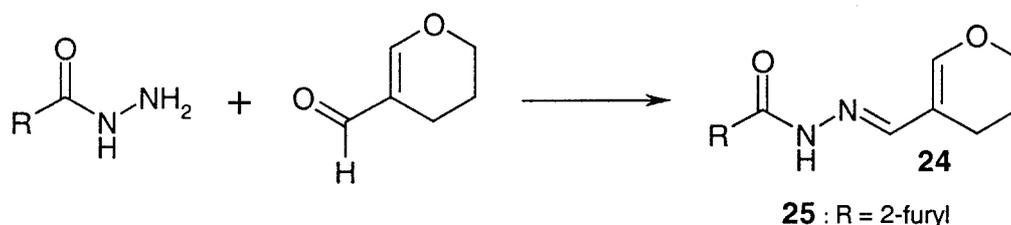


Figure 19 : synthèse de dihydropyranes hydrazones

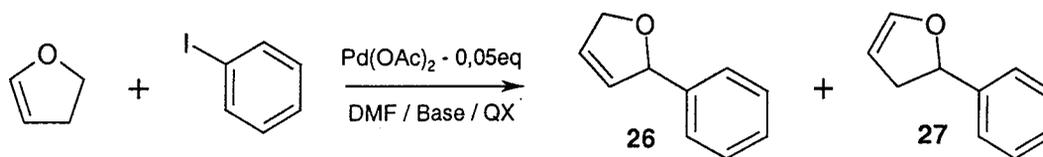
L'hydrazide et l'aldéhyde sont mis tous les deux en solution à 0,1M dans le DMF. Les deux solutions sont mélangées et agitées pendant 1 heure puis les milieux sont évaporés. Après un lavage acido-basique, l'hydrazone **25** est obtenue avec un très bon rendement (93%).

Cet alcène a été mis en réaction avec l'aniline et le benzaldéhyde dans nos conditions standards. Une analyse LC/MS après une heure montre que le dihydropyran hydrazone est consommé. Pourtant, les tétrahydroquinoléines n'ont pas été mises en évidence. Le produit majoritaire est issu d'une disubstitution de l'aniline sur le dihydropyranecarboxaldéhyde.

### VII.2.5.3. Synthèse de dihydrofuranes.

Une publication récente<sup>15</sup> décrit la synthèse de dihydrofuranes substitués *via* une réaction de Heck. Deux produits se forment, les proportions dépendant du système de catalyse utilisé (Figure 20).

Le 2,5-dihydrofurane **26** n'ayant pas la réactivité souhaitée pour la synthèse des tétrahydroquinoléines, nous avons utilisé le système de catalyse favorisant la formation de l'autre régioisomère. Le 2-phényl-2,3-dihydrofurane **27** a ainsi été obtenu avec un rendement de 69%.



Base	QX	26	27
KOAc 2,5eq	nBu <sub>4</sub> NCl 2,5eq	92%	8%
nBu <sub>4</sub> NOAc 1,5eq	nBu <sub>4</sub> NOAc 1eq	3%	97%

Figure 20 : synthèse de dihydrofuranes

Cet alcène, mis en réaction en parallèle avec deux anilines et le benzaldéhyde, a conduit à la formation des tétrahydroquinoléines **28** et **29** dans nos conditions initiales après 1 heure (Figure 21). Les conversions sont respectivement de 77% et de 81% et les rapports *cis/trans* de 1,7 et 1,5. Les milieux sont comparables à ceux obtenus avec le dihydrofurane. Les 4 diastéréoisomères formés coéluent en deux pics.

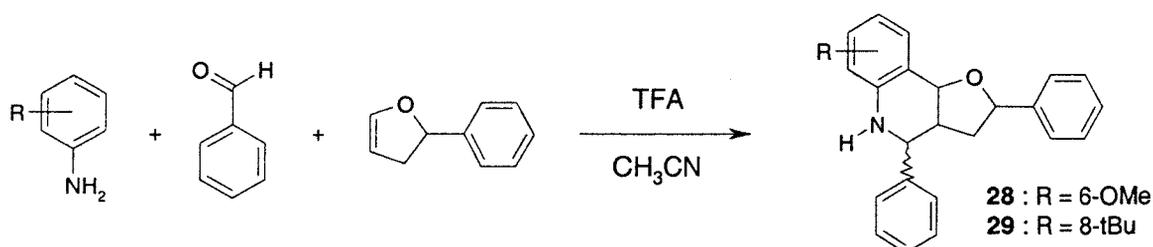


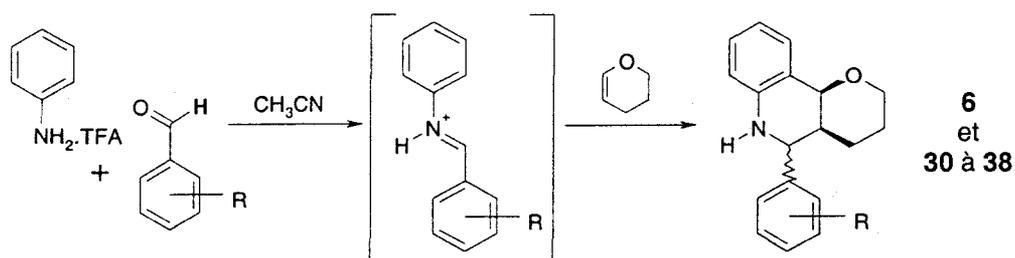
Figure 21 : cas du 2-phényl-2,3-dihydrofurane

En conclusion de l'évaluation de la réactivité des alcènes, il apparaît que peu de familles d'alcènes sont susceptibles de réagir correctement avec les imines dans nos conditions de réaction. L'utilisation du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, du 2,3-dihydrofurane, de la *N*-vinylpyrrolidinone ou des énamines semble envisageable dans un processus robotique de synthèse de tétrahydroquinoléines. Cependant, des modifications de conditions opératoires pourraient permettre de synthétiser des 4-hydroxytétrahydroquinoléines à partir d'éthers d'énol non cycliques (en favorisant l'hydrolyse de l'éther) ou des quinoléines avec l'éthoxyacétyle (en

milieu oxydant). Enfin, il est possible de synthétiser de nouveaux éthers d'énols pour la formation des tétrahydroquinoléines et il est aussi envisageable de synthétiser des énamines.

### VII.3. Influence du partenaire aldéhyde.

Dix aldéhydes de réactivité différente ont été testés avec l'aniline et le 3,4-dihydro-2H-pyrane. Les benzaldéhydes ont été sélectionnés en fonction des effets électroniques de leurs substituants et les aldéhydes hétérocycliques selon l'hétéroatome impliqué. Les tétrahydroquinoléines obtenues ont été purifiées et caractérisées (Tableau 2).



Aldéhyde	Conversion <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>	n°	Analyses <sup>c</sup>
Benzaldéhyde	90%	80%	<b>6</b>	LC, RMN, MS
<i>trans</i> -Cinnamaldéhyde	- <sup>d</sup>	-	<b>30</b>	LC
4-Anisaldéhyde	80%	35%	<b>31</b>	LC, RMN, MS
2,4-Diméthoxybenzaldéhyde	70%	45%	<b>32</b>	LC, RMN, MS
4-Nitrobenzaldéhyde	100%	90%	<b>33</b>	LC, RMN, MS
4-Cyanobenzaldéhyde	95%	90%	<b>34</b>	LC, RMN, MS
3-Phénylpropionaldéhyde	- <sup>d</sup>	-	<b>35</b>	LC
2-Furaldéhyde	100%	45%	<b>36</b>	LC, RMN, MS
2-Thiophèncarboxaldéhyde	80%	75%	<b>37</b>	LC, RMN, MS
3-Pyridinecarboxaldéhyde	- <sup>e</sup>	70%	<b>38</b>	LC, RMN, MS

<sup>a</sup> calculée sur la disparition de l'aldéhyde en HPLC. <sup>b</sup> calculé sur l'apparition en HPLC du produit. <sup>c</sup> voir partie expérimentale. <sup>d</sup> pas de réaction ou milieu complexe. <sup>e</sup> coélution de l'aldéhyde avec le solvant. Spectres RMN complets de **33** *trans* et **33** *cis* reproduits en fin de rapport.

Tableau 2 : évaluation de la réactivité de 10 aldéhydes

Les conversions sont bonnes avec les aldéhydes aromatiques portant des substituants neutres (6) ou électroattracteurs (33 et 34). Les tétrahydroquinoléines sont obtenues avec de bons rendements et sans produit secondaire. Certains hétérocycles (37 et 38) donnent aussi de bons résultats, à l'exception du 2-furaldéhyde (36), dont le faible rendement est probablement dû à la dégradation de l'hétérocycle en milieu acide. Les aldéhydes aliphatiques (35) ainsi que les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (30) conduisent à des milieux complexes. Pour les premiers, on peut incriminer le fait que l'imine intermédiaire n'est pas assez stabilisée pour réagir. Pour les seconds, il s'agit vraisemblablement d'une compétition entre les trois systèmes de doubles liaisons de l'imine qui donnent plusieurs couples de diastéréoisomères. Lorsque le benzaldéhyde possède des substituants électrodonneurs (31 et 32), seul l'isomère *trans* est synthétisé, et avec de faibles rendements.

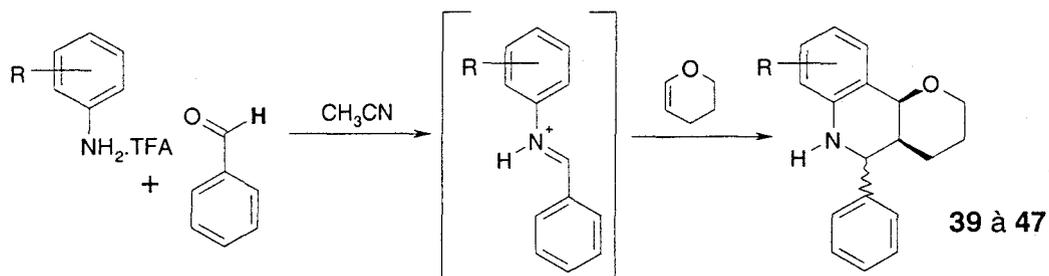
Ces règles de réactivité sont en accord avec nos observations concernant les alcènes et le mécanisme de la réaction. Les imines neutres ou appauvries en électrons favorisent la réaction avec un alcène enrichi en électrons.

#### VII.4. Influence du partenaire aniline.

Sur le même principe, neuf anilines ont été testées avec le benzaldéhyde et le dihydropyran. Les anilines ont été sélectionnées d'une part selon les effets électroniques de leurs substituants et d'autre part selon la position de ces substituants sur le noyau aromatique. En effet, le noyau aromatique de l'aniline étant totalement impliqué dans la formation du cycle tétrahydroquinoléine, il est primordial d'étudier les gênes stériques éventuelles occasionnées par les substituants. Comme pour les aldéhydes, les produits obtenus ont été purifiés et caractérisés (Tableau 3).

Dans tous les cas, les conversions sont bonnes. Les anilines neutres (45) et appauvries en électrons (41 et 46) donnent de bons rendements et les milieux sont propres. Les anilines substituées en *meta* conduisent à 4 produits, puisque les deux positions *ortho* susceptibles d'intervenir dans la substitution électrophile ne sont plus équivalentes (42, 43 et 44). Ainsi, un effet de substituant en *meta* ne semble pas favoriser une des positions par rapport à l'autre. De même qu'avec les aldéhydes, la présence de substituants électrodonneurs sur l'aniline (39 et 42) favorise la formation de l'isomère *trans* uniquement, avec de faibles rendements, sauf en position

*ortho* (**46**). En effet, l'effet inductif attracteur l'emportant alors sur l'effet mésomère donneur, la réaction est favorisée.



Aniline	Conversion <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup>	n°	Analyses <sup>c</sup>
4-Anisidine	95%	30%	<b>39</b>	LC, MS
4-Chloroaniline	90% <sup>d</sup>	55%	<b>40</b>	LC, RMN, MS
4-Aminobenzoate d'éthyle	95%	90%	<b>41</b>	LC, RMN, MS
3-Anisidine	85% <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>	<b>42</b>	LC
3-Chloroaniline	85%	- <sup>f</sup>	<b>43</b>	LC
3-Aminobenzoate d'éthyle	90%	- <sup>f</sup>	<b>44</b>	LC
2-Isopropylaniline	90%	90%	<b>45</b>	LC, RMN, MS
2-Anisidine	85%	85%	<b>46</b>	LC, RMN, MS
2-Chloroaniline	- <sup>g</sup>	60%	<b>47</b>	LC, RMN, MS

<sup>a</sup> calculée sur la disparition du benzaldéhyde en HPLC. <sup>b</sup> calculé sur l'apparition en HPLC du produit. <sup>c</sup> voir partie expérimentale. <sup>d</sup> calculé sur la disparition de la 4-chloroaniline. <sup>e</sup> milieu complexe. <sup>f</sup> produits non purifiés. <sup>g</sup> coélution des produits de départ.

Tableau 3 : évaluation de la réactivité de 9 anilines

Dans les deux derniers cas (**40** et **47**), une réaction secondaire a été observée. De nouvelles expériences nous ont montré que cette réaction secondaire est favorisée lorsque l'aniline ou l'aldéhyde sont substitués par des groupements fortement électroattracteurs en *ortho* ou *para* ou si l'aniline porte certains halogènes. L'effet de ces substituants est beaucoup plus marqué sur l'aniline que sur l'aldéhyde. La structure des sous-produits issus de cette réaction a été discutée en 1984. Ils ont d'abord été décrits comme résultants de la cycloaddition [2+2] entre l'imine et l'alcène<sup>16</sup>. L'hypothèse a ensuite été réfutée<sup>17</sup>. Nous avons isolé les produits

secondaires dans le cas de la 4-nitroaniline et du 4-nitrobenzaldéhyde, où ils sont formés en grande quantité (ils sont majoritaires par rapport aux tétrahydroquinoléines). L'analyse RMN concorde avec une structure de type hémiacétal **48** (Figure 22).

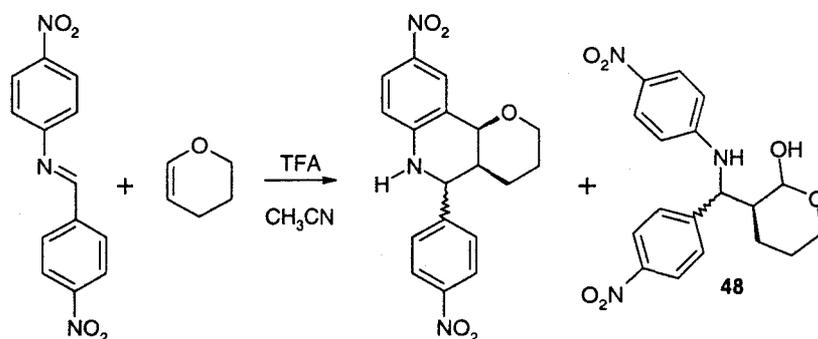


Figure 22 : produits secondaires observés lors de la synthèse des tétrahydroquinoléines

La formation de ces diastéréoisomères peut s'expliquer par une hydrolyse de l'intermédiaire réactionnel oxonium (Figure 23). Même si l'hydrolyse se fait de manière stéréosélective, les deux diastéréoisomères obtenus sont ensuite en équilibre anomérique.

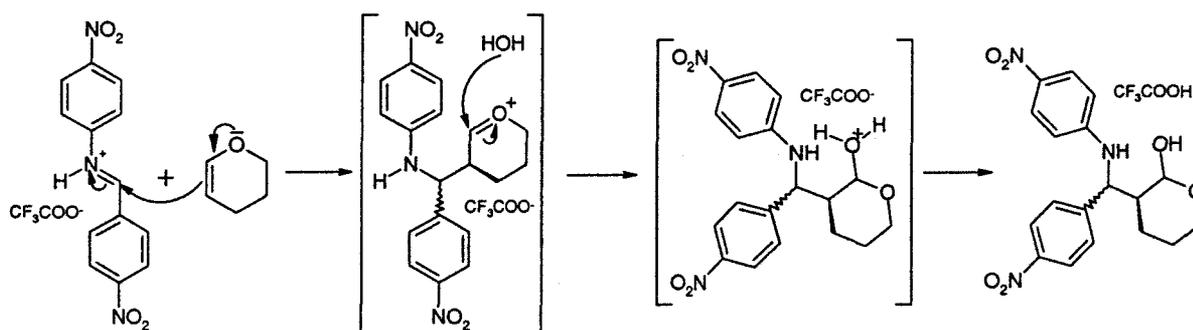


Figure 23 : mécanisme d'hydrolyse de l'intermédiaire oxonium

Il existe donc une compétition entre la formation des tétrahydroquinoléines et celle des produits secondaires. La présence d'un substituant fortement électro attracteur sur l'aniline dévaforise la substitution électrophile conduisant aux tétrahydroquinoléines. L'intermédiaire oxonium est donc consommé plus lentement, et est donc plus susceptible d'être hydrolysé.

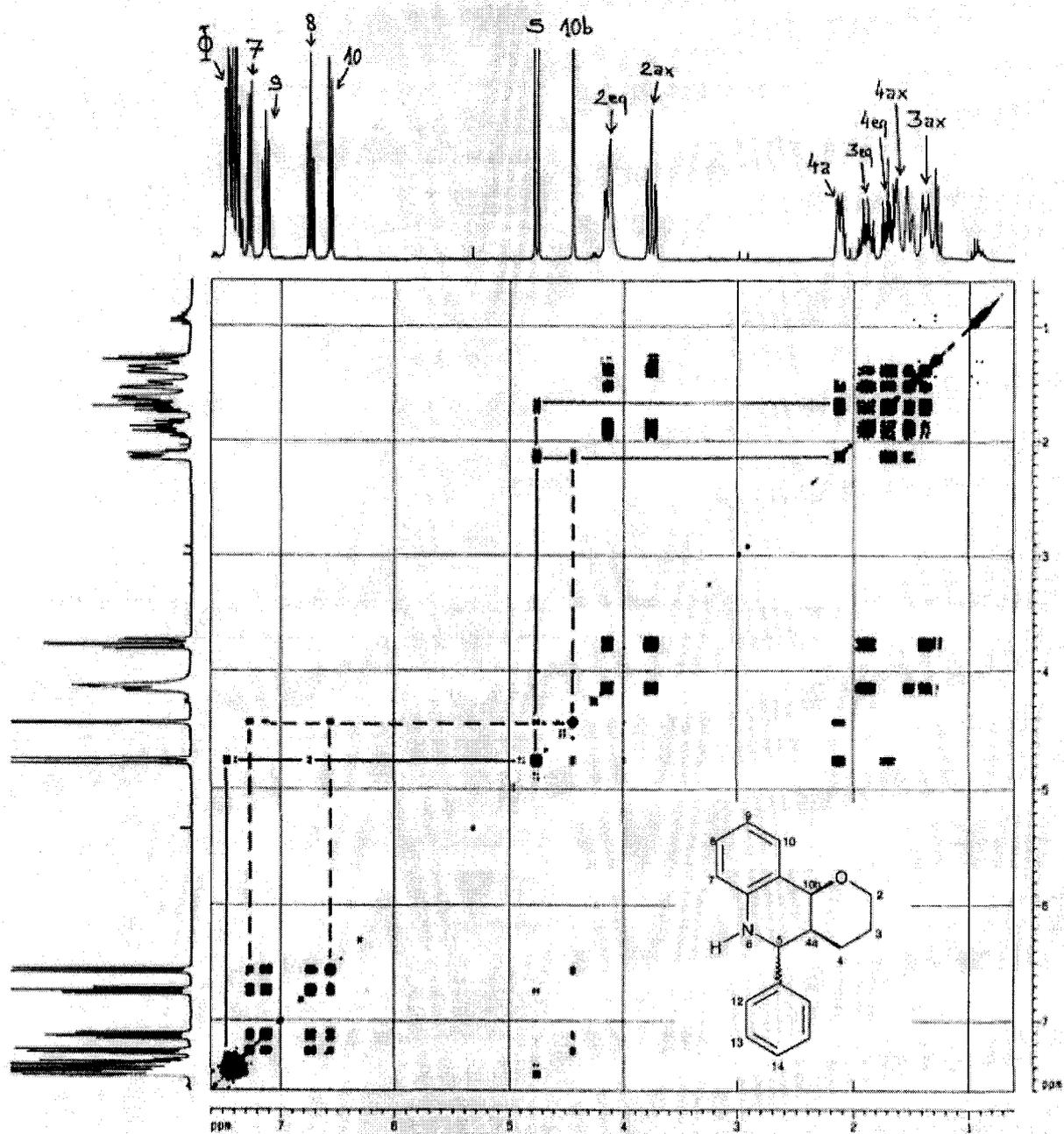


Figure 24 : corrélation TOCSY (100 ms) pour la molécule **6 trans**  
 (corrélations pour 5-H en gras – corrélations pour 10b-H en pointillés)

## VII.5. Quelques remarques sur la structure des tétrahydroquinoléines.

A partir des spectres RMN, le calcul des constantes de couplage des protons 5 et 10b des tétrahydroquinoléines permet de déterminer la structure du diastéréoisomère isolé. Dans le cas du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (tétrahydroquinoléine **6**), l'attribution des protons se fait grâce aux couplages longues distances mis en évidence sur une corrélation <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H TOCSY (Figure 24 – ci-contre).

Le proton à 4,7 ppm (doublet) est fortement couplé au proton aliphatique 4a-H (2,1 ppm - multiplet). Il présente aussi des couplages longues distances avec un proton aliphatique peu déblindé (1,69 ppm) et des protons aromatiques situés vers 7,4 ppm. Il s'agit donc du proton 5-H, couplé avec les protons du noyau aromatique provenant de l'aldéhyde et un des protons aliphatiques 4-H. De même, le proton à 4,4 ppm (doublet) est fortement couplé à 4a-H, mais aussi couplé à longue distance avec deux protons aromatiques qui sortent sous forme de doublets (6,6 et 7,3 ppm). Il s'agit donc de 10b-H, couplé avec 7-H et 10-H. Notons que 5-H et 10b-H sont eux-mêmes corrélés à longue distance. Contre toute attente, le proton 5-H, qui subit l'influence d'un azote et d'un noyau aromatique, est plus déblindé que le proton 10b-H, qui subit l'influence d'un oxygène et d'un noyau aromatique.

Le calcul des constantes de couplage donne les valeurs  $J_{5-4a}=10,8$  Hz et  $J_{10b-4a}=2,7$  Hz. La forte constante correspond à un couplage de type axial-axial. Ainsi 5-H et 4a-H sont sous une forme pseudo-axial, donc en position *trans*. On déduit de la faible constante de couplage que 10b est sous forme pseudo-équatorial, ce qui confirme la stéréochimie de la réaction (10b et 4a en position *cis*). Une minimisation en énergie par modélisation moléculaire de la tétrahydroquinoléine *trans* et une évaluation des angles de torsion donne des valeurs comparables à celles calculées à partir des constantes de couplage (Figure 25).

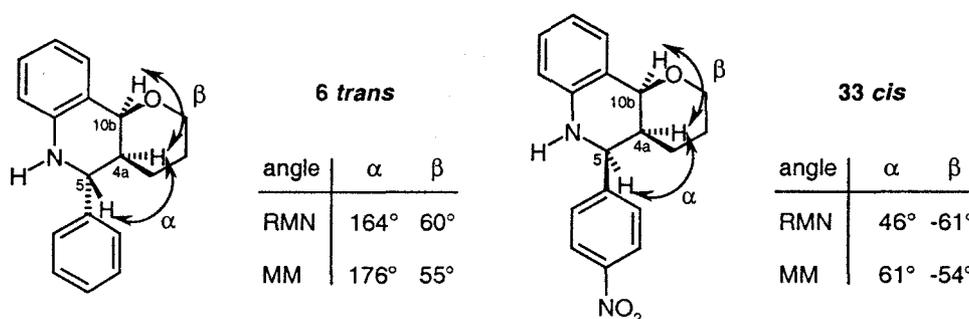


Figure 25 : évaluation des angles de torsion de **6 trans** et **33 cis** par RMN et minimisation d'énergie en modélisation moléculaire (MM)

(d'après la relation  $J=J_0.\cos^2\phi-0,3$  - arbitrairement,  $J_0$  est pris égal à 12 Hz)

De la même manière, on déduit la structure du diastéréoisomère *cis* à partir des constantes de couplage  $J_{5-4a}=5,5$  Hz et  $J_{10b-4a}=2,6$  Hz (tétrahydroquinoléines **33**).

Nous avons isolé en priorité les diastéréoisomères *trans* car par la purification en chromatographie flash, le diastéréoisomère le plus hydrophobe est élué en premier. Dans tous les cas, il s'agit de la forme *trans*. Comme les deux diastéréoisomères sont proches, il a été difficile d'isoler le diastéréoisomère *cis* non contaminé par l'autre forme.

Le cas de la tétrahydroquinoléine **19**, issue de la *N*-vinylpyrrolidinone, est comparable, par contre les déplacements chimiques des protons 2-H et 4-H sont inversés (2-H : 4,6 ppm – 4-H : 5,5 ppm). La multiplicité de chacun d'eux est 'doublet de doublet', puisque deux protons sont adjacents en position 3. Deux grandes constantes de couplage confirment les positions en pseudo-axial de 2-H et 4-H ( $J_{2-3ax}=11,4$  Hz et  $J_{4-3ax}=11,8$  Hz). Les constantes de couplage  $J_{2-3eq}=2,4$  Hz et  $J_{4-3eq}=5,7$  Hz correspondent au produit de forme *cis* avec des angles de torsion comparables à ceux déterminés en modélisation moléculaire (Figure 26).

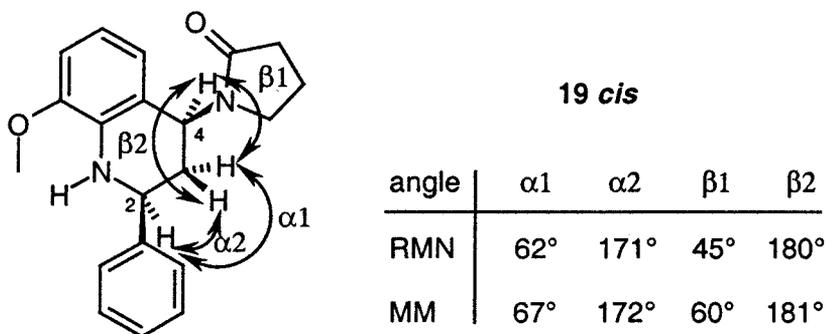


Figure 26 : évaluation des angles de torsion de **19 cis** par RMN et modélisation moléculaire

La tétrahydroquinoléine **9**, issue du 2,3-dihydrofurane, a un comportement différent (spectre RMN complet reproduit en fin de rapport). Comme pour la *N*-vinylpyrrolidinone, les déplacements chimiques des protons en  $\alpha$  de l'azote et en  $\alpha$  de l'oxygène des tétrahydroquinoléines sont inversés par rapport au dihydropyrane (doublets, 4-H : 3,6 ppm et 9b-H : 4,4 ppm). De plus, les constantes de couplage  $J_{4-3a}=8,6$  Hz et  $J_{9b-3a}=5,2$  Hz donnent des valeurs d'angles de torsion très différentes de celles déterminées en modélisation moléculaire, ces dernières étant comparables au cas du dihydropyrane (Figure 27). Nous n'avons pas pu proposer d'explication, cette observation ayant été confirmée par les analyses RMN des tétrahydroquinoléines **10** (issues du méthyldihydrofurane), **28** et **29** (issues du phényldihydrofurane).

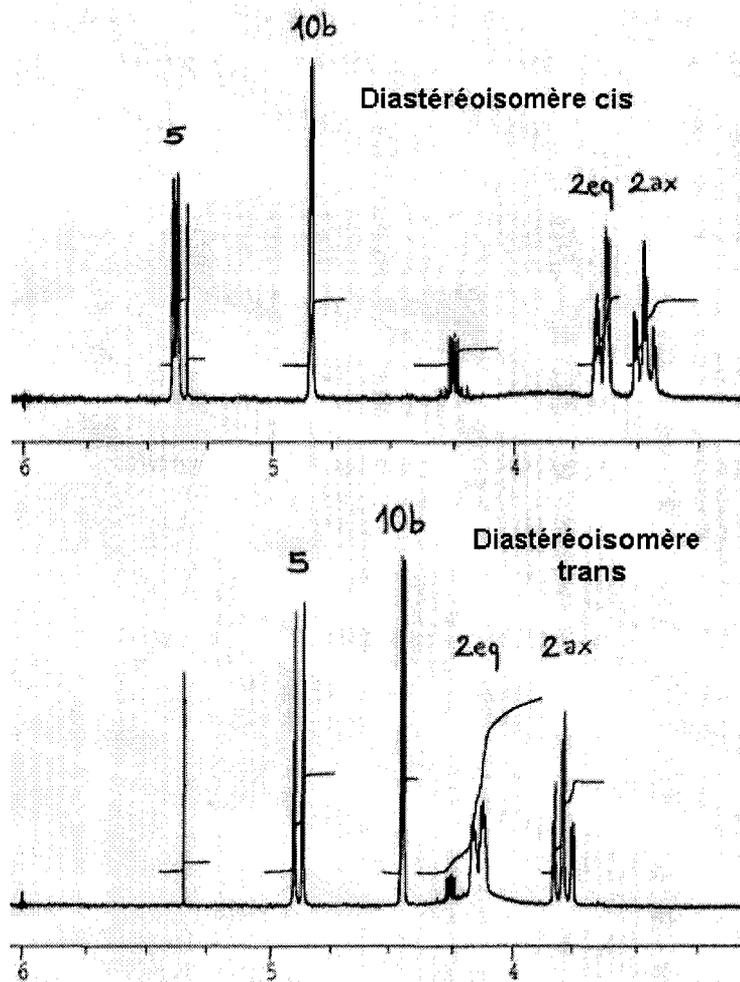


Figure 28 : comparaison des spectres RMN de **33** *cis* et **33** *trans* (de 3 à 6 ppm)  
(spectres RMN complets reproduits en fin de rapport)

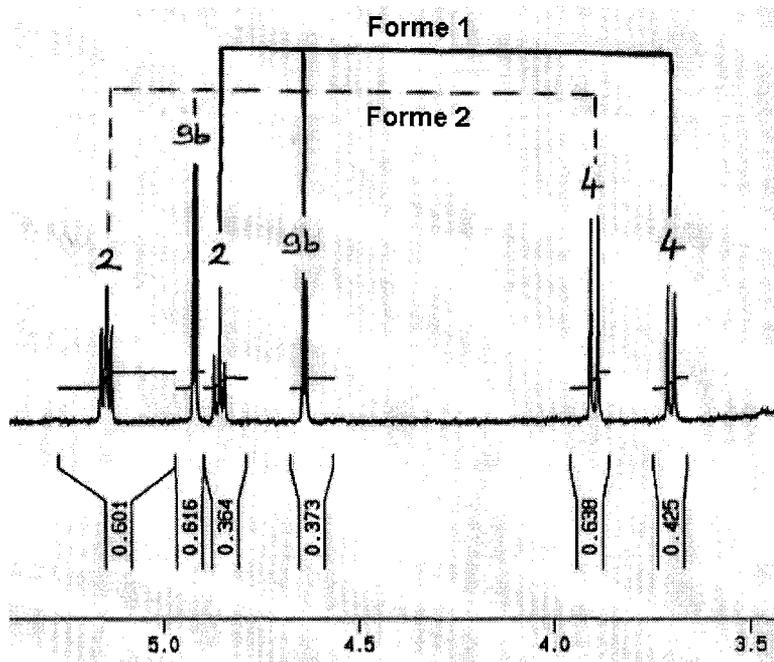
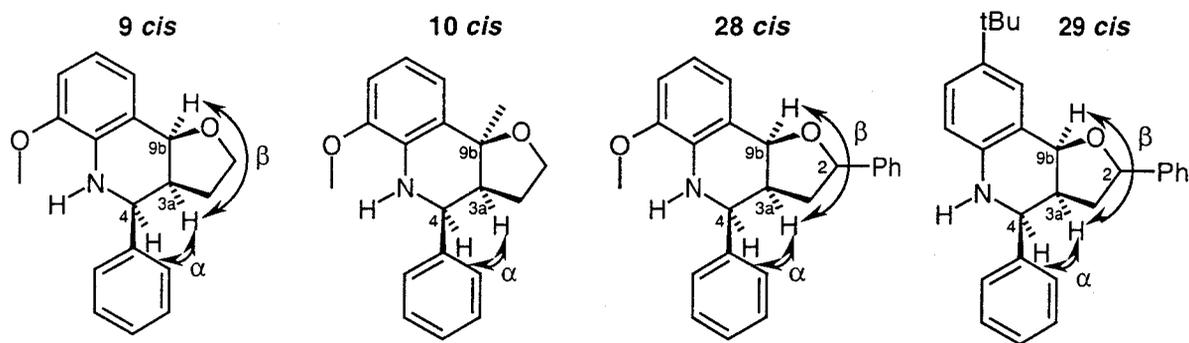


Figure 29 : spectre RMN des deux diastéréoisomères **29** *cis* (de 3,5 à 6 ppm)



	$J_{4-3a}$	$J_{9b-3a}$
<b>9 cis</b>	8,6 Hz	5,2 Hz
<b>10 cis</b>	8,4 Hz	
<b>28 cis</b>	9,7 Hz	5,5 Hz
<b>29 cis</b>	10,4 Hz	5,2 Hz

angle	$\alpha$	$\beta$
RMN	164 à 148°	env. -47°
MM	env. 60°	env. -56°

Figure 27 : évaluation des angles de torsion de **9 cis**, **10 cis**, **28 cis** et **29 cis** par RMN et MM

Il est peu probable que la réactivité du dihydrofurane soit différente de celle du dihydropyrane, et que les régiosélectivités ne soient pas les mêmes. Nous pensons plutôt que les tétrahydroquinoléines issues du dihydrofurane ont une structure particulière due aux deux hétérocycles accolés, que la modélisation moléculaire simple ne permet pas de mettre en évidence. Cette supposition a été renforcée par l'observation du comportement des diastéréoisomères lors de l'analyse du contrôle qualité de la chimiothèque (IX.2).

Dans le cas du dihydropyrane, on observe une nette différence de déplacement chimique entre les diastéréoisomères *cis* et *trans*, comme le montre par exemple la comparaison de la Figure 28 (ci-contre) pour la molécule **33**. Pour le diastéréoisomère *cis*, les protons 10b-H et 5-H sont déblindés avec une différence d'environ 0,5 ppm par rapport au diastéréoisomère *trans*. C'est l'inverse pour les protons 2-H, ce qui reflète l'influence du noyau aromatique provenant de l'aldéhyde. On peut observer un effet similaire sur le spectre RMN de la molécule **29** (Figure 29 – ci-contre). Le phényldihydrofurane utilisé pour la synthèse n'étant pas optiquement pur, deux formes du diastéréoisomère *cis* sont présentes dans un rapport d'environ 2/1, qui correspondent aux stéréoisomères en position 2. Sans qu'il soit facile de préciser laquelle, une de ces formes subit de manière plus forte l'influence du noyau aromatique, avec des déplacements chimiques plus élevés.

## VIII. Sélection et validation des monomères.

### VIII.1. Principe.

La sélection des monomères doit se faire sur la base de leur diversité et surtout de leur réactivité. Nous avons donc utilisé un processus classique à CEREP appelé « qualification » qui consiste à tester la réactivité de tous les monomères d'une même famille avec un seul partenaire judicieusement choisi de l'autre famille (Figure 30). Si  $(A_1, \dots, A_n)$  et  $(B_1, \dots, B_{n'})$  sont les monomères à soumettre à qualification, c'est à dire potentiellement utilisables dans la chimiothèque,  $A_i$  et  $B_j$  sont choisis comme références et la réaction est testée dans les conditions du protocole robotique avec tous les autres partenaires :  $(B_1, \dots, B_{n'})$  avec  $A_i$  et  $(A_1, \dots, A_n)$  avec  $B_j$ . Ainsi, les résultats de  $n + n'$  synthèses sont évalués en HPLC ou en LC/MS (les cases grisées sur la Figure 30).

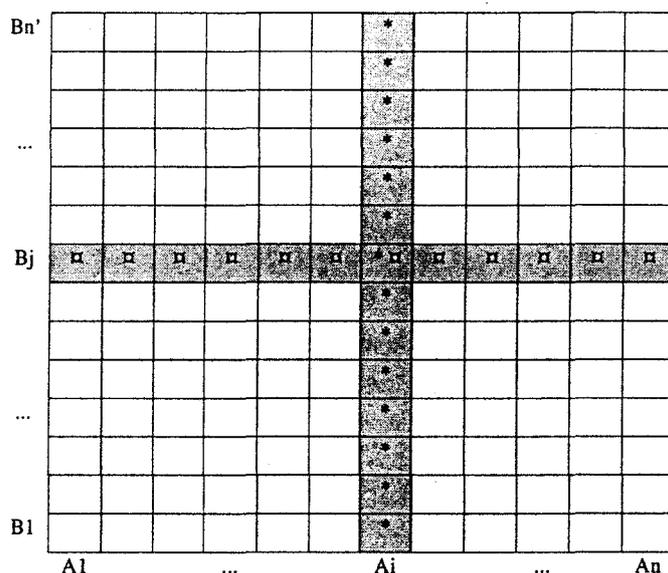


Figure 30 : principe de la qualification

(\* : qualification des monomères B ; □ : qualification des monomères A)

En général, le partenaire sélectionné doit être de réactivité moyenne pour ne pas masquer les différences de réactivité de la famille soumise à qualification : un monomère trop réactif ne donnera que des bons résultats, un monomère peu réactif n'en donnera que des mauvais en nivelant la réactivité des partenaires testés.

Il est aussi souhaitable que les monomères qualifiants absorbent en UV pour permettre de calculer des conversions grâce à la disparition en HPLC ou en LC/MS des pics de référence. Un classement en fonction de la réactivité peut ainsi être effectué, facilitant la

sélection des synthons utilisables pour la chimiothèque.

Lors de la mise au point d'une nouvelle réaction chimique, il peut être difficile de connaître les critères de choix pour les partenaires de référence avant la qualification. Nous avons choisi pour cette chimiothèque de commencer par la qualification des aldéhydes en utilisant l'aniline comme référence. En effet, il était nécessaire que la qualification des anilines soit plus précise du fait de la réaction secondaire détectée, dans laquelle les substituants portés par l'aniline jouent un rôle plus important. Un monomère simple, sans effet électronique particulier sur le noyau aromatique et sans gêne stérique a donc été utilisé pour trouver ensuite un aldéhyde adapté à la qualification des anilines.

## VIII.2. Evaluation de la réactivité et sélection des aldéhydes.

### VIII.2.1. Solubilité des aldéhydes.

Une première série d'aldéhydes aromatiques a été sélectionnée parmi les produits commerciaux selon des critères de pureté, de diversité et de poids moléculaire (en général inférieur à 400 Da). On préfère limiter la taille des monomères de départ pour ne pas synthétiser des molécules de masse trop grande pour un candidat médicament. De plus, l'importance d'un groupe fonctionnel pourrait masquer l'activité due à l'originalité du lien et du deuxième partenaire. Les monomères de type peptidique, à longue chaîne aliphatique ou comportant plus de trois cycles accolés sont écartés pour cette raison ainsi que pour les problèmes de solubilité.

La sélection des aldéhydes a été effectuée par des moyens informatiques sur une base de données qui regroupe toutes les molécules disponibles commercialement (ACD).

Sur les 1.200 aldéhydes disponibles chez les différents fournisseurs, 500 correspondaient à nos critères de réactivité, c'est à dire des aldéhydes aromatiques neutres ou appauvris en électrons. Cette première liste a été triée selon la disponibilité, le prix et la diversité des monomères. 135 aldéhydes retenus ont été commandés. Leur pureté a été contrôlée ainsi que leur solubilité à différentes concentrations dans l'acétonitrile, et en particulier à 0,5M (conditions de la réaction). Trois autres solvants ont été testés en parallèle, pour le cas où les résultats de solubilité dans l'acétonitrile seraient insuffisants. En effet, même si l'insolubilité d'un monomère ne gêne pas toujours sa réactivité, il est impossible de l'inclure dans un protocole robotique pour des problèmes de pipetage. Ces monomères insolubles sont cependant testés à part et leur réactivité est archivée pour leur utilisation dans une éventuelle chimiothèque focalisée. Le tableau 4 montre les statistiques de solubilité

obtenues sur l'ensemble des 135 aldéhydes pour trois concentrations différentes par solvant.

Solvants ↓	Concentration →	1M	0,5M	0,2M	0,1M
Acétonitrile		70%	77%	/	90%
Diméthylformamide		/	94%	97%	99%
Tétrahydrofurane		/	86%	90%	97%
Triméthylorthoformiate		/	85%	86%	90%

Tableau 4 : statistiques de solubilité de 135 aldéhydes

L'acétonitrile et le triméthylorthoformiate sont les deux moins bons solvants (14 insolubles à 0,1M), alors que le diméthylformamide est le meilleur (un seul aldéhyde insoluble à 0,1M). Cette tendance se confirme lorsque les concentrations augmentent : seul le diméthylformamide conserve un bon pouvoir de solubilité (94% des aldéhydes à 0,5M).

Sur les 135 aldéhydes testés, 31 insolubles à 0,5M dans l'acétonitrile ont été écartés. Les 104 aldéhydes restants ont ensuite été soumis à qualification, c'est à dire que la réaction a été testée pour chacun d'eux dans les conditions robotiques (en plaque 96 puits, 5µmoles, solvant commercial, ...) avec pour partenaire l'aniline et le 3,4-dihydro-2H-pyrane.

### VIII.2.2. Réactivité des aldéhydes.

Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 31, en dehors de 4 aldéhydes hétérocycliques pour lesquels aucune réaction n'a lieu. Les aldéhydes ont été classés selon la pureté en HPLC du milieu obtenu (l'aniline étant difficile à étalonner en HPLC du fait de son faible temps de rétention). Cette pureté varie de 99% à 15%. Les aldéhydes testés conduisent donc à la formation de tétrahydroquinoléines dans des proportions variables. Les diastéréoisomères ne coéluent pas dans la majorité des cas. Les autres pics observés en HPLC correspondent aux monomères de départ (aniline et aldéhyde). L'imine intermédiaire est très rarement observée, étant trop instable dans nos conditions d'analyse.

En général, nous avons observé peu de formation de produits secondaires, ce qui confirme que l'influence de l'aniline est plus importante que celle de l'aldéhyde. Les 80 meilleurs aldéhydes ont été sélectionnés pour préparer la chimiothèque, c'est-à-dire ceux qui ont donné une pureté en HPLC supérieure à 60%.

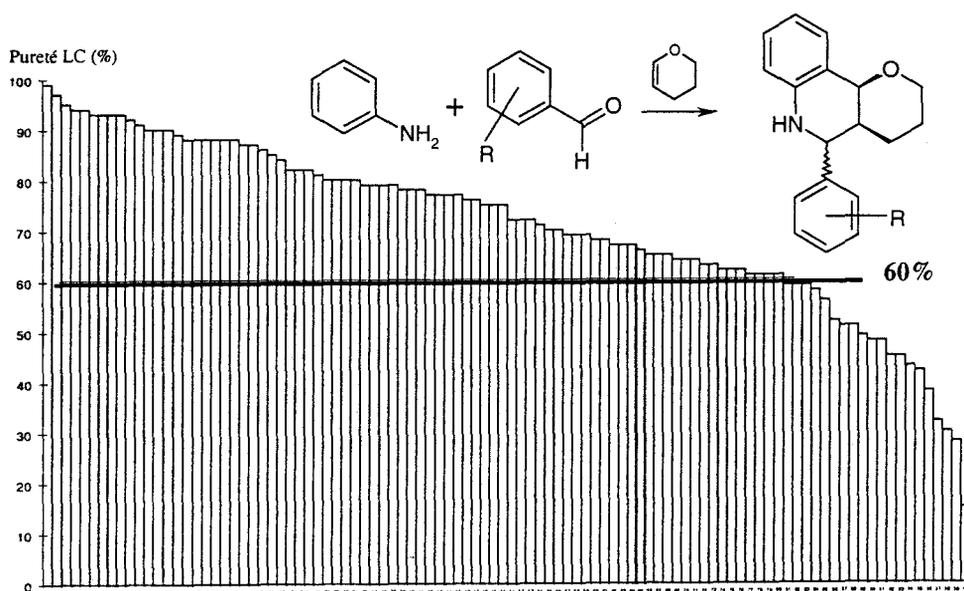


Figure 31 : résultats de la qualification des aldéhydes

### VIII.2.3. Critères de réactivité des aldéhydes.

La première sélection des aldéhydes aromatiques que nous avons soumis à validation comportait une grande diversité au niveau de leurs substituants. Les benzaldéhydes substitués en *ortho*, *meta* ou *para* par des halogènes (F, Cl, ou Br) ont donné de bons résultats. Les tétrahydroquinoléines ont aussi été obtenues avec les benzaldéhydes portant des substituants de type alkyle, phényle, trifluorométhyle, difluorométhoxy, trifluorométhoxy et 2,2,1,1-tétrafluoroéthoxy sur n'importe quelle position du noyau aromatique. Les substituants attracteurs d'électrons (nitro, cyano, esters) ont aussi été retenus ainsi que les composés de type naphthaldéhyde. De nombreux hétérocycles comme les thiophèncarboxaldéhydes, furaldéhydes et 2-pyridinecarboxaldéhydes ont aussi conduit aux tétrahydroquinoléines et figurent dans la chimiothèque.

Les 3 et 4-pyridinecarboxaldéhydes substitués ainsi que certains autres hétérocycles (indole, quinoléine, pyrazole ou pyrrolecarboxaldéhydes) ont été éliminés de la sélection du fait de leur faible taux de conversion ou de leur absence de réactivité. Les dérivés du benzaldéhyde disubstitués en *ortho* par des groupes encombrants, ont aussi été rejetés pour la même raison. Leur faible réactivité peut être imputée au fait que la disubstitution en *ortho* provoque une modification de structure de l'imine qui n'est plus plane. La conjugaison entre les noyaux aromatiques est ainsi défavorisée ce qui diminue la réactivité du diène.

Les dérivés du benzaldéhyde portant des substituants électrodonneurs n'ont pas été sélectionnés, même lorsque leur effet sur le cycle est compensé par un substituant

électroattracteur. On notera enfin le cas du téréphtaldaldéhyde-mono-diéthylacétal **49**, qui conduit avec une conversion de 61% à la tétrahydroquinoléine attendue dont l'acétal est partiellement hydrolysé dans les conditions acides de synthèse. Cet aldéhyde a aussi été écarté lors de la préparation de la chimiothèque. La Figure 32 résume le processus de qualification des aldéhydes et donne des exemples de conversions.

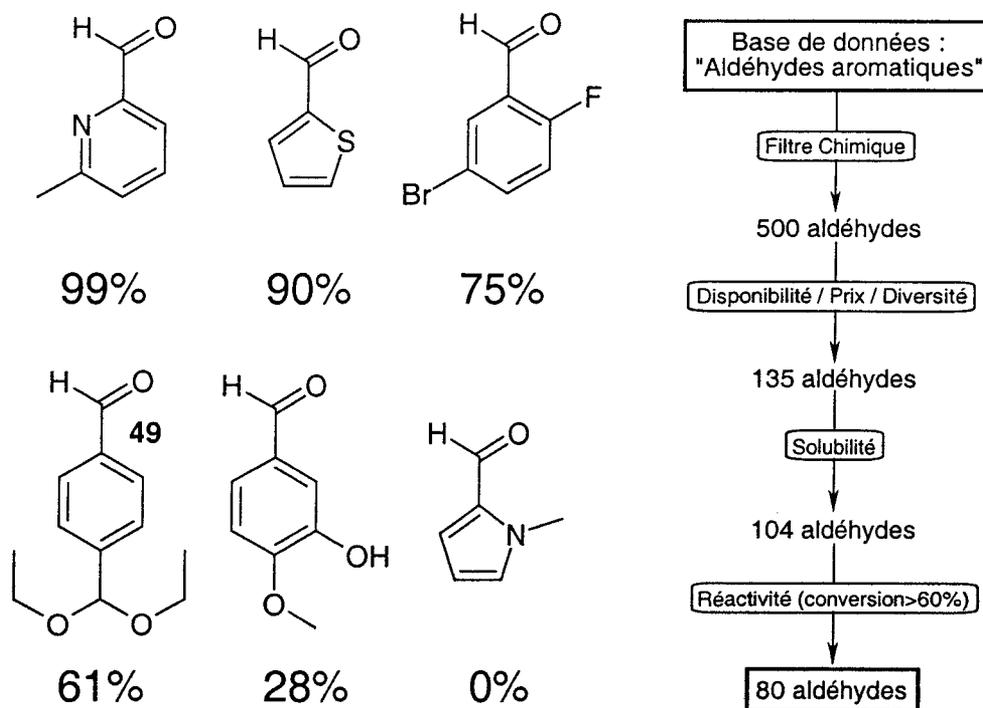


Figure 32 : quelques conversions et bilan de la qualification des aldéhydes

### VIII.3. Evaluation de la réactivité et sélection des anilines.

#### VIII.3.1. Réactivité des anilines.

Un travail similaire de validation a été effectué pour les anilines. Les anilines, déjà disponibles au laboratoire, avaient été sélectionnées sur la base de leur diversité moléculaire. 110 d'entre elles correspondaient à nos critères de réactivité. 25 anilines insolubles dans l'acétonitrile ont été écartées et les 85 restantes ont été soumises à qualification avec le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane et le benzaldéhyde comme partenaires.

Les résultats ont été basés sur la conversion obtenue dans chaque réaction, c'est à dire la disparition en HPLC du benzaldéhyde. Les conversions observées varient de 97 à 33% et sont présentées sur la Figure 33.

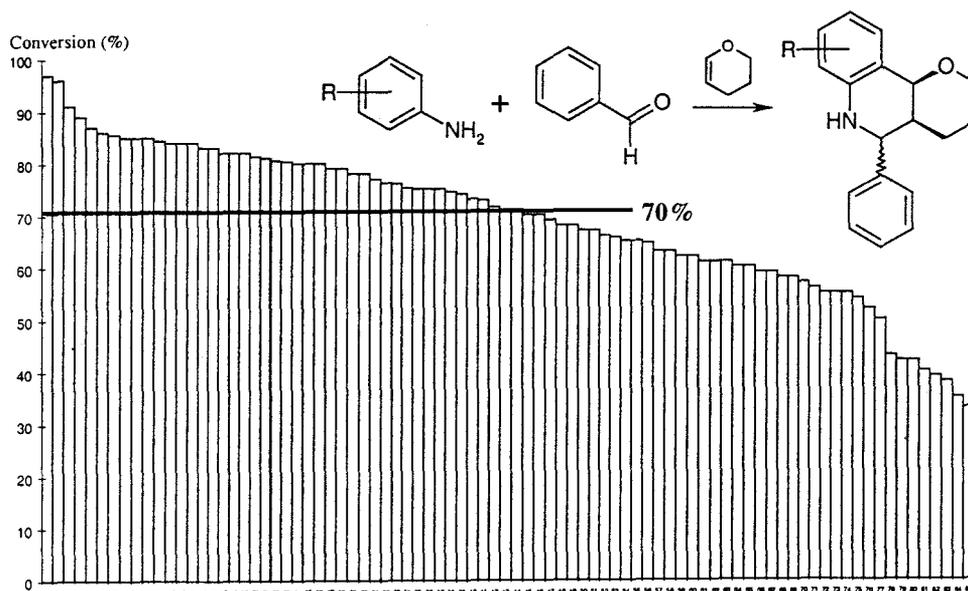


Figure 33 : résultats de la qualification des anilines

46 anilines étaient *a priori* utilisables avec des conversions supérieures à 70%. Mais comme on a déjà pu le voir, certaines anilines favorisent une réaction secondaire, en particulier si elles sont substituées par des groupes fortement attracteurs. Il existe donc un double effet de ces substituants qui favorisent la réaction en rendant l'imine intermédiaire pauvre en électrons, mais qui favorisent aussi la réaction secondaire. Quelques exemples d'anilines et leur conversion, ainsi que la proportion de produit secondaire par rapport aux tétrahydroquinoléines (entre parenthèses) sont donnés sur la Figure 34.

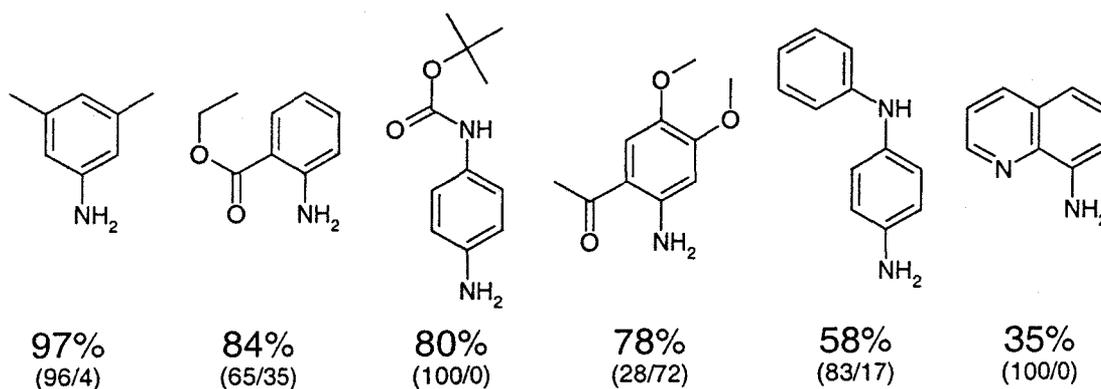


Figure 34 : conversions de quelques anilines

(% tétrahydroquinoléines / % produit secondaire)

Seulement 20 anilines ont finalement été retenues, la règle de sélection étant de produire les tétrahydroquinoléines avec une bonne conversion et de former moins de 10% de produits secondaires (les anilines non retenues pourront servir pour la synthèse future d'analogues).

### VIII.3.2. Critères de réactivité des anilines.

Les anilines portant des substituants alkyle et phényle en *ortho*, *meta* ou *para* ont été retenues, à l'exception des groupements encombrants en position *ortho* (en particulier les groupes *tert*-butyle). Les naphtylamines ont aussi été retenues. Les substituants méthoxy en *ortho* et thioéther en *ortho* ou *meta* favorisent la réaction grâce à l'effet inductif attracteur qui l'emporte sur l'effet mésomère donneur. De nombreux substituants en *para* tels un brome, certains sulfonamides ou amides donnent aussi de bons résultats.

Par contre, aucun hétérocycle n'a conduit aux tétrahydroquinoléines. Les substituants de type nitro, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, sulfonamide ou chlore donnent de bonnes conversions mais favorisent la réaction secondaire décrite plus haut. Il convient de distinguer les sulfonamides de type I (Figure 35) qui ont été écartés de ceux de type II qui conduisent aux tétrahydroquinoléines dans de bonnes conditions.

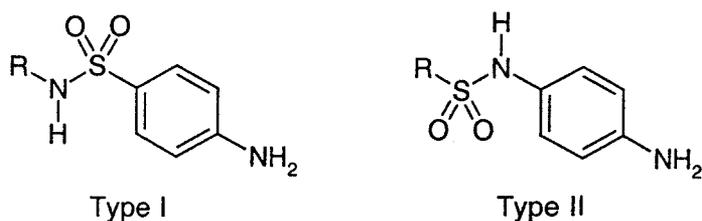


Figure 35 : deux types de sulfonamides donnant des résultats différents

En général, tous les substituants en *ortho*, exceptés ceux cités précédemment, ne conduisent pas aux produits désirés (c'est-à-dire les halogènes, les groupements ester, amide, phénoxy et les cétones).

Une seule aniline secondaire nous a permis d'accéder aux tétrahydroquinoléines dans de bonnes conditions, l'indoline (Figure 36). On obtient ainsi une tétrahydroquinoléine avec une amine tertiaire et quatre cycles accolés. La 5-nitroindoline est aussi réactive mais elle favorise les deux diastéréoisomères hydrolysés. La *N*-éthyl-2-méthylaniline et la tétrahydrodibenzazocine ne réagissent pas dans nos conditions.

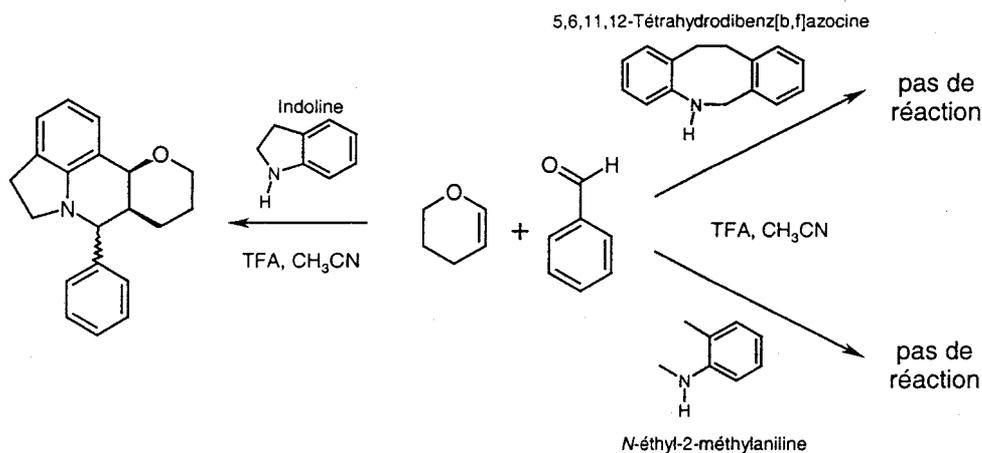


Figure 36 : cas des anilines secondaires

Enfin, le 2-(2-aminophényl)-indole et le 1-(2-aminophényl)-pyrrole conduisent aux produits de substitution électrophile sur les hétérocycles mis en évidence lors de l'utilisation de l'indole et du pyrrole en tant qu'alcènes (voir Figure 14). La Figure 37 résume les résultats de la validation de la réactivité des amines.

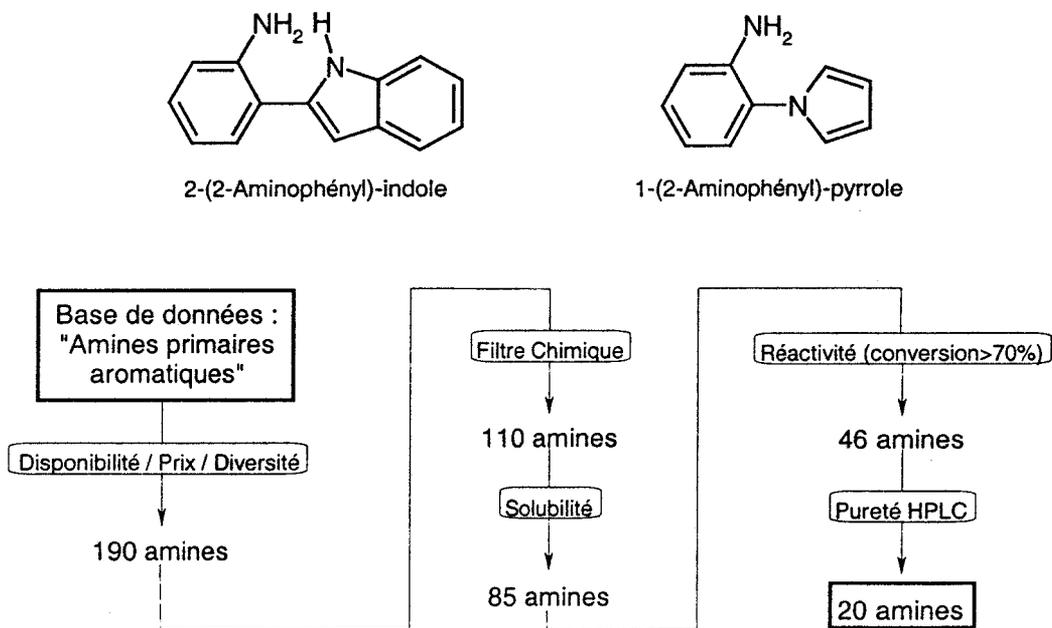


Figure 37 : bilan de la qualification des anilines

#### VIII.4. Etude critique du processus de validation de la réactivité des monomères.

Le principe de la qualification revient à faire l'hypothèse que tous les monomères d'une même famille ont le même profil de réactivité vis-à-vis de l'ensemble des monomères de la famille partenaire.

L'exemple de la Figure 38 concerne une réaction de dimérisation  $A + B \rightarrow A-B$ . Les  $n$  monomères A ont été soumis à qualification avec le monomère  $B_j$ , et les  $n'$  monomères B ont été soumis à qualification avec le monomère  $A_i$ . Les monomères ont ensuite été classés par ordre de conversion décroissante sur les deux axes. Pour cet exemple, les conversions pour la famille A vont de 100% à 0% et les conversions pour la famille B vont de 100% à 10%. La conversion obtenue pour la molécule  $A_i-B_j$  est de 70%.

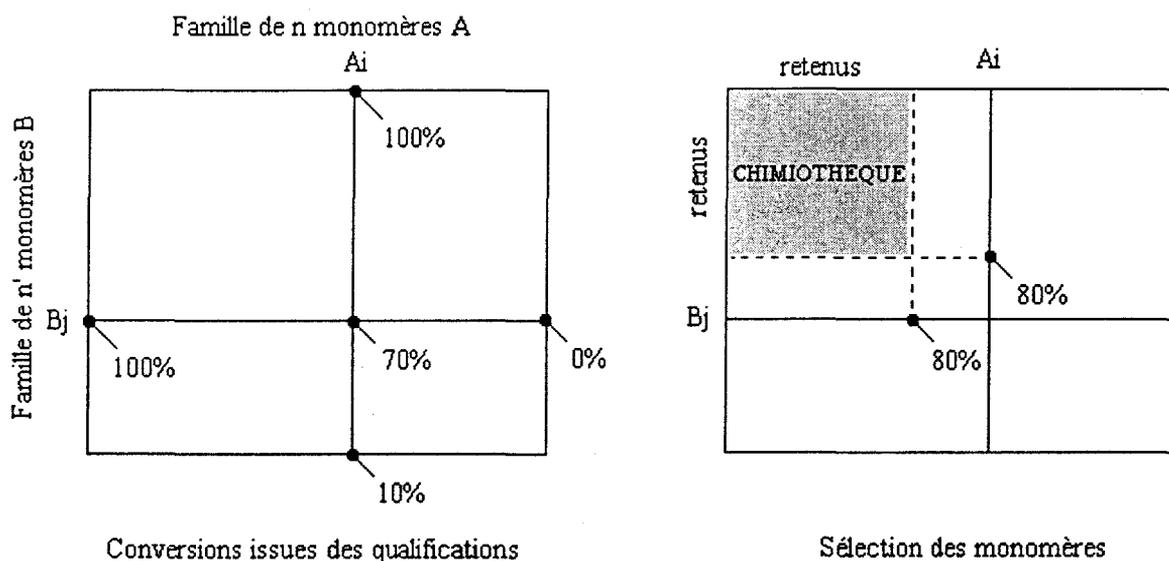


Figure 38 : choix des monomères après les qualifications

On décide par exemple de ne retenir pour la synthèse de la chimiothèque que les monomères donnant une conversion supérieure à 80%. En pratique, on sélectionne tous les monomères A qui donnent ce type de conversion avec  $B_j$  et tous les monomères B dont la conversion est supérieure à 80% avec  $A_i$  (la chimiothèque produite est donc la partie grisée sur la Figure 38). Un raisonnement simpliste dirait que de cette manière, la conversion minimale observée dans la chimiothèque serait de 60% ( $80\% \times 80\%$ ). Cette supposition est fautive puisque le carré représentant notre chimiothèque ne peut théoriquement représenter que

des couples de monomères dont la conversion est supérieure à 70% (conversion obtenue pour la molécule Ai-Bj).

En réalité, lors de la qualification, on suppose que tout monomère B ayant donné une conversion supérieure à 80% avec Ai va donner une conversion supérieure à 80% avec tout monomère A ayant donné une conversion supérieure à 80% avec Bj. Cela revient à imaginer des lignes de niveau de conversion décroissante qui dépendent de la réactivité de chaque monomère qualifiant. En suivant ce principe, on se rend compte que le nombre de couples de monomères utilisables est différent du nombre de molécules synthétisées dans la chimiothèque. Les deux cas à envisager sont présentés sur la Figure 39.

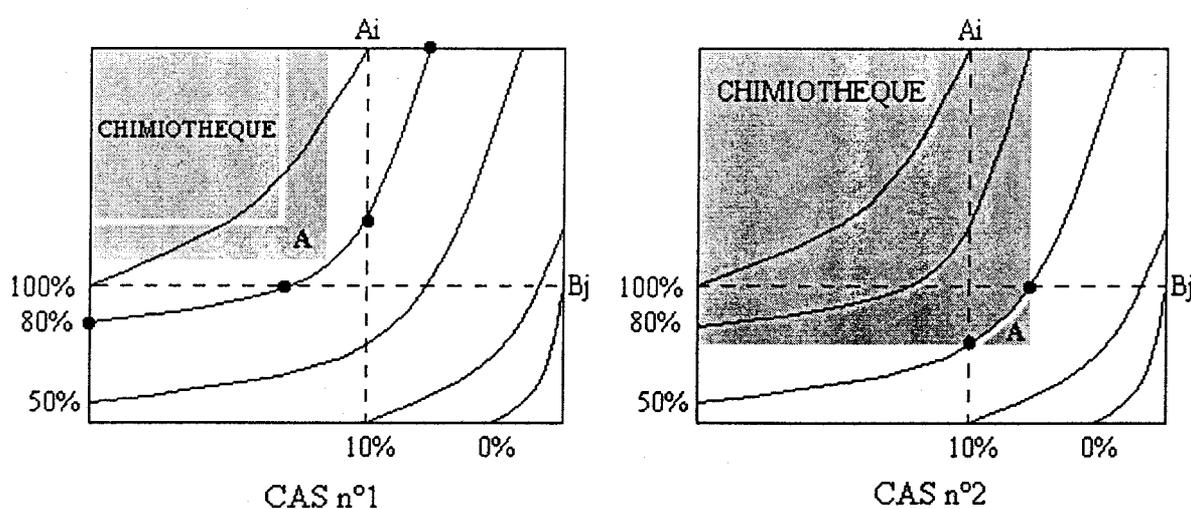


Figure 39 : deux cas de sélection de monomères après qualification

En effet, si on visualise les lignes de niveau, il apparaît que le point aux coordonnées (Ai,Bj) a une importance particulière. Dans le Cas n°1, si le seuil de conversion choisi pour la synthèse de la chimiothèque est supérieur à la conversion obtenue pour la molécule Ai-Bj, par exemple 80%, tous les couples de monomères vont théoriquement donner une conversion supérieure à 80%, mais un certain nombre de couples remplissant aussi cette condition ne feront pas partie de la chimiothèque (zone grisée A sur la Figure 39). Dans le Cas n°2, si le seuil de conversion est inférieur à la conversion du couple (Ai,Bj), par exemple 50%, une partie des couples de monomères sélectionnés va théoriquement donner des conversions inférieures au seuil (zone grisée A).

Il apparaît donc que le choix des monomères qualifiants n'est pas anodin, l'idéal étant de choisir un couple de monomères dont la conversion sera la plus proche possible du seuil de

conversion fixé pour la synthèse de la chimiothèque. Ce critère de sélection des monomères qualifiants peut être difficile à suivre lorsqu'une nouvelle réaction chimique est mise au point et que l'on a peu d'informations sur la réactivité générale des monomères.

Dans le cas des tétrahydroquinoléines, nous avons voulu vérifier sur un ensemble réduit de monomères la topologie des conversions et la validité de la qualification. Six aldéhydes et six anilines ont été sélectionnées selon les conversions obtenues lors de la qualification, de manière à ce qu'elles soient régulièrement comprises entre 40% et 88% (Tableau 5 – les structures des monomères choisis sont données en Annexe A à titre indicatif).

		aldéhydes					
		H1088	H1145	H1499	H1376	H1033	H1058
anilines	FUSI/1245	?	84%	?	?	?	?
	N1960	88%	80%	78%	68%	58%	48%
	N1470	?	70%	?	?	?	?
	N1812	?	60%	?	?	?	?
	FUSI/1123	?	50%	?	?	?	?
	N1472	?	40%	?	?	?	?

Tableau 5 : sélection des monomères pour le test

La matrice complète de 25 tétrahydroquinoléines a ensuite été synthétisée et analysée en LC/MS. Les conversions ont été évaluées grâce à la pureté en HPLC du milieu (ce qui est donc comparable à la qualification des aldéhydes). Les résultats sont présentés dans le Tableau 6, ainsi qu'une représentation de la topologie des conversions.

Les analyses montrant que l'aldéhyde H1058 (5-chloro-2-nitrobenzaldéhyde) favorise la réaction secondaire, et donc que le calcul de pureté est faussé, ces résultats sont écartés.

	H1088	H1145	H1499	H1376	H1033
FUSI/1245	70%	84%	73%	71%	61%
N1960	88%	80%	78%	68%	58%
N1470	67%	70%	60%	60%	48%
N1812	57%	60%	68%	50%	44%
FUSI/1123	40%	50%	49%	55%	50%
N1472	46%	40%	49%	52%	45%

Tableau 6 : conversions obtenues pour les 25 produits et topologie des conversions

Les courbes de niveau sont comparables à la représentation théorique de la Figure 39. On observe cependant que l'influence de l'aniline sur les conversions est plus importante que celle de l'aldéhyde, ce qui correspond à nos remarques précédentes sur le mécanisme de la réaction, qui implique l'aniline dans les deux étapes de formation de la tétrahydroquinoléine.

	H1088	H1145	H1499	H1376	H1033	
FUSI/1245	70%	84%	73%	71%	57%	Synthétisé dans la chimiothèque
N1960	88%	80%	78%	68%	58%	
N1470	67%	70%	60%	60%	48%	Correspondant au critère de sélection
N1812	57%	44%	44%	50%	44%	
FUSI/1123	40%	50%	49%	55%	50%	
N1472	46%	40%	49%	52%	45%	

Tableau 7 : sélection pour la chimiothèque

En fixant une conversion minimale de 60% lors de la qualification des aldéhydes et de 70% lors de la qualification des anilines, on s'aperçoit que 3 couples de monomères satisfaisant aussi à la condition de conversion de 60% ne feront pas partie de la chimiothèque, soit une perte de 20% des produits potentiels (Tableau 7). Cependant, abaisser les seuils de conversion à 60% pour l'aniline et l'aldéhyde revient à recruter des couples de monomères donnant des conversions inférieures à 60%.

Dans le cas des tétrahydroquinoléines, malgré le fait que le seuil de conversion fixé pour la chimiothèque (60%) soit inférieur à la conversion du couple de monomères qualifiants (80%), les conversions inférieures à 60% ont été évitées grâce au nivellement de la réactivité des aldéhydes par les anilines.

## IX. Synthèse de la chimiothèque.

### IX.1. Format de la chimiothèque.

Sur la base des conditions de synthèse précédemment décrites, un protocole de synthèse robotique a été développé.

Une chimiothèque de tétrahydroquinoléines a été synthétisée sur un robot de synthèse organique. Sa taille est de 80 aldéhydes contre 20 anilines et 2 alcènes de même réactivité, qui ont été associés dans cette chimiothèque (le 2,3-dihydrofurane – DHF et le 3,4-dihydro-2H-

pyrane – DHP), soit 3.200 paires de tétrahydroquinoléines. On trouve une seule aniline contre 80 aldéhydes par plaque 96 puits.

## IX.2. Contrôle qualité de la chimiothèque.

Les échantillons destinés au contrôle qualité ont été prélevés automatiquement à raison de deux puits par plaque, soit 80 prélèvements au total, qui ont tous été analysés en LC/MS. Une plaque complète pour chaque diénophile a aussi été contrôlée en LC/MS. Le contrôle qualité se fait donc sur tous les monomères, avec 240 analyses, soit 7,5% des puits de la chimiothèque contrôlés.

Dans tous les cas, le produit de masse désirée apparaît et les milieux sont propres. Le produit désiré est presque toujours majoritaire, avec les restes de monomères, et peu de produit secondaire issu de l'hydrolyse de l'intermédiaire oxonium. La Figure 40 montre la distribution des conversions obtenues pour les deux alcènes.

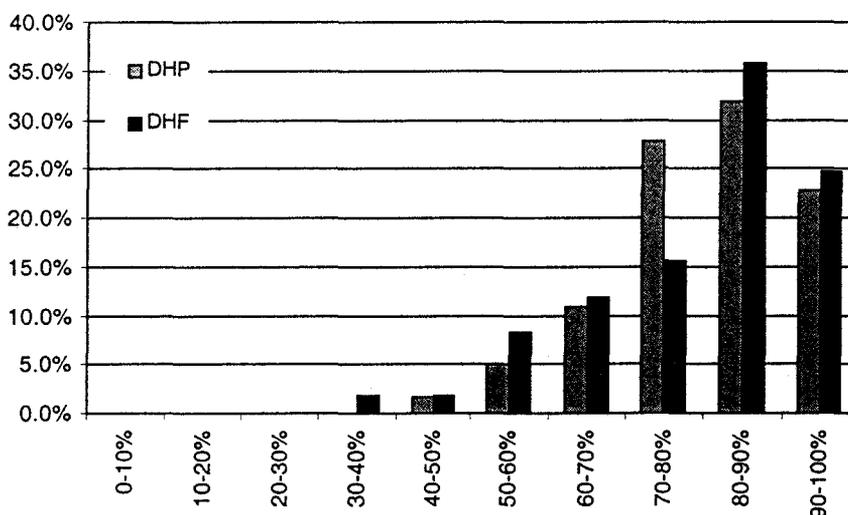


Figure 40 : distribution des conversions pour la chimiothèque  
(abscisse : intervalles de conversion – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

Les conversions se situent entre 100% et 30%. Plus de 90% des conversions sont supérieures à 60%. La répartition des conversions est comparable pour les deux tenseurs, avec cependant des conversions un peu meilleures pour le dihydrofurane. Sur la Figure 41 sont présentés quelques exemples de LC/MS représentatives de la chimiothèque, avec des conversions respectivement (de haut en bas) de 76%, 96%, 70% et 87%. Dans certains cas les diastéréoisomères coéluent. Le ratio entre les deux diastéréoisomères n'est pas homogène

dans toute la chimiothèque et dépend des monomères mis en jeu. La plupart du temps, un des deux diastéréoisomères est nettement majoritaire, le diastéréoisomère *cis*.

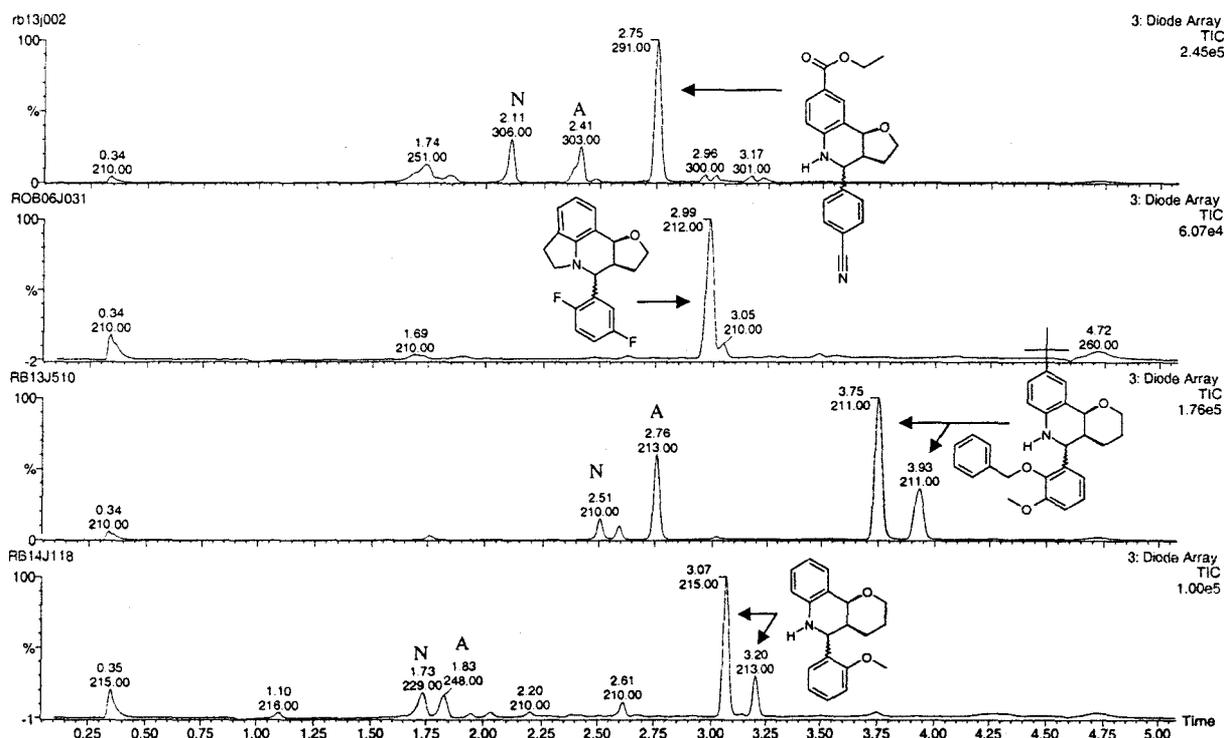


Figure 41 : exemples représentatifs d'analyses du contrôle qualité

(N : restes d'aniline – A : restes d'aldéhyde)

Le contrôle qualité intégral a montré que la coélution des deux diastéréoisomères étaient plus fréquente dans le cas du 2,3-dihydrofurane (coélution observée dans 61% des cas) que dans le cas du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (dans seulement 28% des cas). La Figure 42, qui compare les milieux obtenus pour deux couples de monomères, montre une nette différence entre les composés issus de ces deux alcènes. Un calcul d'énergie de solvation en modélisation moléculaire ne nous a pas permis de montrer de différence significative pouvant expliquer ces observations. Il semble cependant que les diastéréoisomères issus du dihydrofurane ne coéluent pas quand l'aldéhyde est substitué par un groupe encombrant en *ortho* (chlore, alkyle). L'encombrement stérique fait donc vraisemblablement partie de l'explication. Ces observations, à l'instar des études RMN (VII.5), montrent que même s'ils réagissent dans des conditions opératoires analogues, le dihydropyran et le dihydrofurane conduisent à des tétrahydroquinoléines dont les conformations sont différentes.

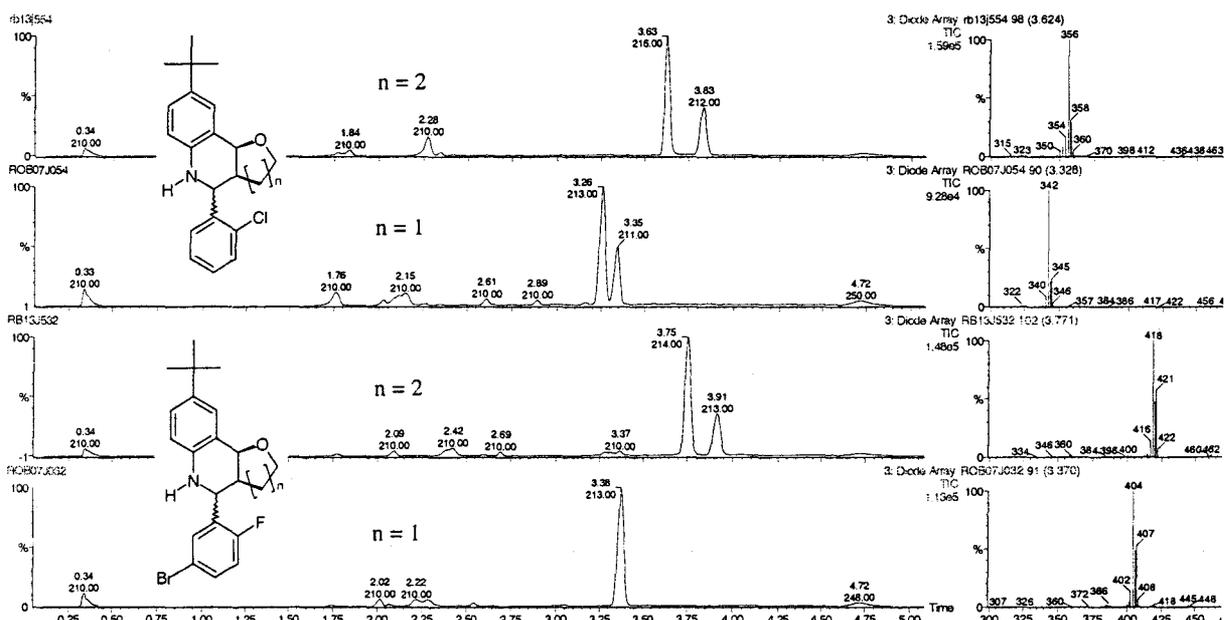


Figure 42 : comparaisons DHF / DHP

## X. Synthèse rapide d'analogues.

Nous venons d'exposer les étapes qui ont permis la synthèse d'une chimiothèque de tétrahydroquinoléines. Du fait de la structure très rigide de ces molécules, l'espace de diversité exploré par la chimiothèque est un petit ensemble de l'espace de diversité général (Figure 43 – I). C'est pourquoi elle sera associée pour les criblages à d'autres chimiothèques utilisant des réactions chimiques différentes, appelées chimiothèques primaires, pour constituer une chimiothèque généraliste qui explore un espace de diversité se rapprochant de l'espace de diversité total (Figure 43 – II).

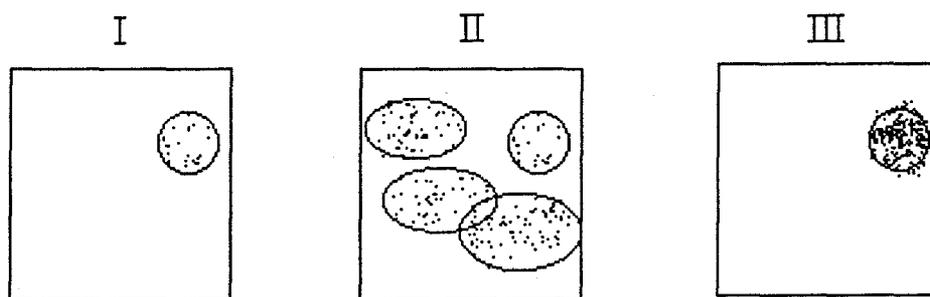


Figure 43 : espaces de diversité explorés par les chimiothèques  
(le carré représente l'espace de diversité général, les cercles les chimiothèques primaires  
et les points les molécules synthétisées)

Lorsqu'une molécule active est détectée dans une des chimiothèques primaires, on synthétise un grand nombre d'analogues pour augmenter l'affinité du produit vis-à-vis du récepteur (Figure 43 – III). Ce sont des chimiothèques secondaires ou chimiothèques focalisées. C'est pourquoi il est primordial d'avoir un protocole permettant de produire rapidement de nouvelles séries de molécules proches en diversité.

La chimiothèque que nous venons de présenter est aisément analogable. En effet, elle implique trois familles de monomères que l'on peut décliner (Figure 44).

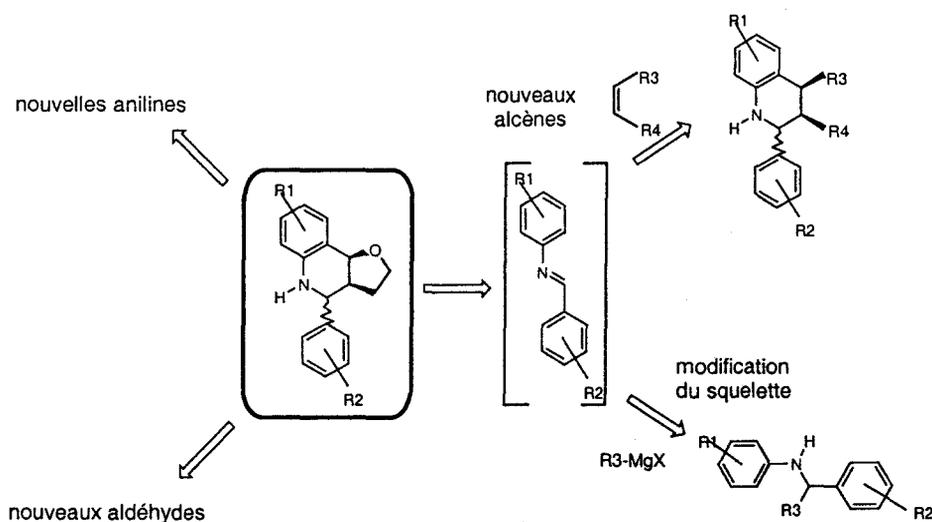


Figure 44 : différentes possibilités pour synthétiser des analogues de tétrahydroquinoléines

Il est possible de recruter facilement de nouveaux aldéhydes, puisque les critères de sélection ne sont pas exigeants. Des alcènes de même réactivité que ceux utilisés dans la chimiothèque sont utilisables, ainsi que d'autres alcènes de réactivité un peu différente, moyennant des adaptations de protocole. On peut aussi envisager d'utiliser une réaction chimique complètement différente utilisant les imines pour contraindre le squelette d'une nouvelle manière ou pour le rendre flexible (par exemple avec une réduction par un organomagnésien). Enfin, on peut recruter de nouvelles anilines en tenant compte des règles de réactivité apprises lors de la qualification.

Basée sur cette dernière possibilité, la partie suivante présente la réalisation d'une chimiothèque de tétrahydroquinoléines substituées synthétisée en trois étapes.

# SYNTHESE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES EN TROIS ETAPES

## **I. Introduction.**

Comme nous l'avons vu précédemment, nous nous sommes attachés à synthétiser une chimiothèque de tétrahydroquinoléines de petite taille et la plus diverse possible. Les aldéhydes introduits dans cette chimiothèque apportent une réelle variété de fonctionnalité, avec des substituants halogénés, nitro, esters, des hétérocycles azotés, oxygénés ou soufrés et divers groupements neutres. Nous avons cependant observé que la sélection des anilines avait été plus drastique, et de ce fait la diversité apportée par ces monomères était amoindrie.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de s'orienter vers la synthèse d'anilines susceptibles de favoriser la réaction. Ainsi, il était possible d'une part d'agrandir la chimiothèque en augmentant de façon notable sa diversité, d'autre part de préparer l'éventuelle synthèse d'une chimiothèque focalisée de tétrahydroquinoléines.

## II. Stratégie.

L'idée était donc de tirer les leçons de la qualification des anilines pour s'orienter vers la synthèse d'anilines favorisant la réaction. Les anilines sélectionnées pour la chimiothèque ont en effet manifestement des points communs. Nous avons observé une grande tolérance vis-à-vis des substituants neutres du type  $-CH_2-R$ . D'autre part, trois des anilines sélectionnées possèdent un groupement de type  $-NH-X(=O)-R$  ( $X = C$  ou  $S$ ) en *para* (Figure 45), qui favorise la réaction.

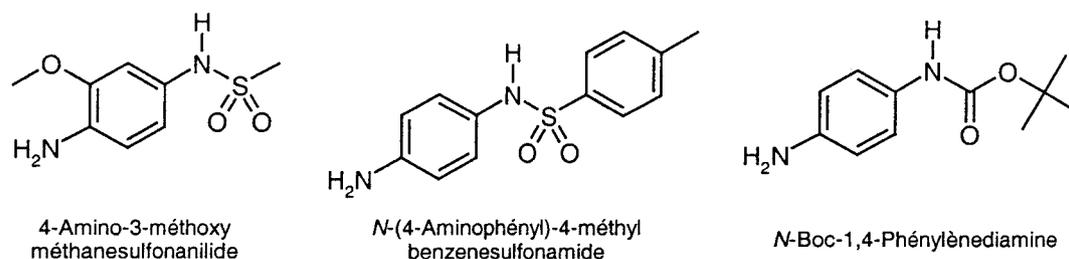


Figure 45 : trois anilines favorisant la formation des tétrahydroquinoléines

Les conditions de synthèse robotique imposent une synthèse à haut rendement et sans produit secondaire. C'est pourquoi nous avons cherché à utiliser des tenseurs bifonctionnels dont la fonction nucléophile puisse être libérée aisément, en particulier des anilines protégées par un Boc.

Plusieurs voies de synthèse d'anilines sont envisageables. Une amination réductrice sur un tenseur de type *N*-Boc-aminobenzaldéhyde **49** pourrait conduire à des *ortho*, *méta* ou *para* aminométhylanilines (Figure 46 - équation 1). De même, tout tenseur bifonctionnel de type *N*-Boc-aminobenzyl **50** peut permettre d'accéder à des séries d'*ortho*, *méta* ou *para* alkylméthylanilines (Figure 46 - équation 2).

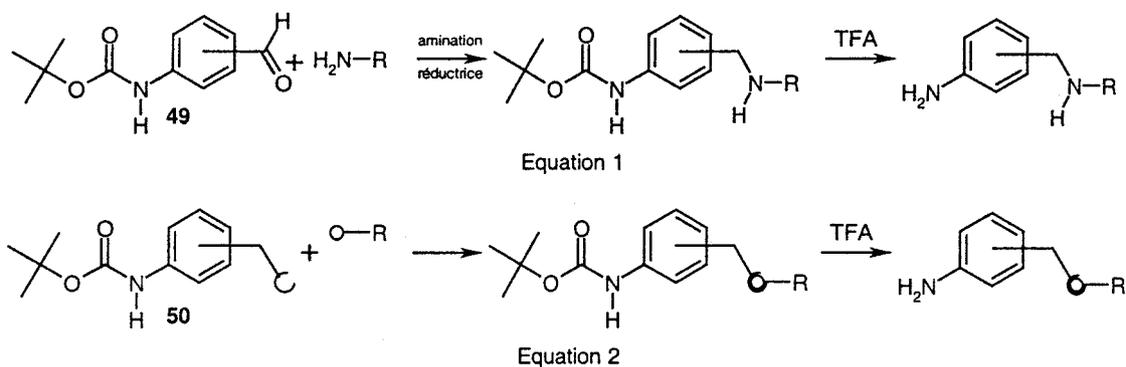


Figure 46 : synthèse d'alkylanilines

La *N*-Boc-1,4-phénylènediamine **51** peut conduire à des *para*-sulfonamidoanilines après réaction avec un sulfochlorure puis déprotection (Figure 47).

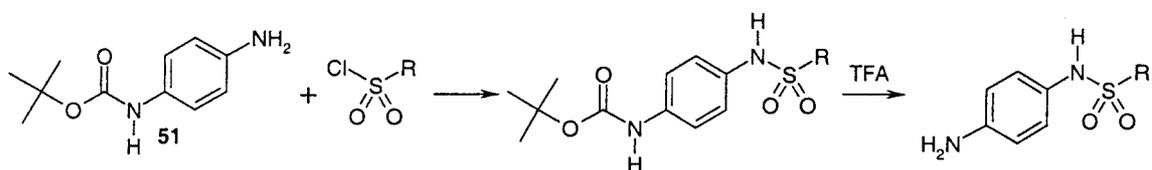
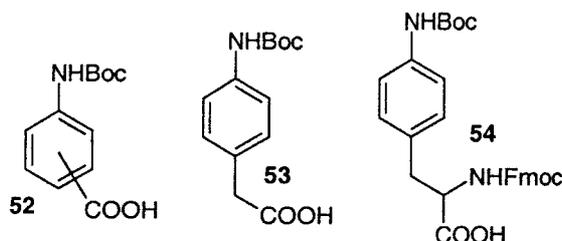


Figure 47 : synthèse de *para*-sulfonamidoanilines

Une recherche dans la base de données ACD a permis de faire la liste des tenseurs utilisables dans ces stratégies de synthèse d'anilines. Aucun tenseur *N*-Boc-amino-benzaldéhyde n'est disponible, par contre, leurs précurseurs acides **52** sont tous les trois commerciaux. Deux aminoacides **53** et **54** pourraient être envisageables pour la synthèse de *para*-alkylméthylanilines.



Dans un premier temps, il nous a paru plus logique d'utiliser la *N*-Boc-1,4-phénylènediamine **51** pour la synthèse de nouvelles anilines. En effet, la réaction de formation des sulfonamides n'utilisant pas de réactif autre qu'une base, nous pouvions espérer faire la synthèse de la sulfonamidoaniline en deux étapes sans purification, et peut-être faire aussi à la suite la synthèse des tétrahydroquinoléines. De plus, cette stratégie nous permettait de confirmer les règles de réactivité que nous avons observées pour les anilines.

Dans une stratégie inversée, notons enfin qu'il est aussi envisageable de synthétiser les tétrahydroquinoléines issues de la *N*-Boc-1,4-phénylènediamine (Figure 48) et après déprotection de faire réagir l'aniline libérée avec une réaction classique (formation d'amide, de sulfonamide,...)

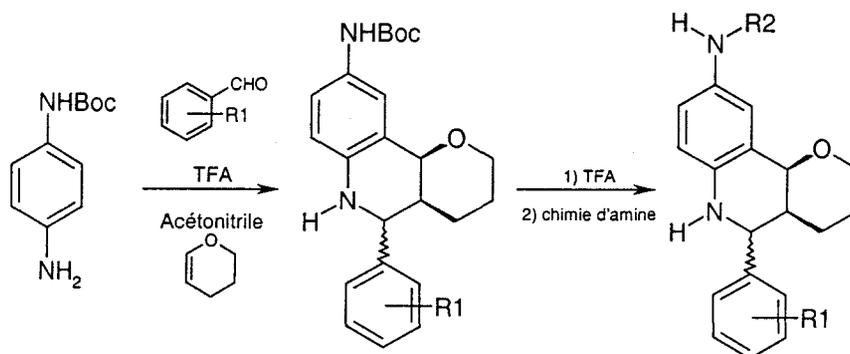


Figure 48 : autre utilisation de la *N*-Boc-1,4-phénylènediamine **51**

### III. Essais préliminaires.

Un premier test a été fait avec un sulfochlorure simple **55** (chlorure de 4-chloro-3-nitrobenzènesulfonyle) et la *N*-Boc-1,4-phénylènediamine **51**. La réaction a été effectuée dans un mélange DMF/THF avec 1 équivalent de DIEA (Figure 49). Après deux heures de réaction, une analyse HPLC montre que les produits de départ ont disparu et qu'un produit majoritaire s'est formé (conversion 95%), avec un contaminant à 10% en HPLC non identifié. Une purification par chromatographie flash conduit au produit désiré avec un rendement de 67%. Les données spectroscopiques sont conformes à la *N*-Boc-sulfonamidoaniline **56**.

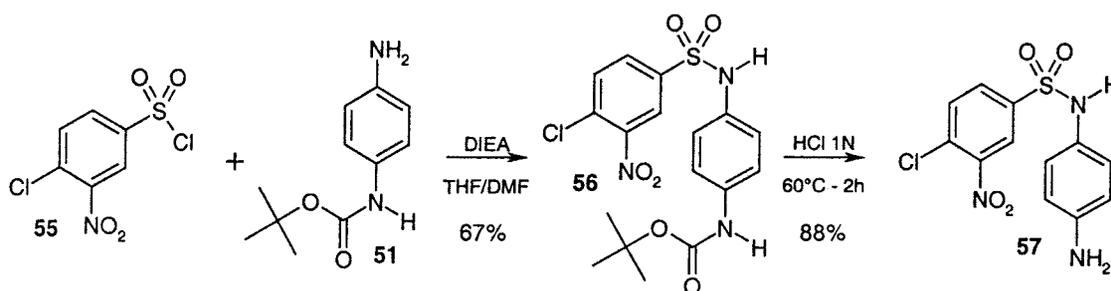


Figure 49 : synthèse d'une sulfonamidoaniline

Le sulfonamide obtenu est déprotégé dans HCl, 1N pendant 2 heure en chauffant à 60°C. Le produit **57** est obtenu avec un rendement de 88%.

La formation de la tétrahydroquinoléine correspondante est alors testée en puits (5  $\mu$ mol) et en tube (0,3 mmol) selon le protocole utilisé pour la chimiothèque précédente, avec le benzaldéhyde et le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane comme partenaires (Figure 50). Après 2 heures

de réaction à température ambiante, une analyse HPLC montre qu'un produit s'est formé mais que la réaction n'est pas totale. Un équivalent supplémentaire d'éther d'énol est ajouté. Après 2 heures, le produit obtenu est majoritaire et le milieu est propre. Les deux diastéréoisomères coéluent en un seul pic. Une analyse LC/MS confirme la masse attendue de la tétrahydroquinoléine **58**.

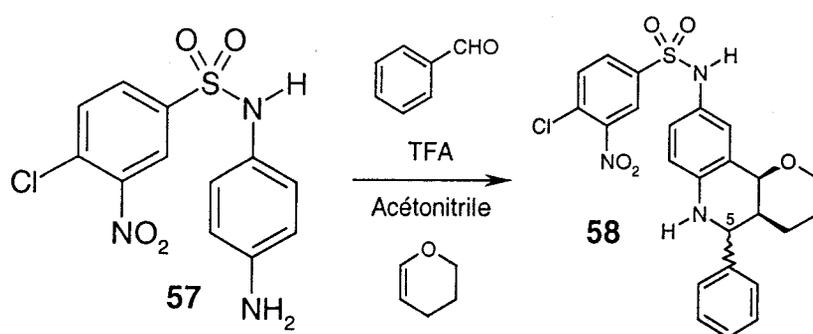


Figure 50 : synthèse de la tétrahydroquinoléine **58**

Le produit est isolé par chromatographie flash avec un rendement de 70% et son analyse RMN est conforme avec le produit attendu. La RMN montre que les deux diastéréoisomères sont présents dans une proportion *cis* / *trans* = 8/2 (rapport de l'intégration des protons 5-H).

Ainsi, la formation de *N*-Boc-sulfonamidoanilines et leur déprotection pour leur utilisation dans la synthèse de tétrahydroquinoléines sont des réactions simples, à haut rendement et faciles à mettre en œuvre robotiquement.

#### IV. Test des deux stratégies de synthèse.

Nous avons testé la faisabilité de l'enchaînement des trois étapes en plaques. En effet, le gain de temps est alors très appréciable puisqu'aucune sulfonamidoaniline n'est isolée au préalable. Il est alors possible de travailler avec un plus grand nombre de sulfochlorures.

Deux schémas de synthèse sont envisageables (voir Figure 51). Le premier consiste à synthétiser la tétrahydroquinoléine à partir de la *N*-Boc-phénylènediamine, puis après déprotection du groupe protecteur Boc au TFA, de faire réagir le sulfochlorure pour obtenir la tétrahydroquinoléine substituée (Voie B). Cette voie présente l'avantage d'utiliser une aniline

dont la réactivité vis-à-vis de la formation de l'hétérocycle est connue. Par contre, le sulfonamide est formé après une déprotection au TFA. Le problème de la stabilité des tétrahydroquinoléines dans des milieux très acides est posé.

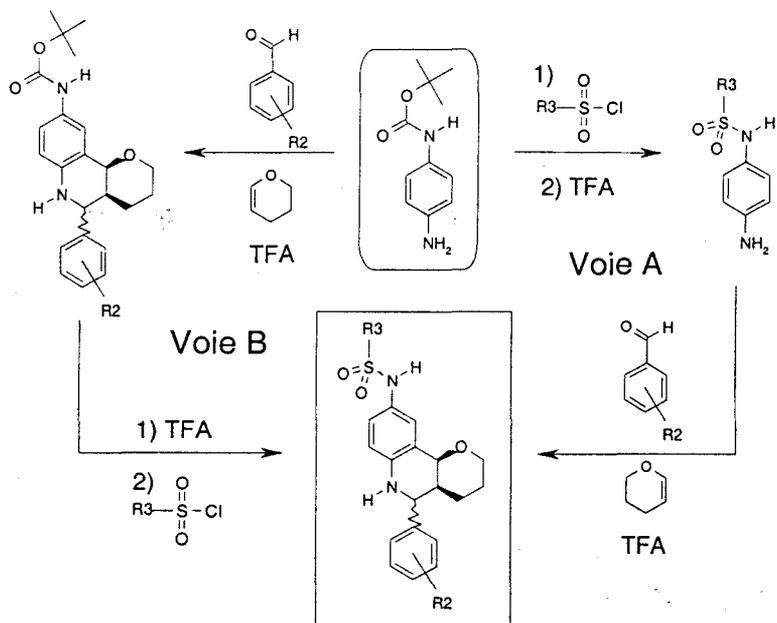
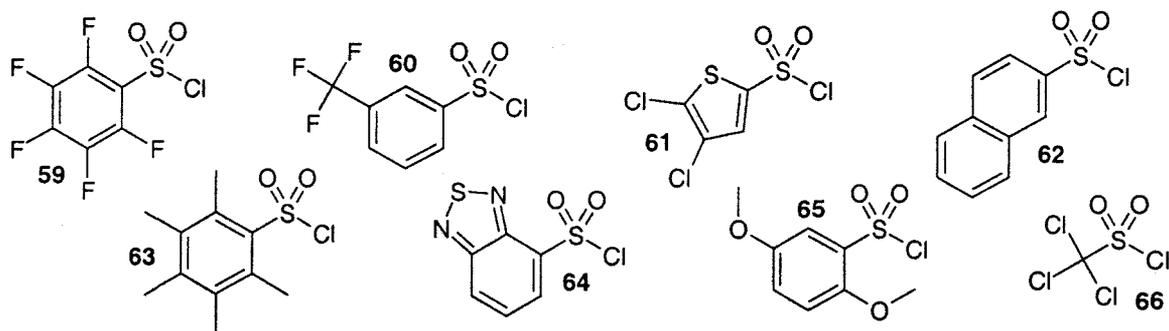


Figure 51 : deux voies de synthèse de tétrahydroquinoléines en 3 étapes

La deuxième possibilité consiste à former en première étape les sulfonamides, puis après déprotection, les tétrahydroquinoléines (Voie A). Ces deux voies ont été testées dans les conditions de synthèse robotique.

#### IV.1. Etude de la voie A.

Nous avons décidé de tester dans un premier temps la seconde voie de synthèse. Huit sulfochlorures représentatifs **59** à **66** ont été sélectionnés pour tester le domaine d'application de la synthèse d'aniline et de la formation des tétrahydroquinoléines.



Les sulfochlorures en solution dans le THF ont été mis en réaction en puits avec la *N*-Boc-1,4-phénylènediamine en solution dans le DMF avec un équivalent de DIEA. Comme le montre l'exemple de la Figure 52, après une heure de réaction, la première étape conduit à des milieux propres avec la *N*-Boc-sulfonamidoaniline et parfois des restes de *N*-Boc-phénylènediamine. Les conversions sont comprises entre 75% et 92%. Seul le sulfochlorure **66** ne donne pas une bonne conversion (50%), ce qui est dû à l'instabilité des alkylsulfochlorures.

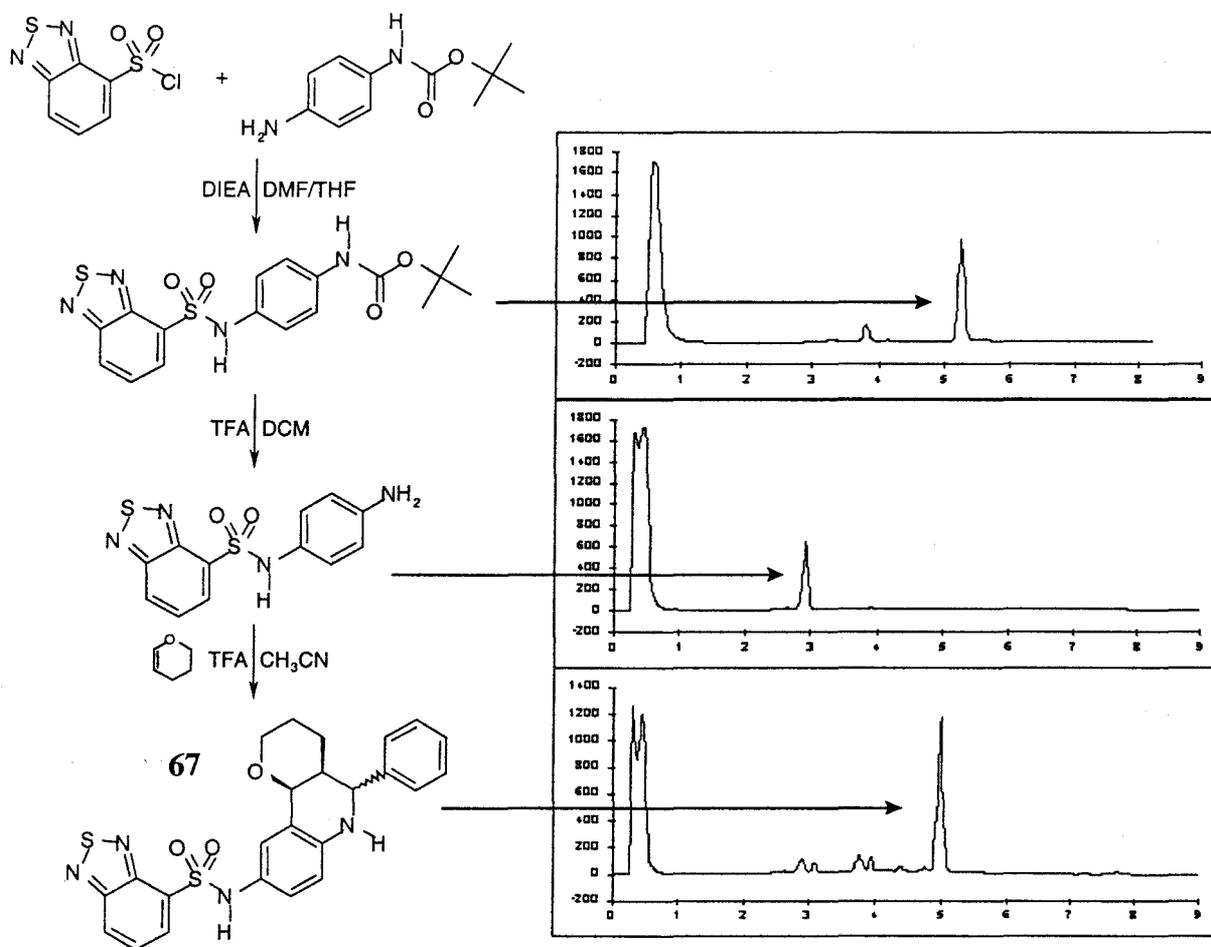


Figure 52 : synthèse de la tétrahydroquinoléine **67** par la voie A

Après évaporation du DMF, la déprotection a été effectuée dans un mélange TFA/DCM=1/1 pendant une heure en présence de 5% d'eau comme scavenger. Dans tous les cas, un seul pic a été détecté en HPLC. La 1,4-phénylènediamine provenant de la déprotection des restes du tenseur **51** est éluée avec le solvant.

Après évaporation de la solution de déprotection, le milieu est repris dans un mélange MeCN/DMF=9/1, puis 1 équivalent de benzaldéhyde et 2 équivalents de 3,4-dihydropyrane sont ajoutés. Après 4 heures, l'analyse LC/MS des milieux présente un pic majoritaire de masse correspondant au produit attendu (Figure 53).

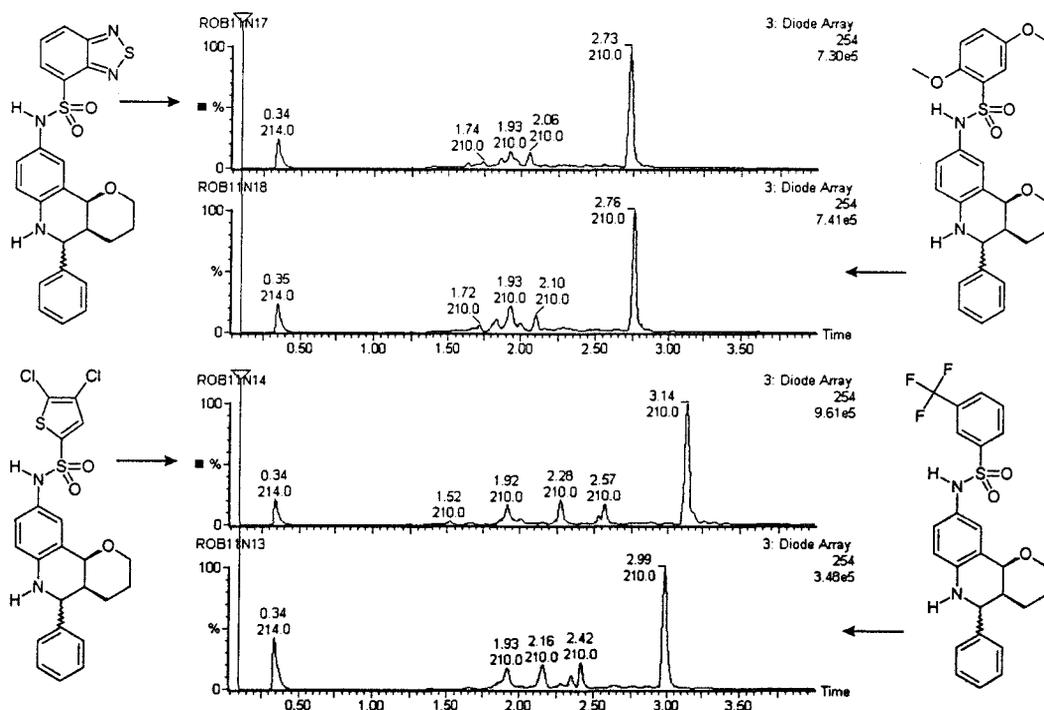


Figure 53 : quelques exemples de milieux réactionnels

Les conversions sont comprises entre 71% et 86% (Tableau 8). Les sept tétrahydroquinoléines ont été purifiées en HPLC préparative et leur structure a été confirmée en RMN.

Sulfochlorure	59	60	61	62	63	64	65	66
Conversion étape 1 <sup>a</sup>	92%	88%	88%	87%	83%	88%	75%	50%
Conversion étape 2 <sup>b</sup>	70%	100%	98%	100%	95%	97%	100%	-
Conversion étape 3 <sup>c</sup>	85%	71%	79%	74%	86%	79%	12% <sup>d</sup>	-
Tétrahydroquinoléine	68	69	70	71	72	67	73	-

Tableau 8 : conversions obtenues pour la synthèse de tétrahydroquinoléines par la Voie A

<sup>a</sup> calculée sur la disparition du tenseur 51 en HPLC. <sup>b</sup> pureté en HPLC. <sup>c</sup> calculée sur la disparition du benzaldéhyde en HPLC. <sup>d</sup> coélution de l'aldéhyde et de l'amine.

La nature des substituants de l'aniline synthétisée semble avoir peu d'influence sur la formation des tétrahydroquinoléines. Il est donc possible d'apporter des substituants par le sulfochlorure qui ne seraient pas tolérés directement sur l'aniline. Par exemple, c'est le cas du 2,5-diméthoxyphénylsulfochlorure **65** qui permet d'introduire sur la tétrahydroquinoléine **73** des substituants électrodonneurs qui défavoriseraient la réaction s'ils étaient sur l'aniline.

#### IV.2. Etude de la Voie B.

Nous avons voulu tester la Voie B avec les mêmes sulfochlorures pour comparer les résultats. La tétrahydroquinoléine **74** issue de la *N*-Boc-phénylènediamine, du benzaldéhyde et du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane a été synthétisée en puits selon le protocole classique mis au point pour la chimiothèque précédente (Figure 54). La tétrahydroquinoléine a été obtenue avec une conversion en HPLC de 90%. Le rapport entre les deux diastéréoisomères est proche de 1 (il n'y a pas coélution).

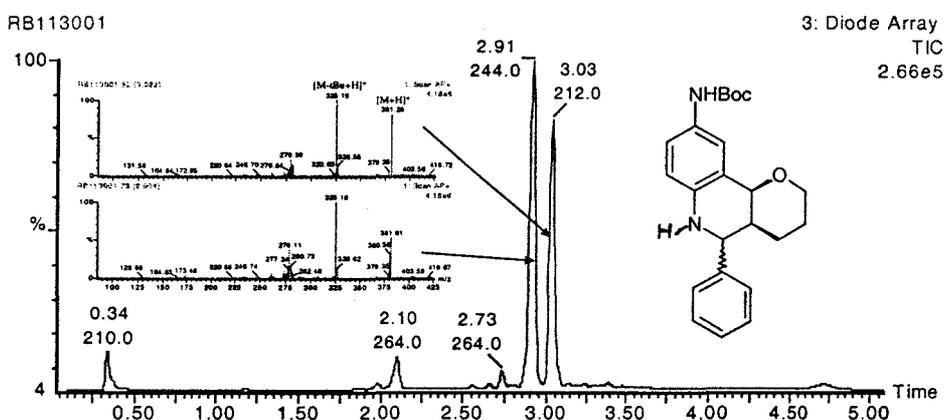


Figure 54 : première étape de la Voie B – synthèse de la tétrahydroquinoléine **74**

Le produit a ensuite été déprotégé pendant une heure par une solution standard de TFA/DCM=1/1 avec 5% d'eau. La déprotection a été contrôlée en LC/MS : la tétrahydroquinoléine déprotégée **75** est majoritaire et les deux diastéréoisomères coéluent. Le milieu est contaminé par un produit secondaire non identifié de masse vraisemblable  $M=374$  (Figure 55). Ce produit n'a pas été isolé mais il provient vraisemblablement de l'hydrolyse de la fonction la plus sensible de la tétrahydroquinoléine, à savoir le cycle oxygéné qui peut ensuite réagir pour former un dimère.

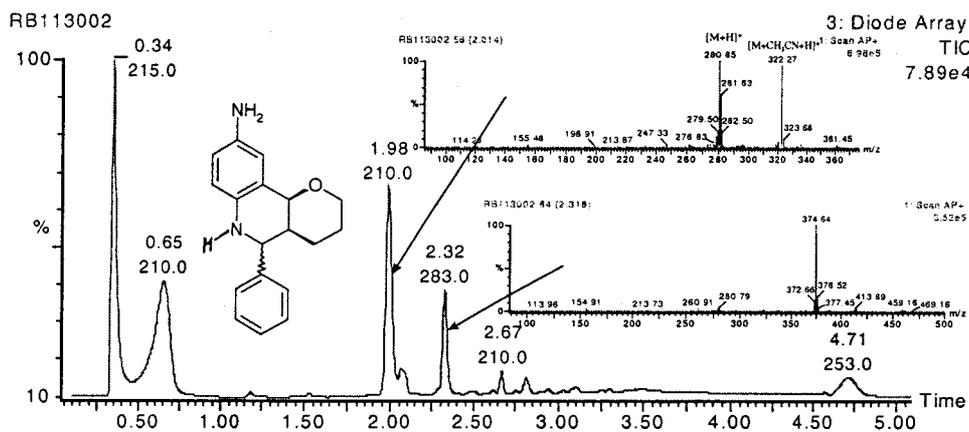


Figure 55 : deuxième étape– synthèse de la 9-aminotétrahydroquinoléine 75

Les milieux déprotégés ont cependant été soumis à la réaction de formation des sulfonamides après évaporation complète du TFA avec 4 des sulfochlorures déjà utilisés pour la Voie A. Les analyses LC/MS montrent que les tétrahydroquinoléines-sulfonamides se sont bien formées mais que les milieux sont contaminés par de nombreux produits secondaires (Figure 56). Les conversions sont comprises entre 47% et 74% (calculées sur la disparition de la tétrahydroquinoléine 75), et sont donc plus faibles qu'avec la Voie A.

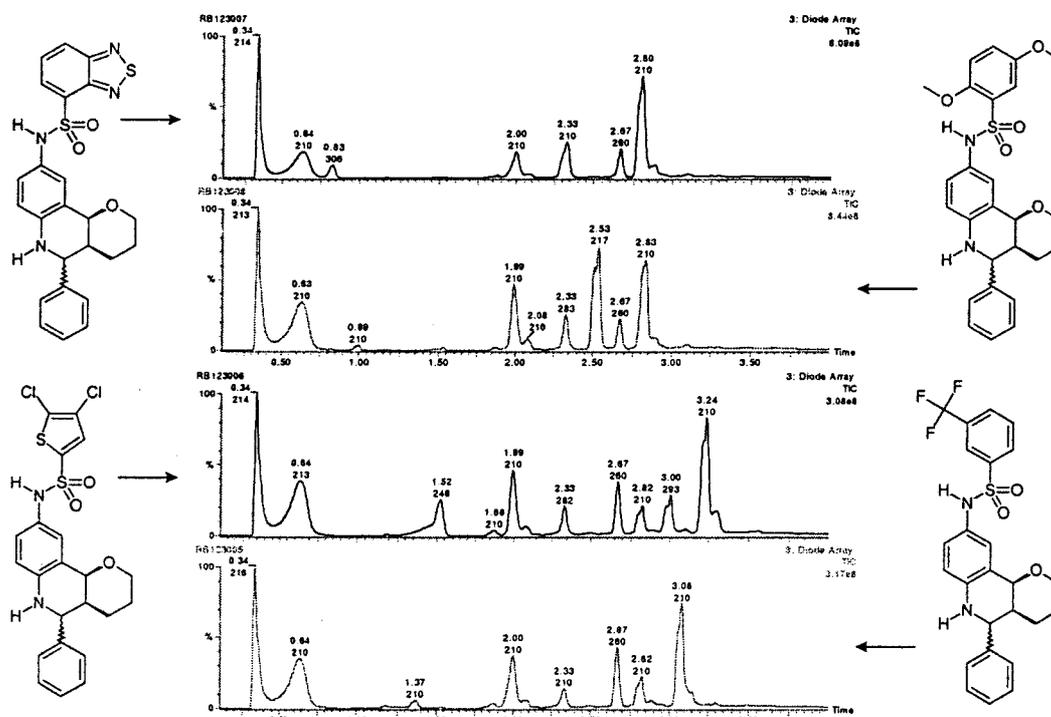


Figure 56 : troisième étape de la Voie B

Une déprotection au TFA dans des conditions plus diluées (TFA 10% dans le dichlorométhane) pendant une heure ne conduit qu'à de faibles conversions en produit déprotégé. Il semble difficile d'optimiser l'étape de déprotection car la stabilité des tétrahydroquinolénes va dépendre des substituants apportés par l'aldéhyde.

#### IV.3. Réactivité de la 9-aminotétrahydroquinoléine **75**.

Profitant de la synthèse de la tétrahydroquinoléine **75**, nous avons tenté d'obtenir une nouvelle série d'hétérocycles par fonctionnalisation de l'amine libérée.

Une amination réductrice de **75** avec le 4-phénylbenzaldéhyde dans le dichlorométhane, utilisant l'agent réducteur tri-acétoxyborohydrure de sodium  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (en suspension dans le chloroforme), conduit avec une conversion de 82% au produit monoalkylé, avec 30% d'aniline dialkylée (Figure 57).

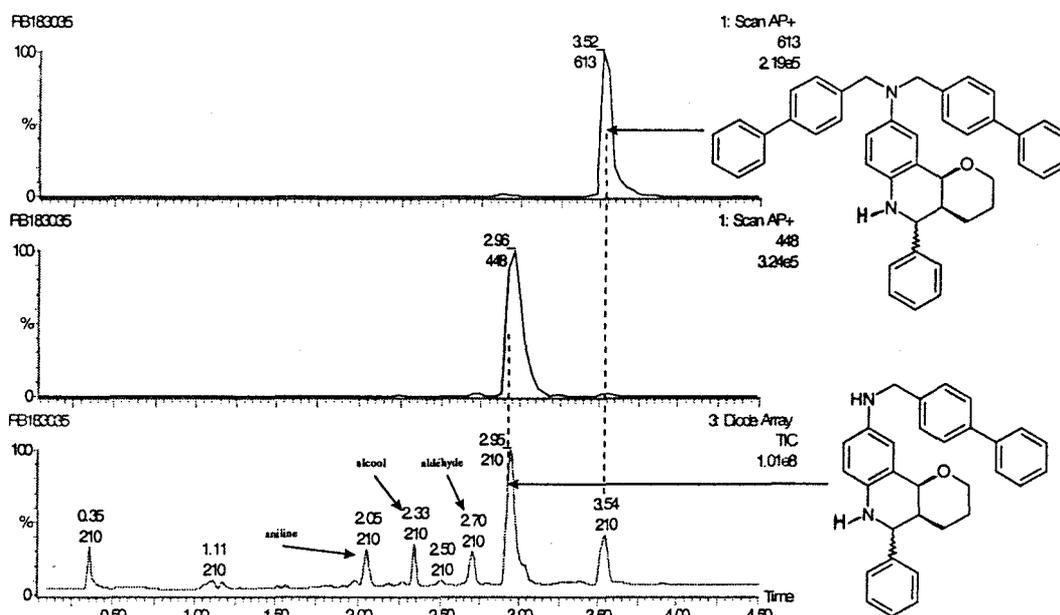


Figure 57 : amination réductrice de **75**

Il est donc possible par la voie B de fonctionnaliser la tétrahydroquinoléine avec des substituants qui ne favorisent pas la cycloaddition, contrairement à la Voie A. Par contre, les problèmes de stabilité des tétrahydroquinoléines en milieu acide rendent la Voie B inutilisable dans le cadre d'une synthèse entièrement robotique.

La synthèse en trois étapes d'une chimiothèque de tétrahydroquinoléines est donc possible par la Voie A. Elle consiste à synthétiser des sulfonamidoanilines qui favorisent ensuite la réaction de cycloaddition. Par ce biais, il est possible d'augmenter de manière significative la diversité apportée par les anilines.

## V. Sélection des monomères.

Le processus de qualification doit être mené sur les aldéhydes et les sulfochlorures, le tenseur *N*-Boc-1,4-phénylènediamine **51** étant invariant. La réaction étant multi-étapes, il convient en général de qualifier les monomères pour tout le processus pour éviter une incompatibilité de réactivité. Une sélection des sulfochlorures conduisant à des sulfonamides avec de bonnes conversions avait déjà été faite au laboratoire. Un ensemble de 24 sulfochlorures réactifs, divers et peu sensibles à l'humidité a été sélectionné pour la chimiothèque. L'addition d'une amine sur ces composés très réactifs étant une réaction maîtrisée au laboratoire, l'évaluation de réactivité n'a pas été nécessaire. De même, les 80 aldéhydes utilisés pour la chimiothèque de tétrahydroquinoléines précédente ont été sélectionnés pour cette nouvelle chimiothèque. En effet, les études préliminaires de la réaction multi-étapes montrent que le sulfochlorure utilisé n'influence pas sur la formation des tétrahydroquinoléines. De plus, cet ensemble d'aldéhyde couvre un large espace de diversité.

## VI. Synthèse de la chimiothèque.

### VI.1. Format de la chimiothèque.

Sur la base des conditions de synthèse précédemment décrites, un protocole de synthèse robotique a été développé.

Une chimiothèque de tétrahydroquinoléines a été synthétisée sur un robot de synthèse organique. Sa taille est de 80 aldéhydes contre 24 sulfochlorures avec le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane comme alcène, soit 1.920 paires de tétrahydroquinoléines. On trouve un seul sulfochlorure contre 80 aldéhydes par plaque 96 puits.

### VI.2. Contrôle qualité de la chimiothèque.

Le contrôle qualité a été fait sur les trois étapes. La première étape consistant à synthétiser dans chaque plaque 80 fois le même sulfonamide aniline, 24 prélèvements ont été

suffisants pour vérifier le bon déroulement de la synthèse. Ainsi, tous les dimères sont contrôlés. Il en est de même pour l'étape de déprotection. Les conversions obtenues sont présentées sur la Figure 58.

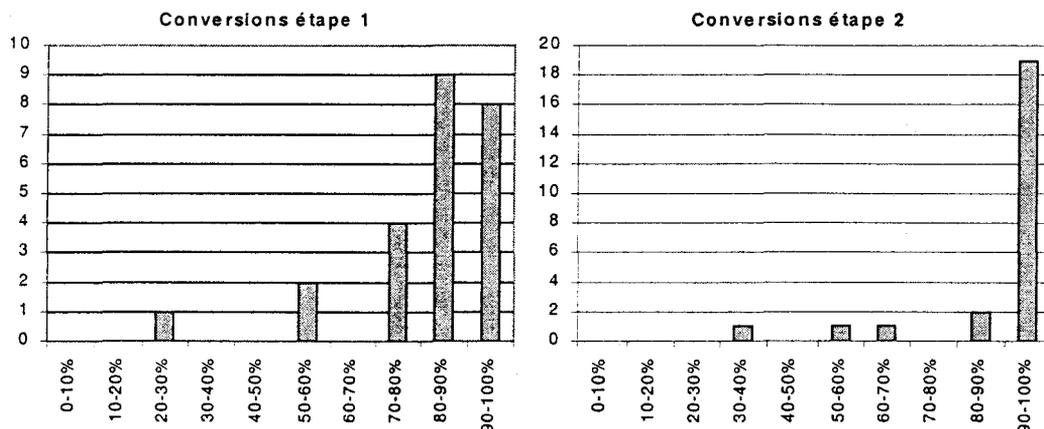


Figure 58 : conversions obtenues pour les deux premières étapes  
(abscisses : intervalles de conversion – ordonnées : nombre de puits contrôlés)

Dans tous les cas sauf trois, le dimère souhaité s'est formé avec une conversion supérieure à 70%. Dans les trois derniers cas, on retrouve la masse du produit attendu mais il est en quantité faible et il reste beaucoup de *N*-Boc-1,4-phénylènediamine ainsi que l'acide sulfonique issu de l'hydrolyse du sulfochlorure. Ces trois sulfochlorures n'ayant pas de fonctionnalité particulièrement originale risquant de gêner la réaction (Figure 59), on peut supposer une mauvaise qualité des monomères de départ. Les sulfochlorures sont en effet très réactifs et certains assez instables peuvent se dégrader lorsqu'ils sont stockés plusieurs semaines. Ces trois plaques sont donc écartées.

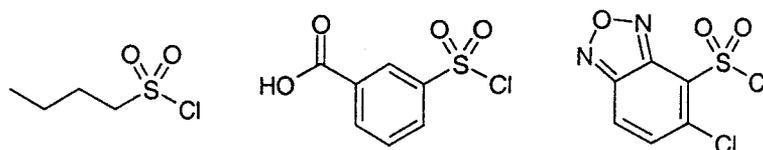


Figure 58 : sulfochlorures donnant des conversions inférieures à 70%

Après la déprotection, 80% des sulfonamidoanilines sont obtenues avec une pureté en HPLC supérieure à 90%. Le gain en pureté par rapport à la première étape provient du fait que la diamine issue de la déprotection des restes de tenseur est éluée avec le solvant.

Après la dernière étape, les échantillons destinés au contrôle qualité ont été prélevés automatiquement à raison de quatre puits par plaque, soit 84 prélèvements au total, qui ont tous été analysés en LC/MS. Une plaque complète a aussi été contrôlée en LC/MS pour vérifier la réactivité des aldéhydes. Le contrôle qualité se fait donc sur tous les monomères, avec 164 analyses, soit près de 10% des puits de la chimiothèque contrôlés.

Le contrôle qualité a montré que dans presque tous les cas le produit de masse désirée apparaît. La plus grande partie des conversions est comprise entre 50% et 80% (Figure 59). Dans tous les cas les diastéréoisomères coéluent. Les principaux contaminants sont les produits de départ et les dimères sulfonamidoanilines. Des produits secondaires sont aussi présents en faible quantité, vraisemblablement issus de réactions de cycloaddition avec les restes de phénylènediamine présents dans le milieu. Dans presque 20% des puits contrôlés, le produit attendu n'est pas le produit majoritaire (conversion inférieure à 50%). Ces résultats mitigés montrent les limites des synthèses robotiques multi-étapes sans purification.

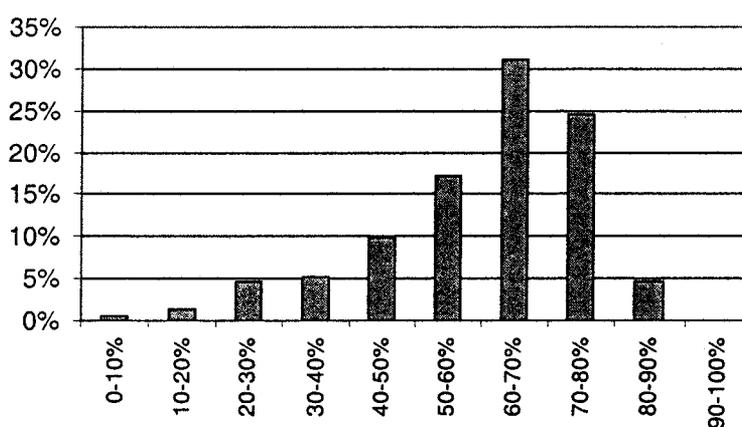


Figure 59 : conversions obtenues pour la dernière étape

(abscisse : intervalles de conversion – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

Bien que les conversions soient globalement moins bonnes que dans la première chimiothèque de tétrahydroquinoléines, aucune plaque supplémentaire n'a été retirée.

### VI.3. Diversité de la chimiothèque.

L'espace de diversité exploré par les molécules de cette chimiothèque est très différent de celui exploré par la première chimiothèque de tétrahydroquinoléines, même si les aldéhydes sélectionnés sont les mêmes. Il est possible de s'en rendre compte en comparant la répartition des masses moléculaires des produits synthétisés (Figure 60), la masse moléculaire

étant corrélée avec la surface totale de la molécule, et donc avec les possibilités d'interactions avec un récepteur. Les trois courbes correspondent aux trois sous-chimiothèques de tétrahydroquinoléines : 1.600 tétrahydroquinoléines avec le 2,3-dihydrofurane (DHF 1 étape), 1.600 tétrahydroquinoléines avec le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane (DHP 1 étape) et enfin les 1.680 tétrahydroquinoléines synthétisées en trois étapes avec le dihydropyrane (DHP 3 étapes).

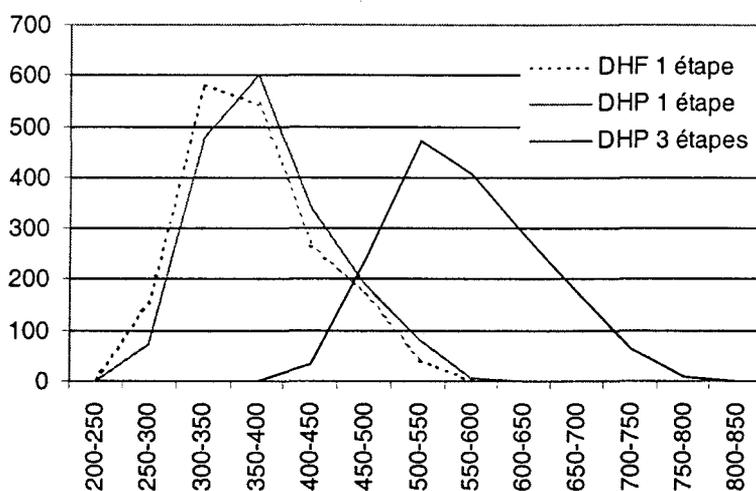


Figure 60 : répartition des masses moléculaires des tétrahydroquinoléines  
(abscisses : intervalles de masse moléculaire – ordonnée : nombre de produits)

Les deux premières sous-chimiothèques ont un grand pourcentage d'analogie, ce qui est normal puisque la seule différence est le tenseur (différence de masse de 14 daltons). Cependant, elles se complètent puisque le dihydrofurane et le dihydropyrane imposent des contraintes structurales différentes à l'hétérocycle des tétrahydroquinoléines, et donc aux substituants, comme on a pu le voir dans la première partie.

Il y a peu de recouvrement entre ces deux sous-chimiothèques et la chimiothèque synthétisée en trois étapes. L'intervalle de masse exploré est comparable mais il est décalé d'environ 200 daltons. Cette différence provient d'une part du tenseur phénylènediamine ( $M=108$ ) et de la sélection des sulfochlorures dont la masse moyenne est plus élevée que la sélection d'anilines utilisée pour les deux premières chimiothèques (respectivement 273 Da contre 161 Da).

De plus, les sulfochlorures apportent de nouveaux éléments de pharmacophores qui n'étaient pas tolérés sur les anilines (Figure 61). D'une part on trouve plusieurs hétérocycles azotés, ainsi que des substituants de type acide ou alcool qui n'étaient présents dans aucune

des sélection de monomères (anilines ou aldéhydes). Il y a plusieurs substituants donneurs d'électrons, eux aussi écartés sur les deux monomères puisqu'ils défavorisent la réaction de cycloaddition. Enfin, on dénombre plusieurs cycles de type furane ou thiophène et des substituants attracteurs d'électrons (nitro, trifluorométhoxy, esters) qui n'étaient présents que dans la sélection d'aldéhydes puisque sur l'aniline ils favorisent la formation de produits secondaires.

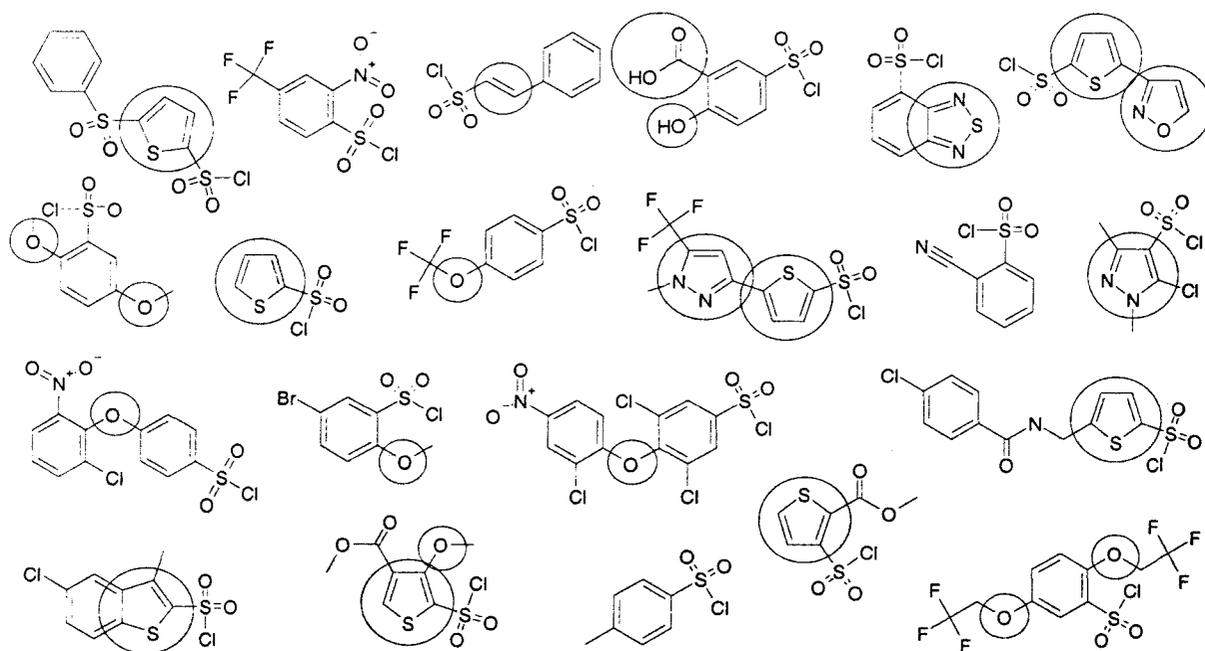


Figure 61 : les 21 sulfochlorures utilisés dans la chimiothèque  
(les nouveaux éléments de pharmacophores sont entourés)

## VII. Conclusions.

Un tenseur bifonctionnel symétrique monoprotégé a été utilisé pour la synthèse de tétrahydroquinoléines. L'évaluation de sa réactivité a permis de mettre au point un protocole de synthèse robotique en trois étapes. Une chimiothèque de 1.680 nouvelles tétrahydroquinoléines a ainsi été préparée. Les résultats du contrôle qualité sont sensiblement moins bons que pour la chimiothèque précédente. Malgré cela, cette chimiothèque explore un espace de diversité très différent de la première, avec de nouveaux éléments de pharmacophores.

# SYNTHESE PARRALELE DE TETRAHYDROQUINOLEINES CATALYSEE PAR $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

## I. Introduction.

Au cours de la mise au point du protocole de synthèse des tétrahydroquinoléines (Partie 2.1.), nous avons mis en évidence l'influence de l'alcène sur le mode opératoire et les règles de réactivité des monomères de la chimiothèque. Les deux alcènes utilisés, le 2,3-dihydrofurane et le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, étaient *a priori* les deux seuls à présenter une réactivité comparable et à permettre le recrutement des mêmes monomères. Ce choix du tenseur ayant été fait, le reste de l'étude est donc dépendant de ces seuls tenseurs. La question est donc de savoir si les mêmes profils de réactivité auraient été rencontrés dans le cas d'un autre alcène.

Le choix en premier lieu du dihydropyrane et du dihydrofurane a été conditionné par des critères simples : quantité d'informations disponible dans la littérature, simplicité de la molécule, mode opératoire compatible avec le robot (solvant, température, catalyseurs). Dans un second temps, nous avons choisi un autre alcène de nature différente pour comparer ses critères de réactivité avec ceux des alcènes précédents, et pour voir s'il permet d'accéder à un autre espace de diversité. La *N*-vinylpyrrolidinone a été choisie pour cette étude.

## II. Réactivité de la *N*-vinylpyrrolidinone (NVP).

Du point de vue bibliographique, seules les réactions mettant en jeu la double liaison de la *N*-vinylpyrrolidinone vont être présentées, pour pouvoir en évaluer sa réactivité. Peu de réactions sont décrites. Quelques exemples d'addition de Michael existent<sup>18</sup>. Les esters de l'acide benzoïque conduisent à des 4,5-dihydro-3*H*-pyrroles (Figure 62) par une réaction multiétapes<sup>19</sup>. Le carbone en  $\alpha$  du carbonyle de la *N*-vinylpyrrolidinone est déprotoné par NaH puis acylé par l'ester éthylique. Une hydrolyse acide de la *N*-vinylpyrrolidinone 3-acylée (HCl aqueux à reflux) conduit à l'hétérocycle **76**.

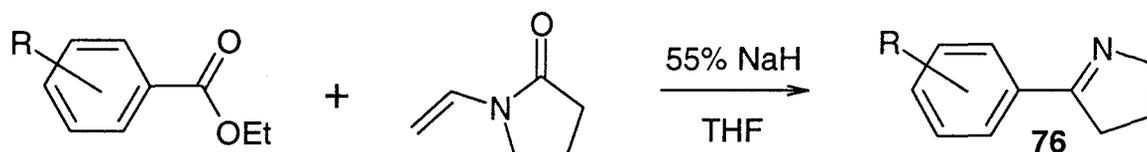


Figure 62 : synthèse de dihydro-3*H*-pyrroles

La *N*-vinylpyrrolidinone est aussi utilisée dans la synthèse d'indoles<sup>20</sup> (Figure 63). Le mécanisme comporte deux étapes : l'addition de la double liaison sur une *ortho*-bromoaniline (réaction de Heck), puis une hydrolyse acide qui conduit à une aniline *ortho*-méthancarboxaldéhyde précurseur de l'indole **77**. Ces deux exemples montrent que la NVP s'hydrolyse facilement en milieu acide.

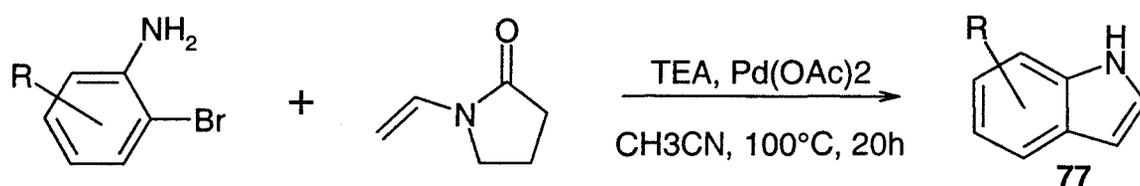


Figure 63 : synthèse d'indoles

La double liaison de la *N*-vinylpyrrolidinone est peu réactive pour les cycloadditions, et nécessite des partenaires de grande réactivité<sup>21</sup>. Les  $\alpha$ -amides peuvent participer à des cycloadditions 1,3-dipolaires avec un azide<sup>22</sup> (Figure 64 – eq1) pour former des triazolines **78**, bien que le temps de réaction soit beaucoup plus long que pour les  $\alpha$ -amines. Le chauffage de la réaction provoque l'élimination de la pyrrolidinone et conduit à un triazole.

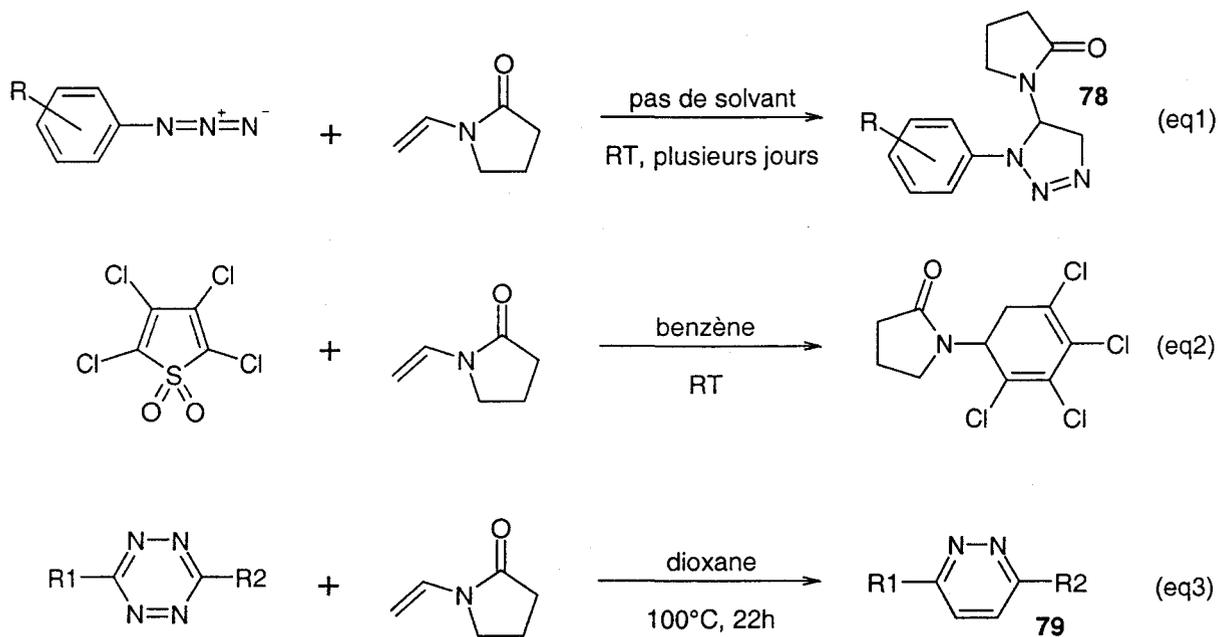


Figure 64 : cycloadditions avec la *N*-vinylpyrrolidinone

On trouve aussi quelques exemples de cycloaddition [4+2] avec une sulfone activée<sup>23</sup> (eq2) ou une 1,2,4,5-tétrazine<sup>24</sup> (eq3). Dans le cas des tétrazines, la réaction est décrite avec un mécanisme concerté de type Diels-Alder à demande inverse. En général, on obtient majoritairement le produit **79** par élimination immédiate de la pyrrolidinone, et moins de 10% de dihydrotétrazine est détecté dans le milieu réactionnel<sup>24c</sup>. Il est possible d'avoir une oxydation quantitative avec un traitement au chlorure ferreux.

Un classement de réactivité des diénophiles testés a été établi selon la température nécessaire pour la formation de l'hétérocycle<sup>24a</sup> (Tableau 9).

	Type de diénophile	Température		Type de diénophile	Température
1	Ynamines	25°C	5	Ethers d'énol	100-140°C
2	Enamines	25-60°C	6	Acétates d'énol	130-140°C
3	Cétènes acétal	45-100°C	7	Alcynes alkylés	140-170°C
4	Enamides <sup>a</sup>	80-100°C	8	Alcynes ester	- <sup>b</sup>

Tableau 9 : échelle de réactivité des diénophiles

(<sup>a</sup> dont la *N*-vinylpyrrolidinone. <sup>b</sup> traces de produit à 180°C ou sous 6 à 13 kbar)

Les diénophiles les plus réactifs sont les ynamines, pour lesquelles l'oxydation en tétrazine est quantitative. Les énamines réagissent à température ambiante mais un chauffage supplémentaire est nécessaire pour une élimination totale de l'amine. Les énammides se trouvent proche en réactivité des éthers d'énol, et semblent même plus réactif pour les cycloadditions [4+2] avec un diène activé.

Enfin, des formations de tétrahydroquinoléines avec la *N*-vinylpyrrolidinone sont décrites<sup>25</sup>. En milieu acide ou quand la température augmente, les *N*-alkyl-*N*-aryl-1*H*-benzotriazole-1-méthanamines **80** sont en équilibre avec les dérivés benzotriazol-2-yle **81** (Figure 65) *via* une paire d'ions<sup>25a</sup>. Les éthers d'énol ou les énammides peuvent réagir sur l'iminium **82** pour former un intermédiaire oxonium ou iminium **83**. Cet intermédiaire peut être substitué par l'anion benzotriazolide **84** ou se cycliser en tétrahydroquinoléine **85** par substitution électrophile. La tétrahydroquinoléine peut être substituée à son tour par l'anion **84** pour obtenir la molécule **86**. Les proportions relatives des différents produits dépendent du temps de réaction, les tétrahydroquinoléines benzotriazolylés **86** devenant majoritaires après 3 heures. Cette série de réactions a été décrite avec le dihydrofurane et le dihydropyrane dans la même publication.

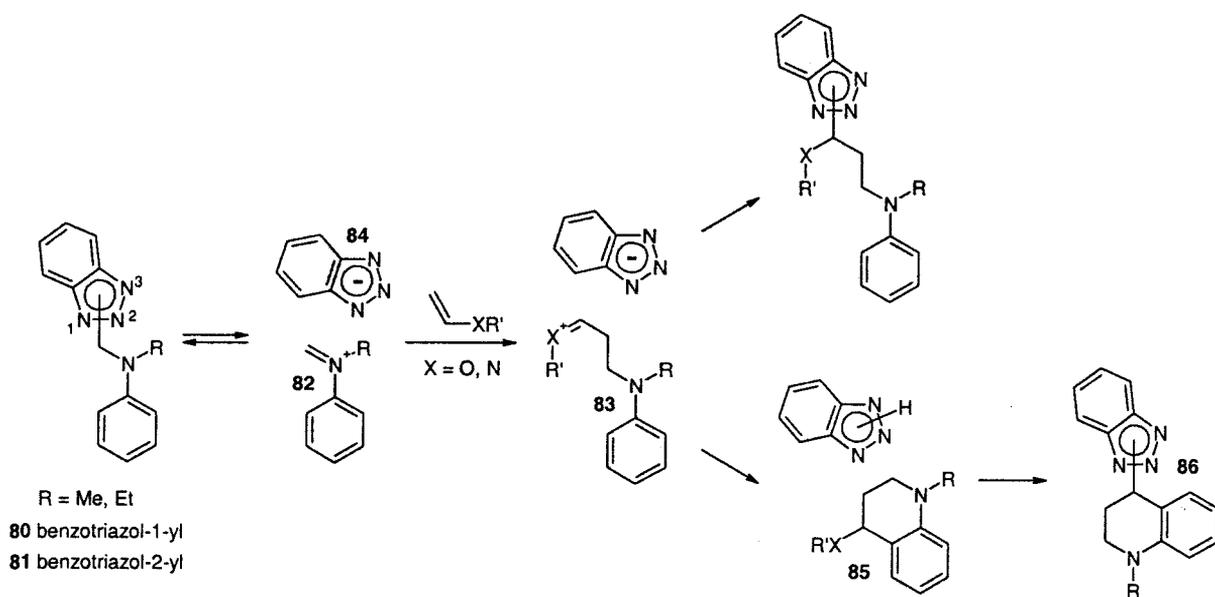


Figure 65 : formation de tétrahydroquinoléines

Dans le cas de la *N*-vinylpyrrolidinone et de la *N*-vinyl-*N*-acétamide<sup>25b</sup>, la tétrahydroquinoléine **85** est le seul produit à se former avec un rendement de l'ordre de 90% quand le milieu est chauffé à 150°C. De la même manière, l'utilisation dans les mêmes conditions d'une aniline *N*-alkylée, d'un aldéhyde, du benzotriazole et de la *N*-vinylpyrrolidinone conduit uniquement à une 4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-tétrahydroquinoléine 2-alkylée **87**, de stéréochimie *cis* pour les carbones 2 et 4 (Figure 66).

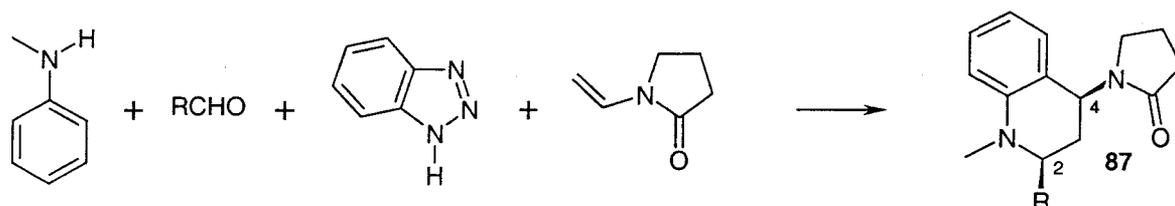


Figure 66 : cas de la *N*-vinylpyrrolidinone

La *N*-vinylpyrrolidinone a déjà été utilisée en synthèse combinatoire de tétrahydroquinoléines sur support solide<sup>25c</sup>. Un aldéhyde a été fixé sur deux résines aminées différentes, puis mis en réaction avec 5 anilines et 5 diénophiles pour préparer une chimiothèque de 50 tétrahydroquinoléines (Figure 67).

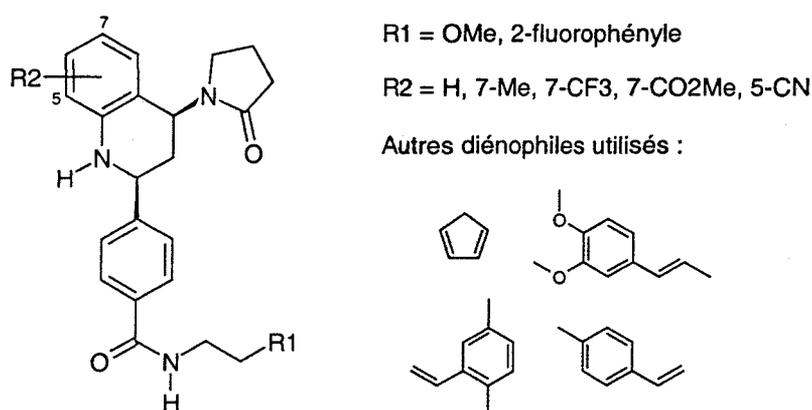


Figure 67 : chimiothèque de tétrahydroquinoléines sur support solide

La réaction est faite dans l'acétonitrile avec le TFA en quantité catalytique (1%) pour éviter un clivage prématuré de la molécule. Les rendements des 10 composés issus de la *N*-vinylpyrrolidinone vont de 66% à 87%.

### III. Essais préliminaires

La *N*-vinylpyrrolidinone a été mise en réaction avec l'*ortho*-anisidine et le benzaldéhyde dans les conditions mises au point pour les alcènes de type éthers d'énol (concentration 1M dans l'acétonitrile, 1 équivalent de TFA). Un contrôle en LC/MS après une heure de réaction montre que la réaction n'est pas terminée. Après trois heures, un produit majoritaire est présent avec une conversion de 85%. Le produit est purifié en HPLC préparative et son analyse en RMN confirme la structure et la stéréochimie de la tétrahydroquinoléine **88** (Figure 68). Seul le diastéréoisomère 2,4-*cis* est détecté, le diastéréoisomère *trans* étant en trop faible quantité.

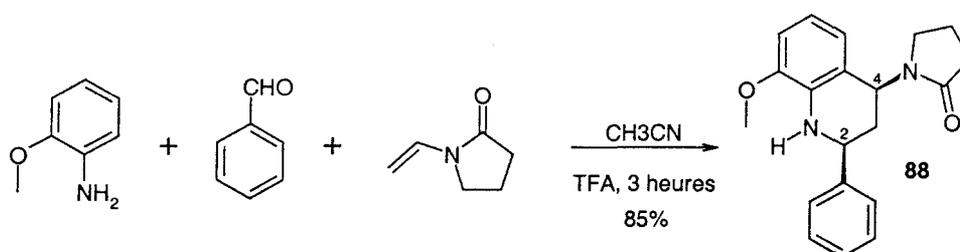


Figure 68 : synthèse de la 4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **88**

La *N*-vinylpyrrolidinone est donc bien réactive pour la formation des tétrahydroquinoléines dans nos conditions de synthèse standard. Par contre, la réaction est plus lente, et le diastéréoisomère *cis* est très favorisé par rapport au diastéréoisomère *trans*. Ces deux phénomènes sont liés (Figure 69).

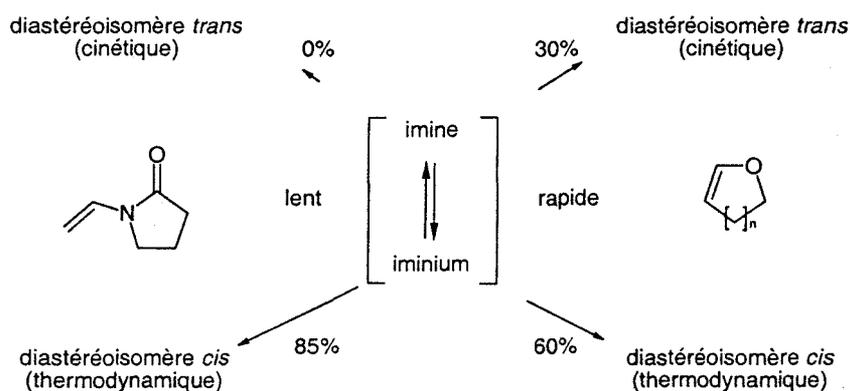


Figure 69 : différence de réactivité des deux types d'alcène

La formation de la tétrahydroquinoléine est rapide dans le cas des éthers d'énol, le produit cinétique (de stéréochimie *trans*) peut se former. Ce qui n'est pas le cas avec l'énamide pour lequel la formation de la tétrahydroquinoléine est lente, ainsi seul le produit thermodynamique (de stéréochimie *cis*) se forme.

#### IV. Mécanisme réactionnel.

Cette différence de réactivité peut s'expliquer en considérant les intermédiaires mis en jeu lors de la réaction. Pour les éthers d'énol (Figure 70), la formation de l'intermédiaire oxonium est favorisée car le doublet de l'oxygène peut se délocaliser facilement. L'intermédiaire est relativement stable et est consommé rapidement pour la synthèse des tétrahydroquinoléines (ou du produit hydrolysé).

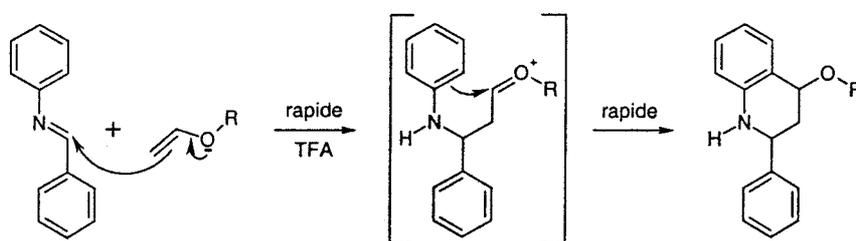


Figure 70 : mécanisme dans le cas des éthers d'énol

Par contre, dans le cas des ènamides (Figure 71), la formation de l'intermédiaire iminium est peu favorisée car le doublet de l'azote est déjà engagé en partie dans la liaison amide. Cette étape est lente et conduit à un intermédiaire très réactif qui est consommé rapidement dans la cyclisation intramoléculaire pour former la tétrahydroquinoléine. On se rapproche donc d'un mécanisme concerté.

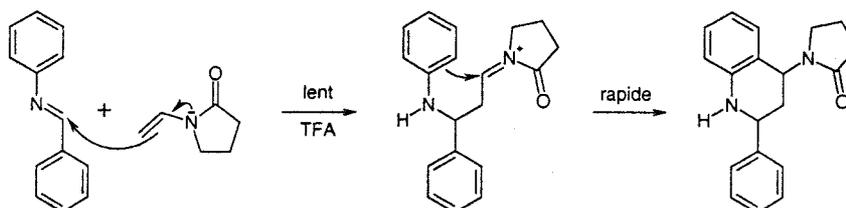


Figure 71 : mécanisme dans le cas des ènamides

D'autre part, la stéréospécificité de l'addition avec cet alcène peut aussi s'expliquer par une plus grande stabilisation orbitale de l'intermédiaire par le groupe carbonyle de la *N*-vinylpyrrolidinone (Figure 72).

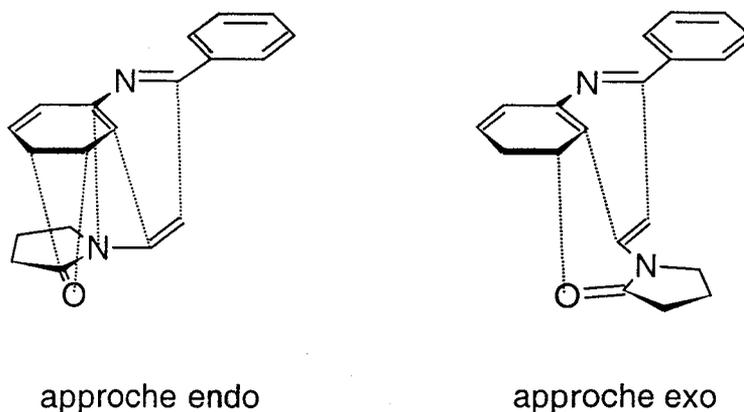


Figure 72 : stabilisation des intermédiaires réactionnels



## V. Mise au point d'un nouveau protocole.

### V.1. Stratégie.

Pour augmenter le nombre de monomères utilisables, le protocole de synthèse des tétrahydroquinoléines a été modifié. En effet, certains critères de sélection ont écarté des monomères pourtant réactifs : l'insolubilité dans les conditions de réaction et l'instabilité en milieu acide.

Pour que moins de monomères soient écartés à cause de leur insolubilité, il faut diminuer la concentration des solutions. La dilution du milieu réactionnel rendrait vraisemblablement la cycloaddition plus lente et risquerait de favoriser l'hydrolyse de l'intermédiaire. La seule solution consiste donc à préformer l'imine, même si nous avons observé que la pré-formation de l'imine n'a aucune influence sur la réaction de cycloaddition, puis à faire une étape d'évaporation. Look *et al.*<sup>26</sup> décrit l'utilisation du triméthylorthoformiate en tant qu'agent déshydratant pour la formation des imines en solution et sur support solide. La réaction dure en général plusieurs heures. En travaillant dans des plaques 96 puits ouvertes, l'utilisation d'un tel protocole revient donc à former l'imine jusqu'à évaporation totale du solvant.

Pour éviter la dégradation de certains monomères en milieu acide, on peut diminuer la quantité de TFA ou utiliser un catalyseur moins acide. La formation de tétrahydroquinoléines catalysée par différents acides de Lewis a été récemment décrite<sup>27</sup>. Il en ressort que le triflate d'ytterbium  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  est un catalyseur efficace. Les triflates de lanthanide sont connus pour leur bonne stabilité vis-à-vis de l'eau et leur grande affinité pour les groupements de type carbonyle. Depuis 1994, ils sont aussi utilisés comme ligands d'amines et d'imines<sup>28</sup>. Ils réagissent en quantité catalytique en tant qu'acides de Lewis dans des formations de liaison carbone-carbone<sup>29</sup>. De plus, ils sont généralement réutilisables. Enfin, l'utilisation d'un triflate de lanthanide possédant un ligand chiral (couramment le (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphtol ou BINOL) permet de catalyser des synthèses de manière énantiosélective. Le premier exemple de ce type concernait la synthèse de tétrahydroquinoléines<sup>30</sup>.

## V.2. Test des nouvelles conditions opératoires.

Sur la base de ces données, nous avons fait un criblage de conditions opératoires en utilisant deux solvants (acétonitrile et triméthylorthoformiate), cinq aldéhydes réactifs dans la synthèse des tétrahydroquinoléines, une aniline (l'*ortho*-anisidine), trois alcènes (dihydrofurane, 3,4-dihydro-2*H*-pyrane et *N*-vinylpyrrolidinone) et deux catalyseurs dans des quantités de 0,01% en moles (TFA et  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ).

Le protocole de base utilisé en plaques 96 puits pour 5 $\mu\text{mol}$  est le suivant : distribution de l'aniline 0,1M et distribution de l'aldéhyde 0,1M, puis agitation jusqu'à évaporation complète du solvant (12 heures). Un équivalent de d'alcène 0,5M est ensuite ajouté et les plaques sont agitées 5 minutes. Le catalyseur en solution à 5mM dans l'acétonitrile est ajouté (0,01 équivalent) et les plaques sont agitées pendant 12 heures. Les puits sont remis en solution dans l'acétonitrile et analysés en LC/MS.

De manière surprenante, le 3,4-dihydro-2*H*-pyrane n'a conduit dans tous les cas qu'à très peu de produit attendu, ce qui montre une nouvelle fois une différence de comportement par rapport au 2,3-dihydrofurane. Les résultats obtenus avec les deux autres alcènes sont présentés dans le Tableau 10. Les cases grisées sont les puretés en HPLC supérieures à 65%. Les résultats sont globalement meilleurs avec une pré-formation de l'imine dans l'acétonitrile plutôt que dans le triméthylorthoformiate. Ce résultat peut s'expliquer si on considère que l'action déshydratante du triméthylorthoformiate est annulée par le fait que nous travaillons en plaques ouvertes.

solvant catalyseur diénophile	Triméthylorthoformiate				Acétonitrile			
	TFA		Yb(OTf) <sub>3</sub>		TFA		Yb(OTf) <sub>3</sub>	
	DHF	NVP	DHF	NVP	DHF	NVP	DHF	NVP
4-Trifluorobenzaldéhyde	29%	43%	79%	41%	29%	92%	72%	88%
3-Fluorobenzaldéhyde	45%	53%	84%	60%	44%	90%	80%	87%
4-Bromo-2-fluorobenzaldéhyde	0%	72%	48%	54%	33%	87%	62%	80%
2-Benzo[b]furaldéhyde	6%	66%	42%	67%	9%	69%	45%	72%
Benzaldéhyde	68%	51%	90%	55%	63%	88%	91%	85%

Tableau 10 : criblage des conditions opératoires

(DHF = 2,3-dihydrofurane – NVP = *N*-vinylpyrrolidinone)

La catalyse au triflate d'ytterbium est plus efficace que celle au TFA, surtout pour le tenseur dihydrofurane. Enfin, la *N*-vinylpyrrolidinone est globalement plus réactive que le dihydrofurane quelles que soient les conditions opératoires.

Il a donc été convenu de sélectionner le protocole donnant les meilleurs résultats pour les deux alcènes afin de pouvoir comparer les critères de réactivité. Le nouveau protocole retenu consiste donc à préformer l'imine dans l'acétonitrile, puis à utiliser le triflate d'ytterbium comme catalyseur (0,01% en mole) pour la formation des tétrahydroquinoléines.

### V.3. Mécanisme de la catalyse par Yb(OTf)<sub>3</sub>.

Le mécanisme de formation des tétrahydroquinoléines avec le triflate d'ytterbium est vraisemblablement analogue à celui présenté pour le TFA. Seule change l'espèce intermédiaire **89**<sup>31</sup>, issue de la chélation de l'azote de l'imine par le lanthanide qui stabilise la molécule sous forme de pseudo-iminium (Figure 73). L'alcène se condense sur l'espèce activée en deux étapes pour former un complexe de tétrahydroquinoléine **90**.

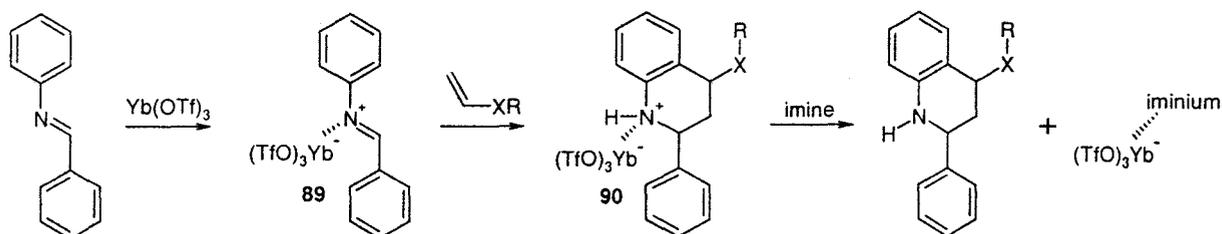


Figure 73 : mécanisme de la catalyse par Yb(OTf)<sub>3</sub>

Puisqu'un azote  $sp^2$  est meilleur ligand qu'un azote  $sp^3$ , une deuxième molécule d'imine libère la tétrahydroquinoléine du catalyseur, et la réaction se poursuit jusqu'à consommation totale de l'imine.

## VI. Premières évaluations de réactivité.

Ce nouveau protocole a été testé avec 12 amines aromatiques, 12 aldéhydes aromatiques et 12 cétones représentatifs pour étudier l'influence de la catalyse et de l'alcène sur les règles de réactivité pour la formation des tétrahydroquinoléines.

### VI.1. Réactivité des amines.

Les 12 amines (structures dans l'Annexe B) ont été mises en réaction avec le benzaldéhyde et les deux alcènes en parallèle. Les conversions ont été évaluées grâce à la pureté du milieu réactionnel en HPLC. Les résultats obtenus sont donnés dans l'histogramme des conversions suivant (Figure 74).

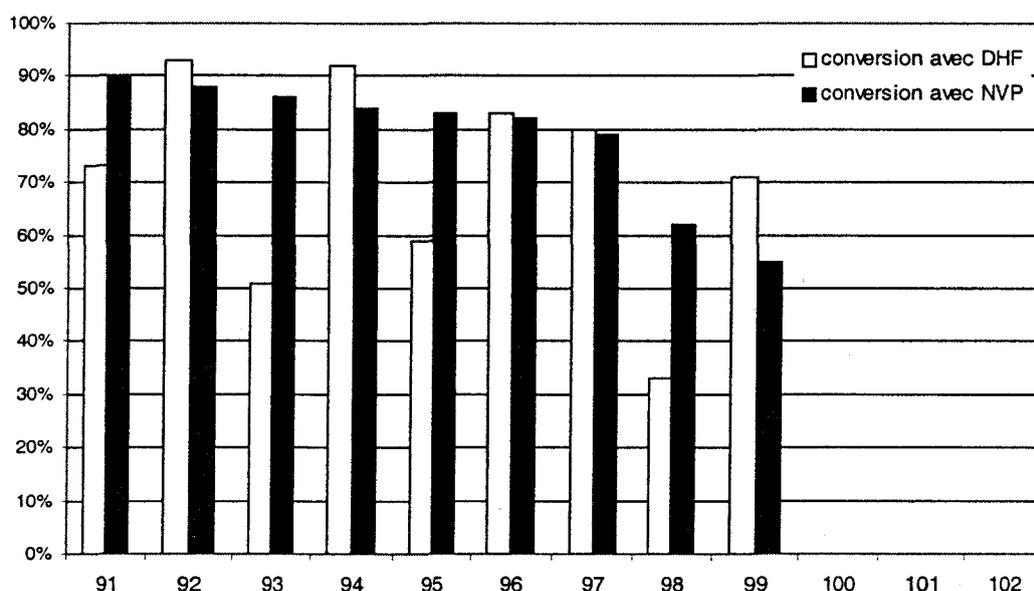


Figure 74 : évaluation de la réactivité de 12 amines

(91 : 4-*N*-Acétamidoanilide - 92 : *ortho*-Anisidine - 93 : *N*-Boc-(*ortho*-aminophényl)-alanine - 94 : Indoline - 95 : 2-Aminophénol - 96 : 2-(Méthylmercapto)-aniline - 97 : 3'-Amino-4'-méthoxyacétanilide - 98 : 3-Amino-4-butoxybenzoate de méthyle - 99 : 4-Aminobenzo-2,1,3-thiadiazole - 100 : 4-Aminophénylméthanol - 101 : 2-Aminopyridine - 102 : 3-Amino-5,5-diméthyl-2-cyclohexen-1-one)

Six anilines donnent des conversions comparables avec les deux tenseurs, avec une différence de moins de 15%. Elles correspondent à des structures déjà réactives avec la catalyse au TFA, mais les conversions sont globalement meilleures. Trois anilines présentent des conversions meilleures avec la *N*-vinylpyrrolidinone par rapport au dihydrofurane : il s'agit d'une aniline acide **93**, de l'*ortho*-hydroxyaniline **95** et d'une *ortho*-alkoxyaniline **98**, qui étaient des familles auparavant écartées à cause de leur faible conversion. Enfin, trois anilines ne conduisent pas aux tétrahydroquinoléines quel que soit l'alcène utilisé (l'aniline alcool **100**, l'aniline hétérocyclique **101** et la cétoènamine **102**). Pour les anilines, la catalyse au triflate d'ytterbium permet donc d'améliorer les conversions. Les critères de réactivité sont moins strictes dans le cas de la *N*-vinylpyrrolidinone.

## VI.2. Réactivité des aldéhydes.

Les 12 aldéhydes (structures dans l'Annexe C) ont été mis en réaction avec l'*ortho*-anisidine et les deux alcènes en parallèle. De même que pour les anilines, les conversions correspondent à la pureté du milieu en HPLC. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 75.

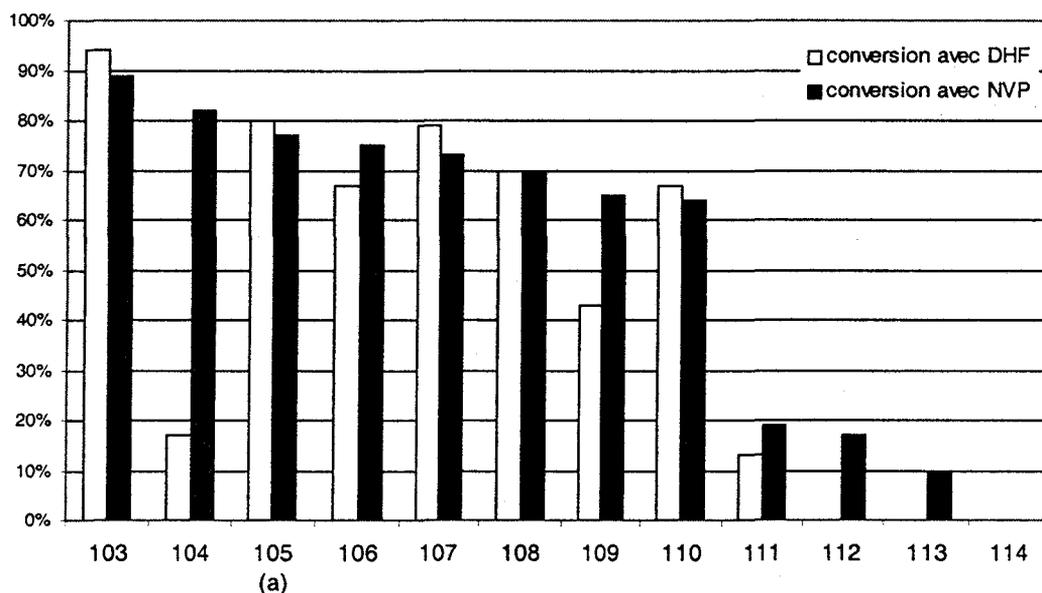


Figure 75 : évaluation de la réactivité de 12 aldéhydes

(103 : Benzaldéhyde – 104 : Salicylaldéhyde – 105 : Terephthaldaldéhyde monodiéthylacétal – 106 : 4-Carboxybenzaldehyde – 107 : m-Anisaldehyde – 108 : 3-Hydroxybenzaldehyde – 109 : 4-Hydroxybenzaldehyde – 110 : 3-Phénoxybenzaldehyde – 111 : *trans*-Cinnamaldéhyde – 112 : Perillaldéhyde – 113 : 4-Diméthylaminobenzaldéhyde – 114 : 1-Méthyl-2-pyrrolicarboxaldéhyde). (a) : conversion en produit hydrolysé.

Sept de ces 12 aldéhydes donnent des conversions comparables pour les deux diénophiles. Comme pour les anilines, un aldéhyde acide **106** donne de bonnes conversions avec la catalyse au triflate d'ytterbium, alors que cet aldéhyde réagissait mal avec le TFA. Dans le cas de l'aldéhyde **105**, le produit observé correspond à la tétrahydroquinoéine dont l'acétal est hydrolysé. Les conditions plus douces de catalyse ne permettent donc pas d'isoler le produit attendu. Deux aldéhydes (**104** et **109**) donnent de meilleures conversions avec la *N*-vinylpyrrolidinone. Il s'agit de benzaldéhydes substitués par un hydroxy en ortho ou en para. Par contre, le 3-hydroxybenzaldéhyde **108** ne provoque pas cette différence de réactivité selon l'alcène. La présence d'un substituant hydroxy semble donc gêner la réaction uniquement dans le cas des éthers d'énol. Cette observation avait déjà été effectuée lors de l'évaluation de la réactivité des monomères avec le premier protocole. En effet, la formation des tétrahydroquinoéines est en compétition avec la formation de l'acétal de tétrahydropyranyle ou de dihydrofuranyle **115**, qui consomme le diénophile (Figure 76). Cette réaction secondaire n'est pas possible avec la *N*-vinylpyrrolidinone car le cation intermédiaire est trop déstabilisé.

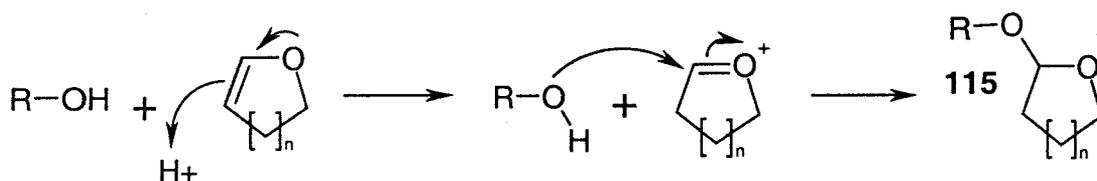


Figure 76 : addition d'un alcool sur un éther d'énol

De faibles conversions sont obtenues avec un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **111** pour les deux alcènes. De même, on observe peu de produit avec un aldéhyde aliphatique **112** ou un aldéhyde substitué par une amine **113** avec la *N*-vinylpyrrolidinone, le dihydrofurane ne réagissant pas du tout. Enfin, l'aldéhyde hétérocyclique **114** ne conduit à aucune réaction pour les deux alcènes.

### VI.3. Réactivité des cétones.

Douze cétones diverses ont été mises en réaction avec l'*ortho*-anisidine et les deux alcènes en parallèle. Dans tous les cas, aucune réaction n'a été observée, les analyses en HPLC ne montrant que les pics des monomères de départ. Ces résultats s'expliquent par le fait que la condensation d'une amine sur une cétone est plus lente qu'avec un aldéhyde, et qu'elle

nécessite souvent le chauffage du milieu et le déplacement de l'équilibre par entraînement azéotropique de l'eau ou par utilisation d'un agent desséchant.

La préformation de l'imine dans l'acétonitrile et la catalyse au triflate d'ytterbium permet d'améliorer les conversions en tétrahydroquinoléines, et donc vraisemblablement de sélectionner plus d'anilines et d'aldéhydes pour la chimiothèque. De plus, si on utilise la *N*-vinylpyrrolidinone, de nouvelles classes de monomères sont utilisables, en particulier les monomères substitués par des fonctions acides ou hydroxyles. Une évaluation de la réactivité des anilines et des aldéhydes avec le protocole utilisant la catalyse par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  a donc été faite en parallèle pour les alcènes 2,3-dihydrofurane et *N*-vinylpyrrolidinone.

## VII. Evaluation de la réactivité des monomères.

### VII.1. Evaluation de la réactivité des anilines.

La réactivité de 152 anilines a été testée avec les deux alcènes et le benzaldéhyde pour référence. Les conversions ont été évaluées avec la pureté des milieux en HPLC. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 77.

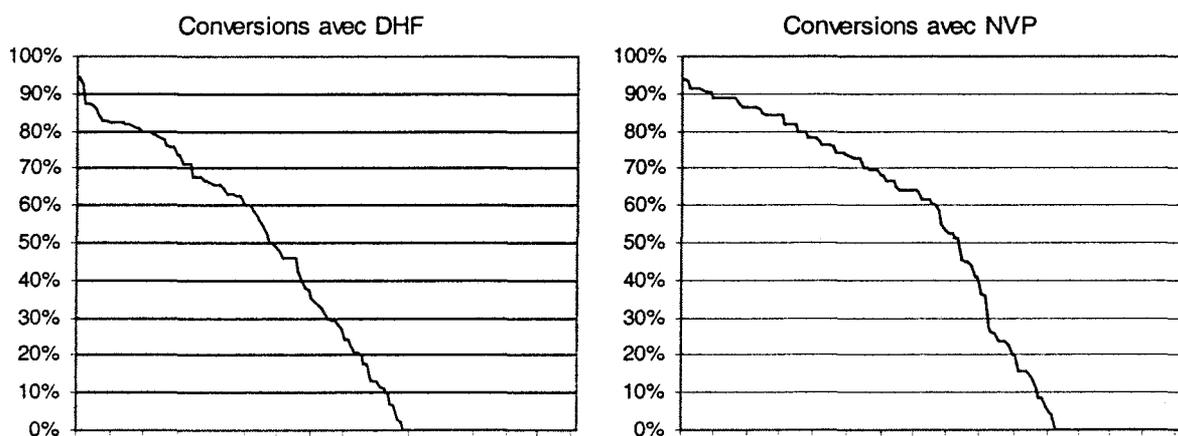


Figure 77 : évaluation de la réactivité des anilines avec les deux alcènes

Les conversions sont meilleures avec l'énamide par rapport à l'éther d'énol. 59 anilines donnent une conversion supérieure à 70% avec NVP contre seulement 34 anilines avec DHF. 40 anilines ne réagissent pas dans nos conditions opératoires avec NVP contre 54 pour DHF.

Les milieux sont propres avec le produit attendu et les restes de monomères. Dans tous les cas, un seul pic est détecté avec la *N*-vinylpyrrolidinone : la formation du diastéréoisomère

*cis* est donc toujours largement favorisée avec cet alcène. L'imine intermédiaire est souvent détectée mais la plupart du temps en faible quantité. Cette différence par rapport à la formation des tétrahydroquinoléines catalysée par le TFA montre que le complexe d'ytterbium joue un rôle de stabilisation de l'espèce intermédiaire. Les diastéréoisomères issus de l'hydrolyse de l'intermédiaire oxonium sont très rarement détectés. Pour la *N*-vinylpyrrolidinone, on observe parfois la quinoléine issue de l'oxydation des tétrahydroquinoléines.

Les résultats obtenues pour les deux alcènes ne sont pas toujours corrélés (Figure 78).

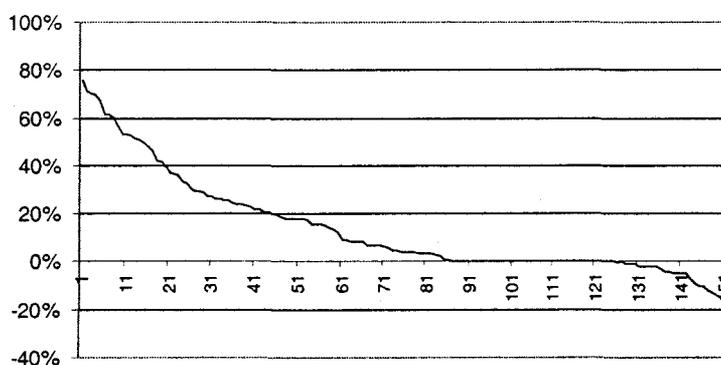


Figure 78 : différences de conversions entre NVP et DHF

Si on considère une marge d'erreur de 5% dans l'évaluation des conversions, on observe que la conversion obtenue pour 71 anilines est moins bonne avec le dihydrofurane qu'avec la *N*-vinylpyrrolidinone, avec une différence variant de 76% à 5%. Pour 31 anilines, les conversions sont comparables avec les deux alcènes. Seulement 10 anilines ont donné une conversion meilleure avec le dihydrofurane, la différence étant comprise entre 0% et 17%. Les 40 dernières anilines n'ont donné aucune réaction avec les deux tenseurs.

Parmi les anilines qui donnent peu de différence de conversions, on retrouve les anilines sélectionnées pour la première chimiothèque de tétrahydroquinoléines, c'est-à-dire les anilines portant des substituants neutres. Les anilines qui donnent le plus de différence sont les anilines substituées par les groupements donneurs d'électrons.

## VII.2. Evaluation de la réactivité des aldéhydes.

De la même manière que pour les anilines, la réactivité de respectivement 216 et 267 aldéhydes a été testée avec le dihydrofurane et la *N*-vinylpyrrolidinone, avec pour partenaire l'*ortho*-anisidine. Les 51 aldéhydes supplémentaires pour NVP sont une sélection étendue

d'aldéhydes acides ou porteurs de substituants hydroxyles. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 79.

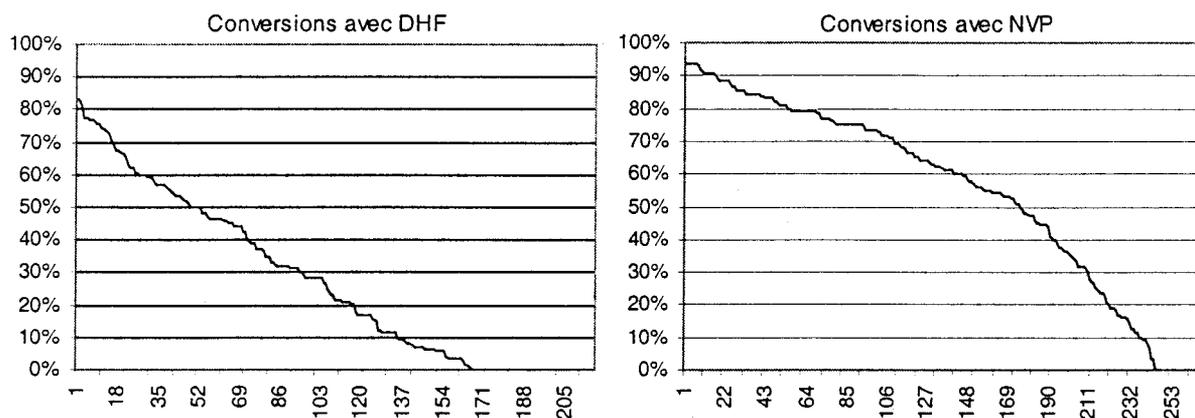


Figure 79 : évaluation de la réactivité des aldéhydes avec les deux alcènes

De manière encore plus évidente que pour les anilines, les conversions sont meilleures avec l'énamide. 110 aldéhydes donnent une conversion supérieure à 70% avec NVP alors que ce n'est le cas que pour 15 aldéhydes avec DHF. 24 aldéhydes ne réagissent pas dans nos conditions opératoires avec NVP contre 51 pour DHF.

Pour les 216 aldéhydes communs, la comparaison des résultats obtenus pour les deux tenseurs est analogue à celle des anilines (Figure 80).

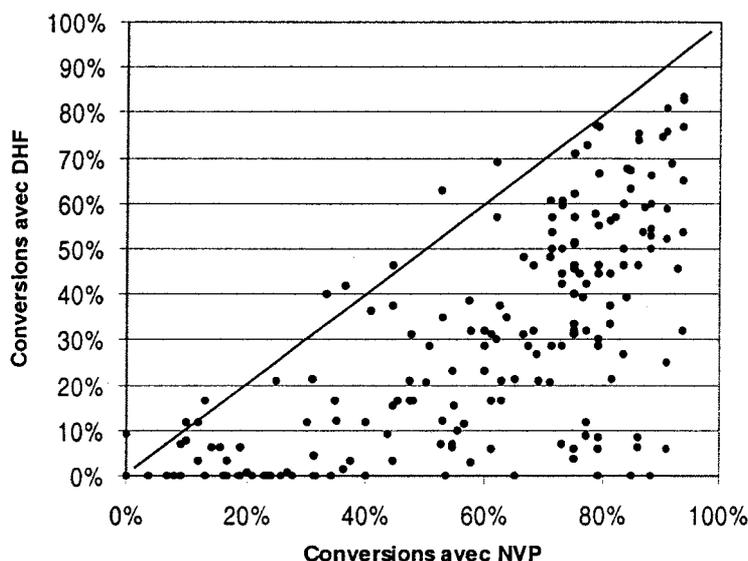


Figure 80 : corrélation entre les conversions pour NVP et DHF

Les différences entre les deux conversions varient de 88% à -10% en faveur de NVP. Les conversions sont comparables avec les deux alcènes pour 16 aldéhydes. Seuls 8 aldéhydes ont donné une conversion meilleure avec DHF. 23 aldéhydes n'ont donné aucune réaction avec les deux tenseurs.

Contrairement aux anilines, 29 aldéhydes ne donnant aucune réaction avec DHF réagissent avec NVP avec des conversions variant de 4% à 88%. Parmi les aldéhydes donnant les plus grandes différences de conversions, on trouve une majorité d'aldéhydes du type salicylaldéhyde (Figure 81 – la différence de conversions est donnée entre parenthèses).

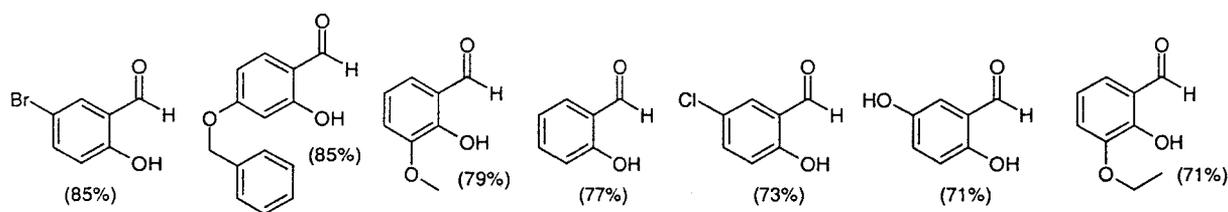


Figure 81 : aldéhydes donnant les plus grandes différences de conversions

### VII.3. Bilan des réactivités et sélection des monomères.

Avec les résultats présentés ci-dessus, il apparaît que la formation des tétrahydroquinoléines catalysée par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  est adaptée à l'alcène *N*-vinylpyrrolidinone. Ce n'est pas le cas pour le dihydropyrane, qui ne réagit pas dans ces conditions, ni pour le dihydrofurane qui donne des conversions trop faibles. La Figure 82 donne la répartition pour les deux alcènes des conversions obtenues lors des deux évaluations de réactivité (monomères tous confondus).

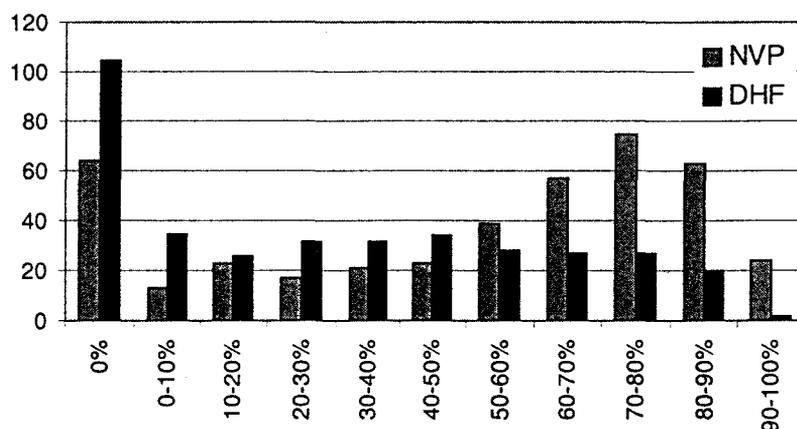


Figure 82 : répartition des conversions pour tous les monomères

(abscisse : intervalles de conversions – ordonnée : nombre de monomères)

Alors que la majorité des conversions avec NVP se situe entre 60 et 90%, les conversions avec DHF sont si étalées qu'il est difficile d'en tirer une tendance générale. De plus, près d'un tiers des monomères testés ne réagissent pas du tout avec l'éther d'énol. Cette grande différence de réactivité doit être imputée à l'alcène. On peut supposer qu'il y a une compétition entre la chélation de l'ytterbium par l'azote de l'imine et par l'oxygène du dihydrofurane qui contribue à désactiver le catalyseur.

Finalement, en plaçant le seuil de conversion à 75%, 80 aldéhydes et 42 anilines ont été sélectionnés pour la synthèse d'une chimiothèque de 3.360 tétrahydroquinoléines avec la *N*-vinylpyrrolidinone.

#### VII.4. Etude structurale par RMN.

Quatre tétrahydroquinoléines issues du croisement entre deux anilines et deux aldéhydes ont été purifiées par HPLC préparative et analysées en RMN (Figure 83). Les conversions sont respectivement de 80%, 89%, 81% et 85%.

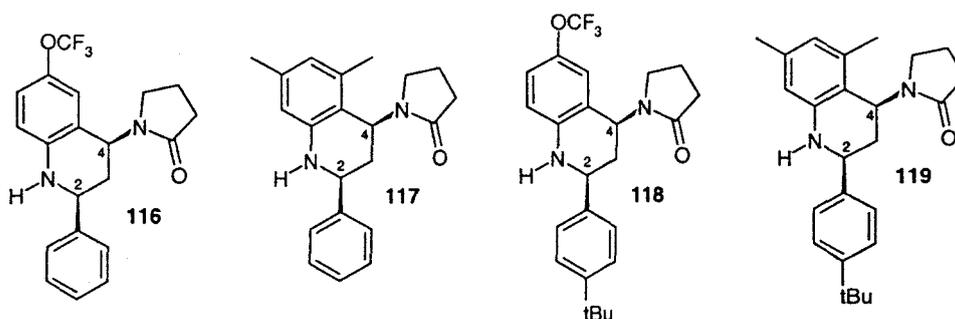


Figure 83 : structure des quatre tétrahydroquinoléines purifiées

Les spectres RMN sont conformes avec les structures attendues (spectre RMN complet de **119** reproduit en fin de rapport). Dans tous les cas, seule la forme *cis* est détectée. Les constantes de couplage sont comparables à celles calculées pour la tétrahydroquinoléine **19** (issue de l'*ortho*-anisidine et du benzaldéhyde). Il semble que les constantes de couplage et les déplacements chimiques subissent une influence plus importante selon l'aniline utilisée (Tableau 11), mais cette constatation peut être biaisée par le fait d'avoir deux anilines dont les effets électroniques des substituants sont très différents, ce qui n'est pas le cas pour les aldéhydes choisis.

	Proton 2-H			Proton 4-H		
	$\delta$ (ppm)	$J_{2-3eq}$	$J_{2-3ax}$	$\delta$ (ppm)	$J_{4-3eq}$	$J_{4-3ax}$
<b>116</b>	4,8	2,2 Hz	11,4 Hz	5,5	5,5 Hz	12,0 Hz
<b>117</b>	4,4	3,0 Hz	9,5 Hz	5,3	8,1 Hz	8,0 Hz
<b>118</b>	4,5	2,4 Hz	11,4 Hz	5,5	5,5 Hz	12,0 Hz
<b>119</b>	4,3	2,8 Hz	9,8 Hz	5,3	8,1 Hz	8,0 Hz

Tableau 11 : déplacements chimiques et constantes de couplage des protons 2-H et 4-H

Les spectres ne permettent pas de savoir si la pyrrolidinone adopte une position privilégiée. Par contre, il y a une nette différence de valeur des constantes de couplages pour le proton 4-H, selon l'aniline. Ceci peut s'expliquer par la présence des substituants en *mé*ta qui, par encombrement stérique avec le cycle de l'alcène, induisent une modification de la conformation des tétrahydroquinoléines.

#### VII.5. Stabilité des produits.

Au cours des deux évaluations de réactivité, nous avons observé que la neutralisation du catalyseur  $Yb(OTf)_3$  pouvait parfois poser des problèmes. En effet, l'utilisation d'une solution de DIEA dans l'acétonitrile ou dans le DMF conduit à la formation rapide de nombreux produits secondaires non identifiés, le phénomène étant amplifié dans le DMF. La stabilité semble dépendre des anilines utilisées.

Les tétrahydroquinoléines issues de la *N*-vinylpyrrolidinones qui ont été purifiées ont été remises en solution dans l'acétonitrile avec 0,01 équivalent de catalyseur, puis neutralisées par la solution basique. Aucune dégradation n'a été observée. Les produits secondaires proviennent donc de réactions avec l'imine activée par le catalyseur.

Différentes bases ont été testées pour la neutralisation, sans donner de meilleurs résultats. La méthode finalement retenue consiste à ajouter en fin de réaction (c'est-à-dire sur les milieux secs) un équivalent de TFA en solution à 0,1M dans l'acétonitrile. Les plaques sont agitées pendant une heure pour déplacer la formation des complexes de l'ytterbium, puis les milieux sont neutralisés par une solution de DIEA 0,1M dans l'acétonitrile. C'est ce procédé qui a conduit aux meilleurs résultats de neutralisation.

## VIII. Synthèse de la chimiothèque.

### VIII.1. Format de la chimiothèque.

Pour cette nouvelle chimiothèque de tétrahydroquinoléines, 80 aldéhydes ont été croisés avec les 42 anilines sélectionnées. Dans chaque plaque, on trouve donc une seule aniline et 80 aldéhydes.

### VIII.2. Contrôle qualité de la chimiothèque.

Les échantillons destinés au contrôle qualité ont été prélevés automatiquement à raison de deux puits par plaque, soit 84 prélèvements au total, qui ont tous été analysés en LC/MS. Une plaque complète a aussi été contrôlée en LC/MS, de manière à ce que la réactivité de chaque monomère soit contrôlée (80 prélèvements). Avec 164 analyses, le contrôle qualité se fait donc sur près de 5% des produits de la chimiothèque.

Dans presque tous les cas, le produit de masse désirée apparaît et est majoritaire. On détecte aussi les restes de monomères et les sous-produits cités ci-dessus (imine, quinoléine). Parfois, d'autres sous-produits apparaissent en petite quantité, issus de problèmes de neutralisation du milieu. La Figure 84 montre la distribution des conversions obtenues pour la chimiothèque.

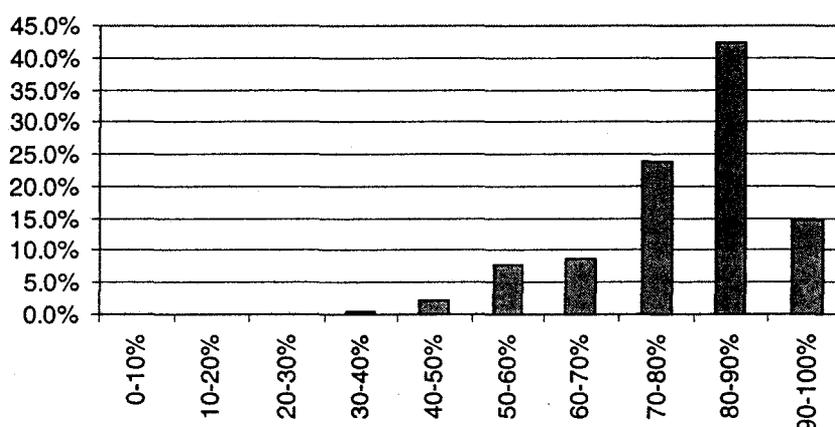


Figure 84 : distribution des conversions pour la chimiothèque  
(abscisse : intervalles de conversion – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

Les conversions se situent entre 30% et 100%. Plus de 80% des conversions sont supérieures à 70%. Les résultats sont donc meilleurs que pour la première chimiothèque de tétrahydroquinoléines. Sur la Figure 85 sont présentés quelques exemples d'analyses LC/MS

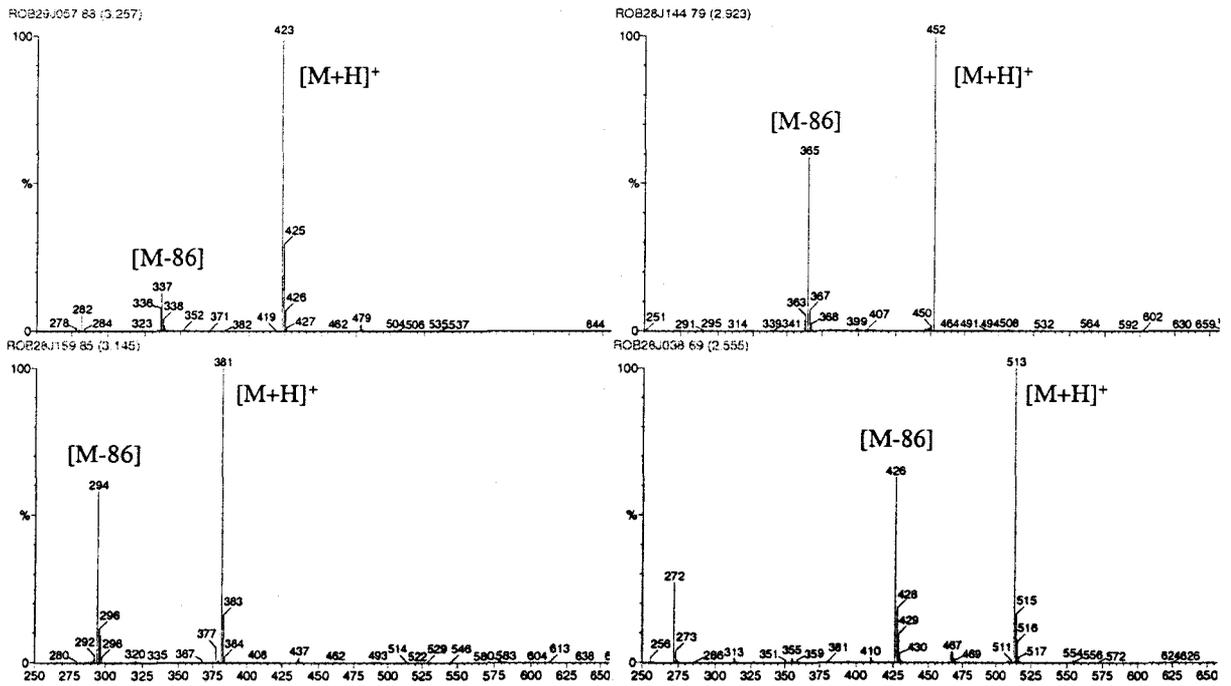


Figure 86 : spectrogrammes de masse des analyses LC/MS de la Figure 85

représentatives de la chimiothèque. Dans tous les cas, un seul pic ayant la masse du produit a été détecté, correspondant au diastéréoisomère *cis*.

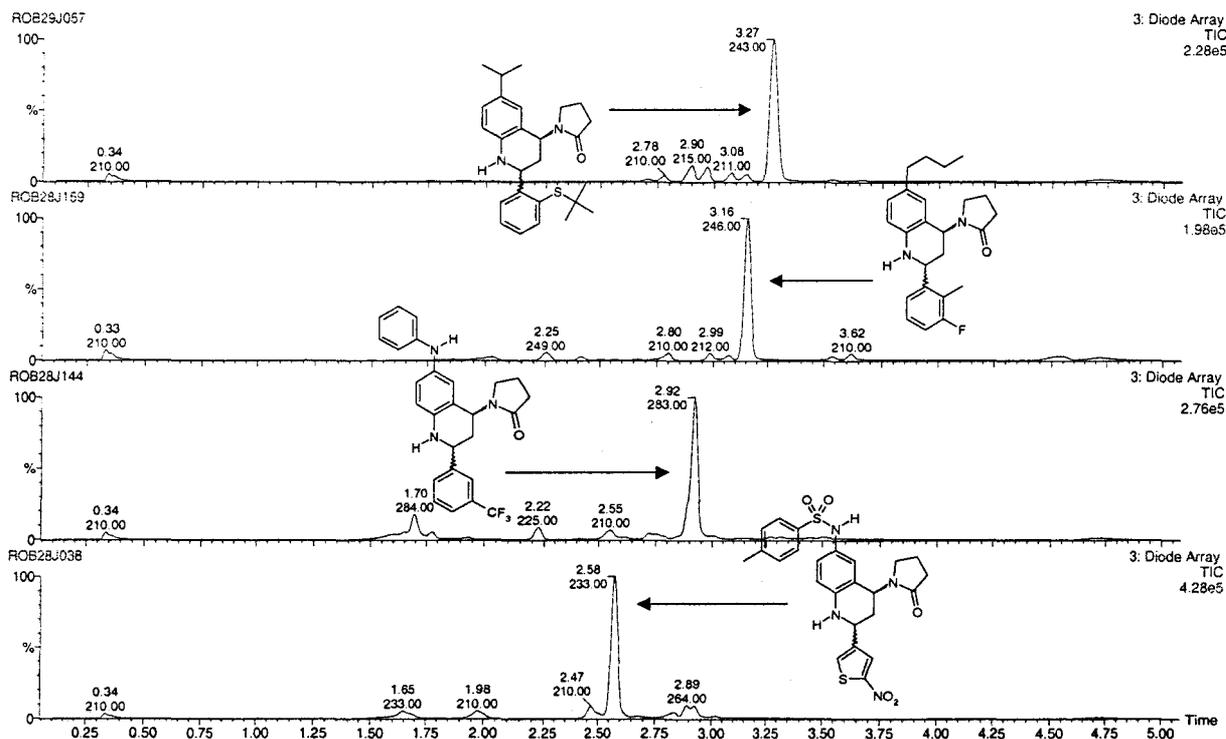


Figure 85 : exemples représentatifs d'analyses du contrôle qualité

Les spectrogrammes de masse associés à ces analyses (Figure 86 – ci-contre), montre qu'une fragmentation des tétrahydroquinolines est systématique. Le fragment de masse 87, correspond à une élimination de la pyrrolidinone qui conduit aux quinoléines **120** (Figure 87).

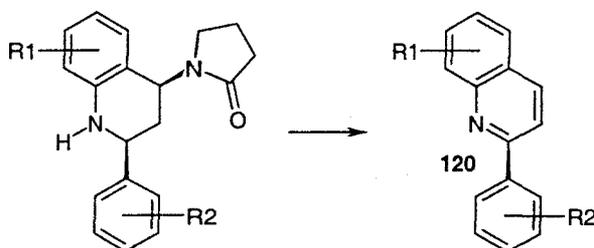


Figure 87 : fragmentation des tétrahydroquinolines en APCI+

### VIII.3. Diversité des chimiothèques de tétrahydroquinolines.

Nous venons de voir que l'utilisation de la *N*-vinylpyrrolidinone en tant qu'alcène nous a conduit à la synthèse d'une seconde chimiothèque de tétrahydroquinolines (chimiothèque

NVP) différente de celle synthétisée avec les alcènes dihydrofurane et dihydropyrane (chimiothèque DHP + DHF).

Ces deux chimiothèques ont été comparées selon plusieurs critères de diversité. Premièrement, la répartition des masses moléculaires des produits (Figure 88) montre un profil similaire, avec un décalage en masse d'environ 75 Da au profit de la chimiothèque NVP, ce qui est plus que la différence de masse des tenseurs (35 Da). Les monomères choisis pour la deuxième chimiothèque ont donc une masse moyenne augmentée par rapport à la première.

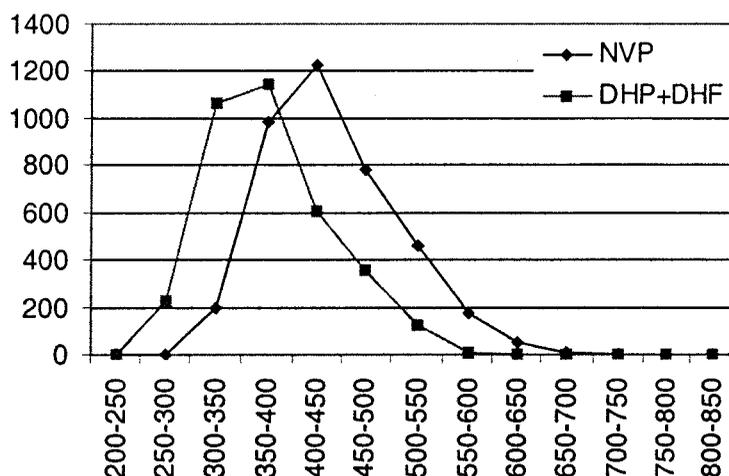


Figure 88 : répartition des masses moléculaires des tétrahydroquinoléines

(abscisse : intervalles de masse moléculaire – ordonnée : nombre de produits)

L'évaluation du nombre d'éléments de pharmacophore pour les monomères des deux chimiothèques permet d'avoir un reflet de la diversité des produits finis. Les 100 monomères de la chimiothèque DHP + DHF apportent 288 éléments de pharmacophore. Les 122 monomères de la chimiothèque NVP en apportent 471. Ainsi, en passant de 2,9 éléments par monomère à 3,9, le gain entre les deux chimiothèques a été d'un élément de pharmacophore supplémentaire par monomère.

Si on examine plus précisément la nature des éléments de pharmacophore inclus dans les deux chimiothèques (Figure 89), le gain en diversité devient évident : la proportion des éléments aliphatique, très majoritaire dans la chimiothèque DHP + DHF, a été diminuée au profit des autres éléments. Un nombre important de centres accepteurs de liaison hydrogène a

été introduit. Il en est de même pour les centres donneurs de liaison hydrogène, avec le recrutement d'aldéhydes aromatiques substitués par des fonctions hydroxyles ou acides.

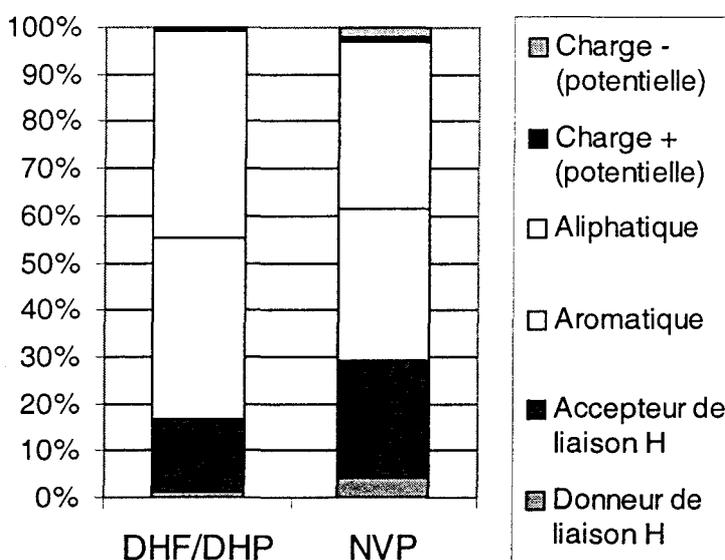


Figure 89 : répartition des éléments de pharmacophore

Enfin, la proportion de centres potentiellement protonables ou déprotonables a été légèrement augmentée.

## IX. Conclusions.

En utilisant un alcène de type ènamide, une chimiothèque de tétrahydroquinoléines très différente de celle issue des éthers d'énol a été synthétisée. Nous avons vu que les règles de réactivité et de sélection des monomères dépendent en grande partie du tenseur utilisé. Il est fort probable que l'utilisation d'une autre famille d'alcène conduirait à une chimiothèque de format et de diversité nouvelle.

Les analyses RMN ont montré que chaque alcène apporte une diversité de conformation aux tétrahydroquinoléines. Des différences au point de vue du mécanisme réactionnel ont aussi été mises en évidence. Les chimiothèques se complètent donc pour former une chimiothèque primaire de tétrahydroquinoléines très diverses.

## CONCLUSION GENERALE DE LA DEUXIEME PARTIE

Un protocole général de synthèse de tétrahydroquinoléines en phase homogène a été mis au point. Il utilise la condensation d'une imine et d'un alcène. La réaction a été discutée à travers différentes expériences pour mettre en évidence un mécanisme de type condensation de trois composants. Les règles de réactivité des trois partenaires impliqués dans la réaction ainsi que la méthode générale de sélection des monomères ont été présentées. Des différences de comportement ont été observées selon l'alcène utilisé : deux éthers d'énol proches en réactivité et en structure conduisent à des molécules analytiquement très distinctes, un énamide conduit à d'autres règles de réactivité pour les partenaires. L'étude des règles de réactivité des anilines a permis la mise au point de la synthèse de tétrahydroquinoléines en trois étapes.

En utilisant la diversité des anilines et des aldéhydes aromatiques, une chimiothèque de 8.240 tétrahydroquinoléines a été synthétisée en phase homogène grâce à des robots de synthèse organique à haut débit. Elle est composée de trois sous-chimiothèques selon l'alcène utilisé, le catalyseur et le nombre d'étapes chimiques impliquées dans la synthèse. Les trois sous-chimiothèques ont peu de recouvrement en diversité et constituent un ensemble divers de molécules facilement analoguables, trait typique d'une chimiothèque primaire.

L'évaluation au préalable de la réactivité de tous les partenaires (appelée « qualification ») a permis d'obtenir les tétrahydroquinoléines avec des conversions suffisantes pour les test de criblage. Certains produits secondaires ont été identifiés, et leur présence dans la chimiothèque a été minimisée par une sélection drastique des monomères. Les limites de la synthèse en phase homogène par rapport à la synthèse sur support solide ont ainsi été mises en évidence, en particulier dans le cas de la chimiothèque en trois étapes, qui conduit à des conversion globalement plus faibles.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

# PARTIE EXPERIMENTALE

## GENERALITES

Les analyses HPLC ont été réalisées par un appareil Shimadzu LC-10A à détection par double longueur d'onde, équipé d'une colonne en phase inverse C18 Tosohass TSK-GEL Super ODS (5 cm x 4,6 mm ID). Pour le dosage des monomères (ou des produits) en HPLC, plusieurs solutions du monomère à des concentrations différentes sont injectées dans les mêmes conditions. Une courbe d'étalonnage qui corrèle l'aire du pic obtenu et la concentration peut donc être tracée ( $Aire = a \times concentration + b$ ). Si on injecte dans les mêmes conditions un milieu réactionnel, il est alors possible de connaître la concentration en monomère et d'en déduire ainsi la quantité présente pour déterminer une conversion (disparition du monomère) ou un rendement (apparition d'un produit).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un système GC/MS ThermoQuest (Automass 150). Deux modes d'introduction ont été utilisés : injection d'une solution dans une colonne GC de type OV-1 (15 m x 0,25 mm ID – épaisseur du film 0,25 $\mu$ m) chauffée avec un gradient de température de 50 à 250°C (gaz vecteur : hélium), couplée au spectromètre de masse, ou introduction directe du produit solide dans la source du spectromètre de masse chauffée avec un gradient de température de 50 à 300°C. Trois modes d'ionisation ont été utilisés : impact électronique (EI), ionisation chimique positive au méthane (CI+) ou ionisation chimique négative au méthane (CI-).

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur une LC/MS Micromass (Platform-LC) utilisant une HPLC Hewlett-Packard HP1100 équipée d'une colonne Tosohass C18 TSK-GEL Super ODS. Deux modes d'ionisation ont été utilisés : ionisation chimique positive à pression atmosphérique (APCI+) et ionisation chimique négative à pression atmosphérique (APCI-).

Méthode chromatographique utilisée en HPLC et en LC/MS : solvant A (eau, 0,5% TFA) solvant B (20% eau, 80% acétonitrile, 0,425%TFA) ; débit : 2,75 mL / min ; temps d'analyse : 5 minutes ; gradient : 0 min : [B]=0% - 3 min : [B]=100% - 4 min : [B]=100% - 4.01 min [B]=0% - 5 min [B]=0%.

Les purifications par chromatographie flash ont été faites avec le Silica Gel 60 Macherey-Nager Silica (230-400 mesh ASTM). Les purifications en HPLC préparative ont été réalisées avec un appareil Shimadzu LC-8A à détection par double longueur d'onde, équipé d'une colonne en phase inverse C18 (45 cm x 2,5 cm ID) et d'un collecteur de fractions automatique.

Les spectres RMN proton et carbone  $^{13}\text{C}$  ont été réalisés sur un appareil BRUCKER DRX - 300 (300MHz) ou BRUCKER DMX - 600 (600 MHz) en utilisant le signal du solvant ( $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{DMSO-d}_6$ ) comme référence interne sauf indication contraire. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm. Les abréviations utilisées pour quantifier la multiplicité des signaux sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), h (heptuplet), m (massif). Les indices 'ax' et 'eq' se rapportent à la position axiale ou équatoriale des substituants sur un cycle non aromatique. Les signaux sont attribués aux hydrogènes (ou aux carbones) selon la numérotation de la molécule dessinée, ou selon les groupements lorsqu'il n'y a aucune confusion possible (NH, OMe, Me, tBu, iPr ou  $\text{H}\phi$  - protons d'un noyau aromatique).

La synthèse des chimiothèques a été réalisée sur un robot de synthèse organique parallèle comprenant un bras H.P. Orca, un diluteur Tecan Genesis, un planificateur de tâche et contrôleur Scitec Clara et un suivi d'information assuré par Oracle.

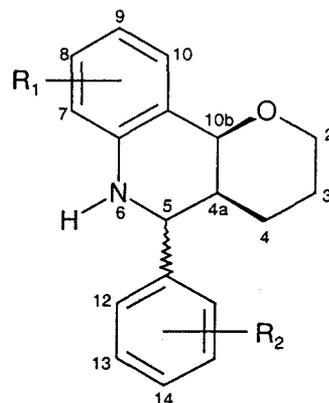
La modélisation moléculaire a été faite à l'aide du logiciel Cerius 2 ou ViewLab (société MSI).

## ANALYSES DE LA PARTIE 2.1.

### SYNTHESE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES

#### Procédure générale pour la synthèse de tétrahydroquinoléines substituées :

A une solution de 91  $\mu\text{L}$  d'aniline (1,0 mmol) dans 1 mL d'acétonitrile sont ajoutés 77  $\mu\text{L}$  (1,0 mmol) de TFA . Après 5 minutes d'agitation, 102  $\mu\text{L}$  (1,0 mmol) de benzaldéhyde dans 1 mL d'acétonitrile sont ajoutés. Le milieu réactionnel devient rapidement coloré et est agité pendant 5 minutes. Une solution de 91  $\mu\text{L}$  (1,0 mmol) de 3,4-dihydro-2H-pyrane dans 1 mL d'acétonitrile est ajoutée et le milieu est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est concentré *in vacuo* et purifié par chromatographie flash (élution par un mélange acétate d'éthyle/pentane=5/95) pour donner un solide.



5-Phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **6** (aniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 80% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 32% (diastéréoisomère *trans*).

CI+MS :  $m/z$  266  $[\text{M}+\text{H}]^+$  206  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$  182  $[\text{M}-\text{DHP}+\text{H}]^+$ .

Diastéréoisomère **6 trans** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,36 (1H, dm,  $J_{3\text{gem}}=12,9$  Hz, 3eq-H) 1,50 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}=13,8$  Hz, 4eq-H) 1,70 (1H, ddm,  $J_{4\text{gem}}=13,8$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4,5$  Hz, 4ax-H) 1,90 (1H, ddm,  $J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=4,4$  Hz,  $J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=11,9$  Hz, 3ax-H) 2,13 (1H, dm,  $J_{4\text{a}-5}=10,8$  Hz, 4a-H) 3,76 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11,5$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,5$  Hz, 2ax-H) 4,12 (1H, s, 6-H) 4,14 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,5$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2,3$  Hz, 2eq-H) 4,43 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,7$  Hz, 10b-H) 4,75 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=10,8$  Hz, 5-H) 6,56 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,0$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,74 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,6$  Hz,  $J_{9-10}=7,4$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,13 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,0$  Hz,  $J_{8-9}=7,6$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,26 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,4$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,41 (5H, m, H $\phi$ ).

Diastéréoisomère **6 trans** : RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  22,45 (C3) 24,55 (C4) 39,30 (C4a) 55,24 (C5) 69,07 (C2) 74,97 (C10b) 114,55 (C10) 117,88 (C8) 121,07 (Cq) 128,25 (C $\phi$ ) 128,33 (C $\phi$ ) 129,07 (C $\phi$ ) 129,79 (C9) 131,34 (C7) 142,74 (Cq) 145,17 (Cq).

5-(4-Méthoxy)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **31**  
(aniline, 4-méthoxybenzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 35% (pour le seul isomère obtenu). Rendement après purification = 17%  
(diastéréoisomère *trans*).

Diastéréoisomère **31 trans** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,36 (1H, m, 3eq-H) 1,52 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}=13,9$  Hz, 4eq-H) 1,68 (1H, ddm,  $J_{4\text{gem}}=13,1$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4,4$  Hz, 4ax-H) 1,87 (1H, ddm,  $J_{3\text{gem}}=12,9$  Hz,  $J_{3\text{eq}-4\text{ax}}=4,3$  Hz, 3ax-H) 2,09 (1H, ddm,  $J_{4\text{a}-5}=11,0$  Hz,  $J_{4\text{a}-10\text{b}}=2,5$  Hz, 4a-H) 3,76 (1H, ddm,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11,4$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,6$  Hz, 2ax-H) 3,85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4,15 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,4$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2,2$  Hz, 2eq-H) 4,42 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,5$  Hz, 10b-H) 4,71 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=11,0$  Hz, 5-H) 6,55 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,73 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,4$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 6,94 (2H, d,  $J_{12-13}=6,7$  Hz, 12-H) 7,12 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=7,4$  Hz,  $J_{8-10}=1,6$  Hz, 8-H) 7,24 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,6$  Hz, 10-H) 7,37 (2H, d,  $J_{13-12}=6,7$  Hz, 13-H).

5-(2,4-Diméthoxy)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **32**  
(aniline, 2,4-diméthoxybenzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 45% (pour le seul isomère obtenu). Rendement après purification = 28%  
(diastéréoisomère *trans*).

CI+MS :  $m/z$  326  $[\text{M}+\text{H}]^+$  266  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$ .

Diastéréoisomère **32 trans** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,38 (1H, m, 3eq-H) 1,55 (1H, ddm,  $J_{4\text{gem}}=13,7$  Hz,  $J_{4\text{eq}-3\text{eq}}=2,4$  Hz, 4eq-H) 1,69 (1H, ddm,  $J_{4\text{gem}}=13,7$  Hz,  $J_{4\text{ax}-4\text{a}}=4,6$  Hz, 4ax-H) 1,92 (1H, ddm,  $J_{3\text{gem}}=11,5$  Hz,  $J_{3\text{ax}-4\text{eq}}=4,6$  Hz, 3ax-H) 2,20 (1H, dm,  $J_{4\text{a}-4\text{eq}}=5,6$  Hz, 4a-H) 3,30 (1H, s, 6-H) 3,72 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,0$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=9,6$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,6$  Hz, 2ax-H) 3,85 (6H, s, 2  $\text{OCH}_3$ ) 4,04 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}=11,0$  Hz, 2eq-H) 4,45 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=3,0$  Hz, 10b-H) 5,14 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=10,4$  Hz, 5-H) 6,51 (1H, d,  $J_{13-15}=2,4$  Hz, 13-H) 6,54 (1H, dd,  $J_{15-13}=2,4$  Hz,  $J_{15-16}=8,3$  Hz, 15-H) 6,60 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,0$  Hz, 7-H) 6,77 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,4$  Hz,  $J_{9-10}=8,0$  Hz,  $J_{9-7}=1,0$  Hz, 9-H) 7,12 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=7,4$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,28 (1H, dd,  $J_{10-9}=8,0$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,37 (1H, d,  $J_{16-15}=8,3$  Hz, 16-H).

5-(4-Nitro)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **33** (aniline, 4-nitrobenzaldéhyde et 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) :

Rendement estimé = 90% (pour les deux diastéréoisomère). Rendement = 58% (pour les deux diastéréoisomères, chacun isolé pur). Spectres RMN complets reproduits en fin de rapport.

CI+MS :  $m/z$  311 [M+H]<sup>+</sup> 227 [M-DHP+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **33 trans** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,43 (2H, m, 3eq-H + 4eq-H) 1,78 (2H, m, 4ax-H + 3ax-H) 2,14 (1H, dm,  $J_{4a-5}=10,5$  Hz, 4a-H) 3,77 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,3$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=11,3$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,2$  Hz, 2ax-H) 4,12 (1H, s, 6-H) 4,13 (1H, dm,  $J_{2gem}=11,3$  Hz, 2eq-H) 4,43 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,8$  Hz, 10b-H) 4,87 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,5$  Hz, 5-H) 6,61 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,79 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,4$  Hz,  $J_{9-10}=8,0$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,16 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=7,4$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,28 (1H, dd,  $J_{10-9}=8,0$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,65 (2H, d,  $J_{13-12}=8,7$  Hz, 13-H) 8,27 (2H, d,  $J_{12-13}=8,7$  Hz, 12-H).

Diastéréoisomère **33 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,28 (2H, m, 3eq-H + 4eq-H) 1,57 (2H, m, 4ax-H + 3ax-H) 2,24 (1H, m, 4a-H) 3,48 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,5$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=11,0$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=3,0$  Hz, 2ax-H) 3,64 (1H, dm,  $J_{2gem}=11,5$  Hz, 2eq-H) 4,10 (1H, s, 6-H) 4,84 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,6$  Hz, 10b-H) 5,37 (1H, d,  $J_{5-4a}=5,5$  Hz, 5-H) 6,68 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,0$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,88 (1H, ddd,  $J_{9-8}=8,0$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,16 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,0$  Hz,  $J_{8-9}=8,0$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,47 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,64 (2H, d,  $J_{13-12}=8,8$  Hz, 13-H) 8,28 (2H, d,  $J_{12-13}=8,8$  Hz, 12-H).

5-(4-Cyano)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **34** (aniline, 4-cyanobenzaldéhyde et 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) :

Rendement estimé = 90% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 52% (pour les deux diastéréoisomères, chacun isolé pur).

CI+MS :  $m/z$  291 [M+H]<sup>+</sup> 231 [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **34 trans** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,40 (1H, m, 3eq-H) 1,46 (1H, m, 4eq-H) 1,76 (2H, m, 4ax-H + 3ax-H) 2,14 (1H, dm,  $J_{4a-5}=10,5$  Hz, 4a-H) 3,78 (1H, ddd,  $J_{2gem}=J_{2ax-3ax}=11,2$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,0$  Hz, 2ax-H) 4,12 (1H, s, 6-H) 4,14 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2,1$  Hz, 2eq-H) 4,44 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,8$  Hz, 10b-H) 4,83 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,5$  Hz, 5-H) 6,62 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,0$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,80 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,4$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,17 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,0$  Hz,  $J_{8-9}=7,4$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,29 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,60 (2H, d,  $J_{12-13}=6,5$  Hz, 12-H) 7,71 (2H, d,  $J_{13-12}=6,5$  Hz, 13-H).

Diastéréoisomère **34 cis** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,53 (1H, m, 3eq-H) 1,63 (2H, m, 4eq-H + 4ax-H) 1,85 (1H, dm,  $J_{3\text{ax}-2\text{eq}}=6,3$  Hz, 3ax-H) 2,23 (1H, dm,  $J_{4\text{a}-10\text{b}}=2,6$  Hz, 4a-H) 3,48 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11,3$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=3,1$  Hz, 2ax-H) 3,65 (1H, dm,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=6,2$  Hz, 2eq-H) 3,86 (1H, s, 6-H) 4,80 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,6$  Hz, 10b-H) 5,38 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=5,5$  Hz, 5-H) 6,68 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,0$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,88 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,3$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,17 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,0$  Hz,  $J_{8-9}=7,3$  Hz,  $J_{8-10}=1,2$  Hz, 8-H) 7,48 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,2$  Hz, 10-H) 7,60 (2H, d,  $J_{12-13}=6,7$  Hz, 12-H) 7,71 (2H, d,  $J_{13-12}=6,7$  Hz, 13-H).

5-(2-Furyl)-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **36** (aniline, 2-furaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 45% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 39% (pour les deux diastéréoisomères, le diastéréoisomères *trans* isolé pur).

CI+MS :  $m/z$  256  $[\text{M}+\text{H}]^+$  195  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$ .

Diastéréoisomère **36 trans** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,44 (1H, dm,  $J_{3\text{eq}-2\text{ax}}=6,3$  Hz, 3eq-H) 1,61 (1H, dm,  $J_{4\text{eq}-3\text{ax}}=6,3$  Hz, 4eq-H) 1,78 (1H, m, 4ax-H) 1,81 (1H, m, 3eq-H) 2,44 (1H, ddm,  $J_{4\text{a}-5}=10,7$  Hz,  $J_{4\text{a}-10\text{b}}=2,8$  Hz, 4a-H) 3,76 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,0$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=6,3$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,6$  Hz, 2ax-H) 4,12 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}=11,0$  Hz, 2eq-H) 4,53 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,8$  Hz, 10b-H) 4,91 (1H, s, 6-H) 4,93 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=10,7$  Hz, 5-H) 6,42 (3H, m, 12-H + 13-H + 14-H) 6,75 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,93 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,2$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,20 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=7,2$  Hz,  $J_{8-10}=1,4$  Hz, 8-H) 7,31 (1H, d,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,4$  Hz, 10-H).

5-(2-Thiényl)-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **37** (aniline, 2-thiophèncarboxaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 75% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 7% (diastéréoisomère *trans*).

Diastéréoisomère *cis* : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,40 (1H, dm,  $J_{3\text{gem}}=12,7$  Hz, 3eq-H) 1,64 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}=12,2$  Hz, 4eq-H) 1,74 (1H, dddm,  $J_{4\text{gem}}=J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=12,2$  Hz,  $J_{4\text{ax}-4\text{a}}=4,4$  Hz, 4ax-H) 1,86 (1H, dddm,  $J_{3\text{gem}}=12,7$  Hz,  $J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=12,2$  Hz,  $J_{3\text{ax}-4\text{eq}}=3,8$  Hz, 3eq-H) 2,09 (1H, ddm,  $J_{4\text{a}-5}=10,7$  Hz,  $J_{4\text{a}-10\text{b}}=2,7$  Hz, 4a-H) 3,76 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,3$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11,4$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,7$  Hz, 2ax-H) 4,13 (1H, ddd,  $J_{2\text{gem}}=11,3$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2,2$  Hz, 2eq-H) 4,25 (1H, s, 6-H) 4,43 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,7$  Hz, 10b-H) 5,10 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=10,7$  Hz, 5-H) 6,58 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,0$  Hz, 7-H) 6,76 (1H, ddd,  $J_{9-8}=8,0$  Hz,  $J_{9-10}=7,5$  Hz,  $J_{9-7}=1,0$  Hz, 9-H) 7,02

(1H, dd,  $J_{13-12}=3,2$  Hz,  $J_{13-14}=5,0$  Hz, 13-H) 7,10 (1H,  $J_{12-13}=3,2$  Hz, 12-H) 7,12 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=8,0$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,26 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,5$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,32 (1H, d,  $J_{14-13}=5,0$  Hz, 14-H).

5-(3-Pyridyl)-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **38** (aniline, 3-pyridinecarboxaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 70% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 48% (diastéréoisomère *trans*).

EIMS :  $m/z$  266  $M^+$  206  $[M-OCH_2CH_2CH]^+$ .

Diastéréoisomère **38 trans** : RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1,41 (1H, m, 3eq-H) 1,48 (1H, m, 4eq-H) 1,75 (1H, ddm,  $J_{4gem}=13,8$  Hz,  $J_{4ax-3eq}=4,5$  Hz, 4ax-H) 1,87 (1H, dm,  $J_{3gem}=12,0$  Hz, 3ax-H) 2,18 (1H, ddm,  $J_{4a-5}=10,9$  Hz,  $J_{4a-10b}=2,8$  Hz, 4a-H) 3,78 (1H, ddd,  $J_{2gem}=10,2$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=11,4$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,4$  Hz, 2ax-H) 4,13 (1H, s, 6-H) 4,15 (1H, dm,  $J_{2gem}=10,2$  Hz, 2eq-H) 4,46 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,8$  Hz, 10b-H) 4,83 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,9$  Hz, 5-H) 6,61 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,1$  Hz,  $J_{7-9}=1,1$  Hz, 7-H) 6,79 (1H, ddd,  $J_{9-8}=7,4$  Hz,  $J_{9-10}=7,6$  Hz,  $J_{9-7}=1,1$  Hz, 9-H) 7,16 (1H, ddd,  $J_{8-7}=8,1$  Hz,  $J_{8-9}=7,4$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,28 (1H, dd,  $J_{10-9}=7,6$  Hz,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,39 (1H, dd,  $J_{15-16}=7,4$  Hz,  $J_{15-14}=5,0$  Hz, 15-H) 7,84 (1H, ddd,  $J_{16-15}=7,4$  Hz,  $J_{16-14}=1,9$  Hz,  $J_{16-12}=1,6$  Hz, 16-H) 8,64 (1H, dm,  $J_{14-15}=5,0$  Hz, 14-H) 8,95 (1H, m, 12-H).

9-Méthoxy-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **39** (4-méthoxyaniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 30% (pour le seul isomère obtenu). Rendement après purification = 20% (diastéréoisomère *trans*).

CI+MS :  $m/z$  296  $[M+H]^+$  236  $[M-OCH_2CH_2CH]^+$ .

Diastéréoisomère **39 trans** : RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1,41 (1H, dm,  $J_{3gem}=13,5$  Hz, 3eq-H) 1,54 (1H, dm,  $J_{4gem}=13,9$  Hz, 4eq-H) 1,71 (1H, ddm,  $J_{4gem}=13,9$  Hz,  $J_{4ax-3eq}=4,6$  Hz, 4ax-H) 1,88 (1H, ddm,  $J_{3gem}=13,5$  Hz,  $J_{3ax-4eq}=4,3$  Hz, 3ax-H) 2,17 (1H, ddm,  $J_{4a-5}=10,8$  Hz,  $J_{4a-10b}=2,7$  Hz, 4a-H) 3,77 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=11,4$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,5$  Hz, 2ax-H) 3,84 (3H, s, 15-H) 4,15 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2,4$  Hz, 2eq-H) 4,40 (1H, s, 6-H) 4,48 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,7$  Hz, 10b-H) 4,74 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,8$  Hz, 5-H) 6,72 (1H, dd,  $J_{9-8}=8,2$  Hz,  $J_{9-10}=7,1$  Hz, 9-H) 6,77 (1H, dd,  $J_{8-9}=8,2$  Hz,  $J_{8-10}=1,7$  Hz, 8-H) 6,94 (1H, dd,  $J_{10-8}=1,7$  Hz,  $J_{10-9}=7,1$  Hz, 10-H) 7,43 (5H, m,  $H\phi$ ).

9-Chloro-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **40** (4-chloroaniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) :

Rendement estimé = 55% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 47% (diastéréoisomère *trans*).

CI+MS :  $m/z$  300 [M+H]<sup>+</sup> 364 [M-Cl]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **40 trans** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,39 (1H, dm, J<sub>3gem</sub>=13,0 Hz, 3eq-H) 1,51 (1H, dm, J<sub>4gem</sub>=12,9 Hz, 4eq-H) 1,69 (1H, ddm, J<sub>4gem</sub>=12,9 Hz, J<sub>4ax-3eq</sub>=4,6 Hz, 4ax-H) 1,87 (1H, ddm, J<sub>3gem</sub>=13,0 Hz, J<sub>3eq-4ax</sub>=4,3 Hz, 3eq-H) 2,10 (1H, ddm, J<sub>4a-5</sub>=10,6 Hz, J<sub>4a-10b</sub>=2,9 Hz, 4a-H) 3,74 (1H, ddd, J<sub>2gem</sub>=11,3 Hz, J<sub>2ax-3ax</sub>=11,4 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=2,6 Hz, 2ax-H) 4,10 (1H, s, 6-H) 4,11 (1H, ddd, J<sub>2gem</sub>=11,3 Hz, J<sub>2eq-3eq</sub>=J<sub>2eq-3ax</sub>=2,2 Hz, 2eq-H) 4,38 (1H, d, J<sub>10b-4a</sub>=2,9 Hz, 10b-H) 4,71 (1H, d, J<sub>5-4a</sub>=10,6 Hz, 5-H) 6,49 (1H, d, J<sub>7,8</sub>=8,6 Hz, 7-H) 7,07 (1H, dd, J<sub>8,7</sub>=8,6 Hz, J<sub>8-10</sub>=2,5 Hz, 8-H) 7,24 (1H, d, J<sub>10,8</sub>=2,5 Hz, 10-H) 7,40 (5H, m, H $\phi$ ).

9-Ethoxycarbonyl-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **41** (4-aminobenzoate d'éthyle, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) :

Rendement estimé = 90% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 53% (pour les deux diastéréoisomères, le diastéréoisomère *trans* isolé pur).

CI+MS :  $m/z$  338 [M+H]<sup>+</sup> 292 [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **41 trans** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,39 (3H, J<sub>14-13</sub>=7,1 Hz, 14-H) 1,43 (1H, m, 3eq-H) 1,52 (1H, m, 4eq-H) 1,71 (1H, m, 4ax-H) 1,88 (1H, m, 3eq-H) 2,10 (1H, dm, J<sub>4a-5</sub>=10,8 Hz, 4a-H) 3,78 (1H, ddd, J<sub>2gem</sub>=J<sub>2ax-3ax</sub>=11,6 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=2,6 Hz, 2ax-H) 4,13 (1H, ddd, J<sub>2gem</sub>=11,6 Hz, J<sub>2eq-3eq</sub>=J<sub>2eq-3ax</sub>=2,2 Hz, 2eq-H) 4,34 (2H, q, J<sub>13-14</sub>=7,1 Hz, 13-H) 4,45 (1H, d, J<sub>10b-4a</sub>=2,7 Hz, 10b-H) 4,80 (1H, d, J<sub>5-4a</sub>=10,8 Hz, 5-H) 6,52 (1H, d, J<sub>7,8</sub>=8,5 Hz, 7-H) 7,40 (5H, m, H $\phi$ ) 7,82 (1H, dd, J<sub>8,7</sub>=8,5 Hz, J<sub>8-10</sub>=2,0 Hz, 8-H) 7,98 (1H, d, J<sub>10,8</sub>=2,0 Hz, 10-H).

7-Isopropyl-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **45** (2-isopropylaniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) :

Rendement estimé = 90% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 4% (pour les deux diastéréoisomères).

Diastéréoisomère **45 trans** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,22 (3H, d, J<sub>16-15</sub>=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>) 1,25 (3H, d, J<sub>17-15</sub>=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>) 1,50 (1H, dm, J<sub>3gem</sub>=14,9 Hz, 3eq-H) 1,60 (1H, m, 4eq-H) 1,69 (1H, ddm, J<sub>4gem</sub>=13,7 Hz, J<sub>4ax-3eq</sub>=4,7 Hz, 4ax-H) 1,90 (1H, ddm, J<sub>3gem</sub>=14,9 Hz, J<sub>3ax-</sub>

$_{2ax}=12,1$  Hz,  $_{3ax-H}$  2,12 (1H, ddm,  $J_{4a-5}=11,0$  Hz,  $J_{4a-10b}=2,7$  Hz,  $_{4a-H}$  2,77 (1H, h,  $J_{15-16}=J_{15-17}=6,8$  Hz,  $\underline{CH}(CH_3)_2$  3,77 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=12,1$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,5$  Hz,  $_{2ax-H}$  4,10 (1H, s, 6-H) 4,15 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2,3$  Hz,  $_{2eq-H}$  4,44 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,7$  Hz,  $_{10b-H}$  4,80 (1H, d,  $J_{5-4a}=11,0$  Hz, 5-H) 6,70 (1H, dd,  $J_{9,8}=7,7$  Hz,  $J_{9,10}=7,5$  Hz, 9-H) 7,10 (1H, dd,  $J_{8,9}=7,7$  Hz,  $J_{8,10}=1,4$  Hz, 8-H) 7,20 (1H, dd,  $J_{10,9}=7,5$  Hz,  $J_{10,8}=1,4$  Hz, 10-H) 7,40 (5H, m, H $\phi$ ).

7-Méthoxy-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **46** (2-méthoxyaniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

Rendement estimé = 85% (pour les deux diastéréoisomères). Rendement après purification = 60% (pour les deux diastéréoisomères).

Diastéréoisomère **46 trans** : RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1,41 (1H, dm,  $J_{3gem}=13,5$  Hz,  $_{3eq-H}$  1,54 (1H, dm,  $J_{4gem}=14,0$  Hz,  $_{4eq-H}$  1,71 (1H, ddm,  $J_{4ax-3ax}=13,7$  Hz,  $J_{4ax-3eq}=4,6$  Hz,  $_{4ax-H}$  1,88 (1H, tq,  $J_{3ax-2ax}=12,8$  Hz,  $J_{3ax-4eq}=4,3$  Hz,  $_{3ax-H}$  2,17 (1H, ddm,  $J_{4a-5}=10,8$  Hz,  $J_{4a-10b}=2,8$  Hz,  $_{4a-H}$  3,77 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=12,8$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,5$  Hz,  $_{2ax-H}$  3,84 (3H, s,  $OCH_3$ ) 4,15 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2,4$  Hz,  $_{2eq-H}$  4,40 (1H, s, 6-H) 4,48 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,8$  Hz,  $_{10b-H}$  4,74 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,8$  Hz, 5-H) 6,72 (1H, dd,  $J_{9,8}=8,2$  Hz,  $J_{9,10}=7,1$  Hz, 9-H) 6,77 (1H, dd,  $J_{8,9}=8,2$  Hz,  $J_{8,10}=1,8$  Hz, 8-H) 6,94 (1H, dd,  $J_{10,9}=7,1$  Hz,  $J_{10,8}=1,8$  Hz, 10-H) 7,43 (5H, m, H $\phi$ ).

7-Chloro-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **47** (2-chloroaniline, benzaldéhyde et 3,4-dihydro-2H-pyrane) :

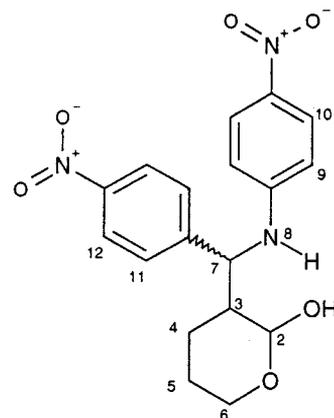
Rendement estimé = 60% (deux diastéréoisomères). Rendement = 40% (isomère *trans*).

CI+MS :  $m/z$  300 [M+H] $^+$ .

Diastéréoisomère **47 trans** : RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1,43 (1H, m,  $_{3eq-H}$  1,57 (1H, dm,  $J_{4gem}=14,0$  Hz,  $_{4eq-H}$  1,71 (1H, ddm,  $J_{4ax-3ax}=13,7$  Hz,  $J_{4ax-3eq}=4,6$  Hz,  $_{4ax-H}$  1,90 (1H, ddm,  $J_{3gem}=11,6$  Hz,  $J_{3ax-4eq}=4,4$  Hz,  $_{3ax-H}$  2,13 (1H, ddm,  $J_{4a-5}=10,7$  Hz,  $J_{4a-10b}=2,8$  Hz,  $_{4a-H}$  3,76 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2ax-3ax}=11,4$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2,6$  Hz,  $_{2ax-H}$  4,13 (1H, ddd,  $J_{2gem}=11,2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2,2$  Hz,  $_{2eq-H}$  4,44 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,8$  Hz,  $_{10b-H}$  4,67 (1H, s, 6-H) 4,78 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,7$  Hz, 5-H) 6,67 (1H, dd,  $J_{9,8}=7,6$  Hz,  $J_{9,10}=7,9$  Hz, 9-H) 7,19 (1H, dd,  $J_{8,9}=7,6$  Hz,  $J_{8,10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,23 (1H, dd,  $J_{10,9}=7,9$  Hz,  $J_{10,8}=1,5$  Hz, 10-H) 7,44 (5H, m, H $\phi$ ).

*N*-(4-Nitrophényl)-1-(2-hydroxytétrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-4-nitrobenzylamine **48** :

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinolines. Les produits majoritaires sont les produits secondaires (diastéréoisomères **48**). Le milieu est purifié par chromatographie flash dans les conditions classiques. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol, puis purifié par chromatographie couche épaisse par trois migration dans un mélange dichlorométhane / méthanol = 9/1.



Rendement de purification = 9% (pour les deux diastéréoisomères, l'un d'eux isolé pur).

APCI+ :  $m/z$  374 [M+H]<sup>+</sup> 356 [M-OH]<sup>+</sup> 313 [M-DHP-OH]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ 1,16 (1H, m, 5eq-H) 1,57 (2H, m, 4eq-H + 4-ax-H) 1,75 (1H, m, 5ax-H) 2,11 (1H, m, 3-H) 3,48 (1H, m, 6ax-H) 3,89 (1H, m, 6eq-H) 4,28 (1H, d, J<sub>8-7</sub>=3,0 Hz, 8-H) 4,66 (1H, m, 2-H) 5,10 (1H, m, 7-H) 6,60 (1H, large, OH) 6,61 (2H, d, J<sub>11-12</sub>=9,3 Hz, 11-H) 7,61 (2H, d, J<sub>9-10</sub>=8,9 Hz, 9-H) 7,96 (2H, d, J<sub>12-11</sub>=9,3 Hz, 12-H) 8,19 (2H, d, J<sub>10-9</sub>=8,9 Hz, 10-H).

RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ 21,86 (C5) 25,66 (C4) 45,30 (C3) 58,70 (C6) 59,04 (C2) 90,62 (C7) 111,94 (C11) 124,03 (C9) 126,37 (C12) 128,68 (C10).

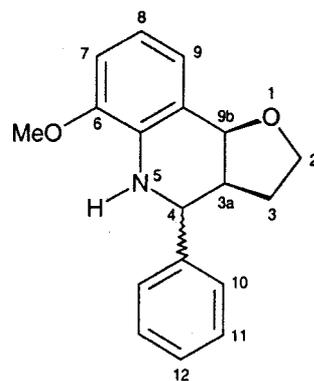
6-Méthoxy-4-phényl-(3a,4,5,9b)-tétrahydro-(tétrahydrofurano)-[2,3-*c*]-quinoléine **9** :

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 1h.

Conversion = 79% (pour les deux diastéréoisomères – Spectre RMN en fin de rapport).

APCI+ :  $m/z$  282 [M+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **9 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,51 (1H, m, 3eq-H) 1,89 (1H, m, 3ax-H) 2,33 (1H, dm, J<sub>3a-9b</sub>=5,2 Hz, 3a-H) 3,60 (1H, d, J<sub>4-3a</sub>=8,6 Hz, 4-H) 3,62 (1H, m, 2eq-H) 3,70 (3H, s, OMe) 3,83 (1H, ddd, J<sub>2gem</sub>=J<sub>2ax-3ax</sub>=8,3 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=6,0 Hz, 2ax-H) 4,44 (1H, d, J<sub>9b-3a</sub>=5,2 Hz, 9b-H) 4,78 (1H, s, 5-H) 6,60 (1H, dd, J<sub>8-9</sub>=8,0 Hz, J<sub>8-7</sub>=7,6 Hz, 8-H) 6,75 (1H, dd, J<sub>9-8</sub>=8,0 Hz, J<sub>9-7</sub>=1,2 Hz, 9-H) 6,83 (1H, dd, J<sub>7-8</sub>=7,6 Hz, J<sub>7-9</sub>=1,2 Hz, 7-H) 7,30 (3H, m, 10-H + 12-H) 7,41 (2H, m, 11-H).



Diastéréoisomère **9 cis** : RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  29,99 (C3) 43,81 (C3a) 57,74 (C-OMe) 58,03 (C4) 66,11 (C3) 77,15 (C9b) 110,08 (C9) 117,92 (C8) 124,31 (C7) 129,12 (C $\phi$ ) 129,67 (C $\phi$ ) 130,05 (C $\phi$ ).

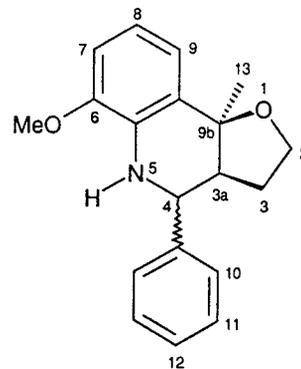
6-Méthoxy-9b-méthyl-4-phényl-(3a,4,5,9b)-tétrahydro(tétrahydrofurano)-[2,3-*c*]-quinoléine **10**  
Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 1h.

Conversion = 63% (pour les deux diastéréoisomères).

APCI+ :  $m/z$  296 [M+H] $^+$ .

Diastéréoisomère **10 cis** : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :

$\delta$  1,13 (3H, s, 13-H) 1,64 (1H, m, 3eq-H) 2,06 (1H, m, 3ax-H) 2,30 (1H, 3a-H) 3,59 (1H, m, 2eq-H) 3,69 (1H, m, 2ax-H) 3,72 (3H, s, OMe) 3,89 (1H, dd,  $J_{4-3a}=8,4$  Hz,  $J_{4-NH}=1,3$  Hz, 4-H) 4,92 (1H, s, 5-H) 6,59 (1H, dd,  $J_{8,9}=8,0$  Hz,  $J_{8,7}=7,8$  Hz, 8-H) 6,70 (1H, dd,  $J_{9,8}=8,0$  Hz,  $J_{9,7}=1,3$  Hz, 9-H) 6,87 (1H, dd,  $J_{7,8}=7,8$  Hz,  $J_{7,9}=1,3$  Hz, 7-H) 7,33 (5H, m, 10-H + 12-H + 11-H).



Diastéréoisomère **10 cis** : RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  28,71 (C13) 29,87 (C3) 50,67 (C3a) 56,30 (C-OMe) 57,77 (C4) 64,15 (C3) 109,25 (C9) 117,52 (C8) 120,54 (C7) 128,21 (C $\phi$ ) 128,30 (C $\phi$ ) 129,19 (C $\phi$ ).

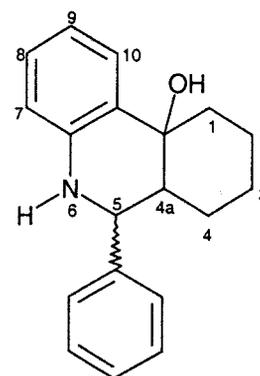
5-Phényl-10b-hydroxy-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(cyclohexano)-[*c*]-quinoléine **14** :

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 24h.

Conversion = 78% (pour les deux diastéréoisomères).

CI+MS :  $m/z$  280 [M+H] $^+$  187 [M-C $_6\text{H}_9\text{OH}$ ] $^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1,63 (4H, m, 2 x CH $_2$ ) 1,95 (2H, m, CH $_2$ ) 2,42 (2H, m, CH $_2$ ) 2,83 (1H, m, 4a-H) 4,66 (1H, s, OH) 4,67 (0,5H, d,  $J_{5-4a}=7,1$  Hz, 5-H *cis*) 4,85 (0,5H, d,  $J_{5-4a}=4,2$  Hz, 5-H *trans*) 6,61 (3H, m, Har) 7,12 (2H, m, H $\phi$ ) 7,31 (4H, m, H-7 + H-8 + H-9 + H-10).



### Bis-(3-indolo)-benzylméthane **16** :

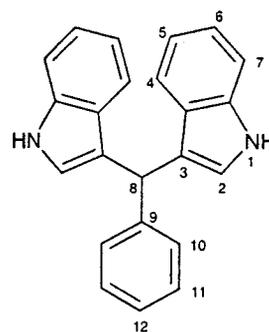
Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines, en utilisant deux équivalents d'indole. La réaction est stoppée après 1h.

Conversion = 95%.

CI+MS :  $m/z$  322  $[M]^+$  245  $[M-C_6H_5]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  5,93 (1H, s, 8-H) 6,67 (2H, d,  $J_{2-1}=1,9$ Hz, 2-H) 7,05 (2H, dd,  $J_{6-5}=7,9$  Hz,  $J_{6-7}=7,2$  Hz, 6-H) 7,21 (2H, dd,  $J_{5-6}=7,9$  Hz,  $J_{5-4}=7,3$  Hz, 5-H) 7,29 (2H, d,  $J_{4-5}=7,3$  Hz, 4-H) 7,37 (7H, m, Har + 7-H) 7,89 (2H, s, 1-H).

RMN  $^{13}C$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  40,61 (8-C) 111,45 (7-C) 119,65 (6-C) 120,12 (9-C) 120,36 (4-C) 122,35 (5-C) 124,04 (2-C) 126,56 (11-C) 127,49 (3-C) 128,64 (10-C) 129,15 (12-C) 137,09 (7a-C) 144,41 (2-C).



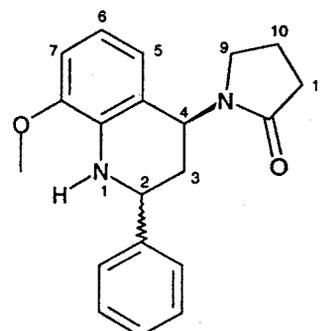
### 8-Méthoxy-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **19** :

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 3h.

Conversion = 85% (pour les deux diastéréoisomères).

APCI+ :  $m/z$  323  $[M+H]^+$  238  $[M\text{-pyrrolidinone}+H]^+$ .

Diastéréoisomère **19** *cis* : RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1,86 (2H, m, 10-H) 2,02 (2H, m, 11-H) 2,28 (2H, m, 9-H) 2,94 (1H, m, 9-Heq) 3,15 (1H, m, 9-Hax) 3,71 (3H, s, OMe) 4,55 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=11,4$  Hz,  $J_{2-3eq}=2,4$  Hz, 2-H) 5,45 (1H, dd,  $J_{4-3ax}=11,8$  Hz,  $J_{4-3eq}=5,7$  Hz, 4-H) 6,35 (1H, d,  $J_{5-6}=7,8$  Hz, 5-H) 6,55 (1H, dd,  $J_{6-5}=7,8$  Hz,  $J_{6-7}=7,7$  Hz, 6-H) 6,35 (1H, d,  $J_{7-6}=7,7$  Hz, 7-H) 7,31 (3H, m, Har) 7,44 (2H, m, Har).



### *N*-(4-Chlorophényl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrane-2-carboxamide **23** :

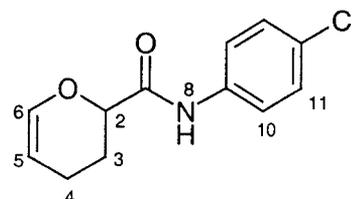
A une suspension de 3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-carboxylate de sodium (45 mg ; 0,3 mmol) dans 536  $\mu$ L de DMF est ajouté 0,33 équivalents de trisphosgène (29,4 mg ; 0,1 mmol) dans 400  $\mu$ L de THF. On observe un dégagement gazeux de dioxyde de carbone. Après cinq minutes d'agitation, 0,9 équivalent de 4-chloroaniline (34,4 mg ; 0,27 mmol) en solution dans 540  $\mu$ L

de DMF avec un équivalent de DIEA (47  $\mu$ L ; 0,27 mmol) est ajoutée. Un contrôle HPLC après 30 minutes montre une conversion de 90%. Le milieu réactionnel est évaporé puis repris dans 5 mL d'acétate d'éthyle et lavé par 2 x 5 mL de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 1M. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée pour donner 50 mg d'une poudre orangée.

Conversion = 90%.

APCI+ :  $m/z$  238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,92 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ) 2,06 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ) 4,44 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=8,6$  Hz,  $J_{2-3eq}=2,9$  Hz, 2-H) 4,79 (1H, dm,  $J_{5-6}=6,2$  Hz, 5-H) 6,49 (1H, dd,  $J_{6-5}=6,2$  Hz,  $J_{6-4}=1,5$  Hz, 6-H) 7,36 (2H, d,  $J_{10-11}=9,0$  Hz, 10-H) 7,71 (2H, d,  $J_{11-10}=9,0$  Hz, 11-H) 9,95 (1H, s, 8-H).

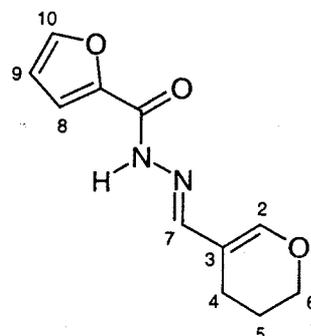


**2,3-Dihydro-2H-pyran-5-carboxaldéhyde-2-furoylhydrazone 25 :**

A une solution d'hydrazide-2-furoïque (38 mg ; 0,3 mmol) dans 3 mL de DMF est ajoutée une solution de 3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxaldéhyde (34 mg ; 0,3 mmol) dans 3 mL de DMF. Le milieu est agité pendant 1 heure puis évaporé. Le milieu est repris dans 10 mL d'acétate d'éthyle et lavé par 3 x 10 mL d'HCl 0,1M. La phase organique est évaporée et donne 61 mg (93%) d'un solide blanc.

APCI+ :  $m/z$  221  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,77 (2H, m, H-5eq + H-4eq) 2,18 (2H, m, H-5ax + H-4ax) 4,01 (2H, m, H-6) 6,60 (1H, dd,  $J_{9-8}=3,3$  Hz,  $J_{9-10}=1,8$  Hz, 9-H) 6,97 (1H, s, 7-H) 7,14 (1H, dd,  $J_{8-9}=3,3$  Hz,  $J_{8-10}=0,8$  Hz, 8-H) 7,83 (1H, s, 2-H) 7,88 (1H, dd,  $J_{10-9}=1,8$  Hz,  $J_{10-8}=0,8$  Hz, 10-H) 11,31 (1H, s, NH).

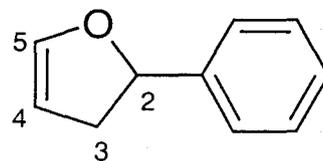


**2-Phényl-2,3-dihydrofurane 27 :**

Dans 2 mL de DMF sur tamis 4 angströms sont successivement versés 980 mg (10 mmol) d'acétate de potassium, 2,78 g (10 mmol) de chlorure de tétra-n-butylammonium, 1 g (5 mmol) d'iodure de phényle, 3,5 g (50 mmol) de 2,3-dihydrofurane et 56 mg (0,25 mmol) de diacétate de palladium (II). Le milieu est agité pendant 24 heures puis évaporé. Il est repris dans 10 mL

de DCM et filtré sur silice. Après évaporation, le produit est purifié par HPLC préparative pour donner 490 mg (69%) d'huile jaunue.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,59 (1H, ddm, J<sub>3eq-2</sub>=8,4 Hz, H-3eq) 3,06 (1H, ddm, J<sub>3ax-2</sub>=10,7 Hz, H-3ax) 4,94 (1H, dt, J<sub>4-5</sub>=5,0 Hz, J<sub>4-3</sub>=2,4 Hz, 4-H) 5,50 (1H, dd, J<sub>2-3ax</sub>=10,7 Hz, J<sub>2-3eq</sub>=8,4 Hz, 2-H) 6,43 (1H, dt, J<sub>5-4</sub>=5,0 Hz, J<sub>5-3</sub>=2,4 Hz, 5-H) 7,33 (5H, m, H $\phi$ )



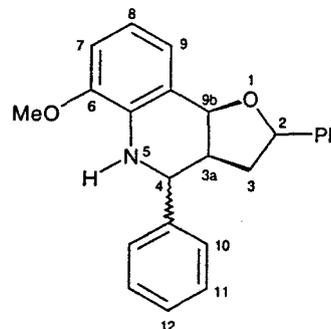
6-Méthoxy-2-phényl-4-phényl-(3a,4,5,9b)-tétrahydro-(tétrahydrofurano)-[2,3-c]-quinoléine **28**:

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 1 heure.

Conversion = 77% (pour les quatre diastéréoisomères).

APCI+ : *m/z* 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **28 cis** (Forme 1) : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,48 (1H, m, 3eq-H) 1,92 (1H, m, 3ax-H) 2,11 (1H, m, 3a-H) 3,74 (3H, s, OMe) 3,74 (1H, d, J<sub>4-3a</sub>=9,7 Hz, 4-H) 4,71 (1H, d, J<sub>9b-3a</sub>=5,5 Hz, 9b-H) 4,87 (1H, dd, J<sub>2-3ax</sub>=J<sub>2-3eq</sub>=8,3 Hz, 2-H) 6,64 (1H, dd, J<sub>8-9</sub>=8,2 Hz, J<sub>8-7</sub>=7,5 Hz, 8-H) 6,79 (1H, d, J<sub>9-8</sub>=8,2 Hz, 9-H) 6,92 (1H, d, J<sub>7-8</sub>=7,5 Hz, 7-H) 7,31 (5H, m, H $\phi$ ).



Diastéréoisomère **28 cis** (Forme 2) : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,50 (1H, m, 3eq-H) 1,95 (1H, m, 3ax-H) 2,16 (1H, m, 3a-H) 3,74 (3H, s, OMe) 3,96 (1H, d, J<sub>4-3a</sub>=10,7 Hz, 4-H) 4,94 (1H, d, J<sub>9b-3a</sub>=4,9 Hz, 9b-H) 5,14 (1H, dd, J<sub>2-3ax</sub>=J<sub>2-3eq</sub>=8,3 Hz, 2-H) 6,68 (1H, dd, J<sub>8-9</sub>=8,3 Hz, J<sub>8-7</sub>=7,6 Hz, 8-H) 6,81 (1H, d, J<sub>9-8</sub>=8,3 Hz, 9-H) 6,93 (1H, d, J<sub>7-8</sub>=7,6 Hz, 7-H) 7,37 (5H, m, H $\phi$ ).

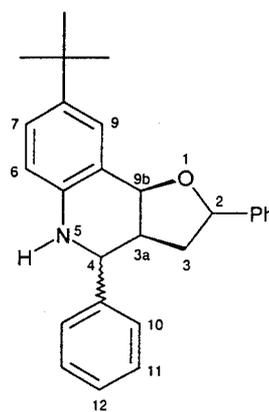
8-*tert*-Butyl-2-phényl-4-phényl-(3a,4,5,9b)-tétrahydro-(tétrahydrofurano)-[2,3-c]-quinoline **29**:

Le protocole est le même que pour la synthèse des tétrahydroquinoléines avec le dihydropyrane. La réaction est stoppée après 1 heure.

Conversion = 81% (pour les quatre diastéréoisomères).

APCI+ : *m/z* 384 [M+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **29 cis** (Forme 1) : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,90 (1H, m, 3eq-H) 2,04 (9H, s, tBu) 2,07 (1H, m, 3ax-H) 2,36 (1H, m, 3a-H) 3,70 (1H, d,  $J_{4-3a}=10,4$  Hz, 4-H) 4,64 (1H, d,  $J_{9b-3a}=5,2$  Hz, 9b-H) 4,85 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=J_{2-3eq}=8,0$  Hz, 2-H) 6,01 (1H, s, NH) 6,66 (1H, d,  $J_{6-7}=8,5$  Hz, 6-H) 7,07 (1H, dd,  $J_{7-6}=8,5$  Hz,  $J_{7-9}=2,3$  Hz, 7-H) 7,20 (1H, d,  $J_{9-7}=2,3$  Hz, 9-H) 7,33 (5H, m, H $\phi$ ).



Diastéréoisomère **29 cis** (Forme 2) : RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,92 (1H, m, 3eq-H) 2,04 (9H, s, tBu) 2,09 (1H, m, 3ax-H) 2,41 (1H, m, 3a-H) 3,89 (1H, d,  $J_{4-3a}=11,0$  Hz, 4-H) 4,92 (1H, d,  $J_{9b-3a}=4,7$  Hz, 9b-H) 5,15 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=J_{2-3eq}=8,0$  Hz, 2-H) 6,04 (1H, s, NH) 6,70 (1H, d,  $J_{6-7}=8,6$  Hz, 6-H) 7,09 (1H, dd,  $J_{7-6}=8,6$  Hz,  $J_{7-9}=2,3$  Hz, 7-H) 7,22 (1H, d,  $J_{9-7}=2,3$  Hz, 9-H) 7,35 (5H, m, H $\phi$ ).

### Protocole robotique de synthèse des tétrahydroquinoléines.

Protocole pour 12  $\mu\text{mol}$  de produit par puits :

Concentrations : anilines 1M dans l'acétonitrile avec 1 équivalent de TFA ; aldéhydes 0,5M dans l'acétonitrile ; alcène 0,5M dans l'acétonitrile ; DIEA 0,5M dans l'acétonitrile.

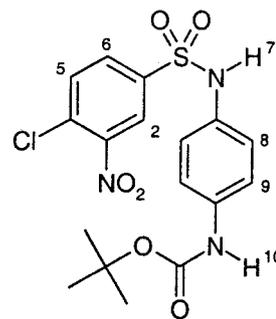
Mode opératoire : distribution de 12  $\mu\text{L}$  des solutions d'anilines ; distribution de 24  $\mu\text{L}$  des solutions d'aldéhydes ; agitation deux minutes ; distribution de 12  $\mu\text{L}$  de la solution du diénophile ; agitation 1 heure ; distribution de 12  $\mu\text{L}$  de la solution de DIEA ; agitation 2 minutes ; évaporation.

## ANALYSES DE LA PARTIE 2.2.

### SYNTHESE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES EN TROIS ETAPES

*N*-(4-*tert*-Butyloxycarbonylaminophényl)-3-nitro-4-chlorobenzènesulfonamide **56**.

A une solution de 104 mg de *N*-Boc-phénylènediamine (0,5 mmol) et 87  $\mu$ L de DIEA (0,5 mmol) dans 2 mL de DMF sont ajoutés 128 mg de 4-chloro-3-nitrobenzènesulfonylechlorure (0,5 mmol) dans 2 mL de THF. Après 2 heures d'agitation, le milieu est concentré *in vacuo* et purifié par chromatographie flash (élution par le dichlorométhane) pour donner 144 mg (67%) de solide jaune.

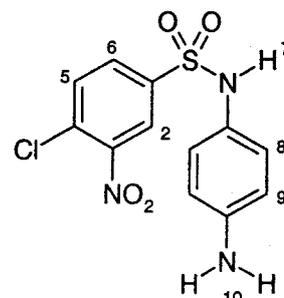


CI+MS :  $m/z$  328 [M-Boc+H]<sup>+</sup> 107 [1,4-phénylènediamine+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,45 (9H, s, Boc) 6,97 (2H, d,  $J_{8-9}$ =8,8 Hz, 8-H) 7,36 (2H, d,  $J_{9-8}$ = 8,8 Hz, 9-H) 7,88 (1H, dd,  $J_{6-5}$ =8,5 Hz,  $J_{6-2}$ =2,1 Hz, 6-H) 7,97 (1H, d,  $J_{5-6}$ =8,5 Hz, 5-H) 8,37 (1H, d,  $J_{2-5}$ =2,0 Hz, 2-H) 9,35 (1H, s, 7-H) 10,30 (1H, s, 10-H).

*N*-(4-Aminophényl)-3-nitro-4-chlorobenzènesulfonamide **57**.

Une émulsion de 120 mg de **56** (0,28 mmol) dans 5 mL de HCl, 1N est portée à 60°C pendant 2 heures avec agitation. Le milieu est évaporé puis repris dans 20 mL d'eau et neutralisé par NaHCO<sub>3</sub> 1M jusqu'à pH=8. Le précipité qui se forme est extrait par 2 fois 20 mL de dichlorométhane. La phase organique est évaporée pour donner 81 mg de poudre ocre (88%).



CI+MS :  $m/z$  328 [M+H]<sup>+</sup> 107 [1,4-phénylènediamine+H]<sup>+</sup>.

APCI+ :  $m/z$  369 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup> 328 [M+H]<sup>+</sup> 107 [1,4-phénylènediamine+H]<sup>+</sup>.

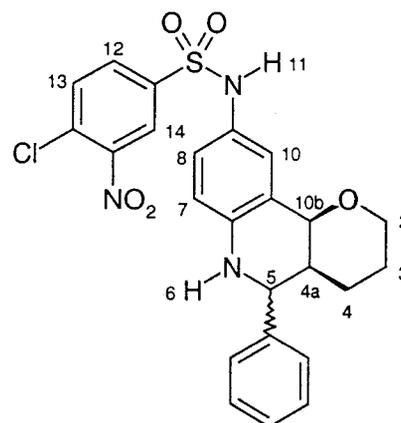
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  6,54 (2H, d,  $J_{8-9}$ =8,7 Hz, 8-H) 6,79 (2H, d,  $J_{9-8}$ = 8,7 Hz, 9-H) 7,66 (1H, s, 7-H) 7,76 (1H, d,  $J_{5-6}$ =8,4 Hz, 5-H) 7,76 (1H, dd,  $J_{6-5}$ =8,4 Hz,  $J_{6-2}$ =2,0 Hz, 6-H) 8,47 (1H, d,  $J_{2-6}$ =2,0 Hz, 2-H).

9-(3-Nitro-4-chlorobenzènesulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **58**.

A une solution de 40 mg de **57** (0,12 mmol) dans 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile sont ajoutés 9  $\mu\text{L}$  de TFA (0,12 mmol), puis après 5 minutes d'agitation 12  $\mu\text{L}$  de benzaldéhyde (0,12mmol) et 22  $\mu\text{L}$  de 3,4-dihydro-2H-pyrane (0,24mmol). Après 2 heures d'agitation, la solution est évaporée puis purifiée par chromatographie flash dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$  pour donner 43 mg d'huile jaune (70%).

APCI+ :  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

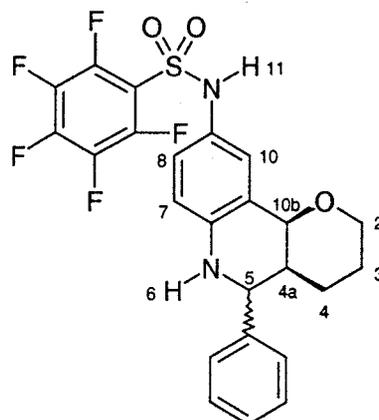
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,34 (1H, m, 3ax-H) 1,46 (1H, m, 4eq-H) 1,68 (1H, m, 4ax-H) 1,87 (1H, m, 3eq-H) 2,07 (1H, m, 4a-H) 3,69 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11,3$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2,4$  Hz, 2ax-H) 4,04 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}=10,6$  Hz, 2eq-H) 4,34 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,6$  Hz, 10b-H) 4,70 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=10,5$  Hz, 5-H) 6,29 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,34 (1H, s, 6-H) 6,64 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,71 (1H, d,  $J_{10-8}=2,4$  Hz, 10-H) 7,11 (1H, s, 11-H) 7,40 (5H, m,  $\text{H}\phi$ ) 7,47 (1H, d,  $J_{13-12}=8,4$  Hz, 13-H) 7,63 (1H, dd,  $J_{12-13}=8,4$  Hz,  $J_{12-14}=2,0$  Hz, 12-H) 8,00 (1H, d,  $J_{14-12}=2,0$  Hz, 14-H).



9-(Pentafluorobenzènesulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **68**.

APCI+ :  $m/z$  511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

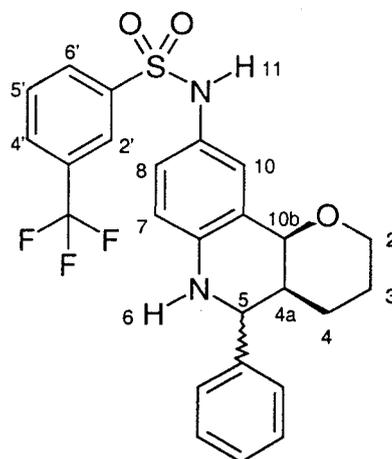
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1,13 (1H, m, 3ax-H) 1,22 (1H, m, 4eq-H) 1,55 (1H, m, 4ax-H) 1,58 (1H, m, 3eq-H) 1,94 (1H, m, 4a-H) 3,33 (1H, m, 2ax-H) 3,55 (1H, m, 2eq-H) 4,19 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2,4$  Hz, 10b-H) 4,38 (1H, d,  $J_{5-4\text{a}}=5,5$  Hz, 5-H) 6,12 (1H, s, NH) 6,57 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,75 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,90 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,34 (5H, m,  $\text{H}\phi$ ) 10,37 (1H, s,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ).



9-(3-Trifluorobenzènesulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **69**.

APCI+ :  $m/z$  489 [M+H]<sup>+</sup>.

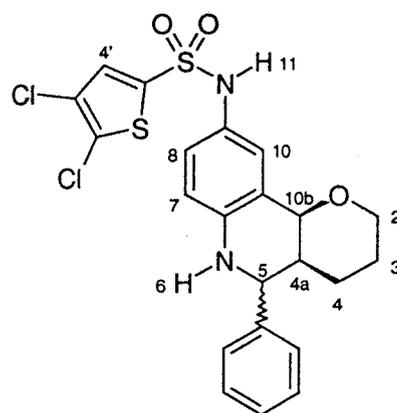
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,13 (1H, m, 3ax-H) 1,21 (1H, m, 4eq-H) 1,50 (1H, m, 4ax-H) 1,55 (1H, m, 3eq-H) 1,86 (1H, m, 4a-H) 3,12 (1H, m, 2ax-H) 3,28 (1H, m, 2eq-H) 4,00 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,6$  Hz, 10b-H) 4,30 (1H, d,  $J_{5-4a}=4,9$  Hz, 5-H) 6,15 (1H, s, NH) 6,49 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,70 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,3$  Hz, 8-H) 6,75 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,47 (5H, m, H $\phi$ ) 7,75 (1H, dd,  $J_{5'-4'}=J_{5'-6'}=7,9$  Hz, 5'-H) 7,86 (1H, d,  $J_{4'-5'}=7,8$  Hz, 4'-H) 7,98 (1H, d,  $J_{6'-5'}=7,9$  Hz, 6'-H) 8,09 (1H, s, 2'-H) 9,57 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).



9-(2,3-Dichlorothien-5-yl-sulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **70**.

APCI+ :  $m/z$  494 [M+H]<sup>+</sup>.

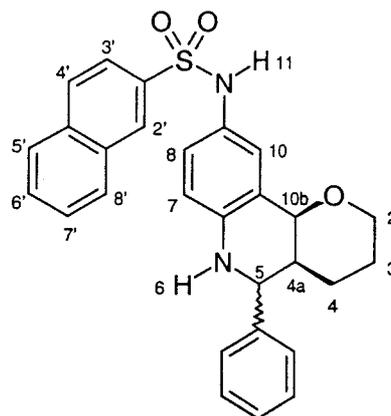
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,20 (2H, m, 3ax-H + 4eq-H) 1,30 (2H, m, 4ax-H + 3eq-H) 1,92 (1H, m, 4a-H) 2,84 (1H, m, 2ax-H) 3,30 (1H, m, 2eq-H) 4,00 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,2$  Hz, 10b-H) 4,31 (1H, d,  $J_{5-4a}=5,5$  Hz, 5-H) 6,10 (1H, s, NH) 6,60 (1H, d,  $J_{7-8}=8,5$  Hz, 7-H) 6,76 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,5$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,80 (1H, d,  $J_{10-8}=2,4$  Hz, 10-H) 7,34 (5H, m, H $\phi$ ) 7,90 (1H, s, 4'-H) 9,92 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).



9-(Naphth-2-yl-sulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **71**.

APCI+ :  $m/z$  489 [M+H]<sup>+</sup>.

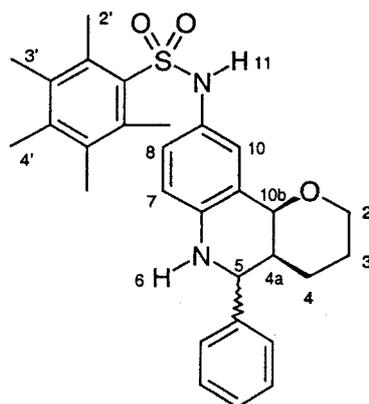
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,13 (1H, m, 3ax-H) 1,19 (1H, m, 4eq-H) 1,48 (1H, m, 4ax-H) 1,51 (1H, m, 3eq-H) 1,76 (1H, m, 4a-H) 3,32 (1H, m, 2ax-H) 3,63 (1H, m, 2eq-H) 4,04 (1H, d,  $J_{10b-4a}=3,0$  Hz, 10b-H) 4,34 (1H, d,  $J_{5-4a}=9,8$  Hz, 5-H) 6,07 (1H, s, NH) 6,37 (1H, d,  $J_{7-8}=9,2$  Hz, 7-H) 6,65 (1H, dd,  $J_{8-7}=9,0$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,69 (1H, d,  $J_{10-8}=2,4$  Hz, 10-H) 7,29 (5H, m, H $\phi$ ) 7,66 (4H, m, 4'-H + 5'-H + 7'-H) 7,98 (3H, m, 1'-H + 3'-H + 6'-H + 8'-H) 8,22 (1H, d,  $J_{1-4}=0,93$  Hz) 9,59 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).



9-(Pentaméthylbenzènesulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **72**.

APCI+ :  $m/z$  491 [M+H]<sup>+</sup>.

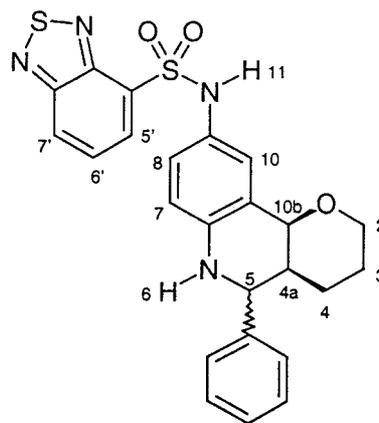
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,27 (1H, m, 3ax-H) 1,32 (1H, m, 4eq-H) 1,65 (1H, m, 4ax-H) 1,70 (1H, m, 3eq-H) 1,92 (1H, m, 4a-H) 2,20 (6H, s, 2'-H) 2,27 (3H, s, 4'-H) 2,45 (6H, s, 3'-H) 3,52 (1H, m, 2ax-H) 3,72 (1H, m, 2eq-H) 4,18 (1H, d,  $J_{10b-4a}=3,1$  Hz, 10b-H) 4,47 (1H, d,  $J_{5-4a}=9,5$  Hz, 5-H) 6,17 (1H, s, NH) 6,49 (1H, d,  $J_{7-8}=8,5$  Hz, 7-H) 6,71 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,77 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,40 (5H, m, H $\phi$ ) 9,33 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).



9-(Benzo-2,1,3-thiadiazol-4-yl-sulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **67**.

APCI+ :  $m/z$  479 [M+H]<sup>+</sup>.

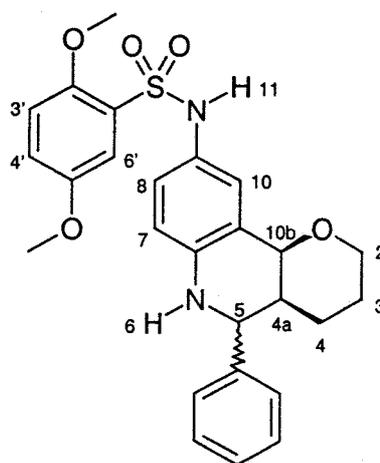
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,21 (1H, m, 3ax-H) 1,28 (1H, m, 4eq-H) 1,60 (1H, m, 4ax-H) 1,67 (1H, m, 3eq-H) 1,85 (1H, m, 4a-H) 3,48 (1H, m, 2ax-H) 3,66 (1H, m, 2eq-H) 4,10 (1H, d,  $J_{10b-4a}=3,0$  Hz, 10b-H) 4,43 (1H, d,  $J_{5-4a}=9,7$  Hz, 5-H) 6,13 (1H, s, NH) 6,40 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,63 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,70 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,38 (5H, m, H $\phi$ ) 8,15 (1H, d,  $J_{5'-6'}=6,9$  Hz, 5'-H) 7,84 (1H, dd,  $J_{6'-5'}=7,1$ ,  $J_{6'-7'}=8,7$  Hz, 6'-H) 8,41 (1H, d,  $J_{7'-6'}=8,8$  Hz, 7'-H) 9,92 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).

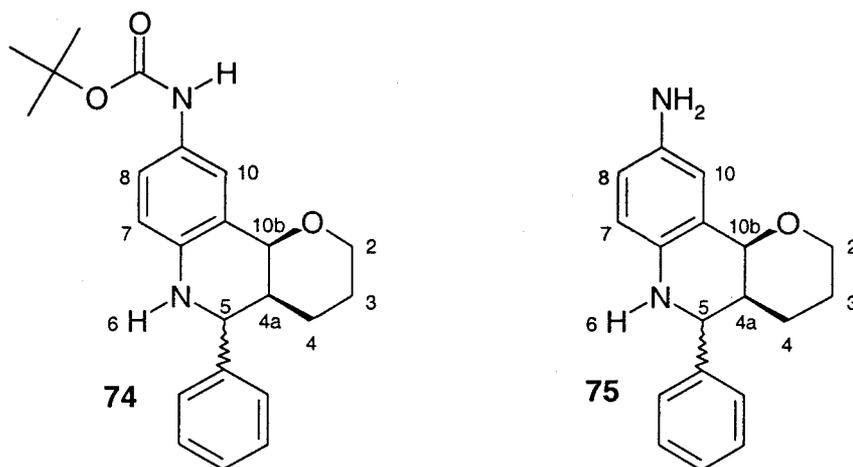


9-(2,5-Diméthoxybenzènesulfonamido)-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2H-pyrano)-[2,3-c]-quinoléine **73**.

APCI+ :  $m/z$  481 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,20 (1H, m, 3ax-H) 1,29 (1H, m, 4eq-H) 1,67 (1H, m, 4ax-H) 1,77 (1H, m, 3eq-H) 1,96 (1H, m, 4a-H) 3,59 (1H, m, 2ax-H) 3,74 (3H, s, *m*-OCH<sub>3</sub>) 3,80 (1H, m, 2eq-H) 3,93 (3H, s, *o*-OCH<sub>3</sub>) 4,20 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,9$  Hz, 10b-H) 4,47 (1H, d,  $J_{5-4a}=10,0$  Hz, 5-H) 6,10 (1H, s, NH) 6,47 (1H, d,  $J_{7-8}=8,7$  Hz, 7-H) 6,76 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,4$  Hz, 8-H) 6,86 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,17 (1H, d,  $J=2,4$ , 6'-H) 7,18 (2H, s, 3'-H + 4'-H) 7,41 (5H, m, H $\phi$ ) 9,26 (1H, s, SO<sub>2</sub>NH).





9-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **74** :

Rendement = 90% (pour les deux diastéréoisomères).

APCI+ :  $m/z$  381 [M+H]<sup>+</sup> 325 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **74** *cis* : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,27 (2H, m, 3eq-H + 4eq-H) 1,35 (9H, s, *t*Bu) 1,56 (1H, m, 4ax-H) 1,90 (1H, m, 3ax-H) 2,66 (1H, m, 4a-H) 3,20 (1H, m, 2ax-H) 3,35 (1H, m, 2eq-H) 4,48 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,2$  Hz, 10b-H) 5,08 (1H, d,  $J_{5-4a}=5,4$  Hz, 5-H) 5,60 (1H, s, 6-H) 6,48 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,93 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=1,5$  Hz, 8-H) 7,26 (5H, m, H $\phi$ ) 7,44 (1H, d,  $J_{10-8}=1,5$  Hz, 10-H) 8,77 (1H, s, NHBoc).

9-Amino-5-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **75** :

Rendement = 62% (pour les deux diastéréoisomères).

APCI+ :  $m/z$  281 [M+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **75** *cis* : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,08 (1H, m, 3eq-H) 1,19 (1H, m, 4eq-H) 1,35 (2H, m, 4ax-H + 3ax-H) 2,00 (1H, m, 4a-H) 3,18 (1H, m, 2ax-H) 3,47 (1H, m, 2eq-H) 4,63 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2,2$  Hz, 10b-H) 5,20 (1H, d,  $J_{5-4a}=5,4$  Hz, 5-H) 6,31 (1H, s, 6-H) 6,72 (1H, d,  $J_{7-8}=8,6$  Hz, 7-H) 6,94 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,6$  Hz,  $J_{8-10}=2,3$  Hz, 8-H) 7,14 (1H, d,  $J_{10-8}=2,3$  Hz, 10-H) 7,36 (5H, m, H $\phi$ ) 9,60 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

## **Protocole robotique de synthèse des tétrahydroquinoléines en trois étapes.**

Protocole pour 5  $\mu\text{mol}$  de produit par puits :

Concentrations : tenseur *N*-Boc-phénylènediamine 0,1M dans l'acétonitrile avec 1 équivalent de DIEA ; sulfochlorures 0,25M dans le tétrahydrofurane ; solution de TFA/DCM/HOH (47,5/47,5/5% en volume) ; TFA 0,25M dans  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}=9/1$  ; aldéhydes 0,25M dans l'acétonitrile ; alcène 0,5M dans l'acétonitrile ; DIEA 0,5M dans l'acétonitrile.

Mode opératoire :

Etape 1 : distribution de 50  $\mu\text{L}$  de la solution de tenseur ; distribution de 20  $\mu\text{L}$  des solutions de sulfochlorures ; agitation 1 heure ; évaporation.

Etape 2 : distribution de 100  $\mu\text{L}$  de la solution de TFA/DCM/HOH ; agitation 1 heure ; évaporation.

Etape 3 : distribution de 20  $\mu\text{L}$  de la solution de TFA ; agitation 2 heures ; distribution de 20  $\mu\text{L}$  des solutions d'aldéhydes ; distribution de 40  $\mu\text{L}$  de la solution de 3,4-dihydro-2*H*-pyrane ; agitation 1 heure ; distribution de 10  $\mu\text{L}$  de la solution de DIEA ; agitation 2 minutes ; évaporation.

## ANALYSES DE LA PARTIE 2.3.

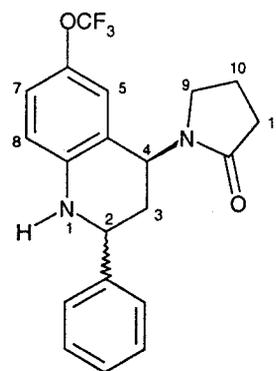
### SYNTHESE COMBINATOIRE DE TETRAHYDROQUINOLEINES CATALYSEE PAR Yb(OTf)<sub>3</sub>

6-Trifluorométhoxy-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **116** :

Conversion = 89%.

APCI+ :  $m/z$  377 [M+H]<sup>+</sup> 292 [quinoline+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **116 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ  
1,95 (2H, m, 10-Heq + 3-Heq) 1,98 (2H, m, 10-Hax + 3-Hax)  
2,36 (H, m, 9eq-H) 2,45 (H, m, 9ax-H) 3,05 (1H, m, 11-Heq)  
3,31 (1H, m, 11-Hax) 4,75 (1H, dd, J<sub>2-3ax</sub>=11,4 Hz, J<sub>2-3eq</sub>=2,2 Hz, 2-H)  
5,51 (1H, dd, J<sub>4-3ax</sub>=12,0 Hz, J<sub>4-3eq</sub>=5,5 Hz, 4-H)  
6,45 (1H, s, NH) 6,67 (1H, d, J<sub>5-7</sub>=2,5 Hz, 5-H)  
6,75 (1H, d, J<sub>8-7</sub>=8,8 Hz, 7-H) 7,02 (1H, dd, J<sub>7-8</sub>=8,8 Hz, J<sub>7-5</sub>=2,5 Hz, 7-H) 7,44 (5H, m, H $\phi$ ).

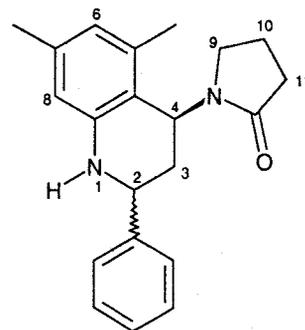


5,7-Diméthyl-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **117** :

Conversion = 81%.

APCI+ :  $m/z$  321 [M+H]<sup>+</sup> 234 [quinoline+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **117 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ  
1,65 (H, m, 9eq-H) 1,78 (H, m, 9ax-H) 2,09 (2H, m, 10-Heq + 3-Heq)  
2,13 (3H, s, Me) 2,15 (2H, m, 10-Hax + 3-Hax)  
2,17 (3H, s, Me) 2,60 (1H, m, 11-Heq) 2,93 (1H, m, 11-Hax)  
4,37 (1H, dd, J<sub>2-3ax</sub>=9,5 Hz, J<sub>2-3eq</sub>=3,0 Hz, 2-H) 5,34 (1H, dd, J<sub>4-3ax</sub>=8,0 Hz, J<sub>4-3eq</sub>=8,1 Hz, 4-H)  
5,92 (1H, s, NH) 6,31 (1H, s, 6-H) 6,46 (1H, s, 8-H) 7,42 (5H, m, H $\phi$ ).

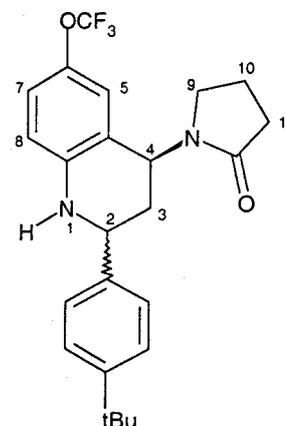


6-Trifluorométhoxy-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **118** :

Conversion = 80%. APCI+ :  $m/z$  433 [M+H]<sup>+</sup> 346 [quinoline+H]<sup>+</sup>.

Diastéréoisomère **118 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ

1,23 (6H, s, tBu) 1,84 (2H, m, 10-Heq + 3-Heq) 1,90 (2H, m, 10-Hax + 3-Hax) 2,27 (2H, m, 9-H) 2,94 (1H, m, 11-Heq) 3,24 (1H, m, 11-Hax) 4,54 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=11,4$  Hz,  $J_{2-3eq}=2,4$  Hz, 2-H) 5,39 (1H, dd,  $J_{4-3ax}=12,0$  Hz,  $J_{4-3eq}=5,5$  Hz, 4-H) 6,32 (1H, s, NH) 6,55 (1H, d,  $J_{5-7}=2,5$  Hz, 5-H) 6,62 (1H, d,  $J_{8-7}=8,8$  Hz, 7-H) 6,91 (1H, dd,  $J_{7-8}=8,8$  Hz,  $J_{7-5}=2,5$  Hz, 7-H) 7,34 (4H, m, H $\phi$ ).



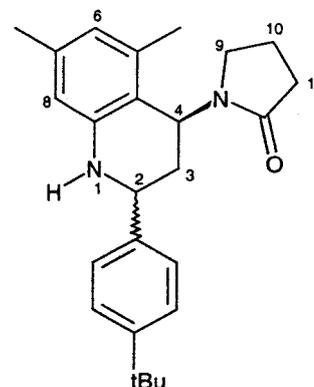
5,7-Diméthyl-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **119** :

Conversion = 85%. APCI+ :  $m/z$  377 [M+H]<sup>+</sup> 290 [quinoline+H]<sup>+</sup>.

Spectre RMN complet reproduit en fin de rapport.

Diastéréoisomère **119 cis** : RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ

1,58 (H, m, 9eq-H) 1,71 (H, m, 9ax-H) 2,02 (2H, m, 10-Heq + 3-Heq) 2,05 (3H, s, Me) 2,06 (2H, m, 10-Hax + 3-Hax) 2,07 (3H, s, Me) 2,51 (1H, m, 11-Heq) 2,83 (1H, m, 11-Hax) 4,25 (1H, dd,  $J_{2-3ax}=9,8$  Hz,  $J_{2-3eq}=2,8$  Hz, 2-H) 5,24 (1H, dd,  $J_{4-3ax}=8,0$  Hz,  $J_{4-3eq}=8,1$  Hz, 4-H) 5,80 (1H, s, NH) 6,22 (1H, s, 6-H) 6,36 (1H, s, 8-H) 7,33 (5H, m, H $\phi$ ).



**Protocole robotique de synthèse des tétrahydroquinoléines catalysée par Yb(OTf)<sub>3</sub> :**

Concentrations : anilines 0,1 M dans l'acétonitrile ; aldéhydes 0,1 M dans l'acétonitrile ; alcène 0,5 M dans l'acétonitrile ; Yb(OTf)<sub>3</sub> 5 mM dans l'acétonitrile ; TFA 0,1 M dans l'acétonitrile ; DIEA 0,1 M dans l'acétonitrile.

Mode opératoire (pour 6  $\mu$ mol de produit par puits) : distribution de 60  $\mu$ L des solutions d'anilines ; distribution de 60  $\mu$ L des solutions d'aldéhydes ; agitation une nuit ; distribution de 12  $\mu$ L de la solution du diénophile ; distribution de 12  $\mu$ L de la solution de catalyseur ; agitation 1 nuit ; distribution de 60  $\mu$ L de la solution de TFA ; agitation une heure ; distribution de 60  $\mu$ L de la solution de DIEA ; agitation 2 minutes ; évaporation.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (a) *Nature* **1996**, supplément au volume 384, 1.  
(b) Borman, S. *Chemical & Engineering News* **1998**, 6 avril, 47.
2. Filehne, W. *Berlin Klin. Wochenschr.*, **1883**, 20, 77.
3. Foster, R. ; Cheetham, B. L. *J. Trop. Med. Hyg.* **1968**, 71, 139.
4. Leeson, P. D. ; Carling, R. W. ; Moore, K. W. ; Moseley, A. M. ; Smith, J. D. ; Stevenson, G. ; Chan, T. ; Baker, R. ; Foster, A. C. ; Grimwood, S. ; Kemp, J. A. ; Marshall, G. R. ; Hoogsteen, K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1954.
5. Katritzky, A. R. ; Rachwal, S. ; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 15031.
6. Pavorov, L. S. ; Grigos, V. I. ; Mikhailov, B. M. *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R.* **1963**, 1878.
7. (a) Kiselyov, A. S. ; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6163.  
(b) Kiselyov, A. S. ; Smith II, L. ; Virgilio, A. ; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7987.  
(c) Kiselyov, A. S. ; Smith II, L. ; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5089.
8. (a) Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Inoue, K. ; Ohmizu, H. ; Kashimura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5753.  
(b) Kametani, T. ; Takeda, H. ; Suzuki, Y. ; Honda, T. *Synth. Comm.* **1985**, 15, 499.  
(c) Grieco, P. A. ; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3585.  
(d) Leardini, R. ; Nanni, D. ; Tundo, A. ; Zanardi, G. ; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1842.  
(e) Mellor, J. M. ; Merriman, G. D. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6115.  
(f) Mellor, J. M. ; Merriman, G. D. ; Mitchell, P. L. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12383.  
(g) Ishitani, H. ; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357.  
(h) Mellor, J. M. ; Rataj, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2619.
9. (a) Borrione, E. ; Prato, M. ; Scorrano, G. ; Stivanello, M. ; Lucchini, V. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1831.  
(b) Lucchini, V. ; Prato, M. ; Scorrano, G. ; Tecilla, P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2251.
10. (a) Lucchini, V. ; Prato, M. ; Scorrano, G. ; Stivanello, M. ; Valle, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 259.  
(b) Mellor, J. M. ; Merriman, G. D. ; Rataj, H. ; Reid, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2615.

11. (a) Kahn, S. D. ; Pau, C. F. ; Overman, L. E. ; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381.  
(b) Cativiela, C. ; Garcia, J. ; Mayoral, J. A. ; Salvatella, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 847.
12. (a) Benson, S. C. ; Palabrica, C. A. ; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4610.  
(b) Gieseler, A. ; Steckhan, E. ; Wiest, O. ; Knoch, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1405.  
(c) Benson, S. C. ; Li, J. H. ; Snyder, J. K. **1992**, *57*, 5285.  
(d) Wiest, O. ; Steckhan, E. **1993**, *34*, 6391.
13. (a) Leete, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6023.  
(b) Banerji, A. ; Mukhopadhyay, A. K. *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 239.  
(c) D'Auria, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9225.
14. Appleton, J. E. ; Dack, K. N. ; Green, A. D. ; Steele, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1529.
15. Jeffery, T. ; David, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5751.
16. Cabral, J. ; Laslo, P. ; Montaufier, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 547.
17. (a) Gilchrist, T. L. ; Stannard, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3585.  
(b) Cabral, J. ; Laszlo P. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 7237.
18. (a) Senogles, E ; Thomas, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 825.  
(b) Kraupp, G. ; Matthies, D. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1897.  
(c) Belavin, I. Y. ; Krokhina, N. F. ; Baukov, Y. I. ; Zharkovskaya, T. A. *Pharm. Chem. J.* **1992**, *26*, 757.
19. (a) Moriano, P. S. ; Leone-Bay, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4581.  
(b) Jacob, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4165
20. Kasahara, A. ; Izumi, T. ; Kikuchi, T. ; Xiao-ping, L. *J. Het. Chem.* **1987**, *24*, 1555.
21. (a) Yato, M. ; Ohwada, T. ; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5341.  
(b) Van Broeck, P. I. ; Van Doren, P. E. ; Toppet, S. M. ; Hoornaert, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *4*, 415.
22. Kadaba, P. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3075.
23. Raasch, M. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 856.
24. (a) Boger, D. L. ; Sakya, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1415.  
(b) Panek, J. S. ; Zhu, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8151.  
(c) Sakya, S. M. ; Groskopf, K. K. ; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3805.
25. (a) Katritzky, A. R. ; Rachwal, B. ; Rachwal, S. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 2588.

- (b) Katritzky, A. R. ; Rachwal, B. ; Rachwal, S. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 3993.
- (c) Kiselyov, A. S. ; Smith II, L. ; Virgilio, A. ; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7987.
- (d) Katritzky, A. R. ; Cui, X. ; Long, Q. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 371.
26. Look, G. C. ; Murphy, M. M. ; Campbell, D. A. ; Gallop, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2937.
27. Kiselyov, A. S. ; Smith II, L. ; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5089.
28. (a) Chini, M. ; Crotti, P. ; Favero, L. ; Macchia, F. ; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 433.
- (b) Hishiara, K. ; Miyata, M. ; Hattori, K. ; Tada, T. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.
- (c) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.
- (d) Kobayashi, S. ; Ishitani, H. ; Araki, M. ; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.
29. (a) Bellucci, C. ; Cozzi, P. G. ; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7289.
- (b) Kobayashi, S. ; Araki, M. ; Ishitani, H. ; Nagayama, S. ; Hachiya, I. *Synlett* **1995**, 233.
- (c) Kobayashi, S. ; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977.
- (d) Kobayashi, S. ; Nagayama, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2256.
- (e) Babu, G. ; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5025.
- (f) Annunziata, R. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. ; Molteni, V. ; Schupp, O. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9715.
- (g) Crousse, B. ; Bégué, J. P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5765.
30. Ishitani, H. ; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.
31. Annunziata, R. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. ; Molteni, V. ; Schupp, O. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9715.

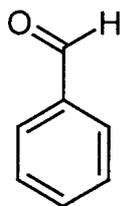
# Annexe A

Structure des quatre aldéhydes et des cinq anilines utilisées  
pour valider le principe de la qualification (page 70)

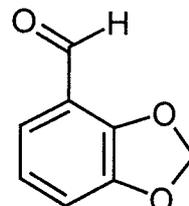
## Aldéhydes



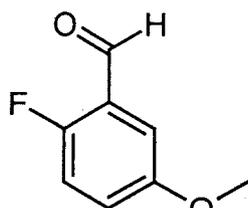
H1088



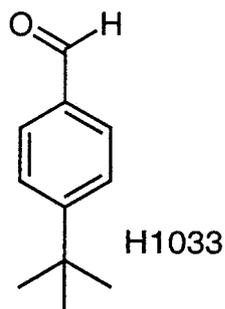
H1145



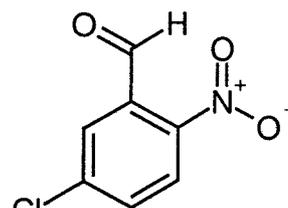
H1499



H1376

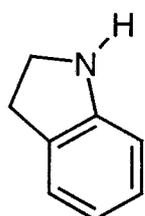


H1033

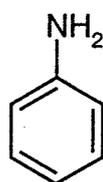


H1058

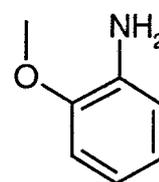
## Anilines



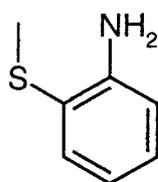
FUSI/1245



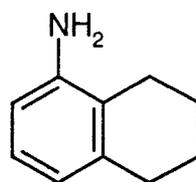
N1960



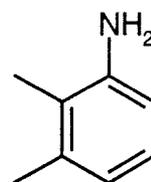
N1470



N1812



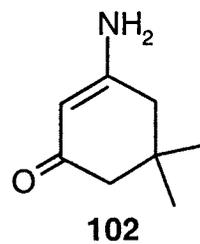
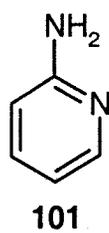
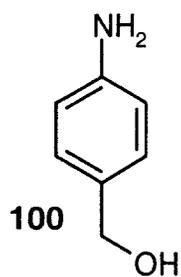
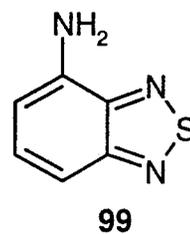
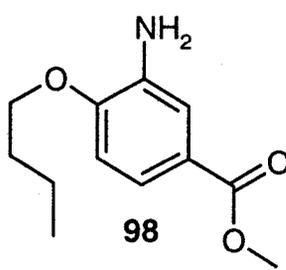
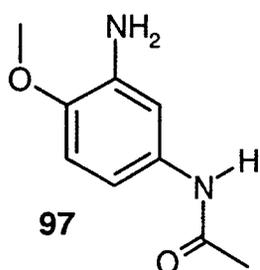
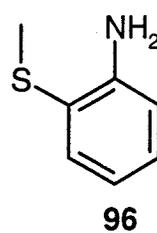
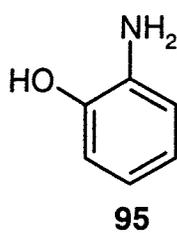
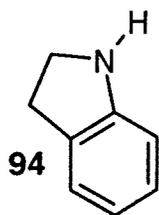
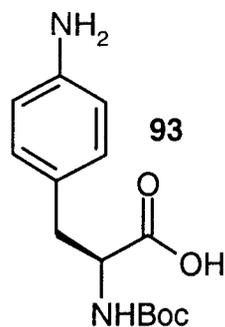
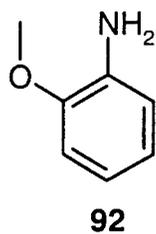
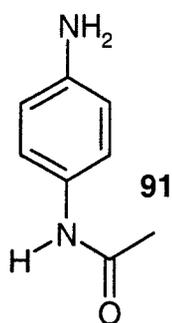
FUSI/1123



N1472

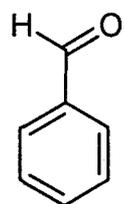
## Annexe B

Structure des douze anilines utilisées pour tester  
le protocole de catalyse par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (page 102)

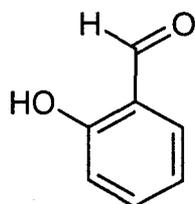


# Annexe C

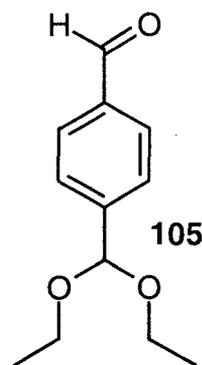
Structure des douze aldéhydes utilisées pour tester  
le protocole de catalyse par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (page 103)



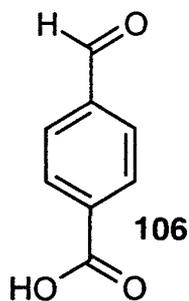
103



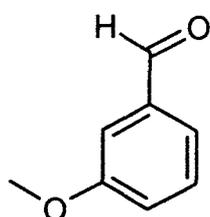
104



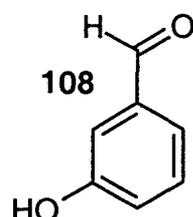
105



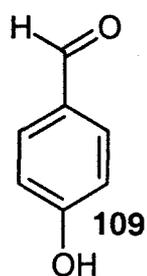
106



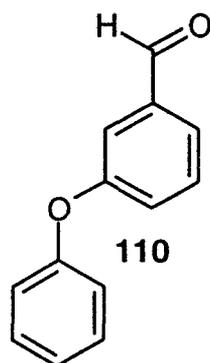
107



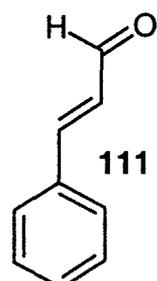
108



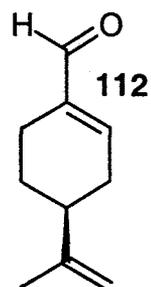
109



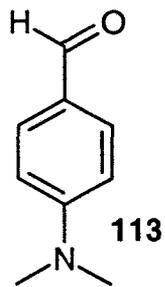
110



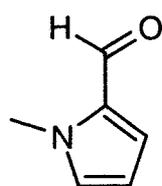
111



112



113



114



Pergamon

Tetrahedron 54 (1998) 4125-4140

---

---

TETRAHEDRON

---

---

## Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines

Romuald Baudelle<sup>\*</sup>, Patricia Melnyk, Benoît Déprez and André Tartar

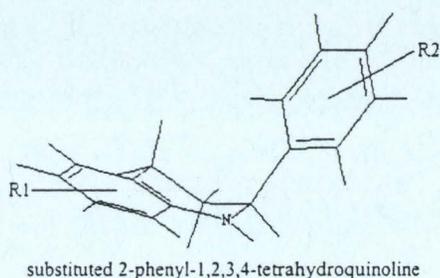
CEREP, 1, rue du Professeur Calmette, 59000 Lille, France

**Abstract:** A three-component cycloaddition was used to prepare a library of polysubstituted tetrahydroquinolines. Reaction conditions were optimised and a large range of anilines, aldehydes and alkenes were tested. © 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Combinatorial chemistry and related technologies have played a significant role in the current revolution of the drug discovery process. To be valuable in the context of drug discovery, the chemical process should be able to accommodate a diverse range of building blocks. The compounds produced should have a solubility/hydrophobicity balance and a limited structural flexibility to avoid hydrophobic collapse. Moreover, the resulting library should be capable of undergoing further reaction to allow rapid entry into analogues of hits. In this context, we have focused part of our efforts on reactions generating heterocycles suitable for high throughput organic synthesis.

### Combinatorial strategy :

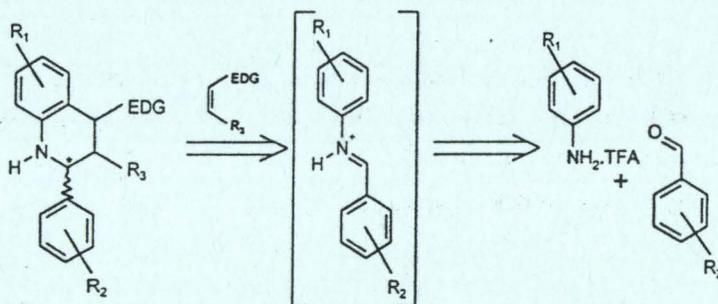
Tetrahydroquinolines offer most of the required properties for a combinatorial scaffold. Rigid and compact (pharmacophores in the range of 3Å to 6Å), they also contain hydrogen bond donor/acceptor sites and aromatic sites as shown by the 3D model of the simplest compound in this series (Scheme 1).



Scheme 1

Numerous interesting drugs display this scaffold: in 1883, three 1,2,3,4-tetrahydroquinolines were marketed as antipyretic agents <sup>1</sup>. A series of 2-aminomethyltetrahydroquinolines showed promising schistosomicidal activity, in particular against *S. mansoni* worms <sup>2</sup>, and another series was used as antiischaemic agents, with the most potent NMDA antagonists yet found <sup>3</sup>. Other pharmaceutical and industrial applications of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines have been recently reviewed <sup>4</sup>.

A retrosynthetic study indicated the possibility of using the three-component cycloaddition <sup>5</sup> shown in Scheme 2 (EDG is an electron donating group) as the primary pathway to the development of the library. This involves employing an iminium ion as the key intermediate which permits maximal use of two major sources of diversity: aldehydes and primary anilines. These families of building blocks have both a large number of members and a wide structural diversity. Alkenes form the third partner in the reaction which, although belonging to a much smaller family, can provide additional diversity in terms of both functionality and steric constraint.



Scheme 2

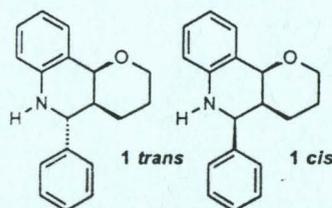
## Chemistry:

Based on similar reaction pathways, the solid phase synthesis of several tetrahydroquinolines was reported recently <sup>6</sup>. Starting with one aniline, five alkenes and eight aldehydes, 40 pairs of

diastereoisomers were synthesised. The small size of the library was mainly due to the fact that the aniline component had to be linked to a polymer, with the consequence of drastically limiting the diversity at this level. Moreover, this polymer-bound building block keeps trace of the linker that remains unchanged through to the end products.

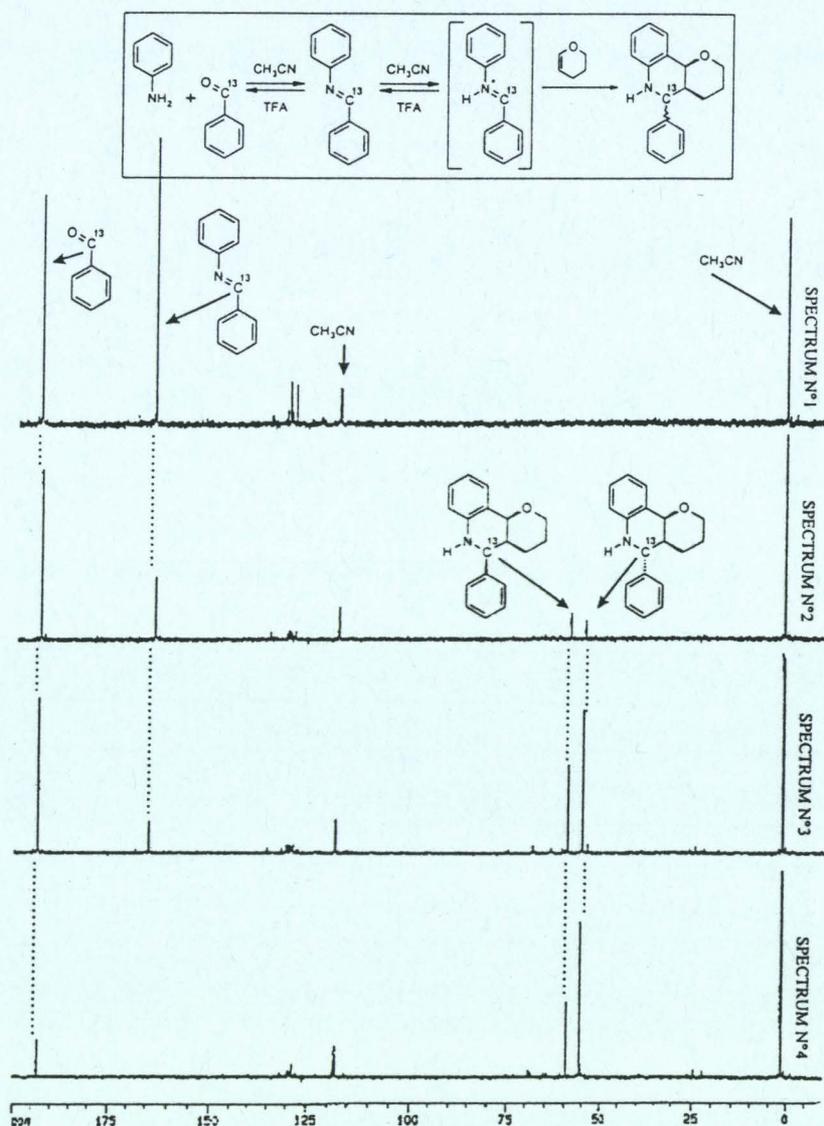
These limitations led us to develop a supported synthesis of tetrahydroquinolines, involving a limited number of steps that could be performed in solution using readily available « monofunctional » aldehydes and anilines.

An initial study of the reaction using aniline, benzaldehyde and 3,4-dihydro-2H-pyran was performed. Benzaldehyde was added to the trifluoroacetic salt of aniline in acetonitrile. After stirring for 15 minutes at room temperature, a solution of dihydropyran in acetonitrile was added. After 3 hours at room temperature, HPLC analysis of the reaction medium indicated a conversion of more than 90% based on the disappearance of benzaldehyde. Only two major products, presumably the two expected diastereoisomers (1)<sup>7</sup>, were formed with virtually no by-products. One of them was isolated and shown by NMR analysis to be the *trans* diastereoisomer (see experimental section). Moreover, identical results were observed when preformed benzylideneaniline was reacted with dihydropyran, indicating that the imine could be formed directly in the reaction medium without affecting the quality of resulting products.



In order to investigate the mechanism of the reaction, a NMR study using <sup>13</sup>C-labelled benzaldehyde was performed (Scheme 3). When aniline was added to <sup>13</sup>C-benzaldehyde ( $\delta=193$  ppm), a new signal appeared ( $\delta=164$  ppm) after only 20 seconds (Spectrum n°1), corresponding to the imine. Over the next ten minutes, no further signals on the NMR spectra could be detected, indicating the establishment of an equilibrium between the imine and benzaldehyde. The ratio imine/benzaldehyde was 6/5. 3,4-dihydro-2H-pyran was then added. After 1 minute's reaction time (Spectrum n°2), two peaks ( $\delta=55$  ppm and  $\delta=59$  ppm) corresponding to the two diastereoisomers could be detected. Simultaneously, a sharp decrease in the peak corresponding to the imine was observed (Spectrum n°3 - 7 minutes after addition of dihydropyran) followed by a much slower decrease in the peak corresponding to benzaldehyde (Spectrum n°4 - 30 minutes after addition of dihydropyran). This indicated that the formation of the imine was the rate limiting step in the reaction. After 30 minutes (Spectrum n°4), no further signal could be detected. The overall conversion was 85%. The peak at  $\delta=55$  ppm was shown to correspond to the C-5 of the *trans* diastereoisomer. Although this isomer was less represented than the *cis*

diastereoisomer ( $\delta=59$  ppm - Spectrum n°2) after 1 minute of reaction, the ratio of the two diastereoisomers was inverted after 7 minutes (Spectrum n°3). The quantity of *trans* isomer gradually increased (Spectrum n°4), with the existence of an equilibrium between the two diastereoisomers confirmed by HPLC.



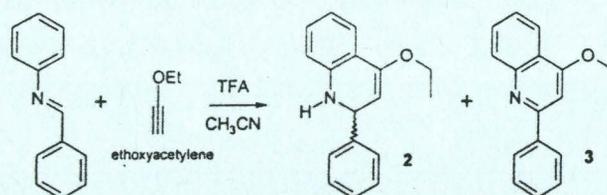
Scheme 3 - NMR study using  $^{13}\text{C}$ -benzaldehyde.

## Effects of solvents and catalysts :

The effects of solvents and catalysts on the overall yield and on the ratio of the two diastereoisomers were studied to complete already published data <sup>8</sup>. With benzene, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, Et<sub>2</sub>O or THF as the solvent, yields of tetrahydroquinolines were lower. The use of Lewis catalysts such as BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O <sup>9</sup>, FeCl<sub>3</sub> <sup>10</sup> or TiCl<sub>4</sub> <sup>11</sup> at room temperature did not improve yields but promoted side reactions. Therefore, the initial method (using acetonitrile and TFA) was selected.

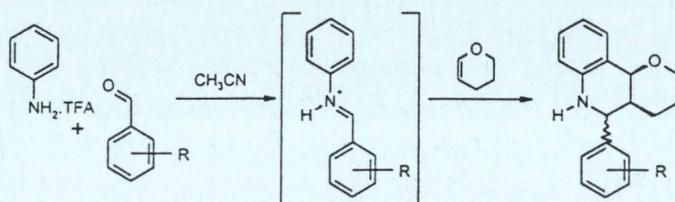
## Evaluation of the scope of the reaction and the reactivity-based selection scheme for building blocks:

The reaction under consideration requires the presence of neutral or electron donating groups on the dienophile <sup>11</sup>. In order to evaluate their reactivity, representatives of the various dienophiles meeting this requirement were reacted with benzaldehyde and aniline. 2,3-dihydrofuran led to high conversion and clean reaction medium, as did 3,4-dihydro-2H-pyran. The substituted analogue 3,4-dihydro-2-methoxy-2H-pyran did not react. Among the other known alkenes <sup>11,12</sup>, analogues of styrene and enamines were found to react more slowly. Ethyl vinyl ether led to the expected products only at lower temperatures. Expected adducts (2) were also obtained with ethoxyacetylene but were slowly oxidised to the fully aromatic quinoline (3) (Scheme 4).



Scheme 4

Ten representative aldehydes were tested with aniline and 3,4-dihydro-2H-pyran. The products were purified and fully characterised. Overall conversions were good with neutral aromatic aldehydes (Table 1 - entry 1) and electron deficient aromatic aldehydes (entries 7 and 8) producing tetrahydroquinolines in good yield with almost no by-products. Heterocycles (entries 11 and 12) also gave good results, with the exception of the acid-sensitive 2-furaldehyde (entry 10), where the low yield was probably due to degradation of the heterocycle. Both aliphatic aldehydes (entry 9) and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes (entry 4) led to complex mixtures. When benzaldehyde was substituted with electron donating groups (entries 5 and 6), only the *trans* diastereoisomer was detected and the yield was low.

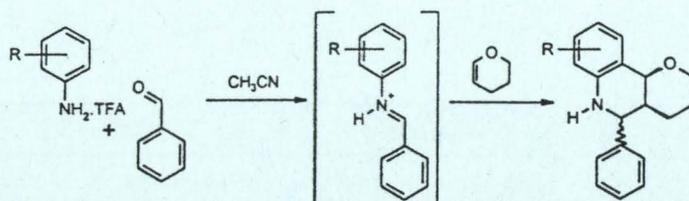


Entry	Aldehyde	Conversion <sup>a</sup>	LC Yield <sup>b</sup>	Analysis <sup>c</sup>
1	benzaldehyde	90%	80%	LC, NMR, MS
4	<i>trans</i> -cinnamaldehyde	- <sup>d</sup>	-	LC
5	<i>p</i> -anisaldehyde	80%	35%	LC, NMR
6	2,4-dimethoxybenzaldehyde	70%	45%	LC, NMR, MS
7	4-nitrobenzaldehyde	100%	90%	LC, NMR, MS
8	4-cyanobenzaldehyde	95%	90%	LC, NMR, MS
9	3-phenylpropionaldehyde	- <sup>d</sup>	-	LC
10	2-furaldehyde	100%	45%	LC, NMR, MS
11	2-thiophenecarboxaldehyde	80%	75%	LC, NMR
12	3-pyridinecarboxaldehyde	- <sup>e</sup>	70%	LC, NMR, MS

<sup>a</sup> based on LC determination of the aldehyde. <sup>b</sup> based on LC determination of the product. <sup>c</sup> see experimental section. <sup>d</sup> no reaction or complex mixture. <sup>e</sup> coelution with the solvent.

Table 1.

Nine representative anilines were tested with benzaldehyde and 3,4-dihydro-2H-pyran. The products were purified and fully characterised.

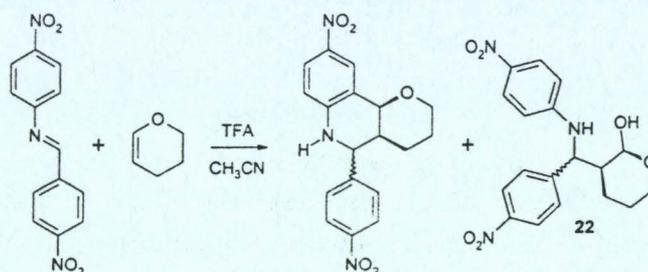


Entry	Aniline	Conversion <sup>a</sup>	LC Yield <sup>b</sup>	Analysis <sup>c</sup>
13	<i>p</i> -anisidine	95%	30%	LC, MS
14	<i>p</i> -chloroaniline	90% <sup>d</sup>	55%	LC, NMR, MS
15	ethyl-4-aminobenzoate	95%	90%	LC, NMR, MS
16	<i>m</i> -anisidine	85% <sup>e</sup>	-	LC
17	<i>m</i> -chloroaniline	85%	- <sup>f</sup>	LC
18	ethyl-3-aminobenzoate	90%	- <sup>f</sup>	LC
19	<i>o</i> -isopropylaniline	90%	90%	LC, NMR
20	<i>o</i> -anisidine	85%	85%	LC, NMR
21	<i>o</i> -chloroaniline	- <sup>g</sup>	60%	LC, NMR, MS

<sup>a</sup> based on LC determination of benzaldehyde. <sup>b</sup> based on LC determination of the product. <sup>c</sup> see experimental section. <sup>d</sup> based on LC determination *p*-chloroaniline. <sup>e</sup> complex mixture. <sup>f</sup> products not purified. <sup>g</sup>coelution of the starting materials.

Table 2.

In most cases, the conversion into products was high (Table 2). Neutral anilines (entry 19) and electron deficient anilines (entries 15 and 20) gave high conversions and clean reaction media. Anilines that were substituted into the *meta* position led to mixtures of 4 products as expected, since the 2 *ortho* positions became non-equivalent (entries 17 and 18). When the aniline was substituted with electron donating groups (entries 13 and 16), only the *trans* diastereoisomer was detected but the yield was low. In two cases (entries 14 and 21), a side reaction was detected. Further investigation showed that this side reaction was favoured when strong electron withdrawing groups were present in the *ortho* or *para* positions on both aldehydes and anilines. Similar by-products were previously described as resulting from a [2+2] cycloaddition  $8a$ , although this conclusion was later withdrawn <sup>7</sup>. We isolated these by-products during the reaction between 4-nitroaniline and 4-nitrobenzaldehyde, where they were formed in large quantities. NMR-analysis was consistent with the two diastereoisomers of **22** (Scheme 5).

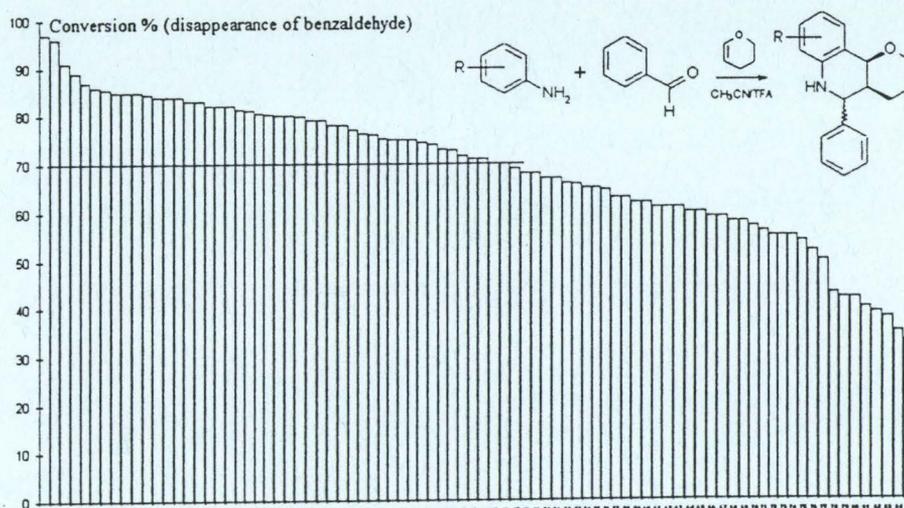


Scheme 5

#### Building block selection and experimental qualifications :

According to the strategy that we developed, a first series of building blocks was selected in order to prepare a lead-seeking library, moderate in size and of high purity and diversity. Once a hit was detected in this library, structural analogues were then prepared using the complete series of building blocks, including those for which lower conversion rates were observed.

The ACD database was thus searched to select a diverse range of building blocks fitting the previously described reactivity selection scheme. In order to qualify for selection, 100 anilines and 135 aldehydes were selected and subjected to various tests. Among the 100 anilines tested, 15 were not soluble in the reaction conditions, and were eliminated. The remaining 85 anilines were reacted with benzaldehyde and dihydropyran (Scheme 6). Conversion ratios between 97 and 33% were observed, with 46 anilines giving conversions higher than 70%. Among these, 24 were eventually selected for the lead seeking library, producing tetrahydroquinolines in high yield with few or no by products. The other anilines were retained for further hit analoging.

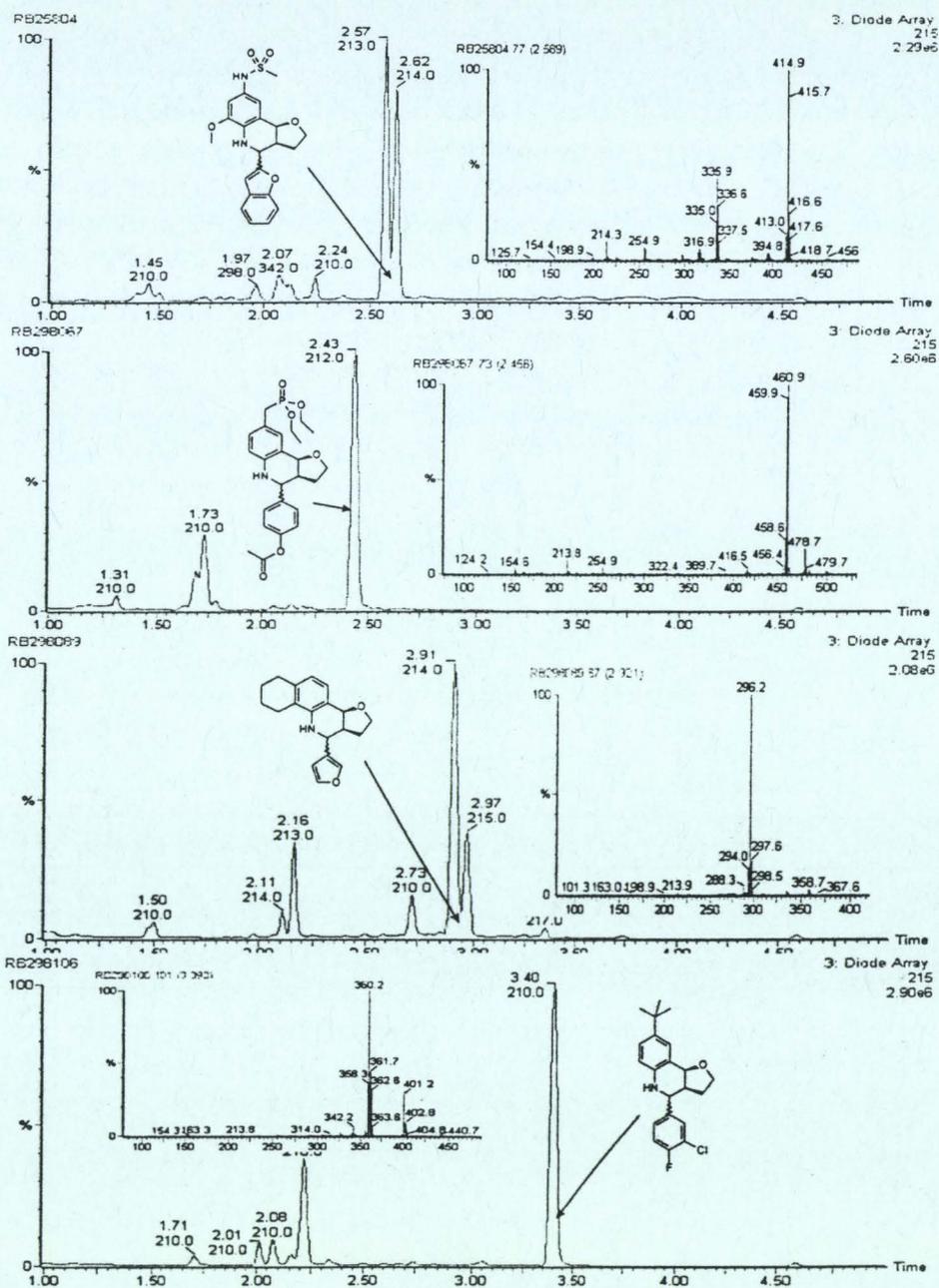


Scheme 6 - Qualification of anilines.

A similar qualification was performed for aldehydes. Among the 135 different aldehydes initially selected, 35 were rejected due to poor solubility, while a further 20 were discarded on the basis of low yields or by-product formation or both. Eventually, 80 aldehydes were selected.

On the basis of the results from the different qualification studies, a lead seeking library, containing 1920 pairs of diastereoisomeric tetrahydroquinolines, was prepared under a 96-well plates format using a high throughput robot starting with 80 aldehydes, 24 anilines and one alkene (2,3-dihydrofuran).

Representative LC/MS analysis of the resulting crude products are shown in Scheme 7. Using slightly modified reaction conditions and, when necessary, simple purification methods, this library is open to the formation of several thousand additional compounds, allowing the easy synthesis of analogues of hits.



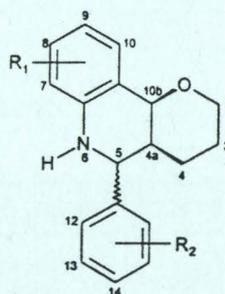
Scheme 7

## EXPERIMENTAL SECTION

$^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a BRUCKER DRX300 (300MHz) system using  $\text{CDCl}_3$  as an internal reference unless otherwise indicated. Chromatography was carried out on Macherey-Nager Silica Gel 60 (230-400 mesh ASTM). HPLC analyses were performed with a Shimadzu LC10A system equipped with an Tosohass TSKgel Super ODS column (4.6mm ID x 5cm). Mass spectra were recorded on a ThermoQuest Automass 150 GC/MS spectrometer or on a Micromass Platform-LC instrument coupled to a Hewlett-Packard HP1100 equipped with an Tosohass TSKgel Super ODS column. Chromatographic method: solvent A (water, 0.5% TFA) solvent B (20% water, 80% acetonitrile, 0.425%TFA); run time: 5 minutes; gradient: 0' [B]=0% - 3' [B]=100% - 4' [B]=100% - 4.01' [B]=0% - 5' [B]=0%. Molecular modelling was performed using MSI Cerius 2 software. The HPLC analysis employed an internal standard method based on the absorbance of a product. A calibration curve was produced from at least three different concentrations of an isolated and pure building block or product. Using linear regression, it was possible to calculate conversions or yields based on the HPLC analysis (named « Estimated yield » in the experimental section).

## General procedure for the synthesis of substituted tetrahydroquinolins:

To a solution of  $91\mu\text{L}$  of aniline (1.0 mmol) in 1mL of acetonitrile was added  $77\mu\text{L}$  (1.0 mmol) of TFA. After 5 minutes of stirring,  $102\mu\text{L}$  (1.0 mmol) of benzaldehyde in 1mL of acetonitrile was added. The mixture became rapidly coloured and was stirred for 5 minutes. A solution of  $91\mu\text{L}$  (1.0 mmol) of 3,4-dihydro-2H-pyran in 1mL of acetonitrile was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography over silica gel (eluted with ethyl acetate/pentane=5/95) to give a solid that was characterised by LC, MS and NMR.



## Synthesis of 1.

Estimated yield = 80% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 32% (for one diastereoisomer).

CI+MS:  $m/z$  266  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (BP) 206  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$  182  $[\text{M}-\text{DHP}+\text{H}]^+$ .

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (1H, dm,  $J_{3\text{gem}}=12.9$  Hz, 3ax-H) 1.50 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}=13.9$  Hz, 4eq-H) 1.70 (1H, tt,  $J_{4\text{gem}}=13.7$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4.5$  Hz, 4ax-H) 1.90 (1H, tq,  $J=11.9$  Hz,  $J_{3\text{eq}-4\text{ax}}=4.4$  Hz, 3eq-H) 2.13 (1H, dm,  $J_{4\text{ax}-5}=10.9$  Hz, 4a-H) 3.76 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11.5$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2.5$  Hz, 2ax-H) 4.12 (1H, s, 6-H) 4.14 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.4$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2.3$  Hz, 2eq-H) 4.43 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2.7$  Hz, 10b-H) 4.75 (1H, d,  $J_{2-3}$

$J_{4,5}$ =10.8 Hz, 5-H) 6.56 (1H, dd,  $J_{7,8}$ =8.0 Hz,  $J_{7,9}$ =0.8 Hz, 7-H) 6.74 (1H, dt,  $J_{9,8}$ = $J_{9,10}$ =7.4 Hz,  $J_{9,7}$ =1.1 Hz, 9-H) 7.13 (1H, dt,  $J_{8,7}$ = $J_{8,9}$ =7.6 Hz,  $J_{8,10}$ =1.5 Hz, 8-H) 7.26 (1H, dd,  $J_{10,9}$ =7.6 Hz,  $J_{10,8}$ =1.4 Hz, 10-H) 7.41 (5H, m, H $\phi$ ).

*Trans* diastereoisomer:  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.45 (C3) 24.55 (C4) 39.30 (C4a) 55.24 (C5) 69.07 (C2) 74.97 (C10b) 114.55 (C10) 117.88 (C8) 121.07 (Cq) 128.25 (C $\phi$ ) 128.33 (C $\phi$ ) 129.07 (C $\phi$ ) 129.79 (C9) 131.34 (C7) 142.74 (Cq) 145.17 (Cq).

#### Synthesis of 5.

Estimated yield = 35% (for the only diastereoisomer obtained). Purification yield = 17%.

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (1H, m, 3ax-H) 1.52 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}$ =13.9 Hz, 4eq-H) 1.68 (1H, tt,  $J_{4\text{gem}}$ =13.1 Hz,  $J_{4\text{ax-3eq}}$ =4.4 Hz, 4ax-H) 1.87 (1H, tq,  $J_{3\text{gem}}$ =12.9 Hz,  $J_{3\text{eq-4ax}}$ =4.3 Hz, 3eq-H) 2.09 (1H, ddm,  $J_{4,5}$ =11.0 Hz,  $J_{4,10\text{b}}$ =2.3 Hz, 4a-H) 3.76 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}$ = $J_{2\text{ax-3ax}}$ =11.6 Hz,  $J_{2\text{ax-3eq}}$ =2.6 Hz, 2ax-H) 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4.15 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}$ =11.3 Hz,  $J_{2\text{eq-3eq}}$ = $J_{2\text{eq-3ax}}$ =2.2 Hz, 2eq-H) 4.42 (1H, d,  $J_{10\text{b-4a}}$ =2.7 Hz, 10b-H) 4.71 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}$ =10.9 Hz, 5-H) 6.55 (1H, dd,  $J_{7,8}$ =8.1 Hz,  $J_{7,9}$ =1.1 Hz, 7-H) 6.73 (1H, dt,  $J_{9,8}$ = $J_{9,10}$ =7.4 Hz,  $J_{9,7}$ =1.1 Hz, 9-H) 6.94 (2H, d,  $J_{12,13}$ =6.7 Hz, 12-H) 7.12 (1H, dt,  $J_{8,7}$ = $J_{8,9}$ =8.1 Hz,  $J_{8,10}$ =1.6 Hz, 8-H) 7.24 (1H, dd,  $J_{10,9}$ =7.6 Hz,  $J_{10,8}$ =1.5 Hz, 10-H) 7.37 (2H, d,  $J_{13,12}$ =6.6 Hz, 13-H).

#### Synthesis of 6.

Estimated yield = 45% (for the only diastereoisomer obtained). Purification yield = 28%.

CI+MS:  $m/z$  326  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (BP) 266  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$ .

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (1H, m, 3ax-H) 1.55 (1H, ddm,  $J_{4\text{gem}}$ =13.7 Hz,  $J_{4\text{eq-3ax}}$ =2.4 Hz, 4eq-H) 1.69 (1H, tt,  $J_{4\text{gem}}$ =13.7 Hz,  $J_{4\text{ax-3eq}}$ =4.6 Hz, 4ax-H) 1.92 (1H, tq,  $J_{3\text{gem}}$ =11.5 Hz,  $J_{3\text{eq-4ax}}$ =4.6 Hz, 3eq-H) 2.20 (1H, dm,  $J_{4,5}$ =5.6 Hz, 4a-H) 3.30 (1H, s, 6-H) 3.72 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}$ = $J_{2\text{ax-3ax}}$ =9.6 Hz,  $J_{2\text{ax-3eq}}$ =2.6 Hz, 2ax-H) 3.85 (6H, s, 2  $\text{OCH}_3$ ) 4.04 (1H, dm, 2eq-H) 4.45 (1H, d,  $J_{10\text{b-4a}}$ =3.0 Hz, 10b-H) 5.14 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}$ =10.4 Hz, 5-H) 6.51 (1H, d,  $J_{13,15}$ =2.3 Hz, 13-H) 6.54 (1H, dd,  $J_{15,13}$ =2.4 Hz,  $J_{15,16}$ =8.3 Hz, 15-H) 6.60 (1H, dd,  $J_{7,8}$ =8.1 Hz,  $J_{7,9}$ =1.0 Hz, 7-H) 6.77 (1H, dt,  $J_{9,8}$ = $J_{9,10}$ =7.4 Hz,  $J_{9,7}$ =1.0, 9-H) 7.12 (1H, dt,  $J_{8,7}$ = $J_{8,9}$ =7.4 Hz,  $J_{8,10}$ =1.5 Hz, 8-H) 7.28 (1H, dd,  $J_{10,9}$ =8.0 Hz,  $J_{10,8}$ =1.5 Hz, 10-H) 7.37 (1H, d,  $J_{16,15}$ =8.3 Hz, 16-H).

#### Synthesis of 7.

Estimated yield = 90% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 58% (for the two diastereoisomers, both isolated pure).

CI+MS:  $m/z$  311  $[\text{M}+\text{H}]^+$  227  $[\text{M}-\text{DHP}+\text{H}]^+$ .

*Cis* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (2H, m, 3ax-H + 4eq-H) 1.57 (2H, m, 4eq-H + 3eq-H) 2.24 (1H, m, 4a-H) 3.48 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}$ = $J_{2\text{ax-3ax}}$ =11.0 Hz,  $J_{2\text{ax-3eq}}$ =3.0 Hz, 2ax-H) 3.64 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}$ =11.5 Hz, 2eq-H) 4.10 (1H, s, 6-H) 4.84 (1H, d,  $J_{10\text{b-4a}}$ =2.6 Hz, 10b-H) 5.37 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}$ =5.5 Hz, 5-H) 6.68 (1H, dd,  $J_{7,8}$ =8.0 Hz,  $J_{7,9}$ =1.1 Hz, 7-H) 6.88 (1H, dt,  $J_{9,8}$ = $J_{9,10}$ =7.5 Hz,  $J_{9,7}$ =1.2 Hz, 9-H) 7.16 (1H, dt,  $J_{8,7}$ = $J_{8,9}$ =8.0 Hz,  $J_{8,10}$ =1.5 Hz, 8-H) 7.47 (1H, dd,  $J_{10,9}$ =7.6 Hz,  $J_{10,8}$ =1.2 Hz, 10-H) 7.64 (2H, d,  $J_{13,12}$ =7.3 Hz, 13-H) 8.28 (2H, d,  $J_{12,15}$ =8.8 Hz, 12-H).

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (2H, m, 3ax-H + 4eq-H) 1.78 (2H, m, 4eq-H + 3eq-H) 2.14 (1H, dm,  $J_{4a,5}=10.5$  Hz, 4a-H) 2.77 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax},3\text{ax}}=11.3$  Hz,  $J_{2\text{ax},3\text{eq}}=2.2$  Hz, 2ax-H) 4.12 (1H, s, 6-H) 4.13 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}=11.3$  Hz, 2eq-H) 4.43 (1H, d,  $J_{10b,4a}=2.8$  Hz, 10b-H) 4.87 (1H, d,  $J_{5,4a}=10.5$  Hz, 5-H) 6.61 (1H, dd,  $J_{7,8}=8.1$  Hz,  $J_{7,9}=1.0$  Hz, 7-H) 6.79 (1H, dt,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.4$  Hz,  $J_{9,7}=1.1$  Hz, 9-H) 7.16 (1H, dt,  $J_{8,7}=J_{8,9}=7.4$  Hz,  $J_{8,10}=1.6$  Hz, 8-H) 7.28 (1H, dd,  $J_{10,9}=8.0$  Hz,  $J_{10,8}=1.5$  Hz, 10-H) 7.65 (2H, d,  $J_{11,12}=8.6$  Hz, 13-H) 8.27 (2H, d,  $J_{12,13}=8.7$  Hz, 12-H).

#### Synthesis of 8.

Estimated yield = 90% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 52% (for the two diastereoisomers, both isolated pure).

CI+MS:  $m/z$  291  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (BP) 231  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$ .

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40 (1H, m, 3ax-H) 1.46 (1H, m, 4eq-H) 1.76 (2H, m, 4ax-H + 3eq-H) 2.14 (1H, dm,  $J_{4a,5}=10.4$  Hz, 4a-H) 3.78 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax},3\text{ax}}=11.2$  Hz,  $J_{2\text{ax},3\text{eq}}=2.0$  Hz, 2ax-H) 4.12 (1H, s, 6-H) 4.14 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.2$  Hz,  $J_{2\text{eq},3\text{eq}}=J_{2\text{eq},3\text{ax}}=2.1$  Hz, 2eq-H) 4.44 (1H, d,  $J_{10b,4a}=2.8$  Hz, 10b-H) 4.83 (1H, d,  $J_{5,4a}=10.5$  Hz, 5-H) 6.62 (1H, dd,  $J_{7,8}=8.0$  Hz,  $J_{7,9}=1.0$  Hz, 7-H) 6.80 (1H, dt,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.5$  Hz,  $J_{9,7}=1.1$  Hz, 9-H) 7.17 (1H, dt,  $J_{8,7}=J_{8,9}=7.4$  Hz,  $J_{8,10}=1.6$  Hz, 8-H) 7.29 (1H, dd,  $J_{10,9}=7.6$  Hz,  $J_{10,8}=1.5$  Hz, 10-H) 7.60 (2H, d,  $J_{12,13}=6.5$  Hz, 12-H) 7.71 (2H, d,  $J_{11,12}=6.5$  Hz, 13-H).

*Cis* diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.53 (1H, m, 3ax-H) 1.63 (2H, m, 4eq-H + 4ax-H) 1.85 (1H, dm,  $J_{3\text{eq},2\text{eq}}=6.3$ , 3eq-H) 2.23 (1H, dm,  $J_{4a,10b}=2.6$  Hz, 4a-H) 3.48 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax},3\text{ax}}=11.3$  Hz,  $J_{2\text{ax},3\text{eq}}=3.1$  Hz, 2ax-H) 3.65 (1H, dm,  $J_{2\text{eq},3\text{eq}}=6.2$  Hz, 2eq-H) 3.86 (1H, s, 6-H) 4.80 (1H, d,  $J_{10b,4a}=2.6$  Hz, 10b-H) 5.38 (1H, d,  $J_{5,4a}=5.5$  Hz, 5-H) 6.68 (1H, dd,  $J_{7,8}=8.0$  Hz,  $J_{7,9}=1.1$  Hz, 7-H) 6.88 (1H, dt,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.5$  Hz,  $J_{9,7}=1.1$  Hz, 9-H) 7.17 (1H, dt,  $J_{8,7}=J_{8,9}=7.3$  Hz,  $J_{8,10}=1.3$  Hz, 8-H) 7.48 (1H, dd,  $J_{10,9}=7.6$  Hz,  $J_{10,8}=1.2$  Hz, 10-H) 7.60 (2H, d,  $J_{12,13}=6.7$  Hz, 12-H) 7.71 (2H, d,  $J_{11,12}=6.6$  Hz, 13-H).

#### Synthesis of 10.

Estimated yield = 45% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 39% (for the two diastereoisomers, one of them isolated pure).

CI+MS:  $m/z$  256  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (BP) 195  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}]^+$ .

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (1H, dm,  $J_{3\text{ax},2\text{ax}}=6.1$  Hz, 3ax-H) 1.61 (1H, dm,  $J_{4\text{gem}}=6.3$  Hz, 4eq-H) 1.78 (1H, m, 4ax-H) 1.81 (1H, m, 3eq-H) 2.44 (1H, ddm,  $J_{4a,5}=10.9$  Hz,  $J_{4a,10b}=3.1$ , 4a-H) 3.76 (1H, dt,  $J_{2\text{ax},3\text{ax}}=6.5$  Hz,  $J_{2\text{ax},3\text{eq}}=2.6$  Hz, 2ax-H) 4.12 (1H, dm,  $J_{2\text{gem}}=11.0$  Hz, 2eq-H) 4.53 (1H, d,  $J_{10b,4a}=2.8$  Hz, 10b-H) 4.91 (1H, s, 6-H) 4.93 (1H, d,  $J_{5,4a}=10.7$  Hz, 5-H) 6.42 (2H, m, 12-H + 13-H) 6.75 (1H, d,  $J_{7,8}=8.1$  Hz, 7-H) 6.93 (1H, dd,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.4$  Hz, 9-H) 7.20 (1H, dt,  $J_{8,7}=8.1$  Hz,  $J_{8,9}=7.2$  Hz,  $J_{8,10}=1.4$  Hz, 8-H) 7.31 (1H, d,  $J_{10,9}=7.6$ , 10-H).

**Synthesis of 11.**

Estimated yield = 75% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 7% (for one diastereoisomer).

*Trans* diastereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (1H, dm, J<sub>gem</sub>=12.7 Hz, 3ax-H) 1.64 (1H, dm, J<sub>gem</sub>=12.2 Hz, 4eq-H) 1.74 (1H, tt, J<sub>gem</sub>=12.3 Hz, J<sub>4ax-4s</sub>=4.4 Hz, 4ax-H) 1.86 (1H, tq, J<sub>gem</sub>=12.1 Hz, J<sub>3eq-4eq</sub>=3.8 Hz, 3eq-H) 2.09 (1H, ddm, J<sub>4s-5</sub>=10.7 Hz, J<sub>4a-10b</sub>=2.7 Hz, 4a-H) 3.76 (1H, dt, J<sub>gem</sub>=J<sub>2ax-3ax</sub>=11.4 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=2.7 Hz, 2ax-H) 4.13 (1H, dt, J<sub>gem</sub>=11.3 Hz, J<sub>2eq-3eq</sub>=J<sub>2eq-3ax</sub>=2.2 Hz, 2eq-H) 4.25 (1H, s, 6-H) 4.43 (1H, d, J<sub>10b-4s</sub>=2.7 Hz, 10b-H) 5.10 (1H, d, J<sub>5-4s</sub>=10.7 Hz, 5-H) 6.58 (1H, dd, J<sub>7-8</sub>=8.1 Hz, J<sub>7-9</sub>=1.0 Hz, 7-H) 6.76 (1H, dt, J<sub>9-8</sub>=J<sub>9-10</sub>=7.4 Hz, J<sub>9-7</sub>=1.2 Hz, 9-H) 7.02 (1H, dd, J<sub>13-12</sub>=3.5 Hz, J<sub>13-14</sub>=5.0 Hz, 13-H) 7.10 (1H, J<sub>12-13</sub>=3.2 Hz, 12-H) 7.12 (1H, dt, J<sub>8-7</sub>=J<sub>8-9</sub>=8.0 Hz, J<sub>8-10</sub>=1.1 Hz, 8-H) 7.26 (1H, dd, J<sub>10-9</sub>=7.5 Hz, J<sub>10-8</sub>=1.5 Hz, 10-H) 7.32 (1H, d, J<sub>14-13</sub>=5.0 Hz, 14-H).

**Synthesis of 12.**

Estimated yield = 70% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 48% (for one diastereoisomer).

EIMS: *m/z* 266 M<sup>+</sup> 206 [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]<sup>+</sup> (BP).

*Trans* diastereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (1H, m, 3ax-H) 1.48 (1H, m, 4eq-H) 1.75 (1H, tt, J<sub>gem</sub>=13.8 Hz, J<sub>4ax-3eq</sub>=4.5 Hz, 4ax-H) 1.87 (1H, tm, J<sub>gem</sub>=12.0 Hz, 3eq-H) 2.18 (1H, ddm, J<sub>4s-5</sub>=11.2 Hz, J<sub>4a-10b</sub>=2.2 Hz, 4a-H) 3.78 (1H, dt, J<sub>gem</sub>=J<sub>2ax-3ax</sub>=11.4 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=2.4 Hz, 2ax-H) 4.13 (1H, s, 6-H) 4.15 (1H, dm, J<sub>gem</sub>=10.2 Hz, 2eq-H) 4.46 (1H, d, J<sub>10b-4s</sub>=2.8 Hz, 10b-H) 4.83 (1H, d, J<sub>5-4s</sub>=10.9 Hz, 5-H) 6.61 (1H, dd, J<sub>7-8</sub>=8.1 Hz, J<sub>7-9</sub>=1.0 Hz, 7-H) 6.79 (1H, dt, J<sub>9-8</sub>=J<sub>9-10</sub>=7.4 Hz, J<sub>9-7</sub>=1.1 Hz, 9-H) 7.16 (1H, dt, J<sub>8-7</sub>=J<sub>8-9</sub>=7.4 Hz, J<sub>8-10</sub>=1.5 Hz, 8-H) 7.28 (1H, dd, J<sub>10-9</sub>=7.6 Hz, J<sub>10-8</sub>=1.5 Hz, 10-H) 7.39 (1H, dd, J<sub>15-16</sub>=7.4 Hz, J<sub>15-14</sub>=5.0 Hz, 15-H) 7.84 (1H, dt, J<sub>16-15</sub>=8.0 Hz, J<sub>16-14</sub>=J<sub>16-13</sub>=1.9 Hz, 16-H) 8.64 (1H, dm, J<sub>14-15</sub>=4.9 Hz, 14-H) 8.95 (1H, m, 12-H).

**Synthesis of 13.**

Estimated yield = 30% (for the only diastereoisomer obtained). Purification yield = 20%.

CI+MS: *m/z* 296 [M+H]<sup>+</sup> (BP) 236 [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH]<sup>+</sup>.

*Trans* diastereoisomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (1H, dm, J<sub>3ax-4ax</sub>=13.5 Hz, 3ax-H) 1.54 (1H, dm, J<sub>gem</sub>=14.0 Hz, 4eq-H) 1.71 (1H, tt, J<sub>4ax-3ax</sub>=13.7 Hz, J<sub>4ax-3eq</sub>=4.6 Hz, 4ax-H) 1.88 (1H, tt, J<sub>gem</sub>=12.8 Hz, J<sub>3eq-4ax</sub>=4.3 Hz, 3eq-H) 2.17 (1H, ddm, J<sub>4s-5</sub>=10.7 Hz, J<sub>4a-10b</sub>=2.5 Hz, 4a-H) 3.77 (1H, dt, J<sub>gem</sub>=J<sub>2ax-3ax</sub>=11.4 Hz, J<sub>2ax-3eq</sub>=2.5 Hz, 2ax-H) 3.84 (3H, s, 15-H) 4.15 (1H, dt, J<sub>gem</sub>=11.2 Hz, J<sub>2eq-3eq</sub>=J<sub>2eq-3ax</sub>=2.4 Hz, 2eq-H) 4.40 (1H, s, 6-H) 4.48 (1H, d, J<sub>10b-4s</sub>=2.8 Hz, 10b-H) 4.74 (1H, d, J<sub>5-4s</sub>=10.8 Hz, 5-H) 6.72 (1H, dd, J<sub>9-8</sub>=7.9 Hz, J<sub>9-10</sub>=7.2 Hz, 9-H) 6.77 (1H, dd, J<sub>8-9</sub>=8.2 Hz, J<sub>8-10</sub>=1.9 Hz, 8-H) 6.94 (1H, dd, J<sub>10-9</sub>=1.7 Hz, J<sub>10-8</sub>=7.1 Hz, 10-H) 7.43 (5H, m, H $\phi$ ).

**Synthesis of 14.**

Estimated yield = 55% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 47% (for one diastereoisomer).

CI+MS: *m/z* 300 [M+H]<sup>+</sup> (BP) 364 [M-Cl]<sup>+</sup>.

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (1H, dm,  $J_{\text{gem}}=13.2$  Hz, 3ax-H) 1.51 (1H, dm,  $J_{\text{gem}}=13.0$  Hz, 4eq-H) 1.69 (1H, tt,  $J_{\text{gem}}=12.8$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4.6$  Hz, 4ax-H) 1.87 (1H, tq,  $J_{\text{gem}}=13.0$  Hz,  $J_{3\text{eq}-4\text{ax}}=4.3$  Hz, 3eq-H) 2.10 (1H, ddm,  $J_{4\text{a},5}=10.6$  Hz,  $J_{4\text{a},10\text{b}}=2.4$  Hz, 4a-H) 3.74 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11.4$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2.6$  Hz, 2ax-H) 4.10 (1H, s, 6-H) 4.11 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.3$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2.2$  Hz, 2eq-H) 4.38 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2.9$  Hz, 10b-H) 4.71 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}=10.6$  Hz, 5-H) 6.49 (1H, d,  $J_{7,8}=8.6$  Hz, 7-H) 7.07 (1H, dd,  $J_{8,7}=8.5$  Hz,  $J_{8,10}=2.5$  Hz, 8-H) 7.24 (1H, d,  $J_{10,8}=2.5$  Hz, 10-H) 7.40 (5H, m, H $\phi$ ).

#### Synthesis of 15.

Estimated yield = 90% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 53% (for the two diastereoisomers, one of them isolated pure).

CI+MS:  $m/z$  338  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (BP) 292  $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$ .

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H,  $J_{14,13}=7.1$  Hz, 14-H) 1.43 (1H, m, 3ax-H) 1.52 (1H, m, 4eq-H) 1.71 (1H, tt, 4ax-H) 1.88 (1H, tq, 3eq-H) 2.10 (1H, dm,  $J_{4\text{a},5}=10.8$  Hz, 4a-H) 3.78 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11.6$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2.6$  Hz, 2ax-H) 4.13 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.6$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2.2$  Hz, 2eq-H) 4.34 (2H, q,  $J_{13,14}=7.1$ , 13-H) 4.45 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2.7$  Hz, 10b-H) 4.80 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}=10.8$  Hz, 5-H) 6.52 (1H, d,  $J_{7,8}=8.5$  Hz, 7-H) 7.40 (5H, m, H $\phi$ ) 7.82 (1H, dd,  $J_{8,7}=8.6$  Hz,  $J_{8,10}=2.1$  Hz, 8-H) 7.98 (1H, d,  $J_{10,8}=2.0$  Hz, 10-H).

#### Synthesis of 19.

Estimated yield = 90% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 4% (for the two diastereoisomers).

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, d,  $J_{10,15}=6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) 1.25 (3H, d,  $J_{17,15}=6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) 1.50 (1H, dm,  $J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=14.9$  Hz, 3ax-H) 1.60 (1H, m, 4eq-H) 1.69 (1H, tt,  $J_{\text{gem}}=13.7$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4.7$  Hz, 4ax-H) 1.90 (1H, tm,  $J_{\text{gem}}=12.1$  Hz, 3eq-H) 2.12 (1H, ddm,  $J_{4\text{a},5}=11.0$  Hz,  $J_{4\text{a},10\text{b}}=2.3$  Hz, 4a-H) 2.77 (1H, h,  $J_{15,16}=J_{15,17}=6.8$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) 3.77 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11.6$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2.5$  Hz, 2ax-H) 4.10 (1H, s, 6-H) 4.15 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.2$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2.3$  Hz, 2eq-H) 4.44 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2.7$  Hz, 10b-H) 4.80 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}=11.0$  Hz, 5-H) 6.70 (1H, dd,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.6$  Hz, 9-H) 7.10 (1H, dd,  $J_{8,9}=7.7$  Hz,  $J_{8,10}=1.4$  Hz, 8-H) 7.20 (1H, dd,  $J_{10,9}=7.5$  Hz,  $J_{10,8}=1.4$  Hz, 10-H) 7.40 (5H, m, H $\phi$ ).

#### Synthesis of 20.

Estimated yield = 85% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 60% (for the two diastereoisomers).

*Trans* diastereoisomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (1H, dm,  $J_{3\text{ax}-4\text{ax}}=13.5$  Hz, 3ax-H) 1.54 (1H, dm,  $J_{\text{gem}}=14.0$  Hz, 4eq-H) 1.71 (1H, tt,  $J_{4\text{ax}-3\text{ax}}=13.7$  Hz,  $J_{4\text{ax}-3\text{eq}}=4.6$  Hz, 4ax-H) 1.88 (1H, tq,  $J_{\text{gem}}=12.8$  Hz,  $J_{3\text{eq}-4\text{ax}}=4.3$  Hz, 3eq-H) 2.17 (1H, ddm,  $J_{4\text{a},5}=10.7$  Hz,  $J_{4\text{a},10\text{b}}=2.5$  Hz, 4a-H) 3.77 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=J_{2\text{ax}-3\text{ax}}=11.4$  Hz,  $J_{2\text{ax}-3\text{eq}}=2.5$  Hz, 2ax-H) 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4.15 (1H, dt,  $J_{2\text{gem}}=11.2$  Hz,  $J_{2\text{eq}-3\text{eq}}=J_{2\text{eq}-3\text{ax}}=2.4$  Hz, 2eq-H) 4.40 (1H, s, 6-H) 4.48 (1H, d,  $J_{10\text{b}-4\text{a}}=2.8$  Hz, 10b-H) 4.74 (1H, d,  $J_{5,4\text{a}}=10.8$  Hz, 5-H) 6.72 (1H, dd,  $J_{9,8}=7.9$  Hz,  $J_{9,10}=7.2$  Hz, 9-H) 6.77 (1H, dd,  $J_{8,9}=8.2$  Hz,  $J_{8,10}=1.9$  Hz, 8-H) 6.94 (1H, dd,  $J_{10,9}=7.1$  Hz,  $J_{10,8}=1.7$  Hz, 10-H) 7.43 (5H, m, H $\phi$ ).

**Synthesis of 21.**

Estimated yield = 60% (for the two diastereoisomers). Purification yield = 40% (for one diastereoisomer).

CI+MS :  $m/z$  300  $[M+H]^+$  (BP).

*Trans* diastereoisomer :  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.43 (1H, m, 3ax-H) 1.57 (1H, dm,  $J_{gem}=14.0$  Hz, 4eq-H) 1.71 (1H, tt,  $J_{gem}=13.7$  Hz,  $J_{4ax-3eq}=4.6$  Hz, 4ax-H) 1.90 (1H, tq,  $J_{gem}=11.6$  Hz,  $J_{3eq-4ax}=4.4$  Hz, 3eq-H) 2.13 (1H, ddm,  $J_{3a-5}=10.9$  Hz,  $J_{4a-10b}=2.6$  Hz, 4a-H) 3.76 (1H, dt,  $J_{2gem}=J_{2ax-3ax}=11.4$  Hz,  $J_{2ax-3eq}=2.6$  Hz, 2ax-H) 4.13 (1H, dt,  $J_{2gem}=11.2$  Hz,  $J_{2eq-3eq}=J_{2eq-3ax}=2.2$  Hz, 2eq-H) 4.44 (1H, d,  $J_{10b-4a}=2.8$  Hz, 10b-H) 4.67 (1H, s, 6-H) 4.78 (1H, d,  $J_{5-4a}=10.7$  Hz, 5-H) 6.67 (1H, dd,  $J_{9,8}=J_{9,10}=7.8$  Hz, 9-H) 7.19 (1H, dd,  $J_{8,9}=7.6$  Hz,  $J_{8,10}=1.4$  Hz, 8-H) 7.23 (1H, dd,  $J_{10,9}=7.9$  Hz,  $J_{10,8}=1.5$  Hz, 10-H) 7.44 (5H, m, H $\phi$ ).

**Analysis of 22.**

Purification yield = 9% (for the two diastereoisomers, one of them isolated pure).

APCI+ :  $m/z$  374  $[M+H]^+$  356  $[M-OH]^+$  313  $[M-DHP-OH]^+$  (BP).

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  1.16 (1H, m,  $\underline{CH_2}CH_2O$ ) 1.57 (2H, m,  $\underline{CH_2}CH_2CH_2O$ ) 1.75 (1H, m,  $\underline{CH_2}CH_2O$ ) 2.11 (1H, m,  $\underline{CH}CHOH$ ) 3.48 (1H, m,  $\underline{CH_2}O$ ) 3.89 (1H, m,  $\underline{CH_2}O$ ) 4.28 (1H, d,  $J_{HNCH}=3.0$  Hz,  $\underline{NH}$ ) 4.66 (1H, m,  $\underline{CH}OH$ ) 5.10 (1H, m,  $\underline{CHNH}$ ) 6.60 (1H, b,  $\underline{OH}$ ) 6.61 (2H, d,  $J=9.3$  Hz, C $\phi$ ) 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, C $\phi$ ) 7.96 (2H, d,  $J=9.4$  Hz, C $\phi$ ) 8.19 (2H, d,  $J=8.9$  Hz, C $\phi$ ).

$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  21.86 ( $\underline{CH_2}CH_2O$ ) 25.66 ( $\underline{CH_2}CH_2CH_2O$ ) 45.30 ( $\underline{CH}CHOH$ ) 58.70 ( $\underline{CH_2}O$ ) 59.04 ( $\underline{CH}OH$ ) 90.62 ( $\underline{CHNH}$ ) 111.94 (C $\phi$ ) 124.03 (C $\phi$ ) 126.37 (C $\phi$ ) 128.68 (C $\phi$ ).

**Results of the qualification of aldehydes.**

Various substituents of aromatic aldehydes have been tested. *Ortho*, *meta* or *para* halogens (F, Cl, or Br) were well tolerated. It was the same with alkyl, biphenyl, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy and tetrafluoroethoxy groups in any position. Electron withdrawing substituents (nitro, cyano, esters) gave tetrahydroquinolines with high conversions, and naphthaldehydes too. Heterocycles as thiophenecarboxaldehydes, furaldehydes and 2-pyridinecarboxaldehydes were also selected for the library. However, 3 or 4-pyridinecarboxaldehydes, some other heterocycles (indole, pyrazole or pyrrolecarboxaldehydes) and electron enriched benzaldehydes did not react or gave poor conversions.

**Results of the qualification of anilines.**

Several aromatic anilines have been submitted to qualification. For stereochemical reasons, *meta* substituents were selected only if the aniline was symmetrical or *ortho* substituted. Alkyl and phenyl groups at any position were selected, except *tert*-butyl groups in *ortho* position. Naphtylamines were also selected. *Ortho* methoxy and *ortho* thioether groups favoured the reaction. *Para* substituents as bromine,

sulfonamide or amide groups gave good results. Substituents as nitro, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, sulfonamide or chloro groups gave good conversions but favoured the side reaction described in the article.

#### REFERENCES.

1. Filehne, W. *Berlin Klin. Wochenschr.* **1883**, *20*, 77.
2. Foster, R. ; Cheetham, B. L. *J. Trop. Med. Hyg.* **1968**, *71*, 139.
3. Leeson, P. D. ; Carling, R. W. ; Moore, K. W. ; Moseley, A. M. ; Smith, J. D. ; Stevenson, G. ; Chan, T. ; Baker, R. ; Foster, A. C. ; Grimwood, S. ; Kemp, J. A. ; Marshall, G. R. ; Hoogsteen, K. J. ; *Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954.
4. Katritzky, A. R. ; Rachwal, S. ; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
5. Pavorov, L. S. ; Grigos, V. I. ; Mikhailov, B. M. *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R.* **1963**, 1878.
6. Kiselyov A. S. ; Armstrong R. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6163.
7. Gilchrist, T. L. ; Stannard, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3585.
8. (a) Cabral, J. ; Laslo, P. ; Montaufier, M. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 547. (b) Kametani, T. ; Takeda, H. ; Suzuki, Y. ; Honda, T. *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 499.
9. (a) Lucchini, V. ; Prato, M. ; Scorrano, G. ; Stivanello, M. ; Valle, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 259. (b) Borrione, E. ; Prato, M. ; Scorrano, G. ; Stivanello, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1831.
10. Leardini, R. ; Nanni, D. ; Tundo, A. ; Zanardi, G. ; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1842.
11. Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Inoue, K. ; Ohmizu, H. ; Kashimura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5753.
12. (a) Ishitani, H. ; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357. (b) Grieco, P. A. ; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3585.

Partie 3

**SYNTHESE DE DEUX CHIMIOTHEQUES  
D'ACYLSULFAMATES**

# PLAN DE LA PARTIE 3

## 3.1. SYNTHÈSE PARALLELE DE SULFAMATES ACYLES

<b>I. Introduction</b>	<b>167</b>
<b>II. Intérêts biologiques</b>	<b>169</b>
<b>III. Réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle</b>	<b>172</b>
<b>IV. Essais préliminaires</b>	<b>173</b>
IV.1. Etude de la méthode séquentielle	173
IV.2. Etude de la stratégie avec réarrangement	174
IV.3. Méthode alternative : synthèse intermédiaire du sulfamate	175
IV.3.1. Synthèse des sulfamates	175
IV.3.2. Réactivité des sulfamates	176
IV.3.3. Mise au point des conditions d'acylation des sulfamates	178
IV.3.4. Autres réactivités des sulfamates	181
<b>V. Synthèse des sulfamates</b>	<b>183</b>
V.1. Etudes préliminaires	183
V.2. Premières évaluations de réactivité	184
V.3. Synthèse des sulfamates	187
V.3.1. Protocoles de synthèse utilisés	187
V.3.2. Phénols neutres ou enrichis en électrons	188
V.3.3. Phénols appauvris en électrons	189
V.3.4. Phénols hétérocycliques	191
V.3.5. Naphtols	192
V.3.6. Phénols porteurs d'une amine tertiaire	193
V.3.7. Bilan de la synthèse des sulfamates	193

<b>VI. Evaluation de la réactivité des monomères</b>	<b>194</b>
VI.1. Sulfamates	194
VI.1.1. Choix de l'acide qualifiant	194
VI.1.2. Evaluation de la réactivité des sulfamates	195
VI.1.3. Sélection des sulfamates pour la chimiothèque	196
VI.2. Acides	196
VI.2.1. Sélection des acides	196
VI.2.2. Evaluation de la réactivité des acides	197
VI.2.3. Identification du produit secondaire	201
VI.2.4. Mécanisme réactionnel	202
VI.2.5. Sélection des acides pour la chimiothèque	203
<b>VII. Synthèse de la chimiothèque</b>	<b>203</b>
VII.1. Format de la chimiothèque	203
VII.2. Résultats du contrôle qualité	203
<b>VIII. Conclusions</b>	<b>206</b>

### **3.2. SYNTHÈSE D'UNE CHIMIOTHÈQUE DE DISULFAMATES DIACYLES**

<b>I. Introduction</b>	<b>207</b>
<b>II. Tenseurs bifonctionnels</b>	<b>208</b>
II.1. Familles de tenseurs bifonctionnels	208
II.2. Evaluation de la synthèse de sulfamates bifonctionnels	209
II.2.1. Stratégies de synthèse	209
II.2.2. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate bifonctionnel monoprotégé	210
II.2.3. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate bifonctionnel non protégé	210
II.2.3.1. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate hétérofonctionnel	210
II.2.3.2. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate homofonctionnel	211
<b>III. Intérêts biologiques des homodimères et des hétérodimères</b>	<b>212</b>
<b>IV. Principe de la synthèse directe d'une chimiothèque d'hétérodimères</b>	<b>214</b>

<b>V. Synthèse et évaluation de la réactivité de disulfamates</b>	<b>217</b>
V.1. Choix des diphénoles	217
V.2. Cas du catéchol	218
V.2.1. Synthèse du phényl-1,2-disulfamate	218
V.2.2. Réactivité du phényl-1,2-disulfamate	219
V.3. Cas du <i>o,o'</i> -biphénol	220
V.3.1. Synthèse du <i>o,o'</i> -biphényldisulfamate	220
V.3.1. Réactivité du <i>o,o'</i> -biphényldisulfamate	221
V.4. Stratégie retenue pour la chimiothèque	222
<b>VI. Evaluation de la réactivité des monomères</b>	<b>223</b>
VI.1. Evaluation de la réactivité des acides	223
VI.2. Sélection des monomères et format de la chimiothèque	225
<b>VII. Synthèse de la chimiothèque</b>	<b>227</b>
VII.1. Contrôle qualité de la chimiothèque	227
VII.2. Comparaison des deux chimiothèques d'acylsulfamates	228
<b>VIII. Conclusions</b>	<b>229</b>
<b>Conclusion générale de la troisième partie</b>	<b>230</b>
<b>Partie expérimentale</b>	<b>231</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>245</b>
<b>Annexe</b>	<b>248</b>

# SYNTHESE PARALLELE DE SULFAMATES ACYLES

## I. Introduction.

Au laboratoire, un grand intérêt est porté à l'utilisation de nouvelles molécules polyfonctionnelles. Ces molécules vont permettre de faire le lien entre deux familles de monomères. Ce lien est appelé tenseur. Le tenseur peut être défini comme la partie invariante de la molécule finale ne provenant pas des monomères. Il peut être simplement une liaison covalente, comme dans le cas de la formation d'amides (Figure 1), ou un petit groupe d'atomes (groupe carbonyle dans le cas de la formation d'urées), une molécule bifonctionnelle simple (par exemple un acide aminé) ou même un ensemble complexe d'atomes (cas des tétrahydroquinoléines vu précédemment).

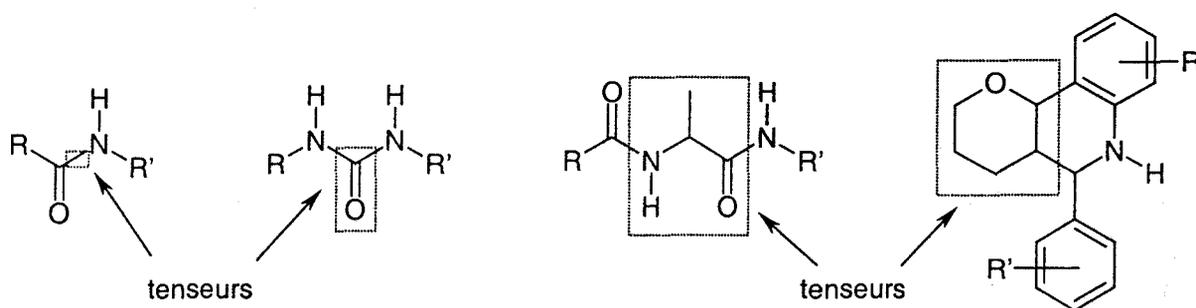


Figure 1 : exemples de tenseurs

Le tenseur est engendré par une molécule ou un réactif, un activateur dans les deux premiers cas de la Figure 1, un acide aminé protégé ou non dans le troisième cas, un diénophile dans le cas des tétrahydroquinoléines. Ainsi, le précurseur d'un tenseur peut avoir ses deux fonctions réactives libres, en avoir une seule protégée ou encore en avoir une

masquée, comme dans le cas des anhydrides qui libèrent une fonction acide après avoir réagit avec un nucléophile.

Il est intéressant d'utiliser lorsque c'est possible des tenseurs non protégés pour pouvoir enchaîner les deux étapes de la synthèse. Pour cela, le tenseur doit avoir deux fonctions réactives orthogonales, c'est-à-dire que dans les conditions de réaction d'une d'entre elles, l'autre est non réactive et conservée. Un cas simple est l'utilisation du chlorure de chloroacétyle qui permet de faire réagir sélectivement deux nucléophiles, le premier sur le chlorure d'acyle, le second sur l'halogénure (Figure 2), l'orthogonalité venant des conditions de température de chaque étape.

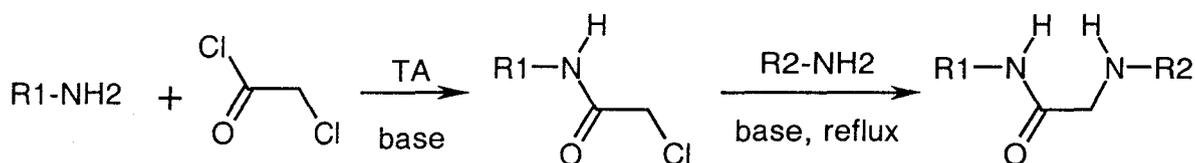


Figure 2 : tenseur à réactivité orthogonale

Cependant, il n'est pas nécessaire de faire appel à des fonctions réactives de nature différente. On connaît par exemple la grande différence de réactivité des amines aliphatiques et des anilines. Ainsi, dans le cas d'une double acylation, il est envisageable de faire réagir dans un premier temps l'amine aliphatique d'un tenseur, puis l'aniline avec une activation plus efficace (Figure 3). C'est un processus appelé synthèse séquentielle.

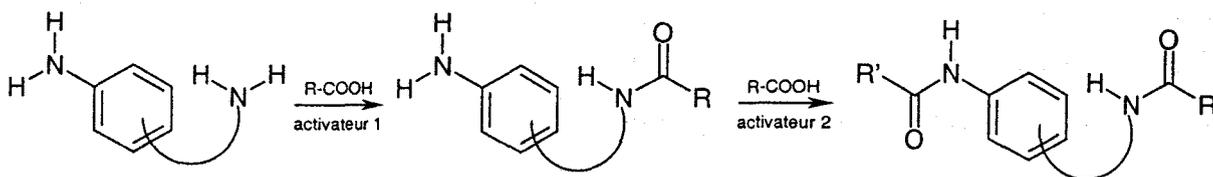


Figure 3 : synthèse séquentielle

Nous nous sommes particulièrement intéressés à ce type de tenseurs, en particulier ceux possédant deux fonctions électrophiles, puisqu'il est alors *a priori* possible d'utiliser comme partenaires de grandes familles de nucléophiles (amines, alcools, thiols).

Les deux chimiothèques présentées dans cette partie impliquent toutes les deux l'utilisation d'un tenseur commun de type bi-électrophile, l'isocyanate de chlorosulfonyle, qui permet d'obtenir des enchaînements originaux (Figure 4).

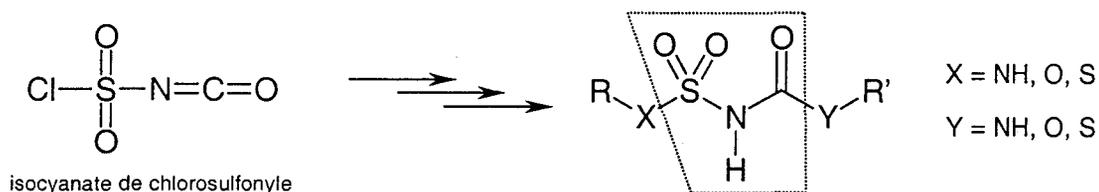
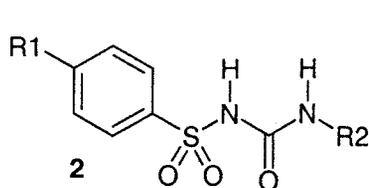


Figure 4 : utilisation de l'isocyanate de chlorosulfonyle

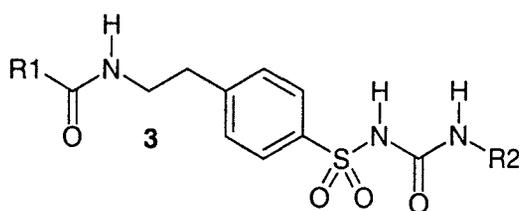
## II. Intérêts biologiques.

Ces enchaînements linéaires sont tout à fait adaptés pour mimer des structures de type peptidique. Plusieurs parties de la molécule sont des centres donneurs ou accepteurs de liaison hydrogène et sont capables de créer des interactions avec un récepteur. L'azote central, particulièrement acide, peut être déprotoné facilement pour conduire à des molécules en étoile.

Depuis les années 1950 à partir de la tolbutamide<sup>1</sup> **1**, près de vingt sulfonylurées ont été commercialisées de part le monde en tant qu'agents hypoglycémiant à prise orale. Les sulfonylurées stimulent la libération d'insuline des cellules  $\beta$ -pancréatiques en s'associant avec un canal potassium sensible à l'ATP et en le bloquant<sup>2</sup>. On distingue deux générations de médicaments de ce type correspondant aux formules générales **2** et **3**. Dans la deuxième série, bien que le glibenclamide<sup>3</sup> **4** possède une activité *in vitro* 100 fois plus grande que la tolbutamide, la différence au niveau clinique est minime.

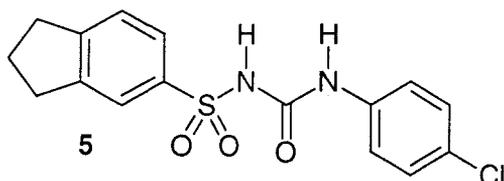


**1** : R1=Me, R2=n-Bu

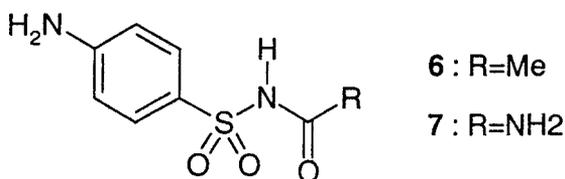


**4** : R1=5-chloro-2-méthoxyphényl, R2=cyclohexyl

Certaines sulfonylurées peuvent aussi inhiber la croissance de tumeurs. Le sulofenur<sup>4</sup> **5** (dont le pKa est de 6,2) possède un large spectre d'activité contre des tumeurs humaines greffées sur des souris. En phase I, les études de dose-effet ont montré l'apparition d'anémies<sup>5</sup>. Ce type de toxicité étant souvent associé au métabolisme de l'aniline, des expériences supplémentaires ont prouvé la libération *in vivo* de *para*-chloroaniline après ingestion du médicament.



Dans les années 1940, deux simples sulfamides *N*-acylés ont été commercialisés pour le traitement des infections urinaires : le sulfacetamide<sup>6</sup> **6** (*N*-(4-aminophényl-sulfonyl)-acétamide – pKa=5,4) et la sulfanylurée<sup>7</sup> **7** (*N*-(4-aminophénylsulfonyl)-urée). Les propriétés acides de ces molécules favorisent leur ionisation dans le filtrat glomérulaire. Elles sont ainsi rapidement excrétées par les reins plutôt que d'être réabsorbées par les tubulles renaux, provoquant de fortes concentrations dans les urines pour l'activité antibactérienne. Ces médicaments ont depuis été remplacés par des sulfapyridines, plus efficaces et moins toxiques.



Une publication récente<sup>8</sup> décrit un mécanisme d'inhibition irréversible de l'enzyme sulfatase. Après la ménopause, cette enzyme transforme l'oestrone sulfate en oestrone, qui à son tour est transformée en oestradiol. L'oestradiol peut pénétrer dans les cellules tumorales des seins et favoriser un développement de la maladie. L'oestrone-3-*O*-sulfamate-*N*-acétylé **8** est un des stéroïdes inhibiteurs irréversibles de la sulfatase. Son mécanisme d'inhibition (Figure 5) implique la sulfamoylation d'un des aminoacides du site de l'enzyme. Cet

intermédiaire pourrait alors être particulièrement stabilisé par les liaisons hydrogènes du site, le rendant peu sensible à une hydrolyse.

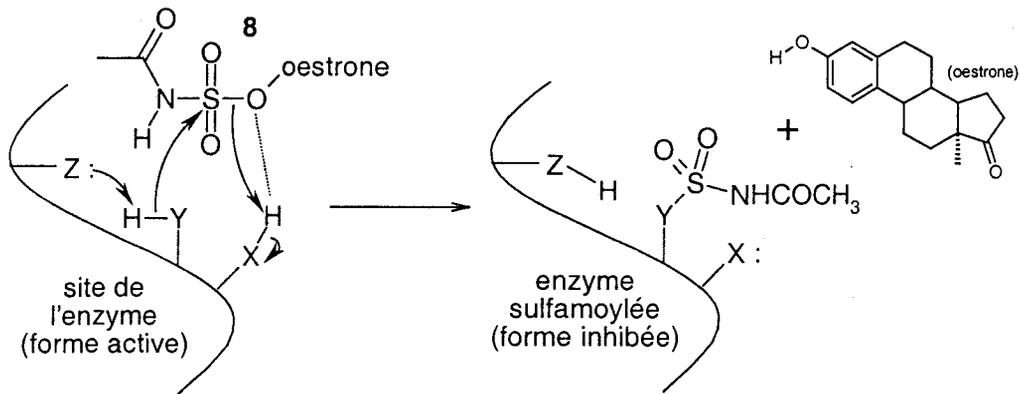
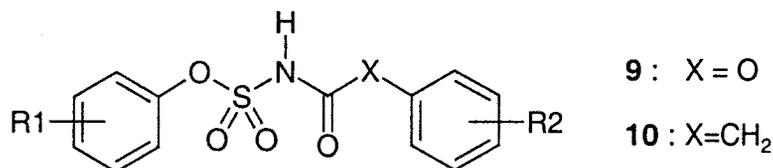


Figure 5 : mécanisme d'inhibition de l'oestrone-3-O-sulfamate-N-acétylé **8**

Les oxysulfonylcarbammates sont connus pour leur activité inhibitrice sur l'acyl-CoA:cholestérol-*O*-acyltransférase (ACAT). L'ACAT est une enzyme intracellulaire qui catalyse la réaction du cholestérol avec des acides gras activés par la coenzyme A pour former des esters de cholestérol<sup>9</sup>. Les inhibiteurs classiques de l'ACAT diminuent la quantité d'esters de cholestérol dans le foie et le plasma sur les modèles animaux, réduisant les lésions d'athérosclérose. Cependant, leur efficacité chez l'homme reste décevante, en partie à cause de leur faible solubilité en milieu biologique<sup>10</sup>. En 1994, une série d'oxysulfonylcarbammates a été développée par Sliskovic *et al.*<sup>11</sup> Le proton de l'azote central est particulièrement acide dans ce type de molécules et permet de former des sels de bases pour augmenter la solubilité et la stabilité de la molécule en milieu aqueux. Les oxysulfonylcarbammates **9** et les acylsulfamates **10**, bien que moyennement actifs *in vitro*, ont montré une bonne efficacité d'inhibition de l'ACAT *in vivo*<sup>12</sup>.



### III. Réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle.

L'isocyanate de chlorosulfonyle (CSI) est connu pour être un isocyanate des plus réactifs. Il est d'ailleurs utilisé pour la synthèse d'autres isocyanates. Il provient de la réaction entre le trioxyde de soufre et le chlorure de cyanure ( $\text{SO}_3 + \text{ClCN}$ ). Un nucléophile s'additionne préférentiellement sur l'isocyanate<sup>13</sup>. Seuls les phénols peuvent s'additionner directement sur le groupe sulfochlorure, car la substitution sur l'isocyanate est alors réversible du fait de la stabilité de l'anion phénolate (Figure 6). Par contre, il est possible de faire réagir d'abord l'isocyanate puis le sulfochlorure avec un nucléophile différent<sup>12a, 14</sup>.

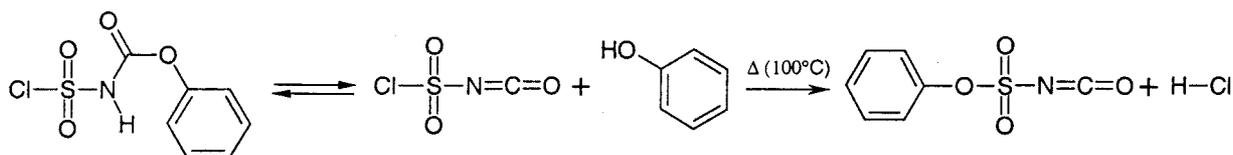


Figure 6 : addition d'un phénol sur le CSI

L'isocyanate de chlorosulfonyle peut aussi conduire à des hétérocycles s'il est mis en réaction avec des aldéhydes<sup>15</sup>, des cétones énolisables<sup>16</sup>, des imines<sup>17</sup> ou des alcènes<sup>18</sup> (Figure 7). Toutes ces réactions nécessitent un contrôle stricte de la température. Nous nous sommes orientés dans un premier temps vers l'addition de nucléophiles sur l'isocyanate de chlorosulfonyle par une méthode de type séquentielle.

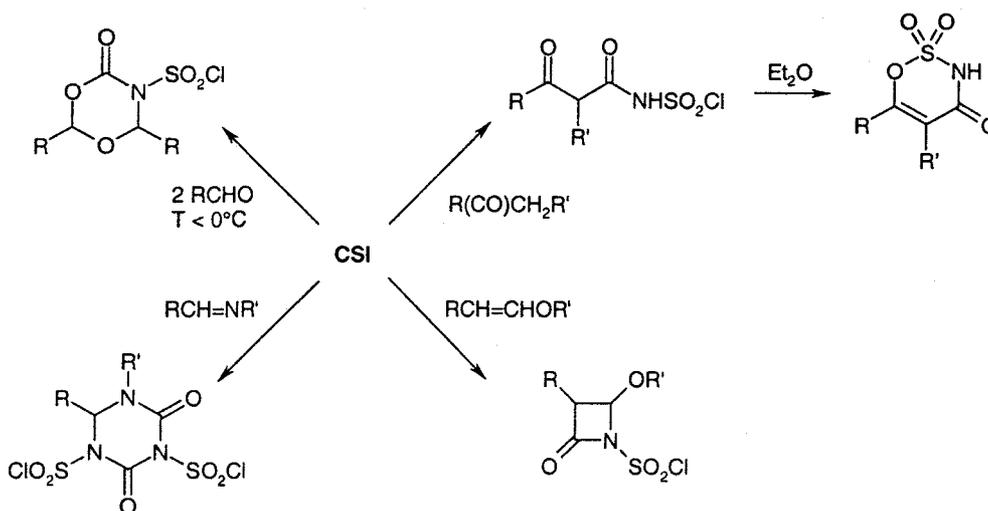


Figure 7 : différentes utilisations de l'isocyanate de chlorosulfonyle

## IV. Essais préliminaires.

### IV.1. Etude de la méthode séquentielle.

Une publication de Picard *et al.*<sup>12a</sup> décrit de manière exhaustive l'utilisation du CSI dans ce type de stratégie (Figure 8).

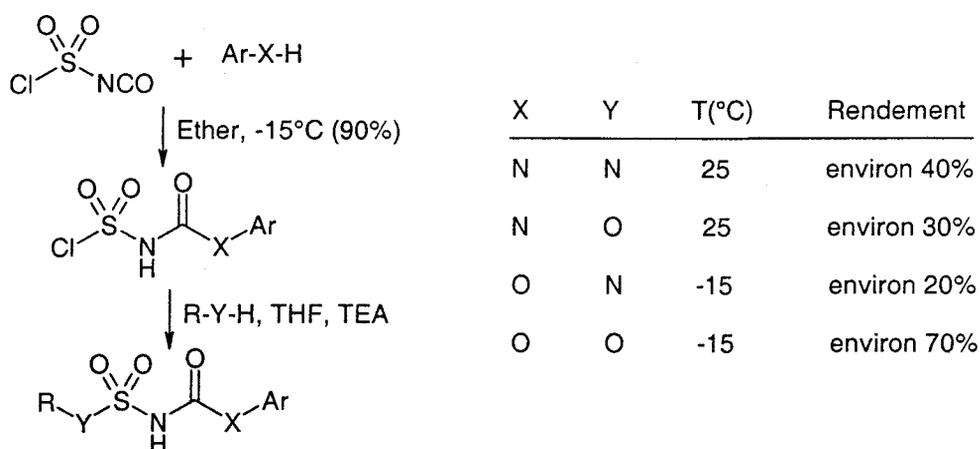


Figure 8 : utilisation du CSI en méthode séquentielle

L'addition d'un nucléophile sur l'isocyanate est une étape à haut rendement mais nécessite un contrôle de la température. La seconde étape est moins facile et dépend du nucléophile. De plus, les rendements sont en général assez faibles (de 20 à 40%), sauf dans le cas du couple phénol / alcool (environ 70%). Afin de permettre une automatisation plus simple, quelques réactions de référence ont été testées de façon à vérifier la nécessité du contrôle de la température, puisque nos robots de synthèse ne permettent pas de travailler en dessous de la température ambiante.

Les premiers essais avec 1 ou 2 équivalents de phénéthylamine sur l'isocyanate de chlorosulfonyle à température ambiante ont montré que la réaction est particulièrement rapide et exothermique. Les milieux sont complexes dans le THF, le DMF ou le DCM. Avec l'ajout d'un équivalent d'amine à température ambiante dans l'acétonitrile on observe la précipitation du produit monosubstitué. Des produits de dégradation sont présent dans le filtrat mais en quantité moindre que pour les autres solvants. Avec 2 équivalents, les produits se dégradent, ce qui va dans le sens de la littérature.

Par contre, avec 1 équivalent d'alcool, un produit unique de substitution sur l'isocyanate apparaît. L'ajout d'une amine en deuxième étape dégrade le produit. Il était donc nécessaire de trouver une nouvelle voie de synthèse.

## IV.2. Etude de la stratégie avec réarrangement.

Dans la publication citée précédemment, une alternative à la méthode séquentielle était proposée (Figure 9).

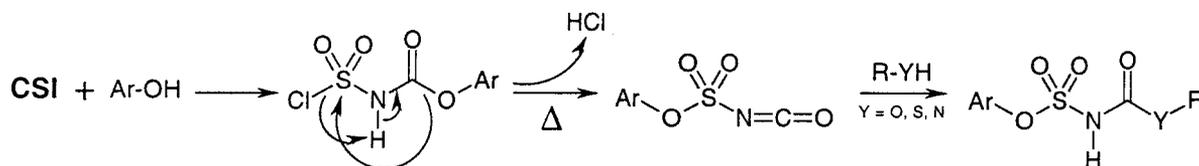
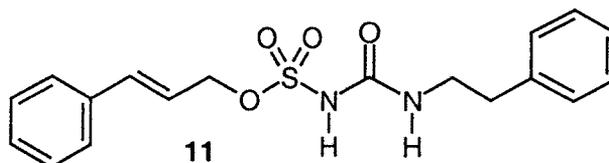


Figure 9 : méthode avec réarrangement

Un phénol est ajouté à l'isocyanate du CSI dans le toluène puis le milieu est chauffé à reflux. Un réarrangement a lieu et le phénol se fixe sur le sulfochlorure en régénérant l'isocyanate. Les rendements sont d'environ 90%. La molécule perd un équivalent d'acide chlorhydrique ce qui rend l'étape irréversible. Ce réarrangement n'a lieu qu'avec les phénols car l'anion correspondant est stabilisé ( $\text{Ar-O}^-$  est meilleur groupe partant que  $\text{R-O}^-$ ). Le second nucléophile est ensuite ajouté dans l'éther à température ambiante et les produits sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 80% pour les amines, 70% pour les phénols et 50% pour les thiophénols.

L'idée était donc d'utiliser ce réarrangement pour ainsi pouvoir recruter dans les familles peuplées des phénols et des amines. Cependant, nous avons souhaité développer un protocole expérimental plus adapté à notre système robotique que le reflux dans le toluène.

La réaction d'un alcool ou d'un phénol sur le CSI conduit dans l'acétonitrile à température ambiante à un produit unique issu de l'addition sur l'isocyanate. Le chauffage du milieu au micro-ondes dégrade le produit. Par contre, l'ajout d'un équivalent de DIEA donne un nouveau produit majoritaire. La présence d'une base suffit donc pour favoriser le réarrangement. Enfin, l'ajout d'une amine sur ce produit dans l'acétonitrile à température ambiante conduit à la molécule désirée (conversion 70%), mais avec quelques sous-produits non négligeables. La molécule **11**, issue de l'alcool *trans*-cinnamique et de la phénéthylamine a ainsi été isolée et caractérisée par RMN.



Le contrôle de l'exothermicité de la réaction a été effectué par dilution du milieu réactionnel et ainsi a conduit à des milieux plus propres. Des changements de solvants pour la deuxième étape n'ont pas permis d'améliorer la pureté des milieux. Cette stratégie nous obligeait alors à utiliser comme second partenaire des nucléophiles faibles (anilines, amines encombrées). Considérant la perte en diversité, nous nous sommes donc orientés vers un autre type de synthèse.

#### IV.3. Méthode alternative : synthèse intermédiaire du sulfamate.

L'utilisation d'une amine de type sulfamate et d'un chlorure d'acyle conduit à un enchaînement de type N-sulfonylamides **12**<sup>4</sup> (Figure 10). Ces molécules sont très proches structurellement des N-sulfonylurées, avec une différence d'un seul hétéroatome.

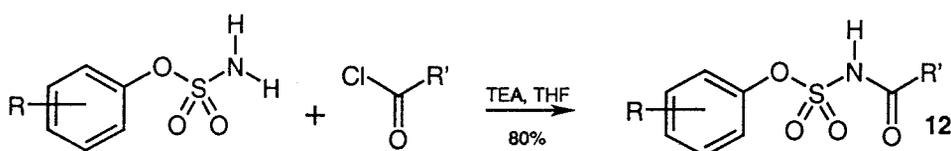


Figure 10 : acylation de sulfamates

##### IV.3.1. Synthèse des sulfamates.

Les sulfamates sont stables et on peut les isoler. Trois méthodes sont décrites pour accéder aux sulfamates (Figure 11).

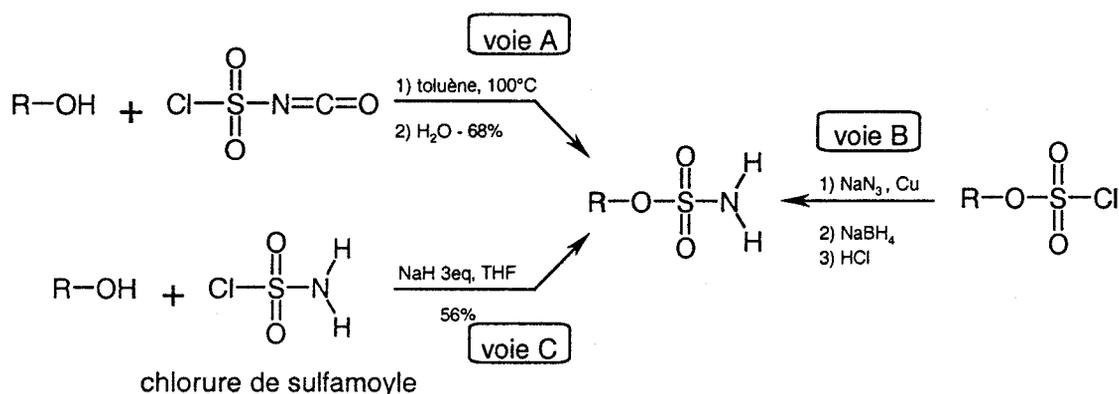
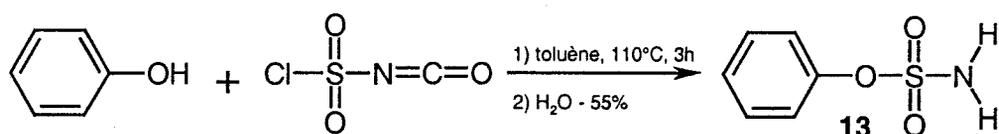


Figure 11 : synthèses des sulfamates

- \* voie A : hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire issu de la réaction d'un alcool sur le CSI<sup>19</sup>
- \* voie B : réduction de l'intermédiaire azido issu de la réaction d'un chlorosulfonate avec l'azidure de sodium<sup>20</sup>
- \* voie C : addition d'un alcool sur le chlorure de sulfamoyle (CSN)<sup>21</sup>

Les deux premières méthodes (voie A et voie B) sont décrites uniquement avec des phénols, la troisième (voie C) avec des alcools aliphatiques et des phénols. Dans le cas des phénols, une base plus faible que l'hydruure de sodium peut être utilisée.

Nous avons synthétisé le sulfamate issu du phénol avec la méthode à l'isocyanate de chlorosulfonyle, dans le toluène à reflux pendant 3 heures. Le milieu a ensuite été hydrolysé puis le produit extrait par le dichlorométhane. Le produit désiré **13** a été obtenu avec un rendement de 55%.



#### IV.3.2. Réactivité des sulfamates.

Une recherche bibliographique sur l'utilisation des sulfamates montre que ce sont des nucléophiles susceptibles de déplacer des halogénures réactifs<sup>4, 22</sup>. Les conversions sont bonnes lorsque le sulfamate réagit avec un chlorure d'acyle et moyennes avec un chlorophosphonate. Par contre, ils sont sensibles en milieu basique et à la température (Figure 12) et se dégradent en phénol précurseur<sup>23</sup>.

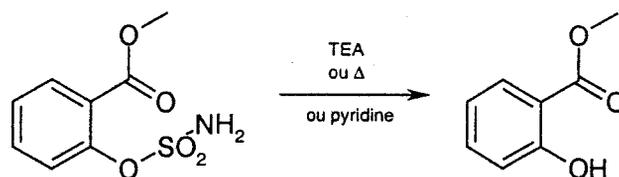


Figure 12 : dégradation des sulfamates

Nous avons voulu connaître le comportement acido-basique de cette famille d'amines. Aucun chlorhydrate du sulfamate **13** n'a pu être mis en évidence. Une solution de ce

sulfamate 0,05M dans l'eau a été titrée par la soude 0,2M (Figure 13). La courbe obtenue ne montre qu'une équivalence correspondant à un pKa de 8,2. Celui du phénol est de 9,9. Le sulfamate peut donc se déprotoner dans des milieux faiblement basiques.

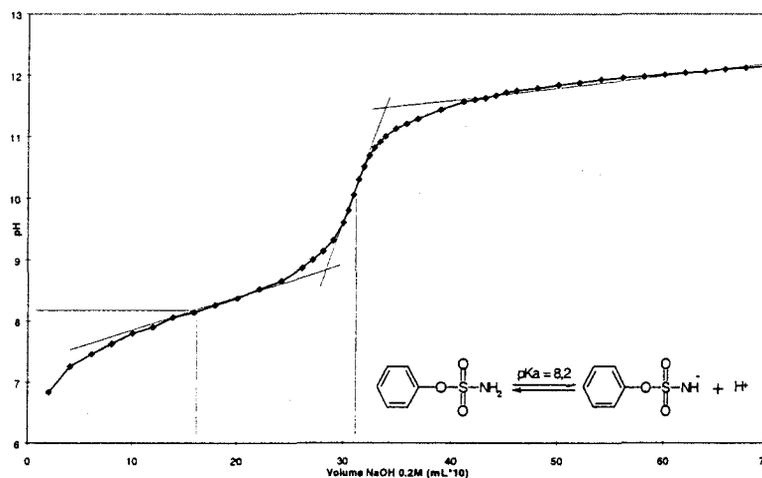
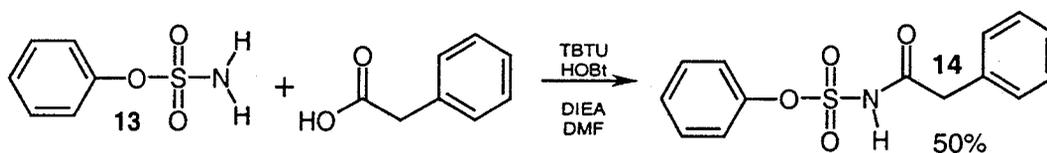


Figure 13 : titration du sulfamate issu du phénol par la soude

Nous avons testé l'acylation du sulfamate **13** avec l'acide phénylacétique en utilisant la méthode classique d'activation par un mélange HOBt/TBTU dans le DMF et trois équivalents de base (DIEA). Après 4 heures de réaction, un produit apparaît avec une conversion de 50% en HPLC. Ce produit, purifié par HPLC préparative a été caractérisé (22% de rendement en produit isolé). Les données spectroscopiques (masse et RMN) correspondent à la structure attendue **14** (voir partie expérimentale).



Ainsi, les sulfamates sont des espèces qui peuvent être acylées dans des conditions douces. Cette voie de synthèse des dimères était donc tout à fait envisageable pour la constitution de la chimiothèque.

### IV.3.3. Mise au point des conditions d'acylation des sulfamates.

De nombreuses méthodes d'acylation douces ont été mises au point, en particulier pour la synthèse peptidique<sup>24</sup>. Le principe de l'activateur est de générer sur un acide une espèce activée pour le rendre susceptible à l'attaque des nucléophiles (Figure 14).

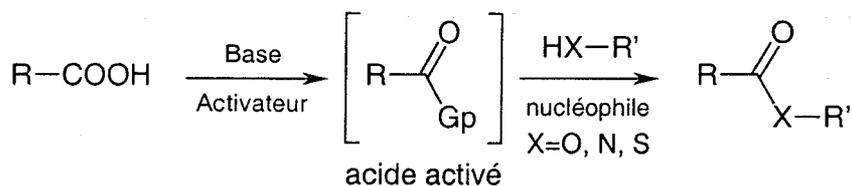


Figure 14 : activation d'un acide

Dans le cadre de la synthèse parallèle automatisée, il est nécessaire de faire un compromis entre la réactivité de l'espèce activée et sa stabilité puisque le robot ne travaille pas sous atmosphère contrôlée. C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers des activateurs utilisés en synthèse peptidique.

On peut différencier deux types d'activation : celles qui procèdent en une étape et celles qui nécessitent deux étapes pour former l'espèce activée. Les activateurs les plus courants de la première catégorie sont présentés sur la Figure 15, ainsi que leur mécanisme d'activation.

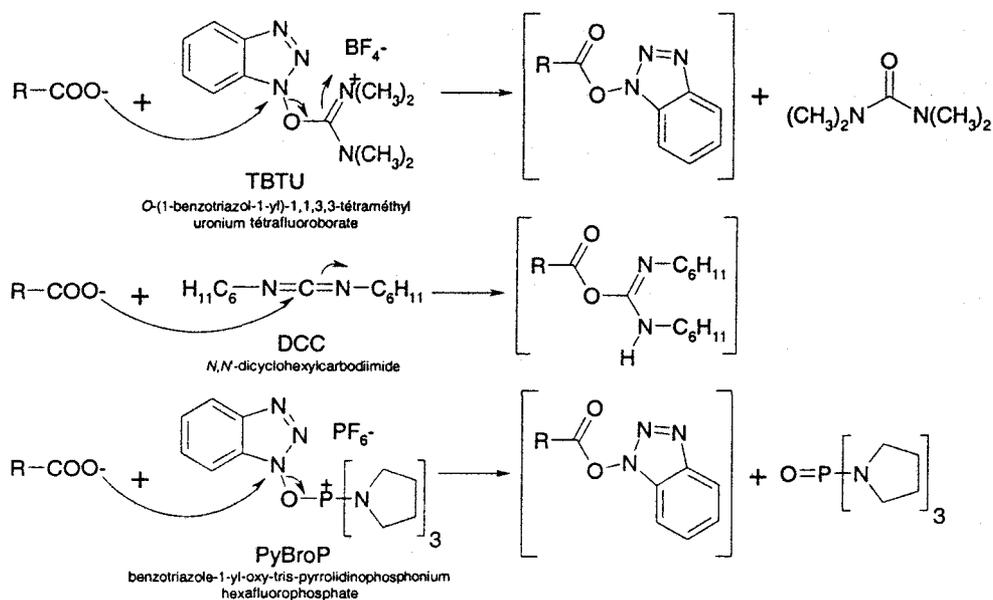


Figure 15 : activateurs et mécanismes d'activation d'acides en une étape

Ils permettent la formation de l'ester d'un bon groupe partant sur lequel se condense le nucléophile. Ce sont en général des activateurs rapides dont l'activation s'établit en quelques minutes. La réaction libère au moins un produit secondaire. S'ils ne sont pas volatils, ces produits restent dans les puits lorsque les milieux ne sont pas purifiés. Il est donc nécessaire de savoir au préalable s'ils ne gênent pas le test de criblage. En général, les urées ne posent pas de problèmes, par contre des espèces tel l'HOBt ou une phosphine nécessitent des études préalables de compatibilité.

Il est parfois nécessaire, pour augmenter l'action de ces activateurs, de les utiliser en association avec de l'HOBt (1-hydroxybenzotriazole), qui génère un ester activé plus réactif (Figure 16). L'activation procède alors en deux étapes, mais en général elle reste rapide.

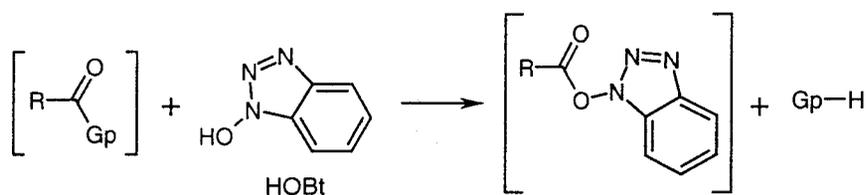


Figure 16 : utilisation de l'HOBt lors de l'activation d'acides

Le deuxième type d'activation implique des réactifs qui forment l'espèce activée en plusieurs étapes (Figure 17). Ce sont donc des activations plus lentes, qui demandent parfois plusieurs heures, comme dans le cas du 1,1'-carbonyldiimidazole qui est généralement ajouté en excès pour favoriser la formation de l'espèce activée. Ces espèces activées sont en général assez stables, et sont donc tout à fait adaptées à un processus de type robotique, puisque les contraintes de temps d'activation sont moins strictes.

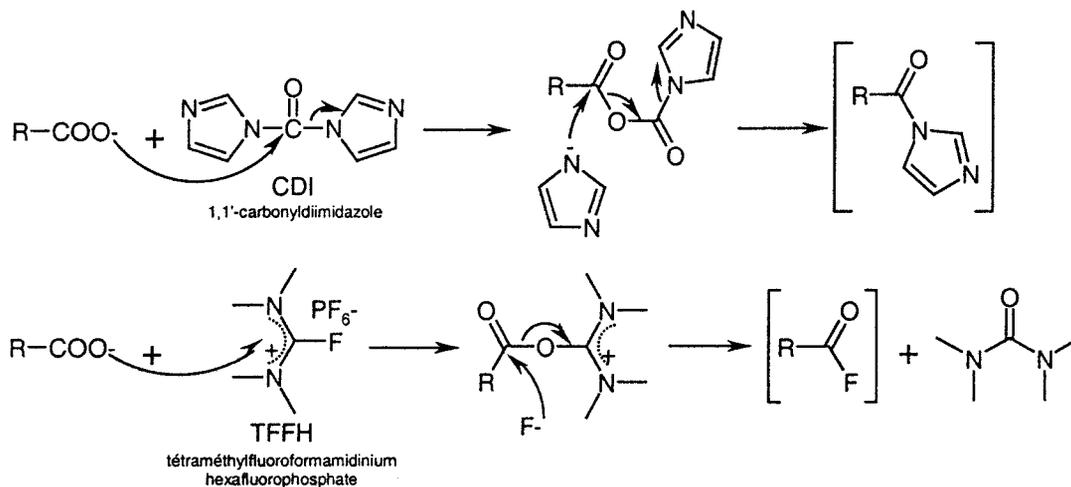


Figure 17 : activateurs et mécanismes d'activation d'acides en deux étape

Nous allons aussi utiliser un quatrième réactif de couplage en deux étapes moins courant, la 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine présentée sur la Figure 18. Son utilisation permet de réduire les risques de racémisation lorsque l'on utilise des acides aminés. De plus, le produit secondaire (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine) très hydrophile peut être facilement éliminé par des lavages.

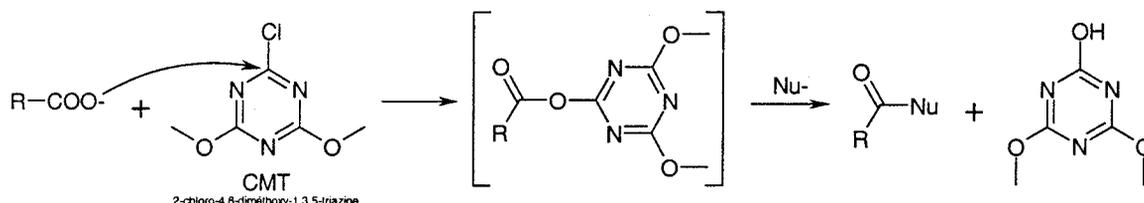
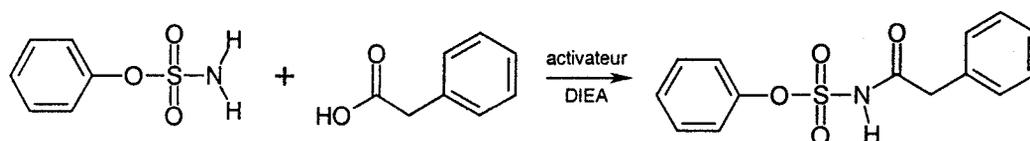


Figure 18 : activation par la 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine

Pour l'acylation du sulfamate issu du phénol par l'acide phénylacétique nous avons testé ces six activateurs avec la DIEA comme base, trois d'entre eux associés ou non à l'HOBt (Tableau 1). Le nombre d'équivalents de DIEA comprend un équivalent systématique sur l'acide et un équivalent sur le sulfamate. Tous les activateurs ont été utilisés à l'équivalence, sauf le 1,1'-carbonyldiimidazole (2 équivalents).



Activateur	TBTU	TBTU HOBt	CDI	TFFH	PyBroP	PyBroP HOBt	DCC	DCC HOBt	CMT
Conversion	20%	65%	90%	70%	25%	25%	15%	65%	40%
Eq DIEA	3	4	2	2	3	4	2	3	2

Tableau 1 : test de différents agents de couplage pour l'acylation des sulfamates

Dans tous les cas, le produit apparaît, mais en quantité plus ou moins importantes, allant de 90% à 15% de conversion (calculée avec la disparition du sulfamate en HPLC). Avec

la DCC seule, un produit secondaire est majoritaire avec une conversion d'environ 45%, vraisemblablement la *N,N'*-dicyclohexylurée. Le meilleur résultat est obtenu par une activation avec le 1,1'-carbonyldiimidazole, mais seulement après évaporation du milieu. On peut ainsi classer les activateurs pour l'acylation des sulfamates dans l'ordre de leur efficacité.

Activateurs : CDI > TFFH > TBTU/HOBt = DCC/HOBt > CMT > PyBroP = PyBroP/HOBt > TBTU > DCC  
 Nb étapes : 2 2 2 2 1 1 2 1 1

Il apparaît une corrélation entre le nombre d'étapes lors de l'activation et les conversions obtenues pour l'acylation du sulfamate. A l'exception du PyBroP, les activations en deux étapes sont les plus efficaces (conversions de 65 à 90%), alors que les activateurs procédant en une étape donnent tous des conversions inférieures à 40%. On peut supposer qu'étant donné la faible nucléophilie du sulfamate, il existe une compétition entre l'acylation du sulfamate et l'hydrolyse de l'espèce activée. Une activation lente favorise la stabilité de l'espèce activée et donc la réaction d'acylation. Dans le cas du TBTU, l'ester d'HOBt intermédiaire est régénéré en présence d'un équivalent d'HOBt, stabilisant ainsi l'espèce activée.

Différentes bases ont été utilisées pour la même réaction avec le CDI comme activateur, pour voir si la basicité du milieu a une influence sur la conversion. La DIEA, la triéthylamine (TEA), la DMAP, la pyridine, la 1,4-diméthylpipérazine et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine donnent des résultats comparables. Seule la DBU ne conduit pas au produit désiré et dégrade les monomères, ce qui correspond bien à la sensibilité des sulfamates en milieu basique décrite dans la littérature. Nous avons donc décidé de garder dans un premier temps trois bases et d'attendre d'autres données de réactivité pour sélectionner définitivement l'une d'entre elles. Les trois bases retenues sont la DMAP, la TEA et la pyridine.

#### IV.3.4. Autres réactivités des sulfamates.

Pour comparer la réactivité des sulfamates par rapport aux autres N-nucléophiles, le sulfamate issu du phénol **13** et deux amines de référence ont été testées dans différentes réactions classiques d'acylation (Figure 19) : synthèse de guanidine **15** avec le chloro-*N,N,N',N'*-bis-(tétraméthylène)-formamidinium hexafluorophosphate (PyClu) ; synthèse de l'amine secondaire **16** par N-alkylation avec la *N*-bromoacétyl-2-chloroaniline ; synthèse du

sulfonamide **17** avec le 2-naphtalènesulfochlorure ; synthèse de l'amidoacide **18** par ouverture de l'anhydride phtalique ; synthèse de l'amidoaniline **19** par ouverture de l'anhydride isatoïque et enfin synthèse de l'urée **20** avec la 4-nitrobenzylamine comme partenaire et le carbonyldiimidazole comme réactif.

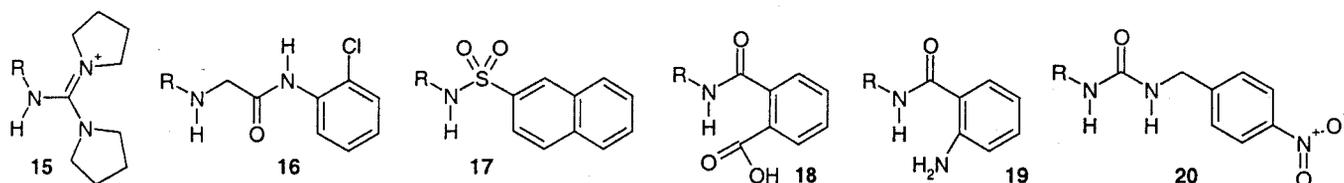


Figure 19 : structures génériques des produits synthétisés dans le test.

Le sulfamate **13** a été mis en solution à 0,1M dans le DMF avec deux équivalents de DIEA. La benzylamine et la 4-*tert*-butylaniline ont été mises en solution à 0,1M dans le DMF avec un équivalent de DIEA. Les autres réactifs ont tous été utilisés à l'équivalence dans les conditions suivantes : PyClu 0,4M / DCM ; halogénure 0,5M / DMF ; sulfochlorure 0,25M / THF ; anhydrides 0,4M / DMF ; nitrobenzylamine 0,1M / DMF ; CDI 0,247M / THF.

Réaction étudiée	benzylamine R = PhCH <sub>2</sub>	4- <i>tert</i> -butylaniline R = <i>p</i> -tBuPh	sulfamate R = PhOSO <sub>2</sub>
Synthèse de guanidine	96%	98%	95%
N-alkylation	66% monoalkylé 25% dialkylé	51% monoalkylé 21% dialkylé	0% monoalkylé 14% dialkylé
Synthèse de sulfonamide	92%	91%	49%
Ouverture de l'anhydride phtalique	90%	95%	82%
Ouverture de l'anhydride isatoïque	91%	0%	0%
Synthèse d'urée	74%	61%	0%

Tableau 2 : comparaison de la réactivité de trois amines

Les conversions obtenues avec le sulfamate (Tableau 2) sont comparables à celles des deux autres amines seulement dans le cas de la formation de guanidine et de l'ouverture de l'anhydride phtalique. Le sulfamate donne une conversion moyenne avec un sulfochlorure.

Avec un halogénure, seul le produit de dialkylation est détectable dans de faibles quantités. Enfin, aucune réaction n'a lieu avec l'anhydride isatoïque ou dans la formation d'urées. Ce comportement ne s'explique pas par la faible nucléophilie du sulfamate, mais plutôt par l'instabilité des produits formés et des espèces intermédiaires.

Ces expériences nous montrent que les sulfamates sont des molécules peu réactives en comparaison des autres classes d'amines. Il est pourtant possible de les acyler avec un agent d'activation simple pour obtenir des dimères de type acylsulfamate. Une synthèse en parallèle d'un chimiothèque d'acylsulfamates est donc envisageable.

## V. Synthèse des sulfamates.

### V.1. Etudes préliminaires.

L'enchaînement de l'étape de formation des sulfamates et de leur acylation en synthèse robotique est à éviter puisque la première étape nécessite un reflux dans le toluène et n'est pas une réaction complète. Nous nous sommes donc fixé comme objectif la synthèse et l'isolement d'une dizaine de sulfamates apportant des pharmacophores originaux, pour les mettre en réaction avec environ 160 acides de manière à engendrer une chimiothèque de 1.920 acylsulfamates.

Pour apporter le maximum de diversité avec les sulfamates, le protocole de synthèse doit donc comprendre des étapes chimiques simples et univoques permettant d'éviter des réactions secondaires. Nous nous sommes orientés vers des réactifs analogues de l'isocyanate de chlorosulfonyl conduisant au même enchaînement.

Une synthèse utilisant le 1,1'-sulfonyldiimidazole n'a pas donné de résultat satisfaisant, le composé intermédiaire **21** étant trop instable (Figure 20). Les groupements de type imidazolylsulfonate sont en effet connus pour être de bons groupes partants<sup>25</sup>.

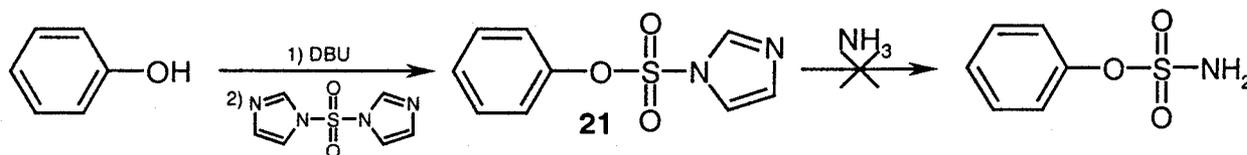


Figure 20 : utilisation du 1,1'-sulfonyldiimidazole

Par contre, en utilisant le chlorure de sulfamoyle (CSN), on isole le sulfamate **13** avec un rendement de 74% après 1h30 de reflux dans le toluène (Figure 21).

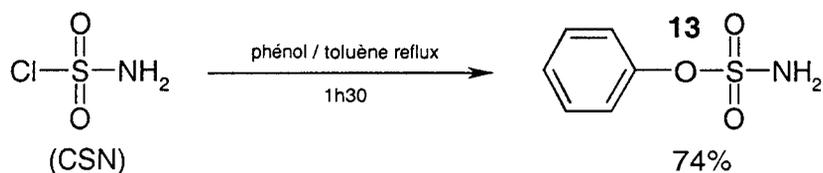


Figure 21 : utilisation du chlorure de sulfamoyle

Puisque la formation des sulfamates implique le départ d'une molécule d'acide chlorhydrique, l'utilisation d'une base pouvait favoriser le réarrangement de l'intermédiaire sulfonylcarbamate. Cependant, des tentatives de catalyse basique avec la DBU ou la DIEA ont été infructueuses, le sulfamate étant rapidement dégradé en présence d'une base. De même, le chauffage au micro-ondes qui aurait facilité la synthèse robotique en parallèle des sulfamates n'a conduit qu'à la dégradation des produits.

Le chlorure de sulfamoyle est obtenu avec un bon rendement par hydrolyse acide de l'isocyanate de chlorosulfonyl<sup>26</sup> (Figure 22). C'est un solide stable et plus facile à utiliser que l'isocyanate de chlorosulfonyl liquide. De plus, il ne possède plus qu'une fonction réactive, ce qui diminue le nombre de réactions secondaires possibles. Ce réactif a donc été retenu pour la synthèse systématique des sulfamates.

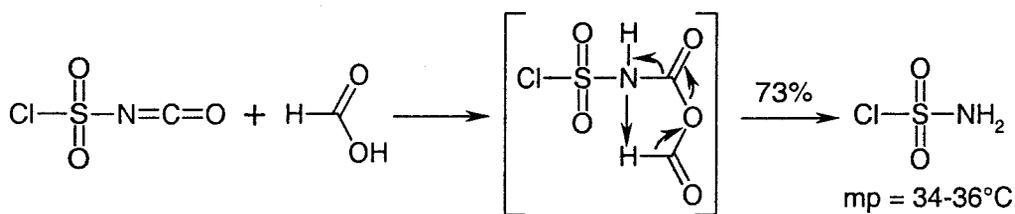


Figure 22 : synthèse du chlorure de sulfamoyle

## V.2. Premières évaluations de réactivité.

Pour valider la stratégie retenue, le sulfamate synthétisé ainsi que quelques acides représentatifs ont été soumis à un test de réactivité. Huits acides choisis pour la diversité de leur structure et de leur réactivité ont été sélectionnés (Figure 23).

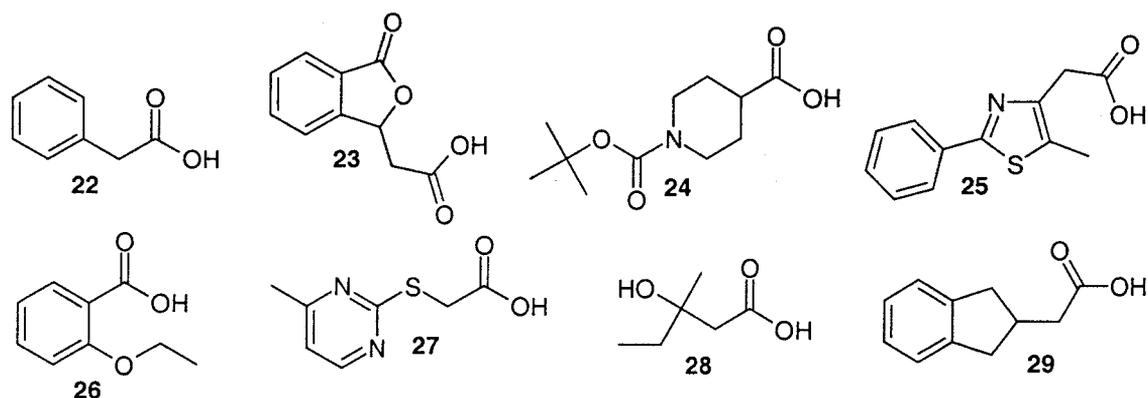
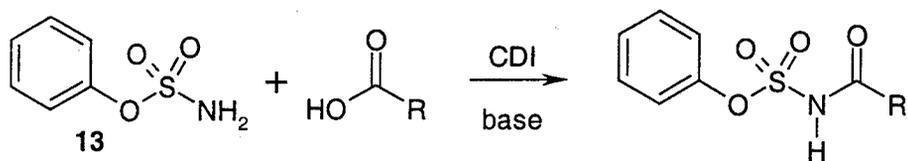


Figure 23 : structures des huit acides de référence

Six de ces acides sont des acides primaires de type  $R-CH_2-COOH$ , qui sont en général les acides les plus réactifs du fait de leur faible encombrement. En font partie l'acide phénylacétique **22**, un acide lactone **23**, un acide hétérocyclique **25**, un acide alcool **28**, un acide portant un cycle indane **29** et un acide thiopyrimidylxyacétique **27**. Ce dernier exemple représente les acides aryloxyacétiques qui ont un comportement particulier lors de l'acylation d'amines d'après les résultats du laboratoire. L'ensemble des acides est complété par un acide encombré **24** et un acide benzoïque **26**.

Ces acides ont été mis en réaction avec le sulfamate **13** dans les conditions de couplage au CDI et en présence de trois bases (DMAP, TEA et pyridine). La réaction a été menée en parallèle avec la 2,2'-diphényléthylamine pour vérifier que l'activation des acides a été effective. Un contrôle avant évaporation montrant que peu de produit apparaît dans tous les cas, les milieux sont évaporés puis contrôlés après être restés 24 heures sous forme de films secs. Les conversions ont été calculées selon la disparition du sulfamate étalonné au préalable. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3 et sur l'histogramme de la Figure 24.

Les conversions varient de 64% à 87% et sont comparables à celles obtenues avec l'amine primaire de référence (71% à 86%), sauf pour l'acide benzoïque **26** et pour l'acide alcool **28**. Dans ces deux cas, l'utilisation de la DMAP donne les meilleures conversions, mais celles-ci restent encore en dessous de celles obtenues avec les autres acides. On observe que l'influence de la base est faible, sauf pour l'acide benzoïque. Dans le cas de l'acide lactone **23**, deux produits apparaissent, le premier étant le sulfamate acylé et le second correspondant à l'ouverture de la lactone.



Acide	Conversion DMAP	Conversion TEA	Conversion pyridine	Conversion de référence <sup>(a)</sup>
22	74%	77%	77%	74%
23	67%	71%	64%	73%
24	79%	72%	69%	71%
25	87%	80%	81%	86%
26	62%	34%	22%	78%
27	77%	76%	79%	72%
28	69%	59%	56%	79%
29	85%	80%	83%	74%

Tableau 3 : conversions pour l'acylation de **13** avec huit acides

<sup>(a)</sup> conversions obtenues lors de l'acylation de la 2,2-diphényléthylamine

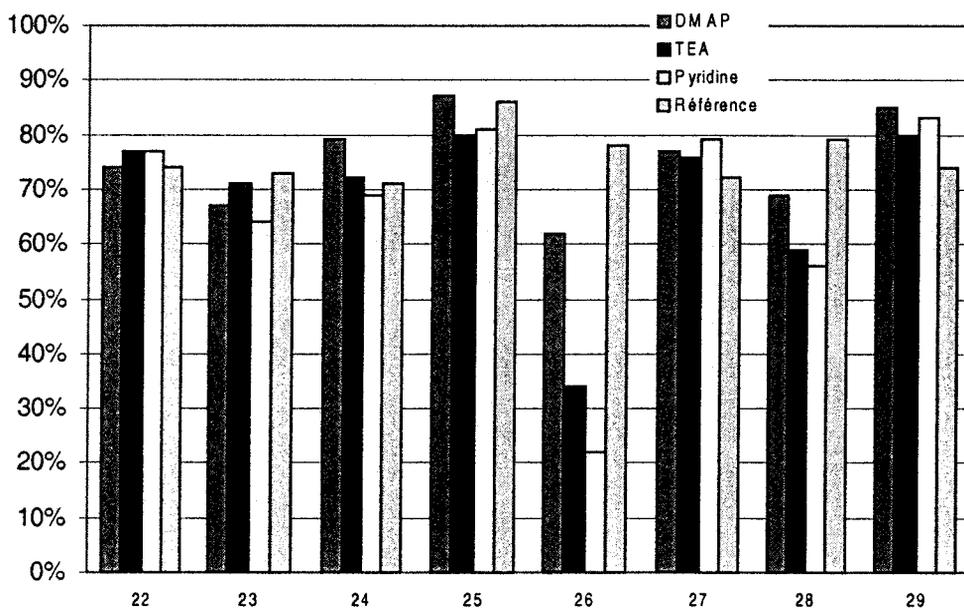


Figure 24 : conversions pour l'acylation de **13** avec huit acides

Ces résultats montrent que l'acylation en puits des sulfamates conduit à des milieux propres avec de bonnes conversions. La base utilisée pour la réaction ayant peu d'influence

sur les conversions avec les acides aliphatiques, la triéthylamine volatile est finalement sélectionnée pour la suite de l'étude. Une différence de comportement a été observée entre les acides de type benzoïques et les autres. Par souci d'homogénéité de protocole pour la synthèse robotique, ces acides seront utilisés dans les mêmes conditions que les acides aliphatiques.

Une chimiothèque de sulfamates acylés peut donc être développée. Grâce à des études précédentes au laboratoire, nous connaissons mieux le comportement des acides lors d'acylation au CDI que celui des sulfamates. Il a été donc convenu, pour produire une chimiothèque d'environ 2.000 molécules, de procéder selon les 4 étapes suivantes.

- 1) Synthèse d'un gramme environ d'une douzaine de sulfamates.
- 2) Evaluation de la réactivité des sulfamates avec un acide aliphatique.
- 3) Evaluation de la réactivité des acides au moyen du sulfamate de référence **13**.
- 4) Sélection des monomères et synthèse de la chimiothèque.

Le mode opératoire général retenu pour la synthèse en puits de 5 $\mu$ moles est le suivant :

- distribution de 9 $\mu$ L d'acide 0,56M dans le DMF + 1eq TEA
- ajout de 40 $\mu$ L de carbonyldiimidazole 0,247M dans le THF
- agitation 2 heures
- ajout de 50 $\mu$ L de sulfamates 0,1M dans le DMF + 1eq TEA
- agitation 30 minutes puis évaporation

### V.3. Synthèse des sulfamates.

#### V.3.1. Protocoles de synthèse utilisés.

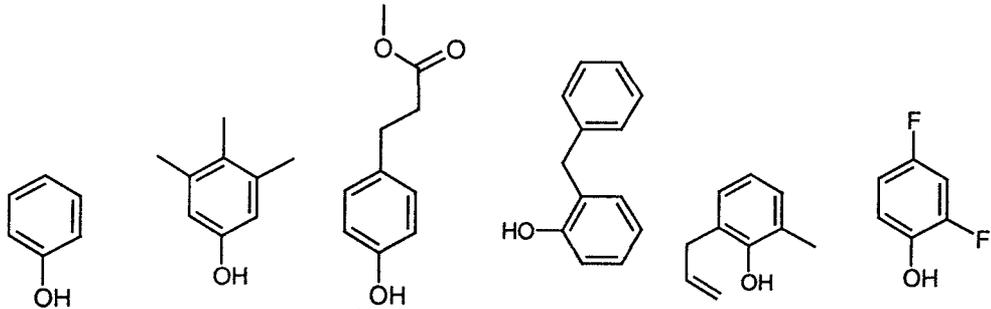
Une sélection de 23 phénols a été effectuées sur la base de leur diversité structurale. Une évaluation de l'efficacité du protocole retenu pour la synthèse des sulfamates a montré que seuls les phénols portant des groupements neutres ou faiblement électrodonneurs conduisent au sulfamate dans de bonnes conditions (Protocole 1 : 1 équivalent de chlorure de sulfamoyle dans le toluène à reflux). Les conversions sont en général très bonnes et de simples extractions permettent de récupérer le produit. Les autres phénols, en particulier les hétérocycles et les naphthols, conduisent à des milieux complexes avec de nombreux produits secondaires. Une méthode de synthèse dans des conditions plus douces a donc été développée, qui consiste à faire réagir à 0°C le phénol avec deux équivalents de chlorure de sulfamoyle en

milieu faiblement basique (Protocole 2 : 2 équivalents de carbonate de potassium dans un mélange THF/DMF). Cette méthode permet d'obtenir des sulfamates hétérocycliques, mais seulement avec des conversions moyennes, le chauffage du milieu conduisant aussi à des dégradations. Ce protocole implique ainsi plusieurs étapes de purification (chromatographie sur silice puis recristallisation). Le sulfamate ayant en général un comportement analytique proche de celui de phénol initial, la purification est délicate et provoque des rendements isolés faibles par rapport à ceux obtenus avec le premier protocole.

Les résultats obtenus sont présentés selon la famille chimique du phénol.

### V.3.2. Phénols neutres ou enrichis en électrons.

Phénol :



Protocole 1	74% <sup>a</sup>	76% <sup>a</sup>	70%	70%	71% <sup>b</sup>	30% <sup>a</sup>
Protocole 2	x	40%	45%	50%	54%	x
sulfamate	<b>13</b>	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>

Tableau 3 : conversions des synthèses de sulfamates à partir de phénols neutres ou enrichis

(<sup>a</sup> rendement isolé. <sup>b</sup> présence de produits secondaires)

Le Protocole 1 donne de bons résultats avec les phénols neutres (Tableau 3). Le sulfamate est obtenu après extractions avec un rendement de l'ordre de 70%. Les milieux réactionnels sont propres, sauf dans le cas du 2-allyl-6-méthylphénol, où sont présents des produits de polymérisation. L'utilisation du Protocole 2 conduit à des conversions de l'ordre de 50%. Les rendements en produit isolé sont plus faibles (de l'ordre de 20%) à cause des difficultés pour séparer le sulfamate du phénol. Dans le cas du 2,4-difluorophénol, le rendement en produit isolé plus faible peut s'expliquer par le caractère hydrophile du produit de départ, qui est donc solubilisé en partie dans les phases aqueuses lors des extractions.

### V.3.3. Phénols appauvris en électrons.

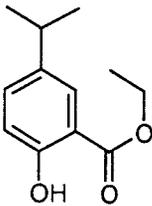
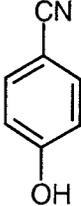
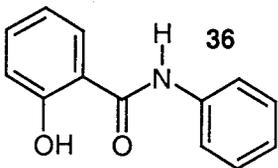
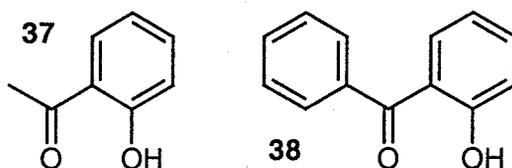
Phénol :			
Protocole 1	0%	31% <sup>a</sup>	46% <sup>b</sup>
Protocole 2	x	x	0%
sulfamate		<b>35</b>	

Tableau 4 : conversions des synthèses de sulfamates à partir de phénols appauvris

(<sup>a</sup> rendement isolé. <sup>b</sup> rendement isolé en produit secondaire)

Le Protocole 1 donne de mauvais résultats avec les phénols appauvris (Tableau 4). Un substituant électroattracteur stabilise fortement l'anion phénolate et le rend non réactif. Lorsque le substituant est faiblement électroattracteur, par exemple dans le cas du 4-cyanophénol, on peut isoler le sulfamate en évitant d'utiliser des solutions basiques pour les extractions. Le rendement reste faible. De plus, un test en acylation a montré que le sulfamate obtenu **35** est trop instable dans nos conditions d'acylation pour pouvoir réagir.

Dans le cas du salicylanilide **36**, il n'y a aucune réaction avec le Protocole 2 tandis que le produit isolé avec le Protocole 1 n'a pas la masse attendue, avec un défaut de masse de 18 par rapport au sulfamate. La même observation a été faite pour deux phénols de type *ortho*-cétone **37** et **38**, dont les milieux réactionnels complexes n'ont pas été traités.



L'analyse du produit issu du salicylanilide en RMN a montré des différences notables avec les spectres des sulfamates synthésisés : aucun signal indiquant la présence d'un groupe NH<sub>2</sub> ou d'un groupe OH n'est visible, et les signaux correspondants aux protons du noyau aromatique portant l'hydroxyle sont très différents de ceux du phénol de départ. Par contre, on n'observe aucune modification pour le second noyau aromatique, et le proton de l'amide est toujours présent. Une étude bibliographique<sup>27</sup> permet de trouver la réaction mettant en jeu un

phénol substitué en *ortho* par une cétone ou un aldéhyde et le chlorosulfonylisocyanate (Figure 25) pour la synthèse d'oxathiazines dioxide dans des conditions analogues à celles du Protocole 1.

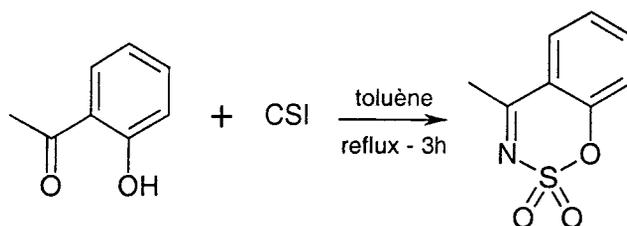


Figure 25 : synthèse d'oxathiazines dioxide

Il paraît raisonnable de généraliser cette réaction pour des phénols *ortho*-amide (Figure 26). On observe une perte d'eau, l'azote issu du chlorure de sulfamoyle ne porte plus d'hydrogène et la modification d'environnement du cycle aromatique explique les différences de déplacements chimiques observés en RMN. Nous avons donc synthétisé la 4-(*N*-anilino)-benzo[*e*]-1,2,3-oxathiazine-2,2-dioxide **39**. C'est, à notre connaissance, la première synthèse de benzo[*e*]oxathiazine dioxide substituée en position 4 par une amine.

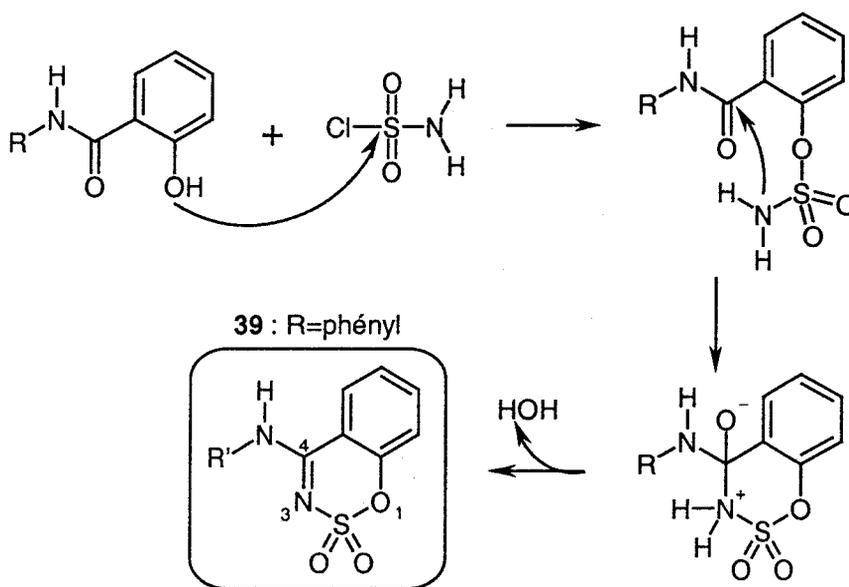
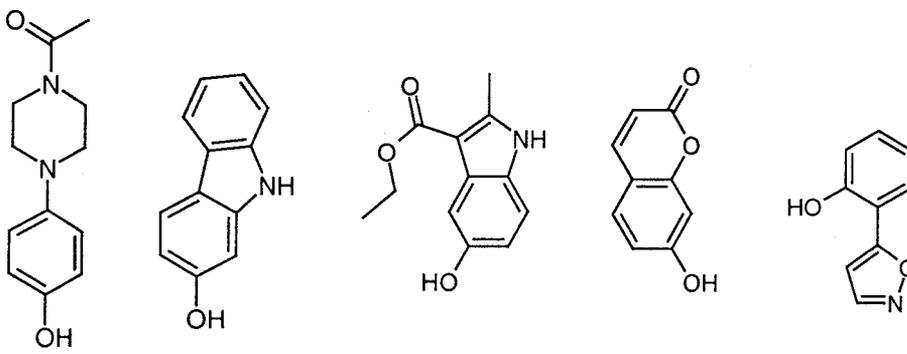


Figure 26 : cas des phénols *ortho*-amide

Les phénols appauvris conduisant à des sulfamates qui ne peuvent être acylés au carbonyldiimidazole et les oxathiazines dioxide n'ayant plus aucune fonction réactive, ces phénols ont été écartées de la suite de l'étude.

### V.3.4. Phénols hétérocycliques.

Phénol :



Protocole 1	60% <sup>a</sup>	65% <sup>a</sup>	25%	32% <sup>b</sup>	34%
Protocole 2	50%	53%	53% (16% <sup>c</sup> )	34%	0%
sulfamate	40	41	42	43	44

Tableau 5 : conversions des synthèses de sulfamates à partir de phénols hétérocycliques

(<sup>a</sup> présence de produits secondaires. <sup>b</sup> rendement isolé. <sup>c</sup> après deux heures de reflux)

Pour les deux premiers phénols (Tableau 5), le Protocole 1 conduit à des milieux complexes où le produit est présent ainsi que des produits de dégradation. C'est donc le Protocole 2 qui a été utilisé, malgré les conversions de l'ordre de 50%. Le 5-hydroxyindole et la 7-hydroxycoumarine donnent des conversions respectivement de 25% et de 32% avec le Protocole 1, conversion qui n'est améliorée avec le Protocole 2 que dans le cas du premier phénol (53%). Le chauffage du milieu ne permet pas d'améliorer le résultat et dégrade le sulfamate (16%). Enfin, l'isoxazolyphénol conduit au sulfamate attendu uniquement avec le Protocole 1, ce qui peut s'expliquer par l'encombrement stérique de la fonction hydroxyle.

Ces cinq exemples montrent que la réactivité des phénols hétérocycliques n'est pas homogène et dépend de la nature de l'hétérocycle. Dans tous les cas, les conversions restent faibles quel que soit le protocole utilisé. Une purification par chromatographie et une recristallisation, voire plusieurs, sont obligatoires et conduisent à des rendements en produit isolé compris entre 20% et 30% (voir partie expérimentale).

### V.3.5. Naphtols.

Les milieux réactionnels obtenus avec les 1-naphtols et les 2-naphtols présentent tous l'apparition de nombreux sous-produits (Tableau 6). Plusieurs produits correspondent à la masse attendue, ce qui suppose que les positions réactives du naphtyle peuvent aussi réagir

avec le chlorure de sulfamoyle. Des produits secondaires de masse plus élevée pourraient correspondre à des polysubstitutions.

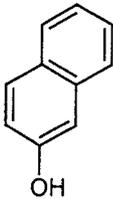
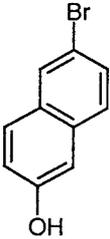
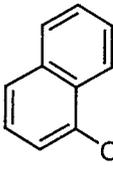
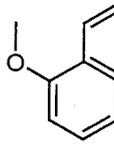
Phénol :				
Protocole 1	95% <sup>a</sup>	x	100% <sup>a</sup>	100% <sup>a</sup>
Protocole 2	x	86%	x	74%
sulfamate	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>48</b>

Tableau 6 : conversions des synthèses de sulfamates à partir de naphhtols  
(<sup>a</sup> présence de produits secondaires)

Si on utilise le Protocole 2, les conversions restent bonnes (environ 80%) et on n'observe pas la formation des produits secondaires. Ainsi, dans tous les cas, que l'on utilise le Protocole 1 ou le Protocole 2, une purification par chromatographie flash est nécessaire.

Lors de la purification du sulfamate **47**, la molécule **49** a été isolée, ce qui confirme l'hypothèse de la substitution du cycle par le CSN (Figure 27).

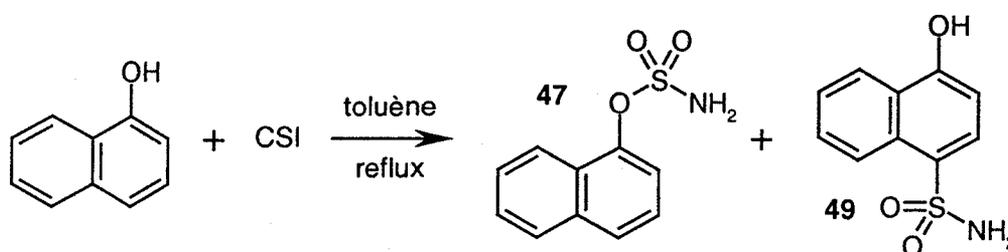


Figure 27 : cas du 2-naphtol

### V.3.6. Phénols porteurs d'une amine tertiaire.

Trois phénols possédant une amine tertiaire ont été testés pour la synthèse des sulfamates. Etant donné la présence d'un nouveau centre nucléophile, un équivalent supplémentaire de chlorure de sulfamoyle a été systématiquement ajouté, soit respectivement 2 et 3 équivalents pour le Protocole 1 et pour le Protocole 2.

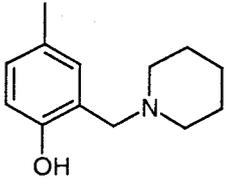
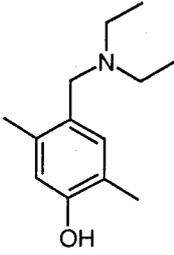
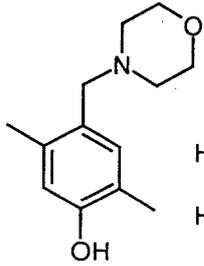
Phénol :			
Protocole 1	50%	45%	x
Protocole 2	19%	x	20%
sulfamate	<b>50</b>	x	x

Tableau 7 : conversions des synthèses de sulfamates à partir de phénols amines

Des conversions de l'ordre de 50% ont été obtenues avec le Protocole 1, et de l'ordre de 20% avec le Protocole 2. Le phénol et le sulfamate ont des temps de rétention très proches en HPLC. Le sulfamate **50** a été purifié par chromatographie flash pour donner un solide très hygroscopique. En RMN, il s'agit d'un mélange sulfamate / phénol dans des proportions de 50%/50%, sous forme de sel. Considérant la difficulté pour la purification et le comportement physique du produit, nous avons décidé d'écarter ce type de phénol.

### V.3.7. Bilan de la synthèse des sulfamates.

Deux modes opératoires ont été utilisés pour la synthèse des sulfamates à partir de phénols et du chlorure de sulfamoyle. Le Protocole 1 (reflux dans le toluène) est robuste et permet d'obtenir avec des rendements de l'ordre de 70% des sulfamates simples en ne purifiant que par extractions. Pour des phénols plus complexes, les conversions sont moins bonnes et des produits secondaires peuvent apparaître. Le Protocole 2 (0°C dans le THF) permet d'obtenir les sulfamates d'hétérocycles ou de naphthols lorsque la purification par chromatographie est possible. Les rendements sont plus faibles qu'avec le Protocole 1, situés vers 30%.

Au final, 14 sulfamates synthétisés sont utilisables pour la chimiothèque, dont 4 sulfamates issus de naphthols et 5 sulfamates hétérocycliques. Outre le lien sulfamate qui apporte 4 centres accepteurs de liaison hydrogène et 1 centre donneur de liaison hydrogène, 48 nouveaux éléments de pharmacophore sont introduits. Le détail est présenté sur le Tableau 8, avec une moyenne de 3,4 éléments de pharmacophore par sulfamate.

Aliphatique	15	Donneur de liaison hydrogène	2
Aromatique	15	Accepteur de liaison hydrogène	16

Tableau 8 : éléments de pharmacophore des 14 sulfamates

Les 14 sulfamates ont été identifiés par un code à barres pour faciliter leur utilisation sur les systèmes robotiques. Lors de la synthèse de la bibliothèque, la lecture du code à barres renseigne une base informatique sur la nature du produit et ses diverses caractéristiques, et permet ainsi de suivre précisément le cours de la synthèse.

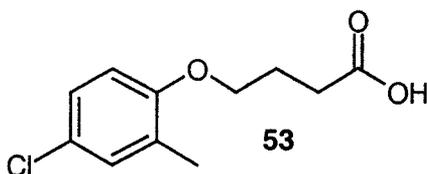
## VI. Evaluation de la réactivité des monomères.

### VI.1. Sulfamates.

#### VI.1.1. Choix de l'acide qualifiant.

Le principe de la qualification a été présenté de façon complète dans les parties précédentes. Rappelons qu'il s'agit d'évaluer la réactivité de chaque monomère potentiellement utilisable dans la chimiothèque en le testant dans les conditions de production avec un représentant fixe des partenaires.

Les critères de sélection d'un monomère qualifiant sont sa simplicité, la bonne représentativité vis-à-vis de sa famille chimique et sa solubilité dans les conditions de réaction. Il faut aussi qu'il puisse être quantifié pour évaluer les conversions. Dans le cadre d'une quantification en HPLC, cela implique la présence d'au moins un groupe aromatique sur la molécule pour permettre une détection UV. Le temps de rétention du monomère doit n'être ni trop bas, ce qui pourrait poser des problèmes de coélution avec un solvant, ni trop élevé, car les pics deviennent étalés et ne sont plus reproductibles. Enfin, la réactivité supposée du monomère qualifiant ne doit pas être biaisée par un effet électronique particulier ou par un encombrement stérique (sauf si cela correspond en effet à la majorité des monomères que l'on veut utiliser pour la chimiothèque). Selon ces critères, l'acide choisi pour la qualification des sulfamates est l'acide 4-(4-chloro-*o*-tolylloxy)-butyrique **53**.



Une droite d'étalonnage de l'aire du pic en HPLC a été tracée à partir de quatre analyses, à différentes concentrations. Cette droite permet ainsi de calculer la quantité d'acide restant dans le milieu réactionnel à dilution connue, et ainsi d'évaluer une conversion.

#### VI.1.2. Evaluation de la réactivité des sulfamates.

Les résultats de l'évaluation de la réactivité des sulfamates avec l'acide **53** sont présentés sur la Figure 28. Les conversions des 14 sulfamates vont de 58% à 91%. Les milieux sont propres avec le produit, les restes de sulfamate et d'acide n'ayant pas réagit, et parfois le phénol issu de l'hydrolyse du sulfamate. Les moins bons résultats sont obtenus avec les trois phénols hétérocycliques (carbazole, indole, coumarine).

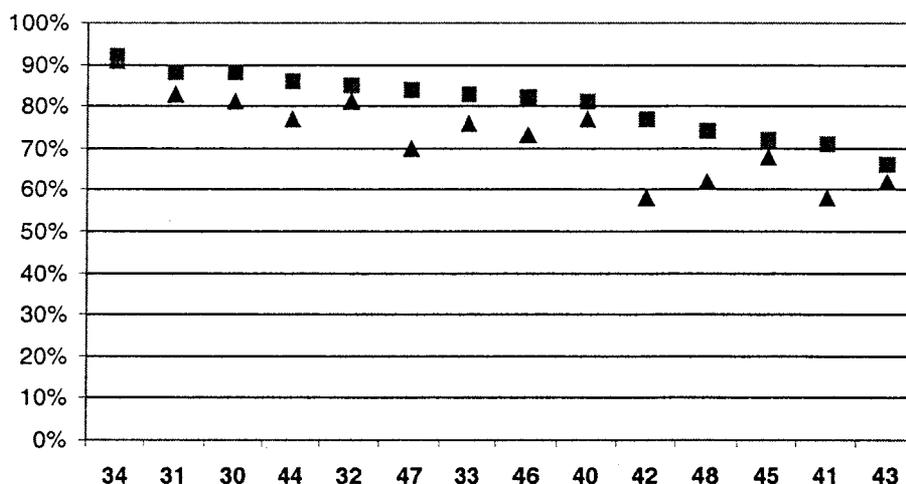


Figure 28 : évaluation de la réactivité des 14 sulfamates avec l'acide **53**  
(triangles : conversions après la première activation ; carrés : conversions après la deuxième activation)

Un contrôle des milieux sous forme de film sec après 24 heures montre que les conversions sont inchangées. Les milieux sont repris dans le DMF, et deux équivalents de CDI sont ajoutés. Les puits sont évaporés après deux heures d'agitation. Les analyses montrent que les conversions ont été augmentée pour tous les sulfamates, avec une différence allant jusqu'à 20%. Elles sont maintenant comprises entre 66% et 92%. Seul un sulfamate donne finalement une conversion inférieure à 70%, le sulfamate **43** issu de la 7-hydroxycoumarine.

Il apparaît donc que les sulfamates n'ont pas une grande diversité de réactivité, quels que soient les phénols utilisés pour leur synthèse. On observe aussi que l'encombrement en

*ortho* du sulfamate ne gêne pas sa réactivité (essais **32** et **44**). Il est ainsi possible d'obtenir de bonnes conversions en effectuant deux couplages successifs avec deux équivalents de CDI.

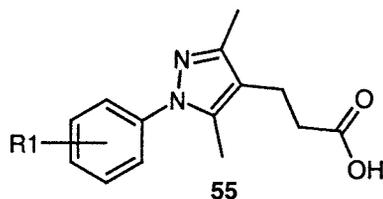
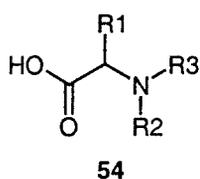
### VI.1.3. Sélection des sulfamates pour la chimiothèque.

Douze sulfamates ont été retenus après qualification. Les deux naphtylsulfamates **45** et **48** ont été écartés pour des raisons de redondance structurale avec les sulfamates **47** et **46**. Ils pourront cependant être utilisés dans le cadre de chimiothèques focalisées.

## VI.2. Acides.

### VI.2.1. Sélection des acides.

Le choix des acides a été fait de deux manières. D'une part, des calculs de modélisation moléculaire ont permis de sélectionner les 210 acides les plus divers de l'ensemble des 900 acides du laboratoire. D'autre part, une sélection focalisée de 60 acides supplémentaires a été faite selon des critères de structure, dont en particulier 28 molécules de type acide aminé N-mono ou disubstitué **54**, et 25 pyrazoles acides **55**. L'ensemble est complété par des acides aminés non  $\alpha$ -aminoacides et une série de thiazoles acides.



Le choix de ces structures s'explique par la volonté d'avoir accès rapidement à des analogues de têtes de série. De nombreux acides aminés sont disponibles chez les fournisseurs. De plus, le clivage d'une protection sur l'amine peut permettre d'accéder à des analogues de type trimères. Dans le cas des hétérocycles, puisqu'ils sont issus de réactions mises au point au laboratoire (réaction d'une hydrazine avec un composé dicétone pour les pyrazoles), il est possible d'en synthétiser des analogues en utilisant d'autres monomères de départ.

Les 240 acides sélectionnés ont été divisés selon la nature de leur fonction réactive en deux groupes : 210 acides non benzoïques et 60 acides de type benzoïque.

## VI.2.2. Evaluation de la réactivité des acides.

Les résultats du criblage de réactivité des 210 acides non benzoïques avec le sulfamate issu du phénol **13** sont présentés sur la Figure 29. Les conversions ont été évaluées grâce à une courbe d'étalonnage du sulfamate **13**.

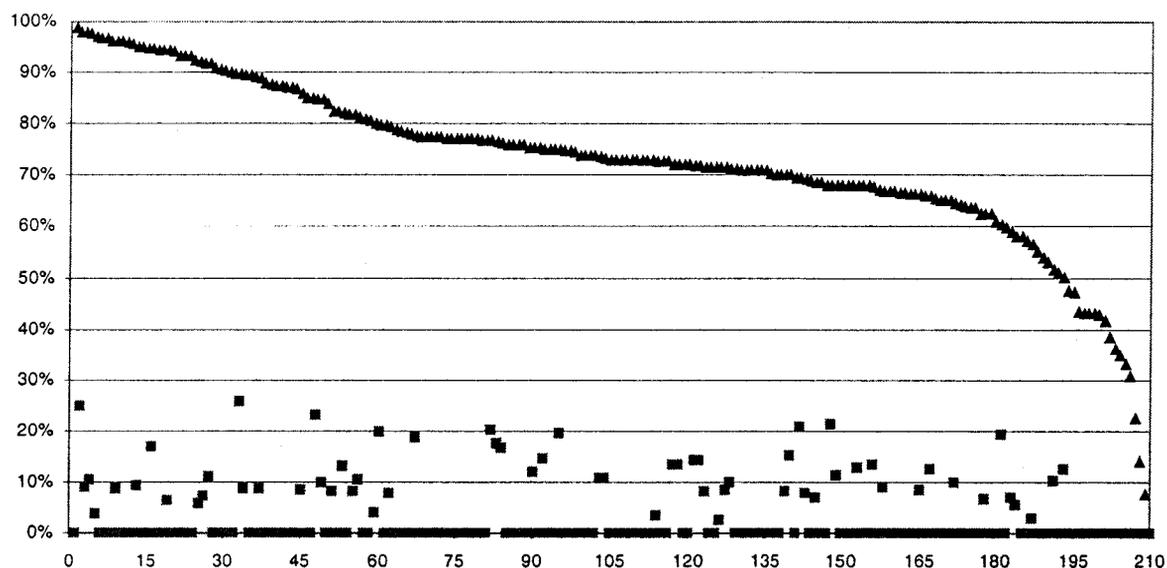
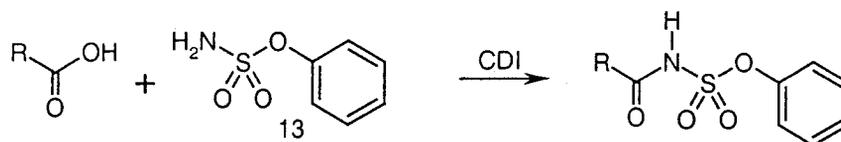
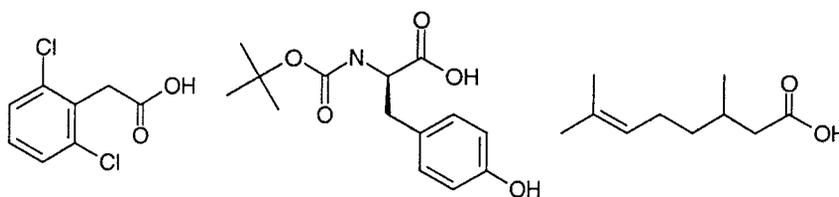


Figure 29 : évaluation de la réactivité des acides non benzoïques  
(triangles : conversions totales ; carrés : conversions en ester de phénol)

Les conversions sont globalement bonnes (67% des acides donnent une conversion supérieure à 70%), et la répartition des conversions est régulière, ce qui reflète en partie la diversité de ces acides, puisque la diversité de structure implique souvent une diversité de réactivité. Les milieux sont propres avec le produit attendu et les restes de monomères. Cependant, dans 29% des cas, un produit secondaire plus hydrophobe que l'acylsulfamate apparaît, dans des proportions de 3% à 26%. Dans tous les cas, la masse de ce produit est corrélée à celle du sulfamate acylé, avec un défaut de 79 u.m.a. Cette différence correspondant au groupe SO<sub>2</sub>NH, nous avons pensé que le produit secondaire pouvait être l'ester de phénol. Cette supposition a été confirmée par des tests d'acylation de phénols (VI.2.3.).

En supposant que les propriétés d'absorbance de l'acylsulfamate et de l'ester de phénol sont comparables (seul le lien change), nous avons pu évaluer une conversion en produit

secondaire par un rapport d'aires de pics en HPLC (Figure 29). Dans 32 cas, cette conversion est supérieure à 10%. Les 3 acides ci-dessous sont ceux pour lesquels la conversion en ester de phénol est la plus importante.



Il est intéressant de comparer les résultats obtenus avec la série d'acides aminés et avec la série de pyrazoles. Dans le premier cas (Figure 30), les conversions vont de 23% à 99%, et il y a parfois formation d'ester de phénol. Pour les pyrazoles, l'intervalle des conversions est situé entre 69% à 81% et l'ester de phénol n'est jamais détecté.

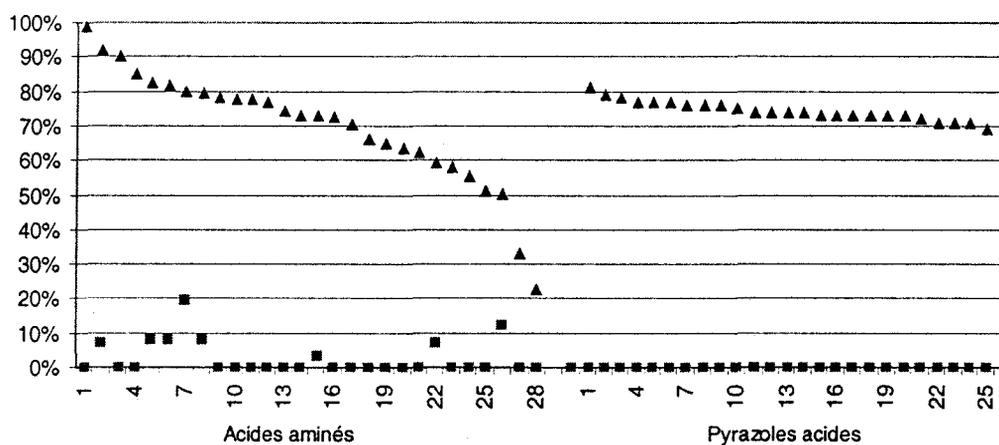


Figure 30 : évaluation de la réactivité de deux familles d'acides  
(triangles : conversions totale ; carrés : conversions en ester de phénol)

Ces résultats illustrent l'influence de la diversité sur la réactivité des monomères. En effet, dans le cas de la série de pyrazoles, l'élément de diversité est éloigné de la fonction réactive acide. Ainsi, tous les acides ont une réactivité comparable. Pour les aminoacides, des substituants sont présents directement sur le carbone en  $\alpha$  de l'acide, et modifient ainsi sa réactivité par effet électronique ou par gêne stérique.

On peut confirmer cette observation en faisant la corrélation pour les deux séries d'acides entre la conversion obtenue lors de l'acylation du sulfamate 13 et la conversion

obtenues pour l'acylation dans les mêmes conditions d'une amine de référence, la 2,2-diphényléthylamine (Figure 31).

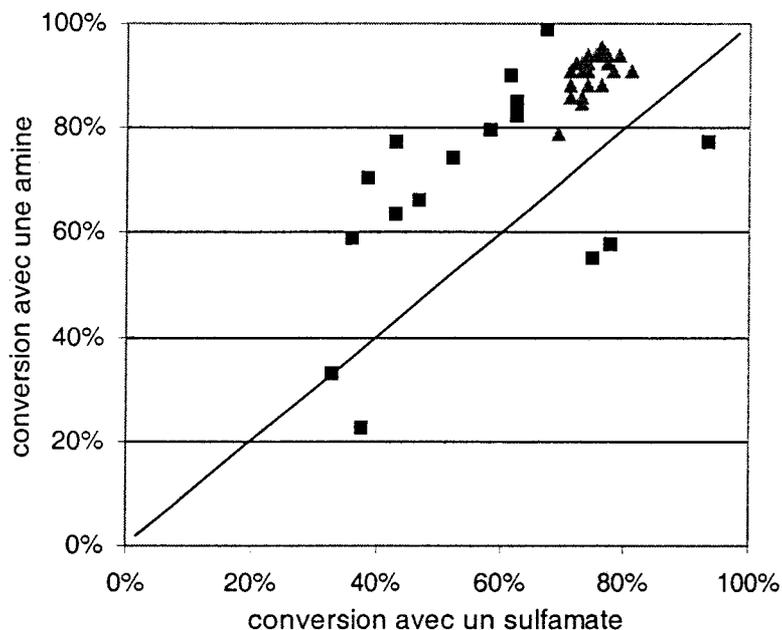


Figure 31 : corrélation des conversions pour un sulfamate et une amine

(triangles : pyrazoles acides ; carrés : aminoacides)

Dans presque tous les cas, la conversion obtenue avec l'amine est plus élevée que celle obtenue avec le sulfamate. Pour les pyrazoles acides, le comportement vis-à-vis des deux nucléophiles est homogène : la conversion avec le sulfamate est environ de 75%, et celle avec l'amine est de 90%. Pour les aminoacides, il n'y a pas de tendance générale. On en déduit que le sulfamate doit être plus sensible lors de l'acylation aux effets stériques et électroniques de l'acide qu'une amine primaire.

Les résultats du criblage de réactivité des 60 acides de type benzoïque avec le sulfamate **13** sont présentés sur la Figure 32. Les conversions sont globalement meilleures que celles obtenues pour le groupe précédent : 83% de ces acides donnent une conversion supérieure à 70%. Puisque tous les acides sont des acides de type benzoïque, leur réactivité est de même nature malgré leur diversité, ce qui explique l'homogénéité des conversions.

La proportion en ester de phénol est plus importante que pour les acides non benzoïques. Seuls 15 acides (25%) ne favorisent pas la formation de ce produit secondaire. Les conversions en ester de phénol vont de 7% à 91%, et l'ester de phénol est souvent

majoritaire. Des tentatives pour corrélérer la proportion de l'ester de phénol à la structure des acides benzoïques ont été infructueuses.

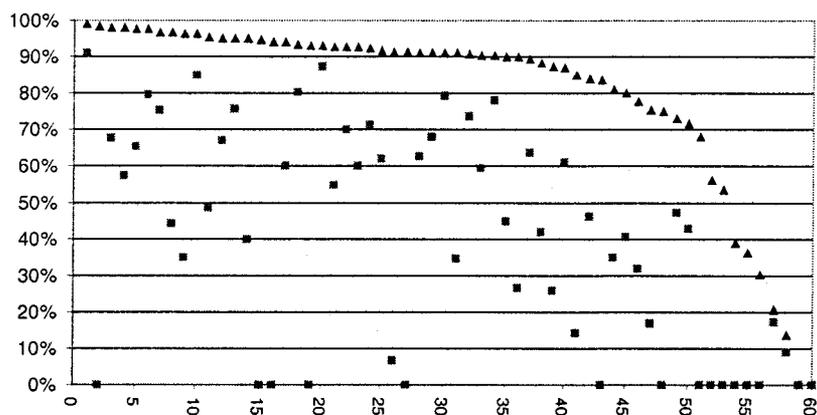


Figure 32 : évaluation de la réactivité des acides benzoïques  
(triangles : conversions totale ; carrés : conversions en ester de phénol)

A titre d'exemple, les 7 acides donnant une conversion de 87% sont présentés sur la Figure 33. Ils donnent tous une quantité négligeable d'ester de phénol sauf **56** (26% d'ester de phénol) et **57** (61%).

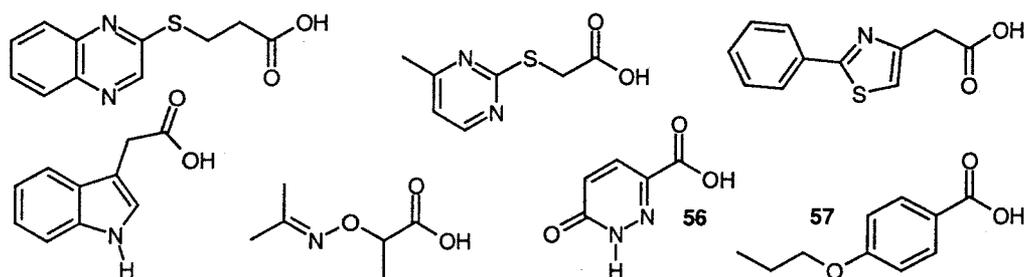


Figure 33 : sept acides donnant une conversion de 87%

Les résultats obtenus lors de l'évaluation de la réactivité des acides des deux groupes sont regroupés sur la Figure 34. Les acides non benzoïques conduisent de façon majoritaire à des conversions comprises entre 70% et 80%. Dans 80% des cas l'ester de phénol n'est pas détecté. Lorsqu'il existe, sa conversion ne dépasse pas 30%. Les acides de type benzoïque donnent de très bonnes conversions (entre 90% et 100%) mais favorisent la formation en ester de phénol dans des quantités importantes (de 40% à 80%).

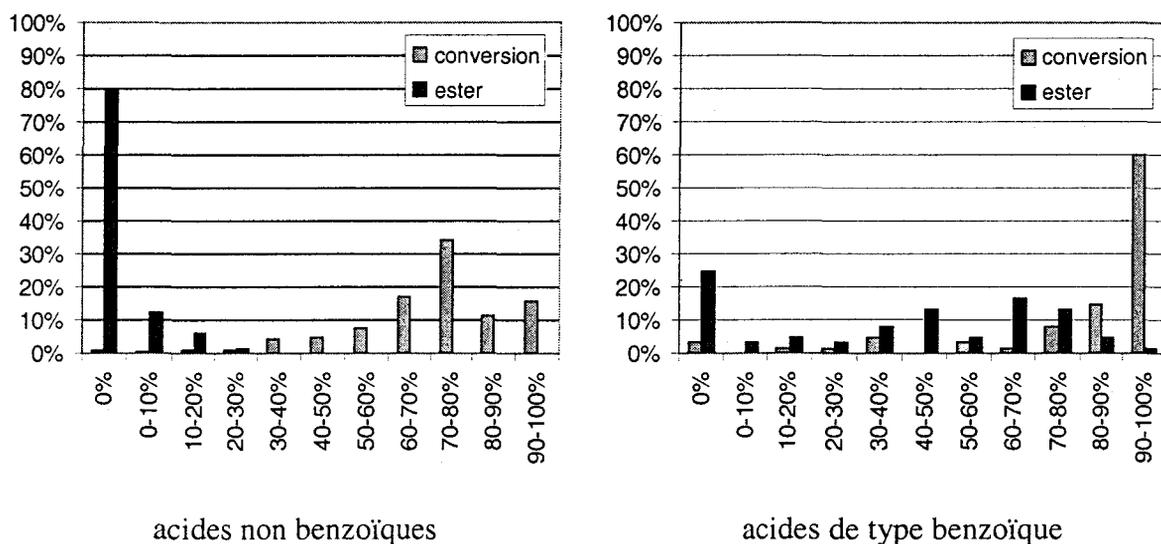


Figure 34 : bilan de l'évaluation de la réactivité des acides  
(abscisses : intervalles de conversions ; ordonnées : pourcentage d'acides)

### VI.2.3. Identification du produit secondaire.

Nous avons vu que la masse du produit secondaire est corrélée à celle du sulfamate acylé, avec un défaut de 79 u.m.a. qui correspond au groupe  $\text{SO}_2\text{NH}$ . La supposition de l'ester de phénol a été confirmée par l'acylation en parallèle dans les mêmes conditions opératoires du sulfamate **13** et du phénol par l'acide 4-phénoxybenzoïque **58** qui favorise le produit secondaire (Figure 35).

Le sulfamate acylé est identifié à  $T_r = 5,1$  min. Le produit commun sur les deux chromatogrammes ( $T_r = 5,7$  min) est l'ester de phénol. La qualité du sulfamate ayant été vérifiée en HPLC, en RMN et en spectrométrie de masse, cette expérience montre donc dans certains cas, le sulfamate se dégrade en phénol au cours de la réaction.

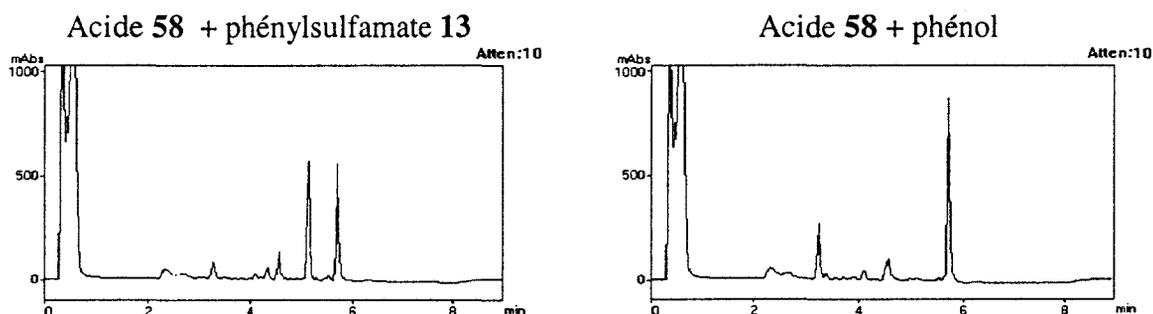


Figure 35 : identification du produit secondaire

Connaissant l'instabilité des sulfamates en milieu basique, nous avons voulu savoir si le sulfamate se dégrade dès qu'il est mis en solution avec un équivalent de TEA ou si c'est au cours de la réaction. La Figure 36 montre le milieu issu du protocole classique comparé à celui issu d'un protocole modifié, où la base est ajoutée sur l'acide activé, avant le sulfamate.

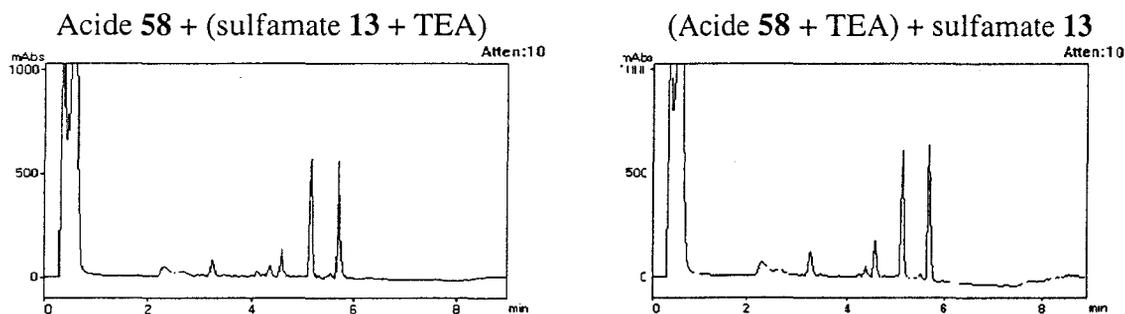


Figure 36 : influence du protocole de synthèse sur la formation d'ester de phénol

Il y a peu de différence entre les deux chromatogrammes. On en déduit donc que c'est au cours de la réaction que le sulfamate se dégrade en phénol. L'utilisation d'autres bases plus ou moins fortes (DMAP, DIEA, pyridine, imidazole) conduit sensiblement aux mêmes proportions entre le sulfamate acylé et le phénol acylé. La formation du produit secondaire semble donc être liée uniquement à la réactivité du sulfamate et à celle de l'acide.

#### VI.2.4. Mécanisme réactionnel.

La formation des deux espèces alkylées met en jeu trois réactions qui sont en compétition (Figure 37) : l'attaque nucléophile de l'acide activé qui conduit au produit désiré (a), l'hydrolyse du sulfamate en phénol (b) et l'acylation du phénol (c).

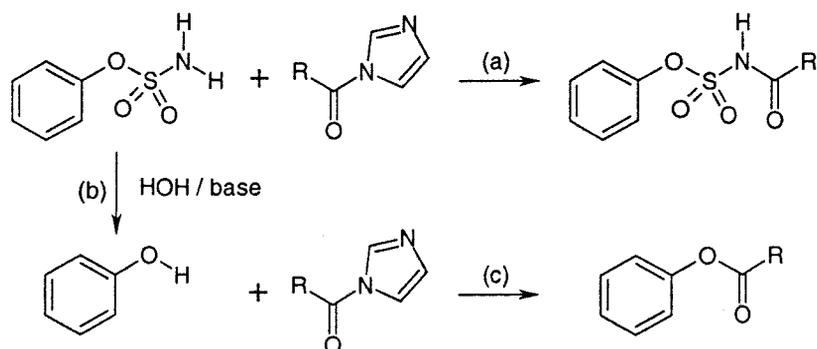


Figure 37 : réactions mises en jeu lors de l'acylation des sulfamates

Dans le cas d'un acide de type benzoïque, l'espèce activée (l'imidazolide) est plus stable que celle des acides non benzoïque, car elle est stabilisée par conjugaison avec le noyau aromatique. Elle est donc moins réactive. La vitesse de la réaction (a) est réduite et donc le sulfamate a le temps d'être hydrolysé en phénol qui est ensuite acylé. La proportion d'ester de phénol augmente. On peut supposer que dans le cas d'un sulfamate particulière instable, la vitesse de la réaction (b) est plus grande, et donc que l'on observe de l'ester de phénol quelle que soit la réactivité de l'acide.

Ayant constaté que l'acylation du sulfamate a lieu pendant l'évaporation du milieu réactionnel, les deux heures d'attente avant cette étape ne peuvent qu'augmenter la proportion d'ester de phénol. Par la suite, l'étape d'évaporation a donc été réalisée le plus tôt possible après l'ajout du sulfamate pour limiter la formation du produit secondaire.

#### VI.2.5. Sélection des acides pour la chimiothèque.

Tous les acides donnant avec le sulfamate **13** des conversions supérieures à 65% et produisant moins de 10% d'ester de phénol ont été sélectionnés pour la chimiothèque.

L'ensemble des 160 acides finalement retenus se compose de 106 acides très réactifs de type  $RCH_2COOH$ , 30 molécules pour lesquelles la fonction acide est fixée sur un carbone disubstitué (du type  $RR'CHCOOH$ ), 20 acides aminés N-substitués et seulement 4 acides de type benzoïque. Seul un acide de la série des pyrazoles acides a été écarté.

### VII. Synthèse de la chimiothèque.

#### VII.1. Format de la chimiothèque.

Le format final de la chimiothèque est donc de 160 acides croisés avec 12 sulfamates, soit 1.920 acylsulfamates. Les acides ont été divisés en deux lots de 80 de manière à croiser dans une plaque un seul sulfamate avec 80 partenaires. Chaque acide est donc présent dans un seul puits de 12 plaques, chaque sulfamate est présent dans les 80 puits de 2 plaques. Les synthèses ont été faites dans des quantités de 5  $\mu$ moles de produit.

#### VII.2. Résultats du contrôle qualité.

Pour le contrôle qualité de la chimiothèque, 200 puits ont été injectés en LC/MS (plus de 10% de la chimiothèque). La réactivité de tous les sulfamates a été contrôlée dans au moins seize puits différents, tandis que celle de chaque acide a été contrôlée dans au moins un puits.

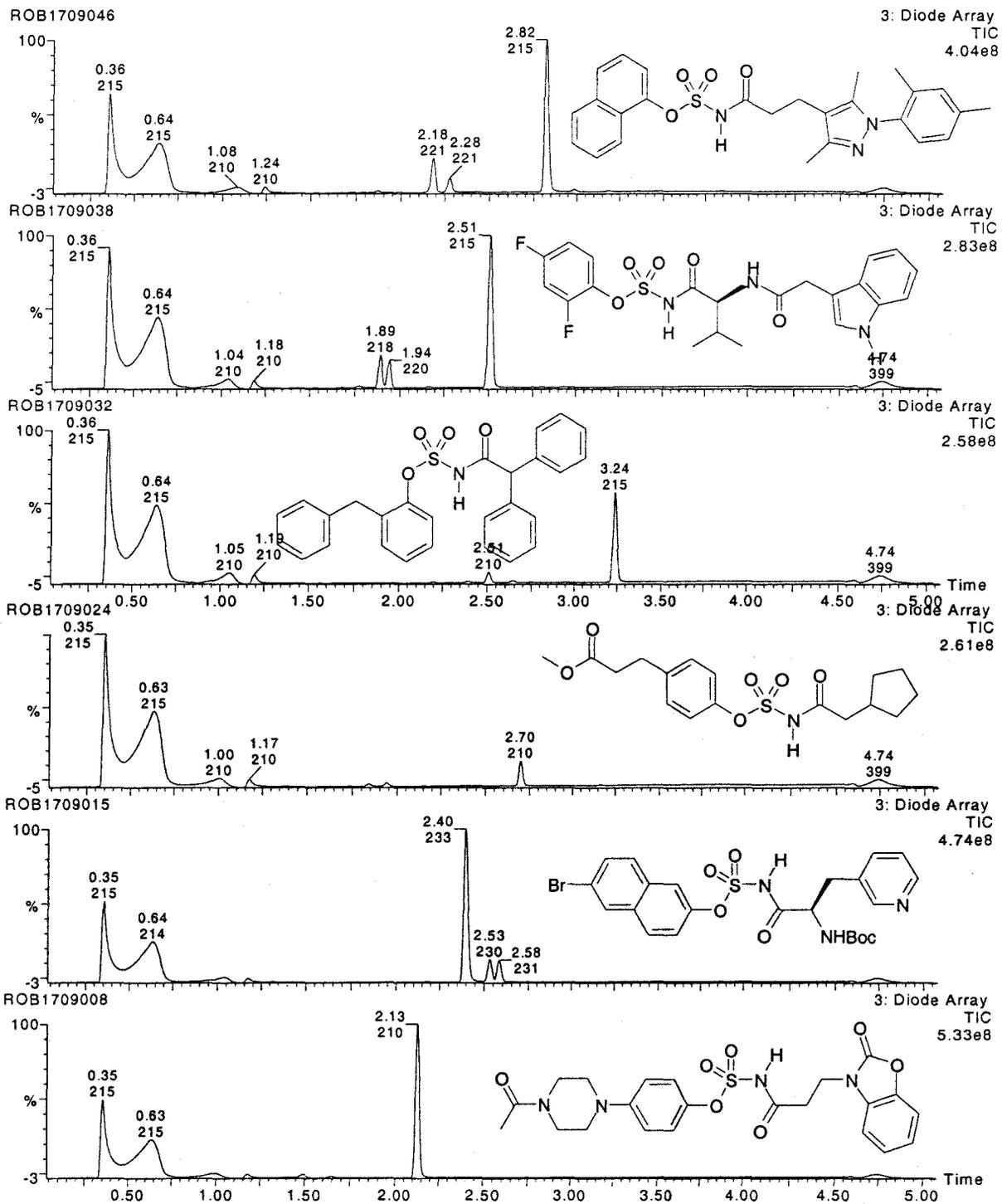


Figure 39A : exemples d'analyses du contrôle qualité  
 (conversions, de bas en haut : 98%, 88%, 89%, 90%, 81% et 82%)

Dans tous les cas sauf dans deux puits, le produit attendu a été détecté. La majorité des conversions observées (80%) se situe entre 70 et 100% (Figure 38), ce qui est conforme avec les résultats des évaluations de réactivité. La conversion est supérieure à 90% dans plus de 33% des cas.

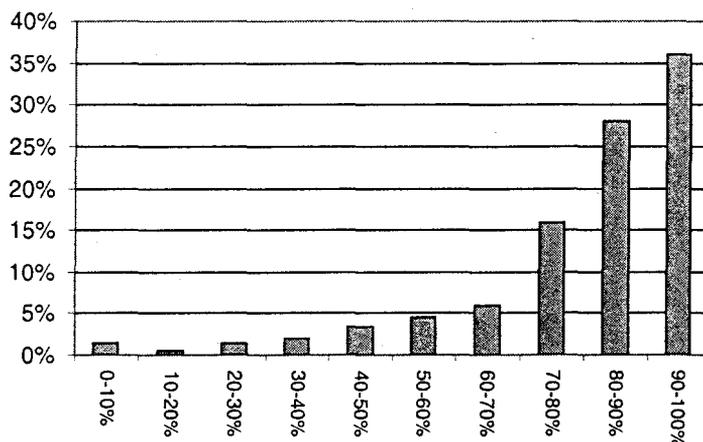


Figure 38 : distribution des conversions pour la chimiothèque  
(abscisse : intervalles de conversion – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

Les Figures 39A et 39B (page ci-contre et suivante) montrent quelques exemples représentatifs de milieux réactionnels pour chaque sulfamate. Les milieux sont propres avec le produit attendu d'acylation du sulfamate et les restes de monomères (acide et sulfamate, parfois le phénol issu de la dégradation du sulfamate).

Nous avons observé en général très peu d'ester de phénol (Figure 40). Dans 86% des cas, il est en quantité non détectable en LC/MS. Pour 100% des autres puits contrôlés, l'ester de phénol est présent avec moins de 10% de conversion, ce qui confirme l'efficacité des règles de sélection établies lors de la validation de la réactivité des acides.

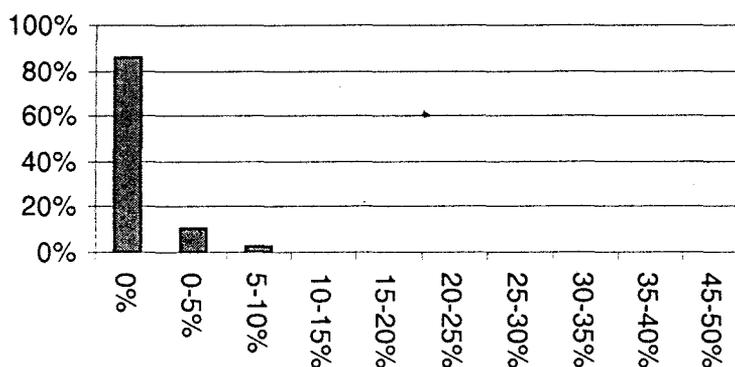


Figure 40 : distribution des conversions en ester de phénol pour la chimiothèque  
(abscisse : intervalles de conversion – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

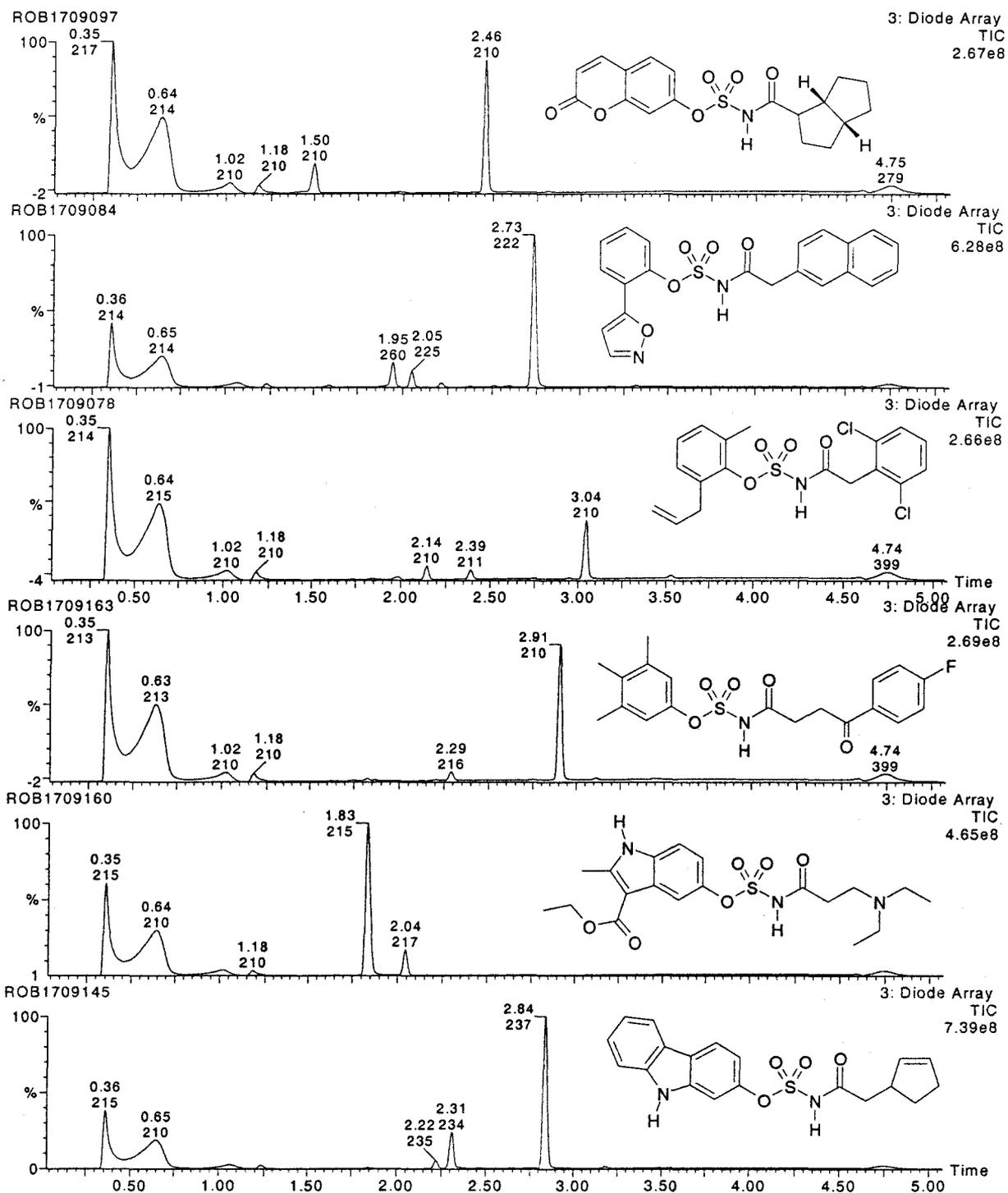


Figure 39B : exemples d'analyses du contrôle qualité

(conversions, de bas en haut : 80%, 86%, 94% 83%, 84% et 83%)

Si on regroupe les résultats du contrôle qualité par sulfamate (16 points par sulfamate), on observe cependant que leur réactivité n'a pas été tout à fait homogène (Figure 41).

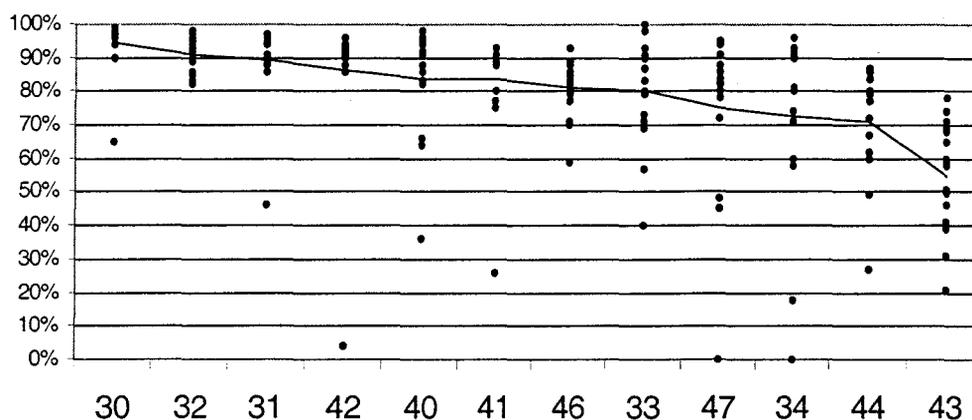


Figure 41 : résultats du contrôle qualité par sulfamate

(chaque point correspond à une analyse – la courbe donne la moyenne)

Tous les sulfamates donnent une conversion moyennée supérieure à 70% sauf le sulfamate **43**, issu de la coumarine, qui donnait les moins bonnes conversions lors de la qualification. Plus la conversion moyennée est faible, plus l'intervalle des conversions par sulfamate est important. On peut ainsi mettre en évidence les sulfamates les plus sensibles à la réactivité de l'acide. Les sulfamates issus de phénols neutres (**30, 32, 31**) et les sulfamates hétérocycliques (**42, 40, 41**) donnent des résultats homogènes avec tous les acides. Le 2,4-difluorophénylsulfamate **34** et le 2-allyl-6-méthylphénylsulfamate **33** donnent des conversions plus étalées, mais il apparaît que les résultats sont en partie faussés par leur faible absorption en UV, qui rend difficile l'évaluation de la conversion lorsqu'il sont croisés avec des acides qui n'absorbent pas non plus en UV. Les sulfamates issus des naphthols (**46, 47**) conduisent à des conversions plus faibles : il semble qu'ils soient plus sensibles en milieu basique, car nous avons souvent détecté le phénol issu de l'hydrolyse du sulfamate. Enfin, les conversions observées avec sulfamate isoxazole **44** peuvent s'expliquer par l'encombrement stérique du contre nucléophile.

Le profil des conversions obtenues pour les deux familles d'acides sélectionnés selon la structure (Figure 42) est comparable à celui de la qualification avec un gain en conversion d'environ 15%, qui peut s'expliquer par le deuxième couplage au carbonyldiimidazole, et qui valide la sélection de ces monomères.

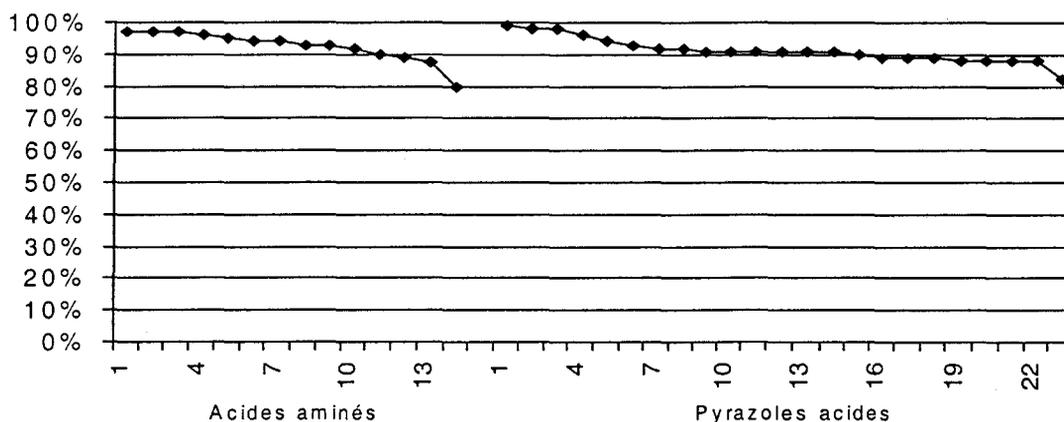


Figure 42 : résultats obtenus pour deux familles d'acides

Le contrôle qualité intégral de cette chimiothèque est donné à titre indicatif en Annexe.

### VIII. Conclusions.

L'utilisation d'un tenseur à grande réactivité est difficile en chimie combinatoire car les contraintes imposées par la stabilité du produit sont généralement incompatibles avec le processus robotique. De plus, les stratégies de synthèse en méthode séquentielle sont souvent difficiles à contrôler. C'est pourquoi nous avons remplacé l'isocyanate de chlorosulfonyle par le chlorure de sulfamoyle, plus facile à manipuler.

Deux protocoles de synthèse de sulfamates ont été développés, chacun ayant des applications préférentielles selon le type de phénol. Par la synthèse intermédiaire de 14 sulfamates, nous avons mis en évidence la réactivité d'une famille de nucléophiles peu utilisée et permettant d'introduire des pharmacophores originaux dans les produits finis. La mise au point des conditions d'acylation et l'évaluation de la réactivité de 240 acides a montré que les sulfamates sont moins réactifs et plus sensibles à l'encombrement stérique que des amines classiques.

Une chimiothèque de 1.920 acylsulfamates a été synthétisée avec de bonnes conversions, en limitant la formation d'un produit secondaire, l'ester de phénol.

# SYNTHESE D'UNE CHIMIOTHEQUE DE DISULFAMATES DIACYLES

## I. Introduction.

Une chimiothèque de 1.920 acylsulfamates a été présentée dans la partie précédente. Les sulfamates apportent un lien original capable de créer de nombreuses interactions avec un récepteur. De plus, la bonne réactivité de ces nucléophiles lorsqu'ils sont couplés deux fois avec le carbonyldiimidazole a permis de faire une sélection diverse de 160 acides. Par contre, les conditions assez drastiques de synthèse des sulfamates et la réactivité générale des phénols ont diminué la diversité de ces monomères. En effet, les règles de réactivité établies lors de la synthèse des sulfamates ont montré que seuls les phénols neutre ou faiblement enrichis en électrons pouvaient conduire simplement aux produits sans purification fastidieuse. La chimiothèque trouve de manière principale sa diversité dans les éléments de pharmacophore apportés par les acides et par le lien sulfamate.

L'idée est donc d'introduire le lien sulfamate sur une molécule de manière à l'utiliser en tant que tenseur pour la synthèse d'une deuxième chimiothèque d'acylsulfamates. Il faut donc synthétiser un sulfamate bifonctionnel **59** pour l'utiliser dans un processus chimique de trimérisation (Figure 43). Cette stratégie permettrait donc d'accéder à des trimères possédant le lien sulfamate et pouvant recruter dans de larges familles diverses de monomères.

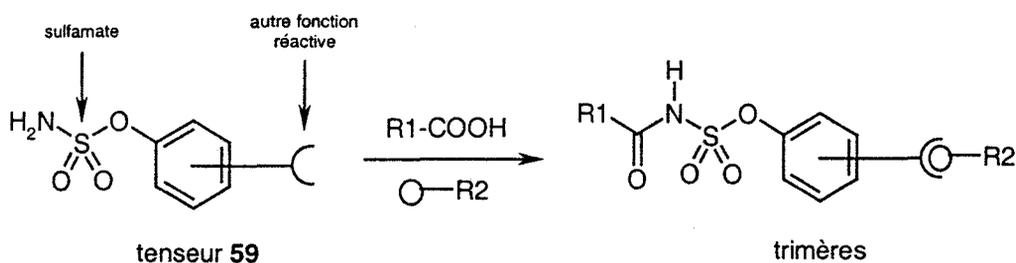


Figure 43 : utilisation d'un sulfamate bifonctionnel

## II. Tenseurs bifonctionnels.

### II.1. Familles de tenseurs bifonctionnels.

Il existe plusieurs types de tenseurs bifonctionnels. Il faut tout d'abord distinguer les tenseurs bifonctionnels dont une des fonctions réactives est masquée par un groupe protecteur. L'utilisation d'un tenseur monoprotégé de type sulfamate pourrait alors se faire de manière séquentielle en trois étapes : acylation du sulfamate, déprotection puis réaction de la seconde fonction. C'est ce type de tenseur qui a été utilisé pour la synthèse de tétrahydroquinoléines en trois étapes, avec la *N*-Boc-phénylènediamine (Partie 2.2).

L'autre famille concerne les tenseurs qui possèdent deux fonctions réactives libres. On distingue plusieurs sous-familles dans cette catégorie. Les tenseurs hétérofonctionnels possèdent deux fonctions réactives différentes chimiquement, et les tenseurs homofonctionnels présentent deux fonctions identiques. Ces deux familles se divisent à leur tour en deux autres parties suivant la nature de la réactivité des fonctions. Quelques exemples de tenseurs bifonctionnels sont présentés sur la Figure 44.

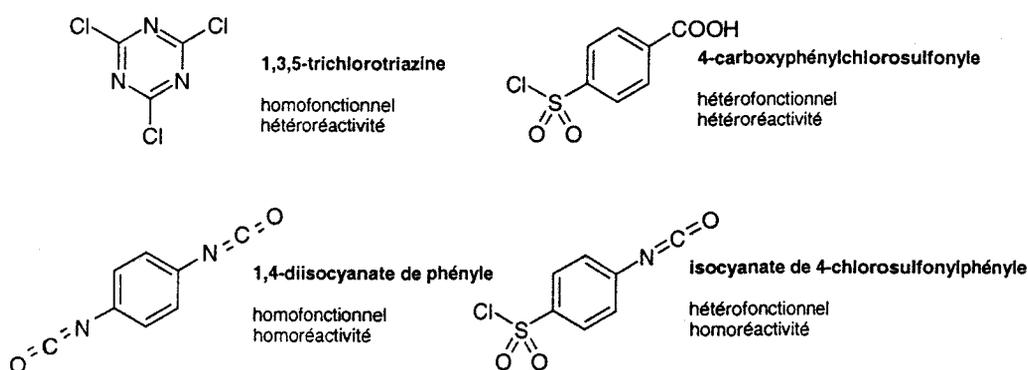


Figure 44 : quatre familles de tenseurs bifonctionnels non protégés

La trichlorotriazine est un exemple de tenseur homofonctionnel dont les fonctions ne réagissent pas de la même manière<sup>28</sup>. La première substitution nucléophile doit se faire avec contrôle de température à  $-20^{\circ}\text{C}$  et la deuxième substitution à température ambiante. Une troisième substitution est possible dans des conditions de reflux. Le 4-carboxyphénylchlorosulfonyl possède deux fonctions réactives qui réagissent dans des conditions chimiques différentes et avec des familles de monomères différentes. Pour ces deux familles de tenseurs à réactivité orthogonale, la synthèse de trimères peut se faire en deux étapes distinctes (synthèse séquentielle).

Le 1,4-diisocyanate de phényle est un exemple de tenseur homofonctionnel dont les deux fonctions ont la même réactivité<sup>29</sup>. Même si les deux fonctions de l'isocyanate de 4-chlorosulfonylphényle sont chimiquement différentes, elles possèdent une réactivité très proche qui empêche à température ambiante de faire réagir sélectivement un nucléophile, ce qui en fait un tenseur hétérofonctionnel à homoréactivité. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'isocyanate de chlorosulfonyl fait partie de cette dernière famille. Pour utiliser ces deux types de tenseur, il n'est en général pas possible d'adopter une stratégie de type séquentielle. Les deux monomères sont donc ajoutés en mélange stoechiométrique et trois produits sont statistiquement formés, deux trimères symétriques et un trimère asymétrique<sup>30</sup>. On appelle ce procédé la synthèse directe d'hétérodimères.

## II.2. Evaluation de la synthèse de sulfamates bifonctionnels.

### II.2.1. Stratégies de synthèse.

Pour la synthèse d'un sulfamate bifonctionnel, deux stratégies sont donc envisageables (Figure 45). La première consiste à utiliser un phénol possédant une seconde fonction réactive protégée. L'utilisation du sulfamate de type 1 obtenu pourrait alors se faire de manière séquentielle en trois étapes.

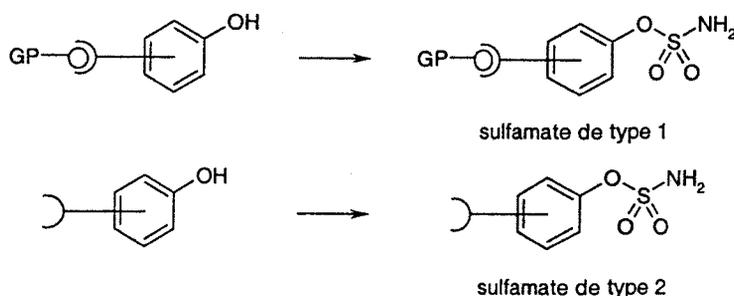


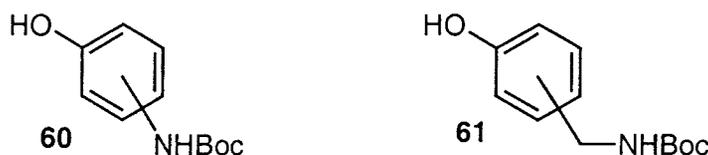
Figure 45 : deux stratégies de synthèse de tenseur sulfamate

(GP = groupe protecteur)

La deuxième possibilité est de synthétiser directement le sulfamate à partir d'un phénol bifonctionnel non protégé. Le sulfamate de type 2 possède donc deux fonctions réactives libres. La manière de l'utiliser dans la synthèse de trimères dépendra donc de la nature de la deuxième fonction réactive. L'orthogonalité des fonctions permettra la synthèse séquentielle, l'équivalence des réactivité nous orientera vers la synthèse directe d'hétérodimères.

## II.2.2. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate bifonctionnel monoprotégé.

Un sulfamate bifonctionnel monoprotégé serait idéal si le groupe protecteur est utilisable en synthèse automatisée. Le groupe protecteur doit donc pouvoir être clivé dans des conditions facilement adaptables à un processus robotique, et son clivage ne doit pas libérer de produits secondaires rémanents. La protection *tert*-butoxycarbonyl sur une amine (ou *tert*-butyl sur un acide ou un alcool) est particulièrement intéressante. Nous nous sommes donc orientés donc vers des phénols de type **60** ou **61**.



La réaction de formation des sulfamates (0,6M dans le toluène à reflux avec 1,1 équivalent de chlorure de sulfamoyle) libère un équivalent d'HCl dans le milieu. Ces conditions sont donc très proches des conditions de clivage de la protection Boc (HCl 1N à reflux). Un test de stabilité d'une *N*-Boc-amine dans les conditions de synthèse des sulfamates a montré un clivage prématuré de la protection après seulement une heure de reflux.

Puisqu'un substituant BocNH- est électroattracteur, l'utilisation du second protocole (THF à 0°C) est aussi à éviter avec un phénol de type **60** car nous avons vu que les phénols désactivés, même faiblement, ne réagissent pas dans ces conditions. Il serait envisageable d'utiliser un phénol de type **61**, mais une recherche de ce type de structure montre que seuls des dérivés de la tyrosine sont disponibles. Considérant le manque de diversité ainsi que les problèmes que pourraient poser la fonction acide de ces aminoacides, l'idée a été écartée.

La synthèse d'un sulfamate bifonctionnel monoprotégé par le groupe Boc (ou tBu) n'est donc pas envisageable avec les deux protocoles initiaux.

## II.2.3. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate bifonctionnel non protégé.

### II.2.3.1. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate hétérofonctionnel.

Pour réaliser la synthèse d'un sulfamate hétérofonctionnel non protégé, il faut au préalable s'assurer que la deuxième fonction réactive ne va pas interférer avec la formation du sulfamate. Nous devrions donc *a priori* exclure tous les nucléophiles plus réactifs que les phénols qui pourraient réagir sur le chlorure de sulfamoyle. Ces limitations conduiraient à un

tenseur binucléophile trop peu réactif. Il faut donc utiliser un phénol bifonctionnel à réactivité orthogonale.

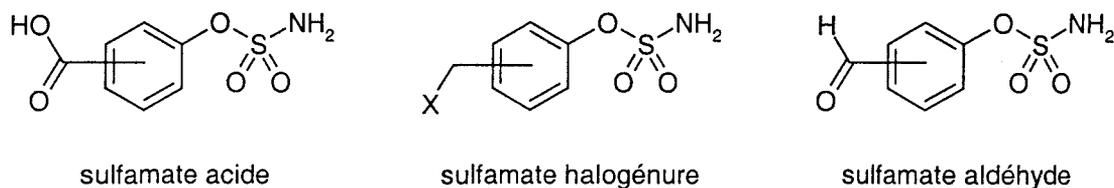


Figure 46 : hypothèses de tenseurs sulfamates bifonctionnels

La deuxième fonction réactive peut donc être un acide, un halogénure ou un aldéhyde (Figure 46). La synthèse d'un sulfamate acide serait inutile puisque lors de l'acylation du sulfamate, il y aurait compétition entre l'acide apportant la diversité et la fonction acide du tenseur, conduisant à la formation de nombreux produits secondaires. Il pourrait être cependant envisageable de jouer sur les différents réactifs de couplage pour favoriser un type d'acylation par rapport à l'autre, en tenant compte du fait que le sulfamate ne réagit qu'après l'étape d'évaporation.

Utiliser un sulfamate halogénure pourrait poser des problèmes si la première étape est l'alkylation. En effet, nous avons observé que les sulfamates pouvaient être alkylés dans des conditions classiques, d'où une compétition entre le nucléophile apportant la diversité et le sulfamate. La possibilité de commencer par l'acylation du sulfamate au carbonyldiimidazole n'est pas non plus satisfaisante car l'imidazole libéré lors de la réaction pourrait aussi être alkylé par l'halogénure lors de la deuxième étape.

Enfin, l'utilisation d'un aldéhyde phénol comme précurseur du tenseur est aussi à proscrire du fait de l'instabilité de cette fonction en milieu acide.

En conclusion, il n'est *a priori* pas possible de synthétiser facilement un sulfamate de type hétérofonctionnel.

#### II.2.3.2. Evaluation de la synthèse d'un sulfamate homofonctionnel.

La dernière possibilité consiste à utiliser un diphénol pour la synthèse d'un tenseur homofonctionnel. De nombreux diphénols sont disponibles commercialement. Une recherche sur la base ACD a permis de dénombrer près de 600 diphénols de masse moléculaire inférieure à 300 Da, utilisables pour la synthèse de disulfamates (Figure 47). Il est possible de

sélectionner des phénols ne possédant pas d'effets électroniques défavorables sur les noyau aromatiques pour synthétiser les sulfamates correspondants avec de bons rendement selon le Protocole 1.

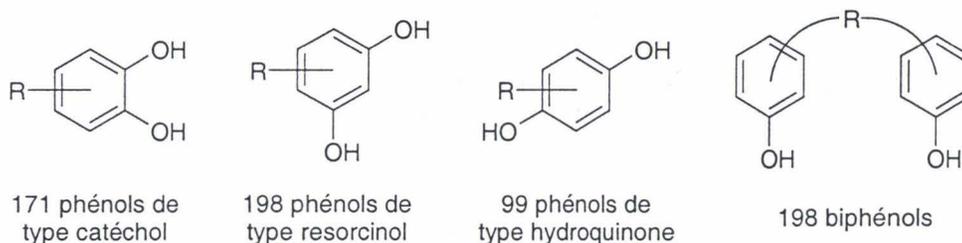


Figure 47 : nombre de diphénols utilisables pour la synthèse de disulfamates

De plus, même si les éléments de pharmacophore apportés par le tenseur ne sont pas la composante principale recherchée pour cette chimiothèque, il sera possible de synthétiser facilement des analogues en utilisant un diphénol différent. C'est donc cette stratégie de synthèse de tenseur qui a été retenue.

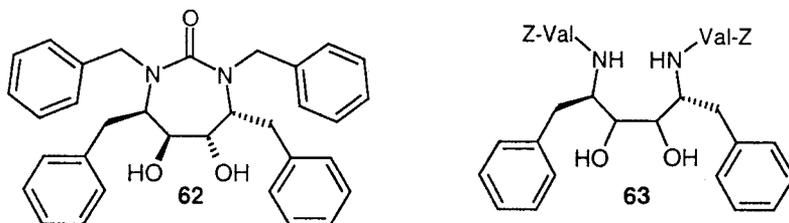
### III. Intérêts biologiques des homodimères et des hétérodimères.

Les homodimères et les hétérodimères font partie de la famille appelée 'médicaments jumeaux' (*twin drugs*), c'est à dire les molécules qui contiennent deux pharmacophores reliés de manière covalente<sup>31</sup>. Les associations de type ioniques (sels de deux molécules) ne font pas partie de cette catégorie. Les homodimères (respectivement les hétérodimères) sont issus de la combinaison de deux principes actifs identiques (respectivement différents) grâce à un bras de liaison dont la nature et la taille sont optimisés de manière à accroître l'activité par rapport à celles des molécules initiales.

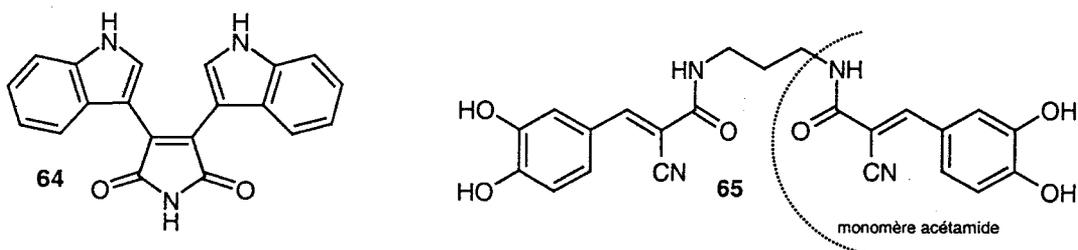
Deux modes d'action de ces dimères ont été mis en évidence : le dimère est métabolisé en régénérant le principe actif. Il peut donc être considéré comme une *pro-drug*, la dimérisation étant juste un moyen d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques du médicament. D'une autre manière, le dimère peut se fixer sur deux sites de la molécule cible en même temps, et donc conjuguer l'action des deux principes actifs pour en augmenter l'affinité. Ce type de mécanisme peut donc suggérer une structure symétrique du récepteur.

La majorité des médicaments jumeaux décrits dans la littérature sont de type homodimère et se fixent sur des macromolécules (enzymes, récepteurs couplés à une protéine

G, ADN). Leur efficacité est justifiée par le fait que de nombreuses molécules naturelles présentent elles-mêmes des symétries, en majorité de type  $C_2$ . Par exemple, des homodimères ont été testés sur les enzymes *HIV-reverse transcriptase* et *HIV-protease*, qui sont impliquées dans la réplication virale, et qui ont des structures de type dimérique. Les diols **62**<sup>32</sup> et **63**<sup>33</sup> ont une activité de l'ordre du nanomolaire sur la *HIV-protease*.

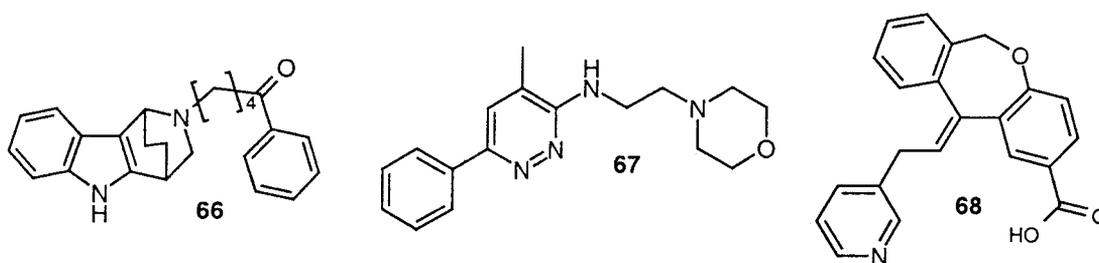


De même, les protéines kinases, qui jouent un rôle déterminant dans les mécanismes de prolifération des cellules et d'expression des gènes par transmission du signal des hormones et des neurotransmetteurs, possèdent des récepteurs symétriques. Ainsi, des molécules symétriques peuvent se lier, telle l'insuline, qui est un hétérotétramère symétrique  $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$  dont les sous-unités sont reliées par un pont disulfure, mais qui peut être considérée comme un homodimère de deux sous unités  $\alpha$ - $\beta$ . Des homodimères inhibiteurs de protéine kinase ont été développés, tels **64**<sup>34</sup> (inhibiteur de protéine kinase, récepteur EGF) et **65**<sup>35</sup> (inhibiteur de protéine tyrosine kinase), ce dernier étant 150 fois plus actif que le monomère acétamide dont il est issu.



Les hétérodimères sont formellement issus de la combinaison de deux principes actifs différents. Ils peuvent agir sur deux récepteurs différents, sur deux sites de liaisons d'un seul récepteur, sur deux enzymes ou sur un récepteur et une enzyme. Ces molécules sont aussi appelées molécules hybrides. Bien qu'elles soient très prometteuses au niveau thérapeutique, la mise au point de ce type de molécule est très aléatoire. En effet, l'association de deux

principes actifs peut conduire à un dimère sans aucune activité, voire à une molécule qui engendre des effets secondaires inattendus. De plus, l'activité de l'hétérodimère est liée aux concentrations efficaces des deux monomères qui le composent, et un des principes actifs peut donc être délivré en quantité trop faible pour avoir un effet. Malgré ces difficultés, plusieurs hétérodimères ont montré des activités très intéressantes, telle la carboline **66**, qui combine deux activités antagonistes sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub>, impliqués dans les pathologies de nombreuses maladies mentales<sup>36</sup>.



On trouve aussi dans la littérature des molécules hybrides qui agissent sur deux enzymes, tel l'antidépresseur minaprine **67**<sup>37</sup>, ou sur un récepteur et une enzyme, comme dans le cas de la dibenzoxepine **68**<sup>38</sup>, qui interfère avec le récepteur où se fixe le vasoconstricteur thromboxane A<sub>2</sub> et inhibe en même temps la thromboxane synthase.

Ces quelques exemples montrent que les principes de dimérisation peuvent conduire à des molécules très intéressantes au niveau pharmacologique. De plus, cette technique s'applique de manière aisée aux méthodes combinatoires, qui permettent en un temps réduit de synthétiser de nombreuses combinaisons de principes actifs. Dans cet esprit, une chimiothèque d'homodimères et d'hétérodimères basée sur l'utilisation d'un tenseur de type disulfamate va être présentée.

#### IV. Principe de la synthèse directe d'une chimiothèque d'hétérodimères.

La stratégie retenue consiste donc à utiliser un diphenol pour la synthèse d'un tenseur de type disulfamate, qui fait partie des tenseurs homofonctionnels et à même réactivité. Ce dinucléophile sera mis en réaction avec des séries de couples d'acides pour la synthèse de quatre dimères (Figure 48) qui sont engendrés de manière statistique, dans le cas d'un tenseur non symétrique : deux homodimères **69** et **70** (appelés dimères symétriques) et deux hétérodimères **71** et **72** (appelés dimères dissymétriques).



Ainsi, si c'est un hétérodimère qui est actif, seul un puits manifestera une activité (case grisée sur la Figure 50). S'il s'agit d'un homodimère, un nombre de puits égal au nombre de partenaires utilisés avec le monomère concerné présentera de l'activité (3 puits dans l'exemple présenté sur la Figure 50).

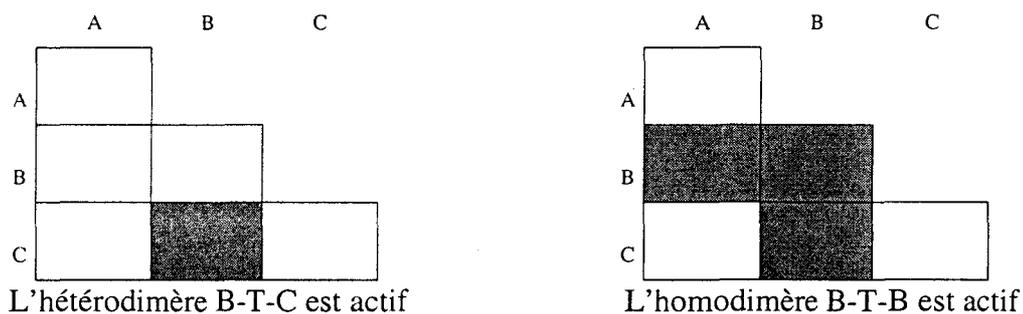


Figure 50 : déconvolution d'une chimiothèque de dimères synthétisés directement  
(cas de la chimiothèque présentée sur la Figure 49)

Dans le cas d'un tenseur bifonctionnel symétrique, l'espèce active est donc immédiatement identifiée. Dans le cas d'un tenseur dissymétrique, il ne reste plus qu'à déterminer lequel des deux hétérodimères est actif. Ainsi, même si ce type de chimiothèque s'apparente plus à de la synthèse en mélange qu'à de la synthèse parallèle, elle n'implique pas de méthode de déconvolution longue et fastidieuse.

Il convient cependant de nuancer cette analyse par d'éventuels problèmes liés à la resynthèse des dimères. La synthèse des homodimères est aisée puisqu'elle consistera à faire réagir le tenseur avec deux équivalents d'un même monomère. Par contre, la synthèse de l'hétérodimère ne pourra pas se faire de manière univoque si l'on utilise le tenseur bifonctionnel, puisque les deux homodimères seront aussi formés. Les principes de la statistique montrent que les proportions d'homodimères et d'hétérodimères sont respectivement du type  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{4}$  pour un tenseur dissymétrique et  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{2}$  pour un tenseur symétrique (Figure 51).

En réalité, on observe que les proportions sont dépendantes du temps de réaction, du solvant et de la différence de réactivité des deux monomères impliqués, les proportions en homodimères restant égales. Pour un ensemble de monomères à réactivité homogène, le modèle est applicable. Chaque hétérodimère est donc présent en quantité double par rapport aux homodimères, ce qui doit être pris en compte lors du résultat du criblage d'activité.

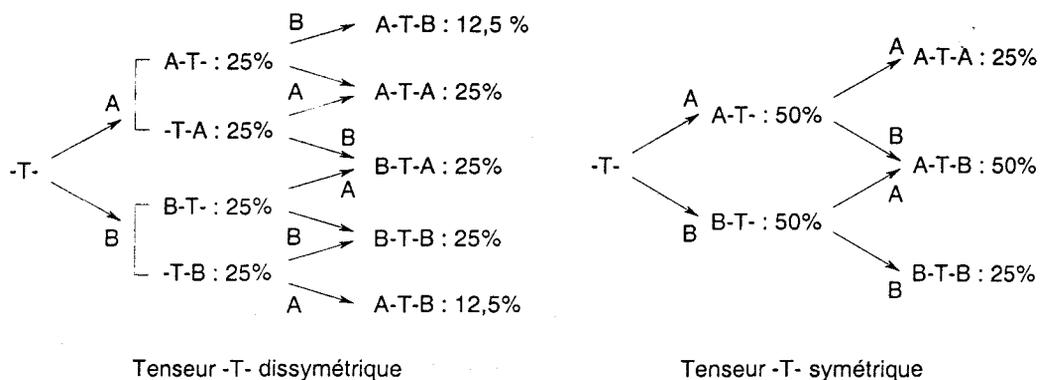


Figure 51 : répartitions statistiques dans la synthèse de dimères avec un tenseur T

## V. Synthèse et évaluation de la réactivité de disulfamates.

### V.1. Choix des diphénoles.

Pour notre étude nous avons sélectionné deux tenseurs de type diphénoles. Le but n'étant pas d'apporter de nouveaux éléments de pharmacophore avec le tenseur autres que ceux de la fonction sulfamate et de favoriser la réaction de synthèse du sulfamate, des phénols simples ont été choisis. D'une part, le catéchol **73** peut conduire à un disulfamate **74** dont les fonctions réactives sont très proches (Figure 52).

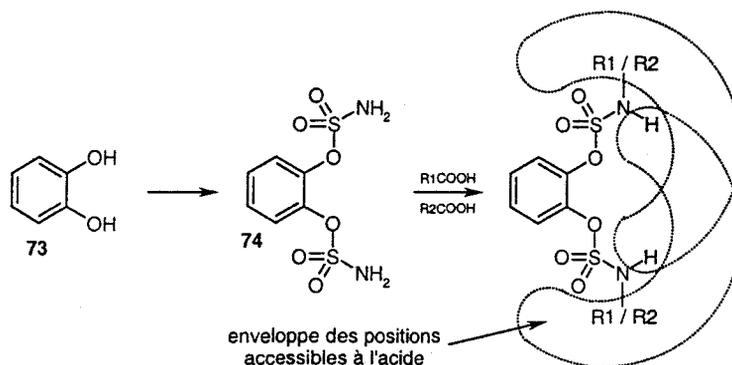


Figure 52 : cas du catéchol

Ainsi, les trimères synthétisés pourraient avoir une structure en forme de coude, pour favoriser des interactions sur deux sites très proches de la cible. Les positions accessibles aux acides sont représentées par des enveloppes de la forme de demi-cercles sur la figure, mais qui sont en fait des 'coupelles' en trois dimensions. On observe que dans le cas du catéchol, il

existe un recouvrement pour les enveloppes des deux acides, ce qui suppose que l'encombrement stérique peut influencer sur la réactivité du tenseur, et sur la structure finale de la molécule.

En comparaison avec le catéchol, l'*ortho,ortho'*-biphénol **75** conduit à un disulfamate **76** plus volumineux, dont la liaison phényl-phényl impose une orientation pour les deux nucléophiles, avec un angle de torsion qui fluctue entre 0 et 10°, ou plus selon l'encombrement stérique (Figure 53). Deux ensembles de positions sont donc envisageables pour les trimères issus de ce biphénols, la première étant une structure étendue avec les monomères de par et d'autre du tenseur, la seconde étant une structure repliée, plus encore que celle issue du catéchol, et donc plus sensible à l'encombrement.

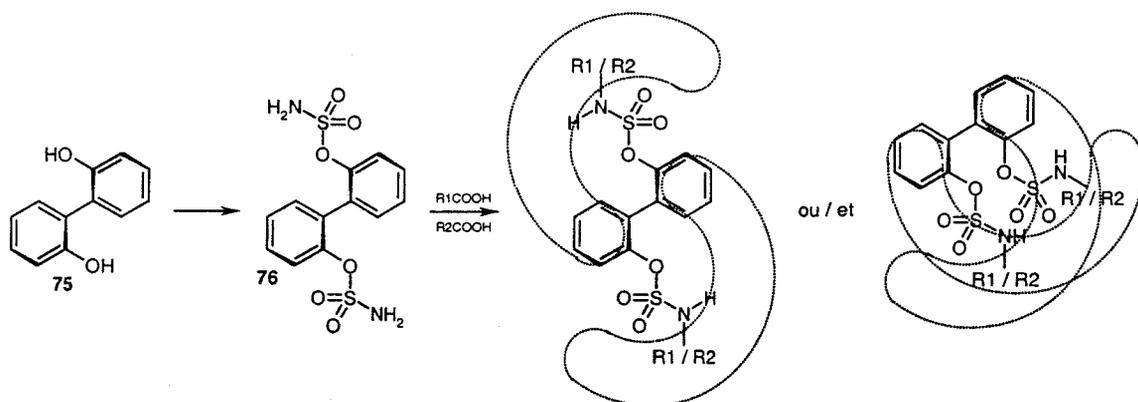


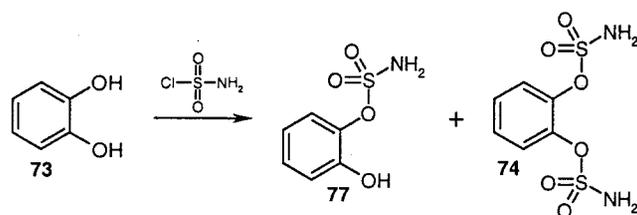
Figure 53 : cas de l'*o,o'*-biphénol

## V.2. Cas du catéchol.

### V.2.1. Synthèse du phényl-1,2-disulfamate.

Pour tester la réactivité des deux fonctions hydroxyles du catéchol, la synthèse du disulfamate a été testée avec 1, 2 et 3 équivalents de chlorure de sulfamoyle (CSN). En effet, il est possible que la formation d'une première fonction sulfamate puisse gêner stériquement la réactivité du second phénol.

Le protocole de synthèse est le même que celui des monosulfamates qui utilise un reflux dans le toluène (Protocole 1). L'analyse en LC/MS des produits obtenus montre que dans les tous les cas on obtient un mélange de trois espèces : le diphénole **73**, le monosulfamate **77** et le disulfamate **74**. Les proportions entre ces trois espèces ont été évaluées en RMN par intégration des protons aromatiques (Tableau 9).



	diphénol <b>73</b>	monosulfamate <b>77</b>	disulfamate <b>74</b>
1eq CSN	26%	68%	6%
2eq CSN	0%	57%	43%
3eq CSN	0%	36%	64%

Tableau 9 : synthèse de sulfamates du catéchol

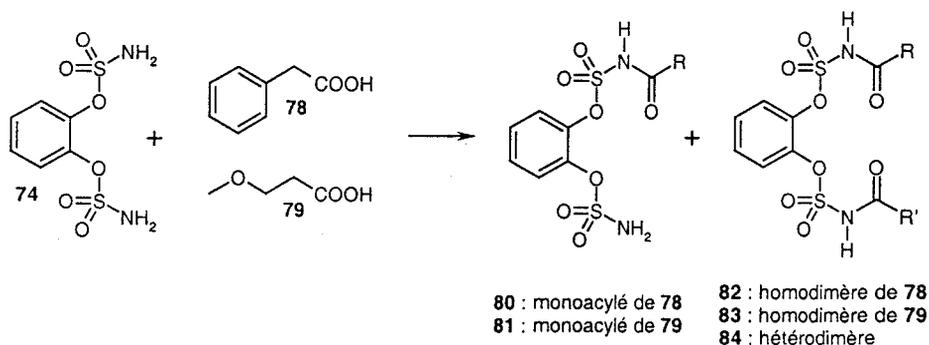
Avec un ou deux équivalents de CSN, c'est le monosulfamate qui est majoritaire. Dès que l'on utilise plus de 1 équivalent de CSN, le diphénol est complètement consommé. La formation du monosulfamate est donc favorisée. Il faut trois équivalents de CSN pour favoriser le disulfamate, mais il reste une proportion non négligeable de monosulfamate. On en déduit que le catéchol est réactif vis-à-vis de la formation des sulfamates, mais que la disubstitution est plus difficile, vraisemblablement à cause d'une gêne stérique. Le disulfamate **74** a été purifié par chromatographie flash et sa réactivité pour l'acylation a été testée.

#### V.2.2. Réactivité du phényl-1,2-disulfamate.

Le disulfamate **74** a été testé avec deux acides pour vérifier la bonne réactivité des deux fonctions, l'acide phénylacétique **78** et l'acide 3-méthoxypropionique **79**. Ces deux acides ont été ajoutés à l'équivalence, avec 2 équivalents ou en mélange 1eq / 1eq. Les différentes proportions en intégration UV des produits sont consignées dans le Tableau 10.

Dans tous les cas, le disulfamate n'est pas entièrement consommé. La proportion restante du tenseur dépend de la réactivité de l'acide. Avec un équivalent d'acide, on obtient un mélange de tenseur monoacylé et de tenseur diacylé. Les proportions relatives dépendent de l'acide utilisé. Avec deux équivalents d'acide, le disulfamate diacylé est majoritaire, mais le produit monoacylé est présent dans des quantités non négligeables. La proportion de tenseur non consommé ne diminue pas. Enfin, lorsque le disulfamate est mis en réaction avec deux

acides différents, on observe la formation des trois produits attendus et pas de disulfamate monoacylé.



Conditions	74	80	81	82	84	83
1 eq 78	12%	24%	/	64%	/	/
2 eq 78	14%	16%	/	70%	/	/
1 eq 79	25%	/	39%	/	/	36%
2 eq 79	25%	/	21%	/	/	53%
1 eq 78 + 1 eq 79	12%	0%	0%	34%	34%	20%

Tableau 10 : test de réactivité du disulfamate 74

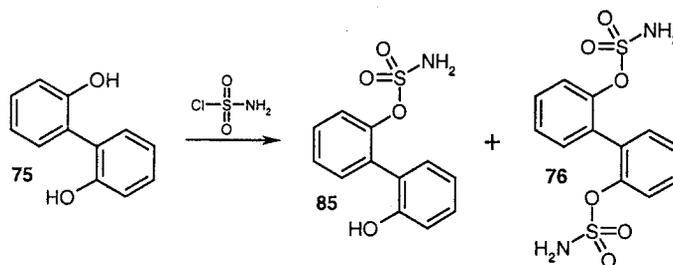
Toutes ces proportions sont cependant à réévaluer suivant les propriétés d'absorption de chaque acide. En sachant que les proportions des deux symétriques sont égales, on peut estimer la contribution en absorbance du noyau aromatique apporté par l'acide 78, et ainsi évaluer des proportions plus concordées à la réalité de l'ordre de 25% / 34% / 25%. Ces valeurs sont comparables aux valeurs statistiques qui seraient de 21% / 43% / 21% (en tenant compte du pourcentage de tenseur non consommés), bien que la formation des homodimères soit un peu favorisée.

### V.3. Cas du *o,o'*-biphénol.

#### V.3.1. Synthèse du *o,o'*-biphényldisulfamate.

De la même manière que pour le catéchol, la synthèse du disulfamate issu du *o,o'*-biphénol 75 a été testée avec 1, 2 et 3 équivalents de chlorure de sulfamoyle (CSN) avec le

même protocole de synthèse que celui des monosulfamates. Les proportions entre ces trois espèces détectées sont présentées dans le Tableau 11 (évaluation par HPLC).



	diphénol 75	monosulfamate 85	disulfamate 76
1eq CSN	85%	12%	3%
2eq CSN	29%	58%	13%
3eq CSN	0%	10%	90%

Tableau 11 : synthèse de sulfamates du *o,o'*-biphénol

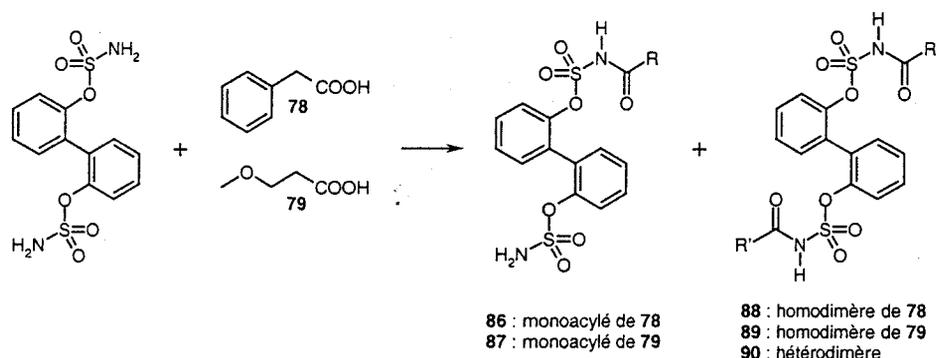
Avec un équivalent de CSN, le diphénol est majoritaire, et il y a peu de sulfamate formé. Avec deux équivalents, le monosulfamate est majoritaire à 58%, et est contaminé par des restes de diphénol et par le disulfamate. Contrairement au catéchol, la formation du monosulfamate n'est pas favorisée et le *o,o'*-biphénol est peu réactif. Par contre, avec trois équivalents de CSN, le disulfamate est très majoritaire (90%), et il reste peu de monosulfamate. Le disulfamate **76** a été purifié par extractions acido-basiques.

Bien que le comportement des deux diphénols soit différent lors de la synthèse, il est facile d'en isoler les disulfamates. En se basant sur les règles de réactivité déterminées lors de la synthèse des sulfamates, il est donc possible de synthétiser de nombreux disulfamates de ce type.

### V.3.2. Réactivité du *o,o'*-biphényldisulfamate.

Le disulfamate **76** a été testée de la même manière que celui issu du catéchol. Les acides **78** et **79** ont été ajoutés avec 2 équivalents ou en mélange 1eq / 1eq. Les différentes proportions en intégration UV des produits sont consignées dans le Tableau 12.

Dans tous les cas, il reste peu de disulfamate. Avec deux équivalents d'acide, le disulfamate diacylé est majoritaire, mais le produit monoacylé est présent dans des quantités non négligeables, qui dépendent de l'acide.



Conditions	76	86	87	88	90	89
2 eq 78	6%	11%	/	83%	/	/
2 eq 79	4%	/	30%	/	/	66%
1 eq 78 + 1 eq 79	3%	8%	4%	30%	40%	15%

Tableau 12 : test de réactivité du disulfamate 76

Lorsque le disulfamate est mis en réaction avec deux acides différents, on observe la formation des trois produits attendus et des espèces disulfamate monoacylé. En réévaluant les proportions selon l'absorbance des produits, on trouve des valeurs de l'ordre de 19% / 42% / 19%, qui sont tout à fait conformes aux valeurs statistiques.

#### V.4. Stratégie retenue pour la chimiothèque.

Deux tenseurs de type disulfamate ont été synthétisés. Leur réactivité a été évaluée avec un nombre restreint d'acides. Il apparaît que le disulfamate issu du catéchol est moins réactif pour l'acylation que le sulfamate issu du *o,o'*-biphénol. De plus, ce dernier semble réagir dans des conditions statistiques pour former les trois dimères dans des proportions de type 25% / 50% / 25%. Il a donc été sélectionné pour la synthèse d'une chimiothèque de disulfamates diacylés.

## VI. Evaluation de la réactivité des monomères.

### VI.1. Evaluation de la réactivité des acides.

Les 160 acides utilisés pour la chimiothèque ont été complétés par une nouvelle sélection d'acides de type  $R-CH_2-COOH$ , très réactifs avec le carbonyldiimidazole. 217 acides réactifs ont ainsi été testés en réactivité avec pour partenaire l'acide 4-(4-chloro-*o*-tolylloxy)-butyrique **53** déjà utilisé dans la partie précédente. Un seul couplage a été effectué.

Les conversions ont été calculées selon la disparition du tenseur en HPLC grâce à une droite d'étalonnage (Figure 54). Elles sont comprises entre 97% et 0%.

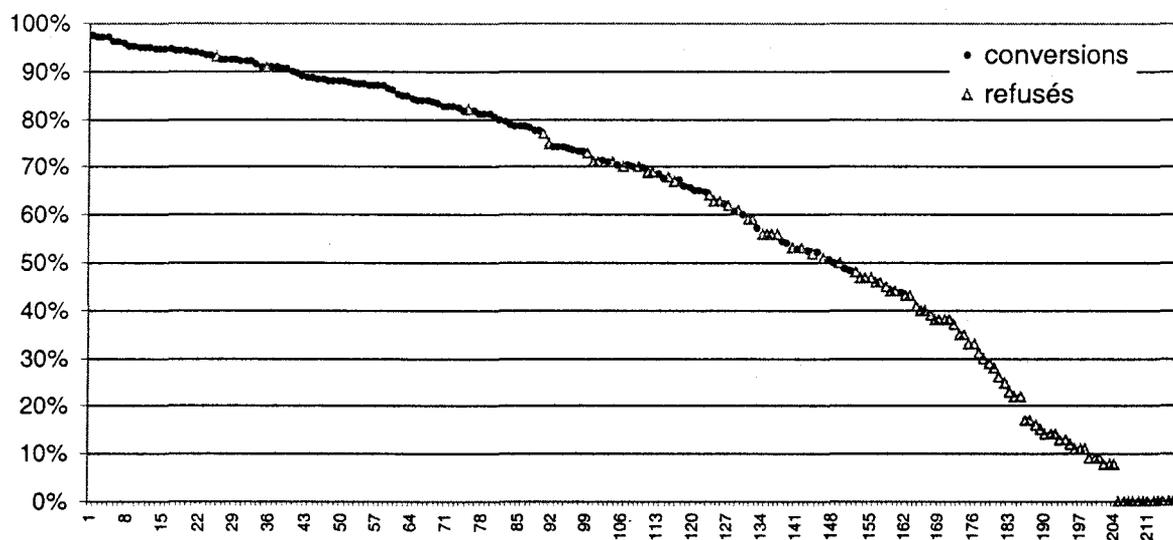


Figure 54 : évaluation de la réactivité des acides

Bien que tous les acides étaient supposés bien réagir vis-à-vis des sulfamates, près de 50% d'entre eux donnent une conversion inférieure à 70%. Nous n'avons pas pu corrélérer ces conversions avec celles obtenues dans la partie précédente. On peut supposer que la structure du disulfamate implique une gêne stérique différente ce qui induit une réactivité modifiée selon les acides.

Dans ce cas de chimiothèque, le critère de conversion n'est pas suffisant pour sélectionner les monomères. En effet, il est possible que le tenseur soit consommé mais que les espèces monoacylées soient majoritaires par rapport aux espèces diacylées. Selon ce critère près de 100 acides ont été refusés (triangles sur la Figure 54), principalement ceux qui donnaient de faibles conversions.

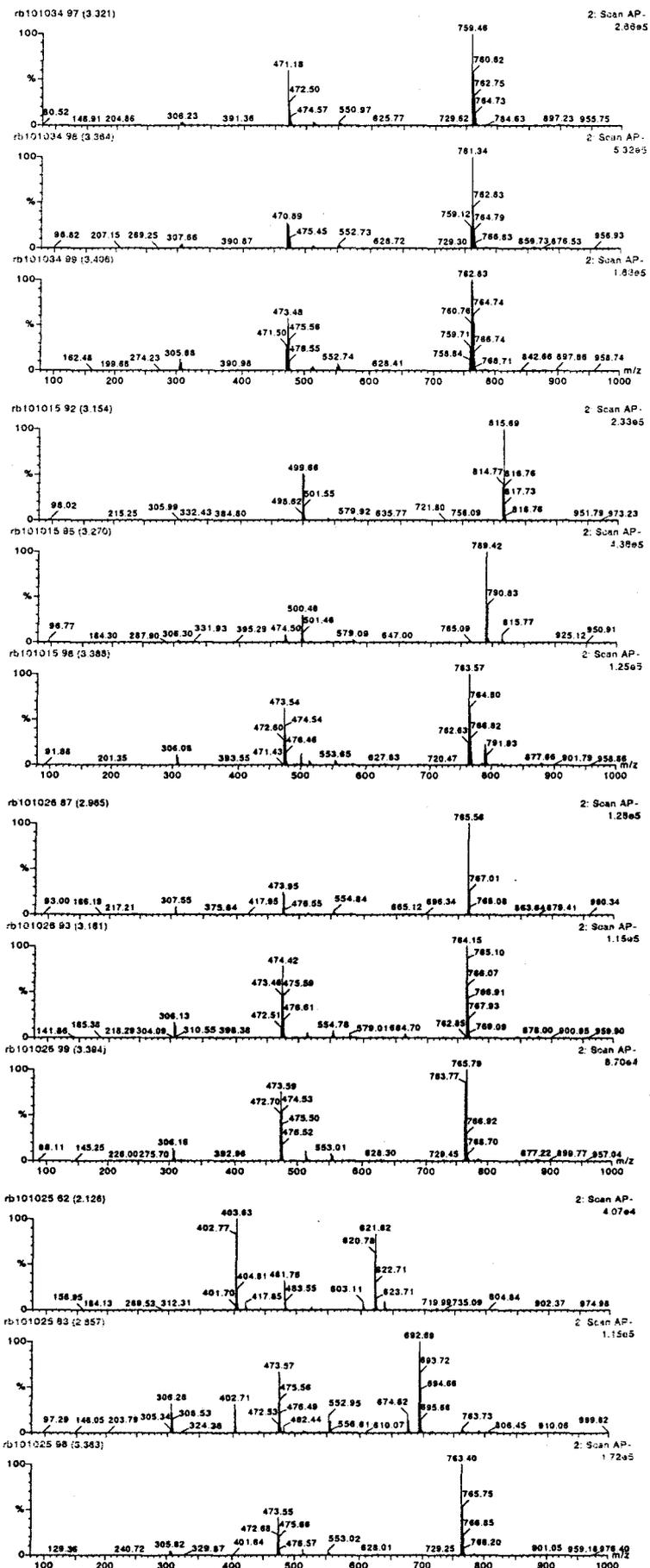


Figure 56 : spectrogrammes de masse des analyses LC/MS de la Figure 55

Quelques exemples représentatifs de milieux réactionnels dont les conversions sont respectivement de 85%, 91%, 92% et 79% sont présentés sur la Figure 55, ainsi que les spectrogrammes de masse correspondants sur la Figure 56 (ci-contre).

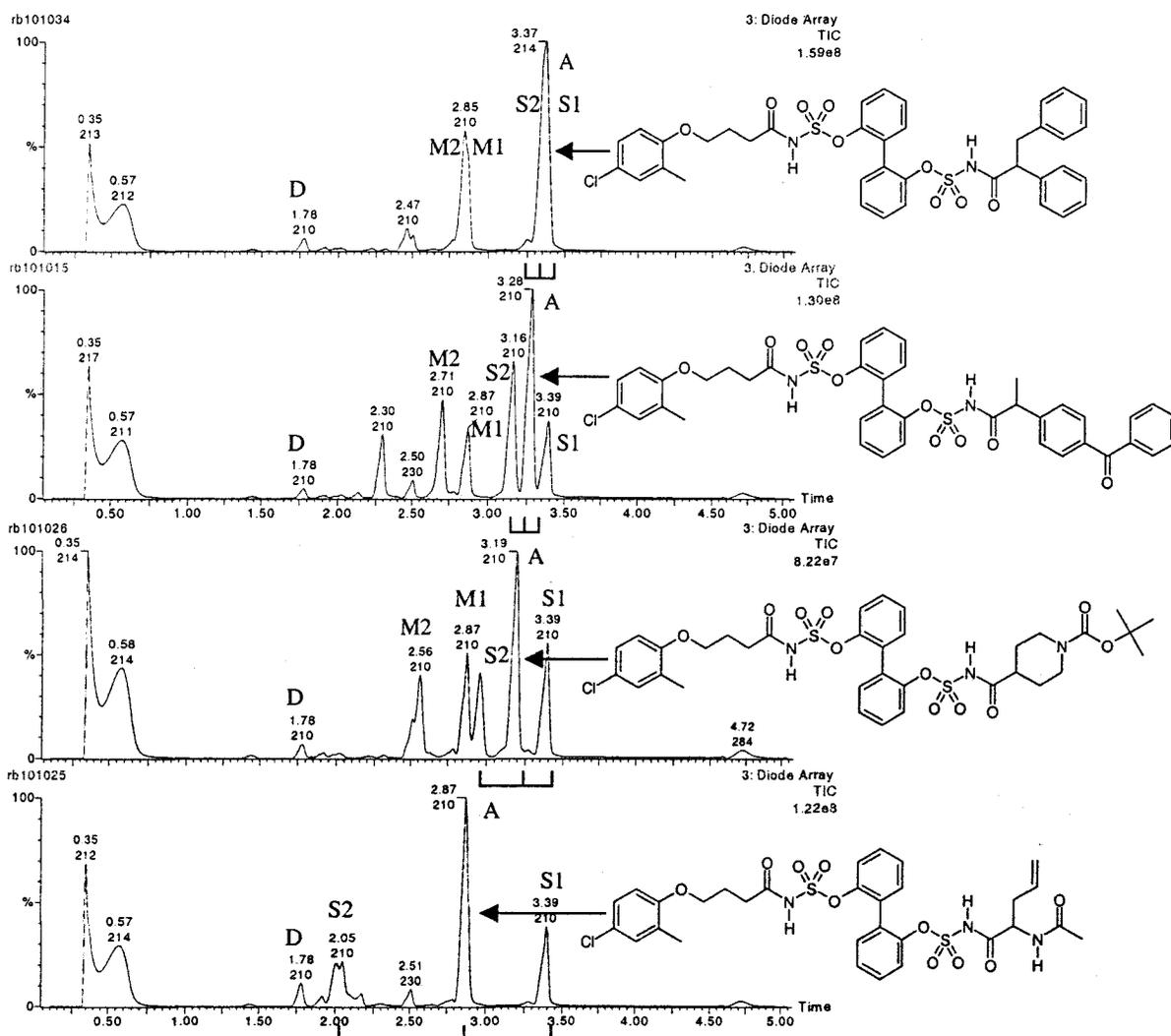


Figure 55 : exemples de milieux réactionnels

(A : hétérodimère – S1 : homodimère de l'acide de référence 53 – S2 : homodimère du second acide – M1 : disulfamate monoacylé par l'acide de référence 53 – M2 : disulfamate monoacylé par le second acide – D : disulfamate)

Les temps de rétention relatifs des trois dimères dépendent des temps de rétention initiaux des acides utilisés. Lorsque les deux acides ont un comportement semblable dans les conditions d'analyses, les dimères coéluent (cas du premier chromatogramme). Inversement, si les acides ont un comportement différent, les dimères sont très espacés (cas du dernier chromatogramme).

La répartition des trois dimères a été évaluée selon les intégrations en HPLC corrigées (V.2.2.). En postulant encore que les proportions des deux dimères symétriques sont égales, l'intégration du pic de l'hétérodimère est corrigée par la moitié de la différence d'intégration des deux homodimères, pour refléter la contribution des éléments absorbants en UV. La Figure 57 montre les corrélations entre la conversion et les proportions en hétérodimère et en homodimères.

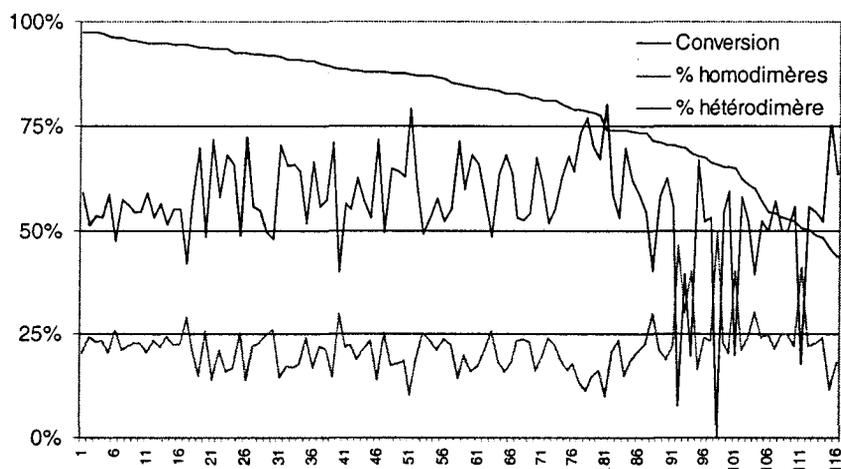


Figure 57 : répartition des dimères

En moyenne, les répartitions sont conformes à la répartition statistique (25% de chaque homodimère pour 50% d'hétérodimère), avec toutefois une préférence assez nette pour les hétérodimères. En effet, dans 84% des cas, la proportion en hétérodimère est supérieure à 50%. Quand les conversions sont plus faibles, le modèle n'est plus respecté, ce qui suppose que la répartition des dimères n'est pas homogène au cours de la réaction, et que la répartition statistique ne s'établit que lorsque le tenseur est complètement consommé.

Au final, 116 acides étaient utilisables pour la chimiothèque, avec des conversions comprises entre 97% et 44%. Nous avons décidé de n'en retenir que 100 (le seuil de conversion étant alors à 65%).

## VI.2. Sélection des monomères et format de la chimiothèque.

Puisque nous utilisons un tenseur bifonctionnel à même réactivité, il faut regrouper les acides utilisables en deux groupes, pour que toutes les combinaisons de couples d'acides soient ajoutées en mélange sur le tenseur, de manière à former tous les homodimères et les hétérodimères.

Il n'est pas forcément utile d'avoir des éléments en commun dans les deux groupes d'acides. En effet, lorsque l'on fait toutes les combinaisons, on se retrouve avec des puits en double (puits en italique sur la Figure 58). La diagonale de la chimiothèque représente uniquement les homodimères (en gras). Comme on l'a déjà vu en IV, ces puits ne sont pas nécessaires pour la déconvolution automatique.

	A	B	C	D	E	F
A	<i>ATA</i>	<i>ATB</i>	<i>ATC</i>	<i>ATD</i>	<i>ATE</i>	<i>ATF</i>
B	<i>ATB</i>	<b>BTB</b>	<i>BTC</i>	<i>BTD</i>	<i>BTE</i>	<i>BTF</i>
C	<i>ATC</i>	<i>BTC</i>	<b>CTC</b>	<i>CTD</i>	<i>CTE</i>	<i>CTF</i>
D	<i>ATD</i>	<i>BTD</i>	<i>CTD</i>	<b>DTD</b>	<i>DTE</i>	<i>DTF</i>
E	<i>ATE</i>	<i>BTE</i>	<i>CTE</i>	<i>DTE</i>	<b>ETE</b>	<i>ETF</i>
F	<i>ATF</i>	<i>BTF</i>	<i>CTF</i>	<i>DTF</i>	<i>ETF</i>	<b>FTF</b>

Figure 58 : cas d'une chimiothèque de 6 x 6 monomères autour d'un tenseur T

Pour éviter d'avoir des puits redondants, nous avons choisi de n'avoir aucun monomère en commun dans les deux groupes d'acides. Par ce choix, certains hétérodimères ne seront pas synthétisés : ce sont les cases grisées sur la Figure 58 si on croise par exemple le groupe (A,B) avec le groupe (C,D,E,F). Le seul moyen d'avoir toutes les combinaisons de monomères est de synthétiser la chimiothèque entièrement avec les puits redondants.

Le nombre de combinaisons non synthétisées dépend du format choisi pour la chimiothèque. Ce nombre est minimisé lorsque les deux groupes de monomères ont la même taille : dans notre cas, à partir de 100 monomères, une chimiothèque de 50 acides croisés avec 50 acides couvre près de 51% des combinaisons possibles. Les contraintes de matériel robotique (en particulier les plaques 96-puits) nous ont poussé à adopter un format différent : 20 acides croisés avec 80 acides. De cette manière, avec 1.600 puits représentant 1.600 hétérodimères et 100 homodimères seront synthétisés, c'est-à-dire 34% de la chimiothèque totale accessible avec les 100 monomères.

Pour augmenter la qualité de la chimiothèque, le groupe des 20 acides est constitué des acides donnant les meilleures conversions (97% à 94%). Ils seront croisés avec les 80 acides suivants (94% à 65%).

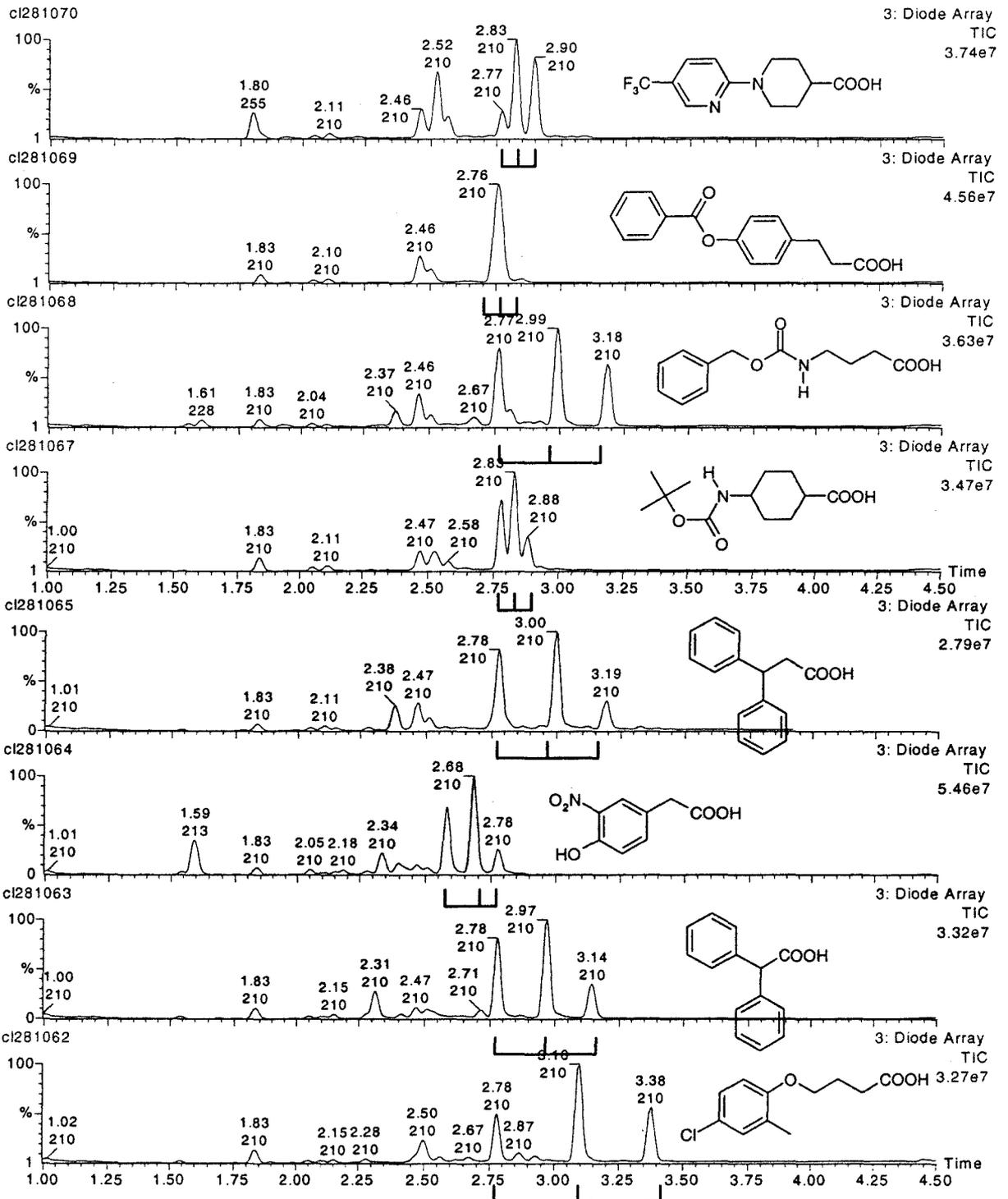


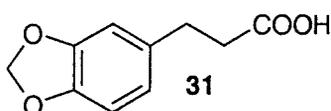
Figure 59 : exemples représentatifs d'analyses du contrôle qualité  
 (les trois produits attendus sont repérés par un trident sous chaque chromatogramme)

## VII. Synthèse de la chimiothèque.

### VII.1. Contrôle qualité de la chimiothèque.

Une chimiothèque de 1.600 disulfamates acylés (20 plaques 96-puits) a été synthétisée sur un robot de synthèse organique. 75 puits ont été prélevés pour le contrôle qualité (5% de la chimiothèque).

La Figure 59 (ci-contre) montre huit analyses représentatives du contrôle qualité. Un des acides étant fixe, l'acide 3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-propanoïque **91**, ces milieux permettent de comparer le comportement analytique des trois dimères selon le second partenaire (acides représentés à côté des chromatogrammes).



On remarque aussi des différences d'absorbance entre les deux homodimères suivant les substituants. Dans tous les cas, c'est l'hétérodimère qui est majoritaire par rapport aux homodimères. Les milieux sont propres avec les trois produits attendus, les restes de disulfamate et d'acides et les espèces monoacylées dans des quantités variables.

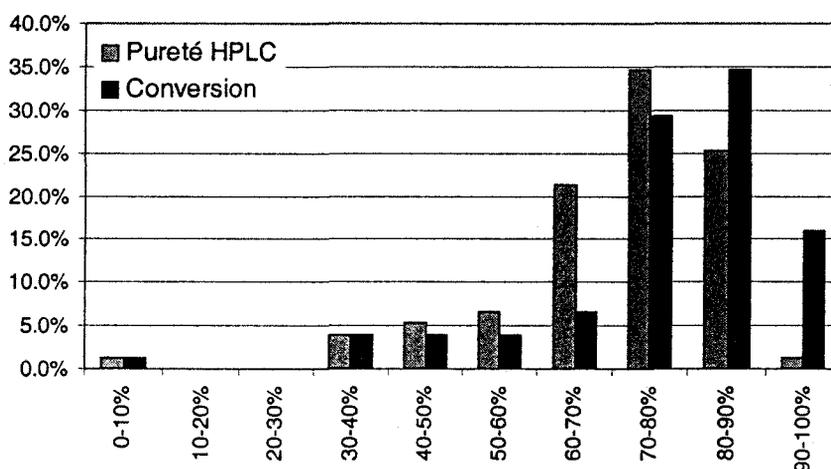


Figure 60 : distribution des conversions et des puretés pour la chimiothèque

(abscisse : intervalles de conversion et de pureté HPLC – ordonnée : pourcentage de puits contrôlés)

Les conversions ont été calculées parallèlement selon la disparition en HPLC du disulfamate (grâce à une droite d'étalonnage) et suivant la pureté du milieu (cumul des valeurs d'intégration des trois pics correspondants aux dimères). Ces données sont présentées sur la Figure 60.

Dans 80% des cas, les conversions calculées sont comprises entre 70% et 100%, alors que 81% des puretés HPLC sont comprises entre 60% et 90%. Dans un seul cas, les produits n'ont pas été détectés. Comme on l'a vu précédemment, les valeurs de conversion sont surestimées à cause de la formation d'espèces monoacylées, alors que les valeurs de pureté en HPLC sont dépendantes des propriétés d'absorbance des produits. Une corrélation entre ces deux types de calculs est présentée sur la Figure 61.

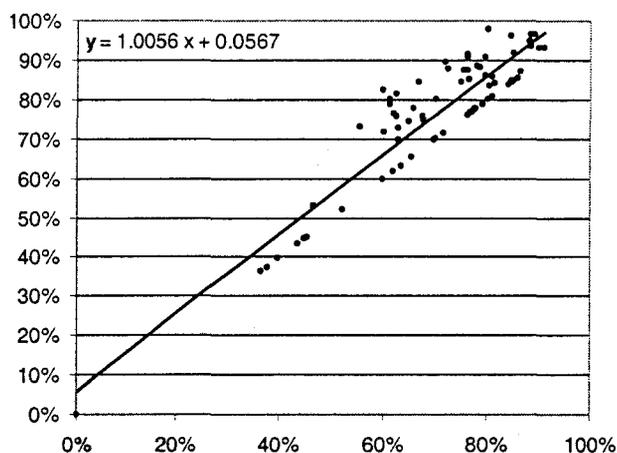


Figure 61 : corrélation conversion / pureté HPLC  
(abscisse : conversion – ordonnée : pureté HPLC)

La différence entre les deux calculs est comprise entre 0% et 20%. Dans près de 50% des cas, la différence est inférieure à 5%. Une droite de corrélation montre qu'en moyenne, le calcul de conversion surestime d'environ 6% le résultat par rapport au calcul de pureté HPLC.

## VI.2. Comparaison des deux chimiothèques d'acylsulfamates.

La chimiothèque de disulfamates diacylés a été comparée à la chimiothèque d'acylsulfamates à l'aide de la distribution des masses des produits finis (Figure 62).

Les profils des deux distributions se ressemblent mais sont décalés de 350 Da, ce qui reflète la présence du tenseur *o,o'*-biphényldisulfamate (de masse 344). Le recoupement est faible entre les deux chimiothèques (moins de 10%). Le profil de la seconde chimiothèque est plus étalé que la première, ce qui reflète un espace de diversité exploré plus large.

Les hétérodimères et les homodimères de la seconde chimiothèque possèdent deux liaisons de type acylsulfamate qui apportent à elles seules deux atomes donneurs de liaison hydrogène et 8 atomes accepteurs de liaison hydrogène. En considérant les pharmacophores apportés par les acides, il est probable que la majorité de ces molécules sortent des critères

établis par C. A. Lipinski *et al.*<sup>39</sup>, qui déterminent par des règles simples les propriétés idéales pour un candidat médicament à prise orale, si on exclue certaines classes thérapeutiques (antibiotiques, antifongiques, vitamines, glycosides). Ces critères, connus sous le nom de « règle des cinq », sont : masse moléculaire inférieure à 500 Da, existence de moins de 5 centres donneurs de liaison hydrogène (exprimé par la somme des OH et des NH), existence de moins de 10 centres accepteurs de liaisons hydrogènes (exprimé par la somme des atomes O et N), LogP calculé inférieur à 5 (P étant le ratio de la solubilité dans l'octanol sur la solubilité dans l'eau, et mesurant la lipophilie de la molécule).

Les molécules de la seconde chimiothèque devraient donc plutôt trouver des applications dans le cadre d'interactions plus vastes, comme sur les protéines ou les enzymes, en accord avec les utilisations actuelles des *twin drugs*.

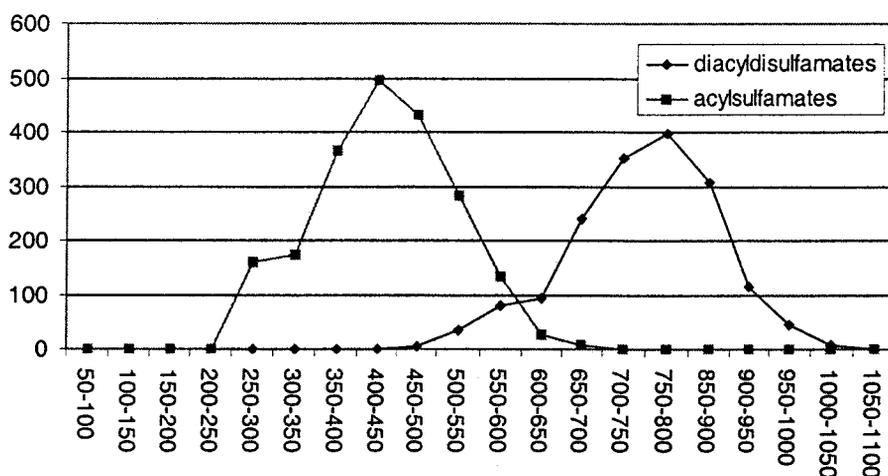


Figure 62 : distribution des masses des produits des deux chimiothèques  
(abscisse : intervalles de masse – ordonnée : nombre de produits)

## VIII. Conclusions.

En utilisant un disulfamate en tant que tenseur, une chimiothèque de 1.600 sulfamates acylés très différente de la première chimiothèque a été engendrée. La synthèse du tenseur étant aisée, il est possible facilement de faire des analogues en sélectionnant un diphénol différent. Le tenseur symétrique est donc un bon moyen de profiter doublement de la diversité d'une seule famille de monomères.

## CONCLUSION GENERALE DE LA TROISIEME PARTIE

Pour accéder à deux chimiothèques de sulfamates acylés, nous avons été amenés à synthétiser au préalable des sulfamates à partir de phénols et de diphénols. Deux protocoles de synthèse ont été développés, chacun possédant ses spécificités selon le phénol utilisé. Les synthèses de 14 sulfamates et de 2 disulfamates ont été réalisées.

Les sulfamates sont peu réactifs, mais peuvent être acylés dans des conditions douces avec le carbonyldiimidazole comme agent de couplage. La réactivité de ces nucléophiles est a peu près équivalente quels que soient les phénols utilisés pour les synthétiser, mais pour l'acylation, elle dépend beaucoup de l'encombrement de la fonction acide du partenaire. Dans certains cas, le sulfamate peut se dégrader avant de réagir et l'ester de phénol est formé. C'est le cas pour la majorité des acides de type benzoïque. La sélection des monomères, en tenant compte de la quantité d'ester de phénol formé, a permis de limiter ce phénomène.

Une chimiothèque diverse de 1.920 sulfamates acylés a été synthétisée à partir de 12 sulfamates et de 160 acides. Les molécules finales respectent pour la plupart la « règle des cinq » de Lipinski, et peuvent être de bons candidats dans le cadre du criblage primaire. De plus, il est possible de synthétiser des analogues en choisissant de nouveaux phénol correspondant aux règles de synthèse des sulfamates, ou en choisissant de nouveaux acides.

Une chimiothèque de 1.600 disulfamates diacylés a été engendrée en utilisant uniquement la diversité des acides et un tenseur de type disulfamate. A partir de seulement 100 acides, un espace de diversité plus important que la chimiothèque précédente est exploré. Ces molécules ont une masse moléculaire plus importante que les acylsulfamates et possèdent de nombreux sites de liaison possibles. Elles sont plutôt destinées à une utilisation spécifique sur des cibles de type protéines ou enzymes.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

# PARTIE EXPERIMENTALE

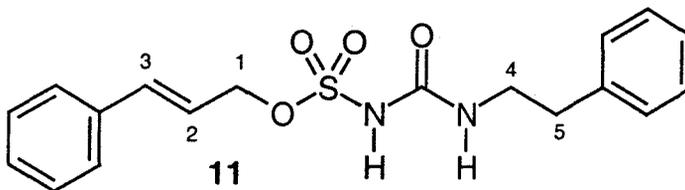
## GENERALITES

Voir partie expérimentale de la Deuxième Partie (p 117).

## ANALYSES DE LA PARTIE 3.1.

### SYNTHESE PARALLELE DE SULFAMATES ACYLES

(Phényléthylaminocarbamoyl)-sulfonate de cinnamyle **11** :



L'alcool cinnamyle (33,5mg ; 0,25mmol) dans 2,5mL d'acétonitrile est ajouté à une solution d'isocyanate de chlorosulfonyl (21,7 $\mu$ L ; 0,25mmol) dans 500 $\mu$ L d'acétonitrile. Après 5 minutes d'agitation 1 équivalent de DIEA pur (43,5 $\mu$ L) est ajouté. Le milieu est agité 5 minutes puis la phényéthylamine (31,3 $\mu$ L ; 0,25mmol) en solution dans 2,5mL d'acétonitrile est ajoutée. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est évaporé puis purifié sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=9/1).

Rendement = 70%.

DIP/CI+ :  $m/z$  361 [M+H]<sup>+</sup> 269[M-PhCH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,91 (2H, t, J<sub>5-4</sub>=7,2Hz, 5-H) 3,38 (2H, t, J<sub>4-5</sub>=7,2Hz, 4-H) 4,80 (2H, d, 2H, J<sub>1-2</sub>=6,6Hz, 1-H) 6,25 (1H, dt, J<sub>2-1</sub>=6,6 Hz, J<sub>2-3</sub>=15,9Hz, 2-H) 6,70 (1H, d, J<sub>3-2</sub>=15,9Hz, 3-H) 7,31 (m, 10Har).

Phényl sulfamate **13** (méthode au CSI) :

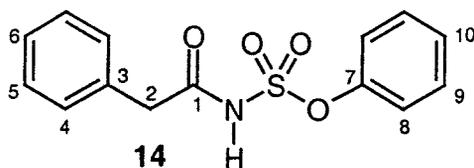
Le phénol (6mmol) est dissout dans 5mL de toluène. L'isocyanate de chlorosulfonyle (575 $\mu$ L ; 6,6mmol) dans 1mL de THF est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 3h. L'avancement de la réaction est contrôlé par HPLC et spectrométrie de masse. Le milieu est évaporé puis 20mL d'une solution de carbonate de sodium à pH=11 (solution 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sont ajoutés. La phase aqueuse est lavée par 2 x 20mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est évaporée et le sulfamate solide est isolé.

Rendement = 56%. Pureté HPLC = 95%.

CI+MS :  $m/z$  174 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5,05 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 7,37 (3H, m, 2-H + 4-H) 7,49 (2H, m, 3-H).

(Benzylcarbamoyl)-sulfonate de phényle **14** :



Sur l'acide benzylique (68,0mg ; 0,5mmol) dans 893 $\mu$ L de DMF est ajouté 1,25mL d'une solution de DIEA 1,2M dans du DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=8/2, puis 1,25mL d'une solution de HOBt/TBTU 0,4M dans du DMF (21,7 $\mu$ L ; 0,25mmol). Après 2 minutes d'agitation le phényl sulfamate (86,5mg ; 0,5mmol) en solution dans 5mL de DMF avec un équivalent de DIEA est ajouté et le milieu est agité pendant 4h puis évaporé. Le produit est purifié sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=9/1).

Rendement = 50%. Pureté HPLC = 100%.

DIP/EI :  $m/z$  291 [M]<sup>+</sup>.

DIP/CI+ :  $m/z$  292 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,74 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph) 7,23 (4H, m, Har) 7,38 (m, 6Har).

RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 43,9 (2-C) 122,1 (4-C) 128,3 (6-C) 128,7 (10-C) 129,8 (5-C + 9-C) 130,5 (8-C) 132,2 (3-C) 150,1 (7-C) 168,7 (1-C).

Synthèse du chlorure de sulfamoyle (CSN) :

Sur un équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle pur (510 $\mu$ L ; 5,8mmol) est ajouté un équivalent d'acide formique pur (221 $\mu$ L ; 5,8mmol). La réaction est violente avec dégagement gazeux (dioxyde de carbone et monoxyde de carbone) et échauffement, et dure quelques secondes. Le milieu est ensuite agité une minute puis laissé à refroidir à température ambiante. Le chlorure de sulfamoyle cristallise en grosses aiguilles blanches (il peut être parfois utile d'amorcer la cristallisation avec un cristal issu de synthèses précédentes). Le milieu est mis au dessiccateur pendant 1 nuit. On obtient 480mg (73%) de chlorure de sulfamoyle.

mp = 34-36°C.

CI+MS :  $m/z$  116[M+H]<sup>+</sup>.

EIMS :  $m/z$  80[M-Cl]<sup>+</sup>.

## Méthodes générales de synthèse des sulfamates (méthodes au chlorure de sulfamoyle)

### Protocole 1 : reflux dans le toluène

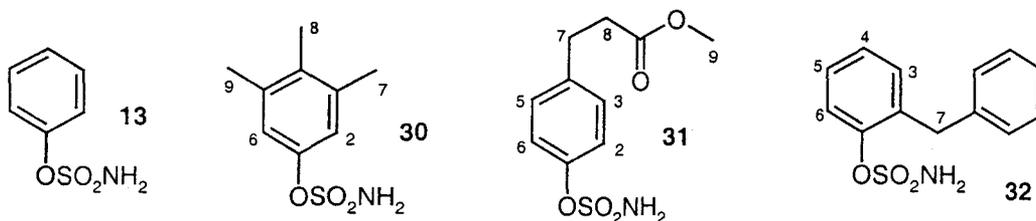
Le phénol (6mmol) est dissout dans 5mL de toluène. Le chlorure de sulfamoyle (762mg ; 6,6mmol) dissout dans 5mL de toluène est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est porté à reflux sous agitation. L'avancement de la réaction est contrôlé par HPLC et spectrométrie de masse. Quand la réaction n'évolue plus (en général après 3h), le milieu est évaporé puis 20mL d'une solution de carbonate de sodium à pH=11 (solution 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sont ajoutés. On observe un dégagement gazeux de dioxyde de carbone. La phase aqueuse est lavée par 2 x 20mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée et le sulfamate est isolé (procédé 1). Il est recristallisé si nécessaire dans le solvant indiqué.

Si le sulfamate n'est pas dans cette phase, la phase aqueuse est acidifiée par HCl jusqu'à pH=1 puis elle est extraite par 2 x 20mL de dichlorométhane. Cette phase organique est évaporée et le sulfamate est isolé (procédé 2). Il est recristallisé si nécessaire dans le solvant indiqué.

### Protocole 2 : 0°C dans le THF

Le phénol (6mmol) est dissout dans 40mL de THF. En cas d'insolubilité, 10mL de DMF sont ajoutés. Le milieu est refroidi à 0°C par un bain de glace. Deux équivalents de carbonate de potassium (1,65g) sont versés dans la solution. Après 5 minutes d'agitation, le chlorure de sulfamoyle (1,39g ; 12mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité pendant

12 heures jusqu'à revenir à température ambiante, puis il est filtré et la filtrat est évaporée. Le produit est purifié par chromatographie flash, puis recristallisé si nécessaire dans les solvants indiqué.



Phényl sulfamate **13** par le Protocole 1 :

Rendement = 74%. Pureté HPLC = 100%.

CI+MS :  $m/z$  174  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  5,05 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ) 7,37 (3H, m, 2-H + 4-H) 7,49 (2H, m, 3-H).

3,4,5-Triméthylphénylsulfamate **30** – Protocole 1 :

Solvant de recristallisation :  $CH_2Cl_2$ .

Rendement = 76%. Pureté HPLC = 98%.

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,06 (3H, s, 8-H) 2,20 (6H, s, 7- $CH_3$  + 9- $CH_3$ ) 6,87 (2H, s, 2-H + 6-H) 7,80 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ).

4-(Méthoxycarbonyléthyl)phénylsulfamate **31** – Protocole 2 :

Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2/Et_2O=9/1$ .

Rendement = 18%. Pureté HPLC = 95%.

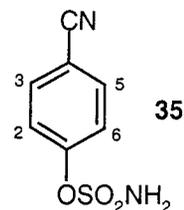
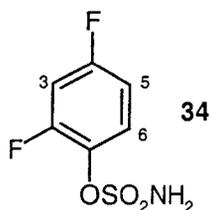
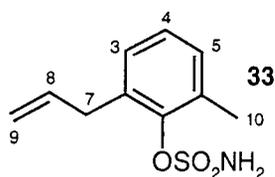
RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2,60 (2H,  $J_{7,8}=7,6$  Hz, 7-H) 2,81 (2H,  $J_{8,7}=7,6$  Hz, 8-H) 3,54 (3H, s, 9-H) 7,13 (2H,  $J_{2,3}=J_{6,5}=8,6$  Hz, 2-H + 6-H) 7,26 (2H,  $J_{3,2}=J_{5,6}=8,6$  Hz, 3-H + 5-H) 7,91 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ).

2-(Phénylméthyl)-phénylsulfamate **32** – Protocole 2 :

Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2$ .

Rendement = 20%. Pureté HPLC = 100%.

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4,00 (2H, s, 7-H) 7,22 (9H, m,  $H_\phi$ ) 8,11 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ).



2-Allyl-6-méthylphénylsulfamate **33** – Protocole 2 :

Solvant de chromatographie : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 14%. Pureté HPLC = 99%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,28 (3H, s, 11-H) 3,46 (2H, J<sub>7-8</sub>=6,8 Hz, 7-H) 5,00 (1H, dd, J<sub>9-8</sub>=10,0 Hz, J<sub>9-10</sub>=2,1 Hz, 9-H) 5,05 (1H, dd, J<sub>10-8</sub>=17,0 Hz, J<sub>10-9</sub>=2,1 Hz, 10-H) 5,86 (1H, ddd, J<sub>8-10</sub>=17,0 Hz, J<sub>8-9</sub>=10,0 Hz, J<sub>8-7</sub>=6,8 Hz, 8-H) 7,03 (1H, m, 4-H) 7,08 (2H, m, 3-H + 5-H) 8,06 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

2,4-Difluorophénylsulfamate **34** – Protocole 1 :

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 30%. Pureté HPLC = 99%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,13 (1H, m, 2-H) 7,43 (2H, m, 1-H + 5-H) 8,22 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

4-Cyanophénylsulfamate (R = 4-CN) **35** - Protocole 1 :

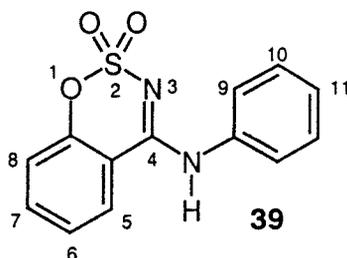
Rendement = 31%. Pureté HPLC = 99%.

CI+MS : m/z 199 [M+H]<sup>+</sup> 120 [M-SO<sub>2</sub>N]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4,50 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 6,96 (2H, d, J<sub>2-3</sub>=J<sub>6-5</sub>=8,8Hz, 2-H + 6H) 7,60 (2H, d, J<sub>5-3</sub>=J<sub>5-6</sub>=8,8Hz, 3-H + 5H).

Synthèse du 4-(N-anilino)-benzo[e]-1,2,3-oxathiazine-2,2-dioxyde **39** :

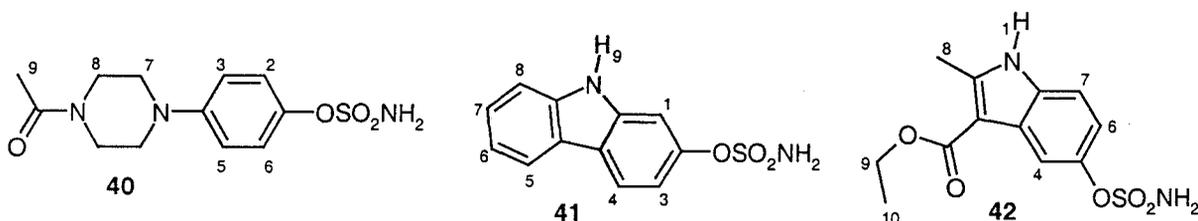
Même protocole que pour les sulfamates – Protocole 1.



Rendement = 49%. Pureté HPLC = 90%.

CI+MS :  $m/z$  275  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,33 (1H, ddd,  $J_{7-8}=8,0$  Hz,  $J_{7-6}=7,5$  Hz,  $J_{7-5}=1,2$  Hz, 7-H) 7,49 (3H, m, 9-H + 11-H) 7,58 (1H, dd,  $J_{5-6}=7,9$  Hz,  $J_{5-7}=1,1$  Hz, 5-H) 7,65 (2H, m, 10-H) 7,86 (1H, ddd,  $J_{6-5}=7,9$  Hz,  $J_{6-7}=7,5$  Hz,  $J_{6-8}=1,5$  Hz, 6-H) 8,33 (1H, dd,  $J_{8-7}=8,0$  Hz,  $J_{8-6}=1,4$  Hz, 8-H) 10,92 (1H, s, NH).



4-(4-Acétylepipérazin-1-yl)-phénylsulfamate **40** – Protocole 2 :

Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2/Et_2O=9/1$ .

Solvant de recristallisation : eau.

Rendement = 30%. Pureté HPLC = 94%.

APCI+ :  $m/z$  300  $[M+H]^+$  258  $[M-acétyl+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,99 (3H, s, 9-H) 3,03 (2H, m, 8ax-H) 3,09 (2H, m, 8eq-H) 3,52 (4H, m, 9-H), 6,96 (2H, d,  $J_{2-3}=J_{6-5}=9,2$  Hz, 2H + 6H) 7,09 (2H, d,  $J_{3-2}=J_{5-6}=9,2$  Hz, 3H + 5H) 7,80 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ).

(Carbazol-2-yl)-sulfamate **41** – Protocole 2 (spectre RMN reproduit en fin de rapport) :

Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2/Et_2O=9/1$ .

Solvant de recristallisation :  $CH_2Cl_2$ .

Rendement = 19%. Pureté HPLC = 96%.

APCI+ :  $m/z$  263  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,03 (1H, dd,  $J_{3-4}=8,4$  Hz,  $J_{3-1}=2,0$  Hz, 3-H) 7,13 (1H, dd,  $J_{6-5}=8,7$  Hz,  $J_{6-7}=7,5$  Hz, 6-H), 7,35 (1H, d,  $J_{1-3}=2,0$  Hz, 1-H), 7,35 (1H, dd,  $J_{7-6}=7,5$  Hz,  $J_{7-8}=8,1$  Hz, 7-H) 7,46 (1H, d,  $J_{8-7}=8,1$  Hz, 8-H) 7,93 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ) 8,08 (1H, d,  $J_{4-3}=8,4$  Hz, 4-H) 8,11 (1H, d,  $J_{5-6}=8,7$  Hz, 5-H) 11,39 (1H, s, 9-H).

(3-Ethoxycarbonyl-2-méthylindol-5-yl)-sulfamate **42** – Protocole 2 :

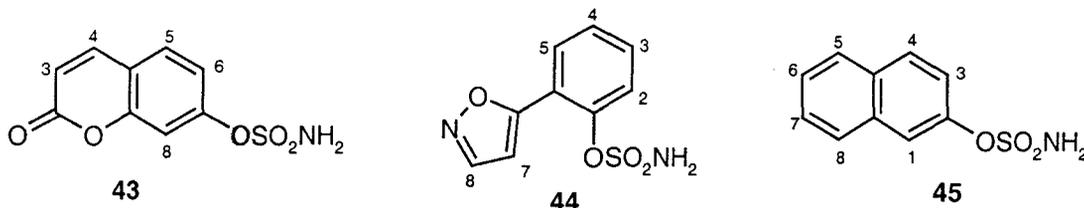
Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2/Et_2O=8/2$ .

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 30%. Pureté HPLC = 96%.

APCI+ : *m/z* 299 [M+H]<sup>+</sup> 221 [M-SO<sub>2</sub>NH]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1,30 (3H, t, J<sub>10-9</sub>=7,1 Hz, 10-H) 2,61 (3H, s, 8-H) 4,23 (2H, q, J<sub>9-10</sub>=7,1 Hz, 9-H) 7,00 (1H, dd, J<sub>6-7</sub>=8,6 Hz, J<sub>6-4</sub>=2,4 Hz, 6-H) 7,35 (1H, d, J<sub>7-6</sub>=8,6 Hz, 7-H) 7,78 (1H, d, J<sub>4-6</sub>=2,4 Hz, 4-H) 7,80 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 11,93 (1H, s, 1-H).



(Coumarin-7-yl)-sulfamate **43** – Protocole 1 :

Précipitation dans EtOH.

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 32%. Pureté HPLC = 96%.

APCI+ : *m/z* 242 [M+H]<sup>+</sup> 163 [M-SO<sub>2</sub>NH]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,46 (1H, d, J<sub>3-4</sub>=9,6 Hz, 3-H) 7,23 (1H, dd, J<sub>6-5</sub>=8,5 Hz, J<sub>6-8</sub>=2,3 Hz, 6-H) 7,28 (1H, d, J<sub>8-6</sub>=2,3 Hz, 8-H) 7,78 (1H, d, J<sub>5-6</sub>=8,5 Hz, 5-H) 8,06 (1H, d, J<sub>4-3</sub>=9,6 Hz) 8,20 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

2-(Isoxazol-5-yl)-phénylsulfamate **44** – Protocole 1 :

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Précipitation dans H<sub>2</sub>O.

Rendement = 21%. Pureté HPLC = 99%.

APCI+ : *m/z* 241 [M+H]<sup>+</sup> 163 [M-SO<sub>2</sub>NH]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,89 (1H, d, J<sub>7-8</sub>=1,9 Hz, 7-H) 7,44 (1H, dm, J<sub>4-5</sub>= 7,8 Hz, 4-H) 7,56 (2H, m, 2-H + 3-H) 7,95 (1H, dm, J<sub>5-4</sub>=7,8 Hz, 5-H) 8,34 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 8,69 (1H, d, J<sub>8-7</sub>=1,9 Hz, 8-H).

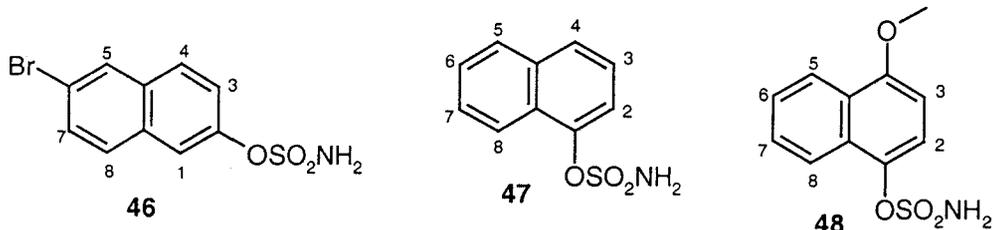
(Naphthalen-2-yl)-sulfamate **45** – Protocole 1 :

Solvant de chromatographie : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=95/5.

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 34%. Pureté HPLC = 99%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,39 (1H, dd, J<sub>3,4</sub>=9,0 Hz, J<sub>3,1</sub>=2,4 Hz, 3-H) 7,52 (2H, m, 6-H + 7H) 7,78 (1H, d, J<sub>1,3</sub>=2,4 Hz, 1-H) 7,93 (2H, m, 5-H + 8-H) 7,95 (1H, d, J<sub>4,3</sub>=9,0 Hz, 4-H) 8,02 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).



(6-Bromonaphthalen-2-yl)sulfamate **46** – Protocole 2 (spectre RMN reproduit en fin de rapport) :

Solvant de chromatographie : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 11%. Pureté HPLC = 100%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (1H, dd, J<sub>3,4</sub>=9,0 Hz, J<sub>3,1</sub>=2,4 Hz, 3-H) 7,65 (1H, dd, J<sub>7,8</sub>=8,8 Hz, J<sub>7,5</sub>=2,0 Hz, 7-H) 7,82 (1H, d, J<sub>1,3</sub>=2,4 Hz, 1-H) 7,91 (1H, d, J<sub>8,7</sub>=8,8 Hz, 8-H) 7,98 (1H, d, J<sub>4,3</sub>=9,0 Hz, 4-H) 8,02 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 8,07 (1H, d, J<sub>5,7</sub>=2,0 Hz, 5-H).

(Naphthalen-1-yl)sulfamate **47** – Protocole 1 :

Solvant de chromatographie : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=95/5.

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 34%. Pureté HPLC = 100%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,49 (2H, m, 6-H + 7-H) 7,56 (2H, m, 5-H + 8-H) 7,85 (1H, s, J<sub>2,3</sub>=7,8 Hz, 2-H) 7,94 (1H, m, 4-H) 8,11 (1H, m, 3-H) 8,15 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

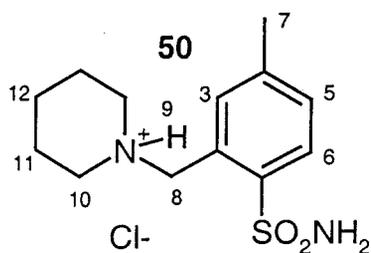
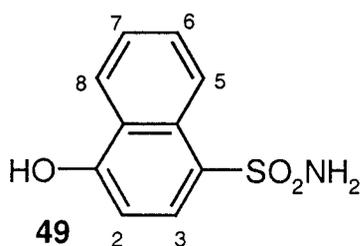
(4-Méthoxynaphthalen-1-yl)sulfamate **48** – Protocole 1 :

Solvant de chromatographie : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=95/5.

Solvant de recristallisation : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Rendement = 12%. Pureté HPLC = 99%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,95 (1H, d, J<sub>2,3</sub>=8,5 Hz, 2-H) 7,38 (1H, d, J<sub>3,2</sub>=8,4 Hz, 3-H) 7,56 (2H, m, 6-H + 7-H) 8,03 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 8,05 (1H, m, 8-H), 8,13 (1H, dd, J<sub>8,7</sub>=7,6 Hz, J<sub>8,6</sub>=1,3 Hz, 8-H).



Synthèse du 4-sulfamido-1-naphtol **49** :

Même protocole que pour les sulfamates – Protocole 1.

Rendement = 8%. Pureté HPLC = 85%.

CI+MS :  $m/z$  224  $[M+H]^+$  207  $[M-OH+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  5,05 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ) 7,77 (1H, d,  $J_{3-2}=8,6$  Hz, 3-H) 7,87 (2H, m, 6-H + 7-H) 7,96 (1H, d,  $J_{2-3}=8,7$  Hz, 2-H) 8,16 (1H, dd,  $J_{8-7}=7,9$  Hz,  $J_{8-6}=1,4$  Hz, 8-H) 8,55 (1H, dd,  $J_{5-6}=8,1$  Hz,  $J_{5-7}=1,4$  Hz, 5-H) 9,76 (1H, s, OH).

4-Méthyl-2-(pipéridinométhyl)-phénylsulfamate, HCl **50** – Protocole 1 :

Solvant de chromatographie :  $CH_2Cl_2/MeOH=9/1$ .

Solvant de recristallisation :  $CH_2Cl_2/Et_2O$ .

Rendement = 26%. Pureté HPLC = 90%.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  1,33 (2H, m, 12-H) 1,53 (4H, m, 11-H) 2,17 (3H, s, 7-H) 2,84 (4H, m, 10-H) 4,10 (2H, d,  $J_{8-9}=5,0$  Hz, 8-H) 6,79 (1H, d,  $J_{6-5}=8,2$  Hz, 6-H) 7,04 (1H, dd,  $J_{5-6}=8,2$  Hz,  $J_{5-3}=2,0$  Hz, 5-H) 7,12 (1H, d,  $J_{3-5}=2,0$  Hz, 3-H) 8,22 (2H, s,  $SO_2NH_2$ ) 8,97 (1H, large, 9-H).

### Protocole robotique de synthèse de sulfamates acylés.

Protocole pour 5  $\mu$ mol de produit par puits :

Concentrations : acides 0,56M dans le DMF avec 1 équivalent de TEA. Sulfamates 0,1M dans le DMF avec 1 équivalent de TEA. 1,1'-carbonyldiimidazole 0,247M dans le THF.

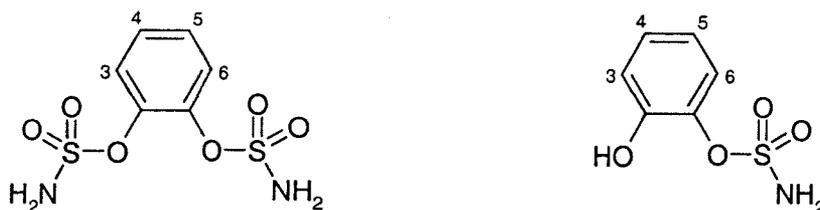
Mode opératoire : distribution de 9  $\mu$ L des solutions d'acide ; distribution de 40  $\mu$ L de la solution de CDI ; agitation 2 heures ; distribution de 50  $\mu$ L des solutions sulfamate ; agitation 15 minutes ; évaporation ; reprise dans 50  $\mu$ L de DMF ; agitation 1 heure ; ajout de 40  $\mu$ L de la solution de CDI ; agitation 15 minutes ; évaporation.

## ANALYSES DE LA PARTIE 3.2.

### SYNTHESE D'UNE CHIMIOTHEQUE DE DISULFAMATES ACYLES

#### Méthode générale de synthèse des disulfamates (méthode au chlorure de sulfamoyle) :

Le diphénol (12 mmol) est dissout dans 10 mL de toluène. Le chlorure de sulfamoyle (4,16 g ; 32 mmol) dissout dans 10 mL de toluène est ajouté à la solution précédente. Le milieu réactionnel est porté à reflux sous agitation. Après 3 heures, le milieu est évaporé puis 40 mL d'une solution de carbonate de sodium à pH=11 (solution 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sont ajoutés. On observe un dégagement gazeux de dioxyde de carbone. La phase aqueuse est lavée par 2 x 40mL de dichlorométhane. La phase organique est évaporée et le solide est purifié par chromatographie flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 95 / 5).



#### Phényl-1,2-disulfamate 74 :

Rendement = 64%.

CI+MS :  $m/z$  269 [M+H]<sup>+</sup> 190 [M-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>. APCI- :  $m/z$  267 [M-H]<sup>-</sup>.

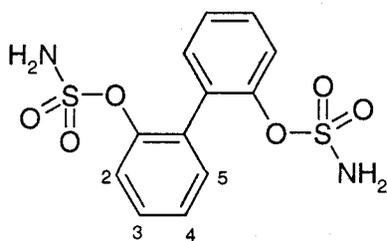
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37 (2H, dd, J<sub>4-3</sub>=J<sub>5-6</sub>=6,2 Hz, J<sub>4-6</sub>=J<sub>5-3</sub>=3,6 Hz, 4-H + 5-H) 7,51 (2H, dd, J<sub>3-4</sub>=J<sub>6-5</sub>=6,2 Hz, J<sub>3-5</sub>=J<sub>6-4</sub>=3,6 Hz, 3-H + 6-H) 8,11 (4H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

#### 2-Hydroxyphénylsulfamate 77 :

Rendement = 36%.

CI+MS :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6,82 (1H, ddd, J<sub>4-3</sub>=8,1 Hz, J<sub>4-5</sub>=7,4 Hz, J<sub>4-6</sub>=1,6 Hz, 4-H) 6,96 (1H, dd, J<sub>6-5</sub>=8,1 Hz, J<sub>6-4</sub>=1,6 Hz, 6-H) 7,10 (1H, ddd, J<sub>5-4</sub>=7,4 Hz, J<sub>5-6</sub>=8,1 Hz, J<sub>5-3</sub>=1,6 Hz, 5-H) 7,25 (1H, dd, J<sub>3-4</sub>=8,1 Hz, J<sub>3-5</sub>=1,6 Hz, 3-H) 7,82 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) 9,68 (1H, s, OH).



*o,o'*-Biphényldisulfamate **76** :

Rendement = 90%.

CI+MS :  $m/z$  345  $[M+H]^+$  266  $[M-SO_2NH_2+H]^+$  187  $[M-2 \times SO_2NH_2+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,41 (6H, m, 3-H + 4-H + 5-H) 7,53 (2H, m, 2-H) 8,08 (4H, s,  $SO_2NH_2$ ).

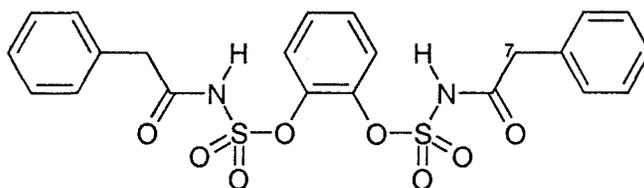
### Protocole robotique de synthèse de disulfamates acylés.

Protocole pour 5  $\mu$ mol de produit par puits :

Concentrations : acides 0,56M dans le DMF avec 1 équivalent de TEA. Tenseur disulfamate 0,1M dans le DMF avec deux équivalents de TEA. 1,1'-carbonyldiimidazole 0,247M dans le THF.

Mode opératoire : distribution de 9  $\mu$ L des solutions d'acide du premier groupe ; distribution de 9  $\mu$ L des solutions d'acide du deuxième groupe ; distribution de 80  $\mu$ L de la solution de CDI ; agitation 2 heures ; distribution de 50  $\mu$ L de la solution de disulfamate ; agitation 15 minutes ; évaporation.

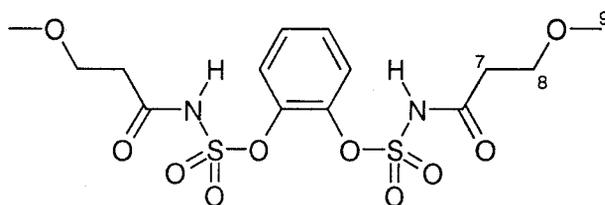
*N,N'*-bis-(2-Benzyléthanoyl)-phényl-1,2-disulfamate **82** :



APCI- :  $m/z$  503  $[M-H]^-$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3,66 (4H, s, 7-H) 7,30 (14H, m, H $\phi$ ) 12,70 (2H, s, NH).

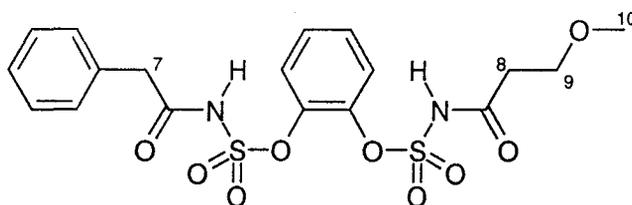
*N,N'*-bis-(3-méthoxypropanoyl)-phényl-1,2-disulfamate **83** :



APCI- :  $m/z$  439 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,52 (4H, t, J<sub>7-8</sub>=5,9 Hz, 7-H) 3,21 (6H, s, 9-H) 3,54 (4H, t, J<sub>8-7</sub>=5,9 Hz, 8-H) 7,25 (4H, m, H<sub>φ</sub>) 12,50 (2H, s, NH).

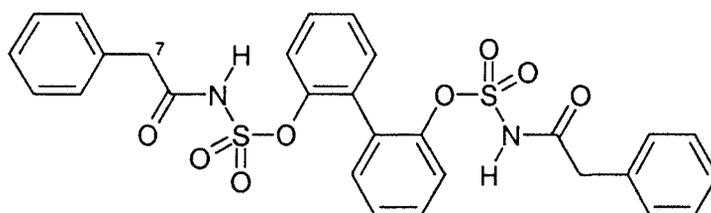
*N*-(2-benzyléthanoyl)-*N'*-(3-méthoxypropanoyl)-phényl-1,2-disulfamate **84** :



APCI+ :  $m/z$  473 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2,53 (2H, t, J<sub>8-9</sub>=6,1 Hz, 8-H) 3,19 (3H, s, 10-H) 3,53 (2H, t, J<sub>9-8</sub>=6,1 Hz, 9-H) 3,61 (2H, s, 7-H) 7,25 (9H, m, H<sub>φ</sub>) 12,70 (2H, s, NH).

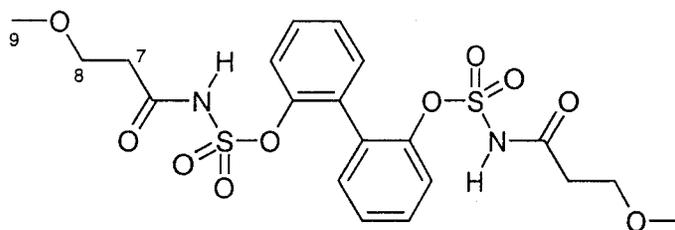
*N,N'*-bis-(2-benzyléthanoyl)-*o,o'*-biphényldisulfamate **88** :



APCI- :  $m/z$  579 [M-H]<sup>-</sup>. APCI+ :  $m/z$  581 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3,53 (4H, s, 7-H) 7,32 (18H, m, H<sub>φ</sub>) 12,65 (2H, s, NH).

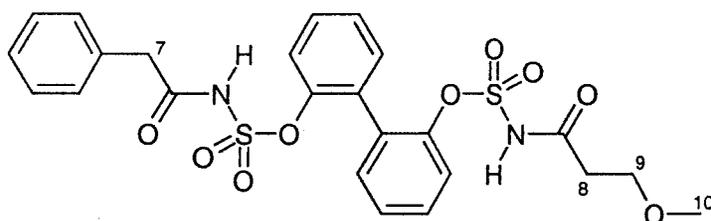
*N,N'*-bis-(3-méthoxypropanoyl)-*o,o'*-biphényldisulfamate **89** :



APCI- :  $m/z$  515 [M-H]<sup>-</sup>. APCI+ :  $m/z$  517 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2,47 (4H, t,  $J_{7-8}=6,0$  Hz, 7-H) 3,25 (6H, s, 9-H) 3,52 (4H, t,  $J_{8-7}=6,0$  Hz, 8-H) 7,45 (8H, m, H $\phi$ ) 12,50 (2H, s, NH).

*N*-(2-benzyléthanoyl)-*N'*-(3-méthoxypropanoyl)-*o,o'*-biphényldisulfamate **90** :



APCI- :  $m/z$  579 [M-H]<sup>-</sup>. APCI+ :  $m/z$  581 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2,45 (2H, t,  $J_{8-9}=6,1$  Hz, 8-H) 3,23 (3H, s, 10-H) 3,50 (2H, t,  $J_{9-8}=6,1$  Hz, 9-H) 3,54 (2H, s, 7-H) 7,38 (13H, m, H $\phi$ ) 12,60 (2H, s, NH).

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Erhart, G. *Naturwiss.* **1956**, *43*, 93.
2. Goodman & Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutic* **1996**, 9<sup>ème</sup> édition, éditeur J. G. Hardman, 1507.
3. Aumuller, W. ; Boender, A. ; Heerdt, R. ; Muth, K. ; Pfaff, W. ; Schmidt, F. C. ; Weber, H. ; Weyer, R. *Arzneimittel.-Forsch.* **1966**, *16*, 1640.
4. Howbert, J. J. ; Grossman, C. S. ; Crowell, T. A. ; Rieder, B. J. ; Harper, R. W. ; Kramer, K. E. ; Tao, E. V. ; Aikens, J. ; Poore, G. A. ; Rinzel, S. M. ; Grindey, G. B. ; Shaw, W. N. ; Todd, G. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2393.
5. Hainsworth, J. D. ; Hande, K. R. ; Satterlee, W. G. ; Kuttesch, J. ; Johnson, D. H. ; Grindey, G. B. ; Jackson, L. E. ; Greco, F. A. *Cancer Res.* **1989**, *49*, 5217.
6. Dohrn, M. ; Diedrich, P. *Munch. Med. Wochenschr.* **1938**, *85*, 2017.
7. Winner, P. S. ; Anderson, G. W. ; Marson, H. W. ; Faith, H. E. ; Roblin, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1684.
8. Woo, L. W. L. ; Purohit, A. ; Reed, M. J. ; Potter, B. V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *24*, 3075.
9. O'Brien, P. M. ; Sliskovic, D. R. *Current Opinion in Therapeutic Patents* **1992**, *2*, 507.
10. Harris, W. S. ; Dujovne, C. A. ; von Bergmenn, K. ; Neal, J. ; Akester, J. ; Windsor, S. L. ; Greene, D. ; Look, Z. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1990**, *48*, 189.
11. Sliskovic, D. R. ; Krause, B. R. ; Picard, J. A. ; Anderson, M. ; Bousley, R. F. ; Hamelehle, K. L. ; Homan, R. ; Julian, T. N. ; Rashidbaigi, Z. A. ; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 560.
12. (a) Picard, J. A. ; O'Brien, P. M. ; Sliskovic, D. R. ; Anderson, M. ; Bousley, R. F. ; Hamelehle, K. L. ; Krause, B. R. ; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1243-1252.  
(b) Lee, H. T. ; Sliskovic, D. R. ; Picard, J. A. ; Roth, B. D. ; Wierenga, W. ; Hicks, J. L. ; Bousley, R. F. ; Hamelehle, K. L. ; Homan, R. ; Speyer, C. ; Stanfield, R. L. ; Krause, B. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5031.
13. (a) Graf, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 172-182.  
(b) Rasmussen, J. K. ; Hassner, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389-408.
14. (a) Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2791.  
(b) Lattrell, R. ; Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2800. (c) Aouf, N. ; Dewynter, G. ; Montero, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6545.

15. Clauss, K. ; Friedrich, H. J. ; Jensen, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 561.
16. (a) Rassmussen, J. K. ; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2114.  
 (b) Rassmussen, J. K. ; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1451.
17. Walrond, R. E. ; Suschitzky, H. *Chem. Comm.* **1973**, 570.
18. Bestian, H. *Pure Appl. Chem.* **1971**, 27, 611.
19. (a) Hedayatullah, M ; Hugueny, J. C. *Phosphorus Sulfur* **1984**, 19, 167.  
 (b) Kamal, A. *Synth. Comm.* **1991**, 21, 1293.
20. (a) Hedayatullah, M ; Guy, A. *Synthesis* **1978**, 357.  
 (b) Hedayatullah, M ; Hugueny, J. C. *Phosphorus Sulfur* **1984**, 20, 371.
21. (a) Kini, G. D. ; Henry, E. M. ; Robins, R. K. ; Larson, S. B. ; Marr, J. J. ; Berens, R. L. ; Bacchi, C. J. ; Nathan, H. C. ; Keithly, J. S. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 44.  
 (b) Kini, G. D. ; Anderson, J. D. ; Sanghvi, Y. S. ; Lewis, A. F. ; Smee, D. F. ; Revankar, G. R. ; Robins, R. K. ; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3006.  
 (c) Jennings, L. J. ; Macchia, M. ; Parkin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2197.
22. (a) Beji, M ; Hedayatullah, M *Phosphorus Sulfur* **1986**, 27, 293.  
 (b) Hedayatullah, M ; Beji, M. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1988**, 39, 205.
23. Kamal, A. ; Sattur, P. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4112.
24. (a) pour plus de précisions sur la 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine : Kaminski, Z. *Synthesis* **1987**, 917.  
 (b) pour plus de précisions sur le TFFH : Carpino, L. A. ; El-Faham, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5401.  
 (c) pour plus de précisions sur le PyBroP : Frérot, E. ; Coste, J. ; Pantaloni, A. ; Dufour, M. N. ; Jouin, P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 259.
25. (a) Ogata, M. ; Matsumoto, H. *Synth. Comm.* **1980**, 10, 733.  
 (b) Hanessian, S. ; Vatele, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3579.
26. Appel, R. ; Berger, G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1341.
27. (a) Kamal, A. ; Sattur, P. B. *Synthesis*, **1981**, 4, 272.  
 (b) Dhar, D. N. ; Bag, A. K. *Indian J. Chem. Sect. B* **1983**, 22, 627.  
 (c) Tripathi, M. ; Dhar, D. N. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, 26, 888.
28. (a) Ichihara, K. ; Naruta, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 631.  
 (b) Xia, Y. ; Mirzai, B. ; Chackalamannil, S. ; Czarniecki, M. ; Wang, S. ; Clemmons, A. ; Ahn, H. ; Boykow, G. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 919  
 (c) Gustafson, G. R. ; Baldino, C. M. ; O'Donnel, M. M. ; Sheldon, A. ; Tarsa, R. J. ; Verni, C. J. ; Coffen, D. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4051.

29. (a) Johnston, T. P. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 892.  
(b) Caraculacu, A. A. ; Agherghinei, I. ; Gaspar, M. ; Prisacariu, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1343.
30. (a) Pirrung, M. C. ; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1240.  
(b) Boger, D. L. ; Chai, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3955.  
(c) Rosen, J. ; Day, A. ; Jones, T. K. ; Jones, T. T. ; Nadzan, A. M. ; Stein, R. B. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4855.
31. Bourguignon, J. J. *Identical and Nonidentical Twin Drug* dans *The Practice of Medicinal Chemistry*, Edité par C. G. Wermuth, Academic Press, **1996**, 262.
32. Appelt, K. *Persp. Drug. Discov. Des.* **1993**, *1*, 23.
33. Erickson, J. W. ; Neidhardt, D. J. ; VanDrie, J. *Science* **1990**, *249*, 527.
34. Trinks, U. ; Buchdunger, E. ; Furet, P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1015.
35. Levitzki, A. ; Gilon, C. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *12*, 171.
36. Mewshaw, R. E. ; Silverman, L. S. ; Mathew, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1488.
37. Wermuth, C. G. ; Schewer, G. ; Bourguignon, J. J. ; Maghioros, G. ; Bouchet, M. J. ; Moire, C. ; Kan, J. P. ; Worms, P. ; Bizière, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 528.
38. Oshima, E. ; Sato, H. ; Obase, H. ; Miki, I. ; Ishii, A. ; Kawakage, M. ; Shirakura, S. ; Karasawa, A. ; Kubo, K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1613.
39. Lipinsky, C. A. ; Lombardo, F. ; Dominy, B. W. ; Feeney, P. J. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, *23*, 3.

# Annexe

## EXEMPLE DE CONTROLE QUALITE D'UNE CHIMIOTHEQUE

### Cas de la chimiothèque d'acylsulfamates (Partie 3.1)

Fichier	Mère \$	QC \$	OI_A	OI_B	Pos.	Mass_A	Sal.	Mass_B	Mass_P	% Conversion	Res.	Conv. Ester
ROB1709001	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1008	N5182	A2	219,24	0	299,35	500,59	83%	M	
ROB1709002	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1030	N5182	B2	221,26	0	299,35	502,61	96%	M	
ROB1709003	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1045	N5182	C2	178,19	0	299,35	459,54	86%	M	2%
ROB1709004	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1050	N5182	D2	186,21	0	299,35	467,56	94%	M	
ROB1709005	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1053	N5182	E2	186,21	0	299,35	467,56	91%	M	4%
ROB1709006	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1054	N5182	F2	198,18	0	299,35	479,53	36%	m (a)	
ROB1709007	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1055	N5182	G2	178,23	0	299,35	459,58	92%	M	2%
ROB1709008	mere:\$09600,	QC:\$09624,	C1063	N5182	H2	207,19	0	299,35	488,54	98%	M	
ROB1709009	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1067	N5184	A3	212,63	0	302,15	496,78	77%	M	
ROB1709010	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1097	N5184	B3	146,15	0	302,15	430,30	80%	M	2%
ROB1709011	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1102	N5184	C3	413,88	0	302,15	698,03	89%	M	
ROB1709012	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1108	N5184	D3	192,17	0	302,15	476,32	70%	M (b)	
ROB1709013	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1120	N5184	E3	162,19	0	302,15	446,34	79%	M	
ROB1709014	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1124	N5184	F3	104,11	0	302,15	388,26	85%	M	
ROB1709015	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1185	N5184	G3	266,30	0	302,15	550,45	88%	M	
ROB1709016_1	mere:\$09601,	QC:\$09625,	C1211	N5184	H3	229,28	0	302,15	513,43	83%	M	1%
ROB1709017	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1230	N5185	A4	304,35	0	259,28	545,63	97%	M	
ROB1709018	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1231	N5185	B4	175,19	0	259,28	416,47	95%	M	
ROB1709019	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1232	N5185	C4	189,21	0	259,28	430,49	96%	M	
ROB1709020	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1234	N5185	D4	231,29	0	259,28	472,57	91%	M	
ROB1709021	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1235	N5185	E4	279,34	0	259,28	520,62	97%	M	
ROB1709022	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1236	N5185	F4	232,24	0	259,28	473,52	46%	M/m	
ROB1709023	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1239	N5185	G4	380,44	0	259,28	621,72	94%	M	
ROB1709024	mere:\$09602,	QC:\$09626,	C1258	N5185	H4	128,17	0	259,28	369,45	89%	M	
ROB1709025	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1261	N5186	A5	217,27	0	263,32	462,59	93%	M	
ROB1709026	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1262	N5186	B5	189,22	0	263,32	434,54	98%	M	
ROB1709027	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1263	N5186	C5	154,21	0	263,32	399,53	85%	M	
ROB1709028	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1273	N5186	D5	158,20	0	263,32	403,52	89%	M	
ROB1709029	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1277	N5186	E5	158,24	0	263,32	403,56	83%	M	
ROB1709030	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1284	N5186	F5	261,32	0	263,32	506,64	96%	M	
ROB1709031	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1299	N5186	G5	257,33	0	263,32	502,65	82%	M	
ROB1709032	mere:\$09603,	QC:\$09627,	C1393	N5186	H5	212,25	0	263,32	457,57	90%	M	
ROB1709033	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1533	N5188	A6	237,20	0	209,17	428,37	91%	M	2%
ROB1709034	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1598	N5188	B6	302,38	0	209,17	493,55	74%	M (c)	
ROB1709035	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1600	N5188	C6	233,29	0	209,17	424,46	96%	M	
ROB1709036	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1613	N5188	D6	221,24	0	209,17	412,41	93%	M	
ROB1709037	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1614	N5188	E6	219,20	0	209,17	410,37	93%	M	
ROB1709038	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1625	N5188	F6	274,32	0	209,17	465,49	81%	M	
ROB1709039	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1638	N5188	G6	234,28	0	209,17	425,45	18%	m (d)	5%
ROB1709040	mere:\$09604,	QC:\$09628,	C1640	N5188	H6	315,13	0	209,17	506,30	58%	M	7%
ROB1709041	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C1641	N5189	A7	204,23	0	223,25	409,48	91%	M	5%
ROB1709042	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C1645	N5189	B7	198,18	0	223,25	403,43	48%	M/m	
ROB1709043	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C1856	N5189	C7	194,19	0	223,25	399,44	0%	x (d)	
ROB1709044	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C1861	N5189	D7	148,16	0	223,25	353,41	95%	M	
ROB1709045	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C1878	N5189	E7	168,24	0	223,25	373,49	45%	M/m	6%
ROB1709046	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C3595	N5189	F7	272,35	0	223,25	477,60	82%	M	
ROB1709047	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C3596	N5189	G7	292,77	0	223,25	498,02	88%	M	
ROB1709048	mere:\$09605,	QC:\$09629,	C3597	N5189	H7	313,19	0	223,25	518,44	91%	M	
ROB1709049	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3598	N5190	A8	262,29	0	262,29	506,58	89%	M	
ROB1709050	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3599	N5190	B8	278,74	0	262,29	523,03	91%	M	
ROB1709051	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3600	N5190	C8	292,77	0	262,29	537,06	89%	M	
ROB1709052	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3601	N5190	D8	258,32	0	262,29	502,61	88%	M	
ROB1709053	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3602	N5190	E8	278,74	0	262,29	523,03	89%	M	
ROB1709054	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3603	N5190	F8	258,32	0	262,29	502,61	91%	M	
ROB1709055	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3604	N5190	G8	323,19	0	262,29	567,48	93%	M	
ROB1709056	mere:\$09606,	QC:\$09630,	C3605	N5190	H8	262,29	0	262,29	506,58	88%	M	

Fichier	Mère S	QC S	OI_A	OI_B	Pos.	Mass_A	Sal.	Mass_B	Mass_P	% Conversion	Res.	Conv. Ester
ROB1709057	mere:\$09607	QC:\$09631	C3606	N5191	A9	313,19	0	298,29	593,48	90%	M	
ROB1709058	mere:\$09607	QC:\$09631	C3607	N5191	B9	262,29	0	298,29	542,58	92%	M	
ROB1709059	mere:\$09607	QC:\$09631	C3608	N5191	C9	278,74	0	298,29	559,03	91%	M	
ROB1709060	mere:\$09607	QC:\$09631	C3609	N5191	D9	323,19	0	298,29	603,48	91%	M	
ROB1709061	mere:\$09607	QC:\$09631	C3992	N5191	E9	280,28	0	298,29	560,57	92%	M	
ROB1709062	mere:\$09607	QC:\$09631	C3993	N5191	F9	280,28	0	298,29	560,57	88%	M	4%
ROB1709063	mere:\$09607	QC:\$09631	C3994	N5191	G9	286,38	0	298,29	566,67	91%	M	
ROB1709064	mere:\$09607	QC:\$09631	C3995	N5191	H9	300,40	0	298,29	580,69	91%	M	
ROB1709065	mere:\$09608	QC:\$09632	C3996	N5192	A10	272,35	0	215,27	469,62	94%	M	
ROB1709066	mere:\$09608	QC:\$09632	C4003	N5192	B10	272,35	0	215,27	469,62	98%	M	
ROB1709067	mere:\$09608	QC:\$09632	C4004	N5192	C10	347,63	0	215,27	544,90	96%	M	
ROB1709068	mere:\$09608	QC:\$09632	C4006	N5192	D10	312,29	0	215,27	509,56	99%	M	
ROB1709069	mere:\$09608	QC:\$09632	C4007	N5192	E10	272,35	0	215,27	469,62	98%	M	
ROB1709070	mere:\$09608	QC:\$09632	C4054	N5192	F10	235,26	0	215,27	432,53	98%	M	
ROB1709071	mere:\$09608	QC:\$09632	C4055	N5192	G10	206,22	0	215,27	403,49	96%	M	
ROB1709072	mere:\$09608	QC:\$09632	C4056	N5192	H10	205,24	0	215,27	402,51	97%	M	3%
ROB1709073	mere:\$09609	QC:\$09633	C4057	N5193	A11	239,68	0	227,28	448,96	98%	M	2%
ROB1709074	mere:\$09609	QC:\$09633	FIPL/205	N5193	B11	212,29	0	227,28	421,57	87%	M	4%
ROB1709075	mere:\$09609	QC:\$09633	FIPL/214	N5193	C11	194,28	0	227,28	403,56	57%	M	
ROB1709076	mere:\$09609	QC:\$09633	FUSI/1348	N5193	D11	170,25	0	227,28	379,53	83%	M	
ROB1709077	mere:\$09609	QC:\$09633	FUSI/1355	N5193	E11	106,14	0	227,28	315,42	100%	M	
ROB1709078	mere:\$09609	QC:\$09633	FUSI/1379	N5193	F11	205,04	0	227,28	414,32	83%	M	4%
ROB1709079	mere:\$09609	QC:\$09633	FUSI/1385	N5193	G11	198,65	0	227,28	407,93	71%	M	4%
ROB1709080	mere:\$09609	QC:\$09633	FUSI/1402	N5193	H11	144,22	0	227,28	353,50	40%	M/m	
ROB1709081	mere:\$09610	QC:\$09634	C1008	N5194	A2	219,24	0	240,24	441,48	79%	M	
ROB1709082	mere:\$09610	QC:\$09634	C1030	N5194	B2	221,26	0	240,24	443,50	79%	M	
ROB1709083	mere:\$09610	QC:\$09634	C1045	N5194	C2	178,19	0	240,24	400,43	67%	M	
ROB1709084	mere:\$09610	QC:\$09634	C1050	N5194	D2	186,21	0	240,24	408,45	86%	M	
ROB1709085	mere:\$09610	QC:\$09634	C1053	N5194	E2	186,21	0	240,24	408,45	84%	M	
ROB1709086	mere:\$09610	QC:\$09634	C1054	N5194	F2	198,18	0	240,24	420,42	27%	m (a)	
ROB1709087	mere:\$09610	QC:\$09634	C1055	N5194	G2	178,23	0	240,24	400,47	77%	M	
ROB1709088	mere:\$09610	QC:\$09634	C1063	N5194	H2	207,19	0	240,24	429,43	87%	M	
ROB1709089	mere:\$09611	QC:\$09635	C1067	N5196	A3	212,63	0	241,22	435,85	46%	M/m	1%
ROB1709090	mere:\$09611	QC:\$09635	C1097	N5196	B3	146,15	0	241,22	369,37	74%	M (e)	
ROB1709091	mere:\$09611	QC:\$09635	C1102	N5196	C3	413,88	0	241,22	637,10	65%	M	
ROB1709092	mere:\$09611	QC:\$09635	C1108	N5196	D3	192,17	0	241,22	415,39	39%	m (b)	
ROB1709093	mere:\$09611	QC:\$09635	C1120	N5196	E3	162,19	0	241,22	385,41	50%	M/m	
ROB1709094	mere:\$09611	QC:\$09635	C1124	N5196	F3	104,11	0	241,22	327,33	60%	M	2%
ROB1709095	mere:\$09611	QC:\$09635	C1185	N5196	G3	266,30	0	241,22	489,52	68%	M	1%
ROB1709096	mere:\$09611	QC:\$09635	C1211	N5196	H3	229,28	0	241,22	452,50	58%	M	
ROB1709097	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1486	N5182	A4	154,21	0	299,35	435,56	83%	M	
ROB1709098	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1491	N5182	B4	100,12	0	299,35	381,47	92%	M	
ROB1709099	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1492	N5182	C4	128,17	0	299,35	409,52	88%	M	
ROB1709100	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1493	N5182	D4	142,20	0	299,35	423,55	82%	M	
ROB1709101	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1494	N5182	E4	114,15	0	299,35	395,50	92%	M	
ROB1709102	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1495	N5182	F4	86,09	0	299,35	367,44	64%	M	
ROB1709103	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1498	N5182	G4	102,13	0	299,35	383,48	66%	M	
ROB1709104	mere:\$09612	QC:\$09636	FUSI/1499	N5182	H4	184,62	0	299,35	465,97	95%	M	
ROB1709105	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1505	N5184	A5	179,18	0	302,15	463,33	88%	M	
ROB1709106	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1524	N5184	B5	173,21	0	302,15	457,36	71%	M (c)	
ROB1709107	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1529	N5184	C5	136,15	0	302,15	420,30	93%	M	
ROB1709108	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1530	N5184	D5	70,05	0	302,15	354,20	80%	M (e)	
ROB1709109	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1545	N5184	E5	102,13	0	302,15	386,28	82%	M	
ROB1709110	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1549	N5184	F5	271,68	0	302,15	555,83	86%	M	
ROB1709111	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1678	N5184	G5	175,19	0	302,15	459,34	93%	M	
ROB1709112	mere:\$09613	QC:\$09637	FUSI/1703	N5184	H5	100,12	0	302,15	384,27	59%	M/m	
ROB1709113	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1706	N5185	A6	142,20	0	259,28	383,48	91%	M	
ROB1709114	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1725	N5185	B6	265,31	0	259,28	506,59	97%	M	
ROB1709115	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1729	N5185	C6	226,28	0	259,28	467,56	88%	M	6%
ROB1709116	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1732	N5185	D6	132,12	0	259,28	373,40	90%	M	5%
ROB1709117	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1737	N5185	E6	142,20	0	259,28	383,48	89%	M	
ROB1709118	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1743	N5185	F6	212,25	0	259,28	453,53	86%	M	
ROB1709119	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1750	N5185	G6	100,12	0	259,28	341,40	90%	M	
ROB1709120	mere:\$09614	QC:\$09638	FUSI/1751	N5185	H6	158,24	0	259,28	399,52	90%	M	
ROB1709121	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1754	N5186	A7	158,11	0	263,32	403,43	86%	M	
ROB1709122	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1759	N5186	B7	205,17	0	263,32	450,49	94%	M	
ROB1709123	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1790	N5186	C7	213,62	0	263,32	458,94	92%	M	6%
ROB1709124	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1813	N5186	D7	215,25	0	263,32	460,57	90%	M	
ROB1709125	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1823	N5186	E7	232,24	0	263,32	477,56	90%	M	
ROB1709126	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1827	N5186	F7	145,16	0	263,32	390,48	95%	M	
ROB1709127	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1838	N5186	G7	226,28	0	263,32	471,60	92%	M	
ROB1709128	mere:\$09615	QC:\$09639	FUSI/1873	N5186	H7	254,29	0	263,32	499,61	97%	M	

Fichier	Mère \$	QC \$	OI_A	OI_B	Pos.	Mass_A	Sal.	Mass_B	Mass_P	% Conversion	Res.	Conv. Ester
ROB1709129	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1879	N5188	A8	356,42	0	209,17	547,59	71%	M	
ROB1709130	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1880	N5188	B8	132,16	0	209,17	323,33	52%	M/m (a)	
ROB1709131	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1886	N5188	C8	315,37	0	209,17	506,54	92%	M	
ROB1709132	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1889	N5188	D8	299,33	0	209,17	490,50	93%	M	
ROB1709133	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1898	N5188	E8	329,40	0	209,17	520,57	90%	M	
ROB1709134	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1916	N5188	F8	142,20	0	209,17	333,37	71%	M	
ROB1709135	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1918	N5188	G8	156,23	0	209,17	347,40	60%	M	
ROB1709136	mere:\$09616,	QC:\$09640,	FUSI/1921	N5188	H8	229,28	0	209,17	420,45	80%	M	
ROB1709137	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/1929	N5189	A9	176,22	0	223,25	381,47	72%	M	
ROB1709138	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2796	N5189	B9	164,21	0	223,25	369,46	78%	M	
ROB1709139	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2806	N5189	C9	100,12	0	223,25	305,37	78%	M	
ROB1709140	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2809	N5189	D9	270,29	0	223,25	475,54	80%	M	
ROB1709141	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2810	N5189	E9	203,24	0	223,25	408,49	94%	M	
ROB1709142	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2816	N5189	F9	209,20	0	223,25	414,45	86%	M	
ROB1709143	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2817	N5189	G9	225,27	0	223,25	430,52	88%	M	
ROB1709144	mere:\$09617,	QC:\$09641,	FUSI/2850	N5189	H9	168,24	0	223,25	373,49	84%	M	
ROB1709145	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2856	N5190	A10	126,16	0	262,29	370,45	80%	M	
ROB1709146	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2865	N5190	B10	170,19	0	262,29	414,48	89%	M	
ROB1709147	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2870	N5190	C10	173,21	0	262,29	417,50	93%	M	
ROB1709148	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2872	N5190	D10	184,28	0	262,29	428,57	77%	M	4%
ROB1709149	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2890	N5190	E10	237,26	0	262,29	481,55	89%	M	
ROB1709150	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2891	N5190	F10	202,23	0	262,29	446,52	91%	M	
ROB1709151	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2898	N5190	G10	218,30	0	262,29	462,59	26%	m (d)	6%
ROB1709152	mere:\$09618,	QC:\$09642,	FUSI/2900	N5190	H10	158,24	0	262,29	402,53	75%	M	2%
ROB1709153	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/2901	N5191	A11	158,16	0	298,29	438,45	94%	M	
ROB1709154	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/2903	N5191	B11	281,23	0	298,29	561,52	96%	M	
ROB1709155	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/2910	N5191	C11	184,22	0	298,29	464,51	96%	M	
ROB1709156	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/37	N5191	D11	308,69	0	298,29	588,98	96%	M	
ROB1709157	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/3974	N5191	E11	273,09	0	298,29	553,38	4%	m (d)	
ROB1709158	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/409	N5191	F11	199,17	0	298,29	479,46	91%	M	
ROB1709159	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FUSI/405	N5191	G11	173,60	1	298,29	417,39	93%	M	
ROB1709160	mere:\$09619,	QC:\$09643,	FIPL/215	N5191	H11	181,66	1	298,29	425,45	86%	M	
ROB1709161	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1409	N5192	A2	172,13	0	215,27	369,40	90%	M	
ROB1709162	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1413	N5192	B2	194,19	0	215,27	391,46	97%	M	
ROB1709163	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1414	N5192	C2	196,18	0	215,27	393,45	94%	M	
ROB1709164	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1425	N5192	D2	166,18	0	215,27	363,45	97%	M	
ROB1709165	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1426	N5192	E2	102,13	0	215,27	299,40	65%	M	
ROB1709166	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1434	N5192	F2	228,68	0	215,27	425,95	96%	M	
ROB1709167	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1441	N5192	G2	192,22	0	215,27	389,49	96%	M	
ROB1709168	mere:\$09620,	QC:\$09644,	FUSI/1443	N5192	H2	215,05	0	215,27	412,32	96%	M	
ROB1709169	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1452	N5193	A3	116,16	0	227,28	325,44	79%	M	
ROB1709170	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1455	N5193	B3	164,21	0	227,28	373,49	91%	M	
ROB1709171	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1461	N5193	C3	220,23	0	227,28	429,51	80%	M	
ROB1709172	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1463	N5193	D3	265,31	0	227,28	474,59	90%	M	
ROB1709173	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1471	N5193	E3	204,27	0	227,28	413,55	69%	M	
ROB1709174	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1474	N5193	F3	160,17	0	227,28	369,45	87%	M	4%
ROB1709175	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1483	N5193	G3	88,11	0	227,28	297,39	73%	M	
ROB1709176	mere:\$09621,	QC:\$09645,	FUSI/1484	N5193	H3	223,23	0	227,28	432,51	93%	M	
ROB1709177	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1486	N5194	A4	154,21	0	240,24	376,45	67%	M	
ROB1709178	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1491	N5194	B4	100,12	0	240,24	322,36	80%	M	
ROB1709179	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1492	N5194	C4	128,17	0	240,24	350,41	72%	M	
ROB1709180	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1493	N5194	D4	142,20	0	240,24	364,44	60%	M	
ROB1709181	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1494	N5194	E4	114,15	0	240,24	336,39	77%	M	
ROB1709182	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1495	N5194	F4	86,09	0	240,24	308,33	49%	M/m	
ROB1709183	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1498	N5194	G4	102,13	0	240,24	324,37	62%	M	
ROB1709184	mere:\$09622,	QC:\$09646,	FUSI/1499	N5194	H4	184,62	0	240,24	406,86	86%	M	
ROB1709185	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1505	N5196	A5	179,18	0	241,22	402,40	71%	M	
ROB1709186	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1524	N5196	B5	173,21	0	241,22	396,43	41%	M/m	
ROB1709187	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1529	N5196	C5	136,15	0	241,22	359,37	69%	M	
ROB1709188	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1530	N5196	D5	70,05	0	241,22	293,27	31%	m (e)	
ROB1709189	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1545	N5196	E5	102,13	0	241,22	325,35	51%	M/m	
ROB1709190	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1549	N5196	F5	271,68	0	241,22	494,90	59%	M	
ROB1709191	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1678	N5196	G5	175,19	0	241,22	398,41	78%	M	
ROB1709192	mere:\$09623,	QC:\$09647,	FUSI/1703	N5196	H5	100,12	0	241,22	323,34	21%	m (d)	
ROB1709193	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1879	N5189	A8	356,42	0	223,25	561,67	88%	M	
ROB1709194	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1880	N5189	B8	132,16	0	223,25	337,41	61%	M (a)	1%
ROB1709195	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1886	N5189	C8	315,37	0	223,25	520,62	79%	M	2%
ROB1709196	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1889	N5189	D8	299,33	0	223,25	504,58	86%	M	
ROB1709197	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1898	N5189	E8	329,40	0	223,25	534,65	87%	M	
ROB1709198	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1916	N5189	F8	142,20	0	223,25	347,45	75%	M	
ROB1709199	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1918	N5189	G8	156,23	0	223,25	361,48	71%	M	
ROB1709200	mere:\$09616,	QC:\$09641,	FUSI/1921	N5189	H8	229,28	0	223,25	434,53	91%	M	

## Légende :

Fichier : référence de l'analyse LC/MS

Mère \$ : code à barres de la plaque de synthèse (« plaque mère »)

QC \$ : code à barres de la plaque de contrôle qualité

OI\_A : référence de l'acide

OI\_B : référence du sulfamate

Pos. : puits de la plaque mère contrôlé

Mass\_A, Mass\_B, Mass\_P : masse moléculaire respectivement de l'acide, du sulfamate et de l'acylsulfamate

Sal. : salification de l'acide (0 = non salifié ; 1 = chlorhydrate)

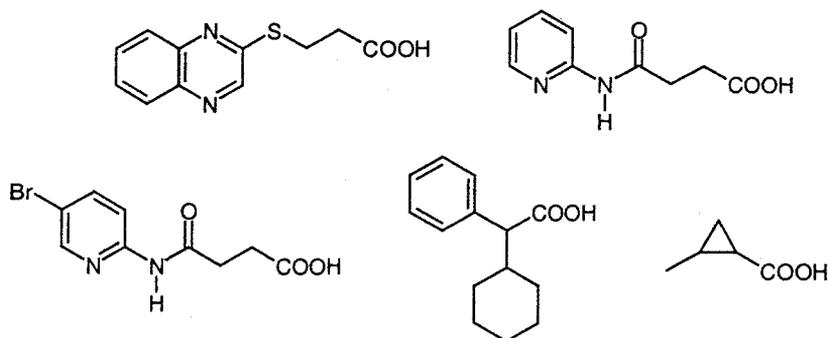
% Conversion : conversion calculée

Res. : appréciation du chromatogramme (M = produit majoritaire ; M/m = conversion d'environ 50% ; m = produit minoritaire ; x = pas de produit détecté)

Conv. Ester : conversion calculée en ester de phénol

## Notes :

- (a) acides porteurs de fonctions hydroxyles : présence des produits dont l'alcool est activé par l'imidazole
- (b) acide lactone : présence de produits d'ouverture de la lactone
- (c) présence de produits secondaires non identifiés
- (d) cas de 5 acides qui donnent de faibles conversions (formules ci-dessous)
- (e) acides portant une fonction alcyne : présence de produits d'addition de l'imidazole sur l'alcyne



## CONCLUSION

Par l'intermédiaire des cinq projets détaillés dans ce rapport, nous avons présenté le processus de mise au point de la synthèse de chimiothèques. La première étape consiste à concevoir, à partir d'une réaction chimique, un protocole robotique fiable et reproductible. Le but est de tester le comportement des monomères et des réactifs dans des conditions de synthèse facilement utilisables dans un système robotique (pas d'atmosphère inerte, sans refroidissement,...), puis d'optimiser les paramètres pour généraliser la réaction à un maximum de représentants des différentes familles de monomères mises en réaction. L'étape de qualification consiste ensuite à tester la réactivité de toutes les familles de partenaires puis à les sélectionner pour la constitution de la chimiothèque en favorisant les meilleures conversions. Le contrôle qualité permet d'évaluer la qualité globale de la chimiothèque et ainsi de valider les critères de sélection des monomères.

Par ce processus, plus de 53.000 molécules ont été synthétisées à partir de sept protocoles de synthèse et dans 12 sous-chimiothèques. Seules 11.500 molécules sont présentées dans ce rapport, pour raison de confidentialité. Dans tous les cas, l'étape de qualification a été primordiale pour la qualité de la chimiothèque. La qualification met en évidence que les effets stériques et électroniques engendrent de grandes différences de comportement (à titre d'exemple, plus de 25 classes d'amines ont été recensées à CEREP, toutes ayant une réactivité propre).

La chimie combinatoire est donc une source d'information qui, supportée par la modélisation moléculaire, pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes réactionnels. Par exemple, dans le cas de la synthèse de tétrahydroquinoléines, nous avons observé de grandes différences de comportement entre le 2,3-dihydrofurane et la *N*-vinylpyrrolidinone, alors qu'un mécanisme identique est proposé dans la littérature. Dans cette optique, la chimie combinatoire montre qu'il n'y a généralement pas de 'tout ou rien' en chimie : l'affinité entre les molécules peut être quantifiée pour former des *clusters* de réactivité, peut-être jusqu'à ce que l'on puisse déduire une conversion à partir de deux structures de monomères.

La grande quantité d'informations engendrée par la chimie combinatoire implique de nouvelles méthodes de travail et de gestion de données pour le chimiste. Les outils informatiques capables de manipuler des listes de monomères sont essentiels à cette activité (bases de données structurales, bases de gestion de stocks, modélisation moléculaire). Cette

philosophie implique un raisonnement 'de masse' dans lequel il peut parfois être difficile de s'arrêter sur un cas isolé, puisqu'une information d'ordre général (« les acides benzoïques favorisent la formation d'ester de phénol ») sera toujours plus profitable pour la chimiothèque qu'une information ponctuelle (« l'acide cyclohexylphénylacétique réagit mal »). Après la qualification, la réactivité des monomères est donc rationalisée d'une manière simple dans une base, avec l'attribution d'un *flag* « réactif » ou « non réactif », en général sans précision de la nature du refus. Des outils permettant d'éviter cette perte d'information doivent donc être développés.

Le choix d'un certain pourcentage de contrôle analytique est conditionné principalement par le type de réaction chimique utilisée, par la taille de la chimiothèque et par les performances de l'appareil utilisé, l'idéal étant le contrôle de tous les puits. Dans cette optique, la LC/MS est devenue un outil indispensable qui permet en une seule analyse de donner une information quantitative et qualitative sur le milieu réactionnel. Le contrôle qualité consistant à évaluer plusieurs centaines d'analyses, il résulte que l'appréciation de la qualité d'une chimiothèque est souvent uniquement basée sur la vérification de la présence du produit (spectrogramme de masse) et sur le calcul systématique d'une pureté ou d'une conversion (chromatogramme HPLC).

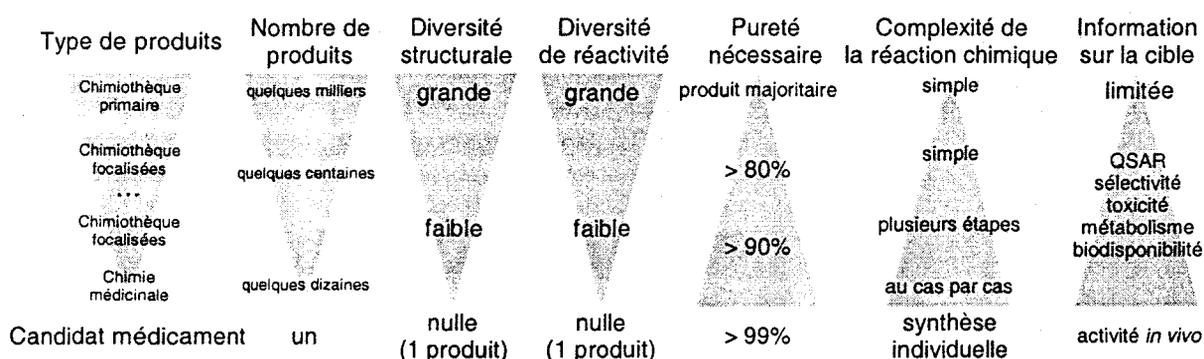
Ces deux méthodes de quantification sont appréciées différemment selon le contexte. La conversion est scientifiquement la plus satisfaisante puisqu'elle détermine une quantité de produit formé à partir de la disparition d'une référence, au préalable étalonnée. La conversion peut cependant ne pas refléter correctement le résultat si le monomère étalonné se dégrade ou si des produits secondaires existent (cas de la chimiothèque de disulfamates diacylés, avec la présence d'espèces monoacylées). De plus, il est difficilement envisageable d'étalonner un grand nombre de monomères pour pouvoir quantifier le résultat global d'une chimiothèque, et même dans ce cas, le contrôle qualité serait biaisé par le choix de ces monomères analytiquement étalonnables.

La pureté en HPLC est préférée dans un contexte 'commercial' car elle est directement reliée au chromatogramme (l'intégration donnant juste une valeur chiffrée à un résultat déjà apprécié visuellement). Elle est souvent surévaluée car elle dépend des propriétés d'absorbance des molécules analysées. Si un des partenaires n'apparaît pas sur le chromatogramme, la pureté du milieu réactionnel en est augmentée. Cette méthode est pourtant celle qui est en général retenue car c'est actuellement la seule pour laquelle existent

les moyens informatiques qui permettent le contrôle rapide et automatique de la chimiothèque.

Enfin, dans le cadre de la synthèse parallèle sans purification, aucune de ces deux méthodes ne donne exactement la composition du milieu réactionnel, en particulier la présence de catalyseurs ou de réactifs. Par exemple, même si la démarche est scientifiquement absurde, on préfère utiliser un réactif de couplage qui ne sera pas visible en HPLC, comme le 1,1'-carbonyldiimidazole (l'imidazole résultant qui n'a pas été sublimé lors de l'évaporation, est élué avec le solvant lors de l'analyse), plutôt qu'un réactif de couplage plus puissant mais dont la présence est révélée par l'analyse (cas du TBTU qui libère un équivalent d'HOBt visible en début de chromatogramme), même si aucune des deux espèces ne perturbe le criblage biologique. Il en résulte que la connaissance du processus de synthèse est très importante pour apprécier la qualité de la chimiothèque.

La chimie combinatoire est encore en évolution, et nécessite des améliorations technologiques en analytique et en informatique pour la gestion des informations qu'elle produit. Son but primaire est d'engendrer rapidement des combinaisons diverses de molécules pour accélérer les étapes pré-cliniques de développement d'un candidat médicament, et pour répondre aux besoins engendrés par l'apparition du criblage à haut débit. Aujourd'hui, la demande du marché tend à l'orienter vers la synthèse de chimiothèques de taille moyenne, composées de molécules pures, diverses et toutes contrôlées analytiquement. Ces exigences, motivées par la peur du faux positif et par la concurrence entre les sociétés de chimie combinatoire, sont paradoxales pour la synthèse parallèle actuelle (en phase homogène et en phase solide) puisque la diversité et la réactivité (donc la pureté des milieux) sont liées et sont difficiles à concilier. La Figure ci-dessous résume ces relations suivant l'avancement du cycle de découverte d'un médicament. Seul le développement des techniques de purification à haut débit peut permettre de répondre à ce type de demande.



# LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

- ACAT : acyl-CoA:cholestérol-O-acyltransférase
- ACD : *available compound database*
- APCI- : *atmospheric pressure chemical negative ionisation*
- APCI+ : *atmospheric pressure chemical positive ionisation*
- Ar : groupement aromatique (précisé dans le texte)
- ATP : adénosine triphosphate
- Boc : *tert*-butyloxycarbonyl (protection d'amine)
- CCM : chromatographie en couche mince
- CDI : 1,1'-carbonyldiimidazole
- CI+MS : *chemical positive ionisation mass spectroscopy*
- CMT : 2-chloro-4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine
- CSI : isocyanate de chlorosulfonyle
- CSN : chlorure de sulfamoyle
- DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene
- DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide
- DCM : dichlorométhane
- DHF : 2,3-dihydrofurane
- DHP : 3,4-dihydro-2*H*-pyrane
- DIEA : diisopropyléthylamine
- DIP/MS : *direct introduction probe / mass spectroscopy*
- DMAP : 4-diméthylaminopyridine
- DMF : diméthylformamide
- EIMS : *electronic impact mass spectroscopy*
- GC/MS : *gas chromatography / mass spectroscopy*
- HOBt : 1-hydroxybenzotriazole
- HPLC : high pressure liquid chromatography
- iPr : isopropyl
- LC : *liquid chromatography*
- LC/MS : *liquid chromatography / mass spectroscopy*

MS : *mass spectroscopy*

MeOH : méthanol

NMDA : *N*-méthyl-*D*-aspartate

NVP : *N*-vinylpyrrolidinone

Ph : phényl

PyBroP : benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphate

PyClu : chloro-*N,N,N',N'*-bis(tétraméthylène)formamidiniumhexafluorophosphate

RMN : résonance magnétique nucléaire

TA : température ambiante

TBTU : *O*-(1-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium tétrafluoroborate

tBu : *tert*-butyl

TEA : triéthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

TFFH : tétraméthylfluoroformamidiniumhexafluorophosphate

THF : tétrahydrofurane

Z : benzyloxycarbonyl

# EXEMPLES D'ANALYSES RMN <sup>1</sup>H

## PARTIE 2 : SYNTHÈSE DE TETRAHYDROQUINOLÉINES

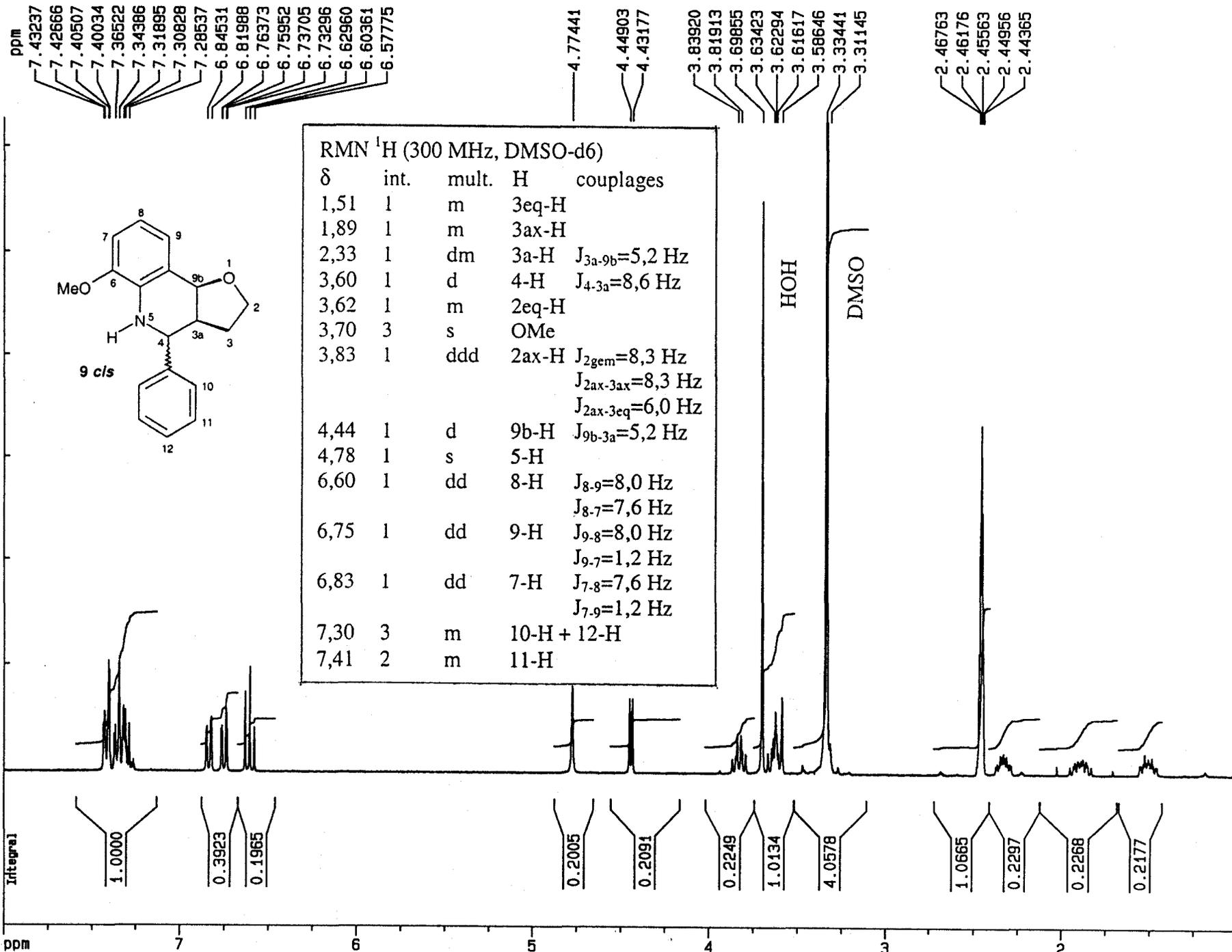
- 6-Méthoxy-4-phényl-(3a,4,5,9b)-tétrahydro-(tétrahydrofurano)-[2,3-*c*]-quinoléine **9** – diastéréoisomère *cis* (tétrahydroquinoléine issue de l'*ortho*-anisidine, du benzaldéhyde et du 2,3-dihydrofurane) ..... 258
- 5-(4-Nitro)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **33** – diastéréoisomère *trans* (tétrahydroquinoléine issue de l'aniline, du 4-nitrobenzaldéhyde et du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) ..... 259
- 5-(4-Nitro)-phényl-(4a,5,6,10b)-tétrahydro-(tétrahydro-2*H*-pyrano)-[2,3-*c*]-quinoléine **33** – diastéréoisomère *cis* (tétrahydroquinoléine issue de l'aniline, du 4-nitrobenzaldéhyde et du 3,4-dihydro-2*H*-pyrane) ..... 260
- 5,7-Diméthyl-2-phényl-4-(*N*-pyrrolidinone)-(1,2,3,4)-tétrahydroquinoléine **119** – diastéréoisomère *cis* (tétrahydroquinoléine issue de la 3,5-diméthylaniline, du 4-*tert*-butylbenzaldéhyde et de la *N*-vinylpyrrolidinone) ..... 261

## PARTIE 3 : SYNTHÈSE DE SULFAMATES

- (Carbazol-2-yl)-sulfamate **41** ..... 262
- (6-Bromonapht-2-yl)-sulfamate **46** ..... 263

(légende :  $\delta$  en ppm ; int. = intégration ; mult. = multiplicité du pic ; H = attribution)

NAME  
THQ DHF F1  
PROBE  
undefined  
SAMPLE  
1507RB DMSO  
EXPERIMENT  
undefined



Current Data Parameters  
NAME 1507RB  
EXPNO 1  
PROCNO 1

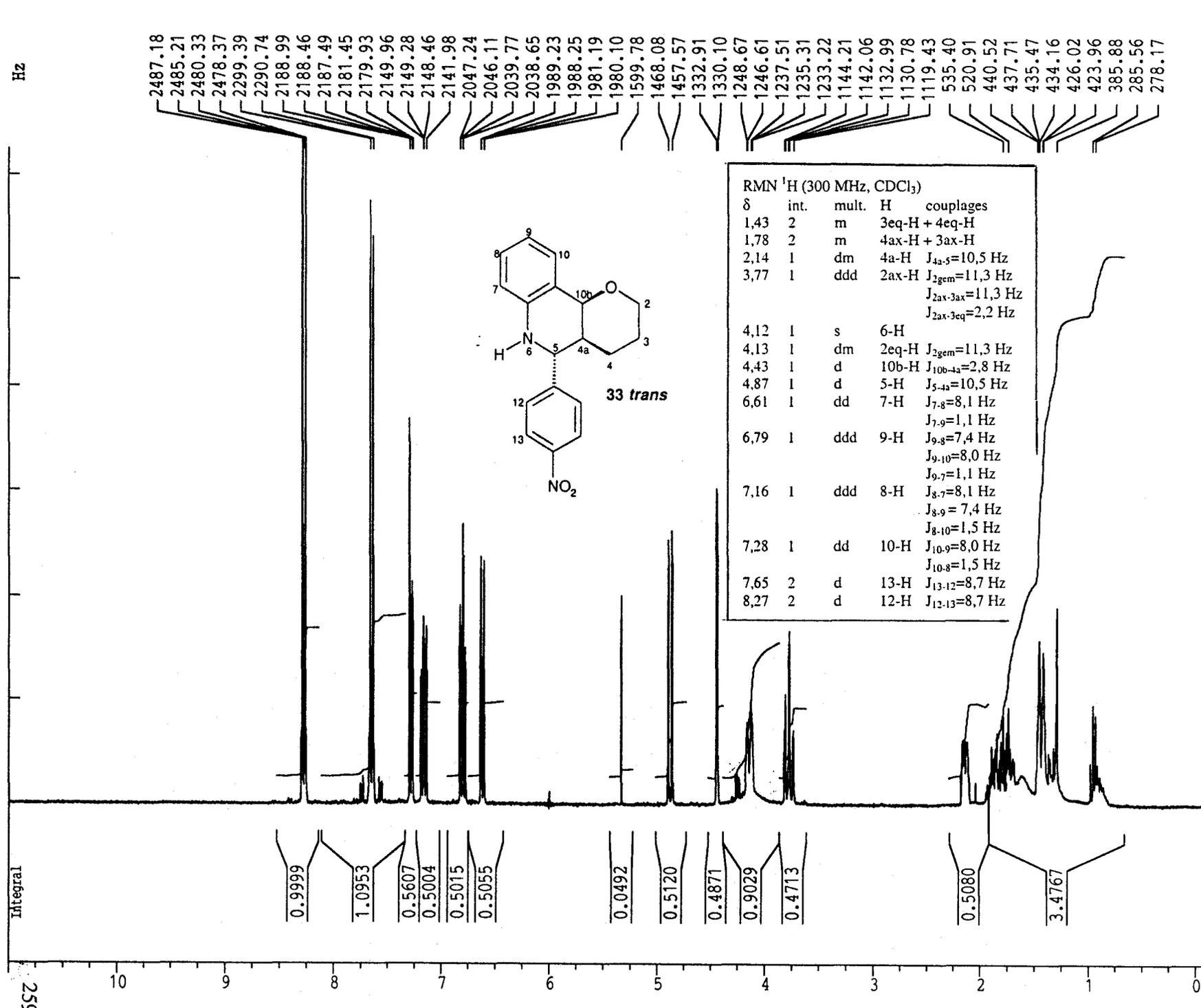
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 990817  
Time 7.52  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Multinu  
PULPROG zg  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 0  
DS 0  
SWH 4780.272 Hz  
FIDRES 0.148187 Hz  
AQ 3.4210291 sec  
RG 612  
AQ 104.400 us  
DE 4.00 us  
TE 300.0 K  
DS 1.00000000 sec  
PI 0.70 us  
DE 4.50 us  
SF 300.12618000 MHz  
NUC1 1H  
PL1 0.00 dB

F2 - Processing parameters  
SI 18384  
SF 300.1200148 MHz  
WDW no  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

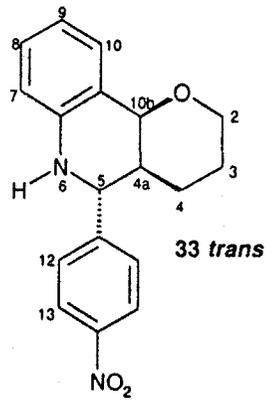
1D NMR plot parameters  
CX 24.00 cm  
F1P 8.000 pp  
F1 2401.04 Hz  
F2P 1.000 pp  
F2 300.12 Hz  
PRNDM 0.28187 pp  
HZDM 87.08782 Hz

NAME  
 LASOR ROB 74/1/F2  
 SAMPLE  
 C457RB CDCL3

Hz



RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )			
δ	int.	mult.	H couplings
1,43	2	m	3eq-H + 4eq-H
1,78	2	m	4ax-H + 3ax-H
2,14	1	dm	4a-H J <sub>4a-5</sub> =10,5 Hz
3,77	1	ddd	2ax-H J <sub>2gem</sub> =11,3 Hz J <sub>2ax-3ax</sub> =11,3 Hz J <sub>2ax-3eq</sub> =2,2 Hz
4,12	1	s	6-H
4,13	1	dm	2eq-H J <sub>2gem</sub> =11,3 Hz
4,43	1	d	10b-H J <sub>10b-4a</sub> =2,8 Hz
4,87	1	d	5-H J <sub>5-4a</sub> =10,5 Hz
6,61	1	dd	7-H J <sub>7-8</sub> =8,1 Hz J <sub>7-9</sub> =1,1 Hz
6,79	1	ddd	9-H J <sub>9-8</sub> =7,4 Hz J <sub>9-10</sub> =8,0 Hz J <sub>9-7</sub> =1,1 Hz
7,16	1	ddd	8-H J <sub>8-7</sub> =8,1 Hz J <sub>8-9</sub> =7,4 Hz J <sub>8-10</sub> =1,5 Hz
7,28	1	dd	10-H J <sub>10-9</sub> =8,0 Hz J <sub>10-8</sub> =1,5 Hz
7,65	2	d	13-H J <sub>13-12</sub> =8,7 Hz
8,27	2	d	12-H J <sub>12-13</sub> =8,7 Hz



Current Data Parameters  
 NAME C457RB  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 960613  
 Time 13.55  
 PULPROG zg  
 EXP  
 SOLVENT CDCL3  
 TE 300.00 K  
 AQ 3.4211881 sec  
 FIDRES 0.146157 Hz  
 DW 104.4 usec  
 RG 64  
 NUC1 1H  
 NUC2 off  
 NUC3 off  
 D1 10.0000000 sec  
 P1 9.0 usec  
 DE 4.5 usec  
 SFO1 300.1318000 MHz  
 SWH 4789.27 Hz  
 TD 32768  
 NS 8  
 DS 4

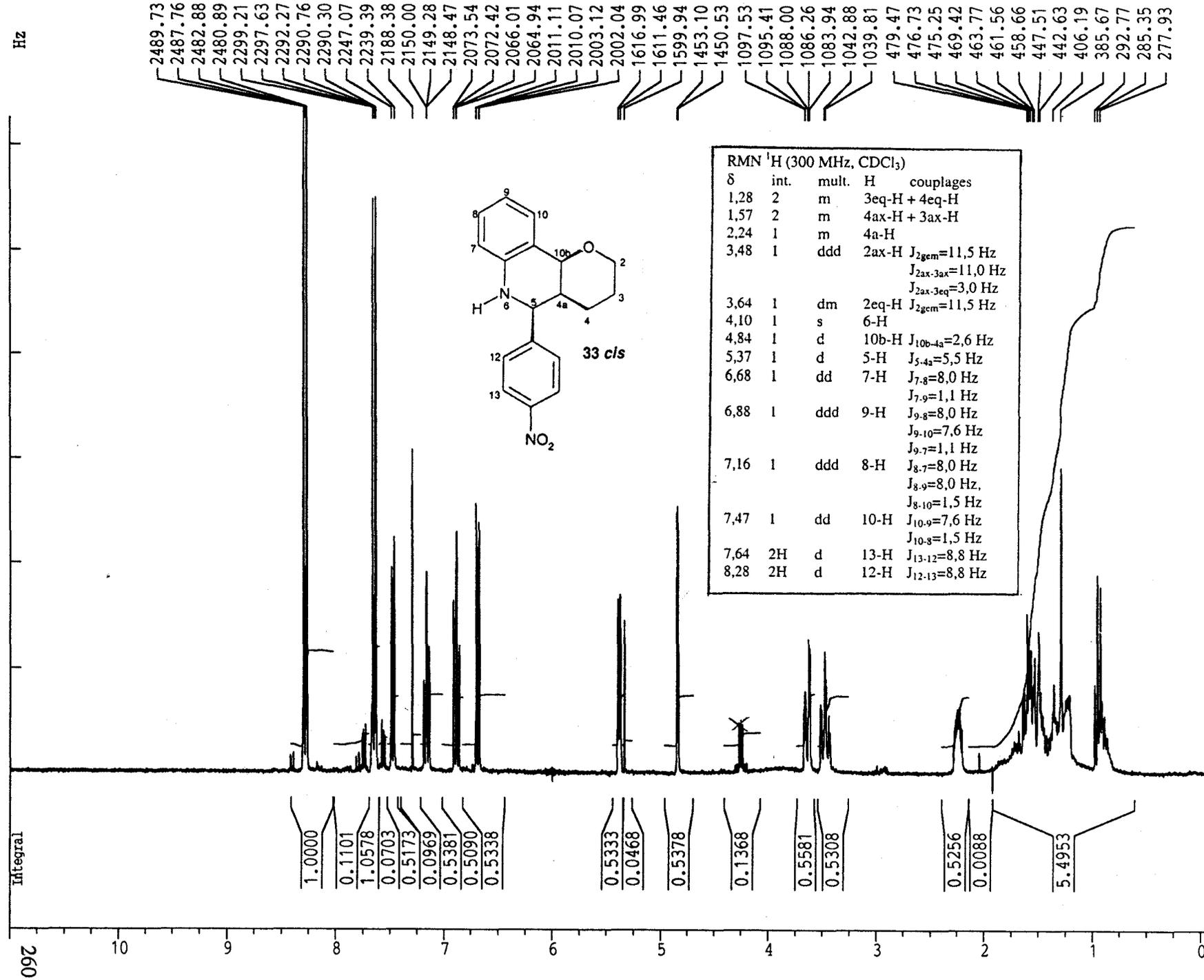
F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 300.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 24.00 cm  
 CY 15.00 cm  
 F1P 11.000 ppm  
 F1 3301.43 Hz  
 F2P -0.500 ppm  
 F2 -150.07 Hz  
 PPMCM 0.47917 ppm/cm  
 HZCM 143.81229 Hz/cm

Integral

259

NAME  
 LASOR ROB 74/1/F1  
 SAMPLE  
 C456RB CDCL3



Current Data Parameters  
 NAME C456RB  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 960613  
 Time 13.49  
 PULPROG zg  
 EXP  
 SOLVENT CDCL3  
 TE 300.00 K  
 AQ 3.421881 sec  
 FIDRES 0.146157 Hz  
 DW 104.4 usec  
 RG 64  
 NUC1 1H  
 NUC2 off  
 NUC3 off  
 D1 10.000000 sec  
 P1 9.0 usec  
 DE 4.5 usec  
 SFO1 300.1318000 MHz  
 SWH 4789.27 Hz  
 TD 32768  
 NS 8  
 DS 4

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 300.1300000 MHz  
 WDW no  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 24.00 cm  
 CY 15.00 cm  
 F1P 11.000 ppm  
 F1 3301.43 Hz  
 F2P -0.500 ppm  
 F2 -150.07 Hz  
 PPMCM 0.47917 ppm/cm  
 HZCM 143.81229 Hz/cm

NAME  
DAVID KS 4 F1  
SAMPLE  
H626KB DMSO

Current Data Parameters  
NAME H626KB  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 001217  
Time 15.00  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm TXI 100  
PULPROG zg  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 0  
DS 0  
SWH 5015.260 Hz  
FIDRES 0.230000 Hz  
AQ 1.700000 sec  
RG 250  
CW 02.000 us  
DE 4.00 us  
TE 298.0 K  
G1 4.0000000 sec  
P1 8.40 us  
SFO1 500.136000 MHz  
NUC1 1H  
PL1 0.00 dB

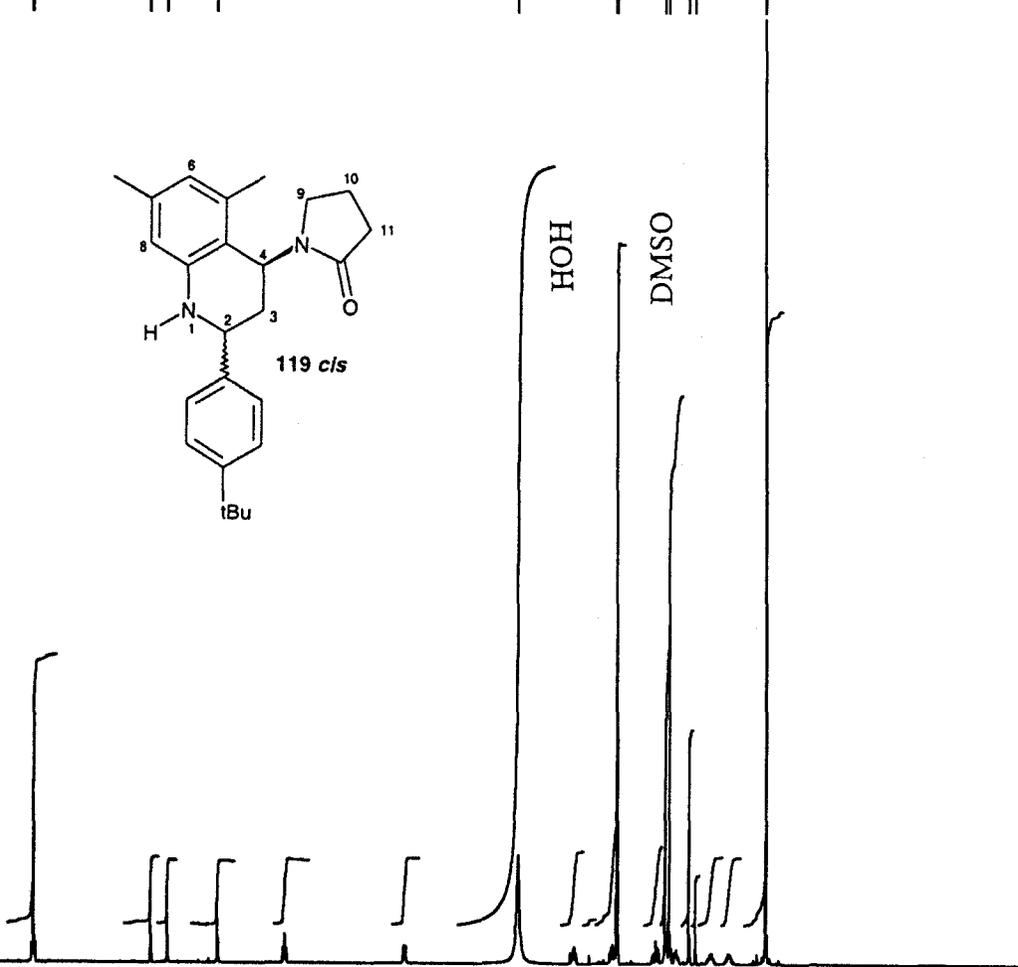
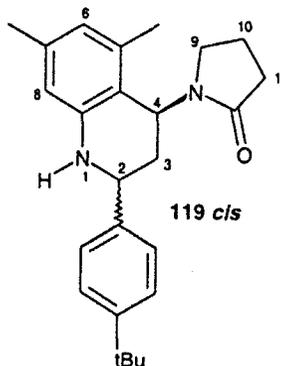
F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.136000 MHz  
WDW no  
SSB 0  
LB 0.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00

1D NMR plot parameters  
CX 24.00 cm  
F1P 14.000 pp  
F1 0.401.00 Hz  
F2P -1.000 pp  
F2 -800.13 Hz  
PPHM 0.02000 pp  
HZM 375.001204 Hz

4402.16  
4399.85  
3814.11  
3730.95  
3481.85  
1979.59  
1487.59  
1485.99  
1484.25  
1482.50  
1480.80  
1246.71  
1226.62  
1129.02  
1096.93  
746.90

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d6)

δ	int.	mult.	H	couplages
1,58	1	m	9eq-H	
1,71	1	m	9ax-H	
2,02	2	m	10-Heq + 3-Heq	
2,05	3	s	Me	
2,06	2	m	10-Hax + 3-Hax	
2,07	3	s	Me	
2,51	1	m	11-Heq	
2,83	1	m	11-Hax	
4,25	1	dd	2-H	J <sub>2-3ax</sub> =9,8 Hz J <sub>2-3eq</sub> =2,8 Hz
5,24	1	dd	4-H	J <sub>4-3ax</sub> =8,0 Hz J <sub>4-3eq</sub> =8,1 Hz
5,80	1	s	NH	
6,22	1	s	6-H	
6,36	1	s	8-H	
7,33	5	m	H <sub>φ</sub>	



1.0000  
0.2441  
0.2323  
0.2282  
0.2342  
0.2436  
2.8757  
0.2704  
0.0223  
2.5796  
0.2907  
2.0092  
0.7262  
0.1816  
0.2497  
0.2494  
2.3284

Hz

Integral

161

PPM

12

10

8

6

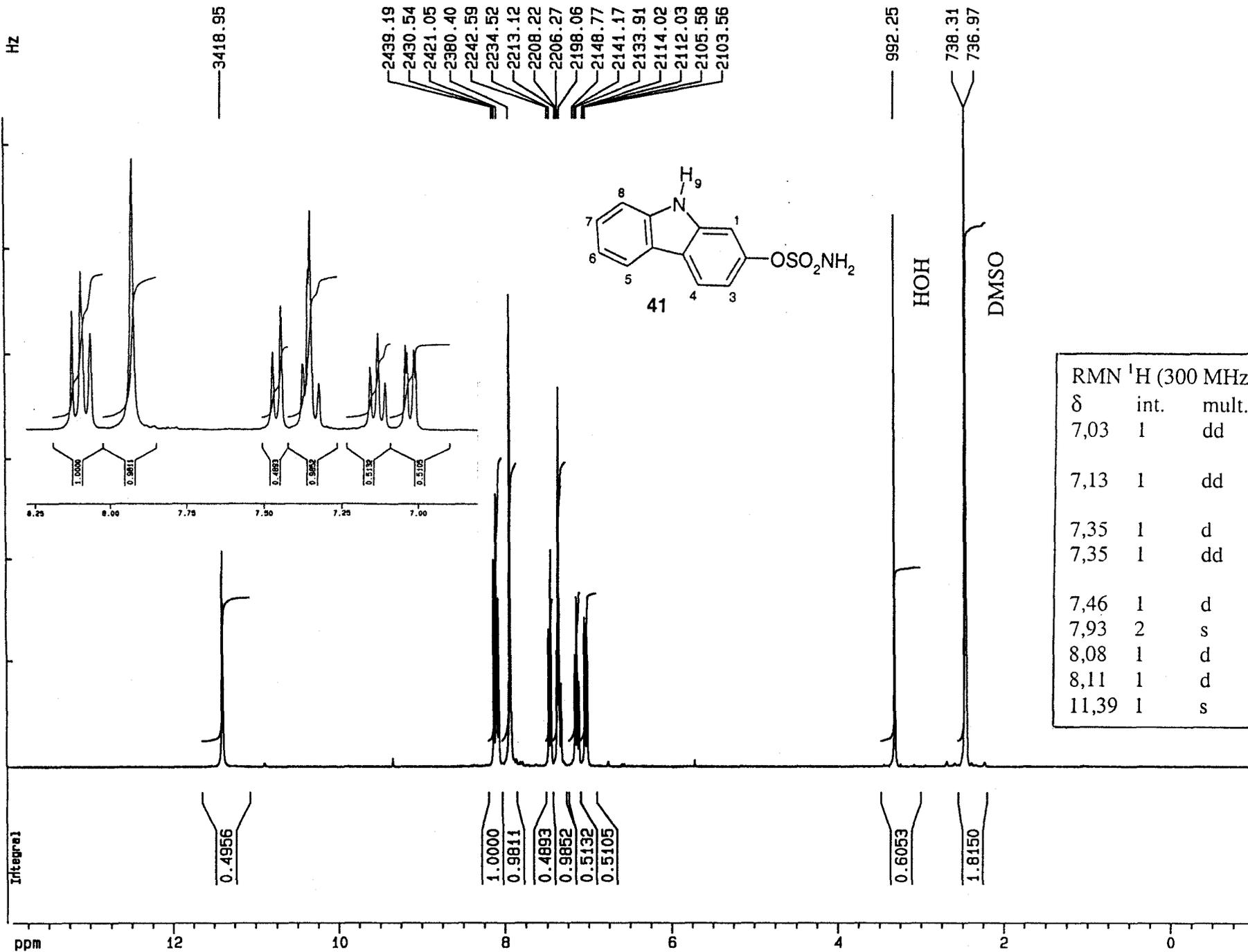
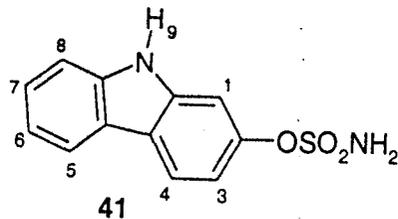
4

2

0

NAME  
 ROB 190 04  
 PROBE  
 undefined  
 SAMPLE  
 I797RB DMSO  
 EXPERIMENT  
 undefined

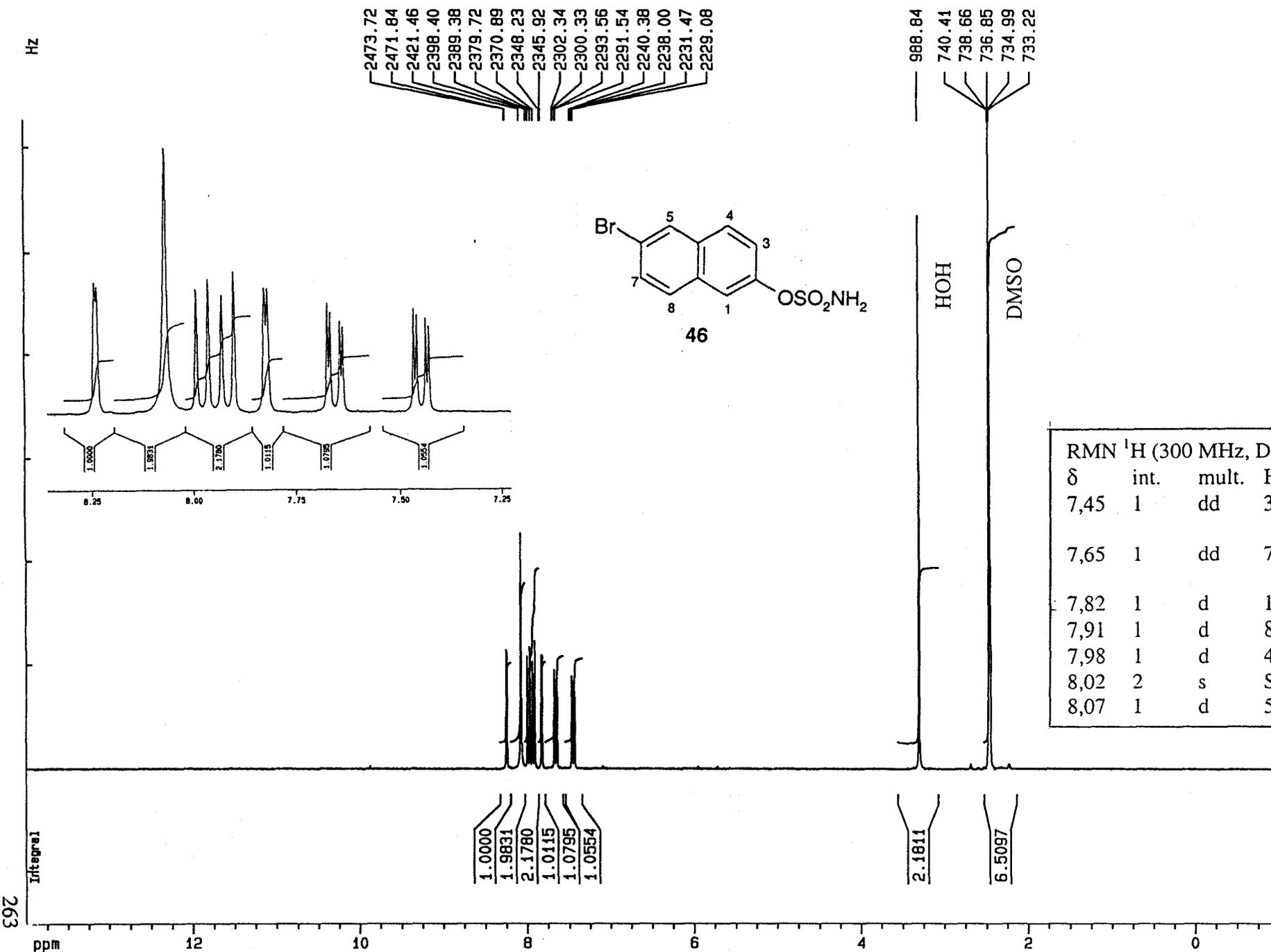
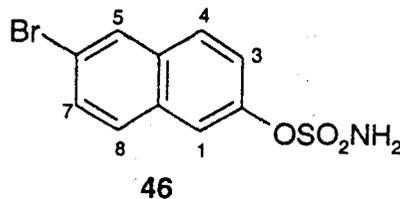
Current Data Parameters  
 NAME I797RB  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameter  
 Date\_ 880813  
 Time 10.28  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 8 mm Multinu  
 PULPROG zg  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 18  
 DS 0  
 SWH 4789.872 Hz  
 FIDRES 0.146157 Hz  
 AQ 3.4210281 sec  
 GB 128



RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )				
δ	int.	mult.	H	couplages
7,03	1	dd	3-H	J <sub>3-4</sub> =8,4 Hz J <sub>3-1</sub> =2,0 Hz
7,13	1	dd	6-H	J <sub>6-5</sub> =8,7 Hz J <sub>6-7</sub> =7,5 Hz
7,35	1	d	1-H	J <sub>1-3</sub> =2,0 Hz
7,35	1	dd	7-H	J <sub>7-6</sub> =7,5 Hz J <sub>7-8</sub> =8,1 Hz
7,46	1	d	8-H	J <sub>8-7</sub> =8,1 Hz
7,93	2	s	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
8,08	1	d	4-H	J <sub>4-3</sub> =8,4 Hz
8,11	1	d	5-H	J <sub>5-6</sub> =8,7 Hz
11,39	1	s	9-H	

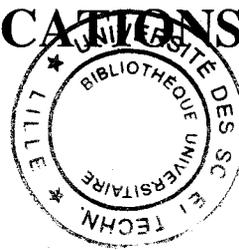
NAME  
 ROB 190 11  
 PROBE  
 undefined  
 SAMPLE  
 I799RB DMSO  
 EXPERIMENT  
 undefined

Current Data Parameters  
 NAME 1799RB  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameter  
 Date\_ 980813  
 Time 10.28  
 INSTRUM spect  
 PROBNM 5 mm Multinu  
 PULPROG zg  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 16  
 DS 0  
 SSB 4789.272 Hz  
 FIDRES 0.148187 Hz  
 AQ 2.4210291 sec  
 RB 128  
 SW 104.490 um  
 DE 4.00 um  
 TE 300.0 K  
 DA 4.00000000 um  
 PI 9.00 um  
 DE 4.00 um  
 SFO 300.126000 MHz



RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d6)					
δ	int.	mult.	H	couplages	
7,45	1	dd	3-H	J <sub>3-4</sub> =9,0 Hz	J <sub>3-1</sub> =2,4 Hz
7,65	1	dd	7-H	J <sub>7-8</sub> =8,8 Hz	J <sub>7-5</sub> =2,0 Hz
7,82	1	d	1-H	J <sub>1-3</sub> =2,4 Hz	
7,91	1	d	8-H	J <sub>8-7</sub> =8,8 Hz	
7,98	1	d	4-H	J <sub>4-3</sub> =9,0 Hz	
8,02	2	s	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		
8,07	1	d	5-H	J <sub>5-7</sub> =2,0 Hz	

# PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS



## Publications :

Baudelle, R. ; Melnyk, P. ; Déprez, B. ; Tartar, A. "Parallel Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4125

Baudelle, R. 'La Chimie Combinatoire' *Les Techniques de l'Ingénieur*, à paraître fin 1999

Baudelle, R. ; Bourel, L. ; Poulain, R. ; Vendeville, S. ; Tartar, A. "1<sup>er</sup> Symposium Français sur le Chimie Combinatoire" *L'Act. Chim.(H)*, **01/1997**, *1*, 13

Williard, X. ; Pop, I. ; Bourel, L.; Horvath, D. ; Baudelle, R. ; Melnyk, P. ; Déprez, B. ; Tartar, A. "Combinatorial Chemistry : a Rational Approach to Chemical Diversity" *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, *31*, 87

Bourel, L. ; Williard, X. ; Pop, I. ; Baudelle, R. ; Horvath, D. ; Déprez, B. ; Melnyk, P. ; Tartar, A. "Synthèse Combinatoire ; les Autoroutes de la Diversité" *L'Act. Chim.*, **12/1995**, 33

## Présentation :

Baudelle, R. ; Melnyk, P. ; Déprez, B. ; Tartar, A. 'Synthèse Parallèle de Tétrahydroquinoléines Polysubstituées' *5<sup>ème</sup> Journées des Jeunes Chercheurs*, **16/01/98**, Paris

## Poster :

Baudelle, R. ; Melnyk, P. ; Déprez, B. ; Tartar, A. 'Solution Phase Synthesis of Two Libraries of Tetrahydroquinolines' *9<sup>th</sup> FECHM Conferences*, **30/08/98**, Aussois

Baudelle, R. ; Melnyk, P. ; Déprez, B. ; Tartar, A. 'Solution Phase Synthesis of Two Libraries of Tetrahydroquinolines' *XVIIIth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*, **04/10/1998**, Rouen

# Synthèse Parallèle de Trois Chimiothèques de Tétrahydroquinoléines Polysubstituées et de deux Chimiothèques d'Acylsulfamates

## Résumé :

La chimie combinatoire est aujourd'hui intégrée au processus de découverte de nouveaux médicaments. De nombreuses réactions chimiques ont été utilisées pour la synthèse de chimiothèques diverses dans le cadre du criblage primaire et pour la synthèse de chimiothèques focalisées. Un vif intérêt est porté pour les réactions qui produisent des hétérocycles ou des squelettes apportant de nombreux éléments de pharmacophore. Dans la première partie de ce rapport, nous présenterons la chimie combinatoire et son évolution grâce à deux articles, le premier publié en 1995 et le second à paraître fin 1999. La seconde partie détaillera la mise au point d'un protocole de synthèse de tétrahydroquinoléines en phase homogène, utilisant la condensation d'une imine et d'un alcène. Le mécanisme de la réaction sera discuté à travers diverses expériences. Les règles de réactivité des trois partenaires impliqués dans la réaction ainsi que la méthode générale de sélection des monomères seront présentées. En utilisant la diversité des aldéhydes et des anilines, une chimiothèque de 8.240 hétérocycles a été synthétisée, divisée en trois sous-chimiothèques selon l'alcène et le catalyseur sélectionnés, et selon le nombre d'étapes chimiques impliquées dans la synthèse. La dernière partie de l'exposé concerne la mise au point de la synthèse de sulfamates à partir de phénols et du chlorure de sulfamoyle, et la comparaison de deux protocoles. Les règles de réactivité des phénols seront présentées. La réactivité des sulfamates a été évaluée et comparée à celle d'amines plus courantes. Les conditions d'acylation de ces nucléophiles ont été optimisée par l'utilisation du carbonyldiimidazole en tant que réactif de couplage. La synthèse d'une chimiothèque de 3.520 molécules sera présentée, comprenant une sous-chimiothèque de 1.920 acylsulfamates et une seconde sous-chimiothèque de 1.600 diacylsulfamates, ces derniers utilisant un tenseur symétrique de type disulfamate.

## Parallel Synthesis of Three Libraries of Polysubstituted Tetrahydroquinolines and of Two Libraries of Acylated Sulfamates

### Summary :

Combinatorial chemistry is currently involved in the process of drug discovery. A lot of chemical reactions were adapted for the synthesis of diverse or focused libraries. Reactions that produce highly pharmacophoric heterocycles or scaffolds are of great interest. In the first part of this report, combinatorial chemistry and its evolution will be presented through two articles. The first one was published in 1995 and the second one will be released in 1999. The second part will explain the development of a chemical procedure for the synthesis of tetrahydroquinolines in solution phase, involving the condensation of an imine and an alkene. The mechanism of the reaction will be discussed through several experiments. The reactivity rules of the three families of monomers and the general method for the picking of monomers will be presented. Using the diversity of aldehydes and anilines, a library of 8,240 heterocycles was produced. It was divided into three sublibraries according to the alkene, the catalyst, and the number of chemical steps. The last part of the report concerns the synthesis of sulfamates using phenols and sulfamoyl chloride as starting materials, and the comparison of two synthetic procedures. The reactivity rules for phenols will be presented. The reactivity of sulfamates was assessed and compared with standard amines. The acylation of these nucleophiles was optimised using carbonyldiimidazole as coupling reagent. The synthesis of a library of 3,250 molecules will be presented. It was divided into a first sublibrary of 1,920 acylated sulfamates and a second sublibrary of 1,600 dialkylated sulfamates, using a symmetrical disulfamate scaffold.

**DISCIPLINE :** Chimie Organique et Macromoléculaire

**MOTS-CLES :** synthèse combinatoire, synthèse parallèle, synthèse à haut-débit, automatisation, synthèse en phase homogène, imine, tétrahydroquinoléines, condensation à plusieurs composants, sulfamates, isocyanate de chlorosulfonyle, chlorure de sulfamoyle, carbonyldiimidazole.

**LABORATOIRE :** Service Chimie des Biomolécules URA CNRS 1309, Institut Pasteur de Lille  
1, rue du Professeur Calmette  
59000 Lille