



HAL
open science

**Nouvelle synthèse de dérivés hétérocycliques
thiazoliques, sélénazoliques, coumariniques,
thiocoumariniques et quinolonéiques. Étude et
évaluation de leur activité potentielle anticancéreuse**

Zhanjie Xu

► **To cite this version:**

Zhanjie Xu. Nouvelle synthèse de dérivés hétérocycliques thiazoliques, sélénazoliques, coumariniques, thiocoumariniques et quinolonéiques. Étude et évaluation de leur activité potentielle anticancéreuse. Autre. Université de Lorraine, 2014. Français. NNT : 2014LORR0079 . tel-01750802

HAL Id: tel-01750802

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750802>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Thèse

Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Zhanjie XU

Nouvelle synthèse de dérivés hétérocycliques thiazoliques,
sélénezoliques, coumariniques, thiocoumariniques et
quinoloniques. Etude et évaluation de leur activité potentielle
anticancéreuse.

Soutenue le 23 Mai 2014 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

M. Le Borgne Professeur à l'Université de Lyon 1
J. Sapi Professeur à l'Université de Reims

Membres du Jury :

P. Belmont Professeur à l'Université de Paris Descartes, Institut Curie
C. Jacob Professeur à l'Université de la Sarre
P. Chaimbault Professeur à l'Université de Lorraine (co-directeur de thèse)
G. Kirsch Professeur à l'Université de Lorraine (Directeur de thèse)

Remerciements

Remerciements

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (SRSMC) de l'Université de Lorraine, sous la direction du Professeur Gilbert Kirsch et du Professeur Patrick Chaimbault.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Gilbert Kirsch de m'avoir de accueilli au sein de son équipe de recherche et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail. Je lui suis également reconnaissant pour sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques. J'associe à ces remerciements Professeur Patrick Chaimbault, pour son suivi et son encadrement, son ouverture d'esprit et sa bonne humeur.

Je remercie les membres de ce jury pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, à savoir les Professeurs Marc Le Borgne et Janos Sapi, qui ont accepté d'être rapporteur pour cette thèse. Je remercie les Professeurs Philippe Belmont et Claus Jacob d'avoir accepté de siéger comme examinateurs.

Je tiens à remercier également toutes celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail, à savoir :

- Le Professeur Denyse Bagrel, Emilie Bana, Stéphanie Phillipot (l'équipe de Biochimie Pharmacologique du Laboratoire ex-LIMBP) pour les tests *in vitro* sur les phosphatases CDC25.
- Estelle Sibille (Laboratoire de Chimie et Physique–Approche Multi-échelle des Milieux Complexes (LCP-A2MC) pour avoir réalisé la réversibilité d'inhibition de CDC25 par l'analyse de MALDI-MS.
- Le Professeur Robert Kiss, Véronique Mathieu et Florence Lefranc (Service de Neurochirurgie de l'Hôpital Erasme et Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de l'Université Libre de Bruxelles) pour les tests *in vitro* sur un panel de six lignées de cellules cancéreuses humains.
- Le Professeur Marc Diederich et François Gaascht (LBMCC d'Hôpital Kirchberg de Luxembourg) pour les tests *in vitro* sur le NF- κ B.
- Le Professeur Artur Silva (l'Université de Aveiro) pour avoir réalisé les études de RMN.

Ces travaux n'auraient pas pu se réaliser sans les techniciens d'analyse. Je remercie donc Véronique Vaillant et Sandrine Rup pour tous les spectres RMN et les microanalyses.

Je remercie le projet de RedCat (sous «Framework 7 'People' programme of the European

Remerciements

Union ») et URSAPHARM *GmbH* pour le financement de trois ans.

Je souhaite remercier Peter Meiser (URSAPHARM *GmbH*) pour sa sympathie et sa bonne humeur, ainsi que pour l'aide qu'elle nous a apportée dans ce projet.

Je tiens à remercier tous mes collègues et amis du laboratoire pour leur soutien de tous les instants : Stéphanie Hesse, Sergio Valente, David Thomae, Enrico Perspicace, Ana Aranda, Frédéric Nana, Charline Gadais, German Revelant, Waffa Chaouni, Clemens Zwergel, Sandrine Dunand, Delel Dridi, Ahmed Mahmoud, Peng Du, ainsi que les stagiaires qui ont participé à la vie du laboratoire.

Je souhaite exprimer un grand merci à mes parents et ma famille pour leur soutien au cours de ces longues années d'études et sans lesquels je ne serais pas là aujourd'hui.

Enfin, je souhaite remercier ma femme Jing qui m'a aidé et supporté toutes ces années et qui m'a donné un fils, Kaizhi. A tous les deux je dédie ce travail.

A la mémoire de mon grand-père
A tous ceux qui me sont chers

Abr éviations

Liste des abréviations

Certaines dénominations sont données sous leur forme anglo-saxonne.

Ac : Acétyl

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

APC : Anaphase-promoting Complex

APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionization

ATP : Adenosin TriPhosphate

CAK : Cyclin-Activating Kinase

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDC25 : Cell Division Cycle 25

CDK : Cyclin-dependent Kinase

CKI : Cyclin-dependent Kinase Inhibitor

COSY : Correlation Spectroscopy

DCE : Dichloro éthane

DIPEA : *N,N*-Diisopropyl éthylamine

DME : DiMéthoxyEthane

DMF : *N,N*-DiMéthylFormamide

DMSO : DiMéthylSulfOxyde

DMSO-*d*6 : DiMéthylSulfOxide deutéré

DPPF : 1'-Bis (Diphénylphosphino)ferrocène

DPPP : 1,3-Bis(Diphénylphosphino)propane

éq. : équivalent

EDG : electron-donating group

ESI : ElectroSpray Ionization

Et : Ethyl

EWG : Electron-withdrawing group

FMO : Frontier molecular orbital theory

MS : Mass Spectrometry

HOMO : Highest occupied molecular orbital

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry

HSQC : Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy

IC₅₀ : Inhibitory Concentration at 50%

IEDDA : Inverse electron demand Diels-Alder

LUMO : Lowest occupied molecular orbital

Liste des abréviations

MALDI-TOFMS : Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometer

MDR : the Multidrug Resistance

Me : Methyl

MTT : bromure de 3-(4,5-diMéthylThiazol-2-yl)-2,5-diphényl Tetrazolium

NAK : Na⁺/K⁺-ATPase

NMDA: N-Methyl-d-aspartate

NOE : Nuclear Overhauser Effect

NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

NSCLC : Non-Small-Cell-Lung Cancers

ODCB : (*ortho*)1,2-dichlorobenzène

Pf : Point de fusion

Ph : Phényl

PMF : Peptide mass fingerprinting

POH : l'alcool perillyl

ppm : partie par million

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RPMI : Roswell Park Memorial Institute medium

T. amb : Température ambiante

TEA : Triéthylamine

THF : TetraHydroFurane

Sommaire

Sommaire

Remerciements.....	i
Abréviations.....	vi
Sommaire	xi

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 1 Synthèse de dérivés hétérocycliques thiazoliques et sélénazoliques	5
---	---

I. Préparation des 4-amino-1,3-thiazoles.....	8
---	---

1. Bibliographie	8
------------------------	---

2. Synthèse.....	12
------------------	----

2.1 Préparation de 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle	12
--	----

2.2 Préparation de 4-amino-2-(substitué)thiazole-5-carboxylate d'éthyle	14
---	----

2.3 Préparation des 4-amino-1,3-thiazoles	16
---	----

II. Préparation des 4-amino-1,3-sélénaoles	17
--	----

1. Bibliographie	17
------------------------	----

2. Synthèse	20
-------------------	----

III. Accès aux halogénothiazoles et halogénosélénaoles	22
--	----

1. Bibliographie	22
------------------------	----

2. Synthèse	25
-------------------	----

2.1 Préparation des 4-chloro-1,3-thiazoles	25
--	----

2.2 Préparation des 4-bromo-1,3-thiazoles	27
---	----

2.3 Préparation des 4-bromo-1,3-sélénaoles	28
--	----

IV. Synthèse des thio[2,3- <i>d</i>]thiazoles et thio[2,3- <i>d</i>][1,3]-sélénaoles	29
--	----

1. Bibliographie	29
------------------------	----

2. Synthèse des thio[2,3- <i>d</i>]thiazoles	30
---	----

3. Synthèse des thio[2,3- <i>d</i>][1,3]sélénaoles	31
---	----

V. Conclusions du Chapitre 1	32
------------------------------------	----

Sommaire

Partie expérimentale I.....	33
I. Généralités.....	35
II. Synthèse du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle	36
III. Synthèse des 4-amino-1,3-thiazoles	37
1. Synthèse des 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-substitué	37
2. Synthèse des 4-amino-1,3-thiazole.....	39
IV. Synthèse des 4-amino-1,3-sélénaoles	48
1. Synthèse des 4-amino-2-(méthylthio)-1,3-sélénaole-5 -substitué.....	48
2. Synthèse des 4-amino-1,3-sélénaoles	50
V. Synthèse des 4-chloro-1,3-thiazoles	55
VI. Synthèse des 4-bromo-1,3-thiazoles.....	62
VII. Synthèse des 4-bromo-1,3-sélénaoles	69
VIII. Synthèse des thiéno[2,3-<i>d</i>]-thiazoles.....	72
IX. Synthèse des thiéno[2,3-<i>d</i>]-sélénaoles	76
Chapitre 2 Activité anticancéreuse de dérivés thiazoliques.....	79
I. Détermination de la concentration inhibitrice de croissance (IC₅₀) <i>in vitro</i>	83
II. Détermination de la stabilité.....	87
III. Évaluation de la cytotoxicité par rapport à la cytostaticité.....	87
IV. Inhibition de l'activité de Na⁺/K⁺-ATPase	89
V. Inhibition de l'activité d'oncogène Ras.....	91
VI. Conclusions du Chapitre 2	92
Chapitre 3 Les 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones dans la réaction de Diels-Alder	93
I. Introduction de synthèses de dérivés stéroïdes	99
II. Analogues hétérocycliques (noyau B) : analyse rétrosynthétique.....	102

III. Préparation des 4-hydroxy-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones	104
1. Préparation des 4-hydroxy-coumarines	104
1.1 Bibliographie	104
1.2 Résultats expérimentaux	108
a) Préparation des 2-hydroxyacétophénone	108
b) Synthèse des 4-hydroxy-coumarines	109
c) Synthèse de 7-(diéthylamino)-4-hydroxy-coumarin	111
2. Préparation de 4-hydroxy-thiocoumarine	112
2.1 Bibliographie	112
2.2 Résultats expérimentaux	113
3. Préparation des 4-hydroxy-2-quinolones	115
3.1 Bibliographie	115
3.2 Résultats expérimentaux	116
a) Préparation des N^1, N^3 -diéthylmalonamides	116
b) Synthèse des 4-hydroxy-2-quinolones	118
IV. Préparation des 4-tosyl et 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones ..	119
1. Préparation des 4-tosyl-coumarine et -2-quinolone	120
2. Préparation des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -1-méthyl-2-quinolone	121
3. Synthèse des 4-bromo-2-quinolones	123
3.1 Préparation des 2,4-dibromo-quinolénes	123
3.2 Préparation des 4-bromo-2-quinolones	125
V. Préparation des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones	126
1. Couplage de Heck	126
2. Synthèse des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	133
3. Synthèse des (<i>E</i>)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	134
VI. Synthèse des hétéropolycycles à partir de 4-butoxyvinyl-coumarines, thiocoumarine et -2-quinolones	138
1. La réaction de Diels-Alder	138
2. Mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur les composés vinyliques.	142

Sommaire

2.1 La réaction de Diels-Alder sur les 4-butoxyvinyl-coumarines.....	142
2.2 La réaction de Diels-Alder sur les 4-butoxyvinyl-2-quinolones	156
3. Synthèse des 1 <i>H</i> -naphtho[1,2- <i>c</i>]chromène-1,4,5-triones ou benzo[<i>i</i>]phénanthridine-1,4,5(6 <i>H</i>)-triones	159
VII. Conclusions du Chapitre 3	163
Partie expérimentale II	165
I. Synthèse des 2-hydroxyacétophérones	167
II. Synthèse des 4-hydroxy-2<i>H</i>-chromen-2-ones	170
III. Synthèse de 7-(Diéthylamino)-4-hydroxy-2<i>H</i>-chromen-2-one.....	175
1. Synthèse de Bis(2,4,6-trichlorophényl) malonate	175
2. Synthèse de 7-(Diéthylamino)-4-hydroxy-2 <i>H</i> -chromen-2-one	176
IV. Synthèse de 4-Hydroxy-2<i>H</i>-thiochromen-2-one	177
1. Synthèse de 2,2-Diméthyl-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxathiin-4-one	177
2. Synthèse de 4-Hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -thiochromène-3-carboxylate d'éthyle.....	177
3. Synthèse de 4-Hydroxy-2 <i>H</i> -thiochromen-2-one	178
V. Synthèse des <i>N</i>¹, <i>N</i>³-diphénylmalonamides	180
VI. Synthèse des 4-hydroxyquinolin-2(1<i>H</i>)-ones	184
VII. Synthèse des 4-tosylate-coumarine et -2-quinolones	188
VIII. Synthèse des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones.....	190
1. Synthèse des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -1-méthyl-2-quinolone	190
2. Synthèse des 2,4-dibromo-quinolénes.....	197
3. Synthèse des 4-bromo-2-quinolones	202
IX. Synthèse des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones.....	206
1. Synthèse du 4-(1-butoxyvinyl)-coumarine et -2-quinolone	206
2. Synthèse des (<i>E</i>)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarin, et -2-quinolones.....	208
X. Réactions de Diels-Alder aux dépens de dérivés butoxylés	220
XI. Synthèse de 8-Hydroxy-1<i>H</i>-naphtho[1,2-<i>c</i>]chromène -1,4,5-trione	243

Sommaire

XII. Synthèse de 8-(Benzyloxy)-1<i>H</i>-naphtho[1,2-<i>c</i>]chromène -1,4,5-trione.....	244
Chapitre 4 Test Biologique	245
I. Cycle cellulaire et des phosphatases : étude bibliographique.....	247
1. Le cycle cellulaire.....	247
2. La régulation du cycle cellulaire	249
3. CDC25 et cancer.....	251
II. Inhibition de l'activité des phosphatases CDC25	253
III. Détermination de la concentration inhibitrice de croissance (IC₅₀) <i>in vitro</i>	260
IV. Détermination la réversibilité d'inhibition de CDC25 par l'analyse de MALDI-MS.....	264
V. Inhibition de l'activité de NF-κB	266
VI. Conclusions du Chapitre 4	268
Conclusion générale et Perspectives	271
Références	277
Publications.....	301

Introduction

Introduction

Depuis maintenant de nombreuses années notre laboratoire a travaillé la synthèse d'hétérocycles soufrés, séléniés, azotés et oxygénés, tant du point de vue de leur synthèse que du point de vue de leur réactivité

Notre laboratoire a beaucoup travaillé sur les méthodes de synthèse de ces hétérocycles et a mis au point un certain nombre de voies d'accès à ces systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés en série thiophénique, thiazolique et coumarinique, permettant d'obtenir ensuite des systèmes condensés polyhétérocycliques de type thienoquinolines,¹ thiothiophène,² thiothiazole,³ furocoumarinique⁴ etc.

En raison que les isostères avec différente taille et volume présentent des propriétés physiques ou chimiques similaires, des changements significatifs de stabilité de toxicité ou de sélectivité avec la même type d'activité biologique peuvent être observés.

Notre laboratoire a souvent utilisées méthodes de synthèse hétérocyclique pour accéder aux molécules analogues des substances actives. Par exemple, des analogues de paullones en série thiophénique ont été évalués sur des cellules du cancer du sein MCF-7,⁵ certains analogues des ellipticines en série thiophénique montrent une activité d'antimicrobienne⁶ et des propriétés d'antioxydants,⁷ les analogues de dihydroarylamines à base de benzo[*b*]thiophène ont été évalués pour l'activité d'antifongique.⁸ La synthèse de nombreux analogues de la Tacrine, utilisée comme traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer,^{9,10} a été réalisée et les activités ont été testées. De même, des analogues de

¹ S. Deprets, G. Kirsch. "Synthesis of 5-Methylbenzo[*b*]thieno[2,3-*c*]isoquinolines and 5-Methylbenzo[*b*]seleno[2,3-*c*]isoquinolines." *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 7, 1353-1357.

² G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch. "A Convenient Synthesis of 2,3,4,5-Functionalised Thieno[2,3-*b*]thiophenes." *Synthesis* **2003**, 5, 735-741.

³ G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch. "Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles." *Tetrahedron* **2011**, 67, 9352-9357.

⁴ S. Hesse, G. Kirsch. "Synthesis of new furocoumarin analogues via cross-coupling reaction of triflate." *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 97-99.

⁵ L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch. "New thiophene analogues of kenpaullone: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells." *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 757-763.

⁶ M. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira, Y. De Gaetano, G. Kirsch, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho. "Synthesis and antimicrobial activity studies of orthochlorodiarylamines and heteroaromatic tetracyclic systems in the benzo[*b*]thiophene series." *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6827-6831.

⁷ S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset. "Screening of New Antioxidant Molecules Using Flow Cytometry." *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1762-1769.

⁸ E. Pinto, M. R. P. Queiroz, L. A. Vale-Silva, J. F. Oliveira, A. Begouin, J. Begouin, G. Kirsch. "Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on the benzo[*b*]thiophene moiety." *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8172-8177.

⁹ D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of Thiophene Analogues of the Tacrine Series." *Synthesis* **2007**, 7, 1027-1032.

¹⁰ D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of selenophene analogues of the tacrine series: comparison of classical route and microwave irradiation." *Synthesis* **2008**, 10, 1600-1606.

Introduction

coumarines ont été évalués pour diminuer les ROS¹¹ (« reactive oxygen species ») et pour l'inhibition de phosphatases.¹²

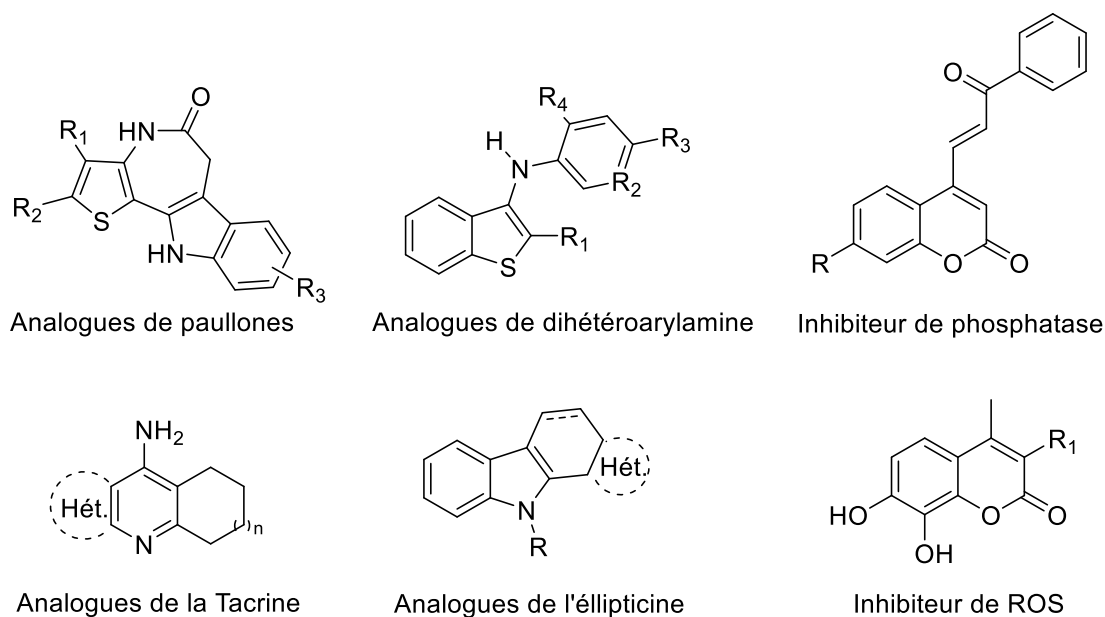


Figure 1. Exemples de molécules réalisés au laboratoire.

Dans une première partie, nous développerons la synthèse des thiéo[2,3-*d*]thiazoles (ou thiéo[2,3-*d*][1,3]-s-diazoles) à partir de 4-amino-thiazoles (ou -s-diazoles). Le second chapitre portera sur l'évaluation de l'activité anticancéreuse de ces nouvelles molécules.

Dans une deuxième partie, nous aborderons la synthèse de dérivés analogues des stéroïdes à partir de 4-hydroxy-coumarines, -thiocoumarines ou -2-quinolones et dans le chapitre suivant les résultats des tests biologiques seront donnés afin d'identifier le composé le plus actif. A partir de cette identification les chapitres suivants seront consacrés à la modulation structurale autour de la structure la plus active et des tests biologiques.

¹¹ A. Beillerot, J. C. Rodríguez-Domínguez, G. Kirsch, D. Bagrel. "Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1102-1105.

¹² S. Valente, E. Bana, E. Viry, D. Bagrel, G. Kirsch. "Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5827-5830.

Chapitre 1
Synthèse de dérivés
hétérocycliques thiazoliques
et sélénazoliques

Chapitre 1 : Synthèse de dérivés hétérocycliques thiazoliques et sélénozoliques

Dans ce chapitre, nous évoquerons la synthèse de 4-amino-1,3-thiazoles et 4-amino-1,3-sélénozoles. La transformation de la fonction amine en halogénure nous permettra l'accès aux thiéno[2,3-*d*]thiazoles et thiéno[2,3-*d*][1,3]sélénozoles.

Dans un premier temps nous allons aborder la synthèse des 4-amino-1,3-thiazoles et 4-amino-1,3-sélénozoles. Une voie de synthèse est couramment utilisée au sein du laboratoire en partant du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle en «one pot» pour accéder à ces composés (Schéma 1).^{13,14}

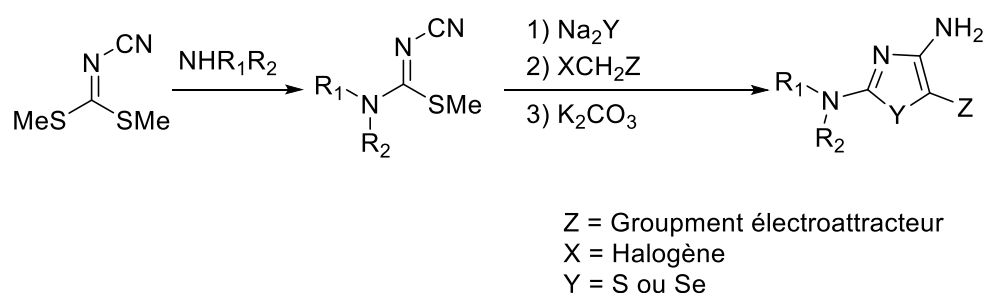


Schéma 1

Ensuite, nous aborderons la transformation de la fonction amine des 4-amino-1,3-thiazoles et 4-amino-1,3-sélénozoles en halogénure (Schéma 2).

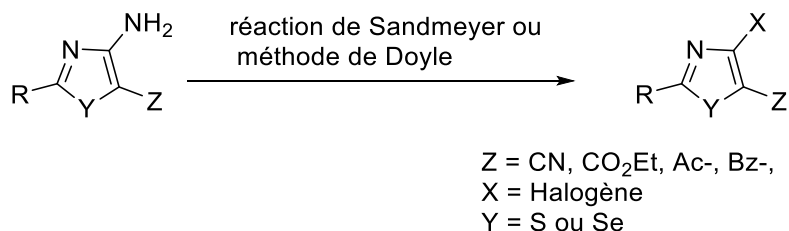


Schéma 2

A partir de ces hétérocycles et par réaction avec le thioglycolate de méthyle, nous pouvons obtenir les thiéno[2,3-*d*]thiazoles et thiéno[2,3-*d*]sélénozoles (Schéma 3).

¹³ D. Thomae. Thèse de l'Université de Metz 2008.

¹⁴ E. Perspicace. Thèse de l'Université de Metz 2010.

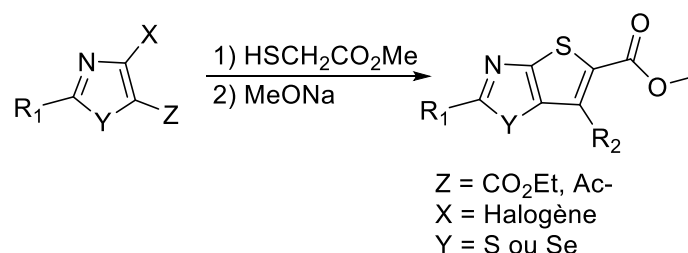


Schéma 3

I. Préparation des 4-amino-1,3-thiazoles

1. Bibliographie

Le noyau thiazolique se retrouve dans de nombreux produits naturels^{15,16,17} ainsi que dans divers produits pharmaceutiques.^{18,19,20,21,22} Par exemple, certains dérivés de l'acide 4-aryltiazolo-5-ylacétique ont démontré une forte activité anti-inflammatoire.^{23,24} D'autre part, les 4,5,6,7-tétrahydrothiazolo[4,5-*b*]pyridines comportant le motif amonithiazole ont aussi montré une activité antioxydante.²⁵ De même, des dérivés de 4-aminothiazoles présentent inhibition de CDK (Figure 2).²⁶

¹⁵ M. Takahashi, T. Shinamoto. "Chemical compositions and antioxidant/ anti-inflammatory activities of steam distillate from freeze-dried onion (*Allium cepa* L.) Sprout." *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10462-10467.

¹⁶ D. S. Nielsen, H. N. Hoang, R. Lohman, F. Diness, D. P. Fairlie. "Total synthesis, structure, and oral absorption of a thiazole cyclic peptide, sanguinamide A." *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5720-5723.

¹⁷ Z. Xu, T. Ye. "Thiazoline and thiazole and their derivatives in natural product synthesis." *Heterocycles in Natural Product Synthesis* **2011**, 459-505.

¹⁸ A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, A. Locatelli, R. Bossa, A. Fraccari, I. Galatulas, G. Salvatore. "Potential antitumor agents. 24.1 synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones bearing at least one chlorine." *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2852-2855.

¹⁹ W. L. Kelly, N. J. Hillson, T. C. Walsh. "Excision of the epothilone synthetase B cyclization domain and demonstration of in trans condensation/cyclodehydration activity." *Biochemistry* **2005**, *44*, 13385-13393.

²⁰ M. A. Hariri, K. Jouve, F. Pautet, M. Domard, B. Fenet, H. Fillion. "Generation and trapping of 4-methylene-5-(bromomethylene)-4,5-dihydrothiazole with dienophiles." *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 405-410.

²¹ D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, "total syntheses of epothilones A and B." *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.

²² A. L. Flohic, C. Meyer, J. Cossy. "Total synthesis of (±)-mycothiazole and Formal enantioselective approach." *Org. Lett.* **2005**, *7*, 339-342.

²³ K. Hirai, H. Huginoto. "Syntheses of 2-disubstituted-amino-4-aryltiazolo-5-ylalkanoic acids." *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2292-2299.

²⁴ K. Hirai, H. Sugimoto, T. Ishiba. "Heterocyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno[3,2-*e*][1,4]diazepine, thiazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine, and s-triazolo[3,4-*c*]thiazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine derivatives." *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 253-260.

²⁵ O. Uchikawa, K. Fukatsu, M. Suno, T. Aono, T. Doi. "In vivo biological activity of antioxidative aminothiazole derivatives." *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2070-2077.

²⁶ W. K. M. Chong, S. S. Chu, R. K. Duvadie, L. Li, W. Xiao, Y. Yang. "4-Aminothiazole derivatives, their preparation and their use as inhibitors of cyclin-dependent kinases." *PCT Int. Appl. WO* 1999021845, **1999**.

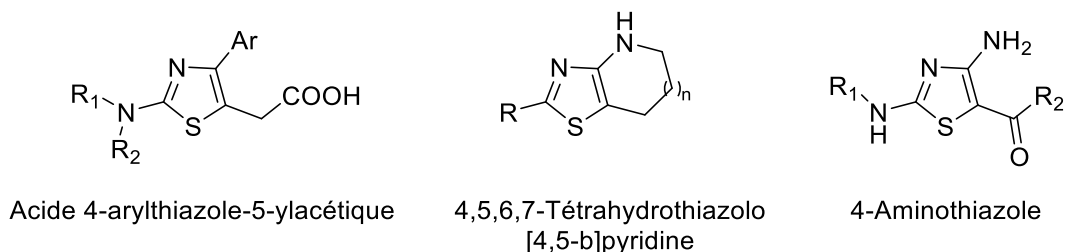


Figure 2. Exemples de molécules thiazoliques dans divers produits pharmaceutiques.

Plusieurs méthodes existent pour synthétiser des 4-amino-1,3-thiazoles. Parmi celles-ci nous avons :

Seybold et *al.* ont fait réagir le cyanamide, et l'ester éthylique de l'acide thiobenzoïque avec chloroacétonitrite en présence d'éthanolate de sodium pour obtenir le 4-amino-2-phénylthiazole-5-carbonitrile (Schéma 4).²⁷

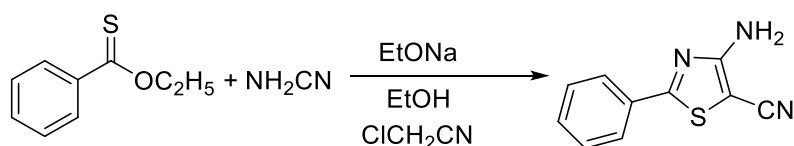


Schéma 4

En 1991, Cocco et *al.* ont décrit la synthèse du 4-amino-2-(phénylamino)thiazole-5-carbonitrile en faisant réagir un isothiocyanatobenzène avec de cyanamide dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium pour obtenir un intermédiaire thioester. Ensuite, le 4-amino-2-(phénylamino)thiazole-5-carbonitrile était obtenu par réaction entre le thioester et chloroacétone (Schéma 5).^{28,29}

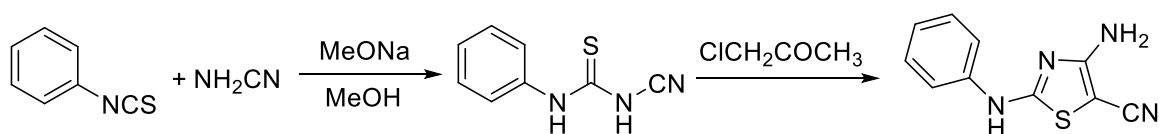


Schéma 5

²⁷ G. Seybold, H. Eilingsfeld. "Bicyclen der thiazol- und isothiazolreihe." *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 9, 1271-1446.

²⁸ M. T. Cocco, V. Onnis. "An improved procedure for the preparation of substituted thiazoles." *Synthesis* **1993**, 1993, 199-201.

²⁹ R. Lin, S. G. Johnson, P. J. Connolly, S. K. Wetter, E. Binnun, T. V. Hughes, W. V. Murray, N. B. Pandey, S. J. Moreno-Mazza, M. Adams, A. R. Fuentes-Pesquera, S. A. Middleton. "Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2333-2337.

La synthèse de 4-amino-1,3-thiazoles plus facilement se fait généralement à partir du sel de potassium cyanodithioimidocarbonate de méthyle (Schéma 6).^{30,31}

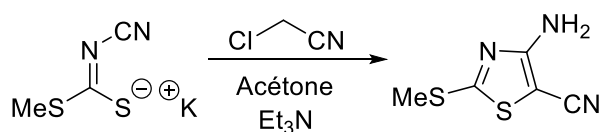


Schéma 6

Récemment, Thomae *et al.* ont décrit une méthode de synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles en «one pot» à partir du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** (Schéma 7).³²

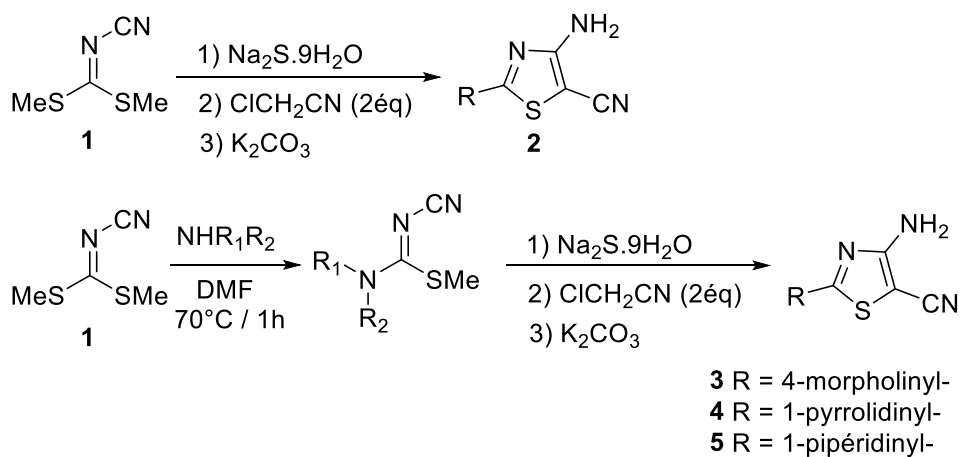


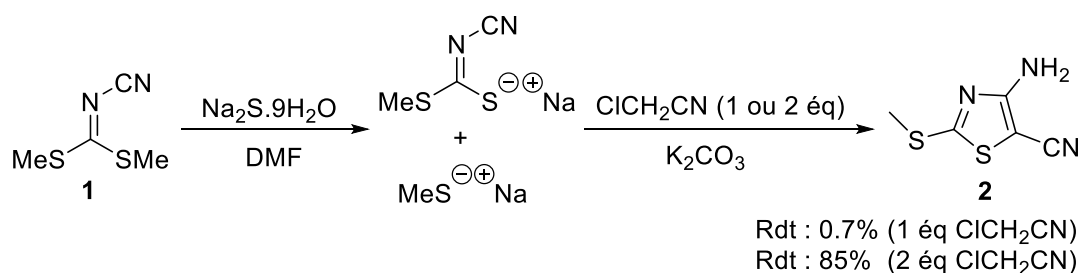
Schéma 7

Lors de cette réaction, un équivalent de méthylthiolate de sodium est libéré. Quand un seul équivalent de chloroacétonitrile est utilisé le rendement à la fin de la réaction est seulement de 0.7% en raison que le chloroacétonitrile réagit préférentiellement avec le méthylthiolate de sodium plutôt qu'avec le thiolate formé (Schéma 8).¹ Le 4-amino-5-cyano-1,3-thiazole **2** est obtenu avec un rendement de 85% en utilisant 2 équivalents de chloroacétonitrile.

³⁰ D. Wobig. "2-(Alkylthio)-4-amino-thiazoles." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 764, 125-130.

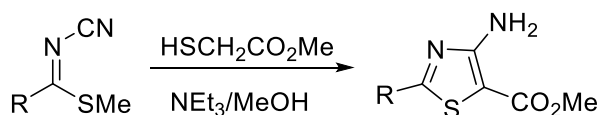
³¹ W. Walek, M. Pallas, M. Augustin. "Beiträge zum reaktionsverhalten von derivaten der imidodithiokohlensäure-I : Cyclisierungsreaktionen mit kalium-alkyl-cyanimidodithiocarbonaten." *Tetrahedron* **1976**, 32, 623-627.

³² D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo-[4,5-*d*] [1,2,3]triazines." *Tetrahedron* **2008**, 64, 9309-9314.



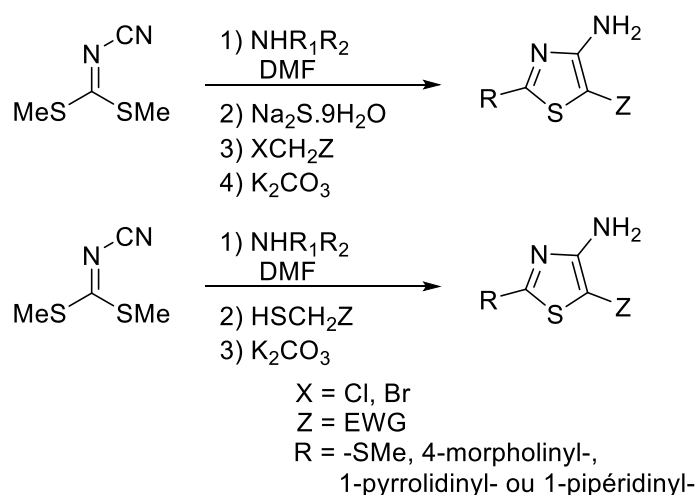
Sch\u00e9ma 8

Une strat\u00e9gie de synth\u00e8se de thioph\u00e8ne envisag\u00e9e est l'utilisation de thioglycolate d'alkyle, selon une m\u00e9thode pr\u00e9sent\u00e9e pour la premi\u00e8re fois en 1959 par Fiesselmann.³³ Cette m\u00e9thode est utilis\u00e9e pour la synth\u00e8se de thiazole par Ried *et al.*³⁴ Le 4-amino-1,3-thiazole est pr\u00e9par\u00e9 en pr\u00e9sence de thioglycolate de m\u00e9thyle et la tri\u00e9thylamine \u00e0 partir de c\u00e9t\u00e8ne (Sch\u00e9ma 9).



Sch\u00e9ma 9

\u00c0 partir du cyanodithioimidocarbonate de dim\u00e9thyle **1**, nous proposons deux voies: i) r\u00e9action avec sulfure de sodium suivie de traitement avec un halog\u00e9nure activ\u00e9; ii) r\u00e9action en pr\u00e9sence d'un thioglycolate d'alkyle (Sch\u00e9ma 10).



Sch\u00e9ma 10

³³ H. Fiesselmann. "Uber hydroxy- und aminothiophene (On hydroxy- and aminothiophene)." *Angew. Chem.* **1959**, *11*, 377-378.

³⁴ W. Ried, D. Kuhnt. "Thiazolsynthesen mit N-cyanimidsaureestern oder 3-cyanisoharnstoffen und thioglycolsaurederivaten." *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780-784.

2. Synthèse

Nous utiliserons la méthode décrite par Thomae *et al*³² à partir de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1**. Le composé a été obtenu facilement à partir de la cyanamide comme il a été décrit dans la littérature (Schéma 11).^{35,36,37}

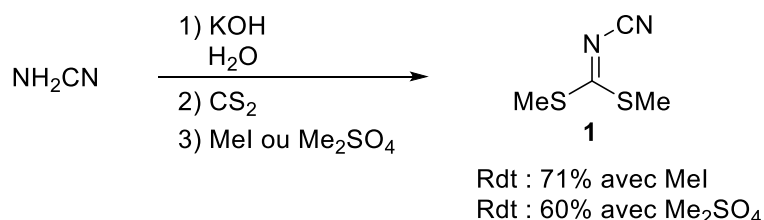


Schéma 11

2.1 Préparation de 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle

Le cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** réagit avec le sulfure de sodium en milieu DMF. La réaction du bromoacétate d'éthyle avec le thiolate formé permet par substitution nucléophile, la formation de l'intermédiaire **6a**, qui n'est pas isolé, et dont la cyclisation en milieu basique conduit directement au 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle **6** (Méthode A). Comme dans la synthèse des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles,¹³ pendant cette réaction, un équivalent de méthylthiolate de sodium est libéré. Le bromoacétate d'éthyle réagit préférentiellement avec le méthylthiolate de sodium plutôt qu'avec le thiolate précédemment formé. La réaction a été refaite avec trois équivalents de bromoacétate d'éthyle, dans ces conditions nous avons obtenu un mélange qui est difficile à séparer, contenant les thiazoles attendus et des produits secondaires non isolés. Ensuite, la réaction a été refaite, cette fois en utilisant deux équivalents de bromoacétate d'éthyle, et c'est dans ces conditions que nous avons obtenus le 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-carboxylate d'éthyle **6** avec un bon rendement de 63% (Schéma 12).

³⁵ R. J. Timmons, L. S. Wittenbrook. "Chemistry of cyanodithioimidocarbonic acid." *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1566-1572.

³⁶ M. Yokoyama, K. Kumata, N. Yamada, H. Noro, Y. Sudo. "Synthesis of nucleosides using ketene dithioacetals." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2309-2313.

³⁷ S. Y. Alqaradawi, G. H. Elgemeie. "Novel mercaptopurine and thioguanine analogues : the reaction of dimethyl *N*-cyanodithioiminocarbonate with oxo- and amino-diazoles." *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 805-815.

Méthode A

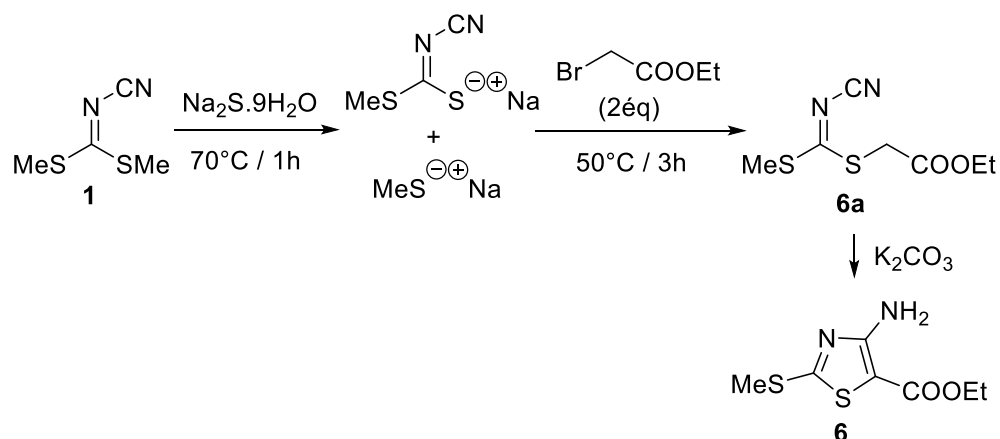


Schéma 12

Par réaction du sulfure de sodium avec le cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1**, des β -cyanométhanimidothioates sont obtenus. Ceux-ci subissent une alkylation lors d'une réaction de Gompper³⁸ pour donner les intermédiaires S-alkylés, qui conduisent aux 4-aminothiazoles par cyclisation de Thorpe-Ziegler (Schéma 13).³⁹

Mécanisme

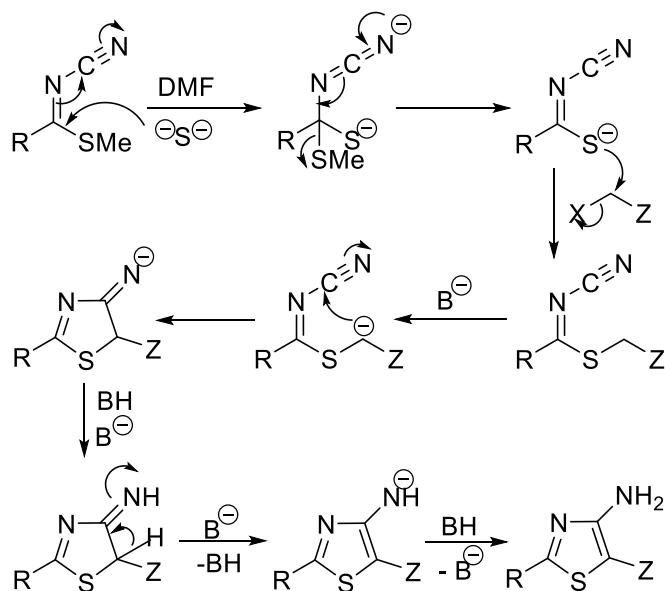


Schéma 13

³⁸ R. Gompper. "Über substituierte Keten-mercaptale und-aminale." *Angew. Chem.* **1961**, 73, 537-538.

³⁹ A. Edenhofer, H. Spiegelberg. "Studien über die Thorpe-Ziegler-Reaktion Eine neue Synthese des Pyrimidinteils von Thiamin." *Helvetica Chimica Acta* **1975**, 58, 1230-1240.

Ainsi, nous avons réalisé la réaction du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** avec le thioglycolate d'éthyle (Méthode B). La réaction a été réalisée à reflux pendant trois heures. Puis le carbonate de potassium est additionné et la cyclisation conduit directement au 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle **6** avec un rendement de 40% (Schéma 14).

Méthode B

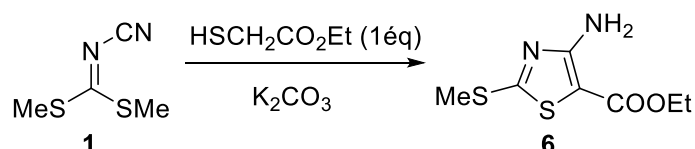


Schéma 14

2.2 Préparation de 4-amino-2-(substitué)thiazole-5-carboxylate d'éthyle

Le cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** est mis en solution dans du DMF, puis un équivalent d'amine secondaire est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé une heure à 70 °C. Le sulfure de sodium est donc ajouté pour former le thiolate de sodium correspondant. Ensuite, le bromoacétate d'éthyle est ajouté au mélange suivi du carbonate de potassium qui permet l'obtention par cyclisation du thiazole attendu (Méthode C). Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque deux équivalents de bromoacétate d'éthyle sont additionnés (Schéma 15).

Méthode C

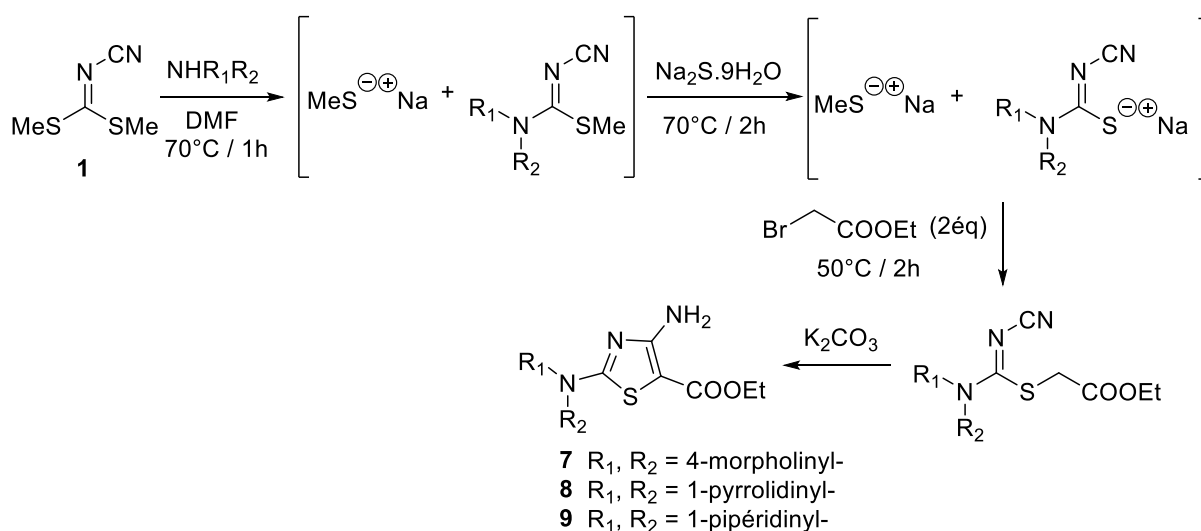


Schéma 15

Nous avons réalisé la réaction du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** avec le thioglycolate d'éthyle (Méthode D). Le diméthyl dithioimidocarbonate **1** est chauffé avec une amine secondaire pendant une heure, puis le thioglycolate d'éthyle suivi du carbonate de potassium sont additionnés au milieu réactionnel. Le chauffage du mélange est maintenu pendant trois heures (Schéma 16).

Méthode D

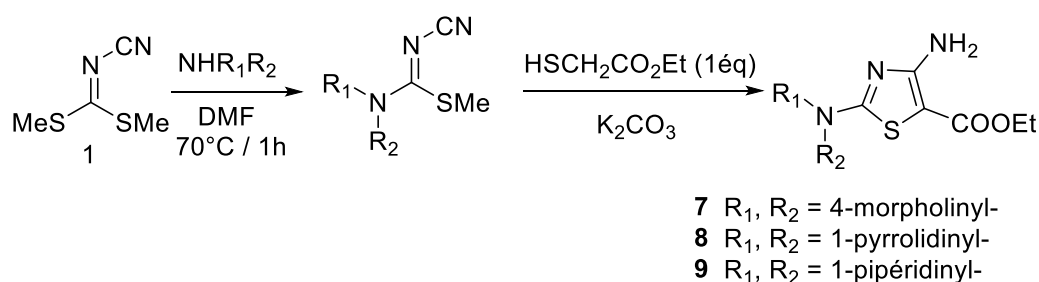


Schéma 16

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats obtenus des composés **6-9** (Tableau 1).

4-Amino-thiazole-5-carboxylate d'éthyle	Composé	Rendement (%)			
		Méthode A	Méthode B	Méthode C	Méthode D
	6	63	40		
	7			77	50
	8			71	65
	9			74	49

Tableau 1. Synthèse des 4-amino-thiazole-5-carboxylate d'éthyles.

En terme de rendement, la méthode A ou C est relativement bon, lorsque nous utilisons la

méthode A ou C pour les réactions prochainement.^{40,41}

2.3 Préparation des 4-amino-1,3-thiazoles

Nous avons synthétisé des thiazoles substitués **6-9** en position 2 par une amine secondaire ou méthylsulfanyl en utilisant la méthode A ou C en « one pot ». Cette méthode est très simple et très rapide. De plus les rendements obtenus sont satisfaisants. Nous avons aussi pu avoir accès à de nombreux thiazoles en faisant varier l'halogénure activé. Ainsi nous avons synthétisé les thiazoles substitués **10-23** en utilisant le 1-chloroacétone, 1-chloroacétophénone, ω-bromo-β-chloroacétophénone, bromonitrométhane (Schéma 17 et Tableau 2). Nous remarquons que le bromonitrométhane est ajouté goutte à goutte à 0 °C car l'addition est exothermique.⁴²

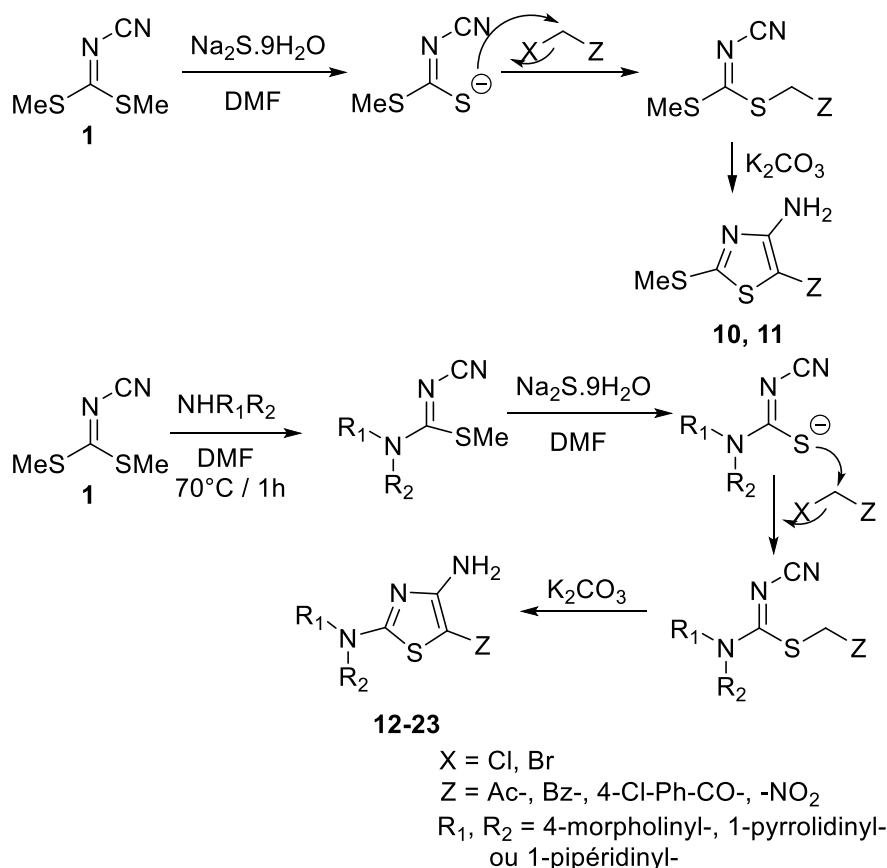


Schéma 17

⁴⁰ D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of new 2,4,5-trisubstituted 1,3-thiazoles and 1,3-selenazoles." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10453-10458.

⁴¹ D. Thomae, E. Perspicace, D. Henryon, Z. Xu, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of new tetrasubstituted thiophenes and selenophenes." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10453-10458.

⁴² D. Thomae, J. C. Rodriguez Dominguez, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3232-3235.

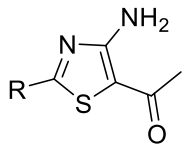
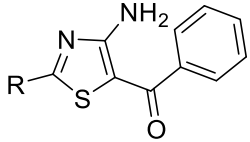
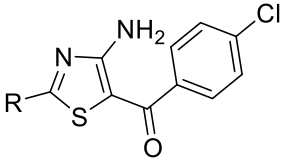
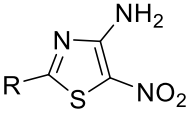
4-Amino-1,3-thiazole	Halogénure activé	-R	Composé	Rendement (%)
	Chloroacétone (2 éq)	-SMe	10	86
		4-Morpholinyl-	12	51
		1-Pyrrolidinyl-	13	75
		1-Pipéridinyl-	14	85
	Chloroacétophénone (2 éq)	-SMe	11	53
		4-Morpholinyl-	15	76
		1-Pyrrolidinyl-	16	82
		1-Pipéridinyl-	17	87
	ω-bromo-β-chloroacétophénone (2 éq)	4-Morpholinyl-	18	48
		1-Pyrrolidinyl-	19	65
		1-Pipéridinyl-	20	76
	Bromonitrométhane (2 éq)	4-Morpholinyl-	21	65
		1-Pyrrolidinyl-	22	72
		1-Pipéridinyl-	23	70

Tableau 2. Synthèse des 4-amino-1,3-thiazoles-5-substitués.

Nous avons adapté les conditions de réaction pour obtenir 18 nouveaux 4-amino-1,3-thiazoles. L'utilisation du sulfure de sodium permet d'introduire beaucoup de groupements différents en position 5 du thiazole. Continuation, nous allons étudier la réaction de diazotation d'amines en position 4 de certaines 4-amino-1,3-thiazoles.

II. Préparation des 4-amino-1,3-sélénozoles

1. Bibliographie

Le séléniure a été découvert par Jöns Jacob Berzelius et Johan Gottlieb Gahn en 1817 dans la matière subsistant lors de la préparation de l'acide sulfurique. Le séléniure a longtemps été considéré comme un composé toxique. En effet, le séléniure est un oligoélément à très faible dose, mais il est plus toxique sous forme d'oxydations séléniates et de sélénite ou d'hydrogène sélénié. Pendant les 25 dernières années, l'intérêt pour la chimie du séléniure est fortement

augmenté^{43,44,45,46,47,48} Aujourd'hui le sélénium est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives, par exemple, anti-oxydantes,⁴⁹ antivirales,⁵⁰ anti-inflammatoires,⁵¹ anti-tumorales,⁵²...

Le motif 1,3-sélénazole est intéressant dû à ses propriétés pharmacologiques. Les systèmes 1,3-sélénazoliques possédaient des propriétés antibiotiques et anticancéreuses.^{53,54,55,56,57,58} Un éminent exemple est la sélénazolofurine, un C-glycosylsélénazole, a des propriétés anti-tumorale et anti-virale (Figure 3).⁵⁹

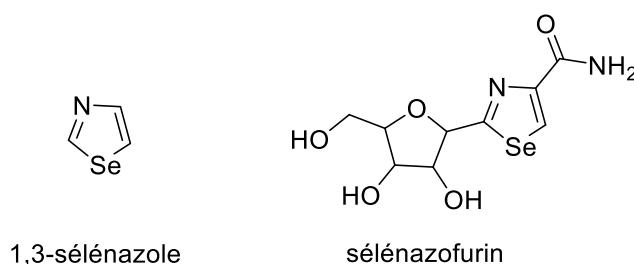


Figure 3. Exemples de molécules 1,3-sélénazoliques dans divers produits pharmaceutiques.

En générale, les 1,3-sélénazoles sont préparés par cyclisation des α -halocétones avec des

- ⁴³ H. Rheinboldt. "Methoden der organischen chemie, schwefel-, selen-, tellur-vrebindungen." *Thieme Verlag* **1967**, IX.
- ⁴⁴ D. L. Klayman, W. H. H. Günther. "Organic selenium compounds: their chemistry and biology." *John Wiley and Sons* **1973**.
- ⁴⁵ K. B. Sharpless, K. M. Gordon, R. F. Lauer, D. W. Patrick, S. P. Singer, M. W. Young. "The utility of selenium reagents in organic synthesis." *Chemica Scripta* **1975**, 8A, 9-13.
- ⁴⁶ C. Paulmier. "Selenium reagents and intermediates in organic synthesis." *Pergamon Press* **1986**.
- ⁴⁷ S. Patai, Z. Rappoport. "The chemistry of organic selenium and tellurium compounds." *John Wiley and Sons* **1987**.
- ⁴⁸ G. Mughesh, W. W. Du Mont, H. Sies. "Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds." *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125-2179.
- ⁴⁹ J. Turlo, B. Gutkowska, F. Herolda. "Effect of selenium term enrichment on antioxidant activities and chemical composition of *Lentinula edodes* (Berk.) Pegl. mycelial extracts." *Food and Chemical Toxicology* **2010**, 48, 1085-1091.
- ⁵⁰ M. P. Rayman. "Selenium and human health." *Lancet* **1972**, 379, 1256-1268.
- ⁵¹ L. H. Duntas. "Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms." *Hormone and Metabolic Research* **2009**, 41, 443-447.
- ⁵² J. Lu, H. Pei, C. Ip, D. J. Lisk, H. Ganther, H. J. Thompson. "Effect of an aqueous extract of selenium-enriched garlic on in vitro markers and in vivo efficacy in cancer prevention." *Carcinogenesis* **1996**, 17, 1903-1907.
- ⁵³ R. Larsen. "Comprehensive heterocyclic chemistry II." *Elsevier Science* **1996**, 3, 493-510.
- ⁵⁴ W. D. Pfeiffer. "Science of synthesis." *Thieme Verlag : Stuttgart, New York* **2002**, 11, 941-989.
- ⁵⁵ I. Lalezari, M. Shafiee. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry." *Elsevier Science* **1984**, 6, 333-363.
- ⁵⁶ T. Wirth. "Modern Developments in Organic Synthesis." *Springer* **2000**.
- ⁵⁷ M. Koketsu, H. Ishihara. "Synthesis of 1,3-selenazine and 1,3-selenazole and their biological activities." *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 175-185.
- ⁵⁸ H. Below, W. D. Pfeiffer, K. Geisler, M. Lalk, P. Langer. "1,3-Selenazole." *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 3637-3639.
- ⁵⁹ B. M. Goldstein, F. Takusagawa, H. W. Berman, P. C. Srivastava, R. K. Robins. "Structural studies of a new antitumor and antiviral agent: selenazofurin and its α -anomer." *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1394-1400.

séléno-carboxamides (Schéma 18).^{58,60,61,62,63,64,65,66,67,68,}

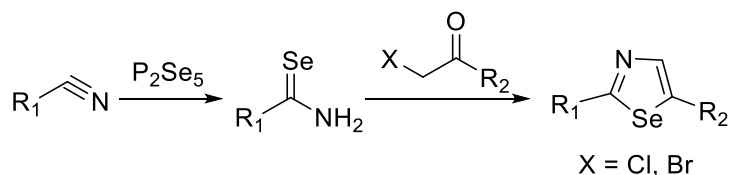


Schéma 18

Par exemple, les cétones telles que la cyclohexanone ou la 2-phénylacétophénone sont chauffées en présence de sélénourée et de diiode pour former des 2-amino-1,3-sélénozoles 4,5-disubstitués. (Schéma 19).^{69,70,71,72,73}

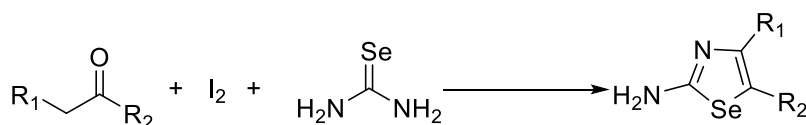


Schéma 19

⁶⁰ R. Kaminski, R. S. Glass, A. Skowronska. "A convenient synthesis of selenocarboxamides from nitriles." *Synthesis* **2001**, 2001, 1308-1310.

⁶¹ L. L. Lai, D. H. Reid. "Synthesis of primary selenocarboxamides and conversion of alkyl selenocarboxamides into selenazoles." *Synthesis* **1993**, 1993, 870-872.

⁶² K. Geisler, W. D. Pfeiffer, C. Müller, E. Nobst, E. Bulka, P. Langer. "Synthesis and functionalization of 4-halomethyl-1,3-selenazoles." *Synthesis* **2003**, 2003, 1215-1220.

⁶³ K. Geisler, A. Jacobs, A. Künzler, M. Mathes, I. Girrleit, B. Zimmermann, E. Bulka, W. D. Pfeiffer, P. Langer. "Efficient synthesis of primary selenocarboxylic amides by reaction of nitriles with phosphorous(V) selenide." *Synlett* **2002**, 2002, 1983-1986.

⁶⁴ M. Koketsu, M. Imagawa, T. Mio, H. Ishihara. "Preparation of 1,3-Selenazoles Using Selenazadienes." *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 831-834.

⁶⁵ M. Koketsu, K. Kanoh, H. Ando, H. Ishihara. "A Facile Synthesis of 2-Amino-1,3-selenazole by Reaction of N,N-Unsubstituted Selenourea with Ketone." *Heteroatom Chemistry* **2006**, 17, 88-92.

⁶⁶ M. Koketsu, Y. Fukuta, H. Ishihara. "Preparation of N,N-unsubstituted selenoureas and thioureas from cyanamides." *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6333-6335.

⁶⁷ A. Ogawa, J. Miyaka, Y. Karasaki, S. Murai, N. Sonoda. "Synthesis utilizing reducing ability of carbon monoxide. A new method for synthesis of selenocarboxamides : reaction of nitriles with selenium, carbon monoxide, and water." *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 384-386.

⁶⁸ H. J. Backer, H. Bos. "Preparation of some 2-aminoselenazoles." *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas et de la Belgique* **1943**, 62, 580-584.

⁶⁹ P. F. Zhang, Z. C. Chen. "Hypervalent iodine in synthesis 53 : synthesis of 2,4-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted-1,3-selenazoles." *Synthesis* **2000**, 2000, 1219-1222.

⁷⁰ M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao. "Supramolecular synthesis of selenazoles using selenourea in water in the presence of β -cyclodextrin under atmospheric pressure." *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1849-1851.

⁷¹ M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, B. Srinivas, R. Sridhar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao. "Aqueous phase one-pot synthesis of 2-aminothiazole- or 2-aminoselenazole-5-carboxylates from β -keto esters, thiourea or selenourea, and N-bromosuccinimide under supramolecular catalysis." *Synthesis* **2007**, 2007, 3469-3472.

⁷² K. Geisler, W. D. Pfeiffer, A. Künzler, H. Below, E. Bulka, P. Langer. "Synthesis of 1,3-selenazoles and bis(selenazoles) from primary selenocarboxylic amides and selenourea." *Synthesis* **2004**, 2004, 875-884.

⁷³ L. C. King, R. J. Hlavacek. "The reaction of ketones with iodine and selenourea." *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1864-1865.

2. Synthèse

Nous avons utilisé la même méthode que précédemment pour les 4-amino-1,3-thiazoles c'est-à-dire en partant du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** et nous avons obtenue en « one-pot » de nouveaux 4-amino-1,3-sélénazoles. Le sélénure de sodium fraîchement est préparé en faisant réagir l'hydroxyde de sodium, la rongalite (Sodium hydroxyméthanesulfinate) avec le sélénium poudre dans l'eau et filtré sous atmosphère d'argon (Schéma 20).⁴²

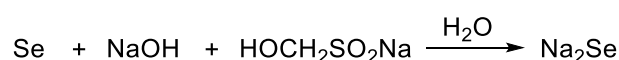


Schéma 20

Il existe deux méthodes possibles pour accéder à ces 4-amino-sélénazoles (schéma 5). Dans un cas le cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** est chauffé dans du DMF en présence de l'amine secondaire. L'intermédiaire obtenu est condensé avec le sélénure de sodium. Le sélénate formé est condensé avec halogénure activé puis cyclisé pour conduire aux dérivés **28-38** substitué par une amine secondaire en position 2. Il est possible aussi de réagir le cyanodithioimidocarbonate de diméthyle **1** avec le sélénure de sodium pour obtenir le sélénate intermédiaire, condensé et cyclisé de la même manière que précédemment. Dans ce cas on obtient les dérivés **24-27** thiométhylés en position 2 (Schéma 21 et 22). Les composés sont obtenus avec des rendements bons (Tableau 3).

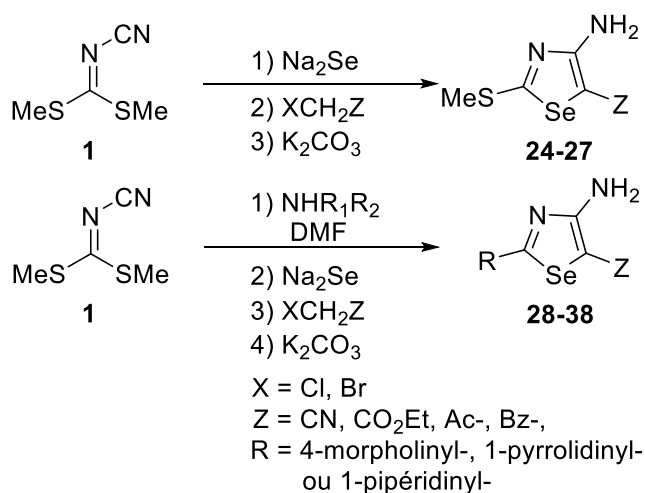
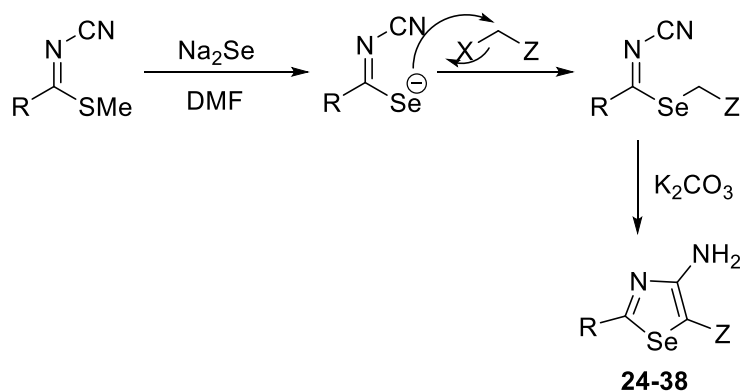


Schéma 21

Mécanisme



X = Cl, Br
 Z = CN, CO₂Et, Ac-, Bz-,
 R = -SMe, 4-morpholiny-,
 1-pyrrolidiny- ou 1-pipéridiny-

Schéma 22

4-Amino-1,3-sélénezole	Halogénure activée	-R	Composé	Rendement (%)
	Chloroacétonitrile (2 éq)	-SMe	24	10
		4-Morpholiny-	28	55
		1-Pyrrolidiny-	29	70
		1-Pipéridiny-	30	67
	Bromoacétate d'éthyle (2 éq)	-SMe	25	18
		4-Morpholiny-	31	51
		1-Pyrrolidiny-	32	52
		1-Pipéridiny-	33	50
	Chloroacétone (2 éq)	-SMe	26	70
		4-Morpholiny-	34	36
		1-Pyrrolidiny-	35	33
		1-Pipéridiny-	36	37
	Chloroacétophénone (2 éq)	-SMe	27	31
		4-Morpholiny-	37	29
		1-Pyrrolidiny-	38	70
		1-Pipéridiny-	39	43

Tableau 3. Synthèse des 4-amino-1,3-sélénezoles-5-substitués.

Ainsi, nous avons adapté les conditions de réaction pour obtenir 16 nouveaux 4-amino-1,3-sélénozoles. Nous allons étudier la réaction de diazotation d'amines en position 4 de certaines 4-amino-1,3-sélénozoles.

III. Accès aux halogénothiazoles et halogénosélénozoles

1. Bibliographie

Dans la découverte de médicaments, l'incorporation d'atomes d'halogène sur les candidats médicaments rend ceux-ci généralement plus lipophiles et moins soluble dans l'eau. En conséquence, les atomes d'halogènes sont utilisés d'améliorer la pénétration à travers les membranes et les tissus lipidiques avec la tendance pour certains médicaments de s'accumuler dans les tissus adipeux.⁷⁴ Il existe de nombreux types de médicaments avec des halogènes, par exemple, la *Loratadine* est un antihistaminique du récepteur de l'histamine H1 et permet de traiter les allergies,⁷⁵ la *Bromhexine* est un agent mucolytique qui utilise pour traiter les troubles de respiratoires associés à un mucus visqueux ou excessif⁷⁶...

Du point de vue chimique, ces dernières années, l'intérêt pour les halogénures d'aryles et hétéaryles est grandissant. Cet intérêt est dû aux réactions de couplage carbone-carbone tel que les couplages de Heck ou de Suzuki.^{77,78}

La réaction de Sandmeyer^{79,80,81} (Schéma 23) est la plus utilisée pour transformer la fonction amine primaire d'un cycle aromatique en un halogénure. Elle permet l'obtention de chloro-, bromo- ou iodo-arènes en traitant un sel de diazonium par soit un sel de cuivre chloré bromé ou iodure de potassium (Schéma 24).

⁷⁴ T. Gareth. "Medicinal Chemistry: An Introduction." *John Wiley and Sons* **1987**, 83-84.

⁷⁵ C. Holderoft. "Terfenadine, astemizole and loratadine: Second generation antihistamines." *The Nurse practitioner* **1993**, *18*, 13-14.

⁷⁶ I. K. Morton, J. M. Hall. "Concise Dictionary of Pharmacological Agents." *Springer* **2009**.

⁷⁷ I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii. "Catalytic Sandmeyer Bromination." *Synthesis* **2007**, *2007*, 2534-2538.

⁷⁸ E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel. "A New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines." *Synthesis* **2007**, *2007*, 81-84.

⁷⁹ C. F. H. Allen, J. R. Thirtle. "2-Bromopyridine." *Org. Syn. Coll.* **1955**, *3*, 136.

⁸⁰ T. Sandmeyer. "Traugott Sandmeyer: Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor in den aromatischen Substanzen." *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 1633-1635.

⁸¹ T. Sandmeyer. "Traugott Sandmeyer: Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor, Brom und Cyan in den aromatischen Substanzen." *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650-2653.

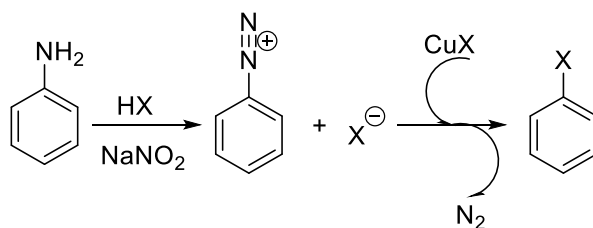


Schéma 23

Mécanisme de la diazotation par l'acide nitreux

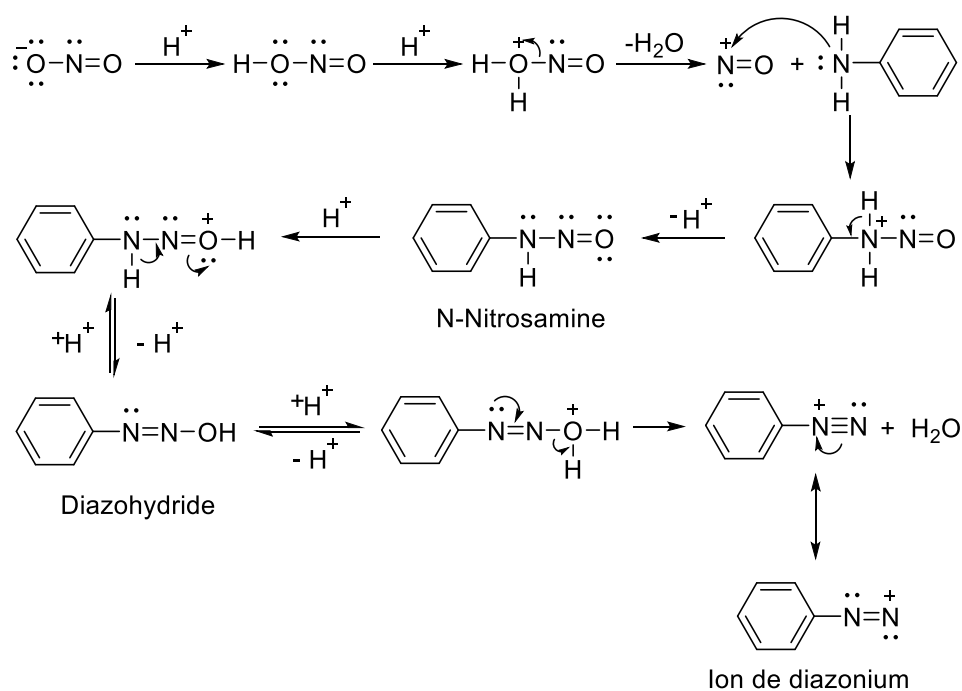


Schéma 24

Il s'agirait d'un mécanisme radicalaire au cours duquel le cuivre change de degré d'oxydation. Le diazonium est réduit par le cuivre, il se forme alors un radical aryle et le cuivre prend le degré d'oxydation (II). Puis l'halogène vient s'ajouter sur ce radical aryle, et il se forme un halogénarène et le cuivre (I) est régénéré (Schéma 25).

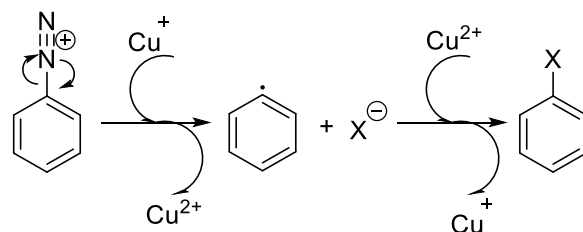


Schéma 25

En général, les dérivés halogénés sont obtenus avec des rendements satisfaisants. Cette réaction de Sandmeyer est rendue difficile par l'existence de nombreuses réactions compétitives (formation de biaryle, d'alcools aromatiques, de diaryldiazène...). Par exemple, dans le cas des 4-amino-5-cyano-1,3-thiazoles, une réaction de cyclisation se produit dans ces conditions (Schéma 26).⁸²

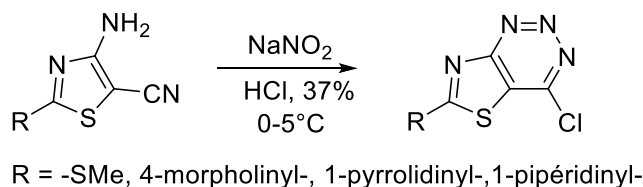


Schéma 26

Le rendement de la réaction de Sandmeyer dépend de la proportion du sel de cuivre utilisé, le mode d'addition, la température et la nature du sel de diazonium. Pour augmenter les rendements en diminuant les réactions compétitives, il existe beaucoup de modifications de cette réaction qui ont été effectuées. Les sels de cuivre (I) ont notamment été remplacés par du cuivre métal, des sels de cuivre (II) ou des sels d'autres métaux comme le fer (III), le cobalt (III) ou le zinc (III).⁸³ Toutefois bien que chacune de ces méthodes présente des avantages spécifiques, aucune n'a été utilisée massivement, et nous préférons généralement la méthode de Sandmeyer classique.

Il existe une autre méthode bien décrite dans la littérature et dérivant de cette réaction de Sandmeyer. Il s'agit de la méthode de Doyle^{84,85,86} qui utilise les alkyles nitrites comme agents de nitrosation à la place de l'acide nitreux et permet l'obtention de dérivés chlorés et bromés. Les sels de cuivre (II) sont utilisés ici. Le traitement d'arylamines avec le *tert*-butylnitrite et le bromure de cuivre (II) ou le chlorure de cuivre (II) dans l'acétonitrile résulte en la formation rapide de bromures ou chlorures aromatiques, d'oxyde de cuivre et d'alcool *tert*-butylique avec dégagement de diazote (Schéma 27).

⁸² D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9309-9314.

⁸³ H. H. Hodgson. "The Sandmeyer reaction." *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251-277.

⁸⁴ M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria. "Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 2. Substitutive deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper(II) halides. A direct and remarkably efficient conversion of arylamines to aryl halides." *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426-2431.

⁸⁵ M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliott, J. F. Dellaria. "Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 3. Arylation of olefinic compounds in the deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper(II) halides. A convenient and effective variation of the Meerwein arylation reaction." *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2431-2436.

⁸⁶ M. P. Doyle, M. A. Van Lente, R. Mowat, W. F. Fobare. "Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 7. Synthetic coupling of electrophilic bromination with substitutive deamination for selective synthesis of multiply brominated aromatic compounds from arylamines." *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2570-2575.



Schéma 27

Cette méthode permet la bromation des arylamines en «one pot », et présente l'avantage de générer moins de produit secondaire. L'utilisation d'un sel de cuivre (II) est essentielle dans cette réaction : CuX_2 agit ici comme acide de Lewis et favorise la nitrosation de l'amine dans le même temps. Il existe des réactions compétitives lorsqu'on utilise un sel de cuivre (I), et dans ce cas on obtient un mélange complexe. Lorsqu'un sel de cuivre (II) est utilisé, les dérivés halogénés sont synthétisés avec des rendements comparables ou supérieurs à ceux obtenus par la méthode classique de Sandmeyer.

2. Synthèse

2.1 Préparation des 4-chloro-1,3-thiazoles

Les 4-amino-1,3-thiazoles **2-17** précédemment synthétisés ont ainsi permis d'obtenir les chlorothiazoles correspondants.

Méthode A

La réaction de Sandmeyer a d'abord été testée pour synthétiser les chlorothiazoles (Schéma 28) mais cinq 4-chloro-1,3-thiazoles **40-44** (Tableau 3) sur huit 4-amino-1,3-thiazoles **6-10, 12-14** ont été obtenus avec des rendements de 24% à 78%. L'essai est échoué avec les 4-amino-1,3-thiazoles **9, 13, 14** par cette méthode.

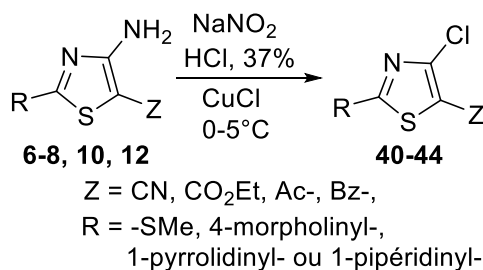


Schéma 28

Méthode B

Treize 4-chloro-1,3-thiazoles **40-52** (Tableau 4) ont été préparés à partir des seize 4-amino-1,3-thiazoles **2-17** par déamination substitutive des 4-amino-1,3-thiazoles en présence du nitrite de butyle et de chlorure de cuivre (II) avec des rendements de 42% à 80% (Schéma 29). Également, l'essai est échoué avec les 4-amino-1,3-thiazoles **9, 13, 14** par cette méthode.

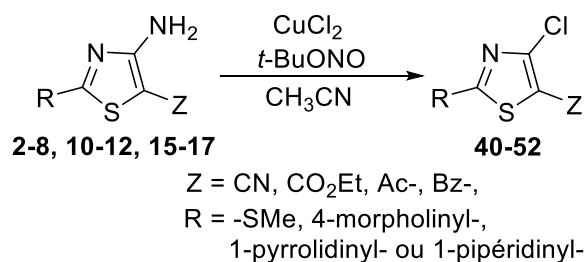


Schéma 29

4-Chloro-1,3-thiazoles	-R	Composé	Rendement (%)	
			Méthode A	Méthode B
	-SMe	40	77	80
	4-Morpholinyl-	41	24	42
	-SMe	42	73	78
	4-Morpholinyl-	43	51	66
	1-Pyrrolidinyl-	44	67	81
	-SMe	45		61
	4-Morpholinyl-	46		61
	1-Pyrrolidinyl-	47		66
	1-Pipéridinyl-	48		59
	-SMe	49		83
	4-Morpholinyl-	50		52
	1-Pyrrolidinyl-	51		58
	1-Pipéridinyl-	52		50

Tableau 4. Synthèse des 4-chloro-1,3-thiazoles.

Nous pouvons conclure que les rendements obtenus par la méthode B sont relativement bons. Pourtant, la méthode B sera utilisée par la suite pour préparer 4-bromo-1,3-thiazoles et 4-

bromo-1,3-sélénozoles.

2.2 Préparation des 4-bromo-1,3-thiazoles

Treize 4-bromo-1,3-thiazoles **53-65** (Tableau 5) ont été préparés à partir des seize 4-amino-1,3-thiazoles **2-17** par la méthode B en présence du nitrite de butyle et de bromure de cuivre (II) avec des rendements de 40% à 93% (Schéma 30). L'essai est échoué avec les 4-amino-1,3-thiazoles **9, 13, 14**.

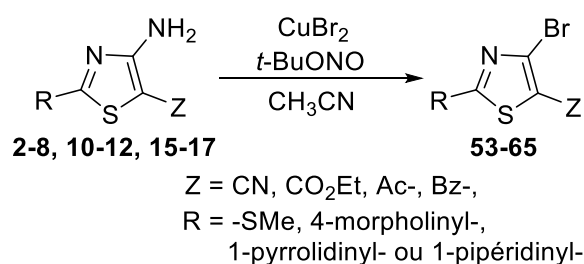


Schéma 30

4-Bromo-1,3-thiazoles	-R	Composé	Rendement (%)
	-SMe	53	85
	4-Morpholinyl-	54	55
	-SMe	55	87
	4-Morpholinyl-	56	67
	1-Pyrrolidinyl-	57	88
	-SMe	58	68
	4-Morpholinyl-	59	76
	1-Pyrrolidinyl-	60	71
	1-Pipéridinyl-	61	93
	-SMe	62	85
	4-Morpholinyl-	63	76
	1-Pyrrolidinyl-	64	91
	1-Pipéridinyl-	65	76

Tableau 5. Synthèse des 4-bromo-1,3-thiazoles.

En générale, les bromures (**53-65**) ont été obtenus avec des rendements plus élevés que les chlorures (**40-52**) car le CuBr₂ est plus activé que le CuCl₂ comme cela a été bien décrit par Doyle et al.⁸⁴

2.3 Préparation des 4-bromo-1,3-sélézoles

Les 4-Bromo-1,3-sélézoles **66-72** (Tableau 6) ont été préparés à partir des 4-amino-1,3-sélézoles **24, 26, 27, 28, 37-39** par la méthode B en présence de nitrite de butyle et de bromure de cuivre (II) avec des rendements de 40% à 93% (Schéma 31).

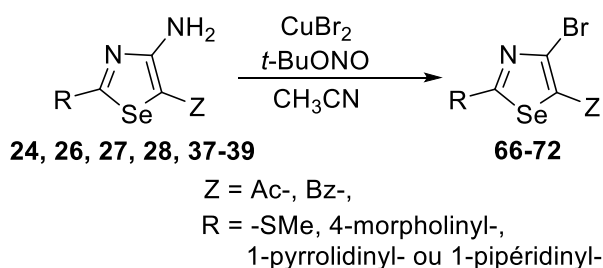


Schéma 31

4-Bromo-1,3-sélézoles	-R	Composé	Rendement (%)
	-SMe	66	11
	4-Morpholiny-	67	17
	-SMe	68	18
	4-Morpholiny-	69	19
	1-Pyrrolidiny-	70	21
	1-Pipéridiny-	71	18
	-SMe	72	15

Tableau 6. Synthèse des 4-bromo-1,3-sélézoles-5-substitués.

IV. Synthèse des thiéno[2,3-*d*]thiazoles et thiéno[2,3-*d*][1,3]-sélénozoles

1. Bibliographie

Les benzothiazoles constituent un motif important en chimie hétérocyclique. Ils ont présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives,⁸⁷ notamment des activités anti-tumorales.⁸⁸ Etant donné l'importance de ces structures et dans le prolongement de notre démarche d'isostérie entre le benzène et le thiophène (ou sélénothiophène), nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés thiéno[2,3-*d*]thiazoliques et thiéno[2,3-*d*][1,3]-sélénozoles.

Deux voies de synthèse sont possibles pour obtenir ce type de bicycles condensés : i) soit la création du cycle thiazolique sur le dérivé thiophénique,⁸⁹ ii) soit la construction du deuxième hétérocycle sur le composés thiazolique.⁹⁰ Ayant à notre disposition un grand nombre de dérivés thiazoliques, nous nous sommes intéressés préférentiellement par la deuxième méthode.

En 1992, Athmathi *et al.* ont condensé le 4-chloro-thiazole-5-carbonitrile avec le thioglycolate d'éthyle pour donner un intermédiaire, dont la cyclisation en présence de éthanolate de sodium conduit au thiénothiazole correspondant avec un rendement 71% (Schéma 32).⁹¹

⁸⁷ F. Delmas, A. Avellaneda, C. D. Giorgio, M. Robin, E. D. Clercq, P. Timon-David, J. Galy. "Synthesis and antileishmanial activity of (1,3-benzothiazol-2-yl) amino-9-(10*H*)-acridinone derivatives." *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 685–690.

⁸⁸ D. Shi, T. D. Bradshaw, S. Wrigley, C. J. McCall, P. Lelieveld, I. Fichtner, M. F. G. Stevens, "Antitumor Benzothiazoles. 3.1 Synthesis of 2-(4-Aminophenyl) benzothiazoles and Evaluation of Their Activities against Breast Cancer Cell Lines in Vitro and in Vivo." *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375-3384.

⁸⁹ G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch. "Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*] thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles." *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9352-9357.

⁹⁰ S. Athmani, B. Iddon. "Azoles. Synthesis of derivatives of thieno[2,3-*d*]thiazole, 4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]thiazole, 2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole and isoxazolo[3,4-*d*] thiazole from thiazolidine-2,4-dione." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *8*, 973-977.

⁹¹ S. Athmani, B. Iddon. "Azoles. Part 10. Thiazolo[4',5':4,5]thieno[3,2-*d*] pyrimidine, a new heterocyclic ring system." *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7689-7702.

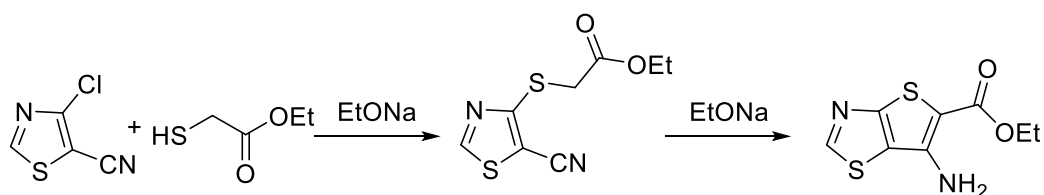


Schéma 32

Nous avons essayé la synthèse de dérivés thiéno[2,3-*d*]thiazoliques et thiéno[2,3-*d*][1,3]sélénozoliques en utilisant thioglycolate d'éthyle.

2. Synthèse des thiéno[2,3-*d*]thiazoles

Tous les halogénothiazoles **40-65** ont été substitués par le thioglycolate de méthyle en utilisant la méthode d'Athmathi. Mais, seulement deux thiéno[2,3-*d*]thiazoles **73** et **74** ont été obtenus en utilisant les chlorothiazoles **40** et **42** ou les bromothiazoles **53** et **55** (Schéma 33 et Tableau 7). Les autres halogénothiazoles n'ont pas pu être substitués par le thioglycolate de méthyle.

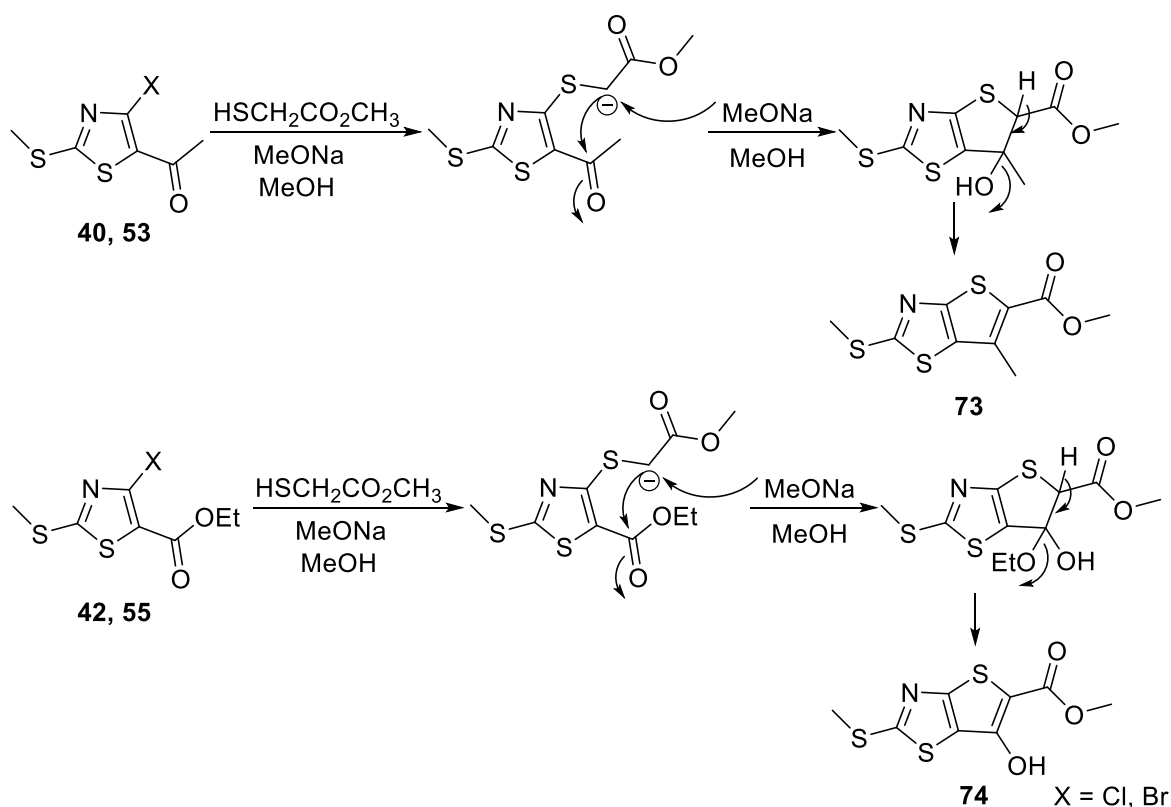


Schéma 33

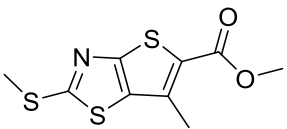
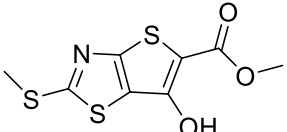
Thiéo[2,3- <i>d</i>]thiazoles	Composé	Halogénothiazoles	Rendement (%)
	73	Chlorothiazole 40	72
		Bromothiazole 53	80
	74	Chlorothiazole 42	20
		Bromothiazole 55	23

Tableau 7. Synthèse des 6-substitué-2-(méthylthio)thiéo[2,3-*d*]thiazole-5-carboxylate de méthyles

En effet, la labilité du groupement méthylsulfanyl du thiazole permet l'accès à d'autres composés. Dans la littérature plusieurs travaux ont été écrits sur des composés similaires où la substitution nucléophile aromatique du groupement méthylsulfanyl avait été réalisée avec des amines secondaires.^{92,93} Nous avons donc fait réagir le thiazole **73** avec 10 équivalents d'amine (qui joue le rôle de réactif et de solvant) et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit. Les thiazoles **75-77** sont obtenus avec les rendements de 39 et 68% respectivement (Schéma 34).

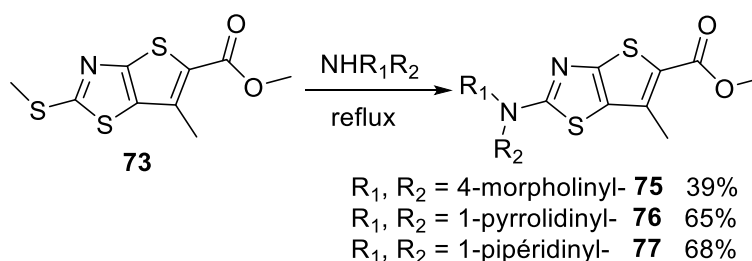


Schéma 34

3. Synthèse des thiéo[2,3-*d*][1,3]sélénazoles

Les thiéo[2,3-*d*][1,3]sélénazoles **78-81** sont obtenus en utilisant la méthode ci-dessus à partir de 1-(4-bromo-2-(méthylthio)-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one **66** avec les rendements de 33 et 98% respectivement (Schéma 35).

⁹² K. Gewalt, H. Schaefer, K. Eckert, T. Jeschke. "Neue synthese von substituierten 4-amino-chinazolinen und deren heteroanalogen." *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 206-213.

⁹³ K. Walczynski, O. P. Zuiderveld, H. Timmerman. "Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-npropylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists." *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 15-23.

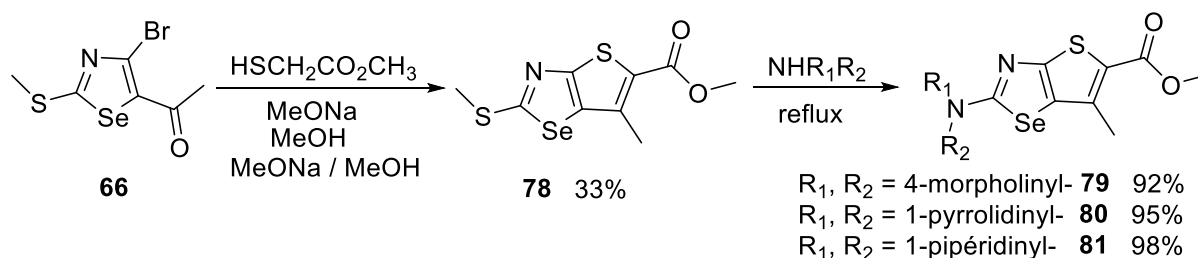


Schéma 35

V. Conclusions du Chapitre 1

A l'issue de ces différentes synthèses, nous disposons donc d'un certain nombre d'hétérocycles présentant des motifs thiazoles, sélénazoles, thiéno[2,3-*d*]thiazoles et thiéno[2,3-*d*][1,3]sélénazoles (Figure 4).

Les 4-amino-1,3-thiazoles et les 4-amino-1,3-sélénazoles ont été préparés en deux étapes à partir de la cyanamide. Les 4-halogéno-1,3-thiazoles et les 4-halogéno-1,3-sélénazoles ont été synthétisés par la méthode de Doyle. En dernière étape, nous avons préparé neuf composés bi-hétérocycliques en deux étapes. Tous ces composés ont été obtenus en quantité suffisante pour test biologiques.

Dans le Chapitre II, nous allons étudier les résultats des tests biologiques.

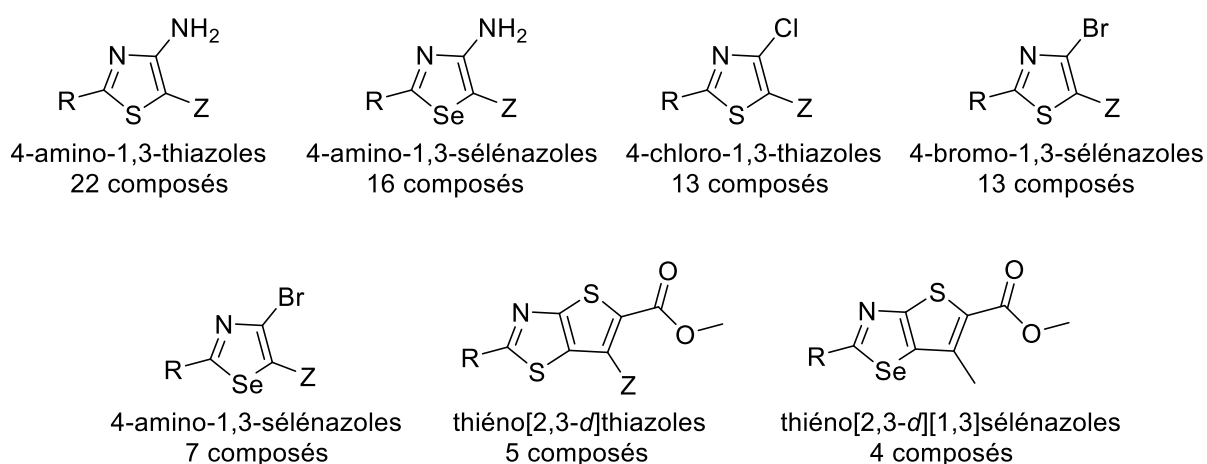


Figure 4. Ensemble des hétérocycles de synthèse

Partie expérimentale I

I. Généralités

1. Températures de fusion

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

2. Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250.

Les solvants utilisés (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$) sont indiqués entre parenthèses.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une référence interne (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$).

Les abréviations suivantes sont utilisées :

s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet.

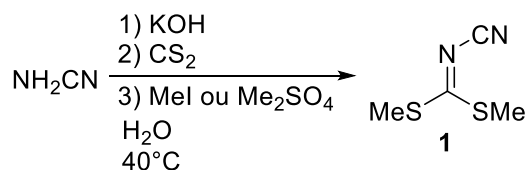
3. Spectres de masse

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire, sur Bruker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESI-FTICR/MS QFT-9 4T.

4. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur l'appareil ThermoScientific Flash 2000.

II. Synthèse du cyanodithioimidocarbonate de diméthyle



Mode opératoire

Dans un ballon de 250 ml sont placés 20 mmol (1 éq.) de cyanamide dans 80 ml de l'eau. 40 mmol (2 éq.) d'hydroxyde de potassium sont ajoutées et la solution est agitée pendant 45 minutes à température ambiante. Ensuite, 20 mmol (1 éq.) de disulfure de carbone sont ajoutés et la solution est chauffée à 40°C pendant deux heures environ jusqu'à dissolution de tout le disulfure de carbone (apparition d'une phase unique de couleur orange). La solution est refroidie à 0°C et 60 mmol (3 éq.) d'iodure de méthyle ou 30mmol (1.5 éq.) de sulfate de diméthyle sont additionnés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Le précipité jaune est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois avec de l'eau, séché et recristallisé dans l'EtOH.

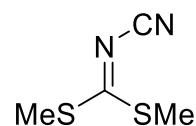
Cyanodithioimidocarbonate de diméthyle 1

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 71%

Point de fusion : 58 °C

Litt. :⁹⁴ 57 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 2.70 (s, 6H, 2×CH₃).

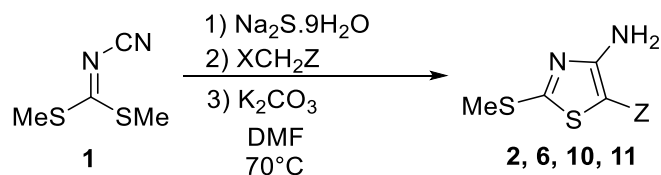
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 15.8, 112.3, 193.8.

⁹⁴ L. S. Wittenbrook. "The chemistry of *N*-cyanodithioimidocarbonic acid. III. An intermediate in heterocyclic synthesis." *J. Heterocyclic. Chem.* **1975**, 12, 37-42.

III. Synthèse des 4-amino-1,3-thiazoles

1. Synthèse des 4-amino-2-(méthylthio)thiazole-5-substitués

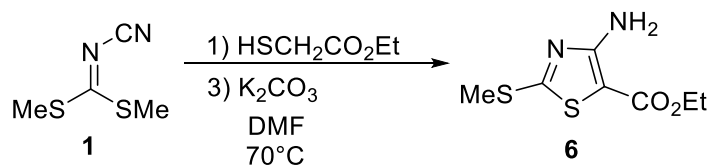
Méthode A



Mode opératoire général

Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF. Puis, 10 mmol (1 éq.) de sulfure de sodium nonahydraté sont ajoutés. Après une heure de chauffage, 20 mmol (2 éq.) d'halogénure activé sont ajoutées à 50°C. Le chauffage est maintenu pendant deux heures supplémentaires à 50 °C. Enfin, 10 mmol (1 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés et la solution est chauffée une heure à 50 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Méthode B



Mode opératoire général

Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte-bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF. Puis, 10 mmol (1 éq.) de thioglycolate d'éthyle suivie de 10 mmol (1 éq.) de carbonate de

potassium sont ajoutés et la solution est chauffée trois heures à 70 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

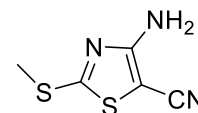
1. 4-Amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carbonitrile 2

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 85%

Point de fusion : 205 °C

Litt. :⁹⁵ 204 – 206 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.62 (s, 3H, CH₃), 7.22 (sl, 2H, NH₂).

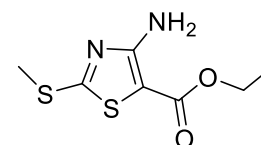
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 15.5, 67.2, 114.4, 165.5, 172.3.

2. 4-Amino-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 6

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 63% (Méthode A), 40% (Méthode B)

Point de fusion : 104 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.21 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 2.65 (s, 3H, CH₃), 4.15 (m, 2H, CH₂), 6.99 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 4.6, 15.4, 59.6, 89.2, 162.5, 163.0, 172.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₁₁N₂O₂S₂ [M+H]⁺ : 219.0256 ; trouvé : 219.0280.

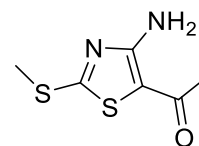
⁹⁵ E. Evers. "Structure and reactivity of activated carbon-nitrogen double bonds. 9. A new synthesis of substituted 4-amino-1, 3-thiazoles." *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* **1985**, 327, 604-608.

3. 1-(4-Amino-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)éthan-1-one 10

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 56%

Point de fusion : 158 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.20 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, 3H, CH₃), 7.60 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 15.5, 29.2, 101.5, 162.7, 172.8, 186.9.

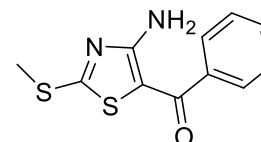
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₆H₈N₂OS₂Na [M+Na]⁺ : 210.9970 ; trouvé : 210.9950.

4. (4-Amino-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 11

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 53%

Point de fusion : 116 °C



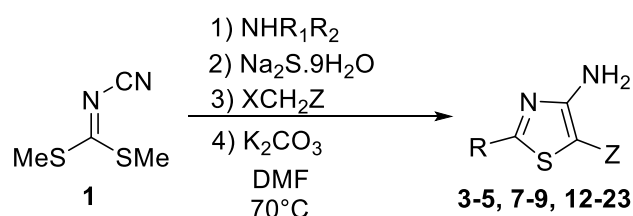
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.65 (s, 3H, CH₃), 7.51 (m, 3H, 3×CH), 7.67 (m, 2H, 2×CH), 8.09 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 15.4, 99.8, 126.8, 128.5, 131.0, 141.6, 166.4, 175.6, 184.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₀N₂OS₂Na [M+Na]⁺ : 273.0127 ; trouvé : 273.0140.

2. Synthèse des 4-amino-1,3-thiazole

Méthode C

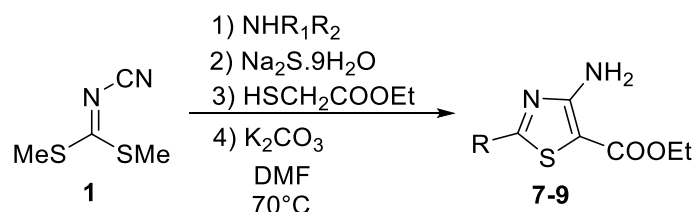


Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF.

Partie expérimentale : Synthèse des 4-amino-1,3-thiazoles

10 mmol (1 éq.) d'amine secondaire sont ajoutées au mélange. La solution est chauffée à 70 °C pendant une heure. Puis, 10 mmol (1 éq.) de sulfure de sodium nonahydraté sont ajoutés. Après une heure de chauffage, 20 mmol (2 éq.) d'halogénure activé sont ajoutés à 50 °C (à 0 °C pour bromonitrométhane). Le chauffage est maintenu pendant deux heures supplémentaires à 50 °C. Enfin, 10 mmol (1 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés et la solution est chauffée une heure à 50 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Méthode D



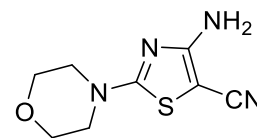
Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte-bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF. 10 mmol (1 éq.) d'amine secondaire sont ajoutées au mélange. La solution est chauffée à 70 °C pendant une heure. Puis, 10 mmol (1 éq.) de thioglycolate d'éthyle suivie de 10 mmol (1 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés et la solution est chauffée trois heures à 70 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

1. 4-Amino-2-morpholinothiazole-5-carbonitrile 3

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 78%

Point de fusion : 236 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 3.39 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 5.0$ Hz), 3.65 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 5.0$ Hz), 6.81 (sl, 2H, NH_2).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 47.4, 56.9, 65.2, 116.5, 165.1, 170.0.

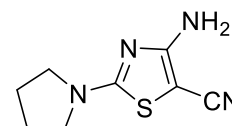
2. 4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 4

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 299 °C

Litt. :⁹⁶ 303 – 305 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.94 (t, 4H, 2×CH₂, *J* = 7.5 Hz), 3.33 (t, 4H, 2×CH₂, *J* = 7.5 Hz), 6.75 (sl, 2H, NH₂).

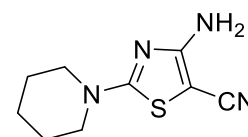
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 25.0, 49.1, 56.2, 116.9, 165.5, 166.2.

3. 4-Amino-2-(piperidin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 5

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 69%

Point de fusion : 145 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.55 (m, 6H, 3×CH₂), 3.40 (m, 4H, 2×CH₂), 6.74 (sl, 2H, NH₂).

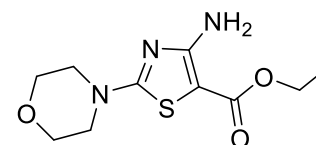
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 23.2, 24.6, 48.5, 56.2, 116.8, 165.3, 169.3.

4. 4-Amino-2-morpholinothiazole-5-carboxylate d'éthyle 7

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 77% (Méthode C), 50% (Méthode D)

Point de fusion : 132 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.18 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 3.43 (m, 4H, 2×CH₂), 3.66 (m, 4H, 2×CH₂), 4.08 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.80 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 14.6, 47.2, 58.7, 65.2, 163.1, 163.3, 169.4, 170.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₁₀H₁₆N₃O₃S [M+H]⁺ : 258.0907 ; trouvé : 258.0909.

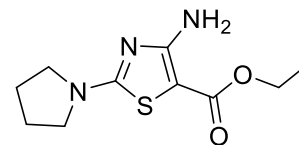
⁹⁶ G. Seybold, H. Eilingsfeld. "Bicyclic compounds of the thiazole and isothiazole series." *Liebigs Annalen der Chemie* **1979**, 1271-1279.

5. 4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 8

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 71% (Méthode C), 65% (Méthode D)

Point de fusion : 200 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.17 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 1.96 (m, 4H, 2×CH₂), 3.34 (m, 4H, 2×CH₂), 4.08 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.81 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.6, 25.1, 48.9, 58.5, 79.0, 121.4, 163.7, 166.7.

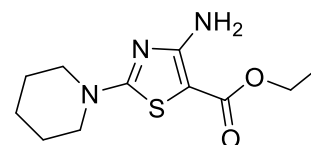
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₆N₃O₂S [M+H]⁺ : 242.0958 ; trouvé : 242.0966.

6. 4-Amino-2-(piperidin-1-yl)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 9

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 74% (Méthode C), 49% (Méthode D)

Point de fusion : 145 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.19 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 1.56 (m, 6H, 3×CH₂), 3.43 (m, 4H, 2×CH₂), 4.05 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.75 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.6, 23.3, 24.7, 48.2, 58.5, 79.2, 163.3, 163.7, 169.9.

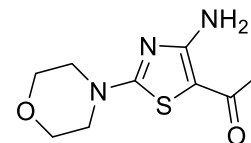
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₈N₃O₂S [M+H]⁺ : 256.1114 ; trouvé : 256.1093.

7. 1-(4-Amino-2-morpholinothiazol-5-yl) éthan-1-one 12

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 51%

Point de fusion : 174 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.46 (m, 4H, 2×CH₂), 3.67 (m, 4H, 2×CH₂), 7.60 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 28.6, 47.5, 65.2, 93.7, 163.6, 170.2, 184.5.

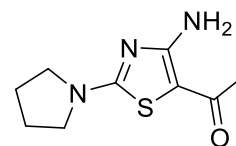
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₄N₃O₂S [M+H]⁺ : 228.0801 ; trouvé : 228.0787.

8. 1-(4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)éthan-1-one 13

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 75%

Point de fusion : 181 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.93 (m, 4H, 2×CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.38 (s, 4H, 2×CH₂), 7.65 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 24.9, 28.6, 49.0, 93.7, 164.2, 166.5, 183.9.

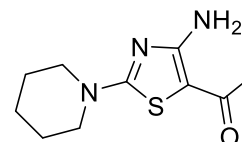
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₄N₃OS [M+H]⁺ : 212.0852 ; trouvé : 212.0861.

9. 1-(4-Amino-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-5-yl)éthan-1-one 14

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 85%

Point de fusion : 173 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.16 (s, 6H, 3×CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 3.47 (s, 4H, 2×CH₂), 7.60 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.3, 24.5, 28.6, 48.4, 93.4, 164.1, 169.5, 184.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₆N₃OS [M+H]⁺ : 226.1009 ; trouvé : 226.1011.

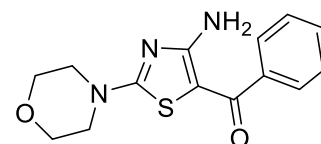
10. 1-(4-Amino-2-morpholinothiazol-5-yl)(phényl)méthanone 15

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 181 °C

Litt. :²⁴ 179 – 181 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.48 (m, 4H, 2×CH₂), 3.66 (m, 4H, 2×CH₂), 7.45 (m, 3H, 3×CH), 7.61 (m, 2H, 2×CH), 8.07 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 47.4, 65.2, 92.9, 126.6, 128.3, 130.7, 141.8, 166.0, 171.7, 182.1.

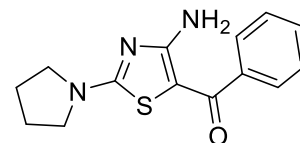
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₆N₃O₂S [M+H]⁺ : 290.0958 ; trouvé : 290.0955.

11. (4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 16

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 82%

Point de fusion : 181 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.94 (m, 4H, 2×CH₂), 3.45 (m, 4H, 2×CH₂), 7.45 (m, 3H, 3×CH), 7.61 (m, 2H, 2×CH), 8.25 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 24.9, 49.0, 93.1, 126.5, 128.6, 130.0, 142.0, 166.5, 168.1, 181.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₆N₃OS [M+H]⁺ : 274.1009 ; trouvé : 274.1069.

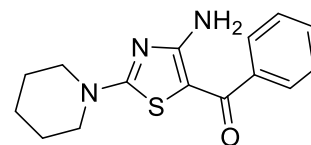
12. (4-Amino-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 17

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 87%

Point de fusion : 160 °C

Litt. :²⁴ 159 – 160 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.60 (m, 6H, 3×CH₂), 3.48 (m, 4H, 2×CH₂), 7.44 (m, 3H, 3×CH), 7.61 (m, 2H, 2×CH), 8.25 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.3, 24.8, 48.5, 92.8, 126.9, 128.4, 130.0, 142.0, 166.5, 171.1, 181.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₈N₃OS [M+H]⁺ : 288.1165 ; trouvé : 288.1166.

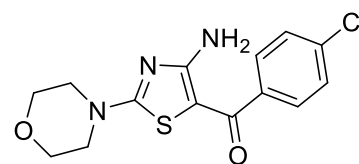
13. (4-Amino-2-morpholinothiazol-5-yl)(4-chlorophényl)méthanone 18

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 48%

Point de fusion : 135 °C

Litt. :²⁴ 151 – 152 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 3.45 (m, 4H, 2×CH₂), 4.37 (m, 4H, 2×CH₂), 7.52 (m, 2H, 2×CH), 7.62 (m, 2H, 2×CH), 8.15 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 47.4, 65.2, 92.8, 128.4, 128.5, 134.7, 140.5, 166.3, 171.7, 180.5.

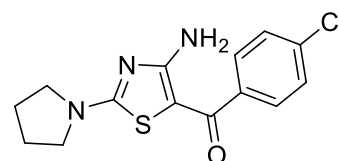
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₄H₁₅ClN₃O₂S [M+H]⁺ : 324.0568 ; trouvé : 324.0585.

14. (4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)(4-chlorophényl)méthanone 19

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 65%

Point de fusion : 210 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.95 (m, 4H, 2×CH₂), 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 7.52 (m, 2H, 2×CH), 7.65 (m, 2H, 2×CH), 8.25 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 24.9, 49.1, 93.0, 128.3, 130.4, 133.9, 140.7, 166.7, 168.1, 179.9.

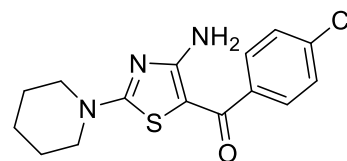
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₄H₁₄ClN₃OS [M+H]⁺ : 308.0619 ; trouvé : 308.0603.

15. (4-Amino-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-5-yl)(4-chlorophényl)méthanone 20

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 175 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.57 (m, 6H, 3×CH₂), 3.48 (m, 4H, 2×CH₂), 7.50 (d, 2H, 2×CH, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (d, 2H, 2×CH, *J* = 8.4 Hz), 8.25 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.2, 24.8, 48.6, 92.7, 128.3, 128.6, 133.9, 139.6, 166.7, 171.0, 180.0.

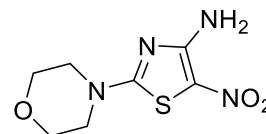
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇ClN₃OS [M+H]⁺ : 322.0775 ; trouvé : 322.0791.

16. 2-Morpholino-5-nitrothiazol-4-amine 21

Aspect : cristaux gris

Rendement : 65%

Point de fusion : 219 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.56 (sl, 4H, 2×CH₂), 3.68 (sl, 4H, 2×CH₂), 8.20 (sl, 1H, NH₂), 8.93 (sl, 1H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 44.0, 65.1, 109.7, 160.1, 168.0.

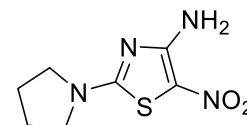
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₁₀N₄O₃SNa [M+Na]⁺ : 253.0366 ; trouvé : 253.0342.

17. 5-Nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-4-amine 22

Aspect : cristaux gris

Rendement : 72%

Point de fusion : 247 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.96 (m, 4H, 2×CH₂), 3.37 (m, 2H, CH₂), 3.58 (m, 2H, CH₂), 8.15 (sl, 1H, NH₂), 8.94 (sl, 1H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 24.8, 49.1, 109.8, 160.3, 164.7.

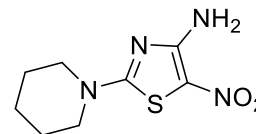
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₁₁N₄O₂S [M+H]⁺ : 215.0597 ; trouvé : 215.0601.

18. 5-Nitro-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-4-amine 23

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 70%

Point de fusion : 220 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 1.59 (m, 6H, 3 \times CH₂), 3.54 (m, 4H, 2 \times CH₂), 8.17 (sl, 1H, NH₂), 8.86 (sl, 1H, NH₂).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 21.3, 22.8, 24.8, 109.6, 160.5, 167.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₁₃N₄O₂S [M+H]⁺ : 229.0754 ; trouvé : 229.0735.

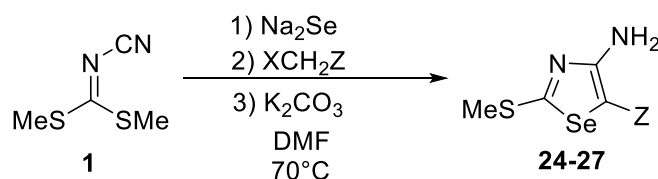
IV. Synthèse des 4-amino-1,3-sélénazoles

Préparation du séléniure de sodium Na_2Se

Dans un ballon de 100 ml sont placés 224 mmol (5.6 éq.) de soude en pastille et 96 mmol de rongalite (Hydroxyméthanesulfinate de sodium) (2.4 éq.) sont solubilisés dans 40 ml d'eau. 40 mmol (1 éq.) de séléniure sont ensuite ajoutés et le mélange est agité pendant une heure. Le précipité blanc obtenu est filtré sous atmosphère d'argon et le séléniure de sodium frais est rapidement utilisé pour la synthèse des sélénazoles.

1. Synthèse des 4-amino-2-(méthylthio)-1,3-sélénazole-5

-substitués



Mode opératoire général

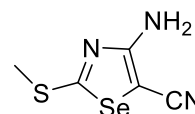
Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte-bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF. Puis, 10 mmol (1 éq.) de séléniure de sodium fraîchement préparés sont ajoutés. Après 20 minutes de chauffage, 20 mmol (2 éq.) d'halogénure activé sont ajoutées à 70°C. Le chauffage est maintenu pendant deux heures supplémentaires à 70 °C. Enfin, 10 mmol (1 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés et la solution est chauffée une heure à 70 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

1. 4-Amino-2-(méthylthio)-1,3-sélénazole-5-carbonitrile 24

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 10%

Point de fusion : 186 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.67 (s, 3H, CH₃), 7.08 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.7, 67.0, 116.5, 166.2, 176.8.

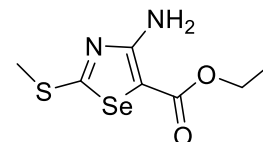
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₅H₅N₃NaSSe [M+Na]⁺ : 241.9261 ; trouvé : 241.9261.

2. 4-Amino-2-morpholino-1,3-sélénazole-5-carboxylate d'éthyle 25

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 18%

Point de fusion : 88 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.23 (t, 3H, CH₃, *J* = 4.5 Hz), 2.66 (s, 3H, CH₃), 4.16 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 5.89 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 14.6, 16.9, 60.4, 93.3, 162.9, 165.3, 176.9.

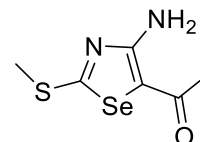
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₁₁N₂O₂SSe [M+H]⁺ : 266.9700 ; trouvé : 266.9710.

3. 1-(4-Amino-2-(méthylthio)-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one 26

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 70%

Point de fusion : 151 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 3H, CH₃), 6.80 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 11.8, 26.1, 99.2, 157.8, 171.4, 184.9.

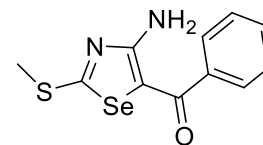
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₆H₉N₂OSe [M+H]⁺ : 236.9595 ; trouvé : 236.9606.

4. (4-Amino-2-(méthylthio)-1,3-sélénazol-5-yl)(phényl)méthanone 27

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 31%

Point de fusion : 121 °C

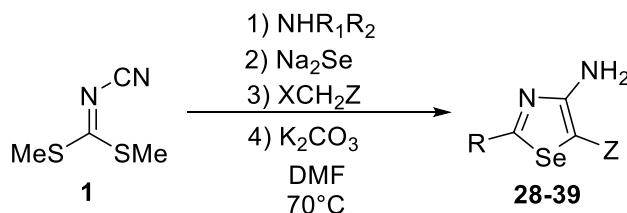


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.68 (s, 3H, CH₃), 7.51 (m, 3H, 3×CH), 7.65 (m, 2H, 2×CH), 8.28 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.8, 100.9, 126.5, 128.6, 130.8, 142.9, 165.6, 181.4, 186.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₁N₂OSSe [M+H]⁺ : 298.9751 ; trouvé : 298.9730.

2. Synthèse des 4-amino-1,3-sélénazoles



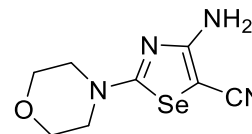
Dans un tricol de 250 ml, équipé d'un réfrigérant, d'un compte-bulle et d'un thermomètre, sont placés 10 mmol (1 éq.) de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle dans 20 ml de DMF. 10 mmol (1 éq.) d'amine secondaire sont ajoutées au mélange. La solution est chauffée à 70 °C pendant une heure. Puis, 10mmol (1 éq.) de séléniure de sodium fraîchement préparés sont ajoutées. Après 20 minutes de chauffage, 20 mmol (2 éq.) d'halogénure activé sont ajoutées à 70 °C. Le chauffage est maintenu pendant deux heures supplémentaires à 70 °C. Enfin, 10 mmol (1 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés et la solution est chauffée une heure à 70 °C. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

1. 4-Amino-2-morpholino-1,3-sélénazole-5-carbonitrile 28

Aspect : solide brun

Rendement : 55%

Point de fusion : 209 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.41 (m, 4H, 2×CH₂), 3.67 (m, 4H, 2×CH₂), 6.67 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 48.7, 56.2, 65.3, 118.3, 166.2, 171.2.

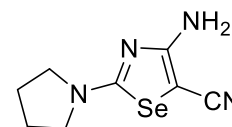
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₁₁N₄OSe [M+H]⁺ : 259.0093 ; trouvé : 259.0085.

2. 4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-sélénazole-5-carbonitrile 29

Aspect : solide brun

Rendement : 70%

Point de fusion : 302 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 3.38 (m, 4H, 2×CH₂), 6.60 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 25.1, 50.1, 55.5, 118.7, 166.5, 167.0.

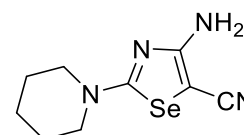
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₁₁N₄Se [M+H]⁺ : 243.0143 ; trouvé : 243.0144.

3. 4-Amino-2-(piperidin-1-yl)-1,3-sélénazole-5-carbonitrile 30

Aspect : solide brun

Rendement : 67%

Point de fusion : 236 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.54 (m, 6H, 3×CH₂), 3.35 (m, 4H, 2×CH₂), 6.63 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.3, 24.8, 48.5, 56.2, 116.7, 166.5, 170.2.

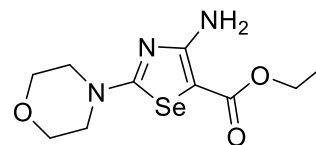
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₃N₄Se [M+H]⁺ : 257.0300 ; trouvé : 257.0313.

4. 4-Amino-2-morpholino-1,3-séénazole-5-carboxylate d'éthyle 31

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 31%

Point de fusion : 113 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 1.18 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 3.45 (m, 4H, 2×CH₂), 3.68 (m, 4H, 2×CH₂), 4.08 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.88 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 14.6, 47.2, 48.6, 58.8, 65.3, 164.9, 170.5, 171.4.

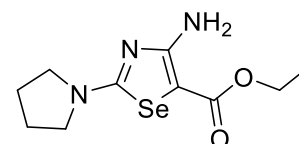
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₆N₃O₃Se [M+H]⁺ : 306.0351 ; trouvé : 306.0366.

5. 4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-séénazole-5-carboxylate d'éthyle 32

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 30%

Point de fusion : 195 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 1.19 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 3.44 (m, 4H, 2×CH₂), 4.08 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.91 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 14.7, 25.0, 48.9, 50.1, 58.6, 165.1, 166.7, 170.5.

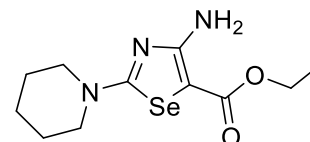
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₆N₃O₂Se [M+H]⁺ : 290.0402 ; trouvé : 290.0424.

6. 4-Amino-2-(pipéridin-1-yl)-1,3-séénazole-5-carboxylate d'éthyle 33

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 20%

Point de fusion : 140 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 1.18 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1 Hz), 1.59 (m, 6H, 3×CH₂), 3.55 (m, 4H, 2×CH₂), 4.07 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz), 6.86 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 14.6, 24.7, 38.9, 48.3, 49.8, 58.6, 165.0, 169.9, 170.4.

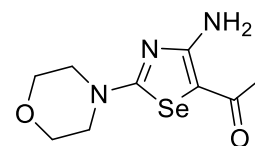
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₈N₃O₂Se [M+H]⁺ : 304.0599 ; trouvé : 304.0554.

7. 1-(4-Amino-2-morpholino-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one 34

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 33%

Point de fusion : 165 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.49 (m, 4H, 2×CH₂), 3.68 (m, 4H, 2×CH₂), 7.63 et 8.03 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 30.6, 48.7, 65.4, 94.6, 165.2, 171.2, 185.9.

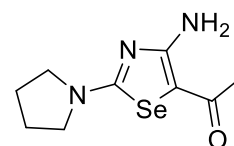
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₄N₃O₂Se [M+H]⁺ : 276.0246 ; trouvé : 276.0226.

8. 1-(4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one 35

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 37%

Point de fusion : 184 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.04 (m, 4H, 2×CH₂), 3.53 (s, 4H, 2×CH₂), 7.61 et 8.13 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 25.2, 30.8, 49.4, 94.8, 165.7, 167.3, 185.6.

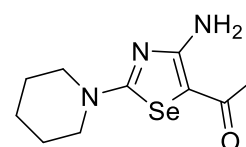
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₄N₃OSe [M+H]⁺ : 260.0297 ; trouvé : 260.0299.

9. 1-(4-Amino-2-(pipéridin-1-yl)-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one 36

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 21%

Point de fusion : 171 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.62 (s, 6H, 3×CH₂), 2.03 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 4H, 2×CH₂), 7.52 et 8.10 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.4, 24.8, 30.6, 50.1, 94.3, 165.6, 170.2, 185.6.

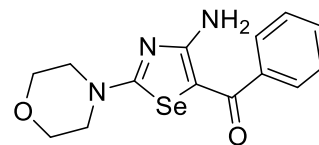
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₆N₃OSe [M+H]⁺ : 274.0453 ; trouvé : 274.0445.

10. (4-Amino-2-morpholino-1,3-séléazol-5-yl)(phényl)méthanone 37

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 29%

Point de fusion : 162 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 3.78 (m, 4H, 2×CH₂), 7.43 (m, 3H, 3×CH), 7.73 (m, 2H, 2×CH), 8.26 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 49.0, 65.8, 95.6, 126.8, 128.3, 130.2, 143.4, 166.6, 174.2, 186.0.

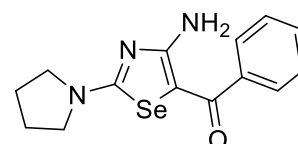
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₆N₃O₂Se [M+H]⁺ : 338.0403 ; trouvé : 338.0370.

11. (4-Amino-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-séléazol-5-yl)(phényl)méthanone 38

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 70%

Point de fusion : 153 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 3.23 (s, 2H, CH₂), 3.57 (s, 2H, CH₂), 7.44 (m, 3H, 3×CH), 7.61 (m, 2H, 2×CH), 7.96 et 8.79 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 24.9, 49.1, 93.1, 126.1, 128.6, 130.0, 142.1, 166.5, 168.2, 181.6.

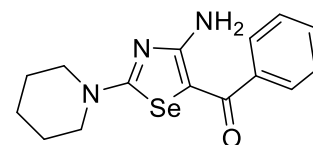
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₆N₃OSe [M+H]⁺ : 322.0453 ; trouvé : 322.0430.

12. (4-Amino-2-(pipéridin-1-yl)-1,3-séléazol-5-yl)(phényl)méthanone 39

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 43%

Point de fusion : 147 °C



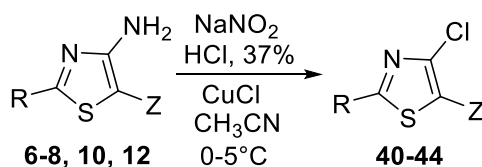
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.57 (m, 6H, 3×CH₂), 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 7.44 (m, 3H, 3×CH), 7.64 (m, 2H, 2×CH), 7.79 et 8.74 (sl, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 23.4, 24.8, 93.4, 126.1, 126.6, 128.3, 129.9, 143.8, 167.8, 172.0, 183.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₈N₃OSe [M+H]⁺ : 336.0610 ; trouvé : 336.0570.

V. Synthèse des 4-chloro-1,3-thiazoles

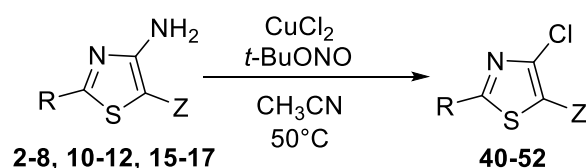
Méthode A



Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 ml, sont ajoutés 10 mmol (1 éq.) de 4-amino-1,3-thiazoles et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. A cet instant, la solution est refroidie à 0 °C et 14 mmol (1,4 éq.) de nitrite de sodium diluée dans l'eau (10 ml) sont additionnées goutte à goutte. Ensuite, 20mmol (2 éq.) de chlorure de cuivre (I) sont ajoutés doucement et la solution est agitée pendant 45 minutes à 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Le précipité est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois avec de l'eau, séché et recristallisé dans l'isopropanol.

Méthode B



Mode opératoire général

Le chlorure de cuivre (II) anhydre 12 mmol (1,2 éq.), le nitrite de butyle 15 mmol (1,5 éq.) et l'acétonitrile anhydre 40 ml sont introduits dans un tricol équipé d'un réfrigérant. La solution est maintenue sous agitation et chauffée à 50 °C pendant une heure. Puis, 10 mmol (1 éq.) de 4-amino-1,3-thiazoles sont alors ajoutés doucement. Après addition, le mélange réactionnel est laissé sous agitation toute la nuit. Pendant la réaction, la solution initialement verte foncée devient complètement noire. La solution est ensuite décomposée sur 100 ml d'eau et de glace. Le

Partie expérimentale : Synthèse des 4-chloro-1,3-thiazoles

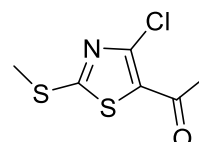
précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois avec de l'eau et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol. Dans le cas des composés **45**, la phase aqueuse est extraite par 3×25 ml d'éther, les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1. 1-(4-Chloro-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)éthan-1-one 40

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 77% (Méthode A), 80% (Méthode B)

Point de fusion : 66 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.1, 29.2, 131.7, 139.6, 173.8, 188.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₆H₇ClNOS₂ [M+H]⁺ : 207.9652 ; trouvé : 207.9670.

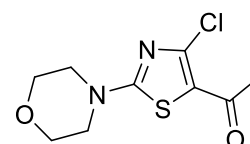
Analyse élémentaire calculé pour C₆H₆ClNOS₂ : C : 34.70, H : 2.91, N : 6.74, S : 30.88 ;
trouvé : C : 34.80, H : 7.29, N : 31.01, S : 31.01.

2. 1-(4-Chloro-2-morpholinothiazol-5-yl)éthan-1-one 41

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 24% (A), 42% (B)

Point de fusion : 176 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.49 (m, 4H, 2×CH₂), 3.68 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 28.5, 47.2, 65.1, 121.0, 140.0, 169.6, 187.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₁ClN₂O₂SNa [M+Na]⁺ : 269.0122 ; trouvé : 269.0120.

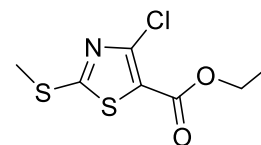
Analyse élémentaire calculé pour C₉H₁₁ClN₂O₂S : C : 43.81, H : 4.49, N : 11.35, S : 13.00 ;
trouvé : C : 43.86, H : 4.58, N : 11.71, S : 13.14.

3. 4-Chloro-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 42

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 73% (A), 78% (B)

Point de fusion : 48 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.25 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 2.72 (s, 3H, CH₃), 4.27 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.1, 15.8, 61.0, 118.9, 142.5, 158.6, 172.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₈ClNO₂S₂Na [M+Na]⁺ : 259.9577 ; trouvé : 259.9570.

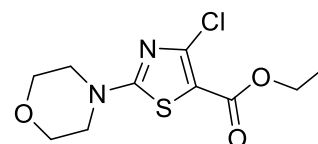
Analyse élémentaire calculé pour C₇H₈ClNO₂S₂ : C : 35.37, H : 3.39, N : 5.89, S : 26.98 ; trouvé : C : 35.39, H : 3.50, N : 6.32, S : 26.99.

4. 4-Chloro-2-morpholinothiazole-5-carboxylate d'éthyle 43

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 51% (A), 66% (B)

Point de fusion : 115 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.26 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 3.71 (m, 4H, 2×CH₂), 4.22 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.1, 47.2, 60.6, 65.1, 106.5, 142.3, 159.6, 169.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₃ClN₂O₃SNa [M+Na]⁺ : 299.0228 ; trouvé : 299.0220.

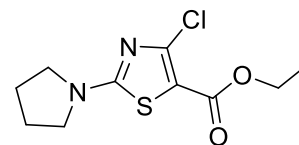
Analyse élémentaire calculé pour C₁₀H₁₃ClN₂O₃S : C : 43.40, H : 4.73, N : 10.12, S : 11.59 ; trouvé : C : 43.33, H : 4.83, N : 10.74, S : 11.69.

5. 4-Chloro-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 44

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 67% (A), 81% (B)

Point de fusion : 80 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.23 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 1.98 (m, 4H, 2×CH₂), 3.39 (m, 4H, 2×CH₂), 4.19 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.2, 25.1, 49.2, 60.4, 105.3, 142.7, 159.7, 165.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₄ClN₂O₂S [M+H]⁺ : 261.0459 ; trouvé : 261.0450.

Analyse élémentaire calculé pour C₁₀H₁₃ClN₂O₂S : C : 46.06, H : 5.03, N : 10.74, S : 12.30 ; trouvé : C : 46.00, H : 5.07, N : 10.96, S : 12.61.

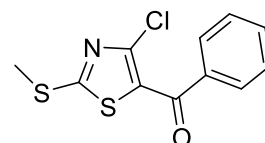
6. 4-Chloro-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 45

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : huile jaune

Rendement : 31%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.73 (s, 3H, CH₃), 7.54 (m, 2H, 2×CH), 7.67 (m, 1H, CH), 7.77 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.1, 127.8, 128.7, 129.2, 133.2, 137.4, 140.8, 173.2, 185.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₈ClNOS₂Na [M+Na]⁺ : 291.9628 ; trouvé : 291.9630.

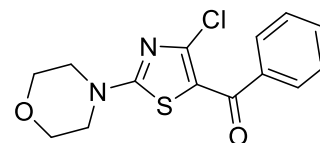
Analyse élémentaire calculé pour C₁₁H₈ClNOS₂ : C : 48.97, H : 2.99, N : 5.19, S : 23.77 ; trouvé : C : 48.83, H : 3.23, N : 5.09, S : 23.29.

7. (4-Chloro-2-morpholinothiazol-5-yl)(phényl)méthanone 46

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 61%

Point de fusion : 124 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.53 (m, 4H, 2×CH₂), 3.70 (m, 4H, 2×CH₂), 7.52 (m, 2H, 2×CH), 7.59 (m, 1H, CH), 7.64 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 47.3, 65.1, 117.6, 128.1, 128.3, 131.9, 138.6, 141.7, 170.0, 185.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₃ClN₂O₂SNa [M+Na]⁺ : 331.0278 ; trouvé : 331.0280.

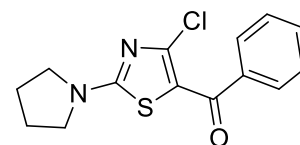
Analyse élémentaire calculé pour C₁₄H₁₃ClN₂O₂S : C : 54.46, H : 4.24, N : 9.07, S : 10.38 ; trouvé : C : 53.92, H : 4.35, N : 9.46, S : 10.46.

8. (4-Chloro-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 47

Aspect : solide brun

Rendement : 66%

Point de fusion : 257 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.02 (m, 4H, 2×CH₂), 3.45 (m, 4H, 2×CH₂), 7.54 (m, 2H, 2×CH), 7.61 (m, 1H, CH), 7.67 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 25.1, 49.5, 117.1, 127.9, 128.3, 131.7, 138.8, 142.2, 166.4, 185.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₄ClN₂OS [M+H]⁺ : 293.0510 ; trouvé : 293.0500.

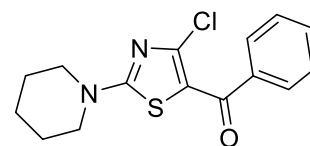
Analyse élémentaire calculé pour C₁₄H₁₃ClN₂OS : C : 57.43, H : 4.48, N : 9.57, S : 10.95 ; trouvé : C : 57.20, H : 4.65, N : 9.87, S : 10.77.

9. 4-Chloro-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 48

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 59 %

Point de fusion : 145 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 1.55 (m, 6H, 3×CH₂), 3.55 (m, 4H, 2×CH₂), 7.54 (m, 2H, 2×CH), 7.61 (m, 1H, CH), 7.67 (m, 2H, 2×CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 23.0, 24.6, 48.6, 116.9, 128.0, 128.3, 131.7, 138.8, 142.1, 169.4, 185.4.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₅H₁₆ClN₂OS [M+H]⁺ : 307.0666 ; trouvé : 307.0650.

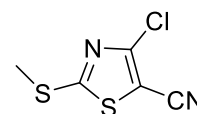
Analyse élémentaire calculé pour C₁₅H₁₅ClN₂OS : C : 58.72, H : 4.93, N : 9.13, S : 10.45 ; trouvé : C : 58.32, H : 5.22, N : 9.32, S : 10.14.

10. 4-Chloro-2-(méthylthio)thiazole-5-carbonitrile 49

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 83%

Point de fusion : 203 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 2.74 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 16.2, 99.1, 110.9, 147.4, 175.9.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₅H₄ClN₂S₂ [M+H]⁺ : 190.9499 ; trouvé : 190.9517.

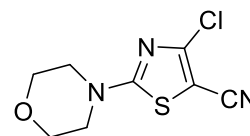
Analyse élémentaire calculé pour C₅H₃ClN₂S₂ : C : 31.50, H : 1.59, N : 14.69, S : 33.63 ; trouvé : C : 31.55, H : 1.49, N : 14.43, S : 33.63.

11. 4-Chloro-2-morpholinothiazole-5-carbonitrile 50

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 52%

Point de fusion : 156 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.49 (m, 4H, 2×CH₂), 3.69 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 47.6, 65.0, 85.6, 112.3, 147.2, 170.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₉ClN₃OS [M+H]⁺ : 230.0149 ; trouvé : 230.0160.

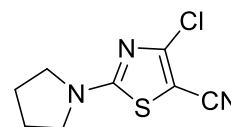
Analyse élémentaire calculé pour C₈H₈ClN₃OS : C : 41.83, H : 3.51, N : 18.29, S : 13.96 ;
trouvé : C : 42.01, H : 3.64, N : 18.74, S : 14.04.

12. 4-Chloro-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 51

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 48%

Point de fusion : 153 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.99 (m, 4H, 2×CH₂), 3.40 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 25.1, 49.8, 84.2, 112.7, 147.4, 166.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₉ClN₃S [M+H]⁺ : 214.0200 ; trouvé : 214.0200.

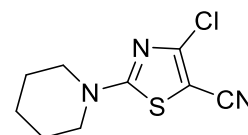
Analyse élémentaire calculé pour C₈H₈ClN₃S : C : 44.97, H : 3.77, N : 19.66, S : 15.01 ;
trouvé : C : 45.18, H : 3.92, N : 19.99, S : 15.06.

13. 4-Chloro-2-(piperidin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 52

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 50%

Point de fusion : 93 °C



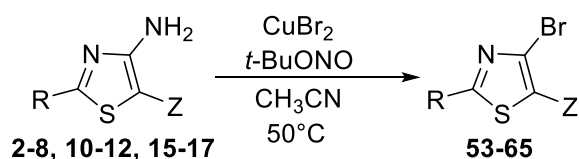
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.59 (m, 6H, 3×CH₂), 3.49 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.0, 24.5, 49.0, 84.6, 112.5, 147.4, 170.0.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₁ClN₃S [M+H]⁺ : 228.0357 ; trouvé : 228.0380.

Analyse élémentaire calculé pour C₉H₁₀ClN₃S : C : 47.47, H : 4.43, N : 18.45, S : 14.08 ;
trouvé : C : 47.55, H : 4.49, N : 18.43, S : 14.28.

VI. Synthèse des 4-bromo-1,3-thiazoles



Mode opératoire général

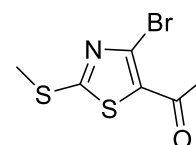
Le bromure de cuivre (II) anhydre 12 mmol (1,2 éq.), le nitrite de butyle 15 mmol (1,5 éq.) et 40 ml d'acétonitrile anhydre sont introduits dans un tricol équipé d'un réfrigérant. La solution est maintenue sous agitation et chauffée à 50 °C pendant une heure. Puis, 10 mmol (1 éq.) de 4-amino-1,3-thiazoles sont alors ajoutés doucement, après addition, le mélange réactionnel est laissé sous agitation toute la nuit. Pendant la réaction, la solution initialement verte foncée devient complètement noire. La solution est ensuite décomposée sur 100 ml d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois avec de l'eau et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol. Dans le cas du composé **58**, la phase aqueuse est extraite par 3×25 ml d'éther, les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ puis concentrées sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1. 1-(4-Bromo-2-(méthylthio)thiazol-5-yl) éthan-1-one 53

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 85%

Point de fusion : 72 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.1, 29.5, 128.0, 134.0, 174.6, 188.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₆H₇BrNOS₂ [M+H]⁺ : 251.9147 ; trouvé : 251.9140.

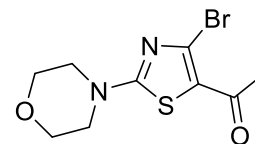
Analyse élémentaire calculé pour C₆H₆BrNOS₂ : C : 28.58, H : 2.40, N : 5.55, S : 25.43 ;
trouvé : C : 28.60, H : 2.49, N : 6.16, S : 25.44.

2. 1-(4-Bromo-2-morpholinothiazol-5-yl) éthan-1-one 54

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 55%

Point de fusion : 190 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 3.68 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 28.7, 47.3, 65.1, 123.3, 128.9, 170.1, 187.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₂BrN₂O₂S [M+H]⁺ : 290.9797 ; trouvé : 290.9810.

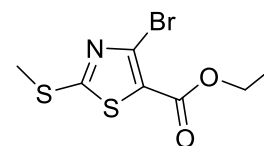
Analyse élémentaire calculé pour C₉H₁₁BrN₂O₂S : C : 37.13, H : 3.81, N : 9.62, S : 11.01 ; trouvé : C : 37.25, H : 3.93, N : 9.65, S : 11.03.

3. 4-Bromo-2-(méthylthio)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 55

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 87%

Point de fusion : 264 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.26 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 2.72 (s, 3H, CH₃), 4.28 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.0, 16.0, 61.6, 121.3, 130.7, 158.8, 174.0.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₇H₉BrNO₂S₂ [M+H]⁺ : 281.9253 ; trouvé : 281.9240.

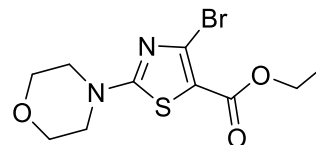
Analyse élémentaire calculé pour C₇H₈BrNO₂S₂ : C : 29.79, H : 2.86, N : 4.96, S : 22.73 ; trouvé : C : 29.95, H : 2.97, N : 5.45, S : 22.89.

4. 4-Bromo-2-morpholinothiazole-5-carboxylate d'éthyle 56

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 40 %

Point de fusion : 113 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.23 (m, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 3.48 (m, 4H, 2×CH₂), 3.68 (m, 4H, 2×CH₂), 4.19 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.1, 47.3, 60.6, 65.1, 108.8, 130.9, 159.7, 170.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₄BrN₂O₃S [M+H]⁺ : 320.9903 ; trouvé : 320.9910.

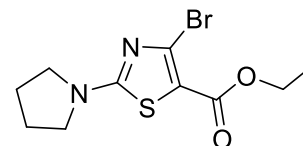
Analyse élémentaire calculé pour C₁₀H₁₃BrN₂O₃S : C : 37.39, H : 4.08, N : 8.72, S : 9.98 ; trouvé : C : 43.33, H : 4.83, N : 10.74, S : 11.69.

5. 4-Bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carboxylate d'éthyle 57

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 64%

Point de fusion : 66 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.23 (m, 3H, CH₃, *J* = 7.1Hz), 1.97 (m, 4H, 2×CH₂), 3.38 (m, 4H, 2×CH₂), 4.19 (m, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.2, 25.1, 49.3, 60.4, 107.5, 131.3, 159.8, 166.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₁₄BrN₂O₂S [M+H]⁺ : 304.9954 ; trouvé : 304.9940.

Analyse élémentaire calculé pour C₁₀H₁₃BrN₂O₂S : C : 39.35, H : 4.29, N : 9.18, S : 10.51 ; trouvé : C : 39.20, H : 4.27, N : 9.31, S : 10.59.

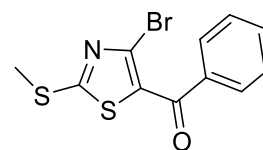
6. (4-Bromo-2-(méthylthio)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 58

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : huile jaune

Rendement : 68%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 2.71 (s, 3H, CH₃), 7.54 (m, 2H, 2×CH), 7.67 (m, 1H, CH), 7.77 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 16.1, 128.7, 128.7, 129.1, 129.8, 133.4, 137.4, 173.8, 185.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₉BrNOS₂ [M+H]⁺ : 313.9303 ; trouvé : 313.9310.

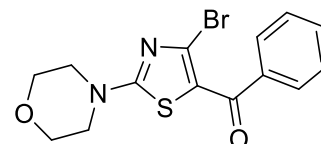
Analyse élémentaire calculé pour C₁₁H₈BrNOS₂ : C : 42.05, H : 2.57, N : 4.46, S : 20.41 ; trouvé : C : 42.34, H : 2.84, N : 4.83, S : 19.90.

7. (4-Bromo-2-morpholinthiazol-5-yl)(phényl)méthanone 59

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 76%

Point de fusion : 160 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 3.53 (m, 4H, 2×CH₂), 3.69 (m, 4H, 2×CH₂), 7.49 (m, 2H, 2×CH), 7.59 (m, 1H, CH), 7.65 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 47.5, 65.1, 119.3, 128.4, 129.2, 130.3, 132.0, 138.6, 171.1, 185.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₄BrN₂O₂S [M+H]⁺ : 352.9954 ; trouvé : 352.9960.

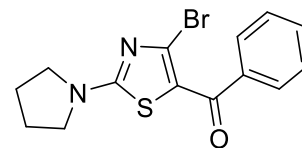
Analyse élémentaire calculé pour C₁₄H₁₃BrN₂O₂S : C : 47.60, H : 3.71, N : 7.93, S : 9.08 ; trouvé : C : 47.72, H : 3.85, N : 8.40, S : 9.12.

8. (4-Bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 60

Aspect : solide brun

Rendement : 71%

Point de fusion : 165 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.99 (m, 4H, 2×CH₂), 3.43 (m, 4H, 2×CH₂), 7.52 (m, 2H, 2×CH), 7.59 (m, 1H, CH), 7.65 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 25.1, 49.5, 118.7, 128.1, 128.3, 131.3, 131.8, 138.9, 167.5, 185.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₄BrN₂OS [M+H]⁺ : 337.0005 ; trouvé : 336.9990.

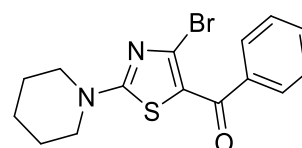
Analyse élémentaire calculé pour C₁₄H₁₃BrN₂OS : C : 49.86, H : 3.89, N : 8.31, S : 9.51 ; trouvé : C : 49.68, H : 4.03, N : 8.91, S : 9.48.

9. (4-Bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone 61

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 93%

Point de fusion : 123 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.60 (m, 6H, 3×CH₂), 3.52 (m, 4H, 2×CH₂), 7.51 (m, 2H, 2×CH), 7.58 (m, 1H, CH), 7.63 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.1, 24.6, 48.7, 118.5, 128.1, 128.3, 131.2, 131.8, 138.8, 170.5, 185.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆BrN₂OS [M+H]⁺ : 351.0161 ; trouvé : 351.0170.

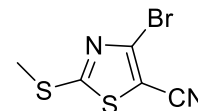
Analyse élémentaire calculé pour C₁₅H₁₅BrN₂OS : C : 51.29, H : 4.30, N : 7.98, S : 9.13 ; trouvé : C : 51.18, H : 4.40, N : 7.98, S : 9.30.

10. 4-Bromo-2-(méthylthio)thiazole-5-carbonitrile 62

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 81%

Point de fusion : 99 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 2.75 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 20.0, 104.7, 111.6, 136.0, 176.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₅H₄BrN₂S₂ [M+H]⁺ : 234.8994 ; trouvé : 234.9010.

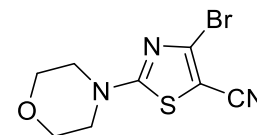
Analyse élémentaire calculé pour C₅H₃BrN₂S₂ : C : 25.54, H : 1.29, N : 11.91, S : 27.27 ;
trouvé : C : 25.89, H : 1.42, N : 12.43, S : 27.14.

11. 4-Bromo-2-morpholinothiazole-5-carbonitrile 63

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 76%

Point de fusion : 160 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 3.50 (m, 4H, 2×CH₂), 3.69 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 47.7, 65.0, 88.7, 111.4, 136.0, 171.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₉BrN₃OS [M+H]⁺ : 273.9644 ; trouvé : 273.9640.

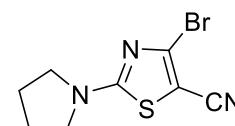
Analyse élémentaire calculé pour C₈H₈BrN₃OS : C : 35.05, H : 2.94, N : 15.33, S : 11.70 ;
trouvé : C : 34.98, H : 3.03, N : 15.33, S : 11.69.

12. 4-Bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 64

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 91%

Point de fusion : 126 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 1.98 (m, 4H, 2×CH₂), 3.40 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 25.1, 49.8, 87.3, 113.4, 136.2, 167.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₉BrN₃S [M+H]⁺ : 257.9695 ; trouvé : 257.9690.

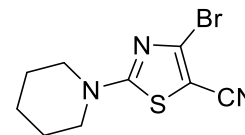
Analyse élémentaire calculé pour C₈H₈BrN₃S : C : 37.22, H : 3.12, N : 16.28, S : 12.42 ;
trouvé : C : 37.36, H : 3.26, N : 16.24, S : 12.48.

13. 4-Bromo-2-(pipéridin-1-yl)thiazole-5-carbonitrile 65

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 76%

Point de fusion : 122 °C



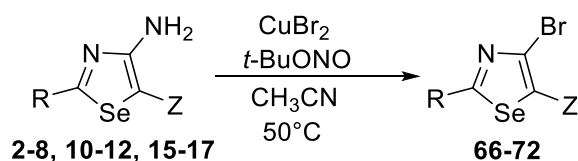
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 1.59 (m, 6H, 3×CH₂), 3.32 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 23.0, 24.5, 49.1, 87.7, 113.3, 136.1, 171.0.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₁BrN₃S [M+H]⁺ : 271.9852 ; trouvé : 271.9850.

Analyse élémentaire calculé pour C₉H₁₀BrN₃S : C : 39.72, H : 3.70, N : 15.44, S : 11.78 ;
trouvé : C : 39.57, H : 3.92, N : 15.19, S : 11.88.

VII. Synthèse des 4-bromo-1,3-sélénazoles



Mode opératoire général

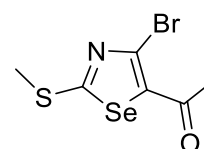
Le bromure de cuivre (II) anhydre 12 mmol (1,2 éq.), le nitrite de butyle 15 mmol (1,5 éq.) et 40 ml d'acétonitrile anhydre sont introduits dans un tricol équipé d'un réfrigérant. La solution est maintenue sous agitation et chauffée à 50 °C pendant une heure. Puis, 10 mmol (1 éq.) de 4-amino-1,3-sélénazoles sont alors ajoutés doucement, après addition, le mélange réactionnel est laissé sous agitation toute la nuit. Pendant la réaction, la solution initialement vert foncé devient complètement noire. La solution est ensuite décomposée sur 100 ml d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois avec de l'eau et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

1. 1-(4-Bromo-2-(méthylthio)sélénazol-5-yl)éthan-1-one 66

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 11%

Point de fusion : 71 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.63 (s, 3H, CH₃), 2.78 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 17.3, 29.4, 125.9, 139.9, 179.6, 190.5.

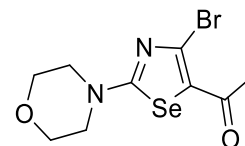
HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₆H₇BrNOSSe [M+H]⁺ : 299.8587 ; trouvé : 299.8605.

2. 1-(4-Bromo-2-morpholino-1,3-sévéno-5-yl)éthan-1-one 67

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 17%

Point de fusion : 172 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.57 (m, 4H, 2×CH₂), 3.81 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 28.8, 47.6, 48.9, 65.8, 128.0, 129.7, 173.1, 190.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₂BrN₂O₂Se [M+H]⁺ : 338.9238 ; trouvé : 338.9239.

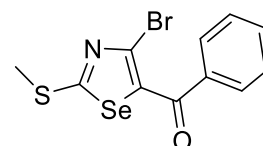
3. (4-Bromo-2-(méthylthio)-1,3-sévéno-5-yl)(phényl)méthanone 68

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : huile jaune

Rendement : 18%



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.76 (s, 3H, CH₃), 7.52 (m, 2H, 2×CH), 7.62 (m, 1H, CH), 7.85 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 16.4, 127.1, 128.2, 128.7, 130.5, 132.6, 126.6, 175.8, 187.4.

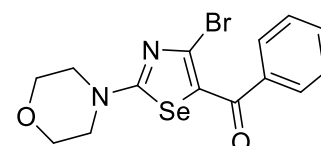
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₉BrNOSSe [M+H]⁺ : 361.8748 ; trouvé : 367.8771.

4. (4-Bromo-2-morpholino-1,3-sévéno-5-yl)(phényl)méthanone 69

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 19%

Point de fusion : 130 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 3.53 (m, 4H, 2×CH₂), 3.74 (m, 4H, 2×CH₂), 7.46 (m, 2H, 2×CH), 7.47 (m, 1H, CH), 7.65 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 47.8, 65.9, 121.1, 128.3, 128.5, 130.1, 132.1, 138.6, 171.7, 187.1.

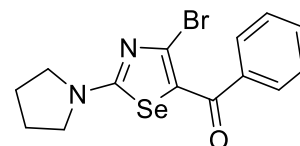
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₄BrN₂O₂Se [M+H]⁺ : 400.9395 ; trouvé : 400.9420.

5. 4-Bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)sélénoazol-5-yl)(phényl)méthanone 70

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 21%

Point de fusion : 175 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.19 (m, 4H, 2×CH₂), 3.54 (m, 4H, 2×CH₂), 7.46 (m, 2H, 2×CH), 7.55 (m, 1H, CH), 7.72 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 25.7, 49.7, 120.4, 128.4, 128.6, 130.1, 130.9, 138.9, 168.5, 187.0.

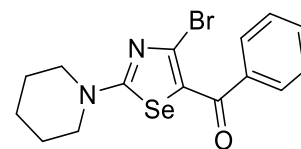
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₄H₁₄BrN₂OSe [M+H]⁺ : 384.9446 ; trouvé : 383.9468.

6. 4-Bromo-2-(piperidin-1-yl)sélénoazol-5-yl)(phényl)méthanone 71

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 18%

Point de fusion : 144 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.73 (s, 6H, 3×CH₂), 3.57 (s, 4H, 2×CH₂), 7.46 (m, 2H, 2×CH), 7.55 (m, 1H, CH), 7.72 (m, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 23.7, 25.1, 49.1, 123.9, 128.2, 128.7, 131.5, 138.9, 173.0, 188.8.

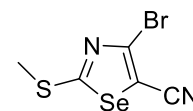
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆BrN₂OSe [M+H]⁺ : 398.9606 ; trouvé : 398.9618.

7. 1-(4-Bromo-2-(méthylthio)sélénoazol-5-yl)éthan-1-one 72

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 15%

Point de fusion : 132 °C



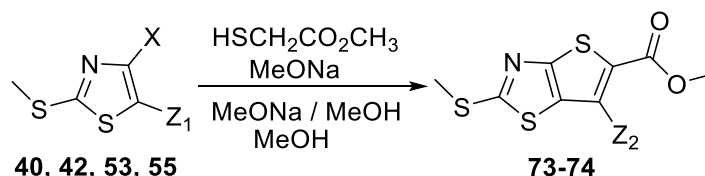
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.68 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 17.4, 104.0, 113.1, 134.8, 179.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₅H₃BrN₂NaS₂Se [M+H]⁺ : 304.8253 ; trouvé : 304.8268.

VIII. Synthèse des thiéno[2,3-d]-thiazoles

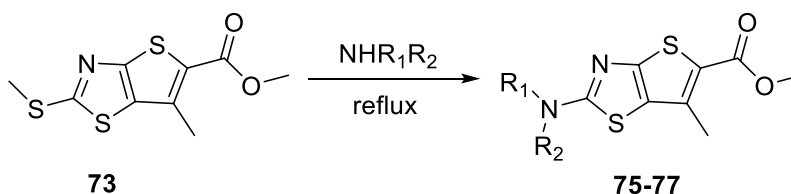
Méthode A



Mode opératoire général

Dans un tricol de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 5 mmol (1 éq.) de thioglycolate de méthyle et 5 mmol (1 éq.) de méthanolate de sodium sont ajoutés dans 30 ml de méthanol. La solution est ensuite chauffée à 60 °C pendant 15 minutes. 5 mmol (1 éq.) de l'halogénothiazole (dérivé chloré noté «chloro » et dérivé bromé noté «bromo ») est additionné et le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. 6 mmol (1,2 éq.) de méthanolate de sodium fraîchement préparés sont ajoutés en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 50°C, le mélange est ensuite décomposé sur 100 ml d'eau et de glace, puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à l'apparition du précipité. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (2×20 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

Méthode B



Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 ml sont introduites 5 mmol de 6-méthyl-2-(méthylthio)thiéno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate de méthyle et 10 ml de l'amine correspondante. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est décomposé sur un

Partie expérimentale : Synthèse des thiéno[2,3-d]-thiazoles

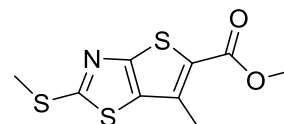
mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur Büchner. Le solide obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

1. 6-Méthyl-2-(méthylthio)thiéno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate de méthyle 73

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 72% (chloro), 80% (bromo) (Méthode A)

Point de fusion : 112 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.81 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 15.7, 16.1, 52.1, 123.5, 133.9, 136.5, 155.6, 162.6, 174.0.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₀NO₂S₃ [M+H]⁺ : 259.9868 ; trouvé : 259.9870.

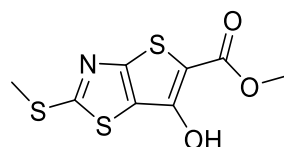
Analyse élémentaire calculé pour C₉H₉NO₂S₃ : C : 41.68, H : 3.50, N : 5.40, S : 37.09 ; trouvé : C : 41.54, H : 3.58, N : 5.76, S : 37.23.

2. 6-Hydroxy-2-(méthylthio)thiéno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate de méthyle 74

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 20% (chloro), 23% (bromo) (Méthode A)

Point de fusion : 87 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.72 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 16.2, 52.6, 119.1, 144.1, 159.8, 168.0, 168.3, 172.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₈H₈NO₃S₃ [M+H]⁺ : 261.9661 ; trouvé : 261.9670.

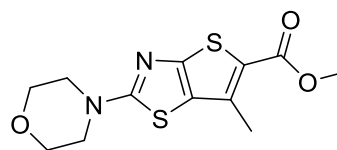
Analyse élémentaire calculé pour C₈H₇NO₃S₃ : C : 36.77, H : 2.70, N : 5.36, S : 36.81 ; trouvé : C : 37.00, H : 2.87, N : 5.64, S : 36.42.

3. 6-Méthyl-2-morpholinothiéno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate de méthyle 75

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 39% (Méthode B)

Point de fusion : 183 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.61 (m, 4H, 2×CH₂), 3.82 (m, 4H, 2×CH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 16.1, 48.5, 51.6, 66.0, 119.5, 126.1, 137.4, 156.3, 163.6, 174.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₂H₁₅N₂O₃S₂ [M+H]⁺ : 299.0519 ; trouvé : 299.0530.

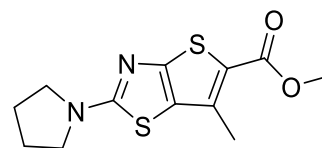
Analyse élémentaire calculé pour C₁₂H₁₄N₂O₃S₂ : C : 48.30, H : 4.73, N : 9.39, S : 21.49 ; trouvé : C : 48.30, H : 4.82, N : 9.72, S : 21.74.

4. 6-Méthyl-2-(pyrrolidin-1-yl)thiéno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate de méthyle 76

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 65% (Méthode B)

Point de fusion : 167 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 2.10 (m, 4H, 2×CH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.55 (m, 4H, 2×CH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 16.1, 25.6, 49.5, 51.4, 117.8, 125.7, 137.7, 157.9, 163.9, 171.0.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₂H₁₅N₂O₂S₂ [M+H]⁺ : 283.0569 ; trouvé : 283.0580.

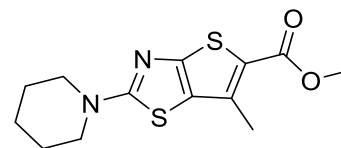
Analyse élémentaire calculé pour C₁₂H₁₄N₂O₂S₂ : C : 51.04, H : 5.00, N : 9.92, S : 22.71 ; trouvé : C : 51.07, H : 4.93, N : 9.58, S : 22.54.

5. 6-Méthyl-2-(pipéridin-1-yl)thio[2,3-*d*]thiazole-5-carboxylate de méthyle 77

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 68% (Méthode B)

Point de fusion : 127 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 1.71 (m, 6H, 3×CH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.57 (m, 4H, 2×CH₂), 3.86 (s, 3H, CH₃).

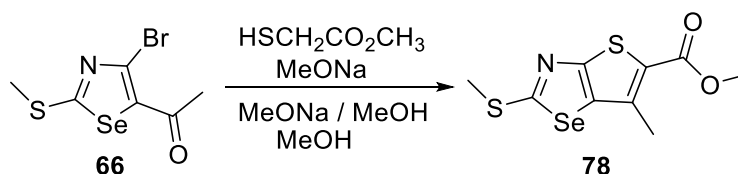
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 16.1, 24.0, 25.1, 49.8, 51.5, 118.5, 125.6, 137.6, 156.7, 163.7, 174.4.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₃H₁₇N₂O₂S₂ [M+H]⁺ : 297.0726 ; trouvé : 297.0730.

Analyse élémentaire calculé pour C₁₃H₁₆N₂O₂S₂ : C : 52.68, H : 5.44, N : 9.45, S : 21.64 ;
trouvé : C : 52.89, H : 5.73, N : 9.19, S : 20.99.

IX. Synthèse des thiéno[2,3-d]-sélénazoles

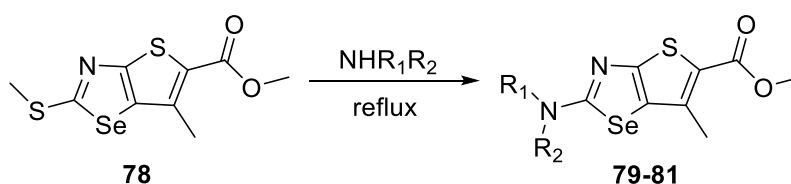
Méthode A



Mode opératoire

Dans un tricol de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 5 mmol (1 éq.) d'acétate de méthyle sulfanyle et 5 mmol (1 éq.) de méthanolate de sodium sont ajoutés dans 30 ml de méthanol. La solution est ensuite chauffée à 60 °C pendant 15 minutes. 5 mmol (1 éq.) de 1-(4-bromo-2-(méthylthio)-1,3-sélénazol-5-yl)éthan-1-one est additionné et le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. 6 mmol (1,2 éq.) de méthanolate de sodium fraîchement préparé est ajouté en une seule fois dans le mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 50 °C, le mélange est ensuite décomposé sur 100 ml d'eau et de glace, puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à l'apparition du précipité. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (2×20 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

Méthode B



Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 ml sont introduites 5 mmol de 6-méthyl-2-(méthylthio)thiéno[2,3-d]sélénaazole-5-carboxylate de méthyle et 10 ml de l'amine correspondante. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est décomposé sur

Partie expérimentale : Synthèse des thiéno[2,3-d]-sézénazoles

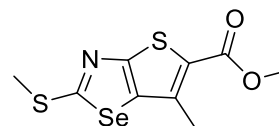
un mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur Büchner. Le solide obtenu est recristallisé dans l'isopropanol.

1. 6-Méthyl-2-(méthylthio)thiéno[2,3-d]sézénazole-5-carboxylate de méthyle 78

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 48% (Méthode A)

Point de fusion : 138 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 17.1, 17.5, 51.9, 123.8, 135.8, 139.4, 156.9, 163.5, 176.0.

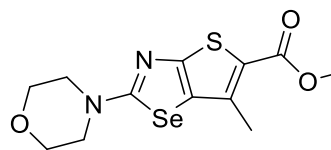
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₁₀NO₂S₂Se [M+H]⁺ : 307.9311 ; trouvé : 307.9324.

2. 6-Méthyl-2-morpholinothiéno[2,3-d]sézénazole-5-carboxylate de méthyle 79

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 92% (Méthode B)

Point de fusion : 134 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.52 (m, 4H, 2×CH₂), 3.76 (m, 4H, 2×CH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 17.4, 49.6, 51.5, 66.1, 118.7, 127.3, 140.1, 157.6, 163.6, 175.9.

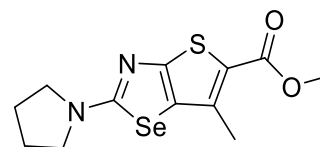
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₂H₁₅N₂O₃S₂Se [M+H]⁺ : 346.9963 ; trouvé : 346.9964.

3. 6-Méthyl-2-(pyrrolidin-1-yl)thiéno[2,3-d]sélénazole-5-carboxylate de méthyle 80

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 95% (Méthode B)

Point de fusion : 175 °C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 2.03 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.48 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ_{C} 16.4, 24.6, 49.6, 50.4, 116.5, 125.5, 139.3, 157.3, 162.7, 170.6.

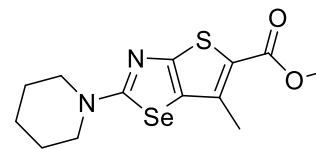
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.0014 ; trouvé : 331.0019.

4. 6-Méthyl-2-(piperidin-1-yl)thiéno[2,3-d]sélénazole-5-carboxylate de méthyle 81

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 98% (Méthode B)

Point de fusion : 163 °C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 1.64 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.48 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ_{C} 17.5, 24.2, 25.2, 50.9, 51.5, 117.6, 126.8, 140.4, 158.4, 163.8, 175.6.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.0170 ; trouvé : 345.0179.

Chapitre 2

Activité anticancéreuse de dérivés thiazoliques

Le mot “Cancer” est apparenté au grec *καρκινος*, *karkinos* (« écrevisse »). Ce nom aurait été donné par Hippocrate, parce que le cancer « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ». Le cancer, qui est connu depuis l’Antiquité, a très longtemps été une maladie incurable dû à une prolifération cellulaire anormale.⁹⁷ Le cancer fait actuellement partie des trois principales causes de décès dans le monde, avec les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses. Il représentait en 2008 13% de la mortalité mondiale (7,6 millions de victimes). Parmi tous les types de cancers, les plus fréquents sont les cancers du côlon, du sein, du poumon, de la prostate et de l’estomac.⁹⁸

Bien que la dernière décennie du 20^{ème} siècle, la communauté scientifique a réalisé de grands progrès sur la détection et l’explication des causes du cancer, trouver un moyen efficace de lutte contre le cancer demeure toujours un grand problème. Les principales méthodes appliquées aujourd’hui comprennent des associations de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.^{99,100}

Les gliomes, surtout les glioblastomes,¹⁰¹ les mélanomes,¹⁰² et le cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC),¹⁰³ sont résistants intrinsèquement aux stimulus pro-apoptotiques.^{104, 105, 106} Ces cancers sont également résistants à la radiothérapie et à la chimiothérapie conventionnelles.^{107,108} Ainsi, la « multidrug resistance » (MDR) se développe pendant la chimiothérapie chronique.^{109,110,111} Les traitements dont les effets principaux ne sont

⁹⁷ “The History of Cancer.” *American Cancer Society* **2012**.

⁹⁸ J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliarova-Foucher. “Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008.” *Eur. J. of Cancer* **2010**, *46*, 765-781.

⁹⁹ C. Sawyers. “Targeted cancer therapy.” *Nature* **2004**, *432*, 294-297.

¹⁰⁰ V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. “Cancer: Principles and Practice of Oncology.” *Lippincott Williams & Wilkins Publishers* **2001**.

¹⁰¹ T. Cloughesy. “The impact of recent data on the optimization of standards of care in newly diagnosed glioblastoma.” *Semin. Oncol.* **2011**, *38*, S11-S20.

¹⁰² S. J. Schramm, A. E. Campain, R. A. Scolyer, Y. H. Yang, G. J. Mann. “Review and cross-validation of gene expression signatures and melanoma prognosis.” *J. Invest. Dermatol.* **2011**, *132*, 274-283.

¹⁰³ L. L. Carr, J. H. Finigan, J. A. Kern. “Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer.” *Med. Clin. North Am.* **2011**, *95*, 1041-1054.

¹⁰⁴ F. Lefranc, J. Brotchi, R. Kiss. “Possible future issues in the treatment of glioblastomas, with a special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis.” *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 2411-2422.

¹⁰⁵ M. S. Soengas, S. W. Lowe. “Apoptosis and melanoma chemoresistance.” *Oncogene* **2003**, *22*, 3138-3151.

¹⁰⁶ S. Han, J. Roman. “Targeting apoptotic signaling pathways in human lung cancer.” *Curr. Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 566-574.

¹⁰⁷ P. Savage, J. Stebbing, M. Bower, T. Crook. “Why does cytotoxic chemotherapy cure only some cancers?” *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2009**, *6*, 43-52.

¹⁰⁸ T. R. Wilson, P. G. Johnston, D. B. Longley. “Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer.” *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *9*, 307-319.

¹⁰⁹ C. E. Griguer, C. R. Oliva. “Bioenergetics pathways and therapeutic resistance in gliomas: emerging role of mitochondria.” *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2421-2427.

¹¹⁰ C. A. La Porta. “Mechanism of drug sensitivity and resistance in melanoma.” *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *9*, 391-397.

¹¹¹ G. V. Scagliotti, S. Novello, G. Selvaggi. “Multidrug resistance in non-small-cell lung cancer.” *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, S83-S86.

pas l'activation de l'apoptose présentent un intérêt particulier pour lutter contre ces cancers. Par exemple, le médicament de témozolomide, utilisé avec des bénéfices thérapeutiques pour des patients pour combattre le glioblastome,¹¹² induit des effets des pro-autophagiques durables et irréversibles dans les cellules du gliome.¹¹³

Une approche innovatrice développée par R. Kiss et son équipe pour combattre différents types de cancers à mauvais pronostics, est l'inhibition de différents types de canaux ioniques et en particulier la sous-unité alpha-1 de Na⁺/K⁺-ATPase (NAK)¹¹⁴ particulièrement surexprimée dans le cas des gliomes,¹¹⁵ mélanomes¹¹⁶ et des NSCLC.¹¹⁷ En bloquant l'activité de la sous-unité alpha-1 de NAK, les cellules cancéreuses sont détruites et plus que les cellules normales.^{112,113} Un tel blocage induit une autophagie irréversible dans les cellules du gliome et une perméabilisation lysosomale des cellules NSCLC.¹¹¹ De plus l'effet représente une approche intéressante pour tuer les cellules «MDR ».¹¹⁸

Les ligands les plus puissants de NAK sont des stéroïdes cardiotoniques, par exemple, le cardénolide et le bufadiénolide. Ils sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque, par conséquent, ils ne peuvent pas être utilisés comme agents anticancéreux dû à leurs indices thérapeutiques étroits.¹¹¹ D'autre part, les inhibiteurs de NAK comme l'alcool périllylique (POH) sont moins puissants que les stéroïdes cardiotoniques,¹¹⁹ mais contribuent de manière significative aux bénéfices thérapeutiques des patients traités pour le gliome.^{120,121} Donc, trouver des inhibiteurs de NAK sans l'effet cardiaque comme POH est important pour le

¹¹² R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger. "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-years analysis of the EORTC-NCIC trial." *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 459-466.

¹¹³ F. Lefranc, V. Facchini, R. Kiss. "Pro-autophagic drugs: a novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas." *Oncologist* **2007**, *12*, 1395-1403.

¹¹⁴ T. Mijatovic, F. Dufresne, R. Kiss. "Cardiotonic steroids-mediated targeting of the Na⁺/K⁺-ATPase to combat chemoresistant cancers." *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 627-646.

¹¹⁵ F. Lefranc, T. Mijatovic, Y. Kondo, S. Sauvage, I. Roland, O. Debeir, D. Krstic, V. Vasic, P. Gailly, S. Kondo, G. Blanco, R. Kiss. "Targeting the alpha-1 subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells." *Neurosurgery* **2008**, *62*, 211-221.

¹¹⁶ V. Mathieu, C. Pirker, E. Martin de Lassalle, M. Vernier, T. Mijatovic, N. De Neve, J. F. Gaussin, M. Dehoux, F. Lefranc, W. Berger, R. Kiss. "The sodium pump alpha-1 subunit: a disease progression-related target for metastatic melanoma treatment." *J. Cell Mol. Med.* **2009**, *13*, 3960-3972.

¹¹⁷ T. Mijatovic, I. Roland, E. Van Quaquebeke, B. Nilsson, A. Mathieu, F. Van Vynckt, F. Darro, G. Blanco, V. Facchini, R. Kiss. "The alpha-1 subunit of the sodium pump could represent a novel target to combat non-small cell lung cancers." *J. Pathol.* **2007**, *121*, 170-179.

¹¹⁸ T. Mijatovic, U. Jungwirth, P. Heffeter, M. A. Hoda, R. Dornetshulber, R. Kiss, W. Berger. "The Na⁺/K⁺-ATPase is the Achilles heel of multi-drug-resistant cancer cells." *Cancer Lett.* **2009**, *282*, 30-34.

¹¹⁹ D. G. Garcia, L. M. F. Amorim, M. V. de Castro Faria, A. S. Freire, R. E. Santelli, C. O. Da Fonseca, T. Quirico-Santos, P. Burth. "The anticancer drug perillyl alcohol is a Na/K-ATPase inhibitor." *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, *345*, 29-34.

¹²⁰ C. O. Da Fonseca, J. T. Silva, I. R. Lins, M. Simao, A. Arnobio, D. Futuro, T. Quirico-Santos. "Correlation of tumor topography and peritumoral edema of recurrent malignant gliomas with therapeutic response to intranasal administration of perillyl alcohol." *Invest. New Drugs* **2009**, *27*, 557-564.

¹²¹ C. O. Da Fonseca, M. Simao, I. R. Lins, R. O. Caetano, D. Futuro, T. Quirico-Santos. "Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2011**, *137*, 287-293.

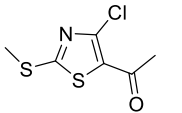
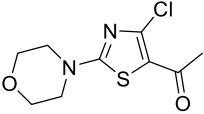
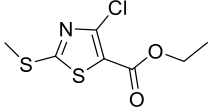
traitement des gliomes.

C'est dans ce cadre que les composés originaux que nous avons préparés ont été testés. Nous décrivons les résultats de ces tests ci-après.

I. Détermination de la concentration inhibitrice de croissance (IC₅₀) *in vitro*

Les vingt-six halogénothiazoles **40-65** et les cinq thiéno[2,3-*d*]thiazoles **73-77** préparés et décrits dans le chapitre 1 ont été testés sur un panel de six lignées de cellules cancéreuses humaines, incluant trois lignées de cellules cancéreuses qui sont sensibles aux stimulus pro-apoptotiques (lignées cellulaires cancéreuses du sein MCF-7, de la prostate PC-3, de l'oligodendrogliome Hs683) et trois lignées de cellules cancéreuses qui sont résistantes aux stimulus pro-apoptotiques (lignées cellulaires cancéreuses du glioblastome U373, du mélanome SKMEL-28, du cancer bronchique non à petites cellules NSCLC A549).

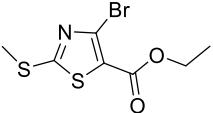
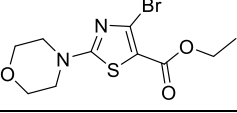
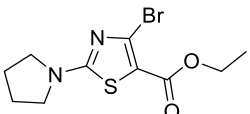
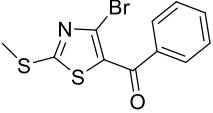
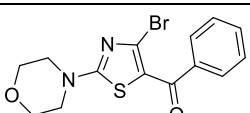
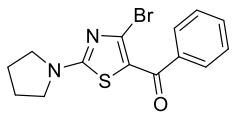
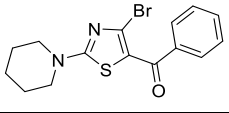
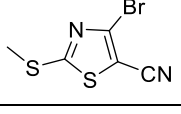
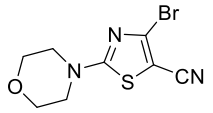
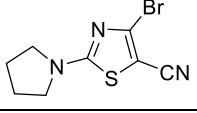
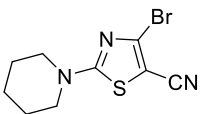
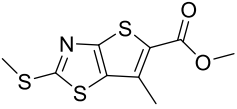
Les cellules ont été traitées pendant 72h, les IC₅₀ de chacun des composés ont été déterminés en utilisant le test colorimétrique MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-diphényl tétrazolium).^{112,113,114} Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
40		*	*	*	*	*	*	*
41		88	*	*	83	*	*	> 95
42		*	*	*	*	*	*	*

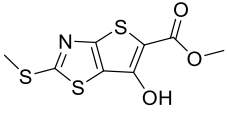
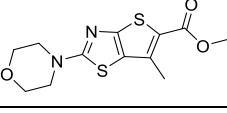
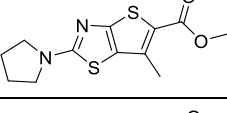
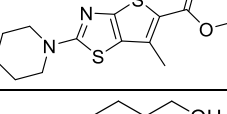
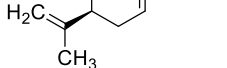
Chapitre 2 : Activités anticancéreuses de dérivés thiazoliques

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
43		*	*	*	*	*	*	*
44		79	61	78	*	54	82	> 76
45		91	*	*	*	*	*	> 99
46		70	78	*	92	*	*	> 90
47		63	50	*	82	44	98	> 73
48		56	41	69	96	36	91	65 ± 10
49		*	*	*	*	*	*	*
50		*	*	*	*	*	*	*
51		99	*	*	*	*	*	> 99
52		*	*	*	*	*	*	*
53		*	*	*	*	*	*	*
54		*	*	*	*	*	*	*

Chapitre 2 : Activités anticancéreuses de dérivés thiazoliques

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
55		*	*	*	*	*	*	*
56		*	*	*	*	*	*	*
57		*	*	*	*	*	*	*
58		67	97	*	89	*	*	> 92
59		51	84	*	*	93	*	> 88
60		69	97	*	*	*	*	> 94
61		35	48	62	78	38	91	59 ± 9
62		*	*	*	*	*	*	*
63		*	*	*	*	*	*	*
64		*	*	*	*	*	*	*
65		77	93	*	*	84	*	> 92
73		69	78	90	92	79	*	> 85

Chapitre 2 : Activités anticancéreuses de dérivés thiazoliques

Composé	Structure	IC ₅₀ (µM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
74		*	*	*	*	*	*	*
75		78	96	*	*	92	*	> 94
76		56	86	*	89	91	*	> 87
77		90	*	93	*	*	*	> 97
POH		**	**	**	**	**	**	**

* > 100 µM; ** > 1,000 µM

Tableau 8. Valeurs d'IC₅₀ des composés **40-65**, **73-77** sur les 6 lignées étudiées

Nous avons constaté que seize composés ralentissent la croissance des cellules avec IC₅₀ < 100 µM dans au moins une lignée sur les 6 lignées de cellules cancéreuses étudiées. Les autres 15 composés ont des IC₅₀ > 100µM. Cependant, l'inhibition de POH donne un IC₅₀ > 1000 µM dans toutes les lignées de cellules cancéreuses étudiées. Sur tous les trente et un composés synthétisés, seuls les composés **48** et **61** ralentissent la croissance des cellules avec un IC₅₀ < 100µM dans les 6 lignées étudiées. De plus les composés **48** et **61** ont présenté des résultats similaires d'inhibition de la croissance *in vitro* pas seulement sur les lignées cellulaires résistantes au stimulus pro-apoptotiques (glioblastome U373, mélanome SKMEL-28, NSCLC A549), mais aussi sur les lignées sensibles au stimulus pro-apoptotiques (MCF-7, PC-3, Hs683).

Les composés **48** et **61** ont été testés par la méthode MTT sur l'inhibition de la croissance des astrocytes de primo-culture de souris. Ces composés ont montré des indices de bioactivité supérieurs à 5 en termes d'inhibition de la croissance *in vitro* entre les cellules normales et les astrocytes cancéreux.¹²²

¹²² E. Goffin, D. Lamoral-Theys, N. Tajedine, P. de Tullio, L. Mondin, F. Lefranc, P. Gailly, B. Rogister, R. Kiss, B. Pirotte. "Benzopyrans display *in vitro* anticancer activity and selectivity on apoptosis-resistant glioblastoma cells: Screening, synthesis of simplified derivatives, and structure-activity relationship analysis." *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 834-844.

II. Détermination de la stabilité

La stabilité des composés **48** et **61** a été déterminée par l'analyse de MS (Figure 5). Le composé **48** est resté stable au cours de 72h dans l'eau et les milieux de culture cellulaire de RPMI (Roswell Park Memorial Institute medium), cependant, le composé **61** s'est dégradé pendant ce période. En comparant les résultats du test colorimétrique MTT, le processus de dégradation observé du composé **61** par rapport au composé **48** n'a pas affecté son activité d'inhibition de la croissance de diverses lignées de cellules cancéreuses *in vitro*.

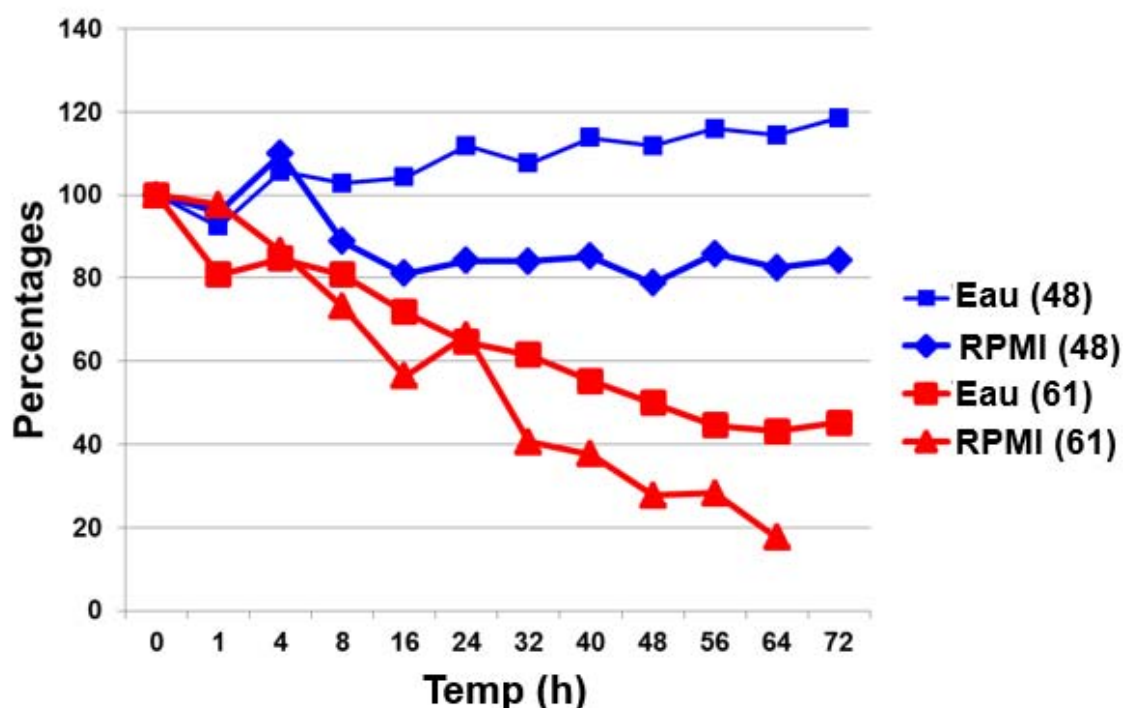


Figure 5. La stabilité des composés **48** et **61** dans l'eau et les milieux de culture cellulaire de RPMI

III. Évaluation de la cytotoxicité par rapport à la cytostaticité

Comme indiqué ci-dessus, seulement les composés **48** et **61**, montrent des IC_{50} d'inhibition de la croissance inférieure à $100 \mu M$ pour toutes les six lignées de cellules cancéreuses. Ces 2 composés ont été analysés par un vidéo-microscopie quantitative. Les cellules de gliome Hs683 ont été cultivées pendant 72h en présence de $40 \mu M$ de **48** ou $40 \mu M$ de **61** et les images morphologiques obtenues ont été enregistrées par un ordinateur (vidéo-microscopie

quantitative).¹²³ Les images obtenues révèlent que l'inhibition par les deux composés est cytotatique plutôt que cytotoxique dans les cellules de gliome Hs683 (Figure 6).

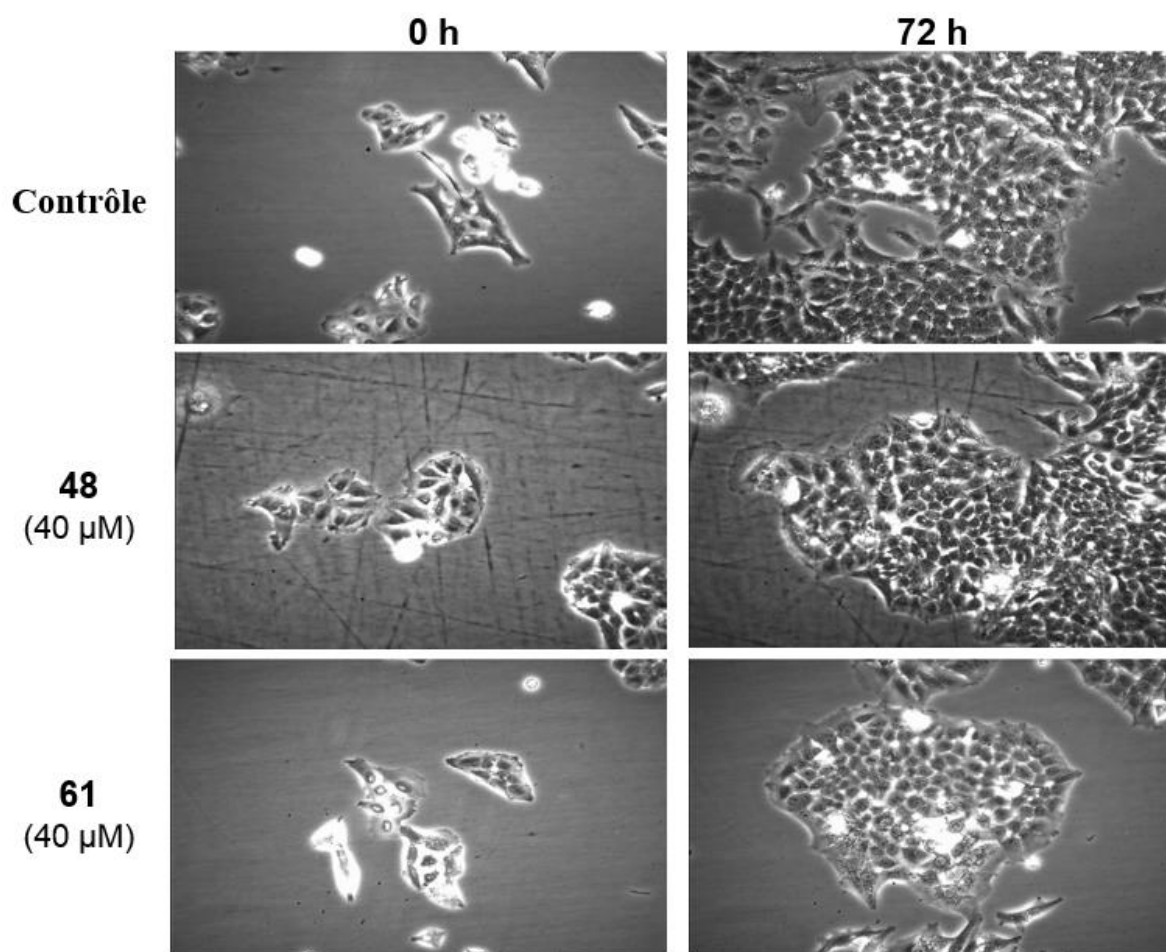


Figure 6. Les images d'inhibition de Hs683 par la vidéo-microscopie quantitative.

Sur la base des images morphologiques, nous avons calculé les taux de croissance de cellules de gliome Hs683. Les cellules ont été cultivées pendant 72h sans composé et en présence de 40 µM de **48** ou 40 µM de **61**. Une image a été enregistrée tous les quatre minutes, donc, 1080 images numérisées ont été enregistrées pour chaque condition d'expérimentale. Les contrôles pour **48** et **61** sont identiques en raison que toutes les expériences de vidéo-microscopie ont été réalisées en trois exemplaires en parallèle.

Les croissances de la population correspondent au rapport entre le nombre de cellules présentes dans l'image à 24h, 48h, 72h et le nombre de cellules présentes dans la première

¹²³ L. Ingrassia, F. Lefranc, J. Dewelle, L. Pottier, V. Mathieu, S. Spiegl-Kreinecker, S. Sauvage, M. El Yazidi, M. Dehoux, W. Berger, E. Van Quaquebeke, R. Kiss. "Structure-activity relationship analysis of novel derivatives of narciclasine (an Amaryllidaceae isocarboxtyril derivative) as potential anticancer agents." *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1100-1114.

image (à 0h). Les taux de croissances correspondent sont la croissance de **48** ou **61** sur le contrôle dans le même temps.

Les calculs du taux de croissance ont révélé que les composés **48** et **61** diminuent environ 40% la croissance des populations de cellules Hs683. Cette inhibition de la croissance a commencé aux 48h de la culture cellulaire et est restée jusqu'aux 72h. C'est à dire que les taux de croissance des composés **48** et **61** sont environ 0.6 à 40 µM. Ces valeurs sont en accord avec les IC₅₀ (~ 40 µM) obtenus par le test colorimétrique MTT de cellules de gliome Hs683 (Figure 7).

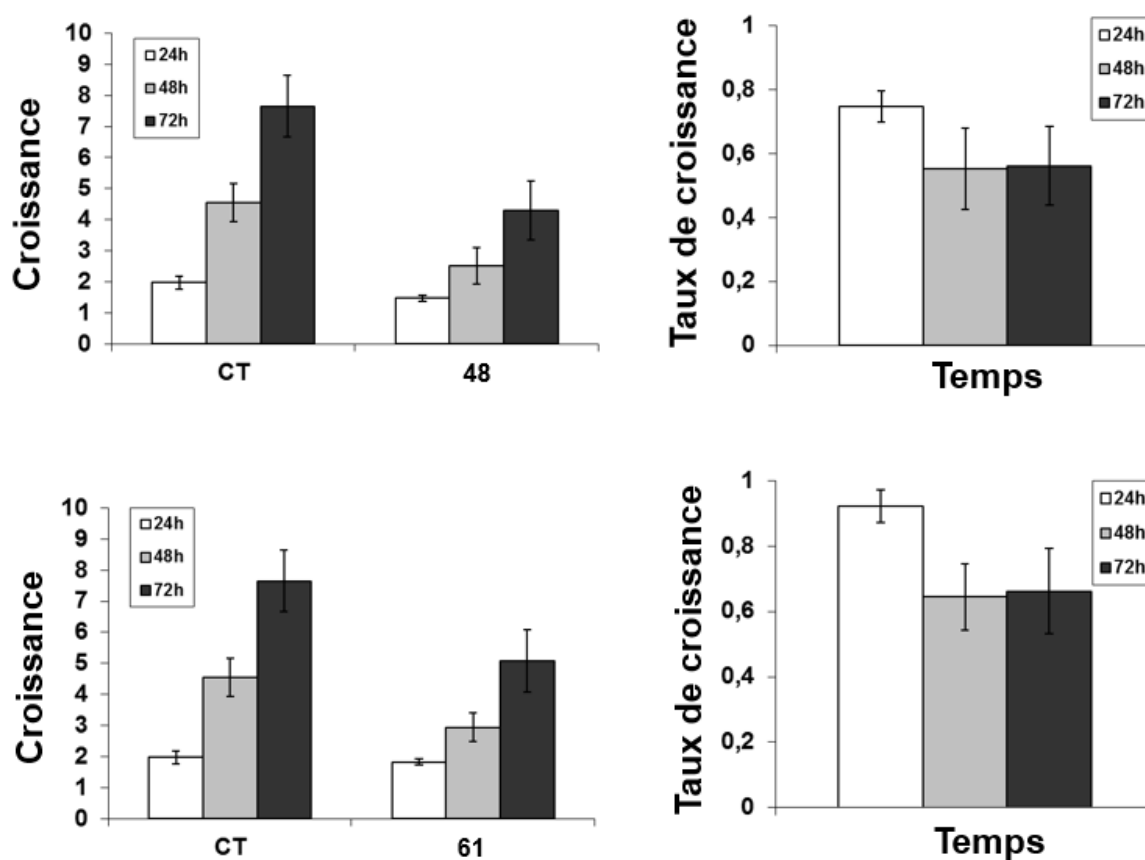


Figure 7. Taux de croissance de cellules de gliome Hs683 à 24h, 48h et 72h.

IV. Inhibition de l'activité de Na⁺/K⁺-ATPase

L'activité anti-NAK de POH à 1mM a été démontrée par Garcia et al.¹¹⁶ L'activité anti-NAK des composés **48** et **61** a été mesurée par la même méthode en utilisant les NAK purifiés de cerveau de cobaye ou de rein de cobaye. Les résultats montrent que les deux composés ont

une activité anti-NAK supérieure à 50 % à une concentration 1 mM sur les NAK purifiés de cerveau (Figure 8A), mais seulement le composé **61** est actif contre Na⁺/K⁺-ATPase du rein, trois fois plus activité anti-NAK que POH (Figure 8B).

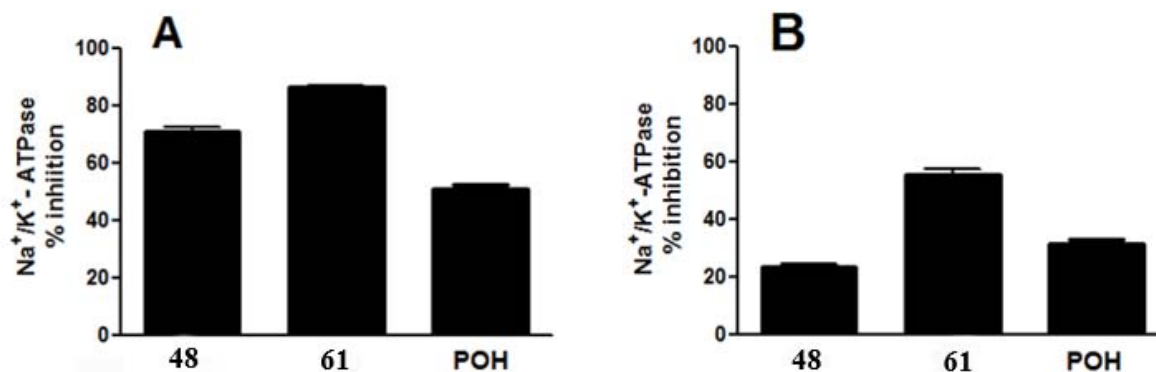


Figure 8. L'inhibition Na⁺/K⁺-ATPase de cerveau de cobaye purifié (A) et des reins de cobaye purifié (B) par 1 mM de composés **48**, **61** et POH.

D'ailleurs, les études cinétiques ont été effectuées pour évaluer l'influence de l'activation de purifié NAK de cerveau ou de rein par Na⁺, K⁺, et ATP pour le composé **61** à une concentration fixe (Figure 9). Les résultats montrent que le composé **61** interagit par l'inhibition non-compétitive avec les deux ions et par l'inhibition incompétitive avec l'ATP du substrat.

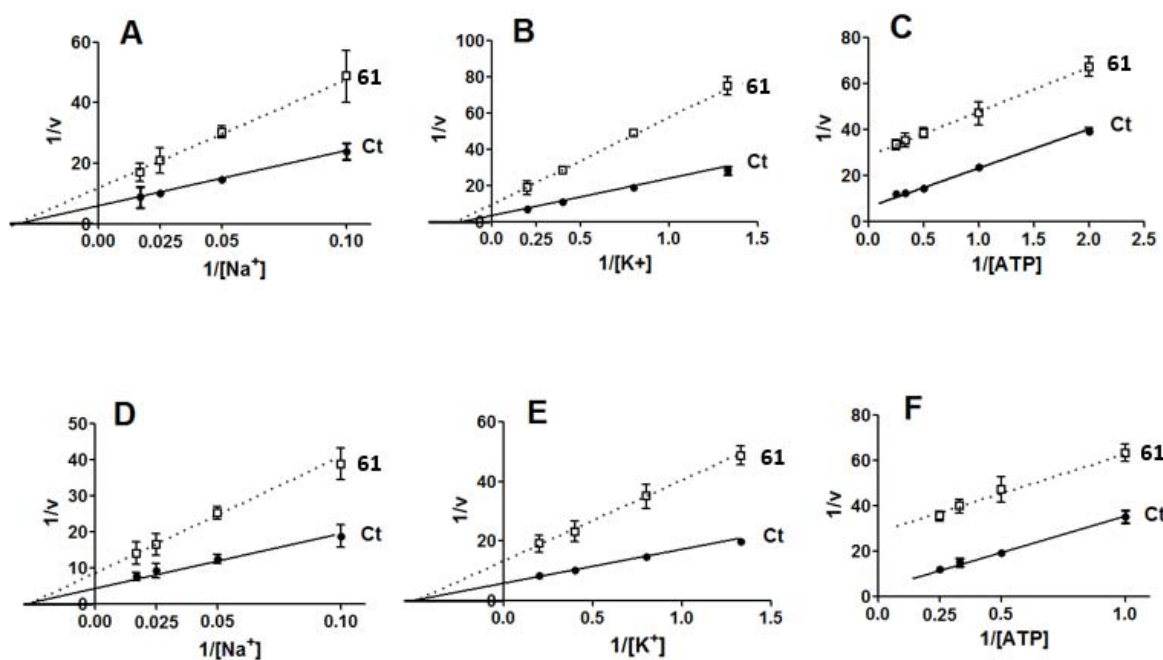


Figure 9. L'influence de l'activité du Na⁺/K⁺-ATPase du cerveau purifié par Na⁺ (A), K⁺ (B) et ATP (C) et du rein purifié par Na⁺ (D), K⁺ (E) et ATP (F).

V. Inhibition de l'activité d'oncogène Ras

Ras et NAK s'inter-régulent.^{124,125,126} L'oncogène Ras représente une cible anticancéreuse de nombreux types de cancer,¹²⁷ y compris le gliome.¹²⁸ L'inhibiteur de NAK plus puissant **61** a été testé pour l'activité anti-Ras car POH montre une activité anti-Ras.^{129,130}

Le test a été fait en utilisant POH.¹²² Les cellules de gliome Hs683 ont été traitées avec 40 µM de **61** ou avec 2mM de POH pendant 30 sec, 5 min ou 20 min. Les résultats obtenus montrent que 40 µM (l'IC₅₀ du test MTT) de **61** a une activité anti-Ras sur les cellules de gliome Hs683 supérieur à 50 %. Cet effet a été plus rapide et plus efficace que l'activité anti-Ras sur les cellules du gliome Hs683 de 2mM de POH. L'activité anti-Ras sur le gliome Hs683 du composé **61** est environ 40 fois plus prononcée que l'activité anti-Ras du POH (Figure 10).

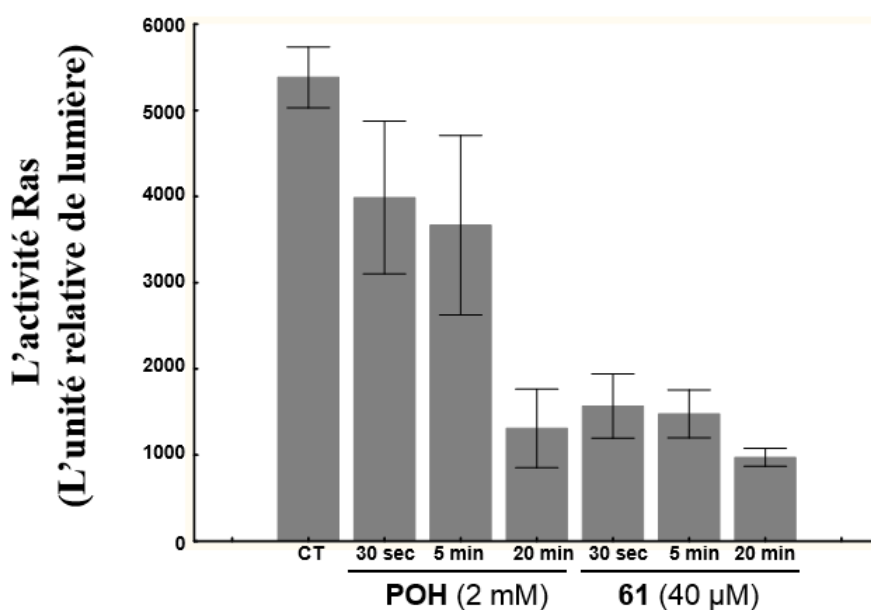


Figure 10. L'activité d'oncogène Ras de POH et composé **61**

¹²⁴ L. Zhang, Z. Zhang, H. Guo, Y. Wang. "Na⁺/K⁺-ATPase-mediated signal transduction and Na⁺/K⁺-ATPase regulation." *Fund. Clin. Pharmacol.* **2008**, *22*, 615-621.

¹²⁵ J. Jung, H. Y. Kim, M. Kim, K. Sohn, M. Kim, K. Lee. "Translationally controlled tumor protein induces human breast epithelial cell transformation through the activation of Src." *Oncogene* **2011**, *30*, 2264-2274.

¹²⁶ D. Upadhyay, E. Lecuona, A. Comellas, D. W. Kamp, J. L. Sznajder. "Fibroblast growth factor-10 upregulates Na,K-ATPase via the MAPK pathway." *FEBS Lett.* **2003**, *545*, 173-176.

¹²⁷ A. T. Parsa, E. C. Holland. "Cooperative translational control of gene expression by Ras and Akt in cancer." *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 607-613.

¹²⁸ H. W. Lo. "Targeting Ras-Raf-ERK and its interactive pathways as a novel therapy for malignant gliomas." *Curr. Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 840-848.

¹²⁹ S. A. Holstein, R. J. Hohl. "Monoterpene regulation of Ras and Ras-related protein expression." *J. Lipid Res.* **2003**, *44*, 1209-1215.

¹³⁰ C. O. Da Fonseca, R. Linden, D. Futuro, C. R. Gattass, T. Quirico-Santos. "Ras pathway activation in gliomas: a strategic target for intranasal administration of perillyl alcohol." *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2008**, *56*, 267-276.

VI. Conclusions du Chapitre 2

Parmi tous les composés testés, le (4-bromo-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone **61** montre une activité d'inhibition de croissance *in vitro* de l'inhibition par l'inhibition de Na⁺/K⁺-ATPase et de l'oncogène Ras. Un autre composé non cardiotonique, POH, a montré contribuer à des avantages thérapeutiques significatifs pour les patients souffrant de gliome. L'effet anti-gliome de POH est apporté en partie par l'inhibition de Na⁺/K⁺-ATPase et aussi par l'inhibition de l'oncogène Ras. Le composé **61** se montre 3 fois plus puissant que POH dans l'inhibition de l'activité d'anti-NAK et 40 fois plus puissant pour l'activité anti-Ras.

Les inhibiteurs plus puissants d'anti-NAK sont les stéroïdes cardiotoniques, qui présentent une cardiotoxicité et des indices thérapeutiques très étroits pour être des médicaments anticancéreux potentiels. Il existe la possibilité que le composé **61** n'ait pas les effets cardiotoxiques comme les stéroïdes cardiotoniques, nous nous concentrerons sur les tests de cardiotoxicité si le travail peut se poursuivre.

Chapitre 3

**Les 4-butoxyvinyl-
coumarines, -thiocoumarines
et -2-quinolones dans la
r éaction de Diels-Alder**

Nous avons mentionné dans le chapitre précédent que les stéroïdes cardiotoniques (cardénolide et bufadiénolide) sont utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque (Figure 11). Un stéroïde est un composé organique qui contient quatre cycles et dont la structure de base est le perhydrocyclopentaphénanthrène (Figure 11).¹³¹ En 1930, la testostérone (stéroïde anabolisant) était isolée, identifiée et synthétisée pour la première fois et est utilisée comme hormone sexuelle mâle avec un effet anabolisant.¹³² Dans les dernières décennies, beaucoup de stéroïdes ont été synthétisés et isolés dans le naturel chez les animaux, les plantes et les champignons. Tous ces stéroïdes montrent une étonnante activité biologique qui proportionne des applications thérapeutiques très intéressantes pour le traitement de nombreuses pathologies. Par exemple, la dexaméthasone est utilisée pour traiter diverses maladies inflammatoires,¹³³ l'undecanoate de testostérone est utilisé dans la thérapie de remplacement des androgènes principalement pour le traitement de l'hypogonadisme masculin,¹³⁴ le stanozolol est utilisé pour le traitement de l'anémie et de l'angio-œdème héréditaire.¹³⁵ Surtout, de nombreux dérivés stéroïdiens affichent des activités anticancéreuses, comme par exemple la testolactone,¹³⁶ le fromestane,¹³⁷ ou l'exémestane.¹³⁸

¹³¹ G. P. Moss. "Nomenclature of steroids." *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1783-1822.

¹³² H. Polat, G. Dellalb, I. Bariticic, E. Pehlivan. "Annual Change of the Testosterone Hormone in Male White Goats." *Agricultural Sciences in China* **2011**, *10*, 2312-2316.

¹³³ Z. Wang, C. Pan, Y. Lu, S. Liu, G. Zhang, X. Zhang. "The role of inflammatory mediators in severe acute pancreatitis and regulation of glucocorticoids." *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* **2003**, *2*, 458-462.

¹³⁴ F. Kohn, W. Schill. "A new oral testosterone undecanoate formulation." *World Journal of Urology* **2003**, *21*, 311-315.

¹³⁵ G. G. Thompson, M. Small, G. D. O. Lowe, C. D. Forbes, B. K. Park, G. Scobie, M. J. Brodie. "Effect of stanozolol on δ -aminolaevulinic acid synthase and hepatic monooxygenase activity in man and rat." *Eur. J. Clin. Pharmacology* **1984**, *26*, 587-590.

¹³⁶ C. Avendaño, J. C. Menéndez. "Medicinal chemistry of anticancer drugs." *Elsevier Science* **2008**, 53-86.

¹³⁷ D. A. Marsh, H. J. Brodie, W. Garrett, C. Tsai-Morris, and A. M. H. Brodie. "Aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of androstenedione derivatives." *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 788-795.

¹³⁸ J. A. R. Salvador, J. F. S. Carvalho, M. A. C. Neves, S. M. Silvestre, A. J. Leitao, M. M. C. Silva, M. L. S. Melo. "Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds." *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324-374.

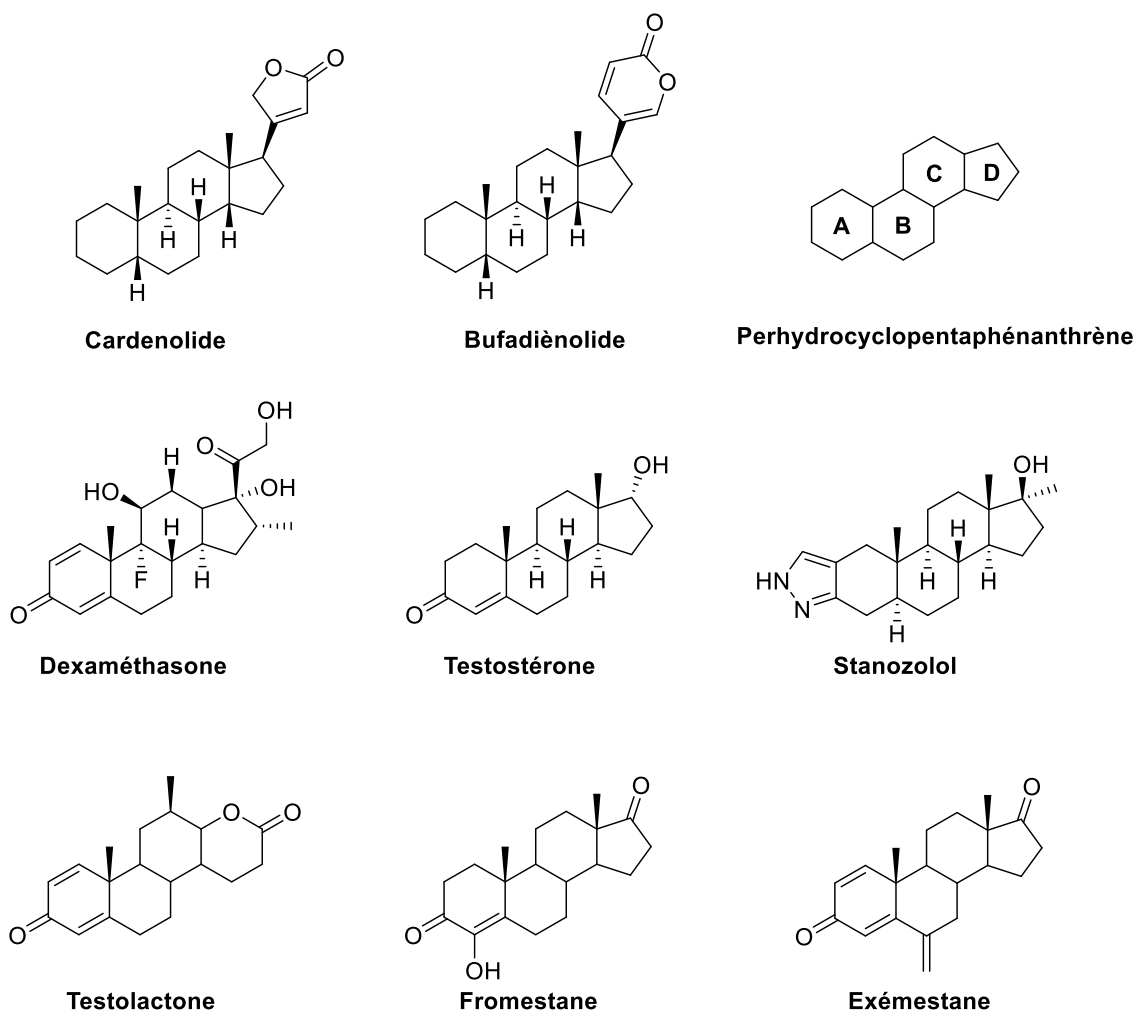


Figure 11. Les dérivés stéroïdiens

La 2*H*-1-benzopyran-2-one (coumarine) est retrouvée dans de nombreux produits naturels¹³⁹ et présente diverses activités biologiques.^{140, 141} Par exemple, comme antioxydant,^{142, 143} comme anticoagulant,¹⁴⁴ comme agent antifongique,¹⁴⁵ comme

¹³⁹ I. Kostova. "Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents." *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2005**, 5, 29-46.

¹⁴⁰ S. Mirunalini, M. Krishnaveni. "Synthetic and natural coumarins as antioxidants." *Int. J. of Pharmtech Research* **2011**, 3, 1693-1696.

¹⁴¹ N. S. Dighe, S. R. Pattan, S. S. Dengale, D. S. Musmade, M. Shelar, V. Tambe, M. B. Hole. "Synthetic and pharmacological profiles of coumarins: A review." *Archives of Applied Science Research* **2010**, 2, 65-71.

¹⁴² I. Kostova. "Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents." *Mini Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 365-374.

¹⁴³ A. Beillerot, J. R. Dominguez, G. Kirsch, D. Bagrel. "Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin." *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2008**, 18, 1102-1105.

¹⁴⁴ L. Wu, X. Wang, W. Xu, F. Farzaneh, R. Xu. "The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives." *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 4236-4260.

¹⁴⁵ P. Curir, F. Galeotti, M. Dolci, E. Barile, V. Lanzotti. "Pavietin, a Coumarin from *Aesculus pavia* with Antifungal Activity." *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1668-1671.

inhibiteur sélectif de MAO-B,^{146,147} comme inhibiteur de hAChE et BACE,¹⁴⁸ de NF-κB,¹⁴⁹ de Hsp90,¹⁵⁰ de HIV-1,¹⁵¹ d'acétylcholinestérase contre la maladie d'Alzheimer¹⁵² et de phosphatase CDC25 (Figure 12).¹⁵³ Parmi tous les composés naturels contenant une partie coumarine, le coumestrol est un phytoestrogène de coumestane qui présente une activité biologique des oestrogènes inhibant l'activité de l'aromatase et la déshydrogénase de hydroxystéroïde.¹⁵⁴ Plus récemment, les dérivés à base de coumarine ont été signalés comme inhibiteurs de la matrice d'expression de la métalloprotéinase-7,¹⁵⁵ et affichant 17-β-HSD1¹⁵⁶ et une activité antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes.¹⁵⁷ Au cours des dernières années, les quinolin-2(1H)-ones (2-quinolones) ont montré un intérêt biologique important. Ces molécules ont été signalées comme inhibiteurs de CDK5¹⁵⁸ et d'antiplaquettaire.¹⁵⁹

¹⁴⁶ L. Pisani, G. Muncipinto, T. F. Miscioscia, O. Nicolotti, F. Leonetti, M. Catto, C. Caccia, P. Salvati, R. Soto-Otero, E. Mendez-Alvarez, C. Passeleu, A. Carotti. "Discovery of a Novel Class of Potent Coumarin Monoamine Oxidase B Inhibitors: Development and Biopharmacological Profiling of 7-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-[(methylamino)methyl]-2H-chromen-2-one Methanesulfonate (NW-1772) as a Highly Potent, Selective, Reversible, and Orally Active Monoamine Oxidase B Inhibitor." *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6685-6706.

¹⁴⁷ M. J. Matos, D. Viña, C. Picciau, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte. "Synthesis and evaluation of 6-methyl-3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5053-5055.

¹⁴⁸ L. Piazzzi, A. Cavalli, F. Colizzi, F. Belluti, M. Bartolini, F. Mancini, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa. "Multi-target-directed coumarin derivatives: hAChE and BACE1 inhibitors as potential anti-Alzheimer compounds." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 423-426.

¹⁴⁹ G. Appendino, L. Maxia, M. Bascope, P. J. Houghton, G. Sanchez-Duffhues, E. Munoz, O. Sterner. "A Meroterpenoid NF-κB Inhibitor and Drimane Sesquiterpenoids from *Asafetida*." *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1101-1104.

¹⁵⁰ A. Donnelly, B. S. Blagg. "Novobiocin and additional inhibitors of the Hsp90 C-terminal nucleotide-binding pocket." *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2702-2717.

¹⁵¹ T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao. "The first total synthesis of lamellarin a 20-sulfate, a selective inhibitor of HIV-1 integrase." *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755-3757.

¹⁵² P. Anand, B. Singh, N. Singh. "A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 1175-1180.

¹⁵³ S. Valente, E. Bana, E. Viry, D. Bagrel, G. Kirsch. "Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5827-5830.

¹⁵⁴ C. H. Blomquist, P. H. Lima, J. R. Hotchkiss. "Inhibition of 3α-hydroxysteroid dehydrogenase (3α-HSD) activity of human lung microsomes by genistein, daidzein, coumestrol and C18-, C19- and C21-hydroxysteroids and ketosteroids." *Steroids* **2005**, *70*, 507-514.

¹⁵⁵ T. Yamazaki, T. Tokiwa. "Isofraxidin, a coumarin component from *Acanthopanax senticosus*, inhibits matrix metalloproteinase-7 expression and cell invasion of human hepatoma cells." *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1716-1722.

¹⁵⁶ S. Starcevic, P. Brozic, S. Turk, J. Cesar, T. L. Rizner, S. Gobec. "Synthesis and Biological Evaluation of (6- and 7-Phenyl) Coumarin Derivatives as Selective Nonsteroidal Inhibitors of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1." *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 248-261.

¹⁵⁷ A. Behrenswerth, N. Volz, J. Toräng, S. Hinz, S. Bräse, C. E. Müller. "Synthesis and pharmacological evaluation of coumarin derivatives as cannabinoid receptor antagonists and inverse agonists." *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2842-2851.

¹⁵⁸ W. Zhong, H. Liu, M. R. Kaller, C. Henley, E. Magal, T. Nguyen, T. D. Ossulund, D. Powers, R. M. Rzasa, H. L. Wang, W. Wang, X. Xiong, J. Zhang, M. H. Normana. "Design and synthesis of quinolin-2(1H)-one derivatives as potent CDK5 inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5384-5389.

¹⁵⁹ L. Chen, K. M. Chang, C. L. Miaw, C. H. Liao, J. J. Chen, T. C. Wang. "Synthesis, antiproliferative, and antiplatelet activities of oxime- and amide-containing quinolin-2(1H)-one derivatives." *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6527-6534.

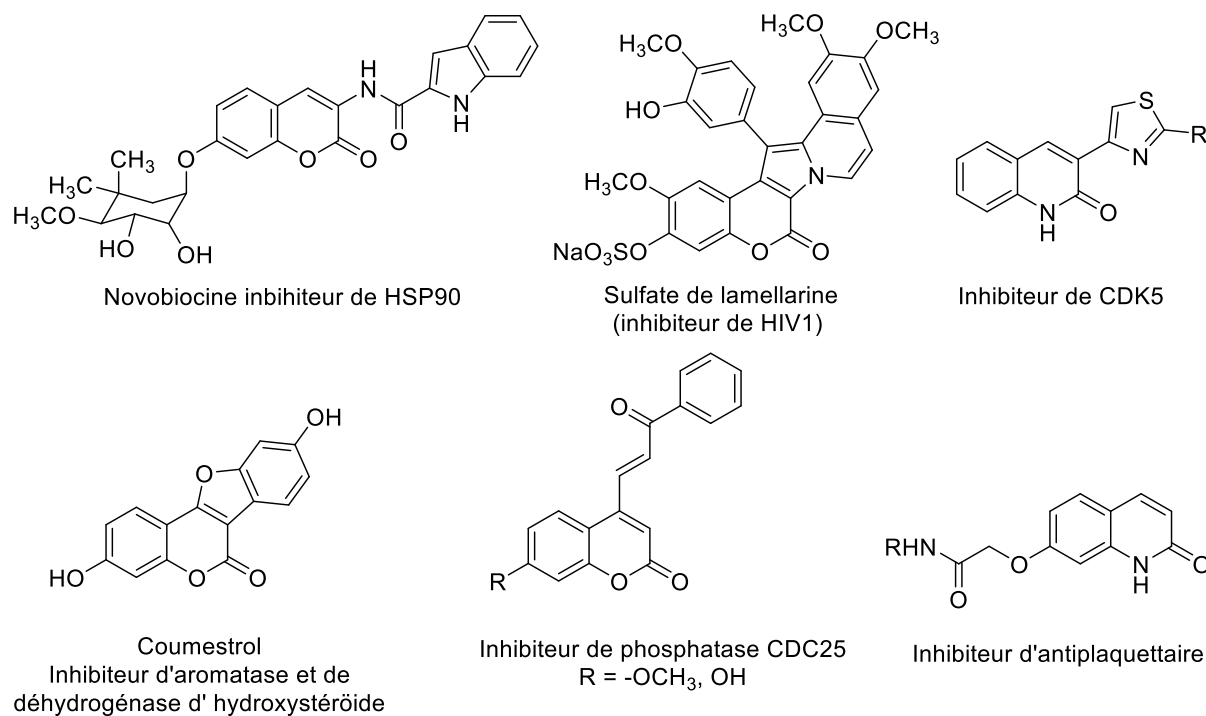


Figure 12. D é r i v é s de coumarines ou 2-quinolones connus avec activité biologique.

Cependant, un certain groupe de d é r i v é s st é r o ï d i e n s ou analogues ont é t é signal é comme inhibiteur de la phosphatase humaine CDC25A (Figure 13).¹⁶⁰

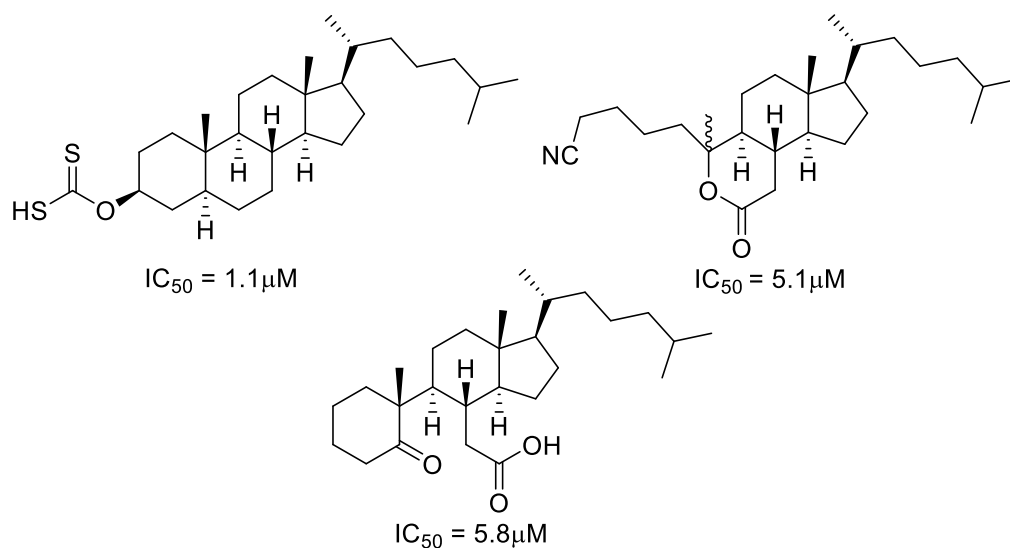


Figure 13. D é r i v é s st é r o ï d i e n s et analogues comme inhibiteur de la phosphatase protéine humaine CDC25A.

¹⁶⁰ H. Peng, W. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L. Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow. "Syntheses and Biological Activities of a Novel Group of Steroidal Derived Inhibitors for Human CDC25A Protein Phosphatase." *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 834-848.

Ces composés nous ont conduit à envisager la synthèse de divers composés polyhétérocycliques possédant un enchaînement de noyaux, similaire à celui trouvé dans les stéroïdes à partir de 4-hydroxy-2*H*-chromen-2-one (4-hydroxy-coumarine), 4-hydroxy-2*H*-thiochromen-2-one (4-hydroxy-thiocoumarine) ou 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one (4-hydroxy-2-quinolone). Nous avons aussi étudié leur influence sur l'inhibition des cellules cancéreuses et de phosphatases CDC25 (Schéma 36).

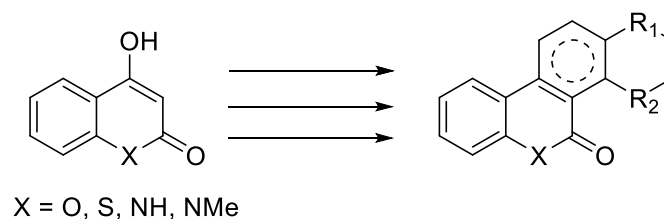


Schéma 36

I. Introduction de synthèses de dérivés stéroïdes

Depuis que le premier stéroïde « testostérone » était isolé, identifié et synthétisé en 1930, de nombreux scientifiques se sont intéressés aux stéroïdes synthétiques du fait qu'ils ont montré posséder des activités biologiques intéressantes avec une importante application thérapeutique. En général, une approche AB, ABC ou ABCD signifierait qu'un squelette aromatique ou bihétérocyclique est choisi comme système de base. Cela veut dire que, sur le système ABC, l'anneau C est alors construit sur les anneaux AB. De la même manière, dans le système ABCD, le cycle D est alors formé par une fermeture de cycle. Il existe plusieurs façons de faire ça.

Une manière d'obtenir ce type de systèmes était décrite par Bachmann et *al.* en 1940 pour la synthèse d'équiline à partir d'acide 1-naphtylamine-2-sulfonique (Schéma 37).^{161,162}

¹⁶¹ W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds. "The Total Synthesis of the Sex Hormone Equilenin and Its Stereoisomers." *J. Med. Chem.* **1940**, 62, 824-839.

¹⁶² K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran. "The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.

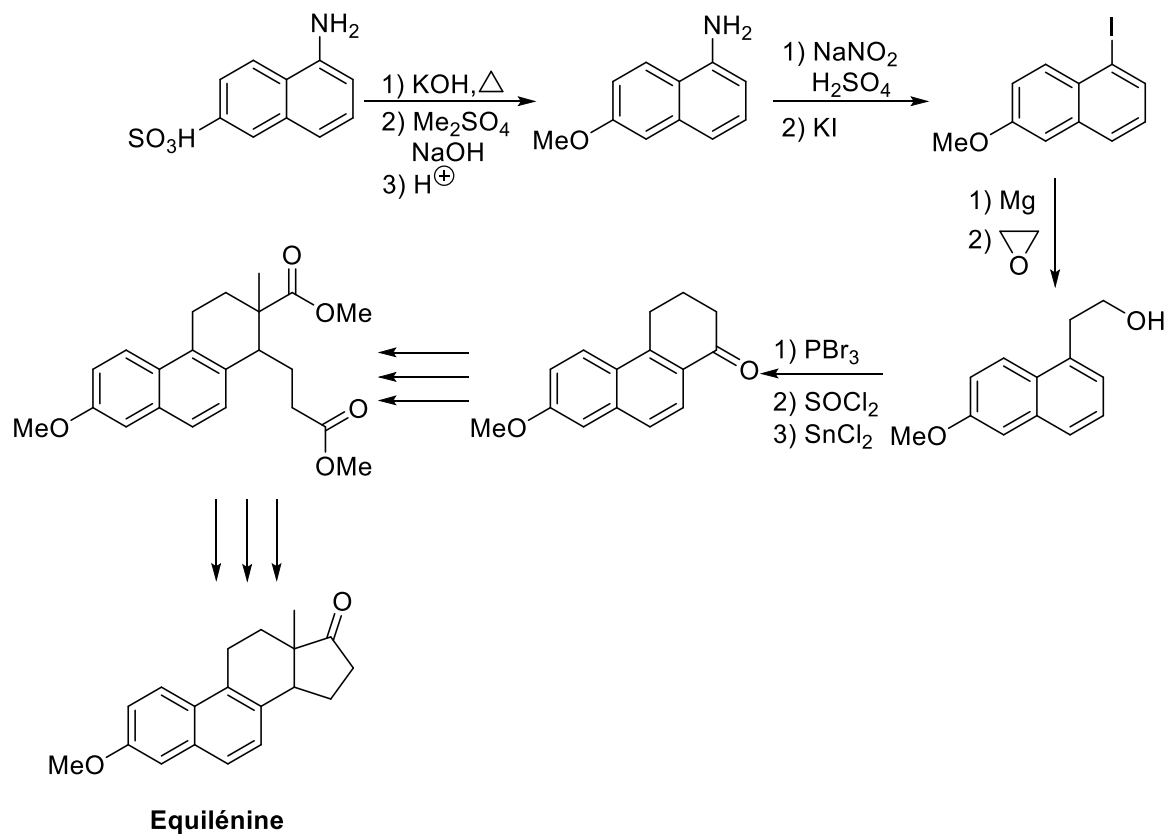


Schéma 37

Une autre méthode était décrite par Torgov et *al.* en 1963 pour la synthèse d'estrone par à partir de 6-méthoxystralone (Schéma 38).¹⁶³ Plusieurs modifications ont ensuite été développées pour améliorer cette méthode.^{164,165}

¹⁶³ S. N. Ananchenko, I. V. Torgov. "New syntheses of estrone, d,1-8-iso-oestrone and d,1-19-nortestosterone." *Tetrahedron Lett.* **1963**, 23, 1553-1558.

¹⁶⁴ J. C. Hubert, W. N. Speckamp, H. O. Huisman. "Heterocyclic steroids XIV : Total synthesis of d,1-8,9-dehydro-13-azaestrone methyl ether." *Tetrahedron Lett.* **1969**, 20, 1553-1556.

¹⁶⁵ H. O. Huisman. "Approaches to Total Synthesis of Heterocyclic Steroidal Systems." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 450-459.

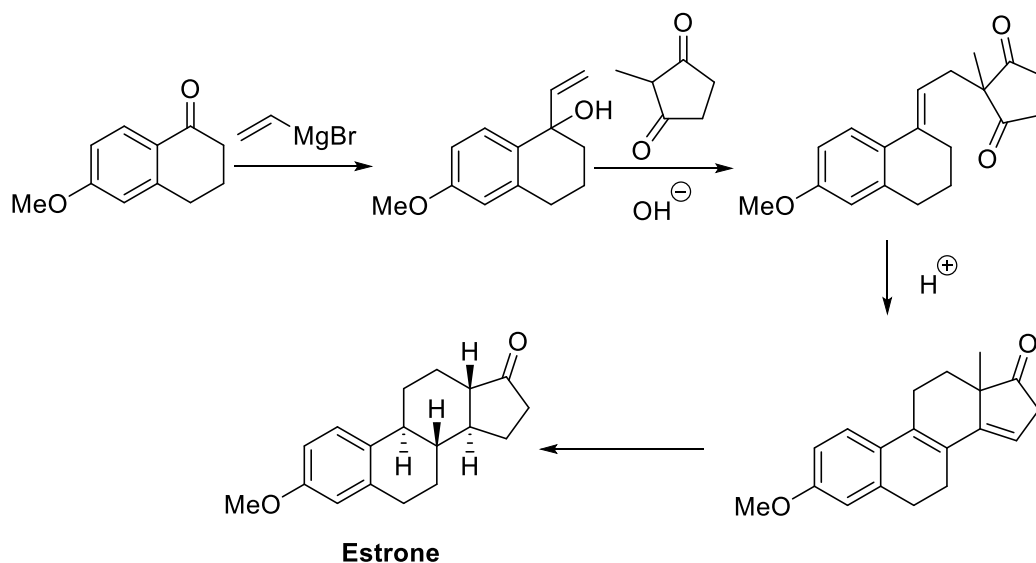


Schéma 38

En 1952, Woodward *et al.* avaient développé la synthèse de cortisone et de cholestérol en utilisant pour la première fois la réaction de Diels-Alder (Schéma 39).¹⁶⁶

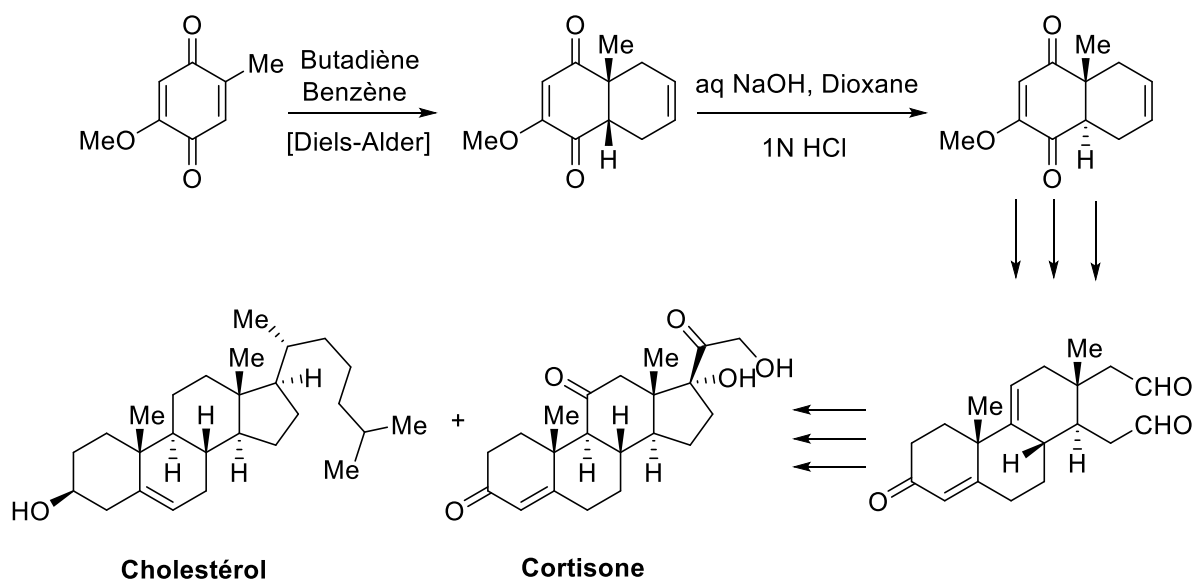


Schéma 39

Au cours des dernières décennies, utilisation de la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder pour former des systèmes cycliques a été considérée comme la méthode générale pour

¹⁶⁶ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. T. K. Heusler, W. M. McLamore. "The Total Synthesis of Steroids." *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4974-4976.

la synthèse de dérivés stéroïdiens.^{167,168,169} Cette méthode présente des grands avantages : au tant que nous pouvons mettre au point de construire un diène et un diéophile, la dernière cycle est formé plus facilement par la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder thermique. Par exemple, une autre voie de synthèse d'estrone a été décrite (Schéma 40).^{170,171}

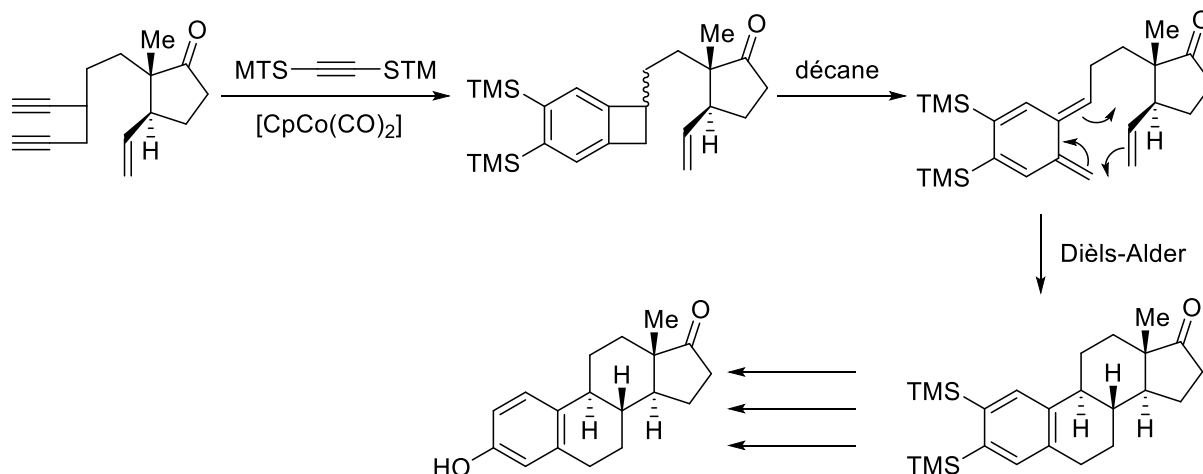


Schéma 40

II. Analogues hétérocycliques (noyau B) : analyse rétrosynthétique

Afin de construire les systèmes analogues de stéroïdes avec un noyau B hétérocyclique à 6 chaînons, nous pouvons envisager la rétrosynthèse suivante (Schéma 41).

¹⁶⁷ K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma. "A Remarkably Simple, Highly Efficient, and Stereoselective Synthesis of Steroids and Other Polycyclic Systems. Total Synthesis of Estra-1,3,5(10)-trien-17-one via Intramolecular Capture of o-Quinodimethanes Generated by Cheletropic Elimination of SO₂." *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463-1470.

¹⁶⁸ J. R. Hanson. "Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry." *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 887-899.

¹⁶⁹ W. G. L. Aalbersberg, A. J. Barkovich, R. L. Funk, R. L. Hillard, K. P. C. Vollhardt. "Transition Metal Catalyzed Acetylene Cyclizations. 4,5-Bis(trimethylsilyl)benzocyclobutene, a Highly Strained, Versatile Synthetic Intermediate." *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5600-5602.

¹⁷⁰ R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt. "The Cobalt Way to *dl*-Estrone, a Highly Regiospecific Functionalization of 2,3-Bis(trimethylsilyl)estratrien-17-one." *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *100*, 215-217.

¹⁷¹ R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt. "Transition-Metal-Catalyzed Alkyne Cyclizations. A Cobalt-Mediated Total Synthesis of *dl*-Estrone." *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.

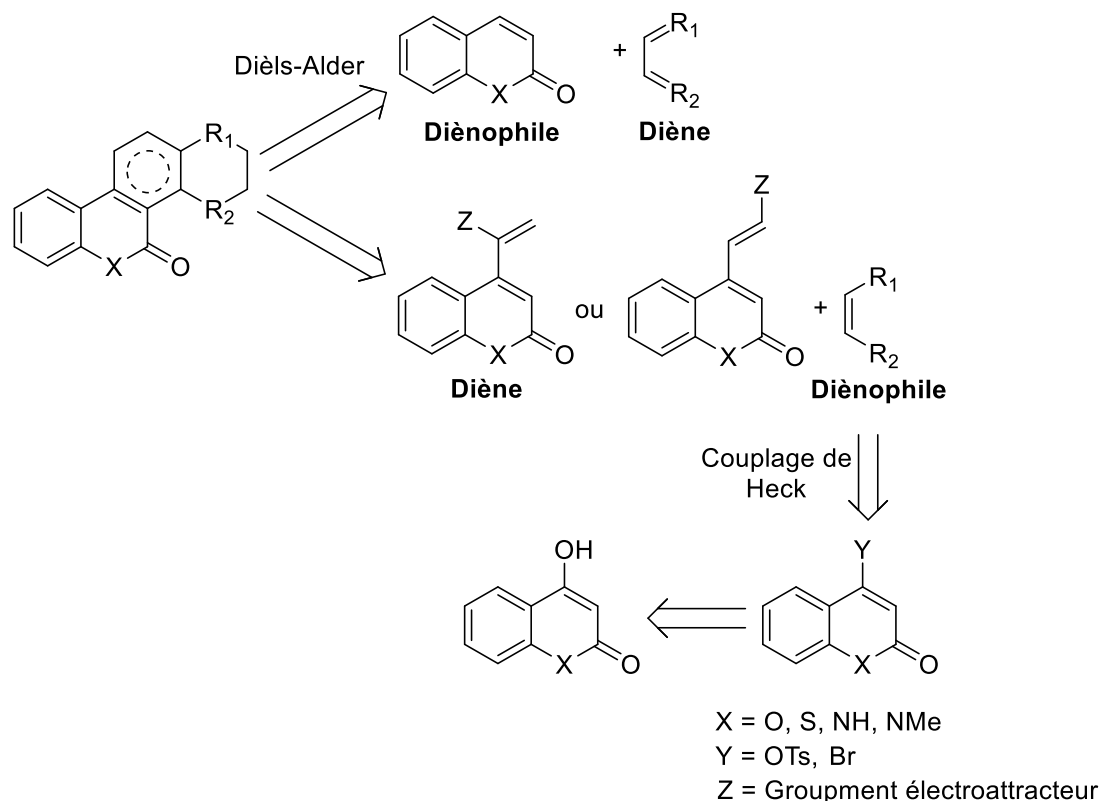


Schéma 41

Deux stratégies de synthèse sont possibles pour obtenir ce type de polyhétérocycles : soit utiliser le noyau coumarinique comme le diénofile,^{172,173,174} soit le transformer en diène pour une réaction de Diels-Alder thermique.

Dans la littérature, il n'y a pas d'écrite de réaction de Diels-Alder utilisant une vinyl-coumarine comme diène. Cette démarche est pourtant intéressante car ça permet l'accès aux diénofiles (1,4-benzoquinone, N-méthylmaleimide, anhydride maléique, etc.) facilement. Nous avons donc décidé de construire le diène en utilisant la double liaison de la coumarine (ou tout autre système équivalent).

Les composés polyhétérocycliques pourront être préparés en trois étapes à partir de 4-hydroxy-coumarine, -thiocoumarine ou -2-quinolone (Schéma 41).

¹⁷² Y. Lee. "Synthesis of oxasteroidal skeletons by (4+2) type cycloaddition of coumarin and 6-methyl-2-pyrone with siloxydienes mediated by tert-butyldimethylsilyl triflate." *Heterocycles* **1990**, *30*, 813-16.

¹⁷³ M. E. Jung, D. A. Allen. "Use of 4-Cyanocoumarins as Dienophiles in a Facile Synthesis of Highly Substituted Dibenzopyranones." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 757-760.

¹⁷⁴ K. Ohkata, Y. Lee, Y. Utsumi, K. Ishimaru, K. Akiba. "Diels-Alder Reactions of 24-(Trialkylsilyl)oxy]pyrylium Cations of 2H-Pyran-2-one and 2H-1-1-Benzopyran-2-one Derivatives." *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5052-5059.

Afin de tester la faisabilité de cette méthode, dans un premier temps, nous avons synthétisé avec succès la 4-vinyl-coumarine à partir du 2-oxo-2H-chromène-4-carbaldéhyde (Schéma 42).¹⁷⁵ Puis nous avons réalisé différentes réactions de Diels-Alder thermiques avec certains diénoyles. Tous les essais ont échoué. Par contre, lorsqu'un groupement alcoxy est présent sur le groupement vinylique la cycloaddition peut se réaliser.

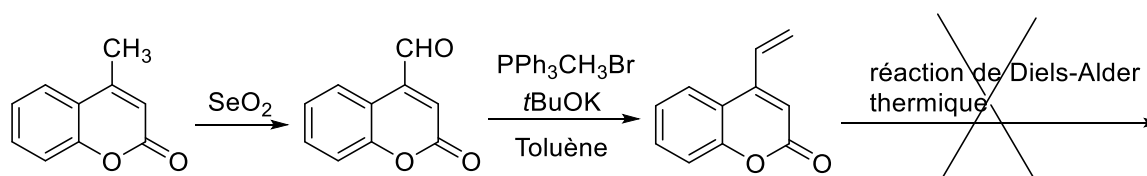


Schéma 42

III. Préparation des 4-hydroxy-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones

1. Préparation des 4-hydroxy-coumarines

1.1 Bibliographie

Les 4-hydroxy-coumarines nous ont servi comme produit de départ pour la synthèse de dérivés stéroïdes. Leur préparation peut se faire par plusieurs méthodes à partir des différents phénols, par exemple :

- La méthode de Jones et *al.* appliquée au 2-hydroxyacétophénone permet d'obtenir la 4-hydroxy-coumarine en présence de carbonate de diéthyle et sodium en « one pot ». La réaction est chauffée à reflux dans toluène pendant quelques heures (Schéma 43).¹⁷⁶

¹⁷⁵ S. A. Shahzad, C. Venin, T. Wirth. "Diselenide- and Disulfide-Mediated Synthesis of Isocoumarins." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 18, 3465-3472.

¹⁷⁶ G. H. Jones, J. B. D. Mackenzie, A. Robertson, W. B. Whalley. "The Chemistry of Fungi. Part 11. Derivatives of 3 : 4-Dimethoxyphenol." *J. Chem. Soc.* **1949**, 0, 562-569.

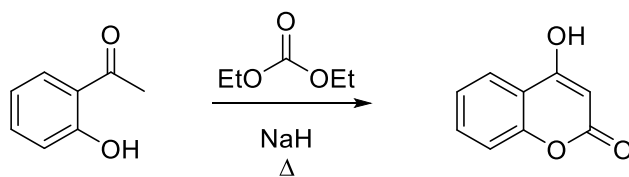


Schéma 43

- La méthode d'Ogawa *et al.* utilise la 2-hydroxyacétophénone comme produit de départ en la faisant réagir avec du monoxyde de carbone, 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène (DBU) et du sélénium comme catalyseur dans du THF à reflux pendant 30 heures (Schéma 44).¹⁷⁷

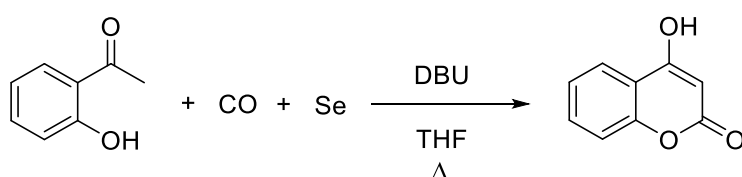


Schéma 44

- La méthode de Jung *et al.* consiste à préparer d'abord soit la 3-acétyl-4-hydroxycoumarine, soit le 2,4-dioxochromane-3-carboxylate d'éthyle par cyclisation en deux ou trois étapes. La 4-hydroxycoumarine est obtenue par hydrolyse en milieu acide (Schéma 45).¹⁷⁸

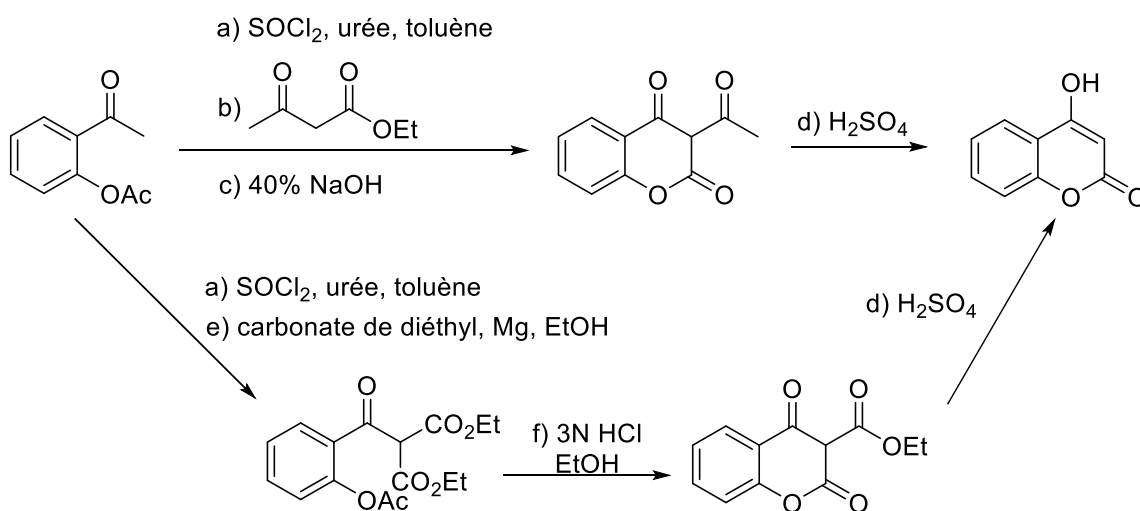


Schéma 45

¹⁷⁷ A. Ogawa, K. Kondo, S. Murai, N. Sonoda. "Selenium-assisted Carbonylation of o-Hydroxyacetophenone with Carbon Monoxide." *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 21, 1283-1284.

¹⁷⁸ J. Jung, J. Kim, O. Park. "Simple and Cost Effective Syntheses of 4-Hydroxycoumarin." *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3587-3595.

- Gao et *al.* ont proposé la synthèse du mono-ester phénolique de l'acide malonique en chauffant l'acide de Meldrum et le phénol sans solvant, puis, la cyclisation est effectuée par le réactif d'Eaton (Schéma 46).¹⁷⁹

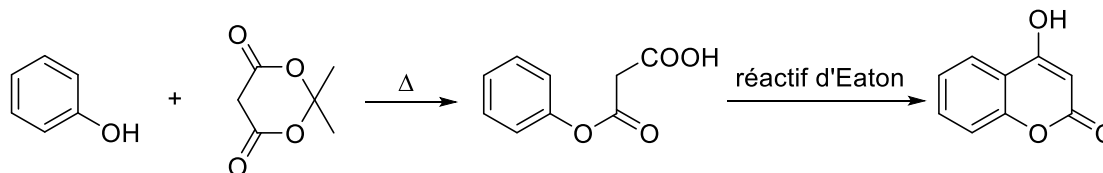


Schéma 46

A la vue de la littérature,^{180,181,182} la méthode de Jones et *al.* est plus souvent utilisée en raison de la facilité de mise en œuvre avec de bons rendements. La première étape pour notre voie de synthèse est donc l'obtention des 2-hydroxyacétophénone substitués.

Les 2-hydroxyacétophénone substitués sont obtenues à partir du phénol par le réarrangement de Fries en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2 , TiCl_4 , ...) (Schéma 47).^{183,184} A température ambiante on obtient la substitution en para, et contrairement, la substitution en ortho est réalisée dans des conditions thermiques.^{185,186}

¹⁷⁹ W. Gao, W. Hou, M. Zheng. "Facile Preparation and Fluorescent Properties of 4-Hydroxycoumarin and Its Derivatives." *Chinese J. Org. Chem.* **2008**, 28, 2011-2015.

¹⁸⁰ M. A. Hermodson, W. M. barker, K. P. Link. "Studies on the 4-Hydroxycoumarins. Synthesis of the Metabolites and Some Other Derivatives of Warfarin." *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 167-169.

¹⁸¹ J. Jung, Y. Jung, O. Park. "A Convenient One-pot Synthesis of 4-Hydroxycoumarin, 4-Hydroxythiocoumarin and 4-Hydroxyquinolin-2-(1H)-one." *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1195-1200.

¹⁸² K. A. Nolan, J. R. Doncaster, M. S. Dunstan, K. A. Scott, A. D. Frenkel, D. Siegel, D. Ross, J. Barnes, C. Levy, D. Leys, R. C. Whitehead, I. J. Stratford, R. A. Bryce. "Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-Based Inhibitors of NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase-1 (NQO1)." *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7142-7156.

¹⁸³ K. Fries, G. Finck. "Über Homologe des Cumaranon und ihre Abkömmlinge." *Chemische Berichte* **1908**, 41, 4271-4284.

¹⁸⁴ K. Fries, W. Pfaffendorf. "Über ein Kondensationsprodukt des Cumaranon und seine Umwandlung in Oxindirubin." *Chemische Berichte* **1910**, 43, 212-219.

¹⁸⁵ M. B. Hocking. "2-Hydroxyacetophenone Via Fries Rearrangement and Related Reactions : A Comparative Applied Study." *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1980**, 30, 626-641.

¹⁸⁶ H. J. Knolker, M. Bauermeister. "180. Transition Metal-Diene Complexes in Organic Synthesis." *Helv. Chim. Acta.* **1993**, 76, 2500-2514.

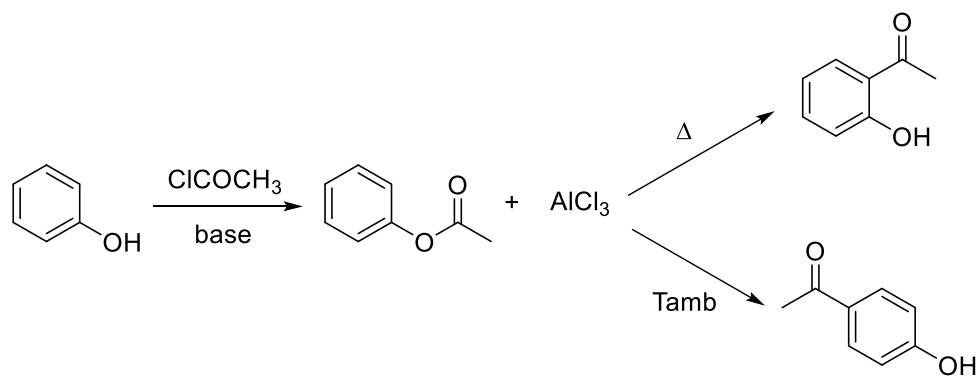


Schéma 47

Un mécanisme largement acceptée implique la formation d'un carbocation intermédiaire (Schéma 48).^{187,188}

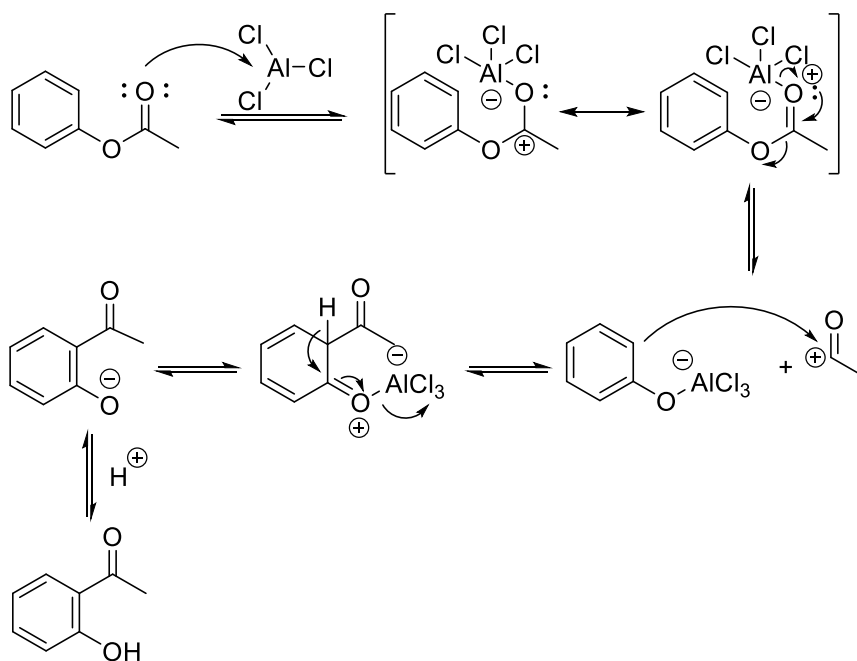


Schéma 48

¹⁸⁷ G. Sartori, R. Maggi. "Update 1 of: Use of Solid Catalysts in Friedel-Crafts Acylation Reactions." *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 181-214.

¹⁸⁸ L. Kürti, B. Czákó. "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis." *Elsevier Science* **2005**, 180-181.

1.2 Résultats expérimentaux

a) Préparation des 2-hydroxyacétophénone

Les 2-hydroxyacétophénone substitués **82-85** ont été préparés par acétylation des phénols correspondants en présence de chlorure d'acétyle, de TEA (triéthylamine) comme base dans du 1,2-dichloroéthane à température ambiante pendant 12 heures, suivi par le réarrangement de Fries thermique en utilisant AlCl_3 acide de Lewis (Schéma 49 et Tableau 9).

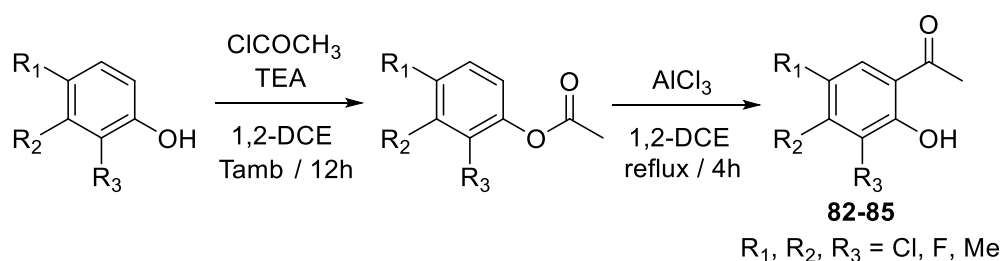


Schéma 49

Phénol	2-Hydroxyacétophénone	Composé	Rendement (%)
		82	70
		83	72
		84	96
		85	71

Tableau 9. Synthèse des 2-hydroxyacétophénone

La substitution en position ortho est réalisée par réarrangement de Fries dans les conditions

thermiques. Dans le cas de la synthèse de composé **85**, l'isomère 1-(2-hydroxy-6-méthylphényl)éthan-1-one est trouvé avec un rendement de moins de 10%.

b) Synthèse des 4-hydroxy-coumarines

La voie de synthèse choisie est la condensation entre les 2-hydroxyacétophénone et le carbonate de diéthyle à 0 °C et la cyclisation à 80 °C, suivant le mécanisme qui est donné ci-dessous. (Schéma 50).

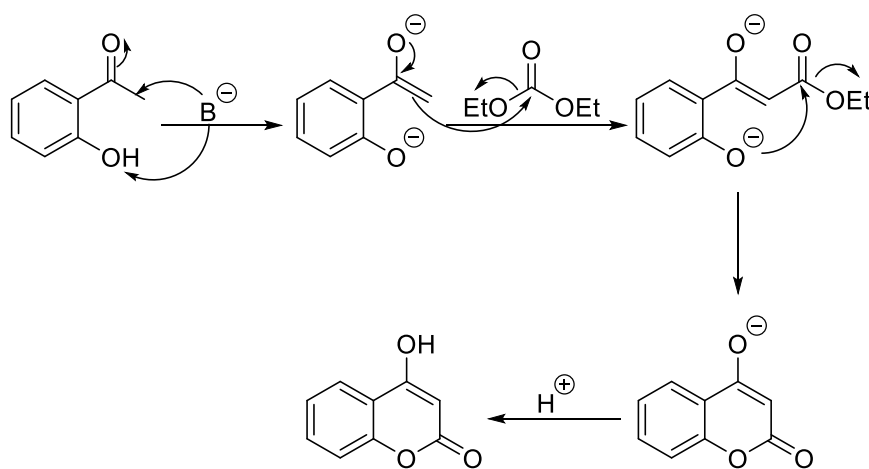


Schéma 50

Cette méthode nous a permis d'accéder aux 4-hydroxy-2-coumarines **86-94** à partir de quatre 2-hydroxyacétophénone synthétisés **82-85** et cinq 2-hydroxyacétophénone commerciales avec des rendements moyens à bons (Schéma 51 et Tableau 10).

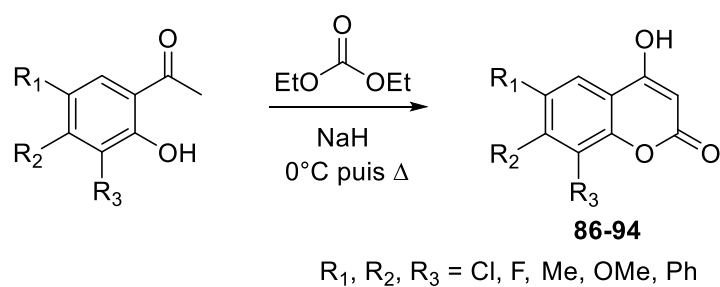


Schéma 51

2-Hydroxyacétophénone	4-Hydroxy-coumarin	Composé	Rendement (%)
		86	92
		87	63
		88	71
		89	74
		90	96
		91	62
		92	78
		93	83
		94	49

Tableau 10. Synthèse des 4-hydroxy-coumarins

c) Synthèse de 7-(diéthylamino)-4-hydroxy-coumarin

Dans le cas de la synthèse de la 7-(*N,N*-diéthylamino)-4-hydroxy-coumarine, la première étape est la synthèse de l'1-(4-(*N,N*-diéthylamino)-2-hydroxyphényl)éthan-1-one, laquelle est difficile car il est possible la substitution de l'amine comme réaction secondaire. Dans la littérature, la synthèse de 7-(*N,N*-diéthylamino)-4-hydroxy-coumarine **96** a été réalisée en faisant réagir le bis(2,4,6-trichlorophényl) malonate **95** avec le 3-*N,N*-diéthylaminophénol dans du toluène à reflux pendant environ 2h.^{189,190} Le 3-*N,N*-diéthylaminophénol agit à la fois comme réactif, comme base et comme catalyseur dans cette réaction (Schéma 52).

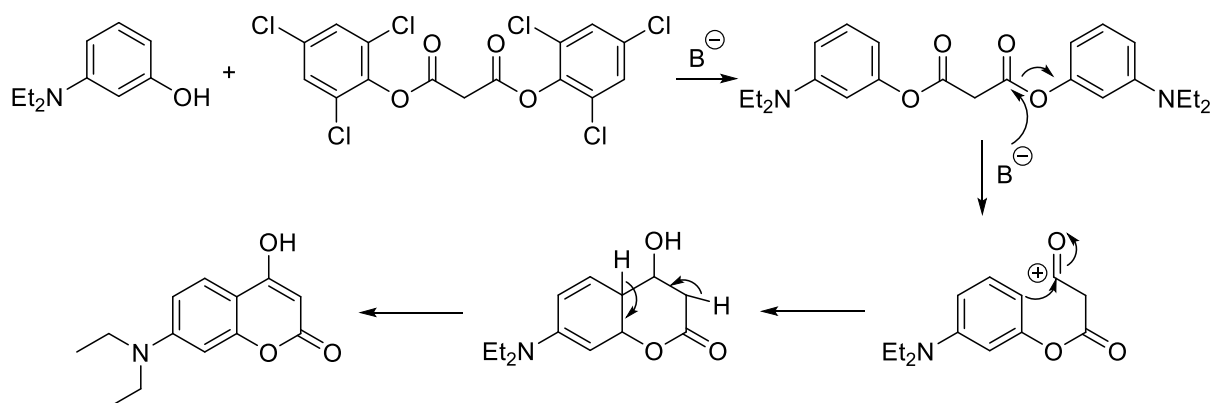


Schéma 52

Nous avons fait réagir le 2,4,6-trichlorophénol avec l'acide malonique dans du trichlorure de phosphore à reflux pendant 3h. Le bis(2,4,6-trichlorophényl) malonate **95** est obtenu avec un bon rendement de 79% (Schéma 53).

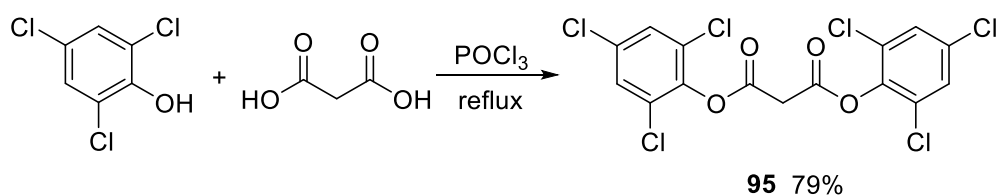


Schéma 53

La 7-(diéthylamino)-4-hydroxy-coumarine **96** est obtenue par la méthode décrite par Zhao et al. avec un bon rendement de 71% (Schéma 54).

¹⁸⁹ D. Zhao, Z. Li, J. Xiu. "Novel Fluorescent Dyes Based on Coumarin System." *Chinese J. Chem. Eng.* **2000**, 8, 366-373.

¹⁹⁰ P. W. Elsinghorst, W. Hartig, S. Goldhammer, J. Grosche, M. Gutschow. "A gorge-spanning, high-affinity cholinesterase inhibitor to explore b-amyloid plaques." *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3940-3946.

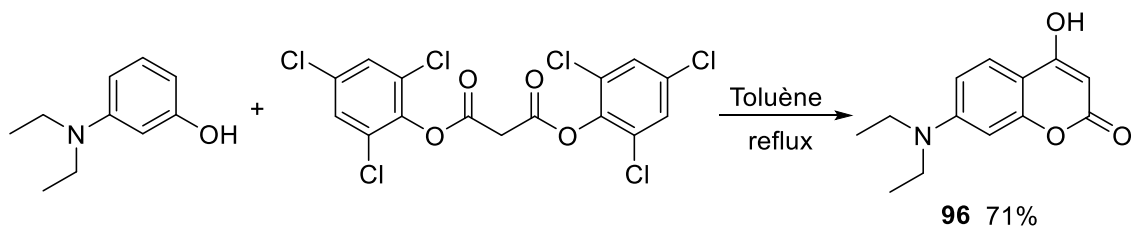


Schéma 54

2. Préparation de 4-hydroxy-thiocoumarine

2.1 Bibliographie

Dans un premier temps, nous avons essayé de synthétiser la 4-hydroxy-thiocoumarine par la même méthode utilisée pour la synthèse des 4-hydroxy-coumarines à partir de 2-mercaptoacétophénone. Les essais ont échoué même si nous avons utilisé différentes bases comme le sodium ou l'éthanolate de sodium...

Une méthode intéressante était décrite par Jung *et al.* synthétise l'acide 2-acétylmercaptobenzoïque à partir de l'acide 2-mercaptobenzoïque. Le chlorure de l'acide 2-acétylmercaptobenzoïque est traité avec l'anion du malonate de diéthyle pour donner le 2-(2-(acétylthio)benzoyl)malonate de diéthyle. La 4-hydroxy-thiocoumarine est obtenue par cyclisation, suivie d'hydrolyse et d'acarboxylation (Schéma 55).¹⁹¹

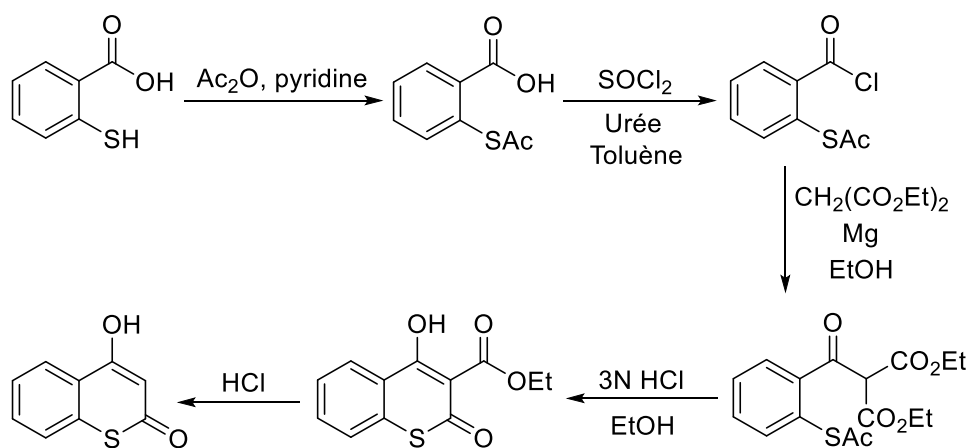


Schéma 55

¹⁹¹ J. Jung, J. Kim, O. Park. "Efficient and Practical Syntheses of Benzothioapyran Derivatives." *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1193-1203.

Ho *et al.* ont amélioré cette méthode de synthèse de l'intermédiaire de 2,4-dioxothiochromane-3-carboxylate d'éthyle en deux étapes suivie de l'hydrolyse pour donner la 4-hydroxy-thiocoumarine (Schéma 56).¹⁹²

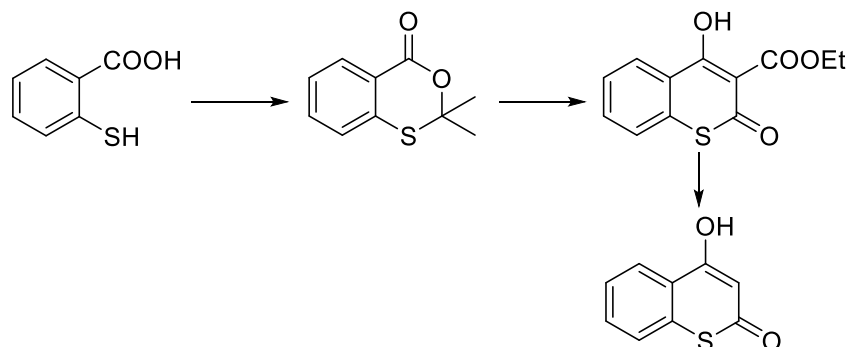


Schéma 56

2.2 Résultats expérimentaux

Nous avons fait réagir l'acide 2-mercaptobenzoïque avec l'acétone dans du toluène. L'utilisation d'Amberlyst 15 acide permet la pseudo-acétalisation et d'obtenir le 2,2-diméthyl-4H-benzo[d][1,3]oxathiin-4-one **97** avec un rendement de 80% (Schéma 57).¹⁹³

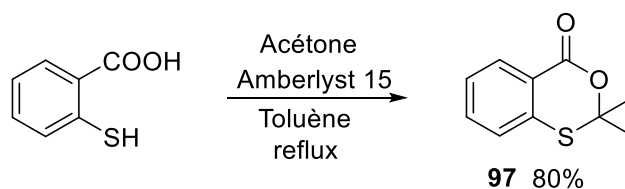


Schéma 57

Le 4-hydroxy-2-oxo-2H-thiochromène-3-carboxylate d'éthyle **98** est préparé par la réaction de NaH sur le malonate de diéthyle dans du dioxane. Puis, le milieu est chauffé à reflux à 80 °C, la cyclisation donne le 4-hydroxy-2-oxo-2H-thiochromène-3-carboxylate d'éthyle **98** avec un rendement de 63% (Schéma 58).¹⁸⁸

¹⁹² W. Ho, L. R. Wright, E. D. Turtle, C. Mossman, L. A. Flippin. *PCT Int. Appl.* WO201056767 A1, **2010**.

¹⁹³ R. Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis. "Amberlyst-15 in organic synthesis." *Arkivoc* **2012**, i, 570-609.

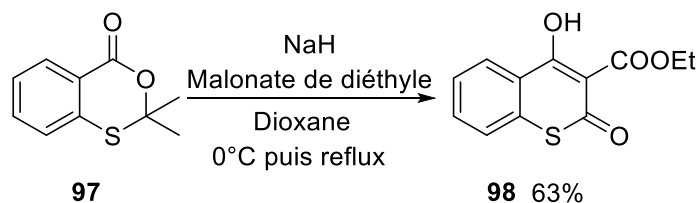


Schéma 58

Le mécanisme est donné ci-dessous (Schéma 59).

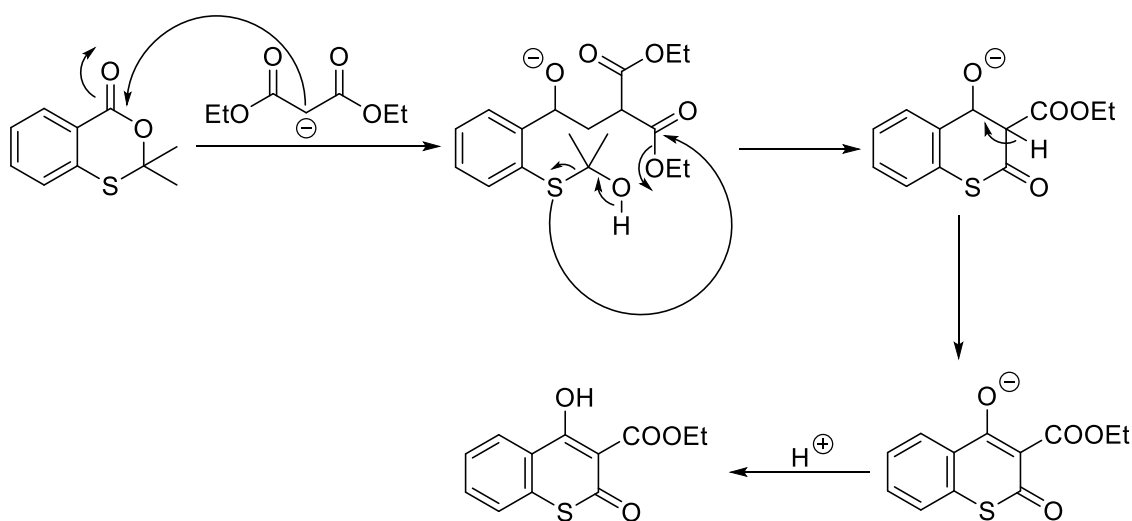


Schéma 59

La dernière étape de cette synthèse est réalisée par hydrolyse du 4-hydroxy-2-oxo-2H-thiochromène-3-carboxylate d'éthyle **98** en milieu acide chlorhydrique 6N / éthanol avec un bon rendement de 83% (Schéma 60).

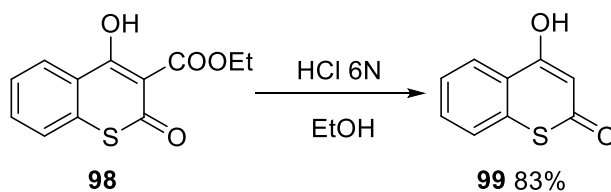


Schéma 60

3. Préparation des 4-hydroxy-2-quinolones

3.1 Bibliographie

La 4-hydroxy-2-quinolone est bien décrite dans la littérature. La méthode de synthèse la plus souvent utilisée était décrite par Ziegler et *al.* en 1964 pour la première fois.¹⁹⁴ Cette méthode consiste à faire réagir l'aniline en excès avec malonate de diéthyle à reflux pour donner l'intermédiaire de *N*¹,*N*³-diphénylmalonamides qui est ensuite cyclisé par AlCl₃. En 1989, Shobona et *al.* ont utilisé l'acide polyphosphorique à la place d'AlCl₃ avec de meilleurs rendements (Schéma 61).¹⁹⁵ Cette réaction a été réalisée aussi sous irradiation micro-ondes.^{196,197}

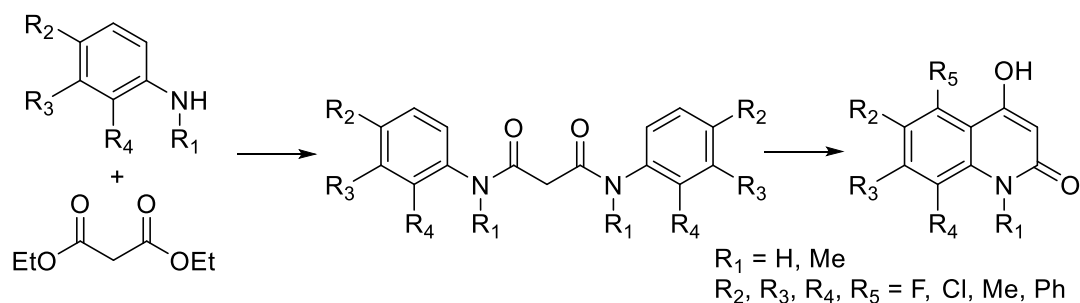


Schéma 61

L'aniline en excès agit comme base et comme catalyseur pendant cette réaction. Le mécanisme de cette réaction est donné ci-dessous (Schéma 62).¹⁹⁸

¹⁹⁴ E. Ziegler, R. Wolf, T. Kappe. "Synthesen von Heterocyclen, 66. Mitt.: Eine einfache Synthese des 4-Hydroxycarbostryls und seiner Derivate." *Monatshefte Fur Chemie* **1965**, *96*, 418-422.

¹⁹⁵ N. Shobana, P. Yeshoda, P. Shanmugam. "A convenient approach to the synthesis of prenyl-, furo- and pyrano-quinoline alkaloids of the rutaceae." *Tetrahedron* **1989**, *45*, 757-762.

¹⁹⁶ J. Jampilek, R. Musiol, M. Pesko, K. Kralova, M. Vejsova, J. Carroll, A. Coffey, J. Finster, D. Tabak, H. Niedbala, V. Kozik, J. Polanski, J. Csollej, J. Dohnal. "Ring-substituted 4-Hydroxy-1*H*-quinolin-2-ones: Preparation and Biological Activity." *Molecules* **2009**, *14*, 1145-1159.

¹⁹⁷ N. Ahmed, K. G. Brahmabhatt, S. Sabde, D. Mitra, I. P. Singh, K. K. Bhutani. "Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols." *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2872-2879.

¹⁹⁸ E. A. Mohamed. "One Step Synthesis 4-Hydroxycarbostryls VI." *J. Chem. Soc. Pak.* **1991**, *13*, 166-168.

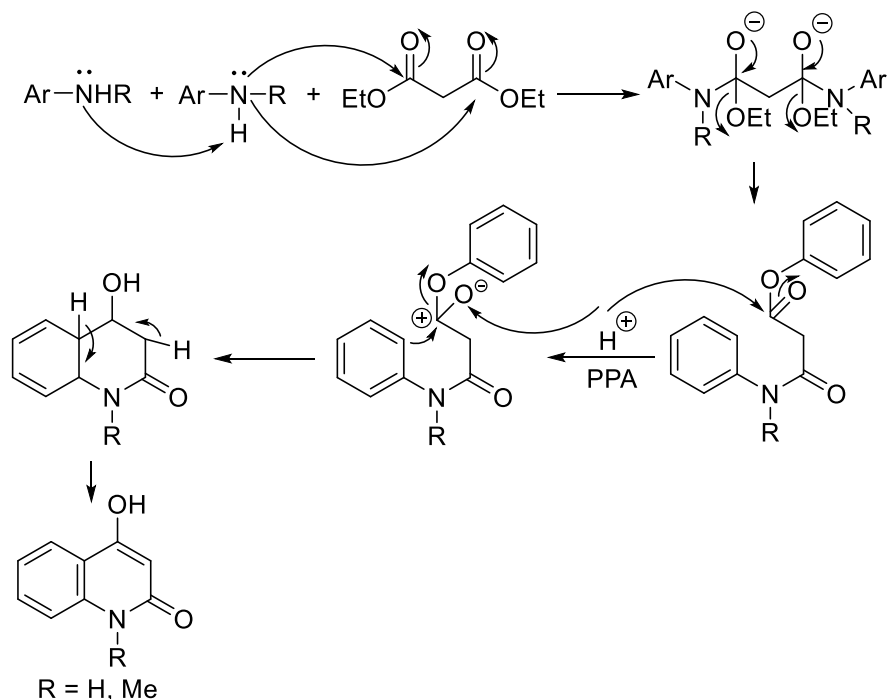


Schéma 62

La synthèse en «one pot » a aussi été décrite dans la littérature.¹⁹⁴ Dans le premier temps, nous avons fait l'essai en «one pot » à partir d'aniline, mais malheureusement, le rendement de cette réaction est inférieur de 10%. Nous avons donc décidé de réaliser cette synthèse en deux étapes.

3.2 Résultats expérimentaux

a) Préparation des N^1,N^3 -diphénylmalonamides

Les N^1,N^3 -diphénylmalonamides **100-106** sont obtenues en chauffant le mélange d'aniline en excès et le malonate de diéthyle à reflux à 180 °C avec des rendements de 76% à 88% (Schéma 63 et Tableau 11).

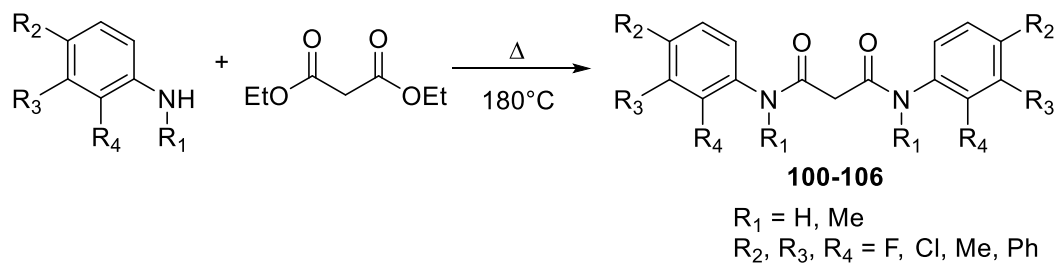


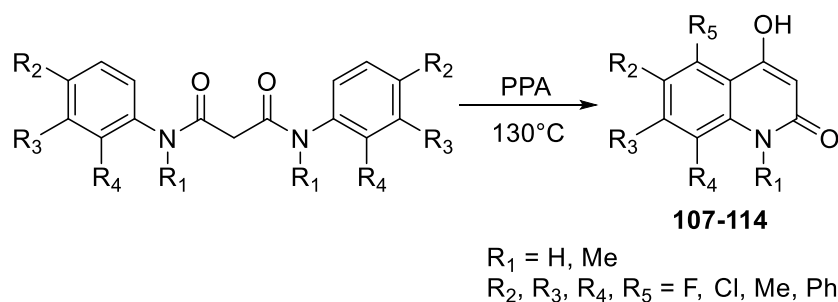
Schéma 63

Aniline	<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -Diphénylmalonamide	Composé	Rendement (%)
		100	86
		101	77
		102	85
		103	76
		104	76
		105	77
		106	88

 Tableau 11. Synthèse des *N*¹,*N*³-diphénylmalonamides

b) Synthèse des 4-hydroxy-2-quinolones

Les 4-hydroxy-2-quinolones **107-114** sont obtenues avec cinq fois la masse d'acide polyphosphorique à 120 °C avec des rendements de 45% à 72% (Schéma 64 et Tableau 12). Dans le cas de la *N*¹,*N*³-bis(3-chlorophényl)malonamide **102** et la *N*¹,*N*³-bis(3-fluorophényl)malonamide **104**, les deux isomères de 4-hydroxy-2-quinolone sont formés.


Schéma 64

<i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -Diphénylmalonamide	4-Hydroxy-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		107	68
		108	56
		109	72

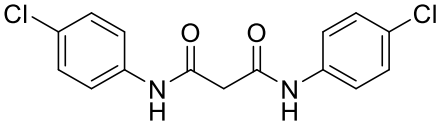
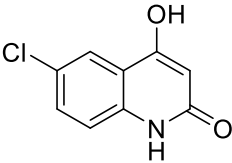
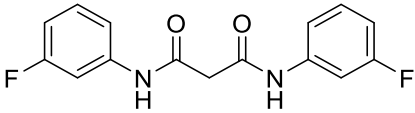
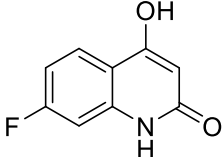
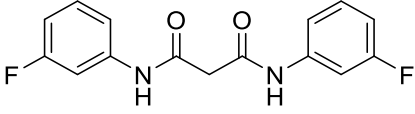
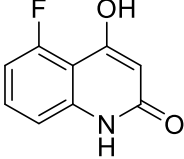
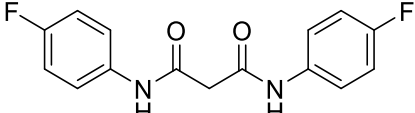
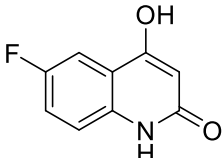
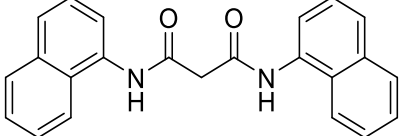
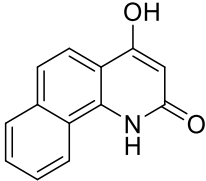
N^1, N^3 -Diphénylmalonamide	4-Hydroxy-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		110	68
		111	45
		112	45
		113	61
		114	49

Tableau 12. Synthèse des 4-hydroxy-2-quinolones

IV. Préparation des 4-tosyl et 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones

En général, le couplage de Heck est la réaction entre un dérivé halogéné ou un triflate avec un alcène. Le degré de régiosélectivité de cette réaction est fortement dépendant des substrats et les conditions utilisées. L'obtention exclusive de composés α -substitués sur les alcènes riches en électrons utilise souvent des ligands bidentés, des solvants polaires, et des aryles ou alcényle triflates comme électrophile. Cependant, l'électrophiles des halogènes d'aryle / alcényle

préfèrent un degré plus élevé du produit β -substitué (Schéma 65).^{199,200,201,202}

Récemment, une α -régiosélectivité du couplage de Heck avec des oléfines riches en électrons a été trouvée à partir de 4-tosyl-coumarine en utilisant $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme source de palladium (0), DPPP comme le ligand bidenté et DIPEA comme base.²⁰³

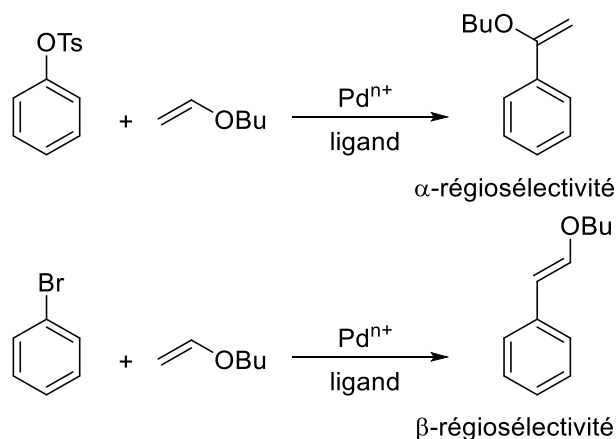


Schéma 65

1. Préparation des 4-tosyl-coumarine et -2-quinolone

Nous avons synthétisé la 4-tosyl-coumarine **115** avec un rendement 92% et la 4-tosyl-2-quinolone **116** avec un rendement 83% avec le chlorure de tosylé (4-méthylbenzènesulfonyle) et du TEA dans du THF ou du DMF (Schéma 66).¹⁹⁹

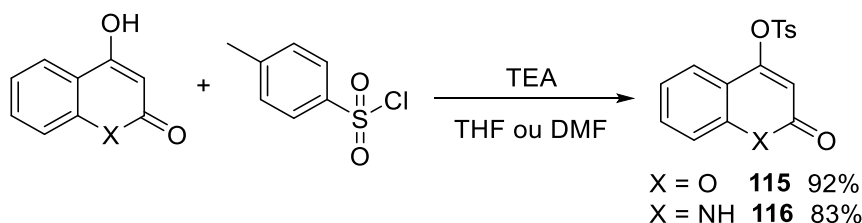


Schéma 66

¹⁹⁹ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi. "Ligand-Controlled α -Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Arylation of Butyl Vinyl Ether." *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3654-3655.

²⁰⁰ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco. " α -Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Arylation of Acyclic Enol Ethers." *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1481-1486.

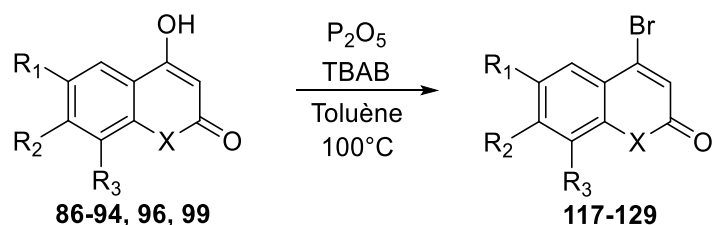
²⁰¹ E. Negishi. "In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis." *John Wiley & Sons: New York*, **2002**.

²⁰² A. L. Hansen, T. Skrydstrup. "Regioselective Heck Couplings of α , β -Unsaturated Tosylates and Mesylates with Electron-Rich Olefins." *Org. Lett.* **2005**, 25, 5585-5587.

²⁰³ S. Valente, G. Kirsch. "Facile synthesis of 4-acetyl-coumarins, -thiocoumarin and -quinolin-2(1H)-one via very high α -regioselective Heck coupling on tosylates." *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3429-3432.

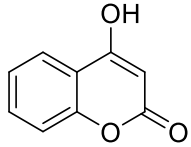
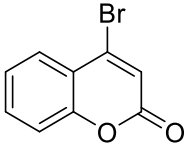
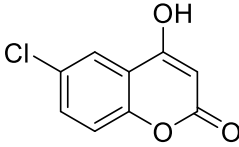
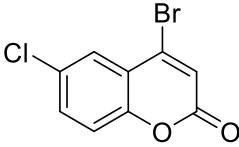
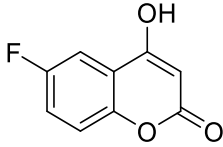
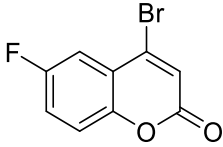
2. Préparation des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -1-méthyl-2-quinolone

Les 4-bromo-coumarines **117-127**, -thiocoumarines **128**, -1-méthyl-2-quinolone **129** ont été obtenue facilement en utilisant le pentoxyde de phosphore et le bromure de tétra-*n*-butylammonium dans du toluène avec un rendement de 22% à 88% selon la méthode de Kato et *al.* (Schéma 67 et Tableau 13).²⁰⁴ Cette méthode ne peut s'appliquer pour l'obtention de la quinolone non-substituée sur l'azote. Ce cas sera décrit plus loin. Ces composés sont utilisés comme halogénure électrophile pour le couplage de Heck β -régiosélectif.

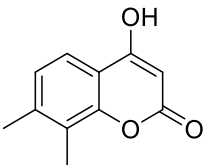
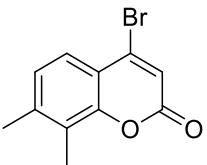
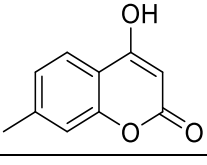
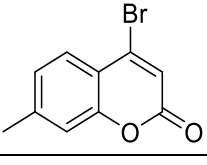
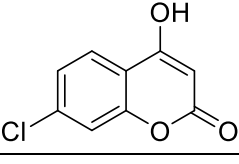
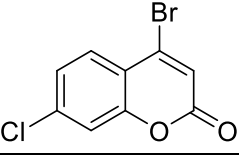
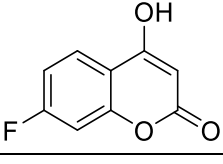
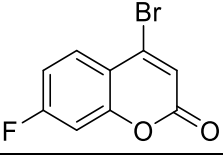
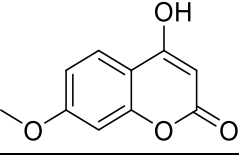
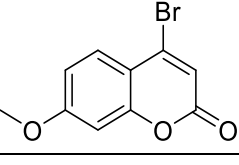
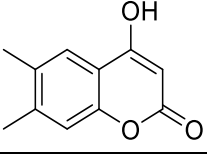
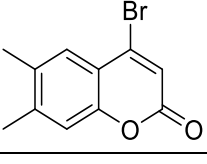
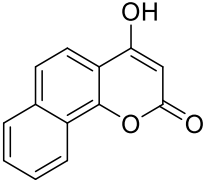
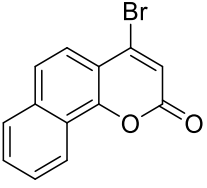
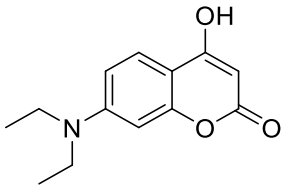
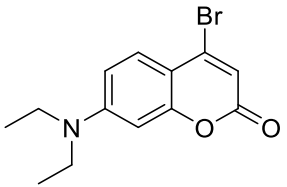
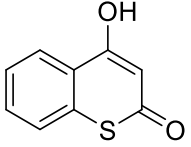
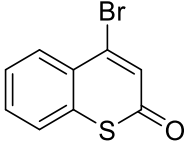


X = O, S, NMe
 R₁, R₂, R₃ = Cl, F, Me, OMe, Ph, N(Et)₂

Schéma 67

4-Hydroxy-coumarines - thiocoumarine et -1-méthyl- 2-quinolone	4-Bromo-coumarines - thiocoumarine et -1- méthyl-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		117	79
		118	69
		119	85

²⁰⁴ Y. Kato, S. Okada, K. Tomimoto, T. Mase. "A facile bromination of hydroxyheteroarenes." *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4849-4851.

4-Hydroxy-coumarines - thiocoumarine et -1-méthyl- 2-quinolone	4-Bromo-coumarines - thiocoumarine et -1- méthyl-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		120	88
		121	70
		122	22
		123	43
		124	46
		125	48
		126	66
		127	56
		128	41

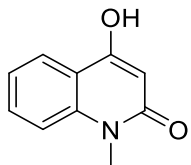
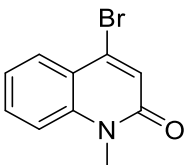
4-Hydroxy-coumarines - thiocoumarine et -1-méthyl- 2-quinolone	4-Bromo-coumarines - thiocoumarine et -1- méthyl-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		129	39

Tableau 13. Synthèse des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarin et -1-méthyl-2-quinolone

3. Synthèse des 4-bromo-2-quinolones

3.1 Préparation des 2,4-dibromo-quinolones

Lorsque l'on applique vue plus haut la bromation se fait deux fois. Les 2,4-dibromo-quinolones substitués **130-137** ont été obtenues par bromation sur les positions 2 et 4 en utilisant pentoxyde de phosphore et bromure de tétra-*n*-butylammonium dans du toluène à 100 °C avec un rendement de 18% à 64% (Schéma 68 et Tableau 14).

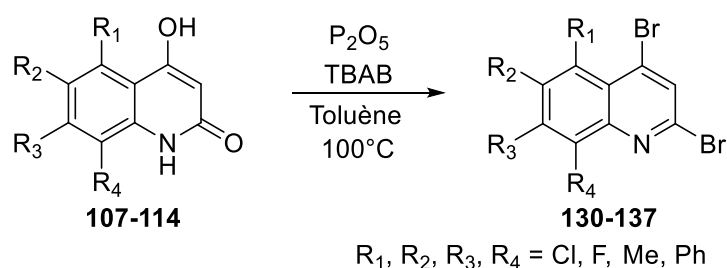
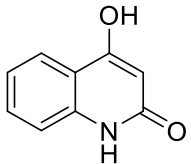
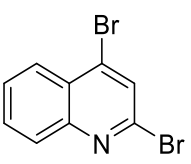


Schéma 68

4-Hydroxy-2-quinolone	2,4-Dibromo-quinolone	Composé	Rendement (%)
		130	93

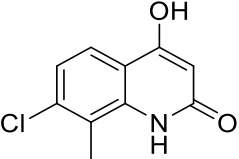
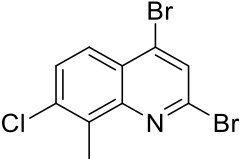
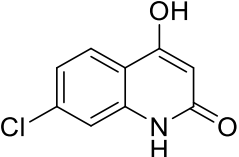
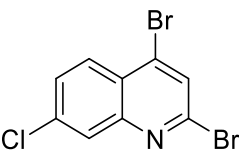
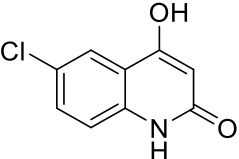
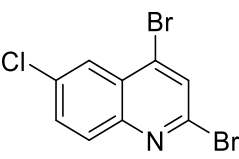
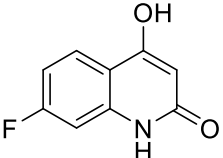
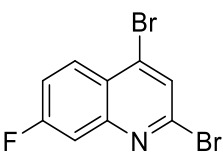
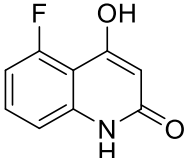
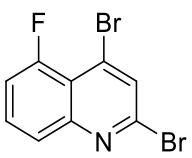
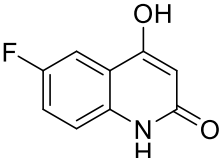
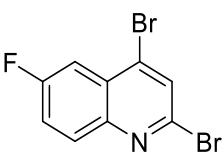
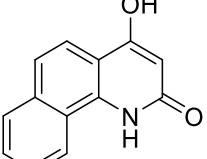
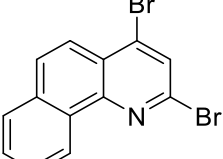
4-Hydroxy-2-quinolone	2,4-Dibromo-quinoléne	Composé	Rendement (%)
		131	41
		132	26
		133	32
		134	18
		135	19
		136	64
		137	27

Tableau 14. Synthèse des 2,4-dibromo-quinolénes

3.2 Préparation des 4-bromo-2-quinolones

Les 4-bromo-2-quinolones **138-145** s'obtiennent par l'hydrolyse du bromure en position 2 en utilisant l'acide acétique glacial contenant une petite quantité de l'eau à 100 °C (Schéma 69 et Tableau 15).²⁰⁵

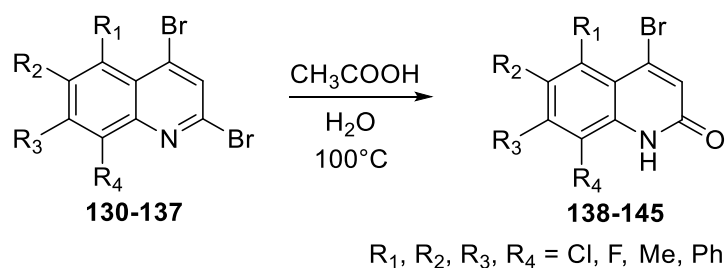


Schéma 69

2,4-Dibromo-quinoléine	4-Bromo-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		138	45
		139	94
		140	93
		141	97

²⁰⁵ A. L. Hopkins, J. Ren, J. Milton, R. J. Hazen, J. H. Chan, D. I. Stuart, D. K. Stammers. "Design of Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase with Improved Drug Resistance Properties. 1." *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5912-5922.

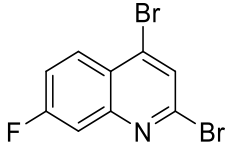
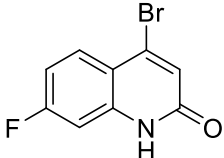
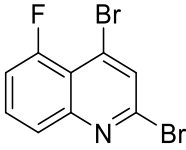
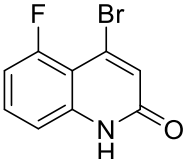
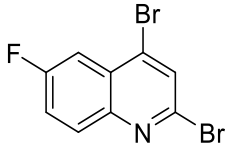
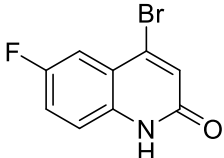
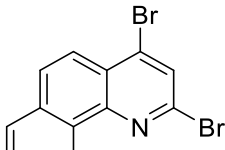
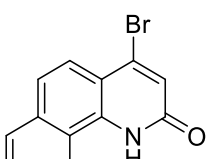
2,4-Dibromo-quinoléine	4-Bromo-2-quinolone	Composé	Rendement (%)
		142	77
		143	57
		144	88
		145	88

Tableau 15. Synthèse des 4-bromo-2-quinolones

V. Préparation des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones

1. Couplage de Heck

Pendant de nombreuses années, le palladium a été essentiellement utilisé dans les synthèses en laboratoire ou dans les processus industriels comme catalyseur supporté lors de l'hydrogénation de composés insaturés. La « renaissance » de la chimie du palladium commence en 1958 avec la mise au point du procédé Wacker,²⁰⁶ procédé qui permet la production d'acétaldéhyde par oxydation d'éthylène en présence de chlorure de palladium (II) et de chlorure de cuivre (II) comme catalyseurs. Depuis lors, de grandes avancées ont été

²⁰⁶ J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel. "Palladium chloride-catalyzed oxidation of olefins." *Angew. Chem.* **1962**, 74, 93-102.

réalisés dans le domaine de la catalyse homogène.²⁰⁷ Parmi les nombreux métaux de transition fréquemment utilisés, le palladium joue un rôle prédominant.^{208,209} De fait, les complexes organopalladiés sont le plus souvent stables et non toxiques ce qui explique le développement de procédés industriels incluant des étapes catalysées par le palladium.²¹⁰ L'une des contributions majeures des catalyseurs au palladium en chimie organique est la formation de liaisons C-C par des réactions de couplage.²¹¹ Par exemple, le couplage de Heck,²¹² de Sonogashira,²¹³ de Stille,²¹⁴ de Suzuki,²¹⁵ de Hiyama (Schéma 70),²¹⁶ etc. Heck, Suzuki et Negishi ont été décernés en 2010 le prix Nobel de chimie grâce à la découverte et le développement des réactions de couplage.

²⁰⁷ E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson. "Comprehensive organometallic chemistry." Pergamon Press, Oxford **1982**.

²⁰⁸ J. Tsuji. "Palladium reagents and catalysts." John Wiley & Sons: New York **1995**.

²⁰⁹ J. L. Malleron, J. C. Fiaud, J. Y. Legros. "Handbook of palladium-catalysed organic reactions." Academic Press, London **1997**.

²¹⁰ J. Tsuji. "Expanding industrial applications of palladium catalysts." *Synthesis* **1990**, 1990, 739-749.

²¹¹ S. Hesse. *Thèse Université de Metz* **2002**.

²¹² R. F. Heck, J. P. Nolley. "Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides." *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.

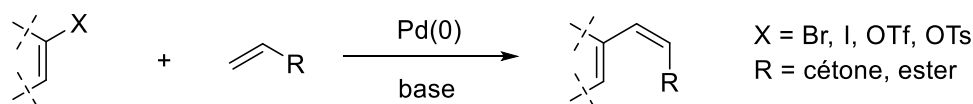
²¹³ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. "A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes, and Bromopyridines." *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.

²¹⁴ D. Milstein, J. K. Stille. "Palladium-Catalyzed Coupling of Tetraorganotin Compounds with Aryl and Benzyl Halides. Synthetic Utility and Mechanism." *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992-4998.

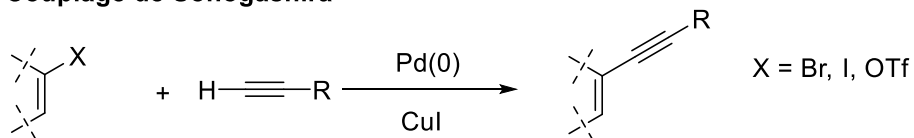
²¹⁵ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki. "The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases." *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513-519.

²¹⁶ Y. Hatanaka, T. Hiyama. "Cross-Coupling of Organosilanes with Organic Halides Mediated by Palladium Catalyst and Tris(diethylamino)sulfonium Difluorotrimethylsilicate." *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918-920.

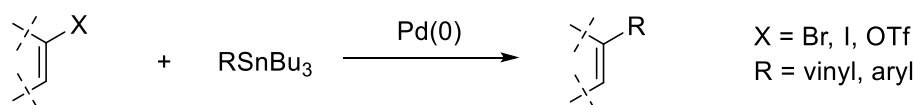
Couplage de Heck



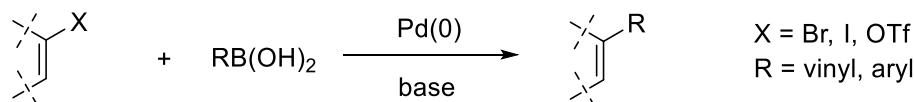
Couplage de Sonogashira



Couplage de Stille



Couplage de Suzuki



Couplage de Hiyama

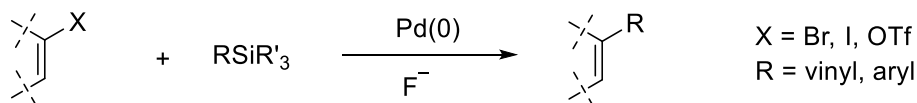


Schéma 70

Parmi tous les types de couplage, nous nous intéresserons seulement dans le cadre de cette thèse au couplage de Heck. C'est la méthode la plus facile pour combiner l'halogénoaryle et l'alcène comme nous désirons.

La réaction de couplage de Heck fait intervenir un halogénure ou triflate d'alkyle, aryle ou vinyle, avec un alcène qui doit posséder au moins un hydrogène. Cet alcène est souvent déficient en électrons comme les esters, les acrylates ou l'acétonitrile. Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1972 par Heck (Schéma 71).²⁰⁹

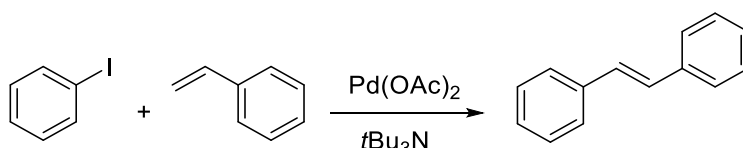


Schéma 71

En 1974, Heck a introduit les ligands phosphines pour la première fois (Schéma 72).²¹⁷

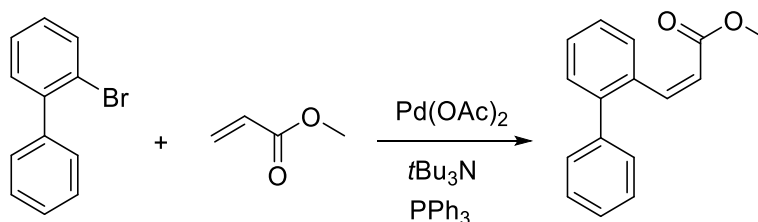


Schéma 72

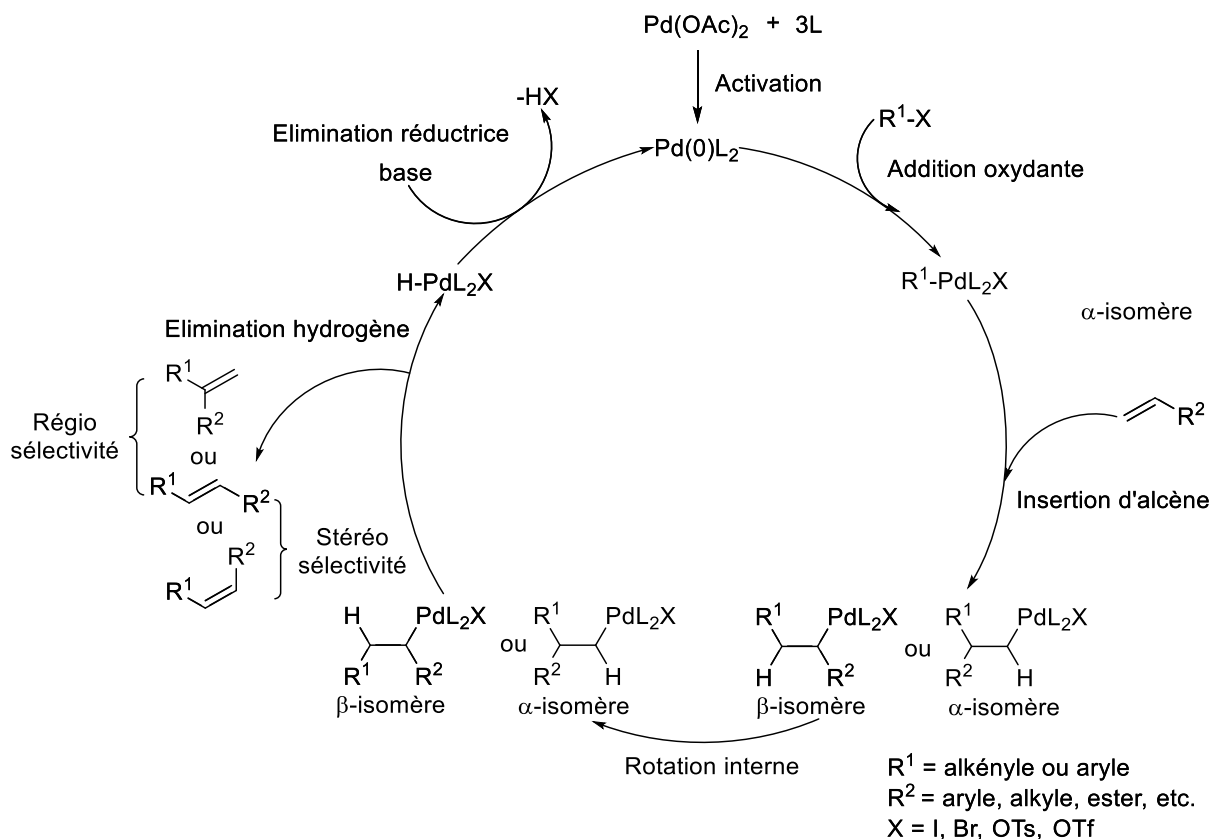
Mécanisme Réactionnel

Le cycle catalytique généralement admis pour la majorité des réactions de couplage catalysés par du palladium (0) est celui présenté dans le schéma ci-dessous (Schéma 73).²¹⁸ Ce cycle comprend quatre principales étapes : l'addition oxydante, l'insertion d'alcène, l'élimination de β -hydrogène et l'élimination réductrice. Les intermédiaires R₁-PdL₂-X et R₁-PdL₂-R₂ ont pu être isolés et identifiés par des analyses spectroscopiques.²¹⁹

²¹⁷ H. A. Dieck, R. F. Heck. "Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136.

²¹⁸ A. De Meijere, F. E. Meyer. "Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379-2411.

²¹⁹ H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami. "Oxidative Addition Reaction of 1,3-Dialkyl-5-fluoro-6-iodouracils to Low-valent Transition Metal Complexes." *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 751-754.


 Schéma 73²¹⁵

La première étape de ce cycle catalytique correspond à l'addition oxydante du catalyseur au palladium (0) dans la liaison C-halogène. Cette étape constitue souvent l'étape limitante du cycle ; la réactivité des halogénures (et pseudo-halogénures) décroît dans l'ordre suivant : $-I > -Br > -OTf \gg -Cl$. L'addition oxydante du catalyseur dans la liaison C-Cl des chlorures aromatiques nécessite en effet plus d'énergie²²⁰ ce qui rend plus difficile leur utilisation dans les réactions de couplage.

Dans la seconde étape, une molécule d'alcène est coordonné. Après l'insertion de l'alcène dans la liaison Pd-C de σ -alkényle ou σ -aryle, la rotation de l'alcène conduit à la coordination dans le plan de l'alcène. Finalement, l'alcène est inséré dans la liaison du σ -alkénylpalladium ou σ -arylpalladium pour donner un complexe σ -alkylpalladium via un quatre-centre état de transition. La géométrie de l'ensemble est un point central, et de nombreuses études théoriques d'identification des espèces réactives dans la coordination d'insertion des systèmes insaturés

²²⁰ P. Fitton, E. A. Rick. "Addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)." *J. Organometal. Chem.* **1971**, 28, 287-291.

sur du les complexes de Pd (II) ont été publiés dans la littérature.²²¹ Le processus d'insertion est un ensemble coplanaire du métal, de l'éthylène, et l'hydrogène. Donc, le processus d'insertion est régiosélective qui est été déterminé par les expérimentales par Heck pour la première fois.²²² Il existe la possibilité de créer l'isomère α et l'isomère β dans cette étape (Schéma 73).²²³ Pour l'isomère β , après le *cis*-addition de l'alcène, l'isomère *trans* est obtenu par rotation interne dans deuxième étape.

Puis, l'élimination de β -hydrogène libère le produit de couplage l'alcène en combinaison R_1 et R_2 . Pendant cette élimination, il existe la possibilité de former l'isomère *E* ainsi que l'isomère *Z* (Schéma 73).²²⁴

La dernière étape correspond à l'élimination réductrice qui libère le complexe Pd(0)L₂ ainsi que le HX en présence de la base. Cette étape permet la régénération du catalyseur.

L'application de couplage de Heck est très vaste car elle tolère de nombreux groupements fonctionnels et permet de coupler des substrats très encombrés. Elle a été très étudiée et de nombreuses modifications ont été apportées avec quatre paramètres principaux :

a) Les bases

Les bases jouent le rôle de catalyseurs dans ce cycle, elles réduisent le HPdXL₂ pour générer PdL₂ de telle manière que tout le cycle se répète (schéma 73). C'est également le choix de la base qui va conditionner la vitesse de la réaction. Ce mécanisme a servi de manière adéquate depuis de nombreuses années et elle permet de rationaliser la régio- et stéréochimie de l'alcène.²²⁵

Un très grand nombre de bases a été utilisé dans la réaction de couplage de Heck : des bases minérales comme K₂CO₃, NaOAc, Cs₂CO₃ ou des bases organiques comme Et₃N, *t*Bu₃N, *i*Pr₂NEt... Si le choix de base s'avère très important pour le succès du couplage, aucune règle n'a cependant pu être établie.

²²¹ W. Cabri, I. Candiani. "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction." *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2-7.

²²² R. F. Heck. "Palladium-Catalyzed Reactions of Organic Halides with Olefins." *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 146-151.

²²³ C. Andersson, A. Hallberg. "Regiochemistry of Palladium-Catalyzed Arylation Reactions of Enol Ethers. Electronic Control of Selection for α - or β -Arylation." *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3529-3536.

²²⁴ I. Arai, G. D. Daves. "Palladium-Catalyzed Phenylation of Enol Ethers and Acetates." *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 21-23.

²²⁵ G. T. Crisp. "Variations on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis." *Chem. Soc. Reviews* **1998**, 27, 427-436.

b) Les solvants

Les conditions initiales de Heck²⁰⁹ se réalisent sans solvant. Par la suite, de nombreux solvants organiques ont été utilisés comme DME, DMF, THF, Dioxane... En 1994, Jeffery montre que le couplage de Heck peut être réalisé en milieu aqueux sans aucun autre solvant organique, dans les conditions très douces en présence d'un sel de tétraalkylammonium.²²⁶ Cette réaction a été réalisée aussi en liquides ioniques²²⁷ et sur phase solide.²²⁸ Aucune règle n'a cependant pu être établie.

c) Les catalyseurs

Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) est le catalyseur le plus fréquemment utilisé, cependant le tris(dibenzylidèneacéto) dipalladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) ou le mélange d'acétate de palladium(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) avec les phosphines ou les organométalliques sont également efficaces puisqu'ils sont stables à l'air et rapidement réduits en Pd(0) pour former des complexes actifs. Il existe d'autres catalyseurs, par exemple, le chlorure de palladium(II) (PdCl_2), le dichlorure de bis(triphénylphosphine) palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$), le palladium sur charbon Pd(0)/C...

d) Les ligands

Dans le cadre des couplages au palladium, différents ligands peuvent être utilisés. Généralement, il s'agit de ligands phosphiniques du fait de la grande nucléophilie de ces derniers. Par exemple, triphénylphosphine (PPh_3), 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), 1,3-Bis(diphénylphosphino)propane (DPPP), 1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène (DPPF) sont courants. Leur utilisation dans les couplages oblige à prendre des dispositions pour éviter leur oxydation (ils présentent un très fort pouvoir réducteur et s'oxydent facilement avec l'oxygène de l'air). Ceci explique pourquoi les réactions de couplages sont généralement réalisées sous atmosphère inerte. Il existe des couplages sans ligand.²²⁹ En 1990, Cabri et *al.* ont nous montré que le DPPP et DPPF sont les ligands plus

²²⁶ T. Jeffery. "Heck-type Reactions in Water." *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051-3054.

²²⁷ W. A. Herrmann, V. P.W. Böhm. "Heck reaction catalyzed by phosphapalladacycles in non-aqueous ionic liquids." *J. Organometal. Chem.* **1999**, 572, 141-145.

²²⁸ S. Berteina, S. Wendeborn, A. D. Mesmaeker. "Radical and Palladium-Mediated Cyclizations of Ortho-Iodo Benzyl Enamines : Application to Solid Phase Synthesis." *Synlett* **1998**, 1998, 1231-1233.

²²⁹ Q. Yao, E. P. Kinney, Z. Yang. "Ligand-Free Heck Reaction: Pd(OAc)₂ as an Active Catalyst Revisited." *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7528-7531.

efficaces pour le couplage de Heck.²³⁰

Il est en réalité difficile de savoir l'effet du ligand dans le couplage de Heck. Dans la littérature, les scientifiques ont essayé de l'expliquer par l'effet stérique²³¹ et cinétique.²³²

2. Synthèse des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones

Récemment, Valente et *al.* ont optimisé une méthode pour synthétiser 4-(1-butoxyvinyl)-coumarine **146** avec une α -régiosélectivité très élevée (> 99 : 1) par couplage de Heck sous atmosphère d'argon en utilisant le 4-tosyl-coumarine comme le réactif de départ, Pd(OAc)₂ / DPPP comme système catalytique et le dioxane sec comme solvant (schéma 78).²⁰⁰ Quand nous avons transposé la réaction de couplage en utilisant la 4-bromo-coumarine à la place de la 4-tosyl-coumarine comme réactif de départ, Pd₂(dba)₃ / DPPF comme système catalytique et le dioxane sec comme solvant, la réaction a donné régiosélectivement l'isomère β (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarine **147** avec un rendement de 85% (Schéma 74).

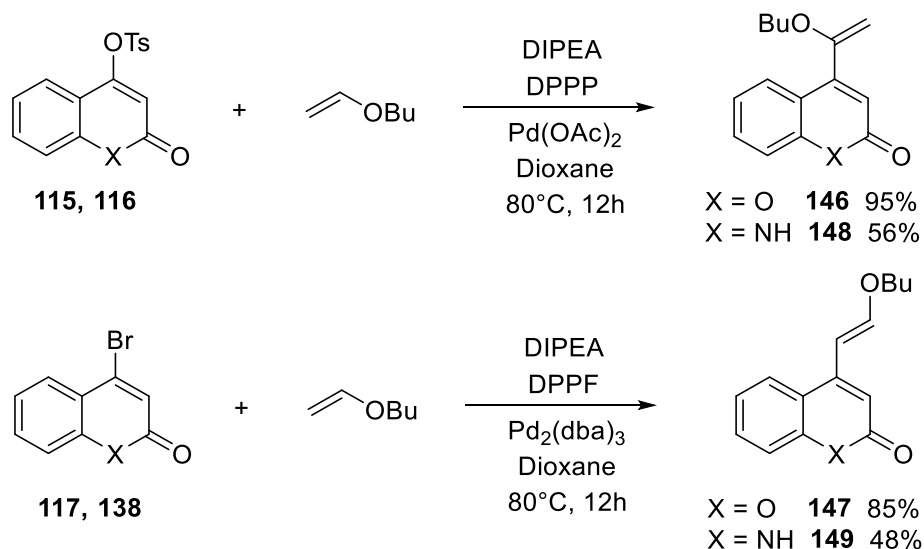


Schéma 74

²³⁰ W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco. "Heck Reaction on Anthraquinone Derivatives: Ligand, Solvent, and Salt Effects." *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800.

²³¹ C. A. Tolman. "Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis." *Chem. Review* **1977**, *77*, 313-348.

²³² C. Amatore, A. Jutand. "Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems." *J. Organometal. Chem.* **1999**, *576*, 254-278.

La structure des deux isomères **146** et **147** a été vérifiée par l'analyse du spectre RMN ^1H . Le déplacement chimique (δ) des hydrogènes vinyliques du composé **146** est à 4.54 ppm, alors que pour le composé **147**, deux pics séparés existent à 6.23 ppm et 7.32 ppm un de ces hydrogènes étant plus proche de l'atome d'oxygène (Figure 14).

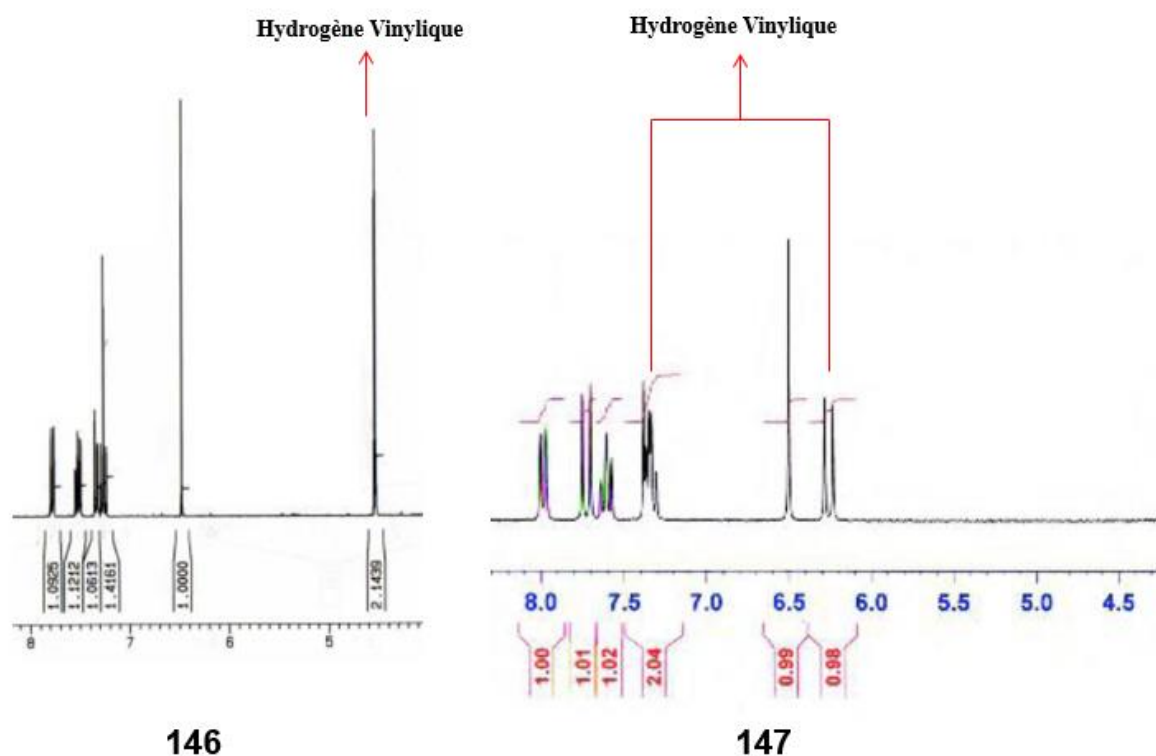
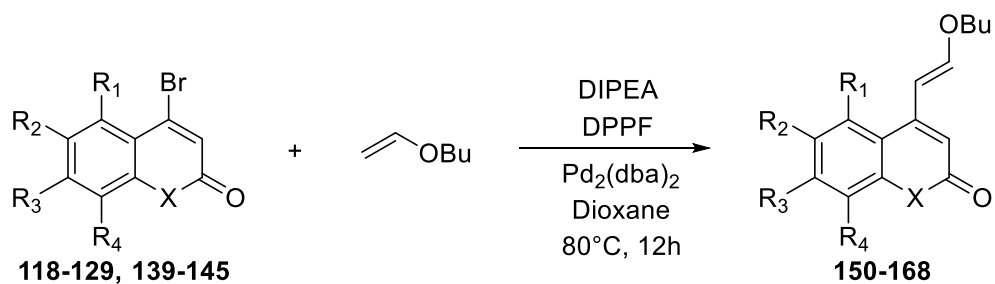


Figure 14. Spectre RMN ^1H des composés **146** et **147**

Nous avons transposé ces méthodes de synthèse de l'isomère α 4-(1-butoxyvinyl)-2-quinolone **148** avec un rendement de 56% et l'isomère β (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-2-quinolone **149** avec un rendement de 48% (Schéma 74).

3. Synthèse des (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones

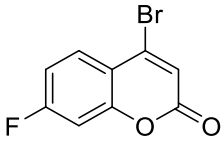
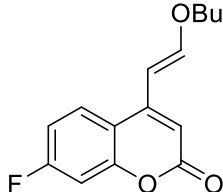
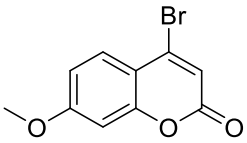
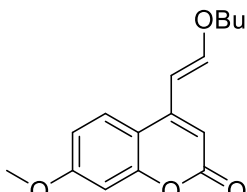
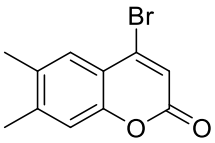
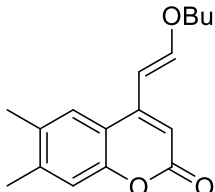
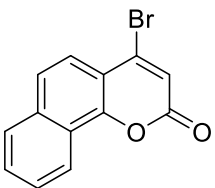
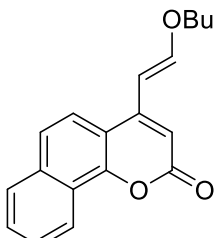
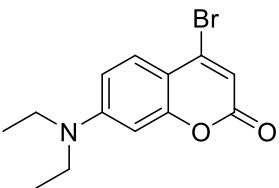
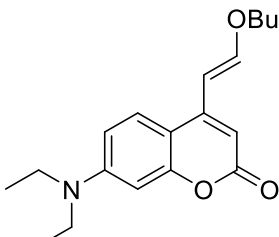
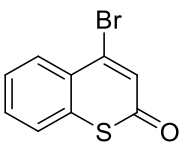
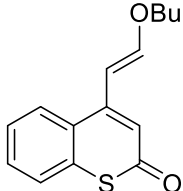
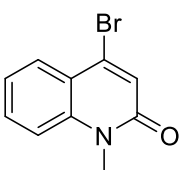
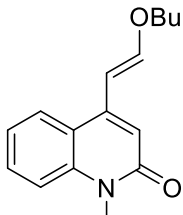
Ainsi, les (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones **150-168** ont été synthétisés par le couplage de Heck sous atmosphère d'argon en utilisant les 4-bromo-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones comme réactif de départ, Pd_2dba_3 / DPPF comme catalyseur et dioxane sec comme solvant (Schéma 75 et Tableau 16).

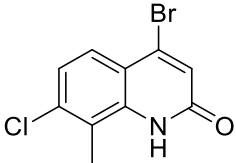
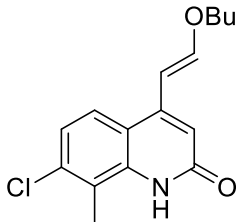
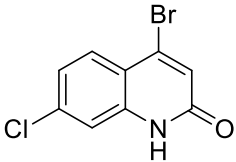
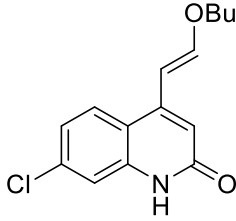
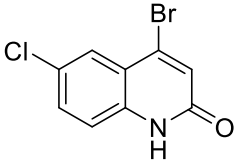
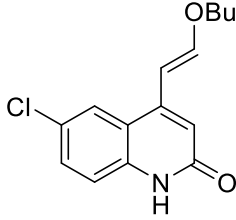
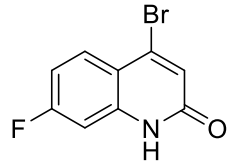
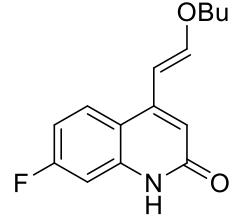
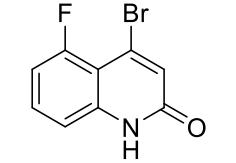
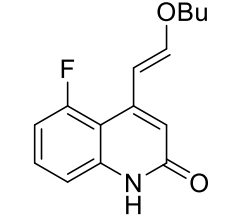
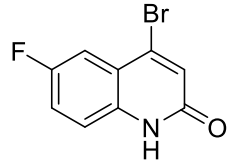
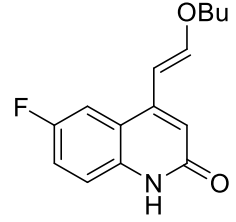


$X = \text{O}, \text{S}, \text{NMe}, \text{NH}$
 $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H}, \text{Cl}, \text{F}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Ph}, \text{N}(\text{Et})_2$

Schéma 75

4-Bromo-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	(E)-4-(2-Butoxyvinyl) - coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	Composé	Rendement (%)
		150	86
		151	78
		152	75
		153	89
		154	84

4-Bromo-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	<i>(E)</i> -4-(2-Butoxyvinyl) -coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	Composé	Rendement (%)
		155	41
		156	52
		157	88
		158	83
		159	67
		160	65
		161	33

4-Bromo-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	<i>(E)</i> -4-(2-Butoxyvinyl) -coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	Composé	Rendement (%)
		162	47
		163	31
		164	21
		165	37
		166	51
		167	51

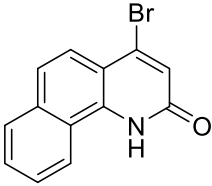
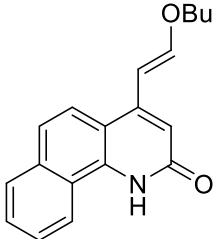
4-Bromo-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	<i>(E)</i> -4-(2-Butoxyvinyl) - coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones	Composé	Rendement (%)
		168	71

Tableau 16. Synthèse de *(E)*-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarines et -2-quinolones

VI. Synthèse des hétéropolycycles à partir de 4-butoxyvinyl-coumarines, thiocoumarine et -2-quinolones

L'introduction des groupements butoxyvinyliques nous a permis de créer des 1,3-diènes dont nous allons nous servir pour des cycloadditions de Diels-Alder.

1. La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder est un cycloaddition [4+2] entre un diène conjugué et d'un diérophile pour former un système cyclohexane substitué. Elle a été décrite pour la première fois en 1928 par Professeur Otto Paul Hermann Diels et son élève Kurt Alder (Schéma 75).²³³ En effet, Albrecht a découvert cette réaction en 1906 quand il essayait de synthétiser un colorant en utilisant de cyclopentadiène et benzoquinone. Malheureusement, il avait obtenu une structure inattendue pour le produit final (Schéma 76).²³⁴ Diels et Alder reçurent le prix Nobel de chimie de 1950 pour les travaux relatifs à ces réactions.

²³³ O. Diels, K. Alder. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98-122.

²³⁴ W. Albrecht. "Additionsproducte von Cyclopentadien und Chinonen." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1906**, 248, 31-49.

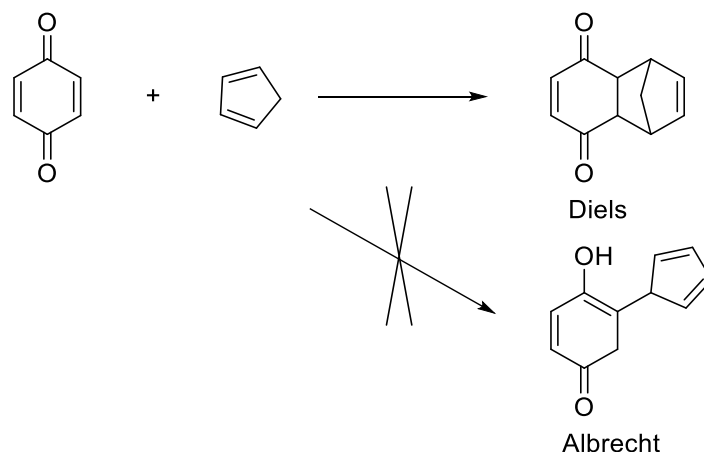


Schéma 76

Diels et Alder avaient prévu clairement l'importance de cette découverte dans leur article de 1928 surtout pour la synthèse de produits naturels en remarquant : «Thus it appears to us that the possibility of synthesis of complex compounds related to or identical with natural products such as terpenes, sesquiterpenes, perhaps even alkaloids, has been moved to the near prospect ».²³⁵

Après l'année de 1928, beaucoup de chimistes se sont intéressés à la réaction de Diels-Alder. Mais, le mécanisme de cette réaction n'était pas clair jusqu'à l'apparition de la théorie des orbitales frontières (FMO «Frontier molecular orbital theory») décrite par Fukui en 1952.²³⁶ Woodward n'avait pas seulement mis au point de la réaction dans le domaine de la synthèse totale en chimie organique mais en plus, il a développé la théorie des orbitales frontières avec son collègue Hoffmann et a créé la règle de Woodward-Hoffmann, qui explique le mécanisme de la réaction de Diels-Alder.²³⁷ Grâce à la contribution des expérimentations et à la théorie chimique, Woodward a été décoré en 1965 le prix Nobel de chimie, et en 1981 Hoffmann et Fukui ont aussi été décorés le prix Nobel de chimie ensemble.

La théorie des orbitales frontières décrit les interactions entre HOMO «highest occupied molecular orbital» qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron et le LUMO «lowest occupied molecular orbital» qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron.²³⁸ Selon cette théorie, la réactivité la régiosélectivité et

²³⁵ K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.

²³⁶ K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu. "A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons." *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722-725.

²³⁷ R. B. Woodward, R. Hoffmann. "Stereochemistry of Electrocyclic Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.

²³⁸ I. Fleming. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions." *John Wiley & Sons: London* **1978**.

la stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder sont contrôlés par l'énergie du système HOMO-LUMO.²³⁹

a) La réactivité

La réaction de Diels-Alder se produit entre le HOMO du diène et le LUMO du diéophile (HOMO_{diène} - LUMO_{diéophile}) (Schéma 77).^{240,241} Les interactions entre le diène avec un groupement électrodonneur (EDG : electron-donating group) et le diéophile avec un groupement électroattracteur (EWG : electron-withdrawing group) réduisent l'énergie de transition pour cette réaction. C'est la raison pour nous de choisir 4-butoxyvinyl-comarine comme produit départ. De plus, la réaction de Diels-Alder avec demande inverse peut être réalisée (Schéma 77).²⁴²

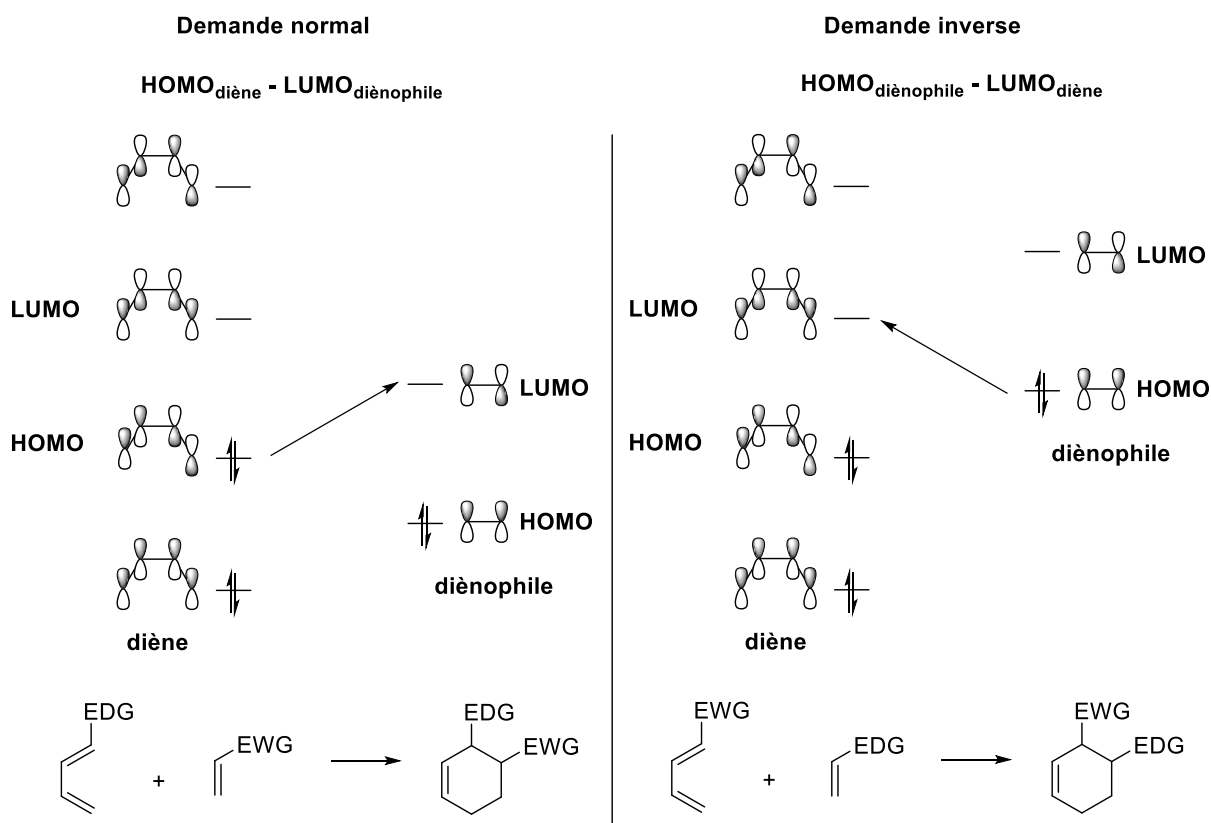


Schéma 77

²³⁹ J. Sauer, R. Sustmann. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey." *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.

²⁴⁰ D. Ginsburg. "The role of secondary orbital interactions in control of organic reaction." *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2095-2135.

²⁴¹ C. Spino, M. Pesant, Y. Dory. "A New Look at the Diels-Alder Transition State." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3262-3265.

²⁴² G. J. Bodwell, Z. Pi, I. R. Pottie. "Electron Deficient Dienes. 2. One Step Synthesis of a Coumarin-Fused Electron Deficient Diene and its Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions with Enamines." *Synlett.* **1999**, *4*, 477-479.

b) La régiosélectivité

La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder entre un diène dissymétrique et un diénoophile dissymétrique suit la règle *ortho-para*.²⁴³ C'est à dire, les dérivés *ortho*- et *para*-substitués sont majoritaires, par rapport au produit *méa*-substitué (Schéma 78).

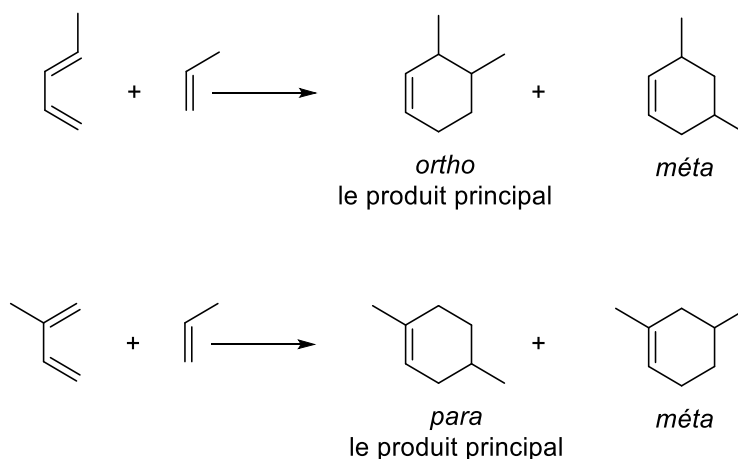


Schéma 78

c) La stéréosélectivité

Selon la théorie des orbitales frontières, le produit avec l'état de transition le plus stable est le produit majeur. Dans certains cas, une autre règle peut être appliquée: la règle d'addition *endo* qui entraîne généralement la formation d'un stéréoisomère *endo*. Cette règle n'est pas toujours suivie. Il s'applique le plus souvent lorsqu'ils traitent avec des diènes et diénoophiles cycliques. Dans chaque cas, l'état de transition doit être examiné pour voir l'orientation relative la plus favorisée de substituants. De plus, cette réaction est réversible. C'est à dire que si nous laissons la réaction se prolonger un temps très long, l'équilibre sera alors en faveur du produit *exo* car celui est généralement le plus stable thermodynamiquement.²⁴⁴ Ainsi, la stéréosélectivité entraîne le stéréoisomère *cis* par la cycloaddition thermique et le stéréoisomère *trans* par la cycloaddition photochimique (Schéma 79).²⁴⁵

²⁴³ K. N. Houk. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.

²⁴⁴ J. G. Martin, R. K. Hill. "Stereochemistry of The Diels-Alder Reaction." *Chem. Rev.* **1961**, 61, 537-562.

²⁴⁵ M. Mintas, D. I. Schuster. "Stereochemistry and Mechanism of [4+2] Photocycloaddition of Pummerer's Ketone to Furan." *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2306-2307.

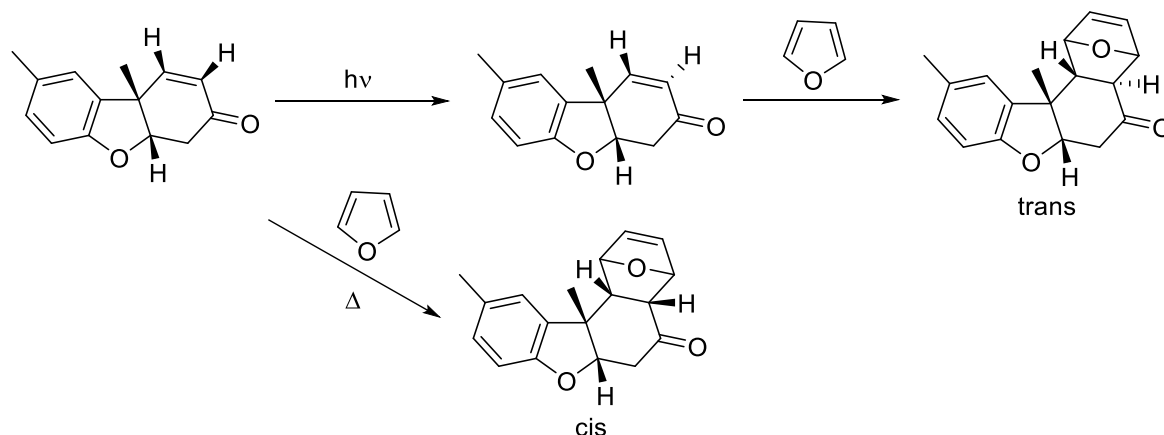


Schéma 79

La réaction de Diels-Alder est essentiellement réalisée dans des conditions thermiques. En 1960, Yates et *al.* ont accéléré cette réaction en utilisant un acide de Lewis (AlCl_3) comme catalyseur.²⁴⁶ La présence d'un catalyseur acide de Lewis (AlCl_3 , TiCl_4 , ZnBr_2 , SnCl_4 , ZnCl_2 , ..) permet à la cycloaddition de Diels-Alder de s'effectuer dans des conditions plus douces. En conséquence, les réactions avec les diènes et diénoophiles faibles sont rendues possibles. La stéréosélectivité et la régiosélectivité de cette cycloaddition peuvent être modifiées.²⁴⁷

2. Mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur les composés vinyliques.

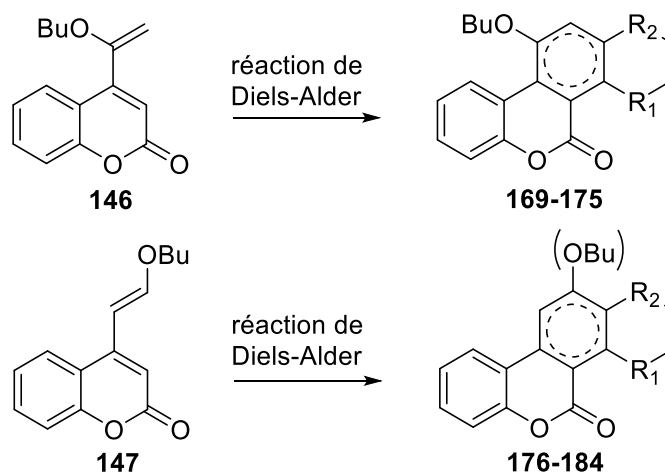
2.1 La réaction de Diels-Alder sur les 4-butoxyvinyl-coumarines

Le but de nos travaux a donc été d'étudier la cycloaddition de Diels-Alder aux dépens des 4-butoxyvinyl coumarine **146** et **147** en vérifiant la faisabilité et ensuite de réaliser une librairie de produits pour les tests biologiques. Pour cela, nous avons décidé de réaliser la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder entre les deux diènes **146** et **147** et plusieurs diénoophiles : acétyledicarboxylate de diméthyle, propiolate de méthyle, butynone, *N*-méthylmaleimide, *N*-phénylmaleimide, anhydride maléique, 1,4-benzoquinone, 1,4-naphtoquinone et azodicarboxylate de diisopropyle. Dans un premier temps, nous avons entrepris la réaction de cycloaddition de Diels-Alder dans les conditions douces, à basse température, en utilisant un

²⁴⁶ P. Yates, P. Eaton. "Acceleration of Diels-Alder Reaction by Aluminium Chloride." *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.

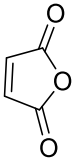
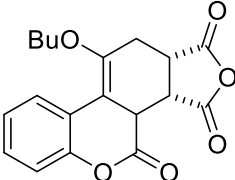
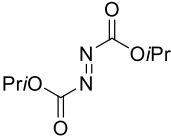
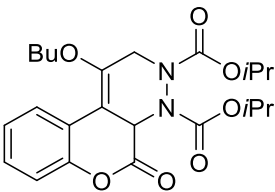
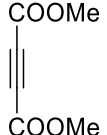
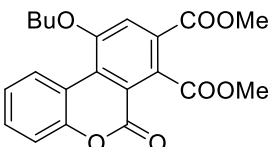
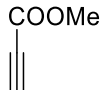
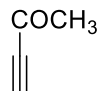
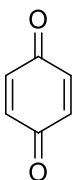
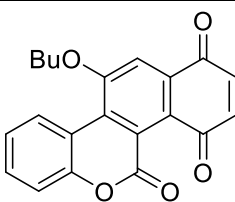
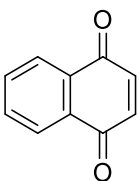
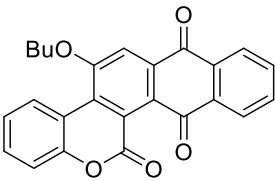
²⁴⁷ F. Fringuelli, A. Taticchi. "The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods." *John Wiley & Sons* **2001**.

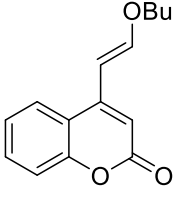

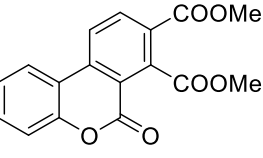

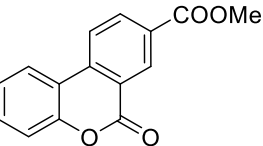
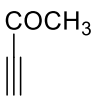
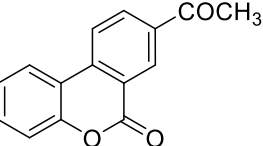
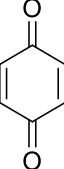
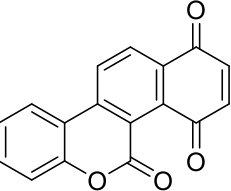
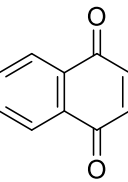
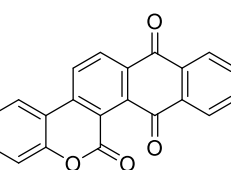
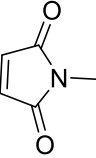
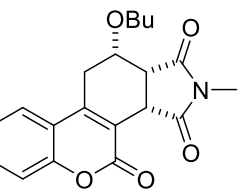
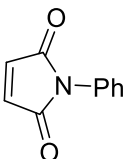
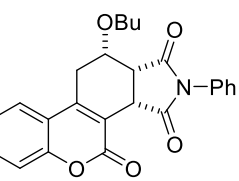
acide de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}$). Tous ces premiers essais ont échoué. Nous avons alors décidé de réaliser cette réaction dans des conditions thermiques (Schéma 80).²⁴⁸ Les composés polyhétérocycles **169-175** à noyau coumarinique sont préparés à partir de l'isomère α **146** dans du toluène, le xylène ou le 1,2-dichlorobenzène (ODCB) et les composés **176-184** ont été synthétisés à partir de l'isomère β **147** dans du toluène (Tableau 17).



Composé	Diène	Diénoophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
169				toluène/6/100	76
170	146			toluène/6/100	73

²⁴⁸ S. Valente, Z. Xu, E. Bana, C. Zwergel, A. Mai, C. Jacob, P. Meiser, D. Bagrel, A. M. S. Silva, G. Kirsch. "Reactivity of 4-Vinyl-2H-1-benzopyran-2-ones in Diels–Alder Cycloaddition Reactions: Access to Coumarin-Based Polycycles with Cdc25 Phosphatase-Inhibiting Activity." *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 14, 2869-2877.

Composé	Diène	Diéophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
171	146			xylène/12/120	56
172	146			toluène/6/100	57
173	146			toluène/3/100	55
	146		Pas de réaction	-	-
	146		Pas de réaction	-	-
174	146			ODCB/4/180	52
175	146			ODCB/4/180	48

Composé	Diène	Diéophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
176	 147			toluène/2/100	72
177	147			toluène/12/100	52
178	147			toluène/12/100	68
179	147			toluène/4/100	54
180	147			toluène/4/100	58
181	147			toluène/3/100	80
182	147			toluène/3/100	78

Composé	Diène	Diéophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
183	147			toluène/4/100	67
184	147			toluène/4/100	72

Tableau 17. Etude des réactions de Diels-Alder à base de coumarine

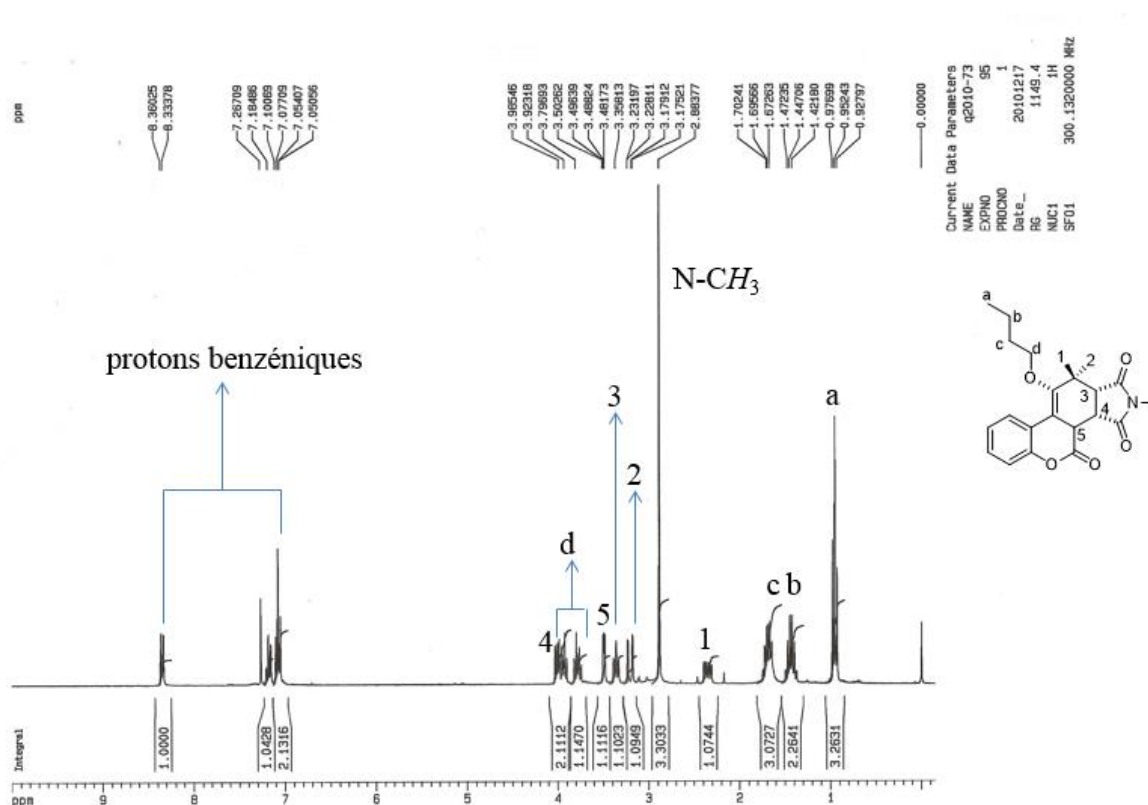
En général, les réactions avec le diène **146** étaient complètes en moins de 6h, à l'exception de la réaction avec l'anhydride maléique pour conduire au dérivé **171** et en moins de 4h pour le diène **147**, à l'exception de la réaction avec le propiolate de méthyle ou la butynone conduisant aux composés **177** et **178**. La réactivité des deux isomères du diène **146** et **147** avec les diéophiles différents était similaire uniquement pour l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. Le diène **147** a montré une réactivité supérieure pour tous les autres diéophiles par rapport au diène **146** qui a eu besoin de plus longtemps pour compléter la réaction. Ainsi, avec le diène **146**, dans les cas de la réaction avec la 1,4-benzoquinone et la 1,4-naphtoquinone, la température est portée jusqu'à 180 °C.

Par ailleurs, nous avons exploré la réactivité des deux diènes **146** et **147** avec un azodiéophile (l'azodicarboxylate de diisopropyle) pour obtenir des structures polyhétérocycliques **172** et **184**. Les deux diènes **146** et **147** ont montré une bonne réactivité avec ce diéophile, et les réactions étaient complètes avec de bons rendements en 4h ou 6h.

Afin d'élucider la structure des cycloadduits obtenus et d'établir la stéréochimie de ceux-ci, nous avons effectué des expériences de RMN en HSQC, COSY et NOESY en collaboration avec le Prof Artur Silva (Université d'Aveiro-Portugal) sur les cycloadduits sélectionnés **169** et **181**.

a) Stéréochimie du composé 169

L'exploitation du spectre de corrélation $^{13}\text{C} / ^1\text{H}$ obtenu par la séquence HSQC (Figure 16) a permis d'observer les deux groupements de méthylène à 2.31 ppm (H_1) et 3.23 ppm (H_2) et à 3.80 ppm (H_d) et 3.92 ppm (H_d). La séquence COSY (Figure 17) montre la corrélation entre le proton à 3.99 ppm et les deux protons à 3.58 ppm et 3.88 ppm, donc, nous déterminons que le proton à 3.99 ppm est le H_4 . Ensuite, nous pouvons attribuer tous les autres protons par le spectre RMN ^1H (Figure 15).

Figure 15. Spectre RMN ^1H du composé 169

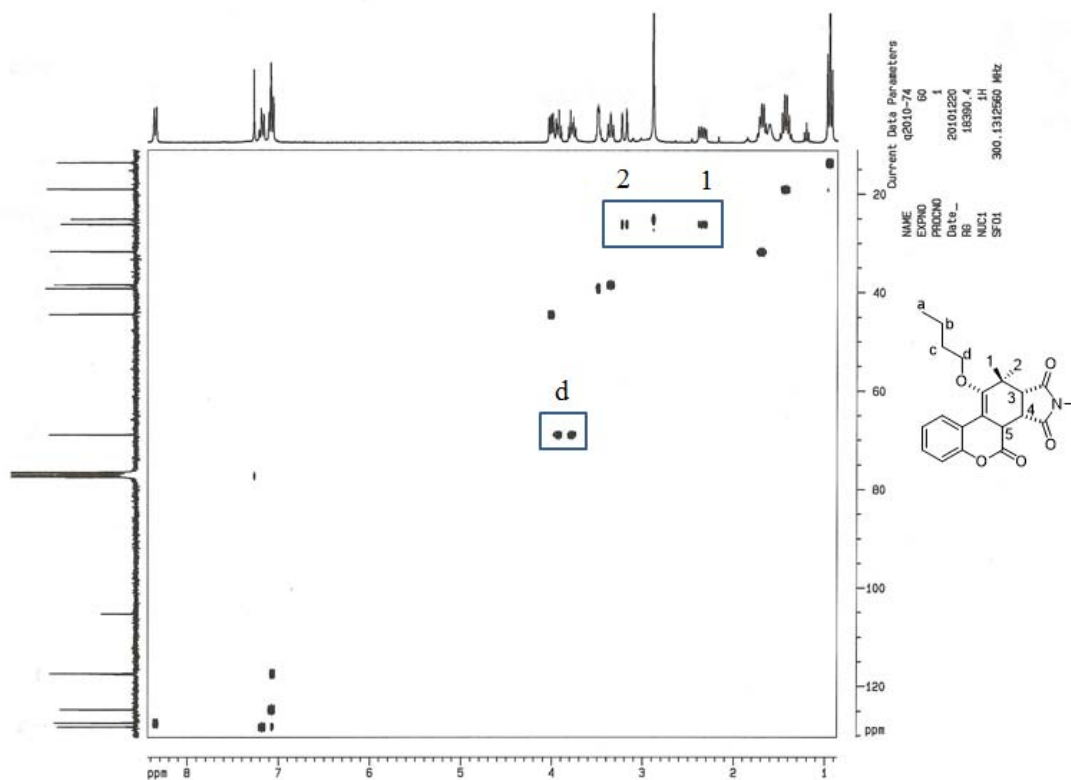


Figure 16. Le spectre HSQC du composé **169**

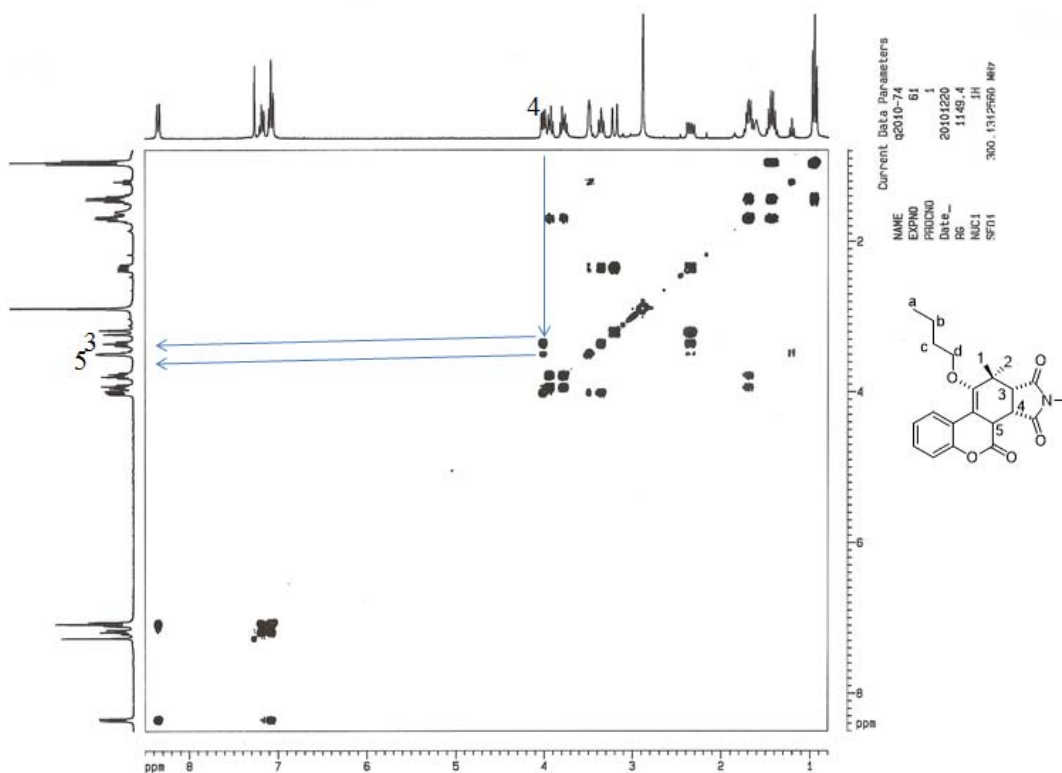
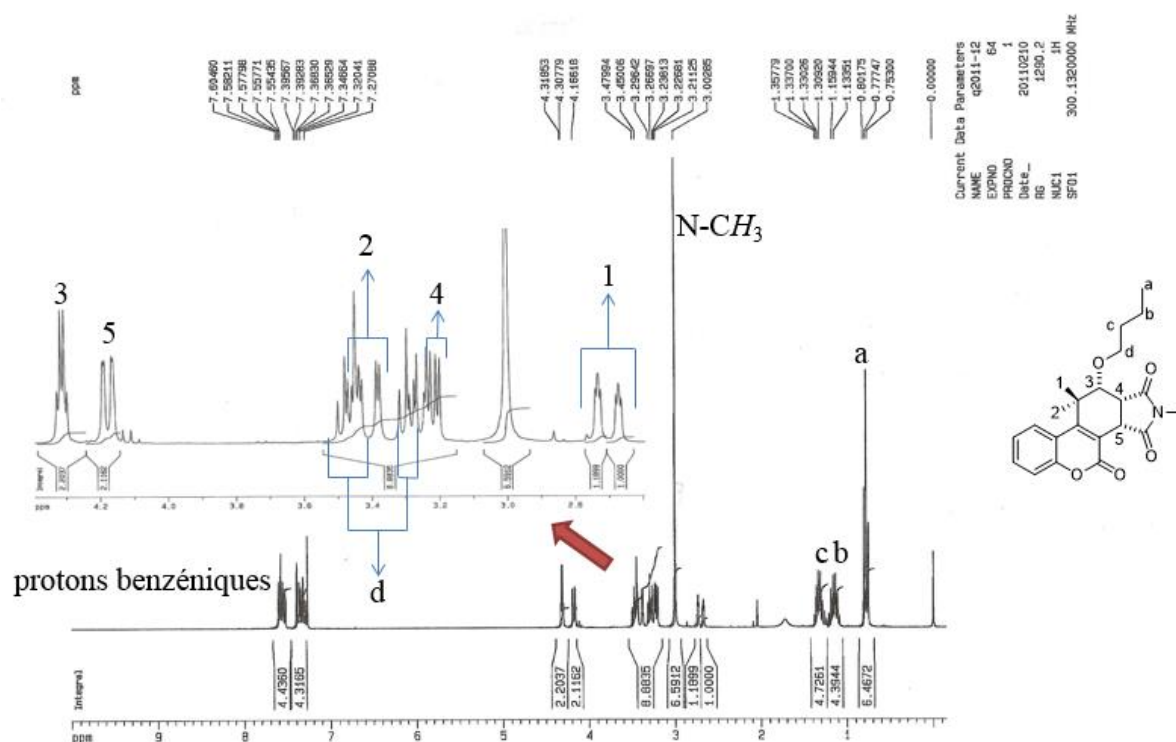


Figure 17. Le spectre COSY du composé **169**

b) Stéréochimie du composé 181

L'exploitation du spectre de corrélation $^{13}\text{C} / ^1\text{H}$ obtenu par la séquence HSQC (Figure 19) a permis d'observer les deux groupements de méthylène à 2.67 ppm (H_1) et 3.37 ppm (H_2) et à 3.26 ppm (H_a) et 3.43 ppm (H_d) qui nous montrent qu'une transposition de [1,3] protons se produit. La séquence COSY (Figure 20) montre la corrélation entre le proton à 3.20 ppm et deux protons à 4.16 ppm et 4.33 ppm, donc, nous avons déterminé que le proton à 3.20 ppm est le proton H_4 . Par la suite, nous pouvons attribuer tous les autres protons par le spectre RMN ^1H (Figure 18).

Figure 18. Spectre RMN ^1H du composé 181

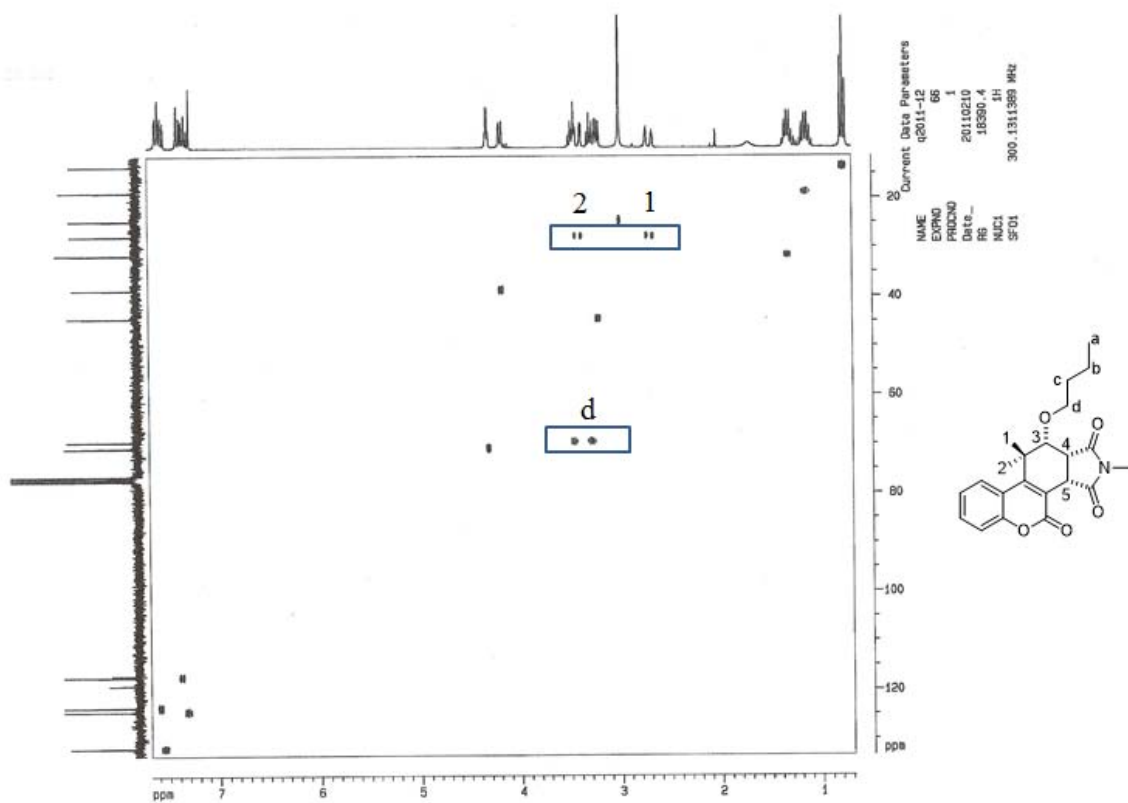


Figure 19. Spectre HSQC du compos é181

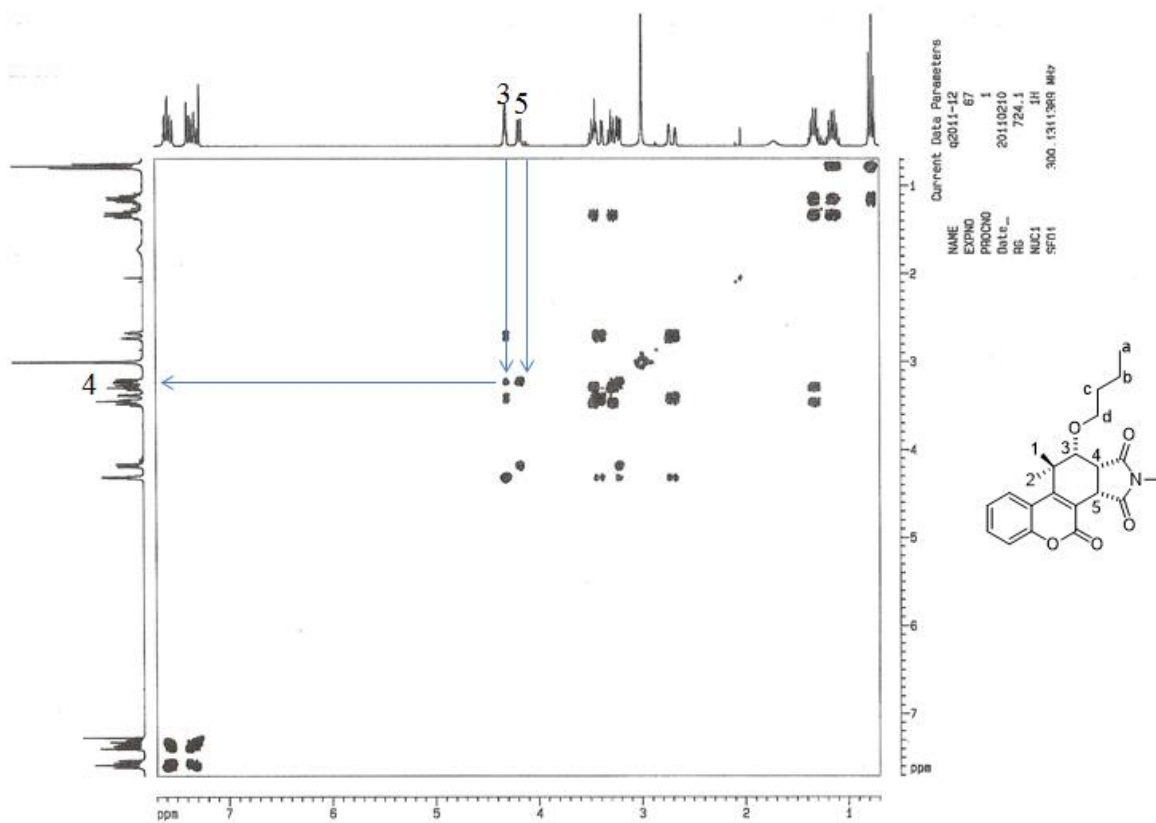


Figure 20. Spectre COSY du compos é181

De plus, tous les résultats ont été vérifiés par la séquence NOESY (Figure 21 et Figure 22).

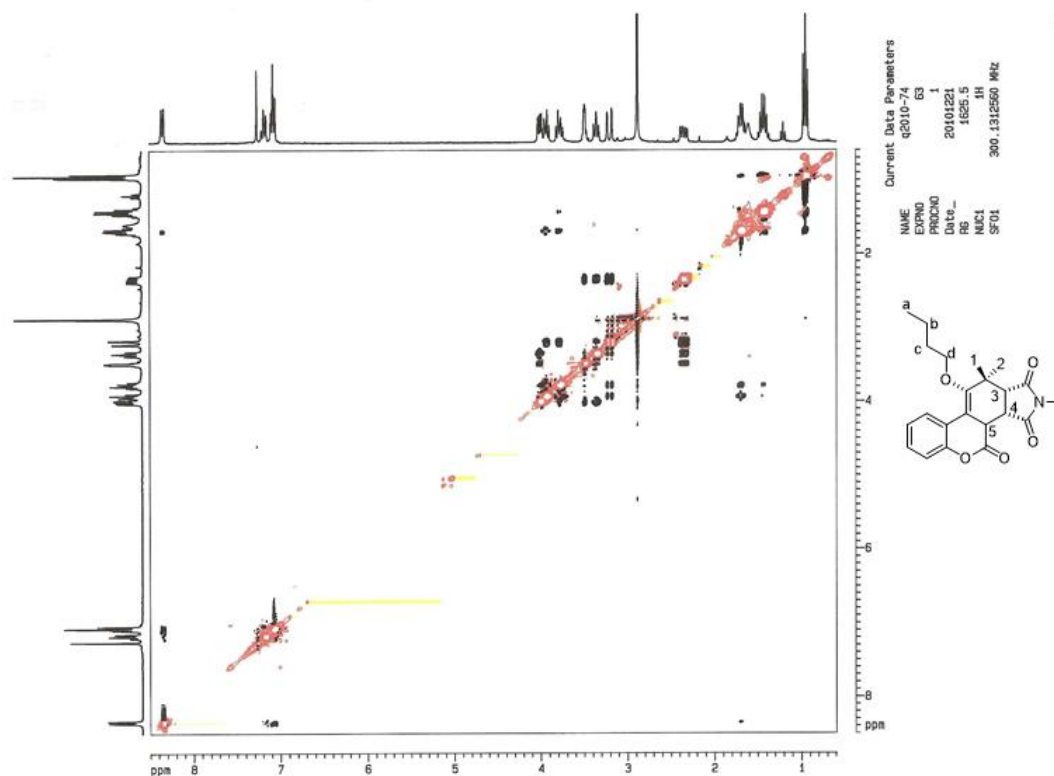


Figure 21. Le spectre NOESY du composé 169

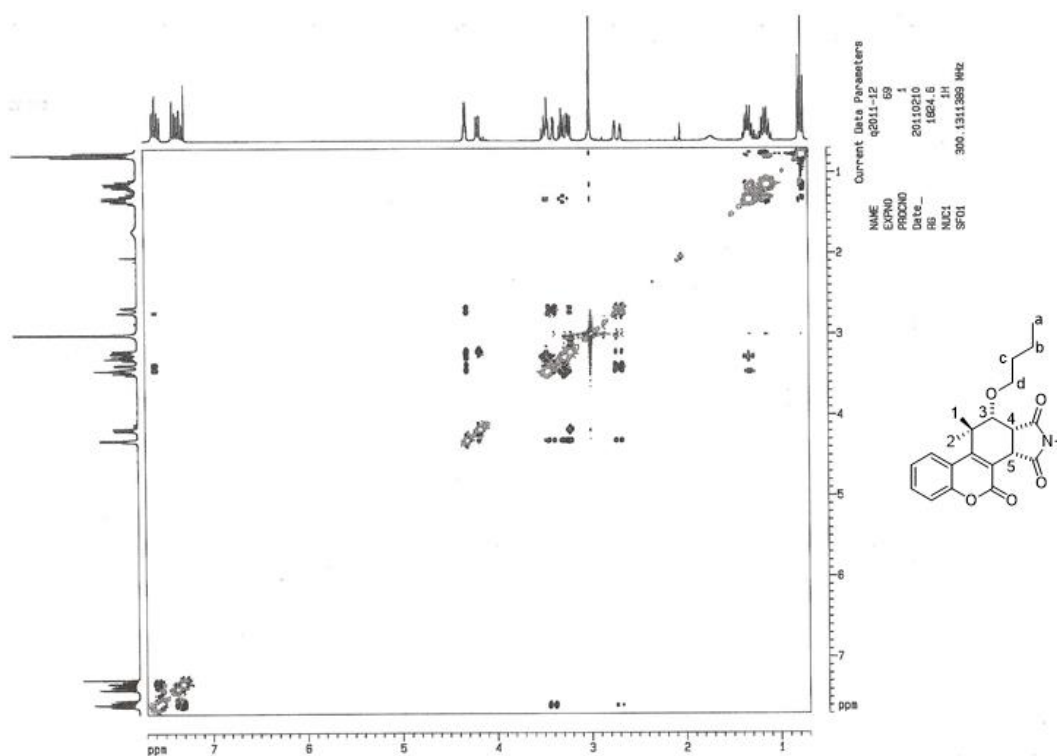


Figure 22. Spectre NOESY du composé 181

Nous avons également étudié la régiosélectivité du diène **147** avec les diénoophiles non symétriques, comme le propiolate de méthyle et la butynone. Comme prévu, la réaction de Diels-Alder a fourni un seul produit cycloadduit **177** ou **178** qui est obtenu dans ces conditions (le diénoophile avec seulement un groupe d'électroattracteur) par l'élimination de butanol et l'aromatisation. Cependant, les temps de réaction sont plus longs (12h) pour tous les deux diénoophiles. La détermination de la structure des composés **177** et **178** a été basée sur la multiplicité du signal de RMN H_a (Figure 23 et Figure 24). Cette signal apparaît comme un singulet pour le composé **177** et comme un doublet avec une petite constante de couplage ($J = 2.0$ Hz) pour le composé **178** qui n'est pas couplé avec l'hydrogène voisin.

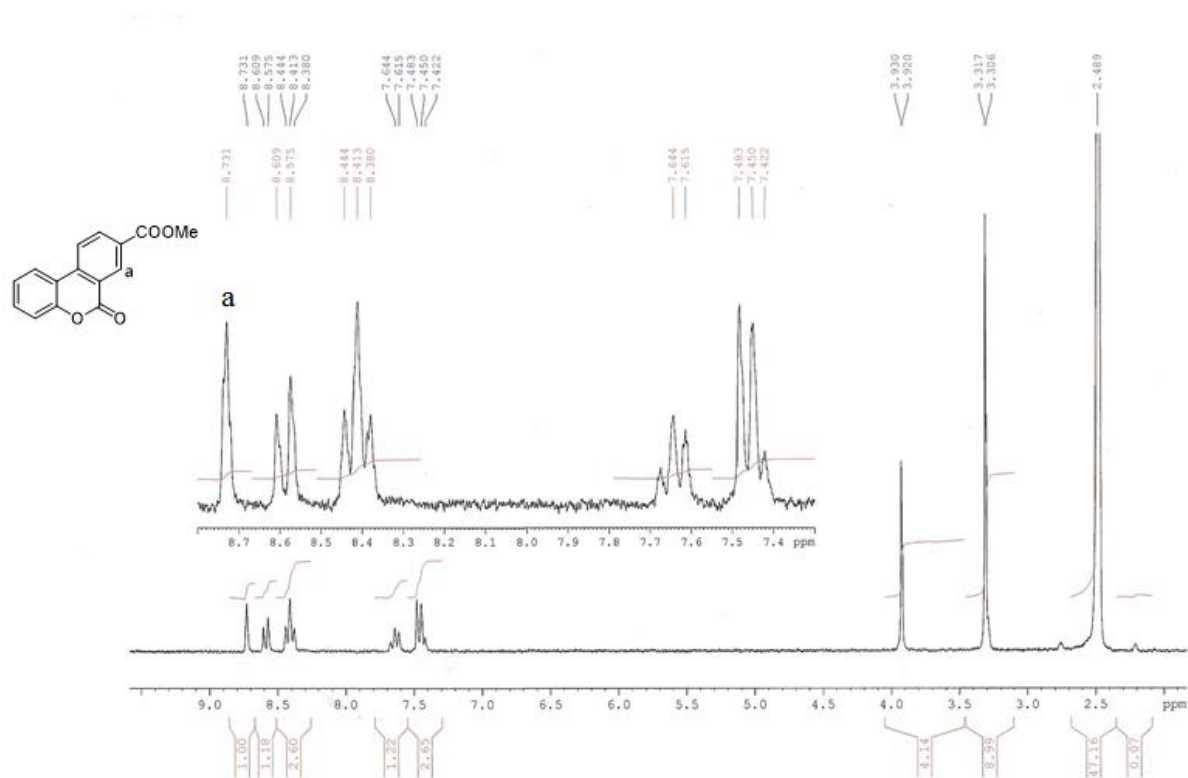


Figure 23. Le spectre RMN 1H du composé **177**

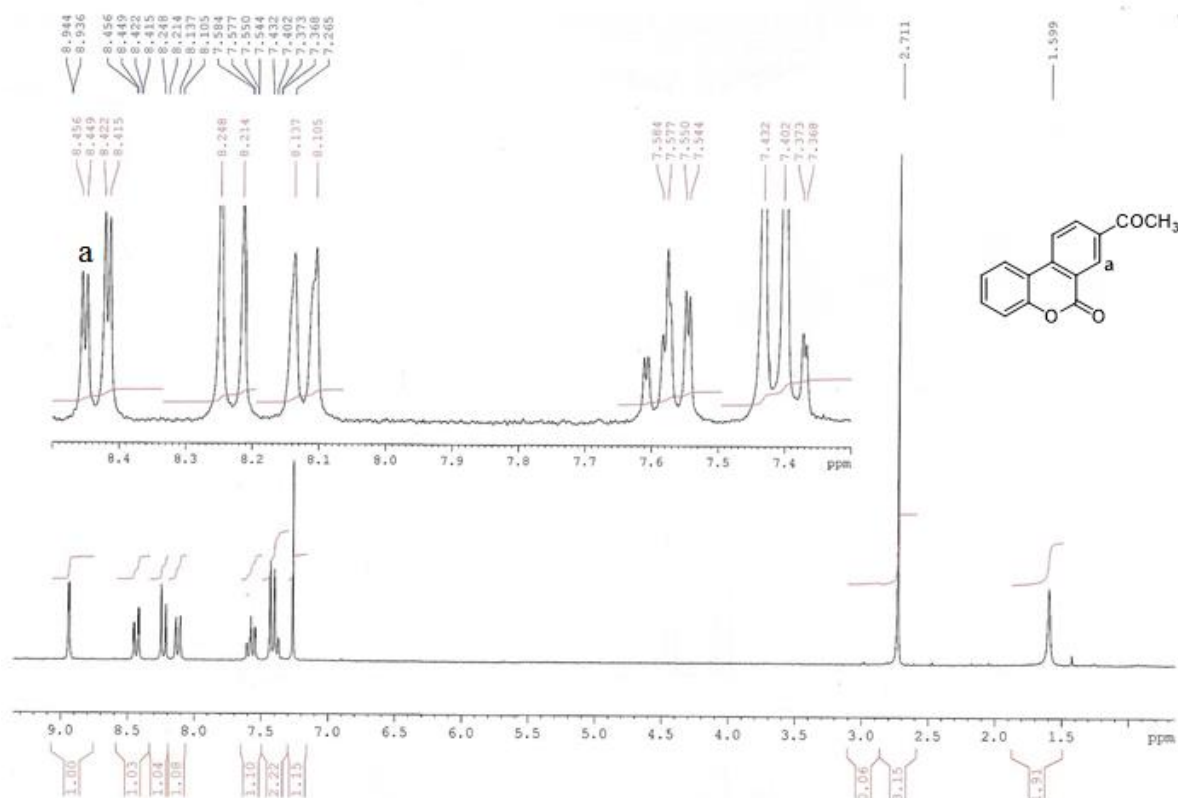
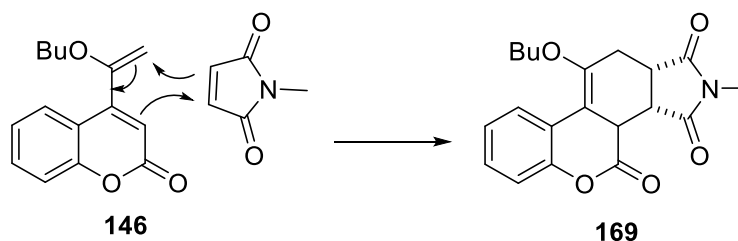


Figure 24. Spectre RMN ¹H du compos é178

En conclusion, il existe de 4 types des produits finaux différents.

a) Les compos és 169-172.

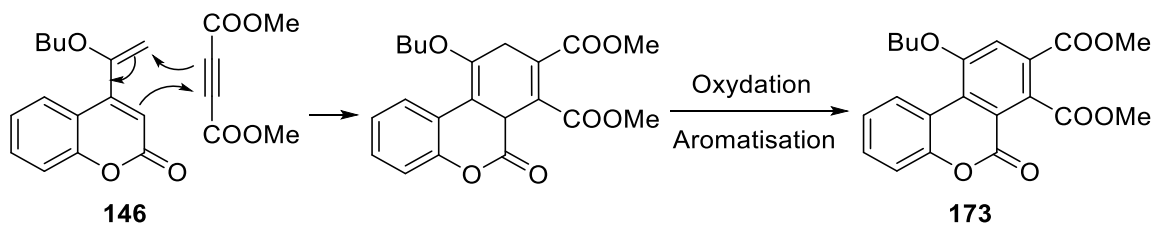
Le di ène **146** a réagi avec le *N*-méthylmaleimide, le *N*-phénylmaleimide, l'anhydride maléique ou l'azodicarboxylate de diisopropyle en suivant la réaction de Diels-Alder normale (Sch éma 81).



Sch éma 81

b) Les composés 173-175.

Pour le diène **146**, en réaction avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle, la 1,4-benzoquinone ou la 1,4-naphtoquinone, la cycloaddition a été suivie par l'oxydation-aromatisation spontanée du nouveau cycle condensé sur le noyau de la coumarine en donnant uniquement des composés aromatisés (Schéma 82).



c) Les composés 176-180.

La réaction du diène **147** avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle, le propiolate de méthyle, la butynone, la 1,4-benzoquinone ou la 1,4-naphtoquinone, a donné les composés aromatisés par réarrangement, élimination de butanol et aromatisation. La force motrice de la réaction est dans ce cas l'aromatisation (Schéma 83).

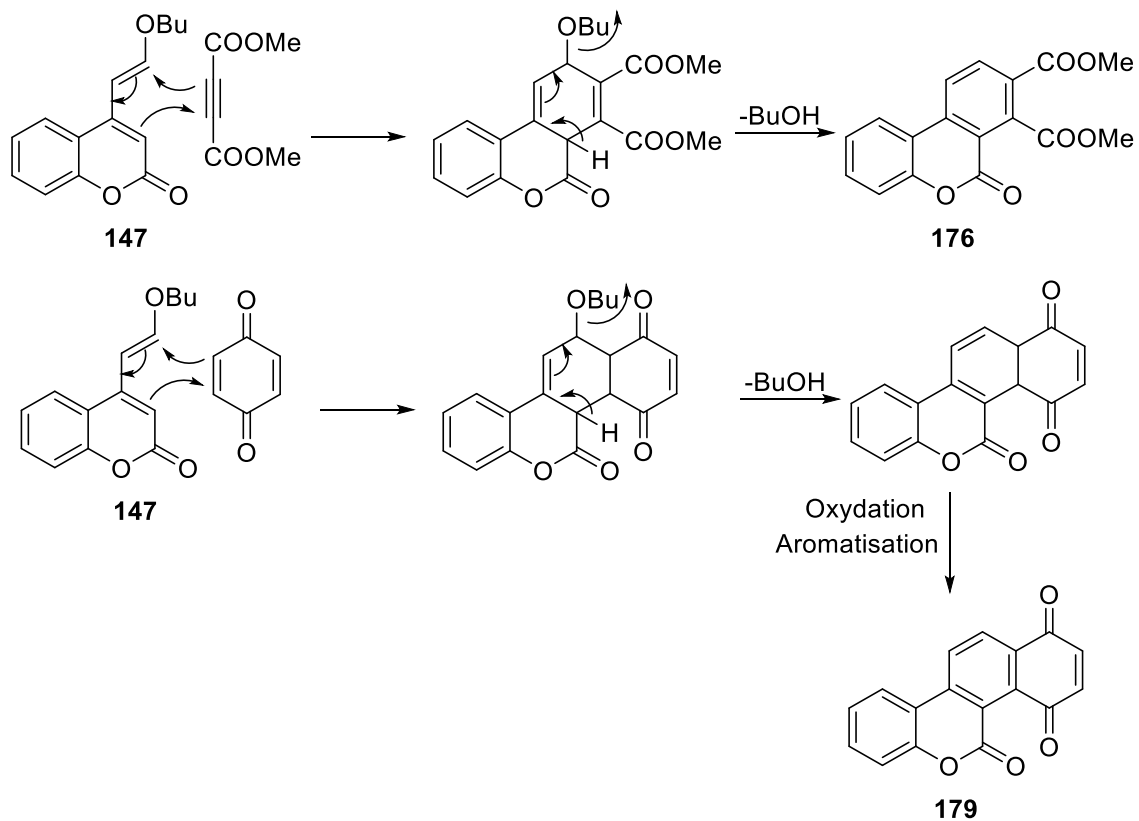


Schéma 83

d) Les composés 181-184.

Dans la réaction du diène **147** avec le *N*-méthylmaleimide, le *N*-phénylmaleimide, l'anhydride maléique ou l'azodicarboxylate de diisopropyle, le premier cycloadduit (supposé après la réaction de Diels-Alder) est instable et une migration de [1,3] protons se produit (Schéma 84).

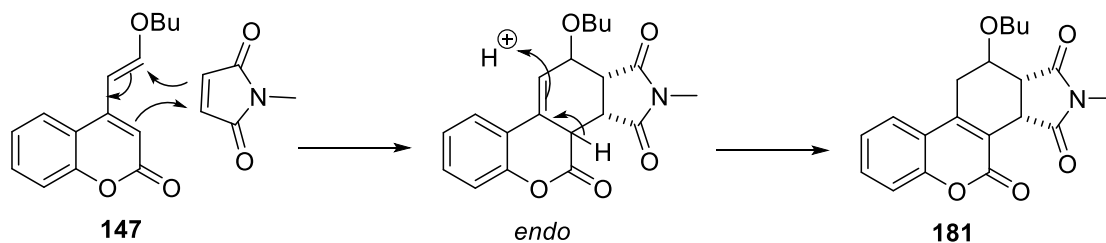


Schéma 84

2.2 La réaction de Diels-Alder sur les 4-butoxyvinyl-2-quinolones

Nous avons étudié la réaction de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder entre les deux diènes **148** et **149** et les mêmes diénoophiles que ceux utilisés ci-dessus à l'exception de la butynone. Les composés polyhétérocycles **185-192** ont été obtenus à partir de l'isomère β de la 4-butoxyvinyl-2-quinolone **149** (Schéma 85 et Tableau 18).

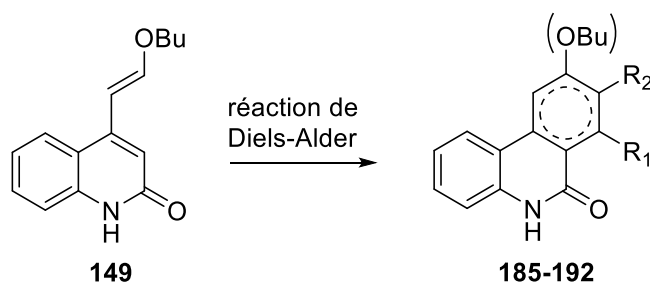


Schéma 85

Composé	Diène	Diénoophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
185				toluène/4/100	69
186	149			toluène/12/100	39
187	149			toluène/8/100	96

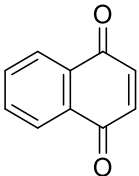
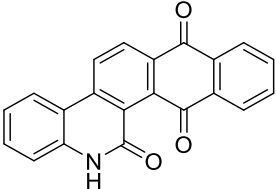
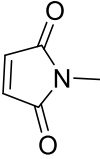
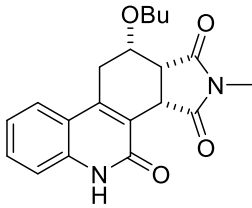
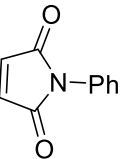
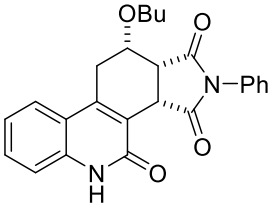
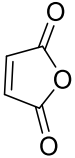
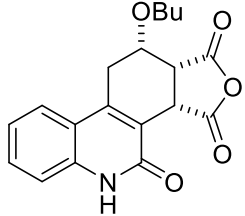
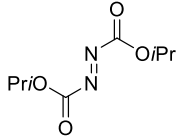
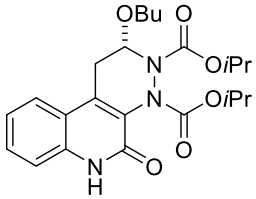
Composé	Diène	Diéophile	Polyhétérocycles	Solvant / Temp (h) / Température (°C)	Rendement (%)
188	149			toluène/8/100	52
189	149			toluène/6/100	73
190	149			toluène/6/100	76
191	149			toluène/6/100	71
192	149			toluène/6/100	63

Tableau 18. Etude des réactions de Diels-Alder à base de 2-quinolone

Les deux diènes 4-butoxylvinyloxy à noyau 2-quinolonique **148** et **149** montrent une réactivité moindre par rapport aux diènes coumariniques **146** et **147**. Dans le cas de la réaction entre le diène de l'isomère α **148** et les diéophiles, nous n'avons pas réussi à obtenir les produits même si la température a été portée à 180 °C dans l'ODCB. Des temps plus longs ont été nécessaires pour compléter la réaction avec l'isomère β **149**.

La structure des cycloadduits obtenus **185-192** a été déterminée par RMN 1D ou 2D (par exemple, pour le composé **189** voir Figure 25 et Figure 26). En effet, le même mécanisme de la réaction peut être appliqué pour le diène à noyau 2-quinolone par rapport au diène à noyau coumarinique dans le cas du même diène.

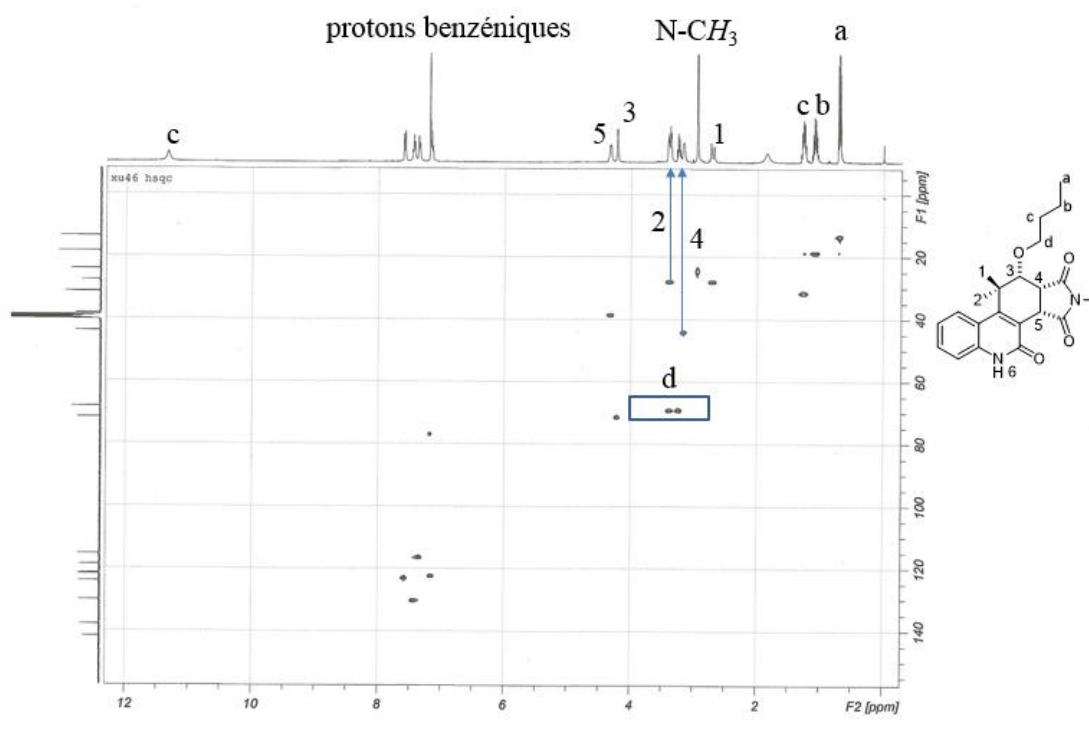


Figure 25. Spectre HSQC du composé **189**

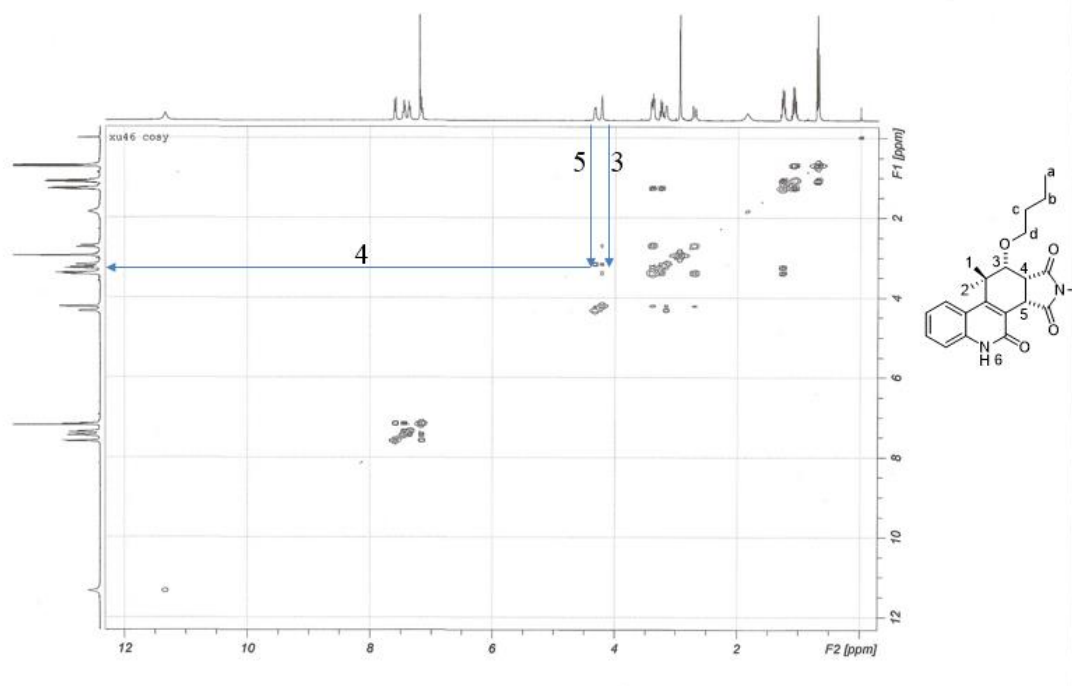


Figure 26. Spectre COSY du composé **189**

3. Synthèse des 1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-triones ou benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-triones

La réaction de Diels-Alder thermique a été réalisée entre les (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-coumarines, -thiocoumarine, -2-quinolones et la 1,4-benzoquinone pour former les 1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-triones et benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-triones.²⁴⁵ Les composés **193-211** ont été obtenus par cette réaction dans du toluène à 110 °C pendant 8h (Schéma 86 et Tableau 19).

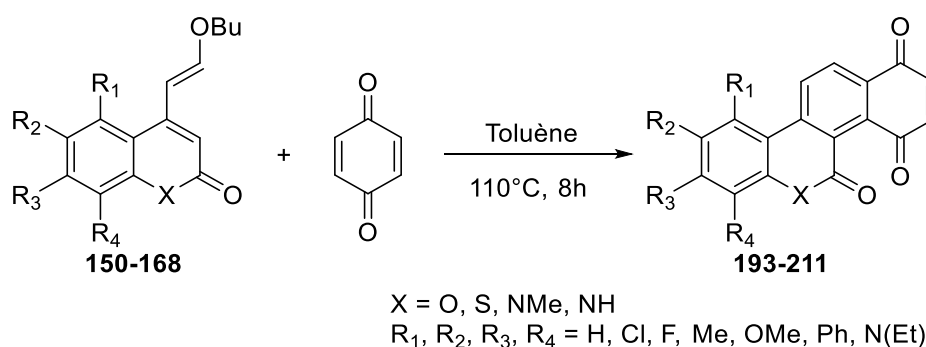
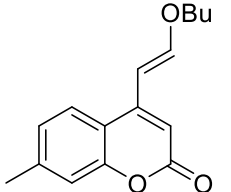
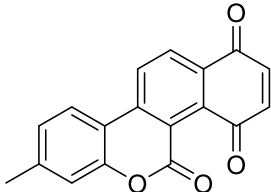
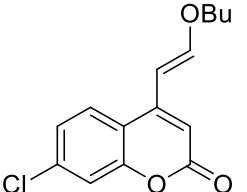
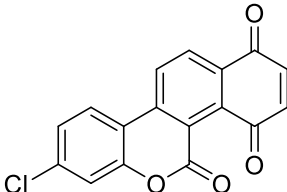
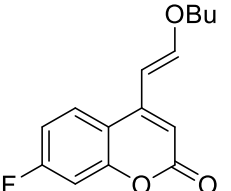
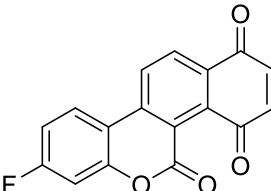
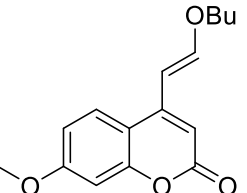
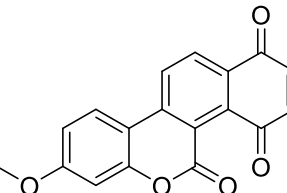
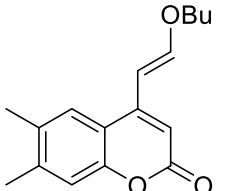
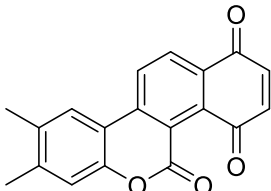
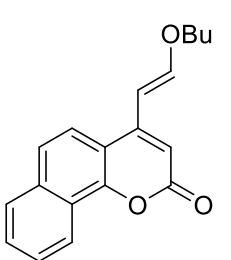
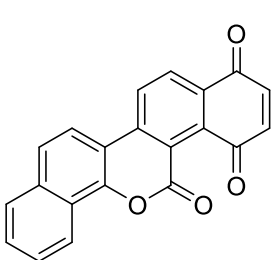
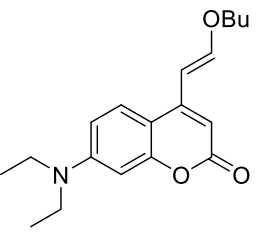
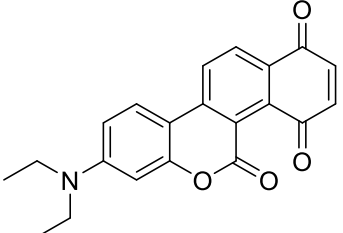
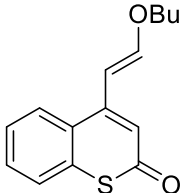
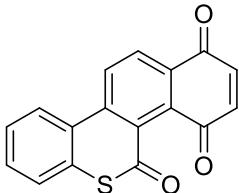
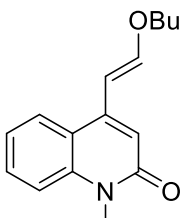
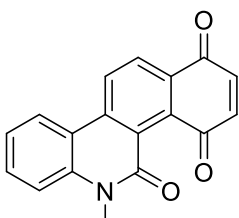
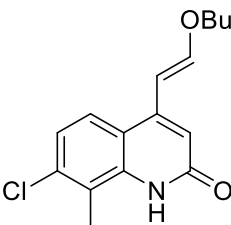
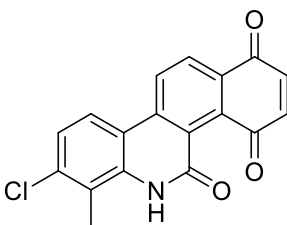
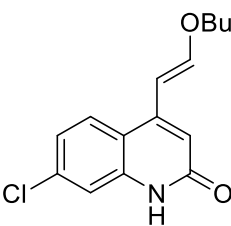
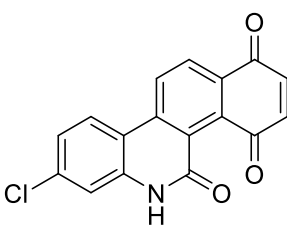
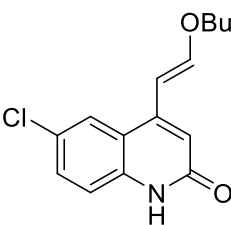
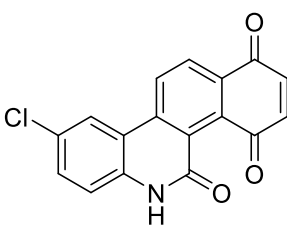
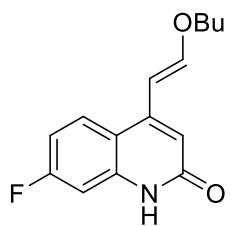
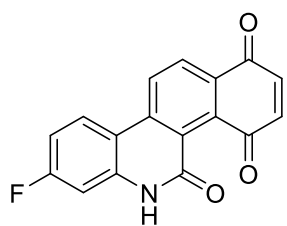


Schéma 86

(<i>E</i>)-4-(2-Butoxyvinyl) coumarines, thiocoumarine ou quinolones	1 <i>H</i> -Naphtho[1,2- <i>c</i>]chromène-1,4,5 -triones ou benzo[<i>i</i>]phénanthridine-1,4,5(6 <i>H</i>) - triones	Composé	Rendement (%)
		193	32
		194	33
		195	17

(E)-4-(2-Butoxyvinyl) coumarines, thiocoumarine ou quinolones	1H-Naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5 -triones ou benzo[<i>i</i>]ph énanthridine-1,4,5(6H) - triones	Composé	Rendement (%)
		196	19
		197	19
		198	54
		199	68
		200	56
		201	57
		202	22

(<i>E</i>)-4-(2-Butoxyvinyl) coumarines, thiocoumarine ou quinolones	1 <i>H</i> -Naphtho[1,2- <i>c</i>]chromène-1,4,5- -triones ou benzo[<i>i</i>]ph énanthridine-1,4,5(6 <i>H</i>) - triones	Composé	Rendement (%)
		203	31
		204	51
		205	64
		206	87
		207	58
		208	25

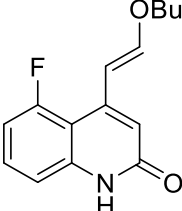
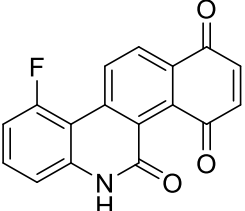
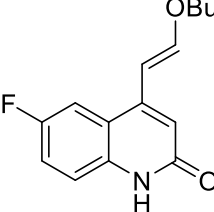
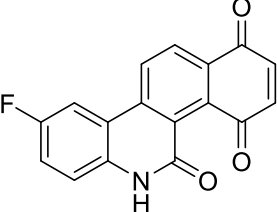
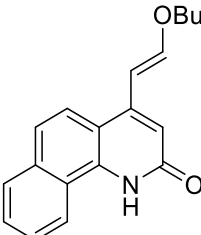
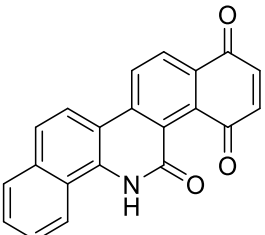
<i>(E)</i> -4-(2-Butoxyvinyl) coumarines, thiocoumarine ou quinolones	1 <i>H</i> -Naphtho[1,2- <i>c</i>]chromène-1,4,5-triones ou benzo[<i>i</i>]ph énanthridine-1,4,5(6 <i>H</i>) -triones	Composé	Rendement (%)
		209	21
		210	42
		211	51

Tableau 19. Synthèse des 1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-triones et benzo[*i*]ph énanthridine-1,4,5(6*H*)–triones.

Nous avons fait la déméthylation du composé **199** en utilisant de tribromure de bore ajouté goutte à goutte sous atmosphère d'argon dans du dichlorométhane à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 16 heures sous agitation à température ambiante, le composé 8-hydroxy-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-trione **212** a été obtenu avec un excellent rendement de 96% (Schéma 87).²⁴⁹

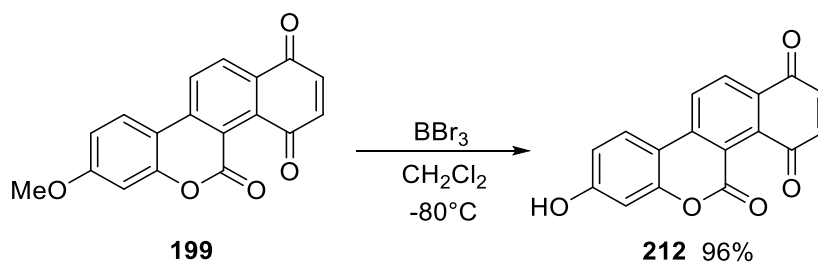


Schéma 87

²⁴⁹ J. F. W. McOmie, D. E. West. "3,3'-Dihydroxybiphenyl." *Org. Synth.* **1969**, 49, 50.

Ensuite, nous avons réalisé la synthèse de 8-(benzyloxy)-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-trione **213** en utilisant le bromure de benzyle, l'hydrure de sodium dans du DMF à température ambiante à partir de composé **212** avec un rendement de 70% (Schéma 88).²⁵⁰

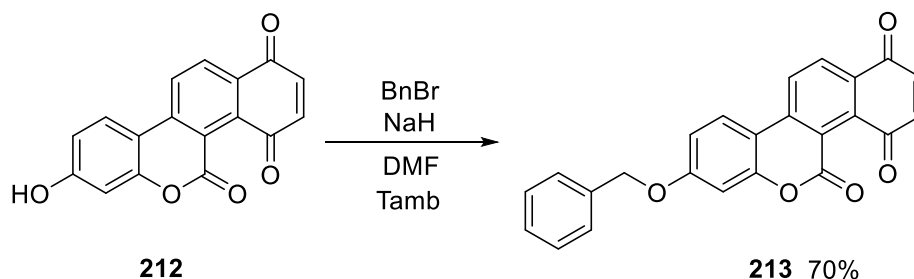


Schéma 88

VII. Conclusions du Chapitre 3

Au cours de ces travaux de recherche, nous avons réalisé l'étude et la mise au point d'une synthèse des deux isomères (α et β) de 4-butoxylvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones par couplage de Heck. Ensuite, nous avons étudié leur réactivité stérique et régiosélective avec plusieurs diérophiles dans des réactions de cycloaddition de Diels-Alder thermique. 28 composés polyhétérocycliques à noyau coumarinique, un composé polyhétérocyclique à noyau thiocoumarinique et 16 composés polyhétérocycliques à noyau 2-quinoloniques ont été préparés (Figure 27). Dans le Chapitre 4, nous allons décrire les tests biologiques réalisés sur ces différents composés.

²⁵⁰ J. Beauhaire, N. Es-Safi, F. Boyer, L. Kerhoas, C. le Guerneve, P. Ducrota. "Synthesis of modified proanthocyanidins: introduction of acyl substituents at C-8 of catechin. Selective synthesis of a C-4 O C-3 ether-linked procyanidin-like dimer." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 559-562.

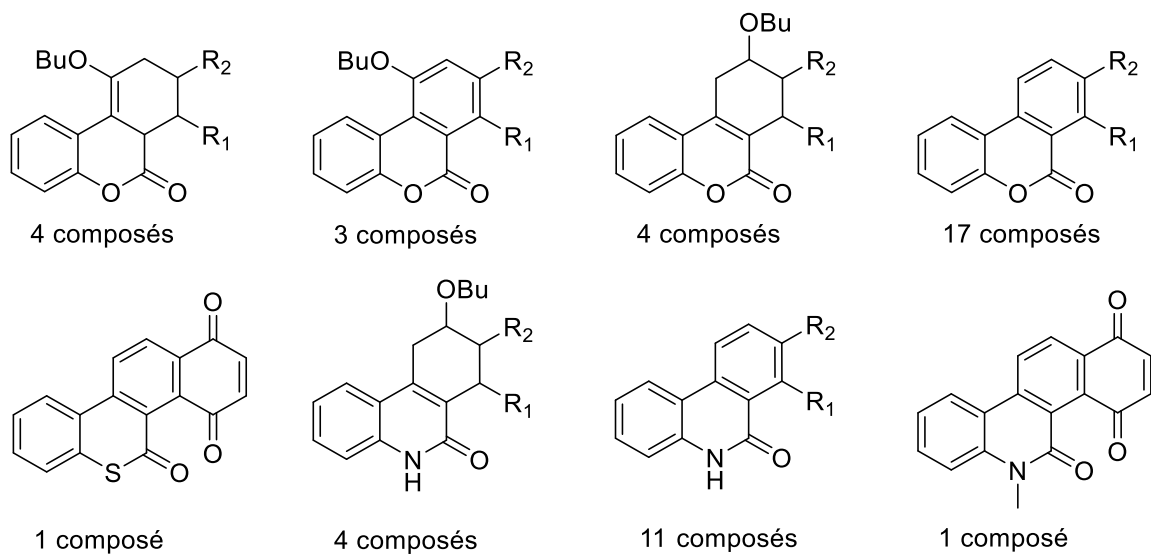
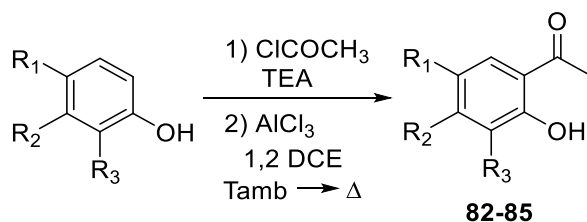


Figure 27. Ensemble des polyhétérocycles synthétisés

Partie expérimentale II

I. Synthèse des 2-hydroxyacétophénone



Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml sont introduits de 10 mmol (1 éq.) de phénol substitué, 12 mmol (1.2 éq.) de triéthylamine dans 20 ml de dichloroéthane. Puis, 10 mmol (1 éq.) de chlorure d'acétyle est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 heures. Ensuite, 30 mmol (3 éq.) de chlorure d'aluminium est ajouté. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. La réaction est stoppée par ajout 100 ml d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est extraite par 3×50 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3×50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

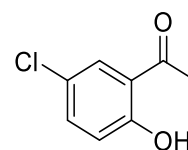
1. 1-(5-Chloro-2-hydroxyphényl)éthan-1-one 82

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : huile incolore

Rendement : 70%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.61 (s, 3H, CH₃), 6.97-7.00 (d, 1H, CH, *J* = 8.75 Hz), 7.50-7.55 (dd, 1H, CH, *J* = 2.75, 11.5 Hz), 7.83 (s, 1H, CH), 11.72 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 29.5, 119.5, 122.6, 130.0, 135.3, 149.2, 158.8, 202.6.

2. 1-(5-Fluoro-2-hydroxyphényl)éthan-1-one 83

Purification sur gel de silice.

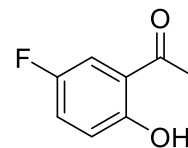
Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolore

Rendement : 72%

Point de fusion : 57 °C

Litt. :²⁵¹ 57 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.62 (s, 3H, CH₃), 6.93-6.99 (m, 1H, CH), 7.19-7.24 (m, 1H, CH), 7.38-7.43 (dd, 1H, CH, *J* = 3, 11.75 Hz), 11.98 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 26.7, 115.3, 119.1, 123.8, 152.8, 156.6, 158.5, 203.5.

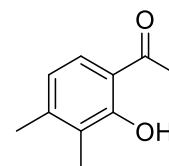
3. 1-(2-Hydroxy-3,4-diméthylphényl)éthan-1-one 84

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : huile jaune

Rendement : 96%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 6.63 (s, 1H, CH), 7.40 (s, 1H, CH), 12.61 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 10.9, 20.7, 26.5, 117.2, 120.3, 125.3, 127.5, 146.1, 160.6, 204.2.

²⁵¹ N. P. Buu-hoi, D. Lavit, N. D. Xuong. "Some Syntheses From *p*-Fluoroanisole." *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1617-1621.

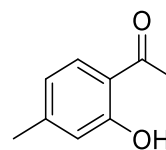
4. 1-(2-Hydroxy-4-méthylphényl)éthan-1-one 85

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : huile jaune

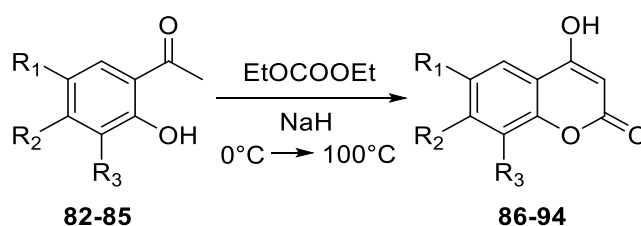
Rendement : 71%



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 6.69-6.72 (d, 1H, CH, $J = 9.5$ Hz), 6.78 (s, 1H, CH), 7.59-7.62 (d, 1H, CH, $J = 8.25$ Hz), 12.29 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 21.9, 26.4, 117.5, 119.6, 120.1, 131.0, 148.0, 162.4, 203.8.

II. Synthèse des 4-hydroxy-2H-chromen-2-ones



Mode opératoire général

Dans un tricol de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, 50 mmol (5 éq.) d'hydruure de sodium sont ajoutés dans 10ml (excès) de carbonate de diéthyle. Puis, 10 mmol (1 éq.) de 1-(2-hydroxyphényl)éthan-1-one substitué sont additionnés goutte à goutte à 0 °C. Le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 6 heures. Ensuite, le mélange est décomposé sur 100 ml d'eau et de glace. La phase aqueuse est donc extraite par 3×50 ml de Et₂O et puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à l'apparition du précipité. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

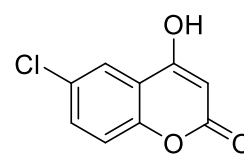
1. 6-Chloro-4-hydroxy-2H-chromen-2-one 86

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 92%

Point de fusion : 271-273 °C

Litt. :²⁵² 266-268 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.65 (s, 1H, CH), 7.39-7.43 (d, 1H, CH, *J* = 8.75 Hz), 7.65-7.69 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 7.75 (s, 1H, CH), 12.95 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 91.6, 117.2, 118.5, 122.3, 127.9, 132.3, 152.0, 161.3, 164.4.

²⁵² D. R. Buckle, B. C. C. Cantello, H. Smith, B. A. Spicer. "Antiallergic Activity of 4-Hydroxy-3-nitrocoumarins." *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391-394.

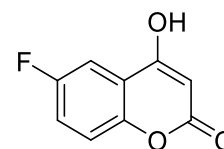
2. 6-Fluoro-4-hydroxy-2H-chromen-2-one 87

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 63%

Point de fusion : 248 °C

Litt. :¹⁸² 240-241 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 5.68 (s, 1H, CH), 7.39-7.48 (m, 3H, 3×CH), 12.84 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 91.4, 108.4, 117.0, 118.3, 119.6, 149.7, 155.9, 161.6, 164.9.

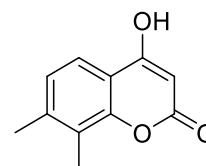
3. 4-Hydroxy-7,8-diméthyl-2H-chromen-2-one 88

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 71%

Point de fusion : 236 °C

Litt. :²⁵² 237-239 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 5.55 (s, 1H, CH), 7.16-7.18 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.55-7.57 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 12.36 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 11.2, 19.9, 89.8, 113.3, 119.8, 123.4, 125.0, 141.7, 151.6, 162.0, 166.0.

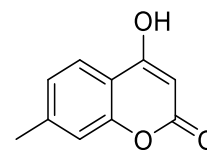
4. 4-Hydroxy-7-méthyl-2H-chromen-2-one 89

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 74 %

Point de fusion : 215 °C

Litt. :²⁵³ 216-218 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 2.39 (s, 3H, CH₃), 5.51 (s, 1H, CH), 7.14-7.18 (m, 2H, 2×CH), 7.67-7.69 (d, 1H, CH, $J = 7.75$ Hz), 12.41 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 21.0, 90.1, 113.2, 116.3, 122.8, 124.9, 143.4, 153.5, 162.0, 165.7.

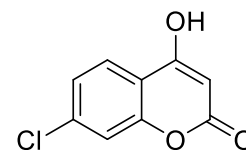
5. 7-Chloro-4-hydroxy-2H-chromen-2-one 90

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 96%

Point de fusion : 249-251 °C

Litt. :²⁵² 251-252 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 5.60-5.62 (s, 1H, CH), 7.37-7.41 (dd, 1H, CH, $J = 1.5, 10.25$ Hz), 7.55 (s, 1H, CH), 7.79-7.85 (dd, 1H, CH, $J = 1.25, 10$ Hz), 12.77 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 90.9, 114.8, 116.3, 124.1, 125.1, 136.8, 153.8, 161.4, 165.1.

²⁵³ M. Kiyotada. *Nippon Kagaku Zasshi* **1957**, 78, 517-520.

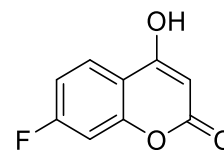
6. 7-Fluoro-4-hydroxy-2H-chromen-2-one 91

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 62%

Point de fusion : 220 °C

Litt. :¹⁸² 217-218 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 5.55 (s, 1H, CH), 7.18-7.26 (m, 1H, CH), 7.37 (m, 1H, CH), 7.82-7.88 (m, 1H, CH), 12.71 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 89.9, 103.6, 111.6, 111.9, 112.7, 125.3, 154.6, 161.7, 165.3.

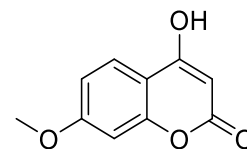
7. 4-Hydroxy-7-méthoxy-2H-chromen-2-one 92

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 78%

Point de fusion : 261-263 °C

Litt. :²⁵² 258-260 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 3.83 (s, 3H, CH₃), 5.43 (s, 1H, CH), 6.94 (s, 1H, CH), 6.99 (m, 2H, 2×CH), 12.37 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 55.8, 88.4, 100.4, 108.8, 111.8, 124.2, 155.3, 162.2, 162.8, 165.9.

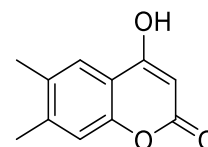
8. 4-Hydroxy-6,7-diméthyl-2H-chromen-2-one 93

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 83%

Point de fusion : 244 °C

Litt. :²⁵² 252-253 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 2.25-2.32 (m, 6H, 2×CH₃), 5.49 (s, 1H, CH), 7.71 (s, 1H, CH), 7.53 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 18.7, 19.6, 89.8, 113.6, 116.6, 123.0, 132.0, 142.0, 151.9, 162.3, 166.4.

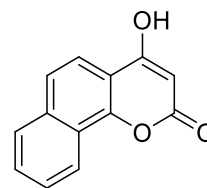
9. 4-Hydroxy-2H-benzo[h]chromen-2-one 94

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 49%

Point de fusion : 276 °C

Litt. :¹⁸² 272-273 °C



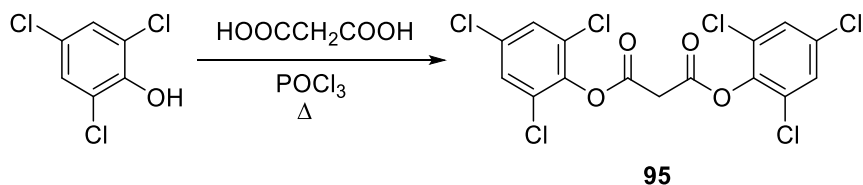
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.70 (s, 1H, CH), 7.67-8.36 (m, 5H, 5 ×CH), 12.67 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 90.5, 111.0, 115.6, 118.9, 121.6, 122.1, 127.2, 128.0, 128.7, 134.7, 150.6, 161.7, 166.5.

III. Synthèse de 7-(Diéthylamino)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one

-one

1. Synthèse de Bis(2,4,6-trichlorophényl) malonate **95**



Mode opératoire

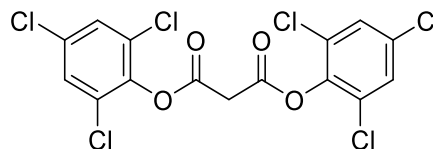
Dans un ballon de 100 ml sont placés de 100 mmol (2 éq.) de 2,4,6-trichlorophénol et 50 mmol (1 éq.) d'acide malonique dans 20 ml of trichlorure de phosphore. Le milieu réactionnel est chauffé 4 heures à 106 °C. Enfin, le mélange est décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur fritté. Aucune purification n'est nécessaire.

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 79%

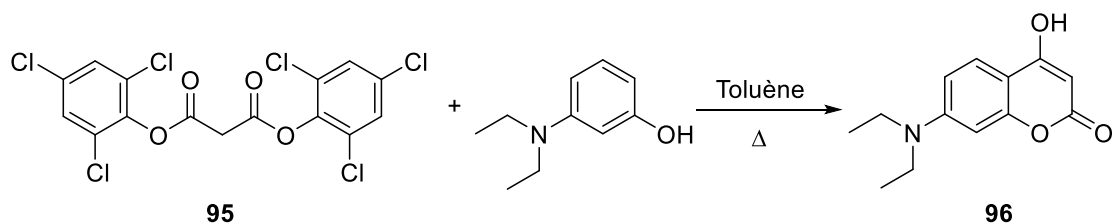
Point de fusion : 152 °C

Litt. :²⁵⁴ 149-150 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 4.06 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.45 (s, 4H, 4×CH).

²⁵⁴ E. Ziegler, H. Maier. "Zur Chemie des 4-Hydroxy-eumarin." *Monatshefte Fur Chemie* **1958**, 89, 143-153.

2. Synthèse de 7-(Diéthylamino)-4-hydroxy-2H-chromen-2-one **96****Mode opératoire**

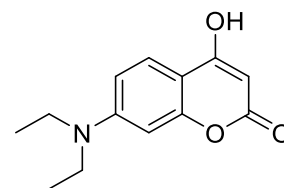
Dans un ballon de 100 ml sont placés de 100 mmol (1 éq.) de bis(2,4,6-trichlorophényl) malonate et 100 mmol (1 éq.) de 3-(diéthylamino)phénol dans 20 ml of toluène. Le milieu réactionnel est chauffé 4 heures à reflux. Après refroidissement, le précipité formé est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Aucune purification n'est nécessaire.

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 55%

Point de fusion : 244 °C

Litt. :²⁵⁵ 236 °C



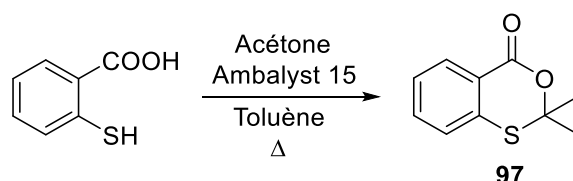
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 1.01-1.18 (t, 6H, 2×CH₃, $J = 8.75$ Hz), 3.44 (m, 4H, 2×CH₂), 5.21 (s, 1H, CH), 6.43 (s, 1H, CH), 6.62-6.66 (d, 1H, CH, $J = 10$ Hz), 7.51-7.55 (d, 1H, CH, $J = 10$ Hz), 11.97 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 12.2, 43.8, 86.0, 96.3, 103.3, 108.1, 124.0, 150.8, 156.0, 162.7, 166.4.

²⁵⁵ O. S. Wolfbeis. "Darstellung und Fluoreszenzspektren von 7-Dialkylamino-4-Hydroxyeumarinen." *Monatshefte Fur Chemie* **1977**, *108*, 499-503.

IV. Synthèse de 4-Hydroxy-2*H*-thiochromen-2-one

1. Synthèse de 2,2-Diméthyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxathiin-4-one 97

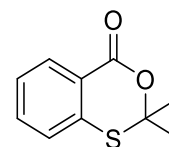


Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml sont introduits de 10 mmol (1 éq.) de l'acide 2-mercaptobenzoïque, 100 mmol (10 éq.) d'acétone et 150 mg (10%) d'Amberlyst 15 dans 20 ml of toluène. Le milieu réactionnel est chauffé 4 heures à reflux. Ensuite, le mélange est filtré sur un papier filtre pour enlever l'Amberlyst 15. Le filtrat est concentré sous vide et purifié par chromatographie sur gel de silice.

Aspect : huile incolore

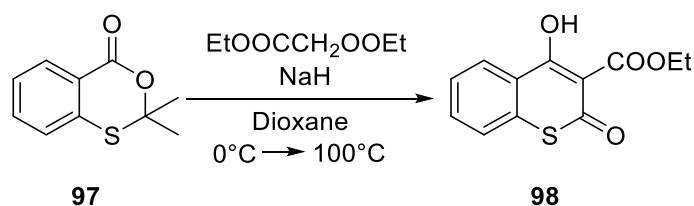
Rendement : 80%



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.84 (s, 3H, CH₃), 7.26-7.32 (m, 2H, 2×CH), 7.45-7.49 (m, 1H, CH), 8.17-8.21 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 29.9, 86.1, 123.5, 126.3, 127.8, 132.1, 133.8, 136.9, 163.4.

2. Synthèse de 4-Hydroxy-2-oxo-2*H*-thiochromène-3-carboxylate d'éthyle 98



Mode opératoire

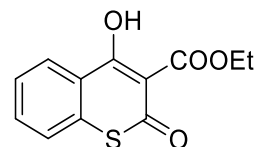
Dans un tricol de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre contenant de 50 mmol (5 éq.) d'hydruure de sodium, 20 mmol (2 éq.) de malonate de diéthyle dans 20ml of dioxane sec, on additionne 10 mmol (1 éq.) de 2,2-diméthyl-4H-benzo[d][1,3]oxathiin-4-one goutte à goutte à 0 °C. Le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 6 heures. Ensuite, le mélange est décomposé sur 100 ml d'eau et de glace. La phase aqueuse est extraite par 3×50 ml de Et₂O et puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à l'apparition du précipité. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 63%

Point de fusion : 116 °C

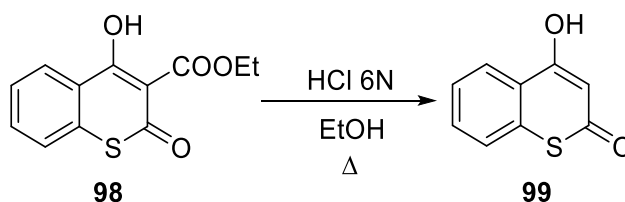
Litt. :¹⁹¹ 115-116 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.23-1.31 (t, 3H, CH₃, *J* = 9.75 Hz), 4.29-4.34 (q, 2H, CH₂, *J* = 4.5 Hz), 7.53-7.56 (t, 1H, CH, *J* = 5.25 Hz), 7.62-7.64 (d, 1H, CH, *J* = 5.5 Hz), 7.68-7.73 (t, 1H, CH, *J* = 5.25 Hz), 8.27-8.29 (d, 1H, CH, *J* = 5.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.8, 61.7, 108.5, 123.1, 125.6, 126.8, 127.5, 132.5, 136.1, 167.4, 168.9, 178.9.

3. Synthèse de 4-Hydroxy-2H-thiochromen-2-one 99



Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml sont introduits de 10 mmol (1 éq.) de 4-hydroxy-2-oxo-2H-thiochromène-3-carboxylate d'éthyle, 10 ml d'acide chlorhydrique 6N dans 20 ml d'EtOH. Le

Partie expérimentale : Synthèse de 4-Hydroxy-2H-thiochromen-2-one

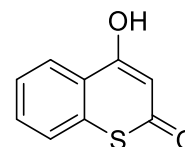
milieu réactionnel est chauffé 12 heures à 80 °C. Ensuite, le mélange est décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur fritté, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 83%

Point de fusion : 213 °C

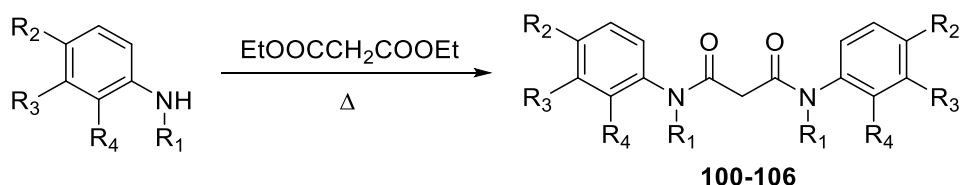
Litt. :¹⁹¹ 209-210 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 6.08 (s, 1H, CH), 7.48-7.52 (m, 1H, CH), 7.59-7.65 (m, 2H, 2×CH), 8.14-8.16 (m, 1H, CH), 12.27 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 102.9, 123.4, 125.7, 126.0, 126.4, 131.1, 136.5, 166.5, 182.0.

V. Synthèse des N^1, N^3 -diphénylmalonamides



Mode opératoire général

Dans un ballon de 100 ml sont introduits de 10 mmol (1 éq.) de malonate de diéthyle et 24 mmol (2.4 éq.) d'aniline substitué. Le milieu réactionnel est chauffé à 180 °C pendant 12 heures. Puis, le mélange décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur fritté lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

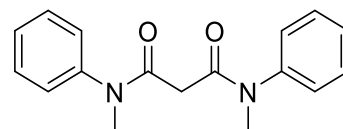
1. N^1, N^3 -Diméthyl- N^1, N^3 -diphénylmalonamide 100

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 86%

Point de fusion : 109 °C

Litt. :²⁵⁶ 107-108 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.02 (s, 2H, CH₂), 3.25 (s, 6H, 2×CH₃), 7.06-7.07 (m, 4H, 4×CH), 7.39 (m, 6H, 6×CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 37.3, 41.3 (2C), 127.4 (2C), 127.9 (2C), 129.6 (2C), 143.7 (2C), 167.3 (2C).

²⁵⁶ E. A. Pauw. "Carbon suboxide and its reaction with amines." *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1936**, 55, 215-216.

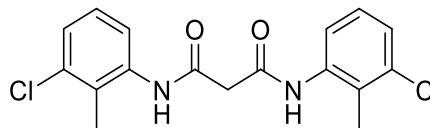
2. N^1, N^3 -Bis(3-chloro-2-méthylphényl)malonamide 101

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 77%

Point de fusion : 201 °C

Litt. :¹⁹⁴ 199 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 2.26 (s, 6H, 2 \times CH $_3$), 3.65 (s, 2H, CH $_2$), 7.16-7.40 (m, 6H, 6 \times CH), 9.92 (sl, 2H, 2 \times NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 14.8 (2C), 44.0, 124.1 (2C), 126.0 (2C), 126.8 (2C), 130.1 (2C), 133.7 (2C), 137.5 (2C), 165.7 (2C).

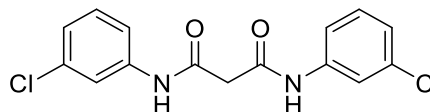
3. N^1, N^3 -Bis(3-chlorophényl)malonamide 102

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 85%

Point de fusion : 161 °C

Litt. :²⁵⁷ 165-166 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.49 (s, 2H, CH $_2$), 7.10-7.45 (m, 6H, 6 \times CH), 7.82 (s, 2H, 2 \times CH), 10.40 (sl, 2H, 2 \times NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 45.9, 117.4 (2C), 118.4 (2C), 123.1 (2C), 130.4 (2C), 133.0 (2C), 140.2 (2C), 165.5 (2C).

²⁵⁷ C. C. Price, B. H. Veizen. "Some derivatives of oxanilide." *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 386-392.

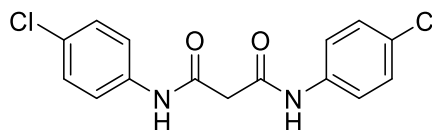
4. N^1, N^3 -Bis(4-chlorophényl)malonamide 103

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 256 °C

Litt. :²⁵⁸ 261 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.47 (s, 2H, CH_2), 7.34-7.39 (m, 4H, 4 \times CH), 7.60-7.64 (m, 4H, 4 \times CH), 10.33 (sl, 2H, 2 \times NH).

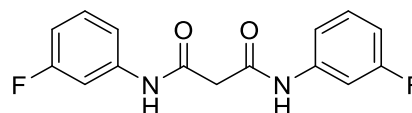
RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 45.9, 120.4 (4C), 126.9 (2C), 128.6 (4C), 137.8 (2C), 165.3 (2C).

5. N^1, N^3 -Bis(3-fluorophényl)malonamide 104

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 186 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.51 (s, 2H, CH_2), 6.87-6.92 (m, 2H, 2 \times CH), 7.29-7.37 (m, 4H, 4 \times CH), 7.60-7.64 (m, 2H, 2 \times CH), 10.44 (sl, 2H, 2 \times NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 45.9, 105.9 (2C), 109.7 (2C), 114.8 (2C), 130.3 (2C), 140.4 (2C), 160.8 (2C), 165.5 (2C).

²⁵⁸ F. D. Chattaway, F. A. Mason. "XXVIII.-Halogen derivatives of malonanilide, ethyl malonanilate, and malonanilic acid." *J. Chem. Soc. Trans.* **1910**, 97, 339-345.

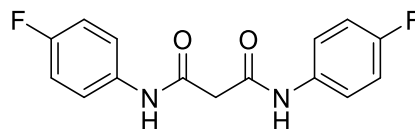
6. N^1, N^3 -Bis(4-fluorophényl)malonamide 105

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 77%

Point de fusion : 207 °C

Litt. :¹⁹⁴ 211 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.46 (s, 2H, CH_2), 7.14-7.24 (m, 4H, 4 \times CH), 7.61-7.66 (m, 4H, 4 \times CH), 10.28 (sl, 2H, 2 \times NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 45.6, 115.1 (2C), 115.4 (2C), 120.8 (2C), 135.2 (2C), 156.8 (2C), 159.2 (2C), 165.2 (2C).

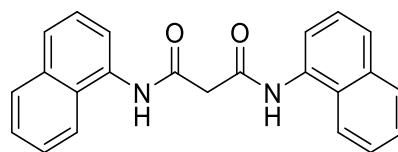
7. N^1, N^3 -Di(naphthalen-1-yl)malonamide 106

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 88%

Point de fusion : 233 °C

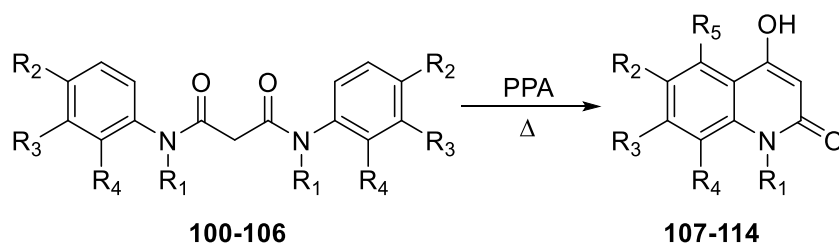
Litt. :²⁵⁶ 229 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) : δ_{H} 3.86 (s, 2H, CH_2), 7.52-8.19 (m, 7H, 7 \times CH), 10.35 (sl, 2H, 2 \times NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6) : δ_{C} 44.4, 121.4 (2C), 122.5 (2C), 125.4 (2C), 125.5 (2C), 125.9 (2C), 126.0 (2C), 127.6 (2C), 128.1 (2C), 133.2 (2C), 133.6 (2C).

VI. Synthèse des 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones



Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml sont introduits de 10 mmol (1 éq.) de N^1, N^3 -diphénylmalonamides substitués et 15g (5-7 fois de la masse) d'acide phosphorique. Le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 5 heures. Puis, le mélange décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité formé est filtré sur fritté, lavé avec l'eau (3×50 ml) et séché. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH. Dans le cas de la synthèse de composés **111** et **112** à partir de composé **104**, le produit est séparé et purifié par chromatographie sur gel de silice.

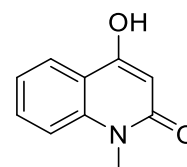
1. 4-Hydroxy-1-méthylquinolin-2(1H)-one 107

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 68%

Point de fusion : 266 °C

Litt. :¹⁹¹ 265 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 3.53 (s, 3H, CH₃), 5.88 (s, 1H, CH), 7.22-7.26 (m, 1H, CH), 7.46 (m, 1H, CH), 7.63 (m, 1H, CH), 7.88 (m, 1H, CH), 11.30 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 28.4, 97.8, 114.4, 115.9, 121.1, 123.06, 131.0, 139.9, 161.0, 162.5.

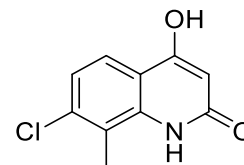
2. 7-Chloro-4-hydroxy-8-méthylquinolin-2(1H)-one 108

Aspect : cristaux gris

Rendement : 56%

Point de fusion : 318 °C

Litt. :¹⁹¹ 325 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.42 (s, 3H, CH₃), 5.74 (s, 1H, CH), 7.17-7.21 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.62-7.66 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.70 (s, 1H, CH), 11.34 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.8, 97.9, 114.0, 120.9, 121.5, 121.66, 135.6, 138.5, 162.2, 163.8.

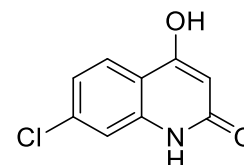
3. 7-Chloro-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one 109

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 72%

Point de fusion : >350 °C

Litt. :¹⁹¹ 360 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.74 (s, 1H, CH), 7.12-7.73 (m, 3H, 3×CH), 11.34 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 98.4, 99.9, 113.8, 124.2, 129.8, 140.0, 141.7, 161.9, 163.4.

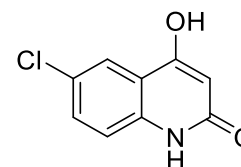
4. 6-Chloro-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one 110

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 68%

Point de fusion : >350 °C

Litt. :¹⁹¹ 350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.91 (s, 1H, CH), 7.24-7.28 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.50-7.54 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.70 (s, 1H, CH), 11.34 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 99.0, 116.1, 117.0, 121.6, 125.0, 130.7, 137.8, 161.2, 163.2.

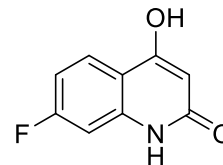
5. 7-Fluoro-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one 111

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 45%

Point de fusion : 318 °C

Litt. :²⁵⁹ 318 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.70 (s, 1H, CH), 6.98-7.83 (m, 3H, 3×CH), 11.37 (sl, 2H, OH et NH).

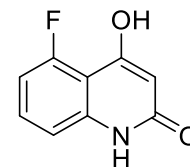
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 97.3, 100.7, 109.0, 111.4, 125.2, 131.3, 140.6, 162.1, 162.9.

6. 5-Fluoro-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one 112

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 45%

Point de fusion : 310 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.74 (s, 1H, CH), 6.98-7.83 (m, 3H, 3×CH), 11.37 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 99.1, 101.0, 109.2, 111.9, 125.4, 131.4, 140.7, 162.2, 163.7.

²⁵⁹ K. Arya, M. Agarwal. "Microwave prompted multigram synthesis, structural determination, and photo-antiproliferative activity of fluorinated 4-hydroxyquinolinones." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 86-93.

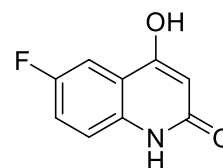
7. 6-Fluoro-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one 113

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 61%

Point de fusion : 344 °C

Litt. :²⁵⁹ 345 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.78 (s, 1H, CH), 7.27-7.48 (m, 3H, 3×CH), 11.29 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 99.0, 107.4, 115.1, 115.8, 117.6, 135.8, 157.8, 161.6, 163.2.

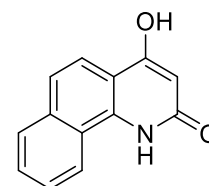
8. 4-Hydroxybenzo[*h*]quinolin-2(1H)-one 114

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 49%

Point de fusion : 316 °C

Litt. :²⁶⁰ 318-320 °C

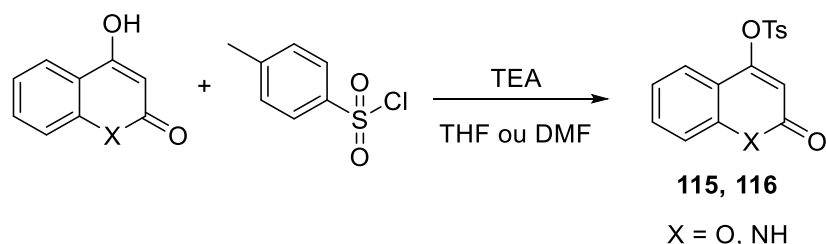


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.90 (s, 1H, CH), 7.61-7.66 (m, 3H, 3×CH), 7.85-7.87 (m, 1H, CH), 7.96-7.98 (m, 1H, CH), 8.84-8.86 (m, 1H, CH), 11.63 (sl, 2H, OH et NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 98.1, 110.6, 119.6, 121.4, 121.5, 122.4, 126.3, 127.8, 128.3, 134.0, 136.2, 163.2, 163.9.

²⁶⁰ E. O. M. Rufchahi, A. G. Gilani. "Synthesis, characterization and spectroscopic properties of some new azo disperse dyes derived from 4-hydroxybenzo[*h*]quinolin-2-(1H)-one as a new synthesized enol type coupling component." *Dyes and Pigments* **2012**, 95, 632-638.

VII. Synthèse des 4-tosylate-coumarine et -2-quinolone



Mode opératoire général

Dans un tricol de 100 ml sont introduits 10 mmol (1 éq.) de 4-hydroxy-coumarine ou -2-quinolone dans 20 ml de THF (pour 4-hydroxy-coumarine) ou DMF (pour 4-hydroxy-2-quinolone). Le mélange est refroidi avec un bain de glace jusqu'à atteindre une température de 0 °C. Puis, 12 mmol (1.2 éq.) de triéthylamine et 10 mmol (1 éq.) de chlorure de 4-toluènesulfonyle sont ajoutés goutte à goutte. Après 40 minutes d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant une heure (pour 4-hydroxy-coumarine) ou 24 heures (pour 4-hydroxy-2-quinolone). Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau. Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'EtOH.

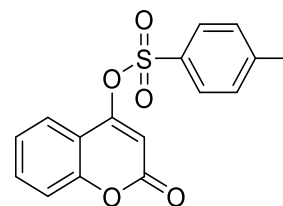
1. 2-Oxo-2H-chromen-4-yl 4-méthylbenzènesulfonate 115

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 92%

Point de fusion : 120 °C

Litt. :²⁶¹ 123 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.46 (s, 3H, CH₃), 6.31 (s, 1H, CH), 7.24-7.33 (m, 2H, 2×CH), 7.41 (d, 1H, CH, J = 0.5 Hz), 7.55-7.67 (m, 2H, 2×CH), 7.89 (d, 2H, 2×CH, J = 1.75 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 21.8, 103.5, 114.9, 116.9, 123.1, 124.5, 128.1, 129.5, 131.6, 133.2, 148.4, 153.4, 157.8, 160.7.

²⁶¹ A. Feigenbaum, J. Pete, D. Scholler. "Photochemical Reactivity of α-Sulfonyloxy Enones: An Easy Method for Arylation of 1,2-Diketones." *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2355-2360.

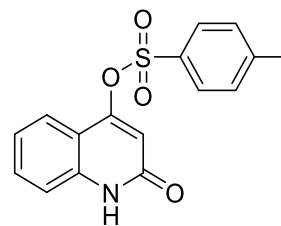
2. 2-Oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl 4-méthylbenzènesulfonate 116

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 83%

Point de fusion : 242 °C

Litt. :²⁶² 237-238 °C



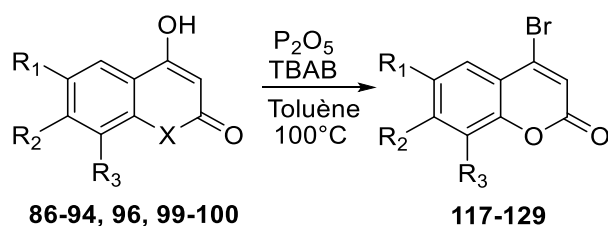
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.40 (s, 3H, CH₃), 6.20 (s, 1H, CH), 7.17-7.21 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.32-7.34 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.50-7.59 (m, 4H, 4×CH), 7.94-7.96 (m, 2H, 2×CH), 12.03 (sl, 1H, NH)

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 21.1, 111.1, 114.0, 115.5, 122.2, 122.3, 128.3, 130.5, 131.0, 132.0, 138.9, 146.6, 154.4, 161.4.

²⁶² A. B. Ahvale, H. Prokopcová J. Sefcovicová W. Steinschifter, A. E. Täubl, G. Uray, W. Stadlbauer. "4-Cyano-6,7-dimethoxycarbostyrils with Solvent- and pH-Independent High Fluorescence Quantum Yields and Emission Maxima." *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3, 563-571.

VIII. Synthèse des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones

1. Synthèse des 4-bromo-coumarines, -thiocoumarine et -1-méthyl-2-quinolone



Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml sont introduits 10 mmol (1 éq.) de 4-hydroxy-coumarine, -thiocoumarine ou -1-méthyl-2-quinolone dans 50 ml de toluène. Puis, 12 mmol (1.2 éq.) de bromure de tétrabutylammonium et 30 mmol (3 éq.) de pentoxyde de phosphore sont additionnés. Après une heure de reflux, le milieu chaud est versé dans un ballon de 250 ml et évaporé presque à sec et le mélange est trituré avec de l'eau et de la glace en quantité suffisante. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner. Le produit est purifié par la chromatographie sur gel de silice.

1. 4-Bromo-2H-chromen-2-one 117

Purification sur gel de silice.

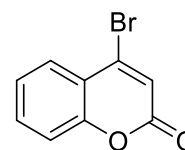
Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 79%

Point de fusion : 76 °C

Litt. :²⁶³ 75-77 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 6.87 (s, 1H, CH), 7.32-7.34 (m, 2H, 2×CH), 7.57-7.64 (m, 1H, CH), 7.83-7.87 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 117.0, 118.9, 119.5, 124.9, 128.0, 133.1, 141.4, 152.4, 158.8.

2. 4-Bromo-6-chloro-2H-chromen-2-one 118

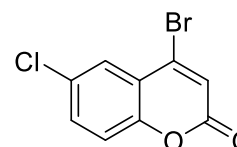
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 69%

Point de fusion : 162-164 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 6.91 (s, 1H, CH), 7.85 (m, 1H, CH), 7.54 (dd, 1H, CH, *J* = 2.5, 11.25 Hz), 7.84 (d, 1H, CH, *J* = 2.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 118.5, 120.0, 120.5, 127.4, 130.5, 133.1, 139.9, 150.8, 157.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₉H₅BrClO₂ [M+H]⁺ : 258.9156 ; trouvé : 258.9161.

Analyse élémentaire calculée pour : C : 41.66, H : 1.55 ; trouvé : C : 41.71, H : 1.43.

²⁶³ M. L. N. Rao, V. Venkatesh, D. N. Jadhav. "Palladium-Catalyzed Synthesis of 4-Arylcoumarins Using Triarylbi-muth Compounds as Atom-Efficient Multicoupling Organometallic Nucleophiles." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 20, 3945-3955.

3. 4-Bromo-6-fluoro-2H-chromen-2-one 119

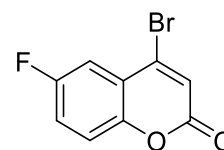
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 85%

Point de fusion : 139 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.20 (s, 1H, CH), 7.23-7.30 (m, 2H, 2×CH), 7.45 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 111.5, 118.7, 119.9, 120.5, 140.0, 148.5, 157.0, 158.1, 160.9.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₅BrFO₂ [M+H]⁺ : 242.9451 ; trouvé : 242.9436.

4. 4-Bromo-7,8-diméthyl-2H-chromen-2-one 120

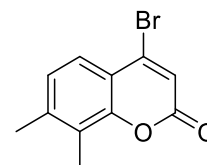
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 44%

Point de fusion : 195 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.03 (s, 1H, CH), 7.28-7.30 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.56-7.58 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 11.2, 19.9, 116.2, 117.9, 123.9, 124.4, 126.3, 141.2, 143.1, 150.0, 158.1.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₁₀BrO₂ [M+H]⁺ : 252.9859 ; trouvé : 252.9900.

5. 4-Bromo-7-méthyl-2H-chromen-2-one 121

Purification sur gel de silice.

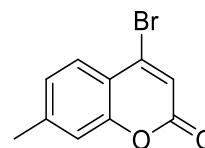
Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 70%

Point de fusion : 126 °C

Litt. :²⁶³ 124-126 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 2.50 (s, 3H, CH₃), 6.80 (s, 1H, CH), 7.14-7.18 (m, 2H, 2×CH), 7.70-7.73 (d, 1H, CH, *J* = 8 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 21.6, 116.6, 117.0, 118.3, 126.1, 127.6, 141.5, 144.7, 152.5, 159.0.

6. 4-Bromo-7-chloro-2H-chromen-2-one 122

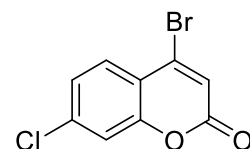
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 22%

Point de fusion : 134 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 6.92 (s, 1H, CH), 7.25 (m, 1H, CH), 7.31 (m, 1H, CH), 7.73 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 116.1, 116.6, 118.3, 124.4, 127.9, 138.3, 139.6, 151.6, 156.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₉H₅BrClO₂ [M+H]⁺ : 258.9156 ; trouvée : 258.9163.

7. 4-Bromo-7-fluoro-2H-chromen-2-one 123

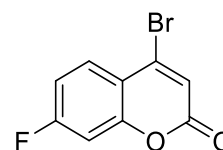
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 43%

Point de fusion : 155 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 7.10 (s, 1H, CH), 7.29-7.38 (t, 1H, CH, $J = 8.75$ Hz), 7.47-7.52 (dd, 1H, CH, $J = 2.5, 12$ Hz), 7.85-7.91 (t, 1H, CH, $J = 6$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 104.0, 113.1, 115.6, 118.4, 129.8, 152.9, 157.7, 162.4, 166.4.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₉H₅BrFO₂ [M+H]⁺ : 242.9451 ; trouvé : 242.9462.

Analyse élémentaire calculé pour : C : 44.48, H : 1.66 ; trouvé : C : 44.45, H : 1.55.

8. 4-Bromo-7-méthoxy-2H-chromen-2-one 124

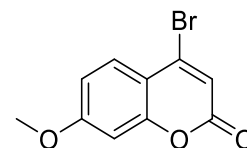
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 46%

Point de fusion : 160-162 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_{H} 3.82 (s, 3H, CH₃), 6.61 (s, 1H, CH), 6.74 (d, 1H, CH, $J = 2.25$ Hz), 6.83 (dd, 1H, CH, $J = 2.5, 11.25$ Hz), 7.67 (d, 1H, CH, $J = 9$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_{C} 55.9, 100.6, 112.6, 113.1, 115.9, 129.0, 141.4, 154.2, 159.1, 163.8.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₀H₈BrO₃ [M+H]⁺ : 254.9651 ; trouvé : 254.9659.

9. 4-Bromo-6,7-diméthyl-2H-chromen-2-one 125

Purification sur gel de silice.

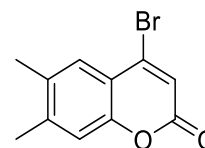
Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 48%

Point de fusion : 147 °C

Litt. :¹⁷³ 140-142 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.35-2.38 (m, 6H, 2×CH₃), 6.76 (s, 1H, CH), 7.12 (s, 1H, CH), 7.55 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 19.2, 20.1, 116.6, 117.4, 118.2, 127.8, 133.8, 141.3, 143.5, 150.7, 159.2.

10. 4-Bromo-2H-benzo[*h*]chromen-2-one 126

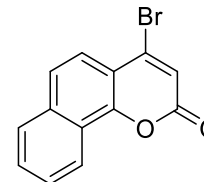
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 66%

Point de fusion : 161 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 6.89 (s, 1H, CH), 7.58-7.86 (m, 4H, 4×CH), 8.48-8.52 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 100.7, 118.5, 122.6, 122.8, 122.9, 124.9, 127.6, 127.8, 129.5, 135.3, 160.1, 158.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₁₃H₈BrO₂ [M+H]⁺ : 274.9702 ; trouvé : 274.9701.

11. 4-Bromo-7-(diéthylamino)-2H-chromen-2-one 127

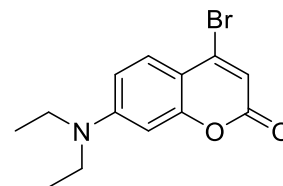
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 56%

Point de fusion : 91 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.19-1.25 (t, 6H, 2×CH₃, $J = 7.5$ Hz), 3.39-3.47 (q, 4H, 2×CH₂, $J = 7.5$ Hz), 6.43 (s, 1H, CH), 6.45-6.46 (d, 1H, CH, $J = 2.5$ Hz), 6.58-6.63 (dd, 1H, CH, $J = 2.5, 11.5$ Hz), 7.54-7.58 (d, 1H, CH, $J = 11$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 12.3, 44.9, 97.0, 108.1, 109.1, 111.9, 128.9, 141.7, 151.5, 155.0, 160.1.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₃H₁₅BrNO₂ [M+H]⁺ : 296.0281 ; trouvé : 296.0296.

12. 4-Bromo-2H-thiochromen-2-one 128

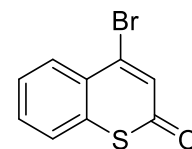
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 41%

Point de fusion : 110 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.32 (s, 1H, CH), 7.61-7.65 (m, 1H, CH), 7.69-7.54 (m, 2H, 2×CH), 8.24-8.26 (d, 1H, CH, $J = 5.5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 125.2, 126.4, 127.9, 128.1, 131.5, 131.5, 134.7, 142.3, 181.2.

HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₉H₆BrOS [M+H]⁺ : 240.9317 ; trouvé : 240.9328.

13. 4-Bromo-1-méthylquinolin-2(1H)-one 129

Purification sur gel de silice.

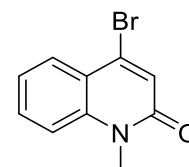
Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 39%

Point de fusion : 127 °C

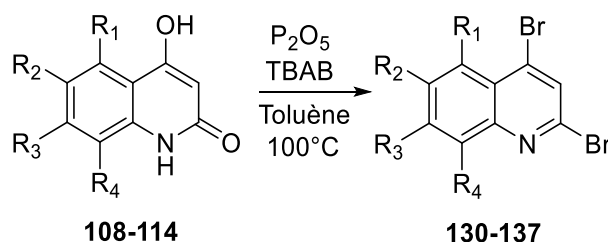
Litt. :²⁶⁴ 125-127 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.62 (s, 3H, CH₃), 7.16 (s, 1H, CH), 7.40 (m, 1H, CH), 7.59 (m, 1H, CH), 7.74 (m, 1H, CH), 7.92 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 29.4, 115.3, 119.0, 122.8, 124.4, 127.9, 132.2, 135.0, 139.1, 159.6.

2. Synthèse des 2,4-dibromo-quinolones



Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml sont introduits 10 mmol (1 éq.) de 4-hydroxy-2-quinolones dans 50 ml de toluène. Puis, 24 mmol (2.4 éq.) de bromure de tétrabutylammonium et 60 mmol (6 éq.) de pentoxyde de phosphore sont additionnés. Après une heure de reflux, le milieu chaud est inversé dans ballon de 250 ml et évaporé presque à sec et le mélange est trituré avec de l'eau et de la glace en quantité suffisante. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner. Le produit est purifié par la chromatographie courte sur gel de silice.

²⁶⁴ T. N. Glasnov, C. O. Kappe. "Microwave-Assisted Click Chemistry for the Preparation of 3- and 4-Triazolyl-2(1H)-quinolones as Potential Fluorescent Probes." *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1261-1265.

1. 2,4-Dibromoquinoline 130

Purification sur gel de silice.

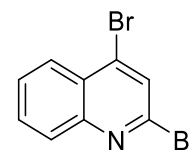
Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 7).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 93%

Point de fusion : 96 °C

Litt. :²⁶⁵ 92-93 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.64-7.71 (t, 1H, CH, *J* = 7.75 Hz), 7.76-7.83 (t, 1H, CH, *J* = 7.75 Hz), 7.86 (s, 1H, CH), 8.03-8.15 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 8.15-8.19 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 126.7, 126.9, 128.2, 128.7, 129.3, 131.5, 135.2, 140.6, 148.6.

2. 2,4-Dibromo-7-chloro-8-méthylquinoline 131

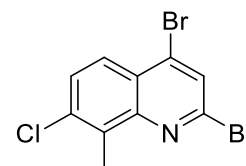
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 41%

Point de fusion : 138 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.70 (s, 3H, CH₃), 7.80-7.83 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 7.98-8.01 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 8.23 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 14.4, 124.9, 125.3, 128.6, 129.4, 133.9, 135.0, 136.1, 140.6, 146.9.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₇Br₂ClN [M+H]⁺ : 333.8628 ; trouvé : 333.8655.

²⁶⁵ A. G. Osborne, J. M. Buley, H. Clarke, R. C. H. Dakin, P. Price. "2,4-Dihalogenoquinolines. Synthesis, Orientation Effects and ¹H and ¹³C NMR Spectral Studies." *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2747-2755.

3. 2,4-Dibromo-7-chloroquinoline 132

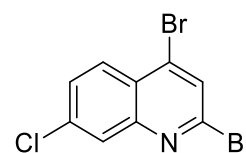
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 26%

Point de fusion : 159 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.77-8.13 (m, 3H, 3×CH), 8.21 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 124.9, 127.3, 128.5, 129.0, 129.4, 134.8, 136.5, 141.9, 148.0.

4. 2,4-Dibromo-6-chloroquinoline 133

Purification sur gel de silice.

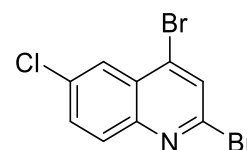
Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 32%

Point de fusion : 148 °C

Litt. :²⁶⁶ 145 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.88-8.07 (m, 3H, 3×CH), 8.24 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 125.2, 127.0, 129.6, 130.9, 132.4, 133.4, 133.6, 141.0, 146.3.

²⁶⁶ B. Gerhard. *Chemische Technik (Leipzig, Germany)* **1957**, V9, 388-392.

5. 2,4-Dibromo-7-fluoroquinoline 134

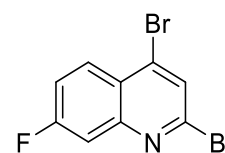
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 18%

Point de fusion : 99 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.72-7.77 (m, 1H, CH), 7.86-7.88 (m, 1H, CH), 8.21 (s, 1H, CH), 8.23-8.25 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 112.4, 118.8, 123.4, 128.1, 129.5, 134.8, 141.9, 148.7, 162.2.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₅Br₂FN [M+H]⁺ : 303.8767 ; trouvé : 303.8785.

6. 2,4-Dibromo-5-fluoroquinoline 135

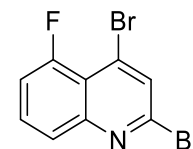
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 19%

Point de fusion : 110 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.57-7.63 (m, 2H, 2×CH), 7.85-7.92 (m, 2H, 2×CH), 8.21 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 113.7, 116.6, 125.3, 127.7, 130.7, 131.7, 141.4, 149.2, 155.4.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₅Br₂FN [M+H]⁺ : 303.8767 ; trouvé : 303.8798.

7. 2,4-Dibromo-6-fluoroquinoline 136

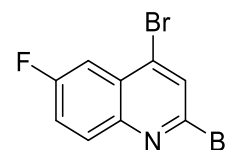
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 64%

Point de fusion : 146 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.79-7.85 (m, 2H, 2×CH), 8.08-8.11 (m, 1H, CH), 8.23 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 110.2, 121.7, 127.2, 129.3, 131.8, 133.8, 139.7, 144.9, 159.6.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₅Br₂FN [M+H]⁺ : 303.8767 ; trouvé : 303.8798.

8. 2,4-Dibromobenzo[*h*]quinoline 137

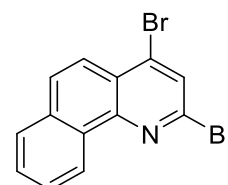
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 27%

Point de fusion : 146 °C

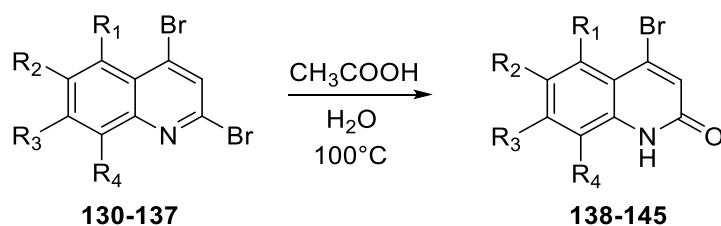


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.83-8.16 (m, 5H, 5×CH), 8.32 (s, 1H, CH), 9.02 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 122.7, 124.2, 124.3, 128.2, 128.2, 129.2, 129.2, 129.7, 129.9, 133.5, 134.8, 139.5, 146.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₃H₈Br₂N [M+H]⁺ : 335.9018 ; trouvé : 335.9047.

3. Synthèse des 4-bromo-2-quinolones



Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml sont introduits 10 mmol (1 éq.) de 2,4-dibromo-quinolines dans 20 ml de l'acide acétique glacial contenant une petite quantité de l'eau. La solution est chauffée à 100 °C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé plusieurs fois à l'eau.

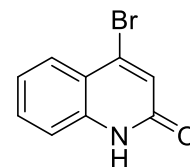
1. 4-Bromoquinolin-2(1H)-one 138

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 45%

Point de fusion : 237 °C

Litt. :²⁶⁵ 232-233 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.01 (s, 1H, CH), 7.25-7.36 (m, 2H, 2×CH), 7.56-7.63 (t, 1H, CH, $J = 8.38$ Hz), 7.79-7.82 (d, 1H, CH, $J = 8.25$ Hz), 12.03 (sl, 1H, NH).

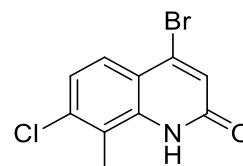
RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 115.7, 118.2, 122.7, 125.2, 127.1, 131.8, 135.9, 138.1, 160.1.

2. 4-Bromo-7-chloro-8-méthylquinolin-2(1H)-one 139

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 94%

Point de fusion : 315 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.50 (s, 3H, CH₃), 7.07 (s, 1H, CH), 7.35-7.39 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.68-7.72 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 11.32 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

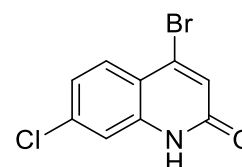
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₀H₈BrClNO [M+H]⁺ : 271.9472 ; trouvé : 271.9499.

3. 4-Bromo-7-chloroquinolin-2(1H)-one 140

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 93%

Point de fusion : 285 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.02 (s, 1H, CH), 7.29-7.35 (m, 2H, 2×CH), 7.79 (s, 1H, CH), 12.08 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 114.8, 117.2, 122.8, 125.5, 129.1, 135.2, 136.2, 138.9, 160.0.

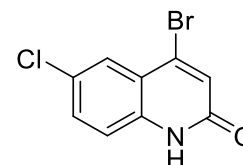
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₆BrClNO [M+H]⁺ : 257.9316 ; trouvé : 257.9336.

4. 4-Bromo-6-chloroquinolin-2(1H)-one 141

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 97%

Point de fusion : 306 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.08 (s, 1H, CH), 7.34-7.36 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.62-7.64 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.74 (s, 1H, CH), 12.15 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 117.8, 119.4, 125.9, 126.5, 126.6, 131.7, 134.3, 137.0, 159.9.

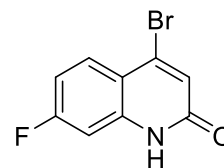
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₆BrClNO [M+H]⁺ : 257.9316 ; trouvé : 257.9343.

5. **4-Bromo-7-fluoroquinolin-2(1H)-one 142**

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 77%

Point de fusion : 257 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.00 (s, 1H, CH), 7.09-7.19 (m, 2H, 2×CH), 7.85-7.88 (m, 1H, CH), 12.11 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 101.4, 110.8, 115.3, 124.3, 130.0, 135.3, 139.5, 160.3, 162.4.

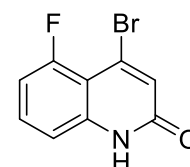
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₆BrFNO [M+H]⁺ : 241.9611 ; trouvé : 241.9618.

6. **4-Bromo-5-fluoroquinolin-2(1H)-one 143**

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 57%

Point de fusion : 270 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.01 (s, 1H, CH), 7.05-7.10 (m, 1H, CH), 7.20-7.23 (m, 1H, CH), 7.56-7.61 (m, 1H, CH), 12.23 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 107.7, 108.9, 112.3, 127.6, 132.3, 140.2, 156.6, 159.1, 159.6.

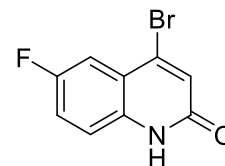
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₉H₆BrFNO [M+H]⁺ : 241.9611 ; trouvé : 241.9625.

7. **4-Bromo-6-fluoroquinolin-2(1H)-one 144**

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 88%

Point de fusion : 304 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.11 (s, 1H, CH), 7.38-7.42 (m, 1H, CH), 7.51-7.58 (m, 2H, 2×CH), 12.13 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 112.0, 117.9, 119.1, 119.9, 126.4, 134.6, 156.1, 158.5, 159.9.

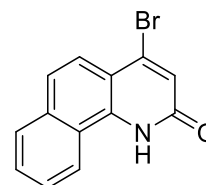
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₉H₆BrFNO [M+H]⁺ : 241.9611 ; trouvé : 241.9626.

8. 4-Bromobenzo[h]quinolin-2(1H)-one 145

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 88%

Point de fusion : 304 °C



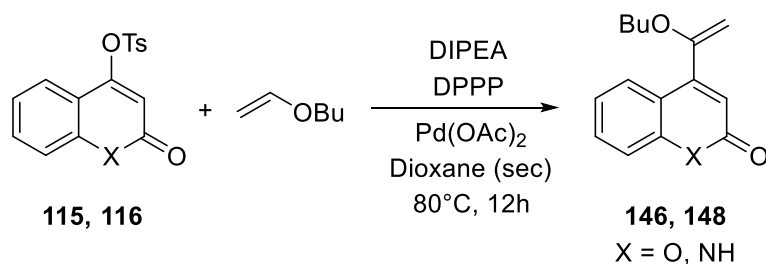
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.71 (s, 1H, CH), 7.68-7.90 (m, 4H, 4×CH), 8.03-8.05 (m, 1H, CH), 12.38 (sl, 2H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 21.0, 122.7, 123.2, 123.6, 127.0 (2C), 128.4 (2C), 128.7 (2C), 133.7 (2C), 160.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₃H₉O₃BrNO [M+H]⁺ : 273.9862 ; trouvé : 273.9864.

IX. Synthèse des 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones

1. Synthèse du 4-(1-butoxyvinyl)-coumarine et -2-quinolone



Mode opératoire général

Dans un tricol de 250 ml sont introduits 10 mmol (1 éq.) de 4-tosyl-coumarine ou 4-tosyl-2-quinolone, 40 mmol (4 éq.) de l'ether de butyle vinyle, 30 mmol (3 éq.) de DIPEA (*N,N*-Diisopropyléthylamine), 0.3 mmol (0.03 éq.) de DPPP (1,3-Bis(diphénylphosphino)propane) et 0.15 mmol (0.015 éq.) de Pd(OAc)₂ (l'acétate de palladium (II)) dans 50 ml de dioxane sec. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 12 heures sous atmosphère d'argon. Ensuite, le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide est purifié par la chromatographie sur gel de silice.

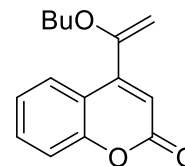
1. 4-(1-Butoxyvinyl)-2H-chromen-2-one 146

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (7 : 1).

Aspect : huile incolore

Rendement : 95%



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ_{H} 0.95-1.00 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.15$ Hz), 1.44-1.51 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.79 (m, 2H, CH_2), 3.89-3.93 (t, 2H, CH_2 , $J = 5.32$ Hz), 4.54 (s, 2H, CH_2), 6.48 (s, 1H, CH), 7.24-7.29 (m, 1H, CH), 7.31-7.35 (m, 1H, CH), 7.49-7.55 (m, 1H, CH), 7.76-7.79 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3) : δ_{C} 13.7, 19.3, 30.8, 68.1, 89.1, 114.8, 117.0, 117.7, 124.1, 126.8, 131.7, 150.9, 154.0, 156.8, 161.0.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 267.1099 ; trouvé : 267.1103.

2. 4-(1-Butoxyvinyl)quinolin-2(1H)-one 148

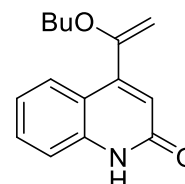
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 41%

Point de fusion : 122 °C



RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ_{H} 0.95-1.00 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.15$ Hz), 1.48-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.75-1.82 (m, 2H, CH_2), 3.93-3.96 (t, 2H, CH_2 , $J = 4$ Hz), 4.52 (m, 2H, CH_2), 6.82 (s, 1H, CH), 7.21-7.25 (m, 1H, CH), 7.48-7.53 (m, 2H, 2 \times CH), 7.86-7.87 (m, 1H, CH), 12.83 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ_{C} 8.6, 14.1, 20.0, 25.1, 26.6, 55.7, 94.4, 111.6, 116.0, 118.2, 121.3, 126.0, 133.6, 143.0, 158.6.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1332 ; trouvé : 244.1342.

1. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-2H-chromen-2-one 147

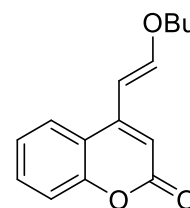
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 57%

Point de fusion : 100-102 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.96-1.02 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.28 Hz), 1.40-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.81 (m, 2H, CH₂), 3.96-4.01 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.45 Hz), 6.23-6.28 (d, 1H, CH, *J* = 12.43 Hz), 6.32 (s, 1H, CH), 7.22-7.36 (m, 3H, 3×CH), 7.50-7.56 (m, 1H, CH), 7.66-7.70 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 7.97-8.00 (d, 1H, CH, *J* = 7.98 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.7, 19.0, 31.2, 71.2, 98.2, 106.7, 117.3, 118.8, 123.9, 124.3, 131.6, 149.9, 153.7, 154.8, 161.3.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₁H₈O₃Na [M+Na]⁺ : 267.1099 ; trouvé : 267.1103.

Analyse élémentaire calculé pour C₁₅H₁₆O₃ : C : 73.75, H : 6.60 ; trouvé : C : 73.76, H : 6.58.

2. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)quinolin-2(1H)-one 149

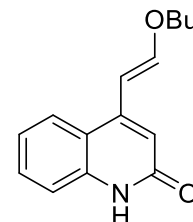
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 48%

Point de fusion : 170 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.89-0.94 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.25 Hz), 1.34-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.67 (m, 2H, CH₂), 3.96-3.99 (m, 2H, CH₂), 6.22-6.27 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 6.49 (s, 1H, CH), 7.11-7.17 (t, 1H, CH, *J* = 15 Hz), 7.26-7.30 (d, 1H, CH, *J* = 7.75 Hz), 7.38-7.50 (m, 2H, 2×CH), 7.84-7.87 (d, 1H, CH, *J* = 7.75 Hz), 11.52 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 18.5, 30.6, 69.8, 98.9, 113.4, 115.4, 118.2, 121.4, 124.5, 130.1, 138.9, 145.7, 153.4, 161.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₈NO₂ [M+H]⁺ : 244.1332 ; trouvé : 244.1339.

3. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-6-chloro-2H-chromen-2-one 150

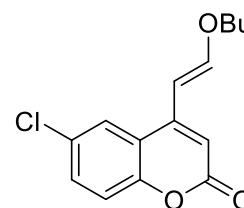
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 86%

Point de fusion : 94-96 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.84-0.95 (t, 3H, CH₃, $J = 7.25$ Hz), 1.31-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.60-1.71 (m, 2H, CH₂), 4.02-4.07 (t, 2H, CH₂, $J = 6.75$ Hz), 6.24-6.29 (d, 1H, CH, $J = 12.5$ Hz), 6.54 (s, 1H, CH), 7.38-7.41 (d, 1H, CH, $J = 8.75$ Hz), 7.61-7.65 (d, 1H, CH, $J = 9$ Hz), 7.69-7.74 (d, 1H, CH, $J = 12.5$ Hz), 8.08 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.5, 18.4, 30.6, 71.5, 97.1, 105.4, 118.6, 119.4, 124.4, 128.3, 131.5, 149.0, 151.8, 157.1, 159.7.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₅H₁₆ClO₃ [M+H]⁺ : 279.0782 ; trouvé : 279.0796.

4. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-one 151

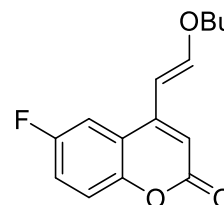
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 78%

Point de fusion : 105 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.96-1.02 (t, 3H, CH₃, $J = 7.25$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.78 (m, 2H, CH₂), 3.96-4.02 (t, 2H, CH₂, $J = 6.5$ Hz), 5.90-5.95 (d, 1H, CH, $J = 12.25$ Hz), 6.35 (s, 1H, CH), 7.20-7.36 (m, 4H, 4×CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.7, 19.0, 31.1, 71.4, 97.8, 107.5, 109.9, 110.3, 118.7, 119.7, 149.0, 149.8, 155.2, 160.6, 160.9.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₅H₁₆FO₃ [M+H]⁺ : 263.1078 ; trouvé : 263.1071.

5. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7,8-diméthyl-2H-chromen-2-one 152

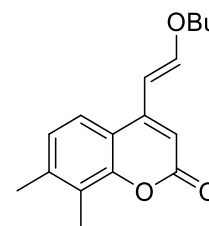
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 75%

Point de fusion : 83 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.96-1.02 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz), 1.46-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.78 (m, 2H, CH₂), 2.37-2.40 (m, 6H, 2×CH₃), 3.96-4.01 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.5 Hz), 6.04-6.07 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.27 (s, 1H, CH), 7.11 (s, 1H, CH), 7.22 (s, 1H, CH), 7.43 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 11.5, 13.7, 18.8, 20.2, 30.8, 71.1, 98.6, 105.4, 116.7, 121.2, 125.1, 142.1, 147.0, 150.3, 151.9, 154.5, 195.9.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 273.1485 ; trouvé : 273.1534.

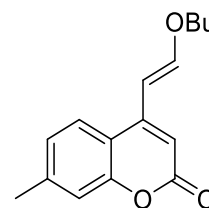
6. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-méthyl-2H-chromen-2-one 153

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : huile jaune

Rendement : 89%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.84-0.93 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.25 Hz), 1.20-1.33 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.79 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.94-4.04 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.25 Hz), 5.99-6.04 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 6.32 (s, 1H, CH), 7.03-7.06 (d, 1H, CH, *J* = 9.5 Hz), 7.09 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, CH), 7.51-7.55 (d, 1H, CH, *J* = 8 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.7, 18.9, 21.4, 31.4, 71.2, 98.3, 105.6, 117.0, 117.4, 123.4, 124.9, 142.8, 149.9, 153.8, 154.1, 161.0.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₁₉O₃ [M+H]⁺ : 259.1329 ; trouvé : 259.1320.

7. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-chloro-2H-chromen-2-one 154

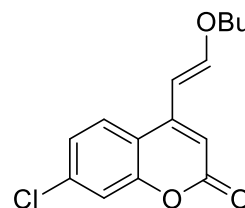
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 84%

Point de fusion : 80 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.95-1.01 (t, 3H, CH₃, *J* = 15 Hz), 1.39-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.79 (m, 2H, CH₂), 3.96-4.01 (t, 2H, CH₂, *J* = 10 Hz), 5.95-6.00 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 6.28 (s, 1H, CH), 7.22 (m, 1H, CH), 7.25 (m, 1H, CH), 7.32-7.33 (d, 1H, CH, *J* = 2.25 Hz), 7.57-7.60 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 19.1, 31.2, 71.5, 97.7, 106.5, 117.3, 124.5, 125.7, 131.5, 143.0, 149.3, 154.6, 155.2, 161.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour⁺ C₁₅H₁₆ClO₃ [M+H] : 279.0782 ; trouvé : 279.0782.

8. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-one 155

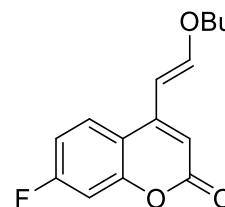
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 41%

Point de fusion : 79 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.95-1.01 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.77 (m, 2H, CH₂), 3.96-4.01 (t, 2H, CH₂, *J* = 5 Hz), 5.95-6.01 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 6.25 (s, 1H, CH), 6.97-6.98 (d, 1H, CH, *J* = 2.5 Hz), 7.02-7.06 (s, 1H, CH, *J* = 11.75 Hz), 7.22-7.27 (s, 1H, CH, *J* = 12 Hz), 7.62-7.68 (t, 1H, CH, *J* = 6.25 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 19.1, 31.2, 71.5, 97.7, 106.5, 117.3, 124.5, 125.7, 131.5, 143.0, 149.3, 154.6, 155.2, 161.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₆FO₃ [M+H]⁺ : 263.1078 ; trouvé : 263.1102.

9. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-méthoxy-2H-chromen-2-one 156

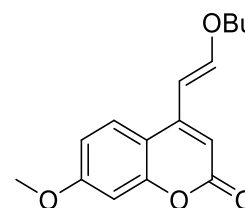
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 52%

Point de fusion : 70-72 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.96-1.02 (t, 3H, CH₃, $J = 7.25$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.77 (m, 2H, CH₂), 3.87 (s, 1H, CH₃), 3.95-4.00 (t, 2H, CH₂, $J = 6.5$ Hz), 5.98-6.03 (d, 1H, CH, $J = 12.5$ Hz), 6.17 (s, 1H, CH), 6.82 (s, 1H, CH), 6.86 (s, 1H, CH), 7.21 (s, 1H, CH), 7.55-7.58 (d, 1H, CH, $J = 8$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.7, 18.9, 31.2, 55.6, 71.2, 96.1, 98.4, 101.0, 101.1, 103.7, 112.1, 124.8, 150.0, 154.7, 155.5, 162.1.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₆H₁₉O₄ [M+H]⁺ : 275.1278 ; trouvé : 275.1286.

10. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-6,7-diméthyl-2H-chromen-2-one 157

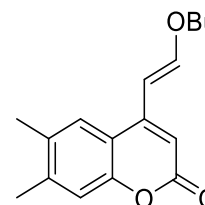
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 88%

Point de fusion : 127 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.96-1.02 (t, 3H, CH₃, $J = 7.5$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.77 (m, 2H, CH₂), 2.31-2.34 (m, 6H, 2×CH₃), 3.96-4.01 (t, 2H, CH₂, $J = 7.5$ Hz), 6.01-6.06 (d, 1H, CH, $J = 12.5$ Hz), 6.23 (s, 1H, CH), 7.10 (s, 1H, CH), 7.20 (s, 1H, CH), 7.37 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.7, 19.0, 19.4, 19.9, 31.2, 71.2, 98.4, 105.7, 116.5, 117.8, 124.4, 132.5, 141.6, 149.8, 152.1, 154.5, 161.8.

HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₁₇H₂₁O₃ [M+H]⁺ : 273.1485 ; trouvé : 273.1491.

11. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-2H-benzo[h]chromen-2-one 158

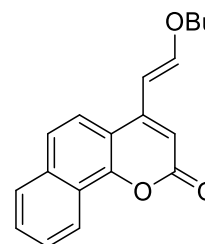
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 83%

Point de fusion : 90 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.97-1.03 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz), 1.45-1.51 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.99-4.04 (t, 2H, CH₂, *J* = 5 Hz), 6.13-6.18 (d, 1H, CH, *J* = 12.5 Hz), 6.40 (s, 1H, CH), 7.31 (s, 1H, CH), 7.61-7.68 (m, 4H, 4×CH), 7.85-7.89 (m, 1H, CH), 8.56-8.60 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.7, 18.8, 31.2, 71.3, 98.8, 106.0, 114.1, 120.8, 123.4, 123.8, 124.2, 127.0, 128.5, 129.4, 134.7, 150.9, 150.9, 154.9, 161.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₉H₁₉O₃ [M+H]⁺ : 295.1329 ; trouvé : 295.1320.

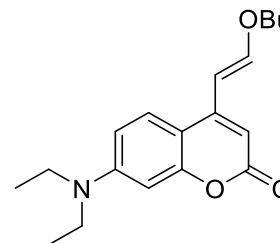
12. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-(diéthylamino)-2H-chromen-2-one 159

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : huile jaune

Rendement : 67%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.86-0.92 (m, 3H, CH₃), 1.06-1.15 (t, 6H, 2×CH₃, *J* = 11.25 Hz), 1.32-1.46 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.71 (m, 2H, CH₂), 3.29-3.38 (q, 4H, 2×CH₂, *J* = 2.75 Hz), 3.85-3.94 (t, 2H, CH₂, *J* = 8.25 Hz), 5.89-5.94 (m, 2H, CH), 6.42 (s, 1H, CH), 6.46-6.52 (m, 1H, CH), 7.11-7.19 (m, 1H, CH), 7.35-7.40 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 12.4, 13.7, 14.4, 30.9, 38.0, 71.1, 98.2, 100.5, 106.6, 107.3, 108.2, 124.7, 150.3, 151.4, 156.2, 158.8, 163.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₉H₂₆NO₃ [M+H]⁺ : 316.1907 ; trouvé : 316.1930.

13. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-2H-thiochromen-2-one 160

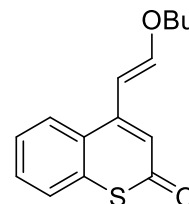
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 65%

Point de fusion : 75-77 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.99-1.02 (t, 3H, CH₃, $J = 4.25$ Hz), 1.45-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.97-4.00 (t, 2H, CH₂, $J = 7.5$ Hz), 6.19-6.22 (d, 1H, CH, $J = 7.5$ Hz), 6.61 (s, 1H, CH), 7.07-7.10 (d, 1H, CH, $J = 7.75$ Hz), 7.39-7.43 (m, 2H, 2×CH), 7.47-7.59 (m, 1H, CH), 7.94-7.96 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.7, 18.9, 31.3, 71.1, 102.3, 119.0, 126.7, 26.8, 127.3, 128.9, 133.2, 137.4, 149.7, 152.6, 184.5.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₅H₁₇O₂S [M+H]⁺ : 261.0944 ; trouvé : 261.0957.

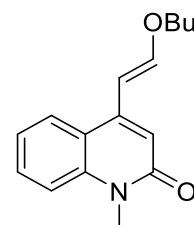
14. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-1-méthylquinolin-2(1H)-one 161

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (8 : 2).

Aspect : huile incolore

Rendement : 33%



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.97-1.03 (t, 3H, CH₃, $J = 5$ Hz), 1.45-1.54 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.80 (m, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.99-4.05 (m, 2H, CH₂), 6.15-6.18 (d, 1H, CH, $J = 7.5$ Hz), 6.63 (s, 1H, CH), 7.02-7.12 (m, 1H, CH), 7.29 (m, 1H, CH), 7.36-7.42 (m, 1H, CH), 7.67 (m, 1H, CH), 7.82 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.7, 18.8, 29.4, 31.3, 62.7, 99.7, 114.1, 114.8, 120.5, 122.1, 125.1, 130.5, 139.0, 145.1, 152.7.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₆H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 258.1489 ; trouvé : 258.1538.

15. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-chloro-8-méthylquinolin-2(1H)-one 162

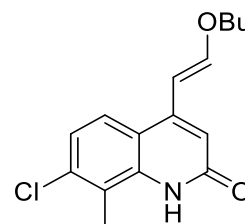
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 47%

Point de fusion : 165 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.89-0.92 (t, 3H, CH₃, *J* = 3.7 Hz), 1.36-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.95-3.97 (m, 2H, CH₂), 6.19-6.21 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 6.50 (s, 1H, CH), 7.19-7.21 (d, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.37-7.40 (m, 2H, 2×CH), 7.72 (s, 1H, CH), 10.71 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 13.9, 18.5, 30.7, 69.9, 99.0, 113.4, 117.3, 121.9, 123.6, 125.1, 126.2, 135.1, 145.9, 153.7, 162.1.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₆H₁₉ClNO₂ [M+H]⁺ : 292.1099 ; trouvé : 292.1118.

16. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-chloroquinolin-2(1H)-one 163

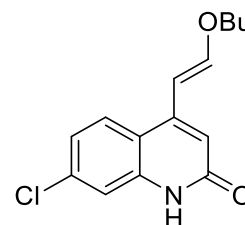
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (4 : 6).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 31%

Point de fusion : 166 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.88-0.93 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.25 Hz), 1.35-1.39 (m, 2H, CH₂), 1.61-1.64 (m, 2H, CH₂), 3.94-3.97 (m, 2H, CH₂), 6.17-6.20 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.49 (s, 1H, CH), 7.14-7.16 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.29-7.42 (m, 2H, 2×CH), 7.88 (s, 1H, CH), 11.57 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 18.5, 30.7, 69.9, 98.7, 113.5, 114.6, 117.1, 121.4, 126.6, 134.6, 139.9, 145.4, 153.9, 161.6.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇ClNO₂ [M+H]⁺ : 278.0942 ; trouvé : 278.0968.

17. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-6-chloroquinolin-2(1H)-one 164

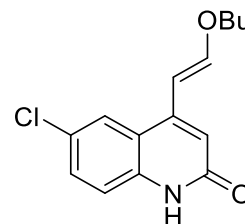
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 21%

Point de fusion : 203 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.89-0.94 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.25 Hz), 1.38-1.41 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.65 (m, 2H, CH₂), 3.96-3.99 (m, 2H, CH₂), 6.22-6.25 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.52 (s, 1H, CH), 7.26-7.28 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.49-7.51 (m, 2H, 2×CH), 7.91 (s, 1H, CH), 11.62 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.6, 18.5, 30.7, 69.8, 98.5, 114.4, 117.3, 119.6, 123.9, 125.6, 130.1, 137.7, 145.1, 153.9, 161.5.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇ClNO₂ [M+H]⁺ : 278.0942 ; trouvé : 278.0970.

18. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-7-fluoroquinolin-2(1H)-one 165

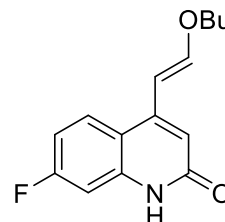
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 37%

Point de fusion : 165 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.91-0.95 (t, 3H, CH₃, *J* = 5 Hz), 1.37-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.67 (m, 2H, CH₂), 3.97-4.00 (m, 2H, CH₂), 6.22-6.25 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.46 (s, 1H, CH), 6.98-7.06 (m, 1H, CH), 7.41-7.44 (m, 1H, CH), 7.49-7.59 (m, 1H, CH), 7.86-7.96 (s, 1H, CH), 11.58 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.6, 18.5, 30.6, 69.9, 98.9, 101.3, 109.2, 112.5, 115.3, 128.4, 139.7, 145.5, 153.7, 162.1, 164.1.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇FNO₂ [M+H]⁺ : 262.1238 ; trouvé : 262.1281.

19. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-5-fluoroquinolin-2(1H)-one 166

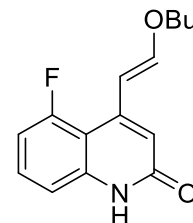
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (9 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 51%

Point de fusion : 161 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.91-0.95 (t, 3H, CH₃, *J* = 5 Hz), 1.36-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.67 (m, 2H, CH₂), 3.90-3.93 (m, 2H, CH₂), 6.29-6.33 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.33 (s, 1H, CH), 6.93-6.98 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.13-7.26 (m, 2H, 2×CH), 7.46 (s, 1H, CH), 11.75 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 18.5, 30.7, 69.9, 103.0, 107.8, 108.1, 112.0, 115.9, 130.8, 140.9, 143.7, 152.3, 158.3, 161.2.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇FNO₂ [M+H]⁺ : 262.1238 ; trouvé : 262.1262.

20. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)-6-fluoroquinolin-2(1H)-one 167

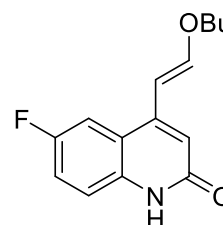
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (4 : 6).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 51%

Point de fusion : 183 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 0.92-0.96 (t, 3H, CH₃, *J* = 5 Hz), 1.39-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.69 (m, 2H, CH₂), 3.99-4.02 (m, 2H, CH₂), 6.22-6.25 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 6.57 (s, 1H, CH), 7.30-7.32 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 7.34-7.58 (m, 2H, 2×CH), 7.87 (s, 1H, CH), 11.58 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 13.6, 18.5, 30.7, 69.9, 98.7, 109.8, 112.4, 114.2, 116.9, 118.1, 123.1, 135.5, 139.4, 145.3, 153.8.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₇FNO₂ [M+H]⁺ : 262.1238 ; trouvé : 262.1252.

21. (E)-4-(2-Butoxyvinyl)benzo[h]quinolin-2(1H)-one 168

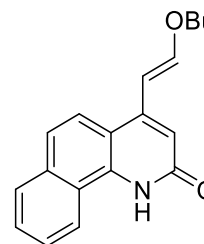
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (7 : 3).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 71%

Point de fusion : 188 °C

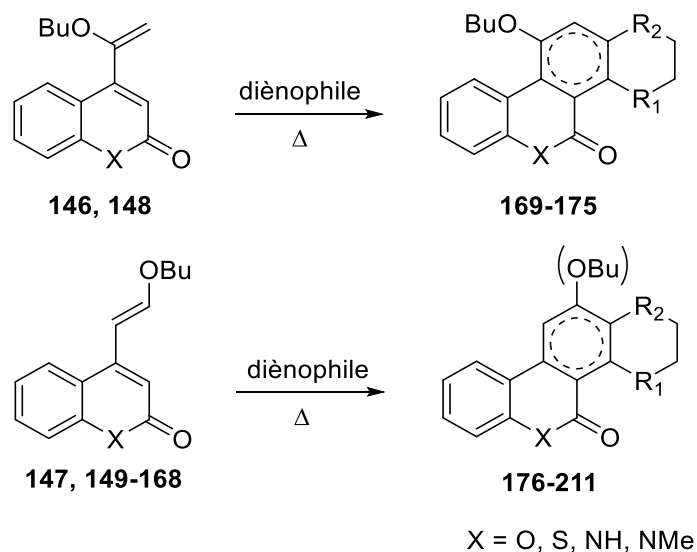


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.94-0.97 (t, 3H, CH₃, $J = 1.88$ Hz), 1.42-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.69 (m, 2H, CH₂), 4.01-4.04 (t, 2H, CH₂, $J = 5$ Hz), 6.43-6.48 (d, 1H, CH, $J = 12.5$ Hz), 6.64 (s, 1H, CH), 7.43 (s, 1H, CH), 7.62-7.68 (m, 4H, 4×CH), 7.93-7.99 (m, 2H, 2×CH), 8.87-8.89 (s, 1H, CH), 12.18 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.6, 18.5, 30.8, 69.9, 99.7, 121.4, 121.7, 121.9, 122.2, 122.4, 125.2, 126.3, 126.4, 127.7, 127.8, 128.3, 133.5, 153.5, 162.2.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺ : 294.1489 ; trouvé : 294.1511.

X. Réactions de Diels-Alder aux diènes de dérivés butoxylés



Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml sont introduits 1 mmol (1 éq.) de diène et 3 mmol (3 éq.) de diénoophile approprié dans le solvant sec respectif (voir Tableau 17 et Tableau 18). Le mélange est agité dans le temps approprié à la température appropriée (pour la durée de la réaction et de la température, voir Tableau 17 et Tableau 18). Quand le produit départ est consommé la réaction est refroidie à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide est recristallisé dans EtOH ou purifié par la chromatographie sur gel de silice.

1. **10-Butoxy-2-méthyl-3a,3b,11,11a-tétrahydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4(2*H*)-trione 169**

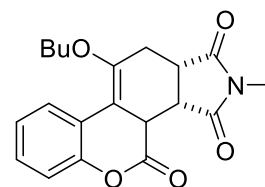
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 112-114 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 0.93-0.98 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.1 Hz), 1.37-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.75 (m, 2H, CH₂), 2.31-2.39 (m, 1H, CH₂), 2.89 (s, 3H, CH₃), 3.18-3.23 (d, 1H, CH₂, *J* = 14.2 Hz), 3.33-3.39 (t, 1H, CH, *J* = 5 Hz), 3.48-3.50 (m, 1H, CH), 3.75-3.82 (m, 1H, CH₂), 3.90-3.97 (m, 1H, CH₂), 3.99-4.03 (m, 1H, CH), 7.05-7.10 (m, 2H, 2×CH), 7.16-7.21 (t, 1H, CH, *J* = 4.75 Hz), 8.33-8.36 (d, 1H, CH, *J* = 6.6 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.7, 19.0, 25.1, 26.2, 31.7, 38.4, 39.2, 44.4, 68.9, 105.2, 117.3, 117.5, 124.6, 127.4, 128.2, 148.2, 151.0, 166.4, 176.6, 178.2.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₂₀H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺ : 355.1420 ; trouvé : 355.1424.

2. **10-Butoxy-2-phényl-3a,3b,11,11a-tétrahydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4(2*H*)-trione 170**

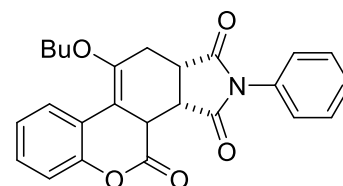
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 73%

Point de fusion : 144-146 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 0.81-0.87 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz), 1.33-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.61-1.69 (m, 2H, CH₂), 2.34-2.43 (d, 1H, CH₂, *J* = 5.25 Hz), 3.21-3.27 (d, 1H, CH₂, *J* = 11.6 Hz), 3.43-3.49 (m, 2H, 2×CH), 3.73-3.82 (m, 1H, CH₂), 3.87-3.96 (m, 1H, CH₂), 4.09-4.15 (d, 1H, CH, *J* = 5.75 Hz), 6.99-7.31 (m, 8H, 8×CH), 8.30-8.33 (d, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.7, 19.1, 26.7, 31.8, 38.7, 39.5, 44.7, 69.1, 77.2, 105.5, 117.4 (2C), 124.7, 126.0 (2C), 127.2, 128.2, 128.8, 129.1 (2C), 131.2, 151.0, 166.4, 175.7, 177.3.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₂₅H₂₃NNaO₅ [M+Na]⁺ : 440.1474 ; trouvé : 440.1477.

3. 10-Butoxy-3a,3b,11,11a-tétrahydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromène-1,3,4-trione 171

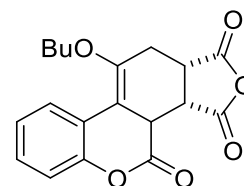
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 56%

Point de fusion : 190-192 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 0.80-0.86 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.5 Hz), 1.16-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.34-1.40 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.87 (m, 1H, CH₂), 2.94-3.00 (dd, 1H, CH₂, *J* = 3.8, 9.0 Hz), 3.19-3.27 (m, 1H, CH₂), 3.42-3.51 (m, 2H, 2×CH), 4.83-4.87 (d, 1H, CH₂, *J* = 10.5 Hz), 5.04-5.05 (m, 1H, CH), 7.36-7.46 (m, 2H, 2×CH), 7.60-7.66 (t, 1H, CH, *J* = 8.8 Hz), 7.73-7.76 (d, 1H, CH, *J* = 8.0 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.7, 18.8, 30.1, 31.2, 35.4, 38.2, 67.0, 70.1, 117.6, 117.7, 117.8, 123.2, 124.9, 132.7, 149.7, 153.1, 160.3, 170.0, 173.7.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₉H₁₈NaO₆ [M+Na]⁺ : 365.1001 ; trouvé : 365.1007.

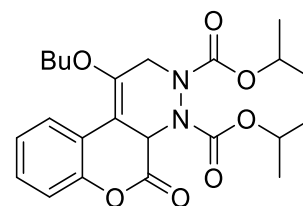
4. Diisopropyl 1-butoxy-5-oxo-4a,5-dihydro-2H-chromeno[3,4-c]pyridazine-3,4-dicarboxylate 172

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (4 : 1).

Aspect : huile incolore

Rendement : 57%



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 0.81-1.05 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.8 Hz), 1.18-1.33 (m, 12H, 2×CH₃), 1.36-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.55-1.66 (m, 2H, CH₂), 3.77-3.81 (m, 1H, CH₂), 3.84-3.86 (m, 1H, CH₂), 3.89-3.93 (m, 1H, CH₂), 4.78 (m, 1H, CH₂), 4.84-4.99 (m, 2H, 2×CH), 5.41 (s, 1H, CH), 6.99 (m, 1H, CH), 7.02-7.21 (m, 2H, 2×CH), 7.78-7.81 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.6, 19.0, 22.2, 22.6, 26.8, 29.6, 31.7, 41.8, 43.4, 68.5, 71.3, 116.7, 120.8, 124.2, 127.7, 128.4, 148.4, 148.6, 163.3.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₂₃H₃₀N₂O₇Na [M+Na]⁺ : 469.1945 ; trouvé : 469.1933.

5. 10-Butoxy-6-oxo-6H-benzo[c]chromène-7,8-dicarboxylate de diméthyle 173

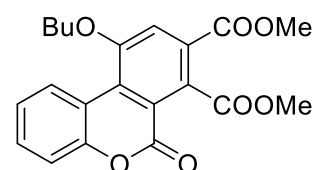
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (1 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 55%

Point de fusion : 141-143 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.04-1.09 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.9 Hz), 1.59-1.64 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.04 (m, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, CH₃), 4.05 (s, 3H, CH₃), 4.29-4.33 (t, 2H, CH₂, *J* = 5.4 Hz), 7.30-7.39 (m, 2H, 2×CH), 7.50-7.56 (m, 1H, CH), 7.95 (s, 1H, CH), 9.07-9.10 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.8, 19.4, 30.9, 53.0, 53.0, 69.8, 116.6, 117.1, 117.7, 120.7, 124.5, 128.1, 128.4, 129.0, 130.8, 131.1, 151.0, 156.8, 158.8, 164.5, 168.5.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₂₁H₂₀NaO₇ [M+Na]⁺ : 407.1209 ; trouvé : 407.1215.

6. 11-Butoxy-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 174

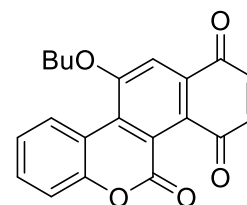
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (5 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 52%

Point de fusion : 136-138 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.05-1.10 (m, 3H, CH₃), 1.60-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.08 (m, 2H, CH₂), 4.36-4.41 (t, 2H, CH₂, *J* = 5.4 Hz), 6.87-6.91 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 7.08-7.12 (d, 1H, CH, *J* = 8.6 Hz), 7.29-7.41 (m, 2H, 2×CH), 7.52-7.56 (m, 1H, CH), 7.82 (s, 1H, CH), 9.00-9.03 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.8, 19.4, 30.8, 70.2, 111.2, 116.5, 117.2, 124.3, 124.8, 126.7, 128.8, 130.7, 131.6, 134.2, 135.4, 141.2, 151.7, 157.8, 159.4, 183.4 (2C).

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₂₁H₁₆NaO₅ [M+Na]⁺ : 371.0895 ; trouvé : 371.0901.

7. 5-Butoxy-7H-anthra[1,2-c]chromène-7,12,13-trione 175

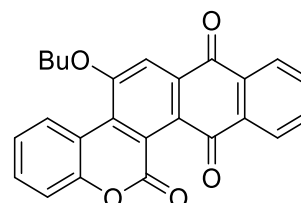
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (5 : 1).

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 48%

Point de fusion : 167-169 °C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ_H 1.06-1.10 (t, 3H, CH₃, J = 7.5 Hz), 1.61-1.69 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.10 (m, 2H, CH₂), 4.40-4.44 (t, 2H, CH₂, J = 6.5 Hz), 7.30-7.34 (m, 1H, CH), 7.39-7.42 (m, 1H, CH), 7.53-7.57 (m, 1H, CH), 7.75-7.82 (m, 2H, 2×CH), 8.01 (s, 1H, CH), 8.21-8.24 (d, 2H, 2×CH, J = 7.3 Hz), 9.02-9.05 (d, 1H, CH, J = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃) : δ_C 13.8, 19.4, 30.9, 70.2, 111.5, 116.6, 117.2, 123.0, 124.2, 126.7, 127.3, 128.8, 131.1, 131.4, 131.5, 132.2, 132.2, 134.7, 135.7, 136.0, 151.9, 158.0, 159.5, 181.8, 182.7.

HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₂₅H₁₈NaO₅ [M+Na]⁺ : 421.1052 ; trouvé : 421.1058.

8. 6-Oxo-6H-benzo[c]chromène-7,8-dicarboxylate de diméthyle 176

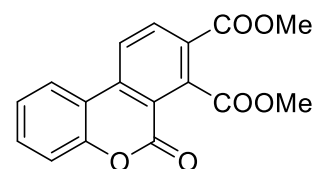
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (4 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 72%

Point de fusion : 230-232 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.87 (s, 6H, 2×CH₃), 7.47 (m, 2H, 2×CH), 7.63 (m, 1H, CH), 8.41-8.45 (m, 2H, 2×CH), 8.66-8.69 (d, 1H, CH, J = 8.8 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 52.5, 52.9, 116.5, 117.2, 117.8, 124.1, 124.6, 125.0, 127.3, 132.4, 135.5, 137.6, 138.8, 151.1, 158.0, 164.1, 167.1.

HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₁₇H₁₂NaO₆ [M+Na]⁺ : 330.0526 ; trouvé : 335.0531.

Analyse élémentaire calculée pour C₁₇H₁₂O₆ : C : 65.39, H : 3.87 ; trouvé : C : 65.39, H : 3.92.

9. 6-Oxo-6H-benzo[c]chromène-8-carboxylate de méthyle 177

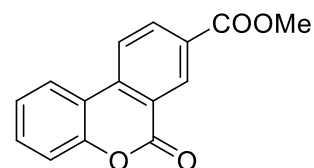
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (7 : 3).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 52%

Point de fusion : 184-186 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.92 (s, 3H, CH₃), 7.42-7.48 (m, 2H, 2×CH), 7.61-7.64 (m, 1H, CH), 8.38-8.44 (t, 2H, 2×CH, *J* = 7.8 Hz), 8.58-8.61 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.74 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 52.5, 117.0, 117.4, 121.0, 123.4, 124.3, 125.0, 129.8, 130.6, 131.9, 134.7, 138.0, 151.2, 159.6, 164.9.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₁O₄ [M+H]⁺ : 255.0652 ; trouvé : 255.0661.

10. 8-Acétyle-6H-benzo[c]chromen-6-one 178

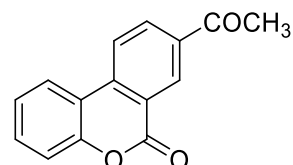
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (7 : 3).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 68%

Point de fusion : 176-178 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.71 (s, 3H, CH₃), 7.37-7.43 (t, 2H, 2×CH), 7.54-7.58 (m, 1H, CH), 8.11-8.14 (t, 1H, CH, *J* = 8.0 Hz), 8.21-8.25 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.42-8.46 (dd, 1H, CH, *J* = 1.8, 7.3 Hz), 8.94 (d, 1H, CH, *J* = 2.0 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 26.6, 117.2, 118.0, 121.2, 122.3, 123.5, 124.9, 131.3, 131.8, 133.6, 136.9, 138.5, 151.8, 160.6, 196.3.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₅H₁₁O₃ [M+H]⁺ : 239.0703 ; trouvé : 239.0715.

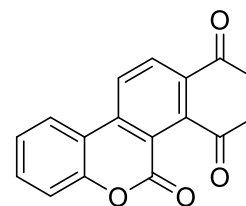
Analyse élémentaire calculé pour C₁₅H₁₀O₃ : C : 75.62, H : 4.23 ; trouvé : C : 75.14, H : 4.24.

11. 1H-Naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 179

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 54%

Point de fusion : 131-133 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.03-7.07 (d, 1H, CH, *J* = 10.4 Hz), 7.26-7.30 (d, 1H, CH, *J* = 10.4 Hz), 7.45-7.47 (m, 2H, 2×CH), 7.63 (m, 1H, CH), 8.32-8.35 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.41 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.77-8.80 (d, 1H, CH, *J* = 8.7 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 115.6, 116.5, 117.0, 118.4, 124.6, 124.8, 126.7, 130.5, 132.5, 133.2, 136.4, 136.5, 140.3, 151.6, 156.5, 182.8, 184.3.

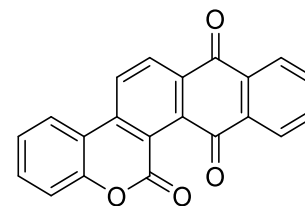
HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₁₇H₈NaO₄ [M+Na]⁺ : 299.0315 ; trouvé : 299.0308.

12. 7H-Anthra[1,2-c]chromène-7,12,13-trione 180

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 58%

Point de fusion : 167-169 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.43-7.51 (m, 2H, 2×CH), 7.65-7.71 (m, 1H, CH), 7.91-7.96 (m, 2H, 2×CH), 8.06-8.09 (m, 1H, CH), 8.14-8.18 (m, 1H, CH), 8.43-8.46 (d, 1H, CH, *J* = 8.3 Hz), 8.51-8.54 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.84 (d, 1H, CH, *J* = 8.8 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 116.6, 117.0, 119.0, 124.6, 124.8, 126.3, 126.4, 127.0, 131.2, 132.0, 132.6, 134.0, 134.7, 134.8, 135.3, 138.7, 140.6, 151.7, 156.7, 180.8, 183.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculée pour C₂₁H₁₀NaO₄ [M+Na]⁺ : 349.0471 ; trouvé : 349.0483.

Analyse élémentaire calculée pour C₂₁H₁₀O₄ : C : 77.30, H : 3.09 ; trouvé : C : 77.33, H : 3.07.

13. 11-Butoxy-2-méthyl-11,11a-dihydrochroméno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4(2*H*,3*aH*,3*bH*)-trione 181

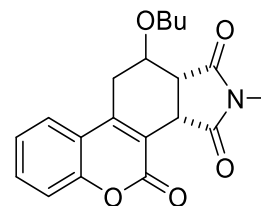
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (2 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 55%

Point de fusion : 181-183 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 0.75-0.80 (t, 3H, CH₃, $J = 7.3$ Hz), 1.13-1.60 (m, 2H, CH₂), 1.31-1.36 (m, 2H, CH₂), 2.67-2.74 (m, 1H, CH₂), 3.00 (s, 3H, CH₃), 3.20-3.25 (d, 1H, CH, $J = 7.75$ Hz), 3.26-3.31 (m, 1H, CH₂), 3.37-3.45 (m, 1H, CH₂), 3.43-3.50 (m, 1H, CH₂), 4.16-4.19 (m 1H, CH), 4.30-4.33 (d, 1H, CH, $J = 7.3$ Hz), 7.34-7.43 (m, 2H, 2×CH), 7.59-7.66 (t, 1H, CH, $J = 8.3$ Hz), 7.84-7.88 (d, 1H, CH, $J = 7.2$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 13.3, 18.2, 24.0, 27.3, 31.0, 38.1, 43.8, 68.0, 70.6, 116.3, 116.5, 118.8, 124.5, 124.7, 131.8, 146.4, 152.0, 159.0, 174.4, 176.2.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₀H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺ : 378.1311 ; trouvé : 378.1312.

Analyse élémentaire calculé pour C₂₀H₂₁NO₅ : C : 67.59, H : 5.96, N : 3.94 ; trouvé : C : 67.51, H : 6.01, N : 4.20.

14. 11-Butoxy-2-phényl-11,11a-dihydrochroméno[3,4-e]isoindole-1,3,4(2H,3aH,10H)-trione 182

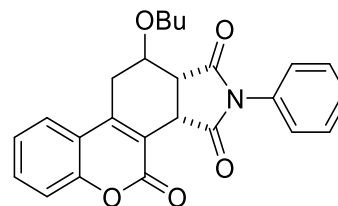
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (2 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 64%

Point de fusion : 162-164 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.61-0.67 (t, 3H, CH₃, $J = 7.3$ Hz), 0.97-1.12 (m, 2H, CH₂), 1.22-1.33 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.90 (d, 1H, CH₂, $J = 17.5$ Hz), 3.25-3.35 (m, 1H, CH), 3.42-3.49 (m, 2H, CH₂), 3.58-3.68 (d, 1H, CH₂, $J = 17.5$ Hz), 4.30-4.32 (m, 1H, CH), 4.49-4.52 (d, 1H, CH, $J = 15.5$ Hz), 7.21-7.24 (d, 2H, 2×CH, $J = 7.0$ Hz), 7.37-7.53 (m, 5H, 5×CH), 7.58-7.64 (m, 1H, CH), 7.89-7.93 (d, 1H, CH, $J = 8.0$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.3, 18.3, 26.9, 31.2, 38.3, 43.9, 67.8, 70.7, 116.4, 118.7, 124.5, 124.7, 126.6 (2C), 128.0, 128.1, 128.8 (2C), 131.8, 132.5, 146.5, 152.0, 159.0, 173.4, 175.3.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₅H₂₃NNaO₅ [M+Na]⁺ : 440.1468 ; trouvé : 440.1454.

Analyse élémentaire calculé pour C₂₅H₂₃NO₅ : C : 71.93, H : 5.55, N : 3.36 ; trouvé : C : 71.66, H : 5.50, N : 3.62.

15. 1-Butoxy-11,11a-dihydro-1H-isobenzofuro[4,5-c]chromène-1,3,4(3aH,3bH)-trione 183

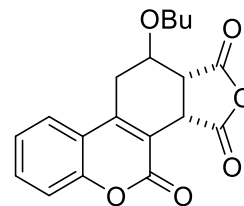
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (3 : 1).

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 65%

Point de fusion : 191-193 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 0.66-0.72 (t, 3H, CH₃, $J = 7.4$ Hz), 1.05-1.11 (m, 2H, CH₂), 1.20-1.28 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.87 (d, 1H, CH₂, $J = 18.7$ Hz), 3.45 (s, 1H, CH), 3.47-3.50 (m, 1H, CH₂), 3.54-3.59 (m, 1H, CH₂), 3.61-3.63 (m, 1H, CH₂), 4.29 (m, 1H, CH), 4.69-4.73 (d, 1H, CH, $J = 8.7$ Hz), 7.38-7.47 (m, 2H, 2×CH), 7.62-7.69 (t, 1H, CH, $J = 7.2$ Hz), 7.87-7.90 (d, 1H, CH, $J = 8.1$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 13.3, 18.2, 26.9, 30.9, 38.0, 44.8, 68.0, 69.8, 114.5, 116.5, 118.5, 124.6, 124.9, 132.1, 146.9, 152.0, 158.7, 168.9, 171.3.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₉H₁₈NaO₆ [M+Na]⁺ : 365.0996 ; trouvé : 365.1014.

Analyse élémentaire calculé pour C₁₉H₁₈O₆ : C : 66.66, H : 5.30 ; trouvé : C : 66.67, H : 5.32.

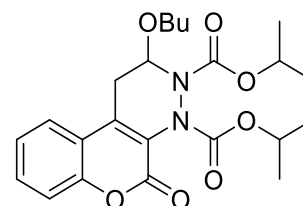
16. Diisopropyl 2-butoxy-5-oxo-4a,5-dihydro-2H-chromène[3,4-c]pyridazine-3,4-dicarboxylate 184

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (4 : 1).

Aspect : huile incolore

Rendement : 72%



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.66-0.71 (t, 3H, CH₃, $J = 7.3$ Hz), 1.12-1.16 (m, 12H, 4 \times CH₃), 1.24-1.27 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.33 (m, 2H, CH₂), 2.64-2.71 (d, 1H, CH₂, $J = 6.75$ Hz), 2.97-3.07 (d, 1H, CH₂, $J = 17.5$ Hz), 3.25-3.34 (dd, 1H, CH₂, $J = 6.5, 17.5$ Hz), 3.57-3.65 (m, 1H, CH₂), 4.68-4.83 (m, 2H, 2 \times CH), 5.59-5.71 (d, 1H, CH, $J = 6.5$ Hz), 7.00-7.18 (m, 2H, 2 \times CH), 7.21-7.27 (m, 2H, 2 \times CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 14.1, 18.9, 22.6 (4C), 31.1, 31.9, 71.1 (2C), 72.4, 81.4, 116.8, 117.0, 118.4, 123.1, 124.4, 125.1, 125.6, 130.9, 132.7, 151.6, 153.7.

HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₂₃H₃₀N₂NaO₇ [M+Na]⁺ : 469.1945 ; trouvé : 469.1932.

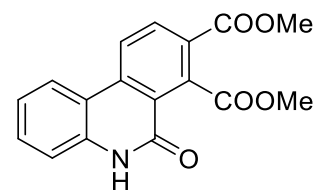
Analyse élémentaire calculée pour C₂₃H₃₀N₂O₇ : C : 61.87, H : 6.77, N : 6.27 ; trouvé : C : 61.57, H : 6.78, N : 6.44.

17. 6-Oxo-5,6-dihydroéanthridine-7,8-dicarboxylate de diméthyle 185

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 69%

Point de fusion : 317-319 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 3.87 (s, 6H, 2 \times CH₃), 7.30-7.34 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 7.39-7.41 (t, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.57-7.61 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 8.33-8.35 (d, 1H, CH, $J = 5.5$ Hz), 8.46-8.48 (d, 1H, CH, $J = 4.75$ Hz), 8.73-8.75 (d, 1H, CH, $J = 5.5$ Hz), 11.86 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 52.1, 52.7, 116.1, 116.2, 122.5, 122.6, 124.0, 124.3, 126.4, 131.2, 133.0, 136.5, 137.2, 138.5, 159.1, 164.6, 167.9.

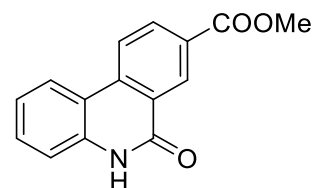
HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₁₇H₁₄NO₅ [M+H]⁺ : 312.0966 ; trouvé : 312.0876.

18. 6-Oxo-5,6-dihydrophénanthridine-8-carboxylate de méthyle 186

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 39%

Point de fusion : 152-153 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} (s, 3H, CH₃), 7.30-7.34 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 7.39-7.41 (t, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.56-7.59 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 8.33-8.34 (d, 1H, CH, $J = 5.5$ Hz), 8.44-8.46 (d, 1H, CH, $J = 4.75$ Hz), 8.64-8.67 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 8.89 (s, 1H, CH), 11.87 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 52.4, 116.3, 116.7, 122.5, 123.4, 124.0, 125.6, 128.5, 128.8, 130.8, 132.3, 137.3, 138.0, 160.3, 165.5.

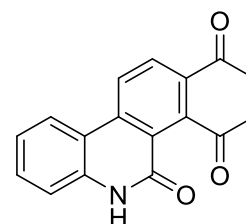
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₅H₁₂NO₃ [M+H]⁺ : 254.0812 ; trouvé : 254.0804.

19. Benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 187

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 96%

Point de fusion : >350 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.29-7.57 (m, 5H, 5 × CH), 8.33-8.91 (m, 3H, 5 × CH), 11.72 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

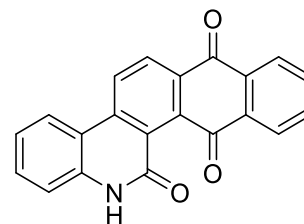
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₇H₁₀NO₃ [M+H]⁺ : 276.0655 ; trouvé : 276.0648.

20. Naphtho[2,3-*i*]phémanthridine-7,12,13(14*H*)-trione 188

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 52%

Point de fusion : 273-275 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.28-7.42 (m, 2H, 2×CH), 7.56-7.62 (m, 1H, CH), 7.88-7.96 (m, 2H, 2×CH), 8.04-8.06 (m, 1H, CH), 8.14-8.18 (m, 1H, CH), 8.43-8.46 (t, 2H, 2×CH, $J = 8.25$ Hz), 8.85-8.87 (d, 1H, CH, $J = 8.5$ Hz), 11.82 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 115.7, 116.0, 116.3, 122.4, 122.7, 124.2, 124.8, 125.2, 126.1, 126.3, 127.0, 128.7, 131.4, 131.8, 133.6, 138.0, 140.3, 158.6, 160.1, 181.2, 184.4.

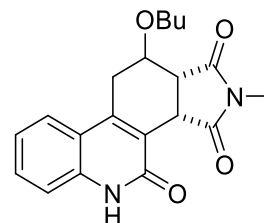
HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₂₁H₁₂NO₃ [M+H]⁺ : 326.0812 ; trouvé : 326.0812.

21. 11-Butoxy-2-méthyl-3a,10,11,11a-tétrahydro-1H-pyrrolo[3,4-*i*]phémanthridine-1,3,4(2*H*,5*H*)-trione 189

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 73%

Point de fusion : 335-337 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.66-0.71 (t, 3H, CH₃, $J = 7.25$ Hz), 1.09-1.11 (m, 2H, CH₂), 1.19-1.24 (m, 2H, CH₂), 2.77 (s, 1H, CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 3.21-3.25 (m, 1H, CH), 3.29-3.33 (m, 1H, CH₂), 3.40-3.43 (m, 1H, CH₂), 3.44-3.46 (m, 1H, CH₂), 4.13-4.15 (s, 1H, CH), 4.28-4.30 (d, 1H, CH, $J = 7.25$ Hz), 7.18-7.22 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 7.31-7.34 (d, 1H, CH, $J = 5.75$ Hz), 7.48-7.52 (t, 1H, CH, $J = 5.13$ Hz), 7.78-7.80 (d, 1H, CH, $J = 5.75$ Hz), 11.74 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.4, 18.3, 23.9, 27.5, 31.2, 38.1, 43.8, 68.0, 71.4, 115.2, 118.7, 121.4, 121.7, 123.9, 130.0, 137.8, 141.6, 160.5, 174.7, 176.6.

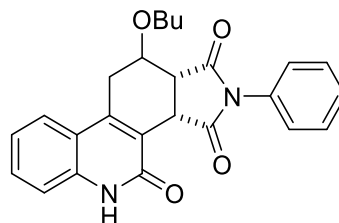
HRMS (ESI) : m/z calculée pour C₂₀H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺ : 355.1652 ; trouvé : 355.1690.

22. 11-Butoxy-2-phényl-11,11a-dihydrochromène[3,4-e]isoindole-1,3,4(2H,3aH,10H)-trione 190

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 76%

Point de fusion : 341 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.65-0.69 (t, 3H, CH₃, $J = 7.25$ Hz), 1.06-1.10 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.32 (m, 2H, CH₂), 2.81-2.88 (d, 1H, CH₂, $J = 17.5$ Hz), 3.43-3.45 (m, 1H, CH), 3.46-3.50 (m, 2H, CH₂), 3.58-3.65 (d, 1H, CH₂, $J = 17.5$ Hz), 4.31-4.32 (m, 1H, CH), 4.55-4.57 (d, 1H, CH, $J = 15.5$ Hz), 7.20-7.54 (m, 8H, 8×CH), 7.84-7.86 (m, 1H, CH), 11.78 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.4, 18.2, 27.1, 31.3, 38.8, 44.0, 67.9, 71.4, 115.3, 118.7, 121.3, 121.7, 123.9, 126.1, 127.9, 128.1, 130.0, 132.7, 137.9, 141.6, 160.5, 173.6, 175.7.

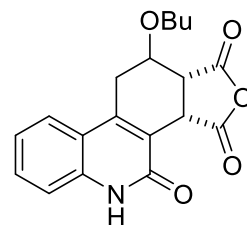
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₅H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺ : 417.1809 ; trouvé : 417.1837.

23. 11-Butoxy-3a,10,11,11a-tétrahydrofuro[3,4-*i*]phénanthridine-1,3,4(5H)-trione 191

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 71%

Point de fusion : 233-235 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 0.69-0.75 (t, 3H, CH₃, $J = 7.5$ Hz), 1.09-1.15 (m, 2H, CH₂), 1.24-1.29 (m, 2H, CH₂), 2.80-2.85 (d, 1H, CH₂, $J = 12.5$ Hz), 3.29-3.31 (m, 1H, CH), 3.47-3.50 (m, 1H, CH₂), 3.54-3.56 (m, 1H, CH₂), 3.58-3.60 (m, 1H, CH₂), 4.29 (s, 1H, CH), 4.74-4.76 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.21-7.25 (t, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.34-7.36 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.52-7.55 (t, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 7.81-7.83 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 11.86 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 13.3, 18.2, 27.0, 31.0, 38.0, 44.9, 68.0, 70.5, 115.4, 118.4, 119.3, 121.9, 124.1, 130.3, 137.9, 141.9, 160.1, 169.0, 171.9.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₉H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ : 264.1155 ; trouvé : 264.1147.

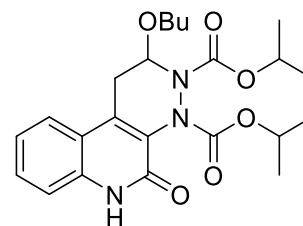
24. Diisopropyl 2-butoxy-5-oxo-1,2,5,6-tétrahydropyridazino[3,4-c]2-quinolone-3,4-dicarboxylate 192

Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (2 : 1).

Aspect : huile jaune

Rendement : 63%



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 0.79-0.87 (t, 3H, CH₃, $J = 5$ Hz), 1.18-1.30 (m, 12H, 4 \times CH₃), 1.33-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.43 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.98 (m, 1H, CH₂), 2.97-3.03 (m, 1H, CH₂), 3.49-3.53 (m, 1H, CH₂), 3.72-3.85 (m, 1H, CH₂), 4.87-4.96 (m, 2H, 2 \times CH), 5.52 (m, 1H, CH), 7.13-7.16 (m, 2H, 2 \times CH), 7.35-7.46 (m, 2H, 2 \times CH), 11.89 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 13.8, 19.0, 19.2, 21.4, 21.9, 22.0, 22.6, 29.3, 31.2, 69.2, 70.6, 71.4, 82.2, 116.5, 118.7, 122.8, 129.4, 136.3, 154.4, 157.9.

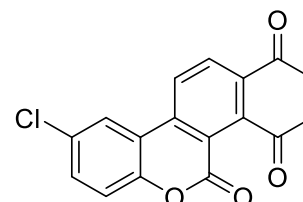
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₃H₃₂N₃O₆ [M+H]⁺ : 446.2286 ; trouvé : 446.2278.

25. 9-Chloro-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 193

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 32%

Point de fusion : 277 °C



RMN ^1H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.03-7.07 (m, 1H, CH), 7.26-7.30 (m, 1H, CH), 7.46-7.49 (m, 1H, CH), 7.66-7.69 (m, 1H, CH), 8.27-8.30 (m, 1H, CH), 8.51 (s, 1H, CH), 8.79-8.83 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 118.2, 118.6, 119.0, 124.2, 127.2, 127.9, 129.0, 130.5, 132.1, 133.6, 136.6, 139.2, 140.3, 150.3, 156.3, 182.7, 184.0.

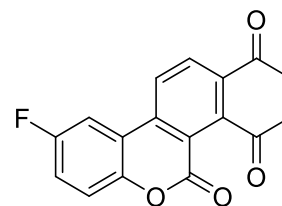
HRMS (ESI) : m/z calculé pour [M+H]⁺ C₁₇H₈ClO₄ : 311.0106 ; trouvé : 311.0106.

26. 9-Fluoro-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 194

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 33%

Point de fusion : 284 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 7.03-7.07 (d, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz), 7.26-7.30 (d, 1H, CH, $J = 10.25$ Hz), 7.50-7.52 (m, 2H, 2×CH), 8.28-8.31 (m, 2H, 2×CH), 8.74-8.77 (d, 1H, CH, $J = 7.5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 110.4, 110.9, 117.8, 118.5, 118.9, 119.4, 127.2, 130.5, 133.6, 136.4, 139.5, 140.5, 147.9, 156.3, 160.5, 182.7, 184.0.

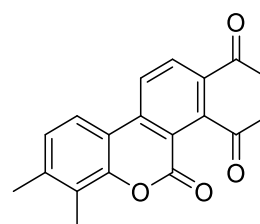
HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₁₇H₈FO₄ [M+H]⁺ : 295.0401 ; trouvé : 295.0410.

27. 7,8-Diméthyl-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 195

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 17%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{H} 2.34 (s, 6H, 2×CH₃), 6.91-6.94 (d, 1H, CH, $J = 7.5$ Hz), 7.01-7.03 (m, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, CH), 8.03-8.05 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 8.23 (s, 1H, CH), 8.61-8.63 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_{C} 11.1, 19.5, 115.3, 115.7, 116.6, 121.2, 122.7, 124.7, 125.0, 125.9, 129.1, 134.0, 135.1, 141.5, 148.2, 149.4, 158.5, 182.3(2C).

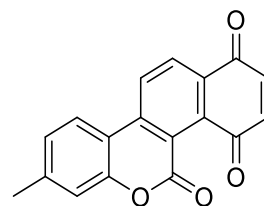
HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₁₉H₁₃O₄ [M+H]⁺ : 305.0808 ; trouvé : 305.0809.

28. 8-Méthyl-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 196

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 19%

Point de fusion : 251 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 2.28 (s, 3H, CH₃), 7.01-7.04 (d, 1H, CH, *J* = 10 Hz), 7.17-7.26 (m, 3H, 3×CH), 8.25-8.27 (m, 2H, 2×CH), 8.65-8.68 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 20.9, 113.8, 115.5, 116.9, 117.8, 124.3, 125.8, 126.4, 130.4, 132.8, 136.4, 140.2, 140.4, 143.4, 151.6, 156.7, 182.7, 184.2.

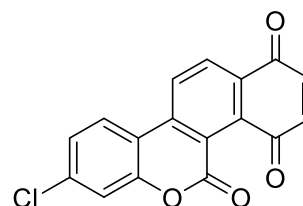
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₈H₁₁O₄ [M+H]⁺ : 291.0619 ; trouvé : 291.0652.

29. 8-Chloro-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 197

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 19%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.04-7.08 (d, 1H, CH, *J* = 10.25 Hz), 7.27-7.30 (d, 1H, CH, *J* = 9.75 Hz), 7.49-7.53 (d, 1H, CH, *J* = 9.25 Hz), 7.66-7.71 (s, 1H, CH), 8.32-8.35 (d, 1H, CH, *J* = 7 Hz), 8.47-8.51 (d, 1H, CH, *J* = 9.5 Hz), 8.75-8.78 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

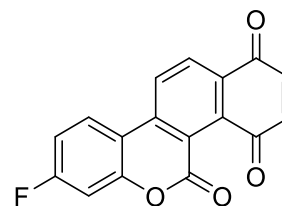
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₈H₁₁ClO₄Na [M+Na]⁺ : 332.9925 ; trouvé : 332.9921.

30. 8-Fluoro-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 198

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 54%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.03-7.07 (d, 1H, CH, *J* = 10.5 Hz), 7.26-7.30 (d, 1H, CH, *J* = 10.5 Hz), 7.33-7.38 (d, 1H, CH, *J* = 11.25 Hz), 7.43-7.48 (d, 1H, CH, *J* = 11.25 Hz), 8.30-8.33 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.46-8.52 (t, 1H, CH, *J* = 7.5 Hz), 8.71-8.75 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 104.3, 104.7, 112.4, 112.7, 113.6, 115.5, 117.6, 126.8, 130.6, 133.1, 136.5, 140.3, 152.7, 152.9, 182.8, 184.1.

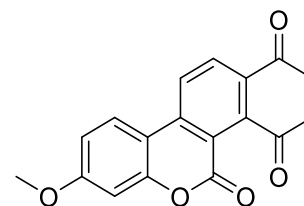
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₇FO₄Na [M+Na]⁺ : 317.0221 ; trouvé : 317.0222.

31. 8-Méthoxy-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 199

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 68%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 3.89 (s, 3H, CH₃), 7.01-7.05 (m, 3H, 3×CH), 7.24-7.28 (d, 2H, 2×CH, *J* = 10.5 Hz), 8.27-8.34 (m, 2H, 2×CH), 8.64-8.67 (d, 2H, 2×CH, *J* = 8.5 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 56.0, 101.1, 109.5, 112.6, 116.7, 125.9, 126.2, 130.5, 132.3, 136.4, 136.7, 140.2, 140.7, 153.3, 156.8, 162.7, 182.8, 184.3.

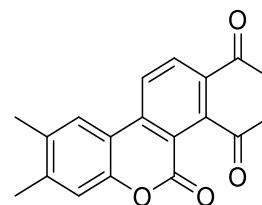
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₈H₁₁O₅ [M+H]⁺ : 307.0601 ; trouvé : 307.0582.

32. 8,9-Diméthyl-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 200

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 56%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 2.30 (s, 6H, 2×CH₃), 6.99-7.03 (d, 1H, CH, *J* = 10.5 Hz), 7.21-7.23 (d, 1H, CH, *J* = 4.25 Hz), 7.27 (s, 1H, CH), 8.11 (s, 1H, CH), 8.23-8.26 (d, 1H, CH, *J* = 8.5 Hz), 8.62-8.65 (d, 1H, CH, *J* = 8 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 8.8, 19.5, 113.7, 117.2, 117.9, 124.5, 126.4, 130.4, 132.7, 133.3, 136.4, 136.7, 140.2, 140.5, 142.4, 148.8, 182.8, 184.3(2C).

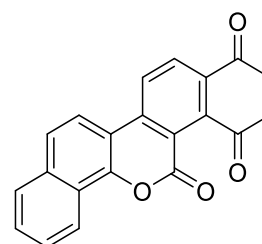
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₉H₁₃O₄ [M+H]⁺ : 305.0808 ; trouvé : . 305.0817

33. 4H-Benzo[*h*]naphtho[1,2-c]chromène-1,4,14-trione 201

Aspect : cristaux rouges

Rendement : 57%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.02-7.06 (d, 1H, CH, *J* = 10.25 Hz), 7.27-7.31 (d, 1H, CH, *J* = 10.25 Hz), 7.69-7.83 (m, 2H, 2×CH), 7.89-7.92 (d, 1H, CH, *J* = 7.25 Hz), 8.01-8.05 (m, 1H, CH), 8.29-8.39 (m, 3H, 3×CH), 8.78-8.82 (d, 1H, CH, *J* = 8.75 Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 111.8, 115.5, 118.0, 120.3, 121.5, 122.4, 124.4, 127.1, 127.6, 127.9, 128.8, 130.6, 133.0, 134.6, 136.4, 140.3, 140.7, 147.9, 156.5, 182.8, 184.1.

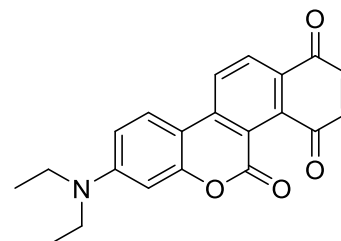
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₂₁H₁₁O₄ [M+H]⁺ : 327.0652 ; trouvé : 327.0640.

34. 8-(Diéthylamino)-1H-naphtho[1,2-c]chromène-1,4,5-trione 202

Aspect : cristaux rouges

Rendement : 22%

Point de fusion : 211 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 1.10-1.15 (t, 6H, 2×CH₃, $J = 6.25$ Hz), 3.42-3.45 (m, 4H, 2×CH₂), 6.53 (s, 1H, CH), 6.65-6.74 (m, 1H, CH), 6.94-6.98 (d, 1H, CH, $J = 10.5$ Hz), 7.18-7.22 (d, 1H, CH, $J = 10.25$ Hz), 8.02-8.06 (d, 1H, CH, $J = 9.5$ Hz), 8.11-8.15 (d, 1H, CH, $J = 8.75$ Hz), 8.37-8.44 (d, 1H, CH, $J = 14.5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 17.5, 49.2, 102.1, 109.1, 114.3, 120.8, 130.2, 130.9, 135.4, 141.5, 142.4, 145.2, 146.9, 154.9, 156.0, 159.2, 162.6, 187.9, 189.9.

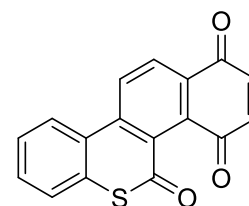
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₂₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺ : 348.1230 ; trouvé : 348.1250.

35. 1H-Naphtho[1,2-c]thiochromène-1,4,5-trione 203

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 31%

Point de fusion : 245 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 7.09-7.11 (d, 1H, CH, $J = 6.5$ Hz), 7.30-7.33 (d, 1H, CH, $J = 6.5$ Hz), 7.59-7.73 (m, 3H, 3×CH), 8.29-8.31 (d, 1H, CH, $J = 5.25$ Hz), 8.65-8.67 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 8.92-8.95 (d, 1H, CH, $J = 5.5$ Hz).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 115.6, 125.2, 126.8, 127.3, 128.1, 128.8, 129.1, 129.4, 132.7, 132.8, 134.3, 136.6, 140.2, 140.9, 182.6, 182.9, 184.8.

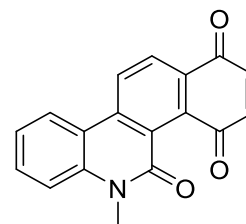
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₇H₈NaO₃S [M+Na]⁺ : 315.0086 ; trouvé : 315.0089.

36. 6-Méthylbenzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 204

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 51%

Point de fusion : 228 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 3.77 (s, 3H, CH₃), 7.02-7.05 (m, 1H, CH), 7.33-7.35 (m, 1H, CH), 7.43 (s, 1H, CH), 7.65 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 8.26 (s, 1H, CH), 8.55 (s, 1H, CH), 8.86 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 30.0, 115.2, 117.0, 122.3, 123.2, 125.8, 126.4, 128.1, 131.2, 132.5, 135.9, 137.0, 138.7, 139.0, 149.6, 158.2, 183.2, 185.5.

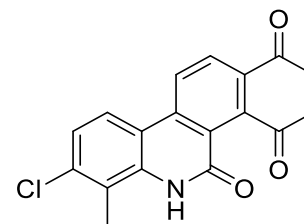
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₈H₁₂NO₃ [M+H]⁺ : 290.0812 ; trouvé : 290.0841.

37. 8-Chloro-7-méthylbenzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 205

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 64%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{H} 2.67 (s, 3H, CH₃), 6.99-7.53 (m, 2H, 2×CH), 8.23-8.80 (m, 5H, 5×CH), 11.94 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_{C} 14.0, 115.5, 122.1, 123.1, 123.6, 125.0, 126.2, 127.0, 128.4, 136.1, 136.7, 137.5, 139.5, 140.6, 159.2, 160.6, 183.2, 185.2.

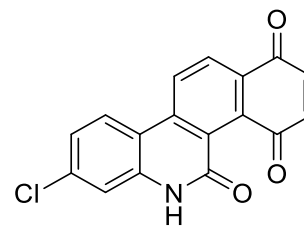
HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₈H₁₁ClNO₃ [M+H]⁺ : 324.0422 ; trouvé : 324.0438.

38. 8-Chloro-benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 206

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 87%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.01-7.45 (m, 2H, 2×CH), 8.42-8.82 (m, 5H, 5×CH), 12.23 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

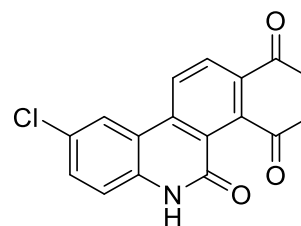
HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₁₇H₉ClNO₃ [M+H]⁺ : 310.0265 ; trouvé : 310.0293.

39. 9-Chloro-benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 207

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 58%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.40-7.67 (m, 2H, 2×CH), 8.42-8.93 (m, 5H, 5×CH), 11.87 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

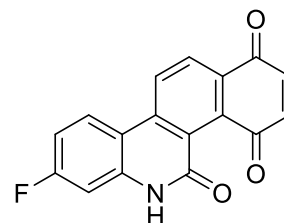
HRMS (APCI) : m/z calculé pour C₁₇H₉ClNO₃ [M+H]⁺ : 310.0265 ; trouvé : 310.0271.

40. 8-Fluoro-benzo[*i*]phénanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 208

Aspect : cristaux noirs

Rendement : 25%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*6) : δ_H 7.10-7.22 (m, 5H, 5×CH), 8.49-8.77 (m, 2H, 2×CH), 11.78 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*6) : δ_C 101.4, 101.6, 101.9, 109.9, 110.8, 113.2, 115.3, 123.4, 124.3, 126.0, 127.1, 128.9, 130.0, 135.3, 138.9, 139.7, 160.3.

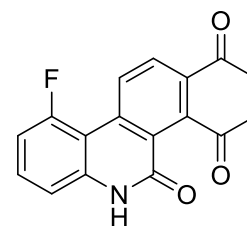
HRMS (ESI) : m/z calculé pour C₁₇H₉FNO₃ [M+H]⁺ : 294.0561 ; trouvé : 294.0599.

41. 10-Fluoro-benzo[*i*]ph énanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 209

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 21%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.00-8.76 (m, 7H, 7×CH), 12.59 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 109.7, 112.4, 115.6, 128.4, 129.2, 130.8, 130.9, 131.2, 131.3, 131.5, 132.6, 133.3, 136.8, 139.0, 158.4, 161.6, 168.8.

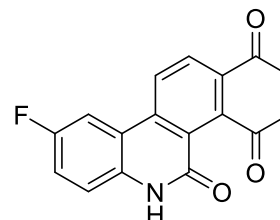
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₉FNO₃ [M+H]⁺ : 294.0561 ; trouvé : 294.0560

42. 9-Fluoro-benzo[*i*]ph énanthridine-1,4,5(6*H*)-trione 210

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 42%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.01-7.62 (m, 2H, 2×CH), 7.89-8.94 (m, 5H, 5×CH), 11.87 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 109.9, 117.6, 117.9, 119.1, 124.5, 126.1, 127.7, 128.4, 128.5, 128.8, 130.5, 131.7, 133.1, 134.9, 141.8, 157.7, 162.3.

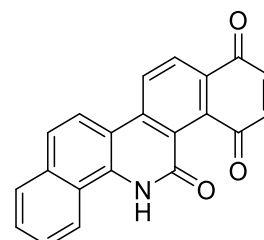
HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₉FNO₃ [M+H]⁺ : 294.0561 ; trouvé : 294.0594.

43. Dibenzo[*c,i*]ph énanthridine-1,4,14(13*H*)-trione 211

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 51%

Point de fusion : 278 °C

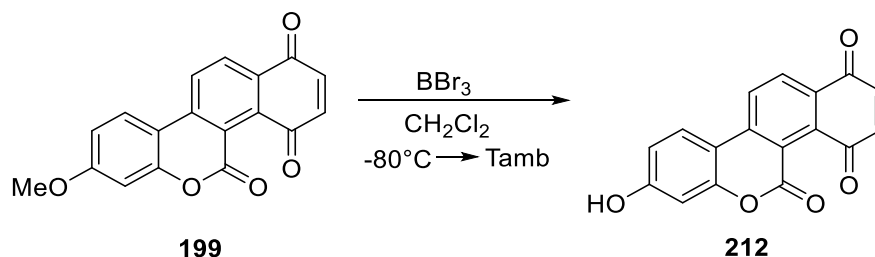


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 7.02-8.94 (m, 10H, 10×CH), 12.15 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 115.6, 121.4, 121.7, 122.1, 122.7, 123.3, 123.6, 125.2, 126.4, 126.7, 127.0, 127.8, 128.3, 128.4, 128.8, 133.6, 133.9, 141.2, 160.9, 162.3, 162.6.

HRMS (ACPI) : *m/z* calculé pour C₂₁H₁₂NO₃ [M+H]⁺ : 326.0812 ; trouvé : 326.0834.

XI. Synthèse de 8-hydroxy-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène -1,4,5-trione 212



Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml sont introduits 5 mmol (1 éq.) de 8-méthoxy-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-trione dans 10 ml of dichlorométhane sec. La température du bain est abaissée à -78 °C. Puis, 10 mmol (2 éq.) de tribromure de bore sont ajoutés goutte à goutte sous atmosphère d'argon. La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes environ et à la température ambiante pendant 8 heures. Puis, la réaction est stoppée par ajouter EtOH. Ensuite, le solvant est évaporé sous pression réduite et le solide est purifié par la chromatographie sur gel de silice.

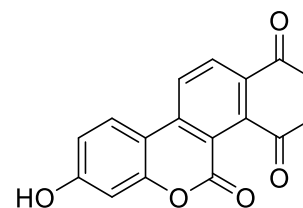
Purification sur gel de silice.

Eluant : cyclohexane / AcOEt (7 : 3).

Aspect : cristaux rouges

Rendement : 96%

Point de fusion : >350 °C

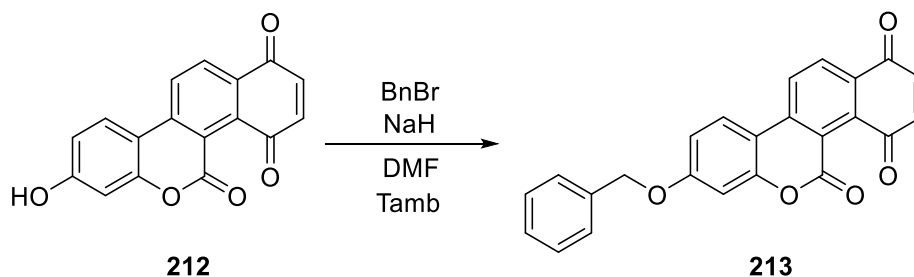


RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 6.87-7.02 (m, 3H, 3×CH), 7.24 (s, 1H, CH), 8.23-8.34 (d, 2H, 2×CH, *J* = 9 Hz), 8.58-8.63 (d, 1H, CH, *J* = 9.25 Hz), 10.41-10.93 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_C 101.9, 109.5, 111.0, 113.1, 114.4, 114.9, 118.4, 122.0, 123.7, 126.2, 132.1, 140.5, 142.2, 147.2, 151.9, 161.1, 164.1.

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₉O₅ [M+H]⁺ : 293.0444 ; trouvé : 293.0433.

XII. Synthèse de 8-(benzyloxy)-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène -1,4,5-trione 213



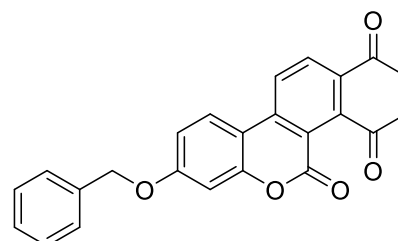
Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml sont introduits 1 mmol (1 éq.) de 8-hydroxy-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromène-1,4,5-trione et 1.2 mmol (1.2 éq.) de bromure de benzyle dans 10 ml of DMF. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 10 heures. Puis, Le milieu réactionnel est ensuite décomposé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, rincé plusieurs fois à l'eau.

Aspect : cristaux jaunes

Rendement : 70%

Point de fusion : >350 °C



RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) : δ_H 5.30 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.15 (m, 2H, 2×CH), 7.38-7.55 (m, 8H, 8×CH), 8.33 (s, 2H, 2×CH).

RMN ¹³C : La solubilité du composé est trop faible pour réaliser cette analyse.

HRMS (APCI) : *m/z* calculé pour C₁₇H₉ClNO₃ [M+H]⁺ : 383.0914 ; trouvé : 383.0867.

Chapitre 4
Test Biologique

Après une brève introduction sur le cycle cellulaire et les phosphatases CDC25, nous présenterons les résultats sur l'inhibition des phosphatases par les composés décrits dans le chapitre 3. Cependant, ce chapitre sera également discuté les résultats obtenus sur l'inhibition de l'activité de NF- κ B.

I. Cycle cellulaire et des phosphatases : étude bibliographique

1. Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire, ou le cycle de division cellulaire est un processus biologique qui permet à une cellule de préparer sa division.²⁶⁷ Il est composé de deux grandes phases : une phase de croissance (interphase) au cours de laquelle la cellule va préparer sa division et une phase de séparation (mitose) qui donnera naissance à deux cellules filles. L'interphase est en moyenne vingt fois plus longue que la mitose et comprend trois phases distinctes : une phase de croissance initiale de (G1), une phase de synthèse de l'ADN (S) et une phase de croissance (G2) (Figure 28).²⁶⁸

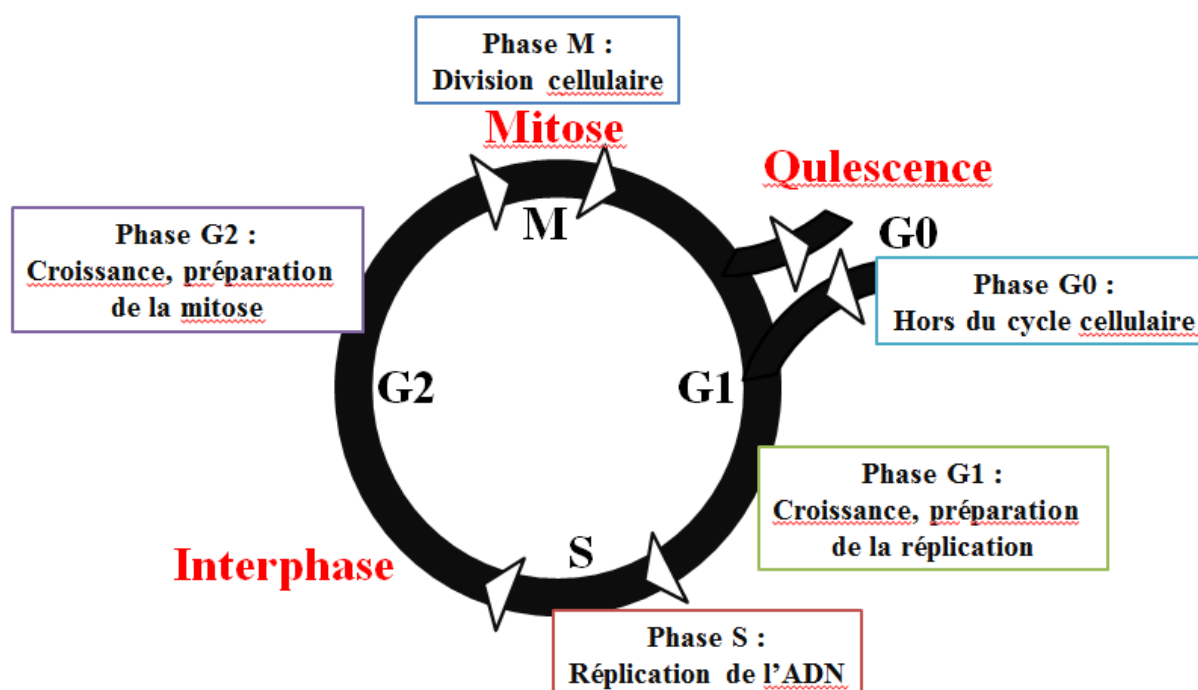


Figure 28. Le cycle cellulaire

²⁶⁷ D. O. Morgan. "The Cell Cycle : principles of control." *New Science Press Ltd.* 2007.

²⁶⁸ E. Viry. *Thèse Université de Metz* 2010.

Chapitre 4 : Test Biologique

a) La phase G1 (G pour «gap » ou «growth »)

La phase G1 est la première phase au sein de l'interphase à partir de la fin de la phase précédente de M. Elle est aussi appelée la phase de croissance car elle correspond à un accroissement de la taille de la cellule. Au cours de cette phase, des millions de protéines sont formés qui sont préparés des enzymes de la phase S et de la réplication de l'ADN sous le contrôle de l'gène p53. La durée du G1 est très variable, même entre les différentes cellules de la même espèce (de 90 minutes à plusieurs jours).

b) La phase S (S pour «synthesis »)

Au cours de la phase S, la cellule va procéder à la réplication de son ADN. Tous les chromosomes sont reproduits à ce que le génome de la cellule mère puisse être réparti également dans les cellules filles. Chaque chromosome est donc remplacé par deux chromatides sœurs. La durée est d'environ 8 heures.

c) La phase G2

La seconde phase de croissance cellulaire a pour but de mettre en place des conditions optimales à la réalisation de la mitose. La durée de cette phase est de 3 à 4 heures.

d) La phase M (M pour «mitose »)

La phase M est relativement courte période (environ une heure) de cycle cellulaire qui correspond à la division de la cellule en deux cellules filles et la ségrégation des chromosomes. La mitose est classiquement découpée en 5 étapes successives : la prophase, la proméphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

À la fin du cycle cellulaire, la majorité des cellules de l'organisme se trouve dans un état quiescent (phase G0), elles ne se divisent pas. Sous l'effet de signaux mitogènes, les cellules vont vers la phase G1. Elle est déclenchée, les cellules passent alors en phase proliférative. La durée du cycle cellulaire est moyenne de 24h.

2. La régulation du cycle cellulaire

Les mécanismes de régulation du cycle cellulaire sont conditionnés, par de nombreux systèmes de régulations, à l'activité d'une famille de protéines, la CDK (« cyclin-dependent kinase ») qui a besoin d'une cycline pour activer ses fonctions et la CKI (« Cyclin-dependent kinase inhibitor ») qui est l'inhibiteur protéique de CDK. Les CDK et les cyclines s'associent et forment des complexes h tro-dimériques. Une CDK peut former des complexes avec plusieurs cyclines différentes et inversement. A chaque phase du cycle cellulaire correspondent un ou plusieurs complexes CDK-cycline.²⁶⁹

L'activité de ces complexes protéiques est elle-même régulée par un certain nombre de facteurs (protéines kinases, phosphatases,...). Parmi ceux-ci, les phosphatases CDC25 (Cell Division Cycle 25) effectuent une régulation positive de ces complexes : ces protéines sont capables de déphosphoryler les résidus pThr et pTyr des CDK lorsqu'elles forment des complexes avec les cyclines. Il existe trois isoformes de CDC25 codées par trois gènes distincts, appelées CDC25A, B et C.

Cependant, la CDK s'ajoute plusieurs points de contrôle (« checkpoints ») qui permettent de stopper le processus de prolifération en cas d'anomalie. La CDC25 jouent ainsi un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire en activant les complexes Cdk/cycline (Figure 29).²⁷⁰

²⁶⁹ K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman. "The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer." *Cell Prolif.* **2003**, 36, 131-149.

²⁷⁰ R. Boutros, C. Dozier, B. Ducommun. "The when and wheres of CDC25 phosphatases." *Current Opinion in Cell Biology* **2006**, 18, 185-191.

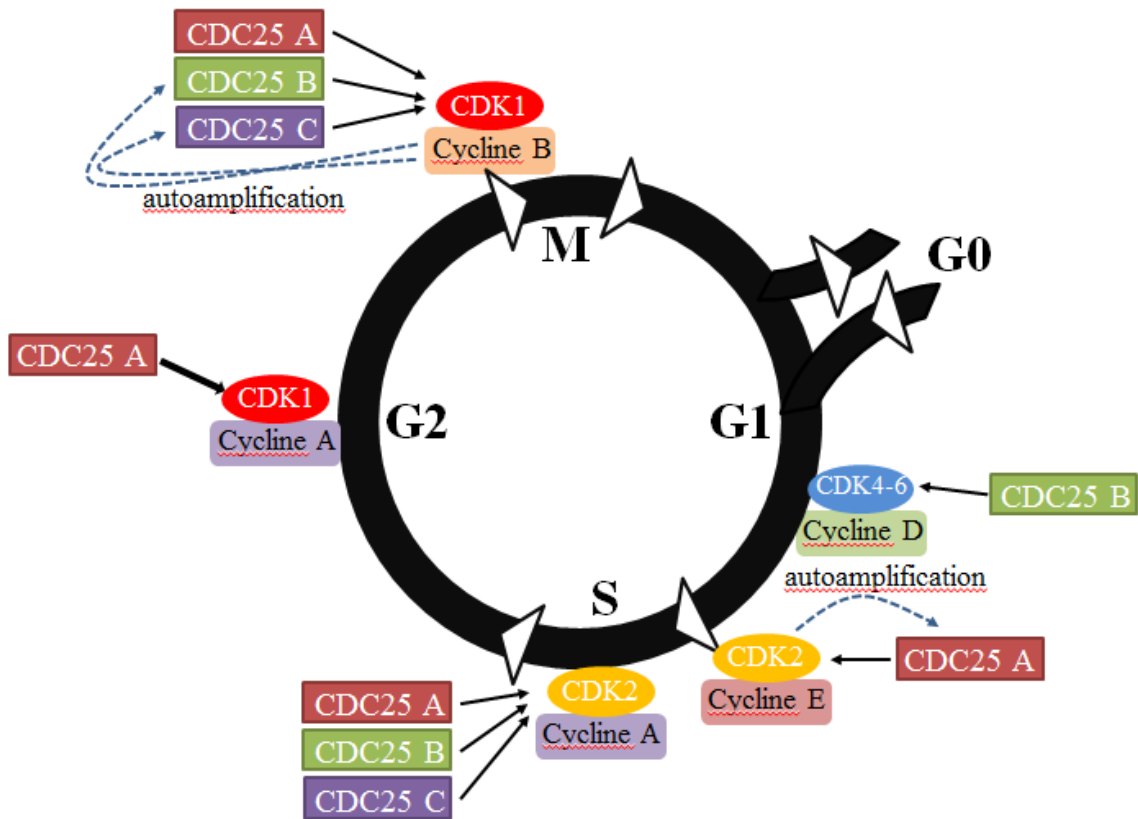


Figure 29. Contrôle du cycle cellulaire par les différents CDC25 et Cdk²⁶⁸

a) La transition G0/G1

Le premier point de contrôle se trouve dans la phase G1 du cycle cellulaire qui décide si la cellule va diviser, retarder la division, ou stopper la division. La majorité des cellules arrête le cycle cellulaire dans cette phase et entre dans un état de repos G0. Donc, ce point de contrôle est appelé le point de restriction. Le point de restriction est contrôlé principalement par l'action de la CKI (inhibiteur de CDK). Cette protéine inhibe CDK4 et CDK6 et assure qu'il ne peut plus interagir avec la cycline D pour provoquer la progression du cycle cellulaire.

b) Le point de contrôle G1/S

Le deuxième point de contrôle se trouve à la fin de la phase G1 du cycle cellulaire, juste avant l'entrée en phase S. Les complexes CDK4-cycline D et CDK6-cycline D se forment et vont être peu à peu activés grâce aux actions phosphorylantes des complexes CAK et des phosphatases CDC25B. Les complexes CDK4-6/cycline D activés vont phosphoryler la protéine du rétinoblastome (pRb) ce qui soulage l'inhibition du facteur de transcription E2F. E2F est alors capable de provoquer l'expression de la cycline E qui conduit à l'accumulation de

Chapitre 4 : Test Biologique

la protéine CDC25A. Les complexes CDK2/cycline E vont alors phosphoryler leur régulateur de CDC25A pour permettre la transition de phase G1-S.²⁷¹

c) Le point de contrôle G2/M

Le troisième point de contrôle se trouve à la fin de la phase G2, juste avant l'entrée en phase M qui vérifie un certain nombre de facteurs pour assurer la cellule est prête pour la mitose. Ce point de contrôle va détecter les lésions de l'ADN et déclencher une cascade de kinases, qui vont inactiver les CDC25 et ainsi bloquer la progression des cellules dans le cycle.

d) Le contrôle métaphase/anaphase

Le contrôle de l'attachement correct des chromosomes au fuseau mitotique lors de la métaphase est un élément indispensable au déclenchement de l'anaphase. Pour ce faire, le mécanisme de détection assure que la APC^{CDC20} (« anaphase-promoting complex ») n'est plus inhibé qui désormais la dégradation de la cycline B.²⁷² Lorsque au moins un chromosome n'est pas correctement attaché au fuseau, l'activation du complexe enzymatique APC^{CDC20} est bloquée durant l'anaphase. Après la cellule s'est divisée en ses deux cellules-filles, la cellule entre G1.

3. CDC25 et cancer

Comme décrit précédemment, les phosphatases CDC25 jouent un rôle important pendant la régulation du cycle cellulaire qui active les CDK cyclines adaptés. Ainsi, les phosphatases CDC25 doivent contrôler et arrêter la progression du cycle cellulaire et permettre de réparer l'ADN. Contrairement, une dérégulation de ces activités conduit à l'instabilité génomique. En effet, de nombreuses études ont décrit la relation entre le cancer et la surexpression de CDC25 isoformes, surtout pour CDC25A et B dans de nombreuses tumeurs : du sein, de la thyroïde, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac, hépatocellulaires, des ovaires, de l'endomètre, de la prostate, du cancer colorectal et des lymphomes non hodgkiniens (Figure 30).²⁷³ Dans la plupart des cas, la surexpression de CDC25 est en corrélation avec l'agressivité le mauvais

²⁷¹ D. K. Dimova, N. J. Dyson. "The E2F transcriptional network: old acquaintances with new faces." *Oncogene* **2005**, *24*, 2810-2826.

²⁷² D. O. Morgan. "Regulation of the APC and the exit from mitosis." *Nat. Cell Biol.* **1999**, *1*, E47-E53.

²⁷³ R. Boutros, V. Lobjois, B. Ducommun. "CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? Good targets?" *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, *7*, 495-507.

Chapitre 4 : Test Biologique

pronostic et les tumeurs de haut grade.²⁷⁴ Donc, les phosphatases CDC25 constituent une bonne cible pour le développement de médicaments anticancéreux.²⁷⁵

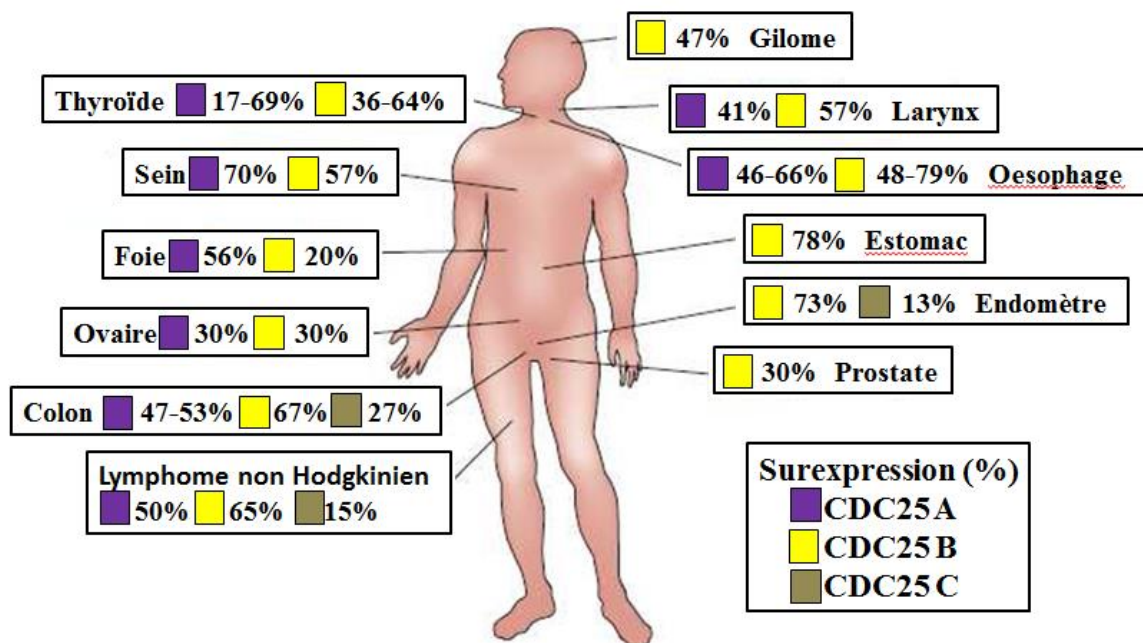


Figure 30. Surexpression des phosphatases CDC25 dans différents types de cancer humain²⁶⁸.

273

Certains composés chimiques ont déjà été synthétisés comme inhibiteur des phosphatases CDC25.^{276,277} Mais, seulement trois composés (BN82002, BN82685 et IRC-083864) ont montré de l'inhibition de la croissance de xénogreffes de tumeurs humaines chez la souris nude (Figure 31).^{278,279} Jusqu'à présent, aucun composé a passé avec succès l'étape préclinique à cause de l'effet toxique sur certains organes. Donc, trouver de nouvelles classes d'inhibiteurs avec moins de toxicité pour améliorer les traitements contre le cancer est intéressant.

²⁷⁴ M. G. Cangi, B. Cukor, P. Soung, S. Signoretti, G. Moreira, M. Ranasinghe, B. Cady, M. Pagano, M. Loda. "Role of the Cdc25A phosphatase in human breast cancer." *J. Clinical Investigation*. **2000**, *106*, 753-761.

²⁷⁵ M. Contour-Galcerá, A. Sidhu, G. Prévost, D. Bigg, B. Ducommun. "What's new on CDC25 phosphatase inhibitors." *Pharmacology & Therapeutics* 2007, *115*, 1-12.

²⁷⁶ M. Contour-Galcerá, O. Lavergne, M. Brezak, B. Ducommun, G. Prévost. "Synthesis of small molecule CDC25 phosphatases inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5809-5812.

²⁷⁷ O. Lavergne, A. Fernandes, L. Bréhu, A. Sidhu, M. Brézak, G. Prévost, B. Ducommun, M. Contour-Galcerá. "Synthesis and biological evaluation of novel heterocyclic quinones as inhibitors of the dual specificity protein phosphatase CDC25C." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 171-175.

²⁷⁸ M. Brezak, M. Quaranta, O. Mondésert, M. Galcerá, O. Lavergne, F. Alby, M. Cazales, V. Baldin, C. Thurieau, J. Harnett, C. Lanco, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun. "A Novel Synthetic Inhibitor of CDC25 Phosphatases: BN82002." *Cancer Research* **2004**, *64*, 3320-3325.

²⁷⁹ M. Brezak, A. Valette, M. Quaranta, M. Galcerá, D. Jullien, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun. "IRC-083864, a novel bis quinone inhibitor of CDC25 phosphatases active against human cancer cells." *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 1449-1456.

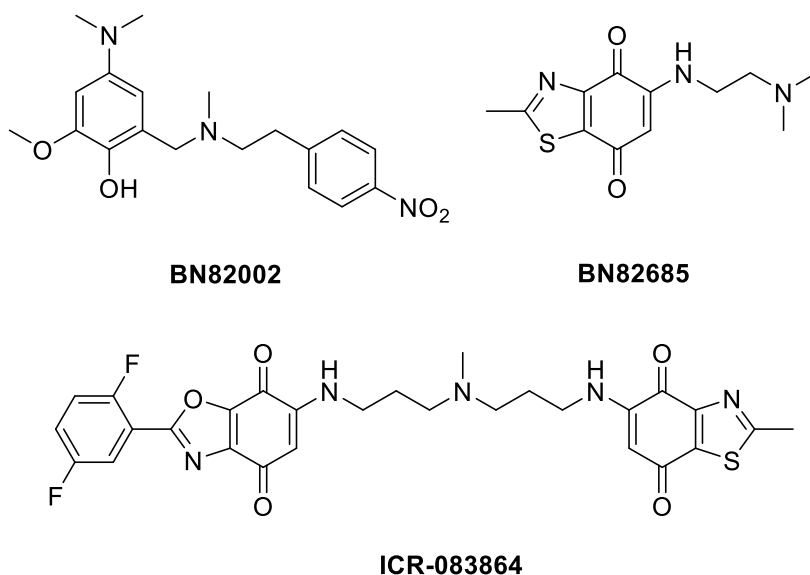
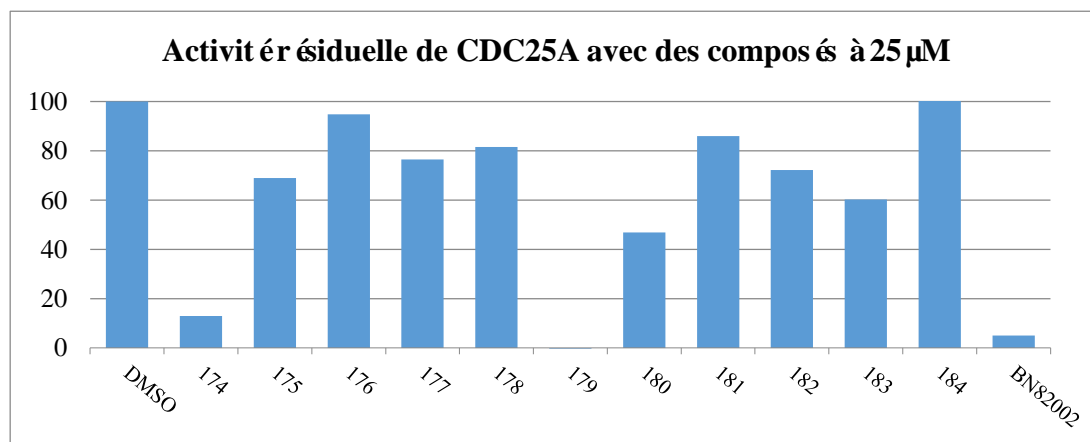


Figure 31. Les inhibiteurs de la croissance de xénotreffes de tumeurs humaines chez la souris nude

II. Inhibition de l'activité des phosphatases CDC25

Dans un premier temps, nous avons testé le potentiel inhibiteur de CDC25 des composés **174-184** (Figure 32) à une concentration de 25 μM pour les isoformes CDC25A et CDC25C et de 100 μM pour l'isoforme CDC25B. Les pourcentages d'activité résiduelle obtenus sont comparés avec la valeur obtenue pour la molécule BN82002 qui est utilisée comme un inhibiteur référencé de CDC25. Les résultats sont présentés dans le graphique ci-après (Figure 32).



Chapitre 4 : Test Biologique

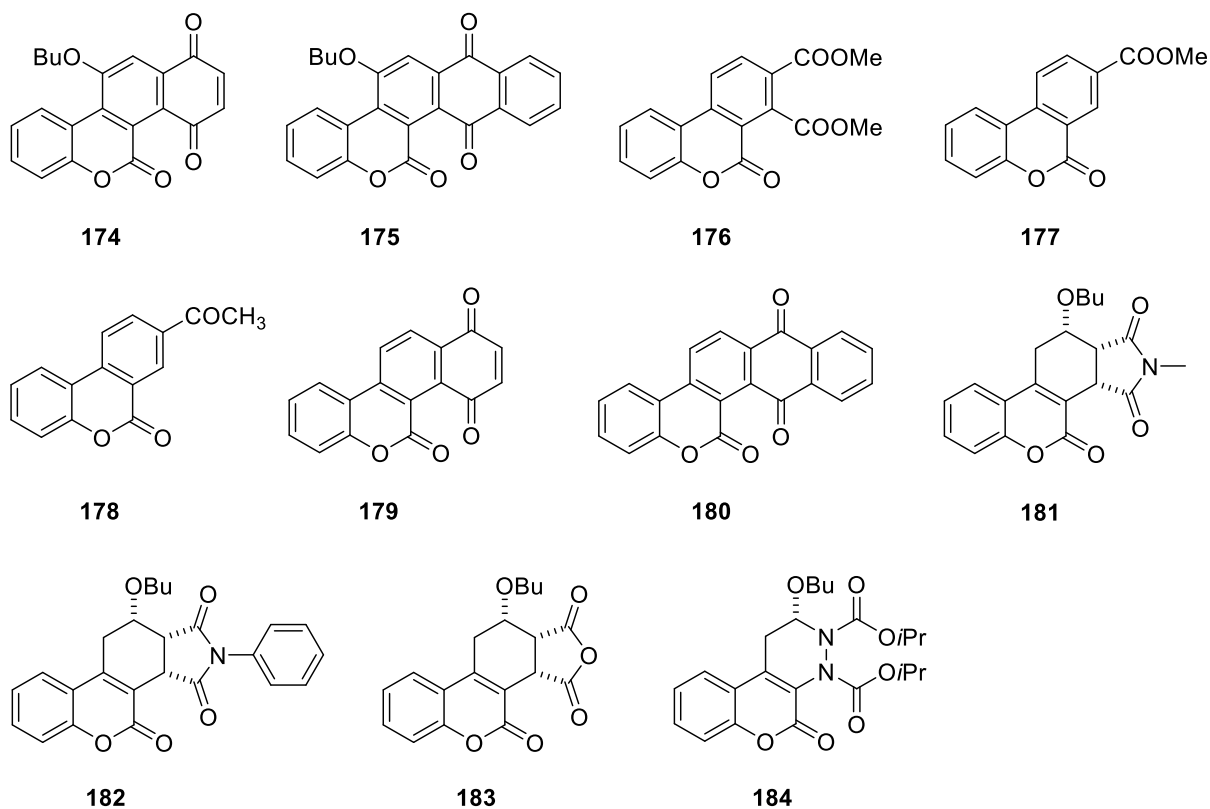
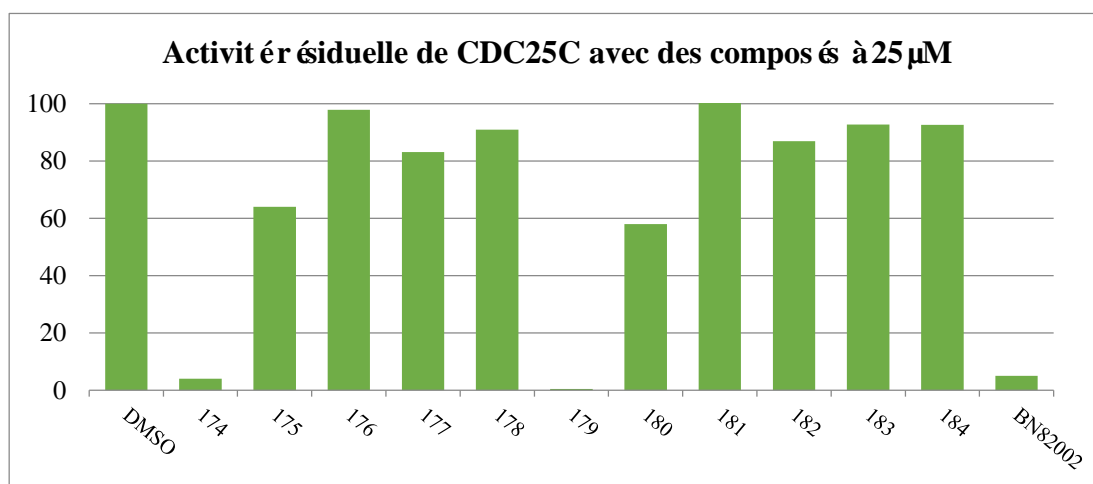
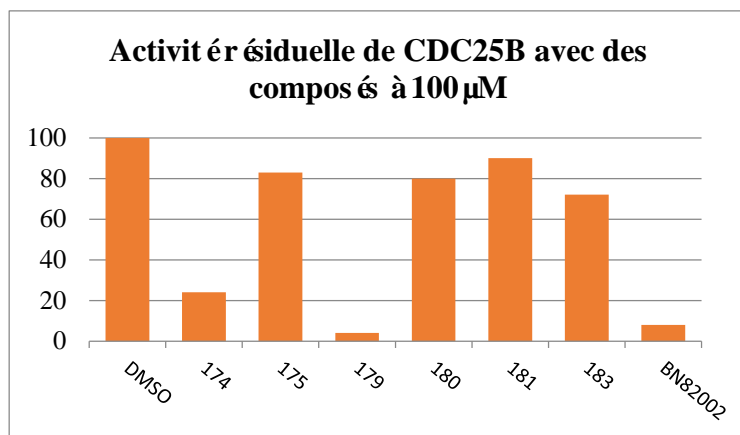


Figure 32. Test d'inhibition des phosphatases CDC25 (25 μ M ou 100 μ M)

Chapitre 4 : Test Biologique

Parmi ces d ériv és coumariniques, les compos és **174** et **179** ont nous montr és une inhibition sup érieure des trois isoformes de CDC25 à l' inhibiteur BN82002. Le compos é **174** a montr é environ 80% d' inhibition de CDC25A et B, et plus de 95% pour CDC25C. Le compos é **179** a inhib é l' activité de CDC25A et C compl ètement à cette concentration et l' activité de plus de 95% de CDC25B. Nous avons déterm in é de l' IC₅₀ sur les trois isoformes de CDC25A, B et C *in vitro* pour les compos és **174** et **179**. Les r ésultats obtenus sont indiqu és ci-dessous (Tableau 20). Ensuite, nous avons d éterm in és de l' IC₅₀ pour les phosphatases CDC25A et C pour le compos é tétracyclique quinolone **187** (benzo[*i*]ph énanthridine-1,4,5(6*H*)-trione (Tableau 20).

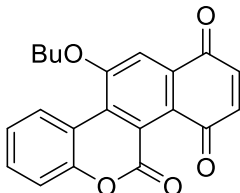
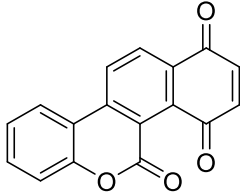
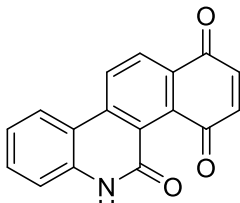
Compos é	Structure	Les phosphatases IC ₅₀ (µM)		
		CDC25A	CDC25B	CDC25C
174		13.2	46.1	9.0
179		5.8	14.4	2.3
187		7.73		3.64

Tableau 20. Valeurs d' IC₅₀ des compos és **174** et **179** sur les phosphates CDC25

Le nouveau compos é tétracyclique coumarinique **179** (1*H*-naphtho[1,2-*c*]chrom ène-1,4,5-trione) à base de quinone a montr é une inhibition int éressante de l' activité de tous les trois isoformes CDC25, notamment le plus actif pour CDC25C (IC₅₀ = 2.3 µM). Il est plus puissant (jusqu' à pr ès de 4 fois pour CDC25C) que le compos é **174** avec un groupe butoxy.

Nous avons donc test é le potentiel inhibiteur de CDC25 de compos és tétracyclique coumarines et quinolones **193-213** (sauf **209**) dilu é à une concentration de 25 µM pour l' isoformes CDC25A et CDC25C. Les pourcentages d' activité r ésiduelle obtenus sont compar és avec la valeur obtenue pour la mol écule BN82002 qui est utilis ée comme un

Chapitre 4 : Test Biologique

inhibiteur r éf érenc é de CDC25. Les r ésultats sont pr ésent és dans le graphique ci-apr ès (Figure 33).

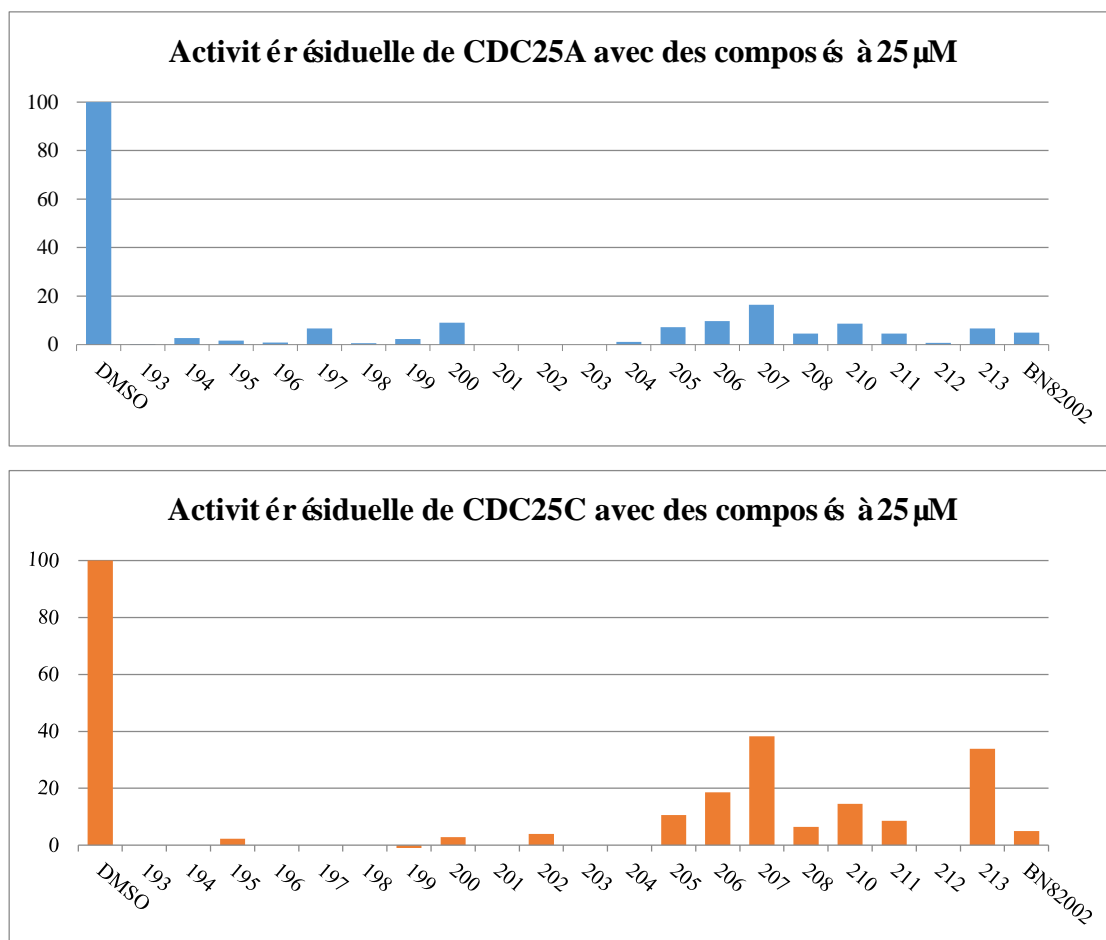
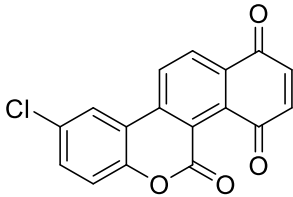
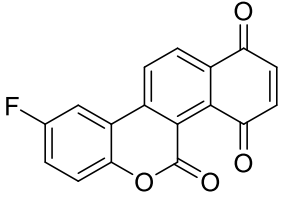
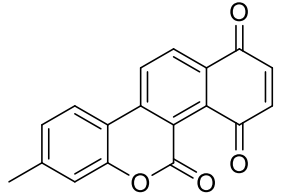
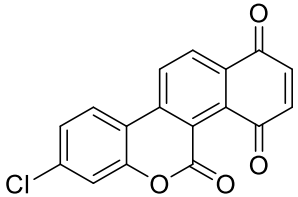
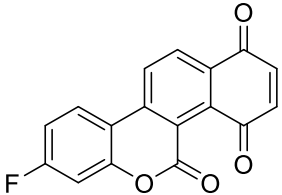
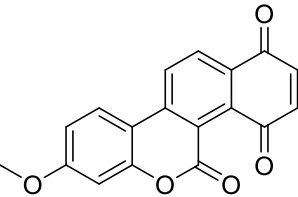
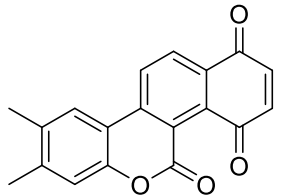
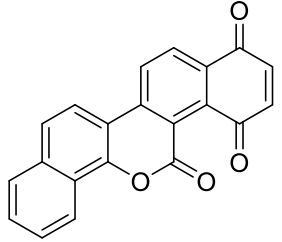


Figure 33. Test d'inhibition des phosphatases CDC25 (25µM)

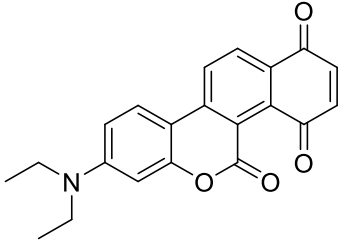
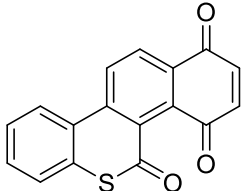
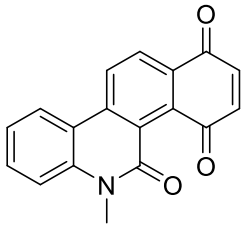
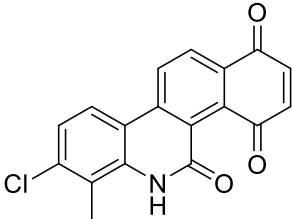
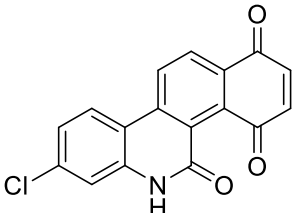
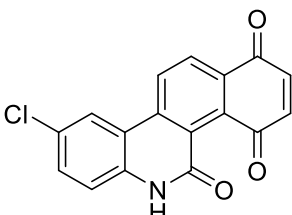
Parmi ces d ériv és, les compos és **193, 196, 198, 201, 202, 203** et **212** ont nous montr és 100% d'inhibition d'isoforme CDC25A, ainsi, les compos és **193, 194, 196, 197, 198, 199, 201, 203, 204** et **212** ont nous montr és 100% d'inhibition d'isoforme CDC25C. Les IC₅₀ des certaines mol écules sur les isoformes de CDC25A et C *in vitro* ont é é d étermin és. Les r ésultats obtenus sont indiqu és ci-dessous (Tableau 21).

Composé	Structure	Les phosphatases IC ₅₀ (µM)	
		CDC25A	CDC25C
193		2.57 ± 0.2	1.44 ± 0.2

Chapitre 4 : Test Biologique

Composé	Structure	Les phosphatases IC ₅₀ (μM)	
		CDC25A	CDC25C
194		3.5±0.2	0.4±0.1
196		2.9±1.2	1.0±0.2
197		1.61±0.4	0.77±0.1
198		2.19±0.2	0.69±0.02
199		2.88±0.1	0.98±0.2
200		4.3±1.0	0.7±0.1
201		1.5±0.4	0.1±0.01

Chapitre 4 : Test Biologique

Composé	Structure	Les phosphatases IC ₅₀ (μM)	
		CDC25A	CDC25C
202		1.2 ± 0.2	0.3 ± 0.1
203		1.77 ± 0.1	2.14 ± 0.7
204		2.64 ± 0.4	2.98 ± 0.4
205		4.6 ± 0.5	3.9 ± 0.7
206		4.04 ± 0.2	5.5 ± 0.3
207		6.22 ± 0.6	17.6 ± 3.9

Chapitre 4 : Test Biologique

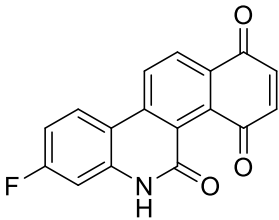
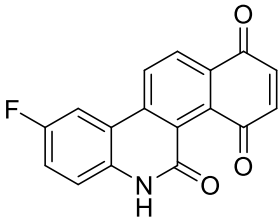
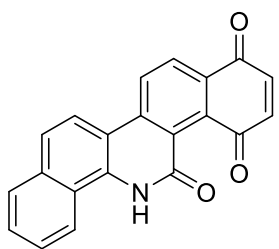
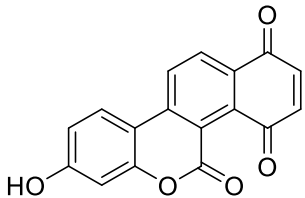
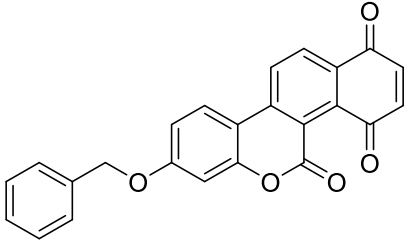
Composé	Structure	Les phosphatases IC ₅₀ (μM)	
		CDC25A	CDC25C
208		2.85 ± 0.3	4.46 ± 0.4
210		3.37 ± 0.1	4.67 ± 0.5
211		3.23 ± 0.4	4.27 ± 0.9
212		6.6 ± 1.4	0.8 ± 0.1
213		3.11 ± 0.4	7.12 ± 0.3

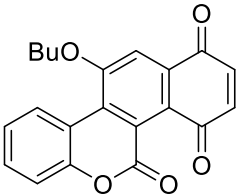
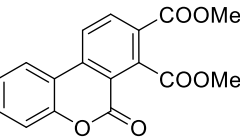
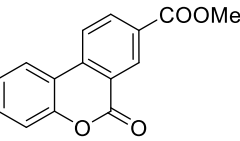
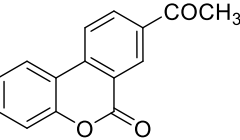
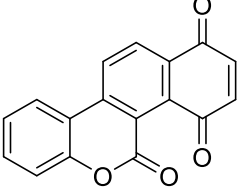
Tableau 21. Valeurs d'IC₅₀ des composés sur les phosphatases CDC25 A et C

Parmi ces résultats obtenus, le composé **202** a une inhibition le plus activité d'isoforme CDC25A (IC₅₀ = 1.2 μM) et le composé **201** a une inhibition le plus activité d'isoforme CDC25C (IC₅₀ = 0.1 μM).

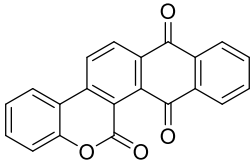
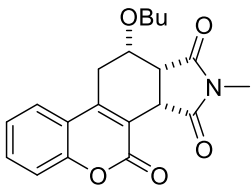
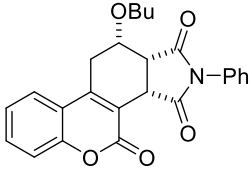
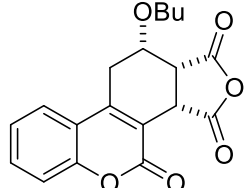
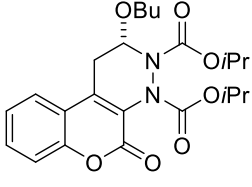
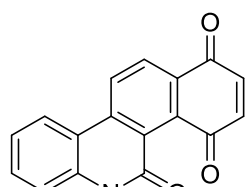
III. Détermination de la concentration inhibitrice de croissance

(IC₅₀) *in vitro*

Afin de mieux déterminer l'effet sur la croissance cellulaire cancéreuse, nous avons étudié le potentiel inhibiteur des molécules sur un panel de six lignées de cellules cancéreuses humaines (les lignées cellulaires cancéreuses du sein MCF-7, de la prostate PC-3, du oligodendrogliome Hs683 et les lignées cellulaires cancéreuses du glioblastome U373, du mélanome SKMEL-28, du NSCLC A549). Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Tableau 22).

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
174		42	*	74	46	62	47	>62
176		56	*	*	100	91	70	>86±7
177		81	64	83	56	62	81	71±5
178		81	*	*	86	93	*	>93±3
179		18	25	2.2	21	21	31	20±4

Chapitre 4 : Test Biologique

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
180		33	48	30	29	63	53	43±6
181		*	*	*	*	*	*	*
182		70	*	90	*	*	*	>93±5
183		*	*	*	*	*	*	*
184		44	40	35	58	51	69	50±5
187		0.9	1.8	0.9	2.7	2.8	1.5	1.8 ±0.3

* > 100 μM; ** > 1,000 μM

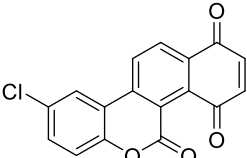
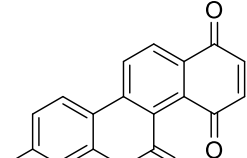
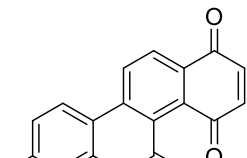
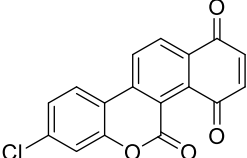
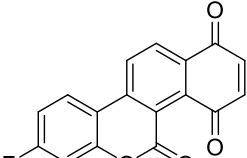
Tableau 22. Valeurs d'IC₅₀ des composés **174**, **176-184** et **187** sur les 6 lignées étudiées

Parmi tous les onze composés, le composé **177**, **179**, **180**, **184**, **187** ralentissent la croissance des cellules avec IC₅₀ < 100μM dans toutes les 6 lignées cellulaires cancéreuses étudiées. Notamment les deux composés tétracycliques à base de quinone **179** avec IC₅₀ <

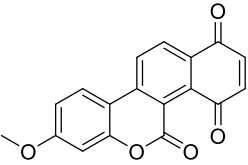
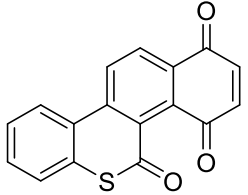
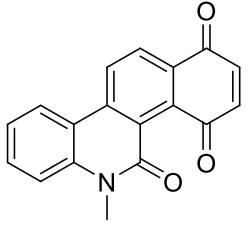
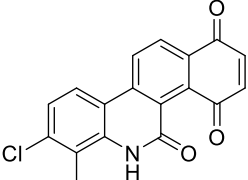
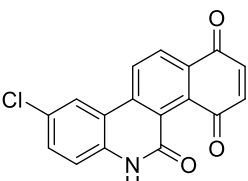
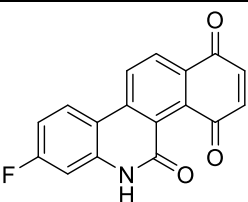
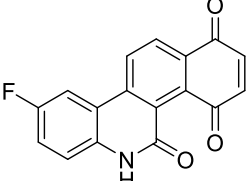
Chapitre 4 : Test Biologique

40 μM et **187** avec $\text{IC}_{50} < 3 \mu\text{M}$ sont actives dans les 6 lignées cellulaires cancéreuses. Ces résultats s'adaptent les résultats d'inhibition de phosphatase CDC25 ci-dessus.

Ensuite, les composés tétracycliques coumariniques **193**, **195-199**, thiocoumarinique **203** et 2-quinoloniques **204**, **205**, **207-213** ont été évalués biologiquement par la mesure de l' IC_{50} d'inhibition des six lignées de cellules cancéreuses humaines. Les résultats obtenus sont indiqués ci-dessous (Tableau 23).

Composé	Structure	IC_{50} (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean \pm SEM
193		13	25	19	12	6	33	18 \pm 4
195			47	62				
196		82	>100	>100	98	>100	>100	>97
197		2.8	3.2	4.4	3.7	1.2	7.8	3.9 \pm 0.9
198		11	1	36	7	4	18	13 \pm 5

Chapitre 4 : Test Biologique

Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
199		22	41	56	17	30	48	36
203		36	65	ND	56	64	41	
204		76	66	100	76	68	74	
205		35	48	36	ND	50	6	
207		1.2	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3	0.4
208		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
210		4	4	ND	4	3	3	

Chapitre 4 : Test Biologique

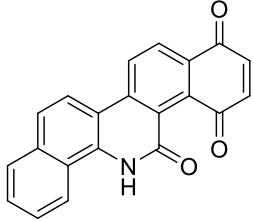
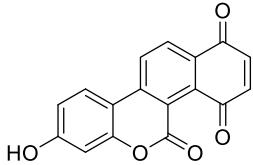
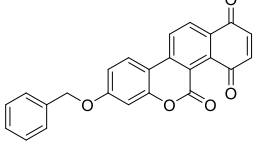
Composé	Structure	IC ₅₀ (μM) d'inhibition après mise en culture des cellules cancéreuses pendant 72 heures avec le composé						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
211		ND	49	>100	26	>100	93	
212		9	19	27	9	11	29	17
213		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Tableau 23. Valeurs d'IC₅₀ des composés sur les 6 lignées

Les résultats montrent que les six composés **193**, **197**, **198**, **199**, **207** et **212** parmi ces dérivés présentent une activité intéressante d'inhibition de la croissance des cellules avec IC₅₀ < 100 μM dans les 6 lignées de cellules cancéreuses étudiées. Les composés **193**, **197**, **198**, **199** et **212** ont aussi une activité d'inhibition des phosphatases CDC25 A et C.

Les tests d'inhibition des cellules cancéreuses humaines (IC₅₀) pour un certain nombre de produits non testés actuellement sont en cours de réalisation.

IV. Détermination la réversibilité d'inhibition de CDC25 par l'analyse de MALDI-MS

Comme tous les types des inhibiteurs, un inhibiteur de CDC25 est classé en deux catégories : l'inhibiteur réversible ou irréversible.²⁸⁰ L'inhibiteur réversible se fixe aux enzymes par l'interaction non covalente comme une liaison hydrogène ou une liaison ionique.

²⁸⁰ J. Sohn, B. Kiburz, Z. Li, L. Deng, A. Safi, M. C. Pirrung, J. Rudolph. "Inhibition of Cdc25 Phosphatases by Indolyldihydroxyquinones." *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2580-2588.

Chapitre 4 : Test Biologique

Par contre, l'inhibiteur irréversible inhibe le site actif par une liaison covalente.

Généralement, l'analyse de la réversibilité est vérifiée et confirmée avec les protéines *in vitro* ou *in vivo*.²⁸¹ Récemment, Sibille *et al.* a développé une méthode rapide de mise en évidence de la réversibilité ou de l'irréversibilité des inhibiteurs des CDC25A et C par MALDI-TOFMS complétée par une analyse PMF (« Peptide mass fingerprinting »).²⁸²

Le test repose sur l'incubation des molécules candidates avec les protéines CDC25, suivie d'une étape d'ultrafiltration. Le rétentat est tout d'abord analysé directement par la MALDI-TOFMS pour détecter les inhibiteurs réversibles car ces derniers sont faiblement liés à la cible et l'énergie du laser est suffisante de rompre le complexe au cours du processus d'ionisation. Le ligand est détecté sous forme d'ion protoné en mode ions positif ou déprotoné en mode négatif. Si rien n'est détecté à la première étape, le rétentat est soumis à l'analyse PMF après digestion trypsique du complexe ligand-protéine pour révéler les inhibiteurs irréversibles liés de manière covalente au site actif de la protéine. Lorsque le ligand est irréversible, le site actif n'apparaît pas en PMF. Si après ces deux étapes, rien n'est détecté directement en MALDI-TOFMS et si le site actif apparaît dans le rapport PMF, la molécule n'est pas candidate à l'inhibition des CDC25s. Les trois possibilités différentes correspondant aux trois cas sont consignées dans le Tableau 24 :

1) Les composés inactifs ne présentent pas d'ions correspondant à leur structure moléculaire à l'analyse MALDI-TOFMS, mais le site catalytique des CDC25 est observé par l'analyse PMF.

2) Les composés réversibles sont mis en évidence par l'analyse MALDI-TOFMS. Une étape de vérification (non obligatoire) montre que le site catalytique des CDC25s est détecté

3) Les composés irréversibles avec une liaison covalente sont caractérisés par l'absence de la détection des ligands par l'analyse directe en MALDI-TOFMS et par l'absence du site actif en PMF.

²⁸¹ E. Viry, A. Anwar, G. Kirsch, C. Jacob, M. Diederich, D. Bagrel. "Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases." *Int. J. Oncol.* **2011**, *38*, 1103-1111.

²⁸² E. Sibille, E. Bana, W. Chaouni, M. Diederich, D. Bagrel, P. Chaimbault. "Development of a matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry screening test to evidence reversible and irreversible inhibitors of CDC25 phosphatases." *Anal. Biochem.* **2012**, *430*, 83-91.

Chapitre 4 : Test Biologique

	R é s u l t a t		
	inactif	r é v e r s i b l e	ir r é v e r s i b l e
Analyse directe MALDI-TOFMS	0	√	0
Analyse de PMF	√	√	0

√, détection positive; 0, absence de la détection.

Tableau 24. Réversibilité d'inhibition de CDC25 par l'analyse MALDI-MS.

Nous avons donc test é les d é r i v é s **179**, **187**, **204** et **212** par l'analyse MALDI-TOFMS, et tous les quatre composés sont l'absence de la détection par l'analyse MALDI-TOFMS. Dans notre cas, les composés **179**, **187**, **204** et **212** sont déterminés l'inhibition d'activité de CDC25 *in vitro*, nous pouvons donc marquer que ce type de dérivés est l'inhibiteur irr é v e r s i b l e.

V. Inhibition de l'activité de NF-κB

NF-κB (« nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ») est un complexe de protéines qui contrôle la transcription de l'ADN.²⁸³ Il est présent dans tous les types de cellules et participe aux stimulations cellulaires. Le dérèglement de NF-κB a été lié à de nombreuses maladies, surtout des maladies inflammatoires.²⁸⁴ Récemment, NF-κB est étudié comme une cible de cancer car l'activation aberrante de NF-κB est observée fréquemment dans de nombreux cancers.^{285,286}

Les dérivés **179** et **180** ont été étudiés pour les potentiels inhibiteurs de NF-κB. La viabilité cellulaire sur les cellules K562 (la ligne de la leucémie myéloïde) est testée pendant 8, 24, 48 et 72 heures (Figure 34).

²⁸³ T. D. Gilmore. "Introduction to NF-κB: players, pathways, perspectives." *Oncogene* **2006**, 25, 6680-6684.

²⁸⁴ C. Monaco, E. Andreakos, S. Kiriakidis, C. Mauri, C. Bicknell, B. Foxwell, N. Cheshire, E. Paleolog, M. Feldmann. "Canonical pathway of nuclear factor-κB activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis." *PNAS* **2004**, 101, 5634-5639.

²⁸⁵ R. O. Escarcega, S. Fuentes-Alexandroy, M. Garcia-Carrascoy, A. Gatica, A. Zamoraz. "The Transcription Factor Nuclear Factor-kappa B and Cancer." *Clin. Oncol.* **2007**, 19, 154-161.

²⁸⁶ A. Garg, B. Aggarwal. "Nuclear transcription factor-κB as a target for cancer drug development." *Leukemia* **2002**, 16, 1053-1068.

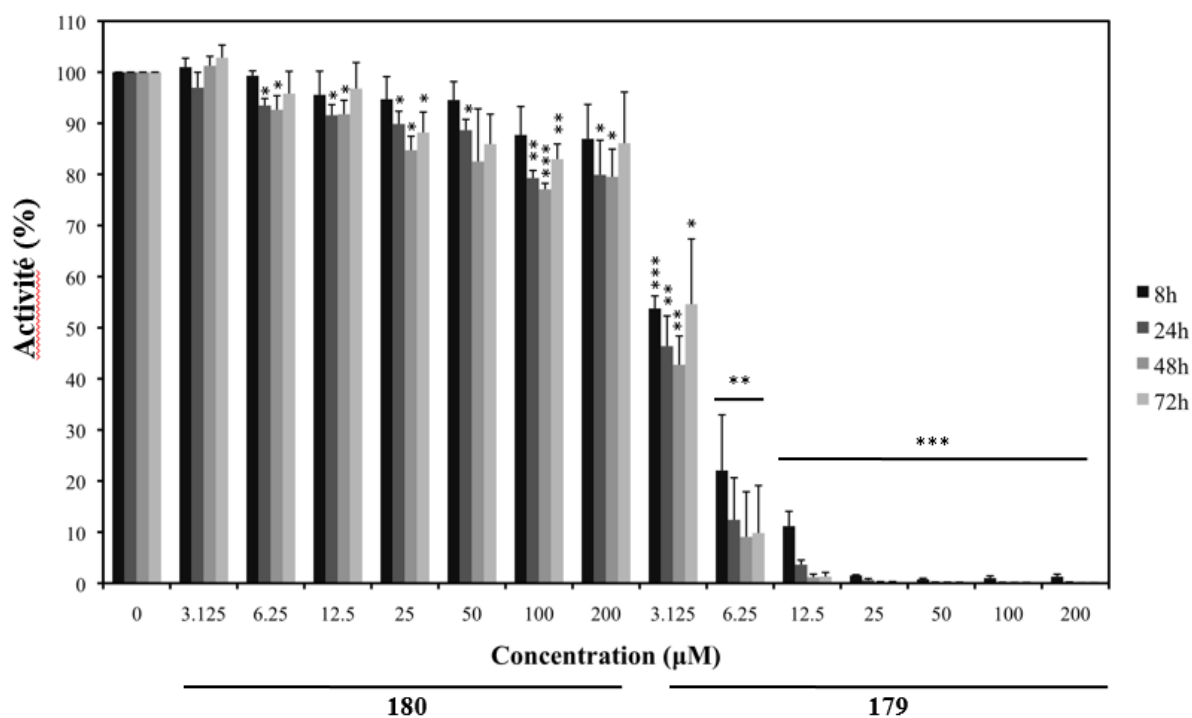


Figure 34. Activité résiduelle de la cellule K562 avec des composés **179** et **180**

Les résultats ont montré que le composé **180** n'est pas cytotoxique, mais, le composé **179** est fortement cytotoxique sur la cellule K562. L'activité d'inhibition sur cette cellule K562 est presque 100% après 24 heures de traitement avec 12.5 µM de composé **179**.

Nous avons ensuite étudié les potentiels d'inhibition de **179** et **180** dans le module d'inflammation par l'analyse de TNF-alpha induite par NF-κB (Figure 35).

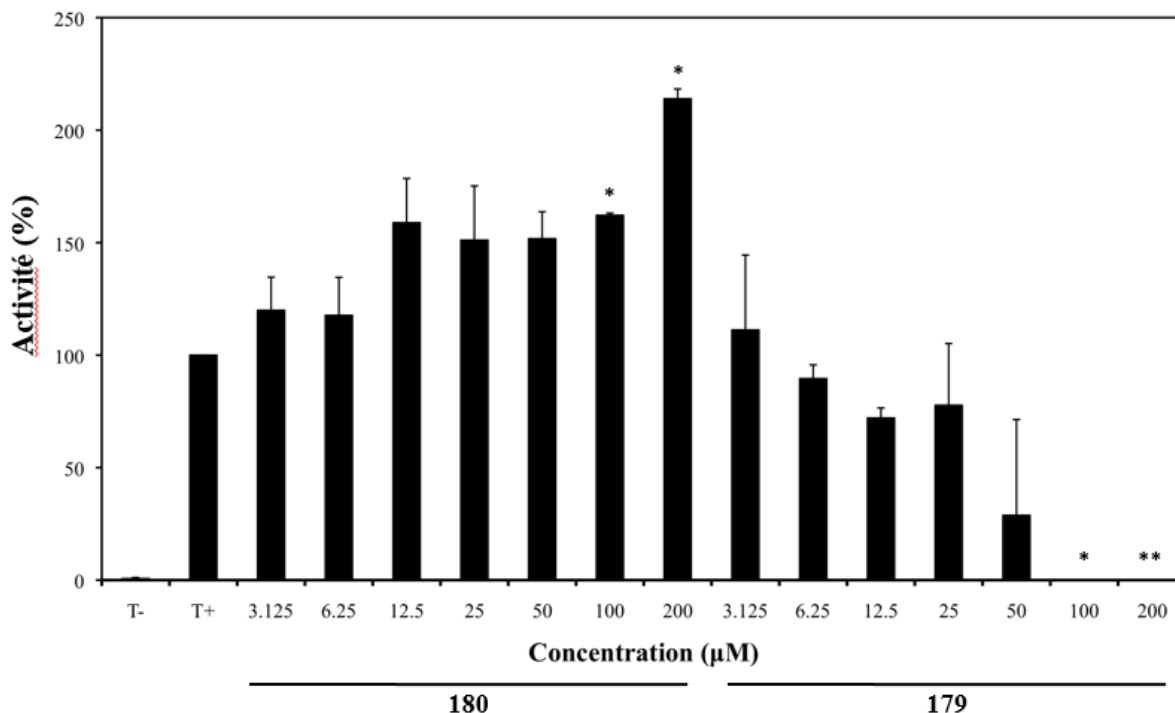


Figure 35. Activation de la voie de NF-κB avec des composés **179** et **180**

Les résultats ont montré que les plus concentrations du composé **180** (100 et 200 µM) ont augmenté l'activité de la voie TNF-alpha induite par NF-κB. Mais, le composé **179** réduit l'activation de la voie TNF-alpha induite par NF-κB à partir d'une concentration de 12.5 µM.

En résumé, le composé **180** n'est pas cytotoxique sur la cellule K562 et augmente l'activité de la voie TNF-alpha induite par NF-κB. Le composé **179** diminue l'activité de la voie TNF-alpha induite par NF-κB, mais cet effet inhibiteur présente une cytotoxicité très forte sur la cellule K562. Les deux composés **179** et **180** ne sont pas de bons inhibiteurs de NF-κB.

VI. Conclusions du Chapitre 4

Parmi tous les composés testés, nous avons identifié les composés tétracycliques coumariniques, thiocoumariniques et 2-quinoléonés à base de quinone qui présentent un potentiel anticancéreux par des valeurs d'IC₅₀ sur l'inhibition des phosphatases CDC25 et plusieurs lignées de cellules tumorales. (Figure 36). Cependant, nous déterminons que ce type de dérivés est un inhibiteur irréversible. D'autre part, ces dérivés ne sont pas les inhibiteurs de NF-κB.

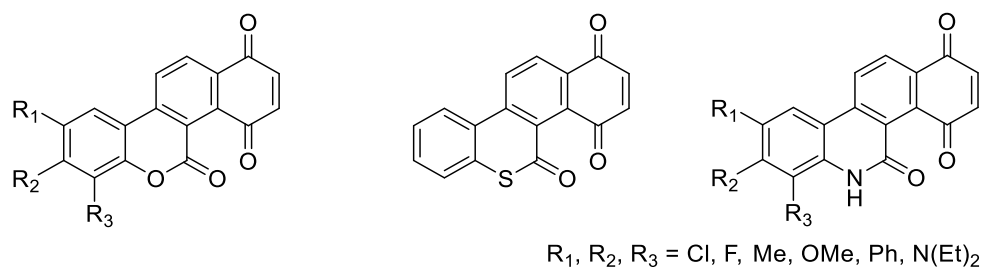


Figure 36. Inhibiteurs des phosphatases CDC25

Conclusion g é n é r a l e e t **Perspectives**

Conclusions

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons développé un certain nombre de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles en série thiazoliques et coumariniques qui présentent une activité anticancéreuse potentielle.

Dans une première partie, nous avons mis au point à partir de cyanodithioimidocarbonate de diméthyle la synthèse de composés thiazoliques et sélénazoliques, et nous avons utilisés ces dérivés et leur réactivité pour construire des systèmes bicycliques : thiothiazoles et séléthiothiazoles. Lors de tests réalisés pour leur potentiel antiprolifératif sur six lignées de cellules tumorales sur l'ensemble des produits thiazoliques et thiothiazoliques synthétisés, le (4-bromo-2-(pipéridin-1-yl)thiazol-5-yl)(phényl)méthanone **61** présente une forte activité antiproliférative par l'inhibition de Na^+/K^+ -ATPase et de l'oncogène Ras. Il serait intéressant à ce niveau de voir si les analogues séléniés présentent le même potentiel.

Dans une deuxième partie, nous avons repris et étendu des méthodologies connues au laboratoire dans le cadre de recherches effectuées en série coumarinique. Les deux isomères du 4-butoxyvinyl-coumarines ont été obtenus par le couplage de Heck, en deux étapes, à partir de 4-hydroxy-coumarines en utilisant différents catalyseurs « palladium – ligands ». Le système diénique ainsi créé a été utilisé dans une réaction de Diels-Alder. Il permet entre autres l'accès à des systèmes polycycliques pouvant être considérés comme des analogues de stéroïdes. Appliqué aux 4-hydroxy-2-quinolones, cette méthode permet via des 4-butoxyvinyl-2-quinolones l'accès à des nouveaux systèmes polycycliques. L'évaluation pharmacologique de ces analogues de stéroïdes a permis d'isoler les composés tétracycliques **179**, **187**, **193**, **197-199**, **212** qui présentant une forte activité antiproliférative et inhibitrice des phosphatases CDC25.

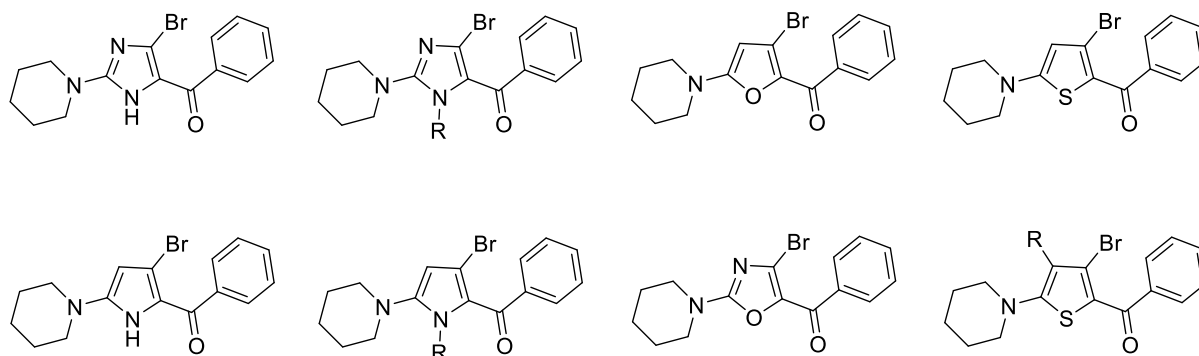
Perspectives

L'objectif de notre travail au départ était de concevoir et de synthétiser plusieurs familles de composés thiazoliques et coumariniques. Ainsi, nous avons étendu les synthèses aux dérivés 2-quinolones. Les différentes évaluations biologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus ouvrent de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse.

1. Les composés thiazoliques

- Dans ce travail nous nous sommes principalement intéressés aux dérivés thiazoliques. Nous avons vu que la nature des substituants en position 2 (thiométhyle ou amine secondaires) et en position 5 (acétyle, benzoyle, carboxylate, nitrile) sur le thiazole avait une influence majeure sur l'activité du composé. Nous avons réalisé les mêmes synthèses en série sélénezolique. Dans ce cas, les tests biologiques ne sont pas réalisés.

- Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales dans ces systèmes hétérocycliques à cinq chaînons (furane, pyrrole, thiophène, sélénothiophène, etc.) comportant les substituants qui ont permis de trouver l'activité en série thiazolique.



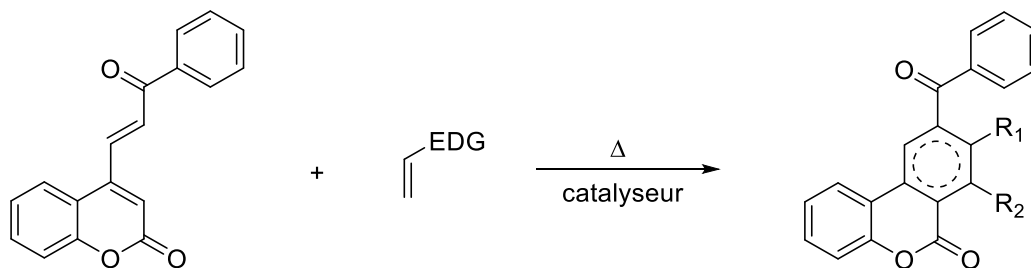
Une étude par modélisation moléculaire de la cible pourrait donner des indications sur les modifications structurales à apporter pour augmenter l'activité.

2. Les composés coumariniques

- Nous pourrions étendre la réaction de [4+2] de cycloaddition de Diels-Alder. En effet, notre laboratoire a déjà synthétisé de dérivés contenant un motif diénique sur le noyau

Conclusion générale et perspectives

coumarinique par exemple le (*E*)-4-(3-oxo-3-phénylprop-1-en-1-yl)-2*H*-chromen-2-one (ce dernier a montré activité inhibitrice de CDC25)¹⁵³ Il serait intéressant d'étudier ce diène dans une réaction de Diels-Alder pour obtenir des systèmes polycycliques fonctionnalisés.



- Tous les produits ainsi préparés seront soumis aux différents tests biologiques d'intérêt.

R é f é r e n c e s

Introduction

1. S. Deprets, G. Kirsch. "Synthesis of 5-Methylbenzo[*b*]thieno[2,3-*c*]isoquinolines and 5-Methylbenzo[*b*]seleno[2,3-*c*]isoquinolines." *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 7, 1353-1357.
2. G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch. "A Convenient Synthesis of 2,3,4,5-Functionalised Thieno[2,3-*b*]thiophenes." *Synthesis* **2003**, 5, 735-741.
3. G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch. "Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles." *Tetrahedron* **2011**, 67, 9352-9357.
4. S. Hesse, G. Kirsch. "Synthesis of new furocoumarin analogues via cross-coupling reaction of triflate." *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 97-99.
5. L. Brault, E. Migianu, A. Néguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch. "New thiophene analogues of kenpaullone: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells." *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 757-763.
6. M. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira, Y. De Gaetano, G. Kirsch, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho. "Synthesis and antimicrobial activity studies of orthochlorodiarylamines and heteroaromatic tetracyclic systems in the benzo[*b*]thiophene series." *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6827-6831.
7. S. Ostrovidov, P. Franck, D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, F. Belleville, P. Nabet, B. Dousset. "Screening of New Antioxidant Molecules Using Flow Cytometry." *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1762-1769.
8. E. Pinto, M. R. P. Queiroz, L. A. Vale-Silva, J. F. Oliveira, A. Begouin, J. Begouin, G. Kirsch. "Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on thebenzo[*b*]thiophene moiety." *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8172-8177.
9. D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of Thiophene Analogues of the Tacrine Series." *Synthesis* **2007**, 7, 1027-1032.
10. D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of selenophene analogues of the tacrine series: comparison of classical route and microwave irradiation." *Synthesis* **2008**, 10, 1600-1606.
11. A. Beillerot, J. C. Rodríguez-Domínguez, G. Kirsch, D. Bagrel. "Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1102-1105.
12. S. Valente, E. Bana, E. Viry, D. Bagrel, G. Kirsch. "Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5827-5830.

Chapitre 1

13. D. Thomae. *Thèse* Université de Metz **2008**.
14. E. Perspicace. *Thèse* Université de Metz **2010**.
15. M. Takahashi, T. Shinamoto. "Chemical compositions and antioxidant/ anti-inflammatory activities of steam distillate from freeze-dried onion (*Allium cepa* L.) Sprout." *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10462-10467.
16. D. S. Nielsen, H. N. Hoang, R. Lohman, F. Diness, D. P. Fairlie. "Total synthesis, structure, and oral absorption of a thiazole cyclic peptide, sanguinamide A." *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5720-5723.
17. Z. Xu, T. Ye. "Thiazoline and thiazole and their derivatives in natural product synthesis." *Heterocycles in Natural Product Synthesis* **2011**, 459-505.
18. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, A. Locatelli, R. Bossa, A. Fraccari, I. Galatulas, G. Salvatore. "Potential antitumor agents. 24.1 synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones bearing at least one chlorine." *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2852-2855.
19. W. L. Kelly, N. J. Hillson, T. C. Walsh. "Excision of the epothilone synthetase B cyclization domain and demonstration of in trans condensation/cyclodehydration activity." *Biochemistry* **2005**, *44*, 13385-13393.
20. M. A. Hariri, K. Jouve, F. Pautet, M. Domard, B. Fenet, H. Fillion. "Generation and trapping of 4-methylene-5-(bromomethylene)-4,5-dihydrothiazole with dienophiles." *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 405-410.
21. D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, "total syntheses of epothilones A and B." *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092.
22. A. L. Flohic, C. Meyer, J. Cossy. "Total synthesis of (±)-mycothiazole and Formal enantioselective approach." *Org. Lett.* **2005**, *7*, 339-342.
23. K. Hirai, H. Sugimoto. "Syntheses of 2-disubstituted-amino-4-arylthiazol-5-ylalkanoic acids." *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2292-2299.
24. K. Hirai, H. Sugimoto, T. Ishiba. "Heterocyclic cation systems. 14. Synthesis of thieno[3,2-*e*][1,4]diazepine, thiazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine, and s-triazolo[3,4-*c*] thiazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine derivatives." *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 253-260.
25. O. Uchikawa, K. Fukatsu, M. Suno, T. Aono, T. Doi. "In vivo biological activity of antioxidative aminothiazole derivatives." *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2070-2077.
26. W. K. M. Chong, S. S. Chu, R. K. Duvadie, L. Li, W. Xiao, Y. Yang. "4-Aminothiazole derivatives, their preparation and their use as inhibitors of cyclin-dependent kinases." *PCT*

Références

- Int. Appl.* WO 1999021845, **1999**.
27. G. Seybold, H. Eilingsfeld. "Bicyclen der thiazol- und isothiazolreihe." *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *9*, 1271-1446.
28. M. T. Cocco, V. Onnis. "An improved procedure for the preparation of substituted thiazoles." *Synthesis* **1993**, *1993*, 199-201.
29. R. Lin, S. G. Johnson, P. J. Connolly, S. K. Wetter, E. Binnun, T. V. Hughes, W. V. Murray, N. B. Pandey, S. J. Moreno-Mazza, M. Adams, A. R. Fuentes-Pesquera, S. A. Middleton. "Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-*d*] pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2333-2337.
30. D. Wobig. "2-(Alkylthio)-4-amino-thiazoles." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, *764*, 125-130.
31. W. Walek, M. Pallas, M. Augustin. "Beiträge zum reaktionsverhalten von derivaten derimidodithiokohlensäure-I : Cyclisierungsreaktionen mit kalium-alkylcyanimidodithiocarbonaten." *Tetrahedron* **1976**, *32*, 623-627.
32. D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo-[4,5-*d*] [1,2,3]triazines." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9309-9314.
33. H. Fiesselmann. "Über hydroxy- und aminothiophene (On hydroxy- and aminothiophene)." *Angew. Chem.* **1959**, *11*, 377-378.
34. W. Ried, D. Kuhnt. "Thiazolsynthesen mit *N*-cyanimidsäureestern oder 3-cyanisoharnstoffen und thioglycolsäurederivaten." *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780-784.
35. R. J. Timmons, L. S. Wittenbrook. "Chemistry of cyanodithioimidocarbonic acid." *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1566-1572.
36. M. Yokoyama, K. Kumata, N. Yamada, H. Noro, Y. Sudo. "Synthesis of nucleosides using ketene dithioacetals." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2309-2313.
37. S. Y. Alqaradawi, G. H. Elgemeie. "Novel mercaptopurine and thioguanine analogues : the reaction of dimethyl *N*-cyanodithioiminocarbonate with oxo- and amino-diazoles." *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 805-815.
38. R. Gompper. "Über substituierte Keten-mercaptale und-aminale." *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 537-538.
39. A. Edenhofer, H. Spiegelberg. "Studien über die Thorpe-Ziegler-Reaktion Eine neue Synthese des Pyrimidinteils von Thiamin." *Helvetica Chimica Acta* **1975**, *58*, 1230-1240.
40. D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of new 2,4,5-trisubstituted 1,3-thiazoles and 1,3-selenazoles."

Références

- Tetrahedron* **2009**, *65*, 2982-2988..
41. D. Thomae, E. Perspicace, D. Henryon, Z. Xu, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of new tetrasubstituted thiophenes and selenophenes." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10453-10458.
 42. D. Thomae, J. C. Rodriguez Dominguez, G. Kirsch, P. Seck. "One-pot synthesis of substituted 3-amino-2-nitrothiophenes and selenophenes." *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3232-3235.
 43. H. Rheinboldt. "Methoden der organischen chemie, schwefel-, selen-, tellur-vrebindungen." *Thieme Verlag* **1967**, IX.
 44. D. L. Klayman, W. H. H. Günther. "Organic selenium compounds: their chemistry and biology." *John Wiley and Sons* **1973**.
 45. K. B. Sharpless, K. M. Gordon, R. F. Lauer, D. W. Patrick, S. P. Singer, M. W. Young. "The utility of selenium reagents in organic synthesis." *Chemica Scripta* **1975**, *8A*, 9-13.
 46. C. Paulmier. "Selenium reagents and intermediates in organic synthesis." *Pergamon Press* **1986**.
 47. S. Patai, Z. Rappoport. "The chemistry of organic selenium and tellurium compounds." *John Wiley and Sons* **1987**.
 48. G. Muges, W. W. Du Mont, H. Sies. "Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds." *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179.
 49. J. Turło, B. Gutkowskaa, F. Herolda. "Effect of selenium term enrichment on antioxidant activities and chemical composition of *Lentinula edodes* (Berk.) Pegl. mycelial extracts." *Food and Chemical Toxicology* **2010**, *48*, 1085-1091.
 50. M. P. Rayman. "Selenium and human health." *Lancet* **1972**, *379*, 1256-1268.
 51. L. H. Duntas. "Selenium and Inflammation: Underlying Anti-inflammatory Mechanisms." *Hormone and Metabolic Research* **2009**, *41*, 443-447.
 52. J. Lu, H. Pei, C. Ip, D. J. Lisk, H. Ganther, H. J. Thompson. "Effect of an aqueous extract of seleniumenriched garlic on in vitro markers and in vivo efficacy in cancer prevention." *Carcinogenesis* **1996**, *17*, 1903-1907.
 53. R. Larsen. "Comprehensive heterocyclic chemistry II." *Elsevier Science* **1996**, *3*, 493-510.
 54. W. D. Pfeiffer, "Science of synthesis." *Thieme Verlag : Stuttgart, New York* **2002**, *11*, 941-989.
 55. I. Lalezari, M. Shafiee, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry." *Elsevier Science* **1984**, *6*, 333-363.
 56. T. Wirth. "Modern Developments in Organic Synthesis." *Springer* **2000**.
 57. M. Koketsu, H. Ishihara. "Synthesis of 1,3-selenazine and 1,3-selenazole and their

Références

- biological activities.” *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 175-185.
58. H. Below, W. D. Pfeiffer, K. Geisler, M. Lalk, P. Langer. “1,3-Selenazole.” *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 3637-3639.
59. B. M. Goldstein, F. Takusagawa, H. W. Berman, P. C. Srivastava, R. K. Robins. “Structural studies of a new antitumor and antiviral agent: selenazofurin and its α -anomer.” *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1394-1400.
60. R. Kaminski, R. S. Glass, A. Skowronska. “A convenient synthesis of selenocarboxamides from nitriles.” *Synthesis* **2001**, *2001*, 1308-1310.
61. L. L. Lai, D. H. Reid. “Synthesis of primary selenocarboxamides and conversion of alkyl selenocarboxamides into selenazoles.” *Synthesis* **1993**, *1993*, 870-872.
62. K. Geisler, W.-D. Pfeiffer, C. Müller, E. Nobst, E. Bulka, P. Langer. “Synthesis and functionalization of 4-halomethyl-1,3-selenazoles.” *Synthesis* **2003**, *2003*, 1215-1220.
63. K. Geisler, A. Jacobs, A. Künzler, M. Mathes, I. Girrleit, B. Zimmermann, E. Bulka, W. D. Pfeiffer, P. Langer. “Efficient synthesis of primary selenocarboxylic amides by reaction of nitriles with phosphorous(V) selenide.” *Synlett* **2002**, *2002*, 1983-1986.
64. M. Koketsu, M. Imagawa, T. Mio, H. Ishihara. “Preparation of 1,3-Selenazoles Using Selenazadienes.” *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 831-834.
65. M. Koketsu, K. Kanoh, H. Ando, H. Ishihara. “A Facile Synthesis of 2-Amino-1,3-selenazole by Reaction of N,N-Unsubstituted Selenourea with Ketone.” *Heteroatom Chemistry* **2006**, *17*, 88-92.
66. M. Koketsu, Y. Fukuta, H. Ishihara. “Preparation of N,N-unsubstituted selenoureas and thioureas from cyanamides.” *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6333-6335.
67. A. Ogawa, J. Miyaka, Y. Karasaki, S. Murai, N. Sonoda. “Synthesis utilizing reducing ability of carbon monoxide. A new method for synthesis of selenocarboxamides : reaction of nitriles with selenium, carbon monoxide, and water.” *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 384-386.
68. H. J. Backer, H. Bos. “Preparation of some 2-aminoselenazoles.” *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas et de la Belgique* **1943**, *62*, 580-584.
69. P. F. Zhang, Z. C. Chen. “Hypervalent iodine in synthesis 53 : synthesis of 2,4-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted-1,3-selenazoles.” *Synthesis* **2000**, *2000*, 1219-1222.
70. M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, V. P. Reddy, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao. “Supramolecular synthesis of selenazoles using selenourea in water in the presence of β -cyclodextrin under atmospheric pressure.” *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1849-1851.
71. M. Narender, M. S. Reddy, V. P. Kumar, B. Srinivas, R. Sridhar, Y. V. D. Nageswar, K. R. Rao. “Aqueousphase one-pot synthesis of 2-aminothiazole- or 2-aminoselenazole-5-carboxylates from β -keto esters, thiourea or selenourea, and N-bromo-succinimide under

References

- supramolecular catalysis.” *Synthesis* **2007**, 2007, 3469-3472.
72. K. Geisler, W. D. Pfeiffer, A. Künzler, H. Below, E. Bulka, P. Langer. “Synthesis of 1,3-selenazoles and bis(selenazoles) from primary selenocarboxylic amides and selenourea.” *Synthesis* **2004**, 2004, 875-884.
73. L. C. King, R. J. Hlavacek. “The reaction of ketones with iodine and selenourea.” *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1864-1865.
74. T. Gareth. “Medicinal Chemistry: An Introduction.” *John Wiley and Sons* **1987**, 83-84.
75. C. Holdcroft. “Terfenadine, astemizole and loratadine: Second generation antihistamines.” *The Nurse practitioner* **1993**, 18, 13-14.
76. I. K. Morton, J. M. Hall. “Concise Dictionary of Pharmacological Agents.” *Springer* **2009**.
77. I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii. “Catalytic Sandmeyer Bromination.” *Synthesis* **2007**, 2007, 2534-2538.
78. E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel. “A New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines.” *Synthesis* **2007**, 2007, 81-84.
79. C. F. H. Allen, J. R. Thirtle. “2-Bromopyridine.” *Org. Syn. Coll.* **1955**, 3, 136.
80. T. Sandmeyer. “Traugott Sandmeyer: Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor in den aromatischen Substanzen.” *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1633-1635.
81. T. Sandmeyer. “Traugott Sandmeyer: Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor, Brom und Cyan in den aromatischen Substanzen.” *Chem. Ber.* **1884**, 17, 2650-2653.
82. D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck. “Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-*b*]pyridines and [1,3]thiazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazines.” *Tetrahedron* **2008**, 64, 9309-9314.
83. H. H. Hodgson. “The Sandmeyer reaction.” *Chem. Rev.* **1947**, 40, 251-277.
84. M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria. “Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 2. Substitutive deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper(II) halides. A direct and remarkably efficient conversion of arylamines to aryl halides.” *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2426-2431.
85. M. P. Doyle, B. Siegfried, R. C. Elliott, J. F. Dellaria. “Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 3. Arylation of olefinic compounds in the deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper(II) halides. A convenient and effective variation of the Meerwein arylation reaction.” *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2431-2436.
86. M. P. Doyle, M. A. Van Lente, R. Mowat, W. F. Fobare. “Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 7. Synthetic coupling of electrophilic bromination with substitutive deamination for selective synthesis of multiply brominated aromatic compounds from

- arylamines.” *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2570-2575.
87. F. Delmas, A. Avellaneda, C. D. Giorgio, M. Robin, E. D. Clercq, P. Timon-David, J. Galy. “Synthesis and antileishmanial activity of (1,3-benzothiazol-2-yl) amino-9-(10*H*)-acridinone derivatives.” *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 685–690.
88. D. Shi, T. D. Bradshaw, S. Wrigley, C. J. McCall, P. Lelieveld, I. Fichtner, M. F. G. Stevens, “Antitumor Benzothiazoles. 3.1 Synthesis of 2-(4-Aminophenyl) benzothiazoles and Evaluation of Their Activities against Breast Cancer Cell Lines in Vitro and in Vivo.” *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375-3384.
89. G. Revelant, S. Hesse, G. Kirsch. “Synthesis of novel 2-aminothieno[3,2-*d*] thiazoles and selenolo[3,2-*d*]thiazoles.” *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9352-9357.
90. S. Athmani, B. Iddon. “Azoles. Synthesis of derivatives of thieno[2,3-*d*]thiazole, 4*H*-pyrrolo[2,3-*d*]thiazole, 2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]thiazole and isoxazolo[3,4-*d*] thiazole from thiazolidine-2,4-dione.” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *8*, 973-977.
91. S. Athmani, B. Iddon. “Azoles. Part 10. Thiazolo[4',5';4,5]thieno[3,2-*d*] pyrimidine, a new heterocyclic ring system.” *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7689-7702.
92. K. Gewald, H. Schaefer, K. Eckert, T. Jeschke. “Neue synthese von substituierten 4-amino-chinazolinen und deren heteroanalogen.” *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 206-213.
93. K. Walczynski, O. P. Zuiderveld, H. Timmerman. “Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-npropylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists.” *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 15-23.

Partie Expérimentale I

94. L. S. Wittenbrook. “The chemistry of *N*-cyanodithioimidocarbonic acid. III. An intermediate in heterocyclic synthesis.” *J. Heterocyclic. Chem.* **1975**, *12*, 37-42.
95. E. Evers. “Structure and reactivity of activated carbon-nitrogen double bonds. 9. A new synthesis of substituted 4-amino-1, 3-thiazoles.” *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* **1985**, *327*, 604-608.
96. G. Seybold, H. Eilingsfeld. “Bicyclic compounds of the thiazole and isothiazole series.” *Liebigs Annalen der Chemie* **1979**, 1271-1279.

Chapitre 2

97. "The History of Cancer." *American Cancer Society* **2012**.
98. J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliarova-Foucher. "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008." *Eur. J. of Cancer* **2010**, *46*, 765-781.
99. C. Sawyers. "Targeted cancer therapy." *Nature* **2004**, *432*, 294-297.
100. V. T. DeVita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. "Cancer: Principles and Practice of Oncology." *Lippincott Williams & Wilkins Publishers* **2001**.
101. T. Cloughesy. "The impact of recent data on the optimization of standards of care in newly diagnosed glioblastoma." *Semin. Oncol.* **2011**, *38*, S11-S20.
102. S. J. Schramm, A. E. Campain, R. A. Scolyer, Y. H. Yang, G. J. Mann. "Review and cross-validation of gene expression signatures and melanoma prognosis" *J. Invest. Dermatol.* **2011**, *132*, 274-283.
103. L. L. Carr, J. H. Finigan, J. A. Kern. "Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer." *Med. Clin. North Am.* **2011**, *95*, 1041-1054.
104. F. Lefranc, J. Brotchi, R. Kiss. "Possible future issues in the treatment of glioblastomas, with a special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis." *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 2411-2422.
105. M. S. Soengas, S. W. Lowe. "Apoptosis and melanoma chemoresistance." *Oncogene* **2003**, *22*, 3138-3151.
106. S. Han, J. Roman. "Targeting apoptotic signaling pathways in human lung cancer." *Curr. Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 566-574.
107. P. Savage, J. Stebbing, M. Bower, T. Crook. "Why does cytotoxic chemotherapy cure only some cancers?" *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2009**, *6*, 43-52.
108. T. R. Wilson, P. G. Johnston, D. B. Longley. "Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer." *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *9*, 307-319.
109. C. E. Griguer, C. R. Oliva. "Bioenergetics pathways and therapeutic resistance in gliomas: emerging role of mitochondria." *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2421-2427.
110. C. A. La Porta. "Mechanism of drug sensitivity and resistance in melanoma." *Curr. Cancer Drug Targets* **2009**, *9*, 391-397.
111. G. V. Scagliotti, S. Novello, G. Selvaggi. "Multidrug resistance in non-small-cell lung cancer." *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, S83-S86.
112. R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger. "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a

Références

- randomised phase III study: 5-years analysis of the EORTC-NCIC trial.” *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 459-466.
113. F. Lefranc, V. Facchini, R. Kiss. “Pro-autophagic drugs: a novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas.” *Oncologist* **2007**, *12*, 1395-1403.
114. T. Mijatovic, F. Dufrasne, R. Kiss. “Cardiotonic steroids-mediated targeting of the Na⁺/K⁺-ATPase to combat chemoresistant cancers.” *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 627-646.
115. F. Lefranc, T. Mijatovic, Y. Kondo, S. Sauvage, I. Roland, O. Debeir, D. Krstic, V. Vasic, P. Gailly, S. Kondo, G. Blanco, R. Kiss. “Targeting the alpha-1 subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells.” *Neurosurgery* **2008**, *62*, 211-221.
116. V. Mathieu, C. Pirker, E. Martin de Lassalle, M. Vernier, T. Mijatovic, N. De Neve, J. F. Gaussin, M. Dehoux, F. Lefranc, W. Berger, R. Kiss. “The sodium pump alpha-1 subunit: a disease progression-related target for metastatic melanoma treatment.” *J. Cell Mol. Med.* **2009**, *13*, 3960-3972.
117. T. Mijatovic, I. Roland, E. Van Quaquebeke, B. Nilsson, A. Mathieu, F. Van Vynckt, F. Darro, G. Blanco, V. Facchini, R. Kiss. “The alpha-1 subunit of the sodium pump could represent a novel target to combat non-small cell lung cancers.” *J. Pathol.* **2007**, *121*, 170-179.
118. T. Mijatovic, U. Jungwirth, P. Heffeter, M. A. Hoda, R. Dornetshulber, R. Kiss, W. Berger. “The Na⁺/K⁺-ATPase is the Achilles heel of multi-drug-resistant cancer cells.” *Cancer Lett.* **2009**, *282*, 30-34.
119. D. G. Garcia, L. M. F. Amorim, M. V. de Castro Faria, A. S. Freire, R. E. Santelli, C. O. Da Fonseca, T. Quirico-Santos, P. Burth. “The anticancer drug perillyl alcohol is a Na/K-ATPase inhibitor.” *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, *345*, 29-34.
120. C. O. Da Fonseca, J. T. Silva, I. R. Lins, M. Simao, A. Arnobio, D. Futuro, T. Quirico-Santos. “Correlation of tumor topography and peritumoral edema of recurrent malignant gliomas with therapeutic response to intranasal administration of perillyl alcohol.” *Invest. New Drugs* **2009**, *27*, 557-564.
121. C. O. Da Fonseca, M. Simao, I. R. Lins, R. O. Caetano, D. Futuro, T. Quirico-Santos. “Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma.” *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2011**, *137*, 287-293.
122. E. Goffin, D. Lamoral-Theys, N. Tajedine, P. de Tullio, L. Mondin, F. Lefranc, P. Gailly, B. Rogister, R. Kiss, B. Pirotte. “Benzopyrans display in vitro anticancer activity and selectivity on apoptosis-resistant glioblastoma cells: Screening, synthesis of simplified

- derivatives, and structure-activity relationship analysis.” *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 834-844.
123. L. Ingrassia, F. Lefranc, J. Dewelle, L. Pottier, V. Mathieu, S. Spiegl-Kreinecker, S. Sauvage, M. El Yazidi, M. Dehoux, W. Berger, E. Van Quaquebeke, R. Kiss. “Structure-activity relationship analysis of novel derivatives of narciclasine (an Amaryllidaceae isocarbostryl derivative) as potential anticancer agents.” *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1100-1114.
124. L. Zhang, Z. Zhang, H. Guo, Y. Wang. “Na⁺/K⁺-ATPase-mediated signal transduction and Na⁺/K⁺-ATPase regulation.” *Fund. Clin. Pharmacol.* **2008**, *22*, 615-621.
125. J. Jung, H. Y. Kim, M. Kim, K. Sohn, M. Kim, K. Lee. “Translationally controlled tumor protein induces human breast epithelial cell transformation through the activation of Src.” *Oncogene* **2011**, *30*, 2264-2274.
126. D. Upadhyay, E. Lecuona, A. Comellas, D. W. Kamp, J. L. Sznajder. “Fibroblast growth factor-10 upregulates Na,K-ATPase via the MAPK pathway.” *FEBS Lett.* **2003**, *545*, 173-176.
127. A. T. Parsa, E. C. Holland. “Cooperative translational control of gene expression by Ras and Akt in cancer.” *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 607-613.
128. H. W. Lo. “Targeting Ras-Raf-ERK and its interactive pathways as a novel therapy for malignant gliomas.” *Curr. Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 840-848.
129. S. A. Holstein, R. J. Hohl. “Monoterpene regulation of Ras and Ras-related protein expression.” *J. Lipid Res.* **2003**, *44*, 1209-1215.
130. C. O. Da Fonseca, R. Linden, D. Futuro, C. R. Gattass, T. Quirico-Santos. “Ras pathway activation in gliomas: a strategic target for intranasal administration of perillyl alcohol.” *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **2008**, *56*, 267-276.

Chapitre 3

131. G. P. Moss. “Nomenclature of steroids.” *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1783-1822.
132. H. Polat, G. Dellalb, I. Bariticic, E. Pehlivan. “Annual Change of the Testosterone Hormone in Male White Goats.” *Agricultural Sciences in China* **2011**, *10*, 2312-2316.
133. Z. Wang, C. Pan, Y. Lu, S. Liu, G. Zhang, X. Zhang. “The role of inflammatory mediators in severe acute pancreatitis and regulation of glucocorticoids.” *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* **2003**, *2*, 458-462.
134. F. Kohn, W. Schill. “A new oral testosterone undecanoate formulation.” *World Journal of Urology* **2003**, *21*, 311-315.
135. G. G. Thompson, M. Small, G. D. O. Lowe, C. D. Forbes, B. K. Park, G. Scobie, M. J.

R e f e r e n c e s

- Brodie. "Effect of stanozolol on δ -aminolaevulinic acid synthase and hepatic monooxygenase activity in man and rat." *Eur. J. Clin. Pharmacology* **1984**, *26*, 587-590.
136. C. Avendaño, J. C. Menéndez. "Medicinal chemistry of anticancer drugs." *Elsevier Science* **2008**, 53-86.
137. D. A. Marsh, H. J. Brodie, W. Garrett, C. Tsai-Morris, and A. M. H. Brodie. "Aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of androstenedione derivatives." *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 788-795.
138. J. A. R. Salvador, J. F. S. Carvalho, M. A. C. Neves, S. M. Silvestre, A. J. Leitaó, M. M. C. Silva, M. L. S. Melo. "Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds." *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 324-374.
139. I. Kostova. "Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents." *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 29-46.
140. S. Mirunalini, M. Krishnaveni. "Synthetic and natural coumarins as antioxidants." *Int. J. of Pharmtech Research* **2011**, *3*, 1693-1696.
141. N. S. Dighe, S. R. Pattan, S. S. Dengale, D. S. Musmade, M. Shelar, V. Tambe, M. B. Hole. "Synthetic and pharmacological profiles of coumarins: A review." *Archives of Applied Science Research* **2010**, *2*, 65-71.
142. I. Kostova. "Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents." *Mini Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 365-374.
143. A. Beillerot, J. R. Domínguez, G. Kirsch, D. Bagrel. "Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin." *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2008**, *18*, 1102-1105.
144. L. Wu, X. Wang, W. Xu, F. Farzaneh, R. Xu. "The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives." *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 4236-4260.
145. P. Curir, F. Galeotti, M. Dolci, E. Barile, V. Lanzotti. "Pavietin, a Coumarin from *Aesculus pavia* with Antifungal Activity." *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1668-1671.
146. L. Pisani, G. Muncipinto, T. F. Miscioscia, O. Nicolotti, F. Leonetti, M. Catto, C. Caccia, P. Salvati, R. Soto-Otero, E. Mendez-Alvarez, C. Passeleu, A. Carotti. "Discovery of a Novel Class of Potent Coumarin Monoamine Oxidase B Inhibitors: Development and Biopharmacological Profiling of 7-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-[(methylamino)methyl]-2H-chromen-2-one Methanesulfonate (NW-1772) as a Highly Potent, Selective, Reversible, and Orally Active Monoamine Oxidase B Inhibitor." *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6685-6706.
147. M. J. Matos, D. Viña, C. Picciau, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte. "Synthesis and evaluation of 6-methyl-3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5053-5055.

R é f é r e n c e s

148. L. Piazzì, A. Cavalli, F. Colizzi, F. Belluti, M. Bartolini, F. Mancini, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa. "Multi-target-directed coumarin derivatives: hAChE and BACE1 inhibitors as potential anti-Alzheimer compounds." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 423-426.
149. G. Appendino, L. Maxia, M. Bascope, P. J. Houghton, G. Sanchez-Duffhues, E. Munoz, O. Sterner. "A Meroterpenoid NF- κ B Inhibitor and Drimane Sesquiterpenoids from *Asafetida*." *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1101-1104.
150. A. Donnelly, B. S. Blagg. "Novobiocin and additional inhibitors of the Hsp90 C-terminal nucleotide-binding pocket." *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2702-2717.
151. T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao. "The first total synthesis of lamellarin a 20-sulfate, a selective inhibitor of HIV-1 integrase." *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755-3757.
152. P. Anand, B. Singh, N. Singh. "A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 1175-1180.
153. S. Valente, E. Bana, E. Viry, D. Bagrel, G. Kirsch. "Synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based inhibitors of Cdc25 phosphatases." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5827-5830.
154. C. H. Blomquist, P. H. Lima, J. R. Hotchkiss. "Inhibition of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) activity of human lung microsomes by genistein, daidzein, coumestrol and C18-, C19- and C21-hydroxysteroids and ketosteroids." *Steroids* **2005**, *70*, 507-514.
155. T. Yamazaki, T. Tokiwa. "Isofraxidin, a coumarin component from *Acanthopanax senticosus*, inhibits matrix metalloproteinase-7 expression and cell invasion of human hepatoma cells." *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1716-1722.
156. S. Starcevic, P. Brozic, S. Turk, J. Cesar, T. L. Rizner, S. Gobec. "Synthesis and Biological Evaluation of (6- and 7-Phenyl) Coumarin Derivatives as Selective Nonsteroidal Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1." *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 248-261.
157. A. Behrenswerth, N. Volz, J. Torång, S. Hinz, S. Bräse, C. E. Müller. "Synthesis and pharmacological evaluation of coumarin derivatives as cannabinoid receptor antagonists and inverse agonists." *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2842-2851.
158. W. Zhong, H. Liu, M. R. Kaller, C. Henley, E. Magal, T. Nguyen, T. D. Ossulund, D. Powers, R. M. Rzasa, H. L. Wang, W. Wang, X. Xiong, J. Zhang, M. H. Normana. "Design and synthesis of quinolin-2(1H)-one derivatives as potent CDK5 inhibitors." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5384-5389.
159. L. Chen, K. M. Chang, C. L. Miaw, C. H. Liao, J. J. Chen, T. C. Wang. "Synthesis, antiproliferative, and antiplatelet activities of oxime- and amide-containing quinolin-2(1H)-

Références

- one derivatives.” *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6527-6534.
160. H. Peng, W. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L. Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow. “Syntheses and Biological Activities of a Novel Group of Steroidal Derived Inhibitors for Human CDC25A Protein Phosphatase.” *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 834-848.
161. W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds. “The Total Synthesis of the Sex Hormone Equilenin and Its Stereoisomers.” *J. Med. Chem.* **1940**, *62*, 824-839.
162. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran. “The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century.” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
163. S. N. Ananchenko, I. V. Torgov. “New syntheses of estrone, d,1-8-iso-oestrone and d,1-19-nortestosterone.” *Tetrahedron Lett.* **1963**, *23*, 1553-1558.
164. J. C. Hubert, W. N. Speckamp, H. O. Huisman. “Heterocyclic steroids XIV : Total synthesis of d,1-8,9-dehydro-13-azaestrone methyl ether.” *Tetrahedron Lett.* **1969**, *20*, 1553-1556.
165. H. O. Huisman. “Approaches to Total Synthesis of Heterocyclic Steroidal Systems.” *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 450-459.
166. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. T. K. Heusler, W. M. McIlamre. “The Total Synthesis of Steroids.” *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4974-4976.
167. K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma. “A Remarkably Simple, Highly Efficient, and Stereoselective Synthesis of Steroids and Other Polycyclic Systems. Total Synthesis of Estra-1,3,5(10)-trien-17-one via Intramolecular Capture of o-Quinodimethanes Generated by Cheletropic Elimination of SO₂.” *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463-1470.
168. J. R. Hanson. “Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry.” *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 887-899.
169. W. G. L. Aalbersberg, A. J. Barkovich, R. L. Funk, R. L. Hillard, K. P. C. Vollhardt. “Transition Metal Catalyzed Acetylene Cyclizations. 4,5-Bis(trimethylsilyl)benzocyclobutene, a Highly Strained, Versatile Synthetic Intermediate.” *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5600-5602.
170. R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt. “The Cobalt Way to *dl*-Estrone, a Highly Regiospecific Functionalization of 2,3-Bis(trimethylsilyl)estratrien-17-one.” *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *100*, 215-217.
171. R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt. “Transition-Metal-Catalyzed Alkyne Cyclizations. A Cobalt-Mediated Total Synthesis of *dl*-Estrone.” *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.
172. Y. Lee “Synthesis of oxasteroidal skeletons by (4+2) type cycloaddition of coumarin and

Références

- 6-methyl-2-pyrone with siloxydienes mediated by tert-butyldimethylsilyl triflate.” *Heterocycles* **1990**, *30*, 813-16.
173. M. E. Jung, D. A. Allen. “Use of 4-Cyanocoumarins as Dienophiles in a Facile Synthesis of Highly Substituted Dibenzopyranones.” *Org. Lett.* **2009**, *11*, 757-760.
174. K. Ohkata, Y. Lee, Y. Utsumi, K. Ishimaru, K. Akiba. “Diels-Alder Reactions of 24-(Trialkylsilyloxy)pyrylium Cations of 2H-Pyran-2-one and 2H-1-1-Benzopyran-2-one Derivatives.” *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5052-5059.
175. S. A. Shahzad, C. Venin, T. Wirth. “Diselenide- and Disulfide-Mediated Synthesis of Isocoumarins.” *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *18*, 3465-3472.
176. G. H. Jones, J. B. D. Mackenzie, A. Robertson, W. B. Whalley. “The Chemistry of Fungi. Part 11. Derivatives of 3 : 4-Dimethoxyphenol.” *J. Chem. Soc.* **1949**, *0*, 562-569.
177. A. Ogawa, K. Kondo, S. Murai, N. Sonoda. “Selenium-assisted Carbonylation of o-Hydroxyacetophenone with Carbon Monoxide.” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, *21*, 1283-1284.
178. J. Jung, J. Kim, O. Park. “Simple and Cost Effective Syntheses of 4-Hydroxycoumarin.” *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3587-3595.
179. W. Gao, W. Hou, M. Zheng. “Facile Preparation and Fluorescent Properties of 4-Hydroxycoumarin and Its Derivatives.” *Chinese J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 2011-2015.
180. M. A. Hermodson, W. M. barker, K. P. Link. “Studies on the 4-Hydroxycoumarins. Synthesis of the Metabolites and Some Other Derivatives of Warfarin.” *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 167-169.
181. J. Jung, Y. Jung, O. Park. “A Convenient One-pot Synthesis of 4-Hydroxycoumarin, 4-Hydroxythiocoumarin and 4-Hydroxyquinolin-2-(1H) -one.” *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1195-1200.
182. K. A. Nolan, J. R. Doncaster, M. S. Dunstan, K. A. Scott, A. D. Frenkel, D. Siegel, D. Ross, J. Barnes, C. Levy, D. Leys, R. C. Whitehead, I. J. Stratford, R. A. Bryce. “Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-Based Inhibitors of NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase-1 (NQO1).” *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7142-7156.
183. K. Fries, G. Finck. “Über Homologe des Cumaranon und ihre Abkömmlinge.” *Chemische Berichte* **1908**, *41*, 4271-4284.
184. K. Fries, W. Pfaffendorf. “Über ein Kondensationsprodukt des Cumaranon und seine Umwandlung in Oxindirubin.” *Chemische Berichte* **1910**, *43*, 212-219.
185. M. B. Hocking. “2-Hydroxyacetophenone Via Fries Rearrangement and Related Reactions : A Comparative Applied Study.” *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1980**, *30*, 626-641.
186. H. J. Knolker, M. Bauermeister. “180. Transition Metal-Diene Complexes in Organic

Références

- Synthesis." *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2500-2514.
187. G. Sartori, R. Maggi. "Update 1 of: Use of Solid Catalysts in Friedel-Crafts Acylation Reactions." *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 181-214.
188. L. Kürti, B. Czako. "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis." *Elsevier Science* **2005**, 180-181.
189. D. Zhao, Z. Li, J. Xiu. "Novel Fluorescent Dyes Based on Coumarin System." *Chinese J. Chem. Eng.* **2000**, *8*, 366-373.
190. P. W. Elsinghorst, W. Hartig, S. Goldhammer, J. Grosche, M. Gutschow. "A gorge-spanning, high-affinity cholinesterase inhibitor to explore b-amyloid plaques." *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3940-3946.
191. J. Jung, J. Kim, O. Park. "Efficient and Practical Syntheses of Benzothiopyran Derivatives." *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1193-1203.
192. W. Ho, L. R. Wright, E. D. Turtle, C. Mossman, L. A. Flippin. *PCT Int. Appl.* WO201056767 A1, **2010**.
193. R. Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis. "Amberlyst-15 in organic synthesis." *Arkivoc* **2012**, *i*, 570-609.
194. E. Ziegler, R. Wolf, T. Kappe. "Synthesen von Heterocyclen, 66. Mitt.: Eine einfache Synthese des 4-Hydroxycarbostryls und seiner Derivate." *Monatshefte Fur Chemie* **1965**, *96*, 418-422.
195. N. Shobana, P. Yeshoda, P. Shanmugam. "A convenient approach to the synthesis of prenyl-, furo- and pyrano-quinoline alkaloids of the rutaceae." *Tetrahedron* **1989**, *45*, 757-762.
196. J. Jampilek, R. Musiol, M. Pesko, K. Kralova, M. Vejsova, J. Carroll, A. Coffey, J. Finster, D. Tabak, H. Niedbala, V. Kozik, J. Polanski, J. Csollei, J. Dohnal. "Ring-substituted 4-Hydroxy-1*H*-quinolin-2-ones: Preparation and Biological Activity." *Molecules* **2009**, *14*, 1145-1159.
197. N. Ahmed, K. G. Brahmhatt, S. Sabde, D. Mitra, I. P. Singh, K. K. Bhutani. "Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols." *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2872-2879.
198. E. A. Mohamed. "One Step Synthesis 4-Hydroxycarbostryls VI." *J. Chem. Soc. Pak.* **1991**, *13*, 166-168.
199. W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi. "Ligand-Controlled α -Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Arylation of Butyl Vinyl Ether." *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3654-3655.
200. W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco. " α -Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Arylation of Acyclic Enol Ethers." *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481-1486.

Références

201. E. Negishi. "In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis." *John Wiley & Sons: New York*, **2002**.
202. A. L. Hansen, T. Skrydstrup. "Regioselective Heck Couplings of α , β -Unsaturated Tosylates and Mesylates with Electron-Rich Olefins." *Org. Lett.* **2005**, *25*, 5585-5587.
203. S. Valente, G. Kirsch. "Facile synthesis of 4-acetyl-coumarins, -thiocoumarin and -quinolin-2(1*H*)-one via very high α -regioselective Heck coupling on tosylates." *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3429-3432.
204. Y. Kato, S. Okada, K. Tomimoto, T. Mase. "A facile bromination of hydroxyheteroarenes." *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4849-4851.
205. A. L. Hopkins, J. Ren, J. Milton, R. J. Hazen, J. H. Chan, D. I. Stuart, D. K. Stammers. "Design of Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase with Improved Drug Resistance Properties. 1." *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5912-5922.
206. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel. "Palladium chloride-catalyzed oxidation of olefins." *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93-102.
207. E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson. "Comprehensive organometallic chemistry." *Pergamon Press, Oxford* **1982**.
208. J. Tsuji. "Palladium reagents and catalysts." *John Wiley & Sons: New York* **1995**.
209. J. L. Malleron, J. C. Fiaud, J. Y. Legros. "Handbook of palladium-catalysed organic reactions." *Academic Press, London* **1997**.
210. J. Tsuji. "Expanding industrial applications of palladium catalysts." *Synthesis* **1990**, *1990*, 739-749.
211. S. Hesse. *Thèse Université de Metz* **2002**.
212. R. F. Heck, J. P. Nolley. "Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides." *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
213. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. "A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes, and Bromopyridines." *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
214. D. Milstein, J. K. Stille. "Palladium-Catalyzed Coupling of Tetraorganotin Compounds with Aryl and Benzyl Halides. Synthetic Utility and Mechanism." *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.
215. N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki. "The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases." *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
216. Y. Hatanaka, T. Hiyama. "Cross-Coupling of Organosilanes with Organic Halides Mediated by Palladium Catalyst and Tris(diethylamino)sulfonium

Références

- Difluorotrimethylsilicate." *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
217. H. A. Dieck, R. F. Heck. "Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136.
218. A. De Meijere, F. E. Meyer. "Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379-2411.
219. H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami. "Oxidative Addition Reaction of 1,3-Dialkyl-5-fluoro-6-iodouracils to Low-valent Transition Metal Complexes." *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 751-754.
220. P. Fitton, E. A. Rick. "Addition of aryl halides to tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)." *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287-291.
221. W. Cabri, I. Candiani. "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction." *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.
222. R. F. Heck. "Palladium-Catalyzed Reactions of Organic Halides with Olefins." *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 146-151.
223. C. Andersson, A. Hallberg. "Regiochemistry of Palladium-Catalyzed Arylation Reactions of Enol Ethers. Electronic Control of Selection for α - or β -Arylation." *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3529-3536.
224. I. Arai, G. D. Daves. "Palladium-Catalyzed Phenylation of Enol Ethers and Acetates." *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 21-23.
225. G. T. Crisp. "Variations on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis." *Chem. Soc. Reviews* **1998**, *27*, 427-436.
226. T. Jeffery. "Heck-type Reactions in Water." *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051-3054.
227. W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm. "Heck reaction catalyzed by phosphapalladacycles in non-aqueous ionic liquids." *J. Organometal. Chem.* **1999**, *572*, 141-145.
228. S. Berteina, S. Wendeborn, A. D. Mesmaeker. "Radical and Palladium-Mediated Cyclizations of Ortho-Iodo Benzyl Enamines : Application to Solid Phase Synthesis." *Synlett* **1998**, *1998*, 1231-1233.
229. Q. Yao, E. P. Kinney, Z. Yang. "Ligand-Free Heck Reaction: Pd(OAc)₂ as an Active Catalyst Revisited." *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7528-7531.
230. W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco. "Heck Reaction on Anthraquinone Derivatives: Ligand, Solvent, and Salt Effects." *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800.
231. C. A. Tolman. "Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis." *Chem. Review* **1977**, *77*, 313-348.
232. C. Amatore, A. Jutand. "Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems."

Références

- J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 254-278.
233. O. Diels, K. Alder. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1928**, 460, 98-122.
234. W. Albrecht. "Additionsproducte von Cyclopentadien und Chinonen." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1906**, 248, 31-49.
235. K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis. "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.
236. K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu. "A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons." *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 722-725.
237. R. B. Woodward, R. Hoffmann. "Stereochemistry of Electrocyclic Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395-397.
238. I. Fleming. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions." *John Wiley & Sons: London* **1978**.
239. J. Sauer, R. Sustmann. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey." *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779-807.
240. D. Ginsburg. "The role of secondary orbital interactions in control of organic reaction." *Tetrahedron* **1983**, 39, 2095-2135.
241. C. Spino, M. Pesant, Y. Dory. "A New Look at the Diels-Alder Transition State." *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3262-3265.
242. G. J. Bodwell, Z. Pi, I. R. Pottie. "Electron Deficient Dienes. 2. One Step Synthesis of a Coumarin-Fused Electron Deficient Diene and its Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions with Enamines." *Synlett.* **1999**, 4, 477-479.
243. K. N. Houk. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions." *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092-4094.
244. J. G. Martin, R. K. Hill. "Stereochemistry of The Diels-Alder Reaction." *Chem. Rev.* **1961**, 61, 537-562.
245. M. Mintas, D. I. Schuster. "Stereochemistry and Mechanism of [4+2] Photocycloaddition of Pummerer's Ketone to Furan." *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2306-2307.
246. P. Yates, P. Eaton. "Acceleration of Diels-Alder Reaction by Aluminium Chloride." *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.
247. F. Fringuelli, A. Taticchi. "The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods." *John Wiley & Sons* **2001**.
248. S. Valente, Z. Xu, E. Bana, C. Zwergel, A. Mai, C. Jacob, P. Meiser, D. Bagrel, A. M. S. Silva, G. Kirsch. "Reactivity of 4-Vinyl-2H-1-benzopyran-2-ones in Diels-Alder Cycloaddition Reactions: Access to Coumarin-Based Polycycles with Cdc25 Phosphatase-

- Inhibiting Activity.” *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *14*, 2869-2877.
249. J. F. W. McOmie, D. E. West. “3,3'-Dihydroxybiphenyl.” *Org. Synth.* **1969**, *49*, 50.
250. J. Beauhaire, N. Es-Safi, F. Boyer, L. Kerhoas, C. le Guerneve, P. Ducrota. “Synthesis of modified proanthocyanidins: introduction of acyl substituents at C-8 of catechin. Selective synthesis of a C-4 O C-3 ether-linked procyanidin-like dimer.” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 559-562.

Partie Expérimentale II

251. N. P. Buu-hoi, D. Lavit, N. D. Xuong. “Some Syntheses From *p*-Fluoroanisole.” *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1617-1621.
252. D. R. Buckle, B. C. C. Cantello, H. Smith, B. A. Spicer. “Antiallergic Activity of 4-Hydroxy-3-nitrocoumarins.” *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 391-394.
253. M. Kiyotada. *Nippon Kagaku Zasshi* **1957**, *78*, 517-520.
254. E. Ziegler, H. Maier. “Zur Chemie des 4-Hydroxy-eumarin.” *Monatshefte Fur Chemie* **1958**, *89*, 143-153.
255. O. S. Wolfbeis. “Darstellung und Fluoreszenzspektren von 7-Dialkylamino-4-Hydroxyeumarinen.” *Monatshefte Fur Chemie* **1977**, *108*, 499-503.
256. E. A. Pauw. “Carbon suboxide and its reaction with amines.” *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1936**, *55*, 215-216.
257. C. C. Price, B. H. Veizen. “Some derivatives of oxanilide.” *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 386-392.
258. F. D. Chattaway, F. A. Mason. “XXVIII.-Halogen derivatives of malonanilide, ethyl malonanilate, and malonanilic acid.” *J. Chem. Soc. Trans.* **1910**, *97*, 339-345.
259. K. Arya, M. Agarwal. “Microwave prompted multigram synthesis, structural determination, and photo-antiproliferative activity of fluorinated 4-hydroxyquinolinones.” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 86-93.
260. E. O. M. Rufchahi, A. G. Gilani. “Synthesis, characterization and spectroscopic properties of some new azo disperse dyes derived from 4-hydroxybenzo[*h*]quinolin-2-(1*H*)-one as a new synthesized enol type coupling component.” *Dyes and Pigments* **2012**, *95*, 632-638.
261. A. Feigenbaum, J. Pete, D. Scholler. “Photochemical Reactivity of α -Sulfonyloxy Enones: An Easy Method for Arylation of 1,2-Diketones.” *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2355-2360.
262. A. B. Ahvale, H. Prokopcov á J. Sefcovicov á W. Steinschifter, A. E. T äubl, G. Uray, W. Stadlbauer. “4-Cyano-6,7-dimethoxycarbostyrils with Solvent- and pH-Independent High

- Fluorescence Quantum Yields and Emission Maxima.” *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3, 563-571.
263. M. L. N. Rao, V. Venkatesh, D. N. Jadhav. “Palladium-Catalyzed Synthesis of 4-Arylcoumarins Using Triarylbi-muth Compounds as Atom-Efficient Multicoupling Organometallic Nucleophiles.” *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 20, 3945-3955.
264. T. N. Glasnov, C. O. Kappe. “Microwave-Assisted Click Chemistry for the Preparation of 3- and 4-Triazolyl-2(1*H*)-quinolones as Potential Fluorescent Probes.” *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1261-1265.
265. A. G. Osborne, J. M. Buley, H. Clarke, R. C. H. Dakin, P. Price. “2,4-Dihalogenoquinolines. Synthesis, Orientation Effects and ¹H and ¹³C NMR Spectral Studies.” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2747-2755.
266. B. Gerhard. *Chemische Technik (Leipzig, Germany)* **1957**, V9, 388-392.

Chapitre 4

267. D. O. Morgan. “The Cell Cycle : principles of control.” *New Science Press Ltd.* **2007**.
268. E. Viry. *Thèse Université de Metz* **2010**.
269. K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman. “The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer.” *Cell Prolif.* **2003**, 36, 131-149.
270. R. Boutros, C. Dozier, B. Ducommun. “The when and wheres of CDC25 phosphatases.” *Current Opinion in Cell Biology* **2006**, 18, 185-191.
271. D. K. Dimova, N. J. Dyson. “The E2F transcriptional network: old acquaintances with new faces.” *Oncogene* **2005**, 24, 2810-2826.
272. D. O. Morgan. “Regulation of the APC and the exit from mitosis.” *Nat. Cell Biol.* **1999**, 1, E47-E53.
273. R. Boutros, V. Lobjois, B. Ducommun. “CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? Good targets?” *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, 7, 495-507.
274. M. G. Cangi, B. Cukor, P. Soung, S. Signoretti, G. Moreira, M. Ranashinge, B. Cady, M. Pagano, M. Loda. “Role of the Cdc25A phosphatase in human breast cancer.” *J. Clinical Investigation.* **2000**, 106, 753-761.
275. M. Contour-Galcera, A. Sidhu, G. Prévost, D. Bigg, B. Ducommun. “What’s new on CDC25 phosphatase inhibitors.” *Pharmacology & Therapeutics* 2007, 115, 1-12.
276. M. Contour-Galcera, O. Lavergne, M. Brezak, B. Ducommun, G. Prévost. “Synthesis of small molecule CDC25 phosphatases inhibitors.” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5809-

- 5812.
277. O. Lavergne, A. Fernandes, L. Br  hu, A. Sidhu, M. Br  zak, G. Pr  vost, B. Ducommun, M. Contour-Galcerá. “Synthesis and biological evaluation of novel heterocyclic quinones as inhibitors of the dual specificity protein phosphatase CDC25C.” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 171-175.
278. M. Brezak, M. Quaranta, O. Mond  sert, M. Galcerá, O. Lavergne, F. Alby, M. Cazales, V. Baldin, C. Thuri au, J. Harnett, C. Lanco, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun. “A Novel Synthetic Inhibitor of CDC25 Phosphatases: BN82002.” *Cancer Research* **2004**, *64*, 3320-3325.
279. M. Brezak, A. Valette, M. Quaranta, M. Galcerá, D. Jullien, P. G. Kasprzyk, G. P. Prevost, B. Ducommun. “IRC-083864, a novel bis quinone inhibitor of CDC25 phosphatases active against human cancer cells.” *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 1449-1456.
280. J. Sohn, B. Kiburz, Z. Li, L. Deng, A. Safi, M. C. Pirrung, J. Rudolph. “Inhibition of Cdc25 Phosphatases by Indolyldihydroxyquinones.” *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2580-2588.
281. E. Viry, A. Anwar, G. Kirsch, C. Jacob, M. Diederich, D. Bagrel. “Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases.” *Int. J. Oncol.* **2011**, *38*, 1103-1111.
282. E. Sibille, E. Bana, W. Chaouni, M. Diederich, D. Bagrel, P. Chaimbault. “Development of a matrix-assisted laser desorption/ionization–mass spectrometry screening test to evidence reversible and irreversible inhibitors of CDC25 phosphatases.” *Anal. Biochem.* **2012**, *430*, 83-91.
283. T. D. Gilmore. “Introduction to NF- B: players, pathways, perspectives.” *Oncogene* **2006**, *25*, 6680-6684.
284. C. Monaco, E. Andreakos, S. Kiriakidis, C. Mauri, C. Bicknell, B. Foxwell, N. Cheshire, E. Paleolog, M. Feldmann. “Canonical pathway of nuclear factor- B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis.” *PNAS* **2004**, *101*, 5634-5639.
285. R. O. Escarcega, S. Fuentes-Alexandroy, M. Garcia-Carrascoy, A. Gatica, A. Zamoraz. “The Transcription Factor Nuclear Factor-kappa B and Cancer.” *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 154-161.
286. A. Garg, B. Aggarwal. “Nuclear transcription factor- B as a target for cancer drug development.” *Leukemia* **2002**, *16*, 1053-1068.

Publications



Original article

4-Bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl-phenyl methanone (**12b**) inhibits Na⁺/K⁺-ATPase and Ras oncogene activity in cancer cells

Florence Lefranc^{a,1}, Zhanjie Xu^{e,1}, Patricia Burth^f, Véronique Mathieu^b, Germain Revelant^e, Mauro Velho de Castro Faria^g, Caroline Noyon^c, Diogo Gomes Garcia^f, Damien Dufour^c, Céline Bruyère^b, Cassiano Felipe Gonçalves-de-Albuquerque^f, Pierre Van Antwerpen^{c,d}, Bernard Rogister^h, Stéphanie Hesse^e, Gilbert Kirsch^{e,*,1}, Robert Kiss^{b,*,1}

^a Service de Neurochirurgie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^b Laboratoire de Toxicologie, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^c Laboratoire de Chimie Pharmaceutique Organique, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^d Plate-Forme Analytique, Faculté de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^e Université de Lorraine, Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 METZ, France

^f Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n Campus do Valonguinho, Centro-Niteroi, Rio de Janeiro, Brazil

^g Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^h Laboratoire de Neurobiologie du Développement, GIGA-Neurosciences, Université de Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 July 2012

Received in revised form

16 January 2013

Accepted 22 January 2013

Available online 16 February 2013

Keywords:

Thiazoles

Thienothiazoles

Perillyl alcohol

In vitro

Na⁺/K⁺-ATPase

Ras oncogene

Apoptosis resistance

ABSTRACT

The *in vitro* growth inhibitory activity of 26 thiazoles (including 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles) and 5 thienothiazoles was assessed on a panel of 6 human cancer cell lines, including glioma cell lines. (4-Chloro-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (**12a**) and (4-bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (**12b**) displayed ~10 times greater *in vitro* growth inhibitory activity than perillyl alcohol (POH), which therapeutically benefits glioma patients through the inhibition of both alpha-1 Na⁺/K⁺-ATPase (NAK) and Ras oncogene activity. The *in vitro* cytostatic activities (as revealed by quantitative videomicroscopy) displayed by **12a** and **12b** were independent of the intrinsic resistance to pro-apoptotic stimuli associated with cancer cells. Compounds **12a** and **12b** displayed relatively similar inhibitory activities on purified guinea pig brain preparations that mainly express NAK alpha-2 and alpha-3 subunits, whereas only compound **12b** was efficacious against purified guinea pig kidney preparations that mainly express the NAK alpha-1 subunit, which is also expressed in gliomas, melanomas and non-small-cell lung cancers NSCLCs.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Gliomas, especially glioblastomas [1], melanomas [2] and NSCLCs [3] are associated with dismal prognoses because they are

intrinsically resistant to pro-apoptotic stimuli [4–6]. Thus, these cancers are also resistant to conventional radiotherapy and chemotherapy [7,8]. In addition, they develop the multidrug resistance (MDR) phenotype during chronic chemotherapy [9–11]. Treatments whose main effects do not relate to the activation of apoptosis are of particular interest to combat these cancers. For example, the alkylating drug temozolomide, which contributes significant therapeutic benefits to glioblastoma patients [12], induces sustained and irreversible pro-autophagic effects in glioma cells [13].

Innovative approaches to combat several types of cancers associated with dismal prognoses involve the inhibition of various types of ion channels, and we pay particular attention to the alpha-1 subunit of the Na⁺/K⁺-ATPase (NAK) in our group [14], which is significantly overexpressed in gliomas [15], melanomas [16], and

Abbreviations: AECs, alveolar epithelial cells; ATCC, American Type Culture Collection; DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen; ECACC, European Collection of Cell Culture; FGF-10, fibroblast growth factor 10; GBM, glioblastoma; GGR, global growth ratio; K⁺-pnppase, K⁺ activated-p-nitrophenylphosphatase; MDR, multidrug resistance; MTT, 3-(4,5)-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide; NAK, Na⁺/K⁺-ATPase; NSCLC, non-small-cell lung carcinoma; POH, perillyl alcohol; QVM, quantitative videomicroscopy.

* Corresponding author. Tel.: +32 477622083.

** Corresponding author. Tel.: +33 0387315295.

E-mail addresses: kirsch@univ-metz.fr (G. Kirsch), rkiss@ulb.ac.be (R. Kiss).

¹ Authors contributed equally to this article.

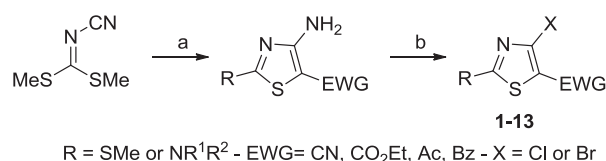
NSCLCs [17]. Impairing NAK alpha-1 subunit activity kills cancer cells, and the effect is more detrimental to cancer cells than to normal cells [15,16]. Such impairment induces irreversible autophagy in glioma cells and lysosomal membrane permeabilization-related cell death in NSCLC cells [14]. In addition, impairing NAK alpha-1 activity represents an efficient approach to killing MDR cancer cells [18].

The most potent NAK ligands include cardiotonic steroids (cardenolides and bufadienolides), which are useful to treat heart failure, but they cannot be used safely as anticancer agents due to their narrow therapeutic indices [14]. In contrast, NAK inhibitors such as perillyl alcohol (POH) [19] are much less potent than cardiotonic steroids, but they nevertheless contribute significant therapeutic benefits to glioma patients [20,21]. In our group, we have adopted a pharmacological strategy that consists of analyzing the *in vitro* growth inhibitory effects of original compounds in a panel of murine and cancer cell lines that include apoptosis-sensitive versus apoptosis-resistant models. Once we have identified compounds that are active against apoptosis-resistant cancer cells, especially glioma apoptosis-resistant ones, we investigate whether these active compounds display anti-NAK activity. Adopting this strategy in the current study, we identified compound **12b**, which decreased the growth of apoptosis-resistant glioma cells, a feature that seems to partly relate to anti-NAK activity. Indeed, the present study describes the design and characterization of the *in vitro* growth inhibitory activity (by means of an MTT colorimetric assay [15–17]) of 31 novel compounds; 26 thiazoles (including 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles) and 5 thienothiazoles were tested against a panel of 6 human cancer cell lines, which included 3 cell lines that display sensitivity to pro-apoptotic stimuli (the MCF-7 breast [22], the PC-3 prostate [22], and the Hs683 oligodendroglioma [23] cancer cell lines) and 3 cell lines that display various levels of resistance to pro-apoptotic stimuli (the U373 glioblastoma [23], the SKMEL-28 melanoma [24] and the A549 NSCLC [25] cell lines). Two compounds (**12a** and **12b**) displayed IC_{50} *in vitro* growth inhibitory concentrations < 100 μ M against all 6 cancer cell lines, and they were further analyzed in terms of anti-NAK activity. The most potent NAK inhibitor, **12b**, was then assayed for anti-Ras oncogene activity because POH, in addition to its anti-NAK activity [19], also inhibits Ras activity [26,27], and Ras represents a promising anticancer target for many cancer types [28], including gliomas [29]. Lastly, computer-assisted phase-contrast microscopy (quantitative videomicroscopy [15,17,23]) was used to determine whether **12b** induced cytotoxic or cytostatic effects on cancer cells.

2. Chemistry

Recently, we described a one-pot, four-step procedure to synthesize 4-amino-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles (Scheme 1) [30]. Here, we report the transformation of these compounds to 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles and the synthesis of thieno[2,3-*d*]thiazoles.

The Sandmeyer reaction is one of the most commonly used procedures to convert a primary amine into a halogen. Therefore,



Scheme 1. Synthesis of 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles. Conditions and reagents: (a) (i) Na₂S·9H₂O, DMF, 70 °C, 2 h (ii) X-CH₂-EWG, 70 °C, 2 h (iii) K₂CO₃, 70 °C, 1 h (iv) R¹R²NH; (b) *t*BuONO, CuX₂, CH₃CN, reflux.

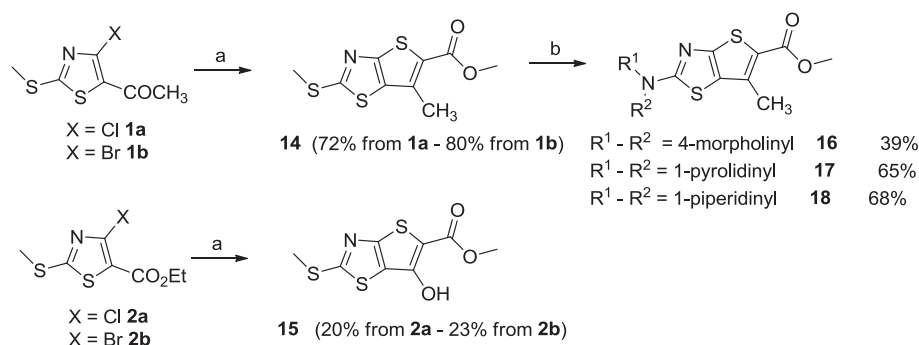
we first tried these classical conditions on several 4-amino-1,3-thiazoles, but the reactions either failed or the yields were rather low. In some cases (e.g., when a cyano group was present at position 5), we obtained some chlorothiazolotriazine derivatives, which resulted from an intramolecular cyclization [31]. We then turned our attention to Doyle's method [32], which we have used successfully to synthesize a thiophene series [33]. This method also works on 2-amino-1,3-thiazoles [34]. 4-Chloro- and 4-bromo-1,3-thiazoles were obtained via this substitutive deamination protocol with moderate to good yields (Scheme 1, Table 1). Generally, bromo derivatives (**1b–13b**) were obtained in higher yields than chloro derivatives (**1a–13a**). This feature could relate to the greater reactivity of CuBr₂ compared to CuCl₂ as emphasized in Ref. [32] (and more precisely in Note 23 of Ref. [32]), in which the authors report that in a competition experiment at 65 °C between CuCl₂ (7.0 mmol) and CuBr₂ (7.0 mmol) that employed *p*-nitroaniline (10 mmol) and *tert*-butyl nitrite (15 mmol), the recovered yield of *p*-bromonitrobenzene (57%) was twice that of *p*-chloronitrobenzene (29%).

The proximity of the halogen and the electron-withdrawing group then allowed several transformations, including access to fused thiazoles. Thieno[2,3-*d*]thiazoles could be synthesized starting either from thiophenes or from thiazoles. For example, 4-bromo-5-nitrothiophene has been used as starting material and converted via thiocyanate to the corresponding thienothiazoles [35]. Thienothiazole-2-carboxamides have been synthesized starting from aminothiophenes [36]. The construction of a thiophene ring onto thiazole has also been described. Often, this ring formation involves a reaction on a chloroformylthiazole; these derivatives have been prepared starting from thiohydantoin [37] or thiazolidine-2,4-dione [38,39]. Here, we reported the condensation of methylthioglycolate on 4-halogenothiazoles (**1a,b** and **2a,b**) and the subsequent cyclization with sodium methylate to afford the corresponding thienothiazoles (**14** and **15**) in moderate to good yields (Scheme 2). We then took advantage of the good leaving group properties of the methylsulfanyl group and performed a S_NAr reaction with secondary amines. Compound **14** was refluxed

Table 1
Synthesis of 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles.

Structure	EWG ^a	X = Cl	Yield (%)	X = Br	Yield (%)
	Ac	1a	80	1b	85
	CO ₂ Et	2a	78	2b	87
	Bz	3a	31	3b	68
	CN	4a	83	4b	81
	Ac	5a	42	5b	55
	CO ₂ Et	6a	43	6b	40
	Bz	7a	61	7b	76
	CN	8a	52	8b	76
	CO ₂ Et	9a	54	9b	64
	Bz	10a	66	10b	71
	CN	11a	48	11b	91
		Bz	12a	59	12b
CN		13a	50	13b	76

^a EWG = electron withdrawing group.



Scheme 2. Synthesis of thieno[2,3-d]thiazoles. Conditions and reagents: (a) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, MeONa ; (b) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, reflux.

with excess amine overnight and led to compounds **16–18** in 39%–68% yields (Scheme 2).

3. Results

3.1. Determination of the *in vitro* growth inhibitory IC_{50} concentration

Of the 31 compounds synthesized for this study, 16 displayed an IC_{50} *in vitro* growth inhibitory concentration $< 100 \mu\text{M}$ in at least one of the 6 cancer cell lines analyzed (Table 2). The remaining 15 compounds displayed IC_{50} concentrations $> 100 \mu\text{M}$ in each of the 6 cell lines analyzed (data not shown).

POH displayed IC_{50} inhibitory concentrations $> 1000 \mu\text{M}$ in each of the 6 cell lines analyzed (Table 2). In fact, of the 31 compounds synthesized, only **12a** and **12b** displayed IC_{50} concentrations $< 100 \mu\text{M}$ for each of the 6 cell lines analyzed (Table 2). In addition, **12a** and **12b** displayed similar *in vitro* growth inhibition toward not only those cancer cell lines with various levels of resistance to pro-apoptotic stimuli (i.e., U373 glioblastoma [23], SKMEL-28 melanoma [24] and A549 NSCLC [25] cells) but also those lines that are sensitive to pro-apoptotic stimuli (i.e., MCF-7 breast [22] and PC-3 prostate [22] cancer, and Hs683 oligodendroglioma [23] cells; Table 2).

3.2. Evaluation of the *in vitro* growth inhibitory IC_{50} concentration of **12a** and **12b** in normal astrocytes

Primocultures of mouse normal astrocytes were established as validated previously [40] and detailed in the Materials and Methods. Compounds **12a** and **12b** were thus assayed by means of the MTT colorimetric assay on normal mouse astrocytes at 0 (control), 30, 60 and $300 \mu\text{M}$ without reaching growth inhibition below 50% (data not shown). At $300 \mu\text{M}$, the *in vitro* growth inhibition induced by **12a** and **12b** were 86 ± 4 and $68 \pm 6 \mu\text{M}$, respectively. Compound **12a** and **12b** thus displayed bioselectivity indices > 5 in terms of *in vitro* growth inhibition between normal and tumor astrocytes.

3.3. *In vitro* stability determination for compounds **12a** and **12b**

The stability of compounds **12a** and **12b** was determined as detailed in the Materials and Methods. Fig. 1 shows that compound **12a** remained stable over time (72 h) in both water and RPMI cell culture media, while compound **12b** degraded over time. A comparison of the data in Table 1 with those in Fig. 1 suggests that the degradation process observed for compound **12b** compared to compound **12a** did not impair its *in vitro* growth inhibitory activity in various cancer cell lines.

3.4. Evaluation of the cytotoxic versus cytostatic nature of the compounds in this study

As indicated above, only 2 compounds, **12a** and **12b**, displayed IC_{50} growth inhibitory concentrations $< 100 \mu\text{M}$ for each of the 6 cancer cell lines analyzed (Table 2). These 2 compounds were thus analyzed by quantitative videomicroscopy, which revealed that their effect is cytostatic rather than cytotoxic in Hs683 glioma cells, as illustrated by the morphological analyzes in Fig. 2. Indeed, Fig. 3 indicates that **12a** (Fig. 3A) and **12b** (Fig. 3B) delayed Hs683 population growth: calculations of the global growth ratio (GGR; see the legend to Fig. 3) revealed that at $40 \mu\text{M}$ **12a** (Fig. 3C) and **12b** (Fig. 3D) decreased the growth of Hs683 cell populations by $\sim 40\%$. This growth inhibition began on the 48th hour of cell culture and remained until the 72nd hour of culture (Fig. 3C, D). Compounds **12a** and **12b** both exhibited GGR indices of 0.6 (see the legend to Fig. 3) at $40 \mu\text{M}$; this value was in agreement with the IC_{50} concentrations ($\sim 40 \mu\text{M}$) obtained from the MTT colorimetric assay on Hs683 glioma cells (Table 2).

3.5. Inhibition of the $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ activity

Compounds **12a** and **12b** displayed inhibitory effects on the growth of various cancer cell lines when compared to POH (Table 2). NAK inhibitory activity was analyzed at a concentration of 1 mM, i.e., the concentration used to demonstrate POH-related anti-NAK activity [24]. Compounds **12a** and **12b** displayed inhibitory activity $> 50\%$ at 1 mM on purified guinea pig brain NAK (Fig. 4A), whereas only compound **12b** displayed inhibitory activity $> 50\%$ at 1 mM on purified guinea pig kidney NAK (Fig. 4B). As a benchmark, Fig. 4A, B also include the inhibition obtained with 1 mM POH.

As shown in Fig. 4C, compound **12b** inhibited purified kidney and brain NAK with some differences. The NAK IC_{50} concentration for **12b** was approximately 0.25 mM for the purified brain enzyme (including mainly α_2 and α_3 NAK isoforms) and approximately 0.35 mM for the whole brain homogenate (Fig. 4C). However, **12b** displayed a lower inhibitory potency for the kidney α_1 isoform. In this case, the **12b**-related anti-NAK IC_{50} concentration was approximately 0.55 mM for both the purified and the homogenate kidney enzymes (Fig. 4D). Fig. 4C and D also show that the ouabain-insensitive $\text{Mg}^{++}\text{ATPases}$ in the brain and kidney tissue homogenates were not affected within the range of drug concentrations tested.

Kinetic studies were performed to evaluate the influence of a fixed concentration of compound **12b** on the activation of brain- or kidney-purified NAK by Na^+ , K^+ and ATP (Fig. 5); the results revealed that **12b** interacts by non-competitive inhibition with both ions. Double reciprocal plots also demonstrated that

Table 2
Characterization of the *in vitro* growth inhibitory activity of 4-halogeno-2,5-disubstituted-1,3-thiazoles and thieno[2,3-d]thiazoles on a panel of six human cancer cell lines.

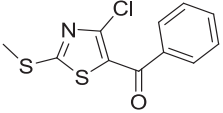
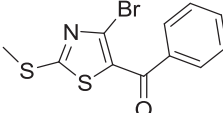
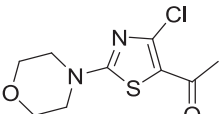
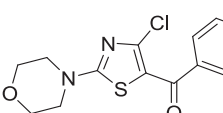
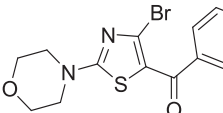
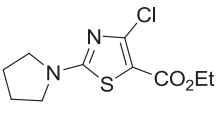
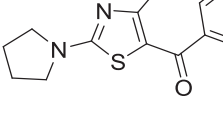
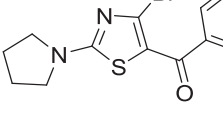
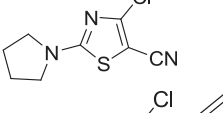
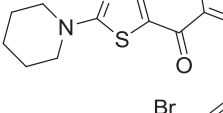
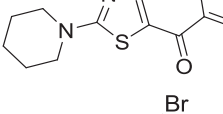
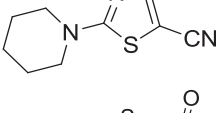
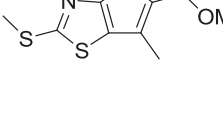
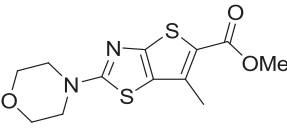
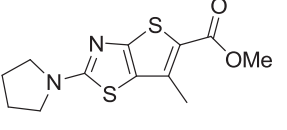
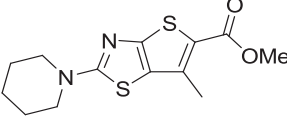
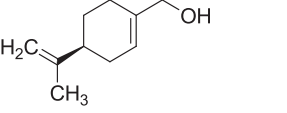
Compound ^a	Chemical structure	Growth inhibitory IC ₅₀ (μM) concentration after culturing the cancer cells for 72 h with the compound of interest ^b						
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	Mean ± SEM
3a		91	*	*	*	*	*	>99
3b		67	97	*	89	*	*	>92
5a		88	*	*	83	*	*	>95
7a		70	78	*	92	*	*	>90
7b		51	84	*	*	93	*	>88
9a		79	61	78	*	54	82	>76
10a		63	50	*	82	44	98	>73
10b		69	97	*	*	*	*	>94
11a		99	*	*	*	*	*	>99
12a		56	41	69	96	36	91	65 ± 10
12b		35	48	62	78	38	91	59 ± 9
13b		77	93	*	*	84	*	>92
14		69	78	90	92	79	*	**

Table 2 (continued)

Compound ^a	Chemical structure	Growth inhibitory IC ₅₀ (μM) concentration after culturing the cancer cells for 72 h with the compound of interest ^b						Mean ± SEM
		MCF-7	A549	PC-3	U373	Hs683	SKMEL-28	
16		78	96	*	*	92	*	**
17		56	86	*	89	91	*	**
18		90	*	93	*	*	*	**
POH		**	**	**	**	**	**	>1000

* > 100 μM; ** > 1000 μM.

^a Only those compounds with an IC₅₀ concentration < 100 μM on at least one of the six cancer cell lines are reported in Table 2. Thus, those compounds that displayed IC₅₀ concentrations > 100 μM on each of the six cell lines analyzed are not reported in Table 2. The IC₅₀ concentrations of perillyl alcohol (POH), a reference compound in the current study, are reported in Table 2.

^b The *in vitro* growth inhibitory IC₅₀ concentrations were determined using the MTT colorimetric assay. The human cell lines include the MCF-7 breast cancer (DSMZ code ACC115), the A549 NSCLC (DSMZ code ACC107), the PC-3 prostate cancer (DSMZ code ACC465), the U373 glioblastoma (ECACC code 08061901), the Hs683 oligodendroglioma (ATCC code HTB-138) and the SKMEL-28 melanoma (ATCC code HTB-72) cell lines.

compound **12b** acted on purified NAK through an uncompetitive inhibition toward the substrate ATP, regardless of the enzyme origin.

K⁺-activated-p-nitrophenylphosphatase (K⁺-pnppase) activity, which measures phase II of the catalytic NAK cycle, was not inhibited by **12b** in the kidney purified preparations, whereas the brain enzyme was affected (Fig. 6).

3.6. Compound **12b** inhibits Ras oncogene activity

Compound **12b** displays *in vitro* growth inhibitory activity with an IC₅₀ < 100 μM on each of the 6 cancer cell lines tested, an effect that was independent of the cell lines' resistance to pro-apoptotic stimuli (Table 2). In addition, **12b** also displayed inhibitory

activity on the α1 NAK subunit (Fig. 4B). As detailed in the Discussion, NAK and Ras interplay to cross-regulate each other's activity. We therefore analyzed the anti-Ras activity of **12b** and used POH as a dual reference compound for anti-Ras activity [26,27] and anti-α1 NAK subunit activity [19]. The data in Fig. 7 show that at 40 μM (the MTT colorimetric assay IC₅₀ concentration; Table 2) **12b** reduced the Ras activity of Hs683 glioma cells by > 50%; this effect was more rapid and efficient than the anti-Ras activity of 2 mM POH.

4. Discussion

Targeting the ion channels overexpressed in chemoresistant cancers is a new anti-cancer strategy [50]. One promising target is the α1 NAK channel subunit [14], which is overexpressed in gliomas [15], melanomas [16], NSCLCs [17] and other cancer types [14]. The most potent α NAK subunit inhibitors are related to cardiotonic steroids, which are useful for treating heart failure but have narrow therapeutic indices [14]. Therefore, these compounds cannot be used safely as anticancer agents, even if the potential of these compounds as anticancer drugs [41–43], including drugs for MDR cancers [18], are heavily emphasized. Non-cardiotonic, steroid-related compounds also inhibit NAK activity, although the effect is less pronounced than for cardiotonic steroids [14]. Non-cardiotonic, steroid-related drugs include coumestans, iantherans, gossypol, aplysallene, kaur-16-en-19-oic acid derivatives and dienome A. Among these drugs, *in vitro* anticancer activity has already been demonstrated for gossypol, kaur-16-en-19-oic acid derivatives and dienome A (see Ref. [14] for review). More recently, anti-NAK activity has been reported for POH [19], a monoterpene found in the essential oils of lavender, peppermint, spearmint, sage, cherries, cranberries, lemongrass, and wild bergamot [44]. POH also displays

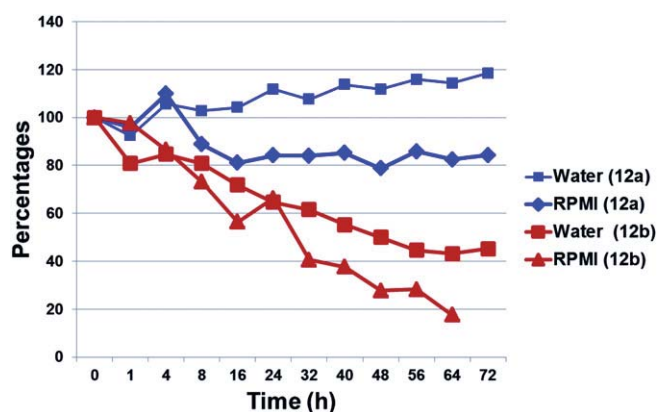


Fig. 1. Stability analyzes of compounds **12a** and **12b** over 72 h in water versus RPMI cell culture medium.

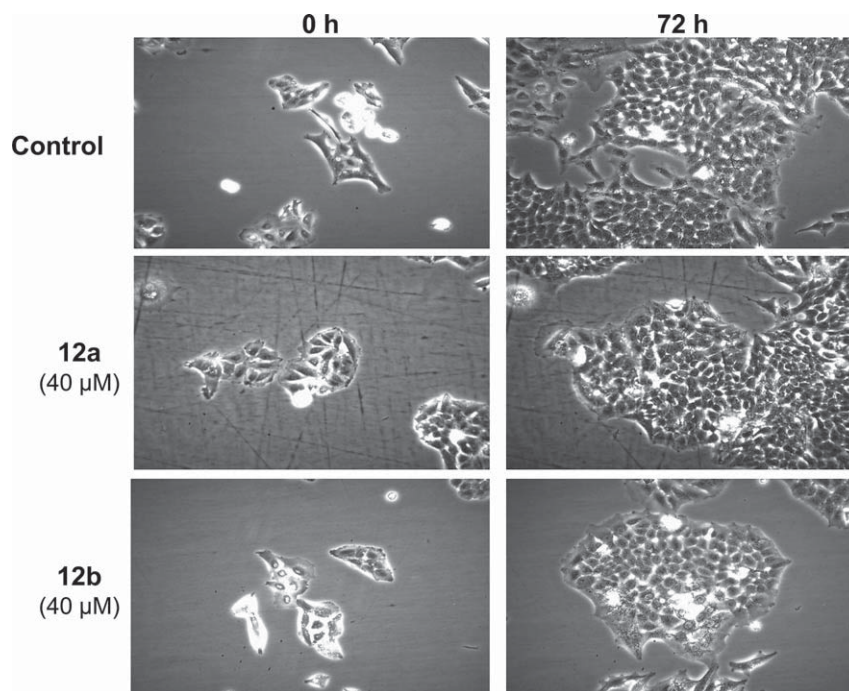


Fig. 2. Morphological illustrations (200× magnification) of the growth patterns of human Hs683 glioma cells cultured for 72 h in the absence (control) or the presence of either 40 μM **12a** or 40 μM **12b**. The morphological images were recorded by computer-assisted phase-contrast microscopy (quantitative videomicroscopy).

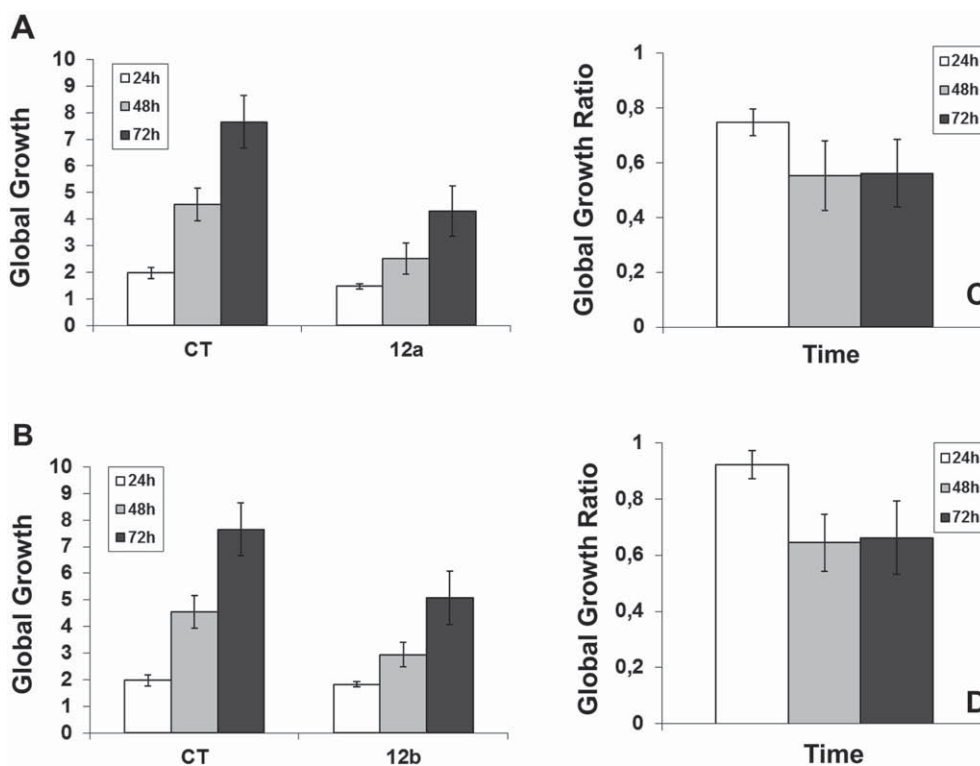


Fig. 3. Based on the quantitative videomicroscopy-related morphological images (see Fig. 2), we calculated the global growth rates of Hs683 glioma cells left untreated (control) or treated with either 40 μM **12a** (A) or 40 μM **12b** (B) for 72 h. One image was digitized every 4 min, so a total of 1080 digitized images were recorded for each experimental condition; each condition was performed in triplicate. All videomicroscopy experiments were performed in parallel; thus the controls in Fig. 3A and B are identical. The global growth rates therefore correspond to the ratio of the mean number of cells present in the 1080th image to the number of cells present in the first image (at 0 h). We divided the ratios obtained from the **12a**- (C) or **12b**- (D) treated experiments by the ratio obtained in the control, enabling the global growth ratio (GGR) index to be calculated. The GGR value of 0.6 in Figs C and D means that 60% of Hs683 glioma cells grew in the treated experiment compared to the control over a 72-hr observation period.

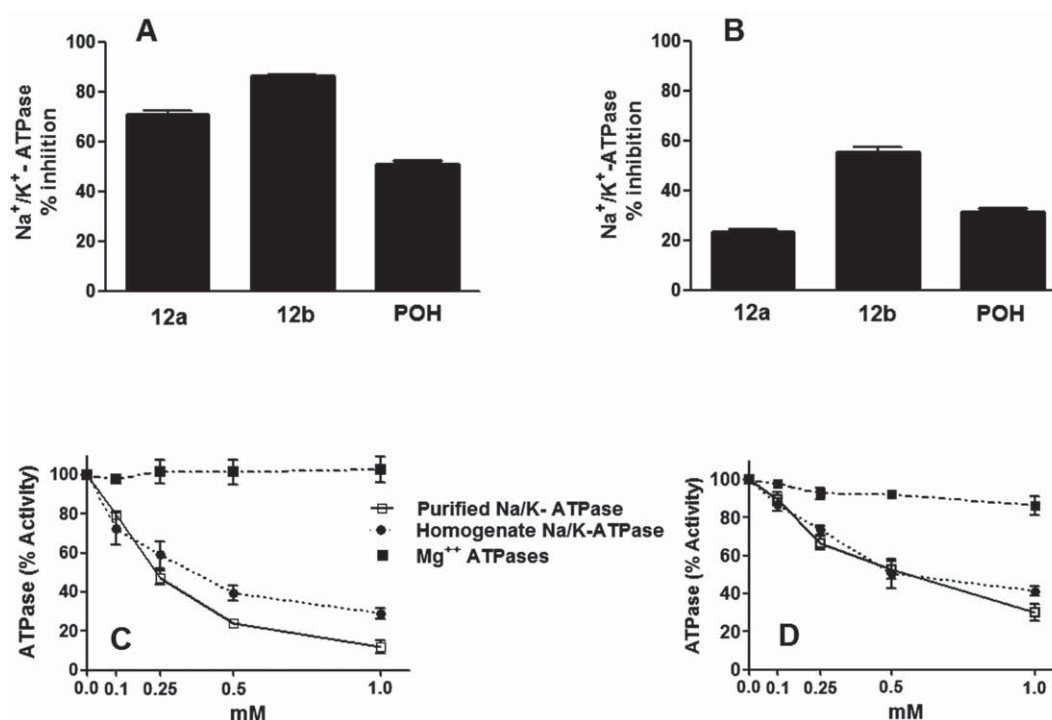


Fig. 4. The inhibition of purified brain (A) and kidney (B) Na⁺/K⁺-ATPase by 1 mM of compounds **12a**, **12b** and POH. Each bar indicates the mean ± SEM of 5 different experiments. (C) Purified brain Na⁺/K⁺-ATPase, brain homogenate Na⁺/K⁺-ATPase and brain homogenate Mg⁺⁺ ATPase inhibition by **12b**. (D) Purified kidney Na⁺/K⁺-ATPase, kidney homogenate Na⁺/K⁺-ATPase and kidney homogenate Mg⁺⁺ ATPase inhibition by **12b**. Each point in C and D is the mean ± SEM of 3 different experiments.

anti-Ras activity [26,27], and, as explained below, NAK and Ras activity are closely connected.

In the present study, we have focused on distinct types of thiazoles. Among those tested, (4-chloro-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (**12a**) and (4-bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (**12b**) displayed higher than a 10-fold increase in growth inhibition *in vitro* on a panel of 6 human cancer cell lines than POH (Table 2). In addition, the *in vitro* growth inhibitory activity displayed by **12a** and **12b** was independent of the cancer cell lines' resistance (or sensitivity) to pro-apoptotic stimuli

(Table 2). Compounds **12a** and **12b** displayed relatively similar inhibitory activities on purified guinea pig brain preparations (Fig. 4), which overexpressed the $\alpha 2$ and $\alpha 3$ NAK subunits [19]. In contrast, only compound **12b** was efficacious against purified guinea pig kidney preparations, which, like glioma cells [15], melanoma cells [16] and NSCLC cells [17], contain only the $\alpha 1$ NAK subunit [19].

Compound **12b** also displayed anti-Ras activity that was approximately 40 times more pronounced than the anti-Ras activity of POH (Fig. 7).

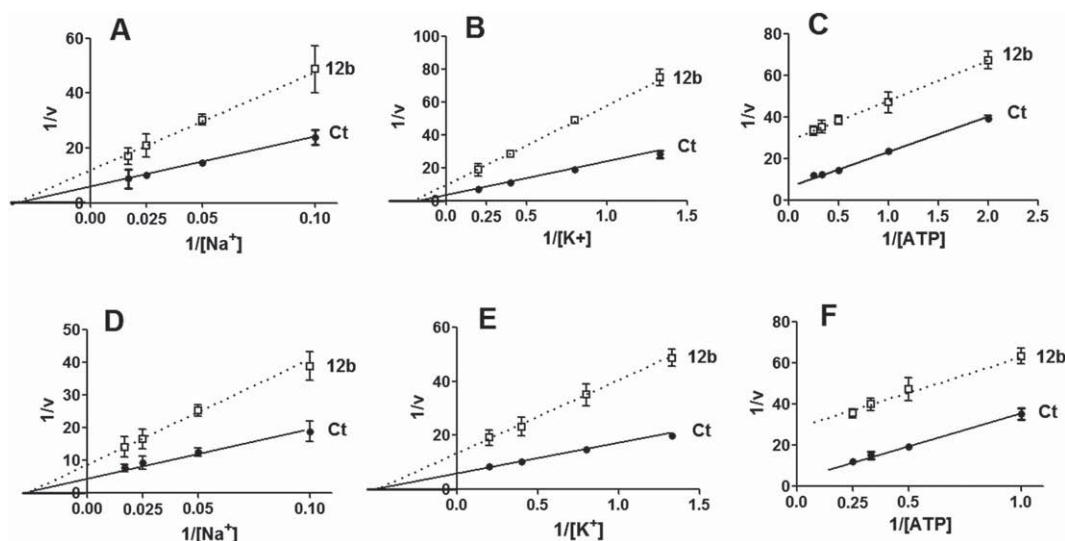


Fig. 5. The influence of compound **12b** on the activation of purified brain Na⁺/K⁺-ATPase by Na⁺ (A), K⁺ (B) and ATP (C). The influence of **12b** on the activation of purified kidney Na⁺/K⁺-ATPase by Na⁺ (D), K⁺ (E) and ATP (F). Each point is the mean ± SEM of 3–6 different experiments.

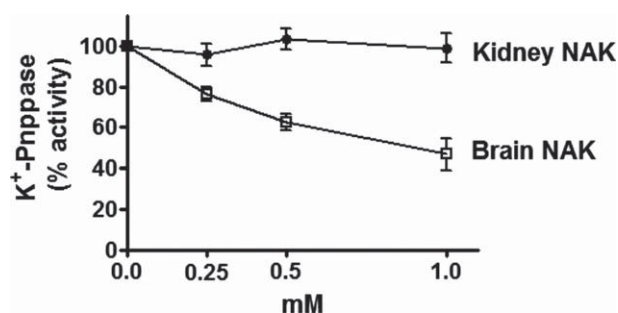


Fig. 6. The influence of compound **12b** on the inhibition of K⁺-pnpase activity from purified brain and kidney NAK preparations. Each point is the mean \pm SEM of 3 different experiments.

As emphasized by Li et al. [45], NAK was originally discovered as an ion pump that is essential for cell viability and provides a means for the epithelium to secrete and/or absorb solutes and nutrients. However, as elegantly demonstrated by Xie and Askari [46] and Liang et al. [47], in addition to pumping ions across the cell membrane, the α_1 subunit of NAK also functions as a scaffold and signal transduction molecule. In glioma cells, inhibiting NAK activity does not modify $[Ca^{2+}]_i$ and $[Na^+]_i$ but does massively induce non-apoptotic cell death [15]. Recently, a α_1 NAK/Src receptor complex has been identified as one of the central components of α_1 NAK-mediated signal transduction [48]. Furthermore, the Xie group [45] demonstrated the *in vivo* effectiveness in human tumor xenografts targeting NAK/Src-mediated signal transduction to develop new anticancer therapeutics.

Another signaling pathway controlled by NAK is the Ras/Raf/MEK/ERK1/2 pathway [49]. For example, translationally controlled tumor protein (TCTP) is implicated in cell growth and malignant transformation, and TCTP interacts directly with the third cytoplasmic domain of the alpha NAK subunits [50]. Jung et al. [50] have demonstrated that TCTP induces Src release from the alpha NAK subunit, Src activation and activation of the Ras/Raf/MEK/ERK1/2 pathway. However, Ras also controls NAK activity. For example, over a short time scale, fibroblast growth factor-10 (FGF-10) up-regulates NAK activity in alveolar epithelial cells (AECs) via the Grb-SOS/Ras/MAPK pathway [51]. AECs that express dominant negative Ras protein prevent FGF-10-mediated NAK recruitment to the AEC plasma membrane [51].

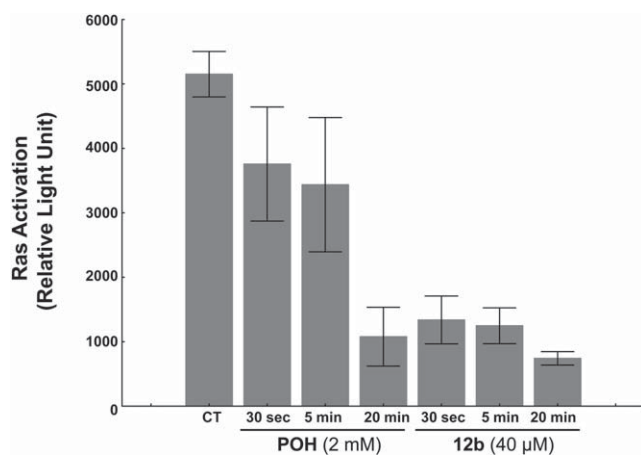


Fig. 7. Characterization of the Ras oncogene inhibitory profiles of POH (positive control) and compound **12b** in human Hs683 glioma cells. Each experimental condition was performed in triplicate. Data are presented as the mean \pm SEM.

Activity differences between purified and whole homogenate NAK can be used to indicate selectivity because nonspecific binding in crude homogenates decreases the compound's inhibitory effect on NAK [19]. Based on this criterion, the data shown in Fig. 4 indicate that **12b** was somewhat less selective toward the brain enzyme (mainly α_2 and α_3 isoforms) than the kidney enzyme (α_1 isoform), which showed the same IC_{50} values for purified and homogenate NAK activities. Other Mg^{++} -dependent ATPases in crude tissue homogenates were not affected by this compound at the concentrations used (0.1–1.0 mM). NAK inhibition by **12b** was thus uncompetitive with the substrate ATP. In this type of inhibition, the inhibitor does not bind to the enzyme alone. Rather, the inhibitor binds to the enzyme–substrate complex, which is, in this case, the ATP–NAK complex. Considering the two phases of the NAK catalytic cycle (I and II), these data indicate that compound **12b** acts on phase I of the NAK cycle. ATP first binds to the enzyme and then is the substrate for phosphorylation of the Na^+ activated-enzyme. POH displayed a similar behavior [19], but the inhibitory capacity of **12b** for the kidney isoform is approximately 3 times higher than the activity measured for POH. Interestingly, K⁺-pnpase activity, which measures phase II of the NAK cycle, was not affected by **12b** in purified kidney preparations, whereas some degree of inhibition was noted for the purified brain enzyme. The brain enzyme was also less selective to this compound described above. Therefore, at least for the kidney enzyme, **12b** seems to act primarily in phase I of the NAK cycle.

Despite these findings, it is still possible that compound **12b** directly binds to some NAK sites, and the possibility that it interacts with the lipid microenvironment surrounding the enzyme cannot be discharged. Notably, the lipid composition of brain and kidney cells is different.

In conclusion, the current study reveals that 4-bromo-2-(piperidin-1-yl)thiazol-5-yl-phenyl methanone (**12b**) displays *in vitro* growth inhibitory activity that partially relates to the inhibition of the α subunits of the Na^+/K^+ -ATPase. Furthermore, we observed some specificity of the compound toward the α_1 subunit, which is overexpressed in gliomas, melanomas and NSCLCs. The most potent anti-NAK inhibitors are cardiotoxic steroids, which exhibit cardiotoxicity and have very narrow therapeutic indices as potential anticancer drugs. It is possible that **12b** will not display cardiotoxic effects as pronounced as the cardiotoxic steroids; we are currently performing cardiotoxicity tests. Another non-cardiotoxic steroid-related compound, POH, has already been demonstrated to contribute significant therapeutic benefits to glioma patients. POH exerts its anti-glioma effects at least partly through both α_1 NAK subunit and Ras oncogene inhibition. Notably, **12b** appears to be approximately 3 times more potent than POH in inhibiting α_1 NAK subunit activity and 40 times more potent than POH in inhibiting Ras activity.

5. Experimental section

5.1. Chemistry

5.1.1. General methods

All solvents were of reagent grade and were purified and dried by standard methods when necessary. All chemicals were purchased from Acros or Sigma–Aldrich. All reactions were routinely checked by TLC analysis on an Alugram SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel) with spots visualized by UV light. The concentration of solutions after reactions and extractions involved the use of a rotary evaporator operating at reduced pressure. Organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate, and column chromatography was performed using silica gel 60 (50–200 μ m diameter). Melting points were determined in open capillaries on a Stuart

SMP3 apparatus and are uncorrected. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were measured on an AC Bruker 250 MHz spectrometer in $\text{DMSO-}d_6$; chemical shifts are reported in parts per million (ppm). All coupling constants (J) are given in Hz. MS spectra were recorded on an Agilent Technologies GC–MS instrument equipped with a 7683 injector, 6890 N gas chromatograph and a 5973 mass selective detector. The mass spectrometer was operated in EI mode at 70 eV, and MS spectra were recorded from m/z 50 to 650. Elemental analyzes (C, H, N, S) were used to confirm the purity of all compounds (>95%) and were performed on a CHN ThermoScientific Flash 2000 apparatus.

5.1.1.1. Synthesis of 2,5-substitued-4-halogeno-1,3-thiazole by Doyle's method. Twelve millimoles of either anhydrous copper (II) chloride or anhydrous copper (II) bromide were added to a solution of *tert*-butyl nitrite (15 mmol) in acetonitrile anhydrous (40 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 1 h, and then 2,5-substitued 4-amino-1,3-thiazole was added slowly. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched in water (100 mL). When the precipitate appeared, it was filtered, washed twice with 20 mL of water, and dried under room temperature until a constant weight was reached. The isolated solid was purified by recrystallization in isopropanol. When a viscous mixture appeared, the solution was extracted with ethyl acetate (3 × 25 mL). The organic layers were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated. The oily solid was then purified by column chromatography on silica gel.

We detail here below the characteristics of **12a** and **12b**. All remaining compounds under study are described in the [Supplemental Information](#) section.

5.1.1.2. (4-Chloro-2-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (12a). Yield, 59%; yellow solid; mp 145 °C; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.55 (m, 6H, 3 × CH_2), 3.55 (m, 4H, 2 × CH_2), 7.54 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 23.0, 24.6, 48.6, 116.9, 128.0, 128.3, 131.7, 138.8, 142.1, 169.4, 185.4; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 307.0666, found 307.0650. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 58.72; H, 4.93; N, 9.13; S, 10.45. Found: C, 58.32; H, 5.22; N, 9.32; S, 10.14.

5.1.1.3. (4-Bromo-2-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl)(phenyl)methanone (12b). Yield, 93%; yellow solid; mp 123 °C; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.60 (m, 6H, 3 × CH_2), 3.52 (m, 4H, 2 × CH_2), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 23.1, 24.6, 48.7, 118.5, 128.1, 128.3, 131.2, 131.8, 138.8, 170.5, 185.7; HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 351.0161, found 351.0170. Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{OS}$: C, 51.29; H, 4.30; N, 7.98; S, 9.13. Found: C, 51.18; H, 4.40; N, 7.98; S, 9.30.

5.1.1.4. Synthesis of methyl 6-substitued-2-(methylsulfanyl)thieno[2,3-d]thiazole-5-carboxylate. Methylthioglycolate (5 mmol) was dissolved in methanol (30 mL). Sodium methylate (5 mmol) was added, and the solution was stirred for 15 min at 60 °C. 5-substitued 4-halogeno-2-methylsulfanyl-1,3-thiazole was added, and the mixture was refluxed for 5 h. Then, fresh sodium methylate (6 mmol) was added and heated at 50° for 1 h. The mixture was poured into water (100 mL) with stirring. The precipitate was filtered, washed with water, and dried at room temperature overnight. The isolated solid was purified by recrystallization in isopropanol.

All compounds under study are described in the [Supplemental Information](#) section.

5.1.1.5. Synthesis of methyl 6-methyl-2-(substitued)thieno[2,3-d][1,3]thiazole-5-carboxylate 14. (3 mmol) and the corresponding amine (10 mL) were refluxed overnight. The mixture was poured

into water (80 mL) while stirring. The precipitate was filtered, washed with water, and dried at room temperature overnight. The isolated solid was purified by recrystallization in isopropanol.

All compounds under study are described in the [Supplemental Information](#) section.

5.2. Stability test

5.2.1. Solvents

Formic acid (FA) and high-purity LC-MS methanol (MeOH) were purchased from Merck (Darmstadt, Germany). Water was purified using a Milli-Q purification system from Millipore (Bedford, MA, USA).

5.2.2. Infusion-MS analysis

Compounds **12a** and **12b** were dissolved in DMSO (5 mM). Before injection, these solutions were diluted 100-fold in water or in RPMI. Analyzes were performed using a Rapid Resolution Liquid Chromatography (RRLC) 1200 series from Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) coupled to a 6520 series electrospray ion source (ESI) – quadrupole time-of-flight (QTOF) from Agilent Technologies. One microliter of samples was infused using a bypass and FA 0.2%–MeOH 50–50 (v/v) as solvent. The stability test has been performed at 37 °C for 72 h for each compound. The ESI-QTOF parameters were: positive mode, extended dynamic range mode (2 GHz), gas temperature of 300 °C, drying gas of 9 l/min, nebulizer pressure of 40 psi, capillary voltage of 3000 V, fragmentor 90 V and MS scan range of 110–950 m/z at 6 spectra/s. Data were acquired by the Mass Hunter Acquisition[®] software from Agilent Technologies and analyzed by the Mass Hunter Qualitative Analysis[®] software (AgilentTechnologies). Compounds were identified by their molecular peak and their adducts merged into one chromatogram for each compound: 307.0666 m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 329.0486 m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ and 345.0225 m/z [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ for compound **12a** and 351.0161 m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 372.9981 m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ and 388.9720 m/z [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ for compound **12b**.

5.3. Pharmacology

5.3.1. Determination of in vitro anticancer activity

The histological types and origins of the six cancer cell lines that were used for the MTT colorimetric assay are detailed in the legend of [Table 2](#). The cells were cultured in RPMI (Lonza, Verviers, Belgium) medium supplemented with 10% heat inactivated fetal calf serum (Lonza). All culture media were supplemented with 4 mM glutamine, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ gentamicin, 200 U/mL penicillin and 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ streptomycin (Lonza).

Normal astrocytes were obtained as detailed previously [40]. Briefly, neonatal NMRI mouse cortices were freed of meninges, minced into small pieces of tissue with microscissors and then suspended in MEM (Invitrogen) supplemented with glucose 6 g/L and 10% fetal calf serum (FCS; Invitrogen). The cell suspension was then filtered through a 225 μm -pore and a 25 μm -pore filter. The filtered cell suspension was plated on an uncoated T25 flask for 72 h. The medium was then changed, and the cells were grown until confluence.

The overall growth level of the human cancer cell lines was determined using a colorimetric MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-diphenyl tetrazolium bromide, Sigma, Belgium) assay as detailed previously [15–17]. Each experimental condition was performed in six replicates.

5.3.2. Computer-assisted phase contrast microscopy (quantitative videomicroscopy)

The direct visualization of compound-induced effects, in terms of cytotoxicity versus cytostaticity, in human Hs683 glioma cells was performed as detailed elsewhere [15,17,23].

5.3.3. Biochemical characterization of anti- Na^+/K^+ -ATPase activity

Guinea pig brains and kidneys were used in the preparation of homogenates and Na^+/K^+ -ATPase-enriched fractions. Guinea pigs were kept in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (US Department of Health and Human Services, N.I.H.) and in accordance with regulations of our institution.

Lyophilized Na^+/K^+ -ATPase enriched fractions were prepared according to a modification of the Jørgensen protocol [52] as detailed previously [53]. The specific activities of the purified enzymes were 106 $\mu\text{mol Pi/h/mg}$ of protein (brain) and 100 $\mu\text{mol Pi/h/mg}$ of protein (kidney). Protein assays were performed by Peterson's method [54].

Na^+/K^+ -ATPase activity was determined in microtiter plates as described previously [53]. The final reaction volume (120 μL) contained 110 mM NaCl, 20 mM KCl, 5 mM MgCl_2 , 50 mM Tris-HCl pH 7.6, inhibitor solutions (absent in controls), an enzyme preparation and 5 mM ATP. The amount of the enzyme preparation used in all experiments (including tissue homogenates) corresponded to an activity of 0.12–0.13 $\mu\text{mol Pi formed/h}$ in the control assays (100% enzyme activity). In the blanks, the enzyme was added only after the reaction had been stopped. Compound **12b** was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and diluted with an adequate volume of distilled water to keep the DMSO concentration in the incubation mixture below 2% (V/V), a condition that did not affect the enzyme activity. Preparations were pre-incubated at 37 °C for 10 min before starting the enzyme reaction with ATP, and the reaction was stopped 30 min later. The Na^+/K^+ -ATPase activity of crude homogenates was calculated as the difference between total ATPase activity in absence of ouabain and ouabain-insensitive ATPase activity (Mg^{++} ATPases); 3.6 mM ouabain was used for these measurements. For the kinetic studies with varying Na^+ , K^+ or ATP concentrations, the inhibitor compound was kept at a fixed concentration corresponding to its IC_{50} .

K^+ -activated-*p*-nitrophenyl phosphatase activity was analyzed according to the procedure detailed by Rodriguez de Loes Arnaiz [55]. For basal measurements, KCl was omitted and substituted with 1 mM ouabain. K^+ -pnppase activity was calculated as the difference between the total and basal activity measurements.

5.3.4. Biochemical characterization of anti-Ras oncogene activity

The Hs683 glioma cells were treated with 40 μM **12b** for 30 s or with 2 mM POH for 5 and 20 min. The activation of Ras was measured using an ELISA-based kit from Active Motif (Ras GTPase Chemi ELISA Kit, ref. 52097, Active Motif, Rixensart, Belgium). The kit was used according to the manufacturer's instructions. Briefly, after the treatment, Hs683 glioma cells were washed in PBS, scraped in Complete/Lysis Binding Buffer, and incubated for 15 min on ice. Next, the cells were centrifuged for 10 min at 14,000 rpm at 4 °C. The supernatant was collected, and the protein content was measured. In this assay, 100 μg of protein was used. The first step of the Ras GTPase Chemi ELISA is the binding of Ras. The GST-Raf-RBD that contains a Ras-Binding Domain is used to capture activated Ras onto the glutathione-coated plate. This GST-Raf-RBD is diluted in Complete/Lysis Binding Buffer, added to each well of the plate and incubated for 1 h at 4 °C with mild agitation (100 rpm). The plate is then washed 3 times with the wash buffer. The samples (**12b**-versus POH-treated Hs683 cells) and the negative control (untreated Hs683 glioma) were loaded on the plate and incubated for 1 h at room temperature with mild agitation (100 rpm). Each well was washed 3 times with wash buffer and incubated for 1 h at room temperature with the diluted primary antibody (H-Ras antibody) and then washed an additional three times. The secondary antibody (HRP conjugated antibody) was added for 1 h at room temperature, and the plate was washed four times after this incubation. The Chemiluminescent Working Solution was added to each well, and

the chemiluminescence was read within 15 min after the addition of the Chemiluminescent working solution using a luminometer (ActiveGlo LR-100 luminometer, DSLabs, USA).

Acknowledgments

R.K. is a Director of Research with the Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS, Belgium). G.K. thanks Alzchem GmbH (Trostberg, Germany) for a gift of cyanamide. We also warmly thank Thierry Gras for his excellent technical assistance.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.046>.

References

- [1] T. Cloughesy, The impact of recent data on the optimization of standards of care in newly diagnosed glioblastoma, *Semin. Oncol.* 38 (2011) S11–S20.
- [2] S.J. Schramm, A.E. Campain, R.A. Scolyer, Y.H. Yang, G.J. Mann, Review and cross-validation of gene expression signatures and melanoma prognosis, *J. Invest. Dermatol.* 132 (2011) 274–283.
- [3] L.L. Carr, J.H. Finigan, J.A. Kern, Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer, *Med. Clin. North. Am.* 95 (2011) 1041–1054.
- [4] F. Lefranc, J. Brotchi, R. Kiss, Possible future issues in the treatment of glioblastomas, with a special emphasis on cell migration and the resistance of migrating glioblastoma cells to apoptosis, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 2411–2422.
- [5] M.S. Soengas, S.W. Lowe, Apoptosis and melanoma chemoresistance, *Oncogene* 22 (2003) 3138–3151.
- [6] S. Han, J. Roman, Targeting apoptotic signaling pathways in human lung cancer, *Curr. Cancer Drug Targets* 10 (2010) 566–574.
- [7] P. Savage, J. Stebbing, M. Bower, T. Crook, Why does cytotoxic chemotherapy cure only some cancers? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 6 (2009) 43–52.
- [8] T.R. Wilson, P.G. Johnston, D.B. Longley, Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer, *Curr. Cancer Drug Targets* 9 (2009) 307–319.
- [9] C.E. Griguer, C.R. Oliva, Bioenergetics pathways and therapeutic resistance in gliomas: emerging role of mitochondria, *Curr. Pharm. Des.* 17 (2011) 2421–2427.
- [10] C.A. La Porta, Mechanism of drug sensitivity and resistance in melanoma, *Curr. Cancer Drug Targets* 9 (2009) 391–397.
- [11] G.V. Scagliotti, S. Novello, G. Selvaggi, Multidrug resistance in non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.* 10 (1999) S83–S86.
- [12] R. Stupp, M.E. Hegi, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M.J. Taphoorn, R.C. Janzer, S.K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, et al., Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-years analysis of the EORTC-NCIC trial, *Lancet Oncol.* 10 (2009) 459–466.
- [13] F. Lefranc, V. Facchini, R. Kiss, Pro-autophagic drugs: a novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas, *Oncologist* 12 (2007) 1395–1403.
- [14] T. Mijatovic, F. Dufresne, R. Kiss, Cardiotonic steroids-mediated targeting of the Na^+/K^+ -ATPase to combat chemoresistant cancers, *Curr. Med. Chem.* 19 (2012) 627–646.
- [15] F. Lefranc, T. Mijatovic, Y. Kondo, S. Sauvage, I. Roland, O. Debeir, D. Krstic, V. Vasic, P. Gailly, S. Kondo, G. Blanco, R. Kiss, Targeting the alpha-1 subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells, *Neurosurgery* 62 (2008) 211–221.
- [16] V. Mathieu, C. Pirker, E. Martin de Lassalle, M. Vernier, T. Mijatovic, N. De Neve, J.F. Gaussin, M. Dehoux, F. Lefranc, W. Berger, R. Kiss, The sodium pump alpha-1 subunit: a disease progression-related target for metastatic melanoma treatment, *J. Cell. Mol. Med.* 13 (2009) 3960–3972.
- [17] T. Mijatovic, I. Roland, E. Van Quaquebeke, B. Nilsson, A. Mathieu, F. Van Vynck, F. Darro, G. Blanco, V. Facchini, R. Kiss, The alpha-1 subunit of the sodium pump could represent a novel target to combat non-small cell lung cancers, *J. Pathol.* 121 (2007) 170–179.
- [18] T. Mijatovic, U. Jungwirth, P. Heffeter, M.A. Hoda, R. Dornetshulber, R. Kiss, W. Berger, The Na^+/K^+ -ATPase is the Achilles heel of multi-drug-resistant cancer cells, *Cancer Lett.* 282 (2009) 30–34.
- [19] D.G. Garcia, L.M.F. Amorim, M.V. de Castro Faria, A.S. Freire, R.E. Santelli, C.O. Da Fonseca, T. Quirico-Santos, P. Burth, The anticancer drug perillyl alcohol is a Na^+/K^+ -ATPase inhibitor, *Mol. Cell. Biochem.* 345 (2010) 29–34.
- [20] C.O. Da Fonseca, J.T. Silva, I.R. Lins, M. Simao, A. Arnobio, D. Futuro, T. Quirico-Santos, Correlation of tumor topography and peritumoral edema of recurrent malignant gliomas with therapeutic response to intranasal administration of perillyl alcohol, *Invest. New Drugs* 27 (2009) 557–564.
- [21] C.O. Da Fonseca, M. Simao, I.R. Lins, R.O. Caetano, D. Futuro, T. Quirico-Santos, Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 137 (2011) 287–293.

- [22] P. Dumont, L. Ingrassia, S. Rouzeau, F. Ribaucour, S. Thomas, I. Roland, F. Darro, F. Lefranc, R. Kiss, The Amaryllidaceae isocarboxystyryl narciclasine induces apoptosis by activation of the death receptor and/or mitochondrial pathways in cancer cells but not in normal fibroblasts, *Neoplasia* 9 (2007) 766–776.
- [23] L. Ingrassia, F. Lefranc, J. Dewelle, L. Pottier, V. Mathieu, S. Spiegl-Kreinecker, S. Sauvage, M. El Yazidi, M. Dehoux, W. Berger, E. Van Quaquebeke, R. Kiss, Structure–activity relationship analysis of novel derivatives of narciclasine (an Amaryllidaceae isocarboxystyryl derivative) as potential anticancer agents, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 1100–1114.
- [24] G. van Goietsenoven, J. Hutton, J.P. Becker, B. Lallemand, F. Robert, F. Lefranc, C. Pirkner, G. Vandebussche, P. Van Antwerpen, A. Evidente, W. Berger, M. Prévost, J. Pelletier, R. Kiss, T.G. Kinzy, A. Kornienko, V. Mathieu, Targeting of eEF1A with Amaryllidaceae isocarboxystyryls as a strategy to combat melanomas, *FASEB J.* 24 (2010) 4575–4584.
- [25] A. Mathieu, M. Remmelink, N. D'Haene, S. Penant, J.F. Gaussin, R. Van Ginckel, F. Darro, R. Kiss, I. Salmon, Development of a chemoresistant orthotopic human non-small cell lung carcinoma model in nude mice, *Cancer* 101 (2004) 1908–1918.
- [26] S.A. Holstein, R.J. Hohl, Monoterpene regulation of Ras and Ras-related protein expression, *J. Lipid Res.* 44 (2003) 1209–1215.
- [27] C.O. Da Fonseca, R. Linden, D. Futuro, C.R. Gattass, T. Quirico-Santos, Ras pathway activation in gliomas: a strategic target for intranasal administration of perillyl alcohol, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 56 (2008) 267–276.
- [28] A.T. Parsa, E.C. Holland, Cooperative translational control of gene expression by Ras and Akt in cancer, *Trends Mol. Med.* 10 (2004) 607–613.
- [29] H.W. Lo, Targeting Ras-Raf-ERK and its interactive pathways as a novel therapy for malignant gliomas, *Curr. Cancer Drug Targets* 10 (2010) 840–848.
- [30] D. Thomae, E. Perspicace, Z. Xu, D. Henryon, S. Schneider, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, One-pot synthesis of new 2,4,5-trisubstituted 1,3-thiazoles and 1,3-selenazoles, *Tetrahedron* 65 (2009) 2982–2988.
- [31] D. Thomae, E. Perspicace, S. Hesse, G. Kirsch, P. Seck, Synthesis of substituted [1,3]thiazolo[4,5-b]pyridines and [1,3]thiazolo[4,5-d][1,2,3]triazines, *Tetrahedron* 64 (2008) 9309–9314.
- [32] M.P. Doyle, B. Siegfried, J.F. Dellaria, Alkyl nitrite-metal halide deamination reactions. 2. Substitutive deamination of arylamines by alkyl nitrites and copper (II) halides. A direct and remarkably efficient conversion of arylamines to aryl halides, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2426–2431.
- [33] A. Begouin, S. Hesse, M.J.R.P. Queiroz, G. Kirsch, Synthesis of diarylamines in the thiophenes series by Buchwald–Hartwig coupling, *Synthesis* 14 (2005) 2373–2378.
- [34] K.J. Hodgetts, M.T. Kershaw, Regiocontrolled synthesis of substituted thiazoles, *Org. Lett.* 4 (2002) 1363–1365.
- [35] P. Stanetty, T. Dvorak, M.D. Mihovilovic, Synthesis of thieno[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acid derivatives as potential inducers of systemic resistance in plants, *Arkivoc*, part ii, 2001, pp. 34–41.
- [36] I.V. Zavarzin, N.G. Smirnova, V.N. Yarovenko, M.M. Krayushkin, Synthesis of thieno[2,3-d]thiazole-2-carboxamides, *Russ. J. Org. Chem.* 40 (2004) 137–139.
- [37] S.P.G. Costa, A.M.F. Oliveira-Campos, G. Kirsch, J. Griffiths, Synthesis of thieno [2,3-d]thiazole derived dyes with potential application in nonlinear optics, *An. Quim. Int. Ed.* 94 (1998) 186–188.
- [38] S. Athmani, B. Iddon, Azoles. Synthesis of derivatives of thieno[2,3-d]thiazole, 4H-pyrrolo[2,3-d]thiazole, 2H-pyrazolo[3,4-d]thiazole and isoxazolo[3,4-d]thiazole from thiazolidine-2,4-dione, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 8 (1992) 973–977.
- [39] S. Athmani, B. Iddon, Azoles. Part 10. Thiazolo[4',5':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine, a new heterocyclic ring system, *Tetrahedron* 48 (1992) 7689–7702.
- [40] E. Goffin, D. Lamoral-Theys, N. Tajedine, P. de Tullio, L. Mondin, F. Lefranc, P. Gailly, B. Rogister, R. Kiss, B. Pirotte, Benzopyrans display *in vitro* anticancer activity and selectivity on apoptosis-resistant glioblastoma cells: screening, synthesis of simplified derivatives, and structure–activity relationship analysis, *Eur. J. Med. Chem.* 54 (2012) 834–844.
- [41] R. Kiss, Hot topics in ion channels and cancers, *Curr. Med. Chem.* 19 (2012) 625–626.
- [42] I. Prassas, E.P. Diamandis, Novel therapeutic applications of cardiac glycosides, *Nat. Rev. Drug Discov.* 7 (2008) 926–935.
- [43] E.A. Platz, S. Yegnasubramanian, J.O. Liu, C.R. Chong, J.S. Shim, S.A. Kenfield, M.J. Stampfer, W.C. Willet, E. Giovannucci, W.G. Nelson, A novel two-stage, transdisciplinary study identifies digoxin as a possible drug for prostate cancer treatment, *Cancer Discovery* 1 (2011) 68–77.
- [44] J.T. Belanger, Perillyl alcohol: applications in oncology, *Altern. Med. Rev.* 3 (1998) 448–457.
- [45] Z. Li, Z. Zhang, J.X. Xie, X. Li, J. Tian, T. Cai, H. Cui, H. Ding, J.I. Shapiro, Z. Xie, Na⁺/K⁺-ATPase mimetic pNaKtide peptide inhibits the growth of human cancer cells, *J. Biol. Chem.* 286 (2011) 32393–32403.
- [46] Z. Xie, A. Askari, Na⁺/K⁺-ATPase as a signal transducer, *Eur. J. Biochem.* 269 (2002) 2434–2439.
- [47] M. Liang, J. Tian, L. Liu, S. Pierre, J. Liu, J. Shapiro, Z.J. Xie, Identification of a pool of non-pumping Na⁺/K⁺-ATPase, *J. Biol. Chem.* 282 (2007) 10585–10593.
- [48] J. Tian, T. Cai, Z. Yuan, H. Wang, L. Liu, M. Haas, E. Maksimova, X.Y. Huang, Z.J. Xie, Binding of Src to Na⁺/K⁺-ATPase forms a functional signaling complex, *Mol. Biol. Cell.* 17 (2006) 317–326.
- [49] L. Zhang, Z. Zhang, H. Guo, Y. Wang, Na⁺/K⁺-ATPase-mediated signal transduction and Na⁺/K⁺-ATPase regulation, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 22 (2008) 615–621.
- [50] J. Jung, H.Y. Kim, M. Kim, K. Sohn, M. Kim, K. Lee, Translationally controlled tumor protein induces human breast epithelial cell transformation through the activation of Src, *Oncogene* 30 (2011) 2264–2274.
- [51] D. Upadhyay, E. Lecuona, A. Comellas, D.W. Kamp, J.L. Sznajder, Fibroblast growth factor-10 upregulates Na, K-ATPase via the MAPK pathway, *FEBS Lett.* 545 (2003) 173–176.
- [52] P.L. Jørgensen, Purification and characterization of (Na⁺, K⁺)-ATPase. III. Purification from the outer medulla of mammalian kidney after selective removal of membrane components by sodium dodecylsulphate, *Biochim. Biophys. Acta* 356 (1977) 36–52.
- [53] P. Burth, M. Younes-Ibrahim, F.H.F.S. Gonçalves, E.R. Costa, M.V. Castro Faria, Purification and characterization of a Na⁺, K⁺ ATPase inhibitor found in an endotoxin of leptospira, *Infect. Immun.* 65 (1997) 2557–2560.
- [54] G.L. Peterson, A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable, *Anal. Biochem.* 83 (1977) 346–356.
- [55] G.G. Rodriguez de Lores Arnaiz, T. Herbin, C. Pena, A comparative study between a brain Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor (endobain E) and ascorbic acid, *Neurochem. Res.* 28 (2003) 903–910.

Reactivity of 4-Vinyl-2*H*-1-benzopyran-2-ones in Diels–Alder Cycloaddition Reactions: Access to Coumarin-Based Polycycles with Cdc25 Phosphatase-Inhibiting Activity

Sergio Valente,^{[a,b,c]†} Zhanjie Xu,^{[d,e]†} Emilie Bana,^[a] Clemens Zwergel,^[a] Antonello Mai,^[c] Claus Jacob,^[d] Peter Meiser,^[e] Denyse Bagrel,^[a] Artur M. S. Silva,^{*[b]} and Gilbert Kirsch^{*[a]}

Keywords: Antitumor agents / Oxygen heterocycles / Polycycles / Diels–Alder / Cycloaddition

The reactivity of 4-(1-butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (**1**) and (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (**2**) as diene in thermal Diels–Alder cycloaddition reactions with several electron-poor dienophiles is reported. Among several dienophiles used in this study 1,4-benzoquinone afforded cyclo-

adducts 11-butoxy-1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromene-1,4,5-trione (**3e**) and 1*H*-naphtho[1,2-*c*]chromene-1,4,5-trione (**4g**) that showed Cdc25 phosphatase-inhibition activity at low micromolar values, with both compounds more effective against Cdc25 A and Cdc25 C isoforms.

Introduction

A large number of natural products bear a 2*H*-1-benzopyran-2-one (coumarin) as part of their structure.^[1] These compounds show a wide range of biological activities, such as antioxidants,^[2] anticoagulants^[3] and antifungal agents,^[4] selective MAO-B inhibitors,^[5] and inhibitors of hAChE and BACE,^[6] NFκB,^[7] Hsp90,^[8] HIV-1 integrase^[9] and Cdc25 phosphatases^[10] (Figure 1). More recently, coumarin-based derivatives have been reported as inhibiting matrix metalloproteinase-7 expression,^[11] and showing 17-β-HSD1^[12] and cannabinoid receptor antagonist activity.^[13]

Among all natural compounds containing a coumarin scaffold, coumestrol (Figure 1) is a unique coumestan phytoestrogen, mimicking the biological activity of estrogens

by inhibiting the activity of aromatase and hydroxysteroid dehydrogenase.^[14] Despite decades of research, the total synthesis of the steroid nuclei by improved strategies continues to receive considerable attention. Numerous methods have been exploited for the total synthesis of steroids that appear widely in nature, and which possess practical medical importance. A certain group of steroid-derived compounds were reported as inhibitors of human Cdc25A protein phosphatase.^[15] Furthermore, recently we described some coumarin derivatives endowed with good in-vitro inhibitory activity against Cdc25 A and C phosphatases.^[10]

Steroids have become one of the preferred testing grounds for the development of more efficient methods of organic synthesis and the Diels–Alder reaction was shown to offer a versatile method for the stereoselective synthesis of steroids. The Diels–Alder cycloaddition reaction is well reviewed both for its application in total synthesis^[16] and for synthetic routes of steroids and associated structures.^[17]

Recently our group optimized a method to provide a methyl-ketone substituent at the C4 position on the 2*H*-1-benzopyran-2-one scaffold through a very high α -regioselective Heck cross-coupling reaction by using tosylates as substrates (Scheme 1).^[18] As an intermediate we obtained 4-(1-butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (**1**), a very useful diene. However, when we performed the cross-coupling reaction on 4-bromocoumarin, instead of 4-tosylate as starting reagent, with Pd(OAc)₂/DPPP or Pd₂dba₃/DPPF as the catalytic system, the reaction regioselectively afforded the β isomer (*E*)-4-(2-butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (**2**) in high yield (85%), and not a mixture of both isomers, as expected (Scheme 1).

In the present work we studied the reactivity of dienes **1** and **2** in ($4\pi+2\pi$) thermal Diels–Alder cycloaddition reactions with several dienophiles with the aim of building new

[a] Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, SRSMC UMR 7565, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France
E-mail: kirsch@univ-metz.fr
gilbert.kirsch@univ-lorraine.fr
Homepage: www.limbp.univ-metz.fr

[b] Department of Chemistry & QOPNA, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal
E-mail: artur.silva@ua.pt
Homepage: https://sites.google.com/site/artursilva/

[c] Istituto Pasteur - Fondazione Cenci Bolognetti, Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Sapienza Università di Roma, Ple A. Moro 5, 00185 Roma, Italy

[d] Division of Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, Saarland University, 66123 Saarbrücken, Germany

[e] Ursapharm Arzneimittel GmbH & Co KG, Industriestraße 35, 66129 Saarbrücken Germany

† These authors contributed equally to this work.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201201736>.

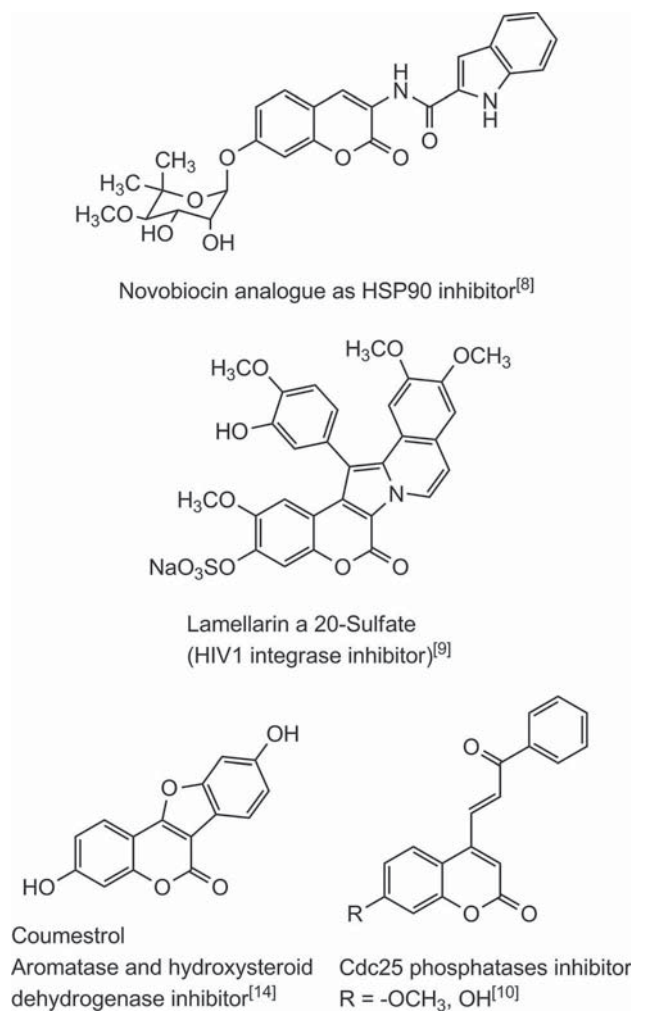
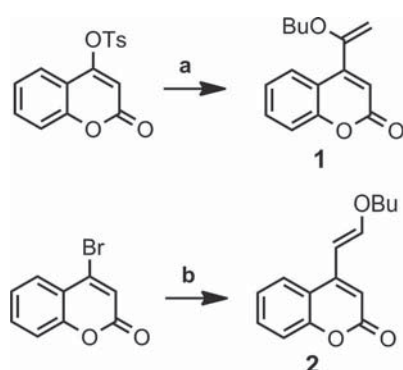
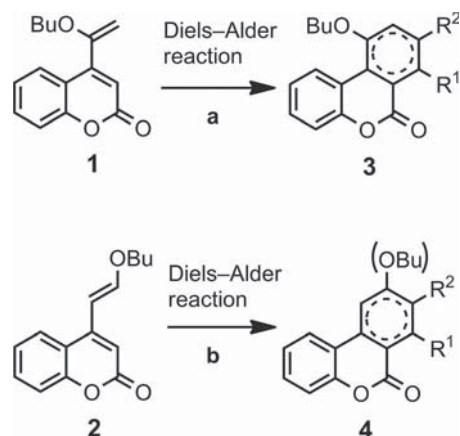


Figure 1. Some biologically active known coumarin-based derivatives.



Scheme 1. Synthesis of starting dienes **1** and **2**. Reagents and conditions: (a) butyl vinyl ether, *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), 1,3-bis(diphenylphosphanyl)propane (DPPP), Pd(OAc)₂, dioxane, 80 °C, 12 h; (b) butyl vinyl ether, DIPEA, 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene, Pd₂dba₃, dioxane, 80 °C.

coumarin-containing polycycles (steroid-like) or precursors of steroid structures and/or its manipulation, as shown in Scheme 2 and Table 1.



Scheme 2. Thermal Diels–Alder cycloaddition reaction of dienes **1** and **2** with several dienophiles. Reagents and conditions: (a) toluene, 100 °C or xylene, 130 °C or 1,2-dichlorobenzene, 180 °C, sealed tube; (b) toluene, 100 °C, sealed tube.

Results and Discussion

All Diels–Alder cycloaddition reactions were performed under thermal conditions in a sealed tube. In general the cycloaddition reactions with diene **1** were complete within 6 h, with the exception of the reaction with maleic anhydride leading to derivative **3d** (Table 1, Entry 4; 12 h) and within 4 h for diene **2**, with the exception of the reaction with methyl propiolate or 3-butyn-2-one leading to compounds **4b** and **4c** (Table 1, Entries 9 and 10; 12 h). The reactivity of both diene isomers **1** and **2** towards different dienophiles was similar only for dimethyl acetylene dicarboxylate (Table 1, Entries 1 and 8). Diene **2** showed higher reactivity for all other dienophiles relative to diene **1**, for which temperatures as high as 180 °C were necessary (Table 1, Entries 5 and 6) to reach sufficient energy for HOMO–LUMO overlapping, or longer reaction times were needed to complete the reaction. Every attempt to use mild conditions for these cycloaddition reactions, such as lower temperature and Lewis acid catalysts (AlCl₃, ZnCl₂, BF₃·Et₂O), did not afford positive results for dienes **1** and **2**. When we reacted diene **1** with dimethyl acetylene dicarboxylate (Table 1, Entry 1), 1,4-benzoquinone (Table 1, Entry 5) or 1,4-naphthoquinone (Table 1, Entry 6), the cycloaddition was followed by spontaneous oxidation-aromatization of the new cycle onto the *2H*-1-benzopyran-2-one nucleus giving unique aromatized compounds **3a**, **3e** and **3f**. However, reaction of diene **2** with the same dienophiles (Table 1, Entries 8, 14 and 15) afforded cycloadducts that spontaneously underwent rearrangement, butanol elimination and aromatization giving compounds **4a**, **4g**, and **4h** (Scheme 3 shows the reaction mechanism for **4a**). The same rearrangement occurred for other acetylene dienophiles (Table 1, Entries 9 and 10). In the other cases (Table 1, Entries 11–13 and 16) the first cycloadduct (expected after Diels–Alder reaction) was unstable and a [1,3]-proton shift occurs, as shown in Scheme 3 for **4d**. The general driving force is the reforming of the fully conjugated coumarin structure, whereas in the case of compounds **4a–c** the pres-

Table 1. Study of intermolecular thermal Diels–Alder cycloaddition reactions.^[a]

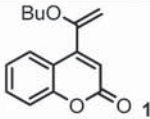

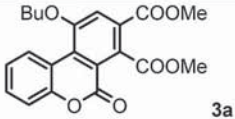
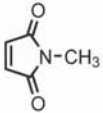
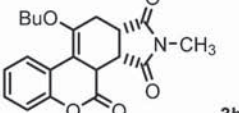
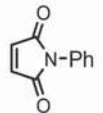
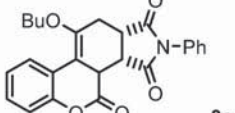
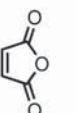
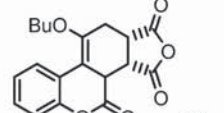
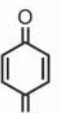
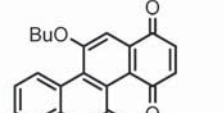
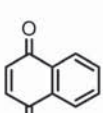
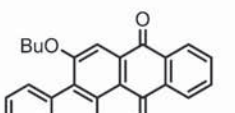
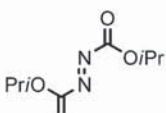
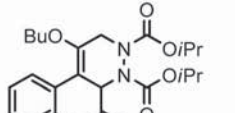
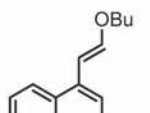

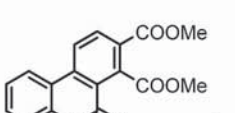

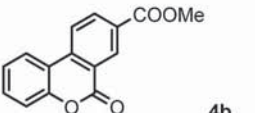

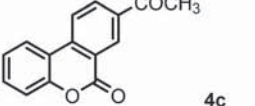
Entry	Diene	Dienophile	Cycloadduct	Solvent/time (h)/temp. (°C)	Yield (%) ^[b]
1				toluene/3/100	55
2	1			toluene/6/100	76
3	1			toluene/6/100	73
4	1			xylene/12/130	56
5	1			ODCB/4/180	52
6	1			ODCB/4/180	48
7	1			toluene/6/100	57
8				toluene/2/100	72
9	2			toluene/12/100	52
10	2			toluene/12/100	68

Table 1. (Continued)

Entry	Diene	Dienophile	Cycloadduct	Solvent/time (h)/temp. (°C)	Yield (%) ^[b]
11	2			toluene/3/100	80
12	2			toluene/3/100	78
13	2			toluene/4/100	67
14	2			toluene/4/100	54
15	2			toluene/4/100	58
16	2			toluene/4/100	72

[a] Reaction conditions: diene **1** or **2** (1.0 equiv.), dienophile (3 equiv.), in solvent. Reactions were performed in a sealed tube. [b] Greater than 95% purity as determined by MS.

ence of two double bonds and the elimination of butanol facilitates the formation of fully conjugated structures. When 1,4-benzoquinone or 1,4-naphthoquinone is used they play two roles, as dienophile and as oxidizing agent.

In order to elucidate the structure and to establish the stereochemistry of the obtained cycloadducts we carried out COSY, HSQC and NOESY NMR experiments of selected cycloadducts **3b** and **4d**. In the Diels–Alder reaction of diene **1** with electron poor dienophiles the *endo* cycloadduct was selectively obtained, as shown by the *syn* configuration of the coumarinic H-3 and the dienophile moiety (Figure 2; see NOESY experiment in Supporting Information). In the reaction of diene **2** the *endo* cycloadducts were also obtained, because the close proximity of the butoxy substituent with the dienophile moiety was observed (Scheme 3). The COSY and HSQC spectra of **4d** also

proved the [1,3]-proton shift in the obtained cycloadduct, with two different methylene groups observed (one from the butoxy substituent and the other resulting from the 1,3-proton shift).

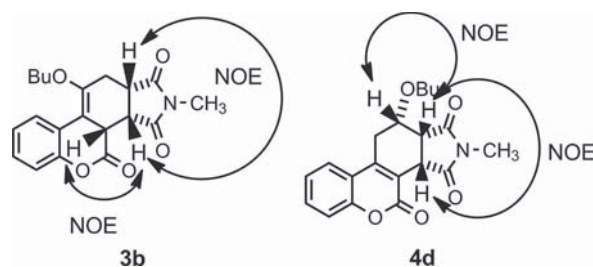
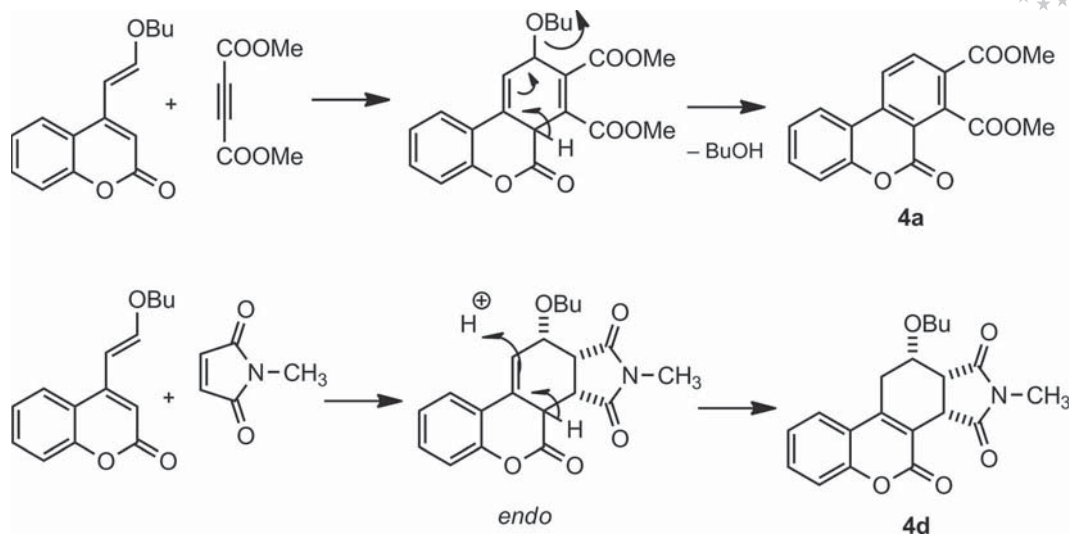


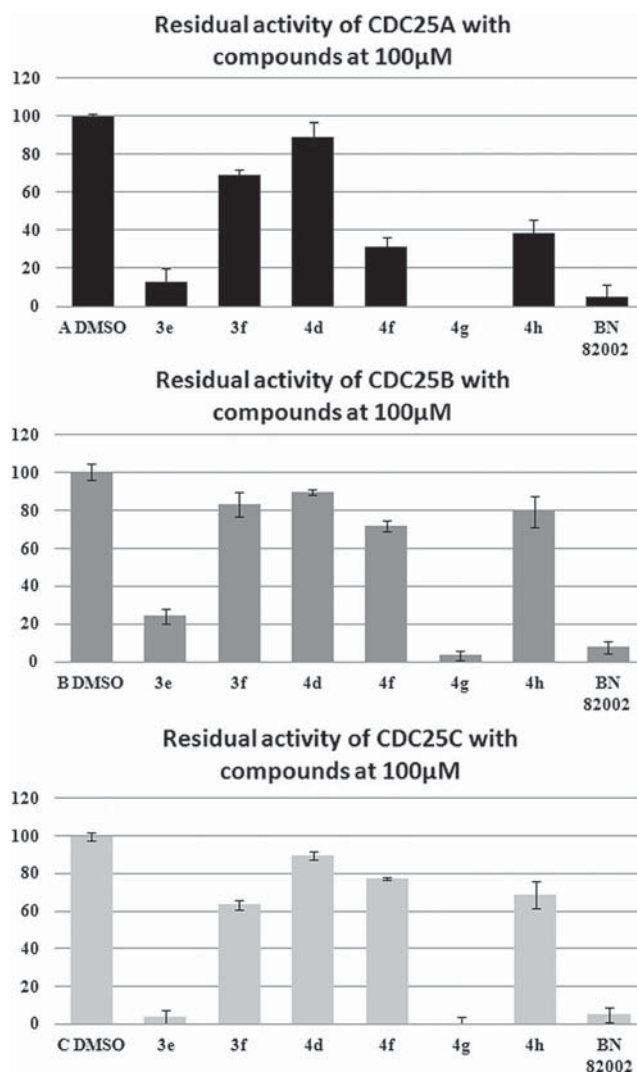
Figure 2. Main NOE correlations of compounds **3b** and **4d**.



Scheme 3. Proposed mechanisms for the Diels–Alder cycloadduct rearrangement.

Furthermore we explored the reactivity of both dienes **1** and **2** with the azo-dienophile, diisopropyl azodicarboxylate, to obtain polycyclic structures **3g** and **4i** (Table 1, Entries 7 and 16), which are useful starting materials to access to a pyridazino-coumarin scaffold. Both dienes **1** and **2** showed good reactivity with this dienophile, and within 4 h and 6 h (Table 1, Entries 16 and 7, respectively) the cycloaddition reactions were complete with good yields. We also studied whether the most reactive diene **2** behaved in a regioselective manner with non-symmetric dienophiles, such as methyl propiolate or 3-butyn-2-one (Table 1, Entries 9 or 10). As expected, the Diels–Alder reaction provided as sole product the regioisomer cycloadduct **4b** and **4c** that were obtained even under these conditions (dienophile with only one electronic withdrawing group) through butanol elimination and aromatization. However, longer reaction times (12 h) were needed by both methyl propiolate and 3-butyn-2-one (Table 1). The unequivocal assignment of the structure of compounds **4b** and **4c** is based on the multiplicity of the H-3 NMR signal. It appears as a broad singlet for **4b** and as a doublet with a small coupling constant ($^4J = 2.0$ Hz) for **4c**, which was not the case if the other isomer was obtained, for which three consecutive aromatic protons appear.

Following our recent work on coumarin-based derivatives as Cdc25 phosphatase inhibitors,^[10] we decided to test some of the new compounds against the three Cdc25 isoforms, A, B and C. Cdc25 phosphatases are key enzymes regulating the cell cycle and are a valuable target for cancer treatment. Human glutathione-*S*-transferase (GST)-Cdc25 recombinant enzymes were used to evaluate the inhibitory potential of the compounds. Each isoenzyme was prepared as described previously.^[19,20] Briefly, the GST-tagged Cdc25s were expressed in a bacterial expression system through isopropyl β -D-1-thiogalactopyranoside induction. After lysis of the bacteria, purification on a GSH-Agarose column gave the GST-Cdc25 recombinant proteins. Recom-

Figure 3. Inhibitory activity (expressed as residual percentage of inhibition) of compounds **3e**, **3f**, **4d**, **4f-h**. Tested at 100 μ M against Cdc25A, Cdc25B and Cdc25C phosphatases. Values are means of three independent experiments.

binant Cdc25 A and Cdc25 C are full-length enzymes whereas Cdc25 B is truncated (active site only).

The enzymatic activity was measured by a dephosphorylation assay with 3-*O*-methyl fluorescein phosphate as described previously.^[21] To test the inhibitory potential of the new compounds, **3e**, **3f**, **4d**, and **4f–h** were assayed at 100 μM final concentration relative to BN82002 (Sigma Aldrich), which was used as a reference inhibitor drug at 10 μM . Inhibitory activity with dimethyl sulfoxide (DMSO) was used to establish residual activity of the enzyme (as a percentage relative to DMSO reference; Figure 3). Analysis of the inhibition assay revealed compounds **3e** and **4g** as the most potent inhibitors among these coumarin derivatives. Compound **3e** showed about 80% inhibition for Cdc25 A and B, and more than 95% for Cdc25 C, and **4g** completely inhibited enzymatic activity of Cdc25 A and C at that concentration and inhibited more than 95% activity of Cdc25 B. Next we determined IC_{50} values for the most potent compounds, **3e** and **4g** (Table 2). Statistical calculations were performed with a generalized log linear regression model (Poisson regression), as described by Maul.^[22]

Table 2. Inhibitory activity (IC_{50} values) against Cdc25A, B and C phosphatases of compounds **3e** and **4g**.^[a]

Compd.	Structure	Phosphatases (IC_{50} , μM)		
		Cdc25A	Cdc25B	Cdc25C
3e		13.2	46.1	9.0
4g		5.8	14.4	2.3

[a] The IC_{50} values were determined by testing seven different concentrations of compounds (from 0 to 150 μM). For each compound, each concentration was separately tested in 3 independent microplates, at the rate of 3 wells per microplate. The statistical evaluation of IC_{50} was made with software specially designed for calculating the median inhibitory concentration for toxicity tests.^[20]

The new quinone-based tetracycle **4g** showed an interesting inhibition in the low micromolar range against all three Cdc25 phosphatases, being the most active for Cdc25 C (2.3 μM). It was also more potent (up to almost 4 fold for Cdc25C) than analogue **3e** bearing a butoxy group. Therefore this compound could be considered as a new lead for further structural optimization and deeper in-cell studies in order to validate its anticancer properties.

Conclusions

In summary, we have described the reactivity of 4-(1- and 2-butoxyvinyl)-2*H*-1-benzopyran-2-one in [4+2] thermal

Diels–Alder cycloaddition reactions with several electron-poor dienophiles, to access coumarin-based polycyclic compounds. Among these heterocycles we identified **3e** and **4g** as new Cdc25 phosphatases inhibitors.

Experimental Section

General: The solvents used were purchased from Carlo–Erba and the reagents from Acros Organics or Alfa Aesar. Melting points were determined with a Stuart SMP3 apparatus. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AC 250 MHz spectrometer in CDCl_3 or $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. Mass spectra were recorded with a Micro-Tof-Q 98. 2D COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$), 2D HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$; delay for one bond J C/H couplings were optimized for 145 Hz) and NOESY (mixing time of 800 ms) experiments were performed in a Bruker Avance 300 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported relative to the internal reference tetramethylsilane. All reactions were routinely checked by thin-layer chromatography performed with aluminum-backed silica gel plates (Merck DC, Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄) with spots visualized by UV light. Column chromatography was performed with silica gel LC 60A (70–200 micron).

4-(1-Butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (1):^[18] A mixture of 2-oxo-2*H*-chromen-4-yl tosylate (0.1 g, 0.37 mmol), butyl vinyl ether (1.5 mmol, 0.19 mL), DIPEA (1.13 mmol, 0.19 mL) Pd(OAc)₂ (0.002 g, 0.009 mmol), DPPP (0.004 g, 0.010 mmol), in dry dioxane (3.0 mL) was stirred under N_2 in a sealed tube at 80 °C for 12 h. After this time the solvent was removed under vacuum and the residue purified by column chromatography (ethyl acetate/cyclohexane, 1:7) to provide pure **1** (85.87 mg, 95%) as a colorless oil. $R_f = 0.3$ (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 7:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.44–1.51 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.74–1.79 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.53 and 4.55 (2d, $J = 3.0$ and 2.9 Hz, 2 H, = CH_2), 6.48 (s, 1 H, 3-H), 7.24–7.29 (m, 1 H, Ar-H), 7.31–7.35 (m, 1 H, Ar-H), 7.49–7.55 (m, 1 H, Ar-H), 7.78 (dd, $J = 7.0$ and 1.2 Hz, 1 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$, 19.3, 30.8, 68.1, 89.1, 114.8, 117.1, 117.7, 124.1, 126.8, 131.7, 150.9, 154.0, 156.8, 161.0 ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 267.1099; found 267.1103.

(*E*)-4-(2-Butoxyvinyl)-2*H*-chromen-2-one (2): A mixture of 4-bromo-2*H*-chromen-2-one (0.450 g, 2.0 mmol), butyl vinyl ether (8.0 mmol, 1.04 mL), DIPEA (6.0 mmol, 1.05 mL), Pd₂(dba)₃ (0.027 g, 0.03 mmol), DPPF (0.033 g, 0.06 mmol), in dry dioxane (3.0 mL) was stirred under N_2 in a sealed tube at 80 °C for 12 h. After this time the solvent was removed under vacuum and the residue purified by column chromatography (ethyl acetate/*n*-hexane, 1:5) to provide pure **2** (0.415 g, 85%) as a colorless solid, m.p. 100–102 °C. $R_f = 0.3$ (silica gel, *n*-hexane/EtOAc, 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.40–1.52 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.69–1.81 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.23–6.28 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, = $\text{CH}-\text{CHO}-$), 6.32 (s, 1 H, 3-H), 7.22–7.36 (m, 3 H, Ar-H and = $\text{CHCOO}-$), 7.50–7.56 (m, 1 H, Ar-H), 7.66–7.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, = $\text{CH}-\text{CHO}-$), 7.97–8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$, 19.0, 31.2, 71.2, 98.2, 106.7, 117.3, 118.8, 123.9, 124.3, 131.6, 149.9, 153.7, 154.8, 161.3 ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 267.1099; found 267.1103.

General Procedure for Thermal Diels–Alder Cycloaddition Reaction: A mixture of diene **1** or **2** (1 equiv.) and the appropriate dienophile

(3 equiv.) in the respective dry solvent (10 mL; see Table 1) was stirred in a sealed tube (for the reaction time and temperature, see Table 1). When the starting material was consumed the reaction was cooled to room temperature, the solvent was removed under vacuum and organic residue purified by column chromatography (ethyl acetate/cyclohexane, ratio as noted) to provide desired cycloadducts **3a–g** and **4a–i**.

Dimethyl 10-Butoxy-6-oxo-6H-benzo[*c*]chromene-7,8-dicarboxylate (3a): Colorless solid, m.p. 141–143 °C. $R_f = 0.3$ (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 3:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (t, $J = 7.9$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.59–1.64 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.00–2.04 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.96 (s, 3 H, $-\text{COOCH}_3$), 4.05 (s, 3 H, $-\text{COOCH}_3$), 4.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.30–7.39 (m, 2 H, Ar–H), 7.50–7.56 (m, 1 H, Ar–H), 7.95 (s, 1 H, Ar–H), 9.07–9.10 (m, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8, 19.4, 30.9, 53.0, 53.1, 69.8, 116.6, 117.1, 117.7, 120.7, 124.5, 128.1, 128.4, 129.0, 130.8, 131.1, 151.0, 156.8, 158.8, 164.5, 168.5$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 407.1209; found 407.1215.

10-Butoxy-2-methyl-11,11a-dihydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4-(2H,3aH,3bH)-trione (3b): Colorless solid, m.p. 112–114 °C. $R_f = 0.25$ (silica gel, light petroleum/EtOAc, 3:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (t, $J = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.37–1.50 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.65–1.75 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.31–2.39 (m, 1 H, $-\text{CHHCHCON}-$), 2.89 (s, 3 H, $-\text{NCH}_3$), 3.18–3.23 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, $-\text{CHHCHCON}-$), 3.33–3.39 (t, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHCON}-$), 3.48–3.50 (m, 1 H, $-\text{CHCOO}-$), 3.75–3.82 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 3.90–3.97 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 3.99–4.03 (m, 1 H, $\text{CHCHCON}-$), 7.05–7.10 (m, 2 H, Ar–H), 7.16–7.21 (m, 1 H, Ar–H), 8.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7, 19.0, 25.1, 26.2, 31.7, 38.4, 39.2, 44.4, 68.9, 105.2, 117.3, 117.5, 124.6, 127.4, 128.2, 148.2, 151.0, 166.4, 176.6, 178.2$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 355.1420; found 355.1424.

10-Butoxy-2-phenyl-11,11a-dihydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4-(2H,3aH,3bH)-trione (3c): Colorless solid, m.p. 144–146 °C. $R_f = 0.25$ (silica gel, light petroleum/EtOAc, 3:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ –0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.33–1.42 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.61–1.69 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.40 (dd, $J = 6.8, 11.6$ Hz, 1 H, $-\text{CHHCH}_2\text{CON}-$), 3.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, $-\text{CHHCH}_2\text{CON}-$), 3.43–3.49 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CHCON}-$ and $-\text{CHCOO}-$), 3.73–3.82 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 3.87–3.96 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 4.12 (dd, $J = 4.0, 6.9$ Hz, 1 H, $\text{CHCHCON}-$), 6.99–7.31 (m, 8 H, Ar–H), 8.30–8.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7, 19.1, 26.7, 31.8, 38.7, 39.5, 44.7, 69.1, 77.2, 105.5, 117.4$ (2 C), 124.7, 126.0 (2 C), 127.2, 128.2, 128.8, 129.1 (2 C), 131.2, 151.0, 166.4, 175.7, 177.3 ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 440.1474; found 440.1477.

10-Butoxy-11,11a-dihydro-1H-isobenzofuro[4,5-*c*]chromene-1,3,4-(3aH,3bH)-trione (3d): Colorless solid, m.p. 190–192 °C. $R_f = 0.30$ (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 2:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.16–1.28 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.34–1.40 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.77–1.87 (m, 1 H, $-\text{CHHCHCOO}-$), 2.97 (dd, $J = 3.8, 9.0$ Hz, 1 H, $-\text{CHHCHCOO}-$), 3.19–3.27 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 3.42–3.51 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$ and $-\text{CH}_2\text{CHCOO}-$), 4.85 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, $-\text{CHCHCOO}-$), 5.04–5.05 (m, 1 H, $-\text{CHCHCOO}-$), 7.36–7.46 (m, 2 H, Ar–H), 7.63 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar–H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7, 18.8, 30.1, 31.2, 35.4, 38.2,$

67.0, 70.1, 117.6, 117.7, 117.8, 123.2, 124.9, 132.7, 149.7, 153.1, 160.3, 170.0, 173.7 ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 365.1001; found 365.1007.

11-Butoxy-1H-naphtho[1,2-*c*]chromene-1,4,5-trione (3e): Yellow solid, m.p. 136–138 °C. $R_f = 0.35$ (silica gel, light petroleum/EtOAc, 5:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ –1.10 (m, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.60–1.67 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.03–2.08 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, $-\text{CHCO}-$), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, $-\text{CHCO}-$), 7.29–7.41 (m, 2 H, Ar–H), 7.52–7.56 (m, 1 H, Ar–H), 7.82 (s, 1 H, Ar–H), 9.00–9.03 (m, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8, 19.4, 30.8, 70.2, 111.2, 116.5, 117.2, 124.3, 124.8, 126.7, 128.8, 130.7, 131.6, 134.2, 135.4, 141.2, 151.7, 157.8, 159.4, 183.4$ (2 C) ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 371.0895; found 371.0901.

5-Butoxy-1H-anthra[1,2-*c*]chromene-7,12,13-trione (3f): Yellow solid, m.p. 167–169 °C. $R_f = 0.35$ (silica gel, light petroleum/EtOAc, 5:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.61–1.69 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.05–2.10 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.30–7.34 (m, 1 H, Ar–H), 7.39–7.42 (m, 1 H, Ar–H), 7.53–7.57 (m, 1 H, Ar–H), 7.75–7.82 (m, 2 H, Ar–H), 8.01 (s, 1 H, Ar–H), 8.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H, Ar–H), 9.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8, 19.4, 30.9, 70.2, 111.5, 116.6, 117.2, 123.0, 124.2, 126.7, 127.3, 128.8, 131.1, 131.4, 131.5, 132.2, 132.2, 134.7, 135.7, 136.0, 151.92, 158.0, 159.5, 181.8, 182.7$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 421.1052; found 421.1058.

Diisopropyl 1-Butoxy-5-oxo-4a,5-dihydro-2H-chromeno[3,4-*c*]pyridazine-3,4-dicarboxylate (3g): Colorless oil. $R_f = 0.25$ (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 7:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.03$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.18–1.33 [m, 12 H, $-\text{NCOOCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.36–1.42 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 1.55–1.66 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.77–3.81 (m, 1 H, $-\text{CHHCOBu}$), 3.84–3.86 (m, 1 H, $-\text{CHHCOBu}$), 3.89–3.93 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 4.78 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHHO}-$), 4.84–4.99 [m, 2 H, $-\text{NCOOCH}(\text{CH}_3)_2$], 5.41 (s, 1 H, $-\text{NCHCOO}-$), 6.99 (m, 1 H, Ar–H), 7.02–7.21 (m, 2 H, Ar–H), 7.78–7.81 (m, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 13.6, 19.0, 22.2, 22.6, 26.8, 29.6, 31.7, 41.8, 43.4, 68.5, 71.3, 116.7, 120.8, 124.2, 127.7, 128.4, 148.4, 148.6, 163.3$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 469.1945; found 469.1933.

Dimethyl 6-Oxo-6H-benzo[*c*]chromene-7,8-dicarboxylate (4a): Colorless solid, m.p. 230–232 °C. $R_f = 0.3$ (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 4:1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.87$ (s, 6 H, $-\text{COOCH}_3$), 7.47–7.50 (m, 2 H, Ar–H), 7.63–7.66 (m, 1 H, Ar–H), 8.41–8.45 (m, 2 H, Ar–H), 8.66–8.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 52.5, 52.9, 116.5, 117.2, 117.8, 124.1, 124.6, 125.0, 127.3, 132.4, 135.5, 137.6, 138.8, 151.1, 158.0, 164.1, 167.1$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 335.0526; found 335.0531.

Methyl 6-Oxo-6H-benzo[*c*]chromene-8-carboxylate (4b): Colorless solid, m.p. 230–232 °C. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.92$ (s, 3 H, $-\text{COOCH}_3$), 7.42–7.48 (m, 2 H, Ar–H), 7.61–7.64 (m, 1 H, Ar–H), 8.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, Ar–H), 8.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar–H), 8.74 (s, 1 H, Ar–H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (62.9 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 52.5, 117.0, 117.4, 121.0, 123.4, 124.3, 125.0, 129.8, 130.6, 131.9, 134.7, 138.0, 151.2, 159.6, 164.9$ ppm. HRMS: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 255.0652; found 255.0661.

8-Acetyl-6H-benzo[*c*]chromen-6-one (4c): Colorless solid, m.p. 176–178 °C. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.71$ (s, 3 H,

–COCH₃), 7.37–7.43 (m, 2 H, Ar–H), 7.54–7.58 (m, 1 H, Ar–H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar–H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar–H), 8.44 (dd, *J* = 1.8, 7.3 Hz, 1 H, Ar–H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 26.6, 117.2, 118.0, 121.2, 122.3, 123.5, 124.9, 131.3, 131.8, 133.6, 136.9, 138.5, 151.8, 160.6, 196.3 ppm. HRMS: calcd. for C₁₅H₁₁O₃ [M + H]⁺ 239.0703, found 239.0715.

11-Butoxy-2-methyl-11,11a-dihydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4-(2*H*,3*aH*,3*bH*)-trione (4d): Colorless solid, m.p. 181–183 °C. *R_f* = 0.3 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 2:1). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 0.99–1.08 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.14–1.22 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 2.75–2.83 (m, 1 H, –CHHCHOBu), 2.78 (s, 3 H, –NCH₃), 3.13–3.22 (m, 1 H, –CHCON–), 3.30–3.33 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 3.37–3.45 (m, 1 H, –CHHCHOBu), 3.51–3.53 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 4.16 (s, 1 H, –CHCON–), 4.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, –CHOBu), 7.34–7.43 (m, 2 H, Ar–H), 7.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar–H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.3, 18.2, 24.0, 27.3, 31.1, 38.0, 43.8, 68.0, 70.6, 116.3, 116.5, 118.8, 124.5, 124.7, 131.8, 146.4, 152.0, 159.0, 174.4, 176.2 ppm. HRMS: calcd. for C₂₀H₂₁NO₅Na [M + Na]⁺ 378.1312; found 378.1311.

11-Butoxy-2-phenyl-11,11a-dihydrochromeno[3,4-*e*]isoindole-1,3,4-(2*H*,3*aH*,10*H*)-trione (4e): Colorless solid, m.p. 162–164 °C. *R_f* = 0.35 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 2:1). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 0.97–1.12 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.22–1.33 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 2.85 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H, –CHHCHOBu), 3.25–3.35 (m, 1 H, –CHCON–), 3.42–3.49 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 3.60 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H, –CHHCHOBu), 4.30–4.32 (m, 1 H, –CHOBu), 4.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, –CHCON–), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, Ar–H), 7.37–7.53 (m, 5 H, Ar–H), 7.58–7.64 (m, 1 H, Ar–H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.3, 18.3, 26.9, 31.2, 38.3, 43.9, 67.8, 70.7, 116.4, 118.7, 124.5, 124.7, 126.6 (2 C), 128.0, 128.1, 128.8 (2 C), 131.8, 132.5, 146.5, 152.0, 159.0, 173.4, 175.3 ppm. HRMS: calcd. for C₂₅H₂₃NO₅Na [M + Na]⁺ 440.1468; found 440.1454.

11-Butoxy-11,11a-dihydro-1*H*-isobenzofuro[4,5-*c*]chromene-1,3,4(3*aH*,3*bH*)-trione (4f): Colorless solid, m.p. 191–193 °C. *R_f* = 0.3 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 3:1). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.05–1.11 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.20–1.28 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 2.83 (d, *J* = 18.7 Hz, 1 H, CH, –CHHCHOBu), 3.45 (s, 1 H, –CHCOO–), 3.47–3.50 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 3.54–3.59 (m, 1 H, –CHHCHOBu), 3.61–3.63 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 4.29 (s, 1 H, –CHCOO–), 4.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, –CHOBu), 7.38–7.47 (m, 2 H, Ar–H), 7.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, Ar–H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.3, 18.2, 26.9, 30.9, 38.0, 44.8, 68.0, 69.8, 114.5, 116.5, 118.5, 124.6, 124.9, 132.1, 146.9, 152.0, 158.7, 168.9, 171.3 ppm. HRMS: calcd. for C₁₉H₁₈O₆Na [M + Na]⁺ 365.0996; found 365.1014.

1*H*-Naphtho[1,2-*c*]chromene-1,4,5-trione (4g): Yellow solid, m.p. 131–133 °C. *R_f* = 0.2 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 7:3). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 7.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, –CHCO–), 7.28 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H, –CHCO–), 7.45–7.47 (m, 2 H, Ar–H), 7.63 (m, 1 H, Ar–H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar–H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar–H), 8.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 115.6, 116.5, 117.0, 118.4, 124.6, 124.8, 126.7, 130.5, 132.5, 133.2, 136.4, 136.5, 140.3, 151.6,

156.5, 182.8, 184.3 ppm. HRMS: calcd. for C₁₇H₈O₄Na [M + Na]⁺ 299.0315; found 299.0308.

7*H*-Anthra[1,2-*c*]chromene-7,12,13-trione (4h): Yellow solid, m.p. 167–169 °C. *R_f* = 0.2 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 7:3). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 7.43–7.51 (m, 2 H, Ar–H), 7.65–7.71 (m, 1 H, Ar–H), 7.91–7.96 (m, 2 H, Ar–H), 8.06–8.09 (m, 1 H, Ar–H), 8.14–8.18 (m, 1 H, Ar–H), 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar–H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar–H), 8.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 116.6, 117.0, 119.0, 124.6, 124.8, 126.3, 126.4, 127.0, 131.2, 132.0, 132.6, 134.0, 134.7, 134.8, 135.3, 138.7, 140.6, 151.7, 156.7, 180.8, 183.1 ppm. HRMS: calcd. for C₂₁H₁₀O₄Na [M + Na]⁺ 349.0471; found 349.0483.

Diisopropyl 2-Butoxy-5-oxo-4*a*,5-dihydro-2*H*-chromeno[3,4-*c*]pyridazine-3,4-dicarboxylate (4i): Colorless oil. *R_f* = 0.3 (silica gel, cyclohexane/EtOAc, 4:1). ¹H NMR (250 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.21–1.26 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 1.30–1.34 [m, 12 H, –NCOOCH(CH₃)₂], 1.48–1.52 (m, 2 H, CH₃CH₂CH₂CH₂O–), 2.94 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H, –CHHCHOBu), 3.32 (dd, *J* = 6.5, 17.5 Hz, 1 H, –CHHCHOBu), 3.52–3.61 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 3.82–3.91 (m, 1 H, CH₃CH₂CH₂CHHO–), 4.91–5.06 [m, 2 H, –NCOOCH(CH₃)₂], 5.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, –CHOBu), 7.29–7.35 (m, 2 H, Ar–H), 7.44–7.50 (m, 2 H, Ar–H) ppm. ¹³C NMR (62.9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 14.1, 18.9, 22.6 (4 C), 31.1, 31.9, 71.1 (2 C), 72.4, 81.4, 116.8, 117.0, 118.4, 123.1, 124.4, 125.1, 125.6, 130.9, 132.7, 151.6, 153.7 ppm. HRMS: calcd. for C₂₃H₃₀N₂O₇Na [M + Na]⁺ 469.1945; found 469.1932.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): ¹H NMR and ¹³C NMR spectra copies for all compounds and NOESY, COSY and HSQC experiments for compounds **3b** and **4d** are provided.

Acknowledgments

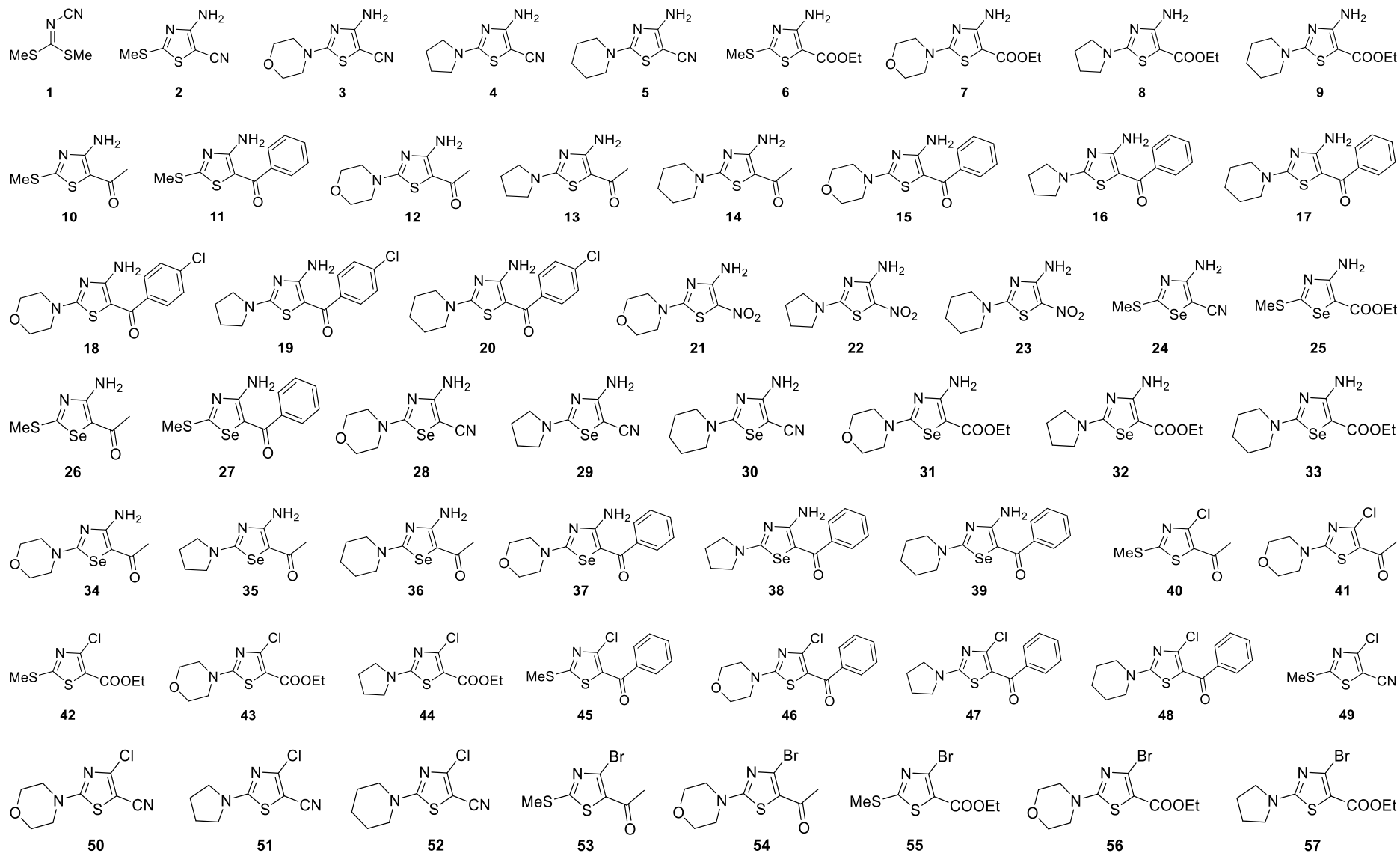
The research leading to these results has received funding from the European Community (Seventh Framework Programme FP7/2007–2013) under grant agreement number 215009. Thanks are also due to the University of Aveiro, Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) and the Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) for funding the Organic Chemistry Research Unit (project PEst-C/UII/10062/2011) and Portuguese National NMR Network (RNRMN). FEDER is also acknowledged for financing the purchase of a Flash 2000 Thermoscientific CHNS-O microanalyzer.

- [1] I. Kostova, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2005**, *5*, 29–46.
- [2] a) I. Kostova, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 365–74; b) A. Beillerot, J. C. Domínguez, G. Kirsch, D. Bagrel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1102–1105.
- [3] L. Wu, X. Wang, W. Xu, F. Farzaneh, R. Xu, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 4236–60.
- [4] P. Curir, F. Galeotti, M. Dolci, E. Barile, V. Lanzotti, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1668–71.
- [5] a) L. Pisani, G. Muncipinto, T. F. Miscioscia, O. Nicolotti, F. Leonetti, M. Catto, C. Caccia, P. Salvati, R. Soto-Otero, E. Mendez-Alvarez, C. Passeleu, A. Carotti, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6685–706; b) M. J. Matos, D. Viña, C. Picciau, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5053–5055.
- [6] L. Piazzi, A. Cavalli, F. Colizzi, F. Belluti, M. Bartolini, F. Mancini, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 423–426.

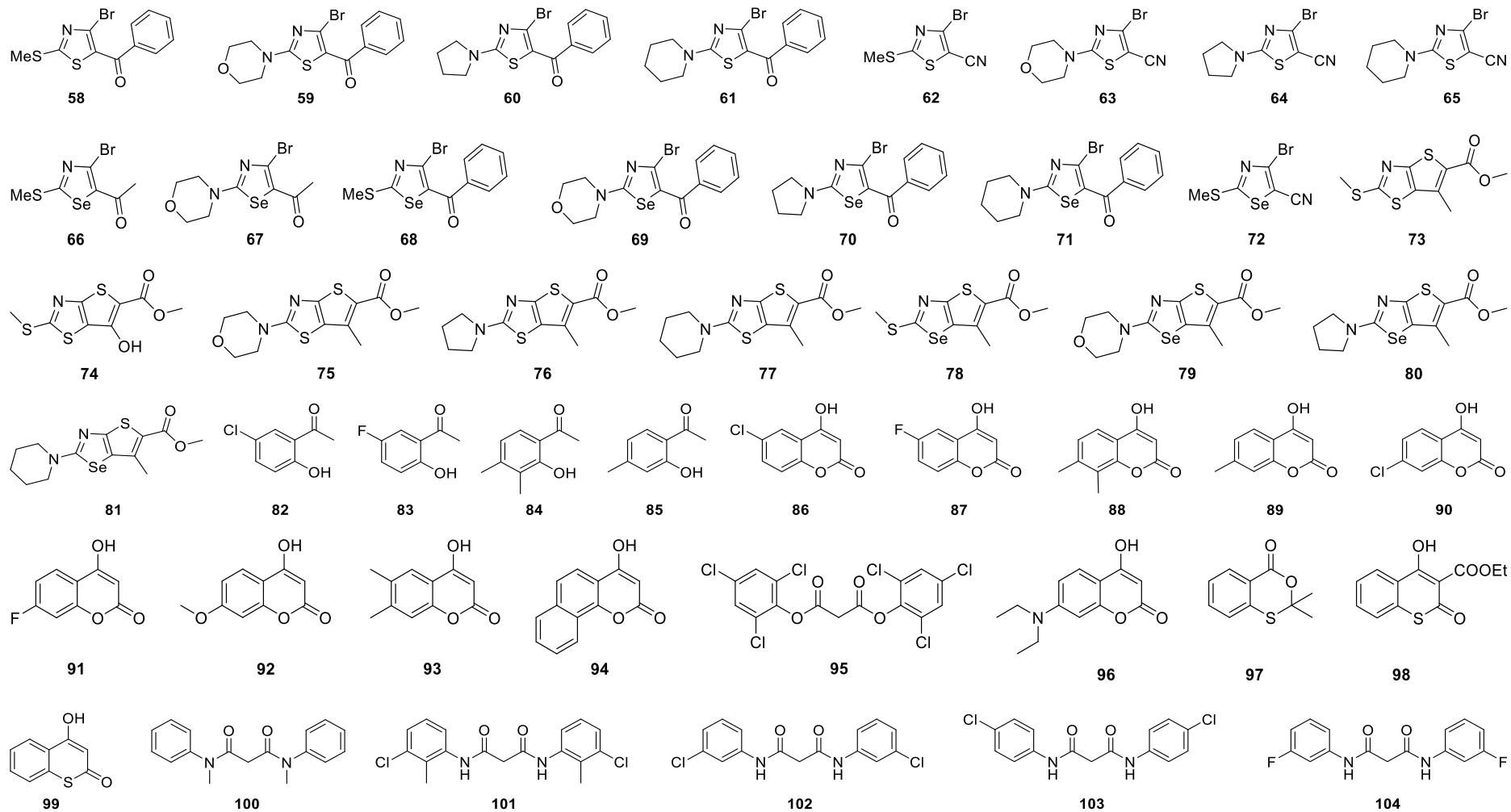
- [7] G. Appendino, L. Maxia, M. Bascope, P. J. Houghton, G. Sanchez-Duffhues, E. Munoz, O. Sterner, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1101–1104.
- [8] A. Donnelly, B. S. Blagg, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2702–17.
- [9] T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755–57, and references cited therein.
- [10] S. Valente, E. Bana, E. Viry, D. Bagrel, G. Kirsch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5827–30.
- [11] T. Yamazaki, T. Tokiwa, *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1716–22.
- [12] S. Starcević, P. Brozic, S. Turk, J. Cesar, T. L. Rizner, S. Gobec, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 248–261.
- [13] A. Behrenswerth, N. Volz, J. Toräng, S. Hinz, S. Bräse, C. E. Müller, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2842–51.
- [14] C. H. Blomquist, P. H. Lima, J. R. Hotchkiss, *Steroids* **2005**, *70*, 507–14.
- [15] H. Peng, W. Xie, D. M. Otterness, J. P. Cogswell, R. T. McConnell, H. L. Carter, G. Powis, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 834–34.
- [16] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogianakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–98.
- [17] O. Malika Ibrahim, *Steroids* **2009**, *74*, 133–62.
- [18] S. Valente, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3429–3432.
- [19] L. Brault, D. Bagrel, *Life Sci.* **2008**, *82*, 315–23.
- [20] L. Brault, M. Denance, E. Banaszak, S. El Maadidi, E. Battaglia, D. Bagrel, M. Samadi, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 243–247.
- [21] The enzymatic activity of the GST-Cdc25 recombinant enzyme was determined in 96-well plates in Tris-HCl (50 mM), NaCl (50 mM), ethylenediaminetetraacetic acid (1 mM) and sodium acetate buffer (SAB) (0.1%), pH 8.1 buffer containing 3-O-methylfluorescein phosphate (500 μ M) as substrate. The Gst-Cdc25 proteins, diluted in assay buffer, were used at a final concentration of 1 μ g/well. After 2 h at 30 °C, 3-O-methylfluorescein fluorescent emission was measured with a CytoFluor system PerSeptive Applied Biosystems; excitation filter: 475 nm and emission filter: 510 nm.
- [22] A. Maul, *Environ. Monit. Assess.* **1992**, *23*, 153.

Received: December 23, 2012
Published Online: March 27, 2013

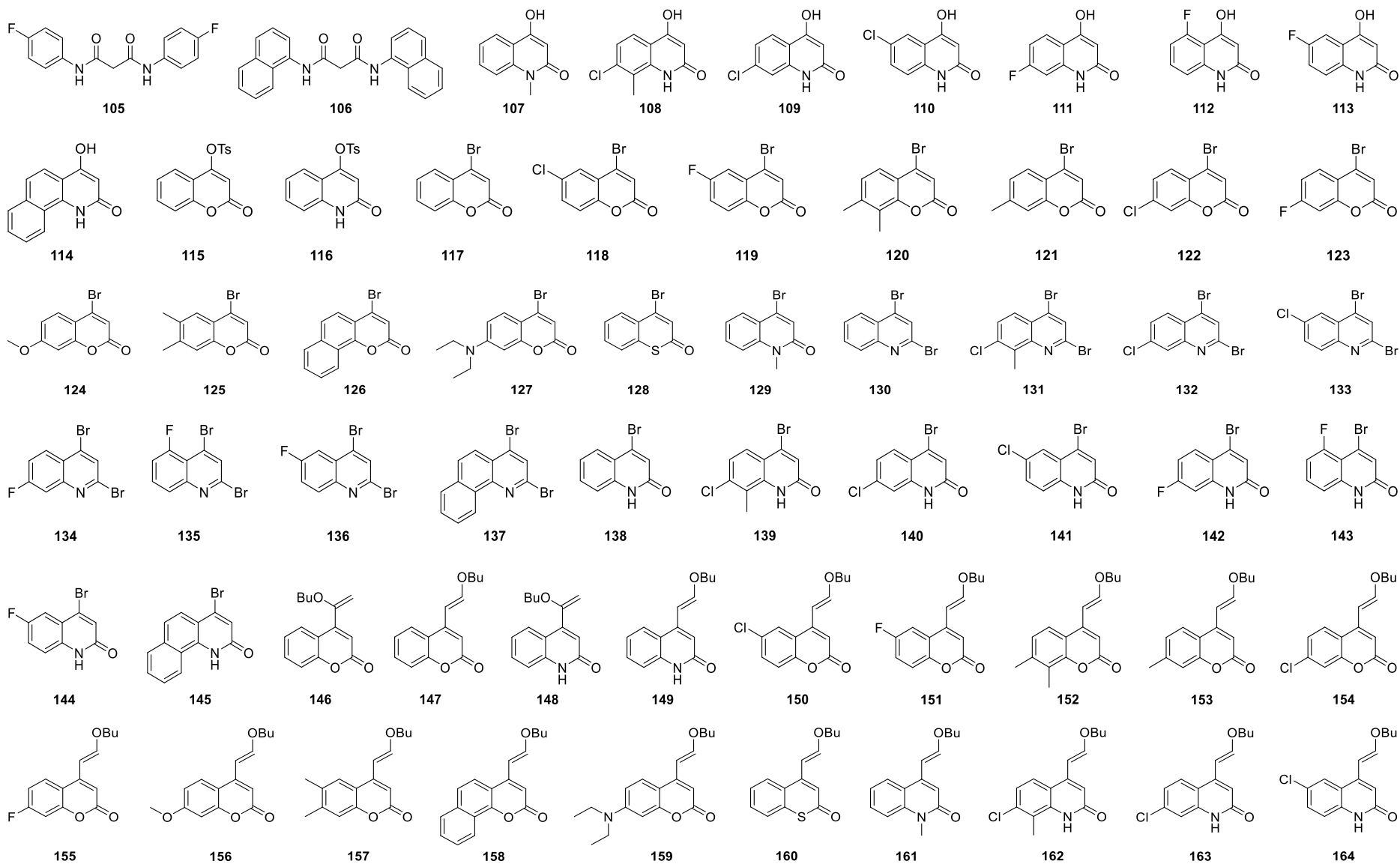
Liste des molécules



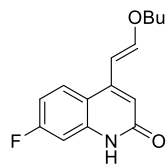
Liste des molécules



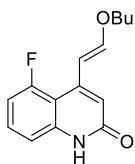
Liste des molécules



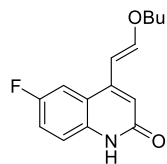
Liste des molécules



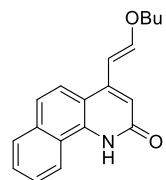
165



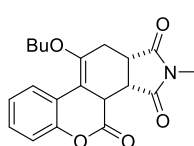
166



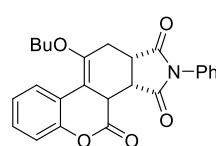
167



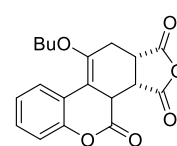
168



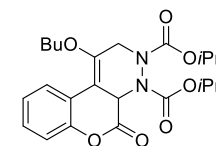
169



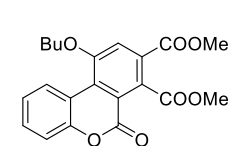
170



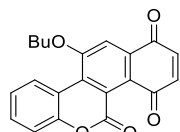
171



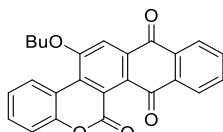
172



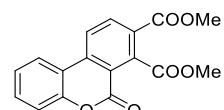
173



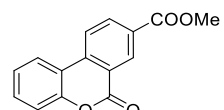
174



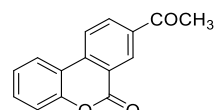
175



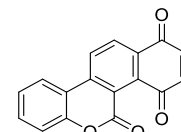
176



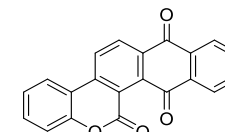
177



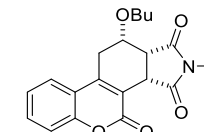
178



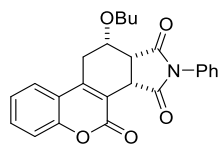
179



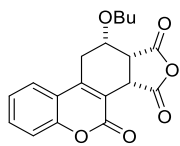
180



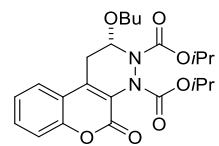
181



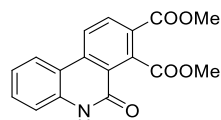
182



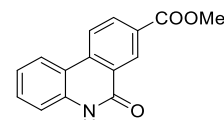
183



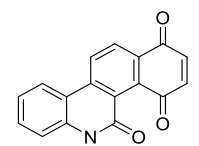
184



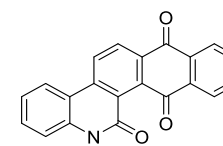
185



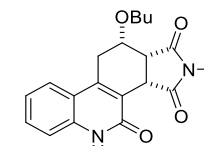
186



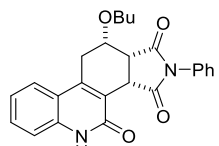
187



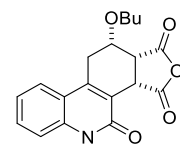
188



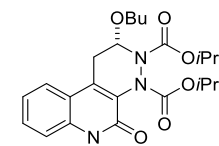
189



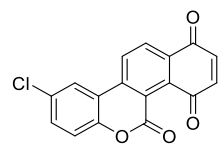
190



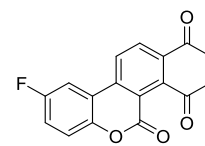
191



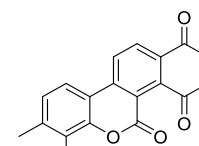
192



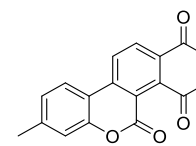
193



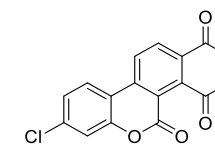
194



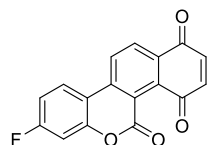
195



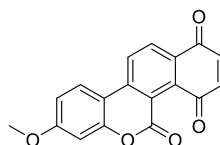
196



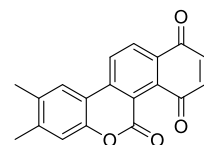
197



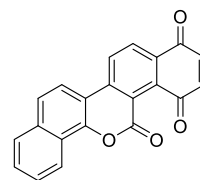
198



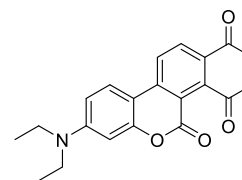
199



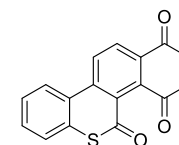
200



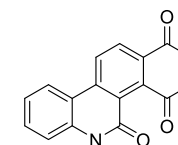
201



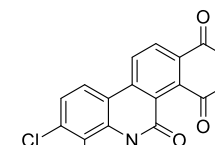
202



203

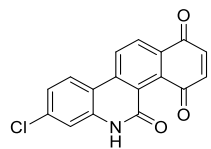


204

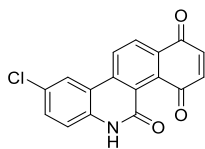


205

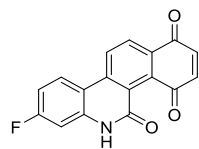
Liste des molécules



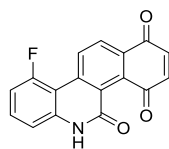
206



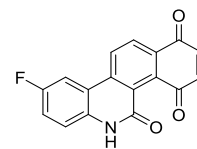
207



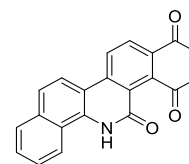
208



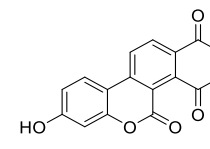
209



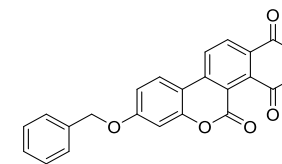
210



211



212



213

Résumé - Abstract

Nous avons réalisé la synthèse de thiazoles, séléna-zoles, thiéno[2,3-*d*]thiazoles et thiéno[2,3-*d*][1,3]séléna-zoles, ce dernier étant préparé facilement à partir de cyanamide et de sulfure de carbone. Nous avons de cette manière pu synthétiser des 4-amino-1,3-thiazoles et 1,3-séléna-zoles substitués en position 2 et 5 en deux étapes. Appliqués ces hétérocycles, les 4-halothio-1,3-thiazoles et 1,3-séléna-zoles ont été synthétisés par la méthode de Doyle. La labilité des halogènes dans les dérivés précédents a permis de préparer de nouveaux thiéno[2,3-*d*]thiazoles et [1,3]séléna-zoles. La détermination du potentiel antiprolifératif de ces composés a permis de mettre en évidence deux composés, présentant des IC₅₀ de l'ordre du micromolaire sur les lignées cellulaires cancéreuses : MCF-7, PC-3, Hs683, U373, SKMEL-28 et A549. Un composé surtout a montré une activité d'inhibition de Na⁺/K⁺-ATPase et de l'oncogène Ras.

Par ailleurs dans un second sujet, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une synthèse des deux isomères (α et β) de 4-butoxyvinyl-coumarines, -thiocoumarine et -2-quinolones par couplage de Heck. Nous avons ainsi pu montrer que suivant le substituant présent en position 4 des hétérocycles le couplage était régiosélectif. Ces dérivés butoxyvinyliques se caractérisaient par leur caractère diénique et nous avons étudié leur réactivité stéreo-sélective et régiosélective avec différents diénoophiles dans des réactions de cycloaddition de Diels-Alder. Parmi tous les composés polyhétérocycliques ainsi préparés, nous avons identifié des composés tétracycliques à noyau quinonique qui présentent un potentiel anticancéreux par des valeurs d'IC₅₀ sur l'inhibition des phosphatases CDC25 et sur plusieurs lignées de cellules tumorales.

Mot-clés : thiazoles, coumarines, thiocoumarines, quinolones, couplage de Heck, Diels-Alder, cancer, Na⁺/K⁺-ATPase, cycle cellulaire

Résumé - Abstract

We performed the synthesis of thiazoles, selenazoles, thieno[2,3-*d*]thiazoles and thieno[2,3-*d*][1,3] selenazoles which are easily prepared from cyanamide and carbon disulfide. By this way, we have synthesized 4-amino-1,3-thiazoles et 1,3-selenazoles substituted in position 2 and 5 in two steps. Used these heterocycles, 4-halogeno-1,3-thiazoles et 1,3-selenazoles were synthesized by Doyle's method. Lability of halogens in previous derivatives allowed to prepare new thieno[2,3-*d*]thiazoles and [1,3]selenazoles. Determination of the antiproliferative activity of these compounds has brought out two compounds, showing IC₅₀ values in micromolar range on investigated cancer cell lines: MCF-7, PC-3, Hs683, U373, SKMEL-28, and A549. One particular compound showed a high activity of anti-Na⁺/K⁺-ATPase and anti-ROS.

In addition in the second subject, we were interested in the development of the synthesis of two isomers (α and β) of 4-butoxyvinyl-coumarins, -thiocoumarin and -2-quinolones by Heck coupling. We showed that, depending on the substituent in the position 4 of the heterocycle, the coupling was regioselective. These butoxyvinylic derivatives, characterized by dienic character, were studied for their reactivity, stereoselectivity and regioselectivity with several dienophiles in Diels-Alder cycloaddition. Among all the polyheterocyclic compounds prepared, we have identified the tetracyclic compounds with quinonic ring which have potential anticancer activity by inhibition of CDC25 phosphatase and on several tumor cell lines.

Keywords : thiazoles, coumarins, thiocoumarins, quinolones, Heck coupling, Diels-Alder, cancer, Na⁺/K⁺-ATPase, cell cycle