



Analogues et dérivés inédits des benzo[c]phénanthridines antitumorales. Synthèse et étude biologique

Yves Louis Janin

► To cite this version:

Yves Louis Janin. Analogues et dérivés inédits des benzo[c]phénanthridines antitumorales. Synthèse et étude biologique. Autre. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 1993. Français. NNT : . tel-00175198

HAL Id: tel-00175198

<https://theses.hal.science/tel-00175198>

Submitted on 27 Sep 2007

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.

THESE de DOCTORAT de L'UNIVERSITE PARIS 6

Spécialité :

CHIMIE ORGANIQUE

Présentée

par M. Yves L. JANIN

pour obtenir le titre de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 6

Sujet de la thèse :

**Analogues et dérivés inédits des benzo[c]phénanthridines antitumorales.
Synthèse et étude biologique**

Soutenue le 25 Janvier 1993

devant le jury composé de :

M. François LE GOFFIC

Président

M. Claude THAL

Rapporteur

M. Jean LEVY

Rapporteur

M. Jean-François RIOU

Examineur

M. Emile BISAGNI

Examineur

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur Emile Bisagni, Directeur de recherche à l'Institut Curie, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'accueillant dans son équipe à l'Institut Curie et pour l'aide financière de son laboratoire dont j'ai bénéficié pendant un temps non négligeable au cours de cette thèse. Je lui suis aussi profondément reconnaissant pour avoir grandement facilité ce travail par le constant apport de son expérience et de son savoir-faire.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur François Le Goffic, Professeur à l'E.N.S.C.P. qui a accepté de présider ce jury.

Je remercie également Monsieur Jean Lévy, Professeur à l'Université de Reims et Monsieur Claude Thal, Directeur de recherche à l'I.C.S.N. pour avoir accordé du temps à l'examen de cette thèse et d'en être les Rapporteurs.

Je suis très reconnaissant envers Monsieur Jean-François Riou, du centre de recherche de Rhône-Poulenc Rorer, pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Je tiens à mentionner ma profonde gratitude à Madame Christiane Huel sans qui peu de produits synthétisés auraient eu un spectre de R.M.N. correct.

De la même manière, je me dois de remercier Monsieur Alain Croisy et son équipe, composée de Madame Danielle Carrez et Madame Danièle Zilberfarb, pour tout le temps qu'ils ont consacré aux tests biologiques des molécules décrites ici.

Enfin je ne peux oublier Madame Nathalie Frey que je remercie pour sa patience et sa gentillesse au cours de la dactylographie de ce mémoire.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Professeur Bernard Desoize de l'Institut Jean-Godinot à Reims pour la générosité dont il a fait preuve en nous donnant un échantillon de fagaronine.

Sans eux je ne saurais être à même de présenter ce travail, je voudrais, en dernier lieu, remercier toute l'équipe du laboratoire de synthèse d'hétérocycles, composée de Jacqueline Moron, Martine Croisy-Delsey, Christian Rivalle, Michel Legraverend, Chi Hung Nguyen, Richard Jasztold-Howorko, Odile Ludwig, Corinne Landras, Sylvie Thiot, Madeleine Leroux, Marie-Gabrielle Louin, Hassane Boumchita, Isabelle Praly-Deprez, Tawfik Gharbaoui, Catherine Jolivet, E Fan, Emilian Costache, pour leur patience, leur disponibilité, leur amitié qui ont rendu extraordinaires ces trois années.

A la mémoire de mon grand-père John A. WARD, excellent pêcheur de saumon.

Résumé

Le travail présenté concerne la préparation d'analogues des alcaloïdes antitumoraux de la famille des benzo[c]phénanthridines, tels la nitidine et la fagaronine, porteurs d'une chaîne diméthylaminoalkylamino en position 6 de ce système tétracyclique. Le travail de synthèse organique, décrit en détail dans le manuscrit, comporte notamment les points suivants :

- La découverte d'une nouvelle méthode de synthèse des alcoxy-1-aminonaphthalènes à partir des 1-tétralones correspondantes. A partir de ces amines, la généralisation d'une voie d'accès aux 7,8,9,10-tétrahydro benzo[c]phénanthridin-6(5H)-ones nous a permis de synthétiser 16 dérivés des benzo[c]phénanthridines mono ou bifonctionnalisées.

- Une étude de la voie d'accès aux benzo[c]phénanthridines selon Robinson a été réalisée pour préparer les analogues tétraoxygénés. A ce sujet, nous avons trouvé des conditions de préparation de 2-aryl-1-aminonaphthalènes, jamais décrites auparavant, à partir de 2-aryl-1-tétralone oximes utilisant la réaction de Semmler-Wolff. Au départ de ces amines nous avons pu préparer les uréthanes correspondants, dont la cyclisation thermique engendre les benzo[c]phénanthridin-6(5H)-ones, facilement transformées en dérivés 6-chlorés. Tandis que la substitution de ces derniers par les amines conduit aux analogues tétraoxygénés, cette synthèse correspond aussi, formellement, à une nouvelle voie d'accès aux alcaloïdes de cette famille.

- Par ailleurs, la condensation entre la 6-méthoxy-1-tétralone, le propiolate de méthyle et l'ammoniac qui conduit à la 8-méthoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinoléin-2(1H)-one a permis de préparer quatre dérivés du noyau benzo[h]quinoléine substitués en position 2 par les mêmes chaînes aminées que ci-dessus.

Les résultats des tests de cytotoxicité effectués pour l'ensemble des dérivés aminés, de même que l'activité antitumorale de certains d'entre eux, sont décrits.

Abstract

The work presented deals with the preparation of some analogs of the antitumor benzo[c]phenanthridine alkaloids such as nitidine and fagaronine and bearing a dimethylaminoalkylamino side-chain on the carbon 6 of this tetracyclic ring system. The detailed synthetic work described in this report includes:

- The discovery of a new synthetic means to prepare alkoxyated-1-aminonaphthalenes from their corresponding 1-tetralones. From these amines, the generalization of a synthetic path to the 7,8,9,10-tetrahydrobenzo[c]phenanthridin-6(5H)-ones enabled us to prepare 16 benzo[c]phenanthridine derivatives mono or bis fonctionnalized.

- A study of Robinson's access to the benzo[c]phenanthridine was performed in order to prepare tetraoxygenated analogs. In the course of this study, we found conditions to prepare the previously unreported 2-aryl-1-naphthylamines from 2-aryl-1-tetraloneoximes using the Semmler-Wolff reaction. From these amines through the corresponding urethane, thermal cyclization gave benzo[c]phenanthridin-6(5H)-ones, readily transformed into the 6-chlorinated derivatives. Not only substitution gave the tetraoxygenated analogs, but this synthesis is actually a new access to this type of alcaloïd.

- Also, the condensation between 6-methoxy-1-tetralone, methylpropiolate and ammonia which yielded 8-methoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinolin-2(1H)-one enabled us to prepare four benzo[h]quinoline derivatives substituted with the above-mentioned amino side chain on carbon 2.

The results of cytotoxicity tests of all the compounds and antitumoral activity of some are given.

Table des matières

Plan	11
Première partie : introduction	13
A. Les médicaments de la chimiothérapie antitumorale	15
B. La fagaronine	33
C. Exemples de modification de structure	51
D. Analogues des benzo[c]phénanthridines envisagés	55
E. Revue des méthodes de synthèse des benzo[c]phénanthridines	57
Deuxième partie : travaux réalisés	73
Chap. I Voie Robinson, synthèse des tétralones	75
Chap. II Voie Sharma, synthèse d'analogues tétracycliques simples	83
Chap. III Achèvement de la synthèse par la voie Robinson	97
Chap. IV Synthèse d'analogues tricycliques	127
Chap. V Résultats biologiques	133
Conclusion générale	137
Partie expérimentale	143
Bibliographie	223

Plan

Le travail présenté concerne la synthèse d'analogues des benzo[c]phénanthridines, alcaloïdes connus pour leurs propriétés antitumorales, dans le but d'améliorer ces dernières.

Dans la première partie, nous présentons :

- Les molécules actuellement utilisées en chimiothérapie antitumorale.
- La structure qui a motivé ce travail, un alcaloïde de la famille des benzo[c]phénanthridines : la fagaronine. Les propriétés pharmacologiques, le(s) mécanisme(s) moléculaire(s) de ses propriétés antitumorales et les analogues de cette famille sont passés en revue.
- Des exemples, pris dans d'autres séries, de modifications mineures ayant apporté une amélioration d'activité.

Après cette introduction pharmacologique, nous présentons également :

- Le projet qui fut l'idée initiale de ce travail de synthèse organique.
- Une revue des différentes voies de synthèse du système aromatique benzo[c]phénanthridine.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous décrivons l'ensemble des travaux de synthèse d'analogues de ces alcaloïdes antitumoraux qui ont été réalisés :

- La préparation de diverses 2-aryl-1-tétralones selon Robinson.
- La préparation d'analogues simples des 6-amino benzo[c]phénanthridines selon la stratégie de Sharma.
- La préparation d'analogues 6-aminé de la nitidine et de la O-méthylfagaronine selon une nouvelle méthode.
- La préparation d'analogues tricycliques benzo[h]quinoléines et benz[h]isoquinoléines.

Puis nous décrivons les résultats des tests de cytotoxicité et de pouvoir antitumoral.

Première partie : Introduction

A. Les médicaments de la chimiothérapie antitumorale

Les drogues utilisées en chimiothérapie antitumorale sont au nombre d'une cinquantaine^{1, 2}. Suivant en cela la plupart des ouvrages consacrés au sujet, nous classerons les différentes structures selon leur mode d'action le plus communément accepté. Pour l'essentiel, les informations présentées proviennent de deux ouvrages^{3, 4}. Elles sont parfois complétées par de la littérature plus récente.

L'intégrité de l'ADN étant déterminante pour la multiplication cellulaire, il n'est pas surprenant que la plupart des molécules utilisées aient l'ADN pour cible.

Un premier groupe est composé des drogues qui interagissent, soit directement avec l'ADN, soit avec un des processus impliqués dans l'entretien de celui-ci. Il comprend les agents alkylants, les complexes métalliques, les générateurs de radicaux et les intercalants.

Le second groupe est formé des antimétabolites qui bloquent la biosynthèse de l'ADN.

Un troisième correspond aux agents antimitotiques.

Enfin le quatrième groupe comprend toutes les molécules de la chimiothérapie endocrine. Certaines tumeurs étant hormono-dépendantes, des analogues d'hormones ont ainsi démontré un effet sur la croissance des cellules tumorales.

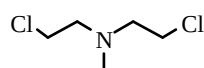
Le dernier groupe de drogues, très utilisé au Japon mais nettement moins répandu dans le monde occidental est celui des substances qui semblent agir par stimulation du système immunitaire, ce qui augmente le taux de destruction des tissus anormaux. Dans cette catégorie entrent également les cytokines dont l'interféron est un exemple.

I Molécules interagissant avec l'ADN

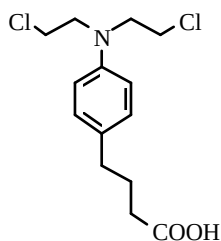
I. 1. Agents alkylants

Six grandes familles d'agents alkylants sont utilisées en chimiothérapie. Dans le tableau ci-dessous, nous indiquons un nombre de structures représentatives de chaque classe :

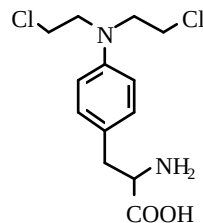
- Les moutardes à l'azote :



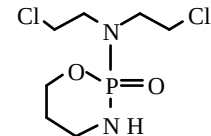
Moutarde à l'azote



Chlorambucil

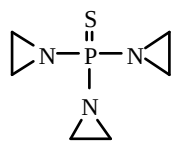


Melphalan

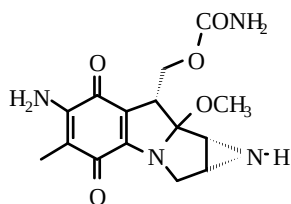


Cyclophosphamide

- Les aziridines :

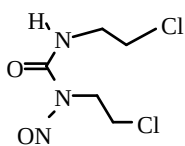


Thiotépa

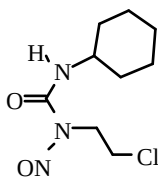


Mitomycine C

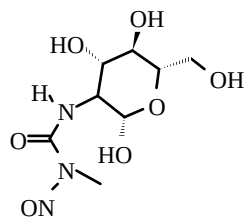
- Les nitrosourées :



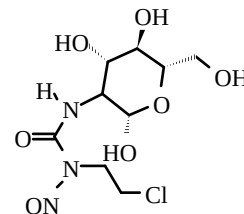
Carmustine



Lomustine

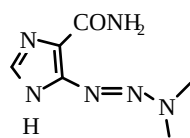


Streptozotocine

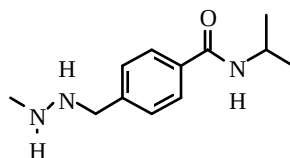


Chlorozotocine

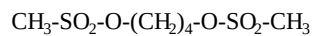
- Les triazènes, par exemple la Dacarbazine :



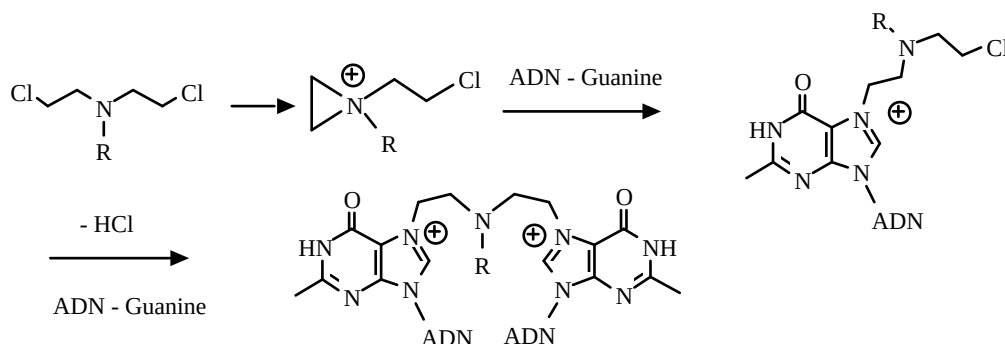
- Les hydrazines, par exemple la Procarbazine :



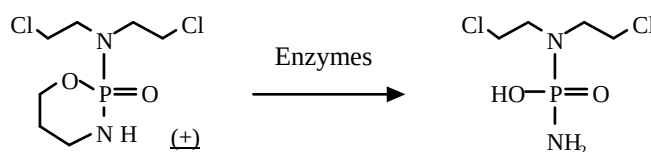
- Les esters méthanesulphoniques, par exemple le Busulphan :



Les moutardes à l'azote sont sans doute les plus étudiées des types d'agents alkylants. Leurs propriétés cytotoxiques sont dues à la réticulation de l'ADN par des carbocations issus de la transformation de celles-ci en ions aziridinium capables d'alkyler les sites nucléophiles de l'ADN. De manière très générale, le schéma suivant décrit la succession de ces événements :

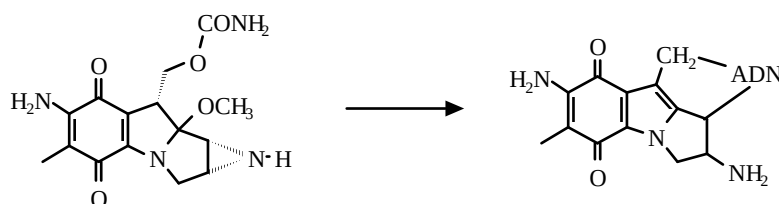


Cependant l'agent le plus utilisé de cette catégorie, le cyclophosphamide, n'est pas cytotoxique par lui-même. Son action antitumorale nécessite une activation enzymatique aboutissant à sa transformation en moutarde phosphoramidique, l'agent effectivement responsable de l'alkylation de l'ADN :

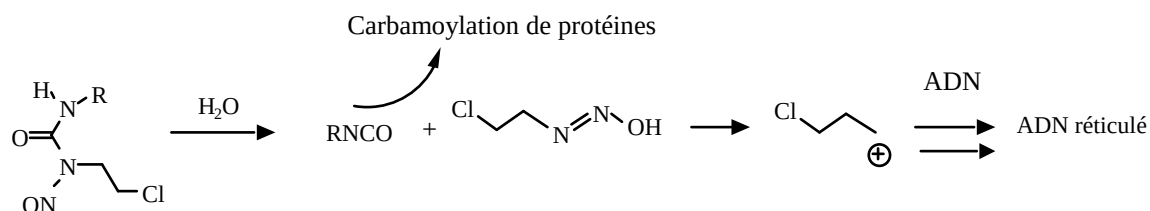


Par ailleurs, si les propriétés d'alkylation des aziridines sont plus faibles que celles des moutardes à l'azote, certaines d'entre elles, convenablement activées par des substituants attracteurs, possèdent effectivement des propriétés alkylantes. Par exemple, le Thiotépa, molécule trifonctionnelle, est susceptible d'alkyler trois centres nucléophiles ce qui aboutit ainsi à une réticulation inter-brin.

Dans le cas de la Mitomycine C, qui n'est porteuse que d'une fonction aziridine, le reste de la molécule est important. Il est impliqué dans l'alkylation et la réticulation de l'ADN, par génération d'un carbocation au départ de sa fonction carbamate :

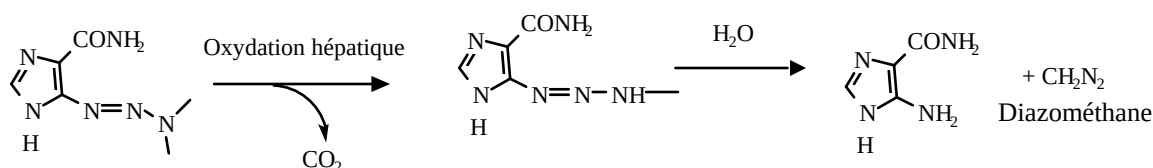


Le mode d'action passe également par la génération de carbocation, dans le cas de la famille des nitrosourées, selon le schéma suivant :



A noter que dans cette vaste famille, la Streptozocine aurait une certaine spécificité pour les cellules β des îlots de Langerhans apportée par la partie glucosamine de la molécule.

Parmi les triazènes, la Dacarbazine agit par sa biodégradation en diazométhane selon le schéma suivant. Celui-ci se décompose rapidement en cation méthylique, ce qui provoque, entre autres, la N-méthylation des guanines :



La Procarbazine qui a été utilisée pour le traitement des tumeurs du cerveau, présente les effets secondaires des agents alkylants. Egalement connue comme inhibiteur des mono amine oxydases (MAO) son oxydation hépatique aboutit à des cations méthyliques qui sont probablement les responsables de son activité antitumorale.

Enfin le Busulfan est un agent alkylant faible. Le fait qu'il soit bifonctionnel permet néanmoins la réticulation de l'ADN double-brin via la formation de carbocation par départ d'acide méthanesulfonique.

I. 2. Complexes métalliques se liant à l'ADN.

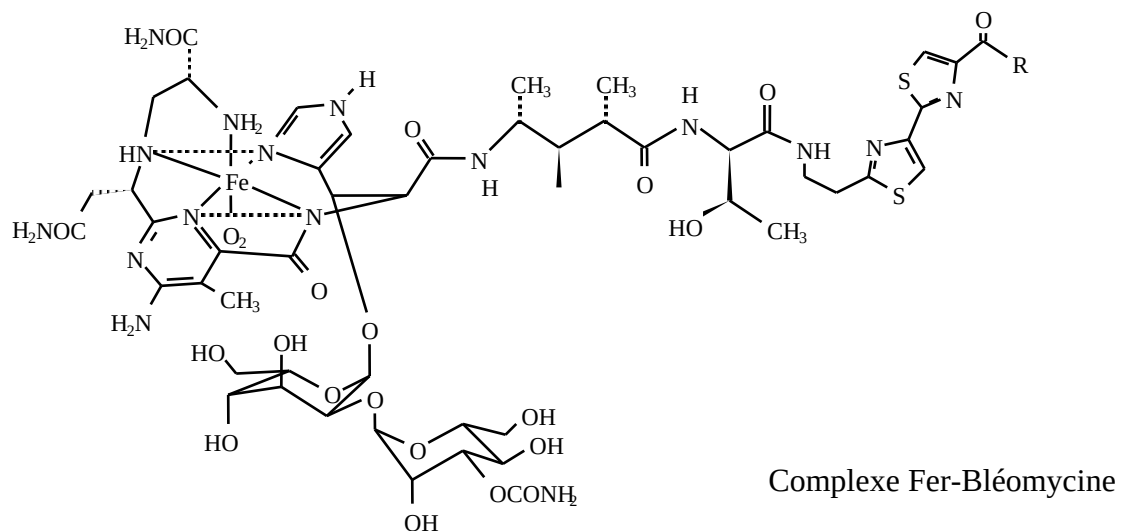
Le cis platine (CDDP) est le complexe du platine qui avait été retenu à l'origine pour des essais à grande échelle dans le traitement du cancer des testicules.

En dépit d'effets secondaires sévères qu'il provoque, les progrès dans les modes d'administration de cette drogue ont permis son étude clinique et son développement mondial.

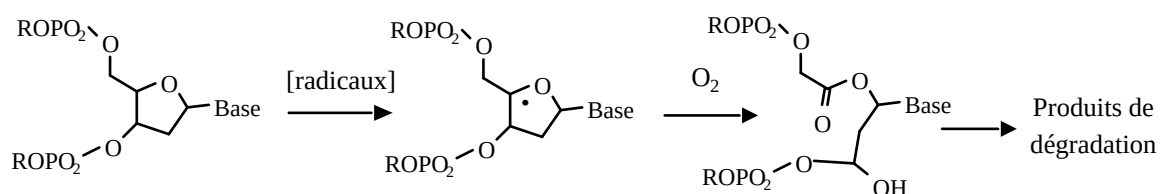
Son mode d'action passe par la formation de complexe intra-brin au sein de l'ADN double hélice. Cette interaction a lieu via un pontage guanine (N7)-platine-guanine (N7). Ce complexe déforme la double hélice et paraît suffisant pour bloquer la multiplication cellulaire.

I. 3. Agents agissant par dégradation de l'ADN

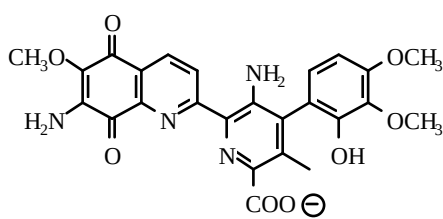
In fine, beaucoup de molécules provoquent la dégradation de l'ADN. La Bléomycine est la plus caractéristique des substances ayant ce type de mécanisme. Celle-ci est utilisée principalement dans le traitement de certains types de carcinomes. La forme active in vivo, est un complexe octaédrique Fer-Bléomycine tel celui décrit ci-dessous :



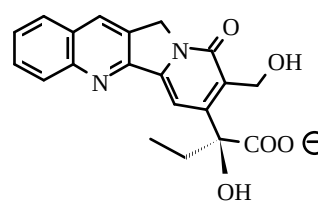
Le fer étant à même de fixer une molécule d'oxygène, ce complexe peut générer des radicaux oxygénés. Du fait que cet antibiotique possède une affinité pour le petit sillon de l'ADN, les radicaux sont produits au voisinage de celui-ci. Ceci permet d'expliquer une spécificité de clivage des restes riboses, par abstraction radicalaire de l'hydrogène en position 4', aboutissant à la coupure de la macromolécule :



Certains auteurs³ classent également la Streptonigrine et la Camptothécine dans cette catégorie.



Streptonigrine



Camptothécine

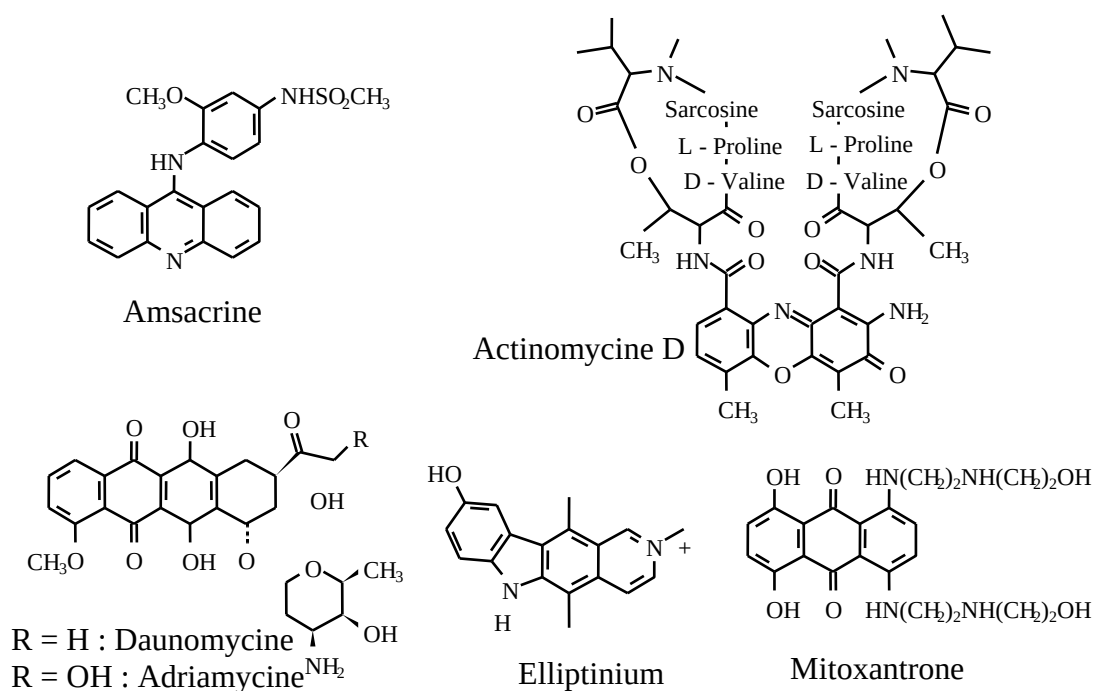
Si la Bléomycine semble en effet agir directement par génération de radicaux, les données récentes tendent à montrer que la Streptonigrine⁵ et le Camptothécine^{6, 7} agissent au niveau des Topoisomérase II et I, respectivement (voir plus loin).

I. 4. Agents ayant une forte affinité pour l'ADN.

Un grand nombre de molécules interagissent avec l'ADN. Certaines le font par intercalation entre les paires de base ; d'autres par l'établissement de liaisons électrostatiques, vont se loger dans le petit sillon de la double hélice.

Les intercalants provoquent des changements mesurables dans la structure de l'ADN (viscosité, élongation-détorsion). Ces changements paraissent correspondre à une condition nécessaire mais non suffisante pour obtenir un effet cytotoxique. On verra plus loin qu'une autre classification de ces molécules est possible en fonction de leur action au niveau des topoisomérases. En effet la cytotoxicité de ces molécules est probablement due à l'interaction ternaire ADN - agents intercalants - différentes protéines nucléaires nécessaires au fonctionnement de l'ADN (polymérases, topoisomérases^{6, 7} etc...).

Le tableau ci-dessous présente les agents intercalants actuellement utilisés en clinique humaine :



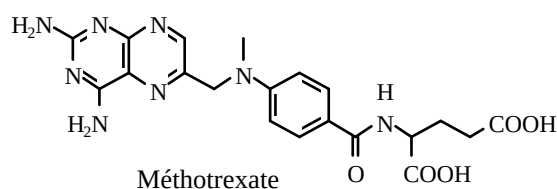
Un certain nombre d'autres molécules en développement entrent dans cette même catégorie. A noter que l'Elliptinium (Celiptium) a été retiré du marché en août 1992.

II Agents interférant avec la synthèse de l'ADN : les antimétabolites

Dans la recherche de nouveaux agents antitumoraux une des premières démarches a consisté à tenter de trouver des antimétabolites. Suite aux travaux des années 1950-70, un nombre de composés agissant comme tels ont été développés.

L'acide tétrahydrofolique est le cofacteur impliqué dans la méthylation, l'hydroxyméthylation et la formylation de nombreux substrats. Ce cofacteur est critique pour la biosynthèse de novo de la thymidine.

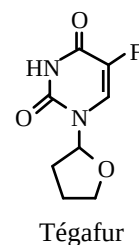
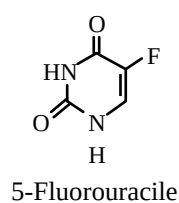
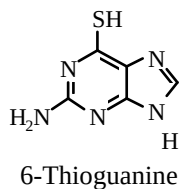
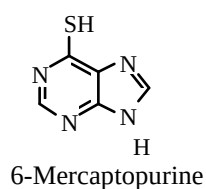
Après trente années d'utilisation, le méthotrexate, synthétisé en tant qu'analogue d'acide folique, reste l'un des premiers agents anticancéreux utilisés :



C'est seulement après dix ans d'utilisation clinique que cette substance fut identifiée comme exerçant une activité inhibitrice de la dihydrofolate réductase⁸. Entre autres, il inhibe donc la synthèse d'acide tétrahydrofolique ce qui empêche la synthèse d'ADN.

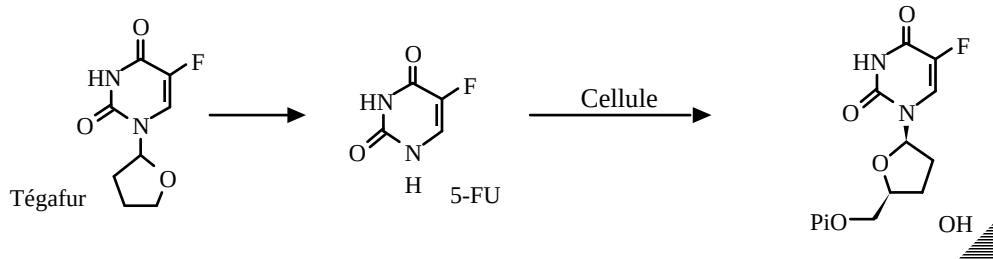
Un certain nombre d'autres molécules, analogues de substrats naturels impliqués dans la synthèse de l'ADN, sont utilisées en chimiothérapie. La 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine, le 5-fluoro uracile et son équivalent sous forme de prodrogue, le Tégafur, entrent normalement dans les chemins métaboliques de la cellule.

Après cette incorporation, leur pouvoir cytotoxique s'exerce par suite de la formation de substrat suicide.



La 6-thioguanine se retrouve dans l'ADN et conduit à la mort cellulaire en bloquant un processus mal défini.

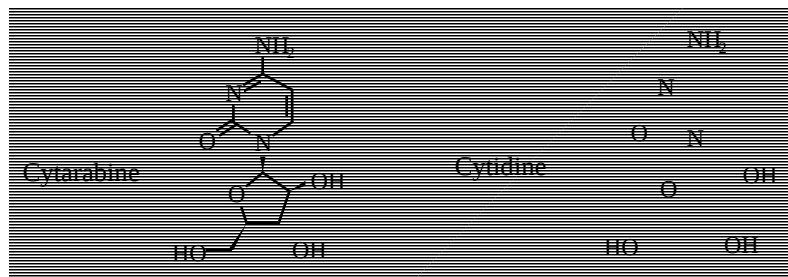
Le plus important des antimétabolites est toutefois le 5-fluorouracile. Cette molécule est transformée par la cellule en fluorodéoxyuridine monophosphate qui, à son tour, bloque la thymidylate synthétase empêchant ainsi la synthèse de la thymidine :



L'action bloquante de ce métabolite a lieu via la formation d'un complexe covalent entre le fluorodéoxyuridine monophosphate, la thymidylate synthétase et son cofacteur le méthylène tétrahydrofolate. On retrouve également du 5-fluorouracile dans l'ADN cellulaire, sans que l'on sache si ceci contribue à sa cytotoxicité.

Quant au Tégafur, il agit probablement d'une manière similaire après hydrolyse de la partie tétrahydrofurane.

Très peu d'inhibiteurs des polymérase sont utilisés en chimiothérapie. La Cytarabine, analogue de la cytidine dont la partie ribose est remplacée par un arabinose, est utilisée dans le traitement de certaines leucémies. Ce composé agirait en bloquant totalement l'ADN polymérase dont le substrat normal est la cytidine triphosphate :



III Agents antimitotiques

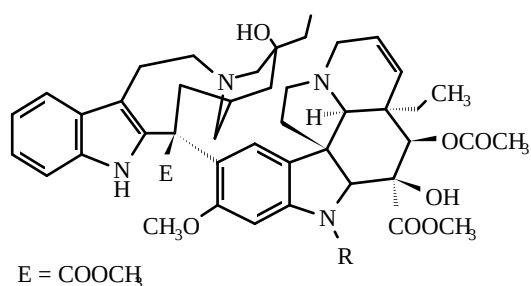
La mitose est une étape de la réplication cellulaire caractérisée par la séparation de la chromatine en deux parties. La formation de microtubules visibles au microscope est impliquée dans le transport des chromatides et la réorganisation précédant la division cellulaire.

Les microtubules sont formés de tubuline, protéine qui polymérise spontanément en présence de GTP et se dépolymérise en présence d'ions calcium.

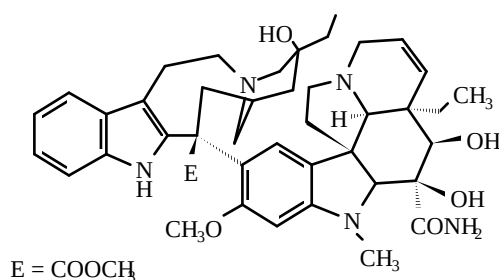
Un certain nombre de composés antimitotiques, qui bloquent la croissance cellulaire au stade de la mitose, agissent en bloquant l'assemblage de la tubuline.

Deux sous-familles se dégagent, par la différence dans la localisation de leur site d'affinité pour la tubuline :

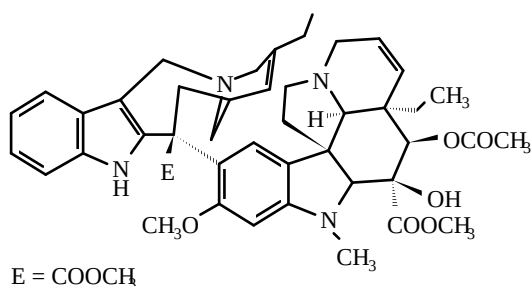
- Les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine, vincristine, vindésine, navelbine) qui sont constitués de deux sous-unités indoliques :



$R = \text{CH}_3$: vinblastine
 $R = \text{CHO}$: vincristine

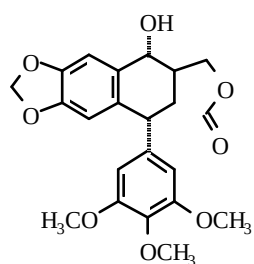


vindésine

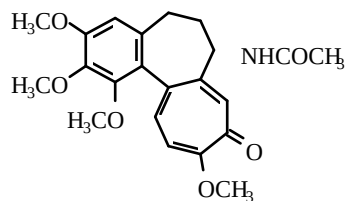


navelbine

- Les molécules interagissant avec le site d'affinité de la Colchicine : la Colchicine et la Podophyllotoxine⁹.



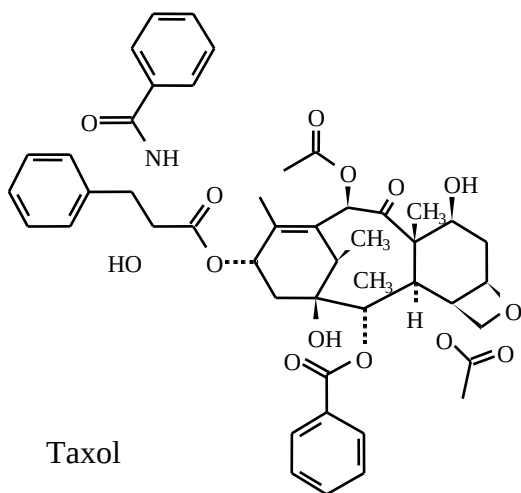
Podophyllotoxine



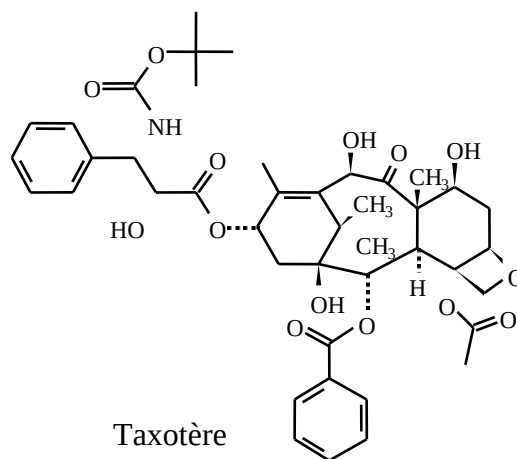
Colchicine



Par ailleurs, parmi les drogues actuellement en développement, le Taxol et le Taxotère agissent également sur les microtubules. Toutefois, il a été montré que le Taxol agit non plus sur l'assemblage mais plutôt sur le désassemblage des microtubules^{10, 11}.



Taxol

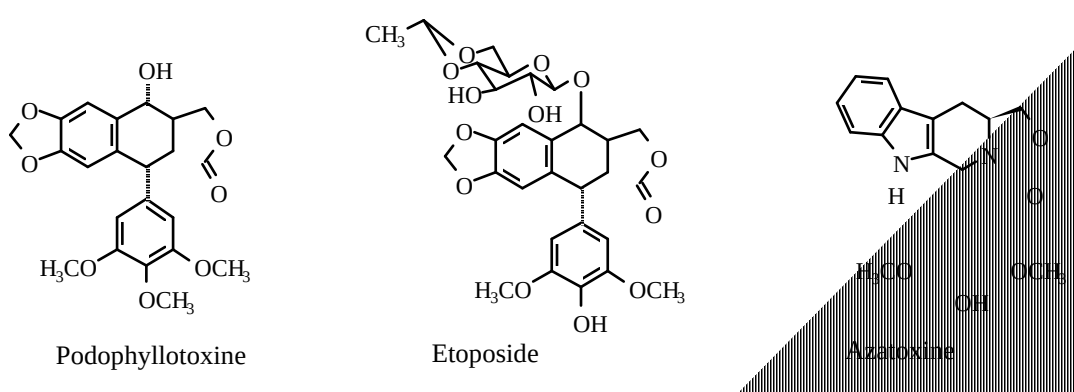


Taxotère

Récemment de nouvelles données ont permis une certaine reclassification des agents antitumoraux ayant une forte affinité pour l'ADN et des agents ayant une affinité pour la tubuline. Deux structures illustrent cette nouvelle classification :

- L'Etoposide qui est structuralement très proche de la Podophyllotoxine, n'est pas inhibiteur de la polymérisation des tubulines mais, en revanche, est inhibiteur non intercalant de la Topoisomérase II^{6, 7}.

- Plus récemment encore, une molécule qui n'est que cytotoxique, l'Azatoxine, démontre non seulement des propriétés d'inhibition de topoisomérase II⁸⁶ mais aussi d'inhibition de la polymérisation des tubulines²⁵³.



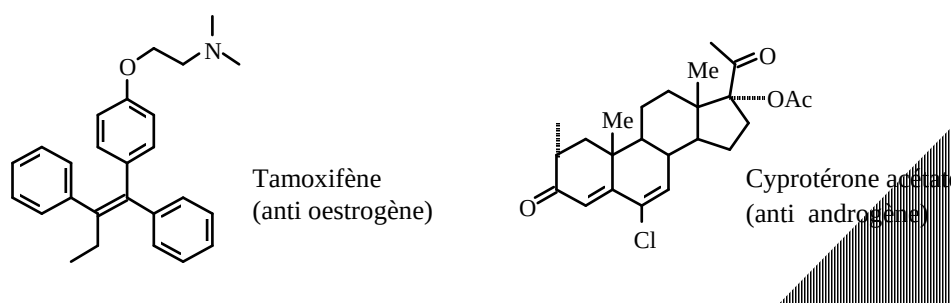
Les différents modes d'action mis en évidence pour les médicaments cités ci-dessus peuvent être résumés dans le tableau suivant. Sont également insérées ici quelques molécules complétant ce classement :

	Agents intercalants	Agents non intercalants
Inhibiteurs topoisomérase I	fagaronine*	Camptothécine
Inhibiteurs topoisomérase II	Ellipticine, m AMSA	Etoposide, Génistéine
Inhibiteurs topoisomérase II, générateurs de radicaux libres	Adriamycine, Daunomycine	Streptonigrine
Inhibiteurs Mixtes topoisomérase I et II	Actinomycine Intoplicine	?
Agents ayant une affinité pour les tubulines	?	Podophyllotoxine, Taxol, Taxotère
Inhibiteurs Mixtes "Topoisomérase et Tubulines"	?	Azatoxine

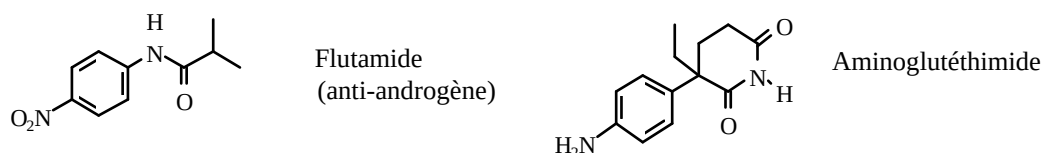
* : J.F. Riou (Rhône-Poulenc Rorer), Communication personnelle.

IV Agents hormonaux

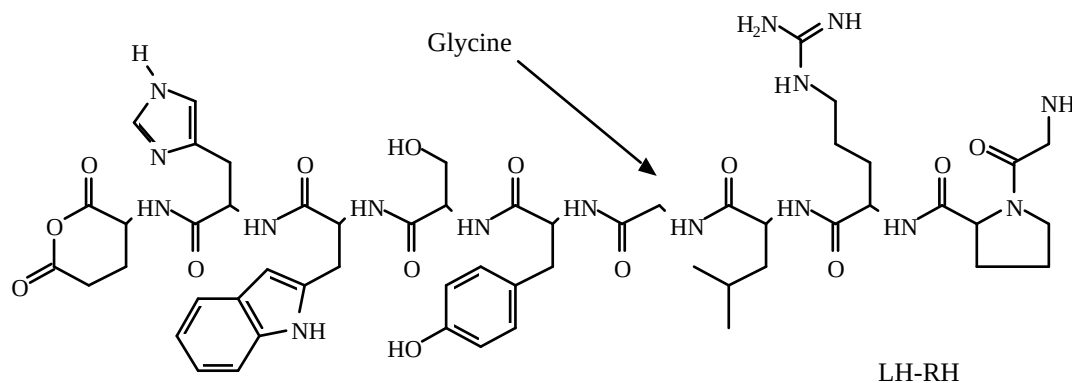
L'existence de tumeurs hormonosensibles a amené l'utilisation d'analogues d'hormones. Ceux-ci agissent sur des récepteurs hormonaux et empêchent l'action des messagers sur la croissance tumorale. Ainsi le Tamoxifène est utilisé, après une chirurgie, pour la prévention des récurrences des cancers du sein. Il vient également d'être préconisé pour une étude à grande échelle sur son utilité dans l'éventuelle prévention des tumeurs mammaires chez les femmes à risque¹². D'autres molécules sont utilisées, telle la Cyprotérone acétate, un dérivé ayant une structure stéroïdienne :



Des substances "anti-stéroïdes" ou anti androgènes non apparentées aux structures stéroïdiennes sont également utilisées. Un des mécanismes d'action supposé est l'inhibition des aromatasés impliquées dans l'anabolisme des stéroïdes. C'est le cas des deux composés suivants :



Plus récemment différents analogues peptidiques de la LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) ont été commercialisés comme agents anticancéreux, essentiellement pour le traitement des cancers du testicule. Les modifications introduites relèvent d'une stratégie simple qui consiste à remplacer la glycine en 6 de ce peptide par un amino acide dextrogyre : D sérine, D leucine ou D tryptophane pour la Buséréline, la Leupropréline et la Triptoréline respectivement.



V Agents immuno-actifs

Les agents de ce type ont démontré une activité antitumorale dans certains cancers. Ils peuvent être présentés en deux groupes : les cytokines, protéines messagères de l'immunité et divers polysaccharides d'origine mycellaire ou bactérienne ayant démontré des propriétés immunostimulantes.

De masse de 80 kDa, les cytokines¹³ sont des protéines qui sont impliquées dans la régulation cellulaire endocrine, paracrine et autocrine. Onze types de protéines sont répertoriés chez l'homme, l'interféron α étant le plus connu.

Depuis 1983 des interférons α de différentes origines ont été testés sur plusieurs milliers de patients. Ces molécules ont démontré un effet antitumoral certain, mais les types de cancer où l'on peut envisager une thérapie à base d'interféron sont peu nombreux. De plus, comme beaucoup d'agents antitumoraux, l'interféron n'est pas actif sur les tumeurs solides les plus communes (sein, colon, poumon).

Ceci n'empêche pas la poursuite de recherches sur l'utilisation des cytokines en chimiothérapie. Notamment un des axes de recherche consiste à tenter d'utiliser une association de plusieurs cytokines : interférons, interleukines, etc... en escomptant d'éventuels effets de synergie établis in vitro. Ces recherches ne semblent pas avoir abouti pour l'instant².

Quant aux immunostimulants¹⁴, ils ont démontré un effet de synergie en association avec des drogues cytotoxiques ou avec une radiothérapie. La Krestine et le Picibanil, mélanges de polysaccharides, sont respectivement obtenus par extraction de mycelium basidiomycete et de *Streptococcus pyogenes*¹⁵.

Ces deux produits étaient en 1986 leaders sur le marché Japonais¹⁶. Il est probable qu'un grand nombre de nouvelles substances appartenant à cette classe soient actuellement en développement dans le monde occidental.

VI Conclusion

Avant de conclure cette introduction, nous tenons à rappeler combien la démarche conduisant à un médicament antitumoral est longue et coûteuse.

Les données ci-dessous sont particulièrement significatives à cet égard. Ainsi en 1986, le chiffre d'affaire mondial de l'ensemble des molécules utilisées en chimiothérapie antitumorale était de 2 milliards de dollars. Ceci représente seulement 2% du marché des médicaments, ce qui en soi n'est généralement pas considéré comme un marché porteur. Les prévisions pour 1995 sont de 5 milliards de dollars soit 4% du marché.

Les anticancéreux dans les principaux pays :

Pays	Evolution moyenne annuelle de 1983 à 1986	Chiffres d'affaires en millions de dollars 1983 - 86	Part des anticancéreux dans le marché (national) des médicaments
Japon	+16%	584 - 908	5,5%
Etats-Unis	+17%	257 - 397	1,8%
Allemagne	+19%	74 - 118	1,8%
Italie	+13%	33 - 48	1%
France	+12%	33,5 - 46	0,9%
Grande Bretagne	+10%	34 - 44	1,6%
Canada	+10%	26 - 35	2,4%
Total	+16%	1600 (1986)	2,1%

Source : I.M.S.

Les principales molécules :

Molécules	Evolution moyenne annuelle de 1983 à 1986	Chiffres d'affaires en millions de dollars 1983 - 86	Part dans la classe (%) en 1986
Polysaccharide-Krestine	+9%	204 - 267	16,7
Tégafur (seul)	-3%	155 - 143	9,0
Tamoxifène	+20%	79 - 137	8,6
Picibanil	+14%	89 - 131	8,2
Doxorubicine	+9%	84 - 108	6,8
Tégafur + Uracile	+++	0 - 101	6,3
Cisplatine	+14%	60 - 96	6,0
5-FluoroUracile	+11%	61 - 86	5,4
Méthotrexate	+10%	33 - 45	2,8
Mitomycine	+24%	18 - 35	2,2
Vincristine	-1%	34 - 33	2,1
Etoposide	+84%	5 - 31	2,0
Cyclophosphamide	+4%	27 - 31	1,9
Bléomycine	+3%	27 - 29	1,8
Total			79,8

Source : I.M.S.

Il existe des différences d'habitude dans la nature des molécules utilisées d'un pays à un autre. Par exemple, le Japon se distingue par l'utilisation très importante des immuno-stimulants, ce qui explique le classement de ces médicaments dans les premières places du tableau ci-dessus.

Un autre tableau intéressant¹ présente les firmes qui ont développé les molécules anticancéreuses et le temps qui leur a été nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis :

A : Année de découverte; B : Date d'AMM de la FDA; C : Temps de développement en années.

Molécules	Fournisseurs	A	B	C
Progestérone	Legere	1934	17/3/39	5
Testostérone	Legere	1935	19/4/39	4
méthyltestostérone	ICN Pharma	1937	3/12/73	36
Diéthylstilbestrol	Lilly	1938	12/9/41	3
Ethinyl estradiol	Shering	1938	25/6/43	5
Méchloréthamine	Merck Sharp Dohme	1946	15/3/49	3
Aminoptérine		1947	7/12/53	6
Méthotrexate	Lederle	1949	7/12/53	4
Triéthylène mélanine	Lederle	1950	24/4/53	3
6-Mercaptopurine	Burroughs Wellcome	1952	11/9/53	1
Chlorambucil	Burroughs Wellcome	1953	7/2/57	4
Testolactone	Squibb	1953	3/6/69	16
Mithramycin	Miles	1953	5/5/70	17
Triéthylène phosphoramidate	Lederle	1954	19/2/59	5
Busulfan	Burroughs Wellcome	1953	26/6/54	1
6-Thioquanine	Burroughs Wellcome	1954	18/1/66	12
Melphalan	Burroughs Wellcome	1954	17/1/64	10
Actinomycine D	Merck Sharp Dohme	1955	10/12/64	9
Prednisone	Schein	1955	21/2/55	1
Mitomycine C	Bristol Myers	1956	28/5/74	18
Fluoxymesterone	Upjohn	1956	15/10/56	1
5-Fluorouracile	Roche, Adria	1957	25/4/62	5
Fluorocytosine	Roche	1957	26/11/71	14
Cyclophosphamide	Mead Johnson, Bristol Myers	1957	16/11/59 6/11/59	2
o,p'-Dichlodiphényldichloroethane	Bristol Myers	1957	8/7/70	13
Vinblastine	Lilly	1958	6/3/61	3
Uracil moutarde	Upjohn	1958	13/9/62	4
Fluorodésoxyuridine	Roche	1959	18/12/70	11
Idoxyuridine (5-iodo-2'-désoxyuridine)		1959	24/6/63	4
6-Azauridine	Lilly	1959	28/2/75	16
Dromostanolone	Upjohn	1959	26/10/61	2
Cytarabine	Mead Johnson	1959	17/6/69	10
Mégestrol	Bristol Myers	1959	18/8/71	12
Adénine Arabinoside (Ara A)	Parke-Davis	1960	26/11/76	16
Vincristine	Lilly	1961	10/7/63	2
Azathioprine	Burroughs Wellcome	1962	20/3/68	6
Procarbazine	Roche	1962	22/7/69	7
Pipobroman	Abbott	1962	1/7/66	4
Calusterone	Upjohn	1962	20/2/73	11
Trifluorothymidine	Burroughs Wellcome	1962	10/4/80	18
Dacarbazine	Miles	1962	27/5/75	13
Hydroxyurée	Squibb	1963	7/12/67	4

1,3-(bis β chloroéthyl)-1-nitrosourée	Bristol Myers	1963	7/3/77	14
Estramustine	Roche	1963	24/12/81	18
Daunorubicin	Wyeth, Ives	1964	19/12/79	15
1-(β -chloroéthyl)-3-(cyclohexyl)nitrosourée	Bristol Myers	1966	4/8/76	10
Streptozocine	Upjohn	1966	5/7/82	16
Bléomycine	Bristol Myers	1966	31/7/73	7
Tamoxifène	Stuart	1966	30/12/77	11
1-(β -chloroéthyl)-3(4-méthyl cyclohexyl)-nitrosourée	Bristol Myers	1966		
Tégafur		1967		
Adriamycine	Adria	1967	7/8/74	7
Ifosfamide	Asta	1968		
Téniposide	Sandoz	1968		
Cisplatine	Bristol Myers	1969	19/12/78	9
L-asparaginase	Merck Sharp Dohme	1970		
Etoposide	Bristol Myers	1971	10/11/83	12
Zorubicin (Daunorubicin hydrazone)	Rhône-Poulenc	1974		
Amsacrine	Bristol Myers Warner-Lambert	1975		
Mitoxantrone	Lederle	1978		
Carboplatine	Bristol Myers	1978		

A : Année de découverte; B : Date d'AMM de la FDA; C : Temps de développement en années.

L'analyse de ce tableau¹ a montré, que le temps nécessaire au développement d'une nouvelle molécule a quintuplé entre 1960 et 1990.

	1930-39	1940-49	1950-59	1960-69	1970-79	1980-86	TOTAL
Nombre de molécules découvertes	5	3	25	22	6	-	61
Nombre de molécules approuvées	2	3	10	15	18	4	52
Temps moyen de développement	4,5	3,6	2,8	6,5	13,9	16,0	8,8

Néanmoins celui-ci prouve la volonté d'amélioration du rapport gain/risque lors de la prise d'un médicament. Ceci n'est d'ailleurs pas spécifique aux antitumoraux. C'est le cas pour tout ce qui touche à la pharmacologie¹⁷.

En conclusion, nous avons vu la très grande diversité des molécules qui sont employées en clinique. Cette diversité s'explique par la variété des mécanismes d'action des médicaments et par leur efficacité très relative dans le traitement de certains types de cancers. Le médicament idéal reste à découvrir.

Ceci résultera peut-être de l'émergence de concepts radicalement nouveaux. Jusqu'à présent la découverte de nouvelles substances efficaces a généralement précédé la mise en évidence de nouveaux mécanismes d'action.

De nouvelles approches ne peuvent émerger sans les outils, c'est à dire les molécules correspondantes, capable de démontrer concrètement leurs efficacités. Pour les chimistes, il est toujours d'actualité et très important de poursuivre la synthèse et l'étude de nouvelles molécules.

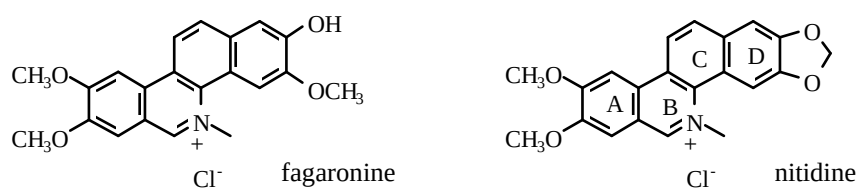
Toutefois, sachant que globalement, la mise au point d'un médicament coûte au moins 0,5 milliard de francs et que le processus de développement de celui-ci est de l'ordre de 15 années, l'établissement et la généralisation de nouvelles approches seront lents.

B. La fagaronine

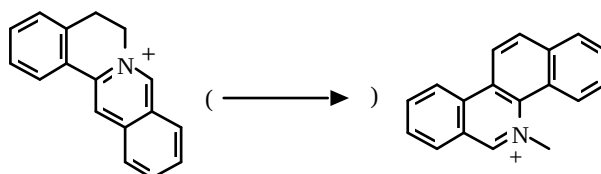
I fagaronine, présentation

I. 1. Origine

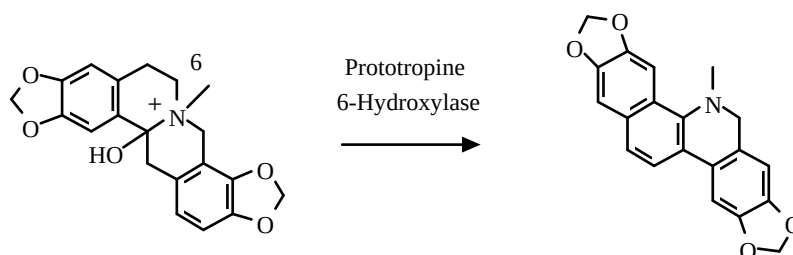
La fagaronine a été isolée pour la première fois en 1972¹⁸ par extraction des racines de *Fagara Zanthoxyloides* (Rutaceae), un arbuste sarmenteux de 6 à 7 mètres de haut poussant dans l'ouest de l'Afrique¹⁹. Sa structure fut élucidée par le spectre R.M.N. du dérivé N-déméthylé²⁰ et rapidement confirmée par synthèse totale²¹. Cet alcaloïde fait partie de la famille des benzo[c]phénanthridines forte d'au moins 80 composés²² et déjà connue pour la nitidine qui possède des propriétés antitumorales :



L'origine biosynthétique de la fagaronine, ainsi que de tous les alcaloïdes de cette famille a fait l'objet de nombreuses recherches. C'est à Sir Robinson que revient le mérite d'avoir proposé que les alcaloïdes benzo[c]phénanthridines aient pour origine ceux de la famille des protoberbérines correspondants²³ :

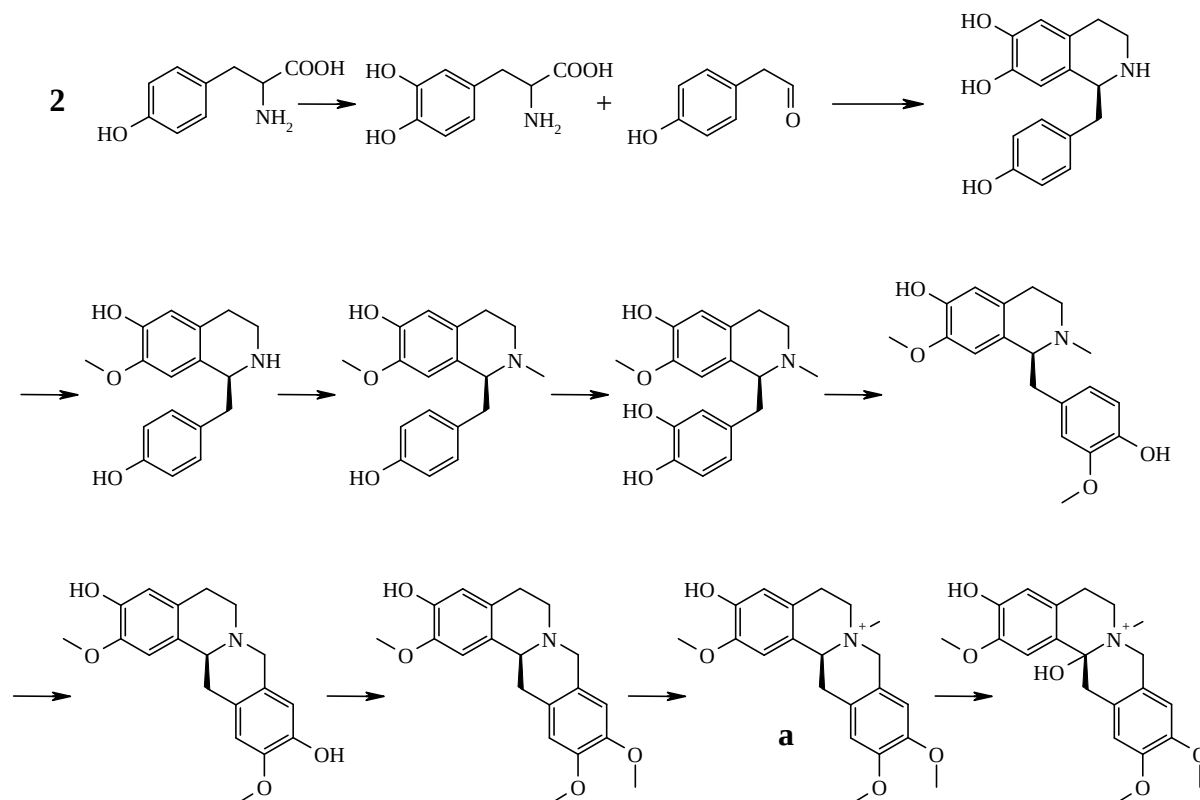


Cette origine a, en effet, été totalement confirmée depuis. Ainsi un enzyme, la prototropine 6-hydroxylase a démontré la capacité de transformer la prototropine en dihydrosanguinarine²⁴ :



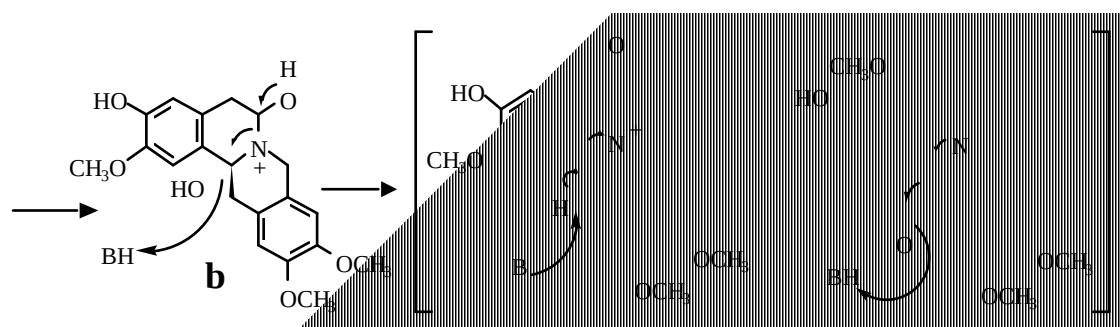
Au risque de se tromper sur l'ordre des méthylations dans la biosynthèse de la fagaronine, la littérature^{25, 26} décrivant celles d'autres benzo[c]phénanthridines, nous permet d'avancer le schéma biosynthétique suivant pour cet alcaloïde.

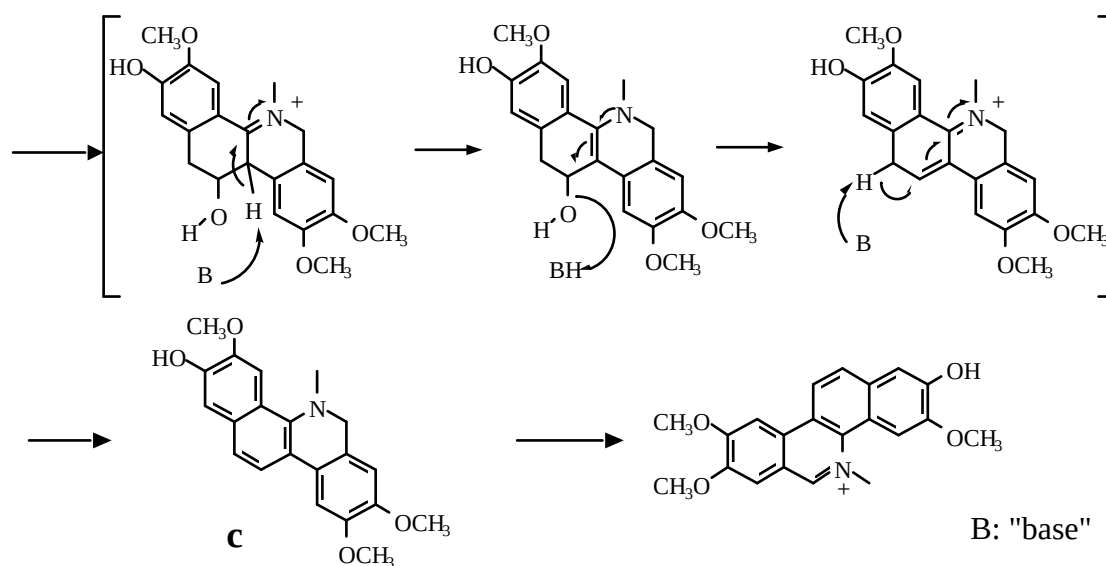
Dans sa totalité cette biosynthèse requiert au moins 17 enzymes²⁷ :



Jusqu'à l'intermédiaire **a**, la biosynthèse fut élucidée par des expériences de marquage isotopique²⁸.

En revanche la mise en évidence de l'enzyme clef donnant le produit 6-hydroxylé **b**, dont nous décrivons ci-dessous la réaction en **c**, nécessita de plus longues études et ne fut élucidée que plus récemment²⁶. L'intermédiaire dihydro benzo[c]phenanthridine **c** est ensuite oxydé en fagaronine²⁷ :





I. 2. Activités pharmacologiques

Comme la majeure partie des benzo[c]phénanthridines décrites dans la littérature, la fagaronine possède des activités pharmacologiques.

Dans une revue exhaustive²⁹, la fagaronine est décrite comme possédant les activités suivantes :

Antileucémique, cytotoxique et antitumorale, elle est également antimicrobienne³⁰. Elle inhibe la DNA polymérase (embryon de souris NIH swiss)³¹, la RNA polymérase³² (embryon de souris NIH swiss), la réverse transcriptase (virus aviaire myéloblastome, virus murin de la leucémie de Rauscher, virus de sarcome simien, HIV 1 et HIV 2)^{33, 34, 35} et la synthèse de l'hémoglobine³⁶. C'est aussi une molécule mutagène³⁷ qui stimule la différenciation cellulaire (cellules de drosophiles)³⁶.

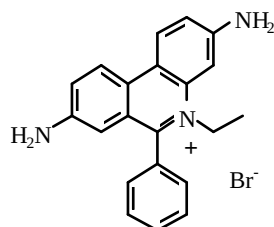
Jusqu'à présent, aucune de ces propriétés n'a donné lieu à un développement dans la pharmacopée humaine. La fagaronine est selon la littérature³⁸ plus active que la nitidine. Mais seule, la nitidine a fait l'objet d'une étude préclinique et toxicologique par le N.C.I.³⁹. Celle-ci montra l'étroitesse du spectre d'action sur les modèles animaux⁴⁰, notamment une absence d'activité sur tumeurs solides. De plus, une toxicité fut mise en évidence, ainsi qu'une propriété décrite sous les termes d'"incompatibilité avec les fluides biologiques"⁴¹.

Ceci conduisit à l'abandon de son développement en tant que drogue antitumorale. A cela il faut ajouter que ces dérivés, porteurs d'une charge positive, ne sont pas très stables, leur dissolution dans l'eau s'accompagne d'une "précipitation lente de produits aromatiques non chargés"⁴² qui ne possèdent pas d'activité antitumorale⁴³.

I. 3. Mode d'action antitumoral

I. 3. a) Intercalant ?

A l'image du bromure d'éthidium, intercalant reconnu, qui possède un noyau phénanthridine de structure plus simple, la fagaronine, de l'avis général, est un intercalant.



Bromure d'éthidium

Des expériences avec la reverse transcriptase et des oligo nucléotides artificiels permirent même de dire que la fagaronine interagissait avec les paires de base A-T^{31, 32}. De même, des expériences classiques de mesures de dichroïsme circulaire prouvèrent une interaction ADN-fagaronine^{30, 44}. En revanche le dosage d'une solution de fagaronine au moyen d'oligo nucléotides met en évidence un point de saturation correspondant à un rapport d'une molécule de fagaronine pour un résidu phosphate⁴⁴.

Ceci est assez anormal pour une molécule spécifiquement intercalante. En effet certaines substances non intercalantes, telle la spermidine, forment des complexes avec l'ADN dans le même genre de proportions, (0,9-1,3)⁴⁵ par interaction saline seulement. On peut penser qu'une partie de l'interaction de la fagaronine avec l'ADN a lieu via une interaction phosphate-ammonium quaternaire⁴⁴.

Cette ambiguïté sur la qualité d'intercalant de la fagaronine se retrouve à propos de la nature des processus biochimiques inhibés et leurs explications.

Autant l'inhibition des RNA et DNA polymérases ainsi que de la reverse transcriptase peut s'expliquer par l'interaction entre cette molécule et les paires de base, les paires A-T plus précisément³¹, autant l'inhibition des ribosomes⁴⁶ et donc de la synthèse protéique, est moins justifiable par un processus d'intercalation.

Des intercalants "classiques" inhibent la polymérisation des nucléotides, quand ce n'est pas les topoisomérases. Mais ceux-ci n'inhibent en aucun cas les ribosomes⁴⁷.

Comme il a été montré que la fagaronine bloquait l'action de synthèse par les ribosomes de la polyphénylalanine codée par la polyuridine⁴⁶, il semblerait que l'intercalation entre les paires de bases ne puisse justifier à elle seule toutes les propriétés de la fagaronine démontrées in vitro.

I. 3. b) Générateur de radicaux ?

L'idée que des molécules douées de propriétés antitumorales agissent par génération de radicaux via des transferts de charges n'est pas nouvelle. Dans une revue générale concernant des molécules anticancéreuses⁴⁸, les auteurs ont mesuré les potentiels de réduction de certains de ces composés. Ainsi la fagaronine possède une vague de potentiel de réduction, irréversible, située entre -0,9 et -1,25 V.

A partir de cette donnée, sans aucune autre considération, les auteurs concluent, d'une manière générale, que le mécanisme de la mort cellulaire pourrait avoir lieu en quatre étapes :

- "incorporation" de la drogue dans l'ADN (intercalation, etc...) ;
- présence dans la structure de la drogue d'une entité chimique susceptible de transférer une charge (la partie iminium dans le cas de la fagaronine) ;
- formation de radicaux "oxy" via les superoxydes générés par transfert de charge ;
- "Attaque" des constituants cellulaires vitaux par les radicaux oxy ce qui provoquerait la mort cellulaire.

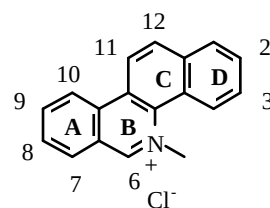
A aucun moment, les valeurs des potentiels des vagues de réduction mesurées ne sont toutefois corrélées à l'activité antitumorale dans les exemples cités dans cette revue.

II. Benzo[c]phénanthridines ayant des propriétés antitumorales

Parmi les structures naturelles semblables à la fagaronine, douées de propriétés antitumorales, il faut citer une bonne partie des alcaloïdes de la famille des benzo [c] phénanthridines. Les deux molécules les plus étudiées, car les plus actives, furent la fagaronine et la nitidine.

L'arrêt en 1976³⁹ des tests pharmacologiques du NIH sur la nitidine a certainement stoppé l'étude systématique des propriétés antitumorales de structures semblables. La disparité des modèles antitumoraux utilisés rend difficile le classement de ces molécules en fonction de l'importance de leurs activités. Nous présentons néanmoins dans le tableau suivant toutes les molécules de cette série, douées de propriétés antitumorales²⁹.

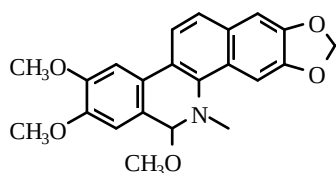
- Dérivés benzo[c]phénanthridines N méthylés:



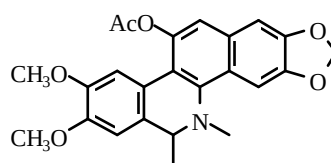
	2	3	6	7	8	9	10	11	12
allonitidine	OCH ₃	OCH ₃	-	-	O-CH ₂ -O	-	-	-	-
avicine	O-CH ₂ -O	-	-	-	O-CH ₂ -O	-	-	-	-
chélérythrine	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-	-	-
fagaronine	OH	OCH ₃	-	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-
isofagaronine (S)	OCH ₃	OH	-	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-
10-méthoxynitidine (S)	O-CH ₂ -O	-	-	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	-
7-méthoxynitidine (S)	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-	-
O-méthyl fagaronine (S)	OCH ₃	OCH ₃	-	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-
nitidine	O-CH ₂ -O	-	-	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-
sanguinarine	O-CH ₂ -O	-	O-CH ₂ -O	-	-	-	-	-	-
12-ethoxychélérythrine (S)	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-	-	OEt
S1	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	-	OCH ₃	OCH ₃	-	OAc	OAc
6-méthylnitidine (S)	O-CH ₂ -O	-	CH ₃	-	OCH ₃	OCH ₃	-	-	-
chélilutine	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	-	-	-
chélirubine	O-CH ₂ -O	-	O-CH ₂ -O	-	-	OCH ₃	-	-	-
S2	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	-	O-CH ₂ -O	-	-	-	-
sanguilutine	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	-	-
sanguirubine	OCH ₃	OCH ₃	-	O-CH ₂ -O	-	OCH ₃	-	-	-

(S: Dérivés de synthèse).

- Dérivés 5,6-dihydrobenzo[c]phénanthridines⁴⁹ :

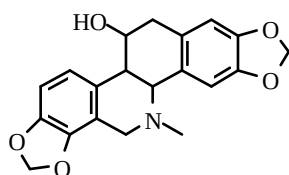


6-méthoxy-5,6-dihydroneitidine

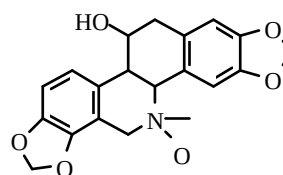


11-acétoxy-6-méthyl-5,6-dihydroneitidine

- Dérivés hexahydrobenzo[c]phénanthridines :



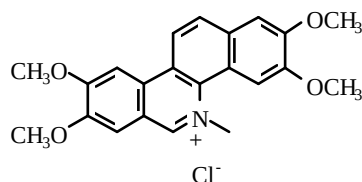
chélidonine



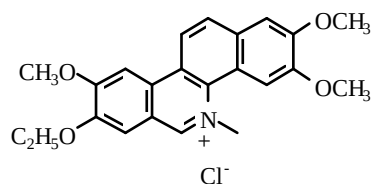
chélidonine N-oxyde

II. 2. Relations structure-activité.

Une première remarque à propos de ces structures est le haut degré de fonctionnalisation de celles-ci. Apparemment des dérivés ayant moins de trois groupements alcoxy n'ont jamais été préparés. A ce propos, le remplacement d'un seul groupement méthoxyle par un éthoxyle provoque la disparition des propriétés antitumorales⁵⁰ :



T/C = 155 (P388, 50 mg/kg)



T/C = 127 (P388, 50 mg/kg)

Il a été montré^{30, 51} que la N-déméthylfagaronine molécule non chargée ne possède ni activité bactéricide, ni activité cytotoxique. La charge positive de la fonction iminium paraît donc capitale⁵².

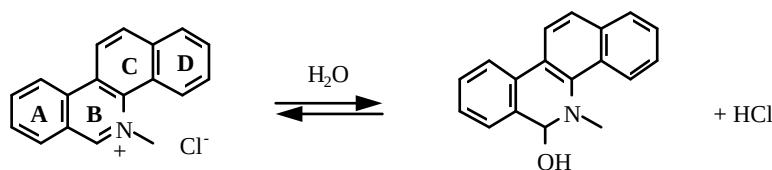
Au point de vue structure-activité, il semble que l'activité antitumorale soit influencée par⁵³

:

- la planéité de la molécule
- la position des substituants sur le cycle A⁵⁴.

Pour tenter d'expliquer des spectres d'activité pharmacologique très différents pour ces molécules de structures très proches, une hypothèse a été avancée⁵⁵ :

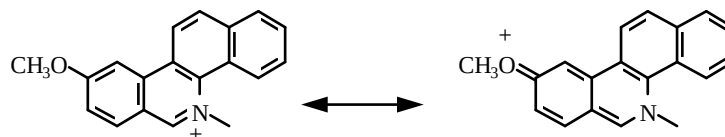
Tous ces alcaloïdes possèdent un groupement iminium qui est en équilibre avec des produits non chargés résultant d'une attaque nucléophile, de l'eau par exemple :



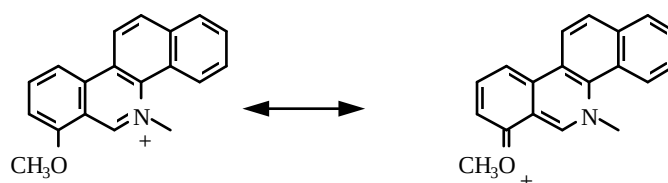
A noter que l'adduit décrit plus haut pourrait subir une dégradation subséquente par dismutation⁵⁶.

En mesurant les constantes de l'équilibre entre ces deux formes, il a pu être montré que tous les alcaloïdes benzo[c]phénanthridines ayant des propriétés antitumorales étaient, à pH 7 dans une solution à 50 % d'éthanol, presque complètement sous la forme iminium. En revanche l'absence presque totale de cette forme iminium pour d'autres structures provoque non seulement la disparition quasi complète des propriétés antitumorales mais aussi l'apparition d'autres activités biologiques (inhibition de la Na/K ATP-ase par exemple⁵⁷).

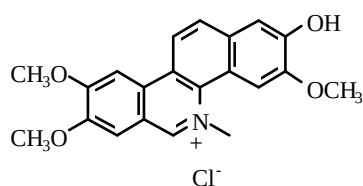
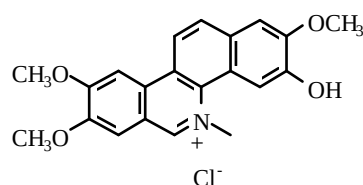
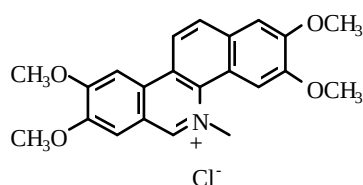
Les auteurs⁵⁵ poussent le raisonnement plus en avant en recherchant les facteurs qui stabilisent l'iminium par résonance avec le noyau adjacent. La présence d'un méthoxyle en C9 permet d'écrire une forme conjuguée raisonnablement stable :



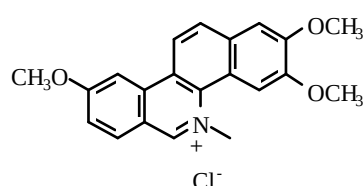
Or une telle conjugaison, dans le cas d'un méthoxyle en C7, serait bien moins stable :



Ceci expliquerait donc le fait que les composés effectivement substitués en C7 soient préférentiellement susceptibles d'une attaque nucléophile par l'eau, inactivant ainsi la structure au point de vue activités antitumorales. Au point de vue activité, on observe⁵⁰ que quatre produits répondant à ce critère ont bien une activité antileucémique :



fagaronine: La plus active:
P 388: T/C = 190 (50 mg/kg)
L 1210: T/C = 160 (100 mg/kg)

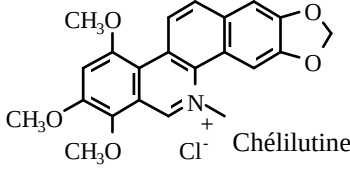
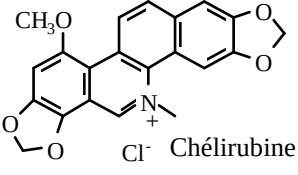
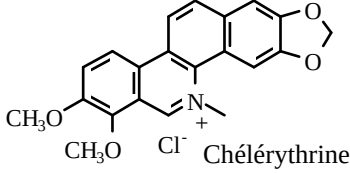
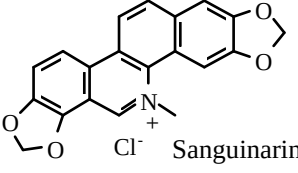
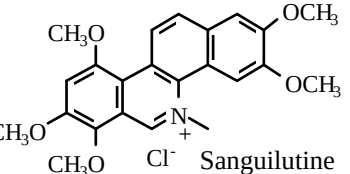
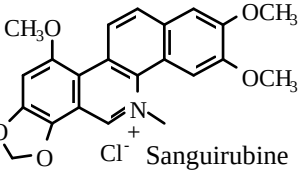
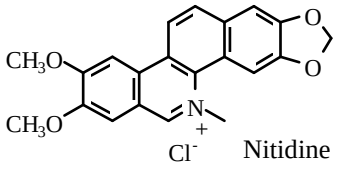
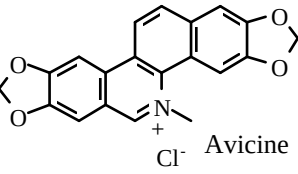


La moins active:
P 388: T/C = 130 (50 mg/kg)

En revanche, ce qui n'est pas expliqué par ce modèle, est l'influence du groupement hydroxyle, ou d'une partie méthylène-dioxy dans le cas de la nitidine, responsable d'une activité antileucémique bien plus importante par rapport aux autres dérivés. A noter que des valeurs de T/C bien plus importantes avaient été publiées¹⁸ plus tôt dans le cas de la fagaronine (265, 210 et 190% à 100, 50 et 25 mg/kg respectivement sur P388).

Une étude⁵⁸ de l'activité d'inhibition de croissance d'une masse tumorale (Sarcome 180) d'une série de dérivés penta-oxygénés, montre également l'importance de la nature des substituants sur le noyau benzo [c] phénanthridine. Ainsi un méthylènedioxy sur le cycle A semble, par rapport à son "homologue" diméthoxylé, diminuer ou laisser inchangée la toxicité pour la souris et augmenter l'activité antitumorale.

Dans le cas des dérivés tétra-oxygénés (nitidine - avicine), on observe l'inverse :

	mg / Kg	T / C (%)		mg / Kg	T / C (%)
 Chélilutine	10 3	T 120	 Chélirubine	30 10 3	T 7 46
 Chélérythrine	30 10 3 1	T 4 26 81	 Sanguinarine	30 10 3	T 1 87
 Sanguilutine	100 30	T 27	 Sanguirubine	30	2
 Nitidine	100 30 10 3 1	T 4 14 40 80	 Avicine	100 30	38 58

T / C : Croissance tumorale par rapport aux contrôles.

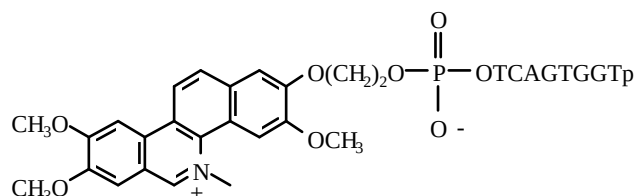
T : Toxique.

La validité du modèle S180 a été remise en question par le NCI en 1962, le commentaire d'un auteur¹ étant : "Lorsqu'il est devenu évident que l'activité apparente contre ces tumeurs était davantage due à une perte de poids des animaux qu'à un effet direct sur la tumeur"...

Tous les éléments de structure-activité présentés ici sont néanmoins probablement valables, au sein d'un même test. En revanche, il est sans doute impossible de comparer ces éléments entre eux, les conditions de ces tests du pouvoir antitumoral in vivo n'étant pas homogènes d'une étude à une autre.

II. 3. fagaronine greffée à un oligonucléotide

Il y a quelques mois, la fagaronine a été greffée à un octanucléotide⁵⁹. Ceci permet d'obtenir une molécule porteuse d'une chaîne oligonucléotide "antisens" et d'une partie intercalante: la fagaronine.



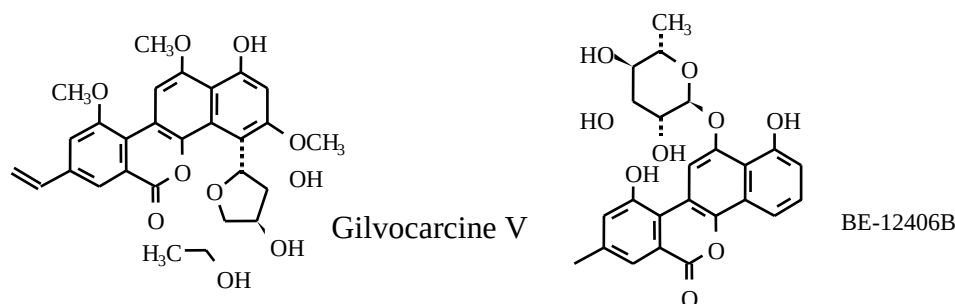
La partie antisens est complémentaire des résidus 490-497 de l'ARN m de la β -globine de lapin. Les valeurs d'inhibition à 50 % de la reverse transcriptase sont de 23 μ M pour la structure ci-dessus, de 2,2 μ M pour la fagaronine et de 25 μ M pour la chaîne antisens seule.

Cette molécule est l'illustration d'un thème de recherche en pharmacologie antitumorale, l'idée d'une "balle magique". Cette "balle", pour des raisons biologiques (anticorps etc...) possède une affinité spécifique et donc une cytotoxicité spécifique aux cellules tumorales. Rien, à notre connaissance, n'a effectivement démontré une telle spécificité in vivo.

II. 4. Autres analogues naturels, série benzo[d]naphto[1,2-b]pyranes

Il existe une autre série de molécules d'origine naturelle (bactérienne) possédant un squelette proche de celui des benzo[c]phénanthridines et ayant des propriétés antitumorales.

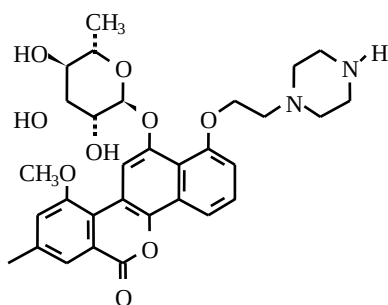
La structure de celles-ci diffère par l'emplacement et la nature de leurs substituants. Ces molécules appartiennent à la famille des benzo[d]naphto[1,2-b]pyranes. Sans vouloir citer toutes les structures possibles, nous présentons la gilvocarcine V et une nouvelle⁶⁰ molécule glycosylée pour laquelle la position du sucre est radicalement différente :



Toutes les informations à propos de ces séries sont disponibles dans une revue⁶¹. Les variations concernant la partie vinyle sont possibles, avec perte d'une partie des propriétés antitumorales mais pas des propriétés antivirales (virus à DNA) et antibactériennes. La principale variation "permise" porte sur la partie glycosidique. De plus la structure aromatique, sans la partie sucre, conserve des propriétés antitumorales⁶².

A propos de leur mécanisme d'action, ces molécules sont des intercalants qui provoquent des coupures simple-brin au niveau de l'ADN. Contrairement à la fagaronine, elles n'inhibent pas les synthèses protéiques. Dans le cas des dérivés vinylés il semble y avoir photoactivation, par la lumière visible, du pouvoir antitumoral. Ceci est similaire aux psoralènes qui sont photoactivés par les UVA pour le traitement de plusieurs maladies cutanées (psoriasis, vitiligo, mycosis phongoïde).

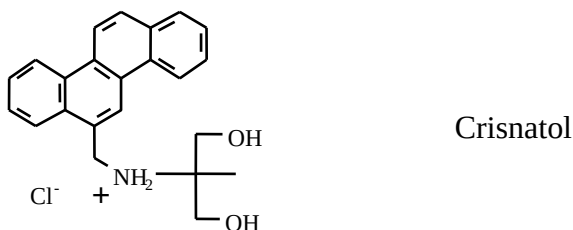
Ces composés restant des intercalants, ceci illustre peut-être les possibilités de variation que l'on a au niveau des substitutions sur ce squelette, de type chrysène, tout en conservant les propriétés d'affinité pour l'ADN. Un dernier composé semi-synthétique illustrant ces possibilités vient d'ailleurs d'être breveté⁶³ :



II. 5. Analogues synthétiques:

II. 5. a) Crisnatol

Le Crisnatol n'a qu'un rapport très lointain avec la fagaronine. Toutefois la présence d'un noyau chrysène dans cette molécule prolonge encore cette idée de variation de substitutions autour d'une structure aromatique primaire ayant une forme fixe :



Cette molécule a été étudiée en 1988 au stade clinique phase I chez l'homme par Burroughs-Wellcome⁶⁴. Les résultats obtenus au cours d'essais en phase II ne seraient pas à la hauteur des activités antitumorales mises en évidence chez l'animal^{65, 66}, mais des études phase II ont encore lieu^{67, 68}.

La forme de la partie aromatique est sans conteste proche des benzo[c]phénanthridines. Les chercheurs de Burroughs-Wellcome ont synthétisé de très nombreux dérivés du type 2-[(arylméthyl)amino]-2-méthyl-1,3-propanediol (AMAP). Il existe 15 brevets⁶⁹ portant sur la nature de la partie aromatique présente dans la structure.

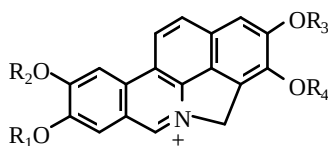
De façon surprenante, leurs conclusions, partiellement publiées, à propos des relations structure-activité antitumorales sont : "L'examen d'un large groupe d'AMAP, contenant également des hétérocycles, montre que la **forme des AMAP** et non la nature du système aromatique est la clé de l'activité (antitumorale) dans la série des tétracycles"⁷⁰.

Un certain nombre de molécules ont été préparées en tant qu'analogues de la fagaronine ou de la nitidine ou parfois de manière plus fortuite. D'autres, dont l'analogie est plus lointaine, présentent quelques points communs avec les benzo[c]phénanthridines, mais n'ont d'analogues que le nom.

II. 5. b) Analogues tricycliques

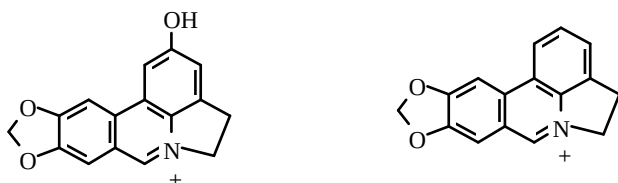
La première idée d'analogue prend source dans le problème de stabilité de la partie iminium.

Ainsi R.K-Y Zee-Cheng et al. se proposèrent de préparer les dérivés suivants :



Ceux-ci sont justifiés chimiquement par l'idée de conserver la charge positive de la fagaronine, tout en évitant l'instabilité⁴³ de la fonction iminium des alcaloïdes (Cf plus haut).

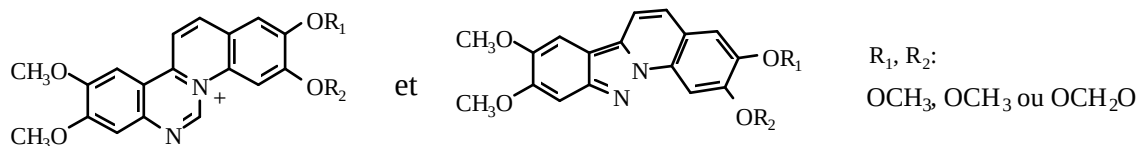
A notre connaissance, la synthèse de ces produits n'a jamais été réalisée. Jusqu'à présent, seuls des dérivés à 3 cycles plus simples ont été décrits :



Ces produits possèdent bien une activité antileucémique sur P388 avec des T/C de 150-160 pour les deux exemples mentionnés. Toutefois cette série ne semble pas avoir donné suite à d'autres développements.

II. 5. c) Analogues quinolo[1,2-c] quinazolines:

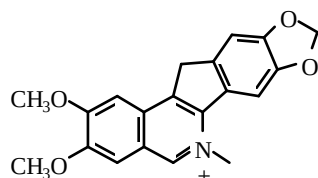
Un peu plus tard, un travail de thèse a été consacré à la préparation d'analogues de la fagaronine. Ces molécules sont des dérivés de quinolo[1,2-c] quinazoline qui ne sont pas sans rappeler de nouveau la structure chrysène. A l'image de la fagaronine la charge positive est conservée, ainsi que les substituants alcoxy⁷¹ :



Les résultats biologiques des tests antitumoraux n'ont jamais été publiés. Une note ⁷² indique seulement que ceux-ci ont montré une activité antileucémique sur L1210 "approximativement égale en comparaison avec la fagaronine ou la nitidine".

II. 5. d) Analogues indéno[1,2-c] isoquinoléines :

Plus récemment, Cushmann et all. ont préparé un analogue indéno[1,2-c] isoquinoléine possédant un cycle en C5 et étudié celui-ci sur plusieurs modèles de tumeurs expérimentales⁷³ :



L1210 : T/C = 198 (50 mg/kg)

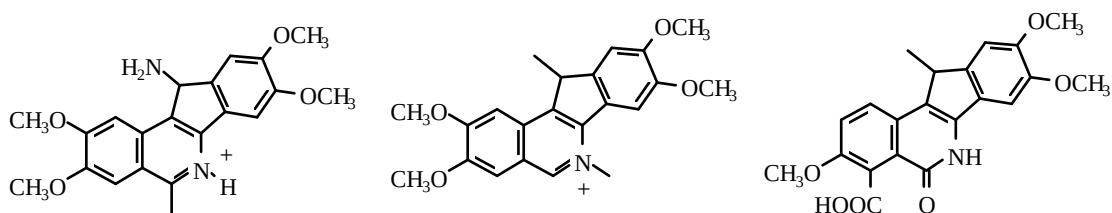
P388 : T/C = 168 (100 mg/kg)

B16 : T/C = 147 (50 mg/kg)

MX-1 : "faible activité"

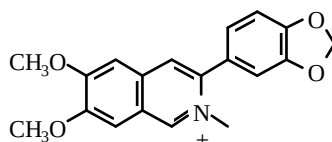
Selon les auteurs, l'absence d'une planéité complète, "visible" en RMN, expliquerait la relativement "faible" activité de cette molécule.

Une équipe russe^{74, 75} et une équipe française²⁴⁷ ont également travaillé sur cette structure, les substituants étant différents par rapport à la molécule précédente. Certaines substances ont manifesté une faible activité, "comparable à la O-méthyl fagaronine"⁷⁵ :



II. 5. e) Analogues 2-phényl isoquinoléines:

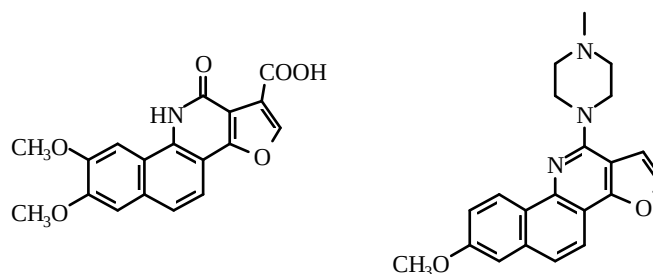
De même, Cushman et al. ont préparé le composé suivant qui a une structure ouverte, analogue de la nitidine. Bien que cytotoxique, il ne présente pas d'activité antitumorale⁷³.



D'ailleurs, de nombreux dérivés du même type ont été préparés, mais aucun résultat biologique les concernant n'est encore publié⁷⁶.

II. 5. f) Analogues benzo[h]furo[3,2-c]quinoléine:

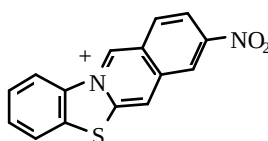
Très récemment des dérivés de benzo[h]furo[3,2-c]quinoléines ont été préparés, par exemple:



Les études biologiques n'ont pas encore été publiées. Ce travail vise à étudier les relations structure-activité de ce noyau avec les benzo[c]phénanthridines⁷⁷.

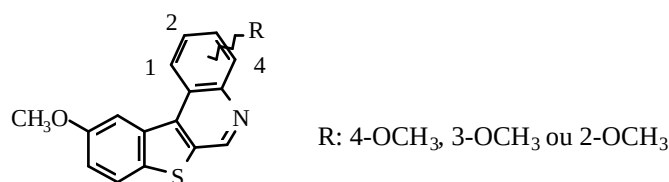
II. 5. g) Divers

La molécule suivante est présentée comme analogue de la fagaronine⁷⁸ :



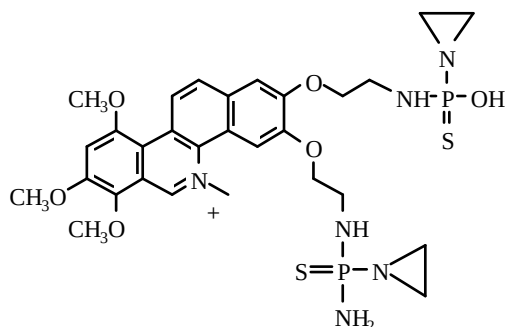
Curieusement, ce composé possède effectivement une activité antitumorale⁴⁶. Les auteurs précisent toutefois que les modes d'action de la fagaronine et de celui-ci sont sensiblement différents. Récemment, il a été démontré que cette molécule interagissait avec la topoisomérase II²⁵⁵.

De même les dérivés suivants, dont les activités antitumorales n'ont pas, à notre connaissance, été publiées, furent préparés en tant qu'analogues de benzo[c]phénanthridine⁷² :

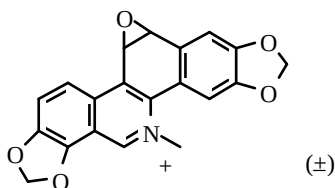


III Brevets

- Un brevet décrivant les propriétés antitumorales de benzo[c]phénanthridine ayant deux chaînes porteuses de groupements aziridines⁷⁹ a été déposé en 1983. Ce brevet a d'ailleurs été étendu au traitement du SIDA plus récemment⁸⁰ :



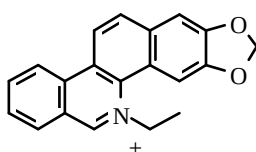
- Un autre brevet, également de 1983, porte sur les alcaloïdes benzo[c]phénanthridines modifiés chimiquement⁸¹. Des propriétés antitumorales y sont revendiquées :



- Dans un tout autre domaine, une méthode d'extraction et de purification de ces alcaloïdes a été brevetée. Selon le brevet, ces composés permettent la fabrication de pâte dentifrice⁸² ayant des propriétés anti plaque dentaire.

- Deux autres brevets, datant de 1991, couvrent l'ensemble des alcaloïdes benzo[c]phénanthridines pour leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire⁸³ et, fait a priori plus intéressant, leur utilisation dans le traitement de tumeurs chimio-résistantes en association avec l'Adriamycine⁸⁴.

- Enfin un dérivés analogue des alcaloïdes benzo[c]phénanthridines vient d'être breveté en Europe pour ses propriétés antitumorales²³¹ :



IV Conclusion

La fagaronine et la nitidine ont été très étudiées pour leurs propriétés antitumorales durant les années 70. Cette période correspond au début du programme "war against cancer" initié par l'administration Nixon. Malheureusement ces benzo[c]phénanthridines ont un spectre d'activité étroit⁴⁰ et se sont avérées trop toxiques pour leur utilisation dans ce domaine.

Le nombre très important de dérivés et analogues déjà synthétisés illustre la volonté des chimistes de cerner les facteurs responsables de l'activité antitumorale de cette série. Jusqu'à présent les résultats pharmacologiques obtenus sont restés décevants et les facteurs déterminants dans ces structures, s'ils existent, ne semblent pas avoir été caractérisés.

C. Exemples de modification de structure.

Parmi les substances utilisées comme drogues antitumorales, le sous-groupe des intercalants⁸⁵, comprend essentiellement des inhibiteurs de topoisomérases. Ceux-ci interagissent avec l'ADN et sont donc en contact avec les protéines qui l'accompagnent, les topoisomérases par exemple.

Les points structuraux communs à ces molécules sont plutôt imprécis. Cependant, la plupart ont deux caractéristiques⁸⁶ :

- 1) Une partie intercalante comprenant une structure aromatique composée d'au moins trois cycles.
- 2) Une "chaîne latérale", qui peut être une chaîne aminée, un sucre, un noyau aromatique, ou encore un polypeptide, est greffée à cette partie intercalante.

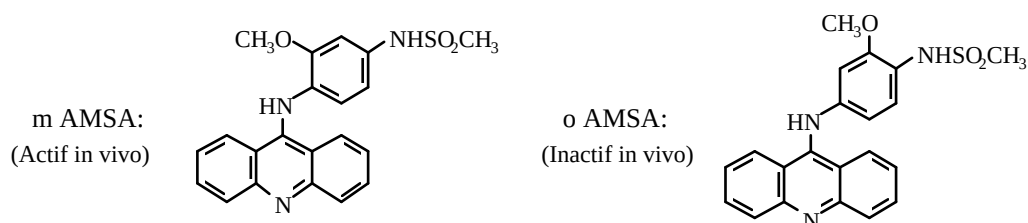
Ces deux caractéristiques sont les seules qui soient générales. En revanche, au sein de chaque série de molécules, un grand nombre de "détails" structuraux ont été mis en évidence. Au travers de quelques exemples, nous avons tenté d'illustrer l'influence de ces détails sur leurs activités antitumorales.

I Exemples d'effets

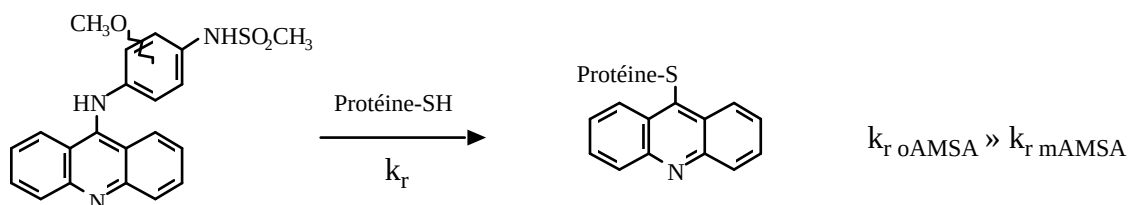
I. 1. Série Acridine.

- Amsacrine, effet de position :

Un exemple très connu⁸⁷ est la différence d'activité antitumorale entre la mAMSA et la oAMSA. :

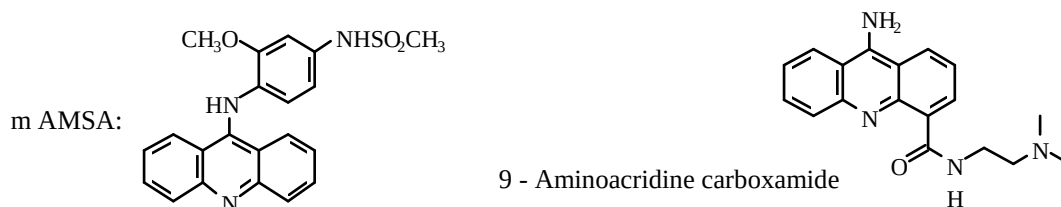


En dépit de l'encre qui coule encore à propos de ce phénomène⁸⁸ l'explication⁸⁹ la plus probable est la différence dans la vitesse de métabolisation par thiolase de ces deux molécules :



- Effets de chaîne :

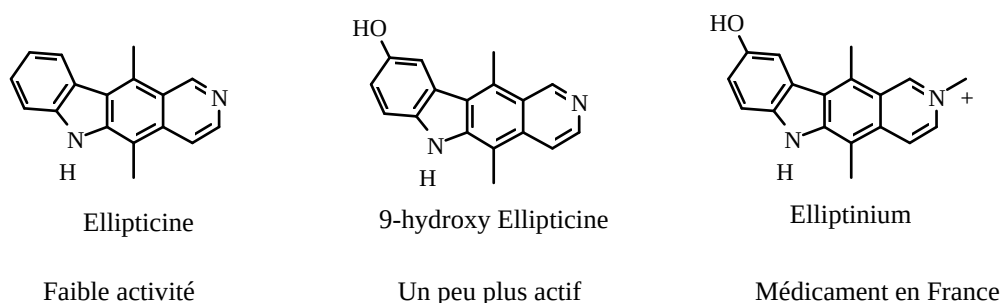
Un autre composé dérivé du noyau Acridine possède également des propriétés antitumorales^{90, 91}. La position et la nature des chaînes latérales sont pourtant très différentes :



I. 2. Série Ellipticine.

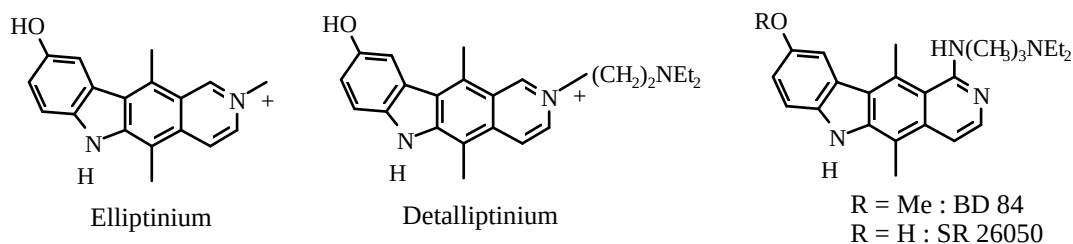
- Influence de la présence des groupements hydroxyle :

Diverses ellipticines ont démontré une activité antitumorale in vivo. Les dérivés méthoxylé et hydroxylé en 9 étant bien plus efficaces^{92, 93}, ceci permit d'aboutir finalement à l'Elliptinium^{94, 95} :



- Influence des chaînes latérales :

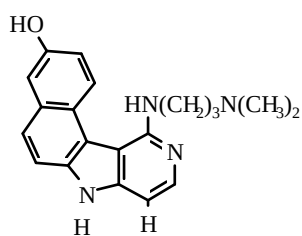
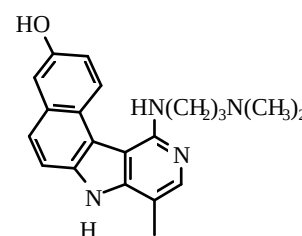
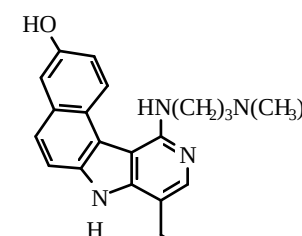
En remplaçant le chromophore N-méthyl pyridinium par une chaîne diéthylaminoéthyl sur l'azote 2, puis par une chaîne diéthylamino-propylamino en alpha de celui-ci, il s'est avéré⁹⁶ que les derniers dérivés sont, non seulement, au moins aussi actifs que l'elliptinium⁹⁷ mais démontrent aussi des activités sur des modèles de tumeurs solides :



A part l'Elliptinium, ces molécules ont été ou sont encore à l'étude au stade phase I²⁴⁵. Le BD 84^{98, 99} pourrait toutefois être abandonné au profit du dérivé hydroxylé SR 26050¹⁰⁰.

I. 3. Série 7H-Benzo[e]pyrido[4,3-b]indole, effet de substituant :

Des analogues des structures présentées ci-dessus ont été préparés au laboratoire. Par exemple, les trois molécules suivantes, illustrent l'influence d'un "petit" changement²⁴⁶ :

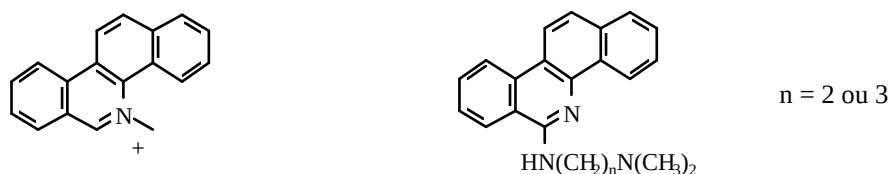
			
IC ₅₀ (P388)	0,03	0,1	3
T/C (P388)	220 à 20 mg/kg	197 à 14,4 mg/kg	129 à 30 mg/kg
Survivants à 60 jours	4/5	2/5	-

Le composé méthylé (Intoplicine, RP 60475) est en essais cliniques phase I¹⁰¹.

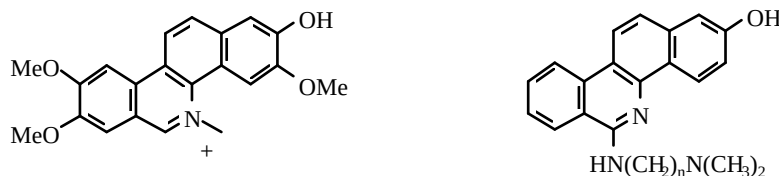
Partant de molécules modèles reconnues actives, ces différents exemples montrent que la démarche habituelle des chimistes permet souvent d'améliorer sensiblement les propriétés d'une série. Il n'en demeure pas moins que l'activité antitumorale d'un composé défini ne peut être prévue a priori. Les progrès mentionnés ici résultent avant tout d'un lourd travail de synthèse.

D. Analogues des benzo[c]phénanthridines envisagés.

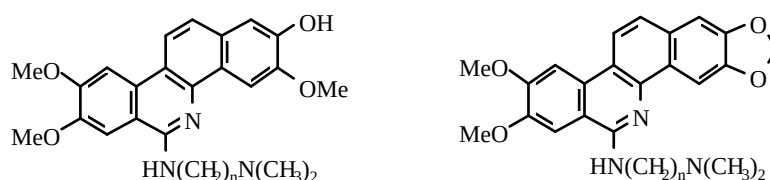
Nous avons vu l'importance du chromophore N-méthyl pyridinium dans la série des benzo[c]phénanthridines. Nous nous sommes donc proposé de modifier ce chromophore et de le remplacer par une chaîne diméthylamino-alkylamine à l'image d'une stratégie qui partant du modèle ellipticine avait si bien réussi au laboratoire :



Puisque les composés "leaders" en série benzo[c]phénanthridines sont, contrairement aux ellipticines, très fonctionnalisés, nous nous sommes proposé de réaliser des analogues moins fonctionnalisés, tout en tentant de mettre en évidence l'importance d'une fonction hydroxyle en C2, à l'image de la fagaronine :



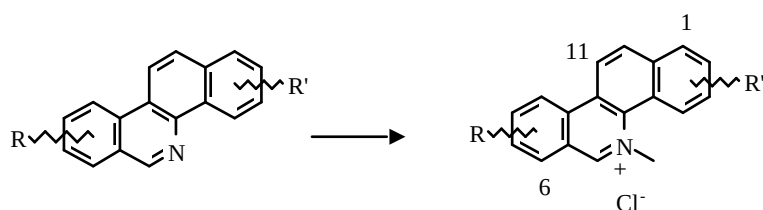
Enfin la fagaronine et la nitidine étant les dérivés les plus actifs, nous nous sommes proposé de synthétiser des analogues possédant non seulement les chaînes diméthylamino alkylamines mais aussi les mêmes substituants :



E. Revue des méthodes de synthèse des benzo [c] phénanthridines

Il existe un très grand nombre de voies d'accès au système benzo[c]phénanthridine. On peut classer ces méthodes en deux catégories : celles qui ont abouti à la synthèse des alcaloïdes naturels N-méthylés polyfonctionnalisés et celles qui ne peuvent pas être appliquées à la synthèse totale des alcaloïdes naturels.

En fonction des substituants¹⁰², un des problèmes qui surgit en fin de synthèse semble être la réaction finale de N-méthylation^{103, 104, 105} :



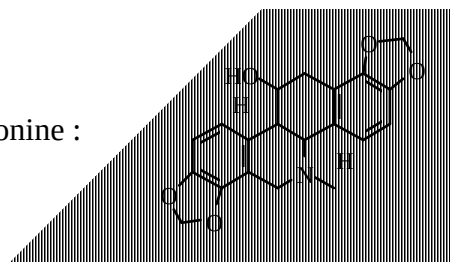
Certaines voies, bien qu'inutilisables pour la préparation des alcaloïdes, pourront néanmoins servir à la préparation de divers analogues contenant la structure benzo [c] phénanthridine.

Ce résumé de la littérature s'appuie sur deux revues^{106, 107}, datant respectivement de 1981 et 1984. Il est complété par toutes les synthèses originales plus récentes.

Afin d'éviter de compliquer les schémas qui suivent, nous représentons les différentes stratégies employées sans tenir compte des substituants n'intervenant pas a priori dans les réactions. Certaines synthèses décrites semblent générales, bien qu'elles ne furent utilisées qu'une seule fois. Pour éviter cette ambiguïté, à la fin de chaque description, nous reportons les alcaloïdes qui ont pu être préparés à partir du schéma commenté. Ceci permet de citer les références concernant chacune des variantes utilisées dans l'application d'un même schéma.

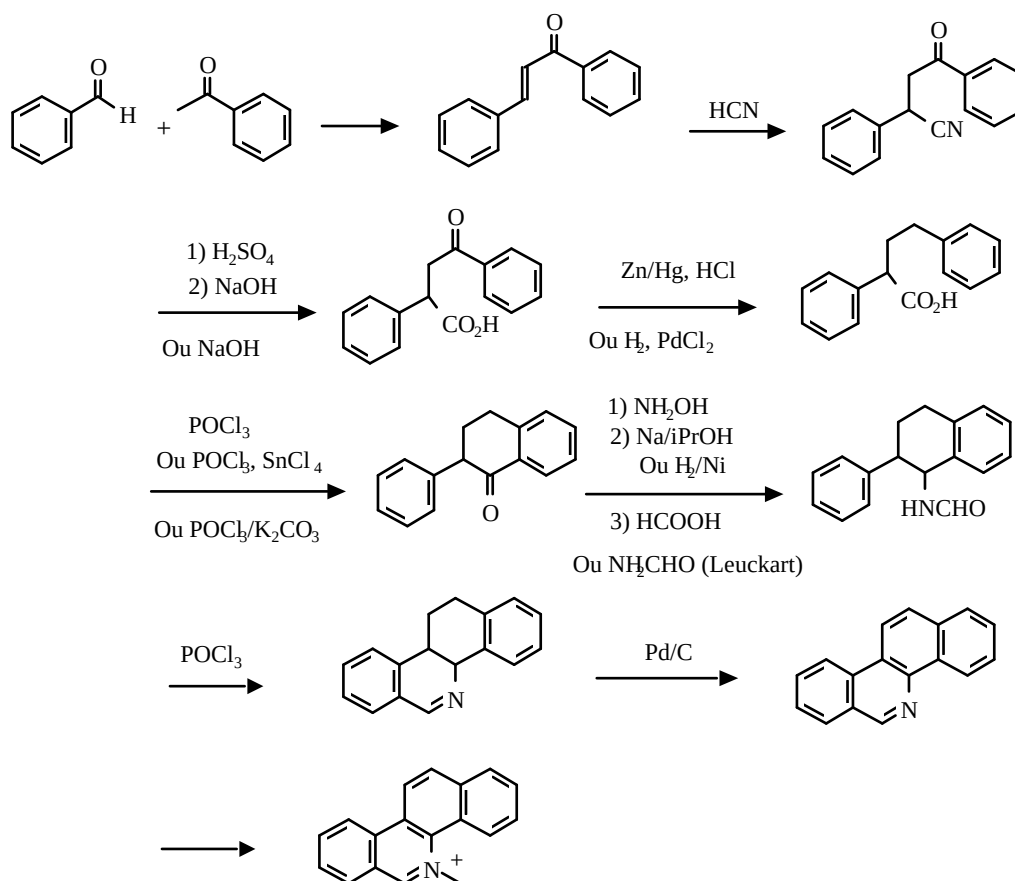
Par soucis de simplification, les très élégantes stratégies¹⁰⁷ développées pour préparer la chélidonine ou d'autres composés B/C hexahydrogénés ne sont pas mentionnées dans cette revue.

chélidonine :



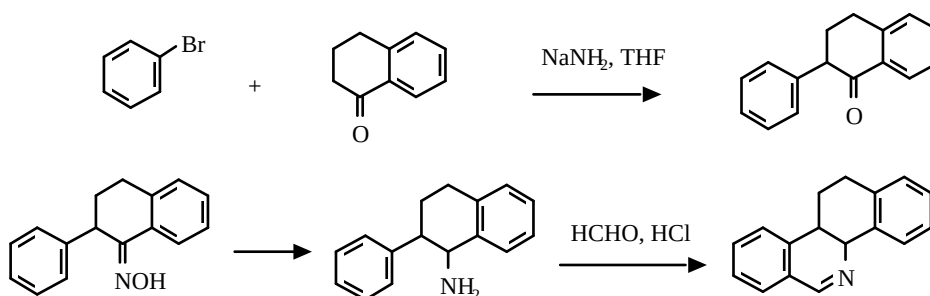
I. Voie Robinson

Dès 1937 Sir Robert Robinson¹⁰⁸ ouvrit une voie d'accès aux alcaloïdes de la famille des benzo[c]phénanthridines. Le schéma suivant contient également quelques modifications simples introduites par la suite :

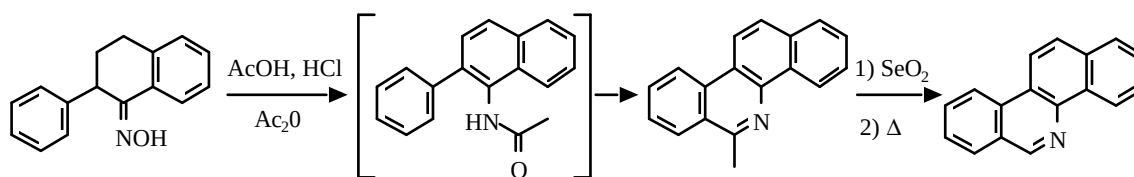


D'autres variantes de cette stratégie sont répertoriées ci-dessous :

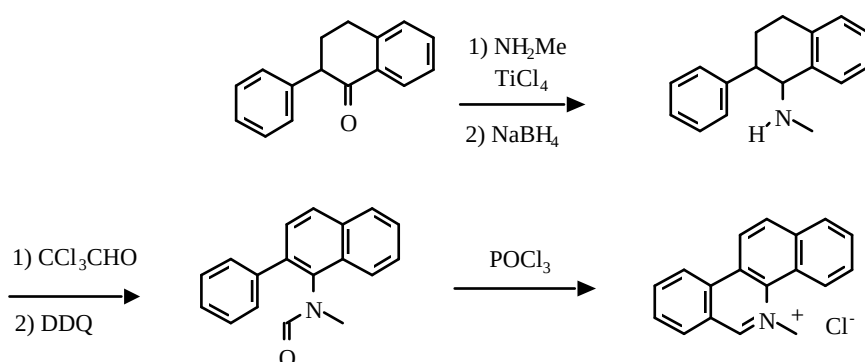
- Arylation d'une tétralone par un bromobenzène¹⁰⁹, suivi, après réduction de l'oxime, d'une cyclisation directe de l'amine obtenue :



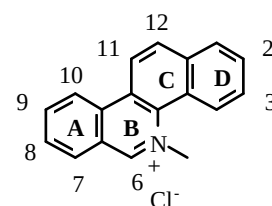
- Réaction de Semmler-Wolff et cyclisation concomitante dans les conditions de cette réaction, puis oxydation du méthyle pour éliminer thermiquement le carboxylate formé¹¹⁰ :



- N-méthylation¹¹¹ dans une étape précoce de la synthèse :



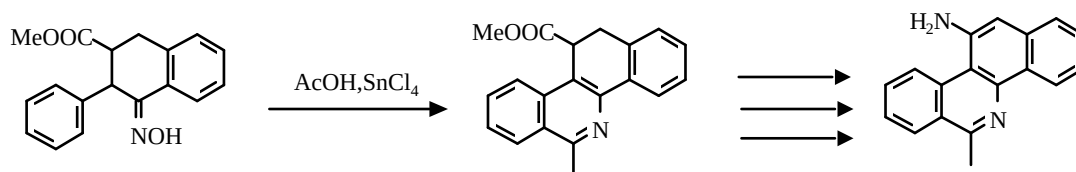
Cette voie et ses variantes ont permis de préparer les alcaloïdes suivants. D'autres dérivés non naturels tétra ou penta-oxygénés ont été préparés⁵⁸ mais ne sont pas reportés dans ce tableau :



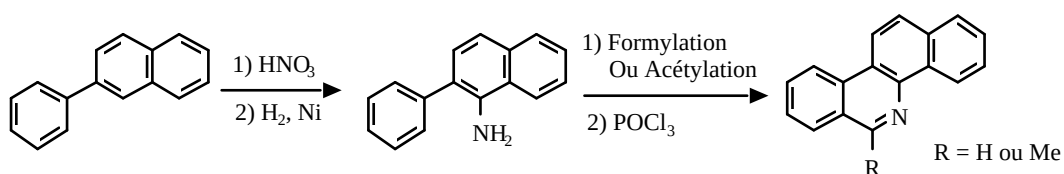
Nom	2	3	7	8	9	10	références
chélirubine	OCH ₂ O		OCH ₂ O		H	OCH ₃	111
chélilutine	OCH ₂ O		OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	111
sanguirubine	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ O		H	OCH ₃	112
sanguilutine	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	112
avicine	OCH ₂ O		H	OCH ₂ O		H	104
nitidine	OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃	H	110, 103, 105, 109, 111, 58
fagaronine	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	113, 114
allonitidine	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₂ O		H	115

La synthèse mise au point par Ishii et ses collaborateurs qui comprend l'introduction du méthyle avant la fermeture du cycle B, est l'une des seules qui permette de préparer des quantités suffisantes de ces dérivés pour leur étude pharmacologique¹⁰⁷.

Une réaction de réduction d'oxime de tétralone a été utilisée pour la préparation¹¹⁶ de dérivés fonctionnalisés en 11 :

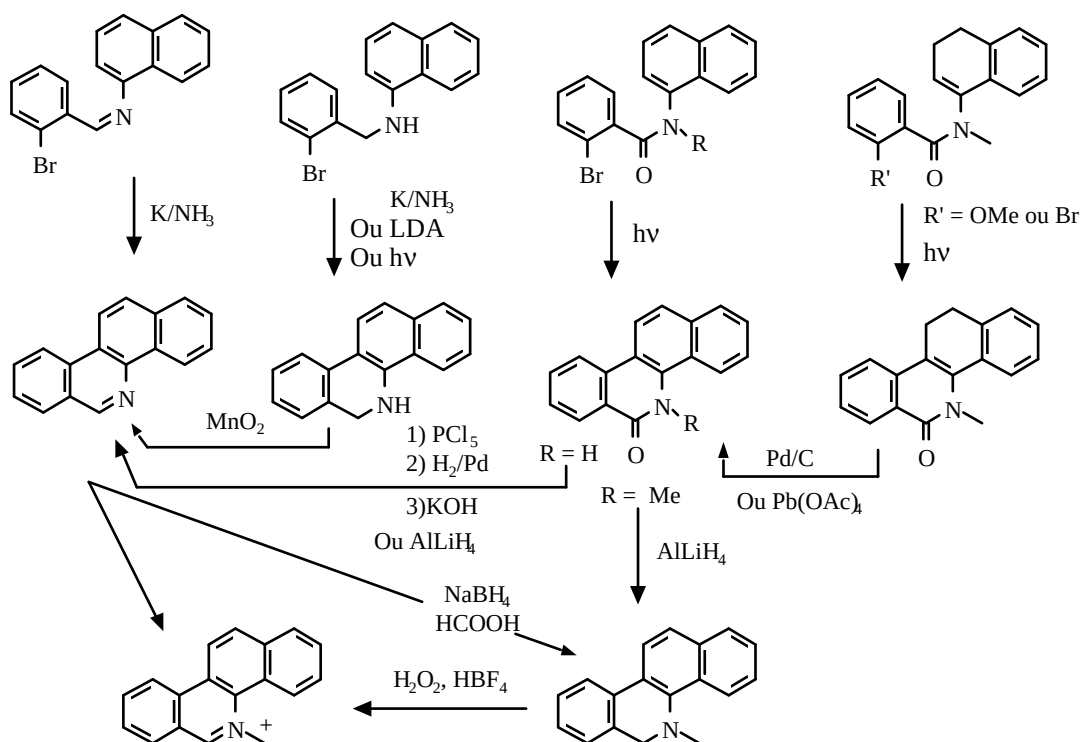


A noter que la préparation du noyau fondamental a été rapportée par plusieurs équipes^{117, 118} en partant de phényl-2-naphtalène, l'étape clé de cette synthèse étant la nitration en 1 du noyau naphtalène :



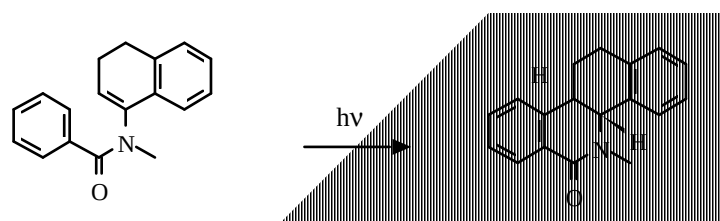
II. Voie Kessar

Kessar et ses collaborateurs¹¹⁹, ont ouvert une autre voie d'accès originale aux benzo[c]phénanthridines via la fermeture finale du cycle B selon un mécanisme SRN1¹²⁰. De nombreuses conditions réactionnelles appliquées à des synthons proches permettent d'obtenir cet hétérocycle :

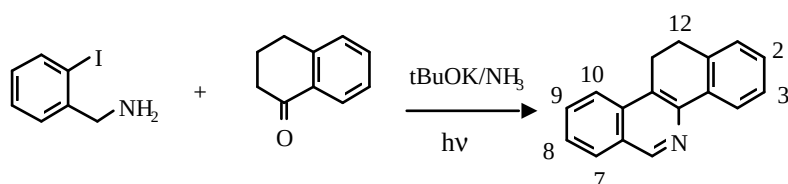


La nature des substituants peut, dans certains cas^{121, 122}, empêcher la réaction de cyclisation. Celle-ci a été nettement améliorée récemment par l'usage de LDA ¹²³.

Par ailleurs, la photocyclisation peut être également réalisée à partir d'énamides. On obtient ainsi des dérivés tétrahydrogénés stéréospécifiquement, qui peuvent probablement être oxydés pour aboutir à la structure aromatisée des alcaloïdes¹²⁴ :



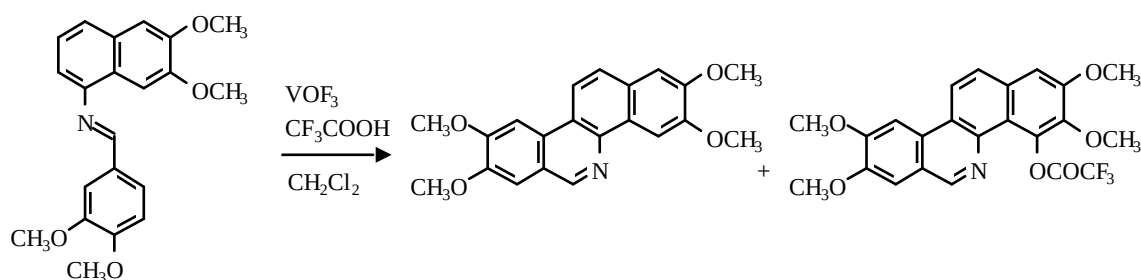
Une technique simple consiste à irradier une tétralone et une ortho iodobenzylamine dans de l'ammoniac liquide en présence d'une base forte¹²⁵ :



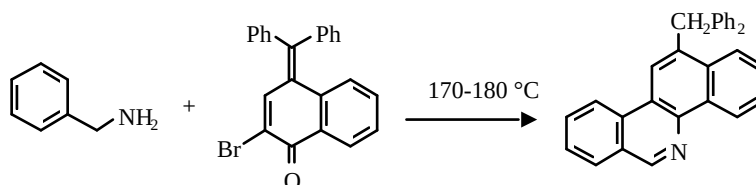
De même que la voie Robinson, cette stratégie a permis de préparer des alcaloïdes et des analogues⁵⁰. Un grand nombre de dérivés "nor" (non méthylés) correspondant à des alcaloïdes naturels¹²⁶ ou non, a également été préparé¹²⁵. Ceux-ci ne sont pas reportés dans le tableau suivant :

Nom	2	3	7	8	9	10	12	références
fagaronine	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	21, 127 voir aussi 126
chélilutine	OCH ₂ O		OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	128
sanguilutine	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	128
chélérythrine	OCH ₂ O		OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	119
nitidine	OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	129, 130, 102
chélirubine	OCH ₂ O		OCH ₂ O		H	OCH ₃	H	131
marcapine	OCH ₂ O		OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃	132
avicine	OCH ₂ O		H	OCH ₂ O		H	H	130, voir aussi 133

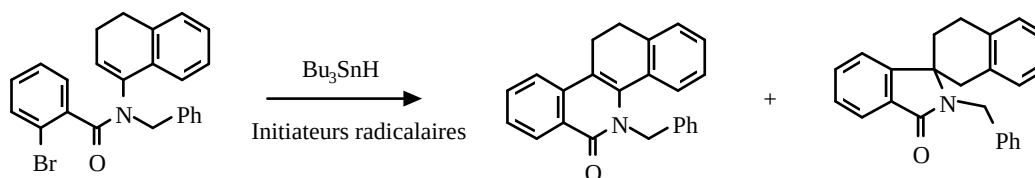
Une autre technique de cyclisation des aldimines au moyen de VOF₃ a été rapportée¹³⁴. Elle concerne seulement la préparation de la 2,3,8,9-tétraméthoxybenzo[c]phénanthridine :



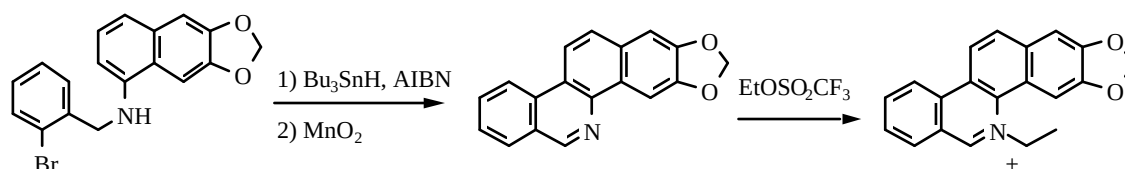
A noter qu'il y a cyclisation sans irradiation ni base forte dans un cas similaire¹³⁵, correspondant à une réaction SRN1 thermiquement activée :



De même la cyclisation non univoque suivante est réalisée sans irradiation¹³⁶, prouvant une nouvelle fois que la SRN1 procède via un mécanisme radicalaire :

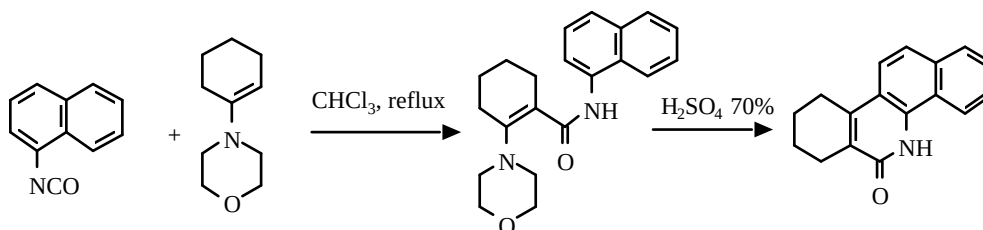


Cette méthode a été étendue à la préparation d'analogues des alcaloïdes antitumoraux²³¹. En réalisant la cyclisation d'amines à la place d'amides :



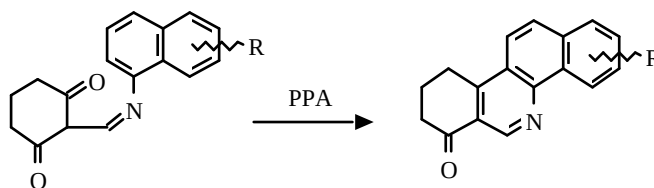
III Autres voies passant par la fermeture du cycle B

- La synthèse la plus simple du système benzo[c]phénanthridine est probablement celle utilisée par Sharma et ses collaborateurs^{137, 138} :

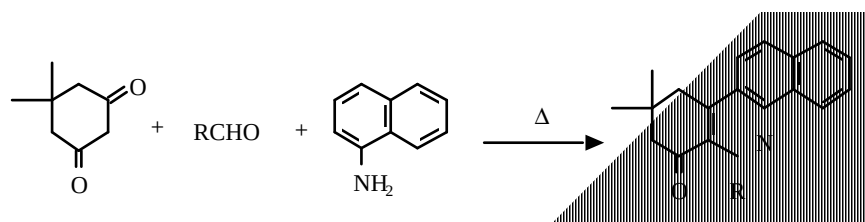


Toutefois, en raison des difficultés d'accès aux précurseurs voulus, aucun dérivé d'alcaloïdes poly-oxygénés n'avait encore été préparé par cette voie.

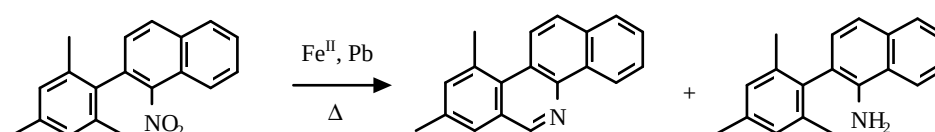
- Une stratégie similaire a été utilisée par différents groupes¹³⁹, notamment pour la synthèse d'analogues de stéroïdes¹⁴⁰ :



et pour celle de nombreux dérivés du même type, diméthylés en 9^{141, 142} :

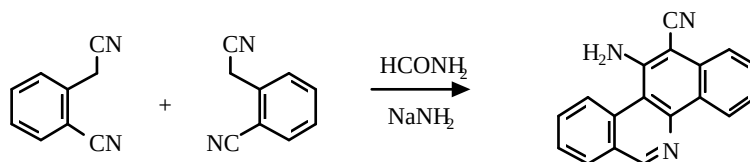


- Plus exceptionnelle, la synthèse du dérivé 8,10-diméthylbenzo[c]phénanthridine à été réalisée¹⁴³ à partir de 2-mésityl-1-nitronaphtalène :

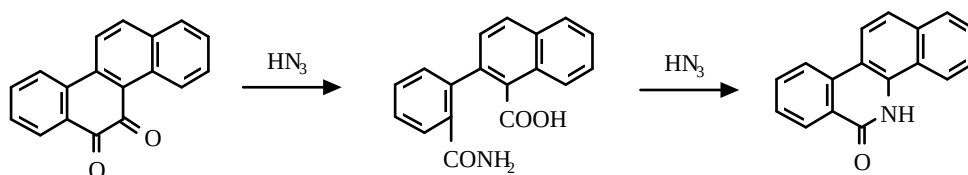


Enfin, diverses méthodes¹⁴⁴ permettent d'obtenir certains dérivés des benzo[c]phénanthridines sans toutefois être vraiment exploitables de manière plus générale. Notamment :

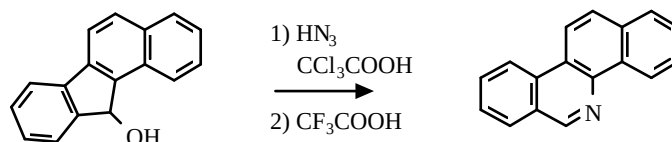
- A partir de 2-cyanophénylacétonitrile¹⁴⁵ :



- Par transformation de la Chrysènequinone¹⁴⁶ :

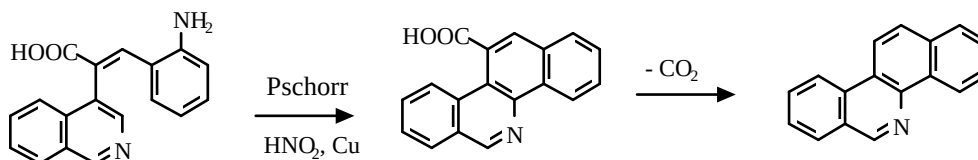


- Par expansion du cycle B du benzo[a]fluorénol¹⁴⁷ :

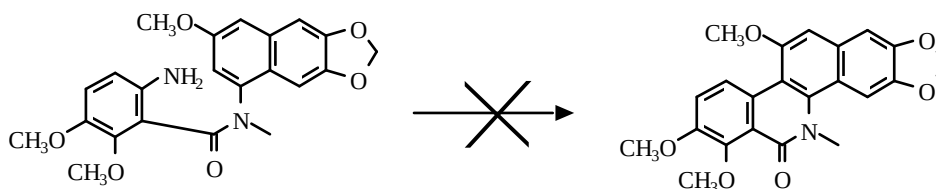


IV Voies passant par la fermeture du cycle C

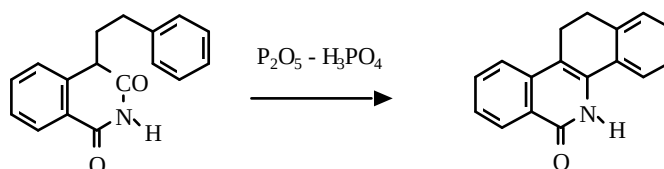
- La réaction de Pschorr a été appliquée à la synthèse du noyau fondamental¹⁴⁸ :



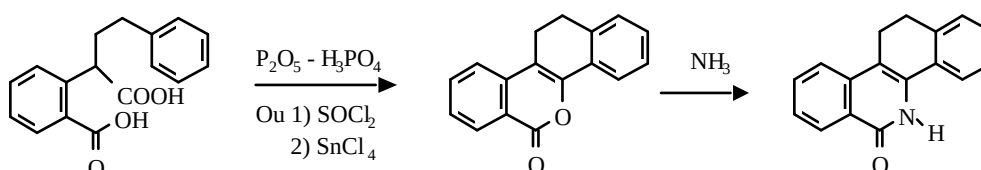
Celle-ci a permis la préparation de dérivés tétra-alcoxy N-méthylés^{149, 150, 102, 151}. Toutefois, la présence d'un groupe carboxyle en 11 est nécessaire à la réaction de cyclisation¹⁵² et la stratégie "inverse" ne semble pas être praticable¹⁵¹ :



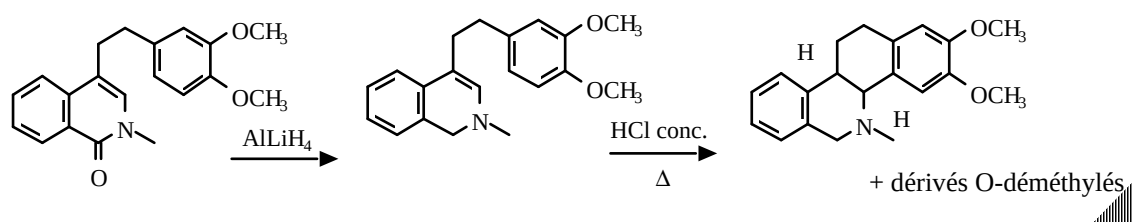
- Une des premières synthèses utilisées pour préparer des benzo[c]phénanthridines polyoxygénées¹⁵³ passe par la cyclisation d'un homophthalimide. Toutefois cette cyclisation semble seulement applicable à un nombre de cas très limité¹⁵⁴ :



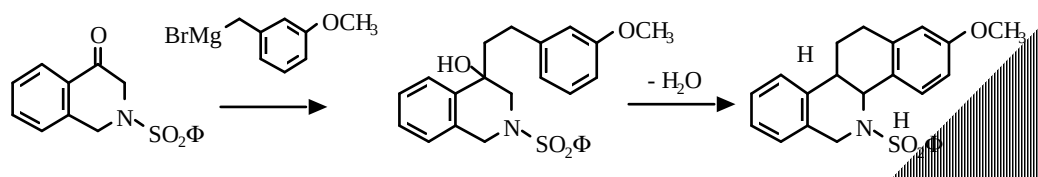
Une méthode utilisée^{154, 155} pour contourner cette difficulté consiste à cycliser un diacide en benzonaphtopyranone qu'il est possible de transformer en benzo[c]phénanthridinone par "insertion" d'ammoniac :



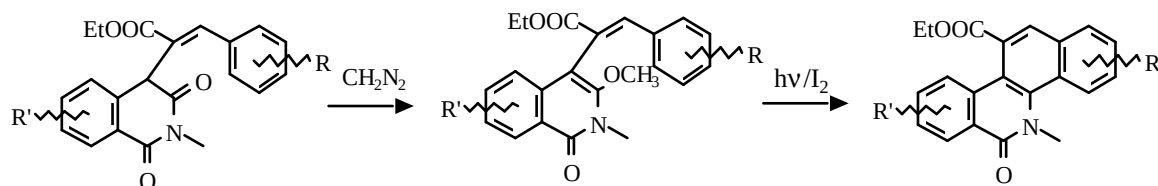
Ce problème de cyclisation a aussi été contourné par une réaction de fermeture du cycle C pratiquée sur le produit de réduction d'une isoquinolone convenablement substituée¹⁵⁶ :



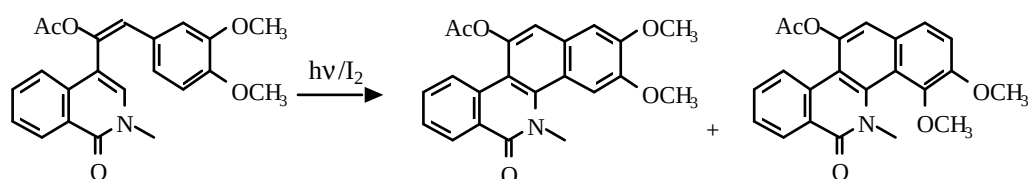
Une synthèse similaire a été publiée plus récemment¹⁵⁷ :



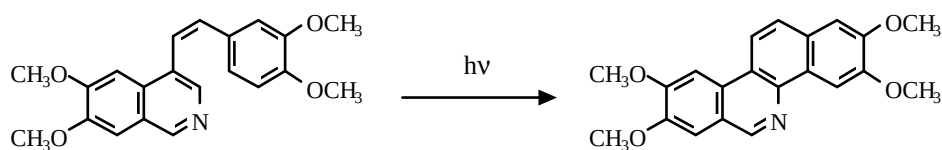
- Une dernière technique se rapprochant de cette stratégie utilise la photochimie¹⁵⁸ :



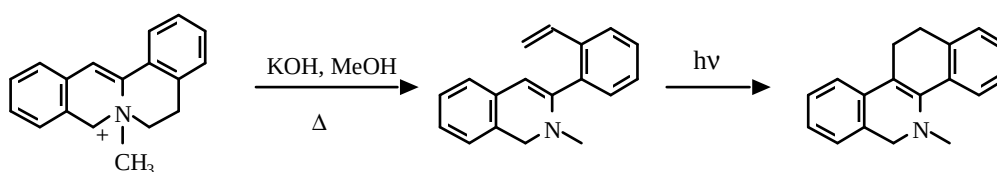
Tandis que cette cyclisation sur la position 3 d'une isoquinolone, également réalisée en l'absence de substituant¹⁵⁹ n'est pas spécifique, d'autres travaux complètent cette méthode¹⁶⁰ :



la même réaction, appliquée à une isoquinoléine, serait régiospécifique¹⁶¹ :

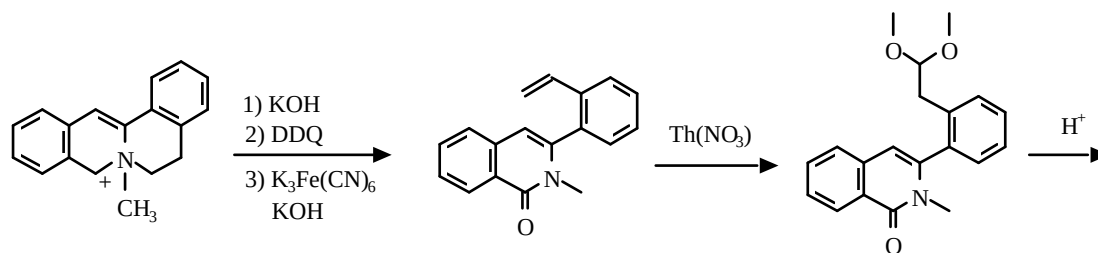


- Une autre cyclisation photochimique conduisant aux benzo[c]phénanthridines est possible à partir des dérivés éthyléniques obtenus par ouverture des protoberbérines selon la réaction d'Hoffmann :



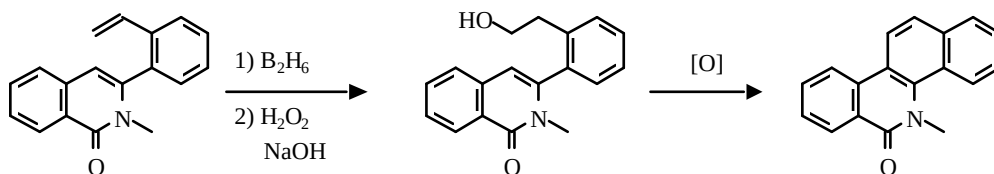
Cette stratégie similaire à la voie de biosynthèse des benzo[c]phénanthridines, a permis de préparer la sanguinarine¹⁶², la chélérythrine et la nitidine¹⁶³.

- En évitant l'étape de photochimie, d'autres auteurs ont réalisé la synthèse de plusieurs alcaloïdes¹⁶⁴ : chélérythrine, sanguilutine, nitidine et fagaronine à partir des protoberbérines correspondantes :



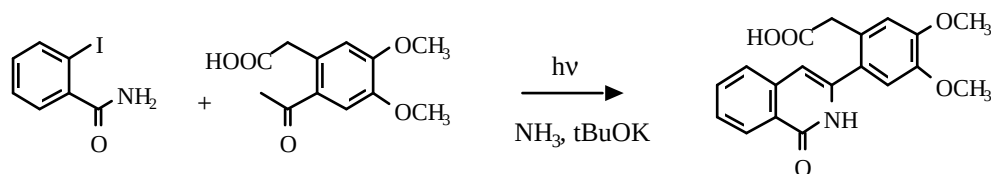
L'acétal étant cyclisé par de l'acide chlorhydrique dilué, on obtient ainsi les précurseurs classiques des alcaloïdes.

Dans une variante de cette synthèse, récemment décrite par des auteurs russes, l'usage de Thallium peut d'ailleurs être évité par la réaction d'hydroboration⁷⁵ :

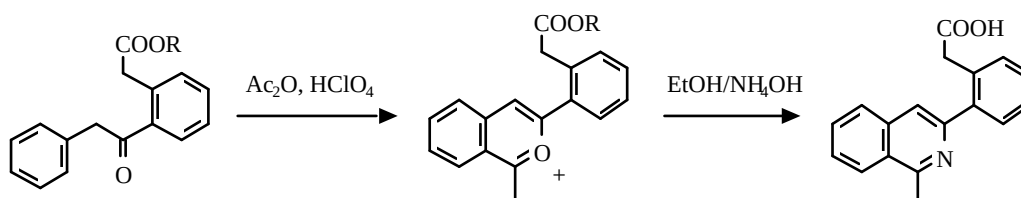


Ces synthèses partant des protoberbérines disponibles sont probablement utilisables pour la préparation de quantités importantes des alcaloïdes correspondants^{83, 84}.

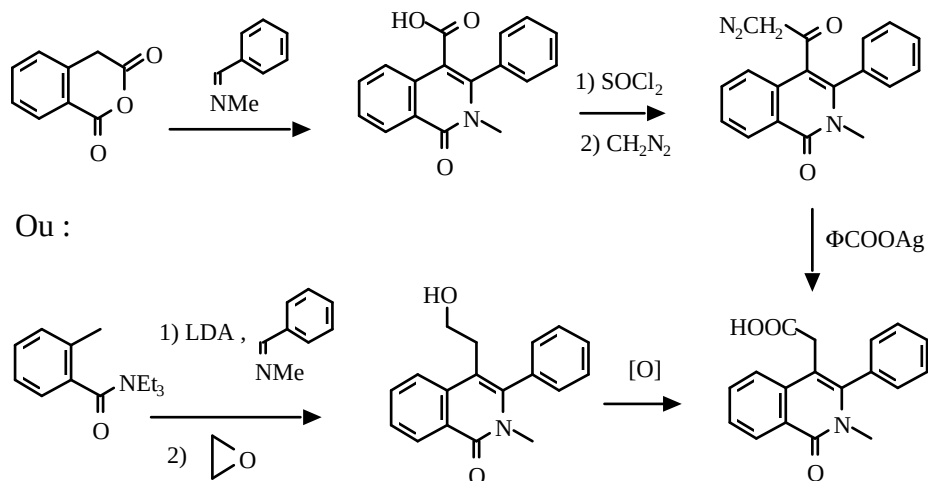
Un synthon de structure très proche des dérivés ci-dessus est également accessible par substitution nucléophile aromatique¹⁶⁵ :



- Une synthèse de benzo[c]phénanthridine a été également réalisée à partir d'une désoxybenzoïne^{166, 167}, suivant un schéma dont le début se déroule comme suit :

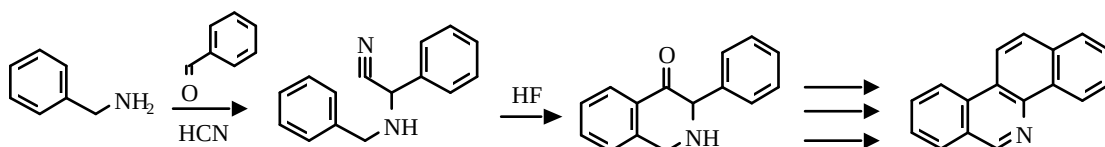


- Par ailleurs, deux voies d'accès aux phénylisoquinolones ont été développées pour la synthèse de l'oxysanguinarine¹⁶⁸, la nitidine¹⁶⁹ et l'oxynitidine¹⁷⁰. Celles-ci peuvent aussi être appliquées à la synthèse de la chélidonine¹⁷¹ :



Cependant la fermeture du cycle C semble difficile et demande un aménagement fonctionnel¹⁷⁰.

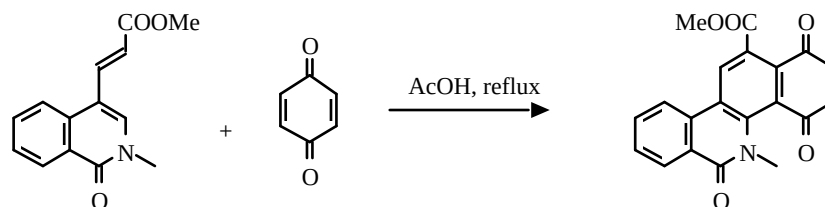
- Une autre voie, d'abord annoncée dans un abstract de congrès¹⁷², vient seulement d'être publiée¹⁷³. Elle permet de former, au moyen d'acide fluorhydrique¹⁷⁴, les aryls isoquinoléines. Mais l'achèvement de la synthèse (édification du cycle C) est plus laborieuse :



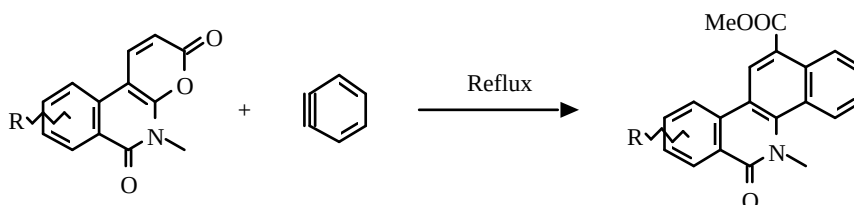
V Condensations internucléaires :

Plusieurs synthèses font appel à des réactions du type Diels-Alder :

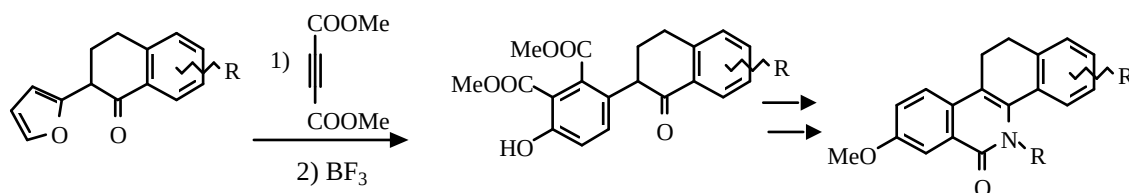
- A partir d'un diène et d'une quinone¹⁷⁵ :



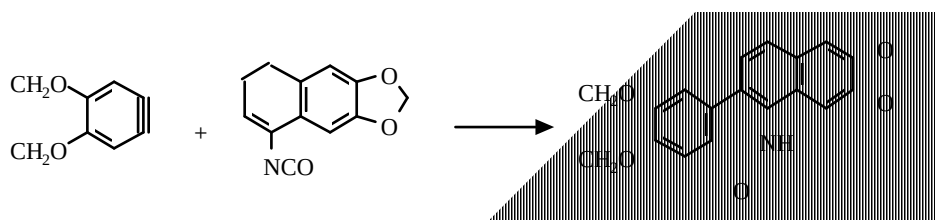
Ou de benzyne, cette voie a permis la synthèse formelle de la nitidine¹⁷⁶ :



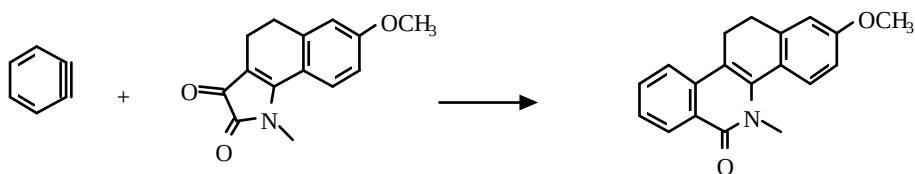
- A partir du diméthylacétylène dicarboxylate et d'un furane^{177, 178} :



- A partir d'un isocyanate et d'un aryne¹⁷⁹ :



- Enfin, à partir de pyrrolinedione et d'un aryne, cette voie a permis la synthèse formelle de la nitidine et de chélérythrine¹⁸⁰ :



VI Conclusion

Cette revue rapide n'est probablement pas exhaustive. Nous venons néanmoins de décrire environ quarante méthodes différentes pour la préparation du noyau benzo[c] phénanthridine.

Pour préparer des dérivés de ce noyau, nous disposons donc d'un large éventail de méthodes, du moins a priori.

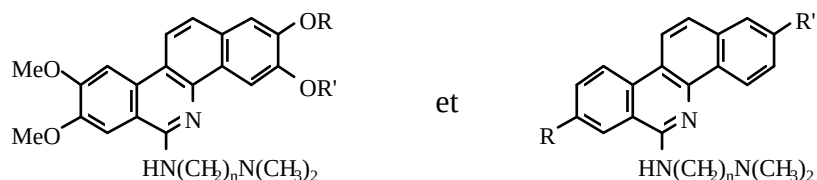
En réalité, seules quelques stratégies sont utilisables pour la synthèse des alcaloïdes polyoxygénés et enfin une seule voie, voire deux, sont utilisables pour la synthèse de quantités de l'ordre de la dizaine de grammes.

Deuxième partie : travaux réalisés

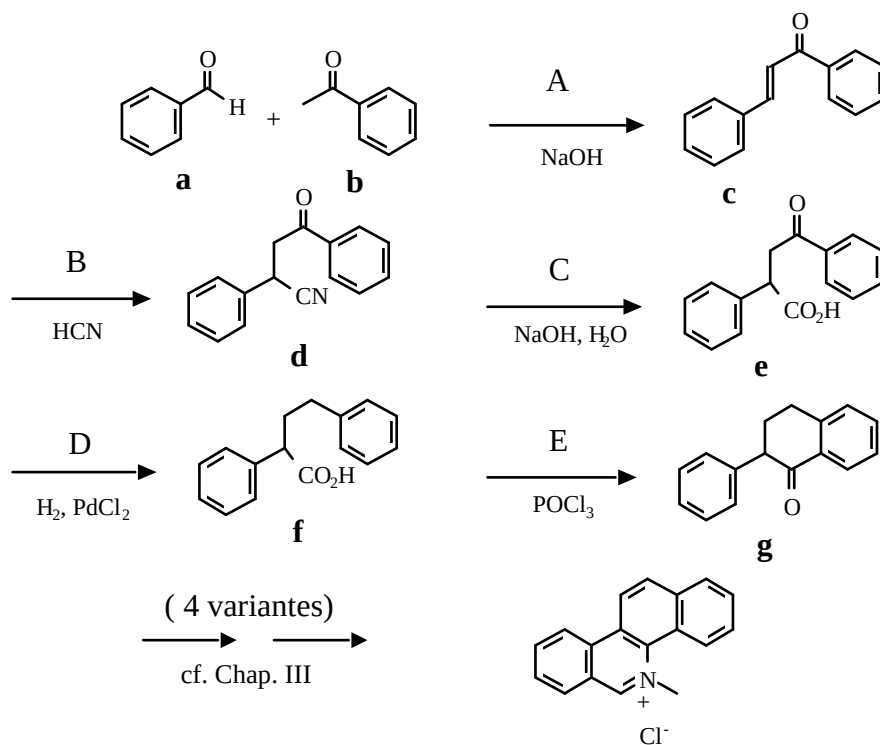
I Voie Robinson, synthèse des tétralones.

I. 1. Introduction bibliographique

Au début du travail entrepris, l'utilisation d'une seule voie de synthèse pour la préparation de tous les analogues paraissait envisageable :

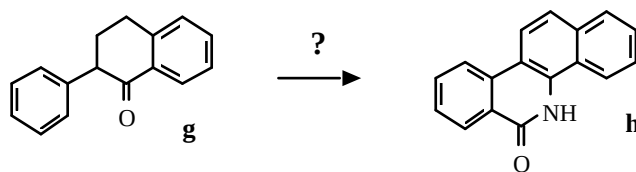


En effet la synthèse des intermédiaires 2-aryl-1-tétralone selon Robinson¹⁰⁸, paraissait à la fois simple et générale. Nous avons d'ailleurs vu que celle-ci a été utilisée pour la synthèse de plusieurs alcaloïdes de cette famille^{103, 110, 105, 109} :

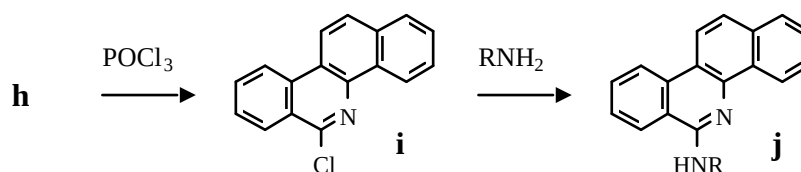


Ainsi, la synthèse des 2-aryl-1-tétralones du type **g** a fait l'objet d'une optimisation systématique par l'équipe de Ishii^{181, 182, 183} de sorte qu'elle est bien décrite pour de nombreux dérivés.

En revanche, la transformation des synthons du type **g** en benzo[c]phénanthridinones **h**, intermédiaires clés dans la synthèse des analogues envisagés, n'était guère illustrée dans la littérature disponible :



Plusieurs possibilités étaient néanmoins envisageables pour réaliser de telles transformations (Cf. chapitre III). Une chloration au moyen d'oxychlorure de phosphore déjà réalisée pour certaines structures de ce type^{137, 154, 184, 179} devait permettre d'obtenir ensuite les dérivés du type **i**, substituables¹⁸⁴ par les amines pour obtenir les analogues projetés du type **j** :

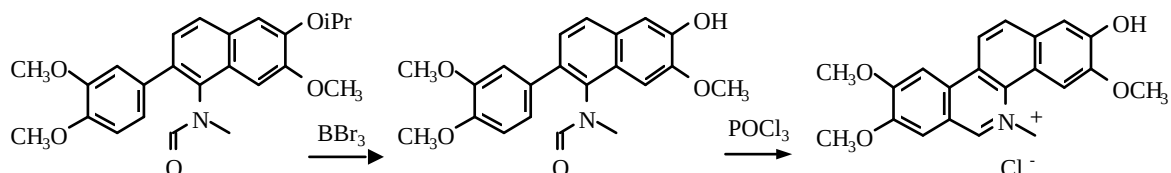


Nous avons donc entrepris la préparation de plusieurs 2-aryl-1-tétralones du type **g**.

I. 2. Mise en oeuvre de la voie Robinson

- Choix des groupements protecteurs.

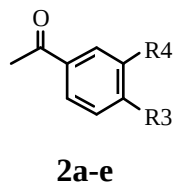
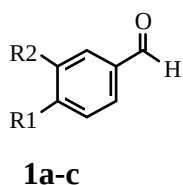
Dans les synthèses totales de la fagaronine mentionnées dans la littérature, les différentes équipes^{113, 21} ont utilisé un groupement isopropoxy dont l'hydrolyse (BBr_3 , H_2SO_4) est "différenciable" de celle des fonctions méthoxyle (HBr au reflux par exemple¹⁸⁵) :



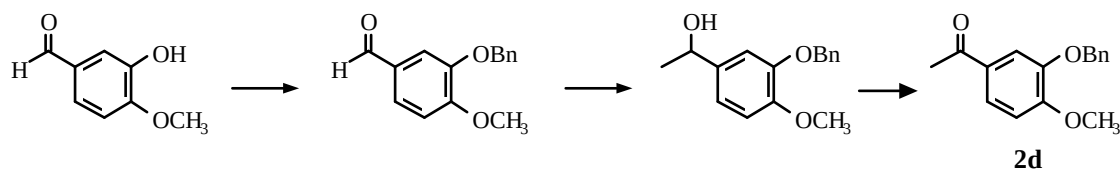
Bien que ce groupement protecteur soit a priori valable pour la fin de la synthèse, nous nous sommes proposé d'utiliser un groupement benzyloxy au cours des premières étapes de la synthèse. En effet celui-ci rend tous les intermédiaires plus facilement cristallisables. De plus, à l'issue de l'étape d'hydrogénolyse (étape D), nous avons toujours l'opportunité de retourner à la voie de synthèse utilisant un groupement isopropoxy par reprotection de l'acide du type **f** porteur d'une fonction phénol, au moyen de bromure d'isopropyle.

- Synthons types **1** et **2** :

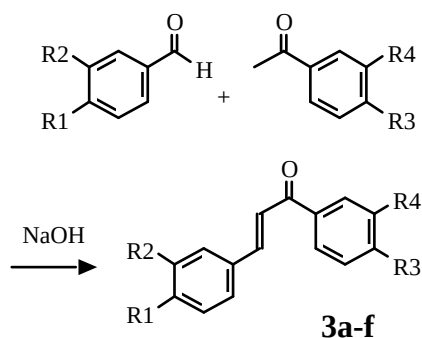
	1			2				
	a	b	c	a	b	c	d	e
R1	OCH_3	OCH_3	OBn					
R2	H	OCH_3	H					
R3				H	OCH_3	O	OCH_3	H
R4				OCH_3	OCH_3	O	OBn	OBn



La plupart d'entre eux sont soit disponibles commercialement soit ont été préparés selon la littérature^{113, 114} ou selon le schéma suivant pour le composé **2d** :



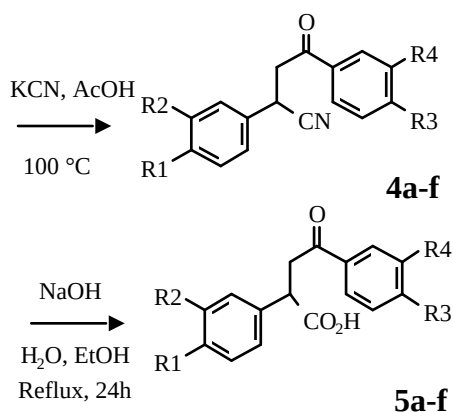
- Etape A :



3	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OCH ₃	OBn
%	81	83	80	92	87	83

Par rapport à la littérature, cette étape n'appelle aucun commentaire hormis la nécessité, dans le cas de la préparation de la chalcone **3a**, d'utiliser des conditions de réaction plus basiques pour améliorer les rendements (de 50% à 81%).

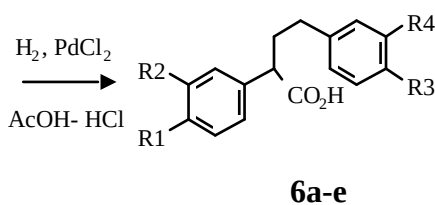
- Etapes B et C :



4,5	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OCH ₃	OBn
%B	60	85	84	85	79	43
%C	78	85	51	94	87	77

Réalisées dans les conditions décrites, ces deux étapes n'ont posé aucun problème.

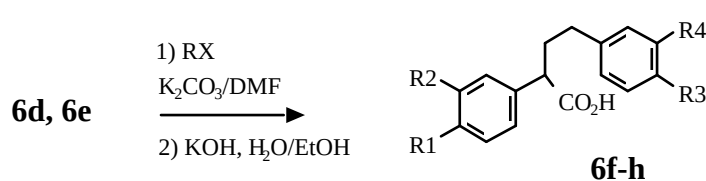
- Etape D :



6	a	b	c	d	e
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OH	OCH ₃
%	92	89	-	95	96

Pour la réduction de la fonction cétone, l'hydrogénation au moyen de chlorure de palladium est effectivement la seule technique qui permette d'obtenir l'acide quantitativement et rapidement.

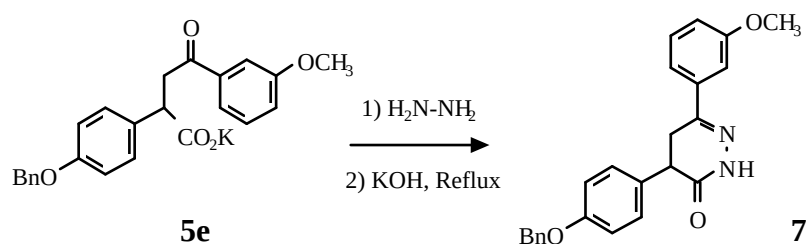
Bien entendu cette réaction, dans le cas des dérivés **5d** et **5e**, provoque l'hydrogénolyse de leur groupement benzyle et conduit aux dérivés phénolés **6d** et **6e** correspondants. Ceux-ci sont aisément reprotégés²¹, soit par un benzyle, soit, dans le cas du dérivé **6d**, par un isopropyle.



6	f	g	h
R1	OCH ₃	OCH ₃	OBn
R2	OCH ₃	OCH ₃	H
R3	OCH ₃	OCH ₃	H
R4	OiPr	OBn	OCH ₃
%	73	96	97

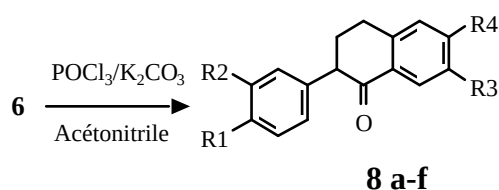
- Cette dernière étape de réduction appelle néanmoins quelques observations :

- Des essais réalisés au moyen de charbon palladié à 10% commercial ont montré que, dans ce cas, la réaction est lente et incomplète.
- En dépit des résultats décrits dans la littérature¹¹⁰ pour l'acide **5c**, la réaction de Clemmensen, appliquée au céto acide **5e**, n'aboutit qu'à la dégradation du produit de départ.
- La technique de réduction de Wolff-Kishner, appliquée au céto acide **5e**, conduit seulement à la dihydropyridazinone **7** avec d'excellents rendements :



- Selon la littérature, le produit isopropoxylé **6f**, obtenu par réduction du céto-acide correspondant, est une huile dont seulement un échantillon avait été isolé par C.C.M. préparative¹¹⁴. Pour notre part, nous l'avons obtenu cristallisé, sans aucune difficulté, avec un rendement d'au moins 73%.

- Etape E :

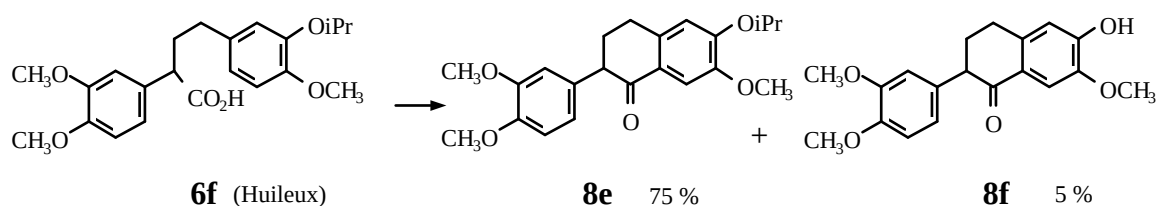


8	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OiPr	OH
%	0	72	81,4	30	76,7	69

Nous avons appliqué la technique de cyclisation qui donne les meilleurs rendements. Cette technique, décrite par Ishii et ses collaborateurs, fait appel à l'action de POCl₃ en présence de K₂CO₃ en suspension dans de l'acétonitrile¹⁸⁶.

Toutefois nous avons noté plusieurs phénomènes :

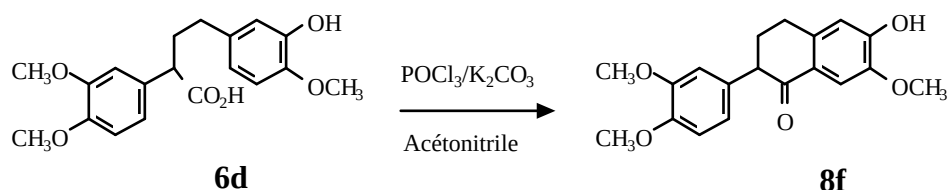
a) En appliquant la technique ci-dessous à l'acide **6f**, décrit comme huileux par ces mêmes auteurs, la tétralone **8d** et le dérivé phénolé **8f** avaient été formés. Ils interprètent ce résultat par une déprotection partielle du groupement isopropyle^{114, 186} :



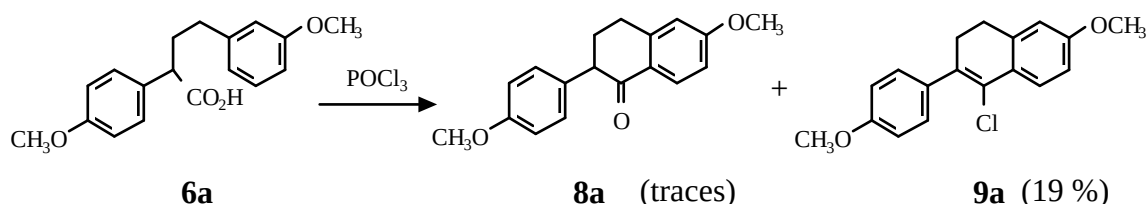
Or, dans nos conditions (à partir de l'acide **6f** pur), nous n'avons jamais observé la formation du dérivé phénolé **8f**.

En réalité, ce résultat pourrait indiquer que le groupement isopropyle aurait été éliminé dans les conditions acides de l'hydrogénation utilisées par ces auteurs, provoquant une déprotection partielle qui rendrait difficile la purification du produit (huile). Par la suite, les deux acides cycliseraient par l'action de POCl₃, ce qui expliquerait le résultat. En tout cas, contrairement à ce qui a été publié, les conditions de cyclisation sont parfaitement compatibles avec le groupement isopropyle.

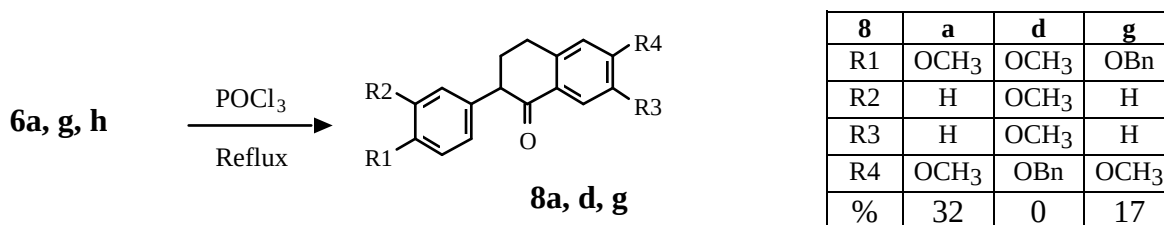
Nous avons vérifié cette hypothèse en effectuant sans difficulté la cyclisation de l'acide déprotégé **6d** pur :



b) Dans le cas de la cyclisation du composé diméthoxylé **6a**, au moyen du système $\text{POCl}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$, nous avons majoritairement obtenu le dérivé chlorovinylé **9a** :



Nous avons, dans trois cas, tenté cette cyclisation au moyen de POCl_3 seul (conditions utilisées avant Ishii). Les rendements obtenus par cette technique¹⁰⁸ sont au maximum de 30 % :



Dans le tableau ci-dessus, il est à noter que la tentative de cyclisation du dérivé benzylé **6g** s'est soldée par un échec.

Nous avons tenté d'autres essais au moyen de SOCl_2 puis SnCl_4 ¹⁰⁵, PPA ¹²⁵, acide méthanesulfonique¹⁸⁷, ces conditions ayant été appliquées à la cyclisation d'acides arylbutyriques. Sur le composé modèle **6a**, dans les meilleurs cas, le rendement n'a pas dépassé 30 % .

Nous ne pouvons à ce stade offrir d'explications claires concernant ces phénomènes. Un premier pas dans ce sens serait de calculer les densités électroniques des orbitales moléculaires.

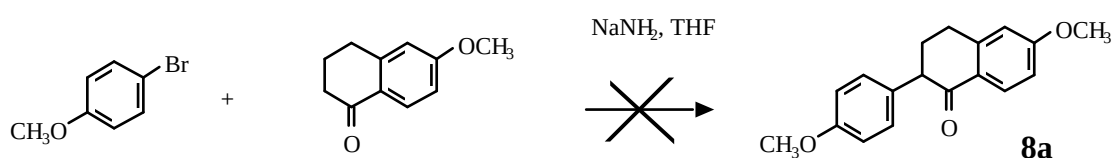
- Conclusion :

Les faibles quantités des 2-aryl-1-tétralones **8a**, **8g** obtenues à ce stade nous ont conduit à abandonner l'idée d'une voie de synthèse unique pour la préparation de tous les proches analogues de la fagaronine envisagés. La voie Robinson est seulement utilisable dans le cas des dérivés tétraalcoylés. De plus, pour l'étape E de cyclisation (**6f** en **8e**) le groupement isopropyle est meilleur que le groupement benzyle.

Toutefois pour les étapes précédentes le groupement benzyle s'avère avantageux. Ainsi, à partir du 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldehyde précurseur de **2d**, nous avons obtenu la tétralone **8e** avec un rendement de 33% contre 28% dans le cas de la synthèse publiée.

- Remarque :

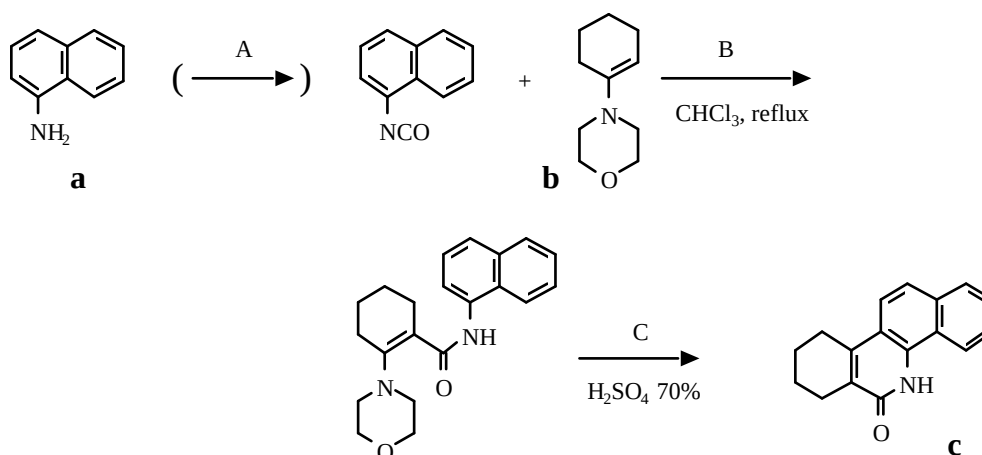
Nous avons également tenté d'obtenir la 2-aryl-1-tétralone **8a** par une technique rapportée dans la littérature¹⁰⁹ pour l'obtention de la 2-aryl-1-tétralone **8c**. Entre nos mains la réaction n'a pas abouti lorsque nous avons cherché à l'appliquer au cas de la synthèse de **8a**:



A ce sujet, il est opportun de noter que la littérature ne semble pas avoir repris cette technique, pourtant très intéressante au point de vue rapidité de synthèse.

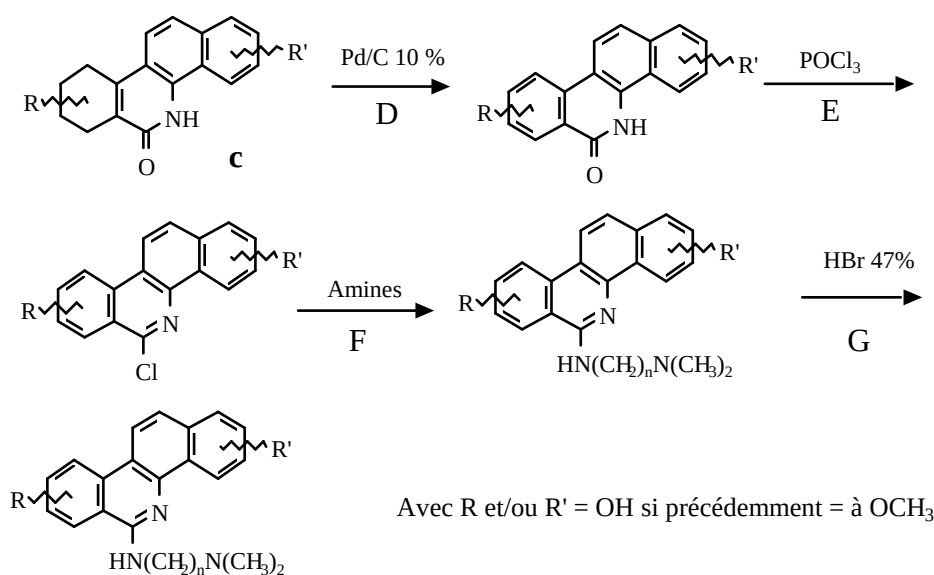
II Synthèse d'analogues tétracycliques simples, voie Sharma.

Comme nous l'avons vu dans la conclusion du chapitre précédent il était devenu impensable de pouvoir préparer l'ensemble des composés proposés par une voie unique. Nous nous sommes donc tournés vers la voie de synthèse des benzo[c]phénanthridines la plus simple, due à Sharma et coll.¹³⁷. Celle-ci est résumée par le schéma ci-dessous :



II. 1. Faisabilité

Cette synthèse tout à fait convergente pouvait être utilisée pour la synthèse de tétrahydro - 7,8,9,10-benzo[c]phénanthridines du type **c** diversement substituées sur leurs cycles A et D. Pour obtenir les analogues tétracycliques de la fagaronine, il suffit ensuite de la prolonger par les étapes d'aromatisation, chloration, substitution et déméthylation :

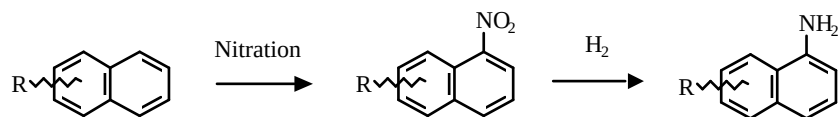


Il nous fallait donc disposer d'une voie d'accès aux synthons naphtylamines du type **a** et aux énamines du type **b**, diversement substitués.

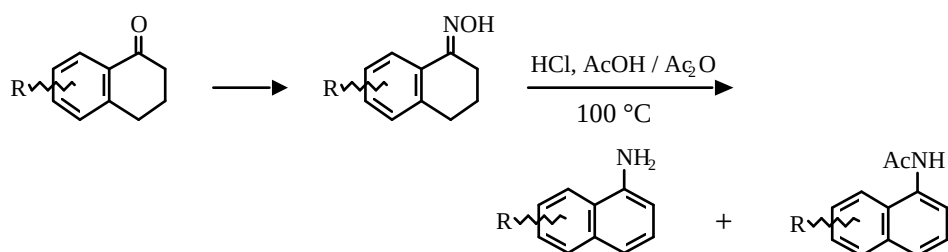
- Synthèse des naphtylamines :

Les voies d'accès aux naphtylamines sont peu nombreuses. Les deux plus simples sont :

1) Nitration d'un naphthalène suivie par une séparation des éventuels isomères puis réduction du groupement nitro en amine :



2) La réaction de Semmler¹⁸⁸ et Wolff¹⁸⁹ qui correspond à la transformation d'oximes d' α tétralones en naphtylamines et acétyl naphtylamines :

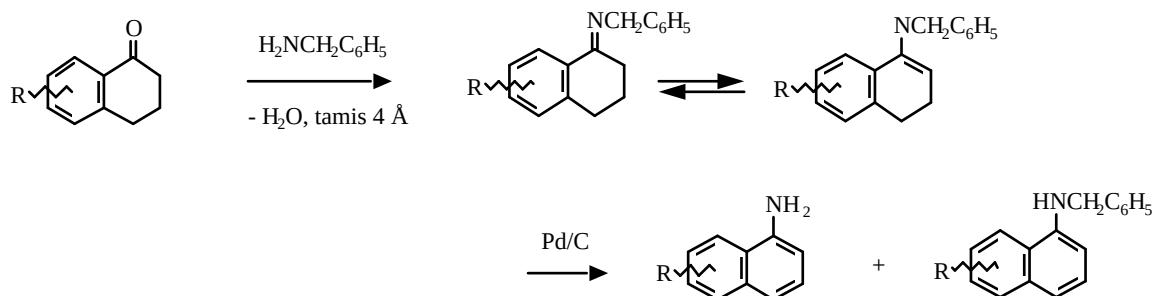


Ces deux méthodes auraient sans doute pu être utilisées. Toutefois, dans le cas de la nitration, le pouvoir orienteur des substituants se traduit par un problème nécessitant une mise au point des conditions de réaction pour chaque cas. Par ailleurs, dans le cas de la réaction de Semmler-Wolff appliquée aux oximes des alcoxy-1-tétralones, on obtient, le plus souvent, les acétamidonaphtalènes correspondants avec des rendements moyens¹⁹⁰. Ceci entraîne donc une étape supplémentaire d'hydrolyse pour obtenir l'amine libre.

Cela nous a conduit à mettre au point une nouvelle méthode de synthèse univoque des naphtylamines à partir des α -tétralones correspondantes¹⁹¹. Celle-ci s'effectue en deux étapes :

1) Formation de la base de Schiff entre la benzylamine et l' α -tétralone,

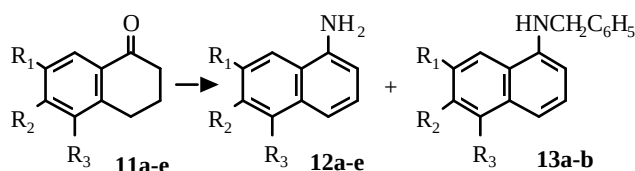
2) Aromatisation de cette base de Schiff au moyen de charbon palladié. Dans les conditions précisées ci-dessous, le principal produit formé est directement la naphtylamine, la N-benzyl-naphtylamine étant présente à l'état de traces tout juste isolables :



Cette étape d'aromatisation peut être réalisée avec des rendements comparables dans les conditions suivantes :

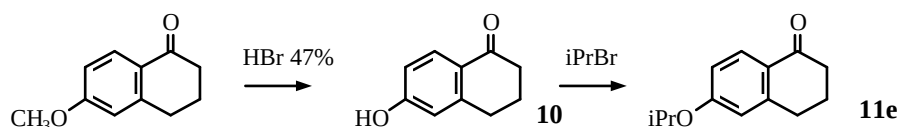
- soit directement dans le toluène dans un autoclave à 150°C (conditions A)
- soit, après évaporation du toluène, dans le diphenyloxyde à 260°C (conditions B).

En utilisant les conditions A, qui correspondent au traitement le plus simple, nous avons synthétisé de façon préparative les cinq naphtylamines suivantes :

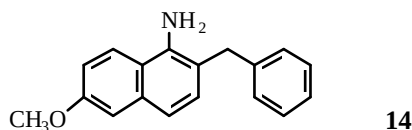


	a	b	c	d	e
R1	H	H	OCH ₃	CH ₃	H
R2	OCH ₃	H	H	H	OiPr
R3	H	H	H	CH ₃	H
% 12	34 %	38 %	38 %	42 %	31 %
% Lit.	28% 190	82% 192			
% 13	3,4 %	3,0 %	n.i.	n.i.	n.i.

En ce qui concerne la tétralone **11e** qui n'est pas disponible commercialement, nous l'avons préparée, sans difficulté, à partir de la 6-méthoxy-1-tétalone :



Lors d'une préparation de 6-méthoxy-1-aminonaphtalène effectuée à partir d'une mole de 6-méthoxy-1-tétralone **11a**, nous avons isolé un produit secondaire que nous avons identifié comme correspondant à la formule **14** :

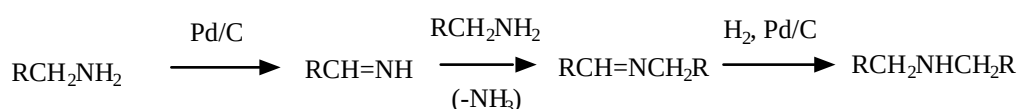


La formation de ce produit secondaire ainsi que les rendements relativement modestes de cette réaction, nous ont conduits à réaliser quelques expériences de contrôle à partir de la 6-méthoxy-1-tétralone **11a**. Nous avons pu montrer ainsi que :

a) Le produit **14** se forme avec un rendement de 0.7 % dans les conditions A et 5.8 % dans les conditions B;

b) En réalisant la même réaction avec 2 équivalents de benzylamine dans les conditions A, le rendement en produit **14** passe à 5 %;

c) Comme décrit dans la littérature¹⁹³, la réaction d'un mélange équimolaire de naphtylamine et de benzylamine dans les conditions A donne lieu à la formation des amines secondaires : la dibenzylamine et la N-benzyl naphtylamine **13a**. Ceci correspond à l'oxydation par le palladium de l'amine primaire en imine qui réagit avec une seconde amine donnant la base de Schiff qui est enfin réduite :

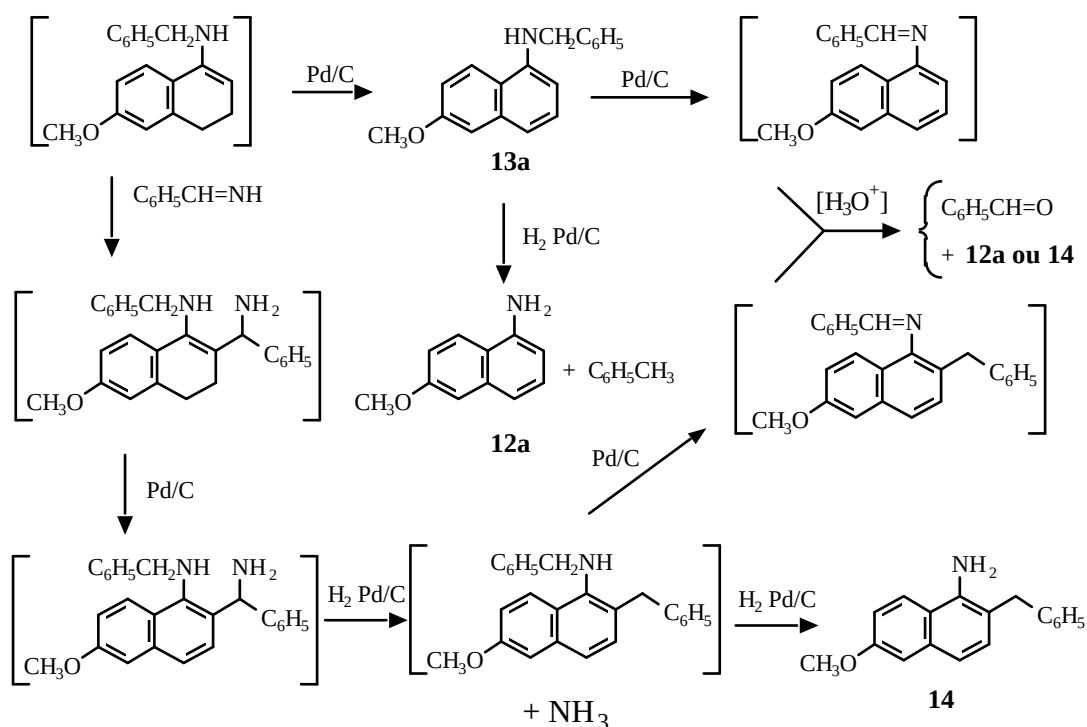


d) Le chauffage de la N-benzylamine **13a** dans les conditions B donne lieu à la formation de naphtylamine **12a** et de benzaldéhyde;

e) Dans les conditions B nous avons pu détecter la formation de toluène et d'hydrogène;

f) Dans les conditions A, il apparaît de l'ammoniac et du benzaldéhyde, caractérisé au cours du traitement au moyen de sa 2,4-dinitrophénylhydrazone;

Toutes ces expériences nous conduisent à proposer le schéma réactionnel suivant :



Ce schéma rend compte de la formation du produit C-benzylé **14**. Une hypothétique migration N-C du benzyl ne peut expliquer les quantités de produit **14** formé. Celui-ci provient très probablement de l'addition de l'énamine de départ sur la benzaldimine, résultant de l'oxydation catalysée par le palladium¹⁹³ de la benzylamine présente dans le mélange réactionnel.

D'autres intermédiaires mentionnés dans ce schéma n'ont pu être caractérisés. Mais ils peuvent expliquer les rendements moyens enregistrés. Des tentatives d'optimisation de l'étape d'aromatisation dans différents solvants, à différentes températures, n'ont malheureusement pas été fructueuses:

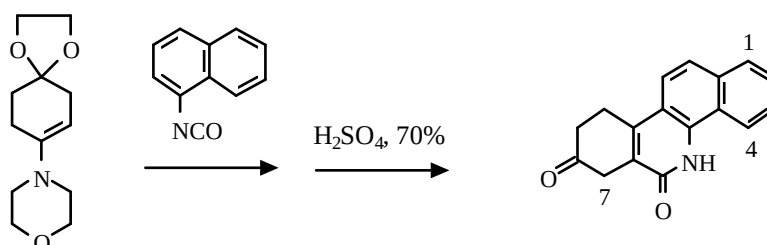
Conditions	Solvants	T. °C	Temps	% 12a	% 14
A	A	150	5 h	33-35	3,4
B	B	259	3 h	28-36	n.i.
2 eq. de benzylamine	Toluène *	110	2 h	24	21
2 eq. de benzylamine	Xylène *	140	1 h	28	n.i.
2 eq. de benzylamine	Xylène *	60	24 h	0	n.i.

* : réacteur ouvert, 0.03 eq. de palladium sur charbon.

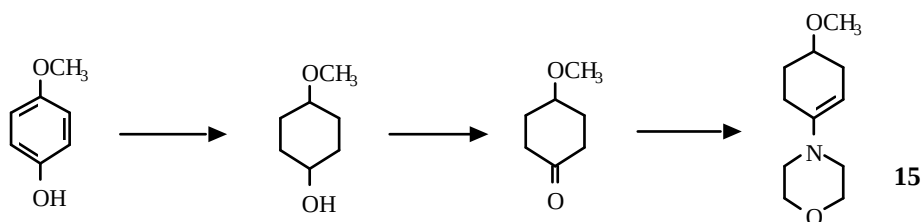
En dépit de ses rendements moyens, cette technique nous a permis de synthétiser à l'échelle préparative les naphthylamines dont nous avons besoin.

- Enamines utilisables :

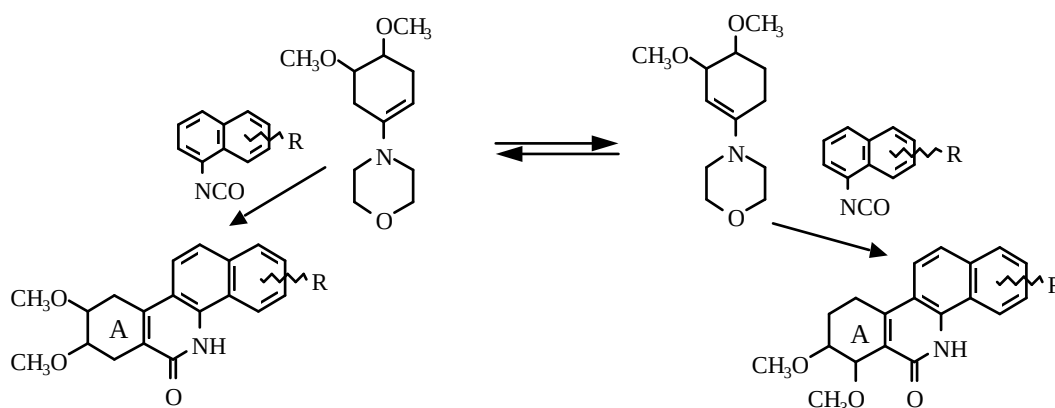
Sharma et coll.¹³⁸ ont réalisé la synthèse d'une tétrahydro-7,8,9,10-benzo[c] phénanthridine fonctionnalisée en 8, au moyen de l'énamine de la cyclohexan-1,4-dione mono protégée sous la forme de dioxolane, commercialement disponible:



Pour notre part, nous avons utilisé les énamines de la cyclohexanone et de la 4-méthoxycyclohexanone, elle-même préparée à partir du 4-méthoxyphénol¹⁹⁴ :



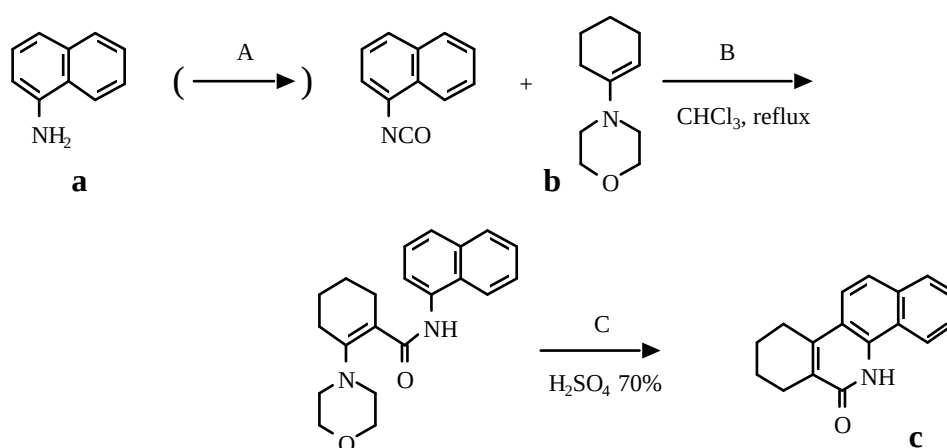
A priori, il est malheureusement difficile de préparer, de manière régiospécifique, une énamine de la 3,4-diméthoxycyclohexanone. De plus, si une telle énamine est probablement synthétisable (la préparation de la 3,4-diacétoxycyclohexanone vient d'être publiée¹⁹⁵), le risque de son isomérisation dans les conditions de condensation avec les naphtylisocyanates n'est certainement pas nul :



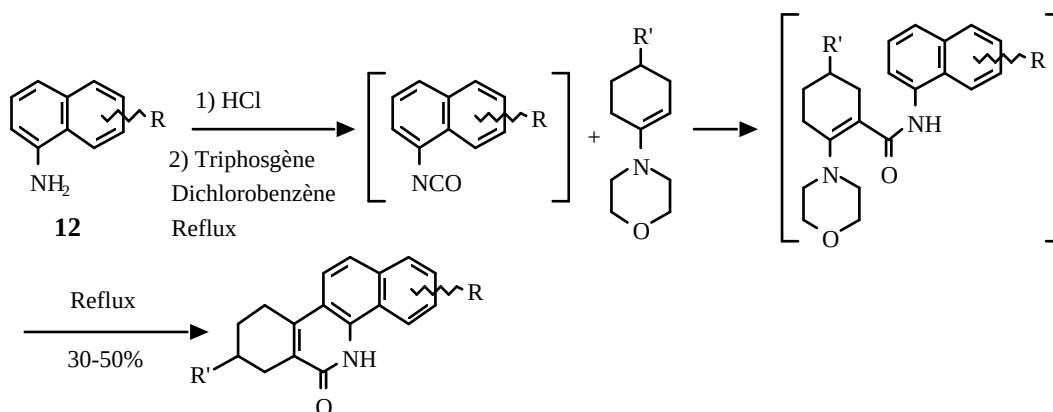
Dans ce cas, la synthèse aboutirait à des mélanges d'isomères, ce qui limite la portée de cette voie de synthèse et la rend inapplicable pour la préparation des dérivés polyoxygénés sur le cycle A des benzo[c]phénanthridines.

II. 2. Mise en oeuvre de la voie Sharma :

Pour la synthèse de plusieurs benzo[c]phénanthridines, nous avons donc repris la voie de Sharma et coll.¹³⁷ en simplifiant sa mise en oeuvre. Ainsi ces auteurs décrivent la réaction à partir de l'isocyanate de naphtylamine commercialement disponible et caractérisent l'intermédiaire ouvert avant sa cyclisation :

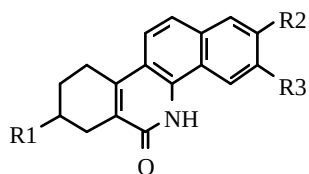


Pour notre part, nous avons réalisé la synthèse de plusieurs tétrahydro-7, 8, 9, 10-benzo[c]phénanthridinones à partir des naphtylamines et des ènamines disponibles, au moyen d'une technique "one-pot". Cette technique commence par l'action du triphosgène sur le chlorhydrate de naphtylamine au reflux du dichlorobenzène. On obtient ainsi l'isocyanate en solution et on rajoute alors l'énamine dans ce milieu avant de chauffer au reflux ce qui permet de cycliser directement l'amide intermédiaire formé :



Lors du traitement, on isole encore un peu d'amide. En traitant ce résidu par de l'acide sulfurique 70%, comme décrit, on améliore encore les rendements.

Cette voie de synthèse nous a permis de préparer les dérivés suivants :

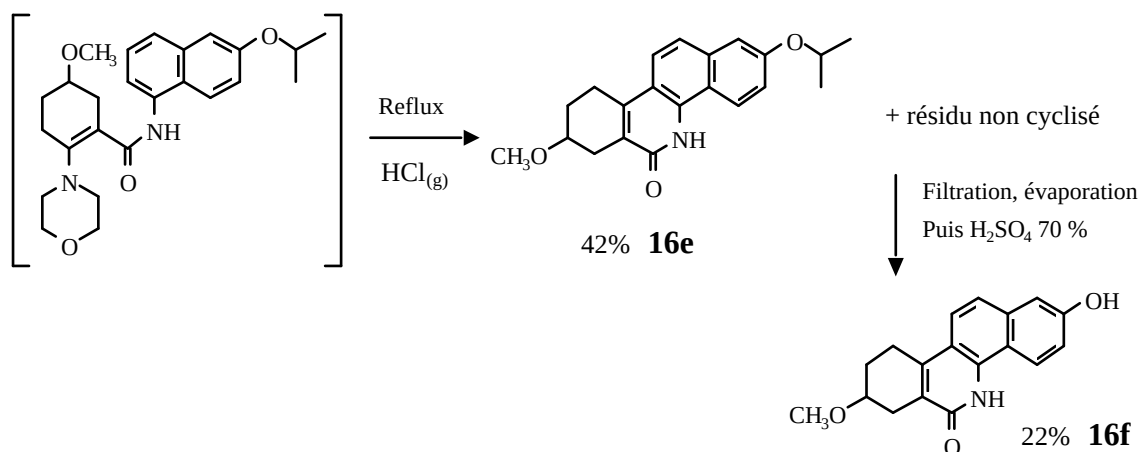


16a-f

16	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H
%	73	54	58	31	42

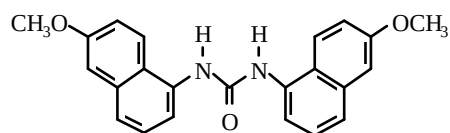
La mise au point de cette technique de synthèse appelle toutefois deux remarques :

1) Dans le cas de la préparation du dérivé **16e**, lorsque l'on traite le reste de l'amide résiduel, qui n'a pas cyclisé au cours du chauffage, par de l'acide sulfurique 70%, on obtient le dérivé désisopropylé **16f**, comme attendu¹¹⁴ :



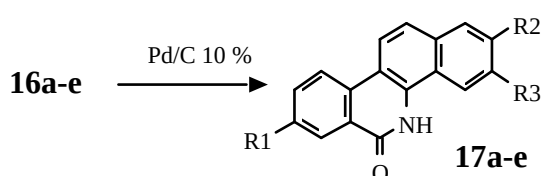
La séparation de la benzo[c]phénanthridinone **16e** du mélange réactionnel avant le traitement qui aboutit à **16f** est facilitée par l'insolubilité exceptionnelle de toutes les benzo[c]phénanthridinones.

2) La formation de l'isocyanate par l'usage d'un équivalent de triphosgène¹⁹⁶ permet d'éviter l'utilisation d'un large excès du très toxique phosgène. A noter aussi l'importance en général¹⁹⁷ de la préformation du chlorhydrate de naphtylamine et de la température du milieu réactionnel¹⁹⁸. En effet, autant la naphtylamine fondamentale **12b** réagit avec le triphosgène à une température de 80°C, sans préformation de son chlorhydrate, autant la 6-méthoxy-1-naphtylamine libre **12a** ne réagit que très mal en donnant essentiellement lieu à la formation de l'urée ci-dessous :



La préformation du chlorhydrate avant d'ajouter le triphosgène permet d'éviter totalement cette réaction secondaire. Il est alors nécessaire de chauffer au moins à 180°C afin de déplacer l'équilibre chlorhydrate-naphtylamine libre.

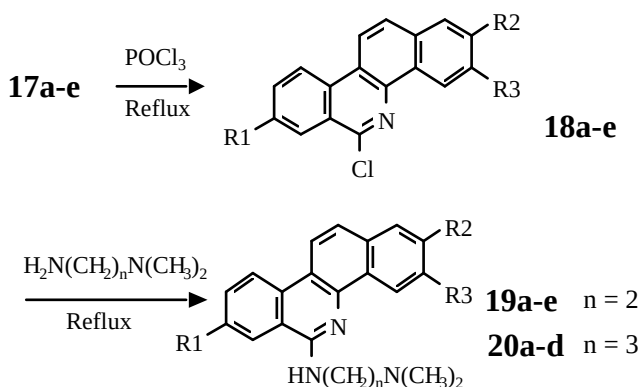
- Etape D, aromatisation :



17	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H
%	77	89	84	44	88

Le caractère très insoluble de toutes ces benzo[c]phénanthridinones oblige à réaliser la réaction d'aromatisation au reflux du diphényloxyde durant 24 heures. Cette même insolubilité rend difficile la purification du produit de réaction. Dans certains cas (**17a,b**), afin de séparer ces produits du charbon palladié, il est nécessaire de les extraire en continu au moyen de dichlorobenzène au reflux durant six jours.

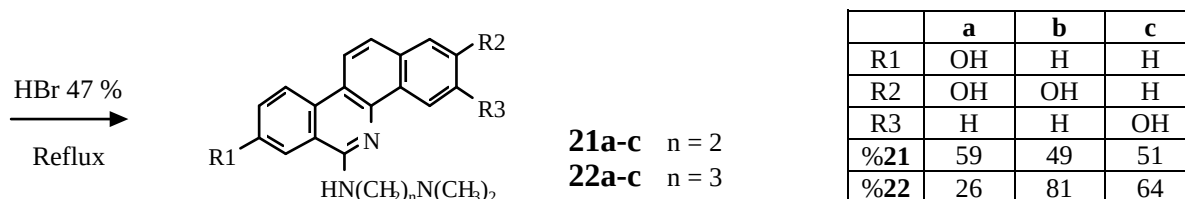
- Etape E et F, chloration et substitution :



	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H
% 18	77	73	91	63	89
% 19	50	76	90	81	30
% 20	58	89	78	86	-

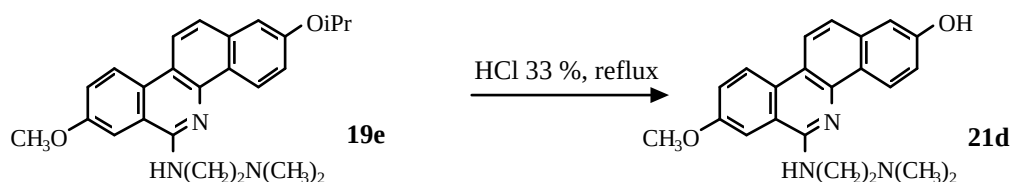
Ces deux étapes, chloration au moyen d'oxychlorure de phosphore au reflux puis substitution par une diamine, ne posent aucun problème. Les bases libres obtenues sont salifiées sous forme de bismésylates, ce qui les rend solubles dans l'eau.

- Etape G, déméthylation :



La déprotection des groupements méthoxyles se fait par HBr 47 % au reflux. On obtient directement les bromhydrates correspondants, insolubles dans le méthanol.

Quant à l'hydrolyse du groupement isopropyle, elle est simplement réalisée au moyen d'acide chlorhydrique au reflux. On détecte néanmoins la formation du dérivé dihydroxylé **21a**. Ce bis chlorhydrate, grâce à son insolubilité dans le méthanol absolu, a été facilement éliminé.



D'autres techniques de déprotection sélective d'éthers isopropyliques (BBr_3 , H_2SO_4) auraient sans doute pu être envisagées mais, compte tenu de la présence des chaînes diamminées, ces bases phénoliques ont un comportement de zwitterions. Elles sont donc difficilement extractibles d'une phase aqueuse et toute purification impliquant un tel traitement serait particulièrement difficile.

II. 3. Conclusion

Les synthèses réalisées ici confirment l'utilité de la voie Sharma. La sélectivité obtenue lors du clivage de l'isopropoxyle au moyen d'acide chlorhydrique pour les dérivés simples nous permet de conserver ce groupement protecteur pour la synthèse de dérivés aussi fonctionnalisés que la fagaronine et porteurs d'une fonction phénol.

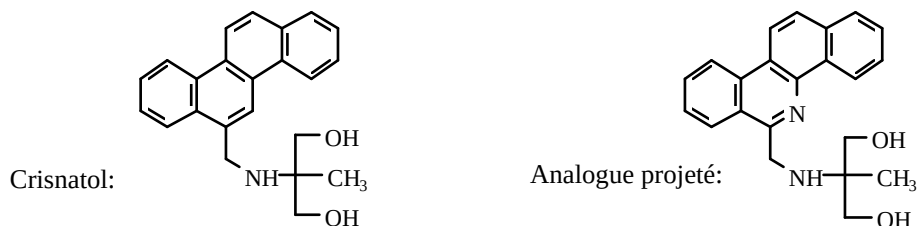
Il est donc évident que la différenciation des différents groupements alcoxyyles, lors de leur hydrolyse, rend possible l'éventuelle synthèse d'un grand nombre de nouveaux dérivés des alcaloïdes benzo[c]phénanthridines fonctionnalisés.

Enfin, comme prévu, l'ajout des chaînes diamminées salifiables permet effectivement de rendre solubles les molécules de cette famille.

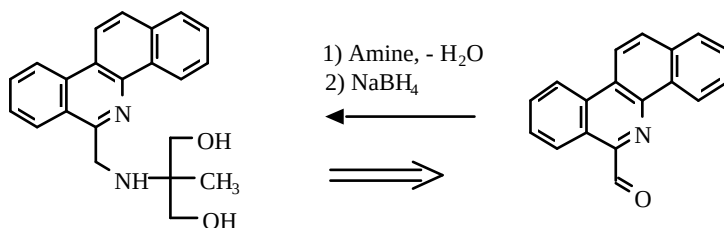
II. 4 Essais de synthèse de l'"Azacrisnatol".

- Composé envisagé :

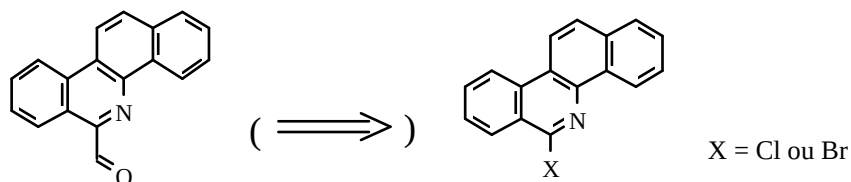
A partir du dérivé 6-bromobenzo[c]phénanthridine, nous avons envisagé la préparation d'un analogue azoté du Crisnatol, composé antitumoral⁶⁴ largement étudié qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques phase II^{65, 66, 67, 68} :



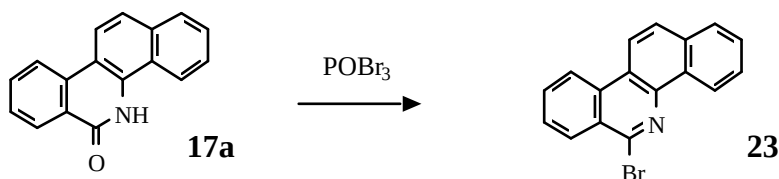
Ce composé étant susceptible de provenir de l'amination réductrice de l'aldéhyde correspondant par la dihydroxy t-butylamine et le borohydrure de sodium :



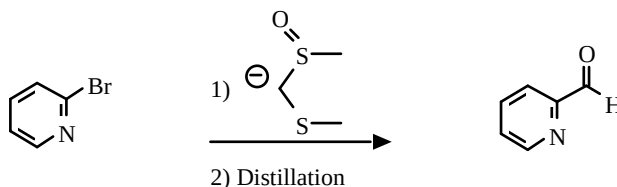
il nous fallait disposer d'une méthode pour préparer cet aldéhyde, si possible à partir des dérivés halogénés accessibles :



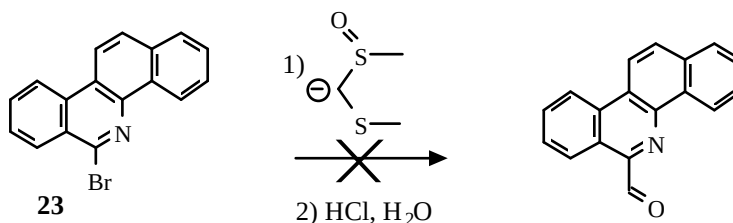
Plusieurs essais ont été réalisés à partir du dérivé 6-bromo benzo[c]phénanthridine obtenu par l'action POBr_3 sur la benzo[c]phénanthridinone :



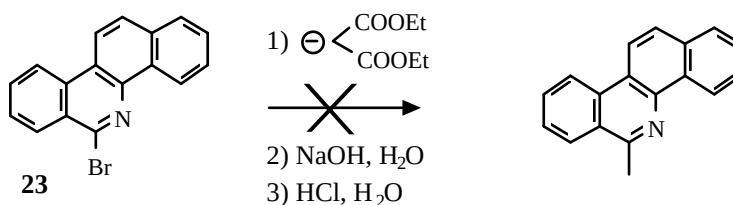
Il s'agissait de chercher à greffer la fonction CHO à partir d'une molécule équivalente, le méthyl méthylsulfinyldiméthylsulfure¹⁹⁹, déjà utilisé dans d'autres cas pour la préparation d'aldéhydes²⁰⁰ :



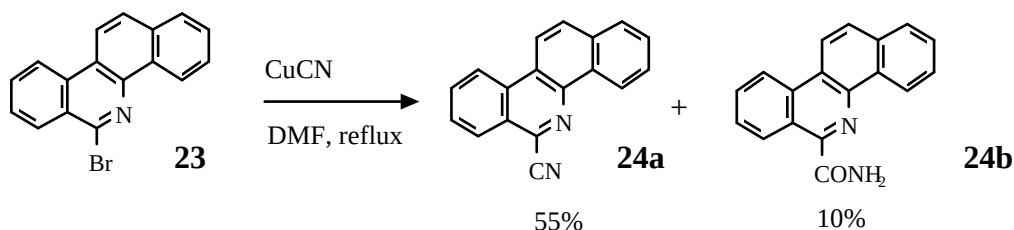
Nous avons donc tenté de condenser ce composé dans des conditions basiques. Mais cette réaction aboutit à la formation d'un mélange de produits dans lequel nous n'avons pas réussi à identifier un produit défini :



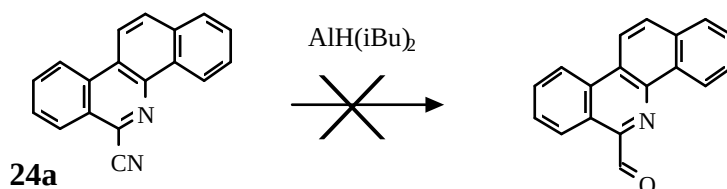
A priori, le même aldéhyde est accessible par l'oxydation d'un groupement méthyle en 6. Pour obtenir ce dérivé méthylé, nous avons tenté la condensation du diéthyl malonate sur le composé **23** suivie d'une double décarbonylation. Réalisée en milieu basique, cette réaction est restée infructueuse :



En partant du dérivé bromé **23**, une dernière voie d'accès à l'aldéhyde a été envisagée via l'intermédiaire nitrile **24a** introduit au moyen de cyanure cuivreux. A coté du nitrile attendu, la réaction fournit également de l'amide **24b** résultant d'une hydrolyse partielle²⁰¹ :



Malheureusement, la réduction de **24a** par l'hydrure de diisopropyl aluminium conduit de nouveau à la formation d'un mélange complexe difficilement traitable :

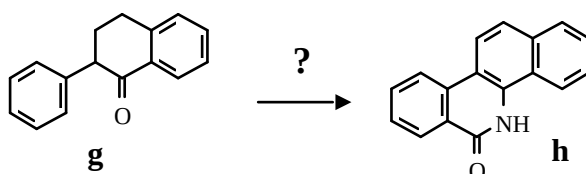


Les priorités de ce travail nous ont conduit à l'abandon de ce petit programme, dérivé du projet de recherche initial.

III. Achèvement des synthèses par la voie Robinson

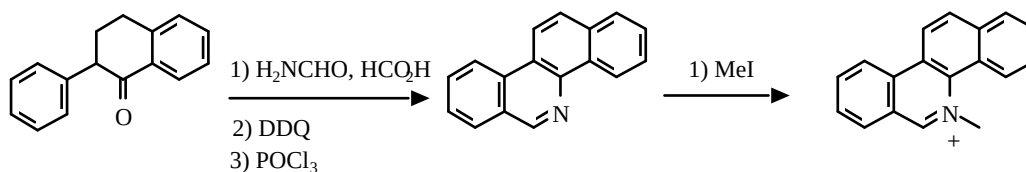
III. 1 Synthèses des alcaloïdes décrites dans la littérature

Pour achever la synthèse des dérivés tétra-alcoxylés des benzo[c]phénanthridines, il nous fallait donc disposer d'une méthode utilisant les 2-aryl-1-tétralones convenablement substituées :

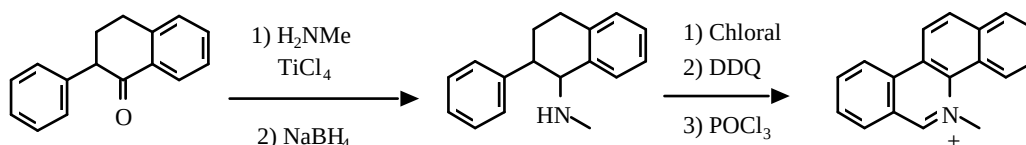


Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique générale, la littérature mentionne quatre variantes aboutissant aux benzo[c]phénanthridines N-méthylées :

a) Une première utilise la réaction de Leuckart^{103, 110, 105, 183, 104} :

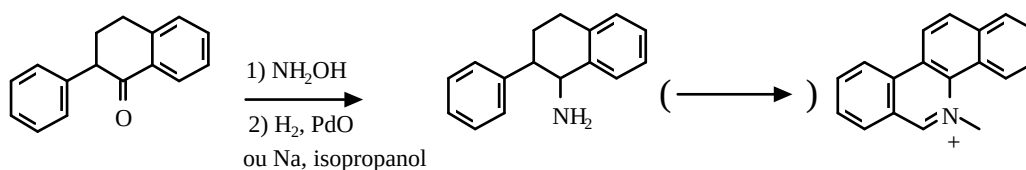


b) Une seconde met en oeuvre une animation réductrice^{111, 113} :

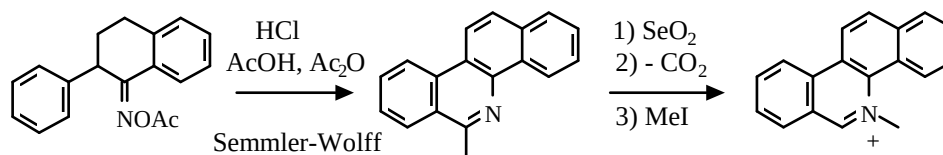


Les deux autres voies étudiées de manière ponctuelle ne semblent pas avoir été généralisées.

c) En particulier, la voie utilisant la réduction d'oxime en amine¹⁰⁹, paraît limitée par des rendements faibles¹⁸³ :



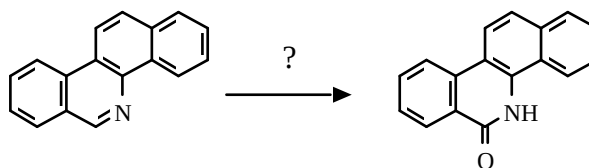
d) De manière comparable, la méthode qui implique la réaction de Semmler-Wolff^{110, 202, 42, 104} au départ des acétates des oximes de tétralones conduit directement aux produits cyclisés 6-méthylés. Ce sont les étapes suivantes qui, dans ce cas, limitent l'intérêt de cette voie :



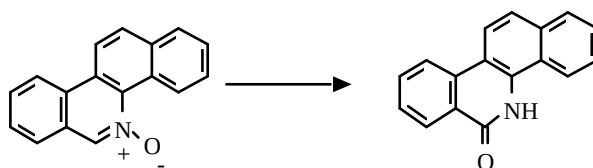
III. 2. Etude des possibilités d'application de ces voies à la synthèse de 6-aminobenzo[c]phénanthridines tétraalcoylées.

Les quatre voies résumées ci-dessus ont été envisagées.

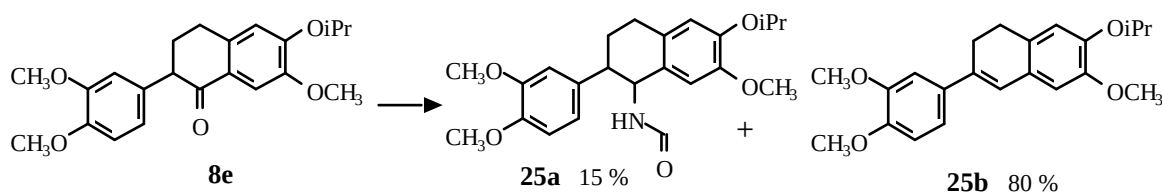
- L'utilisation de la voie Leuckart sous-entend de pouvoir oxyder la benzo[c]phénanthridine en benzo[c]phénanthridinone :



Une telle transformation est sans doute possible par transposition²⁰³ du N-oxyde formé par l'action de peroxydes sur la benzo[c]phénanthridine :

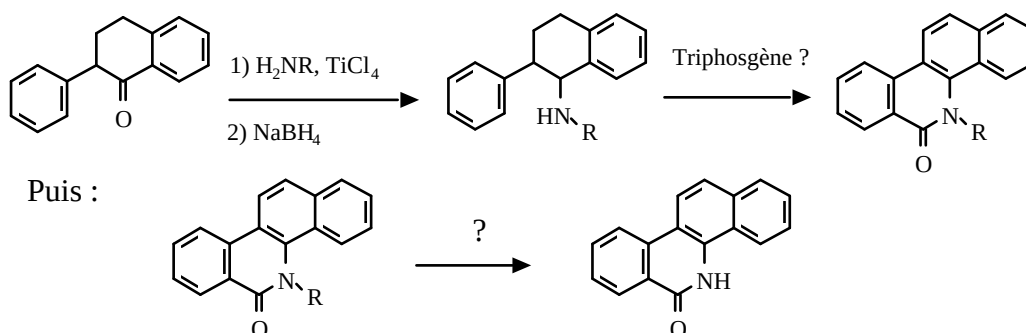


mais entre nos mains, la réaction de Leuckart appliquée à la 2-aryl-1-tétralone **8e** conduit au produit d'élimination **25b** avec un rendement de 80 % :



Des dérivés provenant de cette élimination avaient déjà été isolés dans d'autres cas⁷⁶ et également en série 2-aryl-1-tétralone¹⁸⁴, mais jamais dans cette proportion. Ce résultat rend donc cette voie impraticable.

- L'amination réductrice n'est pas davantage utilisable telle quelle. En effet, l'éventuelle obtention de benzo[c]phénanthridinone N-alkylée suppose de disposer ensuite d'une technique de désalkylation de ces dérivés :

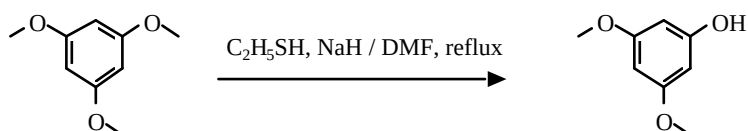


Or, les lactames N-alkylés de ce type sont particulièrement stables, notamment plus difficiles à déprotéger que des groupements méthoxyle. Ceci rend inapplicable toute stratégie passant par cette voie.

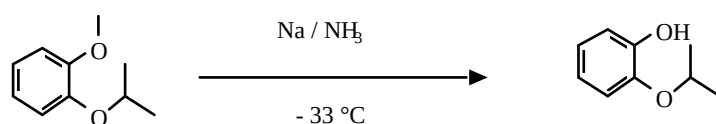
- La réduction de l'oxime en amine par voie catalytique ou au moyen de sodium dans l'isopropanol paraissait plus exploitable, encore que cette réduction s'effectue avec un rendement

rarement supérieur à 30%. Pour cette raison, il semble qu'après l'avoir essayée, certaines équipes¹⁸³ se soient tournées vers d'autres méthodes de synthèse^{111, 113}.

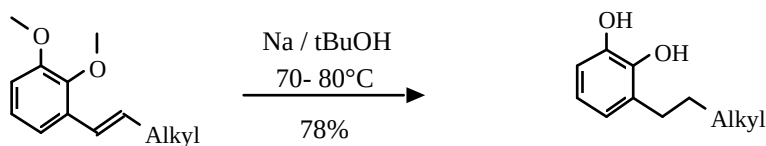
Pour notre part, lors du seul essai réalisé sur l'oxime de la tétralone **8e** (**26b**), la réduction par le sodium dans l'isopropanol aboutit à une réaction incomplète et à la formation de nombreux produits, visibles en C.C.M. L'une des réactions secondaires est probablement le "clivage" des éthers méthyliques. En effet, dans la littérature^{204, 205, 206}, l'usage du sodium dans des conditions comparables est rapporté pour provoquer cette réaction :



et²⁰⁶ :



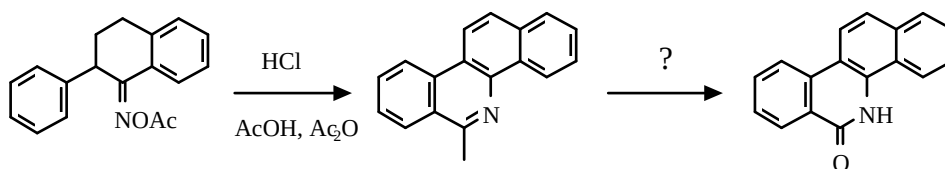
Ou encore²⁰⁷ :



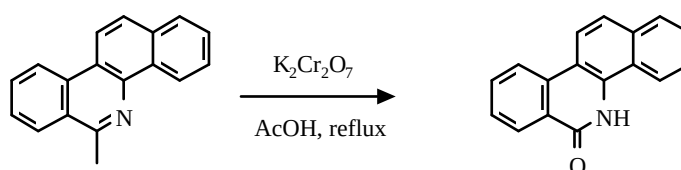
Il n'est donc pas impossible que les conditions utilisées conduisent à une dégradation de la tétralone **8e** qui porte trois groupements méthoxyle, rendant cette voie difficilement exploitable.

- Quant aux possibilités offertes par la réaction de Semmler-Wolff, elles paraissaient nettement plus attrayantes. Ainsi, les rendements publiés^{110, 104, 42} pour l'étape de cyclisation aboutissant aux dérivés 6-méthylés sont généralement supérieurs à 50%.

De plus, la synthèse des analogues désirés paraissait possible, à condition d'avoir une méthode permettant d'oxyder les dérivés 6-méthylés en benzo[c]phénanthridinones, intermédiaires clés de la synthèse envisagée au départ :

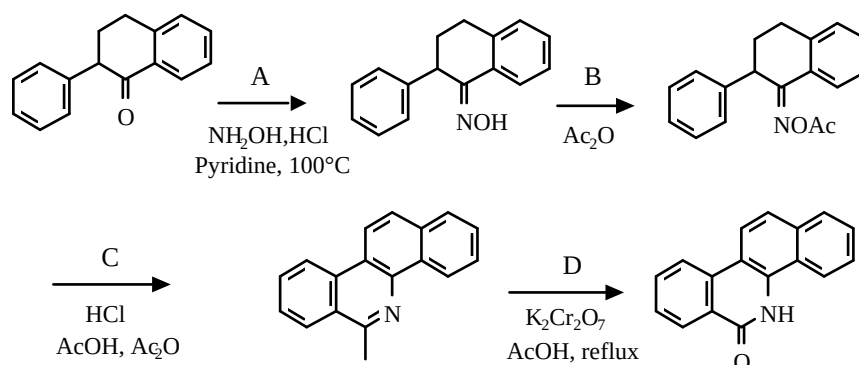


D'ailleurs, dans le cas du dérivé fondamental, une telle méthode avait déjà été décrite¹¹⁸ :

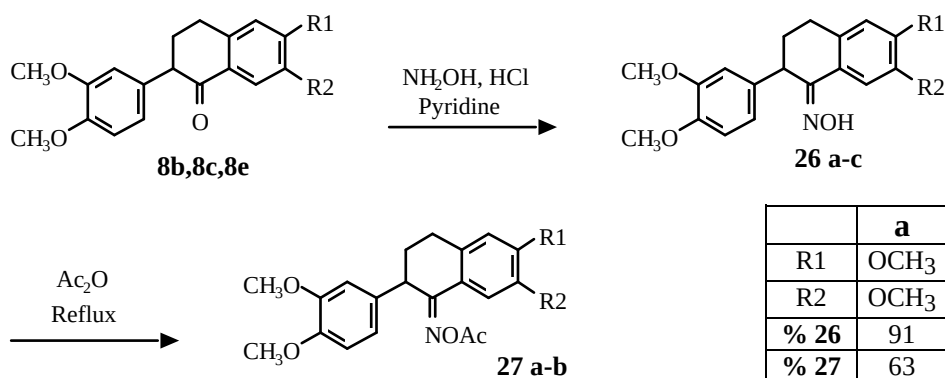


Sur la base de cette référence, nous avons donc plus particulièrement cherché à exploiter cette dernière voie.

III. 3. Utilisation de la réaction de Semmler-Wolff : schéma général



- Mise en oeuvre des étapes A et B :



	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O
% 26	91	-	90
% 27	63	70	

Pour ces deux étapes, on obtient les produits attendus avec d'excellents rendements, en appliquant les techniques publiées^{110, 104, 42}.

- Il n'en va pas de même pour réaliser l'étape C, pour laquelle la technique décrite demande l'utilisation d'un tube scellé^{110, 202, 104}.

Nous avons pensé pouvoir remplacer celui-ci par un autoclave en acier inoxydable. Dans ce cas, la réaction aboutit toutefois à une substance soluble à la fois dans l'eau et dans les solvants organiques.

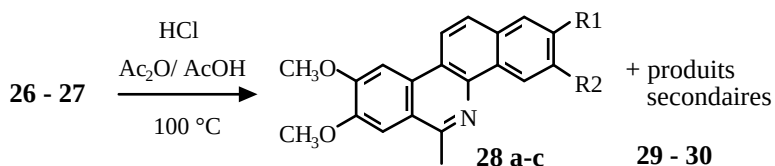
L'analyse centésimale d'un échantillon isolé par évaporation des solvants ne correspond à aucune des structures globales envisagées et nous n'avons pas réussi à l'identifier.

Au vu des résultats obtenus ultérieurement en effectuant la même réaction dans des flacons en pyrex, il n'est pas impossible que l'attaque de l'autoclave par le chlorure d'hydrogène conduise à la formation d'acides de Lewis du type FeCl_3 . En présence d'anhydride acétique, ceux-ci pourraient favoriser la dégradation des éthers méthyliques, comme cela a été décrit dans la littérature²⁰⁸ :



La déprotection partielle des dérivés polyméthoxylés en dérivés acétylés qui pourraient eux-mêmes conduire à des quinones par oxydation au cours du traitement, expliquerait ainsi la complexité du milieu réactionnel observée.

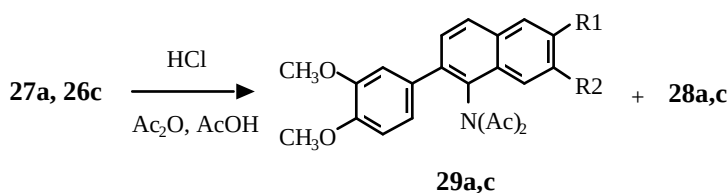
Ainsi, nous avons finalement réalisé cette étape dans un erlenmeyer en verre pyrex à paroi épaisse⁴², fermé au moyen d'un joint en téflon. Cette technique permet la synthèse préparative des dérivés cyclisés 6-méthylés et la réaction peut être réalisée indifféremment à partir des oximes **26b** ou **26c** ou de l'acétyloxime **27a** :



28	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O
%	62	32	60

Cette réaction s'accompagne toujours de la formation de plusieurs types de produits secondaires. Les premiers sont les dérivés diacétylés **29a** et **29c** qui ne se cyclisent apparemment pas dans les conditions de la réaction. Leur homologue **29b** n'a malheureusement pu être isolé et caractérisé.

Concernant la formation de ces composés diacétylés, l'importance de la concentration d'HCl dissous dans la solution ne semble pas avoir été signalée²⁰⁹. Ce facteur est pourtant déterminant. Ainsi, dans le cas de l'oxime **26c**, nous avons rigoureusement mis en évidence un effet de cette concentration sur la formation du dérivé **29c** :

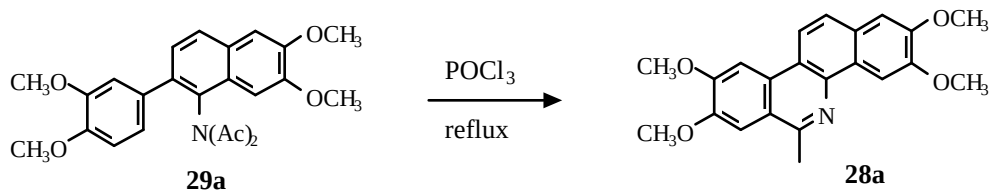


	a	a	c	c
R1	OCH ₃	OCH ₃	O	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O	O
[HCl]	sat *	sat **	20 %	10%
% 29	-	27,5	1	30,7
% 28	62	11	60	16

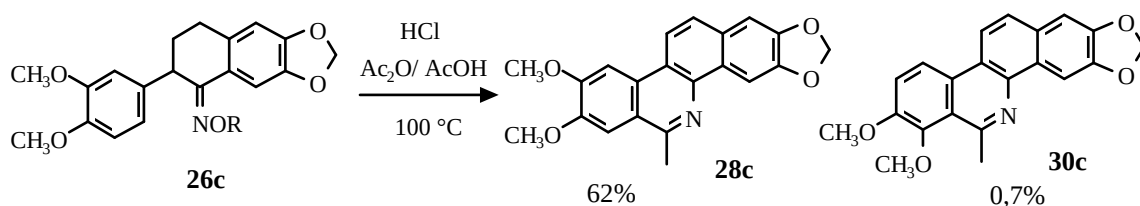
* : à 0°C

** : à 25 °C

Le composé **29a** a pu toutefois être transformé en dérivé cyclisé **28a** correspondant par l'action de POCl_3 au reflux.



Par ailleurs, dans le seul cas de la transformation de **26c**, nous avons pu isoler et caractériser le produit **30c**, résultant de la cyclodeshydratation en ortho du groupement méthoxyle, avec un rendement de 0,7% :



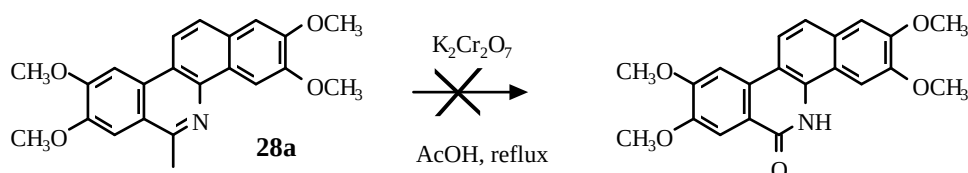
De manière surprenante, nous n'avons pas observé la présence de dérivés monoacétylés, pourtant signalés dans la littérature⁴². Il n'est donc pas impossible que dans le cas décrit le composé monoacétylé décelé provienne de l'hydrolyse partielle du produit diacétylé correspondant, au cours du traitement employé.

Enfin, dans toutes ces réactions, il y a formation d'une proportion non négligeable d'un dérivé jaune fluorescent, soluble à la fois dans les solvants organiques et dans l'eau que nous n'avons pas réussi à caractériser. Ce dernier produit explique probablement les rendements moyens en produits cyclisés.

- Etape D.

Essais d'oxydation des 6-méthylbenzo[c]phénanthridines en benzo[c]phénanthridinones.

Dans les conditions d'oxydation publiées pour le cas fondamental¹¹⁸, les dérivés tétraalcoylés sont inertes. Malgré différents essais réalisés dans des conditions variées, nous avons toujours récupéré le composé de départ.



Des recherches bibliographiques complémentaires nous ont convaincus que cette réaction d'oxydation est plutôt exceptionnelle et le caractère très décevant des résultats enregistrés ici nous a conduits à reprendre le problème pour :

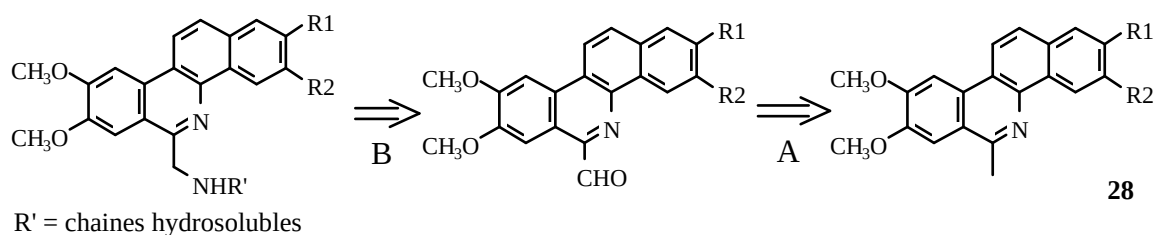
- tenter d'utiliser en les valorisant les composés 6-méthylés obtenus (chap. III. 4);
- tenter d'utiliser un des synthons obtenus au cours de ce travail pour préparer des 1-amino-2-aryl naphthalènes (chap. III. 5);
- essayer d'autres conditions pour la réaction de Semmler-Wolf (chap. III. 6).

En effet, sauf à reconsidérer la possibilité d'autres synthèses totales, -ce qui aurait représenté un changement majeur de stratégie-, la littérature à propos de la synthèse des benzo [c]phénanthridines ne mentionnait rien qui soit susceptible de nous aider.

III. 4. Valorisation des composés méthylés

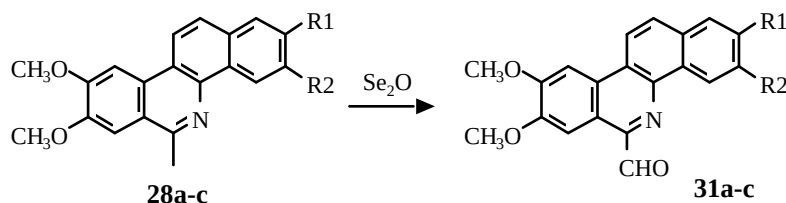
- But de la synthèse :

A partir des dérivés méthylés **28**, nous avons la possibilité de préparer des analogues rassemblant des points communs aux alcaloïdes benzo[c]phénanthridines et au Crisnatol : squelette de base des benzo[c]phénanthridines. Plusieurs groupements alcoxy, chaîne aminée hydrosoluble du Crisnatol. Ce faisant, il était également tentant de préparer des dérivés ayant des chaînes diaminées du type dialkylaminoalkylamino :



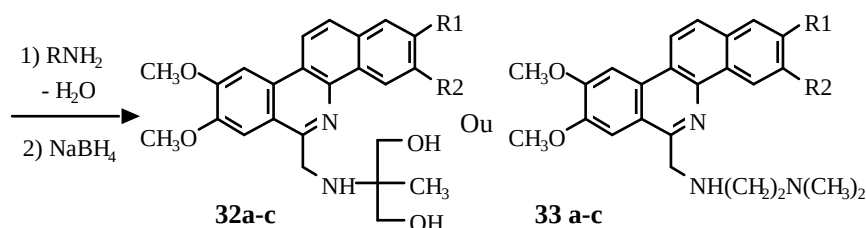
-Synthèse des dérivés envisagés :

L'oxydation des dérivés méthylés **28** a été réalisée au moyen d'anhydride sélénieux avec des rendements satisfaisants.



31	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O

Cependant, il faut noter la difficulté²¹⁰ de se débarrasser du sélénium au stade aldéhyde. En effet, en dépit des recristallisations et des chromatographies sur colonne, il reste toujours de l'ordre de 1% de sélénium dans les aldéhydes obtenus. Nous avons toutefois tenté d'éliminer ces traces de sélénium à l'occasion du traitement de l'étape d'amination réductrice²¹¹ suivante :



	a	c
R1	OCH ₃	O
R2	OCH ₃	O

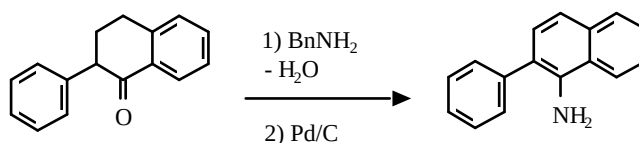
Les produits ainsi préparés fournissent des spectres de ¹H RMN entièrement conformes aux structures attendues.

Cela nous a incité à les tester sur les cellules en culture. Les dérivés **32c** et **33c**, qui sont les plus actifs in vitro ($IC_{50} = 10^{-7}M$ et $10^{-6}M$ respectivement), se sont malheureusement avérés a posteriori contenir 0,75 et 0,4% de sélénium. Cela rend non significatifs les résultats précédents et, bien entendu, cette partie du travail ne sera pas publiée. Elle illustre toutefois l'importance des analyses élémentaires lors de la préparation de molécules à but pharmacologique.

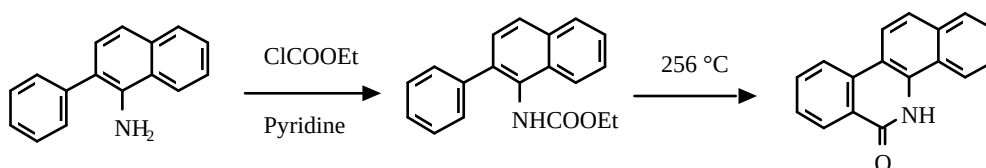
III. 5. Tentatives de préparation des 1-amino-2-aryl naphthalènes

- Amination des 2-aryl-1-tétralones :

Bien qu'aucun exemple de préparation de 2-aryl-1-naphtylamine à partir d'une α -tétralone correspondante ne soit décrit dans la littérature, au vu des résultats que nous avons obtenus pour les 1-tétralones non substituées en 2, il nous semblait évident de tenter d'essayer la transformation suivante :

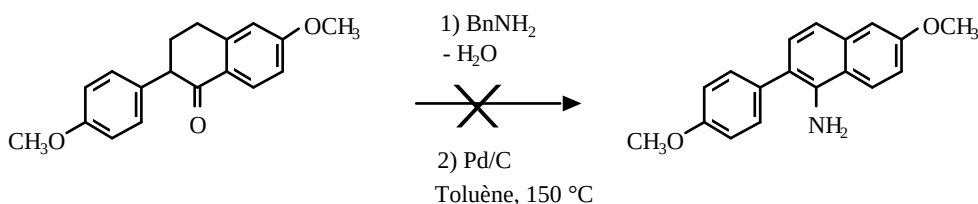


En effet, à partir de ce type de naphtylamine, la synthèse des benzo[c] phénanthridinones est en principe aisée, selon :

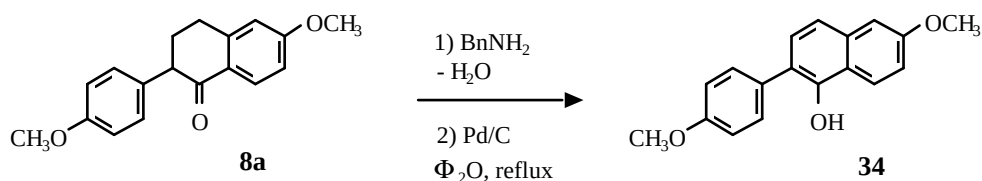


Malheureusement, la réaction que nous avons mise au point dans le cas des α -tétralones pour la synthèse des α -naphtylamines est restée totalement infructueuse avec les 2-aryl-1-tétralones.

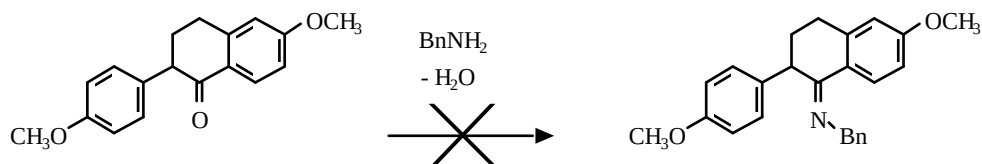
Dans les conditions A (Cf synthèse des naphtylamines dans le chapitre II), on récupère la tétralone de départ :



Dans les conditions B, on obtient le produit phénolé correspondant à l'aromatisation de la tétralone :



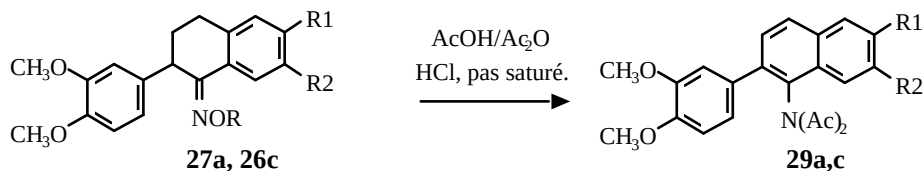
Cet échec semble lié à un problème d'encombrement stérique, la base de Schiff ne se forme ni par entraînement de l'eau dans un montage Dean-Stark au reflux du toluène, ni par "séchage" in situ au moyen de tamis moléculaire.



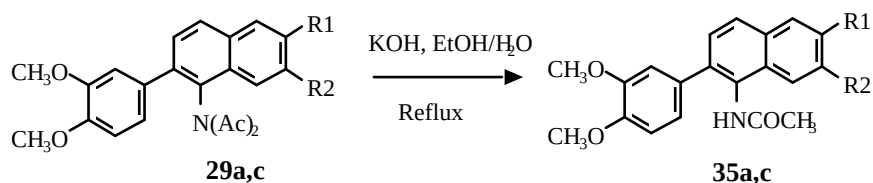
La préparation de base de Schiff entre de telles tétralones et la méthylamine a déjà été réalisée sans difficultés¹¹¹. Mais celle-ci demande l'usage de tétrachlorure de titane en tant qu'acide de Lewis. Aux températures où nous réalisons l'étape d'aromatisation, ce composé risque probablement de conduire au clivage des groupements méthoxyles.

- Désacétylation des 2-aryl-1-diacétylaminonaphthalènes :

Nous avons vu précédemment que, dans certaines conditions, la réaction de Semmler-Wolff conduisait à une forte proportion des dérivés N-diacétylés :

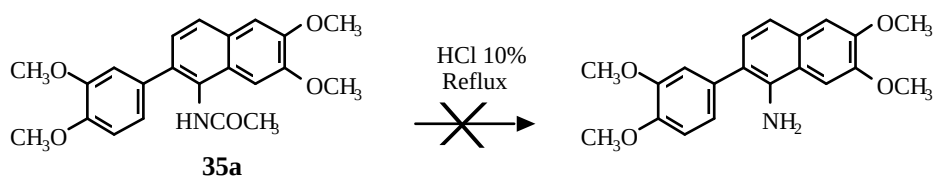


Nous avons donc cherché à hydrolyser dans des conditions basiques ces sous-produits pour accéder aux 2-aryl-1-naphtylamines. Tous les essais réalisés, au départ des composés **29** ont conduit aux dérivés monoacétylés **35** :



35	a	c
R1	OCH ₃	O
R2	OCH ₃	O
%	61	67

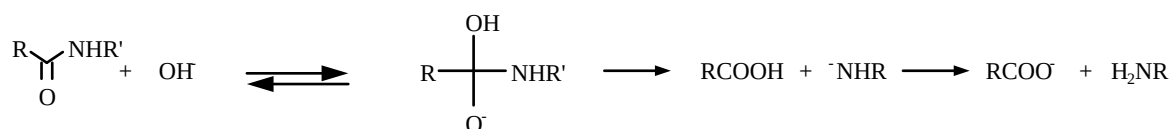
Ces derniers sont étonnamment stables puisqu'ils résistent également à une hydrolyse par la potasse dans le tertibutanol au reflux. De même le dérivé **35a** résiste à une hydrolyse acide :



A ce propos, il faut noter que des conditions plus acides seraient, a priori, incompatibles avec la présence des groupements méthoxyles. Nous avons vu au chapitre II et dans la littérature¹⁵⁶ que l'usage d'acide chlorhydrique au reflux permettait d'hydrolyser non seulement un groupement isopropoxyle mais aussi, dans certains cas, un groupement méthoxyle.

En dehors d'un effet très important de gêne stérique causé par le phényle en position 2, nous ne pouvons, pour l'instant, offrir une autre explication pour la résistance à l'hydrolyse que nous observons.

Il est acquis¹²⁰ que l'hydrolyse d'amide en milieu basique procède selon le mécanisme type Bac2 :

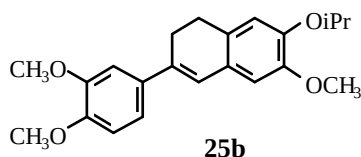


On peut donc supposer que l'addition de l'ion hydroxyde -première étape de ce mécanisme- ne peut se faire par suite d'une gêne stérique trop élevée...

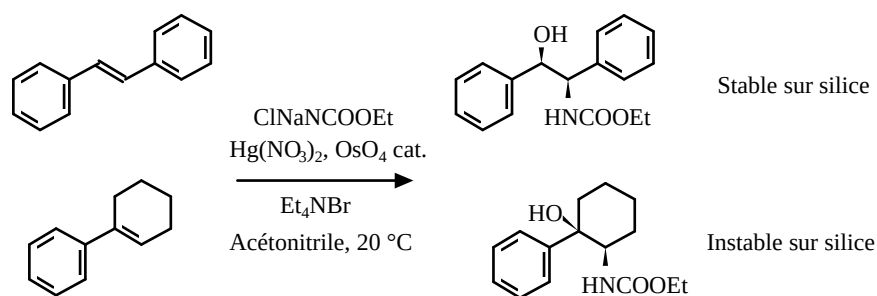
Ce phénomène, inexplicable a priori, nous a conduit à confirmer la nature du dérivé monoacétylé par une autre voie de synthèse (Cf. partie expérimentale).

- Hydroxy amination du dérivé éthylénique :

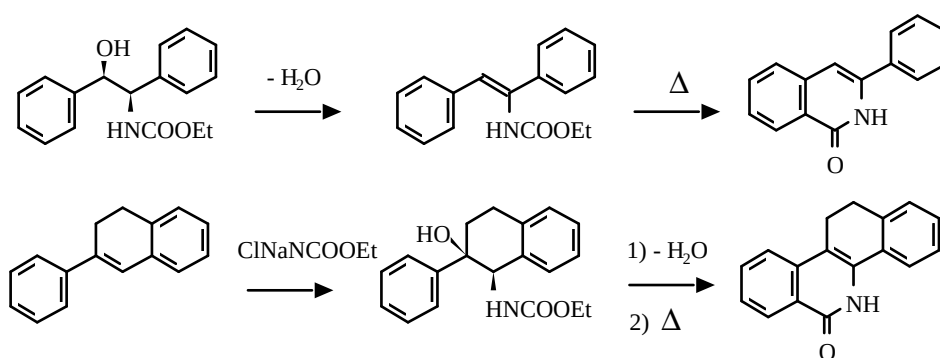
Lors de nos essais d'utilisation de la réaction de Leuckart nous avons constaté que le dérivé éthylénique **25b** pouvait être préparé avec d'excellents rendements :



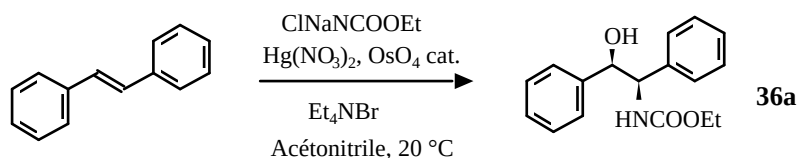
Nous nous sommes donc intéressés à la réaction d'hydroxy-amination développée par Sharpless^{212, 213} sur des dérivés similaires et qui paraissait très attrayante pour être appliquée à **25b** :



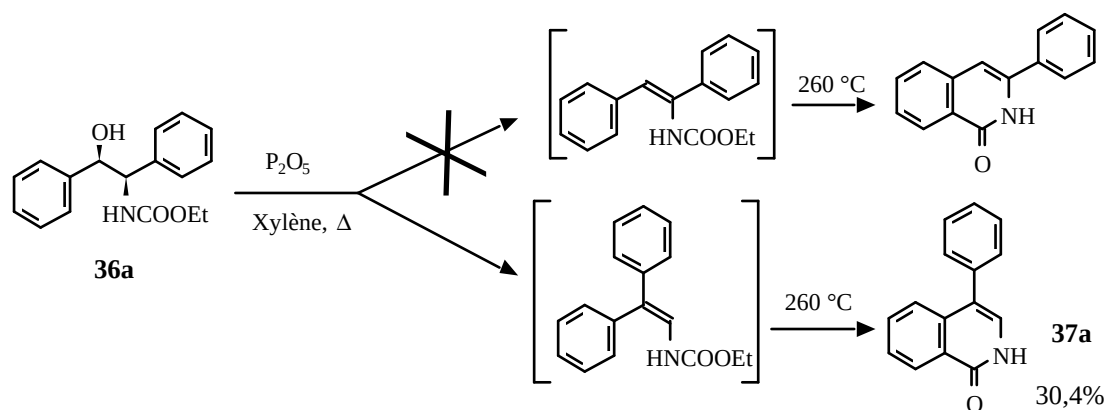
Ainsi, "sur le papier" cette fonctionnalisation quasi idéale pouvait nous permettre par élimination d'eau et cyclisation thermique de l'uréthane, d'accéder aux 3-phényl-1-isoquinolones ou aux 11,12-dihydro benzo[c]phénanthridinones :



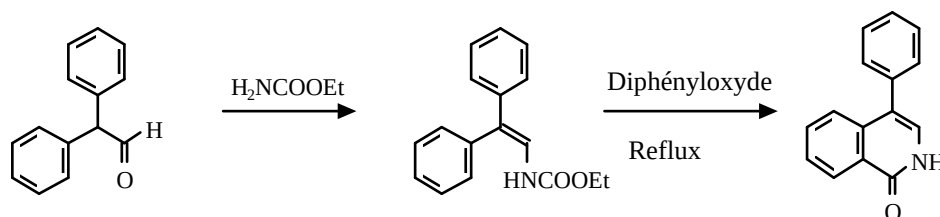
Dans un premier temps, nous avons appliqué cette réaction au stilbène lui-même et obtenu sans difficulté l'hydroxy-uréthane **36a** :



Après quelques essais, l'élimination de l'hydroxy a été réalisée au moyen de pentoxyde de phosphore au reflux du xylène. L'intermédiaire formé paraissant plutôt instable, nous sommes passés directement à l'étape de cyclisation thermique du vinyl uréthane. A notre surprise, le produit formé correspond à la structure **37a** impliquant la migration du groupement phényle :

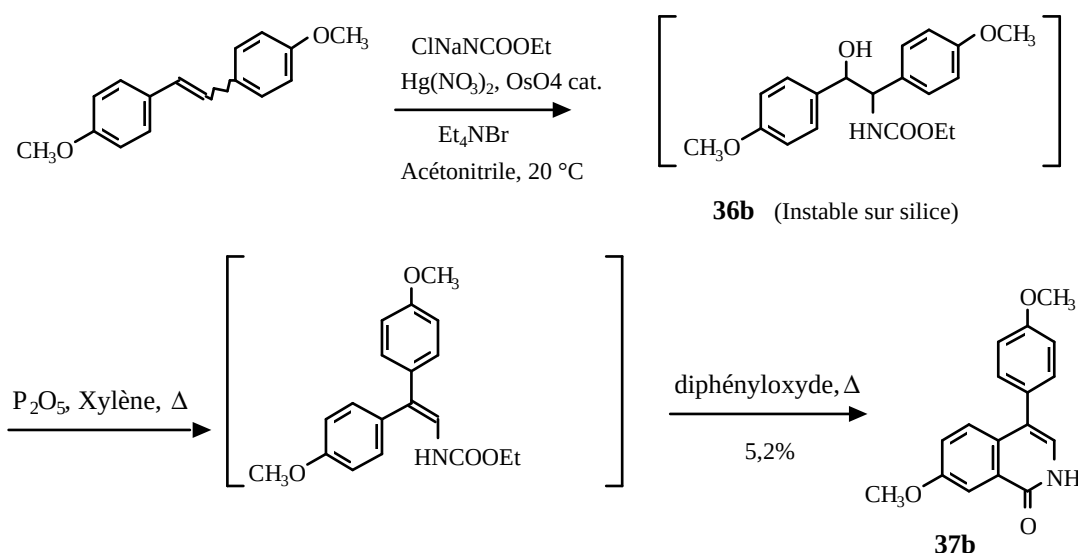


Bien que nous n'ayons pas isolé l'intermédiaire vinyluréthane impliqué, celui-ci a déjà été caractérisé et cyclisé dans les mêmes conditions thermiques²¹⁴ :



Cependant, il est à noter que la cyclisation de **36a** a également lieu au reflux du xylène, en présence de pentoxyde de phosphore. La réaction est toutefois très lente dans ces conditions. Une observation de la littérature²¹⁵ mentionne plusieurs exemples de formation de quinazolones dans des conditions comparables. En revanche, le composé **36a** ne se cyclise pas directement au reflux du diphényloxyde.

Les composés isomères 3-phényl-1-isoquinolones diversement substitués ayant été récemment préparés au laboratoire de manière univoque (résultats non publiés), nous avons pu vérifier, par simple comparaison en C.C.M. et R.M.N., que le phénomène de migration du phényle a également lieu au départ du diméthoxystilbène. Dans ce cas, l'intermédiaire hydroxy uréthane **36b** est lui-même instable et la série des trois réactions a été appliquée sans qu'aucune caractérisation des intermédiaires soit possible :

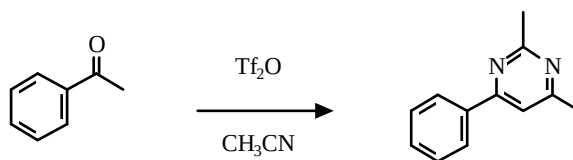


Sans doute par suite de l'instabilité des intermédiaires diméthoxylés, on observe une chute de rendement dans le cas de la préparation de la 7-méthoxy-4-(4-méthoxyphényl) isoquinolone **37b** (5,2 %) contre 30,4 % respectivement, à partir des stilbènes correspondants.

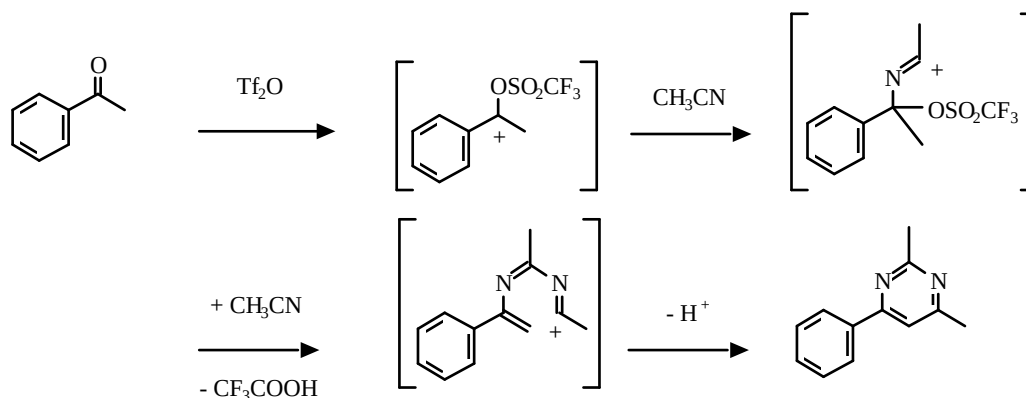
En supposant que cette migration de phényle pourrait ne pas intervenir au départ du produit d'hydroxy carbamoylation du composé **25b**, nous avons effectué la même série de réactions sur ce dernier. Malheureusement, cela a conduit à un mélange de produits dont aucun ne peut être la benzo[c]phénanthridinone escomptée.

- Essais de condensation de nucléophiles sur la désoxybenzoïne :

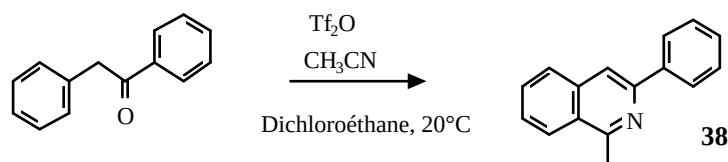
Très récemment, une synthèse des 2,4-diméthyl-6-aryl-pyrimidines à partir de l'acétophénone et d'acétonitrile a été publiée²¹⁶ :



Cette réaction générale procède via la formation d'un carbocation sur le carbonyle par addition d'anhydride triflique. Au lieu d'éliminer un proton, ce carbocation est piégé par une première molécule d'acétonitrile. Enfin, l'addition d'une seconde molécule de CH_3CN , précédée ou suivie de l'élimination de l'acide triflique, aboutit à l'intermédiaire cationique diazatriène qui donne lieu à l'ultime étape de cyclisation- aromatisation conduisant au produit décrit :



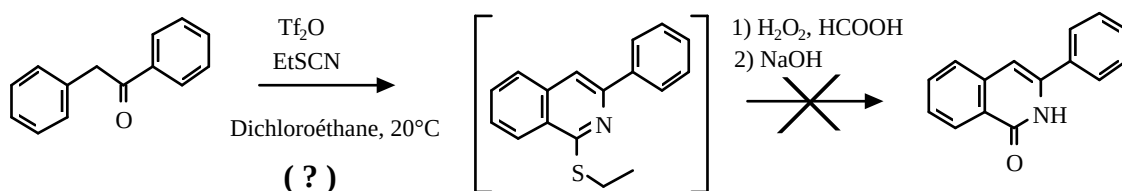
En appliquant cette réaction à la désoxybenzoïne, mais en utilisant **un seul équivalent** d'acétonitrile, le produit attendu est la 3-phényl-1-méthyl isoquinoléine **38**. Nous avons effectivement réalisé cette transformation dans de telles conditions, quoique avec un faible rendement.



Ce résultat confirme donc la réalité d'un intermédiaire cationique qui, dans ce cas particulier, conduit à une cyclisation sans additionner une seconde molécule d'acétonitrile. Cette même réaction a d'ailleurs été réalisée avec de bien meilleurs rendements par l'action de P_2O_5 à la place de l'anhydride triflique²¹⁷.

Considérant cette réaction comme un modèle, le remplacement de l'acétonitrile par l'éthylthiocyanate paraissait à même de conduire à des précurseurs d'isoquinolones ayant les groupements fonctionnels souhaités pour résoudre notre problème de synthèse.

Malheureusement, il ne semble pas que cette réaction ait lieu. Et même en tentant d'obtenir directement la quinolone par l'oxydation du mélange réactionnel suivie d'une hydrolyse, nous n'avons pas réussi à obtenir la phénylisoquinolone attendue :

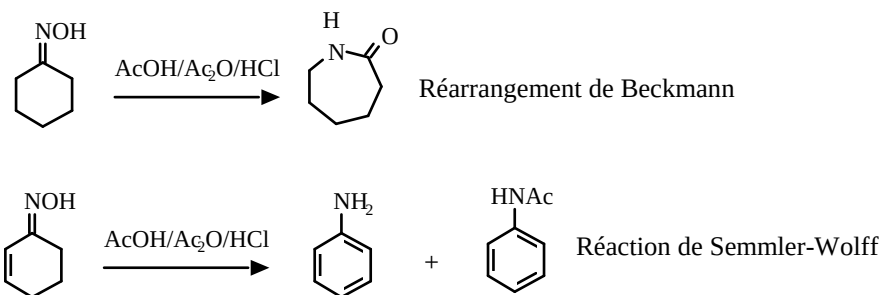


Ceci a été vérifié par simple C.C.M. car nous disposons de la phénylisoquinolone ci-dessus qui a été obtenue par une autre méthode (résultats non publiés).

Bien que nous ne l'ayons pas explorée plus avant faute de temps, l'application de cette stratégie à d'autres nucléophiles adéquatement fonctionnalisés, tel le bromure de cyanogène par exemple, mériterait très probablement d'être examinée.

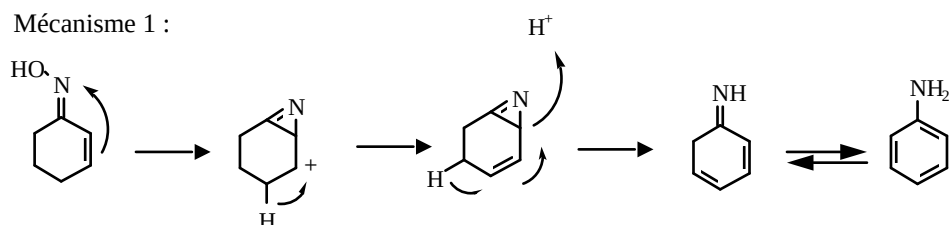
- 2° étude des possibilités d'application de la réaction de Semmler Wolff :

Le mécanisme de cette réaction, réalisée le plus souvent dans ce que l'on appelle le "mélange de Beckmann" utilisé généralement pour la réaction du même nom, a fait l'objet de plusieurs revues^{209, 218}.

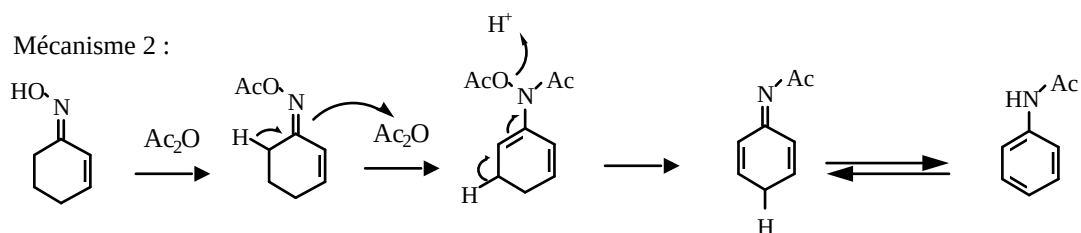


Initialement, les conditions de la réaction de Semmler-Wolff consistaient en l'utilisation du mélange acide acétique/anhydride acétique, saturé par HCl. Pour rendre compte des transformations observées, au moins trois mécanismes différents ont été proposés :

- Le premier repose sur l'idée que le mécanisme de la réaction de Semmler-Wolff doit avoir des points communs avec celui de la réaction de Beckmann²¹⁹, et procède via un intermédiaire aziridine :

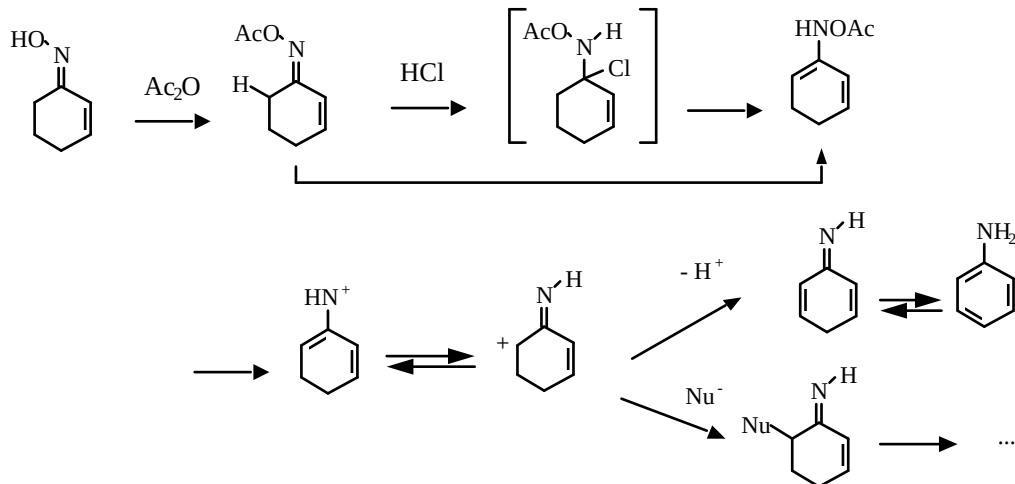


- Le second, adapté de la littérature²²⁰, suppose la N-acylation de l'acétate d'oxime, suivie d'une élimination-aromatisation.



- Le troisième mécanisme explique^{221, 222, 223} la formation de produits secondaires résultant d'une attaque nucléophile en alpha du carbone porteur de l'oxime. Ces auteurs écrivent ainsi la formation d'un cation en alpha de l'oxime :

Mécanisme 3 :



Quel que soit le véritable mécanisme par lequel elle procède, la réaction de Semmler-Wolff conduit, dans certains cas, à un grand nombre de produits secondaires, y compris ceux issus de la réaction du réarrangement selon Beckmann²⁰⁹.

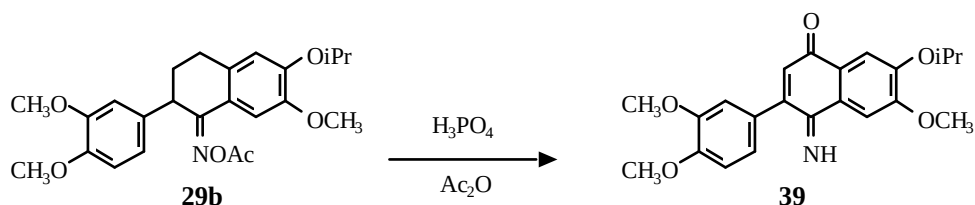
Par ailleurs, en dehors du mélange de Beckmann, d'autres conditions sont utilisables²⁰⁹. Dans le cas des oximes et dérivés d'oximes d' α -tétralones cette réaction a été réalisée dans les conditions suivantes: (1) acide perchlorique dans l'acide acétique, (2) acide polyphosphorique, (3) acide sulfurique dans l'acide acétique, (4) chlorure d'hydrogène dans le dioxane, (5) chlorhydrate de pyridine²²⁴, (6) chlorure d'hydrogène dans le sulfolane²²⁵ et (7) acide phosphorique anhydre dans de l'anhydride acétique¹⁹².

Pour des substrats différents, tel par exemple la cyclohexénoneoxime, on peut noter, entre autre, l'utilisation de : (1) chlorure d'hydrogène dans l'éthanol ; (2) chlorure d'hydrogène dans l'éther et (3) cétène dans l'acétonitrile en catalysant par de l'acide paratoluène sulfonique²¹⁸.

Afin de réaliser cette réaction au départ des oximes de 2-aryl-1-tétralones polyméthoxylées tout en évitant la cyclisation consécutive en benzo[c]phénanthridines méthylées en 6, nous avons essayé différentes conditions de réaction :

- Acide phosphorique :

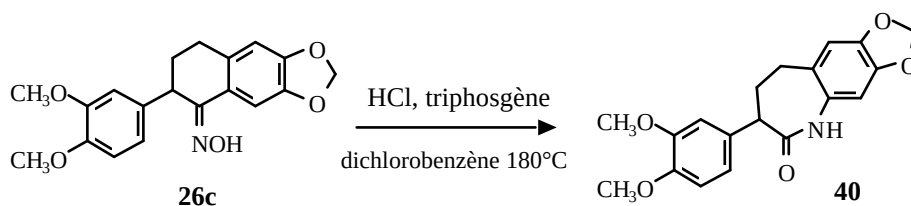
L'utilisation de la technique comprenant de l'acide phosphorique¹⁹² a été appliquée à l'acétate d'oxime de la 2-aryl-1-tétralone **29b**. Nous n'avons pu isoler qu'une substance dont le spectre de RMN ¹ H est tout-à-fait compatible avec celui d'une quinone-imine de formule **39**, qui correspondrait bien avec le comportement physique de l'échantillon isolé.



L'analyse élémentaire du produit obtenu s'écarte toutefois de la théorie de manière très importante (Cf. partie expérimentale).

- HCl-triphosgène / dichlorobenzène :

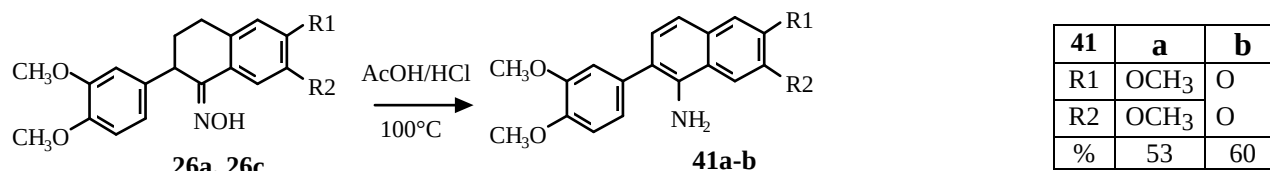
Afin de contourner le problème de la présence d'anhydride acétique qui provoque l'acétylation des amines formées, nous avons tenté de réaliser cette réaction en présence de triphosgène. Dans les conditions mises en œuvre, c'est-à-dire dans le dichlorobenzène au reflux, nous espérons que l'amine formée serait à même de réagir avec le triphosgène pour aboutir directement aux benzo[c]phénanthridinones. Malheureusement la réaction de Semmler-Wolff n'a pas lieu dans ces conditions. En revanche, parmi les trois produits visibles en C.C.M., la benzo[f]azépine **40** issue du réarrangement de Beckmann a pu être isolée et caractérisée :



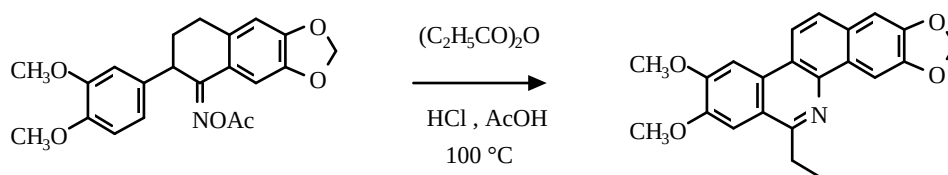
- Acide acétique saturé de chlorure d'hydrogène

L'utilisation du mélange acide acétique saturé de chlorure d'hydrogène **sans anhydride acétique** nous a finalement permis de préparer deux des 2-aryl-1-naphtylamines visées par la réaction de Semmler-Wolff.

C'est ainsi que les oximes **26a** et **26c** nous ont permis d'obtenir les naphtylamines correspondantes :

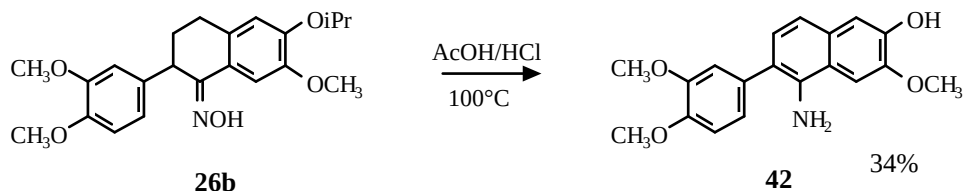


La mise en œuvre de ces conditions fructueuses découle d'un fait expérimental relevé par Zee Cheng et ses collaborateurs⁴². En effet, ceux-ci avaient montré que l'agent acylant est spécifiquement l'anhydride et non l'acide acétique par la formation du dérivé cyclisé **éthylé** à partir d'anhydride propanoïque dans l'acide acétique :



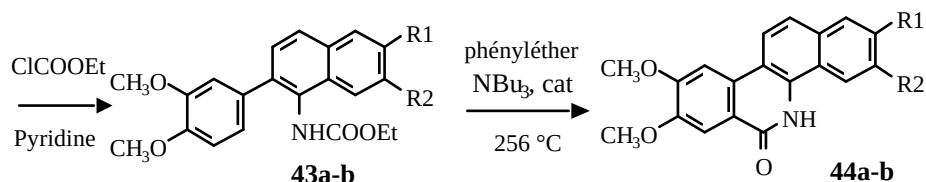
Il n'en est pas moins utile de souligner que malgré les quelque cinquante années de recherche sur les alcaloïdes benzo[c]phénanthridiniques personne n'avait encore préparé les intermédiaires du type **41**. Ceux-ci sont pourtant tout à fait utilisables pour la synthèse des composés d'origine naturelle. Des difficultés de purification pourraient être responsables de ce fait.

Un problème est néanmoins apparu lors de l'application de cette technique à l'oxime **26b**. Il s'agit de la sensibilité du groupement isopropyloxy aux conditions de cette réaction, qui est hydrolysé pour conduire au dérivé phénolé **42** :



Sachant qu'en présence d'anhydride acétique ce phénomène n'est pas observé, l'explication qui vient naturellement à l'esprit est que cet anhydride jouerait le rôle de desséchant "total" pour capturer toute trace d'eau dans le milieu réactionnel, empêchant ainsi toute hydrolyse de la fonction éther oxyde la plus sensible. Etant donné qu'en présence d'un autre desséchant, l'acide acétique conduirait probablement à la formation d'anhydride acétique, le problème ne semble pas présenter de solution simple. Aussi, en attendant d'étudier ultérieurement ce cas particulier de groupement protecteur, nous avons d'abord achevé la synthèse des deux autres analogues tétraalcoylés.

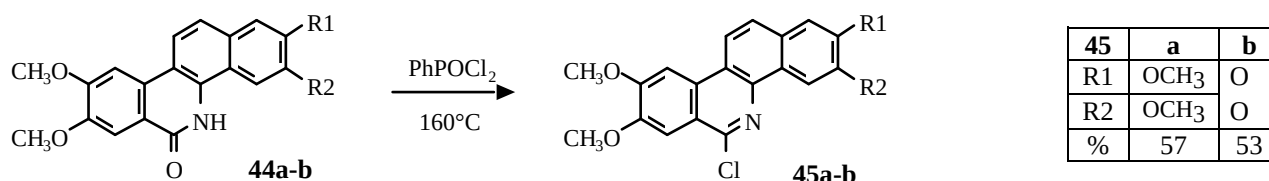
L'action du chloroformiate d'éthyle sur les 2-aryl-1-aminonaphtalènes **41a-b** nous a permis d'obtenir les uréthanes correspondants. Isolés sans autre purification, ceux-ci sont directement cyclisés par voie thermique. On obtient ainsi les benzo[c]phénanthridinones aisément purifiables par simple lavage au méthanol bouillant :



	a	b
R1	OCH ₃	O
R2	OCH ₃	O
44	81	86

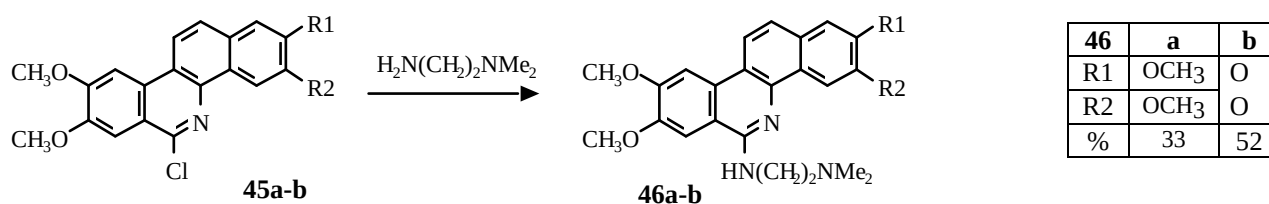
Dans l'achèvement du travail entrepris, l'un des derniers problèmes rencontrés concerne la chloration. Après divers essais (oxychlorure de phosphore au reflux), l'utilisation du dichlorure de l'acide phénylphosphonique, suivie d'un traitement comprenant

une chromatographie sur silice, nous a cependant permis d'obtenir les composés chlorés voulus **45a-b**, avec des rendements compris entre 50 et 60 % :

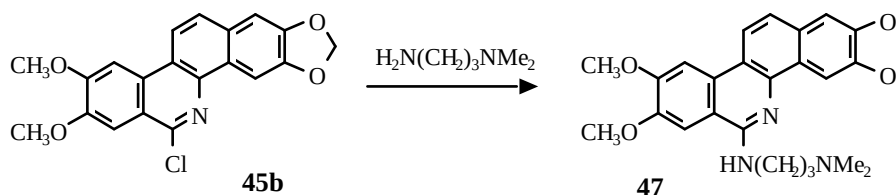


Ceci est assez étonnant au vu des résultats que nous avons obtenus en série bis ou mono alcoxy (Cf. Chap. II) où les rendements sont généralement supérieurs à 70 %. Cependant, dans la littérature, les différents dérivés chlorés de même formule obtenus par l'action d'oxychlorure de phosphore n'ont généralement pas été caractérisés^{179, 154}. Dans un cas¹⁸⁴, quelques difficultés semblent d'ailleurs avoir été rencontrées pour obtenir un dérivé analytiquement pur.

Quant à l'étape finale de substitution, elle n'a posé aucun problème et les bases ont été obtenues puis caractérisées sous forme de bases libres cette fois.



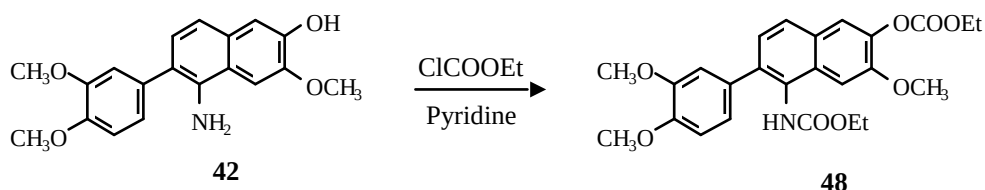
A noter que, compte tenu des premiers résultats biologiques enregistrés avec les analogues déjà testés (composés mono et di-méthoxylés), la chaîne diméthylamino propylamino n'a été greffée que dans un seul cas :



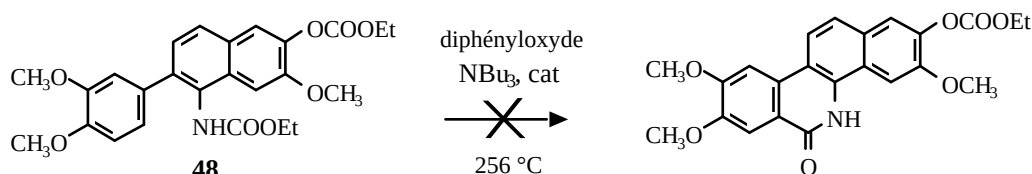
- Problème de la synthèse de l'analogue de la fagaronine proprement dite :

Nous avons vu qu'au moyen de la réaction de Semmler-Wolff, il est, a priori, difficile d'obtenir la 2-aryl-1-naphtylamine isopropylée et qu'à la place, on obtient le dérivé **42** déprotégé.

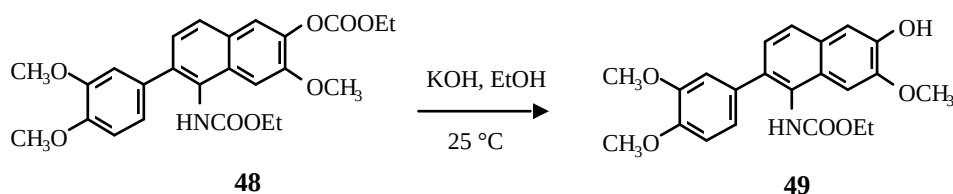
Nous avons toutefois poursuivi la synthèse en traitant par le chloroformiate comme dans les autres cas. On obtient ainsi l'uréthane **48** qui se présente sous la forme d'une mousse solide que nous n'avons pas réussi à cristalliser et que nous avons seulement caractérisé par ses spectres de ^1H RMN et de masse :



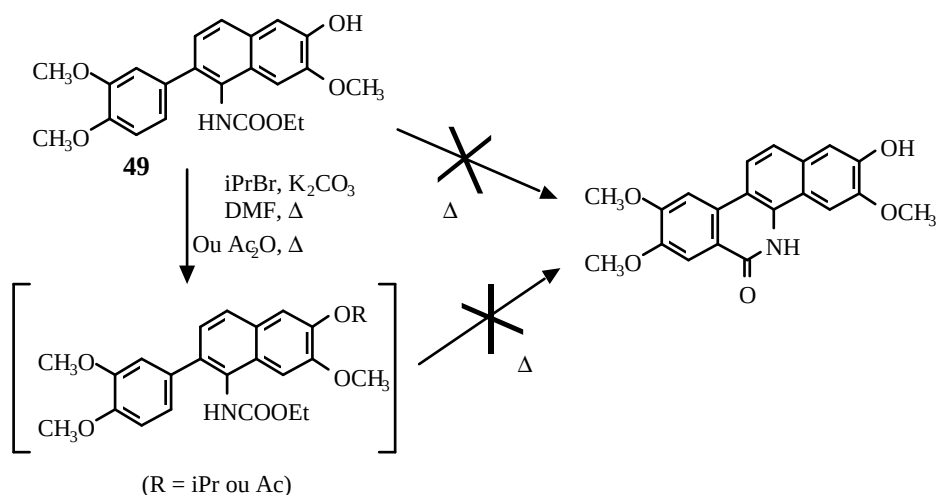
Ce dérivé ne cyclise ni dans les conditions thermiques utilisées précédemment, ni par irradiation au moyen de micro-ondes²²⁶ qui ont permis de cycliser des aryléthylamide en dihydroisoquinoléines. Il y a toutefois une transformation et la substance obtenue se colore fortement à l'air pour devenir lentement une huile. Ce comportement ne correspond pas à celui d'une benzo[c]phénanthridinone :



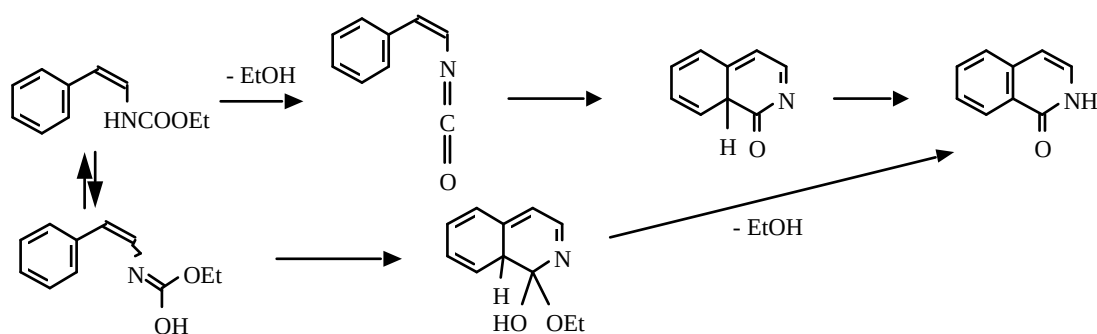
Une autre possibilité paraissait se dégager lorsque par traitement de ce dérivé carbonaté au moyen de potasse alcoolique, nous avons obtenu sélectivement le dérivé phénolé **49** caractérisé par ses spectres de RMN et de masse :



Malheureusement ce composé **49** ne cyclise pas, non plus, dans les conditions utilisées précédemment de même que ses dérivés d'acétylation ou d'isopropylation. Dans tous les cas, on observe la transformation en un produit qui a le même comportement de coloration rapide à l'air que dans l'essai déjà mentionné :

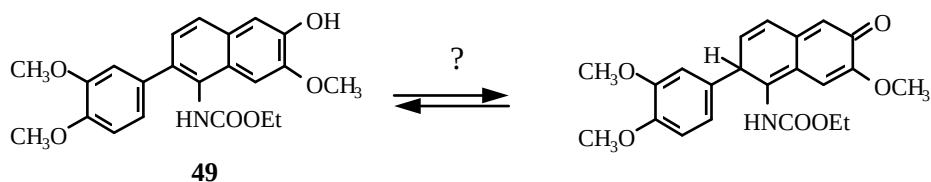


Au vu de la littérature concernant la cyclisation des vinyl azides^{227, 228}, la cyclisation thermique²¹⁴ des uréthanes a probablement lieu via la formation des isocyanates correspondants par élimination d'éthanol, ou via la formation d'une forme "énolisée" de l'uréthane, suivie de la cyclisation de l'intermédiaire triénique selon un mécanisme péricyclique, à l'image de ce qui a été proposé pour une cyclisation thermique d'urée²²⁹.



Alors que le schéma employé, nous l'avons prouvé, fonctionne dans deux autres exemples, de nouveau, un phénomène inattendu et spécifique à la synthèse des benzo[c]phénanthridines empêche de mener à bien la synthèse de l'analogue exact de la fagaronine.

Une raison expliquant pourquoi la cyclisation des uréthanes **48** et **49**, selon le mécanisme péricyclique décrit ci-dessus, n'a pas lieu, doit résider dans la distribution électronique des orbitales moléculaires de ces dérivés. Par manque de temps et de moyens, nous n'avons pas entrepris de calculer celles-ci. Toutefois, une formule résultant de la migration [1-7] de l'hydrogène phénolique de l'uréthane **49** peut être écrite :



Cet isomère, dont la stabilité relative reste à calculer, ne pourrait cycliser selon un mécanisme péricyclique, ni même conduire aux produits d'alkylation ou d'acylation intermédiaires décrits ci-dessus. En revanche il s'oxyderait par simple chauffage pour conduire à des composés quinoniques instables à l'air libre.

Parallèlement, par dégradation thermique de sa fonction carbonate, l'uréthane **48** pourrait aboutir à la même molécule et par conséquent au même résultat.

Au passage, il est intéressant de remarquer que les raisons électroniques qui expliquent l'impossibilité de la cyclisation thermique des uréthanes **48** et **49** pourraient être les mêmes que celles expliquant le fait que la fagaronine est le composé le plus actif de la série des alcaloïdes.

Conclusion :

Pour la synthèse de benzo[c]phénanthridines aminées sur leur position 6, nous avons finalement réussi à utiliser la voie générale initialement préconisée par Robinson, mais en passant par les 1-amino-2-phényl naphthalènes comme intermédiaires clés.

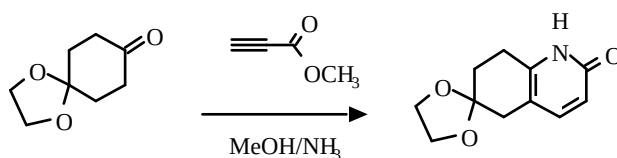
Connaissant la variété des 2-aryl-1-tétralones qu'il est possible d'obtenir et malgré les limites avérées dans le choix des groupements protecteurs, cette synthèse permet d'envisager la préparation d'un grand nombre de benzo[c]phénanthridines diversement substituées. Les benzo[c]phénanthridinones préparées intermédiairement peuvent tout aussi bien être transformées en analogues 6-aminés, comme nous l'avons vu, que transformées en benzo [c] phénanthridines quaternarisées selon la littérature¹³⁰.

Cette nouvelle méthode utilisant la cyclisation thermique des uréthanes constitue ainsi une nouvelle voie d'accès aux alcaloïdes benzo[c]phénanthridines.

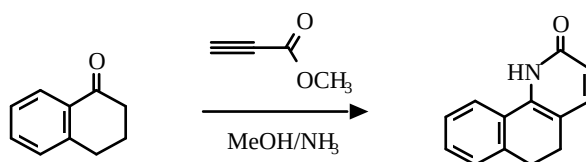
IV Synthèse d'analogues tricycliques : les benzo[h]quinoléines et benzo [h] isoquinoléines.

- Benzo[h]quinoléines.

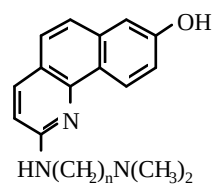
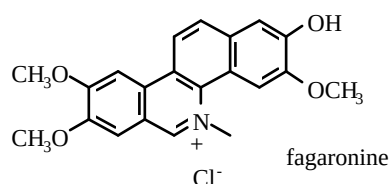
Au cours de ce travail de thèse, une méthode de préparation des tétrahydro-5,6,7,8-quinolones a été publiée²³⁰ :



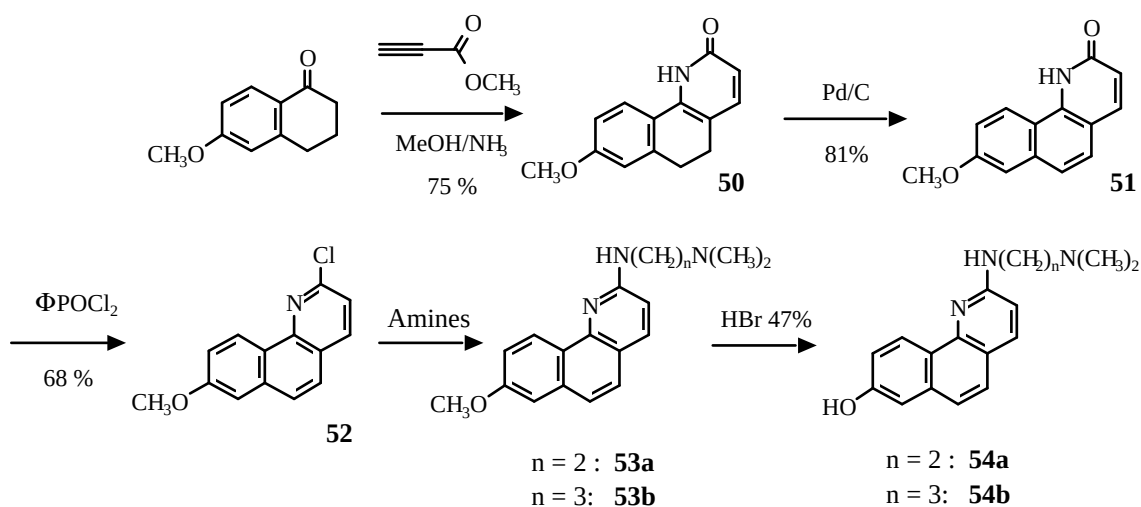
Selon les auteurs, cette technique est applicable à d'autres cétones, notamment l' α -tétralone. Cela donne donc accès au squelette des benzo[h]quinoléines, selon :



Par analogie avec la simplification consistant en une délétion de cycle qui a été appliquée avec succès, dans notre laboratoire, en série ellipticine pour aboutir aux γ -carboline²⁴⁶, cette réaction nous a conduit à envisager et à réaliser la synthèse d'analogues tricycliques de la fagaronine, également porteurs d'une chaîne diaminée :



Le schéma suivant résume les synthèses réalisées à ce propos, l'étape clé étant la condensation du propiolate de méthyle sur la 6-méthoxy-1-tétralone :



Sa mise en œuvre a toutefois nécessité un travail d'optimisation. Ainsi :

1) Lorsque la première étape est réalisée dans les conditions publiées, c'est à dire dans un autoclave à une température de 100°C, le rendement en benzo[h]quinolone **50** ne dépasse pas 10 %. A 120°C, il passe à 30 % et à 160°C, il atteint 75 %. La limite de sécurité de 300 atmosphères est toutefois dépassée si le même mélange réactionnel est chauffé à 200°C...

2) Pour réaliser l'étape de chloration, la température de réaction constitue probablement un paramètre critique. En effet, l'usage du POCl₃ au reflux donne un rendement de 10% et seul le dichlorure de l'acide phényl-phosphonique, à 160°C nous a permis d'obtenir le dérivé chloré **50** avec des rendements satisfaisants (68 %).

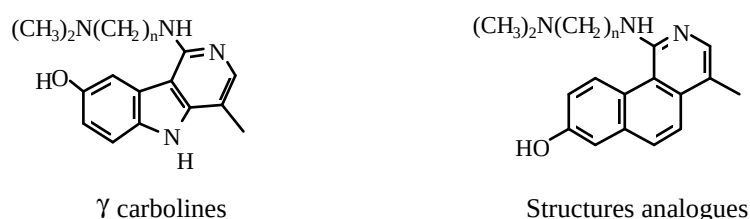
Nous avons ainsi préparé les quatre analogues tricycliques de la fagaronine **53a,b** et **54a,b**, salifiés au moyen d'acide maléique, pour les rendre hydrosolubles.

Ce travail nous a permis d'améliorer et de développer une méthode de synthèse des benzo[h]quinoléines, composés relativement peu étudiés jusqu'à présent^{232, 233, 234, 235}, puisque seuls quelques rares dérivés de cette famille ayant démontré une action au niveau du système nerveux central avaient été brevetés^{236, 237}.

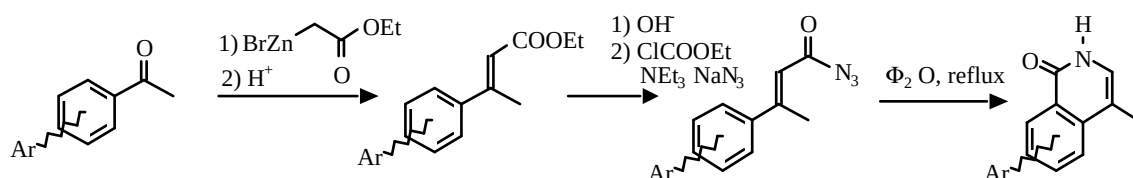
- Benzo[h]isoquinoléines :

Dans le même contexte que ci-dessus, à savoir la synthèse d'analogues simplifiés de composés reconnus actifs, nous avons également préparé des benzo[h]isoquinoléines. Une des hypothèses sous-jacentes d'ailleurs confortée dans d'autres cas (Cf le paragraphe concernant le Crisnatol dans la première partie), est l'idée qu'une analogie spatiale dans la forme des cycles considérés comme intercalants peut conduire à une activité antitumorale similaire à celle des composés modèles.

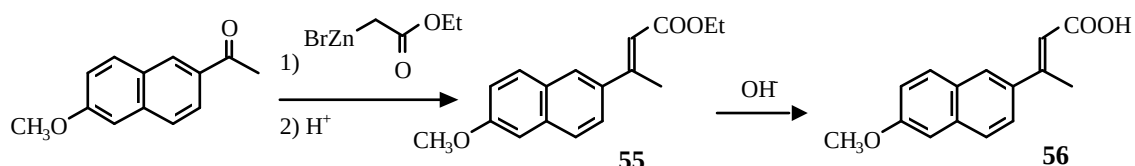
Sur le modèle des γ -carbolines^{238, 239} nous avons donc préparé des benzo [h]isoquinoléines qui, si on les retourne, peuvent également être rapprochées des composés préparés précédemment.

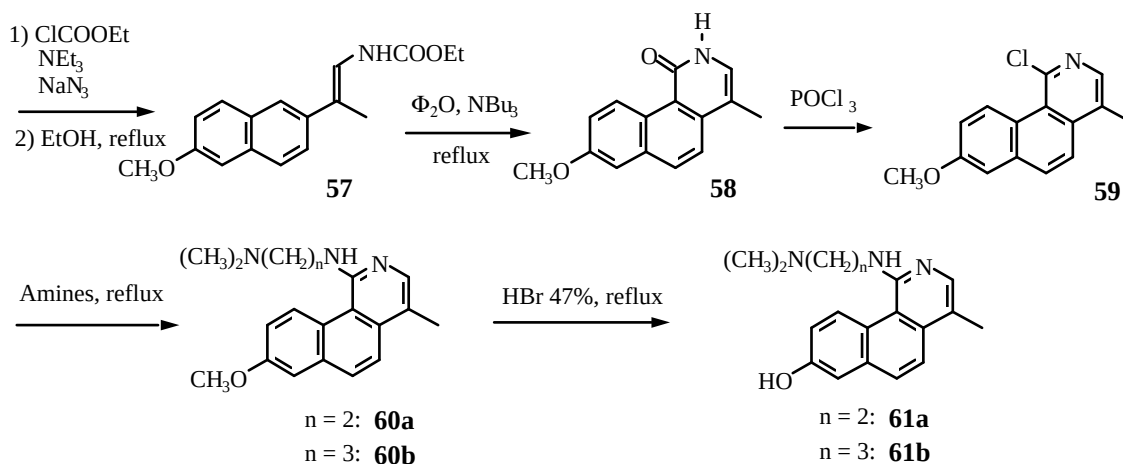


Pour la synthèse des dérivés de ce système, isomères des benzo[h]quinoléines précédentes, nous avons utilisé l'excellente stratégie mise au point par Eloi et Deryckere pour la préparation de nombreux dérivés contenant une partie pyridine²⁴⁰ :



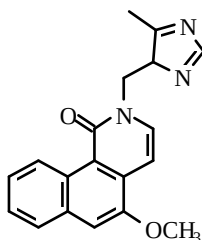
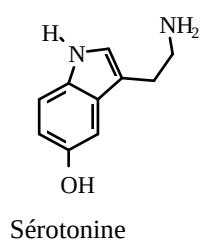
Partant du 2-acétyl-6-méthoxynaphtalène commercialement disponible, nous avons préparé comme suit les quatre composés **60a,b** et **61a,b**.





La cyclisation thermique constitue l'étape clé de cette synthèse. L'azide intermédiaire étant peu stable, nous avons transformé rapidement celui-ci en uréthane plus stable, qui est également à même de cycliser thermiquement. Les produits testés correspondent respectivement aux maléates et aux bromhydrates des bases **60** et **61**.

En réalisant une étude bibliographique plus complète, il s'est avéré que le même type de synthèse a fait l'objet de deux brevets pour la préparation de dérivés apparentés, intéressants pour leurs propriétés antagonistes du récepteur de la sérotonine du type III^{241, 242, 243} :



Antagoniste HT3
IC 50 (iv) = 0,25 µg/kg

Comme nous le verrons en examinant les résultats biologiques obtenus, surtout in vitro, il serait sans doute souhaitable de compléter l'étude de cette série, notamment des dérivés hydroxylés sur d'autres positions. Pour les obtenir, il est probable qu'il faudra toutefois changer de stratégie, car, en dehors du produit de départ que nous avons utilisé, les autres 2-acétyl méthoxynaphtalènes se sont pas disponibles commercialement.

- Conclusion :

Ces deux dernières synthèses d'analogues tricycliques nous ont essentiellement permis d'explorer quelques variations simplificatrices partant du noyau benzo[c]phénanthridines. Il serait évidemment possible d'envisager la préparation de nombreux autres analogues tricycliques avec ce type de stratégie, mais les propriétés antitumorales des séries tricycliques préparées ne nous ont pas encouragés à poursuivre dans cette voie.

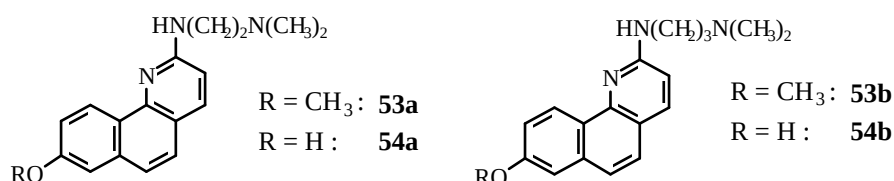
V. Résultats biologiques :

D'une manière générale, la première étape des tests biologiques a été la mesure in vitro de l'activité cytostatique des molécules sur des cultures de cellule L1210 et MCF7. Les composés ayant manifesté une IC₅₀ (concentration inhibant 50% de la croissance cellulaire) de l'ordre de 10⁻⁷M, sur le modèle L1210, ont ensuite été testés sur un modèle de leucémie murine.

Ce modèle est constitué de souris BDF1 femelle. A J0, 10⁶ cellules tumorales du type P388 sont injectées par voie intra péritonéale. Les souris (6 par doses en mg/kg) sont ensuite traitées par la drogue toujours en injections intra péritonéales à J1, J3 et J7. On mesure le temps de survie de ces souris par rapport aux témoins (16 souris) non traitées. On obtient ainsi les valeurs de T/C (temps moyen de survie des souris traitées / temps moyen de survie des souris témoins) aux différentes doses utilisées. Une activité sera considérée comme significative à partir de T/C supérieur à 140%. En règle générale, les éventuelles survivantes ne sont pas incluses dans le calcul et sont indiquées en tant que telles.

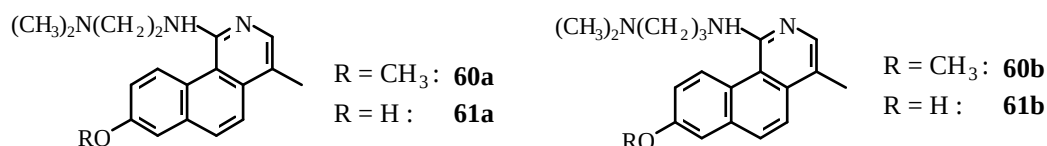
- Analogues tricycliques :

1) Benzo[h]quinoléines :



IC₅₀ > 10 μMol/l (sur L1210 et MCF7). Ces produits ne sont pas considérés comme actif.

2) Benzo[h]isoquinoléines :

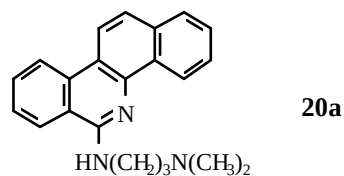
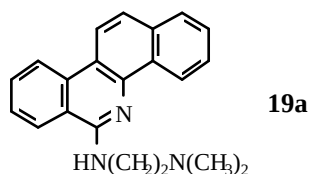


	60a	60b	61a	61b
R	CH ₃	H	CH ₃	H
IC ₅₀ (μMol/l) L1210	10	4	2,4	0,3
IC ₅₀ (μMol/l) MCF7	20	26	23	39
T/C (dose en mg/kg)			111 (10) 97 (15) 97 (25)	100 (10) 115 (15)

Les analogues benzo[h]isoquinoléines font preuve d'une certaine cytotoxicité que l'on ne retrouve pas in vivo. Au vu de la cytotoxicité du dérivé **61b**, d'autres dérivés plus proches des γ -carbolines, du point de vue position du groupement hydroxy, seraient intéressants à préparer

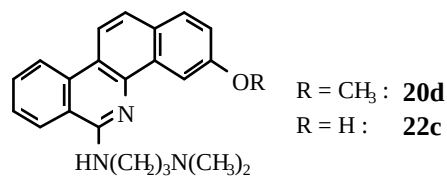
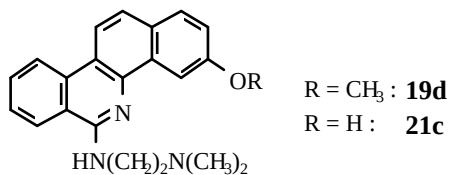
- 6-Aminobenzo[c]phénanthridines :

1) Analogues dérivés du noyau fondamental :



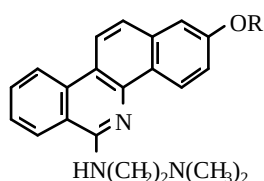
IC₅₀(μ Mol/l) > 5 10^{-6} M pour L1210 et MCF7.

2) Analogues substitués en position 3 :

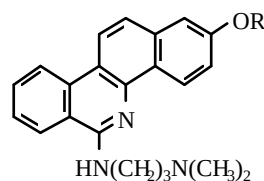


	19d	21c	20d	22c
R	CH ₃	H	CH ₃	H
IC ₅₀ (μ Mol/l) L1210	2,5	0,5	2,5	4,5
IC ₅₀ (μ Mol/l) MCF7	9	7	8	6,5
T/C (dose en mg/kg)		119 (5) 111 (10) 111 (20)		99 (10) 96 (20)

2) Analogues substitués en position 2 :



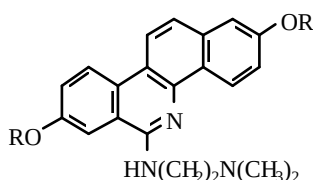
R = CH₃ : **19c**
R = H : **21b**



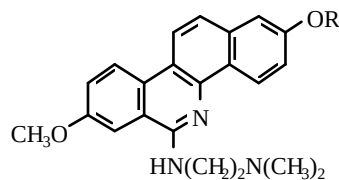
R = CH₃ : **20c**
R = H : **22b**

	19c	21b	20c	22b
R	CH ₃	H	CH ₃	H
IC ₅₀ (μMol/l) L1210	3	0,5	3,4	2,6
IC ₅₀ (μMol/l) MCF7	5	18	7	7,4
T/C (dose en mg/kg)		93 (5) 138 (10) 118 (20) 101 (40)		

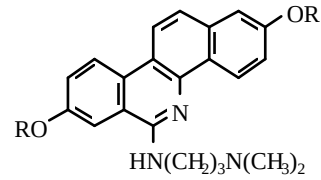
3) Analogues di-substitués en 2 et 8 :



R = CH₃ : **19b**
R = H : **21a**



R = CH₃ : **19e**
R = H : **21d**



R = CH₃ : **20b**
R = H : **22a**

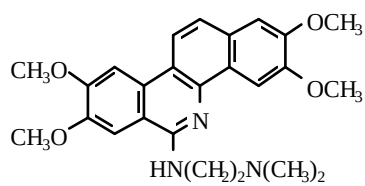
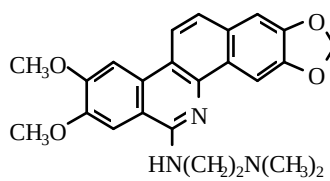
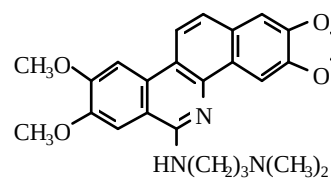
	19b	21a	19e	21d	20b	22a
R	CH ₃	H	iPr	H	CH ₃	H
IC ₅₀ (μMol/l) L1210	1,7	0,5	>0,5	>0,5	2,5	4,5
IC ₅₀ (μMol/l) MCF7	6,3	2,8	1-10*	12	6	>10
T/C (dose en mg/kg)		119 (5) 111 (10) 111 (20)				99 (10) 96 (20)

* : inactif à 1μm, toxique à 10 μm.

Pour cette série d'analogues simplifiés, l'effet le plus flagrant est la différence de pouvoir cytostatique entre les dérivés méthoxylés et les dérivés totalement déméthoxylés, combinée avec un effet de la longueur des chaînes diamminées. Les molécules portant une chaîne en C2 et un groupement hydroxy en 2 ou 3 sont en effet bien plus actives que leur homologues méthylées ou porteuses d'une chaîne en C3.

In vivo, mise à part une activité marginale (T/C = 138%) pour le dérivé **21b**, aucun de ces produits n'est actif sur le modèle P388.

4) Analogues tétraalcoylés :

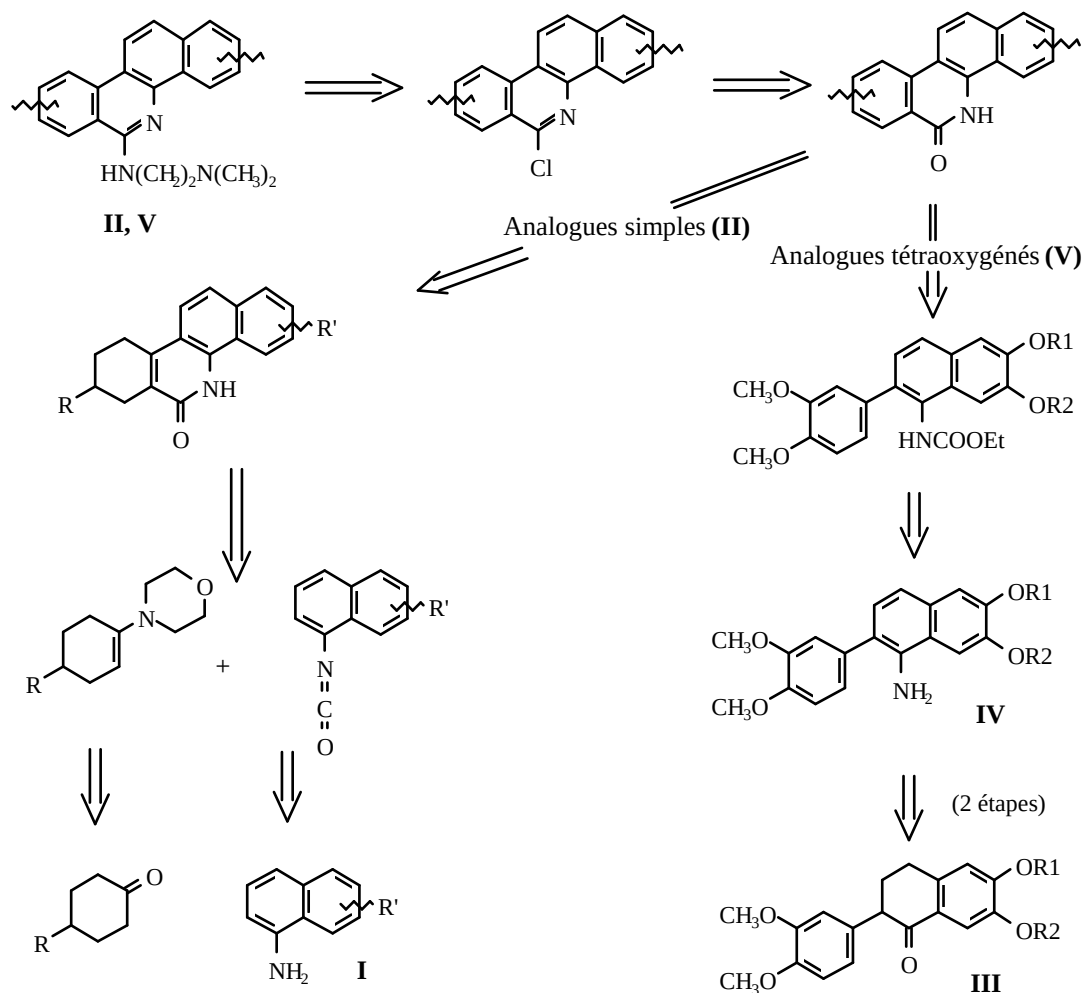
**46a****46b****47**

	46a	46b	47	fagaronine	tamoxifène
IC ₅₀ (μMol/l) L1210	>5	0,3	>5		
IC ₅₀ (μMol/l) MCF7	>10	8	1-10*		3.2
T/C (dose en mg/kg)					

* : toxique à 1μm, inactif à 10 μm.

Conclusion générale

Le travail de synthèse organique présenté résume nos efforts de recherche au cours de la préparation d'analogues des alcaloïdes benzo[c]phénanthridines. Dans le schéma rétrosynthétique suivant, nous résumons les deux voies de synthèse employées :



Ayant particulièrement retenu notre attention au cours de ce travail, les points suivants méritent d'être soulignés :

- En mettant au point une nouvelle méthode de synthèse des alcoxynaphtylamines **I**, nous avons pu développer une des plus rapides voies d'accès pour la préparation de benzo[c]phénanthridines mono ou dialcoylées et réaliser ainsi la préparation des analogues simples des alcaloïdes benzo[c]phénanthridines **II**.

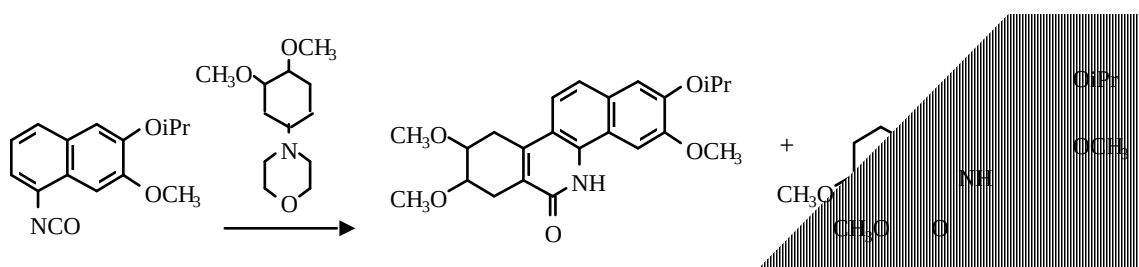
- L'étude de la réaction de Semmler-Wolff appliqué aux 2-aryl-1-tétralones **III** nous a permis d'apporter de nouveaux éléments d'information quant aux rôles de l'anhydride acétique et de la concentration en chlorure d'hydrogène au cours de cette réaction.

- A l'occasion de cette étude, nous avons découvert une nouvelle voie d'accès aux alcaloïdes benzo[c]phénanthridines, via les 2-aryl-1-aminonaphtalènes polysubstitués **IV** obtenus à partir des

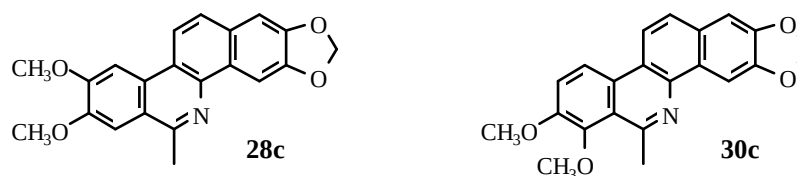
oximes correspondantes. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse des deux analogues tétraoxygénés **V**.

Par ailleurs, en tentant de développer une nouvelle voie d'accès aux 3-phényl-1-isoquinolones à partir de stilbènes, nous avons mis en évidence un phénomène de migration de phényle et préparé des 4-phényl-1-isoquinolones suivant une nouvelle voie. Egalement, en série benzo[h]quinoléine cette fois, à partir d'une méthode de synthèse récemment publiée, nous avons optimisé les conditions de cette réaction et amélioré ainsi les possibilités de préparation de ce motif tricyclique peu accessible auparavant.

Du point de vue prospectif, nous avons vu que la stratégie employée pour préparer les analogues 6-aminés de la nitidine et de la O-méthyl fagaronine ne semble pas, pour l'instant, applicable à la synthèse de dérivés phénolés, telle la fagaronine. Cependant le travail réalisé pour la synthèse des dérivés disubstitués en 2,8 laisse penser qu'une synthèse, a priori non univoque, serait envisageable :



Tandis que la préparation de l'isocyanate ne constitue pas un obstacle, la 3,4-diméthoxy cyclohexanone représente un synthon dont la mise au point de la préparation serait utile en général. Quant à la séparation des deux isomères, résultant de la condensation-cyclisation, elle serait probablement possible après aromatisation et chloration des deux molécules. En effet, la séparation des isomères méthylés **28c** et **30c** ayant des différences de structures comparables, a été remarquablement aisée :



Cette synthèse étant compatible avec la présence d'un groupement isopropoxy, l'obtention de l'analogue 6-aminé de la fagaronine devrait être relativement facile dans ces conditions.

A propos de l'introduction d'une chaîne diaminée à la place du pharmacophore iminium présent en série benzo[c]phénanthridine naturelle, les résultats mesurés in vitro appellent les quelques commentaires suivants :

a) Pour les séries étudiées, on observe une variation des IC_{50} allant de 10^{-5} mole/l, pour les composés inactifs (ex. : **19a** et **20a**), à 10^{-7} mole/l pour les analogues porteurs d'un ou de deux groupements hydroxyle et ayant une chaîne diaminée en C2 (ex. : **21c**, **21b**, **21a**).

b) Ces différences de cytotoxicité indiquent que celles-ci dépendent directement du nombre et de la nature des substituants portés par le noyau benzo[c]phénanthridine.

c) Dans le cas des analogues tétraoxygénés testés, (composés **46a-b** et **47**) qui sont les seuls réellement comparables aux produits naturels antitumoraux, on obtient également des valeurs d' IC_{50} vis à vis des cellules L1210 de l'ordre de 10^{-7} M. Ceci est comparable avec la cytotoxicité de la nitidine vis à vis des cellules 9KB qui est du même ordre⁵². et est bien supérieur à la cytotoxicité de la fagaronine sur P388

d) En revanche, in vivo sur P388, mise à part une activité marginale pour le seul composé **21b**, les dérivés préparés sont inactifs sur ce modèle. D'autres paramètres que ceux intervenant au niveau cellulaire tels le métabolisme ou la pharmacocinétique des drogues pourraient être responsables de ce fait.

Bien entendu, ces résultats biologiques présentent un caractère décevant. Toutefois, avant de conclure de façon définitive, il serait important de tester l'ensemble des dérivés sur un plus large éventail de modèles tumoraux. De plus, très récemment²⁵⁴, il a été montré que les Topoisomérase I et II étaient les cibles de, non seulement, la fagaronine mais aussi, dans une certaine mesure, de quelques dérivés ci-dessus. L'étude actuellement en cours, contribuera certainement à compléter nos informations à cet égard et notre connaissance des relations structures-activités des molécules préparées.

Partie expérimentale

Les solvants utilisés pour les réactions ci-dessous sont, à moins d'une précision, de qualité Normapur (Prolabo) et n'ont subi aucun traitement complémentaire. Les réactifs et produits de départ proviennent le plus souvent de la compagnie Aldrich et ne sont pas davantage purifiés.

Certains produits, dont la synthèse n'est pas décrite ici, ont été préparés au laboratoire dans le passé. Nous tenons à remercier de nouveau Mlle. C. Landras pour sa participation à ce travail.

La plupart des spectres RMN ^1H ont été réalisés sur un Bruker AC 200 en utilisant le tétraméthylsilane comme référence. Dans un grand nombre de cas des effets NOE ont été nécessaires pour l'attribution des signaux. De rares spectres simples ont été obtenus sur Varian XL 100 ou certains spectres compliqués sur Bruker AM 400. Nous tenons à remercier de nouveau Mme. C. Huel pour les interprétations et tous les spectres 2D.

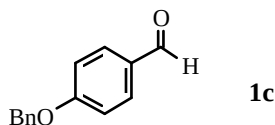
Toutes les analyses élémentaires ont été réalisées, sur les produits obtenus tels que décrits, par le centre de microanalyse du CNRS, 91190 Gif sur Yvette. Nous tenons à remercier ici les personnes de ce service pour la qualité de leur travail.

Dans de très rares cas, précisés, seul un échantillon a été purifié pour analyse, le restant du produit étant utilisé tel quel.

La plupart des spectres de masse ont été réalisés par le service de spectrométrie de masse de l'Université Paris-Sud.

Les points de fusion ont été pris sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés.

Préparation des aldéhydes et acétophénonés

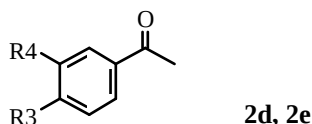
- Aldéhyde **1c**

Une suspension contenant 40 g (0,33 mol) de 4-hydroxybenzaldehyde, 46 ml (0,39 mol) de chlorure de benzyle et 72 g (0,52 mol) de carbonate de potassium dans 130 ml de DMF est agitée pendant deux jours à température ambiante. Celle-ci est versée sur un excès d'eau, le précipité est filtré, lavé à l'eau, recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 61,5 g (89 %) de l'aldéhyde **1c**.

4-benzyloxybenzaldehyde **1c** :

F = 72°C, RMN ^1H (DMSO D6) : 5.27 (s, 2H, CH₂ Bn), 7.20-7.96 (m, 9H, Ar), 9.92 (s, 1H, CHO).

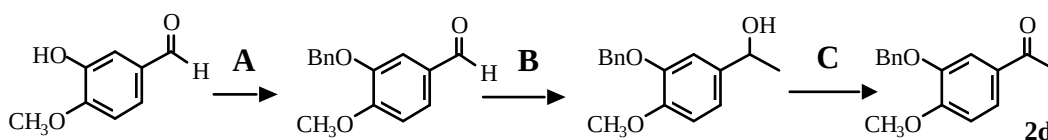
- Acétophénonés :



2	d	e
R3	OCH ₃	H
R4	OBn	OBn

- Acétophénone **2d** :

Synthèse en 3 étapes (une autre méthode nous paraît, a posteriori, envisageable²⁴⁴) :



A : Une suspension contenant 100 g (0,65 mol) de 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldehyde, 90,7 ml (0,7 mol) de chlorure de benzyle et 136 g (0,98 mol) de carbonate de potassium dans 260 ml de DMF est agitée pendant deux jours à température ambiante. La solution est évaporée sous vide de la pompe à palettes, l'huile est précipitée dans un large volume d'eau, le précipité est filtré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 147.5 g (92. 5%) d'aldéhyde.

4-méthoxy-3-benzyloxybenzaldehyde :

F = 63°C, RMN ^1H (CDCl₃) : 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.19 (s, 2H, CH₂Bn), 7.00 (d, 1H, J = 9.0, H6), 7.30-7.50 (m, 7H, Ar).

B : Une solution étherée de 1,5 mol d'iodure de méthylmagnésium est préparée. 147,1 g (0,61 mol) d'aldéhyde dissous dans 3,3 l d'éther sont rajoutés à cette solution goutte à goutte en deux heures. La suspension est agitée deux heures avant d'être filtrée. Le solide est lavé à l'éther.

Ces sels de magnésium sont alors hydrolysés au moyen d'une solution de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée, évaporée. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 116 g (73 %) d'alcool.

Note : Du THF comme solvant serait probablement plus indiqué pour cette réaction...

1-[3-benzyloxy-4-méthoxyphényl] éthanol.

F = 62°C, RMN ^1H (CDCl_3) : 1.43 (d, 3H, J = 6.4, CH_3), 1.74 (s (l), 1H, OH), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.81 (m, 1H, CH), 5.16 (s, 2H, CH_2 Bn), 6.85-7.5 (m, 8H, Ar).

C : Réactif de Jones : Une solution contenant 67 ml (1,26 mol) d'acide sulfurique de densité 1,24 et 230 ml d'eau est versée sur 80,6 g (0,8 mol) de chromate de potassium. On refroidit cette solution à 0°C.

Puis le réactif de Jones est ajouté goutte à goutte sur une solution contenant 99 g (0,38 mol) de l'alcool, décrit ci-dessus, dans 1,5 l d'acétone refroidie à 0°C. On laisse agiter 45 minutes, puis on rajoute alors 100 ml de méthanol avant de verser la solution sur un litre d'eau. L'acétone, contenue dans la solution, est évaporé à froid. L'insoluble obtenu est filtré, lavé à l'eau, recristallisé dans le cyclohexane (décoloration au moyen de noir animal). On obtient ainsi 86.7 g (88%) d'acétophénone **2d**.

4-méthoxy-3-benzyloxyacétophénone **2d** :

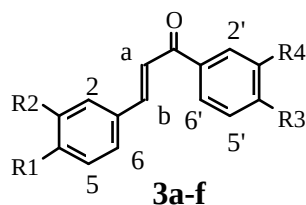
F = 78°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 5.19 (s, 2H, CH_2Ph), 6.86-7.57 (m, 8H, Ar).

- Acétophénone **2f** :

Une suspension contenant 54 g (0,4 mol) de parahydroxyacétophénone, 50 ml (0,44 mol) de chlorure de benzyle et 88,5 g (0,64 mol) de carbonate de potassium dans 130 ml de DMF est agitée deux jours à température ambiante, avant d'être versée sur un excès d'eau et acidifiée au moyen d'HCl 37%. Le précipité est extrait au toluène, la phase organique obtenue est lavée à la soude 20%, séchée (MgSO_4), évaporée à sec. L'huile obtenue est redissoute dans le cyclohexane bouillant, la solution est décolorée au noir animal trois fois, rééaporée sous vide de la pompe à palettes. On obtient ainsi 59,1 g d'une huile jaune claire, homogène en C.C.M., qui est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

Synthèse des chalcones



	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OCH ₃	OBn

- Mode opératoire général :

Une solution de 50 ml de soude 10 % est rajoutée à 0,28 mol d'acétophénone et 0,25 mol d'aldéhyde dissous dans 250 ml d'éthanol*. La solution est agitée de un à trois jours à température ambiante, avant d'être versée sur un large volume d'eau. Le précipité formé est lavé au moyen d'eau, séché et recristallisé dans le solvant indiqué.

* Dans le cas de la préparation de la chalcone **3a**, seulement 150 ml d'éthanol sont utilisés, la condensation étant catalysée par de la soude 20%.

3	a	b	c	d	e	f
%	81	83	80	92	87	83
Solvants	MeOH	EtOH	**	nBuOH	EtOH	MeOH
F (°C)	49	113	137	154	100	90
F [lit.]		116 [108]	135 [105]			
Anal.	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	C ₂₅ H ₂₄ O ₅	C ₂₃ H ₂₀ O ₃	C ₂₃ H ₂₀ O ₃
C calc. (exp.)	76,10 (75,8)	69,50 (69,4)	69,22 (69,0)	74,24 (74,4)	80,21 (80,3)	80,21 (80,1)
H calc. (exp.)	6,01 (6,0)	6,14 (6,3)	5,16 (5,2)	5,98 (5,91)	5,85 (6,0)	5,85 (5,7)
O calc. (exp.)		24,36 (24,2)	25,61 (25,8)			

** : Délité dans l'eau bouillante

RMN ¹H, CDCl₃ :

3',4-diméthoxy chalcone **3a** :

3.83, 3.87 (2s, 6H, OCH₃), 6.88-6.97 (m, 2H, H₃, H₅), 7.10 (ddd, 1H, J = 2.5, 2.7, 7.7, H_{4'}), 7.3 (m, 1H, H_{6'}), 7.36 (d, 1H, J = 15.7, H_a), 7.55-7.63 (m, 4H, H₂, H₆, H_{2'}, H_{5'}), 7.79 (d, 1H, J = 15.7, H_b).

3,4,3',4'-tétraméthoxychalcone **3b** :

3.90, 3.93, 3.937, 3.94 (4s, 12H, OCH₃), 6.87 (d, 1H, J = 8.3, H5'), 6.90 (d, 1H, J = 8.3, H5), 7.14 (d, 1H, J = 2.0, H2'), 7.23 (dd, 1H, J = 2.0, 8.3, H6'), 7.39 (d, 1H, J = 15.5, Ha), 7.60 (d, 1H, J = 2.0, H2), 7.65 (dd, 1H, J = 2.0, 8.3, H6), 7.74 (d, 1H, J = 15.5, Hb).

3,4-diméthoxy-3',4'-méthylènedioxychalcone **3c** :

3.91, 3.93 (2d, 6H, OCH₃), 6.04 (s, 2H, OCH₂O), 6.87 (2d, 2H, J = 8.2, H5, H5'), 7.13 (d, 1H, J = 1.9, H2), 7.21 (dd, 1H, J = 1.9, 8.2, H6), 7.33 (d, 1H, J = 15.6, Ha), 7.51 (d, 1H, J = 1.7, H2'), 7.63 (dd, 1H, J = 1.7, 8.2, H6'), 7.73 (d, 1H, J = 15.6, Hb).

3,4,4'-triméthoxy-3'-benzyloxychalcone **3d** :

3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (s, 2H, CH₂Bn), 6.89-6.94 (m, 2H, H3, H5), 7.17 (ddd, 1H, J = 1.0, 2.6, 8.2, H4'), 7.35 (d, 1H, J = 15.7, Ha), 7.33 (m, 10H, H2', H5', H6', H2, H6, Ar), 7.76 (d, 1H, J = 15.7, Hb).

4-méthoxy-3'-benzyloxychalcone **3e** :

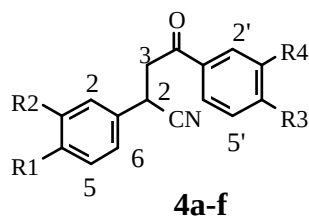
3.92, 3.930, 3.936 (3s, 9H, OCH₃), 5.20 (s, 2H, CH₂Bn), 6.87 (d, 1H, J = 8.2, H5), 6.93 (d, 1H, J = 8.0, H5'), 7.11 (d, 1H, J = 1.4, H2), 7.19 (dd, 1H, J = 1.4, 8.2, H6), 7.31 (d, 1H, J = 15.4, Ha), 7.28-7.69 (m, 7H, H2', H6', Ar), 7.70 (d, 1H, J = 15.4, Hb).

3'-méthoxy-4-benzyloxychalcone **3f** :

RMN ¹H, (DMSO d₆), 400 MHz :

3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.22 (s, 1H, CH₂Bn), 7.12-7.14 (m, 2H, H3, H5), 7.25 (m, 1H, H4'), 7.38 (m, 1H, H6'), 7.44-7.53 (m, 3H, Ha, Hb, H5'), 7.63 (m, 1H, H2'), 7.77 (m, 5H, ArBn), 7.90 (m, 2H, H2, H6).

Synthèse des céto-nitriles



	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OCH ₃	OBn

- Mode opératoire général :

Une solution contenant 0,48 mol de chalcone dans 900 ml d'éthoxyéthanol est portée à reflux. On ajoute alors 29,44 g (0,49 mol) d'acide acétique puis immédiatement après, en 3 minutes, une solution de 62,5 g (0,96 mol) de cyanure de potassium dans 125 ml d'eau est ajoutée au moyen d'une ampoule à brome. La solution est alors maintenue au reflux 10 minutes. La solution obtenue est versée sur de l'eau. En fonction de la molécule, une huile ou un précipité apparaît, traités respectivement comme suit :

- Extraction au CH₂Cl₂, lavage à l'eau, séchage de la phase organique (MgSO₄), concentration sous vide avant recristallisation du résidu.
- Filtration du précipité solide, lavage à l'eau avant recristallisation dans le solvant correspondant.

	a	b	c	d	e	f
%	60	85	84	85	79	43
Solvants	MeOH	AcOEt	Tol./ Hept.	EtOH	EtOH	EtOH
F (°C)	91	147	140	140	95	90
F [lit.]		144 [108]	146 [103]			
Anal.	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N	C ₁₉ H ₁₇ O ₅ N	C ₂₆ H ₂₅ O ₅ N	C ₂₄ H ₂₁ O ₃ N	C ₂₄ H ₂₁ O ₃ N
C calc. (exp.)	73,20 (73,2)	67,59 (67,4)	67,25 (67,4)	72,37 (72,4)	77,61 (77,6)	77,60 (77,6)
H calc. (exp.)	5,80 (5,8)	5,96 (6,1)	5,05 (5,1)	5,84 (5,9)	5,70 (5,6)	5,70 (5,61)
N calc. (exp.)	4,74 (4,8)	3,94 (4,1)	4,13 (4,2)	3,25 (3,3)	3,77 (3,8)	3,77 (3,8)
O calc. (exp.)		22,51 (22,3)	23,51 (23,8)			

RMN ^1H CDCl_3 :

2-(4-méthoxyphényl)-4-(3-méthoxyphényl)-4-oxobutyronitrile **4a** :

3.57 (m, 2H, CH_2), 3.81, 3.85 (2s, 6H, OCH_3), 4.52 (t, 1H, $J = 6.9$, H2), 6.86-6.95 (m, 2H, H3, H5), 7.13 (ddd, 1H, $J = 2.01, 2.02, 7.5$, H4'), 7.25-7.47 (m, 5H, H2, H6, H2', H5', H4').

2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3,4-diméthoxyphényl)-4-oxobutyronitrile **4b** :

3.44 (dd, 1H, $J = 6.3, 17.6$, H3), 3.65 (dd, 1H, $J = 7.7, 17.6$, H3), 3.85, 3.86, 3.91, 3.93 (4s, 12H, CH_3O), 4.50 (dd, 1H, $J = 6.3, 7.7$, H2), 6.81-6.97 (m, 4H, H2, H5, H6, H5'), 7.48 (m, 2H, H2', H6').

2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutyronitrile **4c** :

3.38 (dd, 1H, $J = 6.3, 17.6$, H3), 3.60 (dd, 1H, $J = 7.8, 17.6$, H3), 3.85, 3.87 (2s, 6H, OCH_3), 4.47 (dd, 1H, $J = 6.3, 7.8$, H2), 6.03 (s, 2H, OCH_2O), 6.81 (d, 1H, $J = 8.18$, H5), 6.82 (d, 1H, $J = 8.21$, H5'), 6.89 (d, 1H, $J = 2.1$, H2), 6.90 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.18$, H6), 7.38 (d, 1H, $J = 1.8$, H2'), 7.48 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.21$, H6').

2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(4-méthoxyphényl-3-benzyloxy)-4-oxobutyronitrile **4d** :

3.37 (dd, 1H, $J = 6.3, 17.6$, H3), 3.59 (dd, 1H, $J = 17.6, 7.7$, H3), 3.85, 3.87, 3.92 (s, 9H, OCH_3), 4.47 (dd, 1H, $J = 6.3, 7.7$, H2), 5.15 (s, 2H, CH_2Bn), 6.82 (d, 1H, $J = 8.4$, H5), 6.86 (m, 1H, H5'), 6.88 (d, 1H, $J = 2.1$, H2), 6.93 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.4$, H6), 7.23-7.53 (m, 7H, H2', H6', ArBn).

2-(4-méthoxyphényl)-4-(3-benzyloxyphényl)-4-oxobutyronitrile **4e** :

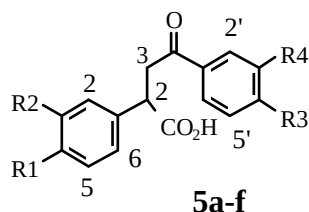
3.55 (m, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (m, 1H, H2), 5.10 (s, 2H, CH_2Bn), 6.90 (m, 2H, H3, H5), 7.10-7.55 (m, 11H, Ar).

4-(3-méthoxyphényl)-2-(4-benzyloxyphényl)-4-oxobutyronitrile **4f** :

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) :

3.68 (dd, 1H, $J = 5.8, 18.3$, H3), 4.0 (dd, 1H, $J = 6.0, 18.3$, H3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (dd, 1H, $J = 5.8, 6.0$, H2), 5.15 (s, 2H, CH_2Bn), 7.03-7.12 (m, 2H, H3, H5), 7.26 (m, 1H, H4'), 7.45-7.62 (m, 10H, H2, H6, H2', H5', H6', ArBn).

Synthèse des céto-acides



	a	b	c	d	e	f
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OCH ₃	OBn

Mode opératoire général

Une solution contenant 0,253 mol de céto-nitrile, 2,53 mol de soude dans 1,5 l d'éthanol à 30 % est chauffée sous argon au reflux durant 24 heures*. La solution est laissée à refroidir, acidifiée au moyen d'HCl 10 %. Le précipité qui se forme est filtré, séché, recristallisé dans le solvant indiqué dans le tableau.

* : Ne pas arrêter le chauffage avant 24 heures...

	a	b	c	d	e	f
%	78	85	51	94	87	77
Solvants	Toluène	EtOH	AcOH/H ₂ O	EtOH	Toluène	Toluène
F (°C)	164	195	182	188	156	138
F [lit.]		194 [108]	172 [103]			
Anal.	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	C ₂₆ H ₂₆ O ₇	C ₂₄ H ₂₂ O ₅	C ₂₄ H ₂₂ O ₅
C calc. (exp.)	68,78 (68,7)	64,16 (64,4)	63,68 (63,7)	69,32 (69,5)	73,83 (73,9)	73,83 (73,6)
H calc. (exp.)	5,77 (5,6)	5,92 (6,0)	5,06 (5,1)	5,82 (5,7)	5,68 (5,5)	5,68 (5,8)
N calc. (exp.)		29,92 (29,6)	31,25 (31,1)			

RMN ¹H CDCl₃ :

acide 2-(3-méthoxyphényl)-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutyrique **5a** :

3.26 (dd, 1H, J = 4.5, 17.7, H3), 3.79 (dd, J = 9.4, 17.7, H3), 3.80-3.85 (2s, 6H, OCH₃), 4.26 (dd, 1H, J = 4.5, 9.4, H2), 6.84-6.92 (m, 2H, H3, H5), 7.10 (ddd, 1H, J = 1.2, 2.8, 7.0, H4'), 7.26-7.55 (m, 5H, H2, H6, H2', H5', H6').

acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3,4-diméthoxyphényl)-4-oxobutyrique **5b** :

3.26 (dd, 1H, J = 17.3, 4.3, H3), 3.89 (dd, 1H, J = 10.0, 17.3, H3), 3.86, 3.88, 3.91, 3.93 (4s, 12H, OCH₃), 4.23 (dd, 1H, J = 4.3, 10.0, H2), 6.83 (d, 1H, J = 8.0, H5), 6.86 (d, 1H, J = 8.4, H5'), 6.89 (d, 1H, J = 2.1, H2), 6.93 (dd, 1H, J = 2.1, 8.0, H6), 7.5 (d, 1H, J = 2.0, H2'), 7.59 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4, H6').

acide 4-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutyrique **5c** :

3.18 (dd, 1H, J = 4.2, 17.9, H3), 3.78 (dd, 1H, J = 10.1, 17.9, H3), 3.87-3.87 (2s, 6H, OCH₃), 4.22 (dd, 1H, J = 4.2, 10.1, H2), 6.02 (s, 2H, OCH₂O), 6.81 (d, 1H, J = 8.0, H5), 6.82 (d, 1H, J = 8.1, H5'), 6.86 (d, 1H, J = 1.9, H2), 6.89 (dd, 1H, J = 1.9, 8.0, H6), 7.42 (d, 1H, J = 1.7, H2'), 7.55 (dd, 1H, J = 1.7, 8.1, H6').

acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3-benzyloxy-4-méthoxyphényl)-4-oxobutyrique **5d** (DMSO d6) :

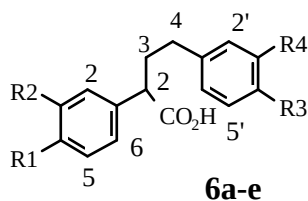
3.24-3.37 (m, 2H, CH₂3), 3.76, 3.79, 3.89, (3s, 9H, OCH₃), 4.04 (m, 1H, H2), 6.88-7.00 (m, 3H, H2, H5, H5'), 7.12 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0, H6), 7.36-7.51 (m, 5H, Ar Bn), 7.62 (d, 1H, J = 2.2, H2'), 7.74 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2, H6'), 12.29 (s, 1H, COOH).

acide 2-(4-méthoxyphényl)-4-(3-benzyloxyphényl)-4-oxobutyrique **5e** :

3.20 (dd, 1H, J = 2.5, 17.9, H3), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (dd, 1H, J = 9.5, 17.9, H3), 4.27 (dd, J = 2.5, 9.5, H2), 6.88 (m, 2H, H3, H5), 7.22-7.60 (m, 11H, Ar).

acide 4-(3 méthoxyphényl)-2-(4-benzyloxyphényl)-4-oxobutyrique **5f** (DMSO d6) :

3.27 (dd, 1H, J = 3.0, 16.9, H3), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (dd, 1H, J = 10.0, 16.9, H3), 4.10 (dd, 1H, J = 3.0, 10.0, H2), 5.12 (s, 2H, CH₂Bn), 7.02 (m, 2H, H3, H5), 7.20-7.60 (m, 11H, Ar, ArBn).

Synthèse des acides **6a-e**

	a	b	c	d	e
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OH	OCH ₃

Hydrogénation, mode opératoire général

Une solution contenant 0,39 g (2,2 mmol) de PdCl₂, 1 ml d'acide chlorhydrique 37 % et 2,2 ml d'eau est préparée. Celle-ci est alors complétée à 20 ml au moyen d'eau. Puis elle est ajoutée à 0,022 mol de céto-acide et 3,1 g de noir animal dans 150 ml d'acide acétique. La réaction est laissée à hydrogéner jusqu'à arrêt d'absorption d'hydrogène (de 4 heures à deux jours). Le charbon palladié est filtré, le filtrat est évaporé. Le résidu est délité dans un excès d'eau. Le précipité obtenu est filtré, séché puis recristallisé dans le solvant mentionné ci-dessous.

	a	b	c	d	e
%	92	89	-	95	96
Solvants	cyclohexane	MeOH/H ₂ O	-	EtOH/H ₂ O	EtOH/H ₂ O
F (°C)	97	123	80 ^a	105	128
F [lit.]		119 [108]	huile[103]		
Anal.	C ₁₈ H ₂₀ O ₄	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	C ₁₇ H ₁₈ O ₄
C calc. (exp.)	71,98 (71,8)	66,65 (66,9)		65,81 (65,5)	71,31 (71,6)
H calc. (exp.)	6,71 (6,8)	6,71 (6,7)		6,40 (6,3)	6,34 (6,3)
O calc. (exp.)		26,64 (26,7)			

a : Cristallise 2 mois après sa synthèse.

RMN ¹H, CDCl₃ :

acide 2-(4-méthoxyphényl)-4-(3-méthoxyphényl) butyrique **6a** :

2.00-2.53 (m, 4H, CH₂4, CH₂3), 3.54 (m, 1H, H2), 3.80, 3.81 (2s, 6H, OCH₃), 6.71-7.30 (m, 8H, Ar).

acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3,4-diméthoxyphényl) butyrique **6b** :

2.09 (m, 1H, H3), 2.30 (m, 1H, H3), 2.40-2.60 (m, 2H, CH₂4), 3.48 (t, 1H, J = 7.2, H2), 3.84, 3.85 (2s, 12H, OCH₃), 6.64-6.84 (m, 6H Ar).

acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3-méthylènedioxyphényl) butyrique **6c** :

(huile contenant des traces d'eau et d'éthanol).

1.98 (m, 1H, H3), 2.30 (m, 1H, H3), 2.47 (m, 2H, CH₂4), 3.46 (m, 1H, H2), 3.85 , 3.86 (2s, 6H, OCH₃), 5.90 (s, 2H, OCH₂O), 6.56 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8, H5), 6.62 (d, 1H, J = 1.5, H2), 6.70 (d, 1H, J = 7.8, H6), 6.78-6.87 (m, 3H, H2', H5', H6').

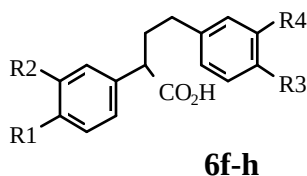
acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl) butyrique **6d** :

2.0-2.40 (m, 2H, CH₂3), 2.45-2.60 (m, 2H, CH₂4), 3.50 (m, 1H, H2), 3.87, 3.88 (2s, 9H, OCH₃), 6.63-6.84 (m, 6H, Ar), 7.26 (s, 1H, OH).

acide 2-(4-hydroxyphényl)-4-(3-méthoxyphényl) butyrique **6e** :

1.95-2.57 (m, 4H, CH₂3, CH₂4), 3.51 (dd, 1H, J = 4.5, 7.2, H2), 6.70-7.27 (m, 8H, Ar).

Mode opératoire général de reprotection :



	f	g	h
R1	OCH ₃	OCH ₃	OBn
R2	OCH ₃	OCH ₃	H
R3	OCH ₃	OCH ₃	H
R4	OiPr	OBn	OCH ₃

- Benzylation :

Une solution contenant 0.1 mol d'acide phénolé, 37.5 ml (0.4 mol) de chlorure de benzyle et 82.9 g (0.6 mol) de K₂CO₃ dans 600 ml d'acétone est chauffée au reflux sept jours. L'insoluble est filtré, lavé à l'acétone. Le filtrat est évaporé sous vide d'une pompe à palettes. L'huile obtenue est saponifiée une nuit par 35 g de KOH en solution dans 400 ml d'éthanol 75 %. On évapore l'éthanol, acidifie au moyen d'HCl 37 %, laisse cristalliser, filtre, lave à l'eau, sèche, recristallise dans les solvants indiqués.

- Isopropylation:

Une suspension contenant 33 g (0,095 mol) d'acide phénolé **6d**, 69 g (0,57 mol) de K₂CO₃, 33 ml (0,35 mol) de 2-bromopropane dans 200 ml de diméthylformamide est chauffée au reflux une nuit. Après filtration et évaporation, le mode opératoire est identique à celui décrit ci-dessus.

	f	g	h
%	73 ^a	96	97
Solvants	Heptane	Cyclohexane	Cyclohexane
F (°C)	103	118	116
F [lit.]	104 [114]		
Anal.	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	C ₂₆ H ₂₈ O ₆	C ₂₄ H ₂₄ O ₄
C calc. (exp.)	68,02 (67,8)	71,54 (71,8)	76,57 (76,3)
H calc. (exp.)	7,27 (7,2)	6,47 (6,6)	6,43 (6,5)
O calc. (exp.)			16,60 (16,6)

a : 73 % de cristaux. Les eaux mères de cristallisation, lorsqu'elles sont réévaporées, restent huileuse ou prennent en masse. Celle-ci sont néanmoins utilisées sans problème pour l'étape suivante.

RMN ^1H , CDCl_3 :

acide 2-(3,4-diméthoxyphényl)-4-[3-isopropoxy-4-méthoxyphényl] butyrique **6f** :

1.33 (d, 6H, $J = 6.2$, CH_3iPr), 2.05 (m, 1H, H3), 2.34 (m, 1H, H3), 2.50 (m, 2H, CH_2 4), 3.48 (t, 1H, $J = 7.4$, H2), 3.81, 3.85 (2s, 9H, OCH_3), 4.48 (sept, 1H, $J = 6.2$, HiPr), 6.64-6.84 (m, 6H, Ar).

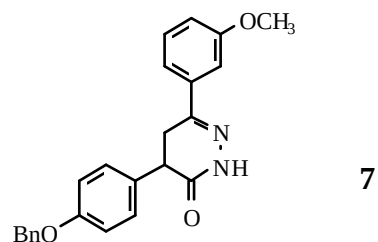
acide 4-(4-méthoxyphényl-3-benzyloxy)-2-(3,4-diméthoxyphényl) butyrique **6g** :

2.03 (m, 1H, H3), 2.32 (m, 1H, H3), 2.50 (m, 2H, CH_2 4), 3.46 (m, 1H, H2), 3.86 (s, 9H, OCH_3), 5.12 (s, 2H, CH_2Bn), 6.72-6.82 (m, 6H, Ar), 7.27-7.50 (m, 5H, ArBn).

acide 4-(3 méthoxyphényl)-2-(4-benzyloxyphényl) butyrique **6h** :

2.09-2.52 (m, 4H, CH_2 3, CH_2 4), 3.50 (m, 1H, H2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.06 (s, 2H, CH_2Bn), 6.70-7.41 (m, 13H, Ar, ArBn).

Synthèse du dérivé hydrazino **7** :



Une solution alcoolique à 50% d'eau contenant 3.9 g (0.01 mol) de céto acide **5f** et 0.8 g (0.015 mol) de potasse est évaporée sous vide. On rajoute alors 20 ml de diéthylène glycol et 1.7 ml (0.032 mol) d'hydrazine au résidu obtenu. Cette solution est chauffée au reflux avant de rajouter 1.6 g (0.03 mol) de potasse. Le reflux est maintenu durant 30 minutes. La solution est alors acidifiée, le précipité est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans le toluène. On obtient ainsi 3 g du dérivé **7**.

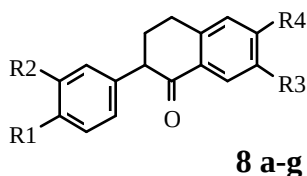
6-[3-méthoxyphényl]-4-[4-benzyloxyphényl]-4,5-dihydro-pyridazin-3(2H)-one **7** :

F = 173°C, Anal. C₂₄H₂₂N₂O₃ Calc. : 74.59 ; 5.74 ; 7.25. Trouvé : 74.5, 5.4, 7.4.

RMN ¹H, CDCl₃ (100 MHz) :

3.24 (m, 2H, CH₂5), 3.79 (m, 1H, H4), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.05 (s, 2H, CH₂Bn), 6.91-7.38 (m, 13H, Ar), 8.67 (s, 1H, NH).

Synthèse des 2-aryl-1-tétralones



	a	b	c	d	e	f	g
R1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OBn
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R3	H	OCH ₃	O	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R4	OCH ₃	OCH ₃	O	OBn	OiPr	OH	OCH ₃

- Cyclisation par POCl₃/K₂CO₃ :

Au mélange, prérefroidi à 0°C, contenant 0,082 mol d'acide et 25 g (0,18 mol) de K₂CO₃ dans 400 ml d'acétonitrile sont rajoutés, goutte à goutte, 38.3 ml (0,41 mol) de POCl₃. Après une heure d'agitation, on laisse revenir la solution à température ambiante, avant de chauffer au reflux léger. A la disparition de l'acide (4-8 heures, suivie en C.C.M.), la solution est versée avec précaution sur un excès de glace. Le précipité est extrait au CH₂Cl₂, la phase organique est lavée à la soude 5N avant d'être séchée (MgSO₄) **sans neutraliser***.

La solution est évaporée sous vide, les cristaux obtenus sont décolorés au noir animal et recristallisés dans les solvants correspondants.

* : Cette technique, guère orthodoxe, permet d'éliminer une impureté colorée au moment de la recristallisation du produit. Celle-ci n'est, bien entendu, pas applicable à la 2-aryl-1-tétralone **8e**, qui est extraite en milieu neutre.

	b	c	d	e	f ^c
%	72	81,5 a	30	76,7 b	69
Solvants	EtOH	Toluène	MeOH	Heptane	MeOH
F (°C)	140	162	140	123	170
F [lit.]	148 [108]	165 [103]		122 [114]	172 [114]
Anal.	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	C ₂₆ H ₂₆ O ₅	C ₂₂ H ₂₆ O ₅	C ₁₉ H ₂₀ O ₅
C calc. (exp.)	70,16 (69,9)	69,92 (70,1)	74,6 (74,9)	71,33 (71,2)	69,5 (69,2)
H calc. (exp.)	6,48 (6,2)	5,56 (5,6)	6,26 (6,3)	7,08 (7,0)	6,14 (6,3)
O calc. (exp.)	23,36 (23,3)	24,52 (24,4)			

a : depuis **6c**; b : depuis **6d**; c : hygroscopique.

RMN ^1H , CDCl_3 :

6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8b** :

2.38 (m, 2H, CH_2 3), 2.99 (m, 2H, CH_2 4), 3.68 (m, 1H, H2), 3.83, 3.84, 3.90, 3.93 (4s, 12H, OCH_3), 6.67 (s, 1H, H5), 6.70-6.84 (m, 3H, H2', H6', H5'), 7.56 (s, 1H, H8).

2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-méthylènedioxy-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8c** :

2.29-2.40 (m, 2H, CH_2 3), 2.93-3.00 (m, 2H, CH_2 4), 3.66 (m, 1H, H2), 3.83-3.84 (2s, 6H, OCH_3), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 6.66 (s, 1H, H5), 6.69 (d, 1H, $J = 2.0$, H2'), 6.70 (dd, 1H, $J = 2.0$, 8.6, H6'), 6.82 (d, 1H, $J = 8.6$, H5'), 7.50 (s, 1H, H8).

2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8d** :

2.39 (m, 2H, CH_2 3), 2.94 (m, 2H, CH_2 4), 3.69 (m, 1H, H2), 3.84, 3.86, 3.93 (3s, 9H, OCH_3), 5.22 (s, 2H, CH_2Bn), 6.73-6.80 (m, 4H, H5, H2', H5', H6'), 7.41 (m, 5H, Ar Bn), 7.61 (s, 1H, H8).

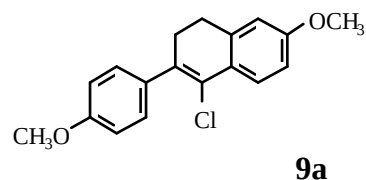
2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-isopropyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8e** :

1.41 (d, 6H, $J = 6$, CH_3 iPr), 2.38 (m, 2H, CH_2 3), 2.94 (m, 2H, CH_2 4), 3.68 (m, 1H, H2), 3.84, 3.85, 3.88 (3s, 9H, OCH_3), 4.66 (sept, 1H, $J = 6$, H iPr), 6.67-6.84 (m, 4H, H5, H2', H5', H6'), 7.56 (s, 1H, H8).

6-hydroxy-7-méthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8f** :

2.34 (m, 2H, CH_2 3), 2.95 (m, 2H, CH_2 4), 3.68 (m, 1H, H2), 3.80, 3.81, 3.91 (3s, 9H, OCH_3), 6.11 (s(br), 1H, OH), 6.69 (dd, 1H, $J = 2.1$, 8.6, H6'), 6.70 (d, 1H, $J = 2.1$, H2'), 6.76 (s, 1H, H5), 6.82 (d, 1H, $J = 8.6$, H5'), 7.57 (s, 1H, H8).

Cette technique appliquée à l'acide **6a** donne avec un rendement de 19 % (isolé par chromatographie) le dérivé chlorovinyle **9a** en une heure de réaction.



1-chloro-6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène **9a** :

F = 150 °C, Anal : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$. Calc. : 71.88, 5.7, 11.79 Trouvé : 71.8, 5.7; 11.5.

RMN ^1H , CDCl_3 :

2.62-2.94 (m, 4H, H3, H4), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 6.75 (m, 1H, H5), 6.84-6.98 (m, 3H, H7, H3', H5'), 7.35-7.44 (m, 2H, H2', H6'), 7.66 (d, 1H, $J = 8.0$, H8).

- Cyclisation par POCl₃ seul :

Une solution contenant 0,003 mol d'acide et 20 ml de POCl₃ est chauffée au reflux 15 minutes (une heure dans le cas de la préparation de **8g**). Celle-ci est versée sur un excès de glace, le précipité est filtré, lavé à l'eau, adsorbé sur silice et chromatographié en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle puis recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi les 2-aryl-1-tétralones ainsi qu'une fraction des acides de départ. Des temps de chauffage plus longs n'aboutissent qu'à la formation du dérivé chlorovinylé dans le cas de l'acide **8a** et à la dégradation des réactifs dans les autres cas.

8	a	g
% Pd. de départ	20	23
%	32	17
F (°C)	125	121
Anal.	C ₁₈ H ₁₈ O ₃	C ₂₄ H ₂₂ O ₃
C calc. (exp.)	76,57 (76,7)	80,42 (80,5)
H calc. (exp.)	6,43 (6,4)	6,19 (6,1)

RMN ¹H, CDCl₃ :

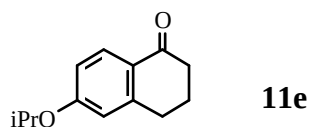
6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8a** :

2.35-2.47 (m, 2H, CH₂4), 2.97-3.08 (m, 2H, CH₂3), 3.72 (m, 1H, H2), 3.80-3.87 (2s, 6H, OCH₃), 6.72 (d, 1H, J = 2.4, H5), 6.83-6.91 (m, 3H, H6, H3', H5'), 7.08-7.16 (m, 2H, H2', H6'), 8.09 (d, 1H, J = 8.6, H8).

6-méthoxy-2-(4-benzyloxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one **8g** :

400 MHz :

2.36-2.41 (m, 2H, CH₂4), 3.00-3.09 (m, 2H, CH₂3), 3.72 (dd, 1H, J = 7.0, 9.0, H2), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.06 (s, 2H, CH₂Bn), 6.73 (d, 1H, J = 2.5, H5), 6.86 (dd, 1H, J = 9.0, 2.5, H6), 6.95-6.97 (m, 2H, H3', H5'), 7.11-7.13 (m, 2H, 2H, H2', H6'), 7.27-7.45 (m, 5H, ArBn), 8.06 (d, 1H, J = 9.0, H8).

Préparation de la tétralone **11e****A** : Déméthylation de la 6-méthoxy-1-tétralone :

Une solution contenant 52.8 g (0.3 mol) de tétralone **11a** dans 500 ml d'acide bromhydrique 47 % est chauffée au reflux durant cinq heures. Au refroidissement, le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide. On obtient 39.30 g de 6-hydroxy-1-tétralone **10** utilisables directement pour l'étape suivante.

6-hydroxy-1-tétralone **10** :

F = 153°C (lit²⁵²: 156°C).

RMN ¹H, CDCl₃ :

2.10 (m, 2H, CH₂3), 2.62 (m, 2H, CH₂4), 2.86 (m, 2H, CH₂2), 6.71 (d, 1H, J = 2.4, H5), 6.28 (dd, 1H, J = 2.4, 8.5, H7), 7.30 (s (l), 1H, OH), 7.97 (d, 1H, J = 8.5, H8).

B : Isopropylation de la 6-hydroxy-1-tétralone :

Une suspension contenant 38 g (0.234 mol) de 6-hydroxy-1-tétralone, 115 g (0.93 mol) de bromure d'isopropyle et 194 g (1.3 mol) de K₂CO₃ dans 500 ml de DMF est chauffée au reflux durant deux heures. Le carbonate est filtré, la phase organique est évaporée, le résidu obtenu est dissous dans le CH₂Cl₂. Cette phase est lavée à l'eau, séchée (MgSO₄), évaporée puis distillée. On obtient ainsi 40.5 g (65% depuis **11a**) de tétralone **11e**.

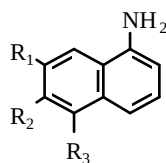
6-isopropoxy-1-tétralone **11e** :

Eb = 173°C/9 mm, F < 50°C. Anal.C₁₃H₁₆O₂. Calc : 76.44, 7.90, 15.66 Trouvé: 76.1, 7.6, 15.7.

RMN ¹H, CDCl₃ :

1.33 (d, 6H, J = 6.1, HiPr), 2.08 (m, 2H, CH₂3), 2.56 (m, 2H, CH₂4), 2.90 (m, 2H, CH₂2), 4.60 (sept, 1H, J = 6.1, HiPr), 6.64 (d, 1H, J = 2.3, H5), 6.76 (dd, 1H, J = 2.3, 8.7, H7), 7.95 (d, 1H, J = 8.7, H8).

Synthèse des naphtylamine

**12 a-e**

12	a	b	c	d	e
R1	H	H	OCH ₃	CH ₃	H
R2	OCH ₃	H	H	H	OiPr
R3	H	H	H	CH ₃	H

- Mode opératoire général

Une solution contenant 0.1 mol de tétralone, 0.1 mol de benzylamine et 30 g de tamis moléculaire 4 Å (Aldrich, sec, aucun traitement complémentaire) est chauffée au reflux. L'ensemble est filtré afin d'éliminer le tamis moléculaire qui est rincé avec 50 ml de toluène et le filtrat est transféré dans un autoclave en acier inoxydable de 500 ml. On y rajoute 0,03 mol de palladium sur charbon 10 %. L'autoclave est chauffé à 150°C durant cinq heures. La solution obtenue est filtrée, diluée dans le CH₂Cl₂, acidifiée au moyen d'acide chlorhydrique concentré. Dans tous les cas (sauf **12e**) le chlorhydrate précipitant est filtré, lavé avec du CH₂Cl₂. La phase organique est, dans deux cas, conservée afin d'isoler les dérivés N-benzylés (Cf. plus bas).

Le solide obtenu est redissous dans un mélange ammoniacal 10 % - CH₂Cl₂, la phase organique est lavée à l'eau, séchée (K₂CO₃) et évaporée. L'huile obtenue est distillée sous vide de la pompe à palettes. Les naphtylamine obtenues ainsi sont, dans certains cas, recristallisées afin d'obtenir un produit parfaitement incolore.

* : Dans le cas de la naphtylamine **12e**, le chlorhydrate étant partiellement soluble dans le milieu, celui-ci est réextrait après cette "étape" d'hydrolyse acide. La phase organique ainsi obtenue est traitée comme ci-dessus.

12	a	b	c	d	e
%	34	38	38	42	31
Solvants	-	-	heptane	heptane	heptane
Eb(°C)/0.01 mm	135-140	120-125	130-135	120-125	140-142
F (°C)	67		78	53	71
F [lit.]	73 [251]		76 [250]		
Anal.	C ₁₁ H ₁₁ NO		C ₁₁ H ₁₁ NO	C ₁₂ H ₁₃ N	C ₁₃ H ₁₅ NO
C calc. (exp.)	76,28 (76,0)		76,28 (76,4)	84,17 (83,9)	77,58 (77,8)
H calc. (exp.)	6,40 (6,4)		6,40 (6,2)	7,65 (7,6)	7,51 (7,6)
N calc. (exp.)	8,09 (7,8)		8,09 (8,0)	8,18 (8,4)	7,95 (8,0)
O calc. (exp.)	9,24 (9,4)				

RMN ^1H , CDCl_3 :

1-amino-6-méthoxynaphtalène **12a** :

3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s(l.), 2H, NH_2), 6.63 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.0$, H2), 7.07-7.30 (m, 4H, H3, H4, H5, H7), 7.75 (d, 1H, $J = 9.6$, H8).

1-amino-naphtalène **12b** :

identique au produit commercial

1-amino-7-méthoxynaphtalène **12c** :

3.76 (s(l.), 2H, NH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.2$, H2), 7.07-7.20 (m, 3H, H3, H6, H8), 7.29 (d(l.), 1H, $J = 8.6$, H4), 7.72 (d, 1H, $J = 8.9$, H5).

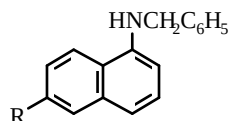
1-amino-5,7-diméthyl-naphtalène **12d** :

2.51 (s, 3H, 7CH_3), 2.66 (s, 3H, 5CH_3), 4.34 (s(l.), 2H, NH_2), 6.83 (dd, 1H, $J = 1.1, 8.4$, H2), 7.19 (s, 1H, H6), 7.28 (dd, 1H, $J = 7.3, 8.4$, H3), 7.46 (ddd, 1H, $J = 0.9, 1.1, 7.3$, H4), 7.51 (s(l.), 1H, H8).

1-amino-6-isopropyloxy-naphtalène **12e** :

1.40(d, 6H, $J = 6.1$, HiPr), 3.96 (s(l.), 2H, NH_2), 4.70 (sept, 1H, $J = 6.1$, HiPr), 6.63 (dd, 1H, $J = 1.6, 6.7$, H2), 7.06-7.28 (m, 4H, H3, H4, H5, H7), 7.72 (d, 1H, $J = 9.1$, H8).

- Isolement des dérivés N-Benzylés :



13a: R = OCH_3

13b: R = H

Dans les cas correspondants, la solution obtenue après filtration des chlorhydrates de naphtylamines est réextraite au moyen de CH_2Cl_2 en milieu basique. La phase organique est lavée, séchée (K_2CO_3). La fraction distillant sous vide de la pompe à palettes, entre 180 et 200°C contient les dérivés N-Benzylés qui sont recristallisés dans l'heptane.

N-benzyl-1-amino-6-méthoxynaphtalène **13a** :

F = 87 °C. Anal. : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$. Calc: 82.1, 6.51, 5.32. Trouvé : 82.1, 6.5, 5.5.

RMN ^1H , CDCl_3 :

3.91 (s, 3H, CH_3), 4.48 (s, 2H, CH_2Bn), 5.2 (s(l.), 1H, NH), 6.65 (d, 1H, $J = 7.2$, H2), 7.06-7.45 (m, 9H, H3, H4, H5, H7 et ArBn), 7.76 (d, 2H, $J = 8.8$, H8).

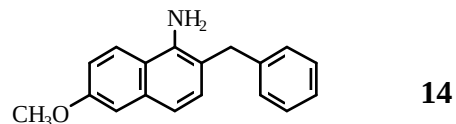
N-benzyl-1-aminonaphtalène **13b** :

F = 69 °C, lit.²⁴⁹ : 71 °C. Anal. : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$. Calc : 87.52, 6.48, 6.00. Trouvé : 87.6, 6.4, 6.0.

RMN ^1H , CDCl_3 :

4.51 (s, 2H, CH_2Bn), 4.9 (s(l.), 1H, NH), 6.67 (dd, 1H, $J = 1.5, 8.0$, H2), 7.25-7.48 (m, 9H, H3, H4, H5, H7 et ArBn), 7.51-7.86 (m, 2H, H8, H6).

- Isolement du composé C-Benzylé **14** :



Sur une expérience partant de 80 g de 6-méthoxy-1-tétralone, après avoir distillé la naphtylamine **12a**, une seconde fraction est distillée. On obtient ainsi le dérivé C-benzylé (Eb > 180°C/0.01 mm). Celui-ci est recristallisé dans le méthanol (5,8 % dans ce cas).

1-amino-2-benzyl-6-méthoxy-naphthalène **14** :

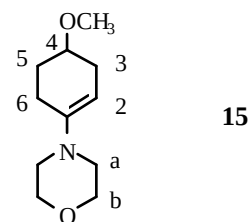
F = 87°C. m/z = M⁺ = 263. Anal. : C₁₈H₁₇NO. Calc : 82.1, 6.51, 5.32. Trouvé : 81.8, 6.6, 5.3

RMN ¹H (DMSO d6) :

3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 5.41 (s, 2H, NH₂), 7.05 (d, 1H, J = 8.2, H₄), 7.06 (dd, 1H, J = 2.8, 9.2, H₇), 7.15 (d, 1H, J = 2.8, H₅), 7.07 (d, 1H, J = 8.2, H₃), 7.17-7.31 (m, 5H, ArBn), 8.11 (d, 1H, J = 9.0, H₈).

La substitution en 2 a été confirmée par effet Overhauser.

Synthèse du 1-N-morpholino-4-méthoxycyclohex-1-ène :



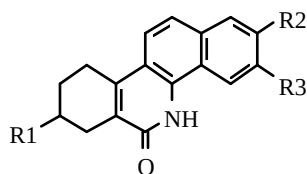
Dans un ballon muni d'un Dean-Stark, on chauffe, au reflux du toluène, 10 g (0.077 mol) de 4-méthoxycyclohexanone, 0.86 (0.005 mol) d'acide paratoluène sulfonique et 7.3 ml (0.084 mol) de morpholine. Au bout de 16 heures de reflux, la solution est évaporée puis distillée sous vide de la trompe à eau (Eb = 153-160 °C/15 mm). On obtient ainsi 9.80 g d'énamine utilisables pour l'étape suivante. Celle-ci, comme toutes les énamines commerciales, doit être conservée à 4°C.

4-méthoxy-1-N-morpholinocyclohex-1-ène **15** :

RMN ^1H (CDCl_3) :

1.50-2.60 (m, 6H, H3, H5, H6), 2.70 (m, 4H, Ha), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (m, 1H, H4), 3.65 (m, 4H, Hb), 4.45 (m, 1H, H2)

Synthèse des tétrahydro-7,8,9,10-benzo[c]phénanthridinones

**16a-f**

16	a	b	c	d	e	f
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr	OH
R3	H	H	H	OCH ₃	H	H

Mode opératoire général :

Dans une solution de 150 ml de dichlorobenzène contenant 0,0636 mol de naphtylamine, du chlorure d'hydrogène sec est barboté jusqu'à la fin de la précipitation du chlorhydrate de naphtylamine. 0,022 mol de triphosgène est rajouté à la spatule, avant de chauffer au reflux à la flamme jusqu'à disparition du précipité (10 minutes environ). On laisse la solution refroidir 10 minutes avant de rajouter 0,066 mol d'énamine. Après de nouveau 10 minutes d'agitation, celle-ci est chauffée au reflux durant 15 minutes. La solution obtenue est évaporée, diluée dans le CH₂Cl₂. L'insoluble est filtré, lavé au CH₂Cl₂, cette fraction de lavage est conservée. L'insoluble est alors lavé à l'eau, au méthanol puis au CH₂Cl₂. On obtient ainsi les composés **16a-e** analytiquement purs.

La fraction de lavage mise à part est évaporée puis mise à réagir durant une semaine avec 150 g d'acide sulfurique 70 %. Cette solution est diluée dans un excès d'eau, le précipité est filtré avant de subir le même traitement que l'insoluble obtenu précédemment, sauf qu'il nécessite une recristallisation dans le dichlorobenzène pour être analytiquement pur.

Dans le cas de la naphtylamine **12e**, l'insoluble obtenu par l'action de l'acide sulfurique est délité dans le méthanol au reflux, filtré puis séché. On obtient ainsi le produit désisopropylé **16f** sous forme de monohydrate.

16	a	b	c	d	e	f *
%	73	54	58	31	42	22
F (°C)	> 260	> 260	> 260	> 260	> 260	> 260
F [lit.]	340 [137]					
Anal.	C ₁₇ H ₁₅ NO	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄
C calc. (exp.)	81,90 (81,6)	73,77 (73,8)	77,40 (77,3)	77,40 (77,0)	74,75 (74,7)	69,00 (69,2)
H calc. (exp.)	6,06 (6,0)	6,19 (6,1)	6,13 (6,1)	6,13 (6,0)	6,87 (6,8)	6,11 (6,1)
N calc. (exp.)	5,62 (5,6)	4,53 (4,5)	5,01 (5,0)	5,01 (4,9)	4,15 (4,1)	4,47 (4,4)
O calc. (exp.)				11,46 (11,4)	14,22 (14,2)	20,42 (19,9)

* : Monohydrate

RMN ^1H , CF_3COOD :

7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16a** :

1.82 et 1.79 (m, 4H, CH_2 8, CH_2 9), 2.62 (m, 2H, CH_2 10), 3.01 (m, 2H, CH_2 7), 7.52-7.60 (m, 2H, H2,H3), 7.65 (m, 2H, H11, H12), 7.73 (m, 1H, H1), 8.13 (m, 1H, H4).

2,8-diméthoxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16b** :

2.19 (m, 2H, CH_2 10), 2.99 (m, 2H, CH_2 9), 3.27 (m, 2H, CH_2 7), 3.56-3.81 (2s, 6H, OCH_3), 4.05 (s(l), 1H, H8), 7.32 (m, 2H, H1, H3), 7.75 (m, 2H, H11, H12), 8.29 (d, 1H, $J = 9.0$, H4).

2-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16c** :

1.88 (m, 4H, CH_2 8, CH_2 9), 2.69 (m, 2H, CH_2 10), 3.12 (s, 2H, CH_2 7), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.26 (m, 2H, H1, H3), 7.74 (m, 2H, H11, H12), 8.19 (d, 1H, $J = 9.7$, H4).

3-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16d** :

1.87 (m, 4H, CH_2 8, CH_2 9), 2.74 (m, 2H, CH_2 10), 3.15 (m, 2H, CH_2 7), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.32 (d, 1H, $J = 8.8$, H2), 7.66-7.99 (m, 4H, H1, H4, H11, H12).

8-méthoxy-2-isopropyloxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16e** :

1.27 (d, 6H, $J = 6.2$, CH_3iPr), 2.12 (m, 2H, CH_2 9), 2.90-3.25 (m, 4H, CH_2 7, CH_2 10), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (m, 1H, H8), 4.68 (sept, 1H, $J = 6.2$, HiPr), 7.26-7.30 (m, 2H, H1, H3), 7.67 (m, 2H, H11, H12), 8.22 (d, $J = 9.8$, 1H, H4).

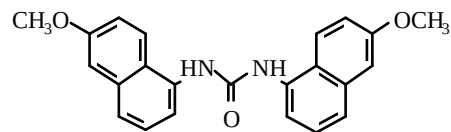
2-hydroxy-8-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrobenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **16f** :

(mono hydrate)

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) :

1.82-2.00 (m, 2H, CH_2 9), 2.39 (m, 1H, H7), 2.75-2.95 (m, 3H, H7, CH_2 10), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (m, 1H, H8), 7.09 (dd, 1H, $J = 2.5, 9.0$, H3), 7.16 (d, 1H, $J = 2.5$, H1), 7.43 (d, 1H, $J = 8.9$, H12), 7.63 (d, 1H, $J = 8.9$, H11), 8.69 (d, 1H, $J = 9.0$, H4), 9.93 (s(l), 1H, NH), 11.81 (s(l), 1H, OH).

Caractérisation de la N,N'-[6-méthoxynapht-1-yl]urée :

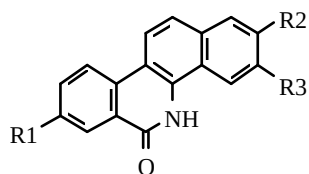


RMN ^1H (CF_3COOD) :

3.31 (s, 6H, OCH_3), 7.10-7.85 (m, 10H, Ar)

Ce produit se forme dans les conditions décrites page 81. A noter qu'il possède les mêmes caractéristiques d'insolubilité et de point de fusion très élevé que les benzo [c] phénanthridinones.

Synthèse des benzo[c]phénanthridinones

**17a-e**

	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H

- Mode opératoire général

Une suspension contenant 0.025 mol. de tétrahydro-7,8,9,10-benzo[c]phénanthridine et 0.5 g (0.00046 mol) de palladium sur charbon 10 % dans 50 ml de diphényloxyde est chauffée au reflux durant 24 heures. Celle-ci est diluée dans l'heptane, le précipité obtenu est filtré. Celui-ci est recristallisé dans le dichlorobenzène ou placé en extraction continue (cas **17a**, **17b**) durant 7 jours au moyen de dichlorobenzène, afin d'éliminer le palladium sur charbon.

17	a	b	c	d	e
%	77	89	84	44	88
F (°C)	> 260	> 260	> 260	> 260	> 260
F [lit.]	329 (118)				
Anal.	C ₁₇ H ₁₁ NO	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃
C calc. (exp.)	83,24 (82,2)	74,74 (75,0)	78,53 (78,2)	78,53 (78,4)	75,66 (75,3)
H calc. (exp.)	4,52 (4,5)	4,95 (4,9)	4,76 (4,4)	4,76 (4,5)	5,74 (5,7)
N calc. (exp.)	5,71 (5,7)	4,59 (4,5)	5,09 (4,7)	5,09 (5,1)	4,2 (4,31)
O calc. (exp.)				11,62 (11,6)	14,4 (14,3)

RMN ¹H, CF₃COOD :

benzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **17a** :

7.24-7.72 (m, 8H, Ar), 8.00 (d, 1H, J = 8.3, H1), 8.07 (d, 1H, J = 8.1, H10).

2,8-diméthoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **17b** :

3.80 et 3.82 (2s, 6H, OCH₃), 6.93 (m, 2H, H1, H3), 7.36 (m, 3H, H7, H9, H12), 7.61 (d, 1H, J = 9.4, H11), 7.75 (d, 1H, J = 8.6, H10), 7.95 (d, 1H, J = 8.2, H4).

2-méthoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **17c** :

3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (m, 2H, H1, H3), 7.46 (m, 3H, H8, H9, H10), 7.74 (m, 2H, H11, H12), 8.00, 8.04 (2s, 2H, H7, H4).

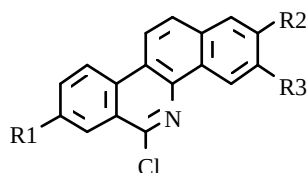
3-méthoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **17d** :

3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.93 (d, 1H, J = 8.6, H2), 7.48 (m, 4H, H1, H12, H8, H9), 7.68 (m, 2H, H10, H11), 8.06 (m, 2H, H4, H7).

8-méthoxy-2-isopropoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **17e** :

1.27 (d, 6H, J = 6.1, CH₃iPr), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (m, 1H, HiPr), 6.90-7.76 (m, 8H, Ar).

Synthèse des 6-chlorobenzo[c]phénanthridines

**18a-e**

	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H

Méthode générale :

Une solution de 0.022 mol de benzo[c]phénanthridinone **17** dans 40 ml de POCl₃ est chauffée au reflux durant 2 heures. Celle-ci est alors versée sur un excès de glace, alcalinisée au moyen d'ammoniaque concentrée et laissée précipiter durant 3 heures. Le précipité est ensuite filtré, lavé à l'eau, séché, recristallisé dans l'heptane.

18	a	b	c	d	e
%	77	73	91	63	89
F (°C)	152	177	191	157	131
Anal.	C ₁₇ H ₁₀ NCl	C ₁₉ H ₁₄ NClO ₂	C ₁₈ H ₁₂ NClO	C ₁₈ H ₁₂ NClO	C ₂₁ H ₁₈ NClO ₂
C calc. (exp.)	77,42 (77,2)	70,48 (70,6)	73,6 (73,8)	73,6 (73,7)	71,69 (71,4)
H calc. (exp.)	3,82 (3,7)	4,36 (4,5)	4,12 (4,0)	4,12 (4,4)	5,16 (5,2)
N calc. (exp.)	5,31 (5,3)	4,33 (4,1)	4,77 (4,6)	4,77 (4,5)	3,98 (3,8)
Cl calc. (exp.)	13,44 (13,3)	10,95 (11,3)	12,07 (12,2)	12,07 (11,8)	10,08 (9,8)
O calc. (exp.)				5,45 (5,5)	9,09 (9,1)

RMN ¹H, CDCl₃ :

6-chlorobenzo[c]phénanthridine **18a** :

7.64-7.78 (m, 3H, H2, H3, H9), 7.85-8.01 (m, 2H, H1, H8), 7.98 (d, 1H, J = 9.0, H12), 8.43 (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.51 (dd, 1H, J = 1.1, 8.3, H10), 8.61 (dd, 1H, J = 0.5, 8.4, H7), 9.27 (ddd, 1H, J = 0.5, 1.5, 6.5, H4).

6-chloro-2,8-diméthoxybenzo[c]phénanthridine **18b** :

3.98-4.02 (2s, 6H, OCH₃), 7.26 (m, 1H, H1), 7.38 (dd, 1H, J = 2.5, 9.1, H3), 7.51 (dd, 1H, J = 2.6, 9.1, H9), 7.77 (d, 1H, J = 2.6, H7), 7.89 (d, 1H, J = 9.0, H12), 8.36 (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.51 (d, 1H, J = 9.1, H10), 9.14 (d, 1H, J = 9.1, H4).

6-chloro-2-méthoxybenzo[c]phénanthridine **18c** :

3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.27 (d, 1H, J = 2.6, H1), 7.36 (dd, 1H, J = 2.6, 9.2, H3), 7.73 (m, 2H, H8-H9), 7.92 (d, 1H, J = 9.0, H12), 8.44 (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.52 (d, 1H, J = 8.5, H10), 8.62 (d, 1H, J = 8.3, H7), 9.18 (d, 1H, J = 9.2, H4).

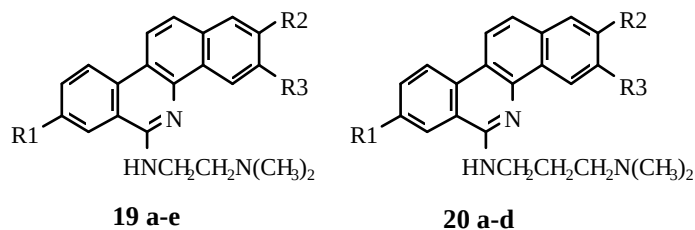
6-chloro-3-méthoxybenzo[c]phénanthridine **18d** :

4.11 (s, 3H, OCH₃), 7.33 (dd, 1H, J = 2.6, 8.8, H2), 7.78 (ddd, J = 1.1, 7.1, 8.2, H8), 7.87 (d, 1H, J = 9.0, H12), 7.93 (ddd, 1H, J = 1.2, 7.1, 8.3, H9), 7.97 (d, 1H, J = 8.8, H1), 8.36 (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.55 (dd, 1H, J = 1.1, 8.3, H10), 8.64 (d, 1H, J = 2.5, H4), 8.68 (d, 1H, J = 8.2, H7).

6-chloro-8-méthoxy-2-isopropyloxybenzo[c]phénanthridine **18e** :

1.44 (d, 6H, J = 6.0, CH₃iPr), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.77 (sept, 1H, J = 6.0, HiPr), 7.27 (d, 1H, J = 2.4, H1), 7.34 (dd, 1H, J = 2.4, 9.1, H3), 7.52 (dd, 1H, J = 2.7, 9.1, H9), 7.79 (d, 1H, J = 2.7, H7), 7.87 (d, 1H, J = 9.0, H12), 8.36 (d, 1H, J = 9, H11), 8.52 (d, 1H, J = 9.1, H10), 9.14 (d, 1H, J = 9.1, H4).

Synthèse des 6-aminobenzo[c]phénanthridines



	a	b	c	d	e
R1	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃
R2	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OiPr
R3	H	H	H	OCH ₃	H

Méthode générale :

Sous argon, une solution 0.005 mol de 6-chlorobenzo[c]phénanthridine **18** dans 0.2 mol de N, N-diméthylalkylamine est chauffée au reflux durant trois heures. La solution est évaporée, avant de la redissoudre dans le CH₂Cl₂. Cette phase organique est lavée au moyen d'une solution de soude 5 %, neutralisée, séchée (K₂CO₃) avant d'être évaporée. La base libre ainsi obtenue est salifiée au moyen de 2,2 équivalents d'acide méthanesulfonique par dans l'acétone anhydre. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'acétone et séché.

		Rdt	F	Micro-analyse : Calc. / Trouvé					Masse ^a
	Formule	(%)	(°C)	C	H	N	O	S	MH ⁺ (100%)
19a :	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₆ S ₂ , 0.7 CH ₃ SO ₃ H, 0.8 H ₂ O	50	160	48.30	5.71	7.13		14.69	
				48.3	5.4	7.1		14.8	
19b :	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₈ S ₂ , 2 H ₂ O	76	>260	49.74	6.18	6.96		10.62	
				49.3	6.2	7.0		10.5	
19c :	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₇ S ₂ , 2 H ₂ O	90	210	50.25	6.15	7.32		11.18	
				50.5	6.0	7.4		11.4	
19d :	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₇ S ₂ , 0.7 CH ₃ SO ₃ H, 0.2 H ₂ O	81	182	48.62	5.65	6.89	24.65	14.19	346
				48.3	5.6	6.9	24.7	14.4	
19e :	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₈ S ₂ , 2 H ₂ O	30 b	202	51.33	6.54	6.65	25.32	10.15	
				51.1	6.1	6.7	25.2	10.4	
20a :	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₆ S ₂	58	217	55.26	5.99	8.06		12.29	
				55.1	5.9	7.78		12.19	
20b :	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₈ S ₂ , 2 H ₂ O	89	>260	50.55	6.36	6.8		10.38	
				50.5	6.2	6.9		10.5	
20c :	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₇ S ₂ , 2 H ₂ O	78	248	51.09	6.35	7.15		10.91	
				50.7	6.3	7.2		11.0	
20d :	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₇ S ₂ , 0.5 H ₂ O	86	211	53.55	6.11	7.49	21.40	11.44	360
				53.7	5.9	7.1	21.5	11.8	

a : Ionisation chimique (NH₃) du sel, introduction directe.

b : Une chromatographie de la base libre sur alumine neutre (5% d'eau) s'avère nécessaire en éluant tout d'abord au moyen de CH₂Cl₂ pur puis au moyen d'un mélange CH₂Cl₂-(éthanol/NH₃ 1N) 9-1. La chute de rendement a lieu, comme dans les cas précédents, au cours de la formation du sel d'acide méthanesulfonique.

RMN ^1H , DMSO (bis mésylates):

6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **19a** :

2.41 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.91, 2.93 (2s, 6H, NMe_2), 3.60 (m, 2H, CH_22'), 4.14 (m, 2H, CH_21'), 7.59-7.99 (m, 6H, H12, H1, H3, H2, H8, H9), 8.41 (d, 1H, $J = 8.3$, H7), 8.55 (d, 1H, $J = 9.1$, H11), 8.76 (d, 1H, $J = 8.0$, H10), 9.11 (d, 1H, $J = 9.6$, H4).

2,8-diméthoxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **19b** :

2.36 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.91, 2.93 (2s, 6H, NMe_2), 3.57 (m, 1H, CH_22'), 3.91-3.96 (2s, 6H, OCH_3), 4.12 (m, 2H, CH_21'), 7.25 (dd, 1H, $J = 2.6, 9.0$, H3), 7.39 (d, 1H, $J = 2.6$, H1), 7.50 (dd, 1H, $J = 2.5, 9.1$, H9), 7.67 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 7.81 (d, 1H, $J = 2.5$, H7), 8.44 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.64 (d, 1H, $J = 9.1$, H10), 8.96 (d, 1H, $J = 9.1$, H4).

2-méthoxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **19c** :

2.37 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.90, 2.92 (2s, 6H, NMe_2), 3.57 (m, 2H, CH_22'), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 2H, CH_21'), 7.26 (dd, 1H, $J = 2.6, 9.1$, H3), 7.41 (d, 1H, $J = 2.6$, H1), 7.65-7.72 (m, 2H, H9, H12), 7.86 (m, 1H, H8), 8.37 (d, 1H, $J = 8.1$, H7), 8.50 (d, 1H, $J = 9.1$, H11), 8.71 (d, 1H, $J = 8.2$, H10), 8.99 (d, 1H, $J = 9.1$, H4).

3-méthoxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **19d** :

2.32 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.91, 2.93 (2s, 6H, NMe_2), 3.56 (m, 2H, CH_22'), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (m, 2H, CH_21'), 7.27 (dd, 1H, $J = 2.7, 8.8$, H2), 7.71 (d, 1H, $J = 8.7$, H12), 7.77 (m, 1H, H8), 7.88 (m, 1H, H9), 7.90 (d, 1H, $J = 8.8$, H1), 8.36-8.46 (m, 2H, H10, H11), 8.47 (d, 1H, $J = 2.7$, H4), 8.74 (d, 1H, $J = 8.0$, H7).

8-méthoxy-2-isopropoxyloxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **19e** :

1.35 (d, 6H, $J = 6.0$, CH_3iPr), 2.35 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.91, 2.93 (2s, 6H, NMe_2), 3.57 (m, 1H, CH_22'), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 2H, CH_21'), 4.81(sept, 1H, $J = 6.0$, HiPr), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.4, 9.0$, H3), 7.38 (d, 1H, $J = 2.4$, H1), 7.50 (dd, 1H, $J = 2.3, 9.1$, H9), 7.65 (d, 1H, $J = 8.9$, H12), 7.80 (d, 1H, $J = 2.3$, H7), 8.42 (d, 1H, $J = 8.9$, H11), 8.63 (d, 1H, $J = 9.1$, H10), 8.95 (d, 1H, $J = 9.0$, H4).

6-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}benzo[c]phénanthridine **20a** :

2.18 (m, 2H, CH_22'), 2.43 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.80-2.83 (2s, 6H, NMe_2), 3.29 (m, 2H, CH_23'), 3.93 (m, 2H, CH_21'), 7.62-7.98 (m, 6H, H12, H1, H3, H2, H8, H9), 8.01 (d, 1H, $J = 6.7$, H7), 8.55 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.77 (d, 1H, $J = 8.2$, H10), 9.05 (dd, 1H, $J = 2.1, 7.1$, H4).

2,8-diméthoxy-6-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}benzo[c]phénanthridine **20b** :

2.18 (m, 2H, CH₂2'), 2.36 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.78, 2.81 (2s, 6H, NMe₂), 3.26 (m, 2H, CH₂3'), 3.87 (m, 2H, CH₂1'), 3.91, 3.96 (2s, 6H, OCH₃), 7.26 (dd, 1H, J = 2.6, 9.1, H3), 7.39 (d, 1H, J = 2.6, H1), 7.51 (dd, 1H, J = 2.3, 9.1, H9), 7.68 (d, 1H, J = 9.0, H12), 7.86 (d, 1H, J = 2.3, H7), 8.43 (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.63 (d, 1H, J = 9.1, H10), 8.93 (d, 1H, J = 9.1, H4).

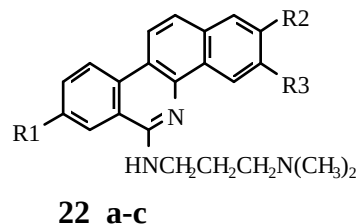
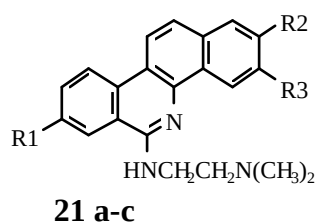
2-méthoxy-6-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}benzo[c]phénanthridine **20c** :

2.23 (m, 2H, CH₂2'), 2.37 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.78, 2.80 (2s, 6H, NMe₂), 3.24 (m, 2H, CH₂3'), 3.85 (m, 2H, CH₂1'), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.27 (dd, 1H, J = 2.5, 9.1, H3), 7.42 (d, 1H, J = 2.5, H1), 7.64-7.72 (m, 2H, H12, H9), 7.87 (m, 1H, H8), 8.42-8.51 (m, 2H, H7, H11), 8.70 (d, 1H, J = 8.9, H10), 8.97 (d, 1H, J = 9.1, H4).

3-méthoxy-6-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}benzo[c]phénanthridine **20d** :

2.25 (m, 2H, CH₂2'), 2.36 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.77, 2.80 (2s, 6H, NMe₂), 3.25 (m, 2H, CH₂3'), 3.87 (m, 2H, CH₂1'), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 7.29 (dd, 1H, J = 2.6, 8.7, H2), 7.70 (d, 1H, J = 8.9, H12), 7.71 (m, 1H, H8), 7.88 (m, 1H, H9), 7.90 (d, 1H, J = 8.7, H1), 8.37 (d, 1H, J = 9.0, H10), 8.45 (m, 1H, H11), 8.4 (d, 1H, J = 2.6, H4), 8.79 (d, 1H, J = 8.9, H7).

Déméthylation des bases obtenues, mode opératoire général :



	a	b	c
R1	OH	H	H
R2	OH	OH	H
R3	H	H	OH

Mode opératoire :

Sous argon, une solution contenant 0.8 mmol d'amine dans 30 ml (50 ml dans le cas de **19a** et **20a**) d'acide bromhydrique 47 % est chauffée au reflux durant 5 heures. Après retour à température ambiante, on évapore la solution, délite le solide obtenu dans le méthanol, filtre et sèche sous vide. On obtient ainsi les bromhydrates correspondants contenant de 0 à 1.5 équivalents d'eau.

		Rdt.	F	Microanalyses : Calc. / Trouvé					Masse ^a
	Formule	(%)	(°C)	C	H	N	O	Br	MH ⁺ (100%)
21a :	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ Br ₂ , 1.5 H ₂ O	59	>260	47.03	4.89	7.84		29.80	348
				46.8	4.6	7.7		30.1	
21b :	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OBr ₂ , 0.5 H ₂ O	49	>260	50.22	4.82	8.37		31.82	
				50.6	4.6	8.2		31.7	
21c :	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OBr ₂ , 0.5 H ₂ O	51	>260	50.22	4.82	8.37		31.82	332
				50.3	4.7	8.1		31.9	
22a :	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ Br ₂ , 0.5 H ₂ O	26	>260	49.64	4.92	7.89			362
				49.4	5.0	7.6			
22b :	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OBr ₂ , 1,1 H ₂ O	81	>260	49.75	5.16	7.91		30.84	
	0,05 HBr			49.8	5.1	7.7		30.9	
22c :	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OBr ₂ , 0.5 H ₂ O	64	>260	51.18	5.08	8.14	4.47	30.95	346
				51.4	4.9	7.9	4.5	31.3	

a : Ionisation chimique (NH₃) du sel, introduction directe.

RMN ^1H (DMSO d_6) :

2,8-dihydroxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **21a** :

2.89, 2.94 (2s, 6H, NMe_2), 3.57 (m, 2H, CH_22'), 4.13 (m, 2H, CH_21'), 7.14-7.19 (m, 2H, H1, H3), 7.44 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$, H9), 7.57 (d, 1H, $J = 8.9$, H12), 7.69 (d, 1H, $J = 2.0$, H7), 8.34 (d, 1H, $J = 8.9$, H11), 8.54 (d, 1H, $J = 9.0$, H10), 8.85 (d, 1H, $J = 9.8$, H4).

2-hydroxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **21b** :

2.92, 2.95 (2s, 6H, NMe_2), 3.63 (m, 2H, CH_22'), 4.19 (m, 2H, CH_21'), 7.23 (m, 2H, H1, H3), 7.60-7.72 (m, 2H, H8, H12), 7.50 (m, 1H, H9), 8.43 (d, 1H, $J = 9.2$, H7), 8.51 (d, 1H, $J = 8.5$, H11), 8.69 (d, 1H, $J = 8.2$, H10), 8.98 (d, 1H, $J = 9.7$, H4).

3-hydroxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **21c** :

2.91, 2.96 (2s, 6H, NMe_2), 3.62 (m, 2H, CH_22'), 4.14 (m, 2H, CH_21'), 7.16 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.7$, H2), 7.66 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 7.71-7.91 (m, 3H, H1, H8, H9), 7.29 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.35 (d, 1H, $J = 2.5$, H4), 8.47 (d, 1H, $J = 7.1$, H10), 8.71 (d, 1H, $J = 8.2$, H7).

2,8-dihydroxy-6-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}benzo[c]phénanthridine **22a** :

2.22 (m, 2H, CH_22'), 2.77, 2.80 (2s, 6H, NMe_2), 3.25 (m, 2H, CH_23'), 3.90 (m, 2H, CH_21'), 7.22 (m, 2H, H1, H3), 7.48 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$, H9), 7.64 (d, 1H, $J = 8.9$, H12), 7.82 (d, $J = 2.0$, 1H, H7), 8.35 (d, 1H, $J = 8.9$, H11), 8.58 (d, 1H, $J = 9.0$, H10), 8.76 (d, 1H, $J = 9.7$, H4).

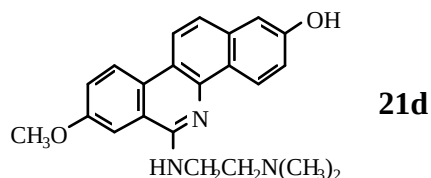
2-hydroxy-6-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}benzo[c]phénanthridine **22b** :

2.28 (m, 2H, CH_22'), 2.79, 2.82 (2s, 6H, NMe_2), 3.28 (m, 2H, CH_23'), 3.98 (m, 2H, CH_21'), 7.28 (m, 2H, H1, H3), 7.67-7.77 (m, 2H, H8, H12), 7.95 (m, 1H, H9), 8.45 (d, 1H, $J = 9.1$, H7), 8.74 (m, 2H, H10, H11), 8.82 (d, 1H, $J = 9.7$, H4).

3-hydroxy-6-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}benzo[c]phénanthridine **22c** :

2.44 (m, 2H, CH_22'), 2.77-2.82 (2s, 6H, NMe_2), 3.31 (m, 2H, CH_23'), 3.91 (m, 2H, CH_21'), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.7$, H2), 7.72 (d, 1H, $J = 8.7$, H12), 7.77-7.96 (m, 3H, H1, H8, H9), 8.28-8.32 (m, 2H, H4, H11), 8.58 (d, 1H, $J = 8.1$, H10), 8.73 (d, 1H, $J = 8.3$, H7).

Clivage sélectif de l'isopropoxyle, préparation de **21d** :



Une solution de 0.11 g (0.2 mmol) d'amine **19e** dans 50 ml d'acide chlorhydrique 33% est chauffée au reflux durant 3 heures. Celle-ci est évaporée sous pression réduite, le résidu est dissous dans 30 ml de méthanol sec, l'insoluble restant est filtré, des cristaux se forment au cours de la nuit. On obtient ainsi 0,06 g (46 %) de produit mono-déprotégé. En revanche, le spectre R.M.N. de l'insoluble initial montre la présence minoritaire de dérivé dihydroxy **21a** en plus du produit attendu.

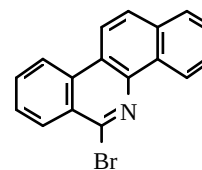
2-hydroxy-8-méthoxy-6-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[c]phénanthridine **21d** :

F > 260 °C (dec.), Anal.: Calc. pour C₂₂H₂₅N₃O₂Cl₂, 0.3 HCl, 1.3 H₂O : C: 56.50, H: 5.80, N: 9.00, O: 11.30, Cl: 17.20. Trouvé: C: 56.5, H: 6.0, N: 9.0, O: 11.3, Cl: 17.2.

RMN ¹H (DMSO d₆) :

2.88, 2.91 (2s, 6H, NMe₂), 3.55 (m, 2H, CH₂2'), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (m, 2H, CH₂1'), 7.13-7.18 (m, 2H, H1, H3), 7.46 (dd, 1H, J = 2.2, 9.0, H9), 7.54 (d, 1H, J = 8.9, H12), 7.96 (d, 1H, J = 2.2, H7), 8.36 (d, 1H, J = 8.9, H11), 8.60 (d, 1H, J = 9.0, H10), 8.92 (d, 1H, J = 9.7, H4).

Synthèse de la 6-bromobenzo[c]phénanthridine

**23**

Un mélange de 3 g (0.012 mol) de benzo[c]phénanthridinone **17a** et 25 g (0.086 mol) de POBr₃ est chauffé à 90°C durant 2 heures. On jette la solution sur de la glace, alcalinise au moyen d'ammoniaque concentrée, laisse déliter, filtre, lave à l'eau, chromatographie le résidu sur de la silice en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle. On recristallise alors la fraction dans l'heptane. On obtient ainsi 3.1 g (82%) du dérivé bromé.

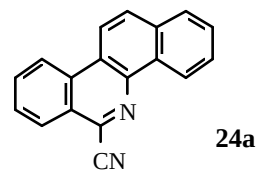
6-bromobenzo[c]phénanthridine **23** :

F = 173 °C. Anal : C₁₇H₁₀NBr. Calc : 66.26, 3.27, 4.54, 25.93 Trouvé : 66.0, 3.2, 4.3, 25.7.

RMN ¹H, CDCl₃ 200 MHz :

7.63 -7.78 (m, 3H, H3, H9, H2), 7.82-7.94 (m, 2H, H1, 8) , 7.98 (d, 1H, J = 9.2, H12), 8.40 (d, 1H, J = 9.2, H11), 8.45 (d, 1H, J = 8.4, H10), 8.56 (d, 1H, J = 8.4, H7), 9.26 (m, 1H, H4).

Synthèse du 6-cyanobenzo[c]phénanthridine:



Une solution de 4.9 g (0,016 mol) de 6-bromobenzo[c]phénanthridine **23** et 0.43 g (0,048 mol) de CuCN dans 50 ml de DMF sec est chauffée au reflux durant quatre heures. La solution est filtrée, diluée dans le CH₂Cl₂, évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle. On obtient 2.24 g (55 %) du nitrile **24a**.

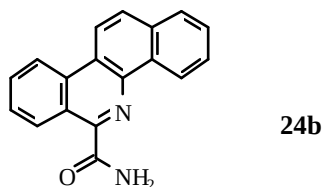
6-cyanobenzo[c]phénanthridine **24a** :

F = 199°C. Anal. : C₁₈H₁₀N. Calc : 85.02, 3.96, 11.02. Trouvé : 85.08, 3.92, 10.98.

RMN ¹H, CDCl₃ :

7.7-7.88 (m, 3H, H3, H9, H2), 7.93-8.01 (m, 2H, H1, H8), 8.11 (d, 1H, J = 9.1, H12), 8.49 (m, 2H, H1, H12), 8.7 (d, 1H, J = 8.2, H7), 9.33 (d, 1H, J = 8.0, H4).

La deuxième fraction de chromatographie contient 0,4 g (10%) d'amide **24b** correspondant.



6-carboxamidobenzo[c]phénanthridine **24b** :

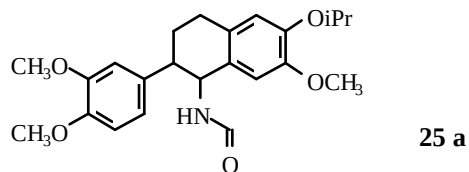
F > 260 °C. Anal. : C₁₈H₁₂NO, 0.2 H₂O. Calc : 78.56, 4.53, 10.15 Trouvé : 78.9, 4.6, 9.8.

RMN ¹H (DMSO d₆) :

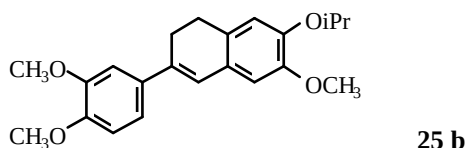
7.77-7.99 (m, 3H, H3, H9, H2), 8.03 (s (l), 1H, NH), 8.08 (m, 1H, H8), 8.18 (m, 1H, H1), 8.29 (d, 1H, J = 9.0, H12), 8.63 (s (l), 1H, NH), 8.90 (d, 1H, J = 9.0, H11), 9.05 (d, 1H, J = 9.0, H10), 9.1 (m, 1H, H7), 9.47 (d (l), 1H, J = 7.7, H4).

Réaction de Leuckart, synthèse du dérivé formamido **25a**

:



Une suspension contenant 6 g (0.016 mol) de 2-aryl-1-tétralone **8e**, 15 ml (0.3 mol) de formamide, 0.8 ml (0.0128) d'acide formique et 0.7 g (0.0053 mol) de sulfate d'ammonium est chauffée à 180°C, durant 3 heures. Chaque heure, une nouvelle portion de 0.8 ml d'acide formique est rajoutée. La solution refroidie est versée sur de l'eau, extraite au CH₂Cl₂, séchée (MgSO₄), évaporée. Le résidu obtenu est recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 4.21 g (80 %) du produit d'élimination **25b** :



2-[3-4-diméthoxyphényl]-7-méthoxy-6-(1-méthyl éthoxy)-3,4-dihydronaphtalène **25b** :

F = 156 °C. Anal.: C₂₂H₂₆O₄ Calc. : 74.34, 7.66. Trouvé : 74.04, 7.45.

RMN ¹H, CDCl₃ :

1.42 (d, 6H, J = 6.0, CH₃iPr), 2.75 (m, 2H, CH₂3), 2.88 (m, 2H, CH₂4), 3.98, 3.94, 3.89 (3s, 9H, OCH₃), 4.56 (sept, 1H, J = 6.0, HiPr), 6.75-6.77 (m, 3H, H1', H6', H5), 6.90 (d, 1H, J = 9.2, H5'), 7.09-7.13 (m, 2H, H1, H8).

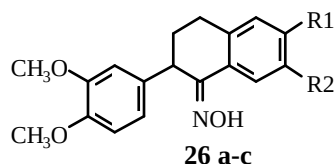
En chromatographiant sur silice les eaux mères de cristallisation, en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle, on isole 0.97 g (15 %) du dérivé formamido **25a**.

2-[3-4-diméthoxyphényl]-7-méthoxy-6-isopropyloxy-1-formamido-3,4-dihydro naphtalène **25b** :

F = 176°C. Anal. : C₂₃H₂₈O₅ Calc. : 74.34, 7.66. Trouvé : 74.04, 7.45.

RMN ¹H, CDCl₃ : La présence d'un autre produit, probablement l'isomère de conformation (Cf. ref 183), provoque un dédoublement de la plupart des signaux et rend l'attribution des protons aromatiques impossible.

1.41 (m, 6H, Me₂), 1.89-2.22 (m, 2H, CH₂3), 2.84-3.35 (m, 3H, CH₂ et CH₂4), 3.84-3.91 (m, 9H, OMe), 4.57 (m, 1H, HiPr), 5.56 (m, 1H, CH1), 6.66-6.91 (m, 5H, Ar), 8.04 (s, 1H, CHO).

Synthèse des oximes **26a-c** :

	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O

Une solution de 0,0439 mol de tétralone **8b**, **8c**, **8e** et 15,21 g (0.22 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 70 ml de pyridine est chauffée à 100 °C durant 5 heures. La solution est alors évaporée, dissoute dans le CH₂Cl₂, lavée au moyen d'acide chlorhydrique 10 %, lavée à l'eau, séchée (K₂CO₃) puis évaporée. Le solide amorphe obtenu se présente sous forme de mousses dures qui est recristallisé dans le solvant mentionné, sauf dans le cas de **26b** où l'oxime est directement utilisée pour l'étape suivante.

26	a	b	c
%	91		90
Solvants	Ethanol		Ethanol-Eau
F (°C)	208	50 (dec)	135
F [lit.]			171 [110]
Anal.	C ₂₀ H ₂₃ NO ₅	mousse	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅
C calc. (exp.)	67,21 (67,7)	dure	66,85 (66,4)
H calc. (exp.)	6,49 (6,4)		5,61 (5,7)
N calc. (exp.)	3,92 (3,9)		4,10 (4,1)
O calc. (exp.)	22,38 (22,3)		23,44 (23,8)

RMN ¹H CDCl₃ :

6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalèn-1(2H)-one oxime **26a** :

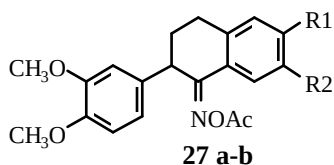
2.10 (m, 2H, CH₂3), 2.56 (m, 2H, CH₂4), 3.79, 3.80, 3.87, 3.88 (4s, 12H, OCH₃), 4.71 (m, 1H, H2), 6.56 (s, 1H, H5), 6.62 (dd, 1H, J = 1.8, 8.2, H6'), 6.72 (d, 1H, J = 8.2, H5'), 6.73 (d, 1H, J = 1.8, H2'), 7.52 (s, 1H, H8).

2-(3,4-diméthoxyphényl)-7-méthoxy-6-isopropyloxy-3,4-dihydronaphtalèn-1(2H)-one oxime **26b** :

1.33 (d, 6H, J = 6.0, CH₃iPr), 2.00 (m, 2H, CH₂3), 2.50 (m, 2H, CH₂4), 3.74, 3.76, 3.79 (3s, 9H, OCH₃), 4.50 (sept, 1H, J = 6.0, HiPr), 4.65 (m, 1H, H2), 6.53 (s, 1H, H5), 6.59 (dd, 1H, J = 1.8, 8.4, H6'), 6.67 (d, 1H, J = 8.4, H5'), 6.68 (d, 1H, J = 1.8, H2'), 7.46 (s, 1H, H8).

2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-méthylènedioxy-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one oxime **26c** :

1.26-2.23 (m, 2H, CH₂3), 2.43-2.70 (m, 2H, CH₂4), 3.80-3.81 (2s, 6H, OCH₃), 4.69 (m, 1H, H2), 5.94 (s, 2H, OCH₂O), 6.55 (s, 1H, H5), 6.62 (dd, 1H, J = 2.0, 8.1, H6'), 6.72 (d, 1H, J = 2.0, H2'), 6.72 (d, 1H, J = 8.1, H5'), 7.48 (s, 1H, H8).

Synthèse des acétates d'oxime **27a** et **27b** :

	a	b
R1	OCH ₃	OiPr
R2	OCH ₃	OCH ₃

Une solution contenant 6.7 mmol d'oxime **26a** ou **26b** dans 20 ml d'anhydride acétique est chauffée au reflux durant une heure et demi. La solution est évaporée, reprise dans le CH₂Cl₂, lavée à l'eau, séchée (MgSO₄) avant d'être reévaporée. Le résidu obtenu est alors recristallisé dans les solvants correspondants

27	a	b
%	63	84
Solvants	méthanol	heptane
F (°C)	137	145
Anal.	C ₂₂ H ₂₅ NO ₆	C ₂₄ H ₂₉ NO ₆
C calc. (exp.)	66,15 (66,1)	67,43 (67,4)
H calc. (exp.)	6,34 (6,1)	6,84 (6,8)
N calc. (exp.)	3,51 (3,6)	3,28 (3,0)
O calc. (exp.)	24,03 (24,1)	

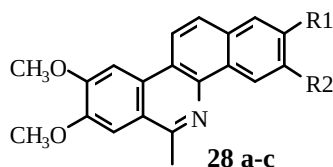
RMN ¹H, CDCl₃ :

6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one oxime acétate **27a** :

2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.2 (m, 2H, CH₂3), 2.58 (m, 2H, CH₂4), 3.79, 3.82, 3.88, 3.95 (4s, 12H, OCH₃), 4.62 (m, 1H, H2), 6.58 (s, 1H, H5), 6.65 (dd, 1H, J = 2.0, 8.3, H6'), 6.67 (d, 1H, J = 2.0, H2'), 6.72 (d, 1H, J = 8.3, H5'), 7.73 (s, 1H, H8).

2-(3,4-diméthoxyphényl)-7-méthoxy-6-isopropyloxy-3,4-dihydronaphtalène-1(2H)-one oxime acétate **27b** :

1.38 (d, 6H, J = 6.0, CH₃iPr), 2.02 (s, 3H, COCH₃), 2.3 (m, 2H, CH₂3), 2.55 (m, 2H, CH₂4), 3.79, 3.82, 3.91 (3s, 9H, OCH₃), 4.59 (m, 2H, H2, HiPr), 6.59 (s, 1H, H5), 6.59 (dd, 1H, J = 1.8, 8.3, H6'), 6.68 (d, 1H, J = 1.8, H2'), 6.73 (d, 1H, J = 8.3, H5'), 7.72 (s, 1H, H8).

Synthèse des dérivés cyclisés 6-méthylés **28a-c** :

28	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O

Dans un erlenmeyer de 250 ml, à paroi épaisse muni d'un pas de vis, on verse une solution contenant 0,0088 mol. d'oxime **26a-c** ou d'acétate d'oxime **27a** ou **27b** dans 45 ml d'une solution d'acide acétique / anhydride acétique 50-125, saturée (Cf. remarque plus bas) de chlorure d'hydrogène. Le flacon est bouché hermétiquement par un bouchon à vis muni d'un joint en téflon. L'ensemble est chauffé à 100°C dans un bain d'huile durant 5 heures.

La solution est versée précautionneusement sur un large volume d'eau, alcalinisée au moyen d'ammoniaque concentrée puis extraite au CH₂Cl₂. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée (K₂CO₃) puis évaporée.

28a et **28c** sont obtenus en grande partie par recristallisation des résidus obtenus. Les eaux mères de cristallisation contenant encore un peu des produits 6-méthylés et le cas échéant les dérivés diacétylés **29a** et **29c** sont ensuite chromatographiées sur silice en éluant par un mélange heptane-acétate d'éthyle.

Dans le cas de **28b**, une purification par cristallisation s'avère impossible. De même, une chromatographie directe ne peut être réalisée à cause des R_f des différents produits. En revanche, un traitement de ce résidu à la potasse alcoolique au reflux durant une nuit permet de faire disparaître une des taches visibles en C.C.M.. Ceci permet donc d'obtenir le dérivé cyclisé pur par chromatographie sur silice, en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle, avec un rendement de 32 %. Les spectres R.M.N. du mélange brut avant la saponification permettent de supposer la présence d'un dérivé diacétylé qui disparaît au cours de celle-ci.

26	a	b	c
Solvants	Toluène	délité dans le MeOH	pyridine-méthanol
F (°C)	> 260	211	233
F [lit.]			233 [202]
Anal.	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄	C ₂₄ H ₂₅ NO ₄	C ₂₁ H ₁₇ NO ₄
C calc. (exp.)	72,71 (72,8)	73,64 (73,4)	72,61 (72,5)
H calc. (exp.)	5,82 (5,8)	6,44 (6,3)	4,93 (5,1)
N calc. (exp.)	3,85 (3,9)	3,58 (3,4)	4,03 (4,0)
O calc. (exp.)	17,61 (17,6)	16,35 (16,3)	18,43 (18,0)

RMN ^1H CDCl_3 :

2,3,8,9-tétraméthoxy-6-méthylbenzo[c]phénanthridine **28a** :

3.10 (s, 3H, CH_3), 4.06, 4.07, 4.14, 4.20 (4s, 12H, OCH_3), 7.26 (s, 1H, H1), 7.46 (s, 1H, H7), 7.79 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 7.89 (s, 1H, H10), 8.25 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.79 (s, 1H, H4).

3,8,9-triméthoxy-2-isopropoxy-6-méthylbenzo[c]phénanthridine **28b** :

1.49 (d, 6H, $J = 6.0$, CH_3iPr), 3.07 (s, 3H, CH_3), 4.04, 4.11, 4.17 (3s, 9H, OCH_3), 4.77 (sept, 1H, $J = 6.0$, HiPr) 7.28 (s, 1H, H1), 7.40 (s, 1H, H7), 7.74 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 7.84 (s, 1H, H10), 8.19 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.78 (s, 1H, H4).

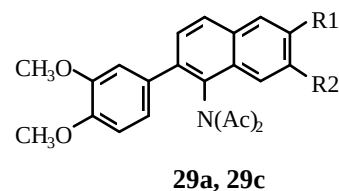
8,9-diméthoxy-6-méthyl-2,3-méthylènedioxybenzo[c]phénanthridine **28c** :

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) :

3.15 (s, 3H, CH_3), 4.02, 4.11 (2s, 6H, OCH_3), 6.23 (s, 2H, OCH_2O), 7.54 (s, 1H, H1), 7.67 (s, 1H, H7), 7.97 (d, 1H, $J = 9.4$, H12), 8.20 (s, 1H, H10), 8.65 (s, 1H, H4), 8.65 (d, 1H, $J = 9.4$, H11).

Une autre fraction de la chromatographie (sur silice en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle) contient les dérivés diacétylés **29a** et **29c**. Les effets sur les rendements de la concentration en chlorure d'hydrogène sont portés dans le tableau suivant :

	a	a	c	c
R1	OCH ₃	OCH ₃	O	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O	O
[HCl]	sat (0°C)	sat. (25°C)	20 %	10%
produit de départ	27a	27a	26c	26c
% 29	-	27,5	1	30,7
% 28	62	11	60	16



Remarque :

Pour le composé **26c**, la concentration en HCl a été déterminée par pesée. Nous avons obtenu une concentration en chlorure d'hydrogène très voisine pour chaque préparation de solution saturée à 0°C. Cette proportion oscille toujours autour de 20% en masse pour un mélange acide acétique/anhydride acétique 50/125. Il est important de conserver ces solutions dans des bouteilles munies d'un bouchon à vis ayant un joint en téflon. La solution à 10% a été obtenue par dilution.

29	a	c
Solvants	heptane	pentane ^a
F (°C)	173	168
	C ₂₄ H ₂₅ NO ₆	C ₂₃ H ₂₁ NO ₆
C calc. (exp.)	68,07 (68,1)	67,81 (67,6)
H calc. (exp.)	5,95 (5,9)	5,20 (5,1)
N calc. (exp.)	3,31 (3,7)	3,44 (3,3)
O calc. (exp.)	22,67 (22,3)	23,56 (24,5)

a : délité seulement car remarquablement soluble dans l'heptane.

RMN ¹H CDCl₃ :

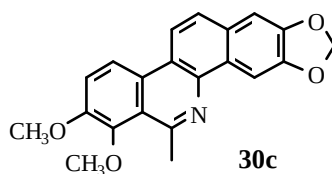
N,N-diacétyl-1-amino-6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphtalène **29a** :

2.16 (s, 6H, (COCH₃)₂), 3.83, 3.91, 3.94, 4.01 (4s, 12H, OCH₃), 6.81 (s, 1H, H5), 6.84 (dd, 1H, J = 1.9, 8.7, H6'), 6.85 (d, 1H, J = 1.9, H2'), 6.91 (d, 1H, J = 8.7, H5'), 7.19 (s, 1H, H8), 7.37 (d, 1H, J = 8.3, H3), 7.79 (d, 1H, J = 8.3, H4).

N,N-diacétyl-1-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-méthylènedioxynaphtalène **29c** :

2.15 (s, 6H, (COCH₃)₂), 3.82, 3.91 (2s, 6H, OCH₃), 6.07 (s, 2H, OCH₂O), 6.82 (d, 1H, J = 2.3, H2'), 6.83 (dd, 1H, J = 2.3, 8.6, H6'), 6.90 (s, 1H, H5), 6.91 (d, 1H, J = 8.6, H5'), 7.18 (s, 1H, H8), 7.35 (d, 1H, J = 8.4, H3), 7.75 (d, 1H, J = 8.4, H4).

Caractérisation du dérivé **30c** :



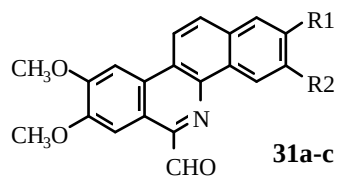
A partir des eaux mères de cristallisation de **28c**, on obtient également une autre fraction de chromatographie qui est recristallisée dans l'heptane. On obtient ainsi 0,023 g (0,7%) du dérivé **30c**, dans le cas de [HCl] = 20 % et 0,007 g (0,2%) dans le cas [HCl] = 10% (Cf. remarque plus haut).

7,8-diméthoxy-6-méthyl-2,3-méthylènedioxybenzo[c]phénanthridine **30c** :

F = 196 °C. Anal. C₂₁H₁₇NO₄ : Calc. : 72.61, 4.93, 4.03, 18.42 Trouvé : 72.2, 4.9, 4.1, 18.3.

RMN ¹H (CDCl₃) :

3.33 (s, 3H, CH₃), 4.02, 4.04 (2s, 6H, OCH₃), 6.11 (s, 2H, OCH₂O), 7.22 (s, 1H, H1), 7.56 (d, 1H, J = 9.1, H12), 7.76 (d, 1H, J = 8.8, H9), 8.27 (d, 1H, J = 8.8, H10), 8.38 (d, 1H, J = 9.1, H11), 8.80 (s, 1H, H4).

Synthèse des aldéhydes **31a-c** :

31	a	b	c
R1	OCH ₃	OiPr	O
R2	OCH ₃	OCH ₃	O

Une suspension contenant 2.75 mmol. de dérivé méthylé **28a-c**, 0.32 g (2.89 mmol) de dioxyde de sélénium dans 100 ml de dioxane est chauffée au reflux durant 8 heures. La solution est évaporée puis le résidu est repris dans 150 ml de DMF et chauffé au reflux durant 30 mn avant de filtrer à chaud (80°C) le sélénium noir insoluble. Au refroidissement des cristaux apparaissent. Ceux-ci sont filtrés puis délités dans le méthanol au reflux. On obtient ainsi les aldéhydes correspondants, contenant 1% de sélénium. Ceux-ci ne sont pas facilement chromatographiables (peu solubles), un essai sur silice en éluant au CH₂Cl₂ n'a pas été très fructueuse, car le produit "trainent" sur la colonne. L'analyse élémentaire montre la présence de 0,1 à 1 % de sélénium, suivant les cas. En retranchant la proportion correspondant à cette impureté ramenant ainsi l'analyse aux proportions des éléments CHNO seulement, les analyses élémentaires deviennent conformes à la théorie :

31	a	b	c
F (°C)	>260	>260	>260
Anal.	C ₂₂ H ₁₉ NO ₅	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	C ₂₁ H ₁₅ NO ₅
C calc. (exp.)	70,02 (69,9)	71,09 (70,9)	69,80 (69,7)
H calc. (exp.)	5,07 (5,0)	5,72 (5,8)	4,18 (4,4)
N calc. (exp.)	3,71 (3,6)	3,46 (3,7)	3,88 (3,5)
O calc. (exp.)	21,2 (21,5)	19,73 (19,6)	22,14 (22,4)
Se exp.	1,0	0,1	0,96

RMN ^1H (DMSO d_6) :

6-carboxaldéhyde-2,3,8,9-tétraméthoxybenzo[c]phénanthridine **31a** :

4.08, 4.12, 4.15, 4.20 (4s, 12H, CH_3O), 7.27 (s, 1H, H10), 7.86 (s, 1H, H1), 7.93 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 8.25 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.78 (s, 1H, H7), 8.91 (s, 1H, H4), 10.54 (s, 1H, CHO).

6-carboxaldéhyde-3,8,9-triméthoxy-2-isopropoxybenzo[c]phénanthridine **31b** :

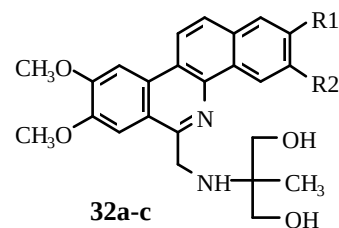
1.39 (d, 6H, $J = 5.9$, CH_3 iPr), 3.99, 4.04, 4.12 (3s, 9H, CH_3O), 4.84 (sept, 1H, $J = 5.9$, H iPr), 7.63 (s, 1H, H10), 8.15 (d, 1H, $J = 8.7$, H12), 8.27 (s, 1H, H1), 8.72 (d, 1H, $J = 8.7$, H11), 8.74 (s, 1H, H7), 8.81 (s, 1H, H4), 10.48 (s, 1H, CHO).

6-carboxaldéhyde-8,9-diméthoxy-2,3-méthylènedioxybenzo[c]phénanthridine **31c** :

3.98, 4.10 (2s, 6H, CH_3O), 6.25 (s, 2H, OCH_2O), 7.57 (s, 1H, H10), 8.11 (d, 1H, $J = 9.1$, H12), 8.22 (s, 1H, H1), 8.63 (s, 1H, H7), 8.69 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.76 (s, 1H, H4), 10.42 (s, 1H, CHO).

Amination réductrice, préparation des dérivés **32a-c** :

32	a	c
R1	OCH ₃	O
R2	OCH ₃	O



Une solution contenant 1 mmol d'aldéhyde **31**, 10 mmol de 2-méthyl-2-amino-1,3-propanediol dans 80 ml de toluène est chauffée au reflux durant 6 heures. La solution, est évaporée, reprise dans 80 ml. de méthanol. A cette solution est rajouté à la spatule 0,37 g (10 mmol) de borohydrure de sodium, avant de laisser agiter une nuit. La solution obtenue est évaporée avant d'être délitée dans 100 ml. d'eau.

Le dérivé **32a** étant bien soluble dans le CH₂Cl₂, celui-ci est extrait au moyen de ce solvant. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée (sulfate de sodium), évaporée. Le résidu obtenu est chromatographié sur alumine neutre (7% d'eau) en lavant au moyen de CH₂Cl₂ puis en éluant au moyen d'un mélange neuf parts de CH₂Cl₂, une part de méthanol-ammoniac 1N. La base obtenue ainsi est salifiée dans le CH₂Cl₂ par de l'acide méthanesulfonique (2,2 eq.) pour former le bismésylate qui précipite dans ce solvant. Le précipité est filtré, lavé à l'acétone et séché.

Le dérivé **32c** n'étant que peu soluble dans le CH₂Cl₂ c'est la base libre qui est donnée pour évaluation biologique. Le spectre R.M.N. du produit est indiqué ici mais l'analyse en sélénium montre la présence de 0,75% de cet élément dans l'échantillon.

		Rdt.	Microanalyses : Calc. / Trouvé					Masse b
	Formule	(%)	C	H	N	O	S	MH ⁺ (100%)
32a	C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₁₂ S ₂ ,	15	50.73	6.02	4.08	29.83	9.34	467
	0.3 CH ₃ COCH ₃ , 0.5 H ₂ O		50.8	5.8	4.1	29.8	9.1	
32c	0,75 % de sélénium, analyse non valable.							

b : Ionisation chimique (NH₃) du sel, introduction directe.

RMN ^1H (DMSO d_6) :

2,3,8,9-tétraméthoxy-6-[2-aminométhyl-1,3-dihydroxy-2-méthylpropyl] benzo[c]phénanthridine **32a** (bismésylate) :

1.34 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 3.79 (m, 4H, CH_2OH), 3.95, 4.03, 4.06, 4.11 (4s, 12H, OCH_3), 5.05 (s(l), 2H, CH_2Ar), 7.58 (s, 1H, H1) 7.65 (s, 1H, H10), 8.03 (d, 1H, $J = 9.3$, H12), 8.24 (s, 1H, H7), 8.65 (s, 1H, H4), 8.67 (d, 1H, $J = 9.3$, H11).

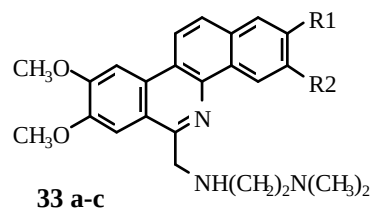
2,3-méthylènedioxy-8,9-diméthoxy-6-[2-aminométhyl-1,3-dihydroxy-2-méthylpropyl]

benzo[c]phénanthridine **32c** (base libre) :

1.09 (s, 3H, CH_3), 3.43 (m, 4H, CH_2OH), 3.88, 4.06 (2s, 6H, OCH_3), 4.43 (s(l), 2H, CH_2Ar), 6.19 (s, 2H, OCH_2O), 7.48 (s, 1H, H1) 7.81 (s, 1H, H7), 7.89 (d, 1H, $J = 8.8$, H12), 8.13 (s, 1H, H10), 8.56-8.59 (m, 2H, H4, H11).

Condensation réductrice, préparation des bases **33a** et **33c** :

33	a	c
R1	OCH ₃	O
R2	OCH ₃	O



Une solution contenant 1 mmol d'aldéhyde **31**, 10 mmol de diméthylaminoéthylamine dans 80 ml de toluène est chauffée au reflux durant 6 heures. La solution est évaporée et reprise dans 80 ml. de méthanol. A cette solution est rajouté à la spatule 0,37 g (10 mmol) de borohydrure de sodium, avant de laisser agiter une nuit. La solution obtenue est évaporée avant d'être délitée dans 100 ml. d'eau.

Le dérivé **33a** étant bien soluble dans le CH_2Cl_2 , celui-ci est extrait au moyen de ce solvant. La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée (sulfate de sodium), évaporée. L'huile obtenue est chromatographiée sur alumine neutre (7% d'eau) en lavant au moyen de CH_2Cl_2 puis en éluant au moyen d'un mélange neuf parts de CH_2Cl_2 , une part de méthanol-ammoniac 1N. La base obtenue ainsi est salifiée dans le CH_2Cl_2 par de l'acide méthanesulfonique (2,2 eq.) pour former le bismésylate qui précipite dans ce solvant, le précipité est filtré, lavé à l'acétone et séché.

Comme son analogue **32c**, le dérivé **33c** est peu soluble dans le CH₂Cl₂. C'est donc la base libre qui a été donnée pour évaluation biologique. Le spectre R.M.N. du produit est indiqué ici mais l'analyse en sélénium montre la présence de 0,4% de cet élément dans l'échantillon.

		Rdt.	Microanalyses : Calc. / Trouvé					Masse ^b
	Formule	(%)	C	H	N	O	S	MH ⁺ (100%)
33a	C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₁₀ S ₂ ,	47	47.41	6.07	5.78	28.83	11.91	450
	0.7 CH ₃ SO ₃ H, 1 H ₂ O		47.4	5.9	5.6	29.0	11.8	
33c	0,4% de sélénium							

RMN ^1H (DMSO d_6) :

2,3,8,9-tétraméthoxy-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]aminométhyl]benzo[c]phénanthridine **33a** :

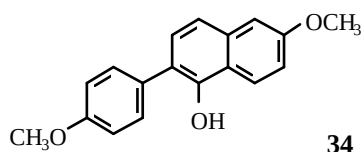
2.34 (s, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.94 (s, 6H, NMe_2), 3.71 (s, 4H, CH_21' et CH_22'), 3.96, 4.04, 4.09, 4.10 (4s, 12H, OCH_3), 5.21 (s(l), 2H, ArCH_2), 7.56 (s, 2H, H1, H10), 8.02 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 8.24 (s, 1H, H7), 8.66 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.81 (s, 1H, H4).

8,9-diméthoxy-2,3-méthylènedioxy-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]aminométhyl]

benzo[c]phénanthridine **33c** :

2.31 (s, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2.93 (s, 6H, NMe_2), 3.66 (s, 4H, CH_21' et CH_22'), 4.04 4.10 (2s, 6H, OCH_3), 5.14 (s(l), 2H, ArCH_2), 6.23 (s, 2H, CH_2), 7.55 (s, 1H, H1) 7.56 (s, 1H, H10), 8.00 (d, 1H, $J = 9.0$, H12), 8.24 (s, 1H, H7), 8.69 (d, 1H, $J = 9.0$, H11), 8.87 (s, 1H, H4).

Isolement et caractérisation de :



Dans un appareillage Dean-Stark, une solution contenant 1 g de tétralone **8a**, 0.76 g de benzylamine dans 20 ml de diphényloxyde et 40 ml de toluène est chauffée au reflux durant 24 heures. Le toluène est alors complètement évaporé avant de rajouter 0.19 g de palladium sur charbon 10%. On chauffe alors au reflux du diphényloxyde durant deux heures. La solution est alors évaporée sous vide de la pompe à palettes, le résidu obtenu est chromatographié sur silice en éluant dans un mélange heptane-acétate d'éthyle. Une fraction de chromatographie contient 0.58 g du produit **34** qui se colorie lentement à l'air.

L'analyse élémentaire démontre l'absence d'azote dans le produit "brut" sorti de colonne, celui-ci n'a pas pu être recristallisé.

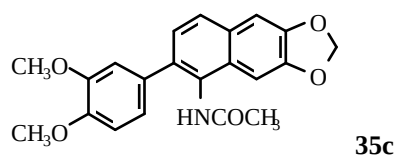
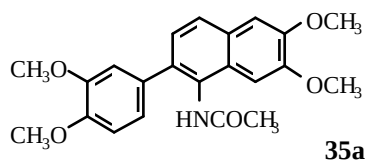
1-hydroxy-6-méthoxy-2-(4-méthoxyphényl)naphthalène **34** :

F = 128°C

RMN ^1H (100 MHz), CDCl_3 :

3.85, 3.95 (2s, 6H, OCH_3), 7.02-7.12 (m, 2H, H3', H5'), 7.12-7.23 (m, 2H, H5, H7), 7.27 (d, 1H, J = 9.0, H4), 7.36 (d, 1H, J = 9.0, H3), 7.46-7.50 (m, 2H, H2', H6'), 8.20 (d, 1H, J = 8.2, H8).

Hydrolyse des dérivés diacétylés, préparation de :

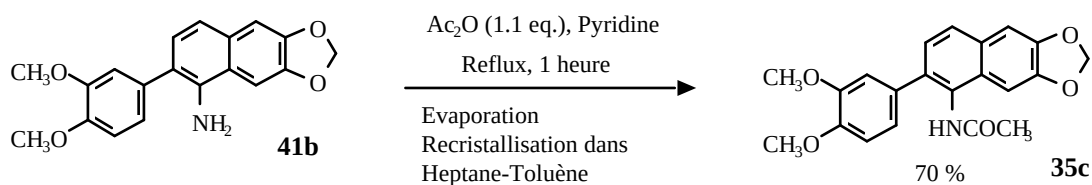


Une solution contenant 3 g de potasse, 0.001 mol de dérivé diacétylé **29** dans 60 ml de *ter* butanol est chauffée au reflux durant 2 heures. Celle-ci est versée sur un excès d'eau, extraite au CH₂Cl₂. La phase organique est séchée (K₂CO₃), évaporée. Les résidus obtenus ainsi sont recristallisés dans les solvants correspondants.

35	a	c
Solvants	toluène/heptane	toluène
%	61	67
F (°C)	115	215
F [lit.]		210 [42]
M ⁺ , a	381	
Anal.	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅
C calc. (exp.)	69.27 (68.9)	69.03 (68.6)
H calc. (exp.)	6.08 (6.2)	5.24 (5.1)
N calc. (exp.)	3.67 (3.3)	3.83 (3.45)
O calc. (exp.)	20.97 (20.4)	21.90 (21.8)

a : Impact électronique, introduction directe.

Remarque : La structure du dérivé monoacétylé **36c** a été confirmée en préparant ce dérivé à partir de l'amine **41b** correspondante :



Le dérivé obtenu est en tous points (F, Analyse, RMN) identique au dérivé issu de l'hydrolyse du composé diacétylé **29b**.

RMN ^1H (DMSO d_6) :

N-acétyl-1-amino-6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphthalène **36a** :

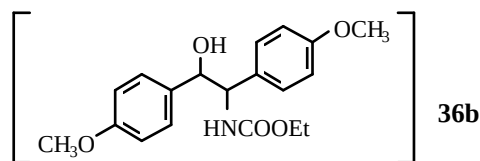
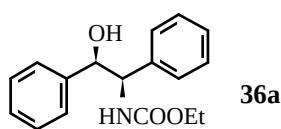
2.0 (s, 3H, COCH_3), 3.75, 3.78, 3.84, 3.89 (4s, 12H, OCH_3), 6.93 (dd, 1H, $J = 1.9, 8.2$, $\text{H6}'$), 7.02 (d, 1H, $J = 8.2$, $\text{H5}'$), 7.03 (dd, 1H, $J = 1.9$, $\text{H2}'$), 7.13 (s, 1H, H8), 7.33 (d, 1H, $J = 8.5$, H3), 7.36 (s, 1H, H5), 7.75 (d, 1H, $J = 8.5$, H4), 9.53 (s, 1H, NH).

N-acétyl-1-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-méthylènedioxynaphthalène **36c** :

2.04 (s, 3H, COCH_3), 3.80, 3.83 (2s, 6H, OCH_3), 6.19 (s, 2H, CH_2), 6.98 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.3$, $\text{H6}'$), 7.07 (d, 1H, $J = 8.3$, $\text{H5}'$), 7.08 (dd, 1H, $J = 1.8$, $\text{H2}'$), 7.23 (s, 1H, H8), 7.39 (d, 1H, $J = 8.6$, H3), 7.41 (s, 1H, H5), 7.78 (d, 1H, $J = 8.6$, H4), 9.58 (s, 1H, NH).

Les spectres RMN de ces produits dans le chloroforme deutérié présentent un dédoublement des signaux probablement dû à l'existence de deux conformères. Ceci a déjà été observé dans le cas de composés ayant une structure similaire¹¹⁴.

Préparation des dérivés, **36a** et **36b** :



1) Préparation de N-chloro-N-sodiocarbamate²¹³ :

A l'abri de la lumière solaire, on refroidit à 0°C 2.58 g d'uréthane dissous dans 25 ml. de méthanol. On rajoute alors 3.24 g de *terbutyl* hypochlorite²⁴⁸ dilués dans 25 ml de méthanol à 0°C. On rajoute alors une solution de 25 ml. de méthanol contenant 1.22 g de soude. On laisse revenir à température ambiante, concentre à la pompe à palettes, délite dans l'éther, filtre et sèche sous vide en présence de chlorure de calcium. On obtient ainsi 3.88 g de produit qui peut être utilisé immédiatement ou stocké sous vide à 4°C.

2) Addition sur les stilbènes :

A l'abri de la lumière solaire, on disperse 4,8 g (0.033 mol) de N-chloro-N-sodiocarbamate dans 130 ml d'acétonitrile. On rajoute 5.7 g (0.0166 mol) de nitrate de mercure, on agite cinq minutes à température ambiante puis l'on rajoute 0.0022 mol de stilbène, 2.25 g (2.2 mmol) d'une solution de tétraoxyde d'osmium à 2.5% dans le *terbutanol* puis 5.8g (0.022) d'acétate de tétraéthylammonium. Le milieu est agité 16 heures.

On verse alors dans cette solution 50 ml d'eau saturée en chlorure de sodium, on filtre sur silice, lave à l'acétonitrile, rajoute 100 d'une solution 5% de sulfite de sodium, chauffe au reflux trois heures. On concentre alors la solution, extrait au CH₂Cl₂, filtre la suspension, lave la phase organique à l'eau, sèche (MgSO₄), concentre. Dans les deux cas le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane. On obtient ainsi 3.72 g (59%) de **36a** et 2.2 g de produit **36b**.

36b, après ce traitement, n'est pas homogène en C.C.M., le spectre R.M.N. montre la présence d'un mélange de produits dont celui attendu. De plus, celui-ci n'étant pas chromatographiable (il se transforme en 4-méthoxybenzaldéhyde apparemment), nous sommes donc passés directement aux étapes suivantes dans ce cas.

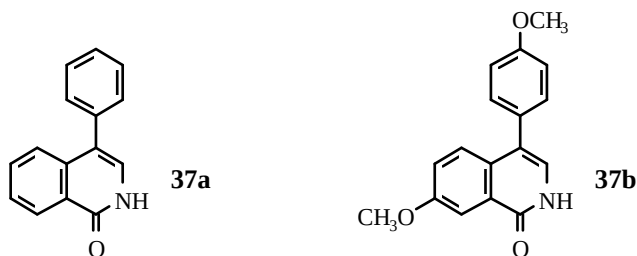
thréo-[1-(2-hydroxy-1,2-diphényléthyl)]carbamate d'éthyle **36a** :

F = 126°C Litt.²¹³ : 122°C. Anal. C₁₇H₁₉NO₃, Calc. : 71.56, 6.71, 4.91, 16.82 Trouvé : 71.5, 7.0, 4.8, 17.0.

RMN ¹H, CDCl₃ :

1.13 (m, 3H, CH₃), 2.56 (s(ech.), 1H, NH), 3.97 (m, 2H, CH₂), 4.91 (m, 2H, H1, H2), 5.59 (m, 1H, OH), 7.28 (m, 10H, Ar).

Préparation des 4-phényl-isoquinolones :



Une suspension contenant 2,8 mmol de produit **36**, 2 g (0,012 mol) de pentoxide de phosphore dans 40 ml de xylène est chauffée au reflux durant deux heures. 100 ml d'eau sont alors ajoutés à cette solution. Celle-ci est extraite au CH_2Cl_2 , la phase organique est séchée (K_2CO_3), évaporée. L'huile obtenue dans les deux cas est instable et apparemment difficile à obtenir cristalline. On passe donc directement à l'étape de cyclisation thermique, en chauffant ces huiles au reflux dans 15 ml de diphényloxyde en présence de 5 gouttes de tributylamine durant deux heures. La solution est diluée dans un large volume d'heptane, le précipité est filtré et, dans les deux cas, recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

37	a	b
%	30,4	5,2
F (°C)	238	208
F [lit.]	239 [214]	
Anal.	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
C calc. (exp.)	81,43 (81,2)	72,58(72,4)
H calc. (exp.)	5,01 (4,63)	5,37 (5,2)
N calc. (exp.)	6,33 (6,5)	4,98 (5,0)
O calc. (exp.)	7,23 (7,3)	17,06 (17,4)

RMN ^1H (DMSO d_6) :

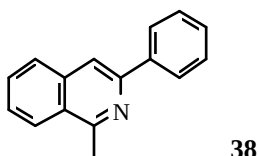
4-phénylisoquinoléin-1(2H)-one **37a** :

7.08 (s, 1H, H3), 7.39-7.56 (m, 7H, H2', H3', H4', H5', H5, H6), 7.68 (m, 1H, H7), 8.28 (m, 1H, H8), 11.44 (s, 1H, NH).

7-méthoxy-4-(4-méthoxyphényl)isoquinoléin-1(2H)-one **37b** :

3.79, 3.86 (2s, 6H, OCH_3), 6.90 (s, 1H, H3), 7.00-7.06 (m, 2H, H3', H5'), 7.27-7.33 (m, 3H, H6, H2', H6'), 7.43 (d, 1H, $J = 9.0$, H5), 7.76 (d, 1H, $J = 2.7$, H8), 11.35 (s, 1H, NH).

Synthèse de :



Dans un montage protégé de l'humidité, sur une solution contenant 1.05 g (0.033 mol) d'acétonitrile, 10 g (0.035 mol) d'anhydride trifluorométhanesulfonique dans 20 ml. de dichloroéthane sec (séché au reflux en présence de tamis moléculaire 4Å), 6.05 g (0.03 mol) de désoxybenzoïne dissous dans 15 ml de dichloroéthane sec est rajouté au moyen d'un ampoule à brome.

La solution est chauffée au reflux durant 24 heures, puis est versée sur une solution saturée de bicarbonate. L'ensemble est extrait au CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée à l'eau, séchée (MgSO_4), évaporée. L'huile obtenue est "salifiée" par de l'acide picrique, le précipité est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 0.5 g du picrate de l'isoquinoléine **39** (3.6%).

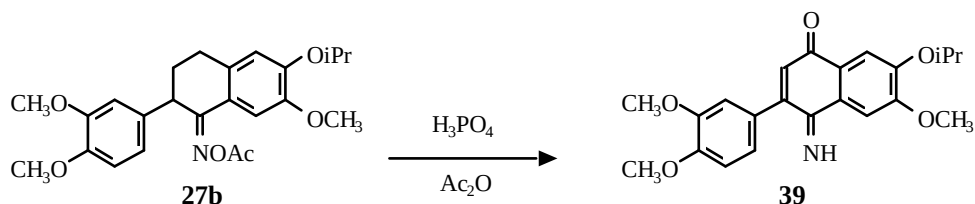
1-méthyl-3-phényl isoquinoléine (picrate) **38** :

F = 202 °C, Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_7$ Calc. : 58.8, 3.81, 12.47, 24.92. Trouvé : 59.1, 3.7, 12.4, 24.7.

RMN ^1H , (picrate) DMSO :

3.21 (s, 3H, CH_3), 7.60-7.68 (m, 3H, H3, H4', H5'), 7.93 (m, 1H, H7), 7.96-8.02 (m, 2H, H2', H6'), 8.11 (dd(l), 1H, J = 0.9, 7.9, H6), 8.23 (d, 1H, J = 7.9, H5), 8.51-8.53 (m, 4H, H8, H4, Ar picrate).

Réaction de Semmler-Wolff au moyen d'acide phosphorique, isolement d'une éventuelle quinone imine :



Une solution contenant 1 g (0.0026 mol) d'acétate d'oxime **27b**, 5.06 g (0.0516 mol) d'acide phosphorique anhydre dans 5 ml d'anhydride acétique est chauffée à 80 °C durant 30 mn. La solution est versée sur de la glace, extraite au CH₂Cl₂, évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant au moyen d'un mélange CH₂Cl₂-éthanol. La fraction fortement colorée (dernière fraction) obtenue est évaporée, le résidu est redissous dans le CH₂Cl₂, filtré, rééaporé. On obtient ainsi 0,18 g d'une substance orangée homogène en C.C.M. et très polaire.

L'analyse élémentaire donne un résultat discordant prouvant néanmoins la présence d'azote :

	1° mesure	2° mesure	3° mesure	4° mesure		Calc. 39
C	58,24	58,98	60,09	59,77		69.29
H	5,87	5,78	5,91	5,23		6.03
N	3,8	3,85	4,11	3,80		3.67
O	19,22	19,28	-	-		20.97

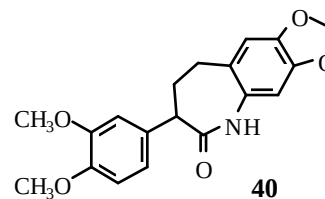
Ce résultat, peut-être du à la présence de silice, ne mériterait pas d'être mentionné si le spectre R.M.N. n'était pas remarquablement simple. En effet, celui-ci met en évidence la présence d'un seul produit n'ayant que 6 protons aromatiques, dont un système AMX :

RMN ¹H : (CDCl₃) :

1.46 (d, 6H, J = 6.0, CH₃ iPr), 3.95, 3.97, 4.06 (3 s, 9H, OCH₃), 4.74 (sept, 1H, J = 6.0, H iPr), 6.94 (d, 1H, J = 8.4, HX), 6.94 (s, 1H, HAr), 7.35 (d, 1H, J = 1.7, HA), 7.48 (dd, 1H, J = 1.7, 8.4, HM), 8.56 (s, 1H, HAr), 8.77(s, 1H, HAr).

A priori, ce spectre pourrait correspondre à la formule écrite ci-dessus.

Réarrangement de Beckmann, préparation de :



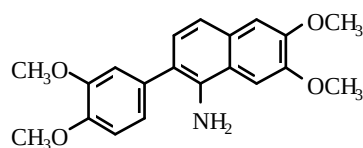
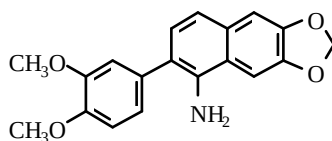
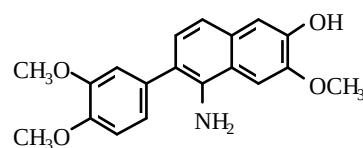
Dans une solution contenant 1 g (2.93 mmol) d'oxime **26c** et 0.61 g (2.0 mmol) de triphosgène dans 50 ml de dichlorobenzène, du chlorure d'hydrogène est barboté. A saturation, on chauffe au reflux, à la flamme, en poursuivant le barbotage de chlorure d'hydrogène durant dix minutes. On laisse refroidir, concentre, recristallise le résidu dans un mélange d'éthanol et d'eau puis dans un mélange toluène-heptane. On obtient ainsi 0.16 g (15.4 %) du lactame **40**.

Cette structure est confirmée par effet Overhauser.

3-(3,4-diméthoxyphényl)-7,8-méthylènedioxybenzo[f]azépin-2(1H)-one **40** :

F = 246°C, RMN ^1H , CDCl_3 :

2.27-2.53 (m, 2H, CH_2 4), 2.60 (m, 1H, H5), 2.96 (dt, 1H, J = 7.6, 13.6, H5), 3.61 (dd, 1H, J = 7.8, 12.1, H3), 5.94 (s, 2H, OCH_2O), 6.55 (s, 1H, H9), 6.73 (s, 1H, H6), (6.80, 3H, H2', H5', H6'), 7.21 (s(ech), 1H, NH). Effet Overhauser entre H9 et NH.

Préparation des naphtylamines **41a,b** et **42**:**41a****41b****42**

Dans un erlenmeyer à paroi épaisse, bouché au moyen d'un bouchon à vis muni d'un joint en téflon, une solution contenant 0.009 mol d'oxime **26** dans 45 ml. d'acide acétique contenant 10% en masse de chlorure d'hydrogène (détermination par pesée), est chauffée à 100°C durant 5 heures. La solution est versée sur un large volume d'eau, alcalinisée au moyen d'ammoniaque évaporée, extraite au CH₂Cl₂. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur carbonate de potassium, évaporée. Le résidu obtenu est chromatographié sur alumine neutre (7% d'eau) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-heptane. Les fractions obtenues sont évaporées et recristallisées dans un mélange toluène-heptane.

	41a	41b	42
%	53	60	22 ^a
F (°C)	134	214	200
MH ⁺ (IC)			326
Anal.	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄
C calc. (exp.)	70.78 (70.7)	70.58 (70.7)	70.14 (69.9)
H calc. (exp.)	6.24 (6.2)	5.30 (5.2)	5.89 (6.0)
N calc. (exp.)	4.13 (4.0)	4.33 (4.2)	4.31 (4.2)
O calc. (exp.)	18.86 (19.3)	19.79 (20.1)	19.67 (19.8)

a : depuis la tétralone **8e**.

RMN ^1H , CDCl_3 :

1-amino-6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphtalène **41a** :

3.89, 3.91, 4.00 (3s, 12H, OCH_3), 6.95 (d, 1H, $J = 8.8$, $\text{H5}'$), 7.01 (s, 1H, H5), 7.03 (dd, 1H, $J = 1.9$, 8.8, $\text{H6}'$), 7.11 (s, 1H, H8), 7.15 (d, 1H, $J = 1.9$, $\text{H2}'$), 7.17 (d, 1H, $J = 8.2$, H3), 7.28 (d, 1H, $J = 8.2$, H4).

1-amino-6,7-méthylènedioxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphtalène **41a** :

3.90, 3.93 (2s, 6H, OCH_3), 6.03 (s, 2H, CH_2), 6.96 (d, 1H, $J = 8.5$, $\text{H5}'$), 7.00 (s, 1H, H5), 7.02 (dd, 1H, $J = 1.9$, 8.5, $\text{H6}'$), 7.10 (s, 1H, H8), 7.15 (d, 1H, $J = 8.4$, H3), 7.24 (d, 1H, $J = 8.4$, H4), 7.25 (d, 1H, $J = 1.9$, $\text{H2}'$).

1-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-hydroxy-7-méthoxynaphtalène **42** :

3.90, 3.94, 4.03 (3s, 9H, OCH_3), 6.95-7.30 (m, 7H, Ar).

RMN ^1H , $\text{DMSO } d_6$:

1-amino-6,7-diméthoxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphtalène **41a** :

3.83, 3.85, 3.90, 3.94 (4s, 12H, OCH_3), 5.82 (s, 2H, NH_2), 6.98-7.14 (m, 5H, H3 , H4 , $\text{H6}'$, $\text{H2}'$, $\text{H5}'$), 7.20 (s, 1H, H5), 7.50 (s, 1H, H8).

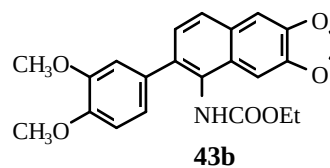
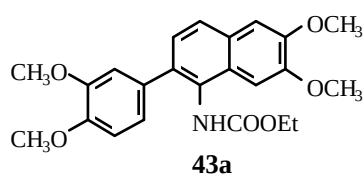
1-amino-6,7-méthylènedioxy-2-(3,4-diméthoxyphényl)naphtalène **41b** :

3.83, 3.84 (2s, 6H, OCH_3), 5.13 (s, 2H, NH_2), 6.14 (s, 2H, CH_2), 7.01-7.07 (m, 5H, H3 , H4 , $\text{H6}'$, $\text{H2}'$, $\text{H5}'$), 7.21 (s, 1H, H5), 7.62 (s, 1H, H8).

1-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-hydroxy-7-méthoxynaphtalène **42** :

3.83, 3.84, 3.95 (3s, 9H, OCH_3), 5.17 (s, 2H, NH_2), 6.94-7.03 (m, 4H, H3 , H4 , $\text{H6}'$, $\text{H2}'$), 7.05 (s, 1H, H5), 7.10 (d, 1H, $J = 8.2$, $\text{H5}'$), 7.48 (s, 1H, H8), 9.36 (s, 1H, OH).

Caractérisation partielle de :



Du chloroformiate d'éthyle (0.59 ml, 0.006 mol) est rajouté à une solution contenant 0.003 mol d'amine dans 20 ml de pyridine anhydre. La solution est agitée durant trois heures, évaporée sous pression partielle, avant d'être versée dans l'eau. La suspension obtenue est acidifiée au moyen d'acide chlorhydrique 1 N, extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique obtenue est lavée au moyen d'acide chlorhydrique 1 N, d'eau avant d'être séchée (K_2CO_3) et évaporée. La mousse dure obtenue est homogène en C.C.M, les spectres RMN montrent la présence de traces de pyridine. Celle-ci est utilisée directement pour l'étape de cyclisation à la page suivante, les tentatives de cristallisation n'ayant pas abouti.

RMN ^1H , CDCl_3 :

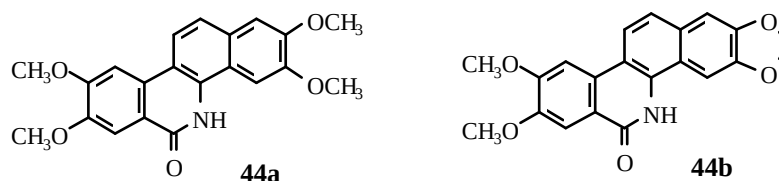
N-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-diméthoxynaphtyl]éthylcarbamate **43a** :

1.28 (m, 3H, CH_3), 3.86, 3.91, 3.97, 3.99 (4s, 12H, OCH_3), 4.12 (q, 2H, $J = 7.2$, CH_2), 6.93 (s, 3H, H_2' , H_5' , H_6'), 7.13 (s, 1H, H_5), 7.23 (s, 1H, H_8), 7.31 (d, 1H, $J = 8.4$, H_3), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4$, H_4).

N-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-méthylènedioxynaphtyl] éthylcarbamate **43b** :

1.20 (m, 3H, CH_3), 3.83, 3.89 (2s, 6H, OCH_3), 4.12 (m, 2H, CH_2), 6.01 (s, 2H, OCH_2O), 6.90-6.92 (m, 3H, H_2' , H_5' , H_6'), 7.09 (s, 1H, H_5), 7.23 (s, 1H, H_8), 7.28 (d, 1H, $J = 7.8$, H_3), 7.60 (d, 1H, $J = 7.8$, H_4).

Cyclisation thermique, synthèse des benzo[c]phénanthridinones **44a,b** :



Une solution de 0,01 mol d'un des carbamates **43**, de dix gouttes de tributylamine dans 60 ml de diphényloxyde est chauffée au reflux durant quatre heures. La solution (suspension dans le cas de **43b** qui est même insoluble à chaud !) est diluée dans un large volume d'heptane. Le précipité est filtré, lavé à l'heptane puis au CH_2Cl_2 . L'insoluble est repris dans le méthanol bouillant filtré, séché. On obtient ainsi les benzo[c]phénanthridinones **44a,b** pures, celles-ci étant hautement insolubles.

44	a	b
% a	81	86
F (°C)	> 260	> 260
F [lit.]		> 340 [130]
Anal.	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$
C calc. (exp.)	69.03 (68.63)	68.76 (68.6)
H calc. (exp.)	5.24 (5.3)	4.33 (4.5)
N calc. (exp.)	3.83 (3.8)	4.01 (3.98)
O calc. (exp.)	21.89 (22.28)	22.90 (22.8)

a : depuis les amines **41a-b** correspondantes.

RMN ^1H , CF_3COOD : très peu soluble, mauvaise résolution.

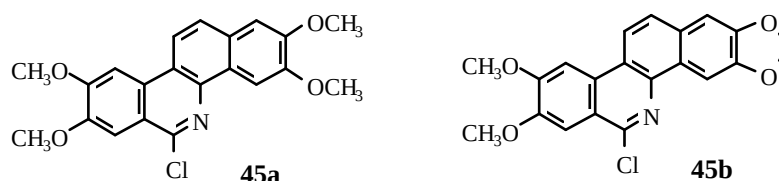
2,3,8,9-tétraméthoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **44a** :

3.89, 3.95, 4.08 (3s, 12H, OCH_3), 7.03 (s, 1H, H10), 7.19 (m, 1H, H12), 7.40-7.51 (m, 3H, H4, H1, H7), 7.79 (m, 1H, H11).

2,3-méthylènedioxy-8,9-diméthoxybenzo[c]phénanthridin-5(6H)-one **44b** :

4.09, 4.20 (2s, 6H, OCH_3), 6.04 (s, 2H, CH_2), 7.14 (s, 1H, H10), 7.36 (s, 1H, H1), 7.68-7.81 (m, 3H, H4, H7, H12), 8.03 (d, 1H, $J = 8.8$, H11).

Chloration des benzo[c]phénanthridinones, préparation de :



Une solution de 0.0014 mol de benzo[c]phénanthridinone dans 20 ml (0.14 mol) de dichlorure d'acide phénylphosphonique est chauffée au moyen d'un bain d'huile à 160°C durant 6 heures. La solution est alors versée avec précaution sur un excès de glace, l'ensemble est rendu basique au moyen d'ammoniaque concentrée. Le précipité est laissé à déliter durant une heure puis il est filtré, lavé à l'eau, séché. Celui-ci est alors adsorbé sur alumine neutre (7% d'eau) et chromatographié sur le même type d'alumine neutre en éluant au moyen d'un mélange acétate d'éthyle-heptane. La fraction obtenue, après évaporation, est recristallisée dans un mélange acétate d'éthyle-heptane.

45	a	b*
%	53	57
F (°C)	> 260	> 260
F [lit.]		> 300 [179]
Anal.	C ₂₁ H ₁₈ NCIO ₄	C ₂₀ H ₁₄ NCIO ₄
C calc. (exp.)	65.71 (65.6)	65.31 (64.8)
H calc. (exp.)	4.73 (4.8)	3.84 (4.1)
N calc. (exp.)	3.65 (3.6)	3.81 (3.8)
Cl calc. (exp.)	9.24 (9.4)	9.64 (9.5)
O calc. (exp.)	16.67 (16.7)	17.4 (17.0)

* Cette analyse élémentaire est la meilleure obtenue. Il semble qu'une impureté minérale, invisible en C.C.M. et en R.M.N., ait contaminé les échantillons successivement préparés et purifiés.

RMN ¹H, CDCl₃ :

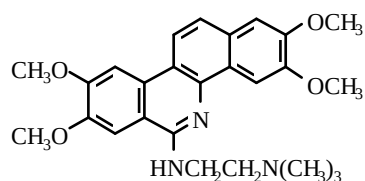
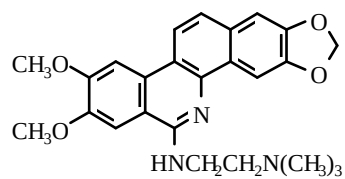
6-chloro-2,3,8,9-tétraméthoxybenzo[c]phénanthridine **45a** :

4.09, 4.04, 4.08, 4.16 (4s, 12H, OCH₃), 7.20 (s, 1H, H1), 7.69 (s, 1H, H7), 7.79 (d, 1H, J = 8.8, H12), 7.81 (s, 1H, H10), 8.15 (d, 1H, J = 8.8, H11), 8.59 (s, 1H, H4).

6-chloro-2,3-méthylènedioxy-8,9-diméthoxybenzo[c]phénanthridine **45b** :

4.09, 4.14 (2s, 6H, OCH₃), 6.11 (s, 2H, OCH₂), 7.20 (s, 1H, H1), 7.71 (s, 1H, H7), 7.78 (d, 1H, J = 8.9, H12), 7.82 (s, 1H, H10), 8.17 (d, 1H, J = 8.9, H11), 8.56 (s, 1H, H4).

Préparation des analogues **46a** et **46b** :

**46a****46b**

Une solution contenant 0.007 mol d'un des composés chlorés **45** dans 20 ml (0.22 mol) de 2-(N,N-diméthylamino) éthylamine est chauffée au reflux à l'abri de l'humidité durant sept heures. Celle-ci est ensuite évaporée sous vide, le résidu obtenu est redissous dans le CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée au moyen de soude 5%, au moyen d'eau, séchée (K_2CO_3) puis évaporée. Les bases libres sont recristallisées dans un mélange toluène-heptane et caractérisées sous cette forme. Pour les tests biologiques, celle-ci ont été salifiées dans l'acétone au moyen d'acide méthanesulfonique. On obtient ainsi les bismésylates correspondants, plus ou moins hydratés.

		Rdt	F	Micro-analyse : Calc. / Trouvé			
	Formule	(%)	(°C)	C	H	N	O
46a	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4, 3/4 \text{H}_2\text{O}$	33	186	66.87	6.85	9.36	16.92
				66.8	6.7	9.6	16.3
46b	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4, \text{H}_2\text{O}$	52	157	65.89	6.22	9.60	18.28
				66.0	6.1	9.5	17.9

RMN ^1H , DMSO- d_6 (bases libres) :

6-{2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2,3,8,9-tétraméthoxy benzo[c]phénanthridine **46a** :

2.29 (s, 6H, NMe₂), 2.69 (m, 2H, CH₂2'), 3.91 (m, 2H, CH₂1'), 3.91, 3.94, 4.02 (3s, 12H, OCH₃), 7.36 (s, 1H, H1), 7.55 (m, 2H, NH, H12), 7.72 (s, 1H, H7), 7.97 (s, 1H, H10), 8.32, (d, 1H, J = 9.1, H11), 8.48 (s, 1H, H4).

6-{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2,3-méthylènedioxy-8,9-diméthoxy benzo[c]phénanthridine **46b** :

2.29 (s, 6H, NMe₂), 2.68 (m, 2H, CH₂2'), 3.82 (m, 2H, CH₂1'), 3.94, 4.02 (2s, 6H, OCH₃), 6.14 (s, 2H, OCH₂O), 7.34 (s, 1H, H1), 7.53 (m, 2H, NH, H12), 7.72 (s, 1H, H7), 7.97 (s, 1H, H10), 8.33, (d, 1H, J = 9.1, H11), 8.39 (s, 1H, H4).

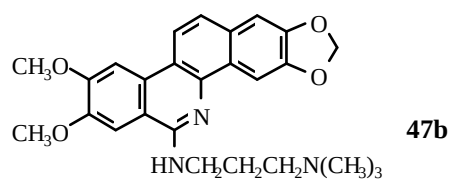
RMN ^1H , DMSO- d_6 (**bismésylates**) :

6-{2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2,3,8,9-tétraméthoxy benzo[c]phénanthridine **46a** :

2.30 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.93, 2.95 (2s, 6H, NMe₂), 3.59 (m, 2H, CH₂2'), 3.82, 3.91, 3.96, 3.99 (4s, 12H, OCH₃), 4.04 (m, 2H, CH₂1'), 7.39 (s, 1H, H1), 7.62 (d, 1H, J = 8.8, H12), 7.72 (s, 1H, H10), 8.02 (s, 1H, H7), 8.37, (d, 1H, J = 8.8, H11), 8.40 (s, 1H, H4).

6-{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2,3-méthylènedioxy-8,9-diméthoxy benzo[c]phénanthridine **46b** :

2.35 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.91, 2.93 (2s, 6H, NMe₂), 3.55 (m, 2H, CH₂2'), 3.97, 4.04 (2s, 6H, OCH₃), 4.11 (m, 2H, CH₂1'), 6.16 (s, 2H, OCH₂O), 7.38 (s, 1H, H1), 7.61 (d, 1H, J = 9.0, H12), 7.76 (s, 1H, H7), 8.02 (s, 1H, H10), 8.39, (d, 1H, J = 9.0, H11), 8.40 (s, 1H, H4).

Préparation de l'analogue **47b** :

En utilisant le même mode opératoire que ci-dessus, on obtient 46% de **47b**, sous forme de base libre. F = 237°C, Anal. C₂₄H₂₇N₃O₄: Calc. : 69.26, 6.28, 9.69, 14.76, Trouvé : 69.3, 6.5, 9.7, 14.7

6-{[3- (diméthylamino) propyl]amino} -2,3- méthylènedioxy -8,9- diméthoxy benzo [c] phénanthridine **47b** :

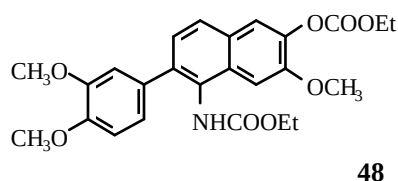
RMN ¹H, DMSO-*d*₆ (base libre) :

1.93 (m, 2H, CH₂2'), 2.20 (s, 6H, NMe₂), 2.42 (m, 2H, CH₂3'), 3.75 (m, 2H, CH₂1'), 3.94, 4.02 (2s, 6H, OCH₃), 6.14 (s, 2H, OCH₂O), 7.33 (s, 1H, H1), 7.52 (d, 1H, J = 8.9, H12), 7.65 (m, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, H7), 7.97 (s, 1H, H10), 8.32, (d, 1H, J = 8.9, H11), 8.41 (s, 1H, H4).

RMN ¹H, DMSO (**bis-mésylates**) :

2.16 (m, 2H, CH₂2'), 2.30 (s, 6H, CH₃SO₃H), 2.79, 2.82 (2s, 6H, NMe₂), 3.23 (m, 2H, CH₂3'), 3.82 (m, 2H, CH₂1'), 3.96, 4.03 (2s, 6H, OCH₃), 6.16 (s, 2H, OCH₂O), 7.38 (s, 1H, H1), 7.58 (d, 1H, J = 8.5, H12), 7.76 (s, 1H, H10), 8.00 (s, 1H, H7), 8.37, (d, 1H, J = 8.5, H11), 8.39 (s, 1H, H4).

Préparation et caractérisation partielle de l'uréthane **48** :



En utilisant le même mode opératoire que pour la préparation des uréthanes **43**, à partir de 0.7 g d'hydroxynaphtylamine **42**, on obtient 1.02 g de l'uréthane carbonaté **48** que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser et dont l'analyse élémentaire n'est que marginalement satisfaisante. Toutefois le spectre R.M.N. ainsi que le spectre de masse nous permettent d'affirmer la structure ci-dessus.

Analyse : $C_{25}H_{27}NO_8$: Calc. : 63.96, 5.80, 2.98, 27.26. Trouvé : 63.4, 5.6, 2.7, 26.9.

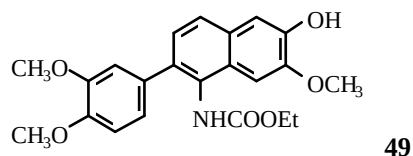
N-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-éthylcarbonate-7-méthoxynaphtyl] éthylcarbamate **48** :

RMN 1H , $CDCl_3$:

1.21 (m, 3H, $NCOCH_2CH_3$), 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$, $OCOCH_2CH_3$), 3.86, 3.91, 3.94 (3s, 9H, OCH_3), 4.13 (m, 2H, $NCOCH_2CH_3$), 4.34 (q, 2H, $J = 7.1$, $OCOCH_2CH_3$), 6.94 (s, 3H, $H2'$, $H5'$, $H6'$), 7.33 (s, 1H, $H5$), 7.35 (d, 1H, $J = 8.5$, $H3$), 7.60 (s, 1H, $H8$), 7.70 (d, 1H, $J = 8.5$, $H4$).

$m/z = MH^+ = 470$ (Ionisation chimique).

Caractérisation de :



Une solution contenant 0.5 g d'uréthane **48**, 2 g de potasse en pastilles dans 100 ml d'éthanol est agitée une nuit. Celle-ci est ensuite versée sur un excès d'eau, acidifiée, extraite au CH_2Cl_2 . La phase organique obtenue est séchée (MgSO_4) avant d'être évaporée. On obtient ainsi 0.43 g d'une mousse dure présentant le même comportement physique que les autres uréthanes préparés. De même, l'analyse élémentaire n'est que marginalement satisfaisante. Toutefois les spectres de masse et de ^1H R.M.N. concordent parfaitement avec la structure ci-dessus.

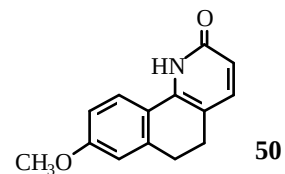
N-1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-hydroxy-7-méthoxynaphtyl] éthylcarbamate **49** :

RMN ^1H , CDCl_3 :

1.21 (m, 3H, CH_3), 3.86, 3.91, 3.99 (3s, 9H, OCH_3), 4.10 (m, 2H, CH_2), 6.16 (s(l), 1H, OH), 6.93 (s, 3H, H2', H5', H6'), 7.23 (s, 1H, H8), 7.25 (s, 1H, H5), 7.30 (d, 1H, J = 8.5, H3), 7.63 (d, 1H, J = 8.5, H4).

$m/z = \text{MH}^+ = 398$ (Ionisation chimique).

Synthèse de la dihydrobenzo[h]quinolone **50** :



Une solution contenant 10.56 g (0.06 mol) de 6-méthoxy-1-tétralone, 10 g (0.12 mol) de propiolate de méthyle dans 190 ml de méthanol, présaturé par de l'ammoniac, est versée dans un autoclave de 500 ml. Le mélange réactionnel est chauffé durant 14 heures à 150 °C. Après refroidissement, la solution est évaporée, diluée dans le CH₂Cl₂, filtrée, réévaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans le toluène en décolorant au noir animal. On obtient ainsi 9.8 g (72%) de **50** sous la forme de cristaux jaunes.

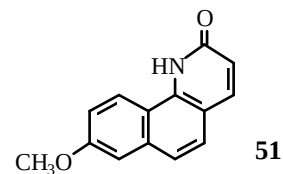
8-méthoxy-5,6-dihydrobenzo[h]quinolin-2(1H)-one **50** :

F = 220°C. Anal. C₁₄H₁₃NO : Calc. : 73.99, 5.77, 6.16 Trouvé : 74.0, 5.48, 5.91.

RMN ¹H, CDCl₃ :

2.66 (m, 2H, CH₂6), 2.8 (m, 2H, CH₂5), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (d, 1H, J = 9.0, H3), 6.77 (d, 1H, J = 2.6, H7), 6.92 (dd, 1H, J = 2.6, 8.7, H9), 7.34 (d, 1H, J = 9.0, H4), 7.95 (d, 1H, J = 8.7, H10).

Synthèse de la benzo[h]quinolone **51** :



Une suspension contenant 16.29 g (0.072 mol) du produit **50**, 3.8 g (0.0036 mol) de palladium sur charbon (10%) dans 100 ml de diphényloxyde est chauffée à reflux durant 40 mn. Le milieu réactionnel est évaporé sous vide de la pompe à palettes. Le solide obtenu est extrait un grand nombre de fois au xylène, filtré à chaud, la solution organique obtenue ainsi est évaporée jusqu'à un volume de 100 ml. On obtient après cristallisation 13.1 g (81%) de produit aromatisé

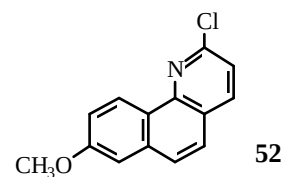
8-méthoxybenzo[h]quinolin-2(1H)-one **51** :

F = 280°C. Anal. C₁₄H₁₁NO : Calc. : 74.65, 4.92, 6.22 Trouvé : 74.8, 5.1, 6.3.

RMN ¹H (DMSO d6) :

3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.54 (d, 1H, J = 9.3, H3), 7.25 (dd, 1H, J = 2.6, 9.2, H9), 7.41 (d, 1H, J = 2.6, H7), 7.55 (d, 1H, J = 8.6, H6), 7.63 (d, 1H, J = 8.6, H5), 7.98 (d, 1H, J = 9.3, H4), 8.79 (d, 1H, J = 9.2, H10), 12.03 (s, 1H, NH).

Synthèse de la 2-chlorobenzo[h]quinoléine **52** :



Sous atmosphère inerte, une solution contenant 6 g (0.0264 mol) de **51** dans 60 ml (0.42 mol) de dichlorure d'acide phényl phosphonique est chauffée à 160°C durant trois heures. La solution est versée sur un excès de glace, alcalinisée au moyen d'ammoniaque et agité. Au bout d'une heure, le précipité est filtré, lavé à l'eau et chromatographié sur alumine neutre (5% d'eau) en éluant au cyclohexane. Après recristallisation dans l'hexane, on obtient 4.4 g (68 %) de **52**.

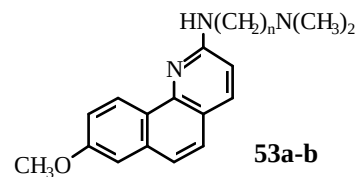
2-chloro-8-méthoxybenzo[h]quinoléine **52** :

F = 100°C. Anal. C₁₄H₁₀NCl : Calc. : 69.00, 4.16, 5.75, 14.55 Trouvé : 69.0, 4.1, 5.8, 14.8.

RMN ¹H, CDCl₃ :

3.94 (s, 3H, OCH₃), 7.21 (d, 1H, J = 2.6, H7), 7.31 (dd, 1H, J = 2.6, 9.1, H9), 7.39 (d, 1H, J = 8.4, H3), 7.60 (d, 1H, J = 8.8, H6), 7.70 (d, 1H, J = 8.8, H5), 8.03 (d, 1H, J = 8.4, H4), 9.07 (d, 1H, J = 9.1, H10)

Synthèse des 2-aminobenzo[h]quinoléine **53a-b** :



Une solution de 0.5 g (2 mmol) du dérivé chloré **52** dans 5 ml de l'amine adéquate est chauffée au reflux sous atmosphère inerte durant 24 h. Celle-ci est évaporée, le résidu est dissous dans le CH_2Cl_2 . La phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée (MgSO_4) évaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans l'hexane. On obtient ainsi 0.46 g (76%, $F = 104^\circ\text{C}$) de **53a** et 0.49 g (77%, $F = 83^\circ\text{C}$) de **53b**.

RMN ^1H , CDCl_3 :

8-méthoxy-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]benzo[h]quinoléine **53a** :

2.36 (s, 6H, NMe_2), 2.71 (t, 2H, $J = 6.2$, CH_22'), 3.74 (m, 2H, CH_21'), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 5.40 (s, 1H, NH), 6.67 (d, 1H, $J = 8.6$, H3), 7.17 (d, 1H, $J = 2.5$, H7), 7.23 (dd, 1H, $J = 2.5$, 8.8, H9), 7.42 (d, 1H, $J = 8.6$, H6), 7.50 (d, 1H, $J = 8.6$, H5), 7.80 (d, 1H, $J = 8.6$, H4), 9.03 (d, 1H, $J = 8.8$, H10).

8-méthoxy-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]benzo[h]quinoléine **53b** :

1.94 (m, 2H, CH_22'), 2.32 (s, 6H, NMe_2), 2.54 (t, 2H, $J = 6.8$, CH_23'), 3.69 (m, 2H, CH_21'), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 5.55 (s, 1H, NH), 6.64 (d, 1H, $J = 8.7$, H3), 7.17 (d, 1H, $J = 2.6$, H7), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.6$, 8.8, H9), 7.41 (d, 1H, $J = 8.7$, H6), 7.49 (d, 1H, $J = 8.7$, H5), 7.79 (d, 1H, $J = 8.7$, H4), 9.03 (d, 1H, $J = 8.8$, H10).

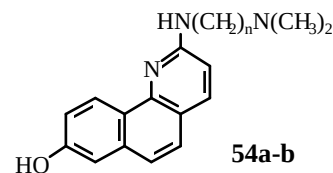
Les sels d'acide maléique sont obtenus en versant une solution d'acétone anhydre contenant une des bases sur 2,2 équivalents d'acide maléique dissous dans l'acétone anhydre. Au bout de quelques instants les sels précipitent et sont filtrés et séchés.

Propriétés des sels :

53a: $F = 146^\circ\text{C}$. Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$ Calc. : 59.2, 5.54, 7.97. Trouvé : 59.3, 5.5, 7.8.

53b: $F = 127^\circ\text{C}$. Anal. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_9$ Calc. : 59.88, 5.77, 7.76. Trouvé : 58.8, 5.7, 7.6.

Synthèse des 8-hydroxy-2-aminobenzo[h]quinoléines **54a-b** :



Une solution contenant 1.6 mmol. d'une des bases méthylées dans 20 ml d'acide bromhydrique à 47% est chauffée au reflux durant 3 heures. La solution est évaporée sous vide, le résidu est dissous dans 30 ml de soude 5%, cette phase aqueuse est lavée au CH_2Cl_2 , puis réacidifiée au moyen d'acide chlorhydrique concentré avant d'être de nouveau alcalinisée à l'ammoniaque 33%. Le précipité obtenu est extrait au CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée une fois à l'eau et évaporée sous vide.

Le solide pâteux obtenu est caractérisé sous la forme de bisel d'acide maléique obtenu comme précédemment.

8-hydroxy-2-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}benzo[h]quinoléine **54a** :

0.73 g (83%), F = 170°C. Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9$ Calc. : 58.47, 5.30, 8.18. Trouvé : 58.2, 5.1, 8.0.

RMN ^1H (DMSO d_6) :

2.93 (s, 6H, NMe_2), 3.46 (m, 2H, CH_22'), 3.92 (m, 2H, CH_21'), 6.19 (s, 4H, maléate), 6.81 (d, 1H, J = 8.7, H3), 7.18 (m, 3H, H7, H9, OH), 7.43 (d, 1H, J = 8.7, H6), 7.58 (d, 1H, J = 8.7, H5), 7.96 (d, 1H, J = 8.7, H4), 8.89 (d, 1H, J = 9.6, H10).

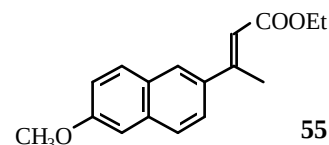
8-hydroxy-2-{{3-(diméthylamino)propyl}amino}benzo[h]quinoléine **54b** :

0.55 g (62%), F = 143°C Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$, H_2O Calc. : 57.24, 5.73, 7.70. Trouvé : 57.6, 5.6, 7.6.

RMN ^1H (DMSO d_6) :

2.08 (m, 2H, CH_22'), 2.83 (s, 6H, NMe_2), 3.25 (m, 2H, CH_23'), 3.63 (m, 2H, CH_21'), 6.21 (s, 4H, maléate), 6.78 (d, 1H, J = 8.7, H3), 7.17 (m, 3H, H7, H9, OH), 7.39 (d, 1H, J = 8.7, H6), 7.55 (d, 1H, J = 8.7, H5), 7.91 (d, 1H, J = 8.7, H4), 8.89 (d, 1H, J = 9.5, H10).

Caractérisation de l'ester **55** :



Dans un tricol de deux litres, une suspension de 36 g (0.549 mol) de zinc activé dans 20 ml de toluène sec est chauffée au reflux. 100 g (0.5 mol) de 6-méthoxy-2-acétonaphtalène et 55.6 ml (0.5 mol) de bromoacétate d'éthyle dans 500 ml de toluène sec sont ajoutés goutte à goutte, de manière à ce que le reflux soit maintenu sans chauffage. La réaction est rapide au départ mais celle-ci nécessite une isolation thermique vers la fin de l'addition. Le reflux est prolongé une heure de plus avant de verser la solution sur 1 litre d'acide sulfurique à 20%. La phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 , les fractions organiques sont réunies, lavées au moyen d'une solution d'acide sulfurique 5% puis neutralisées avant d'être séchées sur MgSO_4 et évaporées sous vide.

L'huile obtenue est diluée dans 500 ml d'acide acétique auxquels on rajoute 2.3 ml d'acide chlorhydrique avant de chauffer au reflux durant trois heures. La solution est de nouveau évaporée. Un échantillon seulement est chromatographié sur alumine neutre basique (6% d'eau) en éluant au moyen d'un mélange heptane-acétate d'éthyle, le restant étant directement saponifié selon le mode opératoire de la page suivante.

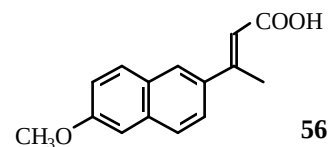
3-[2-(6-méthoxynaphtyl)]but-2-énoate d'éthyle **55** :

F = 79°C, Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$, Calc. : 75.53, 6.71 Trouvé : 75.8, 6.6.

RMN ^1H , CDCl_3 :

1.35 (t, 3H, J = 7.2, OCH_2CH_3), 2.69 (d, 3H, J = 1.2, CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (q, 2H, J = 7.2, OCH_2CH_3), 6.29 (q, 1H, J = 1.2, H2), 7.13 (d, 1H, J = 2.5, H4'), 7.17 (dd, 1H, J = 2.5, 8.7, H6'), 7.69 (dd, 1H, J = 1.9, 8.7, H2'), 7.70-7.78 (m, 2H, H3', H7'), 7.90 (d, 1H, J = 1.9, H8').

Préparation de l'acide **56** :



Une solution contenant l'huile obtenue à la page précédente, 50 g de soude dans 800 ml de méthanol 75% est chauffée au reflux durant une heure. La solution est acidifiée au moyen d'acide chlorhydrique, le précipité apparaissant est filtré sur filtre plissé, lavé à l'eau puis après séchage, à l'éther. La poudre obtenue est dissoute à chaud dans deux litres d'eau contenant une mol de K_2CO_3 , la solution est décolorée au noir animal, puis toujours à chaud, acidifiée lentement. Le précipité blanc qui apparait est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide. On obtient ainsi 33 g (28% depuis l'acétonaphtone) d'acide **56**.

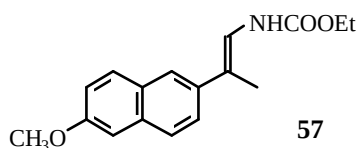
Acide 3-[2-(6-méthoxynaphtyl)]but-2-énoïque **56** :

F = 203 °C, Anal. $C_{15}H_{14}O_3$: 74.36, 5.82 Trouvé : 74.5, 5.8.

RMN 1H , $CDCl_3$:

2.71 (d, 3H, J = 1.2, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.32 (d(l), 1H, J = 1.2, H2), 7.15-7.21 (m, 2H, H4', H6'), 7.59 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7, H2'), 7.73-7.80 (m, 2H, H3', H7'), 7.92 (d, 1H, J = 1.2, H8').

Réaction de Curtius, préparation du carbamate **57** :



A une suspension, prérefroidie à 0°C, de 12.5 g (0.054 mol) d'acide **56**, 8.8 ml. (0.6 mol) de triéthylamine dans 140 ml d'acétone, 6.75 ml (0.705 mol) de chloroformiate d'éthyle dissous dans 80 ml. d'acétone sont rajoutés goutte à goutte. Cette suspension est agitée une heure à température ambiante, puis refroidie de nouveau à 0°C, avant de rajouter goutte à goutte une solution de 5.3 g (0.8 mol) d'azidure de sodium dans 12,5 ml d'eau. La solution est agitée une nuit à température ambiante avant d'être versée sur 1,5 l d'eau et 500 g de glace. Le précipité est filtré, lavé à l'eau, puis dissous dans le CH₂Cl₂. Cette phase organique est décantée, lavée à l'eau puis évaporée, sans être séchée, sous vide à 20 °C. L'huile jaune obtenue est immédiatement chauffée au reflux dans 200 ml d'éthanol. A la fin du dégagement gazeux (30 mn.) on concentre la solution et recristallise le résidu dans le cyclohexane en décolorant au noir animal. On obtient 10 g du vinyluréthane **57**.

Un échantillon analytique est filtré sur un gâteau d'alumine neutre en éluant au CH₂Cl₂. Après évaporation des solvants, le résidu est recristallisé dans un mélange éthanol-eau.

N-1-[2-(6-méthoxynaphtyl)prop-1-ényl]éthylcarbamate **57** :

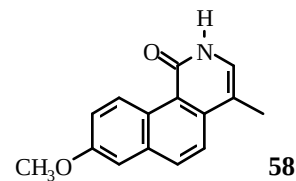
F = 93 °C, Anal. C₁₇H₁₉NO₃, Calc. : 71.56, 6.71, 4.81, 16.82 Trouvé : 71.3, 6.9, 5.1, 16.5.

RMN ¹H (DMSO d₆) :

1.28 (t, 3H, J = 7.0, CH₂CH₃), 2.11 (d, 3H, J = 1.1, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (q, 2H, J = 7.0, CH₂CH₃), 6.97 (d(l), 1H, J = 10.2, H₁), 7.15 (dd, 1H, J = 2.5, 8.8, H_{7'}), 7.30 (d, 1H, J = 2.5, H_{5'}), 7.57 (dd, 1H, J = 1.6, 8.8, H_{3'}), 7.75-7.85 (m, 3H, H_{1'}, H_{4'}, H_{8'}), 9.27 (d(l), 1H, J = 10.2, NH).

Remarque : Ce vinyl-uréthane se dégrade lentement dans le DMSO.

Cyclisation thermique, synthèse de :



Une solution contenant 3 g (0.0105 mol) de carbamate **57**, 1 g (0.003 mol) de tributylamine dans 100 ml de diphényloxyde est chauffée au reflux durant 72 heures. La solution est alors versée sur un excès d'heptane, le précipité est filtré, recristallisé dans le xylène. On obtient 1.1 g (43%) d'isoquinolone **58**.

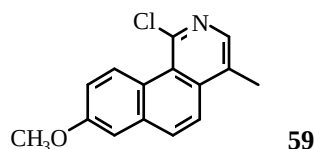
8-méthoxy-4-méthylbenz[h]isoquinolin-1(2H)-one **58** :

F > 260°C, Anal. C₁₅H₁₃NO₂, Calc. : 75.30, 5.48, 5.85 Trouvé : 75.2, 5.4, 5.8.

RMN ¹H (DMSO d₆) :

2.32 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.22 (s(l), 1H, H₃), 7.34 (dd, 1H, J = 2.8, 9.4, H₉), 7.49 (d, 1H, J = 2.8, H₇), 7.75 (d, 1H, J = 8.8, H₅), 8.16 (d, 1H, J = 8.8, H₆), 10.15 (d, 1H, J = 9.4, H₁₀), 11.4 (s, 1H, NH).

Préparation de **59** :



Une solution contenant 3,24 (0,0126 mol) de la benz[h]isoquinolone **58** dans 25 ml (0,25 mol) de trichlorure de phosphore est chauffée au reflux durant une heure. La solution est versée avec précaution sur un excès de glace. On alcalinise au moyen d'ammoniaque concentrée. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Celui-ci est recristallisé dans le cyclohexane. On obtient ainsi 3.2 g (92%) du dérivé chloré **59**.

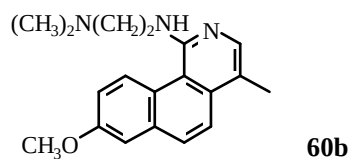
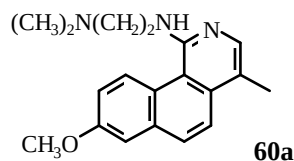
1-chloro-8-méthoxy-4-méthylbenz[h]isoquinoléine **59** :

F = 135 °C, Anal. C₁₅H₁₁NOCl, Calc. : 70.18, 4.32, 5.46, 13.81, Trouvé : 70.4, 4.4, 5.5, 13.9.

RMN ¹H, CDCl₃ :

2.64 (s, 3H, CH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 7.26 (d, 1H, J = 2.8, H7), 7.33 (dd, 1H, J = 2.8, 9.4, H9), 7.77 (d, 1H, J = 9.2, H5), 7.89 (d, 1H, J = 9.2, H6), 8.22 (s, 1H, H3), 9.77 (d, 1H, J = 9.4, H10).

Préparation des bases **60a-b** :



Sous argon, une solution contenant 1.5 g (0.0058 mol) de dérivé chloré **59** dans 20 ml. (0.17 mol) d'amine est chauffée au reflux durant une nuit. Celle-ci est évaporée, le résidu obtenu est dissous dans une solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est lavée au moyen de CH_2Cl_2 puis alcalinisée au moyen de soude 5%. Le précipité obtenu ainsi, est dissous dans le CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée à l'eau, séchée (K_2CO_3) puis évaporée. Le résidu est alors recristallisé dans l'hexane. On obtient ainsi 85% de **60a** et 76% de **60b**.

Ces bases sont salifiées par de l'acide maléique comme précédemment.

1-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-8-méthoxy-4-méthylbenz[h]isoquinoléine **60a** (base) :

F = 104°C, Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, Calc. : 73.75, 7.49, 13.58, Trouvé : 73.5, 7.4, 13.5.

RMN ^1H , CDCl_3 :

2.30 (s, 6H, NMe_2), 2.49 (d, 3H, J = 0.8, CH_3), 2.74 (m, 2H, CH_22'), 3.64 (m, 2H, CH_21'), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 6.10 (s(l), 1H, NH), 7.26 (dd, 1H, J = 2.8, 8.8, H9), 7.29 (d, 1H, J = 2.8, H7), 7.74 (d, 1H, J = 9.1, H5), 7.83 (d, 1H, J = 9.1, H6), 7.98 (d, 1H, J = 0.8, H3), 9.12 (d, 1H, J = 8.8, H10).

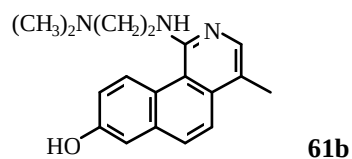
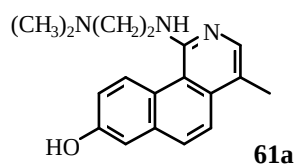
1-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-8-méthoxy-4-méthylbenz[h]isoquinoléine **60b** (base) :

F = 112°C, Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$, Calc. : 74.27, 7.79, 12.99, Trouvé : 74.3, 7.7, 12.9.

RMN ^1H , CDCl_3 :

1.94 (m, 2H, CH_22'), 2.22 (s, 6H, NMe_2), 2.49 (d, 3H, J = 0.8, CH_3), 2.48 (m, 2H, CH_23'), 3.64 (m, 2H, CH_21'), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 7.05 (s(l), 1H, NH), 7.27 (dd, 1H, J = 2.8, 8.8, H9), 7.29 (d, 1H, J = 2.8, H7), 7.74 (d, 1H, J = 9.1, H5), 7.83 (d, 1H, J = 9.1, H6), 8.00 (d, 1H, J = 0.8, H3), 9.10 (d, 1H, J = 8.8, H10).

Préparation de :



Une solution de 0.002 mol des amines **60a-b** dans 20 ml d'acide bromhydrique 47% est chauffée au reflux durant 3 heures. On concentre celle-ci sous vide, reprend le résidu dans le méthanol. L'insoluble est filtré, lavé au méthanol, séché. On obtient ainsi les bromhydrates des bases déméthylées.

		Rdt.	F	Microanalyses : Calc. / Trouvé				
	Formule	(%)	(°C)	C	H	N	O	Br
61a	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ OBr ₂	97	>260	46.12	4.86	9.00	-	35.80
	0.1 HBr, 0.25 H ₂ O			46.1	5.04	9.0	-	35.8
61b	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ OBr ₂	98	>260	48.53	5.14	8.94	-	33.93
				48.4	5.32	9.0	-	33.8

RMN ¹H (DMSO d6) :

8-hydroxy-1-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4-méthylbenz[h]isoquinoléine **61a** :

2.51 (s, 3H, CH₃), 2.94 (s, 6H, NMe₂), 3.57 (m, 2H, CH₂2'), 4.05 (m, 2H, CH₂1'), 7.39 (dd, 1H, J = 2.5, 9.2, H₉), 7.45 (d, 1H, J = 2.5, H₇), 7.78 (s, 1H, H₃), 7.85 (d, 1H, J = 8.9, H₅), 8.25 (d, 1H, J = 8.9, H₆), 8.86 (d, 1H, J = 9.2, H₁₀).

8-hydroxy-1-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-4-méthylbenz[h]isoquinoléine **61b** :

2.19 (m, 2H, CH₂2'), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.83 (s, 6H, NMe₂), 3.28 (m, 2H, CH₂3'), 3.70 (m, 2H, CH₂1'), 7.39 (dd, 1H, J = 2.5, 9.2, H₉), 7.45 (d, 1H, J = 2.5, H₇), 7.71 (s, 1H, H₃), 7.83 (d, 1H, J = 8.9, H₅), 8.24 (d, 1H, J = 8.9, H₆), 8.75 (d, 1H, J = 9.2, H₁₀).

Bibliographie

- 1 Zee Cheng, R.K.Y.; Cheng, C.C. *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* **1988**, 10(2), 67.
- 2 Black, D.J.; Livingston, R.B. *Drugs* **1990**, 39(4), 489 et 39(5), 652.
- 3 Larsen, I.K. Dans *A textbook of Drug Design and development*; Krogsgaard-Larsen, P.; Bundgaard, H., Ed.; Harwood Academic Publishers, 1991; p 192.
- 4 *Moléculaire Aspect of Anticancer Drug Action*; Neidle, S.; Waring, M.J., Ed.; Verlag Chemie, 1983.
- 5 Yamashita, Y.; Kawad, S.; Fujii, N.; Nakano, H. *Cancer Res.* **1990**, 50, 5841.
- 6 D'Arpa, P.; Liu, L.F. *Biochem. Biophys. Acta* **1989**, 983, 163.
- 7 Scheneider, E.; Hsiang, Y-H.; Liu, L.F. *Adv. Pharm.* **1990**, 21, 149.
- 8 Roth, B.; Bliss, E.; Bedwell, R.C.; *Inhibitor of Dihydrofolate Reductase dans Molecular Aspect of Anticancer Drug Action*; Neidle, S.; Waring, M.J., Ed.; Verlag Chemie, 1983; p 363.
- 9 Palanivelu, P.; Luduena, R.F. *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 6311.
- 10 Slichenmyer, W. J.; Von Hoff, D.D. *Anti-Cancer Drugs*, **1991**, 2, 519.
- 11 Horwitz, S. *Trends Pharm.Sci.* **1992**, 13, 134.
- 12 Le Monde, Section science et technique, n° du mercredi 9 ou 16 septembre 1992.
- 13 Balkwill, F.R. *Cytokines in Cancer Therapy*; Oxford University Press: New York, 1989.
- 14 Facht, J.; Abel, G.; Jusupova, S.; Imre, S.; Katona, E.; Erdei, J.; Szollosi, J.; Chihara, G. *Int. J. Immunother.* **1989**, 5(4), 167.
- 15 Ribí, E.; Cantrell, J.L.; Myers, K.R. *Dev. Ind. Microbiol.* **1987**, 27, 19.
- 16 Azuma, I. *Immunostimul., [Fr. -Jpn. Symp. Immunol.]* 1985 (Pub **1987**), 41-56; *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 70051.
- 17 Spilker, B.; Cuatrecasas, P. *Inside the Drug Industrie*; J.R. Prous, S.A.: Barcelona, 1990.
- 18 Messmer, W.M.; Tin-Wa, M.; Fong, H.H.S.; Bevelle, C.; Farnsworth, N.R.; Abraham, D.J. Trojanek, J.J. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 1858.
- 19 Kerharo, J.; Adam, J.G. *Pharmacopée Sénégalaise Traditionnelle*; Vigot Frères Ed.; Paris, 1974, p 710. Voir aussi Barret, Y.; Sauvaire, Y. *Phytother. Res.* **1992**, 6, 59.
- 20 Tin-Wa, M.; Bevelle, C.L.; Fong, H.H.S.; Farnsworth, N.R. *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 1476.
- 21 Gillespie, J.P.; Amoros, L.G.; Stermitz, F.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3239.
- 22 Krane, B.R.; Fagbule, M.O.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 1.
- 23 Robinson, R. *The structural relations of Natural Product*; Clarenton Press: Oxford, 1955; p 89.
- 24 Tanakashi, T.; Zenk, M.H. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, 29(44), 5625.
- 25 Zenk, M.H.; Rueffer, M.; Kutchan, T.M.; Galneder, E. *Ciba Symposium* 137 (Chichester **1988**) p 213 .
- 26 Tanakashi, T.; Zenk, M.H. *Phytochemistry* **1990**, 29(4), 1113. et Kuchan, T.M.; Dittrich, H.; Brocher, D.; Zenk, M.H. *Tett. Lett.* **1991**, 47(1), 5945.
- 27 Schumacker, H.M.; Zenk, M.H. *Plant. Cell report* **1988**, 7, 43.
- 28 Battersby, A.R.; Francis, R.J.; Hired, M.; Runeda, E.A.; Staunton, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 1140. Battersby, A.R.; Staunton, J.; Wiltshire, H.R.; Francis, R.J.; Southgate, R.

- J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 1147. Battersby, A.R.; Staunton, J.; Wiltshire, H.R.; Bircher, B.J.; Fuganti, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1975**, 1162.
- 29 Simeon, S.; Rios, J.L.; Villar, A. *Pharmazie* **1989**, 44 (9), 593.
- 30 Pezzuto, J.M.; Antosiak, J.K.; Messmer, W.M.; Slaytor, M.B.; Honig, G.R. *Chem. Biol. Interact.* **1983**, 43, 323.
- 31 Sethi, V.S. *Cancer Res.* **1976**, 36, 2390.
- 32 Sethi, V.S.; Sethi, M.L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, 63, 1070.
- 33 Sethi, V.S. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1977**, 284, 508.
- 34 Tan, G.T.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, A.D. *J. Nat. Products* **1991**, 54(1), 143.
- 35 Tan, G.T.; Miller, J.F.; Kinghorn, A.D.; Hughes, S.H.; Pezzuto, J.M. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1992**, 185(1), 370.
- 36 Comoe, L.; Kouamoro, J.; Jeannesson, P.; Desoize, B.; Dufour, R.; Yapo, E.A.; Jardillier, J.C. *Ann. Pharm. Fr.* **1987**, 45, 79.
- 37 Perez-Chiesa, Y.; Cintron, C.N. *Mutat. Res.* **1986**, 173, 193.
- 38 Cordell, G.A.; Farnsworth, N.R. *Heterocycles* **1976**, 4(2), 393.
- 39 Sufness, M.; Douros, J. dans *Methods in Cancer Research* Vol. 16; De Vita Jr., V.T.; Busch, H., Eds.; Academic Press: New York, 1979; 474. Voir aussi Hamlin, R.L.; Pipers, F.S.; Mguyen, K.; Milhalco, P.; Folk, R.M. U.S. NTIS, PB-261267, 72pp. From: Gov. Rep. Announce. Index (U.S.) 1977, 77(6), 94. *Chem. Abstr.* **1976**, 87, 145670.
- 40 Arisawa, M.; Pezzuto, J.M.; Bevelle, C.; Cordell, G.A. *J. Nat. Prod.* **1984**, 47(3), 453.
- 41 Comoe, L.; Carpentier, Y.; Desoize, B.; Jardillier, J-C. *Leuk. Res.* **1988**, 12 (8), 667.
- 42 Zee Cheng, R.K.Y.; Cheng, C.C. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 66.
- 43 Zee Cheng, R.K.Y.; Yan, S.J.; Cheng, C.C. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 199.
- 44 Kakiuchi, N.; Hattori, M.; Ishii, I.; Namba, T. *Planta Medica* **1987**, 23.
- 45 Suwalsky, M.; Traub, W.; Shmucli, V.; Subirana, J.A. *J. Mol. Biol.* **1969**, 42, 363.
- 46 Casiano Torres, C.A.; Baez, A. *Biochem. Pharm.* **1986**, 35 (4), 679.
- 47 Wakelin, L.P.G.; Waring, M.J. dans *Comprehensive Medicinal Chemistry* Vol 2; Hansh, G.; Sammes, P.G.; Taylor, J.B., Ed. 1991; p 703
- 48 Kovacic, P.; Ames, J.R.; Lumme, P.; Elo, H.; Cox, O.; Jackson, H.; Rivera, L.A.; Ramirez, L.; Ryan, M.D. *Anticancer Drug Design* **1986**, 1, 197.
- 49 Blasko, G.; Cordell, G.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1601.
- 50 Stermitz, F.R.; Gillespie, J.P.; Amoros, L.G.; Romero, R.; Stermitz, T.A.; Larson, K.A.; Earl, S.; Oyz, J.E. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 708.
- 51 Arisawa, M.; Pezzuto, J.M.; Bevelle, C.; Cordell, G.A. *J. Nat. Prod.* **1984**, 47(3), 453.
- 52 Monroe, E.W.; Wani, M.C.; Taylor, E.C. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50(6), 1095.
- 53 Dostal, J.; Potacek, M. *Coll Czech. Chem. Comm.* **1990**, 55, 2840.
- 54 Stermitz, F.R.; Larson, K.A.; Kim, D.K. *J. Med. Chem.* **1973**, 16(8), 939.
- 55 Caolo, M.A.; Stermitz, F.R. *Heterocycles* **1979**, 12(1), 11.
- 56 Rodd's chemistry of carbon compounds, 2° edition; Elsevier: Amsterdam 1978; Coffey, S., Ed.; Vol IV part H, p 173-197.

- 57 Cohen, H.G.; Seifen, E.E.; Straub, K.D.; Tiefenback, C.; Stermitz, F.R. *Biochem. Pharm.* **1978**, 27, 2555.
- 58 Ishii, H.; Chen, I-S.; Ichikawa, Y-I.; Kawanabe, E.; Ichikawa, M.; Ichikawa, T.; Kureitani, K.; Inomata, M.; Hoshi, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33(10), 4139.
- 59 Chen, J.K.; Carkon, D.V.; Weith, H.L.; O'Brien, J.A.; Goldmann, M.E.; Cushman, M. *Tet. Lett.* **1992**, 33(17), 2275.
- 60 Kojiri K.; Arakawa H.; Satoh F.; Kawamura K.; Okura A.; Suda H. *J. Antibiot.* **1991**, 44(10), 1054.
- 61 Hasksell, U.; Doyle Daves Jr, G. *Prog. Med. Chem.* **1985**, 22, 19.
- 62 Misra, R.; Tritch, H.R.; Pandey, R.C. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1280.
- 63 Suda, H.; Kondo, H.; Ojiri, K.; Nakano, M.; Nakajima, S.; Okura, A.; Okanishi, M. Brevet JP 04 26,685 (1992); *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 255486.
- 64 Haman, G.S.; Craig, J.B.; Kuhn, J.G.; Luther, J.S.; Turner, J.N.; Weiss, G.R.; Tweedy, D.A.; Koeller, J.; Tuttle, R.L.; Lucas, V.S.; Wargin, W.; Whisnant, J.K.; Von Hoff, D.D. *Cancer Research* **1988**, 48, 4706.
- 65 Adams, D.J.; Watkins, P.J.; Knich, V.C.; Tuttle, R.L.; Bair, K.W. *Canc. Res.* **1990**, 50, 3663.
- 66 Panella, T.J.; Bell, P.; Lucas, S.; Wargin, W.; Clendeninn, N.; Huang, A.T. *Proc. Am. Assoc. Clin. Oncology* **1991**, 10, 296.
- 67 New, P. *Proc. Am. Assoc. Clin. Oncology* **1992**, 11, 154.
- 68 Smalley, R.V.; Goldstein, D.; Bulkowski, C.; Hannon, C.; Buchler, D.; Knudsen, C.; Tuttle, R.L. *Invest. New Drugs* **1992**, 10(2), 107.
- 69 Bair, K.W. et coll. Brevets, *Chem. Abstr.* **1985**, 102, 203 771. **1985**, 102, 220 604. **1985**, 103, 37 223. **1986**, 104, 19 427. **1986**, 104, 168 217. **1986**, 105, 114 893. **1988**, 108, 204 490. **1988**, 109, 170 069. **1989**, 110, 212 405. **1989**, 110, 57 326. **1989**, 110, 134 901. **1989**, 110, 173 083. **1989**, 111, 96 882. **1991**, 114 , 6 292. **1992**, 116, 6 540.
- 70 Bair, K.W.; Andrews, C.W.; Tuttle, R.L.; Knick, V.C.; Cory, M.; McKee, D.D. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2385.
- 71 Phillips, S.D.; Castle, R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 1489 et 1665. Voir aussi Phillips, S.D. *Diss Abstr. Int. B* **1981**, 42 (1) 220.; *Chem. Abstr* **1981**, 95, 169 563.
- 72 Pakay, S.; Castle, R.N. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1571.
- 73 Cushman, M.; Moham, P.; Smith, E.C.R. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 544. Voir aussi Cushman, M.; Moham, P. Moham, P. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1031. et *Diss. Abstr. Int. B* **1985**, 46(2), 526.; *Chem. Abstr.* **1985**, 104, 122 732.
- 74 Gogitidze, N.O.; Sladow, V.I., Suvorov, N.N. *Akad. Nauk Gruz. SSR* **1990**, 138(1), 65; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 23 785.
- 75 Sazonova, N.M.; Levina, I.I.; Bezrukov, I.A.; Ershova, Y.A.; Sladkov, V.I., Safonova, T.S.; Suvorov, N.N. *Khim. Farm. Zh.* **1991**, 25(7), 31; *Chem. Abst.* **1991**, 115, 183 640.
- 76 Badia, D.; Carillo, L.; Dominguez, E.; Cameno, A.G.; Martinez de Marigato, E.; Vicente, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1287.
- 77 Duval, O.; Mavoungou Gomès, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 153.

- 78 Cox, O.; Jackson, H.; Vargas, V.A.; Baez, A.; Colon, J.I.; Gonzales, B.C.; De Leen, M. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1378.
- 79 Nowicky, W. Brevet WO 83 00 486 (1983); *Chem. Abstr.* **1983**, 99, 71 067.
- 80 Nowicky, W. Brevet U.S. 4,970,212 (1991); *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 178 387.
- 81 Pereira, J.M.G.; Madureira, JdR. Brevet (1983) DE 3,236,455; *Chem. Abstr.* **1983**, 99, 71 065.
- 82 Boulware, R.T. Brevet U.S. 4,767,861 (1988); *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 226 951. Voir aussi Thorne, E.M.; Boulware, R.T.; Harkrader, R.J.; Southard, G.L. *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1986**, 37(4), 279. et Southard, G.L.; Harkrader, R.J. Brevet E.P. 297,535 (1989); *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 140 510.
- 83 Hanaoka, M.; Irie, Y.; Araki, Y.; Yokumoto, H.; Takahashi, K. Brevet J.P. 02,243,628 (1991); *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 157 203.
- 84 Hanaoka, M.; Motegi, A.; Araki, Y.; Yokumoto, H.; Takahashi, K. Brevet J.P. 02,243,629 (1991); *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 780.
- 85 Baguley, B.C. *Anti-Cancer Drug Design* **1991**, 6, 1.
- 86 Leteurtre, F.; Madalengoitia, J.; Orr, A.; Cuzi, T.J.; Lehnert, E.; Macdonald, T.; Pommier, Y. *Cancer Res.* **1992**, 52, 4478.
- 87 Denny, W.A.; Cain, B.F.; Atwell, G.J.; Hansch, C.; Panthananickal, A.; Leo, A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 276.
- 88 Smith, D.A.; Gilbert, M.J.; Ulmer, C.W., II; Cheatham, S.F. *THEOCHEM* **1991**, 83, 283.
- 89 Wilson, W.R.; Cain, B.F.; Baguley, B.C. *Chem-Biol. Interact.* **1977**, 18, 163.
- 90 Atwell, G.J.; Baguley, B.C.; Denny, W.A.; Rewcastle, G.W. Brevet EP 98,098 (1984); *Chem. Abstr.* **1984**, 100, 138978.
- 91 Rewcastle, G.W.; Atwell, G.J.; Chambers, D.; Baguley, B.C.; Denny, W.A. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 472.
- 92 Le Peck, J.B.; Gosse, C.; Dat-Xuong, N.; Paoletti, C. *C. R. Seances Acad. Sci.* **1975**, 281, 1365.
- 93 Le Peck, J.B.; Xuong, N.D.; Gosse, C.; Paoletti, C. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1974**, 71, 5078.
- 94 Paoletti, C.; Le Peck, N.; Dat-Xuong, N.; Juret, P.; Garnier, H.; Amiel, J-L.; Rouesse, J. *Recent Results Cancer Res.* **1980**, 74, 107.
- 95 Rouëssé, J.; Huertas, D.; Sancho-Garnier, H.; LeChevalier, T.; Amiel, J.L.; Brulé, G.; Tursz, T.; Mondésir, J.M. *Bull. Cancer* **1981**, 68, 437.
- 96 Bisagni, E. *Actual. Chim. Thér.* **1991**, 17, 33.
- 97 Mucci Lo Russo, P.; Polin, L.; Biernat, L.A.; Valeriote, F.A.; Corbett, T.H. *Invest. New Drugs* **1990**, 8, 253.
- 98 Langdon, S.P.; Hendriks, H.R.; Berger, D.; Boven, E.; Braakhuis, B.J.M.; Fiebig, H.H.; Fodstad, O.; Pratesi, G.; Smyth, J.F.; Winograd, B. *Proc. Annual Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* **1991**, 32, 380.
- 99 Cano, J.P.; Fabre, G.; Bourrie, M.; Marti, E.; Saint Aubert, B.; Joyeux, H.; Berger, Y. *Proc. Annual Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* **1991**, 32, 347.

- 100 Lo Russo, P.M.; Demchick, L.L.; Mondesir, J.M.; Azab, M.; Blair, S.; Knight, J.; Corbett, T.H. *Proc. Annual Meet. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, 33, 522.
- 101 Poddevin, B.; Riou, J.F.; Lavelle, F.; Pommier, F. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1992**, 33, n° 2612.
- 102 Ishii, H.; Ichikawa, Y-I.; Ichikawa, T.; Sakamoto, M.; Ichikawa, M.; Takahashi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2984.
- 103 Arthur, H.R.; Ng, Y.L. *J. Chem. Soc.* **1959**, 4010.
- 104 Gopinath, K.W.; Govindachari, T.R.; Viswanathan, N. *Tetrahedron* **1961**, 14, 4012.
- 105 Zee Cheng, R.K.Y.; Cheng, C.C. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 85.
- 106 Hearn, M.J.; Swanson, S.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 207.
- 107 Ninomiya, I.; Naito, T. *Recent. Dev. Nat. Carbon. Compd.* **1984**, 10, 9.
- 108 Richardson, T.; Robinson, R.; Seijo, E. *J. Chem. Soc.* **1937**, 835.
- 109 Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; Kusama, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 31.
- 110 Gopinath, K.W.; Govindachari, T.R.; Parthasarathy, P.C.; Viswanathan, N. *J. Chem. Soc.* **1959**, 4012.
- 111 Ishii, H.; Ichikawa, Y-I.; Sakamoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 3120.
- 112 Ishii, H.; Watanabe, T.; Ichikawa, Y-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3252.
- 113 Ishii, H.; Chen, I-S.; Ichikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(8), 2963.
- 114 Ishii, H.; Chen, I-S.; Ichikawa, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1987**, 671.
- 115 Zee Cheng, R.K.Y.; Cheng, C.C. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 867.
- 116 Maslennikova, L.V.; Sladkov, V.I.; Suvorov, N.N. *Zhur. Org. Khim.* **1990**, 26(2), 441; *Chem. Abst.* **1990**, 113, 23 664.
- 117 Whaley, M.M.; Meadow, M. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 661.
- 118 Ritchie, E. *J. Proc. Roy. Soc. NS Wales* **1944**, 78, 173
- 119 Kessar, S.V.; Singh, M.; Balakrishnan, P. *Indian J. Chem.* **1974**, 12, 323.
- 120 March, J. *Advanced Organic Chemistry 4° Ed.*; Wiley: New York, 1992; p 648.
- 121 Smidrkal, J.; Holubek, J.; Trojanek, J. *Coll. Czek. Chem. Comm.* **1985**, 50, 984.
- 122 Dyke, S.F.; Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1967**, 23, 3933.
- 123 Kessar, S.V.; Gupta, Y.P.; Balakrishnan, P.; Sawal, K.K.; Mohammad, T.; Dutt, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1708.
- 124 Ninomiya, I.; Kigushi, T.; Yamamoto, O.; Naito, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1979**, 1732.
- 125 Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4933.
- 126 Ninomiya, I. Naito, T.; Ishii, H. *Heterocycles* **1975**, 3(4), 307.
- 127 Smidrkal, J.; Holubek, J.; Trojanek, J. *Coll. Czek. Chem. Comm.* **1988**, 53(12), 3184.
- 128 Kessar, S.V.; Gupta, Y.P.; Dhingra, K.; Sharma, G.S.; Narula, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1459.
- 129 Begley, W.J.; Grimshaw, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1977**, 2324.
- 130 Kessar, S.V.; Singh, M.; Balakrishnan, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2269.

- 131 Ishii, H.; Ueda, E.; Nakajima, K.; Ishida, T.; Ichikawa, T.; Harada, K-I.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Kiguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 864.
- 132 Takao, N.; Kamigauchi, M.; Sugiura, M. Ninomiya, I.; Miyata, O. Naito, T. *Heterocycles*, **1981**, 16, 221.
- 133 Ninomiya, I. Naito, T.; Ishii, H.; Ueda, E.; Harada, K. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1975**, 762.
- 134 Quante, J.M.; Stermitz, F.R.; Miller, L.R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44(2), 293.
- 135 Novikov, V.P.; Kolesnikov, V.T. *Zh. Org. Khim.* **1986**, 22(8), 1732; *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 6903.
- 136 Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A. Ogasawara, K. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, 31(16), 2315.
- 137 Sharma, S.D.; Gupta, P.K.; Gauba, A.L. *Ind. J. Chem.* **1978**, 16B, 424.
- 138 Sharma, S.D.; Gupta, P.K.; Gauba, A.L. *Ind. J. Chem.* **1977**, 15B, 960.
- 139 Hall, G.; Walker, J. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2237.
- 140 Kessar, S.V.; Singh, L.; Lumb, A.K. *Indian J. Chem.* **1973**, 11, 1105.
- 141 Lielbriedis, I.; Trusov, S.R.; Gudriniece, E. *Latsv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.* **1971**, 39; *Chem. Abst.* **1971**, 75, 35674.
- 142 Pyrko, A.N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1990**, 12, 1693; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 206991.
- 143 Abramovitch, R.A.; Newman, D.; Tertzakian, G. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 2390.
- 144 Boyer, J.H.; Patel, J.R. *J. Chem. Soc.* **1977**, 855.
- 145 Barnard, I.F.; Elvidge, J.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1983**, 1137.
- 146 Badger, G.M.; Seidler, J.H.; *J. Chem. Soc.* **1974**, 2329.
- 147 Arcus, G.L.; Marks, R.E.; Coombs, M.M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4064.
- 148 Abramovitch, R.A.; Tertzakian, G. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 2265.
- 149 Dyke, S.F.; Sainsbury, M.; Moon, B.J. *Tetrahedron* **1968**, 1467.
- 150 Sainsbury, M.; Dyke, S.F.; Moon, B.J. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1797.
- 151 Smidrkal, J.; Holubek, J.; Slangier, J.; Trojanek, J. *Coll. Czek. Chem. Comm.* **1985**, 50, 861.
- 152 Ishii, H.; Ishikawa, T.; Ichikawa, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 514.
- 153 Bailey, A.S.; Robinson, R.; Staunton, R.S. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1375.
- 154 Bailey, A.S.; Worthing, C.R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4535.
- 155 Chatterjea, J.N.; Bhakta, S.C.; Chattopadkay, A.K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1974**, 51, 757.
- 156 Iida, H.; Takahashi, K.; Kikuchi, T. *Heterocycles* **1976**, 4, 1497.
- 157 Rozkov, U.S.; Sladov, V.I.; Turdybekov, K.; Lindeman, S.V.; Kolesnikov, A.Y.; Stuchkov, Y.T.; Suvorov, N.N. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25(6), 1292; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 76913.
- 158 Poller-Wieers, C.; Vekeman, J.; Toppet, S.; Hoornaert, G. *Tetrahedron* **1981**, 37(24), 4321.
- 159 Onda, M.; Harigaya, Y.; Suzuki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 2935.
- 160 Harigaya, Y.; Seiko, T.; Yamagushi, H.; Kusano, T.; Onda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28(7), 2029.
- 161 Dyke, S.F.; Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1967**, 23, 3161.
- 162 Onda, M.; Yonezawa, K.; Abe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 404.

- 163 Onda, M.; Yonezawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 31. Voir aussi Kametani, T.; Takemura, M.; Ihara, M.; Fukumoto, K.; Takahashi, K. *Isr. J. Chem.* **1977**, 16, 4.
- 164 Hanakoa, M.; Yamagishi, H.; Marutani, M.; Mukai, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35(6), 2348. et Hanakoa, M.; Yamagishi, H.; Marutani, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5169.
- 165 Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M. *Tetrahedron* **1992**, 48(38), 8285.
- 166 Carty, A.; Elliot, I.W.; Lenior, G.M. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2435.
- 167 Blasko, G.; Cordell, G.A. *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, 26, 1601.
- 168 Shamma, M.; Tomlinson, H.H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2852.
- 169 Cushman, M.; Cheng, L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 286.
- 170 Clark, R.D.; Jahangir *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2378.
- 171 Cushman, M.; Choong, T-C.; Valco, J.C.; Koleck, M.P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5064 et Cushman, M.; Dikshit, D.K. *ibid*, 5067.
- 172 Olugbade, T.A.; Waigh, R.D.; Mackay, S.P. *J. Pharm. Pharmacol.* **1981**, 33(Supl.), 81P.
- 173 Olugbade, T.A.; Waigh, R.D.; Mackay, S.P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1990**, 2657.
- 174 Gavin, J.P.; Waigh, R.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, 3, 503.
- 175 Dyke, S.F.; Sainsbury, M.; Brown, D.W.; Clipperton, R.D.J. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5969.
- 176 Pérez Meiras, D.; Guitan, E.; Castedo, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(1), 143. et Pérez D.; Guitan, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5911.
- 177 Duval, O.; Mavoungou Gomès, L. *Tetrahedron lett.* **1988**, 29(26), 3243.
- 178 Duval, O.; Mavoungou Gomès, L. *Tetrahedron* **1990**, 46(4), 1253.
- 179 Rigby, J.H.; Holsworth, D.D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(41), 5757.
- 180 Martin, G.; Guitan, E.; Castedo, L.; Saa, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(21), 2407. et Martin, G.; Guitan, E.; Castedo, L.; Saa, J.M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5907.
- 181 Ishii, H.; Ishikawa, T.; Deushi, T.; Harada, K-I.; Watanabe, T.; Ueda, E.; Sakamoto, M.; Kawanabe, E.; Takahashi, T.; Ichikawa, Y-I.; Takizawa, K.; Masuda, T.; Chen, I-S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(9), 3024.
- 182 Ishii, H.; Kawanabe, E.; Harada, K-I.; Deushi, T.; Ueda, E.; Watanabe, T.; Ichikawa, Y-I.; Sakamoto, M.; Ishida, T.; Takahashi, T.; Nakajima, K.; Ichikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(9), 3039.
- 183 Ishii, H.; Deushi, T.; Sakamoto, M.; Nakajima, K.; Ishida, T.; Harada, K-I.; Takahashi, T.; Kawanabe, E.; Masuda, T.; Ichikawa, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(9), 3056.
- 184 Bailey, A.S.; Robinson, R.; Staunton, R.S. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2277.
- 185 Pour une revue sur l'hydrolyse des éthers : Bhatt, M.V.; Kulkarni, S.U. *Synthesis* **1983**, 249.
- 186 Ishii, H.; Chen, I-S.; Ueki, S.; Masuda, T.; Morita, K.; Ichikawa, T. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1987**, 2415.
- 187 Premasagar, V.; Palaniswamy, V.A.; Eisenbraun, E.J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46(14), 2974.
- 188 Semmler, W.; *Chem. Ber.* **1892**, 25, 3352.
- 189 Wolff, L.; *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 322, 351.
- 190 Schroeter, G. *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1319.
- 191 Janin, Y.L.; Bisagni, E. *Synthesis*, **1993**, 1, 57.

- 192 Newman, M.S.; Hung, W.M. *J. Org. Chem.* **1973**, 38(23), 4073.
- 193 Murahashi, S-I.; Yoshimara, N.; Tsumiyama, T.; Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5002.
- 194 Cook, J.W.; Graham, W.; Cohen, A.; Lapsley, R.W.; Lawrence, C.A. *J. Chem. Soc.* **1944**, 322.
- 195 Schmitt, L.; Spiess, B.; Schlewer, G. *Tet. Lett.* **1992**, 33(15), 2013.
- 196 Eckert, H.; Forster, B. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26(9), 894.
- 197 Twitchett, H.J. *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 209.
- 198 Kurita, K.; Iwakura, Y. *Org. Synth. Coll. Vol. VI*, p 715.
- 199 Ogura, K.; Tsuchihashi, G-I. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 34, 3151.
- 200 Newhome, G.R.; Robinson, J.M.; Sauer, J.D. *J. Chem. Soc.* **1974**, 410.
- 201 Fieser, L.F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1; Wiley: New York, 1967; p 278.
- 202 Gopinath, K.W.; Govindachari, T.R.; Viswanathan, N. *Curr. Sci.* **1959**, 28(6), 241.
- 203 Abramovitch, R.A. *Dans Pyridine and its derivatives*; Wiley: New York, 1974; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Ed.; Vol. 14 suppl., 3° partie, p 715.
- 204 Feutril, G.I.; Mirington, R.N. *Tetrahedron. Lett.* **1970**, 1327.
- 205 Feutril, G.I.; Mirington, R.N. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 1719 et 1731.
- 206 Birch, A.J. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1950**, 4, 69.
- 207 Loev, B.; Dawson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6095.
- 208 Ganem, B.; Small, V.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39(25), 3728.
- 209 Conley, R.T.; Ghosh, S. *dans Mechanisms of Molecular migration Vol 4*; Thyagarajan, B.S., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1971; p 251.
- 210 Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.D. *Adrichimica Acta* **1979**, 12(4), 63.
- 211 Bair, K.W.; Tuttle, R.L.; Knick, V.C.; Cory, M.; McKee, D.D. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1983.
- 212 Herranz, E.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1980**, 45(13), 2710.
- 213 Herranz, E.; Sharpless, K.B. *Org. Syn.* **1990**, coll. vol. 7, 223.
- 214 Eiden, F.; Nagar, B.S. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1964**, 297, 488.
- 215 Chakraborty, D.P.; Mandal, A.K.; Roy, S.K.; *Synthesis*, **1981**, 977.
- 216 Garcia-Martinez, A.; Herrera Fernandez, A.; Moreno-Jimenez, F.; Garcia-Fraile, A.; Subramanian, L.R.; Hanack, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1627.
- 217 Garcia, A.; Lete, E.; Jesus Villa, M.; Dominguez, E.; Dolores Badia, M. *Tetrahedron* **1988**, 44(21), 6681.
- 218 Tamura, Y.; Yoshimoto, Y.; Sakai, K.; Kita, Y. *Synthesis* **1980**, 483.
- 219 Conley, R.T. *Experiencia* **1962**, 18(11), 497.
- 220 Beringer, F.M.; Ugelow, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 33, 822.
- 221 Bhatt, M.V. *Experiencia* **1957**, 13(2), 70.
- 222 Vorozthov, M.N.; Koptiug, V.A. *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.)* **1958**, 28, 1697.
- 223 Bauer, L.; Hewitson, R.E. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3982.
- 224 Royer, R.; Demerseman, P. Colin, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3, 1026.
- 225 Mannering, G.C.; Keene, R.T. *Chem. Ind. (London)* **1973**, 17 nov. 1069.

- 226 Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Gosh, M.; Shah, M.; Raju, V.S.; Bari, S.; Newaz, S.; Banik, B.K.; Chaudhary, A.; Barakat, K.J. *J. Org. Chem.* **1991**, 25, 6968.
- 227 Eloy, F.; Deryckere, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 1191.
- 228 MacMillan, J.H.; Washburne, S.S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38(17), 2982.
- 229 Overman, L.E.; Tsuboi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99(8), 2813.
- 230 Kozikowski, A.P.; Reddy, E.R.; Miller, C.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I* **1990**, 195.
- 231 Suzuki, M.; Nakanishi, T.; Kogawa, O.; Ishikawa, K. Kobayashi, F.; Ekimoto, H. brevet Européen EP 487930 (1992); *Chem. Abstr.*, **1992**, 117, 191706.
- 232 Effenberger, F.; Hartmann, W. *Chem. Ber.* **1969**, 102(10), 3260.
- 233 Karuso, P.; Taylor, W.C. *Magn. Reson. Chem.* **1986**, 24(8), 739.
- 234 Kikugawa, Y.; Kawase, M.; Miyake, Y.; Sakamoto, T.; Shimada, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(34), 4297.
- 235 Zhang, Z.; Chen, J. *Huaxue Shiji* **1990**, 12(5), 313; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 163 960.
- 236 Asselin, A.A.; Humber, L.G. U.S. Patent 4521423 (1985); *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 178 179.
- 237 Singh, N.P.; Joshi, B.C.; Tyagi, R.P. *Nat. Appl. Sci. Bull.* **1984**, 36(2), 103.
- 238 Nguyen, C.H.; Bisagni, E. *Tetrahedron* **1986**, 42(8), 2303.
- 239 Nguyen, C.H.; Bisagni, E. *Tetrahedron* **1987**, 43(3), 527.
- 240 Eloy, F.; Deryckere, A. *Chim. Ther.* **1970**, 5(2), 121.
- 241 Okegawa, T.; Kawamura, M. Brevet EP. 405,704 (1991); *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 228 918.
- 242 North, P.C.; Oxford, A.W.; Coates, I.H. Brevet EP. 336,759 (1989); *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 198 377.
- 243 Matsui, T.; Sugiura, T.; Nakai, H.; Igushi, S.; Shigeoka, S.; Takada, H.. Odagaki, Y.; Nagao, Y.; Ushi, Y.; Ohmoto, K.; Iwamura, H.; Yamazaki, S.; Arai, Y.; Kawamura, M. *J. Med. Chem.* **1992**, 35(18), 3307.
- 244 Wymann, W.E.; Davis, R.; Patterson Jr., J.W.; Pfister, J.R. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1379.
- 245 Piccart, M.; Dodion, S.; Merle, S.; Sculier, J.P.; Crespeigne, N.; Wery, F.; Kenis, Y. *Invest. New Drugs* **1989**, 7, 457.
- 246 Nguyen, C.H.; Lavelle, F.; Riou, J-F.; Bissery, M-C.; Huel, C.; Bisagni, E. *Anti-Cancer Drug Design* **1992**, 7, 235.
- 247 Mavoungou Gomes, L.; Duval, O. *C. R. Acad. Sci., Ser. II* **1990**, 11, 1431.
- 248 Mintz, M.J.; Walling, C. *Org. Syn.* **1973**, coll. vol. 5, 184.
- 249 Crossley, M.L.; Dreisback, P.F.; Hofmann, C.M.; Parker, R.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 573.
- 250 Byrant Bachman, G.; Picha, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1599.
- 251 Cohen, A.; Cook, J.W.; Hewett, C.L.; Girard, A. *J. Chem. Soc.* **1934**, 653.
- 252 Bayer, H.; Batzl, C.; Hartmann, R.W.; Mannschreck, A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34(9), 2685.
- 253 Leteurtre, F.; Solary, E.; Paull, K.; Scuderio, D.; Hamel, E.; Pommier, Y. Abstract de DNA Topoisomereses in therapy, Fourth conference, New York **1992**.
- 254 Riou, J-F. communication personnelle.
- 255 Baez, A.; Riou, J-F.; Le Pecq, J.B.; Riou, G. *Mol. Pharm.* **1989**, 37, 377.