

N° d'ordre : 2735

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I
ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Aline HUET-DALES**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**Développement de nouvelles espèces organométalliques pour
le marquage par des radioisotopes de courte durée de vie**

Soutenue le : 14 Novembre 2003

Après avis de :

M.	J. LEBRETON	Professeur, Université de Nantes	Rapporteur
M.	P. TISNES	Professeur, Université Toulouse 3	Rapporteur

Devant la commission d'examen formée de :

M.	M. PEYRERE	Professeur, Université Bordeaux 1	Président
M.	J. LEBRETON	Professeur, Université de Nantes	Rapporteur
M.	P. TISNES	Professeur, Université Toulouse 3	Rapporteur
M.	D. DUCASSOU	Professeur, Université Bordeaux 2	Examineur
Mme.	C. PERRIO	Chargé de Recherche CNRS, Université de Caen	Examineur
M.	E. FOUQUET	Professeur, Université Bordeaux 1	Examineur

A Matthieu, toujours là

A mes sœurs, dont je suis si fière
A mes parents, patients et compréhensifs
A tous ceux qui me sont chers
A mes amis

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UMR 5802) de l'Université Bordeaux I, le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique (UMR 6507) de l'Université de Caen et le Centre Cyceron (CEA Université LRA10V) de Caen. Je remercie Madame Louisa Barré (Directrice de Recherche CEA), Monsieur Jean Pierre Desvergues (Directeur de Recherche CNRS) et Monsieur Patrick Metzner (Directeur de Recherche CNRS) pour m'avoir accueillie dans leur Laboratoire.

Je suis très honoré de la présence dans ce jury de Monsieur Pierre Tisnes (Professeur à l'Université Toulouse 3) et de Monsieur Jacques Lebreton (Professeur à l'Université de Nantes) qui ont accepté de juger ce travail. Qu'ils reçoivent ici le témoignage de ma gratitude.

Je remercie Monsieur Michel Pereyre (Professeur à l'Université Bordeaux I) pour avoir présidé le Jury de cette thèse.

Je remercie également Monsieur Dominique DUCASSOU (Professeur à l'Université Bordeaux II) pour avoir accepté de faire parti de ce jury.

Mes remerciements vont à Eric Fouquet (Professeur à l'Université Bordeaux I), à Cécile Pérrio (Chargée de Recherche CNRS à l'Université de Caen), et à Franck Sobrio (Docteur Ingénieur au Centre Cyceron) pour avoir dirigé ce travail.

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Gilles Dumartin (Maître de Conférence à l'Université Bordeaux I) qui a accepté spontanément de corriger cette thèse et qui fût toujours de très bons conseils.

Je souhaiterais enfin exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse : Mr. J.C Lartigues pour l'enregistrement des spectres RMN, Mme C. Vitry pour l'enregistrement des spectres de masse, Mme M. Berlande pour la HPLC, Mme D. Naud pour la GC-MS, Mr. T. Bataille pour la gestion du quotidien...

Enfin, je remercie tous les membres du LCOO qui ont jalonné ces trois années pour l'ambiance et la bonne humeur qu'ils ont fait régner. Je voudrais également très sincèrement remercier toute l'équipe du Centre Cyceron pour leur gentillesse et leur accueil chaleureux.

SOMMAIRE

<i>Introduction</i>	p.15
Chapitre 1 :	
<i>Imagerie médicale : la T. E. P.</i>	p. 19
<u>I. Rappels sur les radionucléides</u>	p. 21
<u>II. Caractéristiques des radioisotopes émetteurs de positons</u>	p. 23
II. 1. <i>La désintégration</i>	p. 23
II. 2. <i>La radioactivité spécifique (RAS)</i>	p. 25
<u>III. Tomographie par Emission de Positons (TEP)</u>	p. 25
III. 1. <i>Principe</i>	p. 25
III. 2. <i>Avantages et inconvénients de la tomographie par émission de positons</i>	p. 28
<u>IV. Propriétés requises pour l'exploitation optimale d'un radioligand en tomographie par émission de positons</u>	p. 29
<u>V. Exemples de radiotraceurs utilisés en tomographie par émission de positons</u>	p. 32
V. 1. <i>Récepteurs associés à la sérotonine</i>	p. 32
V. 2. <i>Radiotraceurs utilisés en routine</i>	p. 32
V. 2. 1. Le 2-[¹⁸ F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG)	p. 32
V.2. 2. Le [¹¹ C] Flumazénil	p. 33
Chapitre 2 :	
<i>Carbone-11 et Etain</i>	p. 35
<u>I. Caractéristiques des radiosynthèses utilisant des isotopes émetteurs β^+</u>	p. 37
I. 1. <i>Généralités</i>	p. 37
I. 1. 1. Le facteur « temps »	p. 37
I. 1. 2. La haute dilution	p. 38
I. 1. 3. Purification	p. 39
I. 1. 4. Les radiations	P. 40
I. 2. <i>Chimie du carbone-11</i>	p. 40

<u>II. Introduction du groupement [¹¹C]-méthyle par substitution nucléophile</u>	p. 42
II. 1. <i>A partir du [¹¹C]-iodométhane</i>	p. 42
II. 2. <i>A partir du [¹¹C]-triflate de méthyle</i>	p. 46
<u>III. Introduction du groupement [¹¹C]-méthyle à partir de composés organostanniques</u>	p. 48
III. 1. <i>Généralité sur les organométalliques</i>	p. 48
III. 2. <i>Organostanniques et Couplage de Stille</i>	p. 50
III. 2. 1. <i>Addition oxydante</i>	p. 51
III. 2. 2. <i>Transmétallation</i>	p. 52
III. 2. 3. <i>Élimination réductrice</i>	p. 53
III. 2. 4. <i>Difficultés des réactions de transfert d'alkyles</i>	p. 55
III. 3. <i>Application du couplage de Stille en radiosynthèse</i>	p. 56
III. 3. 1. <i>Formation de cétones et de composés cyaniques par couplage de Stille</i>	p. 56
III. 3. 2. <i>Transfert de méthyle marqué par couplage de Stille</i>	p. 58
<u>IV. Toxicité des dérivés organostanniques</u>	p. 61
<u>V. Alternatives non polluantes : les monoorganoétains</u>	p. 63
V. 1. <i>Formation des monoorganoétains</i>	p. 65
V. 1. 1. <i>Formation des monoorganoétains à partir d'étain +IV</i>	p. 65
V. 1. 2. <i>Formation des monoorganoétains par addition oxydante à partir d'étain de basse valence +II</i>	p. 66
V. 2. <i>Réactivité des monoorganoétains obtenus par addition oxydante sur le [bis(N,N-bis(triméthylsilyl)amino)]stannylène</i>	p. 69
V. 2. 1. <i>Addition nucléophile sur les dérivés carbonyles</i>	p. 69
V. 2. 2. <i>Transfert allylique radicalaire</i>	p. 69
V. 2. 3. <i>Couplage palladocatalysé</i>	p. 70
<u>VI. Conclusion</u>	p. 71

Chapitre 3 :

<i>Etude du transfert de méthyle dans des conditions rapides</i>	p. 73
<u>I. Transfert d'alkyles via les monoorganoétains</u>	p. 76
<i>I. 1. Généralités</i>	p. 76
<i>I. 2. Mécanisme du couplage de Stille modifié</i>	p. 77
<i>I. 3. Transfert d'alkyles par couplage de Stille modifié</i>	p. 79
<i>I. 4. Transfert de méthyle par couplage de Stille modifié</i>	p. 80
<u>II. Transfert de méthyle sur des modèles aromatiques et hétéroaromatiques</u>	p. 82
<i>II. 1. Ligand : triphénylphosphine</i>	p. 83
<i>II. 2. Ligand : phosphite</i>	p. 86
<i>II. 3. En l'absence de ligands</i>	p. 87
<u>III. Transfert de méthyle en chimie du carbone-11</u>	p. 90
<i>III. 1. Radiosynthèse du iodo-bis(N,N-bistriméthylsilylamino)[¹¹C]méthylétain</i>	p. 90
<i>III. 2. Couplage de Stille</i>	p. 92
<u>IV. Conclusion</u>	p. 94

Chapitre 4 :

<i>Transfert de méthyle pour le développement de Radioligands des récepteurs NK3</i>	p. 95
--	-------

<u>I. Récepteurs NK3 et choix de la structure 2-phényl-4-quinoléine carboxamide</u>	p. 97
<i>I. 1. Neurokinines et récepteurs NK</i>	p. 97
<i>I. 2. Structure et distribution des Récepteurs NK3</i>	p. 99

I. 3. <i>Implications Biologiques des Récepteurs NK3 et de la Neurokinine B</i>	p. 100
I. 4. <i>Ligands des récepteurs NK3</i>	p. 101
I. 4. 1. Antagonistes Peptidiques	p. 101
I. 4. 2. Antagonistes Non Peptidiques	p. 103
I. 5. <i>Conclusion :</i>	
<i>choix des structures 2-phényl-4-quinoléine carboxamides</i>	p. 107
<u>II. Synthèse du SB-222200 et du précurseur bromé</u>	p. 110
II. 1. <i>Synthèse du SB-222200</i>	p. 110
II. 2. <i>Synthèse du précurseur bromé</i>	p. 111
II. 2. 1. Etape 1 : Formation de l'acide 3-amino-2-phénylquinoleinyl-4-carboxylique	p. 112
II. 2. 2. Etape 2 : Formation de l'acide 3-bromo-2-phénylquinoleinyl-4-carboxylique	p. 113
II. 2. 3. Réaction de Pfitzinger avec la bromoacétophénone	p. 116
II. 2. 4. Etude de la formation de 4-(N-(α -méthylbenzyl)carboxamide)-3-bromo- 2-phénylquinoléine, analogue du SB-222200, par bromation de la fonction amine	p. 120
II. 2. 5. Synthèse de dérivés de type quinoléinetriazinone	p. 130
<u>III. Synthèse des précurseurs iodés des analogues</u>	p. 133
III. 1. <i>Synthèse des composés 4 et 7-iodoisatines</i>	p. 134
III. 2. <i>Synthèse des précurseurs de type 4-(N-carboxamide)-iodo-2-phénylquinoléine</i>	p. 135
III. 3. <i>Conclusion</i>	p. 137
<u>IV. Etude du transfert de méthyle sur les halogénoquinoléine carboxamides</u>	p. 137
IV. 1. <i>Etude du transfert de méthyle en chimie du carbone-12</i>	p. 137
IV. 1. 1. Etude du transfert de méthyle à partir du précurseur bromé	p. 138
IV. 1. 2. Etude du transfert de méthyle à partir des précurseurs iodés	p. 140
IV. 2. <i>Etude du transfert de méthyle en chimie du carbone-11</i>	p. 143
<u>V. Détermination de l'affinité des quinoléines, analogues du SB-222200</u>	p. 145
<u>VI. Conclusion</u>	p. 148

<i>Conclusion générale</i>	p. 151
<i>Partie expérimentale</i>	p. 155
<u><i>Appareillages et Techniques Utilisés en Chimie du Carbone-12</i></u>	p. 157
Synthèse du stannylène de Lappert	p. 158
Synthèse du iodo-(N,N-bistriméthylsilylamino)méthylétain	p.
159	
Synthèse des iodoacétanilides	p. 160
Synthèse des iodoisatines	p. 161
Synthèse des dérivés acides quinoléine-4-carboxyliques	p. 163
Synthèse des dérivés quinoléines carboxamides	p. 168
Composés issus du couplage de Stille	p. 183
Synthèse des dérivés quinoléinetriazinones	p. 192
Synthèse de la 4-N-(α -méthylbenzyl)-2-phénylquinoléine-3-méthyl diazin-4-one	p. 196
Synthèse du 3-(2'-phényléthan-1',2'-dione)indole-2-one	p. 197
<u><i>Appareillages et Techniques Utilisés en Chimie du Carbone-11</i></u>	p. 198
Synthèse du [^{11}C]-iodométhane	p. 198
Synthèse du iodo-(N,N-bistriméthylsilylamino)[^{11}C]-méthylétain	p. 199
Composés issus du couplage de Stille	p. 199

ABREVIATIONS

AIBN :	2,2'-azobisisobutyronitrile
B. H. E. :	barrière hémato-encéphalique
Bq :	becquerel
BuLi :	butyllithium
CCM :	chromatographie sur couche mince
Ci :	curie
DBU :	diazabicycloundécène
DCC :	dicyclohexylcarbodiimide
DL :	dose létale
DMF :	diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
EDC :	1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
Et :	éthyle
éq. :	équivalent
FDG :	fluoro-2-désoxy-D-glucose
GC :	chromatographie en phase gazeuse
HOBT :	hydroxybenzotriazole
HMPT :	triamide hexaméthylphosphorous
HPLC :	chromatographie liquide haute pression
IC₅₀ :	concentration inhibitrice 50 (concentration nécessaire de produit pour inhiber 50% de l'effet induit par une autre substance ou concentration de ligand froid qui inhibe 50% de la liaison du radioligand au récepteur)
iPr :	isopropyle
IR :	infra rouge
Kd :	constante de dissociation (affinité d'un ligand pour un récepteur donné)
KF :	fluorure de potassium
Ki :	constante d'inhibition (évaluation d'un nouveau ligand par compétition avec un radioligand connu $K_i = IC_{50}/(1+F+K_d)$, F = concentration en radioligand libre)
Me :	méthyle
Mev :	méga électronvolt
NK :	neurokinine
NMP :	N-méthylpyrrolidone
Ph :	phényle
ppm :	partie par million
RAS :	radioactivité spécifique
Rdt :	rendement
RMN :	résonance magnétique nucléaire
SK :	substance K
SM :	spectrométrie de masse
SNC :	système nerveux central
SNP :	système nerveux périphérique
SP :	substance P
TA :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBAH :	hydroxyde de tétrabutylammonium
tBu :	terbutyl
TEP :	tomographie par émission de positons

THF : tétrahydrofurane
UV : ultra violet

Introduction

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre trois laboratoires, qui ont associé leur savoir et leur savoir faire dans des domaines très différents de la chimie : le Centre Cycleron de Caen, le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique de Caen et le Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique de Bordeaux. Les différentes thématiques développées au sein de ces unités ont permis de définir un sujet commun faisant appel aux connaissances de chacun : imagerie médicale, radiochimie, chimie de l'étain.

Le développement croissant de techniques d'imagerie médicale nucléaire comme la tomographie par émission de positons (TEP) a permis d'étudier de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques. L'obtention des images est fondée sur l'utilisation « *in vivo* » d'isotopes radioactifs. Plus particulièrement, la TEP met en jeu des radioisotopes de courte durée de vie comme par exemple le fluor-18 et le carbone-11. Il est alors nécessaire d'incorporer le radioélément dans la molécule biologiquement active de façon rapide et avec une radioactivité spécifique élevée. Au cours de ce travail nous avons cherché à développer une méthode de synthèse rapide de molécules marquées au carbone-11.

Le Laboratoire a montré en chimie du carbone-12 que le couplage pallado catalysé de Stille utilisant des monoorganoétains permet de transférer de nombreux groupements organiques (aryles, alcényles, alcynyles, allyles) sur des substrats électrophiles halogénés et des triflates. Pour compléter ces études, nous avons appliqué cette méthodologie aux groupements alkyles, et plus particulièrement méthyle. En effet celui-ci est un des précurseurs marqués qui peut être obtenu en chimie du carbone-11.

Ainsi nos travaux se sont divisés en deux points : d'une part nous avons choisi de développer en chimie du carbone-12 une méthode de synthèse permettant de transférer par couplage de Stille un groupement méthyle avec des temps de réaction rapides, d'autre part nous avons appliqué cette méthodologie en chimie du carbone-11.

Nous présenterons les résultats méthodologiques obtenus après avoir défini de façon plus précise la tomographie par émission de positons (TEP) ainsi que les différentes méthodes existant pour introduire un groupement méthyle marqué en chimie du carbone-11. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux composés organostanniques. Les études menées au Laboratoire en chimie du carbone-12 puis en chimie du carbone-11 seront discutées puis nous présenterons les résultats obtenus lors du transfert de méthyle pour le développement de radioligands des récepteurs NK3.

Chapitre 1 :

La Tomographie par Emission de Positons

L'imagerie médicale relevant de la médecine nucléaire s'est largement développée au cours des trente dernières années grâce aux progrès techniques. Deux grandes méthodes ont alors émergé : la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et Tomographie par Emission Mono-Photonique (TEMP). Elles sont fondées sur l'utilisation d'isotopes radioactifs et ont permis d'étudier *in vivo* la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des médicaments, l'évolution de certaines maladies. Au cours de ce travail, nous nous intéresserons à la TEP. Dans une première partie nous rappellerons quelques caractéristiques sur les radionucléides puis plus précisément celles des radioisotopes émetteurs de positons ainsi que leur implication en imagerie TEP. Nous présenterons par la suite le principe de la TEP avant d'évoquer quelques ligands utilisés.

I. Rappels sur les radionucléides

Un nucléide est caractérisé par un ensemble de nucléons, constitué de neutrons et protons. Il est symboliquement décrit par un numéro atomique (Z qui correspond au nombre de protons) et un nombre de masse ($A = Z + N$, où N est le nombre de neutrons). Par définition, deux nucléides sont isotopes lorsque leurs noyaux ont le même nombre de protons Z , mais des nombres de neutrons différents (N et A différents). Par abus de langage, on appelle le nucléide isotope. Lorsque celui-ci est radioactif, il est appelé radionucléide ou radioisotope. L'élément est défini comme l'ensemble des nucléides isotopes répartis selon leur abondance naturelle. On parle de radioélément lorsque les nucléides sont radioactifs.

Les radionucléides sont instables et sont caractérisés par leur période et leur rayonnement. Ils se désintègrent spontanément en un autre nucléide fils en émettant divers types de rayonnements : c'est le phénomène de décroissance radioactive.

Trois grands types de rayonnements existent :

- Les rayonnements α :

Lorsque le radionucléide initial est trop lourd, il possède un excès de nucléons. Il se désintègre par formation d'un noyau stable, celle-ci se faisant avec une perte de masse maximale. L'émission α est formée d'un noyau d'hélium (2 protons et 2 neutrons) d'une

énergie comprise entre 4 et 10 MeV. Ces rayonnements sont absorbés par de faibles épaisseurs de matière et peuvent parcourir quelques millimètres à quelques centimètres dans l'air.

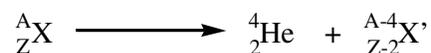


Schéma 1 : Décroissance du radionucléide émettant un rayonnement α

- Les rayonnements β :

Il existe deux types de rayonnements β : les négatons et les positons. Lorsque le radionucléide a un excès de neutrons par rapport à l'isotope stable, le neutron se transforme en proton et émet un électron (β^- ou négaton).

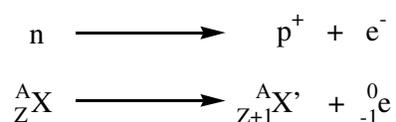


Schéma 2 : Décroissance du radionucléide émettant un rayonnement β^-

Au contraire, lorsque le radionucléide a un défaut de neutrons par rapport à l'isotope stable, un proton se transforme en neutron et émet un électron positif (β^+ ou positon).

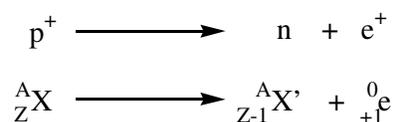


Schéma 3 : Décroissance du radionucléide émettant un rayonnement β^+

Ces rayonnements peuvent parcourir quelques dizaines de centimètres voire quelques mètres dans l'air.

- Les rayonnements γ :

Lorsque l'atome possède un excès d'énergie, il retourne à son état fondamental en émettant un rayonnement γ . C'est une onde électromagnétique de courte longueur d'onde et d'énergie variable (2 KeV à 2,76 MeV) qui peut traverser des épaisseurs de matière importantes.

La plupart des radioisotopes sont produits artificiellement en bombardant les isotopes stables par des particules d'énergie très élevée. Ils sont souvent obtenus en mélange avec les nucléides stables. Pour mesurer la radioactivité d'un radionucléide dans ce mélange, on définit la *radioactivité spécifique* (RAS), c'est à dire la quantité de radioactivité par mole ou gramme de produit. Elle est évaluée en becquerels (Bq) ou en curies (Ci) par mole du mélange isotopique considéré (1 Bq = 1 désintégration par seconde ; 1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq).

II. Caractéristiques des radioisotopes émetteurs de positons

Un positon β^+ a la même masse qu'un électron e^- mais une charge positive. Il est considéré comme l'« anti-matière » de l'électron. Un radioélément émetteur de positons est caractérisé par sa demi-vie et sa radioactivité spécifique (RAS). Plus de 40% des atomes ont un isotope émetteur de positons, dont les principaux constituants de la matière : le carbone (^{11}C), l'azote (^{13}N) et l'oxygène (^{15}O). Le fluor possède également un isotope émetteur de positon (^{18}F). Ils correspondent aux isotopes les plus utilisés en tomographie par émission de positons.

II.1. La désintégration

Les émetteurs de positons donnent après désintégration un positon β^+ et l'élément situé à leur gauche dans le tableau périodique (**Schéma 4** , **Tableau 1**).¹ Par exemple le carbone-11 se transforme en bore, l'azote -13 en carbone-13.

1. L. Barré, C. Crouzel , F. Dollé, M. C. Lasne, D. Le Bars, *Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques*. M.Comet, M. Vidal, PUG ed., **1998**, 309.

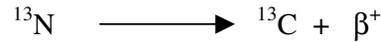
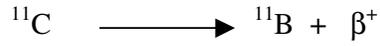


Schéma 4 : Décroissance du carbone-11 et de l'azote-13

Isotope	Mode de Décroissance	Produit de Désintégration
^{11}C	β^+ (99%)	^{11}B
^{13}N	β^+ (100%)	^{13}C
^{15}O	β^+ (99.9%)	^{15}N
^{18}F	β^+ (97%)	^{18}O

Tableau 1 : Décroissance des isotopes utilisés en TEP

Le positon éjecté possède une énergie cinétique caractéristique du radioisotope initial, et a un parcours dans l'eau de quelques millimètres. Lorsque le positon rencontre un électron dans la matière, ils s'annihilent. Deux photons γ sont alors émis à 180° l'un de l'autre avec une énergie caractéristique de 511 KeV.

Les atomes émetteurs de positons ont une durée de vie très courte. Le tableau 2 présente les périodes $t_{1/2}$, temps nécessaire pour perdre la moitié de la radioactivité, des isotopes les plus utilisés.¹ Ces courtes périodes impliquent la production de ces radioéléments par un cyclotron sur le lieu d'utilisation.

Isotope	$t_{1/2}$	RAS Théorique	
		Ci/mol	mg/Ci
^{11}C	20.4 minutes	$9.21 \cdot 10^9$	$1.2 \cdot 10^{-6}$
^{13}N	10.2 minutes	$1.84 \cdot 10^{10}$	$7.1 \cdot 10^{-7}$
^{15}O	124 secondes	$9.10 \cdot 10^{10}$	$1.6 \cdot 10^{-7}$
^{18}F	109.7 minutes	$1.71 \cdot 10^9$	$1 \cdot 10^{-5}$

Tableau 2 : Période et radioactivité spécifique théorique des principaux isotopes utilisés en TEP

II. 2. La radioactivité spécifique (RAS)

La radioactivité spécifique théorique (RAS) des radioéléments étant par définition inversement proportionnelle à leur période (**Figure 1**), les émetteurs de positon bénéficient donc d'une RAS théorique élevée par rapport aux isotopes émetteurs β^- (^3H : $t_{1/2} = 12.3$ ans ; RAS = $2.91 \cdot 10^4$ Ci/mol - ^{14}C : $t_{1/2} = 5730$ ans ; RAS = $6.24 \cdot 10^1$ Ci/mol).

$$\lambda N = \frac{\ln 2}{t_{1/2} \times 60} \times 6.02 \cdot 10^{23}$$

Figure 1 : RadioActivité Spécifique

(λ = constante de désintégration ; N = nombre de désintégration par seconde ; $t_{1/2}$ = période)

En raison de leur trop courte durée de vie, l'azote-13 et l'oxygène-15 ne sont pas utilisés en radiochimie pour le développement de radioligands de structure complexe. La chimie des émetteurs β^+ s'est particulièrement développée autour du carbone-11 et du fluor-18.

III. Tomographie par Emission de Positons (TEP)

III.1 Principe

La TEP est une méthode d'imagerie médicale non invasive qui a connu un développement important dans les années 70. Elle est fondée sur l'utilisation de radioéléments émetteurs de positons qui sont incorporés dans des molécules plus ou moins complexes possédant une activité biologique. La TEP est aujourd'hui utilisée dans différents domaines de la médecine tels que l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie.² Ces applications sont directement liées aux caractéristiques des radioisotopes utilisés (courte période qui permet de limiter l'exposition du patient ; RAS élevée qui permet de limiter la quantité de radioactivité

2.H. N. Wagner Jr, *J. Nucl. Med.* **1991**, 32, 561.

3.J. S. Fowler, A. P. Wolf, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, 30, 181.

4.J. S. Fowler, A. P. Wolf, *Positron Emission Tomography and Autoradiography. Principles and Applications for the Brain and Heart*. Phelps M. E., Mazziotta J. C., Schelbert H. R., Raven Press ed. New York, **1986**, 391.

injectée) permettant l'étude « *in vivo* » des processus biochimiques et physiologiques. Parmi les nombreux domaines étudiés, on peut prendre à titre d'exemples :^{2,3,4}

- La mise en évidence de cellules tumorales grâce à la détection de l'incorporation anormale d'un acide aminé marqué (exemple : [¹¹C]-méthionine).
- La détermination des effets d'un accident vasculaire cérébral par l'étude de la consommation de glucose marqué (exemple : [¹⁸F]-FDG).
- La détermination de la biodistribution et de la pharmacocinétique d'un médicament.
- L'analyse qualitative et quantitative de la distribution des récepteurs biologiques grâce à l'utilisation de ligands sélectifs.

Pour ne pas modifier les caractéristiques biologiques de la molécule étudiée, le radioélément utilisé doit être un des atomes constitutifs de celle-ci (le carbone (¹¹C), l'azote (¹³N) et l'oxygène (¹⁵O), le fluor (¹⁸F)).⁵

Le principe de la TEP est fondée sur la détection des rayonnements γ particuliers émis à 180° l'un de l'autre lors de l'annihilation du positon avec un électron. Ceux-ci sont détectés en coïncidence à l'extérieur de l'organisme par des photodétecteurs disposés en couronne. Un traitement informatique des données enregistrées permet d'obtenir une image de l'organe étudié avec la localisation et la concentration du radiotracer (**Figure 2**).^{3,4}

5.Y. S. Ding , J. S. Fowler, *ACS Symp. Ser.*, **1996**, 639, 328.

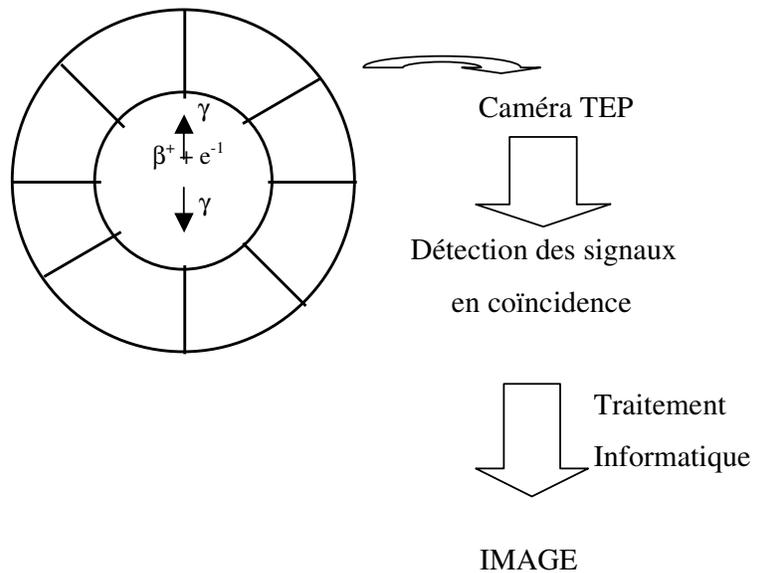
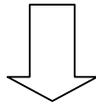


Figure 2 : Principe de la TEP

Un examen TEP repose sur cinq étapes successives (**Figure 3**) :

1. La production du radioisotope par un cyclotron.
2. La synthèse du radioligand par réaction entre un substrat complexe et le précurseur radiomarqué.
3. La purification, la formulation, la stérilisation et le contrôle qualité.
4. L'injection du radiotraceur à l'animal ou au patient.
5. La détection du traceur grâce à une caméra TEP, le traitement informatique et la reconstruction de l'image.

Cyclotron : Production du radioisotope



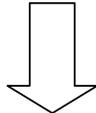
Cellule blindée :

- Synthèse du radiotraceur
- Purification
- Formulation



- Injection du radiotraceur
- Caméra TEP :

Détection des rayonnements γ



Reconstruction de l'image

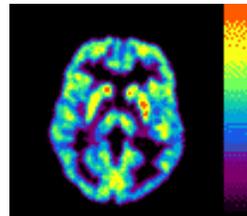


Figure 3 : Etapes nécessaires à un examen TEP

III.2. Avantages et inconvénients de la tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est une technique d'imagerie dont la logistique est lourde et coûteuse. En effet, la courte période des radioéléments utilisés nécessite que leur production, la synthèse des radiopharmaceutiques ainsi que l'exploitation médicale « *in vivo* » des traceurs se fassent sur le même site. Il est donc indispensable de posséder au même endroit un cyclotron, des laboratoires de radiochimie et un tomographe. Seuls quatre centres médicaux sont équipés de caméras TEP et d'un cyclotron à proximité actuellement en France.

Cependant, la courte période des radioéléments utilisés présente des avantages :

- Elle limite le temps d'exposition du patient aux radiations.^{6,7}
- Elle permet également d'effectuer des injections répétées du traceur au patient sans qu'il y ait conservation de la radioactivité résiduelle. De plus, la radioactivité spécifique élevée des atomes permet d'injecter une très faible dose de produit (< 0,1 micromole) . Les effets physiologiques, thérapeutiques ou toxiques post-injection sont limités et la quantification de récepteurs cérébraux présents à des concentrations de 10^{-9} M est possible.⁸

D'un point de vue technique, la TEP présente une bonne sensibilité de détection du signal et une bonne résolution, permettant ainsi la quantification précise des récepteurs.

IV. Propriétés requises pour l'exploitation optimale d'un radioligand en tomographie par émission de positons

Pour pouvoir faire l'objet d'une étude en TEP, un radioligand doit répondre à un ensemble de critères biologiques et chimiques.

- Les propriétés pharmacologiques de la molécule doivent être entièrement préservées lors de l'incorporation du radioélément. La substitution d'un carbone-12 ou d'un fluor-19 constitutifs de la molécule par le radioisotope correspondant ne modifie pas ces caractéristiques pharmacologiques. Cependant, si un fluor-18 est incorporé à un composé qui ne possède pas initialement d'halogène, la synthèse et l'évaluation « *in vitro* » de l'analogue non marqué devront être effectuées.
- Pour obtenir un marquage sélectif du récepteur étudié, le radiotracer doit avoir vis-à-vis de celui-ci une bonne affinité (nanomolaire) et une haute sélectivité. Dans le cas contraire, le marquage non sélectif risque d'être trop important pour envisager une exploitation fiable des résultats.

6. T. J. McCarty, S. W. Schwarz, M. J. Welch, *J. Chem. Educ.*, **1994**, *71*, 830.

7. A. Syrota, *Inst. Natl. Santé Rech. Med. (Colloq.)*, **1987**, *156*, 23.

8. R. E. Gibson, H. D. Burns, T. G. Hamill, W. Eng, B. E. Francis, C. Ryan, *Curr. Pharm. Design*, **2000**, *6*, 973.

- La radioactivité spécifique expérimentale doit être élevée pour pouvoir se placer dans des conditions pharmacologiques très éloignées de la saturation des récepteurs étudiés. Les principaux facteurs limitant sont la qualité de production du radioisotope par le cyclotron, le temps de synthèse du produit et la contamination en isotope stable par les réactifs utilisés.
- Le radiotraceur employé aura préférentiellement une action antagoniste sur les récepteurs étudiés. En effet, la dissociation d'un antagoniste du récepteur est plus lente que celle d'un agoniste, ce qui permet d'augmenter le temps d'étude par TEP. De plus, l'utilisation d'un agoniste peut faire intervenir des protéines intramembranaires, par exemple la protéine G, et ainsi modifier la liaison au récepteur du ligand choisi.⁹

Si on veut étudier particulièrement les récepteurs cérébraux, des précautions supplémentaires doivent être prises.

- Les propriétés physico-chimiques du radiotraceur doivent favoriser une pénétration cérébrale convenable. La lipophilie du ligand doit être suffisamment élevée pour permettre le passage de la barrière hémato-encéphalique (B. H. E.), mais pas trop pour éviter le phénomène de séquestration lipidique (formation d'une liaison non spécifique) non compatible avec une étude TEP.
- Le traceur doit être stable tout au long de l'étude « *in vivo* ». Sa métabolisation peut constituer un facteur limitant pour l'exploitation du radioligand. En effet la présence d'un radiométabolite au niveau cérébral entraîne une pollution radioactive qui perturbe les mesures de quantification (diminution du rapport signal/bruit, distorsion du signal). Pour éviter un tel phénomène, il est possible de modifier le site de marquage de la molécule de façon à ce que les métabolites éventuellement formés ne soient pas radioactifs et donc non détectables.

9. B. Mazière, *Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques*. M.Comet, M. Vidal, PUG ed., 1998, 437.

- Le traceur employé doit avoir une pharmacocinétique appropriée par rapport à la période du radioisotope.
- Enfin, l'innocuité du radioligand aux doses utilisées doit être démontrée avant l'injection au volontaire sain ou au patient.

Le non respect d'une de ces conditions influencerait la qualité et l'interprétation des résultats. Ainsi de nombreux ligands possédant de très bonnes propriétés « *in vitro* » n'ont pas pu être exploités « *in vivo* » car ils ne respectaient pas certaines exigences décrites ci-dessus. On peut citer à titre d'exemple le [¹¹C](+)McN5652 (**Figure 4**). En effet, ce radiotracer fut développé en TEP pour étudier la distribution des récepteurs de la sérotonine, protéine membranaire impliquée dans les cas de dépression et d'anxiété.^{10, 11} Ce radioligand possède une cinétique cérébrale lente, des liaisons non spécifiques, et est utilisable uniquement dans les régions riches en transporteurs (thalamus, striatum) avec un temps d'acquisition long.^{12, 13}

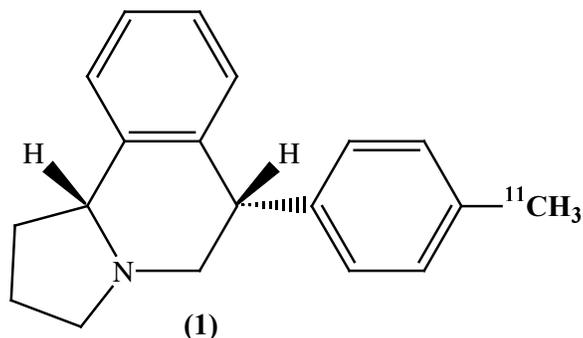


Figure 4 : Structure du [¹¹C](+)McN5652 (1)

10. M. Suehiro, U. Scheffel, H. T. Ravert, R. F. Dannals, H. N. Wagner, *Life Science*, **1993**, 53, 883.

11. M. Suehiro, U. Scheffel, H. T. Ravert, R. F. Dannals, G. A. Ricaurte, H. N. Wagner, *J. Nucl. Med.*, **1993**, 120.

12. Z. Szabo, U. Scheffel, M. Suehiro, R. F. Dannals, S. E. Kim, H. T. Ravert, G. A. Ricaurte, H. N. Wager, *J. Cereb. Flow Metab*, **1995**, 15, 798.

13. Z. Szabo, U. Scheffel, W. B. Mathews, H. T. Ravert, K. Szabo, M. Kraut, S. Palmon,, G. A. Ricaurte, R. F. Dannals, *J. Cereb. Flow Metab*, **1999**, 19, 967.

V. Exemples de radiotraceurs utilisés en tomographie par émission de positons

V.1. Récepteurs associés à la sérotonine

La sérotonine est une hormone qui agit sur la sécrétion et la musculature de l'intestin, et également sur la tonicité des vaisseaux. Afin d'étudier les transporteurs associés à la sérotonine, l'équipe de D. Guilloteau a récemment développé des ligands inhibiteurs utilisables en TEP.^{14, 15} On peut citer à titre d'exemples les analogues de la cocaïne [¹¹C]-EINT (**2a**), [¹¹C]-LBT44 (**2b**), [¹¹C]-LBT14 (**2c**) et le [¹¹C]-ADAM (**3**) (**Figure 5**).

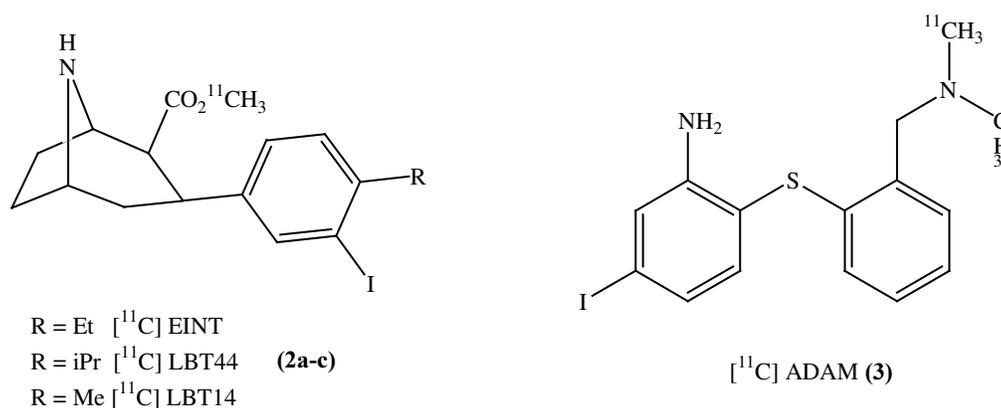


Figure 5 : Antagonistes de la sérotonine

V. 2. Radiotraceurs utilisés en routine

V.2.1. Le 2-[¹⁸F]-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG)

Le 2-[¹⁸F]fluoro-2-déoxy-D-glucose (**4**) (**Figure 6**) est le radiopharmaceutique le plus couramment utilisé. Il permet d'analyser le métabolisme du glucose dans les tumeurs. Il est également employé en cardiologie ainsi que dans diverses pathologies du cerveau.¹⁶

14. J. Sandell, C. Haldin, J. Helfenbein, Y. H. Chou, J. Vercouillie, P. Emond, C. G. Swahn, D. Guilloteau, L. Farde, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **2000**, *43*, 1033.

15. J. Vercouillie, J. Tarkiainen, C. Haldin, P. Emond, S. Chalon, J. Sandel, O. Langer, D. Guilloteau, *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **2001**, *44*, 113.

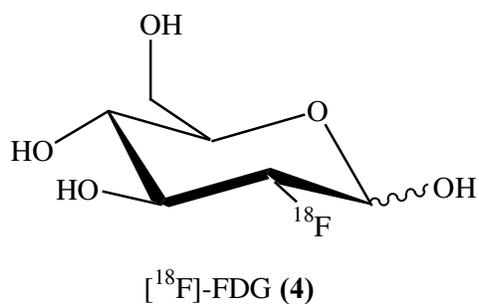


Figure 6 : [¹⁸F]-FDG (4)

V.2. 2. Le [¹¹C]-Flumazénil

Le flumazénil (**5**) (**Figure 7**) est un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines présents dans le système nerveux central. Marqué au carbone-11, il est utilisé en TEP pour mesurer la densité de ces récepteurs dans le but d'évaluer la perte neuronale qui est un facteur intervenant lors des maladies neurodégénératives et des accidents vasculaires cérébraux.^{16, 17}

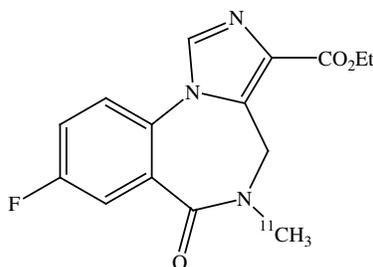


Figure 7 : [¹¹C]-Flumazénil (5)

16. L. Barré, C. Crouzel, F. Dollé, M. C. Lasne, D. Le Bars, *Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques*. M. Comet, M. Vidal, PUG ed., **1998**, 329.

17. Maziere M., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1994**, 35, 10, 973.

Chapitre 2 :

Carbone-11 et Etain

Pour synthétiser des radioligands utilisables en tomographie par émission de positons, il est nécessaire d'introduire sur la molécule active un atome radioactif. Parmi les différents isotopes existants (^{18}F , ^{11}C), nous avons choisi d'utiliser le carbone-11. En effet, il peut être introduit dans la molécule cible à la place d'un atome de carbone-12, ce qui ne modifiera pas les propriétés biologiques de la molécule. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la chimie utilisant le [^{11}C]-iodométhane comme réactif.

Ainsi au cours de ce chapitre nous présenterons les caractéristiques des radiosynthèses utilisant des isotopes émetteurs β^+ , et plus particulièrement le carbone-11, puis nous présenterons les deux méthodes classiques qui permettent d'introduire le groupement méthyle marqué fondées sur la substitution nucléophile ou sur l'utilisation de dérivés organométalliques. Nous présenterons également les problèmes de toxicités liés à l'utilisation de composés organostanniques avant d'évoquer l'alternative non polluante que représentent les monoorganoétains.

I. Caractéristiques des radiosynthèses utilisant des isotopes émetteurs β^+

I. 1. Généralités

I.1.1. Le facteur « temps »

La courte durée de vie des radioisotopes utilisés en tomographie par émission de positons, et en particulier le carbone-11 ($t_{1/2} = 20.4$ minutes), nécessite leur production sur le site même de leur utilisation. La synthèse, après incorporation du radioélément, doit comporter le moins d'étapes possibles. La solution idéale est d'introduire l'isotope considéré à la dernière étape. Pratiquement, l'ensemble des processus synthétiques, comprenant la synthèse proprement dite la purification et la formulation du radiotraceur en solution injectable « *in vivo* », ne doit pas dépasser 2.5 périodes du radioélément utilisé. Chacune des réactions doit être rapide, sélective, reproductible et réalisable avec un rendement radiochimique élevé.

Le facteur temps intervient également dans la durée des études pouvant être réalisées avec le radioligand. En effet, les processus biologiques étudiés doivent être compatibles avec la période de l'isotope utilisé. Toutefois, si les courtes périodes limitent le temps d'étude biologique après injection, elles permettent des injections répétées du radiotracer à des intervalles de temps réduits, sans que les mesures successives ne soient contaminées par une radioactivité résiduelle.

I.1.2. La haute dilution

Les précurseurs marqués fournis par le cyclotron, sont produits en très faibles quantités (quelques dizaines de nanomoles). Par conséquent, les réactifs utilisés lors des étapes de la radiosynthèse sont toujours en très large excès par rapport au réactif marqué. Parfois cette disproportion a l'avantage d'accélérer la cinétique de la réaction,¹⁸ mais elle peut également favoriser des réactions secondaires compétitives et concurrentes à la réaction voulue. A titre d'exemple, on peut noter que la formation de [¹¹C]acétone à partir de [¹¹C]dioxyde de carbone s'accompagne de [¹¹C]tert-butanol et de [¹¹C]acide acétique, dans des proportions variables selon la concentration de méthyllithium employé (**Schéma 5**).¹⁹ D'autre part, les réactifs et solvants utilisés doivent être très purs afin d'éviter l'interaction d'une impureté avec le réactif marqué.



Schéma 5 : Formation de produits secondaires due à la haute dilution lors de la synthèse de la [¹¹C]-acétone

Afin d'augmenter le rendement de la réaction, un entraîneur (l'isotope stable correspondant au radioisotope utilisé) est parfois ajouté au milieu réactionnel. Cependant ce procédé diminue considérablement la radioactivité spécifique finale.

18. G. Berger, M. Mazière, J. M. Godot, C. Prenant, D. Comar, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1981**, *18*, 1649.

19. D. Soloviev, M. Matarrese, M. Berridge, F. Neutro, M. Galli Kienle, F. Fazio, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1997**, *40*, 323.

Les faibles quantités de produit utilisées ne permettent pas de le caractériser en utilisant les techniques spectroscopiques classiques (RMN ^1H , ^{13}C , IR). La structure de la molécule est confirmée par comparaison de ses caractéristiques chromatographiques (HPLC, GC, CCM) avec celles de son analogue non marqué.

I. 1. 3. Purification

Les critères de qualité définis pour les radiopharmaceutiques²⁰ sont :

- La pureté radionucléique
- La pureté chimique
- La pureté radiochimique
- La stérilité et l'apyrogénicité (qui ne s'accompagne pas de fièvre)
- Une radioactivité spécifique (RAS) finale élevée.

En ce qui concerne la première condition, le mode de production des radioéléments tels que le carbone-11 et le fluor-18 permet de les obtenir avec une pureté radionucléique proche de 100%.

La purification du radiotracer généralement effectuée en fin de synthèse par HPLC, conditionne les critères restants. En effet, elle doit permettre de séparer le radiotracer du solvant de réaction, des réactifs initiaux et des produits de réactions secondaires. Pour cela une double détection simultanée (UV ou réfractométrie et comptage radioactif) est employée. Elle permet de suivre l'évolution de la réaction, de connaître la composition du milieu réactionnel et également de séparer le composé marqué, d'en déterminer sa pureté chimique, radiochimique ainsi que sa RAS.

20. D. Comar, C. Crouzel, B. Mazière, *Appl. Radiat. Isot.*, **1987**, 38, 587.

I. 1. 4. Les radiations

Afin de protéger l'expérimentateur des radiations ionisantes, la mise au point des radiosynthèses se fait avec de faibles quantités de radioactivité (quelques mCi). Les différentes manipulations nécessaires s'effectuent derrière un mur de plomb surmonté d'un écran en verre de plomb de 5 cm d'épaisseur. Lorsqu'elles sont reproductibles, toutes les étapes sont automatisées en cellule blindée. Les quantités de radioactivité utilisées sont alors plus importantes (quelques Ci) afin d'obtenir le radiotraceur voulu avec une RAS suffisante pour être injectée et détectée après avoir effectué les examens biologiques.

I.2. Chimie du carbone-11

Parmi les différentes réactions nucléaires permettant d'obtenir le carbone-11, la plus couramment utilisée en TEP est la réaction $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$. Elle présente en effet de nombreux avantages :²¹

- La cible gazeuse (azote) est relativement peu coûteuse
- La section efficace de la cible est bonne
- Le carbone-11 est facilement récupéré
- L'isotope obtenu est radionucléiquement pur et a une RAS théorique élevée

Pratiquement, l'irradiation de la cible gazeuse est effectuée avec un faisceau de protons possédant une énergie de 16 MeV. Lorsque quelques ppm d'oxygène sont ajoutés à la cible, le carbone-11 est obtenu sous forme de $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, avec une très faible proportion de $[^{11}\text{C}]\text{CO}$. De la même façon, l'addition d'hydrogène (5%) dans la cible gazeuse permet d'obtenir le $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ (**Schéma 6**).

21. A. Bardy, J. C. Saccavini, *Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques*. M.Comet, M. Vidal, PUG ed., **1998**, 125.

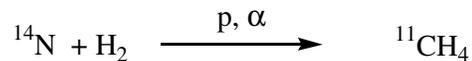
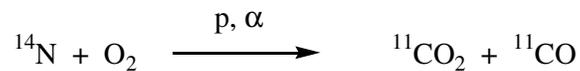


Schéma 6 : Production du carbone-11

Ces petites molécules sont ensuite transférées au laboratoire où elles subissent de nouvelles transformations afin d'obtenir les réactifs marqués nécessaires à la radiosynthèse.

Le schéma 7 présente les principaux précurseurs employés.

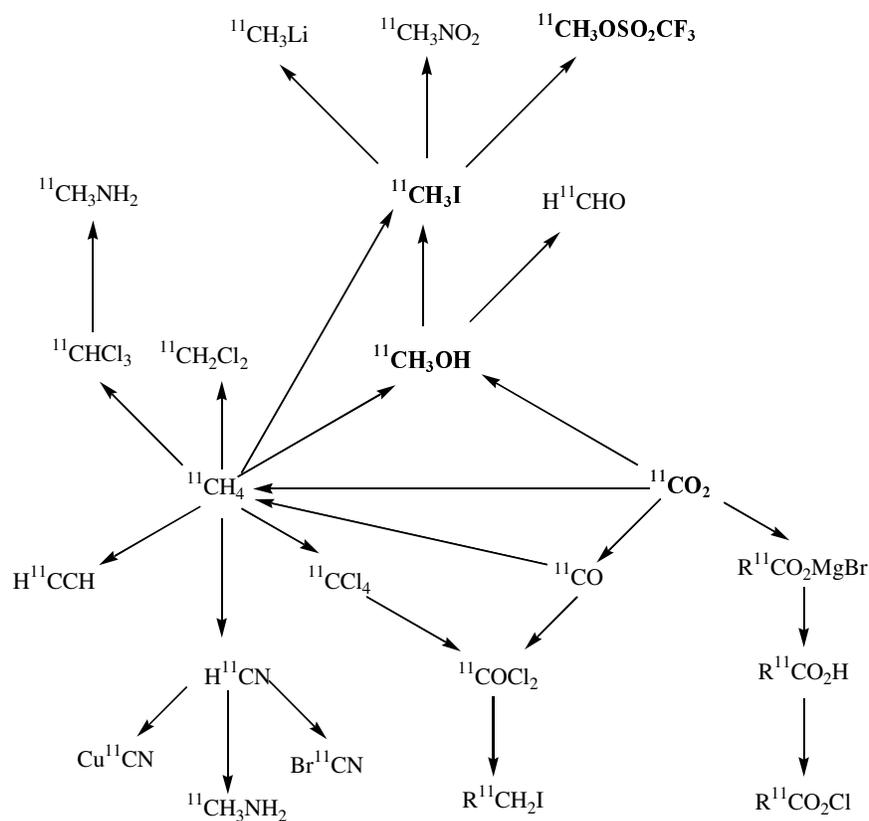


Schéma 7 : Principaux précurseurs employés en chimie du carbone-11

L'introduction d'un carbone-11 sur une molécule complexe est réalisée par l'intermédiaire d'un groupement méthyle marqué dont les principaux précurseurs sont le [¹¹C]-iodométhane et le [¹¹C]-triflate de méthyle. Nous nous sommes intéressés aux différentes méthodes qui permettent d'incorporer le groupement méthyle lors des radiosynthèses. On peut distinguer deux grandes méthodes :

- La substitution nucléophile.
- L'utilisation d'organométalliques.

Pour illustrer notre propos, nous avons choisi quelques exemples parmi les nombreuses publications de la littérature. La synthèse du [¹¹C]-iodométhane et du [¹¹C]-triflate de méthyle seront présentées plus loin dans ce travail.

II. Introduction du groupement [¹¹C]-méthyle par substitution nucléophile

II. 1. A partir du [¹¹C]-iodométhane

Les réactions impliquant le [¹¹C]-iodométhane sont en général des réactions d'alkylation. Elles s'effectuent généralement en présence d'une base, dans un solvant polaire, à des températures comprises entre 20°C et 150°C (**Schéma 8**).

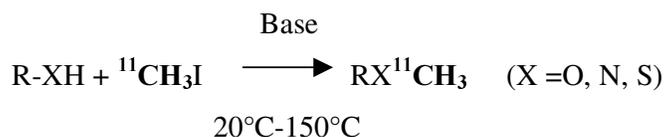


Schéma 8 : Alkylation avec le [¹¹C]-iodométhane

Les réactions de méthylation les plus rencontrées correspondent à des alkylations d'amines secondaires directement ou bien des amidures correspondants. On peut citer à titre d'exemple la formation du [^{11}C]-ADAM (**3**)²² et du [^{11}C]-SKF 82957 (**6**)²³ (Schéma 9).

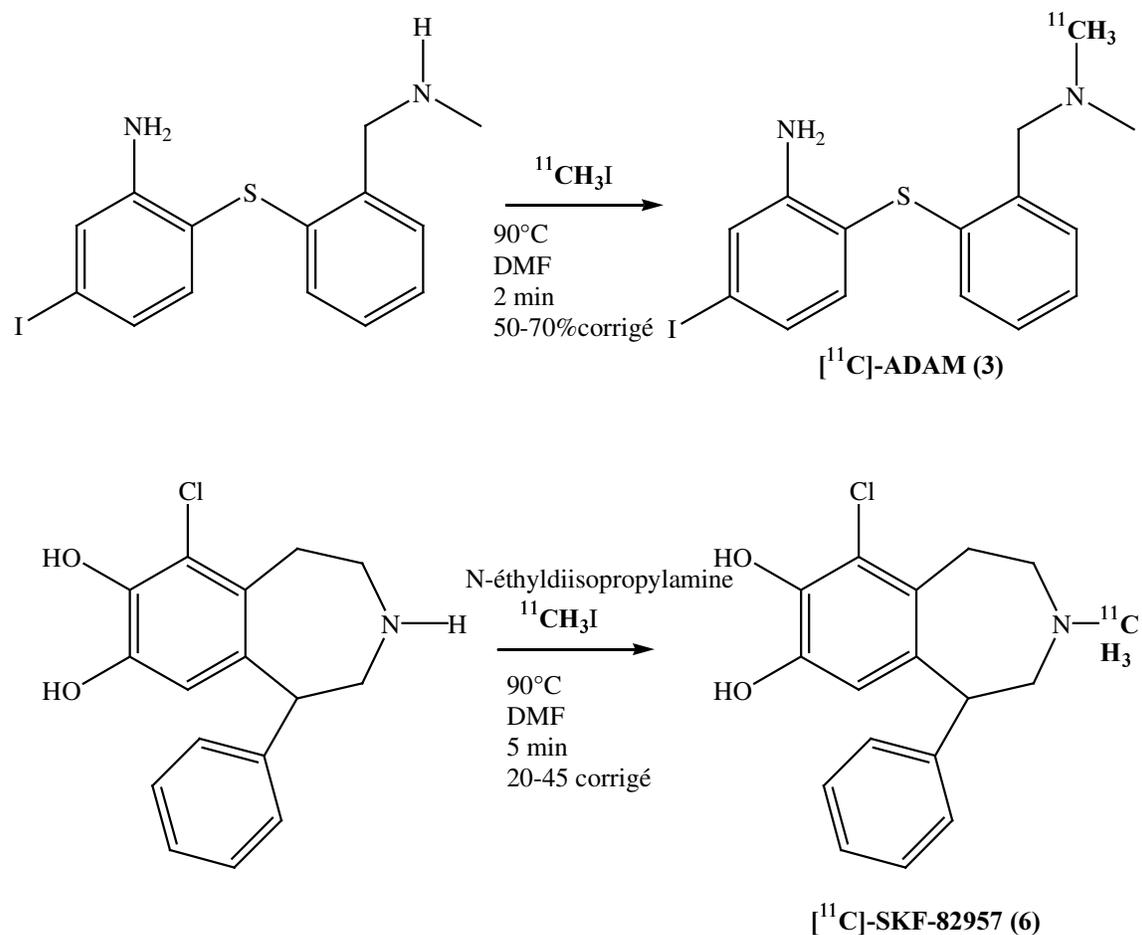


Schéma 9 : Structure du [^{11}C]-ADAM (**3**) et du [^{11}C]-SKF 82957 (**6**)

Les réactions de O-méthylation ont été utilisées pour, par exemple, la formation du [^{11}C]-CP 96345 (**7**)²⁴ et [^{11}C]-CP 99994 (**8**)²⁵, antagonistes des récepteurs NK1. Ils ont été obtenus en déprotonant les groupements phénoliques des précurseurs avec respectivement de l'hydroxyde de tétrabutylammonium et de l'hydroxyde de potassium (Schéma 10).

22. J. Vercouillie, J. Tarkiainen, C. Halldin, P. Emond, S. Chalon, J. Sandell, O. Langer, D. Guilloteau, *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **2001**, *44*, 113.

23. J. N. DaSilva, A. A. Wilson, J. N. Nobrega, D. Jiwa, S. Houle, *Appl. Radiat. Isot.*, **1996**, *47* (3), 279.

24. R. B. Del Rosario, T. J. Mangner, D. L. Gildersleeve, P. D. Shreve, D. M. Wieland, J. A. Lowe III, S. E. Drozda, R. M. Snider, *Nucl. Med. Biol.*, **1993**, *20* (4), 545.

25. E. Livni, J. W. Babich, M. C. Desai, D. M. Godek, R. A. Wilkinson, R. H. Rubin, A. J. Fischman, *Nucl. Med. Biol.*, **1995**, *22* (1), 31.

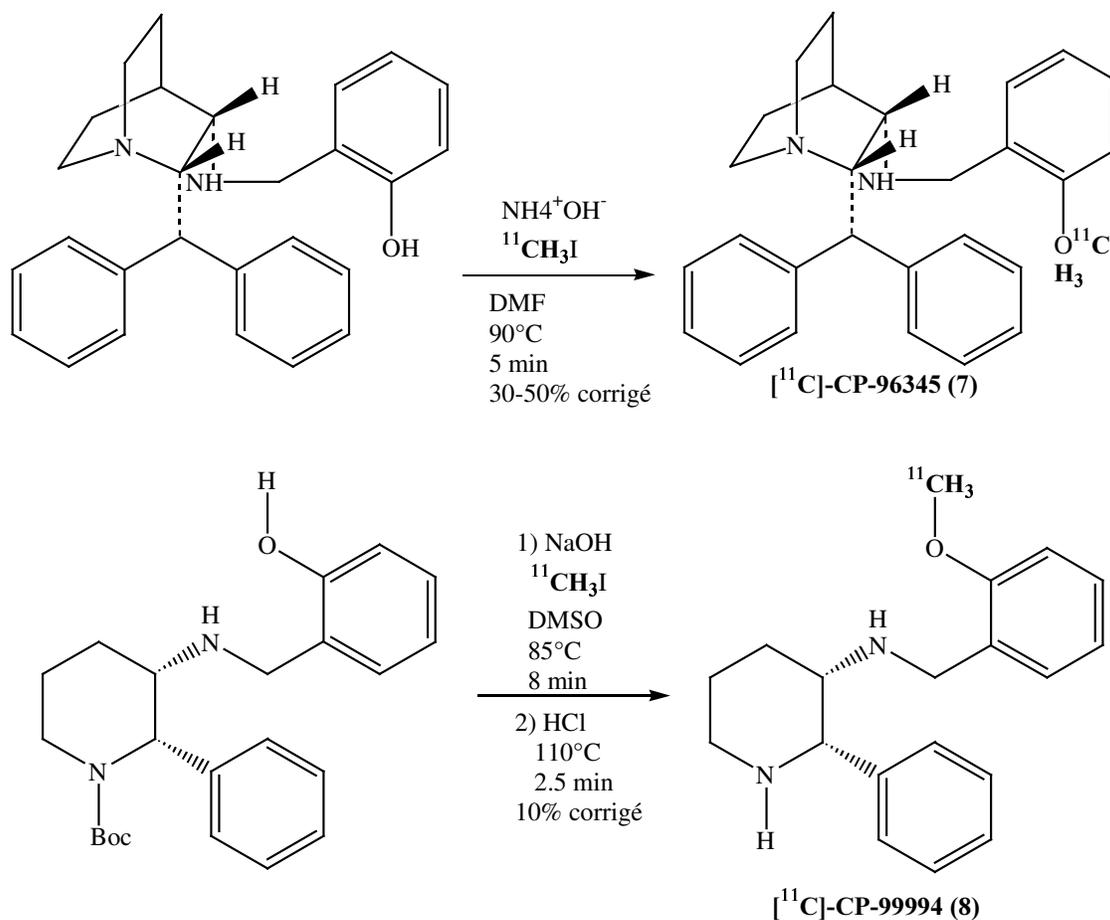


Schéma 10 : Structure des antagonistes des récepteurs NK1

On peut également noter les radioligands dérivés de la cocaïne, récemment utilisés pour étudier les récepteurs de la benzodiazépine²⁶ (**Schéma 11**). La dernière étape de la radiosynthèse du $[^{11}\text{C}]\text{-DAA1106 (9)}$ correspond à la déprotonation du groupement phénolique par l'hydru de sodium suivie de la substitution sur le phénolate obtenu par le $[^{11}\text{C}]\text{-iodométhane}$.

26. M. R. Zhang, T. Kida, J. Noguchi, K. Furutsuka, J. Maeda, T. Suhara, K. Suzuki, *Nucl. Med. Biol.*, **2003**, *30*, 513.

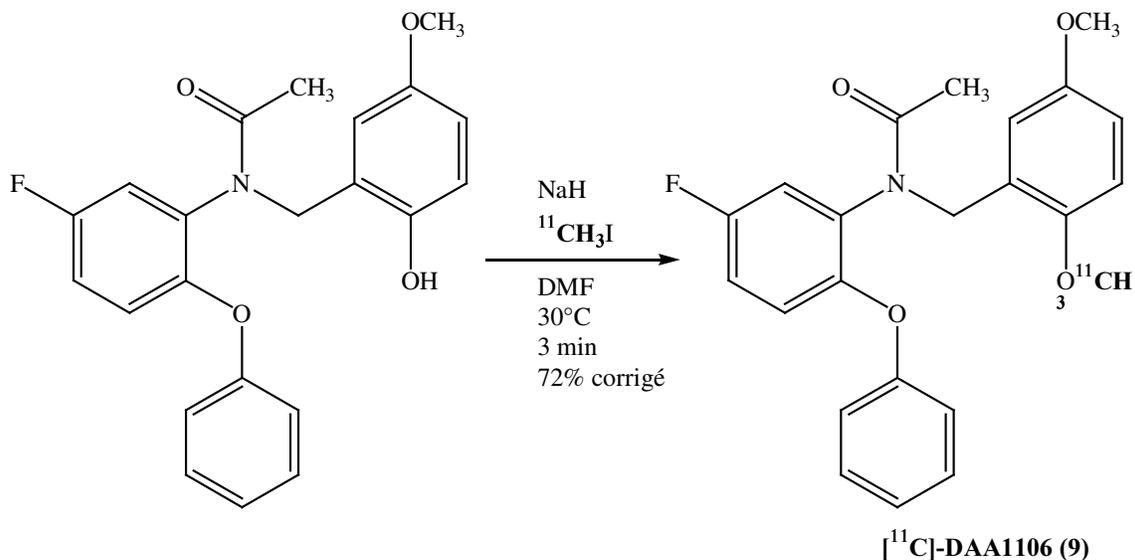


Schéma 11 : Synthèse du [^{11}C]-DAA1106 (9)

Des réactions de O-méthylation d'acide carboxylique ont également été décrites. On peut citer les radioligands dérivés de la cocaïne, récemment utilisés pour étudier les récepteurs de la sérotonine²⁷ Les traceurs de la famille [^{11}C]-RTI (10a-c) ont été obtenus par déprotonation de l'acide carboxylique correspondant puis substitution nucléophile du carboxylate obtenu sur le [^{11}C]-iodométhane pour conduire à l'ester méthylique (Schéma 12).

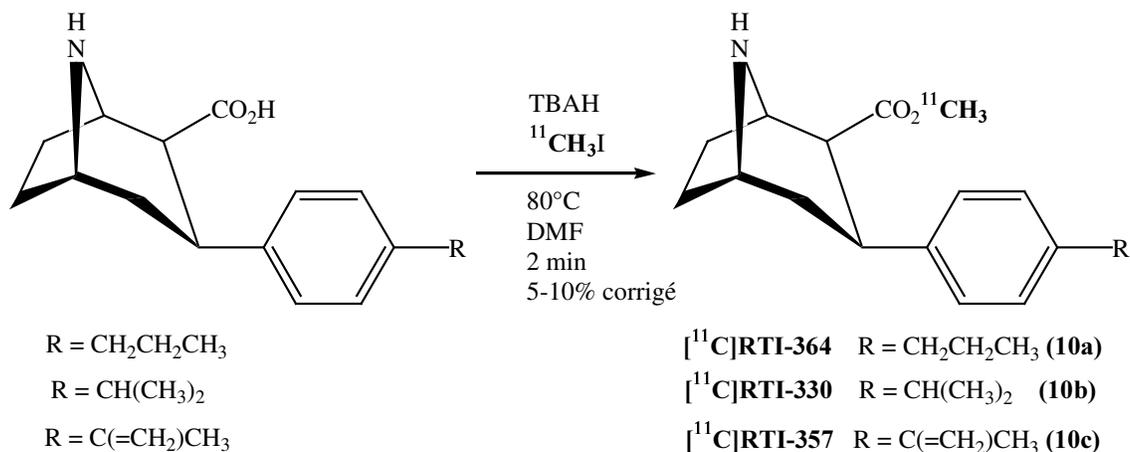


Schéma 12 : Synthèse des ligands de la famille [^{11}C]-RTI (10a-c)

27. J. Helfenbein, J. Sandell, C. Halldin, S. Chalon, P. Emond, Y. Okubo, Y. H. Chou, Y. Frangin, L. Douziech, L. Gareau, C. G. Swahn, J. C. Besnars, L. Farde, D. Guilloteau, *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 491.

II. 2. A partir du [¹¹C]-triflate de méthyle

Le groupement méthyle marqué peut aussi être introduit grâce au composé radioactif [¹¹C]-CH₃OTf dans des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées avec le ¹¹CH₃I (base, solvant polaire, 20°C à 150°C) (**Schéma 13**). De récents exemples dans la littérature l'illustrent.



Schéma 13 : Substitution électrophile à partir du [¹¹C]-triflate de méthyle

Comme précédemment, des réactions de N-méthylation d'amines ont été décrites. On peut prendre à titre d'exemple la formation du [¹¹C]-vérapamil (**11**)²⁸ (**Schéma 14**), qui est un radioligand de la glycoprotéine P. Cette substance est mise en jeu lors du phénomène de résistance aux médicaments. Le radiotracer est obtenu par alkylation directe du précurseur.

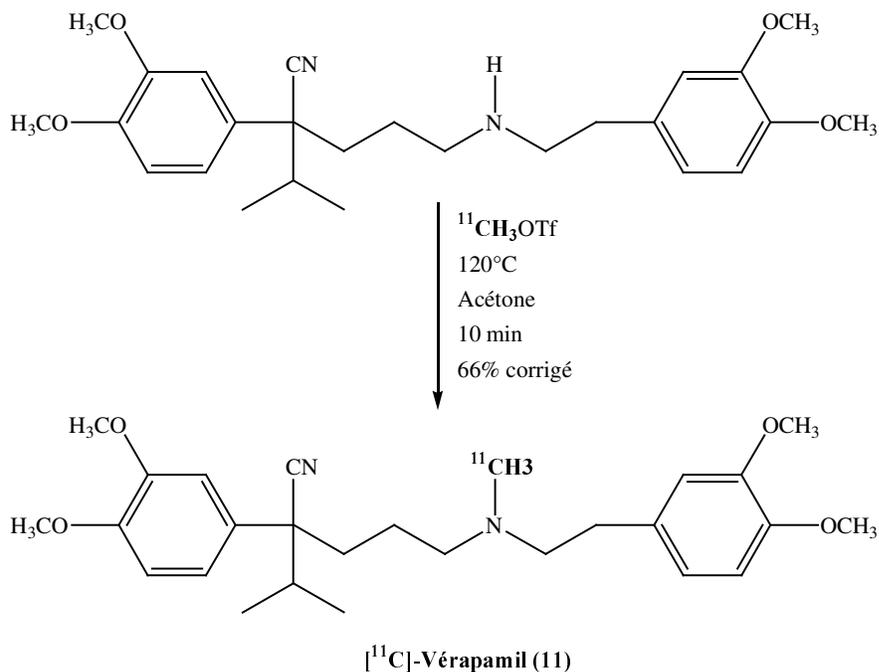


Schéma 14 : Synthèse du [¹¹C]-vérapamil (11)

28.T. D. Wegman, B. Maas, P. H. Elsinga, W. Vaalburg, *Appl. Radiat. Isot.*, **2002**,

De même les réactions de O-méthylation de phénols ont été décrites. Ainsi la formation du [^{11}C]-épidepride (**12**), qui est un ligand des récepteurs D_2 de la dopamine, a été effectuée en déprotonant le précurseur phénolique par action de l'hydroxyde de sodium puis en additionnant [^{11}C]- CH_3OTf ²⁹ (**Schéma 15**).

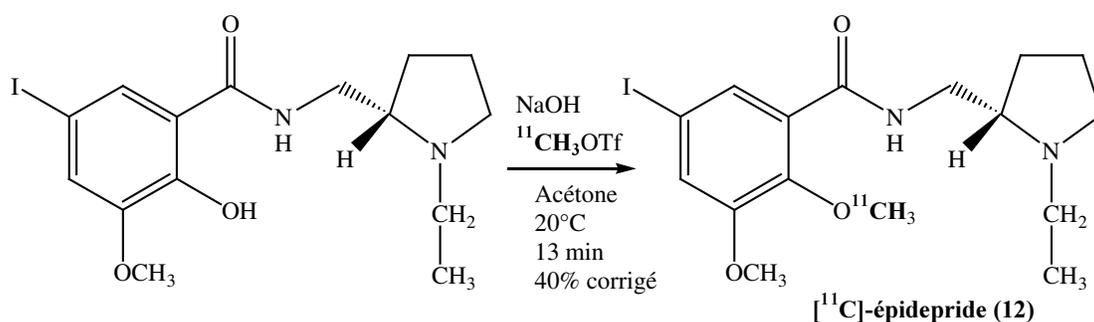


Schéma 15 : Synthèse de [^{11}C]-épidepride (12)

Il a été également décrit l'addition de [^{11}C]- CH_3OTf sur des acides carboxyliques. La formation du [^{11}C]-PE2I (**13**)³⁰, dérivé de la cocaïne inhibiteur des transporteurs de la dopamine, en est une illustration (**Schéma 16**).

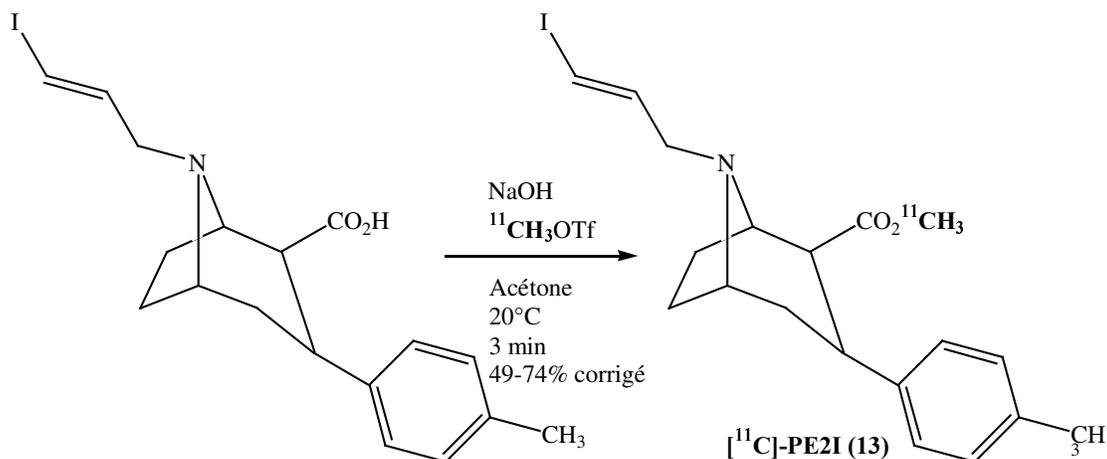


Schéma 16 : Synthèse du [^{11}C]-PE2I (13)

29. O. Langer, C. Halldin, F. Dollé, C. G. Swahn, H. Olsson, P. Karlsson, H. Hall, J. Sandell, C. Lundkvist, F. Vaufrey, C. Loc'h, C. Crouzel, B. Mazière, L. Farde, *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 509.

30. F. Dolle, M. Bottlaender, S. Demphel, P. Emond, C. Fuseau, C. Coulon, M. Ottaviani, H. Valette, C. Loc'h, C. Halldin, L. Maucilaire, D. Guilloteau, B. Maziere, C. Crouzel, *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **2000**, 43, 997.

III. Introduction du groupement [¹¹C]méthyle à partir de composés organométalliques

III. 1. Généralités sur les organométalliques

Les composés organométalliques sont utilisés comme intermédiaires lors des radiosynthèses. Avec le carbone-11, des exemples de radiosynthèses ont été décrits à partir des organoboranes, des organolithiens, des organomagnésiens et surtout des organostanniques.

Les dérivés organomagnésiens et organolithiens ont été principalement utilisés au cours de réactions de carboxylation (**Schéma 17**).⁴⁰ Cependant le temps de réaction avec ces composés est relativement long et par conséquent cela limite leur utilisation avec des isotopes de courte durée de vie comme le carbone-11.

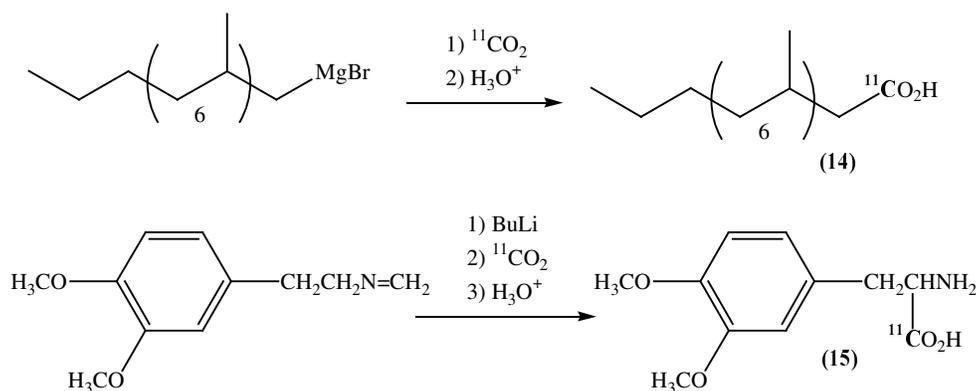


Schéma 17 : Réaction de carboxylation à partir des organolithiens et des organomagnésiens

Les organoboranes ont été principalement utilisés pour synthétiser des dérivés à chaîne alkyle possédant un carbone radioactif. Ainsi, le [¹¹C]-octanal (**16**) a été obtenu en 1979 par l'équipe de Tang en faisant réagir le B-heptyl-9-borabicyclo[3, 3, 1]nonane avec le [¹¹C]-monoxyde de carbone en présence d'hydruure de triméthoxylithium aluminium (**Schéma 15**).⁴¹

40. G. W. Kabalka, *Tetrahedron*, **1989**, 45 (21), 6601.

41. J. Tang, A. Lipman, G. J. Meyer, C. N. Wan, A P. Wolf, *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **1979**, 16 (3), 435.

L'utilisation de [^{11}C]-monoxyde de carbone a également permis de synthétiser le [^{11}C]-butanol (**17**) à partir du *B*-*n*-propyl-9-borabicyclo[3, 3, 1]nonane en présence d'hydrure de lithium aluminium (**Schéma 18**).⁴² Ce dernier constitue un radiotraceur efficace pour la mesure du débit sanguin.

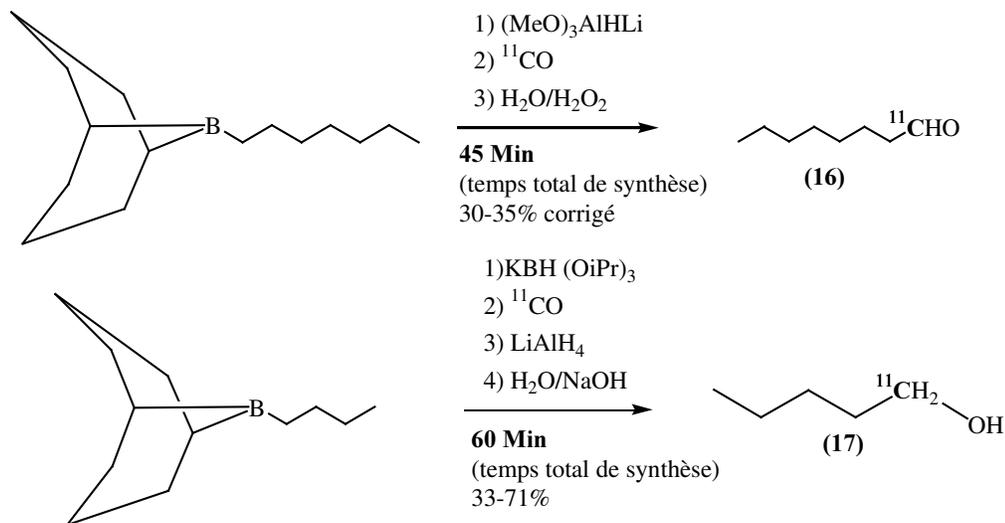


Schéma 18 : Réaction de carboxylation à partir des dérivés organoboranes

Plus récemment l'équipe de Langström a décrit l'utilisation du *B*-hexyl-9-borabicyclo[3, 3, 1]nonane lors du couplage pallado catalysé de Suzuki pour former le 1- ^{11}C -heptane (**18**), l'électrophile utilisé étant le [^{11}C]-iodométhane (**Schéma 19**).⁴³

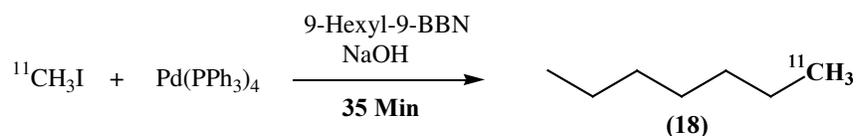


Schéma 19 : Synthèse du 1- ^{11}C -heptane (**18**) par couplage de Suzuki

Cependant l'utilisation de ces divers composés organométalliques est limitée par la faible fonctionnalité que peuvent posséder les intermédiaires. Pour palier à ces inconvénients, l'utilisation des organoétains s'est largement développée en radiosynthèse.

42. P. J. Kothari, R. D. Finn, M. M. Vora, T. E. Boothe, A. M. Emran, G. W. Kabalka, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 36 (5), 412.

43. Y. Andersson, A. Cheng, B. Langström, *Act. Chem. Scand.*, **1995**, 49, 683.

III. 2. Organostanniques et couplage de Stille

La formation de liaisons carbone-carbone à partir de dérivés organostanniques est largement utilisée en synthèse organique, notamment lors du couplage palladocatalysé de Stille.^{44, 45} Ils présentent l'avantage par rapport aux autres dérivés organométalliques d'être plus tolérants vis à vis de groupements fonctionnels présents sur la molécule. En effet, de nombreuses publications montrent que ce couplage supporte une fonctionnalité importante (aldéhydes, cétones, esters, acides, nitriles, alcools, amines, amides...) aussi bien sur le réactif organométallique que sur le substrat électrophile.⁴⁶ Ceci présente l'avantage de limiter les étapes de protection et déprotection des groupements fonctionnels. Les organostannanes principalement utilisés sont les organotrialkylétains où le groupement alkyle non transférable est le méthyle ou le butyle.

Le couplage de Stille met en jeu un mécanisme catalytique en palladium. Il est généralement admis qu'il se décompose en quatre étapes successives (**Schéma 20**).⁴⁷

- 1) L'addition oxydante de l'électrophile RX sur un complexe du palladium⁽⁰⁾
- 2) La transmétallation entre le complexe du palladium^(II) formé et un composé organométallique R'SnR₃'
- 3) L'isomérisation trans-cis du diorganopalladium^(II)
- 4) L'élimination réductrice du cis-diorganopalladium^(II) qui aboutit à la formation du produit de couplage et à la régénération de l'espèce catalytique active.

44. K. J. Stille, *Pure & Appl. Chem.*, **1985**, 57, 1771.

45. M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, C36, 129.

46. T. N. Mitchell, *Synthesis*, **1992**, 803.

47. K. J. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508.

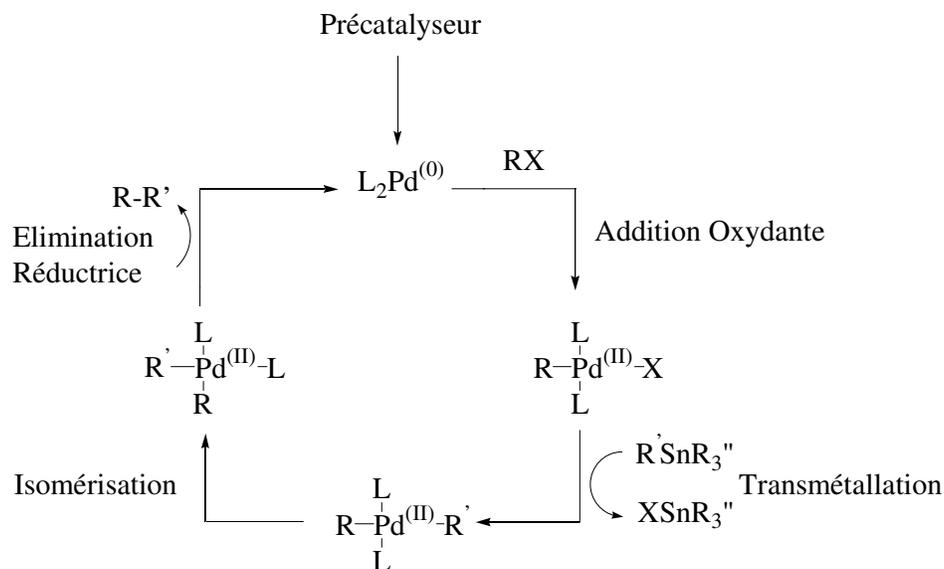


Schéma 20 : Cycle catalytique du couplage de Stille

III.2.1. Addition oxydante

Le catalyseur actif est supposé être un complexe du palladium à 14 électrons de type $\text{Pd}(0)\text{L}_2$. Il peut être obtenu par réduction in situ d'un pré-catalyseur de type $\text{Pd}(\text{II})\text{L}_2\text{X}_2$ ou par dissociation équilibrée d'un pré-catalyseur de type $\text{Pd}(\text{II})\text{L}_4$.⁴⁸

La première étape du cycle catalytique est l'addition oxydante de l'électrophile RX sur un complexe du palladium⁽⁰⁾ qui passe ainsi au degré d'oxydation (II). Elle est favorisée par des ligands σ donateurs qui compensent le déficit électronique du palladium.⁴⁹ Le mécanisme de la réaction dépend de la nature du substrat électrophile. Pour des liaisons hybridées sp^2 ou sp , l'insertion du catalyseur dans la liaison carbone-halogène se fait via un mécanisme à trois centres qui conserve la stéréochimie des doubles liaisons. Pour les carbones hybridés sp^3 , le mécanisme serait de type $\text{S}_{\text{N}}2$.^{50, 51, 52}

48. J. F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 208, 419.

49. M. Rahman, H-Y. Liu, K. Ericks, A. Procks, W. P. Giering, *Organometallics*, **1989**, 8, 1.

50. J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 434.

51. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4992.

52. K. S. Lau, R. M. Fries, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4983.

III. 2. 2. Transmétallation

La transmétallation est supposée être l'étape limitante du cycle catalytique. Cette réaction se ferait selon un mécanisme S_E2, favorisée par l'électropositivité du métal de l'organométallique R'SnR₃' par rapport au complexe de palladium^(II) PdL₂RX. Le mécanisme de la réaction dépend de la nature du solvant dans la mesure où celui-ci peut également jouer le rôle de ligand L vis à vis du palladium. Dans le cas d'un solvant polaire qui stabilise les charges partielles,^{53, 54} l'état de transition serait ouvert alors qu'il serait cyclique⁵⁵ dans un solvant apolaire ou peu polaire.

Cependant des études ont remis en cause le mécanisme dissociatif généralement accepté pour cette étape. En effet, l'équipe d'Espinet propose un modèle de type associatif dans lequel la transmétallation met en jeu la substitution d'un ligand L par le groupement organique R' fixé sur l'étain.⁵⁶ Les groupements R et R' sont alors directement en position cis l'un par rapport à l'autre (**Figure 8**).

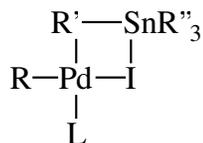


Figure 8 : Intermédiaire postulé par Espinet

La formation d'un intermédiaire coordonné à la fois sur l'étain et sur le palladium a également été suggérée lors des études de la transmétallation du groupement furyle.⁵⁷

Avec les organotrialkylétains, composés les plus couramment utilisés, il faut remarquer que la transmétallation avec le palladium se fait de façon quasi exclusive avec le groupe organique (aryle, alcényle, alcynyle) sans transfert des groupes alkyles. Pour expliquer

53. J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 669.

54. Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 779.

55. J. Ye, R. K. Bhatt, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 132.

56. A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8978.

57. W. D. Cotter, L. Barbour, K. L. McNamara, R. Hechter, R. J. Lachicotte, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 11016.

58. Cardin C. J., Cardin D. J., Lappert M. F., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1977**, 767.

59. Eaborn C., Odell K. J., Pidcock A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1978**, 357.

ces différences de réactivité, des études cinétiques menées sur des complexes du platine ont montré que les alkyles se transmétallent de deux cent à mille fois moins vite que les autres groupements organiques.^{58, 59}

III. 2. 3. Elimination réductrice

Pour que l'étape d'élimination réductrice puisse se faire, les groupements R et R' doivent se trouver en position cis. Or après l'étape de transmétallation et en l'absence de ligand bidentate chélatant, ils se retrouvent en trans sur le palladium. Une isomérisation trans cis est alors nécessaire. Trois mécanismes sont postulés :

a) Elimination réductrice dissociative

Après la transmétallation, le complexe carré formé peut perdre puis recoordiner un ligand L pour former un complexe T ou Y intermédiaire de l'étape d'isomérisation (**Schéma 21**).⁶⁰ Sterzo a montré que les ligands qui augmentent la densité électronique du palladium inhibaient la réaction de couplage en ralentissant l'isomérisation.⁶¹ Cette étape d'isomérisation devient alors l'étape limitante du système.

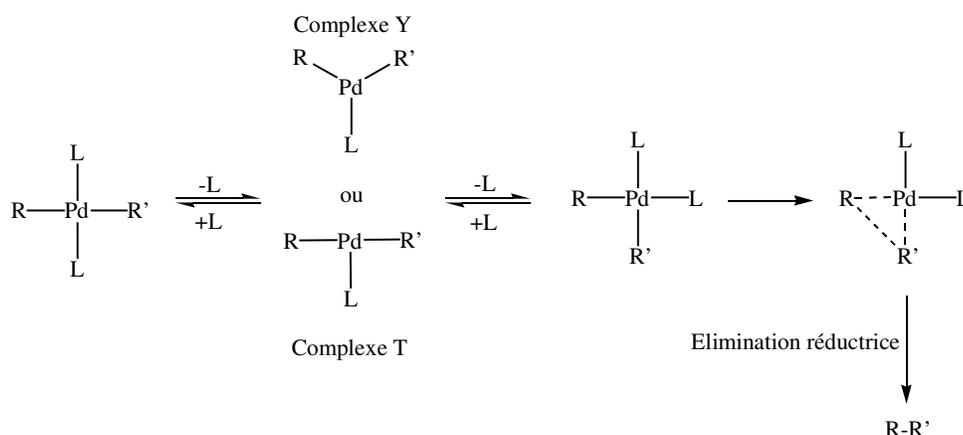


Schéma 21: Elimination réductrice dissociative

60. P. J. Stang, M. H. Kowalski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3356.

61. P. Cianfriglia, V. Narducci, C. L. Sterzo, E. Viola, G. Boccelli, T. A. Koderkandath, *Organometallics*, **1996**, *15*, 522.

b) Elimination réductrice non dissociative

On peut également envisager un processus non dissociatif qui met en jeu des échanges de groupes organiques entre le palladium et l'organométallique. Ce mécanisme a été mis en évidence en utilisant le iodure de méthylmagnésium MeMgI comme organométallique. Dans ces conditions le trans-diorganopalladium^(II) obtenu après la transmétallation s'isomérise en sa forme cis par un processus intermoléculaire d'échange successif des groupements organiques (**Schéma 22**).⁶²

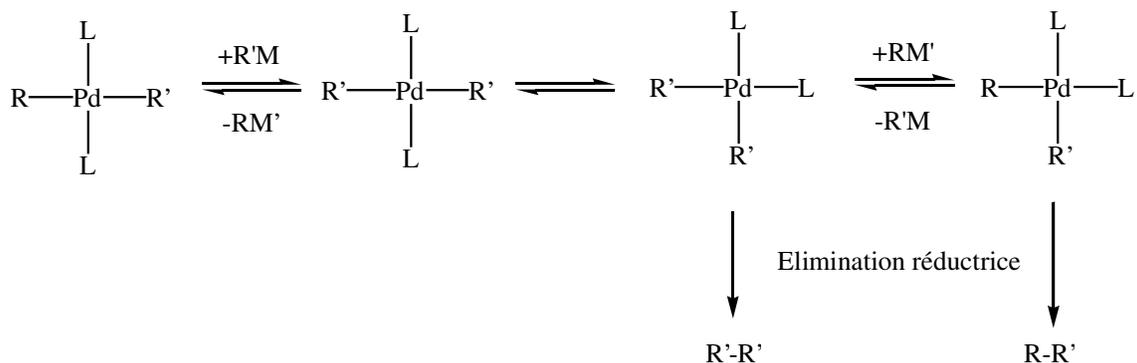


Schéma 22 : Elimination réductrice non dissociative

c) Elimination réductrice associative

Il a également été montré qu'un mécanisme d'élimination réductrice associative peut exister. Il est fondé sur la formation d'un intermédiaire palladié de degré d'oxydation +IV, obtenu après addition oxydante d'un deuxième équivalent de l'électrophile sur le diorganopalladium^(II) PdL₂RR'.⁶³ Par élimination de deux groupements cis, on peut obtenir le produit de couplage RR' voulu ainsi que le produit d'homocouplage RR (**Schéma 23**).⁶⁴

62. F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto, *Organometallics*, **1989**, 8, 180.

63. A. Moravskiy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4182.

64. E. I. Negishi, T. Takahashi, S. Bada, D. Von Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2393.

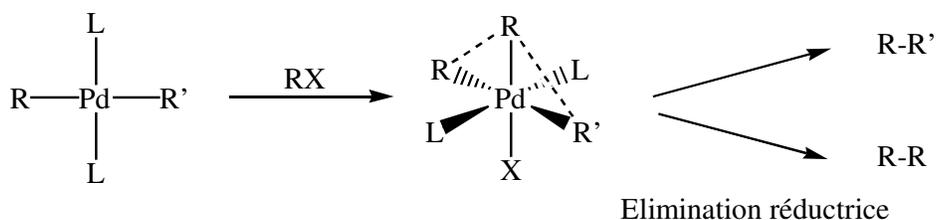


Schéma 23 : Elimination réductrice associative

Au cours de cette étape, le palladium passe du degré d'oxydation (II) au degré d'oxydation (0), ce qui implique qu'elle est favorisée par des ligands faiblement σ donateurs ou π attracteurs, qui diminuent la densité électronique du palladium.⁶²

III. 2. 4. Difficultés des réactions de transfert d'alkyles

Le couplage de Stille est largement utilisé en synthèse organique et permet de transférer de nombreux groupements (aryle, alcyne...). Cependant les transferts des groupements alkyles, fixés sur le palladium après l'addition oxydante, restent difficilement réalisables.

En effet, en parallèle de l'étape de transmétallation, l'alkylpalladium résultant de l'addition oxydante peut se réarranger. Si le groupement alkyle possède au moins un hydrogène en β du palladium, une réaction de *syn*-élimination conduit à la formation de l'alcène terminal correspondant (**Schéma 24**).⁶⁵

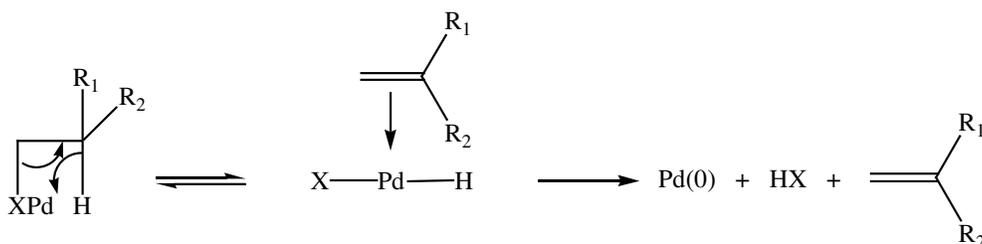


Schéma 24 : Réaction de *syn*-élimination

65. (a) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, **1994**. (b). J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, **1995**.

66. V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *The Stille reaction*, Wiley-Interscience, **1998**.

67. E. Vedejs, R. H. Anthony, W. O. Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6556.

Compte tenu de cette réaction secondaire importante, peu de données bibliographiques sont disponibles sur la réaction de transfert de groupes alkyles.^{66, 67}

Dans le cadre de nos travaux, le groupement fixé sur le palladium est le méthyle. La réaction de *syn*-élimination est ici évitée étant donné qu'aucun hydrogène en position β n'est disponible.

Une seconde difficulté est liée à l'introduction du groupement alkyle via l'organostannique lors de l'étape de transmétallation. En effet il se transmétalle difficilement de l'étain sur le palladium. Cependant il existe quelques exceptions comme le tétraméthylétain qui peut être utilisé comme agent de méthylation et à un niveau moindre, le tétra(*n*-propyl)-, et le tétra(*n*-butyl)étain.^{68, 69, 70} Ces réactions nécessitent des temps de réaction longs et des températures élevées difficilement compatibles avec des fonctions réactives.

Malgré ces difficultés, le couplage de Stille est depuis quelques années appliqué à la synthèse de radiotraceurs, via le transfert du groupement méthyle.

III. 3. Application du couplage de Stille en radiosynthèse

En radiosynthèse, le couplage de Stille a été principalement développé pour former des cétones, des dérivés nitriles et des composés méthylés marqués. Au cours de ce paragraphe, nous présenterons rapidement les deux premiers cas avant de nous intéresser principalement au transfert de méthyle marqué.

III. 3. 1. Formation de cétones et de composés nitriles par couplage de Stille

L'équipe de Langström a développé la formation de cétones pallado catalysée.^{71, 72} Le [¹¹C]monoxyde de carbone est inséré après l'étape d'addition oxydante, dans la liaison palladium-carbone formée (**Schéma 25**).

68. A. F. Bigas, R. A. Johnstone. W., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 1923.

69. H. Rolland, P. Potin, J. P. Majoral, G. Bertrand, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8095.

70. P. Mamos, A. A. Von Aerschot, N. J. Weyns, P. A. Herdewijn, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2413.

71. Y. Andersson, B. Langström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 287.

72. P. Lidström, T. Kihlberg, B. Langström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1997**, 2701.

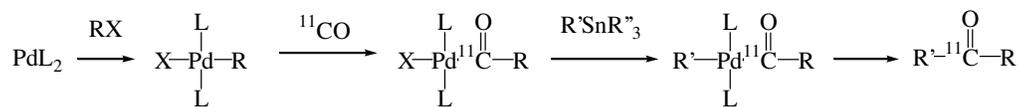


Schéma 25: Formation des [^{11}C]cétones par couplage de Stille

De nombreux groupements ont pu être fixés à la fois sur le palladium (R = méthyle, benzyle, vinyle) et sur l'étain (R' = méthyle, aryle, vinyle). La réaction se fait en général en présence de Pd(PPh₃)₄, Pd(AsPh₃)₄, Pd(dppf)₂ dans la *N*-méthylpyrrolidone à 90°C ou 130°C durant quatre minutes. Tous les composés sont obtenus avec de bons rendements radiochimiques (de 37% à 82%).

Les auteurs se sont également intéressés à la formation de dérivés nitriles marqués.⁷³ La formation de ces composés se fait en deux étapes successives. Dans un premier temps le groupement cyano est incorporé au précurseur soit par substitution nucléophile sur des arènes complexés sur le chrome tricarbonyle, soit par une réaction de couplage catalysée au palladium, soit par un mécanisme combiné des deux possibilités précédentes. Si le composé obtenu possède un halogène dans sa structure, alors il est utilisé en tant qu'électrophile dans la réaction de couplage de Stille. Les auteurs ont étudié ces réactions à partir du 1, 4-dibromobenzène (**Schéma 26**). Le couplage a permis d'obtenir le composé 4-[[^{11}C]-cyano]biphénylcarbonitrile (**20**) avec 60% de rendement radiochimique en présence de Pd(PPh₃)₄, dans un mélange THF/toluène après 5 min de chauffage à 120°C.

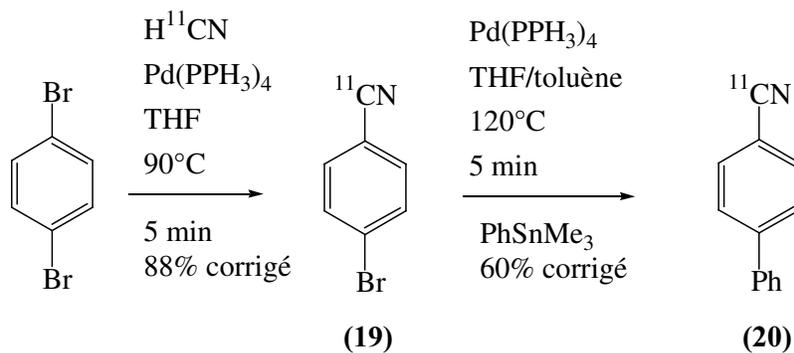


Schéma 26 : Formation du 4-biphényl-[[^{11}C]-carbonitrile (**20**)

73. Y. Andersson, B. Langström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 1395.

III. 3. 2. Transfert de méthyle marqué par couplage de Stille

La première étude menée en radiochimie sur le transfert de méthyle a été effectuée en 1995 par l'équipe de Langström (**Schéma 27**).⁴³

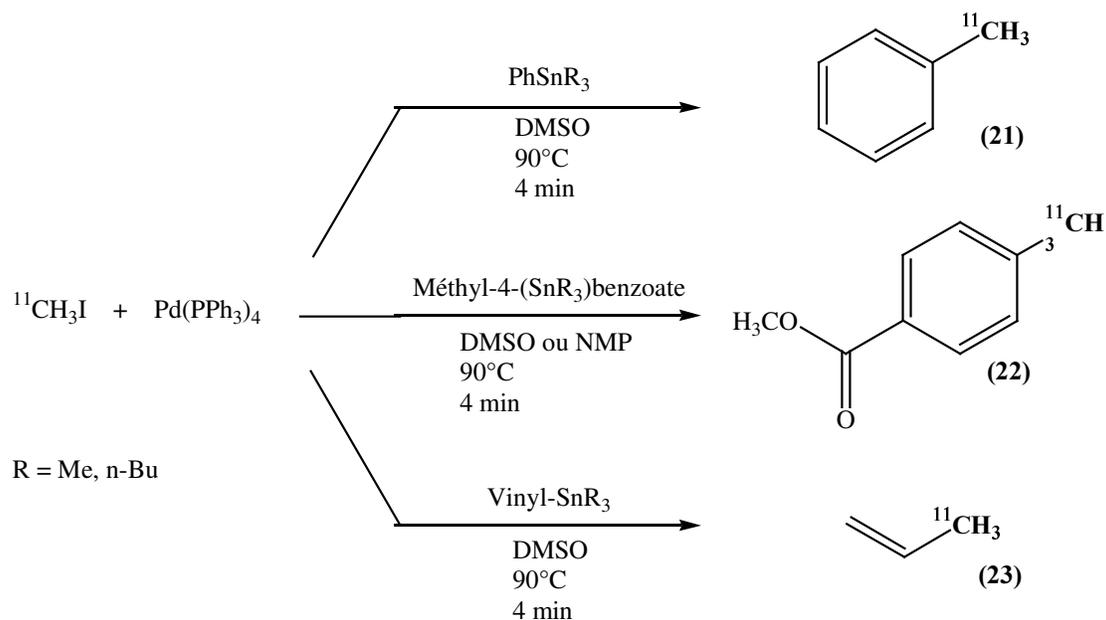


Schéma 27 : Premiers transferts du groupement méthyle marqué par couplage de Stille

Le $[\alpha\text{-}^{11}\text{C}]$ -toluène (**21**), le 4- $[\text{}^{11}\text{C}]$ -méthylbenzoate de méthyle (**22**) et le 3- $[\text{}^{11}\text{C}]$ -propène (**23**) ont été obtenus par réaction entre l'organotrialkylétain correspondant et le $[\text{}^{11}\text{C}]$ -iodométhane dans le diméthylsulfoxyde en présence de tétrakistriphénylphosphine palladium. Après quatre minutes de réaction à 90°C , les produits de couplages sont obtenus avec des rendements corrects (de 30 à 85% corrigé).

Le couplage de Stille en radiosynthèse a permis d'obtenir des radioligands utilisables en tomographie par émission de positons TEP. Deux exemples représentatifs sont indiqués ici.

Le premier exemple est un composé de la famille des prostacyclines. Ces composés ont une action sur le vieillissement des cellules neuronales. La synthèse du (15*R*)-16-(3- $[\text{}^{11}\text{C}]$ méthyl-phényl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacycline (**24**) a été entreprise (**Schéma 28**)

par l'équipe de Langström ⁷⁴. Les auteurs ont étudié l'influence de la nature du catalyseur sur le temps de couplage à partir de divers électrophiles simples avant d'appliquer les meilleures conditions à la synthèse du radioligand (Pd₂dba₃, P(*o*-Tol)₃, DMF, 130°C, 7 minutes).⁷⁵

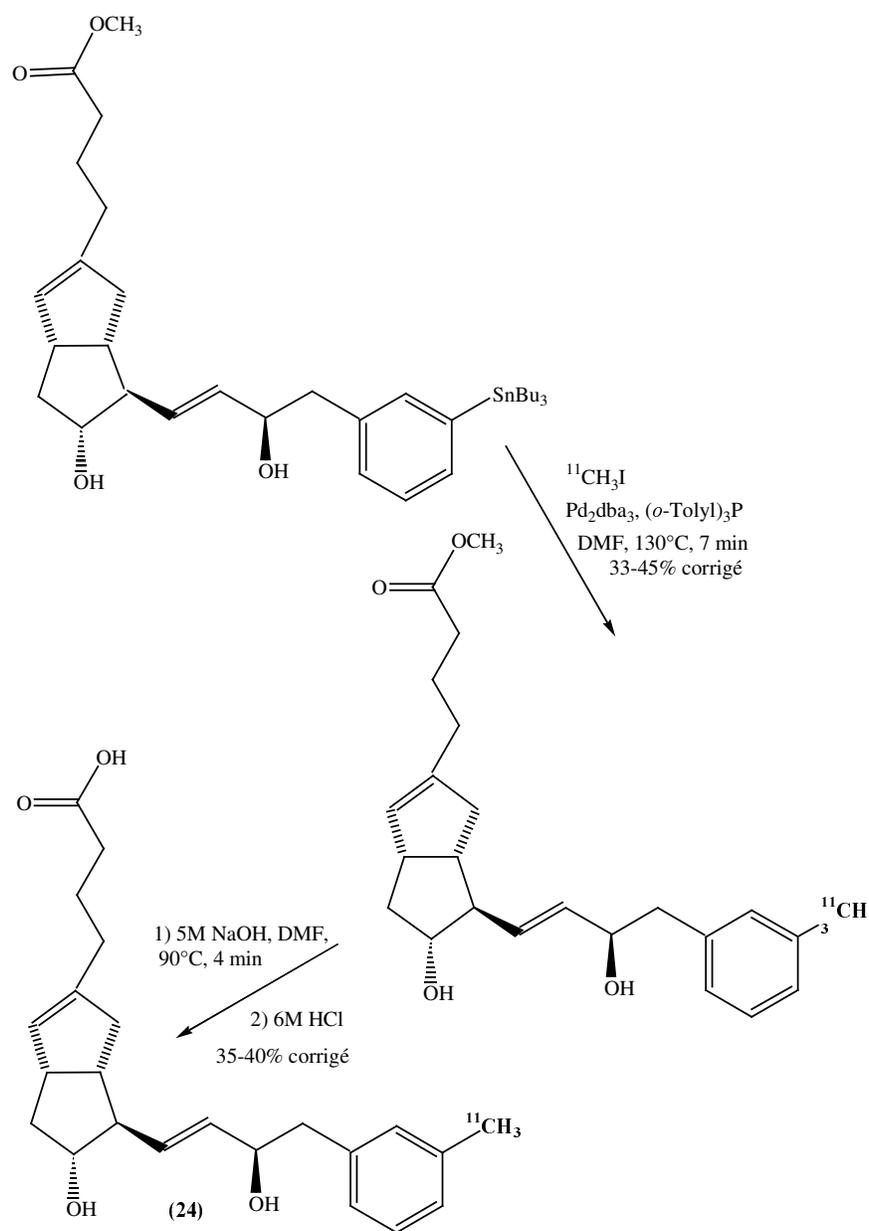


Schéma 28 : Radiosynthèse du (15*R*)-16-(3-[¹¹C]méthyl-phényl)-17,18,19,20-tetranorisocarbacycline (24)

74. M. A. Björkman, Y. Andersson, H. Doi, K. Kato, M. Suzuki, R. Noyori, Y. Watanabe, B. Langström, *Act. Chem. Scand.*, **1998**, 52, 635.

75. M. Suzuki, H. Doi, M. Björkman, Y. Andersson, B. Langström, Y. Watanabe, R. Noyori, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3 (12), 2039.

Le temps du transfert de méthyle par couplage palladocatalysé est suffisamment court (7 minutes) pour permettre aux auteurs de développer une étude *in vivo* chez le singe.^{76, 77} Les résultats obtenus montrent que ce radioligand présente toutes les caractéristiques nécessaires pour être utilisé en TEP pour des études poussées, notamment chez l'homme.

Le second radiotraceur est un dérivé d'un puissant inhibiteur des protéines transporteurs de la sérotonine : le 6-nitroquipazine. Un groupement méthyle marqué supplémentaire a été incorporé par rapport au ligand 6-nitroquipazine de référence. La dernière étape de la synthèse du 5-méthyl-6-nitroquipazine (**25**) a été effectuée par couplage de Stille à partir de l'organotributylétain correspondant et du [¹¹C]-iodométhane (**Schéma 29**).⁷⁸

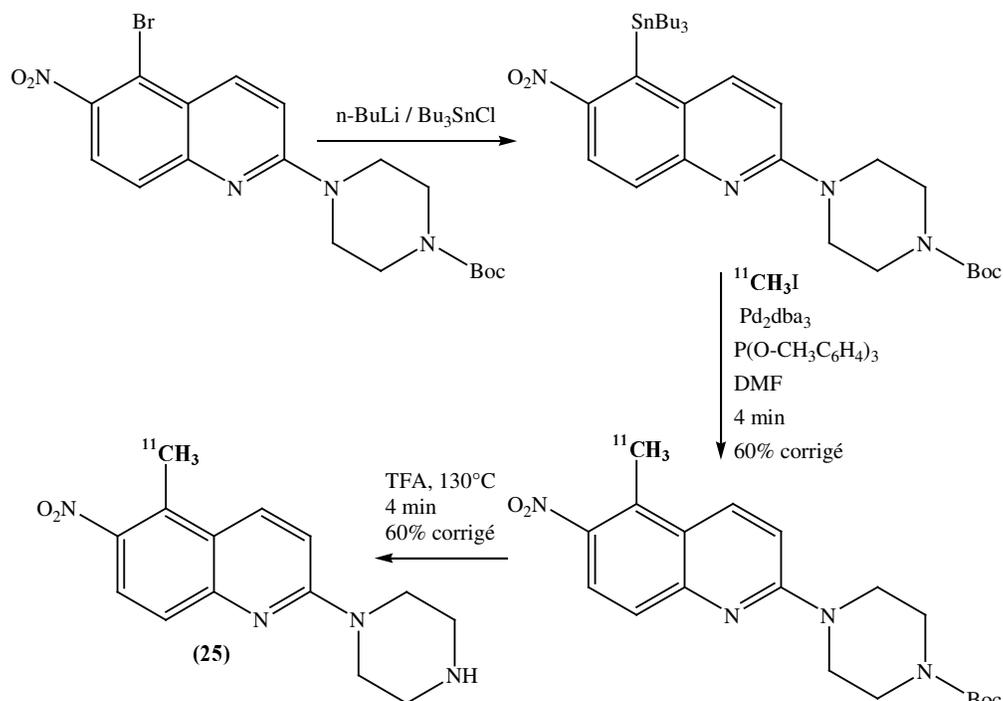


Schéma 29 : Radiosynthèse de la 5-méthyl-6-nitroquipazine (25**)**

Les conditions réactionnelles mises en jeu sont les mêmes que celles développées par Langström pour la réaction précédente (Pd_2dba_3 , $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, DMF, 130°C). Cependant le

76. M. Suzuki, R. Noyori, B. Langström, Y. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, *73*, 1053.

77. Y. Watanabe, M. Suzuki, M. Björkman, K. Matsumura, K. Kato, H. Doi, H. Onoe, S. Sihver, Y. Andersson, K. Kobayashi, O. Inoue, A. Hazato, L. Lu, M. Bergström, R. Noyori, B. Langström, *NeuroImage*, **1997**, *5* (4), A1.

78. J. Sandell, M. Yu, P. Emond, L. Garreau, S. Chalon, K. Nagren, D. Guilloteau, C. Halldin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 3611.

temps de couplage est diminué de trois minutes (4 minutes au lieu de 7 minutes), ce qui est un gain appréciable en radiosynthèse. Ceci a permis aux auteurs d'envisager les étapes de formulation et d'injection *in vivo* pour ce radioligand. Les résultats des études TEP chez le singe ont montré que le [¹¹C]-5-méthyl-6-nitroquipazine (**25**) se lie spécifiquement aux protéines transporteurs de la sérotonine. Cependant la cinétique du passage dans le cerveau est relativement lente. Ceci implique que le [¹¹C]-5-méthyl-6-nitroquipazine (**25**) présente un intérêt limité en TEP.⁷⁹

Cependant, malgré l'importance croissante du couplage de Stille en radiosynthèse, la toxicité des organoétains utilisés peut être un inconvénient majeur. En effet après l'étape de purification, une quantité résiduelle de composés de l'étain pourrait persister. Celle-ci serait alors néfaste lors de l'injection *in vivo* du radiotraceur fabriqué chez l'homme.

IV. Toxicité des dérivés organostanniques

La toxicité des organoétains a été déterminée par la mesure des doses létales sur une population de rats (**Tableau 3**).^{80, 81, 82} Chez l'homme les effets constatés ont une intensité supérieure. Les dérivés organostanniques agissent notamment au niveau du système nerveux central.

	R ₃ SnCl	R ₂ SnCl ₂	R ₃ SnCl	R ₄ Sn
R = Me	1370	74	20	280
R = Bu	2250	130	124	4250

Tableau 3 : DL₅₀ (mg/Kg) des organoétains mesurées chez le rat

La toxicité de ces composés est principalement déterminée par le nombre et la nature des groupements alkyles liés à l'étain et les conséquences biologiques des organoétains sont diverses.^{83, 84} De ces études toxicologiques quatre points importants ont été mis en évidence :

79. J. Sandell, C. Halldin, J. Sovago, Y. H. Chou, B. Gulyas, M. Yu, P. Emond, K. Nagren, D. Guilloteau, L. Farde, *Nucl. Med. Bio.*, **2002**, 29, 651.

80. K. A. Mesch, T. G. Kugele, *J. Vinyl Technol.*, **1992**, 14, 131.

81. Wenger G. R., Mc Millan D. E., Chang L. W., *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, **1986**, 8, 659.

82. P. J. Smith, *Toxicological Data on Organotin Compounds, Int. Tin Res. Inst.*, **1981**, 538.

83. P. J. Smith, *Health and Safety Aspect of Tin Chemicals, Chemistry of Tin*, Ed. P. J. Smith, **1998**, Chapitre 11.

84. Y. Arakawa, *Recent Studies on the Mode of Biological action of di and Trialkyltin Compounds, Chemistry of Tin*, Ed. P. J. Smith, **1998**, Chapitre 10.

1. Pour un même groupement alkyle, les dérivés di- et trialkylés sont les plus toxiques. Les dialkylétains agissent sur le système immunitaire ainsi que sur le thymus, et les trialkylétains entraînent des destructions cellulaires, notamment au niveau cérébral. Les tétraalkylétains ont un comportement toxicologique semblable aux trialkylétains, mais leurs effets sont moins sévères et retardés. Les monoorganoétains sont quant à eux les dérivés les moins toxiques car ils sont rapidement métabolisés.
2. La toxicité des dérivés alkylétains est également dépendante de la longueur de la chaîne alkyle. Pour les mammifères, les composés les plus toxiques sont les méthyl- et les éthylétains. Cette toxicité décroît ensuite rapidement avec l'allongement de la chaîne carbonée (**Tableau 3**).
3. Par contre des études menées sur le rat ont établi que la nature du groupement hydrolysable n'avait que peu d'influence sur la toxicité du triorganoétain considéré. Il apparaît que la valeur de la dose létale est quasiment identique quelle que soit la nature du substituant X (**Tableau 4**).⁴⁸ Cela montre que la toxicité est liée à la nature de la partie organique du composé.

X	F	Cl	Oxyde	Benzoate
DL ₅₀	0,3	0,38	0,42	0,36

Tableau 4 : DL₅₀ (mmol/Kg) de Bu₃SnX mesurées chez le rat

4. Enfin, et contrairement à la majorité des métaux lourds (plomb, mercure, chrome...), les dérivés inorganiques de l'étain ne présentent pas de toxicité particulière pour les mammifères. Ainsi il a clairement été démontré que les composés les plus toxiques sont les dérivés triméthyl- et tributylétains, sous produits issus du couplage de Stille classique, alors que les monoorganoétains représentent la classe de composés les moins toxiques, quelle que soit la nature des groupes alkyles.

V. Alternatives non polluantes : les monoorganoétains

Pour s'affranchir des problèmes de toxicité liés à l'utilisation des organoétains, différentes solutions ont été proposées.

Ainsi l'utilisation de réactifs sans étain, qui consiste à substituer l'atome d'étain par un atome présentant une réactivité similaire, s'est développée. On peut citer par exemple l'utilisation de silanes en chimie radicalaire⁸⁵, des organoboranes en chimie palladocatalysée.⁸⁶

Cependant les réactivités particulières et les conditions opératoires particulièrement « douces » rendent les organoétains incontournables en chimie organique. Pour s'affranchir des problèmes de toxicité de nombreuses méthodes ont été mises au point pour éliminer les organoétains en fin de réaction. Parmi celles-ci on peut citer :

- L'amélioration des techniques de purification du milieu (extraction sélective⁸⁷, utilisation du fluorure de potassium⁸⁸ KF ou du diazabicycloundécène⁸⁹ DBU ou du cyanoborohydrure de sodium⁹⁰ NaBH₃CN).

- Le développement d'étain supporté qui rend insoluble le composé organostannique et permet de le séparer du produit voulu par simple filtration (**Figure 9**).^{91, 92, 93}

85. P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 3072.

86. A. Suzuki, *Metal-Catalysed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 49

87. J. M. Berge, S. M. Roberts, *Synthesis*, **1979**, 471.

88. J. E. Leibner, J. Jacobus, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 449.

89. D. P. Curran, C. T. Chang, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3140.

90. D. Crich, J. Sun, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7200.

91. M. Schumann, B. Pachaly, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 233, 281.

92. D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 489.

93. G. Ruel, N. Ke The, G. Dumartin, B. Delmond, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 444, C18.

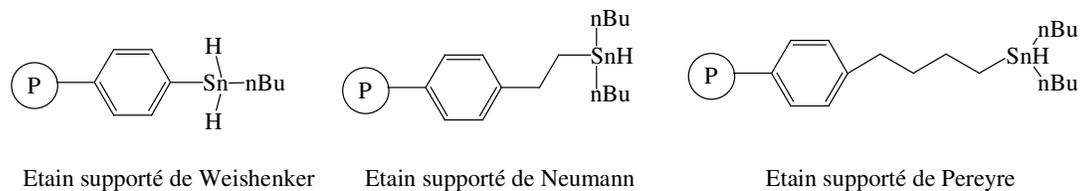
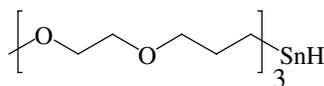
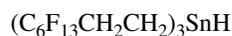


Figure 9 : Exemples d'étains supportés

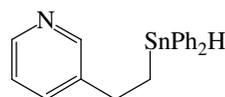
- L'étain catalytique qui limite la quantité de dérivé organostannique utilisée dans le milieu réactionnel.^{94, 95}
- Le développement d'étains modifiés parmi lesquels on distingue d'une part les polyorganoétains.^{96, 97, 98, 99} Ils sont surtout développés sous la forme d'hydrures d'étain qui se caractérisent par la nature particulière des groupements organiques qui facilitent la séparation des sous produits de réaction (**Figure 10**). D'autre part les monoorganoétains ont été développés. Comme nous l'avons vu précédemment, ce sont les dérivés les moins toxiques de l'étain. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à ces composés étant donné que leur efficacité dans le couplage de Stille a été démontrée au Laboratoire.^{100, 101}



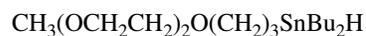
Hydruure d'étain de Breslow



Hydruure d'étain de Curran



Hydruure d'étain de Clive



Hydruure d'étain de Maillard

Figure 10 : Structure des polyorganoétains modifiés

94. D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4.

95. I. Tersteige, R. E. Maleczka, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 342.

96. J. Light, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31 (21), 2957.

97. F. Ferkous, D. Messadi, B. De Jeso, M. Degueil-Castaing, B. Maillard, *J. Organometal. Chem.*, **1991**, 420, 315.

98. D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2531.

99. D. L. J. Clive, W. Yang, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2607.

100. E. Fouquet, M. Pereyre, A. L. Rodriguez A. L., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5242.

101. E. Fouquet, A. L. Rodriguez, *Synlett*, **1998**, 1323.

V. 1. Formation des monoorganoétains

Les monoorganoétains ne possèdent par définition qu'une seule liaison étain-carbone. Compte tenu de la fragilité de la liaison étain-halogène, leur utilisation en synthèse organique a été peu développée. Les composés les plus utilisés sont les trihalogénoorganostannanes, généralement préparés « in situ ». Ils peuvent être préparés de deux façons :

- 1) à partir d'étain de valence +IV pour les réactions de substitution.
- 2) à partir d'étain de valence +II pour les réactions d'addition oxydante.

V. 1. 1. Formation des monoorganoétains à partir d'étain +IV

L'une des premières méthodes de formation des halogénostannanes correspond à la redistribution des substituants entre un tétraorganoétain et un tétrahalogénoétain. Le contrôle de la stoechiométrie permet d'obtenir avec une bonne sélectivité le produit voulu (**Schéma 30**).^{102, 103}

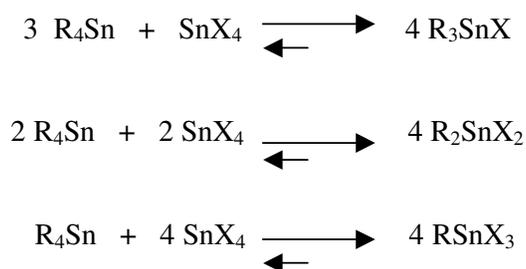


Schéma 30 : Formation des halogénostannanes

La formation des di- et triorganoétains se fait dans des conditions réactionnelles douces, ce qui n'est pas le cas pour les monoorganoétains. Les conditions dures (200°C, DMSO) entraînent alors une décomposition partielle des composés en étain métallique. Ainsi il apparaît que cette méthode limite la synthèse à des monoorganoétains non fonctionnels.

102. Kocheshkov, *Chem. Ber.*, **1926**, 62, 996.

103 K. Moedritzer, *Organomet. Chem. Rev.*, **1966**, 1, 179.

La seconde réaction permettant d'accéder aux organoétains est la réaction de déalkylation.¹⁰⁴ Elle est fondée sur l'utilisation de tétraorganoétains en présence d'électrophiles halogénés et met en jeu la substitution des chaînes organiques par des halogènes (**Schéma 31**).

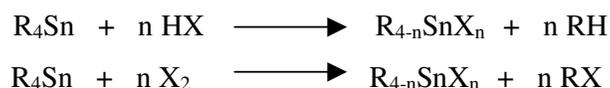


Schéma 31 : Formation des halogénostannanes par réaction de déalkylation

Dans ce cas, les chaînes allyles sont plus rapidement substituées que les phényles ou vinyles, eux-même plus labiles que les alkyles. De plus il faut noter que la formation des halogénostannanes devient plus difficile lorsque n augmente. En effet, plus le nombre d'atomes d'halogène sur l'atome d'étain augmente, plus la nucléophilie de celui-ci diminue, ce qui le rend moins réactif. Ainsi, dans ces conditions, la formation des monoorganoétains est également difficile.

Il apparaît alors que les méthodes classiques de préparation des organoétains à partir d'étain +IV ne permettent pas d'accéder facilement aux dérivés monoorganoétains. Une nouvelle voie de synthèse s'est donc développée.

V. 1. 2. Formation des monoorganoétains par addition oxydante à partir d'étain de basse valence +II

L'addition oxydante d'un dérivé organique halogéné sur un halogénure stanneux fût la première méthode développée (**Schéma 32**).¹⁰⁵

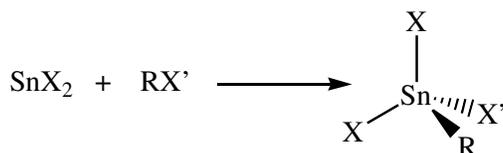


Schéma 32 : Addition oxydante sur un halogénure stanneux

104. S. D. Rosenberg, E. L. Debreczeni, E. L. Weiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 972.

105. P. Pfeiffer, I. Heller, *Chem. Ber.*, **1904**, 37, 4618.

C'est une méthode applicable à de nombreux réactifs (R = benzyl, allyl, alkyl) , mais elle présente des inconvénients. En effet, les intermédiaires formés sont très réactifs et donc relativement instables (faibles rendements), et les conditions de préparation sont parfois contraignantes (par exemple : temps de réaction longs, température élevée, milieu biphasique, stabilisation intramoléculaire du monoorganoétain obtenu).^{106, 107, 108} Afin de s'affranchir de ces problèmes, une nouvelle méthode fondée sur l'utilisation de stannylènes originaux a été développée.

Le Laboratoire s'est attaché à synthétiser des monoorganoétains ne comportant qu'une seule liaison étain carbone à partir d'espèces de basse valence de l'étain. Quatre critères ont guidé le choix du réactif stanneux :

- il doit être facilement préparé et suffisamment stable pour éviter toute polymérisation
- la préparation du monoorganoétain doit être quantitative, sélective et douce, la fragilité des liaisons étain-hétéroatome n'autorisant pas de purification intermédiaire.
- Le monoorganoétain doit être relativement stable pour permettre une manipulation aisée.
- la liaison étain hétéroatome doit être aisément hydrolysable lors du traitement final pour former des sous produits facilement séparables des produits de réaction.

106. E. J. Bulten, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 97, 167.

107. Y. J. Masuyama, M. Kishida, Y. Kurusu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1405.

108. E. Fouquet, B. Jousseume, B. Maillard, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, 453, C1.

Le bis(*N,N*-bistriméthylsilyl)amino stannylène (**26**) décrit par Lappert¹⁰⁹ et Zuckerman¹¹⁰, présente les meilleures caractéristiques. En effet, les ligands aminotriméthylsilyles apportent une bonne stabilité grâce à leur encombrement stérique. Le stannylène (**26**) est obtenu sous forme monomérique stable¹¹¹ par réaction de l'amidure d'hexaméthylidisilazane sur le chlorure stanneux (**Schéma 33**).

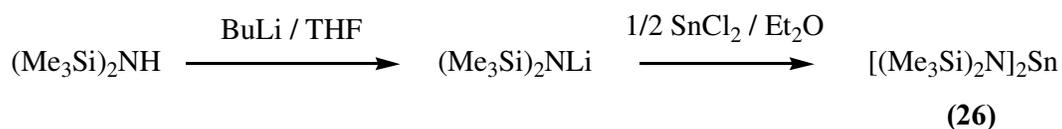


Schéma 33 : Synthèse du stannylène de Lappert (**26**)

Les travaux de Lappert ont montré que ce stannylène pouvait s'insérer quantitativement dans une liaison carbone-halogène (halogénure d'alkyle ou d'aryle) pour donner des monoorganoétains tétravalents (**Schéma 34**).¹¹² La réaction se fait généralement à température ambiante dans des solvants étherés ou hydrocarbonés. Le temps de réaction varie de quelques minutes à quelques heures selon le substrat halogéné autorisant une très bonne chimiosélectivité.

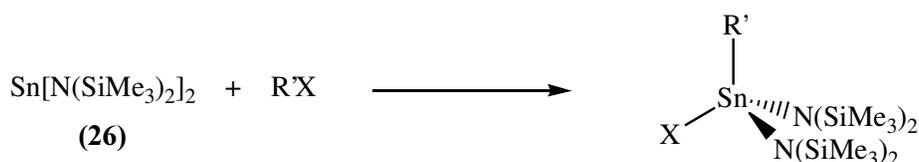


Schéma 34 : Formation du monoorganoétain

De plus, les liaisons étain-azote sont connues pour être sensibles à l'hydrolyse, donc facilement coupées.

109. D. H. Harris, M. F. Lappert., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1974**, 895.

110. C. D. Schaeffer, J. J. Zuckerman., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7160.

111. M. Driess, R. Janoschek, H. Pritzkow, S. Rell, U. Winkler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1614.

112. M. F. Lappert, M. C. Misra, M. Onyszchuk, R. S. Rowe, P. P. Power, M. J. Slade, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 330, 31.

V. 2. Réactivité des monoorganoétains obtenus par addition oxydante sur le bis(N,N-bis(triméthylsilyl)aminostannylène

Les monoorganoétains obtenus par addition oxydante sur le stannylène de Lappert (**26**) ont été employés dans trois grandes catégories de réactions chimiques. Il est important de noter que dans tous les cas les produits organiques obtenus après réaction, sont facilement séparés des sous produits stanniques.

V. 2. 1. Addition nucléophile sur des dérivés carbonylés¹¹³

L'étude des allylétaïns issus du stannylène de Lappert a montré que ceux-ci sont réactifs dans le cadre de l'addition nucléophile sur des dérivés carbonylés (**Schéma 35**). Cependant leur réactivité est plus faible que celle des trihalogénoallylstannanes du fait du caractère acide de Lewis moins marqué.

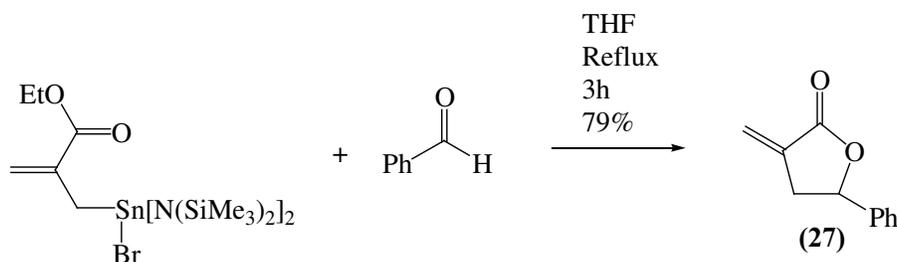


Schéma 35 : Addition nucléophile sur des dérivés carbonylés

V. 2. 2. Transfert allylique radicalaire^{113, 114}

Les monoallylétaïns peuvent être utilisés en transfert radicalaire en substitution des allyltributylétaïns. En effet, la chaîne radicalaire est favorisée par les ligands triméthylsilyles présents sur l'atome d'étain (**Schéma 36**). Ainsi le radical $\text{Br}[(\text{TMS})_2\text{N}]_2\text{Sn}^\cdot$ permet de transférer un groupement allyle, alors que cela est impossible avec le radical $\text{X}_3\text{Sn}^\cdot$.

113. E. Fouquet, M. Pereyre, A. L. Rodriguez, T. Roulet, *Bull. Soc. Chim.*, **1997**, 134, 959.

114. E. Fouquet, M. Pereyre, T. Roulet., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 2387.

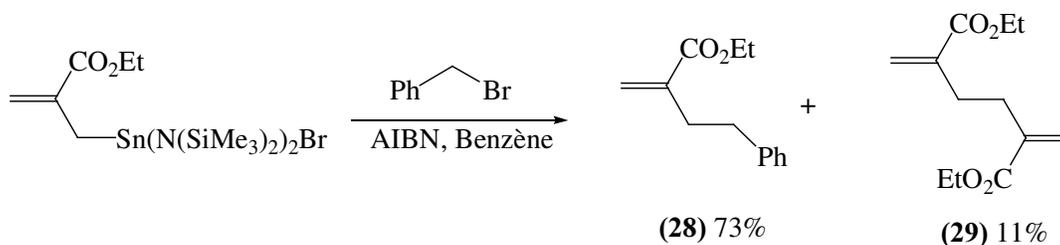


Schéma 36 : Transfert allylique radicalaire

V. 2. 3. Couplage palladocatalysé^{100, 101}

La réactivité des monoorganoétains a été testée lors du couplage palladocatalysé de Stille. Des groupements allyl-, aryl-, vinyl-, alcynyl-, benzyl- et allényles ont ainsi été transférés via la formation des monoorganostannanes avec de bons rendements (**Schéma 37**).

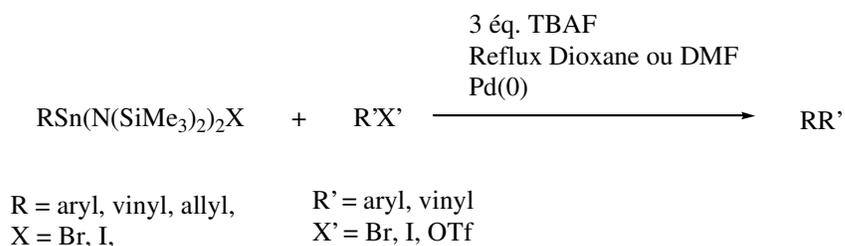


Schéma 37 : Couplage de Stille avec les monoorganoétains

De manière plus surprenante le couplage de Stille modifié a permis également de transférer des groupements alkyles via la formation des monoorganoétains correspondants. Les résultats obtenus seront exposés au chapitre suivant.

VI. Conclusion

Les composés organostanniques pourraient être largement utilisés en radiosynthèse car ils permettent d'introduire rapidement et avec de bons rendements le groupement marqué par un isotope radioactif. Cependant leur toxicité peut constituer un problème majeur. Les monoorganoétains semblent être une alternative non polluante intéressante pour la formation des radiotraceurs. En effet, ils présentent une bonne réactivité lors du couplage palladocatalysé de Stille. Cependant à notre connaissance aucune étude avec les dérivés stanniques n'a été menée pour développer une méthodologie permettant le transfert de groupements alkyles, et plus particulièrement de mettre au point des conditions de réaction rapides compatibles avec l'utilisation de radioisotope de courte durée de vie comme le carbone-11.

Au cours de ce travail nous nous proposons de développer une méthode pour transférer dans des conditions rapides le groupement méthyle. L'utilisation de monoalkylétains originaux, moins toxiques et dont les résidus inorganiques sont facilement séparables du milieu réactionnel, représentent des réactifs de choix. Plus particulièrement, la l'utilisation de composés de type méthylstannique représente une approche originale qui n'est pas, à notre connaissance, décrite dans la littérature : le groupement méthyle est amené par l'organométallique lors de l'étape de transmétallation.

Chapitre 3 :

Etude du transfert de méthyle dans des conditions rapides

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, les monoorganoétains présentent une réactivité particulière. Lors du couplage pallado catalysé de Stille, de nombreux groupements (aryles, allyles, vinyles) peuvent être transférés via la formation du dérivé stannique à partir du stannylène de Lappert (26). Le Laboratoire s'est alors intéressé au transfert de groupements alkyles par couplage de Stille, généralement difficile à effectuer. La démarche utilisée est fondée sur la formation du composé alkylstannique par addition oxydante sur le stannylène puis sur la formation de la liaison R-alkyle via le couplage de Stille (**Schéma 38**).

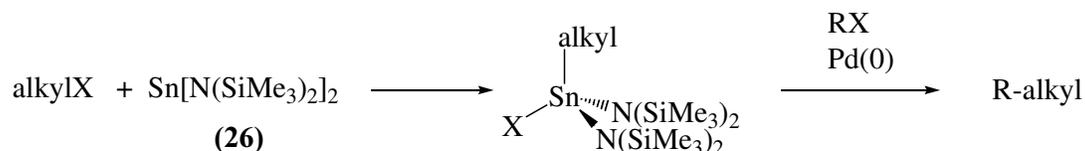


Schéma 38 : Stratégie développée au Laboratoire

Au cours de ce chapitre les premiers résultats décrits au Laboratoire seront présentés, puis nous exposerons les résultats obtenus lors de l'étude du transfert du groupement méthyle. Nous nous sommes intéressés à développer des conditions de couplage les plus rapides possibles afin de pouvoir appliquer notre méthodologie aux conditions de la radiosynthèse.

I. Transfert d'alkyles via les monoorganoétains

I. 1. Généralités

Les premiers résultats obtenus au Laboratoire ont montré que les monoallylétains¹⁰¹ obtenus par addition oxydante de dérivés allyliques sur le stannylène de Lappert (**26**) permettent le transfert de groupements allyles par couplage de Stille sur des substrats allyliques et benzyliques halogénés,¹⁰² ceci dans des conditions réactionnelles douces. Pour que ce transfert ait lieu de manière efficace, il est nécessaire que le monoorganoétain soit pentacoordiné (**Schéma 39**).

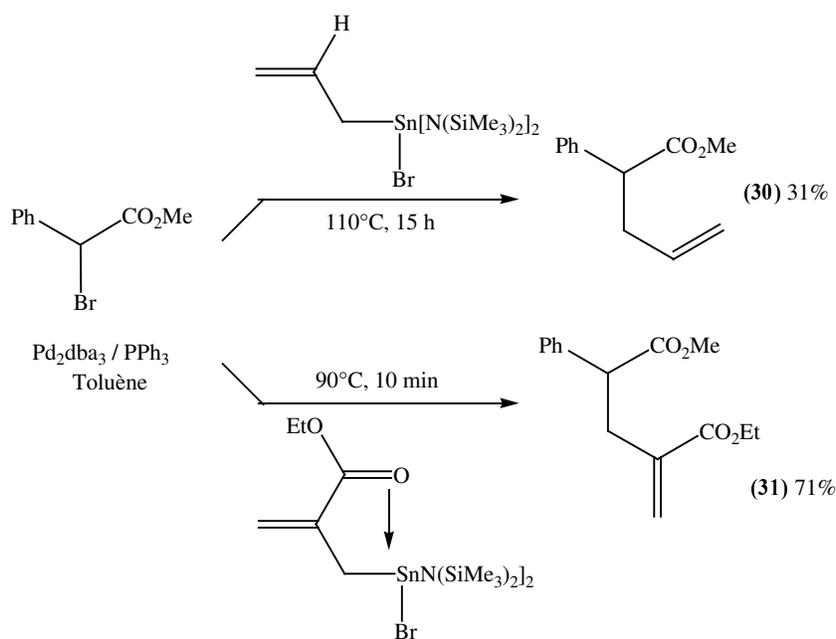


Schéma 39 : Différence de réactivité des monoallylétains

Pour tirer avantage de l'assistance nucléophile apportée par la coordination, des espèces réactives de l'étain ont été développées. Des monoorganoétains pentacoordinés ont été obtenus soit par coordination intramoléculaire, soit par l'ajout d'ions fluorures dans le milieu. Dans ces conditions, les monoorganoétains peuvent transférer des groupements aryles, alcényles, alcynyles et allyles sur des substrats électrophiles halogénés et des triflates. De plus ces études ont permis de montrer que les monoorganoétains obtenus à partir du stannylène de Lappert (**26**) ont une réactivité différente de celle des tétraorganoétains lors du couplage de

Stille. Il apparaît ainsi que l'ordre de réactivité des différents groupements est le suivant: allyle~crotyle~allényle>alcynyle>alcényle~aromatique~alkyle.

I. 2. Mécanisme du couplage de Stille modifié

Les conditions réactionnelles optimales mises au point pour activer l'atome d'étain utilisent trois équivalents de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). L'espèce organostannique active peut alors être considérée comme le stannate pentavalent difluoré ci-dessous (**Schéma 40**).

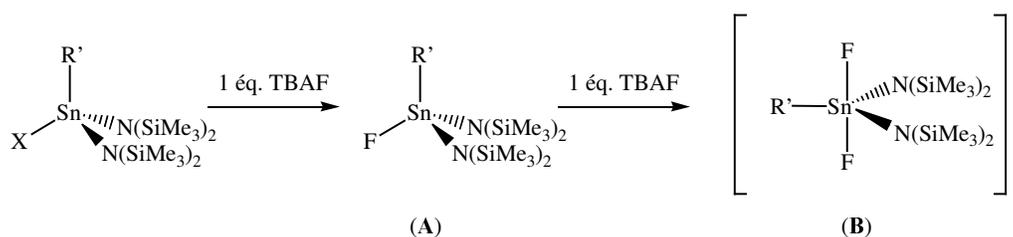


Schéma 40 : Espèce pentavalente active

En effet, le premier équivalent se substitue à l'halogène initial pour former le fluorostannane (A) puis le second équivalent s'additionne pour former l'espèce hypervalente (B). L'extension de la sphère de coordination de l'étain étant d'autant plus favorisée que le stannane (A) possède une acidité de Lewis marquée.

L'étape de transmétallation du cycle catalytique de Stille se trouve alors modifiée par rapport au mécanisme présenté au chapitre précédent (**Schéma 41**).

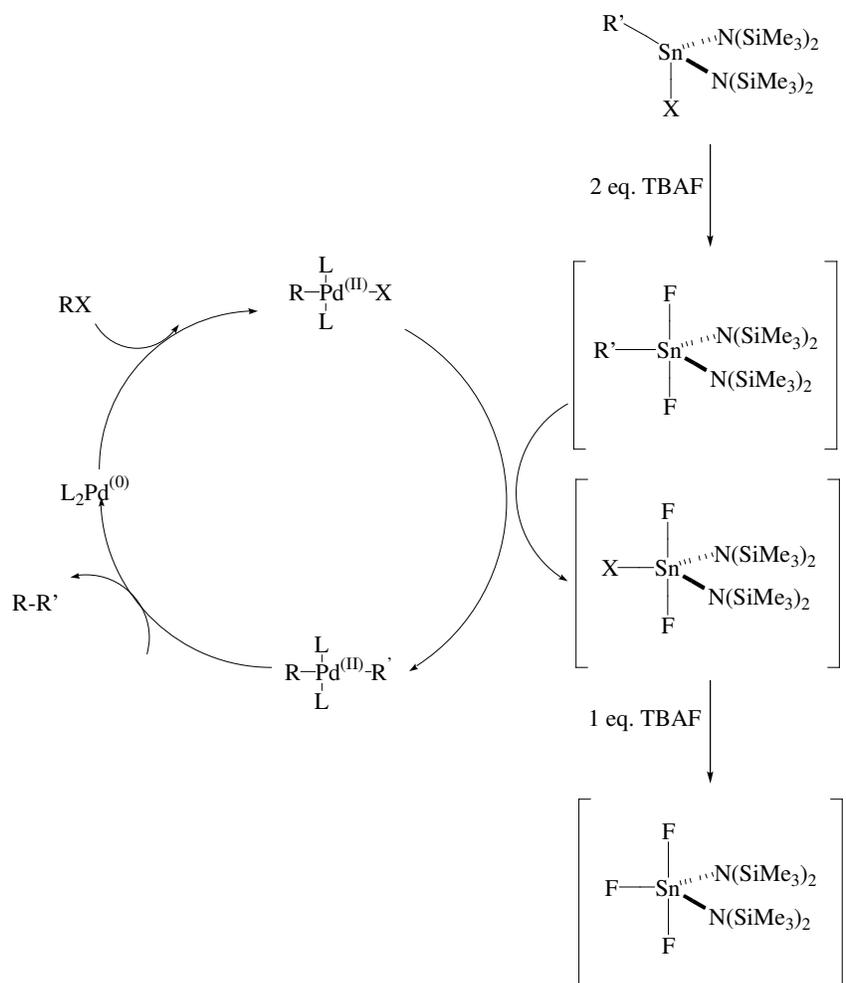
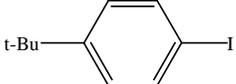
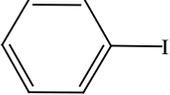
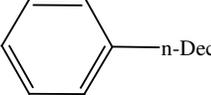
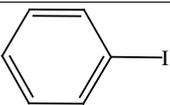
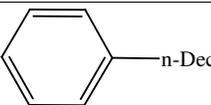
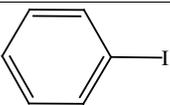
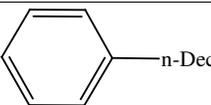
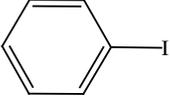
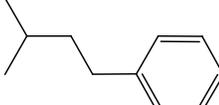
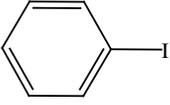
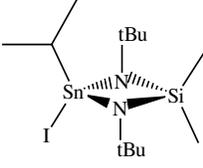
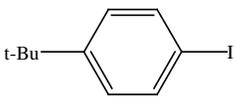


Schéma 41 : Mécanisme du couplage de Stille modifié

Lors de l'étape de transmétallation, le groupement organique est transféré sur le palladium, ce qui génère un étain inorganique (halogéné et difluoré) non toxique. Le troisième équivalent de TBAF permet ensuite d'obtenir un trifluorostannate qui est facilement éliminé lors de l'étape de purification.

I. 3. Transfert d'alkyles par couplage de Stille modifié¹¹⁵

Les alkylétains ont été obtenus quantitativement par addition oxydante d'halogénures d'alkyles sur le stannylène de Lappert **(26)** (Schéma 34 chap 2).

Essai	Stannique	Substrat	Conditions	Produit
1	$\begin{array}{c} \text{n-Bu-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{Br} \\ \text{(32)} \end{array}$		Pd(PPh ₃) ₄ 12 h	 (33) 73 %
2	$\begin{array}{c} \text{n-Dec-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{I} \\ \text{(34)} \end{array}$		Pd(PPh ₃) ₄ 12 h	 (35) 71 %
3	$\begin{array}{c} \text{n-Dec-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{I} \\ \text{(34)} \end{array}$		Pd ₂ dba ₃ /P(OiPr) ₃ 2 h	 (35) 66 %
4	$\begin{array}{c} \text{n-Dec-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{I} \\ \text{(34)} \end{array}$		Pd ₂ dba ₃ 1 h	 (35) 79 %
5	$\begin{array}{c} \text{isobutyl-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{I} \\ \text{(36)} \end{array}$		Pd(PPh ₃) ₄ 12 h	 (37) 76 %
6	$\begin{array}{c} \text{isobutyl-Sn[N(SiMe}_3)_2]_2 \\ \\ \text{Br} \\ \text{(38)} \end{array}$		Pd ₂ dba ₃ /P(OiPr) ₃ 48 h	Pas de réaction
7	 (39)		Pd ₂ dba ₃ /P(OiPr) ₃ 20 h	Pas de réaction

Conditions : 3 éq. TBAF / Reflux Dioxane

Tableau 5 : Transfert d'alkyles par couplage de Stille modifié

Il a été montré que le transfert d'alkyles primaires, même substitués, est réalisé avec de bons rendements (**Tableau 5**, essais 1 à 5). On peut remarquer que la nature du catalyseur utilisé influe sur le temps de réaction. En effet, avec des ligands phosphites ou bien sans ligand, la réaction est réalisée dans un temps de réaction beaucoup plus court (de 12 heures à 1-2 heures).

Pour compléter cette approche, le transfert d'alkyles secondaires a été étudié (**Tableau 5**, essais 6 et 7). L'encombrement stérique des groupements n'a pas permis de réaliser la réaction, ceci même en cherchant à diminuer la gêne stérique sur l'étain et sur le palladium.

I. 4. Transfert de méthyle par couplage de Stille modifié

A partir de ces résultats, le Laboratoire a envisagé de transférer le groupement méthyle via le monoorganoétain (**40**) correspondant (**Schéma 42**).

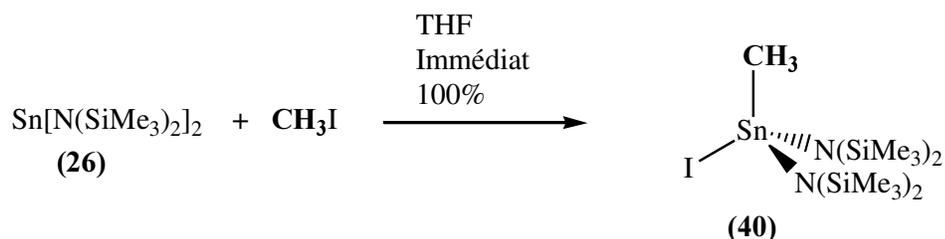
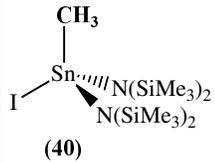
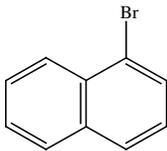
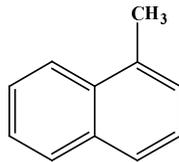
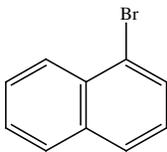
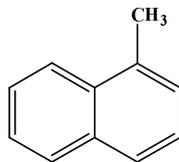
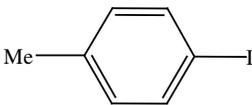


Schéma 42 : Formation du iodo-bis(N,N-bis(triméthylsilyl)amino)méthylétain (**40**)

Celui-ci est obtenu quantitativement par addition oxydante du iodométhane sur le stannylène de Lappert (**26**). La formation du monoorganoétain est quasi instantanée, ce qui est un point très important dans l'optique de l'application en radiosynthèse.

Les premiers résultats obtenus (**Tableau 6**) sont très encourageants. En effet, le transfert se fait avec de très bons rendements et dans des temps de réactions qui varient selon la nature du catalyseur employé.

Essai	Stannique	Substrat	Ligands	Temps	Produit
1	 (40)		PPh ₃	4 h	 (41) 91 %
2	(40)		P(OiPr) ₃	18 min	 (41) 92 %
3	(40)		Sans	5 min	 (42) 86 %

Conditions : Pb₂dba₃ / 3 éq. TBAF / Reflux Dioxane

Tableau 6 : Transfert de méthyle par couplage de Stille modifié

Il est important de noter que les temps de réaction sont plus rapides que ceux décrits dans la littérature (**Schéma 43**). En effet, généralement les transferts d'alkyles mettent en jeu le tétraméthylstannane ou le tétrabutylstannane avec des halogénures d'aryle ou de benzyle à haute température ou avec des temps de réaction longs.⁶⁶ L'introduction de groupements électrodonneurs (méthoxyles, hydroxyles) sur la chaîne alkyle transférable a permis d'activer les stannanes correspondants.⁶⁶ De plus l'augmentation de la coordination intramoléculaire de l'étain a permis d'accélérer la cinétique de l'étape de transmétallation et de transférer un groupement méthyle avec de bons rendements (de 56% à 94%) mais dans des temps de réaction qui restent élevés (de 75,7 heures à 105,12 heures).⁶⁷

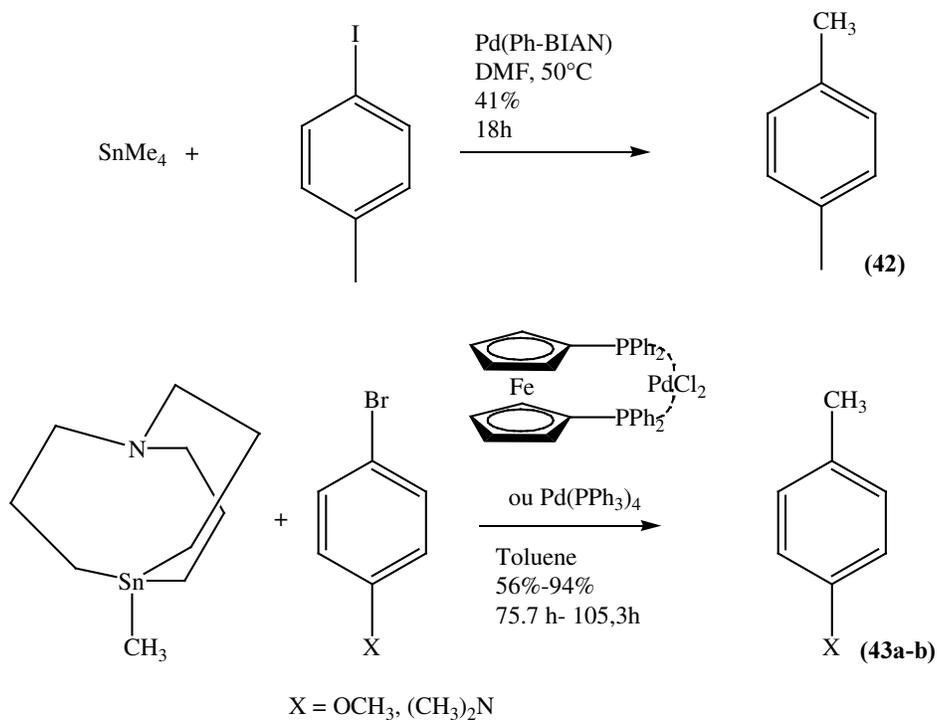


Schéma 43 : Transfert de méthyle décrits dans la littérature

Dans notre cas les temps de réaction deviennent compatibles avec l'utilisation de radioisotopes de courte durée de vie lorsqu'on utilise des ligands phosphites, ou bien sans ajout de ligands.

Nous avons donc complété ces études préliminaires du transfert de méthyle afin d'optimiser le temps de réaction et ainsi déterminer les conditions de couplage optimales pour une utilisation en radiosynthèse.

II. Transfert de méthyle sur des modèles aromatiques et hétéroaromatiques

Nous avons utilisé les conditions opératoires mises au point au Laboratoire (trois équivalents de fluorure de tétrabutylammonium pour former l'espèce hypervalente dans le dioxane au reflux) et nous nous sommes intéressés à l'influence de la nature du catalyseur sur le temps de réaction à partir de molécules simples de type halogénoaromatique ou halogénohétéroaromatique.

II. 1. Ligand : triphénylphosphine

Dans un premier temps, nous avons utilisé le bis(triphénylphosphine)palladium comme catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$. Il est formé in situ à partir du bis(tridibenzylidèneacétone)dipalladium Pd_2dba_3 et de deux équivalents de triphénylphosphine PPh_3 par atome de palladium. Ce rapport est lié à l'équilibre aboutissant à la formation du catalyseur actif par perte de deux ligands (**Schéma 44**):

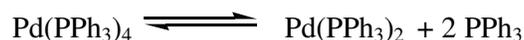


Schéma 44 : Formation du catalyseur actif

Dans ce cas, il est important de limiter l'excès de ligand dans le milieu réactionnel. En effet les études de Farina¹¹⁶ ont montré qu'un excès de ligand comme PPh_3 , qui augmentent la densité électronique du palladium, ralentit le couplage. L'excès de ligands fortement coordonnés au palladium joue à plusieurs niveaux de la réaction. D'une part cela défavorise l'équilibre aboutissant à la formation du catalyseur actif $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$. D'autre part, l'excès de ligand dans des solvants polaires (DMF, HMPT) défavorise la formation de l'espèce catalytique solvatée postulée pour être plus active dans l'étape de transmétallation.¹¹⁷ Enfin cela ralentit également l'élimination réductrice de type dissociatif.^{60, 61}

Dans ces conditions, le couplage du 2-bromonaphtalène avec le monoorganoétain (**40**) nécessite un temps de réaction de 4 heures pour que la disparition du réactif soit totale (**Schéma 45**).

116. V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem.Soc.*, **1991**, *113*, 9585.

117. V. Farina, S. Kupadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5905.

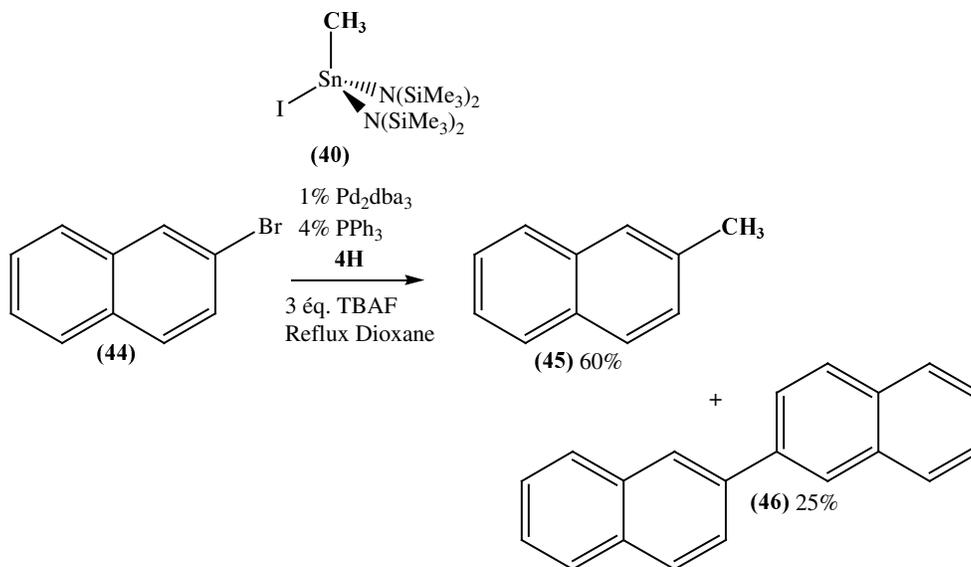


Schéma 45 : Couplage du 2-bromonaphtalène utilisant le ligand PPh₃

Le transfert du groupement méthyle pour former le méthylnaphtalène correspondant **(45)** s'effectue avec un rendement de 60% et s'accompagne de la formation du produit d'homocouplage substrat-substrat **(46)** dans des proportions non négligeables (25%).

Afin de favoriser la perte des ligands pour former le catalyseur actif, nous avons utilisé le chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium ^(II) Pd(PPh₃)₂Cl₂ comme précatalyseur. Le catalyseur actif est alors obtenu par perte des deux atomes de chlore après deux étapes de transmétallation successives avec le monoorganoétain suivi de la perte d'éthane par élimination réductrice (**Schéma 46**).

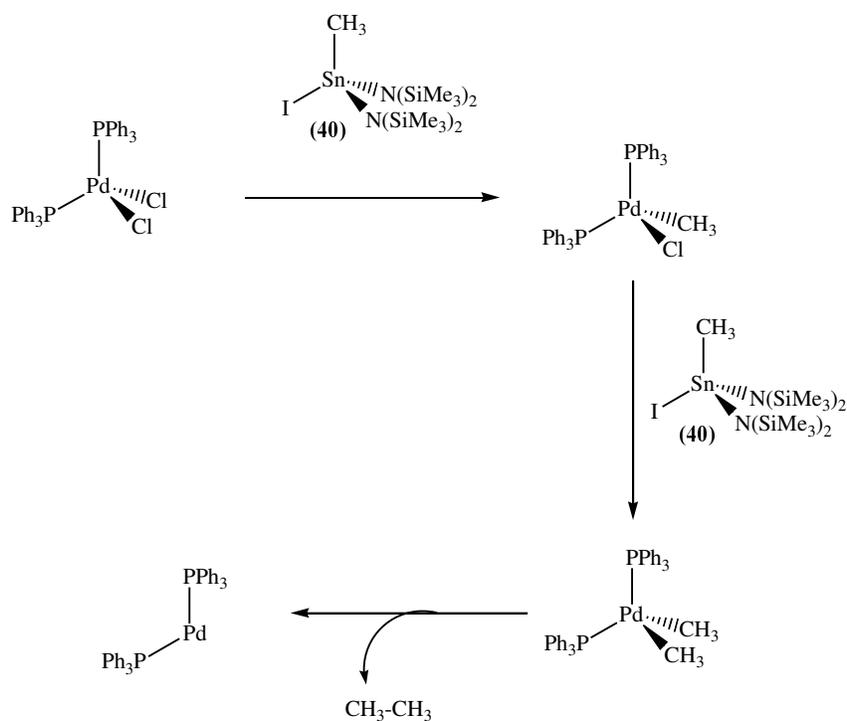


Schéma 46 : Formation du catalyseur actif à partir du pré-catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

Les résultats sont regroupés dans le tableau 7.

Essai	Stannique	Substrat	Temps	Produits
1	 (40)	 (44)	30 min	 (45) 91% + (46) 2%
2	(40)	 (47)	15 min	 (48) 82% + (49) Traces

Conditions : 1% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 3 éq. TBAF, Reflux dioxane

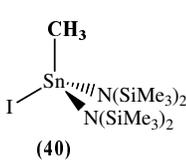
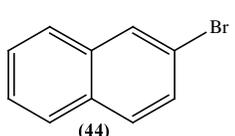
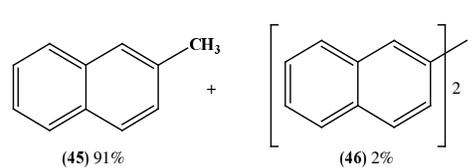
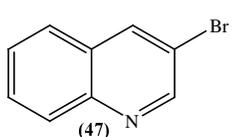
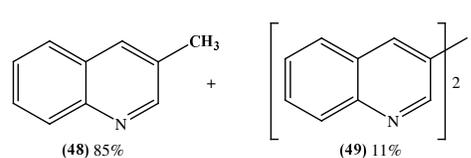
Tableau 7 : Résultats obtenus avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ comme pré-catalyseur

Dans le cas du 2-bromonaphtalène (**44**), le changement de précatalyseur a conduit à un gain de temps important. La disparition du réactif est huit fois plus rapide (30 minutes). De plus le rendement en produit méthylé (**45**) est amélioré (91%) (**Tableau 7**, essai 1). La proportion du produit issu de l'homocouplage diminue fortement. Avec la 2-bromoquinoléine (**47**), le transfert de méthyle se fait avec un rendement correct (82%), dans un temps de réaction plus court (15 minutes) (**Tableau 7**, essai 2).

Nous avons cherché à diminuer le temps de réaction tout en conservant de bons rendements. Pour cela nous avons étudié l'influence de la nature du ligand.

II. 2. Ligand : phosphite

Nous nous sommes tournés vers des ligands qui augmentent peu la densité électronique du palladium et favorisent ainsi l'étape de transmétallation du cycle catalytique. Les phosphites, ligands σ donneur/ π attracteur, nous ont semblé de bons candidats (**Tableau 8**).

Essai	Stannique	Substrat	Ligand	Temps	Produits
1	 (40)	 (44)	P(OMe) ₃	30 min	 (45) 91% (46) 2%
2	(40)	(44)	P(OiPr) ₃	20 min	(45) : 54% (46) : 1%
3	(40)	 (47)	P(OiPr) ₃	5 min	 (48) 85% (49) 11%

Conditions : 1% Pd₂dba₃, 4% P(OR)₃, 3 éq. TBAF, Reflux dioxane

Tableau 8 : Influence de la nature du ligand phosphite

Avec le 2-bromonaphtalène (**44**), les ligands triisopropylphosphites nous ont permis de diminuer le temps de réaction de 10 minutes par rapport aux ligands triméthylphosphites. Cependant on peut remarquer que les rendements ont aussi diminué (**Tableau 8**, essais 1 et 2) ; on passe de 91% à 54% pour le 2-méthylnaphtalène (**45**). Ceci peut s'expliquer par l'encombrement stérique généré par le ligand autour du palladium. On définit ainsi l'angle de cône θ du ligand L^{118} qui correspond à l'angle d'un cône cylindrique englobant le ligand L, et centré à 2.28 Å du centre de l'atome se coordinant au palladium. Plus l'angle θ est grand, plus l'encombrement stérique induit par ce ligand au niveau du palladium est important (**Figure 11**). Dans notre cas les ligands triméthylphosphites et triisopropylphosphites ont respectivement un angle $\theta = 107^\circ$ et $\theta = 130^\circ$. Ainsi l'encombrement stérique généré par les ligands triisopropylphosphites autour du palladium étant plus important, le rendement de couplage diminue.

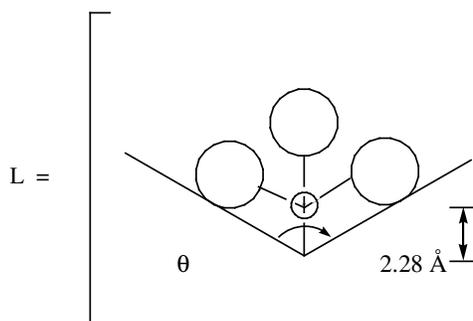


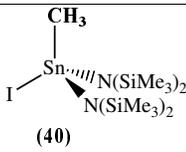
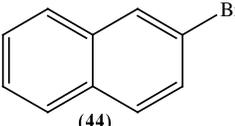
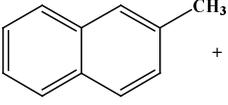
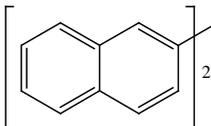
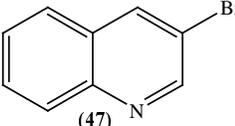
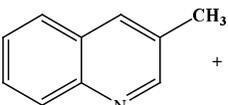
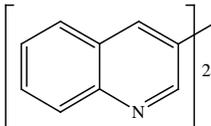
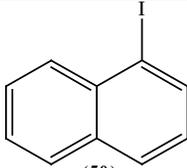
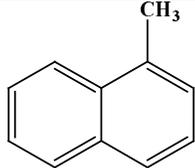
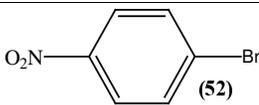
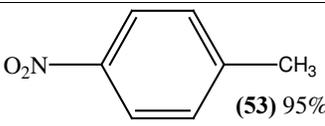
Figure 11 : Cône du ligand

Lorsque la 2-bromoquinoléine (**47**) est soumise à la réaction de couplage, le temps de réaction passe à 5 minutes (**Tableau 8**, essai 3) et le rendement est élevé (85%).

On peut noter que quelque soit le composé utilisé, la réaction d'homocouplage persiste avec des rendements moyens à faibles.

II. 3. En l'absence de ligands

Les études préliminaires effectuées au Laboratoire ont montré que le transfert du groupement méthyle par couplage de Stille modifié peut se faire sans ajouter de ligand dans le milieu (**Tableau 5**, essai 4). Pour compléter ces études, nous avons étudié l'influence de l'utilisation du pré-catalyseur sans ajout de ligand sur le temps de réaction et nous avons cherché à réduire ce temps (**Tableau 9**).

Essai	Stannique	Substrat	Conditions	Produits
1			Pd ₂ dba ₃ (1%) 2 h	 (45) 70% +  (46) 0%
2	(40)	(44)	Pd ₂ dba ₃ (2%) 1 h 30	(45) : 60% (46) : 30%
3	(40)	(44)	Pd ₂ dba ₃ (5%) 5 min	(45) : 90% (46) : Traces
4	(40)		Pd ₂ dba ₃ (5%) 2 min	 (48) 90% +  (49) Traces
5	(40)		Pd ₂ dba ₃ (1%) 2 h	 (51) 60%
6	(40)	(50)	Pd ₂ dba ₃ (2%) 1 h	(51) : 60%
7	(40)	(50)	Pd ₂ dba ₃ (5%) 2 min	(51) : 100%
8	(40)		Pd ₂ dba ₃ (1%) 30 min	 (53) 95%

Conditions : 3 éq. TBAF, Reflux dioxane

Tableau 9 : Influence du précatalyseur seul

Il apparaît que le transfert de méthyle pallado catalysé sans ajout de ligands permet de transférer le groupement méthyle avec de bons rendements quelque soit le type de substrat, électrodonneur ou électroattracteur.

Si on utilise 1% de catalyseur la conversion totale des substrats électrophiles est relativement longue (**Tableau 9**, essais 1, 5 et 8). Il faut cependant remarquer que la cinétique des couplages est de type logarithmique. Pour l'ensemble des substrats, le taux de conversion est de 70% à 80% pour une période de 10 à 20 minutes de réaction. Pour améliorer la cinétique de la réaction, nous avons augmenté la quantité de catalyseur (**Tableau 9**, essais 2, 3, 4, 6 et 7). Le temps de couplage devient alors très rapide lorsqu'on utilise 5% de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium.

Dans l'objectif final d'appliquer le couplage de Stille modifié au transfert du groupement méthyle marqué, la quantité de catalyseur utilisée ne sera pas un facteur limitant. En effet les radiosynthèses se font dans les conditions de haute dilution (cf Chapitre 2) où l'ensemble des réactifs sont en très large excès par rapport au précurseur marqué. Nous avons montré que dans des conditions non réactives l'augmentation du catalyseur favorise la cinétique de la réaction et non la formation de réactions secondaires gênantes.

De plus l'absence de ligands toxiques comme les phosphines ou les phosphites est toujours appréciable en vue de l'application « *in vivo* » des radiosynthèses. Les étapes de purification et de conditionnement sont ainsi facilitées.

Nous avons donc appliqué notre méthodologie à la synthèse de modèles marqués au carbone-11.

III. Transfert de méthyle en chimie du carbone-11

Le radiomarquage au carbone-11 a été mis au point (solvant, température, temps) en laboratoire « tiède », c'est à dire avec une faible quantité de radioactivité (~5 mCi de [¹¹C]-iodométhane).

III. 1. Radiosynthèse du iodo-bis(N,N-bis(triméthylsilylamino))[¹¹C]-méthylétain

Le réactif stannylé marqué au carbone-11 est préparé par réaction du stannylène de Lappert (**26**) avec le [¹¹C]-iodométhane, lui même obtenu à partir du [¹¹C]-dioxyde de carbone.

Le carbone-11 est produit par le cyclotron selon la réaction nucléaire ¹⁴N (p, α)¹¹C. La cible remplie d'azote contenant 0,5% d'oxygène, est irradiée par un faisceau de protons d'énergie 18 MeV (**Schéma 47**) pour conduire au [¹¹C]-dioxyde de carbone.



Schéma 47 : Production du [¹¹C]-dioxyde de carbone

Le [¹¹C]-dioxyde de carbone obtenu est transféré sous courant d'azote dans le laboratoire où est situé le montage pour la radiosynthèse. La formation du [¹¹C]-iodométhane se fait alors en deux étapes (**Schéma 48**):

1. Le [¹¹C]dioxyde de carbone est réduit avec de l'hydruure de lithium aluminium.
2. L'alcoolate formé est transformé avec de l'acide iodhydrique en [¹¹C]iodométhane.

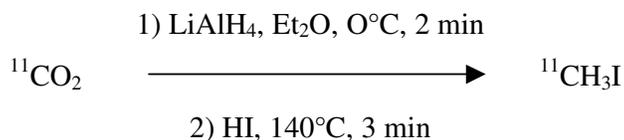


Schéma 48 : Formation du [^{11}C]-iodométhane

La synthèse du [^{11}C]-iodométhane est ainsi réalisée en moins de douze minutes à partir de la fin de l'irradiation de la cible. Puis le [^{11}C]-iodométhane obtenu, est distillé vers le réacteur contenant le stannylène de Lappert (**26**) pour former instantanément le monoorganoétain marqué (**Schéma 49**).

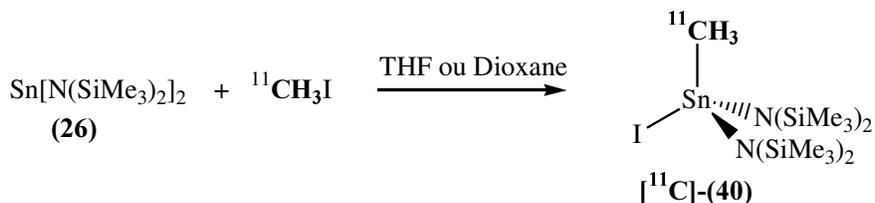


Schéma 49 : Formation du iodo-bis(N,N-bis(triméthylsilylamino))[^{11}C]méthylétain [^{11}C]-**(40)**

Ne pouvant être ni isolé ni caractérisé, nous avons contrôlé la formation de cet intermédiaire par la réaction de couplage qui suit. L'évaporation du solvant n'ayant pas été suivi d'une perte de radioactivité, nous pouvons dire que la totalité de l'iodure de méthyle marqué a été piégée. Le temps de formation du dérivé monoorganostannique est d'environ quinze minutes à partir de la fin de l'irradiation de la cible

Pour étudier la réaction de couplage de Stille en radiosynthèse, deux modes opératoires ont été mis au point lors de l'étape de la formation de l'espèce pentavalente active. Dans le premier cas, le monoorganoétain est formé dans le tétrahydrofurane puis trois équivalents de fluorure de tétrabutylammonium, par rapport au stannylène, sont ajoutés pour former l'espèce hypervalente. Le solvant est ensuite évaporé et le dérivé obtenu est solubilisé dans du dioxane (Procédé 1, **Schéma 50**). La mesure de la radioactivité montre que la formation du monoorganoétain est totale. Dans le second cas, le monoorganoétain est formé directement dans le dioxane puis le fluorure de tétrabutylammonium est ajouté (Procédé 2,

Schéma 50). Ce procédé permet un gain de temps et de manipulation appréciable en chimie de carbone-11.

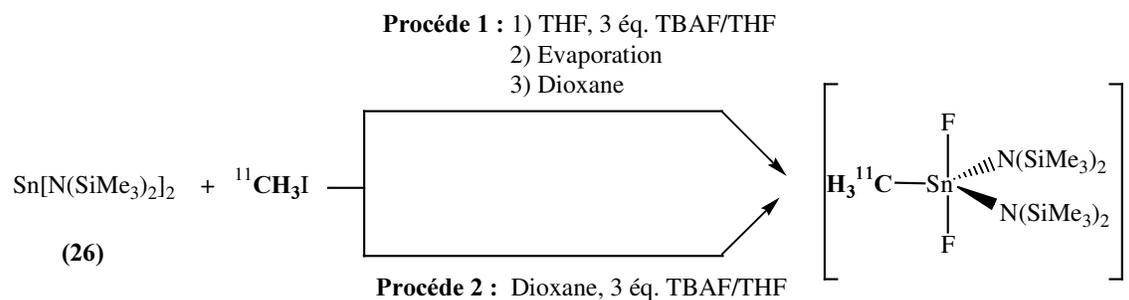
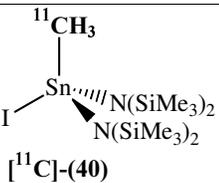
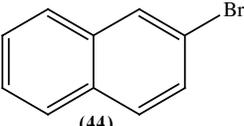
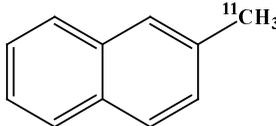
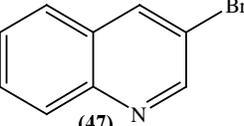
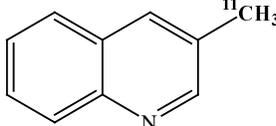
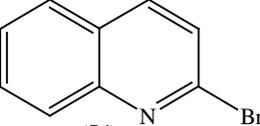
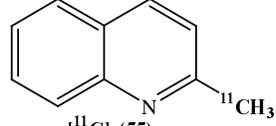


Schéma 50 : Procédés utilisés lors de la radiosynthèse de l'espèce active

III. 2. Couplage de Stille

Le catalyseur Pd_2dba_3 et l'électrophile RX , en solution dans le dioxane, sont additionnés dans le milieu réactionnel précédent. Le mélange est alors chauffé au reflux du solvant durant cinq minutes en réacteur clos, puis hydrolysé par ajout d'eau.

Nous avons étudié le couplage sur des modèles simples utilisés dans les réactions de couplage mises au point en chimie du carbone-12 (**Tableau 10**).

Essai	Stannique	Substrat	Procédé	Produit	% Conversion*
1	 [¹¹ C]- (40)	 (44)	1	 [¹¹ C]- (45)	100 %
2	[¹¹ C]- (40)	(44)	2	[¹¹ C]- (45)	60 %
3	[¹¹ C]- (40)	 (47)	1	 [¹¹ C]- (48)	97 %
4	[¹¹ C]- (40)	(47)	2	[¹¹ C]- (48)	74 %
5	[¹¹ C]- (40)	 (54)	1	 [¹¹ C]- (55)	98 %

*Taux de conversion déterminé par HPLC, % déterminé par rapport au [¹¹C]iodométhane

Tableau 10 : Couplage du [¹¹C]-**(40)** sur des molécules modèles

Le taux de conversion est déterminé par HPLC par élution du mélange réactionnel radioactif avec le produit de référence méthylé détecté en U. V. Le rapport entre les intégrations des pics radioactifs nous permet de déterminer les taux d'alkylation. Pour le procédé 1, ceux-ci sont supérieurs à 97% (**Tableau 10**, essais 1, 3 et 5) quelque soit l'électrophile modèle. Avec le procédé 2 nous avons rencontré des difficultés de reproductibilité et le gain de temps ne s'est pas avéré très significatif (2 à 3 minutes). Il a donc été abandonné. Compte tenu du très large excès de l'électrophile et du catalyseur par rapport au [¹¹C]-iodométhane, la formation des produits d'homocouplage non marqués en quantité variable a été observée. Cependant le produit voulu est facilement séparable des produits secondaires lors de l'étape de purification par chromatographie liquide.

L'ensemble des étapes de synthèse depuis la fin de l'irradiation se déroule en environ trente minutes, temps total convenable en radiosynthèse.

IV. Conclusion

Les résultats antérieurs obtenus au Laboratoire ont montré que le couplage de Stille modifié permet de transférer des groupements alkyles primaires avec de bons rendements. Nous avons poursuivi cette étude dans le but de développer une méthodologie visant à transférer un groupement méthyle aussi bien dans des conditions de chimie classique que dans des conditions de chimie radioactive. Le réactif clé est le monoorganoétain obtenu à partir du stannylène de Lappert et de l'iodure de méthyle.

En chimie non radioactive, l'étude de la réaction de transfert de méthyle a été réalisée en utilisant des électrophiles bromés aromatiques (benzène, naphtalène) ou hétéroaromatiques (quinoléine). L'influence de la nature du catalyseur et du ligand a été particulièrement étudiée, dans le but d'obtenir un couplage quantitatif dans des temps de réaction les plus courts possibles. Nous avons montré que les transferts de méthyle peuvent être réalisés dans les conditions optimales suivantes : 5% Pd₂dba₃, dioxane, 101°C. Selon la nature de l'électrophile, les rendements sont de 90 à 100% dans des temps de réaction de 2 à 5 minutes.

Les conditions déterminées en chimie non radioactive ont été transposées en chimie du carbone-11. Le réactif stannylé marqué est préparé instantanément par réaction entre le [¹¹C]-iodométhane, obtenu à partir du [¹¹C]-dioxyde de carbone fourni par le cyclotron, et le stannylène de Lappert. Les conditions optimales de radiosynthèse mises au point sur des électrophiles aromatiques (naphtalènes) et hétéroaromatiques (quinoléines) sont : chauffage du réactif marqué et de l'électrophile dans le dioxane en présence de Pd₂dba₃ à 150°C durant 5 minutes. Les taux de conversion sont compris entre 97 et 100%. Le temps total de radiosynthèse ne dépasse pas 30 minutes.

Devant ces résultats encourageants, nous avons envisagé d'appliquer cette méthodologie à des composés biologiquement actifs pour pouvoir par la suite les utiliser en tomographie par émission de positons. Notre attention s'est portée sur le développement et le marquage au carbone-11 d'antagonistes des récepteurs NK3. En effet, les implications biologiques de ces récepteurs sont nombreuses et présentent un intérêt croissant.

Chapitre 4 :

Transfert de méthyle pour le développement de radioligands des récepteurs NK3

Au cours du chapitre précédent, nous avons montré qu'il été possible de transférer un groupement méthyle via le couplage de Stille modifié aussi bien en chimie du carbone-12 qu'en chimie du carbone-11. Les réactions se font avec des temps de réaction courts et de bons rendements. Nous avons alors cherché à appliquer notre méthodologie à des molécules biologiquement actives qui pourront être utilisées par la suite en imagerie médicale TEP.

Ainsi au cours de ce chapitre, nous présenterons les cibles biologiques que nous avons retenues ainsi que leurs intérêts biologiques. Avant de discuter les réactions de transfert de méthyle en chimie du carbone-12 et en chimie du carbone-11, nous exposerons les résultats obtenus lors des étapes de préparations des électrophiles correspondants, précurseurs au couplage. Enfin les études biologiques menées sur les composés cibles afin de déterminer leurs activités biologiques seront présentées.

I. Récepteurs NK3 et choix de la structure 2-phényl-4-quinoléine carboxamide

I. 1. Neurokinines et récepteurs NK

Les neurokinines (ou tachykinines) désignent un ensemble de peptides qui ont en commun les cinq acides aminés de la partie carboxy terminale de leur séquence : -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. L'acide aminé X est soit aromatique (Phe, Tyr), soit aliphatique (Val, Ile).¹¹⁸ Les différentes neurokinines présentent des activités biologiques voisines, mais elles diffèrent par l'intensité de leur réponse. Celle-ci est déterminée par la nature de l'acide aminé X.

Chez les mammifères, il existe cinq neurokinines : la Substance P (SP), la Neurokinine A (NKA) ou substance K (SK), la neurokinine B (NKB) ou neuromédine (NMK), le neuropeptide K (NPK) et le neuropeptide γ (NP γ) (**Figure 12**).

118. U. S. von Euler, J. H. Gaddum, *J. Physiol.*, **1931**, 72, 74.

119. J. E. Maggio, *Ann. Rev. Neurosc.*, **1988**, 11, 13.

SP :	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln- Phe- Phe-Gly-Leu-Met-NH₂
NKA :	His-Lys-Thr-Asp-Ser- Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂
NKB :	Asp-Met-His-Asp-Phe- Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂
NPK :	Asp-Ala-Asp-Ser-Ser-Ile-Glu-Lys-Gln-Val-Ala-Leu-Leu-Lys-Ala-Leu-Tyr-Gly-His- Gly-Gln-Ile-Ser-His-Lys-Arg-Thr-Asp-Ser- Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂
NPY :	Asp-Ala-Gly-His-Gly-Glu-Ile-Ser-His-Lys-Arg-His-Lys-Thr-Aps-Ser- Phe-Val-Gly- Leu-Met-NH₂

Figure 12 : Structures des Neurokinines chez les mammifères

La Substance P (découverte dès 1931)¹¹⁸, la Neurokinine A (NKA), et la neurokinine B (NKB) sont distribuées à la fois dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP). Elles ont un rôle de neuromédiateurs excitateurs, et sont impliquées dans des processus physiologiques comme la vasodilatation et la contraction musculaire. De plus elles semblent agir comme messagers entre le système nerveux et le système immunitaire.¹¹⁹

Des études ont montré que ces neuropeptides exercent leur activité biologique par l'intermédiaire de trois récepteurs couplés à la protéine G^{120,121,122} appelés NK1, NK2, et NK3. Ils ont été clonés et leur structure a été identifiée.¹²² Les trois ligands endogènes peuvent interagir avec chacun des récepteurs, mais il existe des liaisons agoniste-récepteur préférentielles. Ainsi, la substance P se lie préférentiellement aux récepteurs NK1, la neurokinine A aux récepteurs NK2 et la neurokinine B aux récepteurs NK3.

A ce jour de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer leur mode d'action et les implications biologiques de la substance P et des récepteurs NK1.^{123,124,125,126} Par contre relativement peu d'études se sont développées autour des autres neurokinines et récepteurs. Une des raisons peut être le manque de ligands sélectifs puissants, en particulier antagonistes, actuellement disponible.

120. Y. Nakata, H. Tanaka, Y. Morishima, T. Segawa, *J. Neurochem*, **1988**, 50, 522.

121. H. P. Too, M. R. Hanley, *Biochem. J.*, **1988**, 252, 545.

122. S. Nakanishi., *Ann. Rev. Neurosc.*, **1991**, 14, 123.

123. L. Quartara, C. A. Maggi, *Neuropeptides*, **1997**, 31(6), 357.

124. J. C. Beaujouan, M. Saffroy, Y. Torrens, J. Glowinski, *J. Neurochem.*, **2000**, 75, 1015.

125. Y. Takeuchi, E. F. B. Shands, D. D. Beusen, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3609.

126. A. von Spreher, M. Gerspacher, G. P. Anderson, *R. I. Drugs Review neurokinin Antagonists*, **1998**, 1, 73.

127. M. C. Pritchard, P. Boden, *Drugs Future*, **1995**, 20 (11), 1163.

128. X. Langlois, C. Wintmolders, P. Riele, J. E. Leysen, M. Jurzak, *Neuropharmacol.*, **2001**, 40, 242.

I. 2. Structure et distribution des récepteurs NK3

Le récepteur NK3 humain est un peptide composé de 465 amino acides.¹²⁷ Les principales caractéristiques de ces séquences sont :¹²⁸

- La présence de sept régions transmembranaires hydrophobes, constituées chacune de 20 à 25 résidus, dont les parties amino-terminales sont extracellulaires et les parties carboxy-terminales sont cytoplasmiques.
- La présence de boucles intra- et extracellulaires reliant les sept régions transmembranaires entre elles.
- La présence de sites de N-glycosylation sur la partie amino-terminale extracellulaire.
- La présence de résidus serine et thréonine, sites potentiels de phosphorylation par l'intermédiaire des groupements OH, sur les parties carboxy-terminale cytosolique.

Les récepteurs NK3 chez les mammifères sont exprimés au niveau des systèmes nerveux central et périphérique. Cependant la distribution cérébrale varie d'une espèce animale à l'autre. Elle a été étudiée par autoradiographie, par l'expression de l'ARNm codant pour le récepteur, et par immunohistochimie.

Globalement des études chez le petit animal (rat, cobaye ou gerbille) ont montré que les récepteurs NK3 sont présents au niveau :^{128, 129, 130, 131, 132}

- Du rhinencéphale.
- Du télencéphale dont : le cortex, le striatum, l'hippocampe, les amygdales.
- Du diencephale, notamment l'hypothalamus.

129. M. Saffroy, J. C. Beaujouan, Y. Torrens, J. Besseyre, L. Bergstrom, J. Glowinski, *Peptides*, **1988**, 9, 227.

130. T. V. Dam, R. Quirion, E. Escher, *Brain Res.*, **1990**, 506, 175.

131. M. M. Dielt, J. M. Palacios, *Brain Res.*, **1991**, 539, 211.

132. M. Massi, I. Panocka, G. de Caro, *Peptide*, **2000**, 21, 1597.

133. Y. Koutcherov, K. W. S. Ashwell, G. Paxinos, *Neuroreport*, **2000**, 11, 3127.

134. P. A. Tooney, G. G. Au, L. A. Chal, *Neurosci. Lett.*, **2000**, 283, 185.

135. D. Mileusnic, J. M. Lee, D. J. Magnuson, M. J. Hejna, J. E. Krause, J. B. Lorens, S. A. Lorens, *Neuroscience*, **1999**, 89, 1269.

136. G. Buell, M. F. Schulz, S. J. Arkininstall, *FEBS Lett*, **1992**, 299, 90.

137. D. Mastrengelo, R. Mathison, H. J. Huggel, *Eur. J. Pharmacol.*, **1986**, 134, 321.

138. K. Tsuchida, R. Shigemoto, Y. Yokota, S. Nakanishi, *Eur. J. Biochem.*, **1990**, 193, 751.

- Du mésencéphale dont : le noyau interpédonculaire, le noyau du raphé.
- Du métencéphale.
- Du myelencéphale.

Chez l'homme, ce n'est que très récemment que les récepteurs NK3 ont été localisés : ^{133, 134, 135}

- Dans le cortex (zones frontale, sensorimotrice, temporale, entorhinale)
- Dans l'hippocampe
- Dans l'hypothalamus
- Dans la substance blanche

Dans le système nerveux périphérique, les récepteurs NK3 sont distribués au niveau : ^{136, 137, 138}

- De la vessie
- Du foie
- Du rein
- Du colon
- Des poumons

I. 3. Implications biologiques des récepteurs NK3 et de la neurokinine B

Les neurokinines en général, et la neurokinine B en particulier sont impliquées dans de nombreux processus physiopathologiques. Elles interviennent dans des phénomènes d'inflammation, l'asthme, ^{139, 140, 141} la polyarthrite rhumatoïde, les maladies de l'intestin. Elles ont également un rôle dans la transmission de la douleur, la migraine, la contraction des muscles lisses, ¹⁴² la vasodilatation, et la sécrétion salivaire.

-
139. G. Tamura, K. Sakai, Y. Taniguchi, *J. Exp. Med.*, **1989**, 159, 69.
 140. S. Daoui, E. Naline, V. Lagente, X. Emonds-Alt, C. Advenier, *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, 130, 49.
 141. S. Daoui, A. Ahnaou, E. Naline, X. Amonds-Alt, V. Lagente, C. Advenier, *Eur. J. Pharmacol.*, **2001**, 433, 199.
 142. M. C. Pritchard, P. Boden, *Drugs Future*, **1995**, 20 (11), 1163.
 143. K. Keegan, G. N. Woodruff, R. D. Pinnock, *Brit. J. Pharmacol.*, **1992**, 105, 3.
 144. X. Langlois, P. R. Riele, C. Wintmolders, J. E. Leysen, M. Jurzak, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **2001**, 299, 712.
 145. M. Massi, I. Panocka, G. De Caro, *Peptides*, **2000**, 21, 1597.
 146. M. Massi, I. Panocka, I. Lapo, T. Swiederski, B. Sadowski, *Peptides*, **2001**, 22, 1037.
 147. G. A. M. Giardina, H. M. Sarau, C. Farina, A. D. Medhurst, M. Grugni, L. F. Raveglia, D. B. Schmidt, R. Rigolio, M. Luttman, V. Vacchiotti, D. W. P. Hay, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1794.

Il a été montré que les récepteurs NK3 interviennent dans la nociception, la stimulation comportementale, la neuroprotection et la neuromodulation des systèmes riches en dopamine, sérotonine, noradrénaline, et opioïde.^{143, 144, 145} Le rôle des récepteurs NK3 dans des pathologies telles que l'anxiété, la dépression.^{145, 146} et les maladies neurodégénératives (Alzheimer ou Parkinson)^{142, 147} ou comportementales (Schizophrénie) est fortement suggéré.

Au bilan, à ce jour, les informations concernant la localisation, la fonction physiologique et la participation dans les pathologies des récepteurs NK3, en particulier chez l'homme, sont loin d'être complètes. Leur visualisation par imagerie in vivo permettrait d'une part de confirmer ou non les données actuelles de la littérature, et d'autre part d'avancer dans la compréhension de leurs rôles biologiques.

I. 4. Ligands des récepteurs NK3

Une des raisons pouvant expliquer les difficultés et le retard rencontré dans les études biologiques des récepteurs NK3, est le manque de ligands puissants et sélectifs actuellement disponibles. Depuis dix ans, la recherche d'antagonistes est de plus en plus active, ces composés ouvrant de grands champs d'application thérapeutiques et cliniques dans des domaines tels que l'asthme, les rhumatismes, l'inflammation, la schizophrénie, la nociception et les désordres neuronaux.

I. 4.1. Antagonistes Peptidiques

Les premiers antagonistes des récepteurs NK3 publiés correspondent à des peptides dérivés de la séquence N-terminale des neurokinines NKA et NKB. L'équipe de Drapeau¹⁴⁸ a développé en 1990 des antagonistes dérivés des séquences NKA (4-10) et NKB (4-10) en remplaçant un ou plusieurs résidus. Ainsi le résidu Val en position 7 est remplacé par un résidu Trp ou MePhe et le résidu Gly en position 8 est remplacé par le résidu β -Ala. Les antagonistes des récepteurs NK3 ont donc pour structure [Trp⁷, β -Ala⁸]-NKA (4-10) (**56**) et [MePhe⁷, β -Ala⁸]-NKB (4-10) (**57**) (**Figure 13**).

148. G. Drapeau, N. Rouissi, F. Nantel, N. E. Rhaleb, C. Tousignant, D. Regoli, *Regul. Pept.*, **1990**, *31*, 125.

149. J. M. Stables, S. Arkinstall, I. J. M. Beresford, P. Seale, P. Ward, R. M. Hagan, *Neuropeptides*, **1993**, *24*, 232.



Figure 13 : Structure des antagonistes peptidiques [Trp⁷, β-Ala⁸]-NKA (4-10) (56) et [MePhe⁷, β-Ala⁸]-NKB (4-10) (57)

Plus récemment, les modifications structurales des neurokinines ont abouti à la formation de l'antagoniste GR-138676 (58) (Figure 14). Pour ce composé, les auteurs ont étudié l'influence de la conformation du peptide sur l'activité biologique.¹⁴⁹ Lorsque cet octapeptide est utilisé pour déplacer la liaison d'un agoniste spécifique des récepteurs NK3, le senktide, il induit une forte réponse antagoniste (pK_B = 8.24). Cependant il en est de même avec les récepteurs NK1 (pK_B = 8.26). Le manque de sélectivité a limité son utilisation.

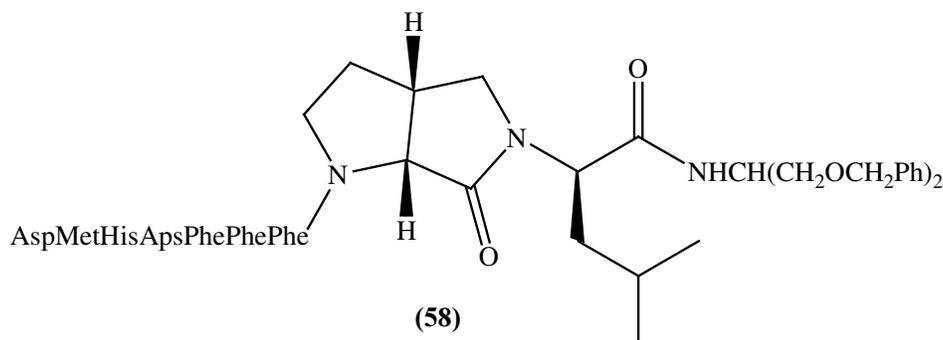


Figure 14 : Antagoniste peptidique GR-138676 (58)

L'équipe de Pritchard a par la suite développé une série de dipeptides.¹⁵⁰ Les principaux composés sont : le PD-154740 (59), le PD-156319 (60) et le PD-157672 (61) (Figure 15). Ils présentent une bonne affinité et une bonne sélectivité pour les récepteurs NK3 humains.

150. P. Boden, J. M. Eden, J. Hodgson, D. C. Horwell, W. Howson, J. Hughes, A. T. McKnight, K. Meecham, M. C. Pritchard, J. Raphy, G. S. Ratcliffe., N. Suman-Chauhan, G. N. Woodruff, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4 (14), 679.

151. X. Emonds-Alt, D. Bichon, J. P. Ducoux, M. Heaulme, B. Miloux, M. Poncelet, V. Proietto, D. V. Broeck, P. Vilain, G. Neliat, P. Soubrié, G. Le Fur, J.C. Brelière, *Life Science.*, **1995**, 56 (1), PL27-32.

152. F. Oury-Donat, P. Carayon, O. Tihurneyssen, V. Pailhon, X. Emonds-Alt., P. Soubrié, G. Le Fur, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1995**, 274, 148.

PD-154740 (59) :	Boc(S)Phe(R) α MePheNH(CH ₂) ₈ OH	IC ₅₀ = 40
PD-156319 (60) :	Boc(S)Phe(R) α MePheNH(CH ₂) ₈ CONH ₂	IC ₅₀ = 39
PD-157672 (61) :	Boc(S)Phe(R) α MePheNH(CH ₂) ₇ NHCONH ₂	IC ₅₀ = 16

Figure 15 : Antagonistes peptidiques **PD-154740 (59)**, **PD-156319 (60)** et **PD-157672 (61)**
(NK3 humain /IC₅₀ nM)

I. 4. 2. Antagonistes Non Peptidiques

Un des premiers antagonistes non peptidiques des récepteurs NK3 a été décrit en 1995.¹⁵¹ Le SR-142801 (**62**), également appelé osanetant (**Figure 16**) possède une structure de type pipéridine. C'est un antagoniste puissant et sélectif à la fois « *in vitro* » et « *in vivo* ». Il possède une affinité de Ki₅₀ = 0.2 nM avec les récepteurs NK3 du cerveau chez le cobaye, le gerbille et l'homme (**Tableau 11**).^{151, 152}

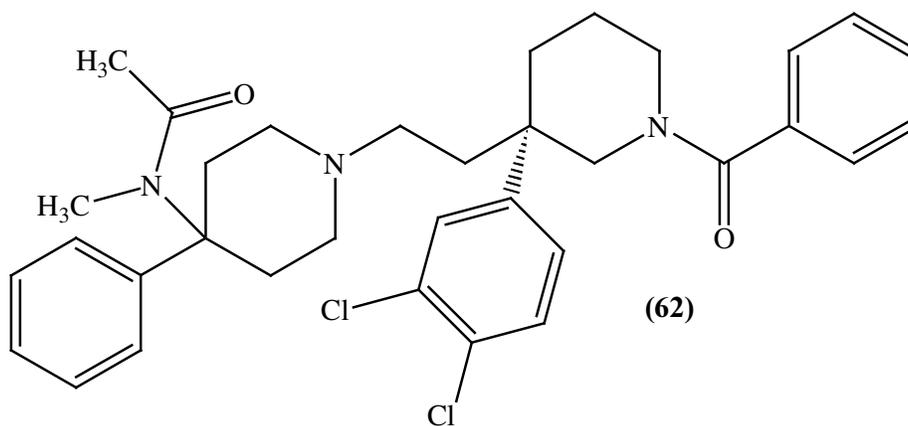


Figure 16 : Antagoniste non peptidique **SR-142801 ou Osanetant (62)** (hNK3 : Ki = 0.21
nM)

Organe	Récepteur	SR-142801 (62) Ki (nM)
Cortex cérébrale rat	NK1	> 2000
Appareil urinaire rat	NK2	100 ± 9
Cortex cérébrale rat	NK3	15 ± 3
Cortex cérébrale cobaye	NK3	0.11 ± 0.01
Cortex cérébrale gerbille	NK3	0.42 ± 0.04
Homme (exprimé dans les cellules CHO)	NK3	0.21 ± 0.03

Tableau 11 : Constante d'inhibition (Ki) du SR-142801 (62**) lors des essais de liaisons radiochimiques**

Actuellement l'osanetant (**62**) est en phase III de développement clinique pour le traitement de la schizophrénie. Il est capable de traverser la barrière hématoencéphalique. Il a été marqué au tritium pour étudier la distribution des récepteurs NK3 sur des coupes de cerveaux chez les petits animaux (gerbilles, cobayes, rats).^{128, 144}

A partir de la structure du SR-142801 (**62**), l'équipe de Harrison¹⁵³ a mis au point une série de composés (**63a-e**) pour lesquels le résidu phényl-acétamidopipéridine initial a été remplacé par des cycles pipéridines différemment substitués (**Figure 17**). L'évaluation biologique de ces composés montre que l'affinité vis à vis des récepteurs NK3 humains est conservée, mais est fortement diminuée par rapport au SR-142801 (**62**).

153. T. Harrison, M. P. G. Korsgaard, C. J. Swain, M. A. Cascieri, S. Sadowski, G. R. Seabrook, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1343.

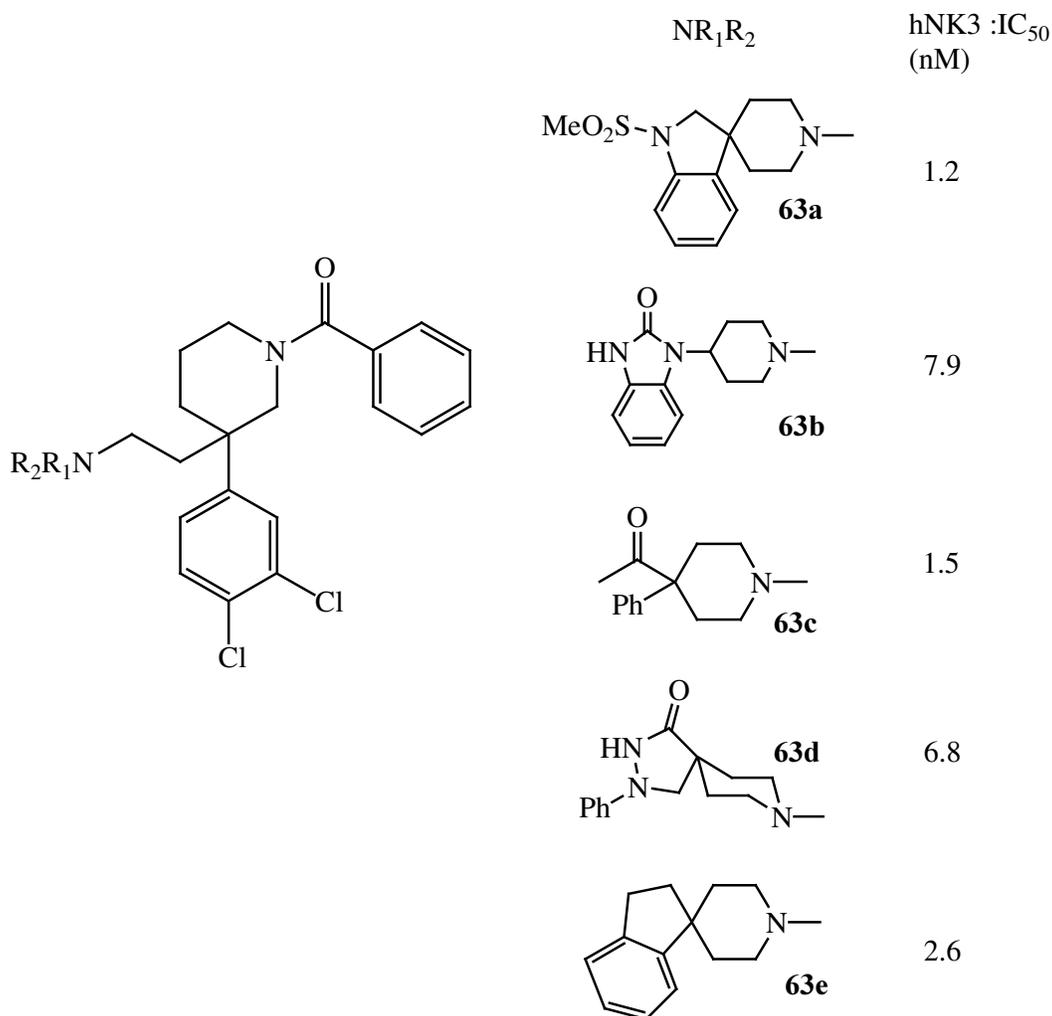


Figure 17 : Antagonistes non peptidiques développés par Harrison

La seconde famille d'antagonistes non peptidiques a été obtenue à partir des dipeptides présentés précédemment. En effet, les auteurs ont optimisé l'affinité du composé PD-157672 (**61**) avec les récepteurs. Ils ont étudié l'influence de la nature du groupement N-terminal ainsi que celle de la chaîne latérale du résidu MePhe. De ces travaux, un antagoniste non peptidique et sélectif des récepteurs NK3 a ainsi été mis au point : le PD-161182 (**64**) (**Figure 18**).^{154, 155} Il présente cependant une affinité plus faible (hNK3 : IC₅₀ = 7,3 nM) vis à vis des récepteurs NK3 humains que le SR-142801 (**62**).

154. P. Boden, J. M. Eden, J. Hodgson, D. C. Horwell, W. Howson, M. C. Pritchard, J. Raphy, N. Suman-Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5 (16), 1773.

155. P. Boden, J. M. Eden, J. Hodgson, D. C. Horwell, W. Howson, J. Hughes, A. T. McKnight, R. A. Lewthwaite, M. C. Pritchard, J. Raphy, K. Meecham, G. S. Ratcliffe, N. Suman-Chauhan, G. N. Woodruff, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1664.

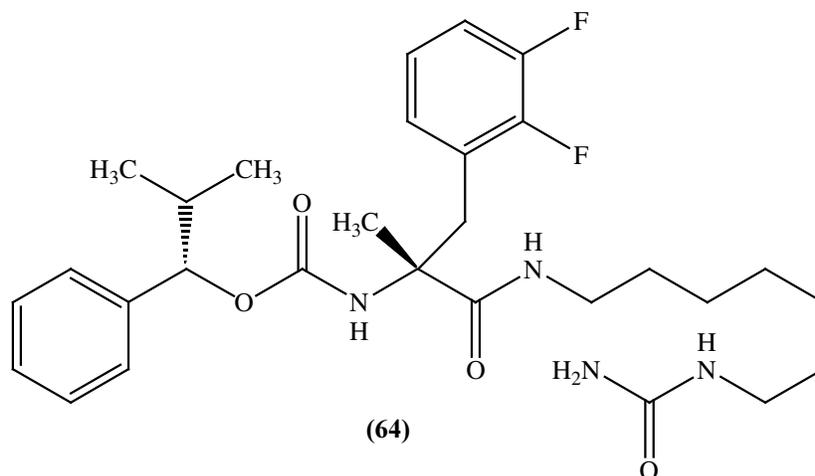


Figure 18 : Antagoniste non peptidique **PD-161182 (64)** (hNK3 : $IC_{50} = 7,3$ nM)

La dernière classe d'antagonistes correspond aux dérivés de type 2-phényl-4-quinoléinecarboxamide.^{147, 156, 157} Plus précisément, le SB-223412 (**65**) (ou le talnetant) et le SB-222200 (**66**) sont les principaux composés étudiés (**Figure 19**).

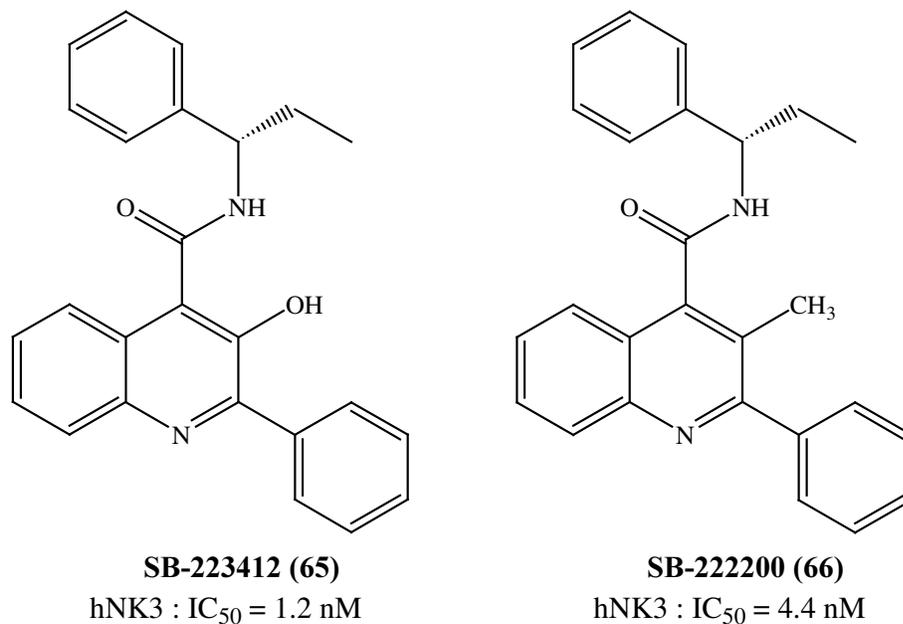


Figure 19 : Antagonistes non peptidiques **SB-223412 (65)** et **SB-222200 (66)**

156 G. A. M. Gardina, H. M. Sarau, C. Farina, D. Medhurst, M. Grugni, J. J. Foley, L. F. Raveglia, D. B. Schmidt, R. Rigolio, M. Vassalo, V. Vecchiotti, D. W. P. Hay, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39 (12), 2281.

157 G. A. M. Gardina, H. M. Sarau, C. Farina, D. Medhurst, M. Grugni, J. J. Foley, L. F. Raveglia, D. B. Schmidt, R. Rigolio, D. Grazian, M. Luttmann, S. Cavagnera, V. Vecchiotti, D. W. P. Hay, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1053.

Des études pharmacologiques et pharmacocinétiques^{158, 159} ont montré que ce sont des composés aussi affins que le SR-142801 (**62**) et sélectifs vis à vis des récepteurs NK3 (**Tableau 12**). Ils sont métaboliquement stables, et pénètrent efficacement dans le système nerveux central. De plus la liaison formée avec le récepteur a l'avantage d'être réversible.

	hNK3 Ki	hNK2 Ki	hNK1 Ki
SB-223412 (65)	1.0 ± 0.1	144 ± 22	> 100000
SB-222200 (66)	4.2 ± 0.6	277 ± 57	> 100000

Tableau 12 : Constante d'inhibition (Ki) lors des essais de liaisons radiochimiques sur les cellules CHO

Actuellement le SB-223412 (**65**) est en développement clinique phase II pour le traitement de la schizophrénie.

I. 5. Conclusion : choix des structures 2-phénylquinoléine -4N-carboxamides

Les composés SB-223412 (**65**) et SB-222200 (**66**) présentent les caractéristiques suivantes : affinité, sélectivité vis à vis des récepteurs NK3, stabilité métabolique, biodisponibilité élevée, action antagoniste, passage de la barrière hémato-encéphalique. L'ensemble de ces propriétés font de ces composés des outils de choix pour étudier les récepteurs NK3 dans les processus physiologiques et physiopathologiques, notamment au niveau du système nerveux central, et des candidats potentiels comme radioligands destinés à l'imagerie cérébrale. A ce jour, aucun radioligand des récepteurs NK3 n'a été développé pour des études par imagerie "in vivo".

De plus les structures quinoléine carboxamides présentent l'avantage par rapport au SR-142801 (**62**) de permettre d'envisager l'introduction d'un atome émetteur de positons, en particulier le carbone-11, dans différentes positions (**Figure 20**):

158. H. M. Sarrau, D. E. Griswold, B. Bush, W. Potts, P. Sandhu, D. Lundberg, J. J. Foley, D. B. Schmidt, F. W. Edward, D. M. Lenox, J. L. Jeffrey, R. G. Whitmore, F. C. Barone, A. D. Medhurst, M. A. Luttmann, G. A. M. Giardina, D. W. P. Hay, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **2000**, 295, 373.

159. H. M. Sarrau, D. E. Griswold, W. Potts, J. J. Foley, D. B. Schmidt, F. Webb, M. B. Brawner, N. A. Elshourbagy, D. M. Lenox, J. L. Jeffrey, R. G. Whitmore, F. C. Barone, A. D. Medhurst, M. A. Luttmann, G. A. M. Giardina, D. W. P. Hay, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **1997**, 281, 1303.

- Soit au niveau du groupement méthyle en position 3 du SB-222200 (**66**).
- Soit sur l'une des positions 5, 6, 7, ou 8 du cycle quinoléique, sous la forme d'un groupement méthyle, conduisant à la formation d'analogues méthylés du SB-222200 (**66**) ou du SB-223412 (**65**). Des études de relation structure-activité ont montré que la liaison avec le récepteur est établie par le cycle pyridinique et ses substituants en position 2, 3 et 4.^{50,51} L'introduction de ce groupement ne devrait alors pas modifier l'affinité de la molécule avec les récepteurs NK3. La modification structurale apportée au SB-222200 (**66**) ne devrait modifier uniquement que la lipophilie du composé, sans altérer l'affinité.

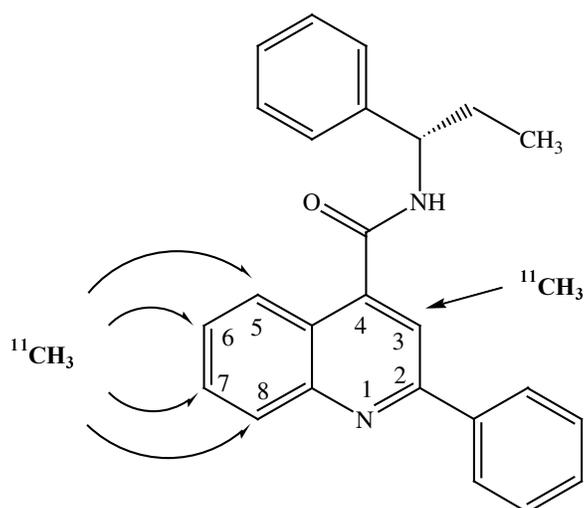


Figure 20 : Sites possibles pour introduire un groupement méthyle marqué

Nous avons envisagé d'étudier l'introduction d'un groupement méthyle marqué au carbone-11 en utilisant le transfert par couplage de Stille modifié sur un précurseur halogéné (iodé ou bromé) étudié au chapitre précédent (**Schéma 51**).

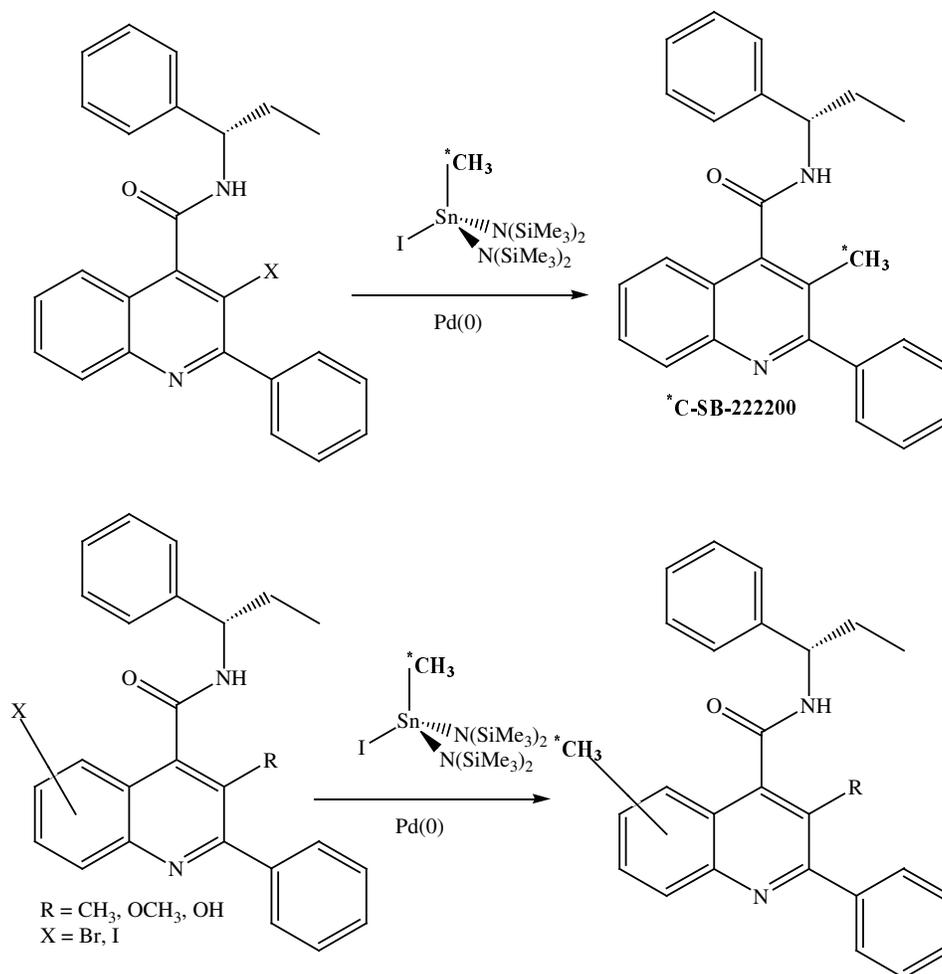


Schéma 51 : Schéma synthétique envisagé

Ainsi notre travail s'est décomposé en quatre points :

1. La synthèse du SB-222200 (**66**), composé de référence.
2. La synthèse des précurseurs halogénés du SB-222200 et des analogues méthylés sur le cycle benzénique de la quinoléine, nécessaires au couplage.
3. L'étude des conditions de couplage en chimie du carbone-12 et du carbone-11.
4. L'évaluation biologique des nouveaux composés afin de déterminer si il y a ou non conservation de l'affinité.

II. Synthèse du SB-22200 (66) et du précurseur bromé

Le SB-22200 (**66**) et son précurseur bromé en position 3 sont décrits dans la littérature.^{160, 156} Dans le but de disposer du SB-22200 (**66**) comme référence et de son précurseur pour l'étude du couplage, nous avons repris leur synthèse en reproduisant les méthodes décrites. Nous n'avons pas cherché à développer une méthode originale.

II. 1. Synthèse du SB-22200 (66)

La synthèse du SB-22200 (**66**) est décrite pour la première fois en 1996 par l'équipe de Giardina.¹⁵⁶ Elle met en jeu deux étapes successives (**Schéma 52**):

- 1) La formation de l'acide 3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**67**) à partir de l'isatine par réaction de Pfitzinger.
- 2) La formation du **SB-22200 (66)** par couplage avec la (*S*)-1-phénylpropylamine.

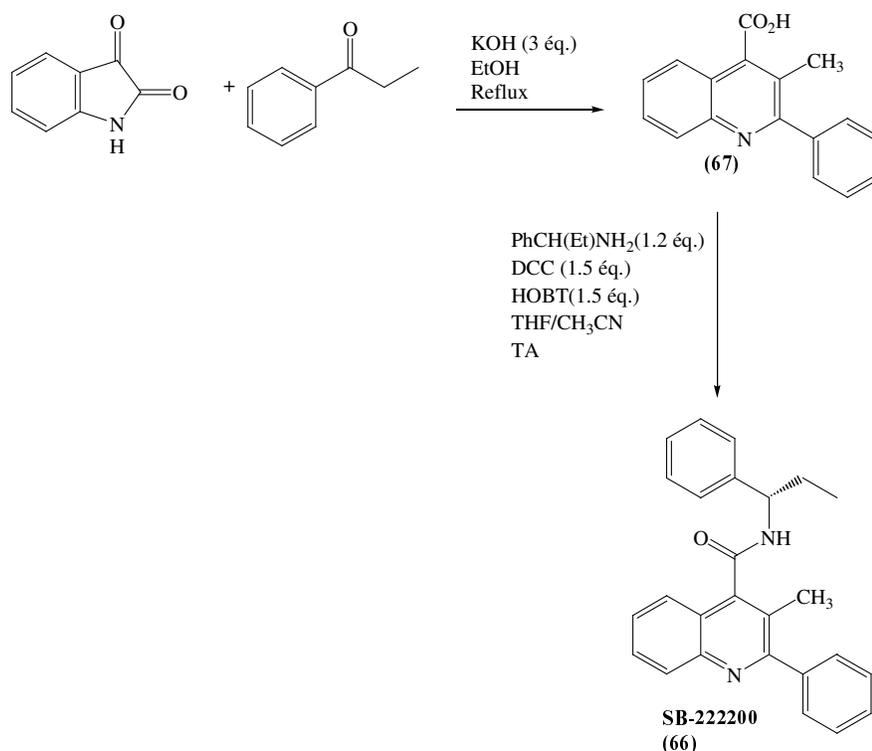


Schéma 52 : Synthèse du SB-22200 (66)¹⁵⁶

160. L. F. Raveglia, G. A. M. Giardina, M. Grugni., R. Rigolio, C. Farina, *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 5557.

Les auteurs obtiennent l'acide (**67**) correspondant avec 90% de rendement lors de la première étape à partir de l'isatine en présence de 3 équivalents d'hydroxyde de potassium au reflux de l'éthanol. L'étape d'amidation se fait avec un rendement compris entre 50% et 80% de rendement, en présence de 1.5 équivalents de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 1.5 équivalents d'hydroxybenzotriazole (HOBT) comme agent d'activation.

Lorsque nous avons repris ce schéma synthétique, nous avons effectué la première étape exactement dans les mêmes conditions réactionnelles, et nous avons obtenu l'acide (**67**) correspondant avec 86% de rendement. Pour la seconde étape, nous avons utilisé la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) comme agent d'activation à la place de la DCC. Nous avons obtenu le SB-222200 (**66**) avec 76% de rendement. Cela correspond aux résultats décrits dans la littérature. Nous disposons ainsi d'une référence pour la suite de nos travaux.

II. 2. Synthèse du précurseur bromé

L'électrophile bromé (**70**) nécessaire au couplage a été synthétisé par Raveglia.^{147, 160} Trois étapes sont nécessaires (**Schéma 53**) :

- 1) La formation de l'acide 3-amino-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**68**) à partir de l'isatine par réaction de Pfitzinger.
- 2) La formation de l'acide 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**69**) par réaction de Sandmeyer.
- 3) La formation du composé (**70**) par couplage avec la (S)-1-phénylpropylamine en présence chlorure d'oxalyle ou de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et d'hydroxybenzotriazole (HOBT).

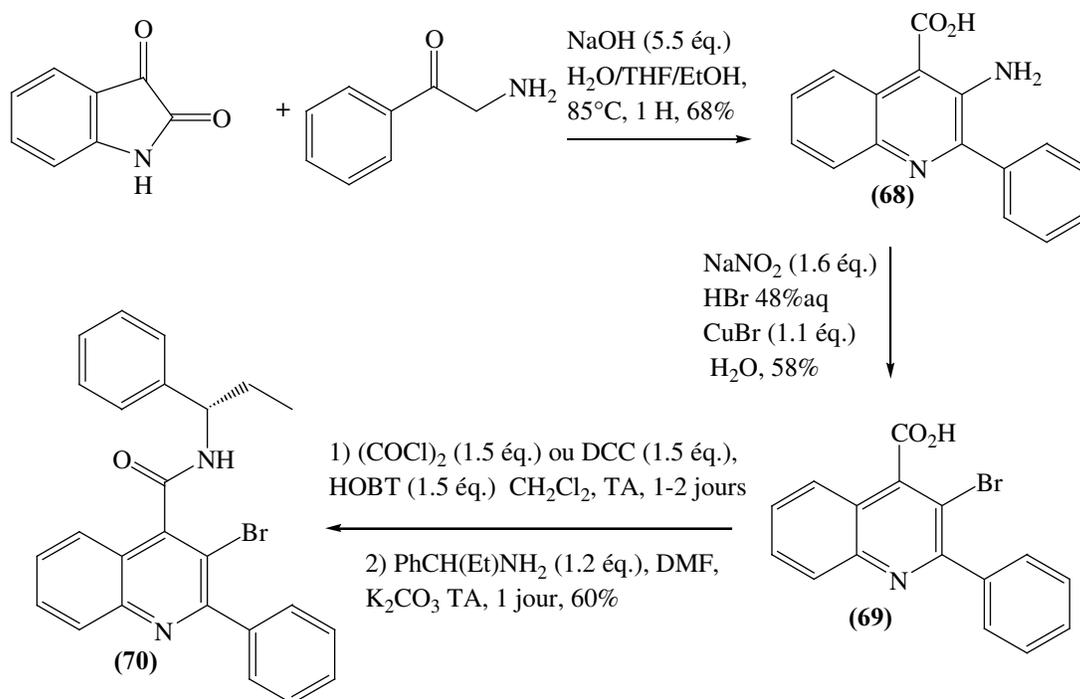


Schéma 53 : Synthèse de l'intermédiaire bromé (**70**) décrite par Raveglia^{147, 160}

Chaque étape est décrite par les auteurs avec de bons rendements (de 58 à 68%), sans difficultés de purification.

Nous avons donc repris ce schéma synthétique afin de préparer le précurseur bromé (**70**) nécessaire au couplage.

II. 2. 1. Etape 1 : Formation de l'acide 3-amino-2-phénylquinoléinyl-4-carboxylique (**68**)

Dans les conditions précédemment décrites (5.5 équivalents NaOH, H₂O/EtOH/THF, 85°C, 1h) les auteurs obtiennent l'acide (**68**) par réaction entre l'isatine et l' α -aminoacétophénone avec 68 % de rendement. Au Laboratoire nous ne sommes pas parvenus à obtenir de tels résultats, ceci quelque soit le temps de réaction (**Tableau 13**, essais 1 à 3).

Nous avons testé les conditions réactionnelles décrites par Giardina et al.¹⁵⁶ pour la première synthèse du SB-2222000 (**66**). Le changement de la nature de la base (KOH) et du solvant de réaction (EtOH) nous ont permis d'améliorer le rendement (**Tableau 13**, essais 4 à 6). Les conditions optimales ont été obtenues en utilisant 7 équivalents d'hydroxyde de

potassium et 1.7 équivalents d' α -aminoacétophénone au reflux de l'éthanol durant trois jours (**Tableau 13**, essai 7, 56%).

Essai	Base	Amine (x éq.)	Solvant	Temps	Rendement
1	NaOH (5.5 éq.)	1.2	H ₂ O/EtOH/THF	1 h 30	3 %
2	NaOH (5.5 éq.)	1.2	H ₂ O/EtOH/THF	2 h	11 %
3	NaOH (5.5 éq.)	1.2	H ₂ O/EtOH/THF	1 nuit	19 %
4	KOH (3 éq.)	1.2	EtOH	3 jours	43 %
5	KOH (5 éq.)	1.2	EtOH	3 jours	43 %
6	KOH (7 éq.)	1.2	EtOH	3 jours	38 %
7	KOH (7 éq.)	1.7	EtOH	3 jours	56 %

Tableau 13 : Formation de l'acide 3-amino-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**68**)

II . 2. 2. Etape 2 : Formation de l'acide 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**69**)

Pour la deuxième étape, la réaction de Sandmeyer décrite par les auteurs¹⁵⁷ utilise le nitrite de sodium dans l'acide bromohydrrique à 0°C pour convertir le groupement amino en sel de diazonium, puis celui ci est traité avec du bromure cuivreux à température ambiante. L'ensemble de la solution est ensuite chauffé au reflux pendant 1 heure (**Schéma 54**).

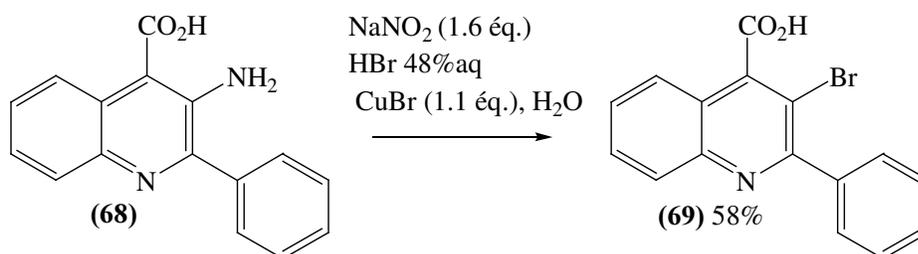


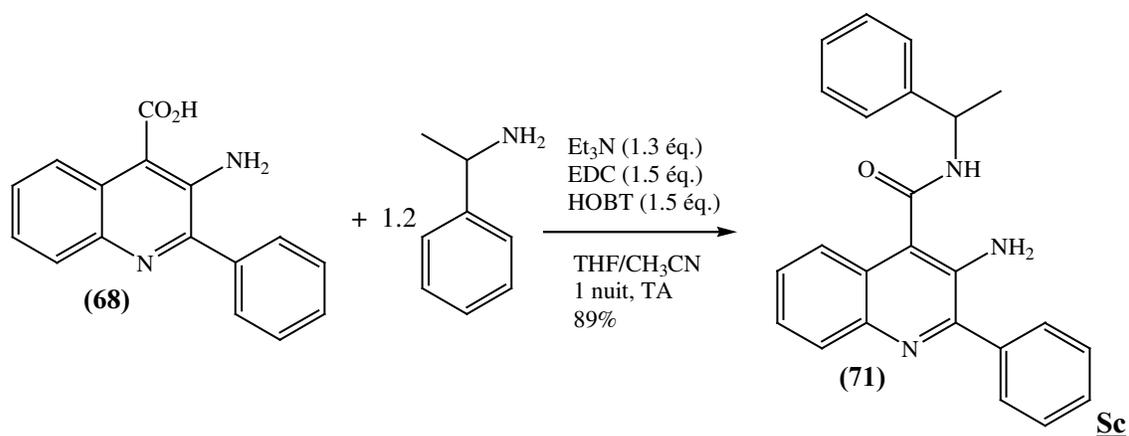
Schéma 54 : Réaction de Sandmeyer décrite par Ravégli¹⁵⁷

Essai	NaNO ₂ (x éq.)	Réactif bromé	Solvant	Température (°C)	Temps
1	1.6	HBr 48% CuBr (1.5 éq.)	H ₂ O	80	1 h
2	1.6	HBr 48% CuBr (1.5 éq.)	H ₂ O	80	2 h
3	1.6	HBr 48% CuBr (1.6 éq.)	H ₂ O	80	1 h
4	1.6	HBr 48% CuBr (1.6 éq.)	H ₂ O	80	16 h
5	1.6	HBr 48% CuBr (1.6 éq.)	H ₂ O	80	24 h
6	1.6	HBr 48% CuBr (1.6 éq.)	H ₂ O	80	3 jours
7	1.6	HBr / acide acétique CuBr (1.6 éq.)	CH ₂ Cl ₂	40	3 h

Tableau 14 : Conditions utilisées pour la réaction de Sandmeyer

Dans ces conditions, nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé (**69**) (**Tableau 14**, essai 1). Ni l'augmentation de la quantité de bromure cuivreux (**Tableau 14**, essais 1 et 4) ni celle du temps de réaction ne nous ont permis d'obtenir le dérivé bromé voulu. Le changement de la nature du solvant (**Tableau 14**, essai 7) n'a pas modifié la réactivité du milieu. Dans tous les cas, l'amine initiale est récupérée avec un rendement très faible (<10%).

Afin de tester la différence de réactivité entre un acide carboxylique et un amide dans ces conditions, nous avons travaillé avec le composé (**71**) qui possède une structure similaire au SB-22200. Il est synthétisé avec un bon rendement (89 %) par réaction entre l'acide 3-amino-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**68**) et l' α -méthylbenzylamine en utilisant la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) comme agents d'activation (**Schéma 55**).



héma 55 : Synthèse du composé (71)

Lorsque la réaction de Sandmeyer est effectuée à partir du précurseur amide (71) dans les conditions réactions précédentes (1.6 éq. NaNO₂, 1.6 éq. CuBr, HBr), le composé bromé correspondant (72) est obtenu avec un faible rendement (20%). Cependant d'après ce résultat, il semble que la présence d'une fonction amide favorise la réaction (Schéma 56).

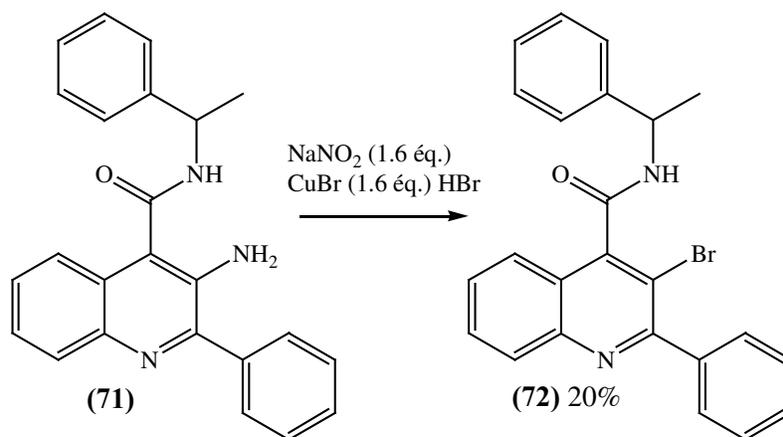


Schéma 56 : Réaction de Sandmeyer à partir de la quinoléine carboxamide (71)

Ces résultats étant insuffisants, différentes voies de synthèses ont été envisagées :

- La synthèse directe de l'acide 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (69) par réaction de Pfitzinger avec l' α -bromoacétophénone
- La bromation du groupement amino à partir du composé (71) en utilisant différents réactifs.

II. 2. 3. Réaction de Pfitzinger avec la bromoacétophénone

Dans la littérature, l'utilisation de l' α -halogénoacétophénone pour la synthèse de dérivés de type acide 3-halo-2-phénylquinoléine-4-carboxylique a été décrite.

Munson et al., en 1975, ont décrit la synthèse de dérivés 3-chloré et 3-fluoré (**73**) à partir de l'isatine correspondant dans des conditions basiques fortes (**Schéma 57**).¹⁶¹

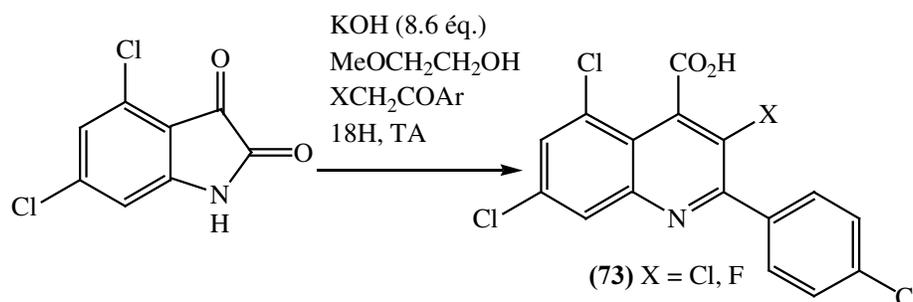


Schéma 57 : Synthèse de Munson

Nous avons appliqué cette méthodologie en utilisant l'isatine et de l' α -bromoacétophénone. Cependant nous ne sommes pas parvenus à obtenir l'acide quinoléique bromé en position 3 (**69**) (**Tableau 15**), ceci même en utilisant un milieu réactionnel plus doux.

Essai	KOH (x équ.)	Solvant	Température (°C)	Temps
1	8.6	MeOCH ₂ CH ₂ OH	TA	1 nuit
2	2	MeOCH ₂ CH ₂ OH	60	3 jours

Tableau 15 : Conditions de Munson utilisées pour former le dérivé (**69**)

La seconde méthode est décrite par l'équipe de V. G. Bundel en 1982.¹⁶² Elle met en jeu un catalyseur de transfert de phase (Et₄N⁺Br⁻) en présence de divers types de bases (KOH/K₂CO₃) dans différents solvants (H₂O/C₆H₆/DMF-CH₂Cl₂/DMF). Nous avons appliqué les différentes conditions réactionnelles, mais nous ne sommes pas parvenus à détecter ni à isoler le composé (**69**) (**Tableau 16**).

161. H. R. Munson, R. E. Johnson, J. M. Sanders, C. J. Ohnmacht, R. E. Lutz, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 1232

162. M.A. Yurovskaya, V. V. Druzhinina, Y. G. Bundel, *Chem. Heterocyclic Compd.*, **1982**, 18, 871

Essai	Base	Solvant	Température (°C)	Temps
1	50% aq. K ₂ CO ₃	DMF/CH ₂ Cl ₂	70	24h
2	50% aq. K ₂ CO ₃	DMF/CH ₂ Cl ₂	70	3 jours
3	50% aq. KOH	DMF/CH ₂ Cl ₂	70-TA	2 h-1 nuit
4	50% aq. KOH	CH ₂ Cl ₂ /THF	70	2 jours
5	50% aq. KOH	C ₆ H ₆	70	3 jours

Tableau 16 : Conditions de Bundel utilisées pour former le dérivé (69)

L'augmentation du temps de réaction ne permet pas d'évolution (**Tableau 16**, essais 1 et 2), de même que le changement de nature de la base (**Tableau 16**, essais 2 et 4).

Devant les résultats négatifs obtenus, nous avons testé divers milieux réactionnels (**Tableau 17**).

Essais	Conditions	Solvant	Température (°C)	Temps
1	NaOH (3 éq.)	EtOH/H ₂ O/THF	80	1 nuit
2	KOH (3 éq.)	EtOH	reflux	2 jours
3	KOH (1 éq.)	EtOH	reflux	2 jours
4	KOH (1 éq.)	EtOH	reflux	24 h
5	KOH (1 éq.)	EtOH	60	42 h
6	35% HCl	EtOH	reflux	42 h
7	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.)	EtOH	reflux	24 h

Tableau 17 : Conditions testées pour former le dérivé (69)

Dans les conditions réactionnelles décrites par Raveglia et al. pour la synthèse du **SB-22200 (66)** (**Tableau 17**, essais 1 et 2),^{10, 11} nous ne sommes pas parvenu non plus à isoler le composé (69). L'utilisation de conditions basiques plus douces (**Tableau 17**, essais 2 et 3 / essais 3 et 5) ou bien acides (**Tableau 17**, essais 6 et 7) ne nous a pas permis d'aboutir à la formation de dérivé voulu.

Toutes les méthodologies décrites ne nous ont pas permis d'obtenir le dérivé bromé en position 3 désiré, mais nous avons obtenu dans tous les cas, un composé commun avec des rendements faibles (de 5% à 15%), accompagné de produits de décomposition difficilement isolables et caractérisables. Différentes études analytiques (RMN, IR, SM) nous ont permis de déterminer la structure indolique du composé commun **(74)** (**Figure 21**).

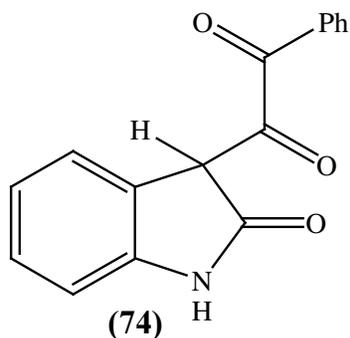


Figure 21 : Structure du composé indolique **(74)** obtenu

En effet, le spectre RMN ^1H présente sur la zone aromatique neuf protons, ce qui nous permet de penser que l'addition de l' α -bromoacétophénone s'est faite. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C présentent un proton unique, non couplé. Les déplacements chimiques (^1H $\delta = 5$ ppm, ^{13}C $\delta = 63.7$ ppm) correspondent au proton de structure indolique proposée. Le spectre I.R. ne présente pas de bandes d'absorption caractéristiques des acides carboxyliques, ce qui laisse penser que la formation de l'indole est intramoléculaire. De plus, le spectre de masse présente un pic moléculaire de 265 mais pas de pics isotopiques caractéristiques de l'atome de brome. Ceci nous laisse penser qu'il y a eu substitution du brome par les ions hydroxyles présents dans le milieu. De plus l'absence de bandes d'absorption IR et de pics RMN ^{13}C caractéristiques des alcools indique que le diol formé se déshydrate et que l'équilibre cétoénolique qui en résulte est déplacé vers la formation du composé **(74)**. Le mécanisme ci-dessous peut être envisagé (**Schéma 58**).

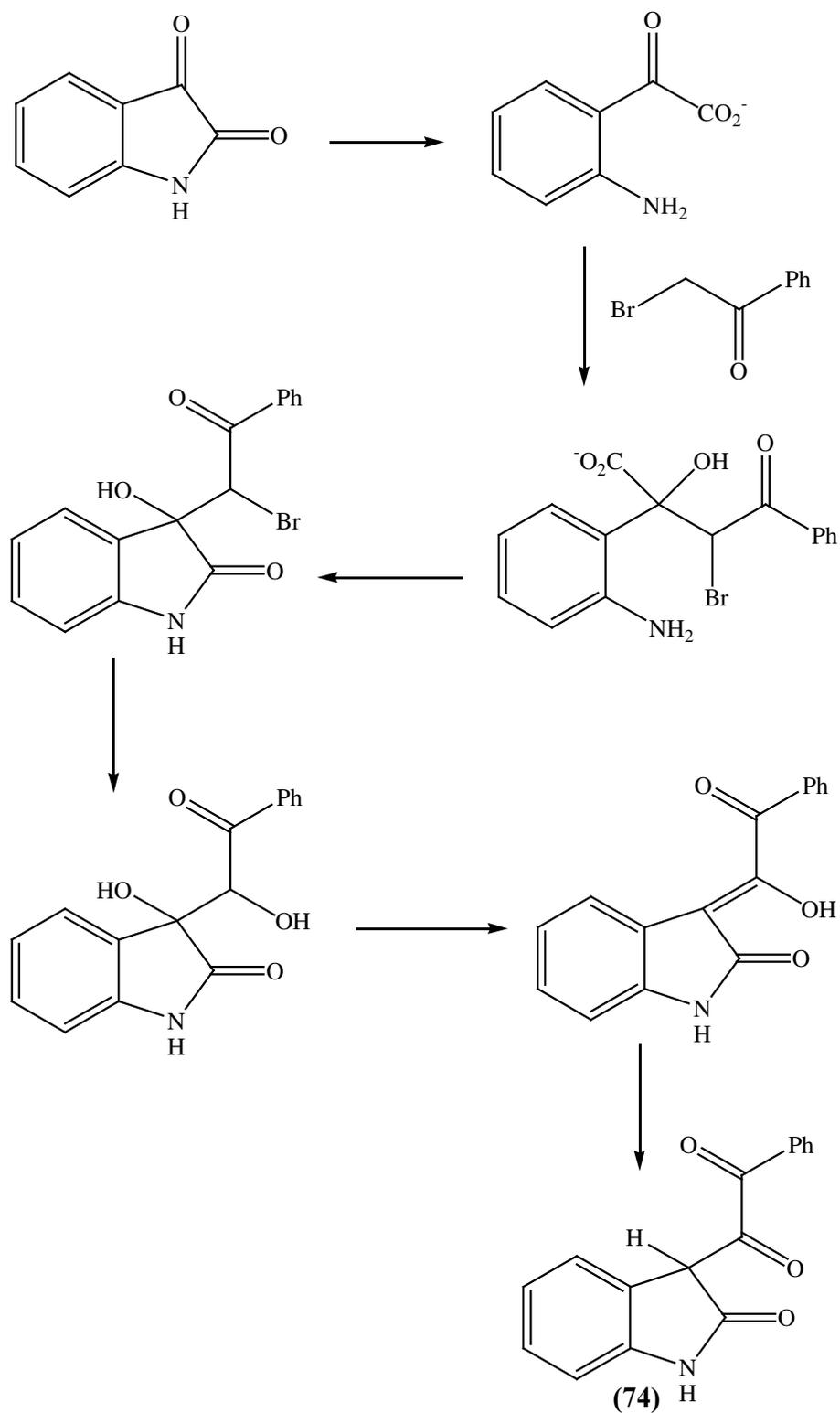


Schéma 58 : Premier mécanisme postulé pour la formation du composé (74)

Un second mécanisme est également envisageable. Il met en jeu l'addition de l' α -bromoacétophénone sur l'isatine sans ouverture préalable de celle-ci (**Schéma 59**).

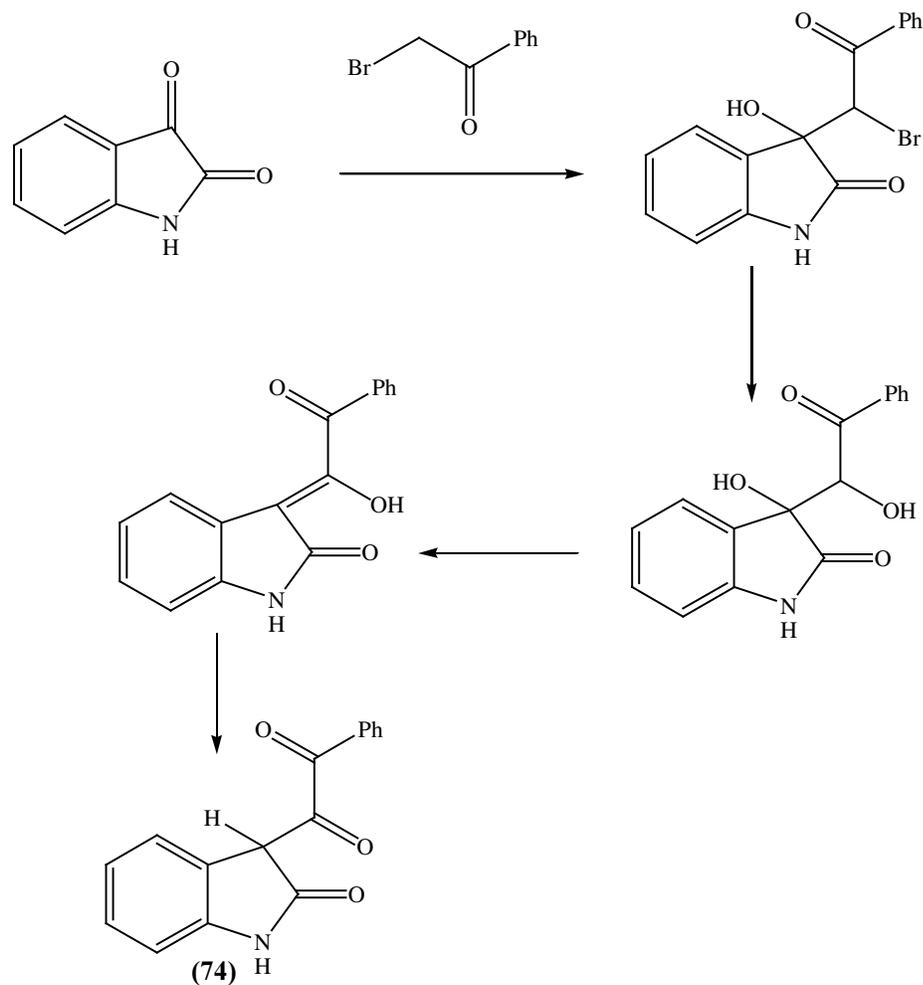


Schéma 59 : Second mécanisme postulé pour la formation du composé (74)

Devant ces résultats négatifs, la synthèse directe de l'acide 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**69**) à partir de la bromoacétophénone a été abandonnée.

II. 2. 4. Etude de la formation de 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-(*N*-(α -méthylbenzyl)carboxamide), analogue du SB-222200, par bromation de la fonction amine

Il existe plusieurs méthodes qui permettent de transformer un groupement amino NH₂ en un halogène X via la formation du sel de diazonium correspondant. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux méthodes décrites dans la littérature par Colas et Doyle.

II. 2. 4. 1. Etude dans les conditions de Colas

Dans un premier temps, nous avons cherché à isoler le sel de diazonium intermédiaire afin de s'assurer de sa formation dans le milieu réactionnel. Colas et al. ont décrit la formation d'aryldiazonium trifluoroacétates comme intermédiaires de synthèse dans les réactions de Heck.¹⁶³ Différents exemples de benzènes substitués sont mentionnés (**75a-c**) (**Figure 22**).

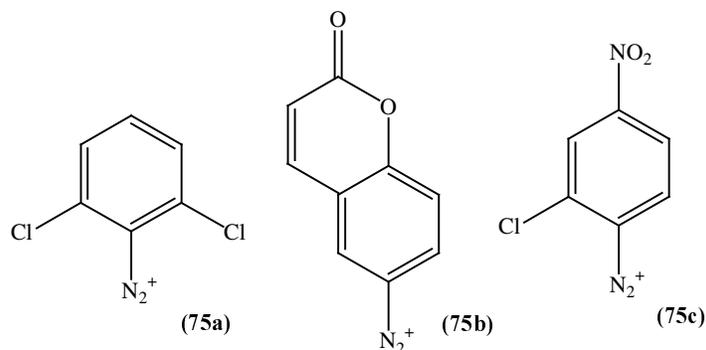
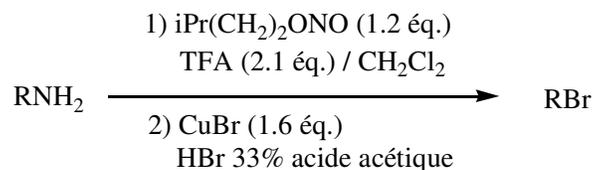


Figure 22 : Aryldiazonium trifluoroacétates décrits par Colas et al.

Ils sont synthétisés par réaction entre l'aniline correspondante et le nitrite d'isoamyle (1.2 équivalents) en présence d'acide trifluoroacétique (2.1 équivalents) dans le dichlorométhane ou un mélange dichlorométhane/acétonitrile à une certaine température. L'ajout d'éther diéthylique froid fait précipiter le sel de diazonium qui est ensuite récupéré par filtration.

Nous avons testé sur des modèles simples (aminonaphtalène, aminoquinoléine) la formation des sels de diazonium selon la méthodologie précédente. Cependant nous ne sommes pas parvenus à les isoler et à les caractériser par RMN.

Nous avons alors testé *in situ* la réactivité des sels de diazonium vis à vis du bromure cuivreux. Le tableau **18** présente les résultats obtenus dans les conditions suivantes :



¹⁶³ C. Colas, M. Goeldner, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1357

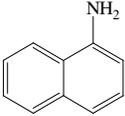
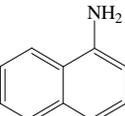
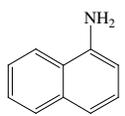
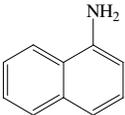
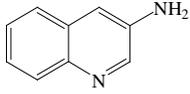
Essai	RNH ₂	Conditions	Rendement
1		1) iPr(CH ₂) ₂ ONO/TFA 0°C 1h 2) Et ₂ O -78°C 1h 3) CuBr -78°C à TA 1 nuit	0.7%
2		1) iPr(CH ₂) ₂ ONO/TFA -78°C 1h 2) Et ₂ O -78°C 1h 3) CuBr 0°C à TA 1 nuit	34%
3		1) iPr(CH ₂) ₂ ONO/TFA -78°C 1h 2) CuBr -78°C au reflux 1h30	26%
4		1) iPr(CH ₂) ₂ ONO/TFA -78°C 1h 2) CuBr -78°C au reflux 2h30	3%
5		1) iPr(CH ₂) ₂ ONO/TFA -78°C 1h 2) Et ₂ O -78°C 1h 3) CuBr 78°C au reflux 3h	3%

Tableau 18 : Résultats obtenus dans les conditions de Colas et al.

Il apparaît que le contrôle de la température lors de la formation du sel de diazonium est importante (**Tableau 18**, essais 1 et 2). De même, en l'absence de l'étape de précipitation du sel avec de l'éther diéthylique, le rendement en produit bromé chute (**Tableau 18**, essais 2, 3 et 4). Ces résultats montrent également que l'introduction d'un atome d'azote sur le cycle aromatique inhibe la réaction (**Tableau 18**, essais 5). Nous avons également étudié l'influence de la nature du contre ion (BF₃.Et₂O) ou du solvant (CH₃CN/CH₂Cl₂ 1:2), mais aucune amélioration n'a été obtenue. Il faut noter que quelques soient les conditions utilisées, le

produit désiré est obtenu avec de très nombreux sous produits difficilement séparables et caractérisables.

Lorsque le dérivé **(71)**, précurseur du composé bromé, est soumis aux conditions réactionnelles optimales précédentes, aucune évolution n'est notée, il est cependant totalement récupéré (**Schéma 60**).

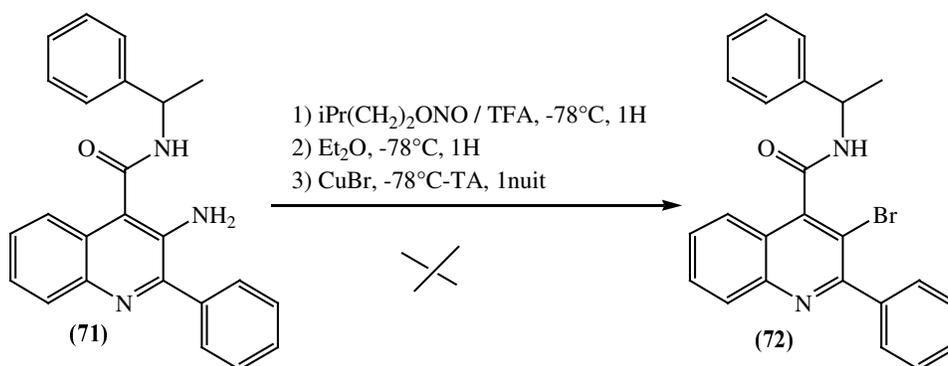


Schéma 60 : Réactivité du dérivé **(71)** dans les conditions de Colas et al.

Le manque de réactivité dans ces conditions peut être lié aux basses températures utilisées. En effet, la formation du sel de diazonium sur le composé **(71)** qui a une fonctionnalité plus importante que les modèles utilisés précédemment, semble être plus difficilement réalisée dans les conditions utilisées.

Devant ces résultats, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de bromure cuivrique, décrite à la fin des années 70 par Doyle et al.

II. 2. 4. 2. Etude dans les conditions de Doyle

Les auteurs décrivent la formation d'halogénures aromatiques en utilisant le nitrite de *tert*-butyle comme agent de déamination (**Schéma 61**).¹⁶⁴

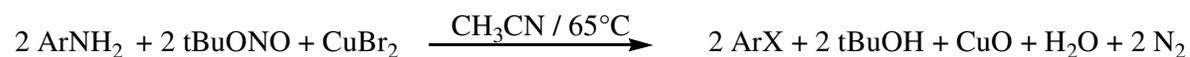


Schéma 61 : Formation des halogénures aromatiques selon Doyle et al. (Ar = aryle)

Pour tester ces conditions opératoires, nous avons dans un premier temps, appliqué cette méthodologie aux composés modèles précédents (**Tableau 19**).

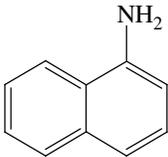
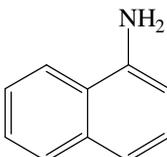
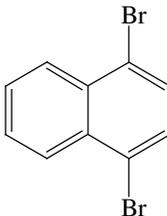
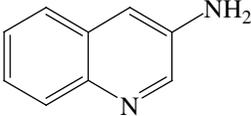
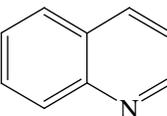
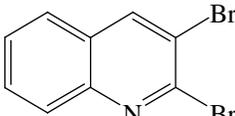
Essai	Réactif	Produits
1		 +  + sous produits (76)
2		 +  + sous produits (47) (77)

Tableau 19 : Résultats obtenus dans les conditions de Doyle et al.

Dans le cas du 1-aminonaphtalène, les auteurs obtiennent l'halogénure correspondant avec 96% de rendement. Nous ne sommes pas parvenus à reproduire ce résultat. Nous avons obtenu un mélange formé de produit trihalogéné, de l'amine initiale et de nombreux sous produits. Dans le cas de la 2-aminoquinoléine, nous avons obtenu un mélange de produits mono et dihalogénés (**47**) et (**77**), dont les proportions varient selon la vitesse d'addition de l'amine sur le milieu réactionnel. Le manque de sélectivité de la réaction avec le bromure cuivrique a été rapporté par les auteurs dans le cas de composés aromatiques (**Schéma 62**).¹⁶⁴

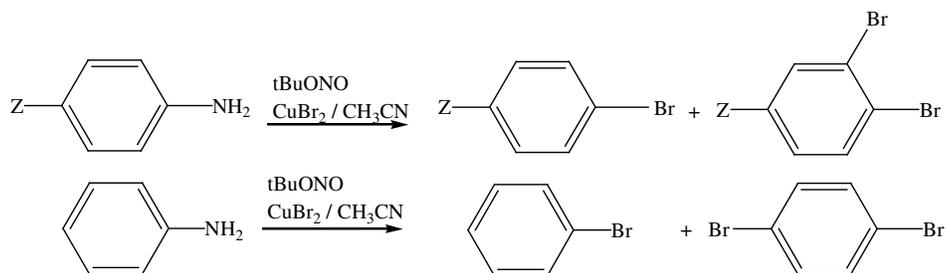


Schéma 62 : Sélectivité décrit par Doyle et al.

164. M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2426

En effet, la substitution par un atome de brome sur le cycle aromatique en *ortho* ou *para* de l'amine initiale est en compétition avec la réaction voulue. Pour les composés qui ne possèdent pas de substituants en *para*, la substitution en cette position est alors très favorisée.

Avec le composé **(71)** les positions en *ortho* et *para* de la fonction amine sont bloquées, soit par le cycle benzenique de la quinoléine, soit par les groupements amide ou phényle. L'halogénéation multiple devrait être évitée. Dans les conditions réactionnelles précédentes, la réaction avec le précurseur **(71)** conduit à la formation du dérivé bromé **(72)** désiré et aucun produit di- ou tribromé n'a été obtenu. Cependant le rendement du composé **(72)** est très faible (15%). De plus, deux autres produits ont été isolés (**Schéma 63**) :

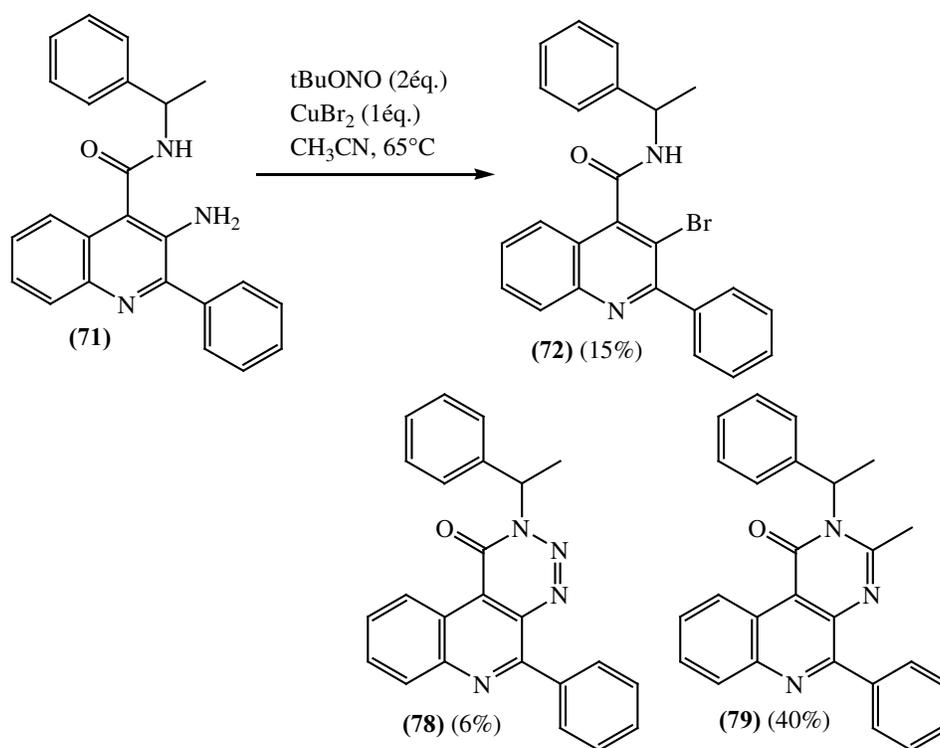


Schéma 63 : Réaction du composé **(71)** dans les conditions de Doyle

Des études analytiques ont permis de déterminer la structure de ces composés. Il a été mis en évidence que l'hydrogène porté par la fonction amide disparaît, ce qui implique que l'atome d'azote correspondant est impliqué au cours de la réaction.

Ainsi pour le dérivé **(78)** des études par spectrométrie de masse basse et haute résolution mettent en évidence la présence de quatre atomes d'azote alors qu'aucun signal nouveau n'est apparu en RMN ^1H et ^{13}C . Pour corroborer les données spectroscopiques, la structure

proposée pour ce composé met en jeu la formation du troisième cycle à six centres, dont trois sont des atomes d'azote. Le mécanisme postulé met en jeu l'ion diazonium et le doublet libre de l'atome d'azote fixé sur la fonction amide voisine (**Schéma 64**). La formation intramoléculaire du cycle à six centres semble être favorisée par l'orientation stérique de la chaîne latérale qui se trouve suffisamment proche du cation.

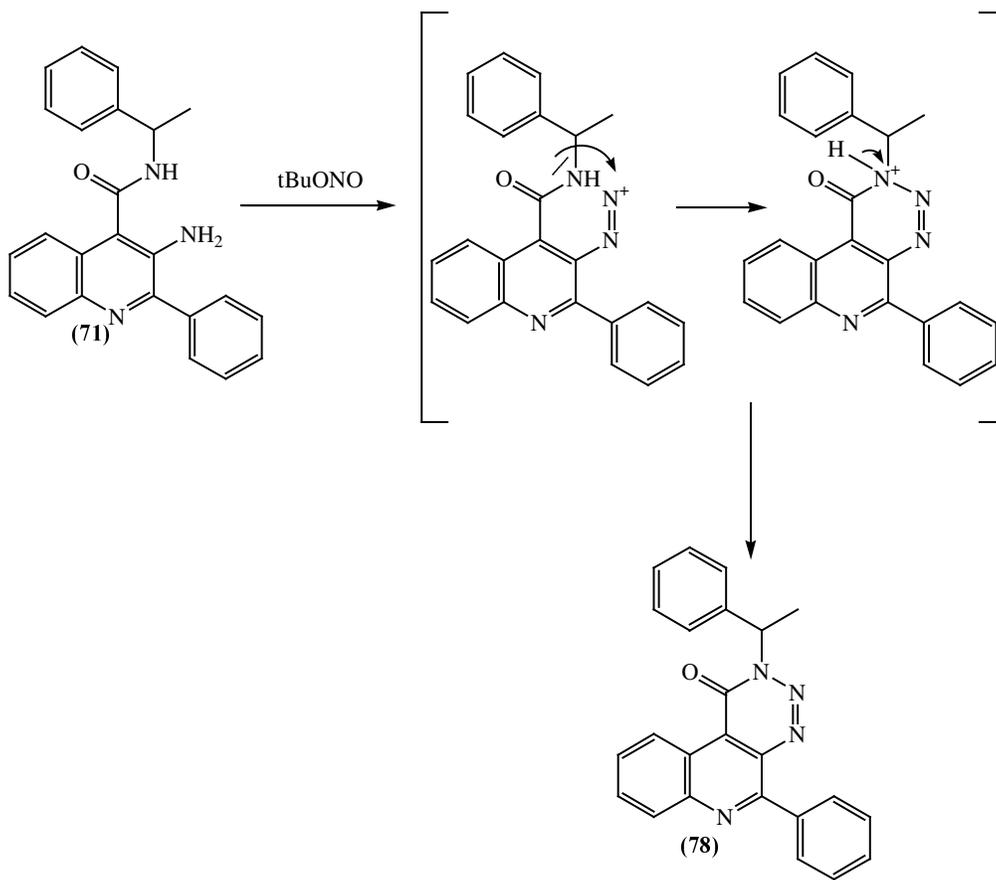


Schéma 64 : Mécanisme proposé pour la formation du composé (78)

La formation du second produit (79) résulte de l'addition d'une molécule d'acétonitrile, solvant de la réaction, sur le sel de diazonium. En effet, sur les spectres RMN ^1H et ^{13}C les pics correspondant au groupement méthyle sont apparus à $\delta = 1.71$ ppm pour la RMN ^1H et $\delta = 21.57$ ppm pour la RMN ^{13}C . Un mécanisme en deux étapes peut être postulé (**Schéma 65**). La première étape est la substitution de l'ion diazonium par la molécule de solvant. Puis la cyclisation intramoléculaire a lieu dans les mêmes conditions que précédemment.

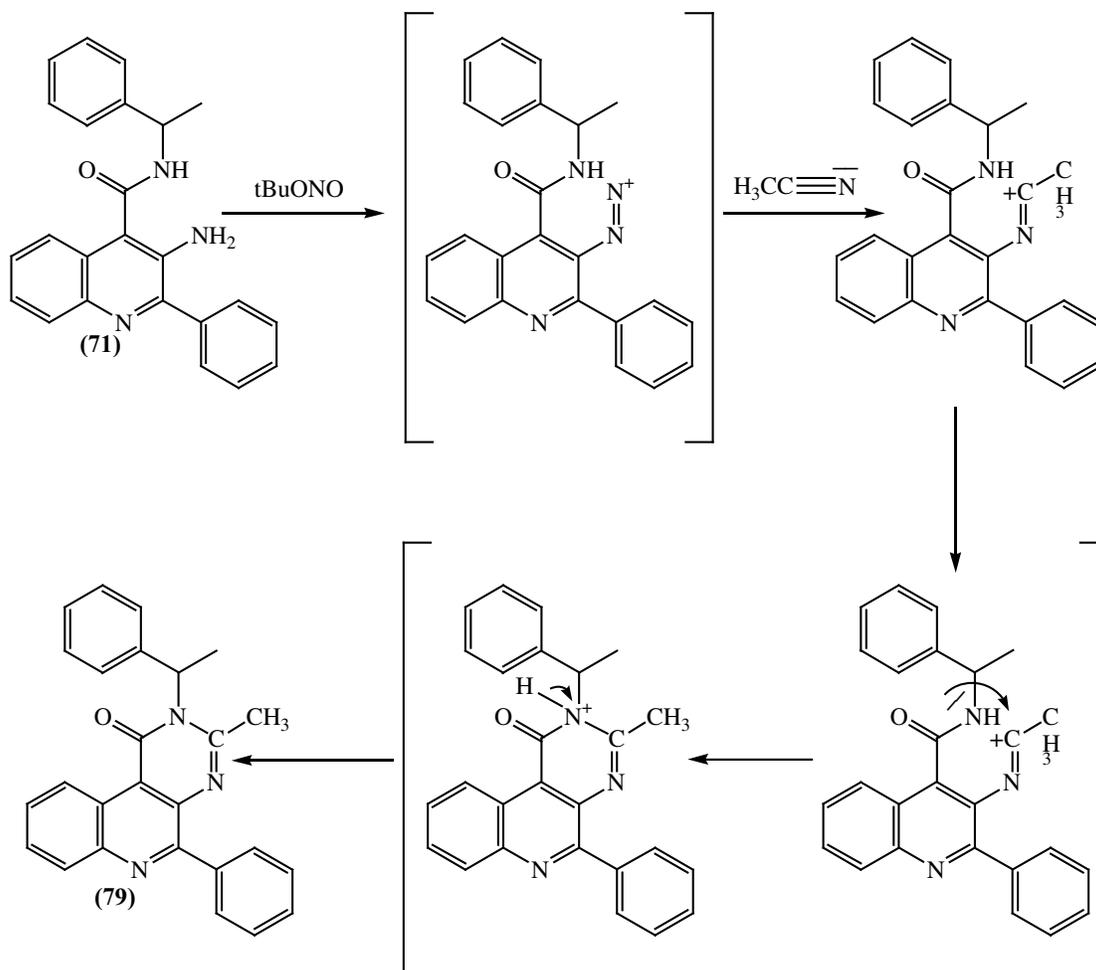


Schéma 65 : Mécanisme postulé pour la formation du composé (79)

Nous avons alors envisagé différentes conditions réactionnelles afin de limiter la formation de ces produits. L'influence du sens d'addition des réactifs, de la vitesse d'addition et de la quantité de réactifs a été étudiée. Les résultats sont présentés dans le tableau 20.

Essai	Ballon	Ampoule	Température	Vitesse d'addition	Rendements
1	(71) CH ₃ CN	tBuONO (2 éq.) + CuBr ₂ (1 éq.)	65°C	Goutte à goutte (10 min)	(72) : 15% (78) : 6% (79) : 40%
2	(71) CH ₃ CN	1) tBuONO (2 éq.) 2) CuBr ₂ (2 éq.)	T. A.	Goutte à goutte (10 min)	(72) : 7% (78) : 75% (79) : 15%
3	(71) + CuBr ₂ (5 éq.) CH ₃ CN	tBuONO (2 éq.)	T A	Goutte à goutte (10 min)	(72) : 1% (78) : 64% (79) : 42%
4	(71) + CuBr ₂ (5 éq.) CH ₃ CN	tBuONO (2 éq.)	65°C	Goutte à goutte (10 min)	(72) : 0% (78) : 35% (79) : 15%
5	(71) + CuBr ₂ (5 éq.) DMF	tBuONO (4 éq.)	156°C	Goutte à goutte (10 min)	(72) : 0% (78) : 80% (79) : 0%
6	(71) + CuBr ₂ (10 éq.) DMF	tBuONO (4 éq.)	156°C	Lente (20 h)	(72) : 0% (78) : 80% (79) : 0%
7	(71) + CuBr ₂ (10 éq.) DMF	tBuONO (4 éq.)	T A	Lente (20 h)	(72) : 87% (78) : 0% (79) : 0%

Tableau 20 : Conditions de réaction pour former le dérivé (72)

Il apparaît que le sel de diazonium formé intermédiairement est très réactif. En effet lorsqu'on ajoute CuBr₂ après avoir formé le sel de diazonium, très peu de produit bromé (72) est obtenu (de 7% à 15%) (Tableau 20, essais 1 et 2). Les cinétiques des réactions de cyclisation sont très rapides et les produits (78) et (79) sont majoritaires. Si on piège le sel de diazonium *in situ* juste après sa formation, le contrôle de la température de réaction permet de former quelques traces de produits (Tableau 20, essais 3 et 4). En effet, au reflux de l'acétonitrile, les réactions de cyclisation sont accélérées et aucun dérivé bromé n'est obtenu alors qu'à température ambiante on obtient quelques traces de produit (1%).

Pour s'affranchir du composé (79) issu de l'addition d'une molécule d'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide (DMF) a été utilisé comme solvant. La polarité du solvant doit favoriser la formation du sel de diazonium. De plus pour favoriser la formation du dérivé bromé, l'addition de nitrite de *ter*butyle est effectuée très lentement au pousse seringue (Tableau 20, essais 6 et 7). Le sel de diazonium formé devrait ainsi réagir de façon privilégiée avec le CuBr₂ en excès. Cependant lorsqu'on se place au reflux du DMF, seul le composé (78) est obtenu (80%). La cinétique de cyclisation est très rapide. On retrouve l'influence de la température évoquée précédemment. Pour favoriser la cinétique de la réaction voulue, on se place à température ambiante. Le dérivé bromé (72) désiré est alors obtenu avec un bon rendement (87%).

II. 2. 4. 3. Conclusion

Nous sommes parvenus à mettre au point la synthèse du précurseur bromé (72) avec un bon rendement (80%), ceci après avoir testé différentes conditions expérimentales décrites dans la littérature (Schéma 66).

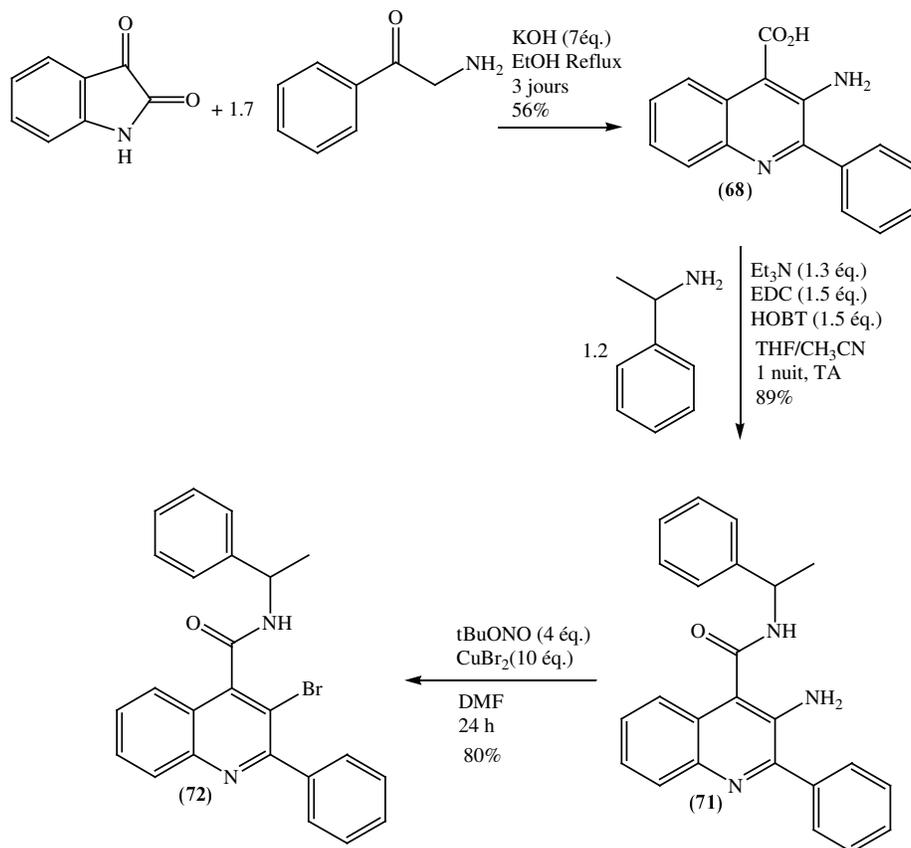


Schéma 66 : Synthèse du précurseur bromé (72) pour le couplage de Stille

Cet intermédiaire sera ensuite utilisé lors du couplage de Stille modifié pour mettre au point les conditions optimales du transfert de méthyle.

II. 2. 5. Synthèse de dérivés de type quinoléinetriazinone

Nous nous sommes intéressés aux composés de type triazinone car ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes.¹⁶⁵ Nous avons voulu développer une méthode de synthèse rapide à partir des observations précédentes.

La synthèse des composés de la famille des benzotriazinone remonte à la fin du dix-neuvième siècle.¹⁶⁶ Comme dans notre cas, le précurseur possède à la fois une fonction amine et un groupement amide. L'équipe de Weddige utilise l'acide nitreux pour former le sel de diazonium intermédiaire (**Schéma 67**).

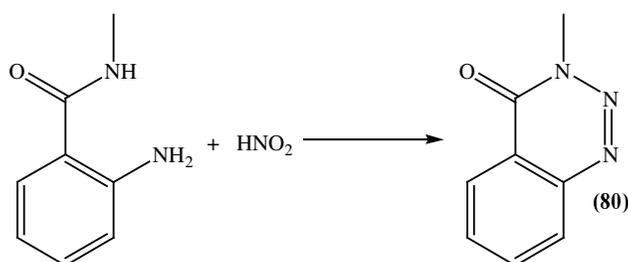


Schéma 67 : Synthèse de Weddige

Les mêmes fonctions ont été utilisées par l'équipe de Debeljak-Sustar pour former des composés de type pyridotriazinone (**81**)^{165, 167}. Dans ce cas le nitrite d'isoamyle ou le nitrite de sodium sont utilisés comme réactif. Un exemple est présenté ci-dessous (**Schéma 68**).

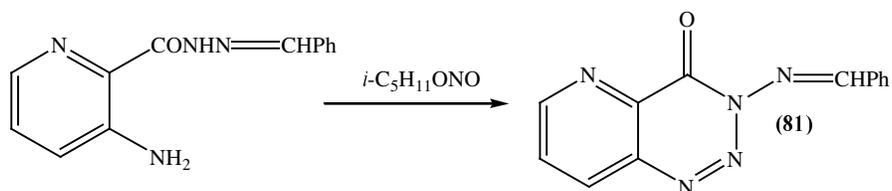


Schéma 68 : Synthèse de Debeljak-Sustar

165. A. Rosowsky, R. A. Forsch, R. G. Moran, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2626.

166. A. Weddige, H. Finger, *Justus Liebigs Ann.*, **1899**, 305, 347.

167. M. Debeljak-Sustar, B. Stanovik, M. Tisler, Z. Zrimsek, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 393.

A notre connaissance aucun dérivé de type quinoléinetriazinone n'a été décrit dans la littérature. Compte tenu des résultats que nous avons obtenus, nous avons testé notre méthodologie sur quelques substrats quinoléiques.

Dans un premier temps nous avons synthétisé les précurseurs nécessaires (**Schéma 69**). Nous avons utilisé le mode opératoire mis au point précédemment par réaction entre l'acide 3-amino-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**68**) et l'amine correspondante en utilisant la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) comme agents d'activation.

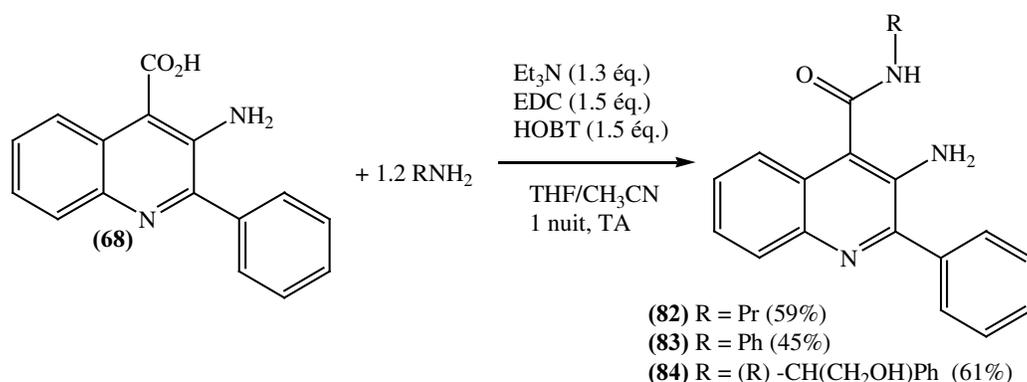
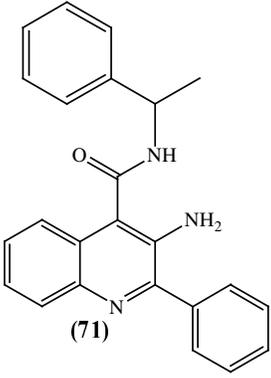
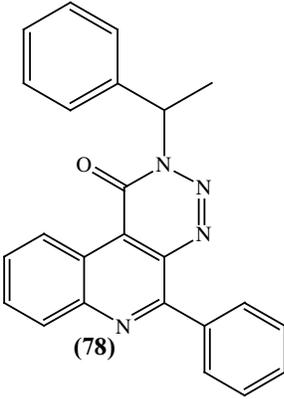
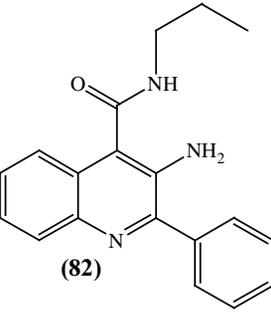
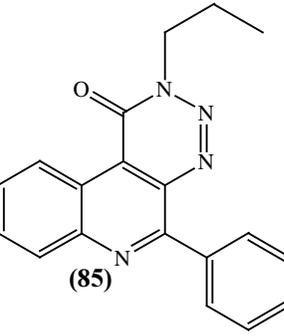
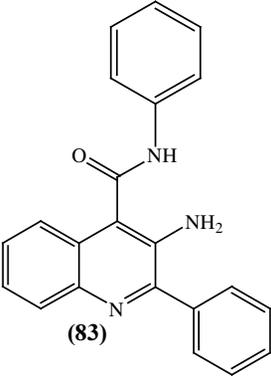
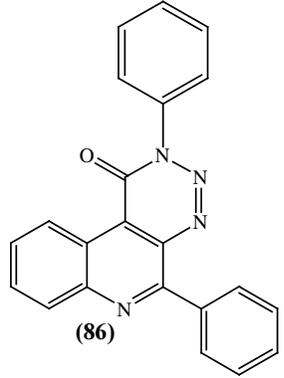
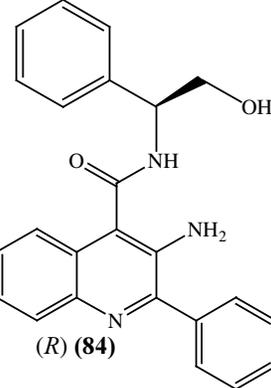
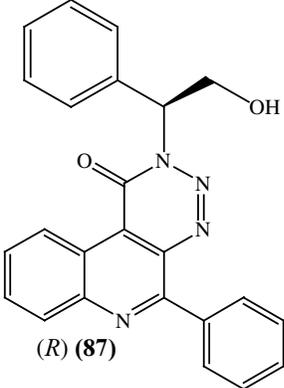


Schéma 69 : Formation des composés de type 3-amino-2-phénylquinoléine-4-N-carboxamide

Précédemment nous avons pu observer que la formation du cycle triazinone est favorisée par la haute température. Nous avons donc choisi de synthétiser nos composés au reflux du DMF (10 heures) en présence de nitrite de *ter*-butyle (10 équivalents) (**Tableau 21**).

Essai	Réactif	Quinoléinotriazinone	Rendement
1	 <p>(71)</p>	 <p>(78)</p>	95%
2	 <p>(82)</p>	 <p>(85)</p>	88%
3	 <p>(83)</p>	 <p>(86)</p>	65%
4	 <p>(R) (84)</p>	 <p>(R) (87)</p>	90%

Conditions : 4 éq. *t*BuONO, Reflux DMF

Tableau 21 : Formation des dérivés quinoléinotriazinones

Avec ces quelques exemples, nous avons obtenu des composés quinoléinetriazinones avec des rendements compris entre 65% et 95% en une seule étape. Cette réaction est compatible avec différents groupements (alkyle, phényle), ce qui permet de fonctionnaliser la molécule par la suite.

III. Synthèse des précurseurs iodés des analogues

Nous avons entrepris la synthèse des composés iodés sur le cycle benzénique de la quinoléine en position 5, 6, 7, et 8. A notre connaissance ils ne sont pas décrits dans la littérature. Nous nous sommes également intéressés à la nature du groupement en position 3 (méthyle, méthoxy, hydroxy) afin de tester leur influence biologique sur l'affinité des récepteurs NK3 (**Figure 23**).

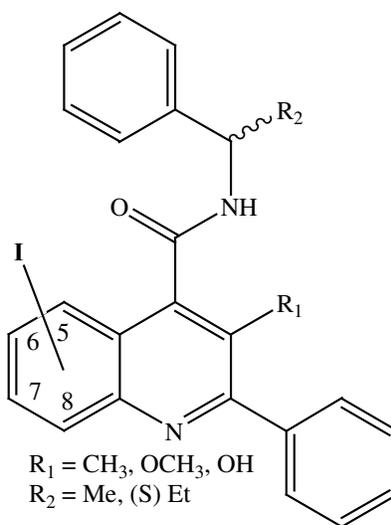


Figure 23 : Analogues méthylés du SB-222200

Nous avons donc entrepris la synthèse des précurseurs iodés nécessaires au couplage. Nous avons utilisé le schéma de synthèse du SB-222200 (**66**) et du SB-223412 (**65**) à partir des isatines correspondantes. La 5-iodoisatine aboutissant au dérivé 6-quinoléine est commerciale, alors que la 4 et la 7-iodoisatines précurseurs respectivement des composés 5 et 8-iodoquinoléine doivent être fabriqués.

Ainsi nous présenterons les résultats obtenus :

1. Lors de la synthèse des isatines.
2. Puis lors de la synthèse des iodo-2-phénylquinoléine-4-N-carboxamides.
3. Enfin lors de l'étape de déméthylation.

III. 1. Synthèse des composés 4 et 7-iodoisatines

Pour la synthèse des composés de type 5-iodo-2-phénylquinoléine-4-(N-carboxamide)- et 8-iodo-2-phénylquinoléine-4-(N-carboxamide), la 4-iodoisatine et la 7-iodoisatine précurseurs doivent être synthétisées. L'équipe de Snow a décrit en 1977 la formation de ces composés à partir de l'iodoaniline correspondante.¹⁶⁸ Deux étapes sont nécessaires :

- 1) La formation du iodonitrosoacétanilide.
- 2) La cyclisation en milieu acide.

Dans ces conditions nous avons synthétisé les isatines précurseurs (**Schéma 70**).

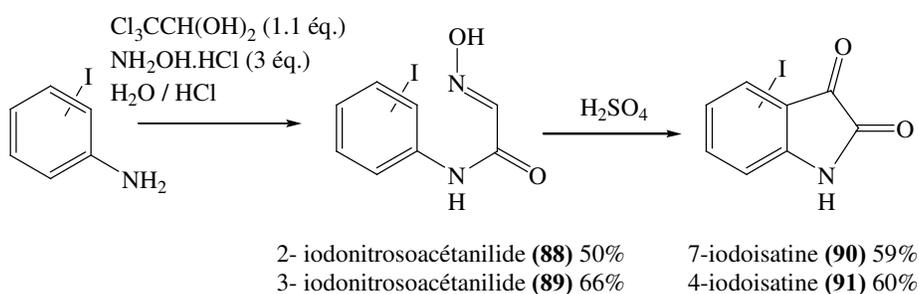


Schéma 70 : Synthèse des 4 et 7-iodoisatines (**90**) et (**91**)

A partir de la 3-iodoaniline les auteurs décrivent la formation simultanée de la 4-iodoisatine (**91**) et de la 6-iodoisatine. Dans notre cas nous avons uniquement obtenu la 4-iodoisatine (**91**).

168. R. A. Snow, D. M. Cottrell, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99 (11), 3734.

III. 2. Synthèse des précurseurs de type iodo-2-phénylquinoléine-4-N-carboxamide

Selon le schéma synthétique utilisé pour le SB-222200, deux étapes sont nécessaires à partir de l'isatine iodée correspondante:

- 1) La formation des acides quinoléine-4-carboxyliques
- 2) L'amidification avec l'EDC et l'HOBt comme agents d'activation

A partir de la 5-iodoistatine (**92**) commerciale, toutes les étapes se font avec de bons rendements dans des conditions de réaction douces (**Schéma 71**).

A partir de la 7-iodoistatine (**90**) nous avons obtenu l'acide quinoléine carboxylique correspondant avec un rendement moyen (45%) (**Schéma 71**). L'étape d'amidification permet d'obtenir le dérivé 8-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-(S)-(N-(α -éthylbenzyl)carboxamide) (**100**) également avec rendement moyen (45%) .

Dans les mêmes conditions, à partir de la 4-iodoistatine (**91**), nous ne sommes pas parvenus à obtenir l'acide quinoléine carboxylique correspondant. Nous ne récupérons pas non plus l'iodoistatine initiale, mais des produits de dégradation difficilement séparables et non analysables.

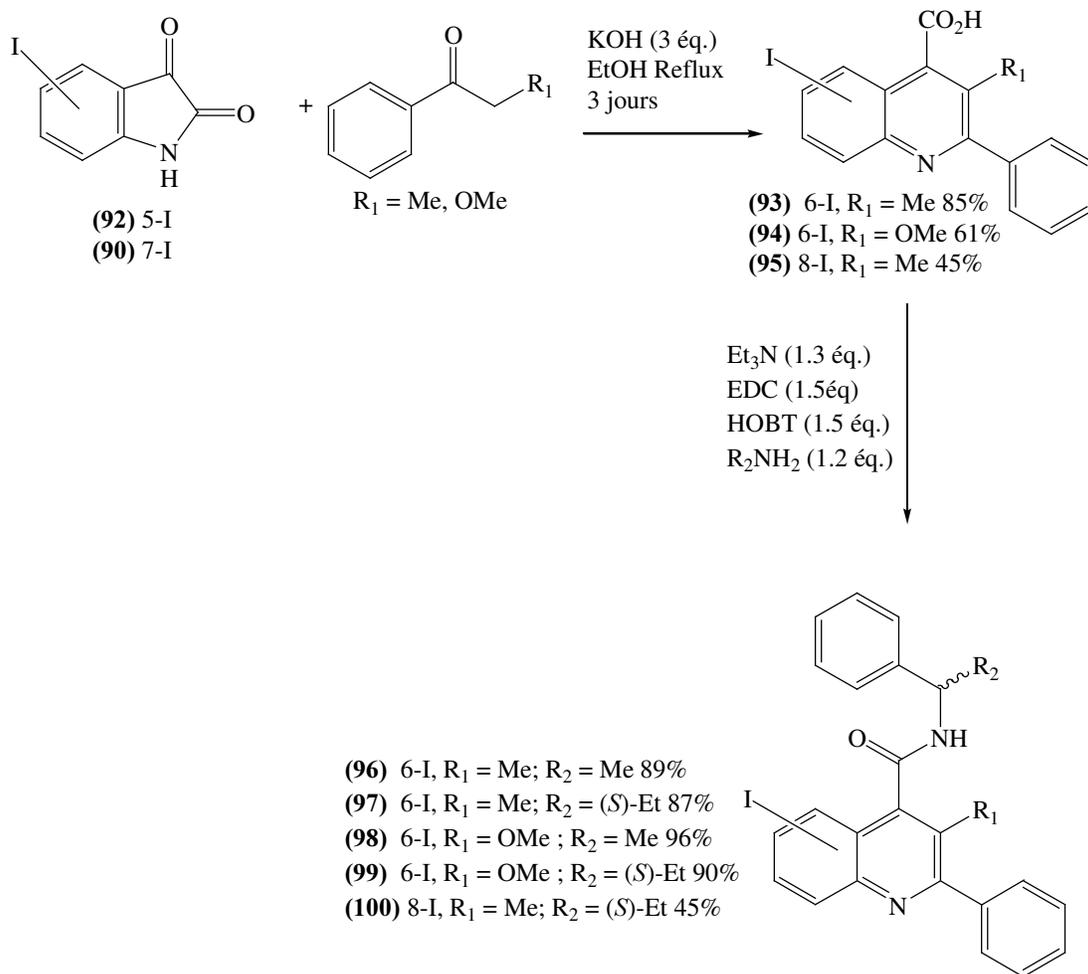


Schéma 71 : Synthèse des précurseurs iodés en position 6 et 8

Le clivage du groupement méthoxy peut s'effectuer de deux façons. L'utilisation de HBr 40% dans l'eau décrite par Gardiana nécessite des conditions réactionnelles dures (reflux, une nuit).¹⁵⁶ La déméthylation des aryl-méthyl éthers dans des conditions plus douces a été décrite par de nombreux auteurs. Elle est fondée sur l'utilisation de dérivés du bore. Nous avons appliqué la méthodologie décrite par McOmie en 1968.¹⁶⁹ L'agent de déméthylation employé est le tribromure de bore. Dans le cas du composé **(99)** trois équivalents sont nécessaires : un pour le groupe éther, un par hétéroatomes. Dans ces conditions, le dérivé hydroxylé est obtenu avec un bon rendement dans des conditions douces (**Schéma 72**).

¹⁶⁹ T.R. Kelly, F. Lang, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 5319.

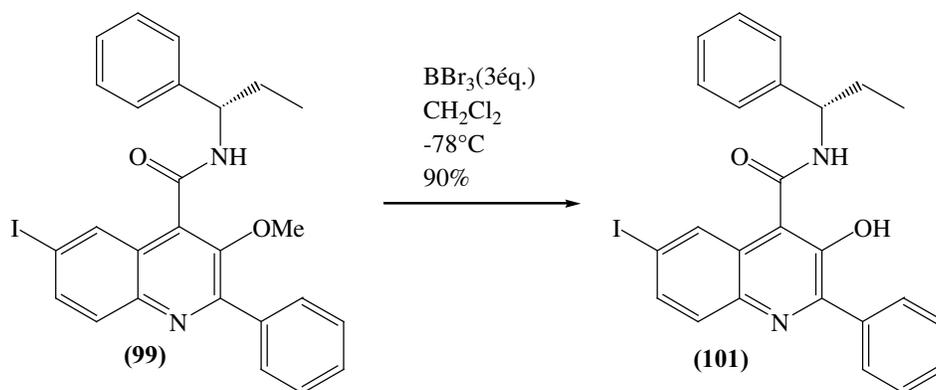


Schéma 72 : Synthèse du dérivé hydroxylé (101)

III. 3. Conclusion

Nous avons synthétisé une série de composé iodé en position 6 et 8 du cycle benzénique qui possèdent des groupements de différente nature en position 3 (méthyle, méthoxy, hydroxyle). Ils seront ensuite utilisés comme électrophile lors du couplage de Stille modifié.

IV. Etude du transfert de méthyle sur les halogénoquinoléine carboxamides

IV. 1. Etude du transfert de méthyle en chimie du carbone-12

La réactivité des divers précurseurs halogénés que nous avons préparés a été étudiée lors du couplage de Stille modifié en chimie du carbone-12 (**Schéma 73**).

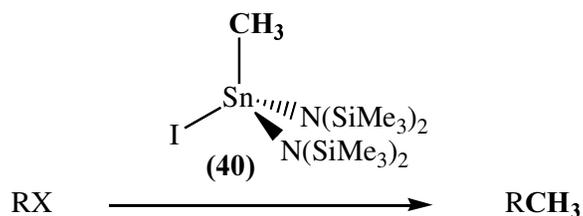


Schéma 73 : Couplage de Stille modifié

Nous avons repris les conditions optimales mises au point précédemment (chapitre 2) : 5% de catalyseur Pd₂dba₃, 3 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium, au reflux du dioxane pour tester la réactivité de nos précurseurs.

Dans un premier temps nous présenterons les résultats obtenus lors du couplage de Stille avec le précurseur bromé en position 3 du cycle quinoléique, puis avec les différents précurseurs iodés sur le cycle benzénique de la quinoléine.

IV. 1. 1. Etude du transfert de méthyle à partir du précurseur bromé

Lorsqu'on utilise le composé bromé en position 3 (**72**) comme électrophile lors du couplage de Stille modifié, nous ne sommes pas parvenus à obtenir le composé méthylé correspondant (**Schéma 74**).

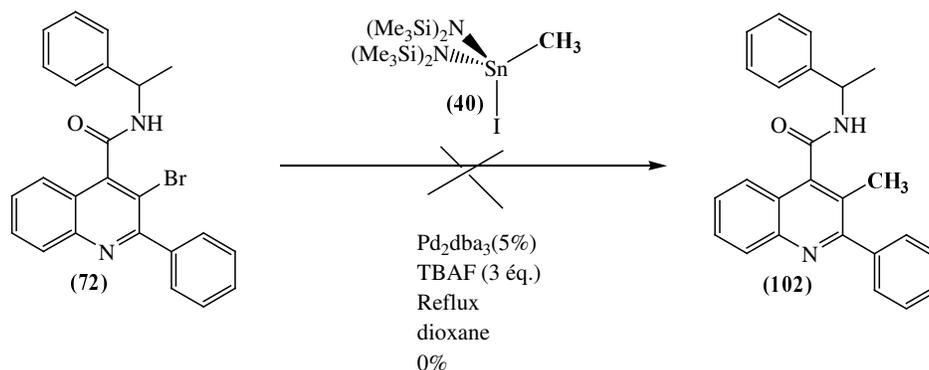


Schéma 74 : Couplage de Stille supposé avec l'électrophile bromé (**72**)

L'augmentation de la température de réaction, au reflux du DMF, ne permet pas non plus d'obtenir le composé (**102**) méthylé en position 3. Dans tous les cas, nous avons obtenu le composé (**103**) hydrogéné en position 3 avec des rendements moyens (50%) (**Schéma 75**).

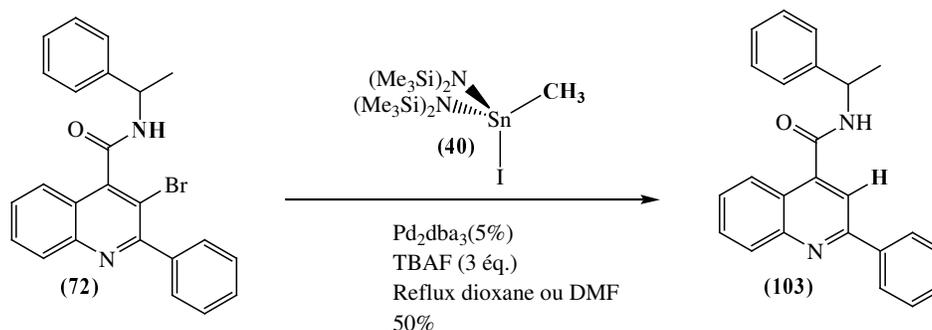


Schéma 75 : Couplage de Stille avec l'électrophile bromé (**72**)

Pour confirmer la structure de notre composé, la synthèse du composé **(103)** selon le mode opératoire général développé précédemment a été entreprise. Il est obtenu quantitativement via la formation de l'acide correspondant (82%) Il semble que l'addition oxydante de l'électrophile sur le palladium se fasse, mais que l'étape limitante soit la transmétallation. Celle-ci serait en compétition avec le transfert intramoléculaire de l'hydrogène initialement fixé sur l'atome d'azote de la chaîne latérale vers la position 3. Ceci suppose alors la formation d'une espèce à six centres avec le catalyseur (**Figure 24**).

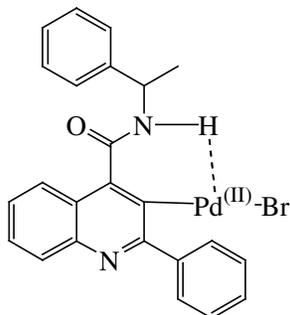


Figure 24 : Intermédiaire du cycle catalytique

En effet, lorsqu'on utilise une espèce qui ne possède pas d'hydrogène labile, le réactif bromé est récupéré intégralement. C'est le cas par exemple avec le composé **(104)**, obtenu selon le schéma réactionnel utilisé précédemment (**Schéma 76**).

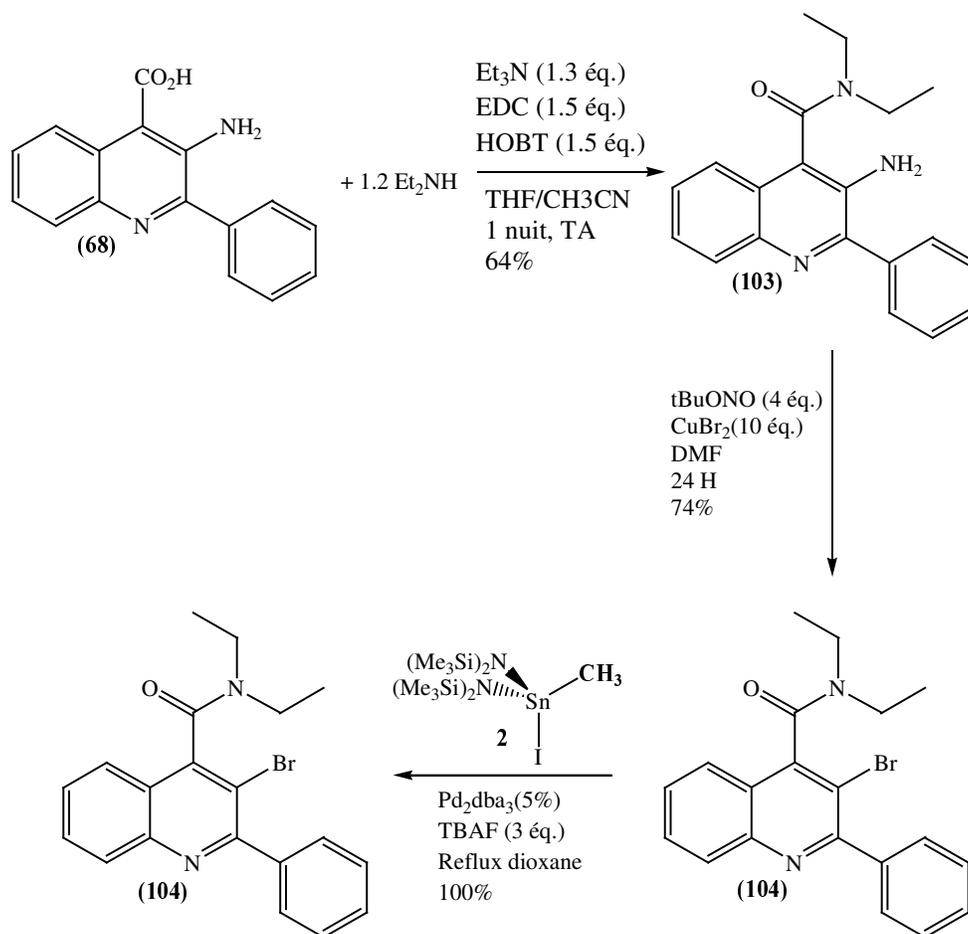


Schéma 76 : Synthèse et réactivité d'une amide tertiaire

Ainsi dans un premier temps, nous avons montré qu'aucun transfert de groupement méthyle n'a pu être observé en position 3 à partir du précurseur bromé.

IV. 1. 2. Etude du transfert de méthyle à partir des précurseurs iodés

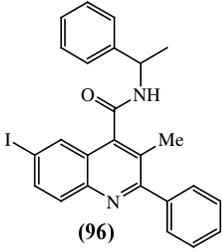
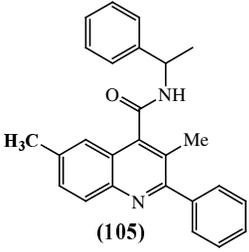
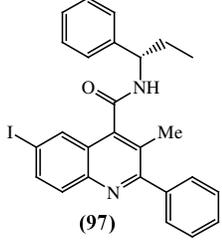
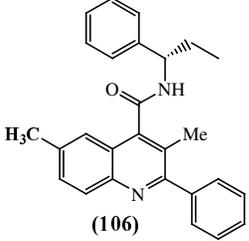
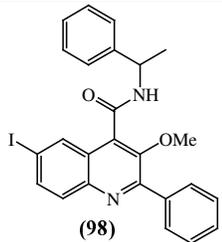
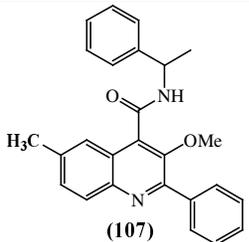
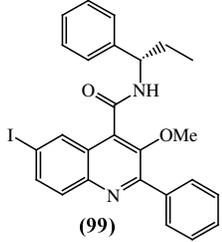
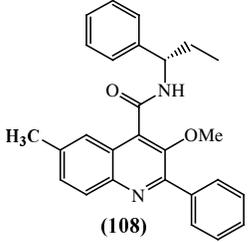
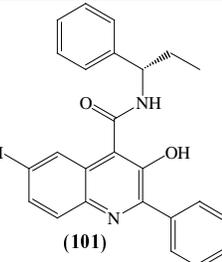
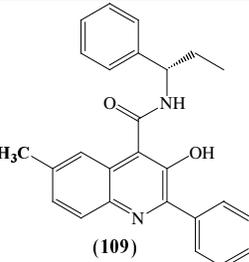
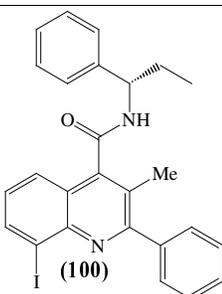
Nous avons utilisé les conditions précédentes (5% de catalyseur Pd₂dba₃, 3 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium, au reflux du dioxane) pour étudier la réactivité des composés iodés en position 6 et 8 de la quinoléine.

A partir des composés iodés en position 6, il est possible dans les conditions utilisées de transférer un groupement méthyle. En effet le suivi de la réaction par HPLC montre que les précurseurs méthylés (**96** et **97**) et méthoxylés (**98** et **99**) en position 3 sont très réactifs. Le

transfert est quantitatif dans des temps raisonnables (10 à 25 minutes) (**Tableau 22**, essais 1 à 4). Le composé hydroxylé en position 3 (**101**) présente une réactivité partielle (**Tableau 22**, essai 5). En effet seulement 70 % de conversion ont été observés. Ce phénomène peut s'expliquer par la présence de l'hydrogène labile sur le groupement hydroxyle.

A partir du composé (**100**), qui possède l'atome d'iode en position 8 du cycle quinoléine, aucun transfert de méthyle n'a été observé (**Tableau 22**, essai 6). Il semble que l'étape d'addition oxydante ne se fasse pas. La proximité du doublet d'électrons libres sur l'atome d'azote du cycle accentue le caractère π donneur de l'électrophile, ce qui semble défavoriser cette étape.

Cependant il faut noter que dans tous les cas le rendement en produit isolé chute. Cela peut s'expliquer par les difficultés de purification rencontrées. En effet, lors des chromatographies sur colonne de silice le TBAF et les produits sont élués en même temps. Les conditions optimales ont été obtenues soit par recristallisation du produit dans un mélange acétonitrile/eau (75/35) ou par chromatographie liquide semi préparative.

Essai	Electrophile	Produit	Temps	Conversion HPLC	Rendement
1	 <p>(96)</p>	 <p>(105)</p>	15 min	100%	30%
2	 <p>(97)</p>	 <p>(106)</p>	10 min	100%	65%
3	 <p>(98)</p>	 <p>(107)</p>	10 min	100%	63%
4	 <p>(99)</p>	 <p>(108)</p>	25 min	100%	60%
5	 <p>(101)</p>	 <p>(109)</p>	1 h 30	70%	43%
6	 <p>(100)</p>	100	2 h	/	/

Conditions : 5% Pd₂dba₃, 3 éq. TBAF, reflux du dioxane.

Tableau 22 : Réactivité des électrophiles iodés

Devant la très bonne réactivité des composés (97) et (99) et les bons temps de réaction, nous avons envisagé la mise en œuvre de la radiosynthèse à partir de ces électrophiles, pour préparer des analogues radiomarqués en position 6.

IV. 2. Etude du transfert de méthyle en chimie du carbone-11

Les études préliminaires effectuées sur des modèles simples (chapitre 2) nous ont permis de déterminer les conditions optimales de radiosynthèse. Ainsi nous avons conservé le procédé dans lequel le monoorganoétain est formé dans le tétrahydrofurane, trois équivalents de fluorure de tétrabutylammonium sont ensuite ajoutés puis le solvant est évaporé et le dérivé obtenu est solubilisé dans du dioxane (Procédé 1). L'électrophile et le catalyseur dissous dans le dioxane sont additionnés (Schéma 77).

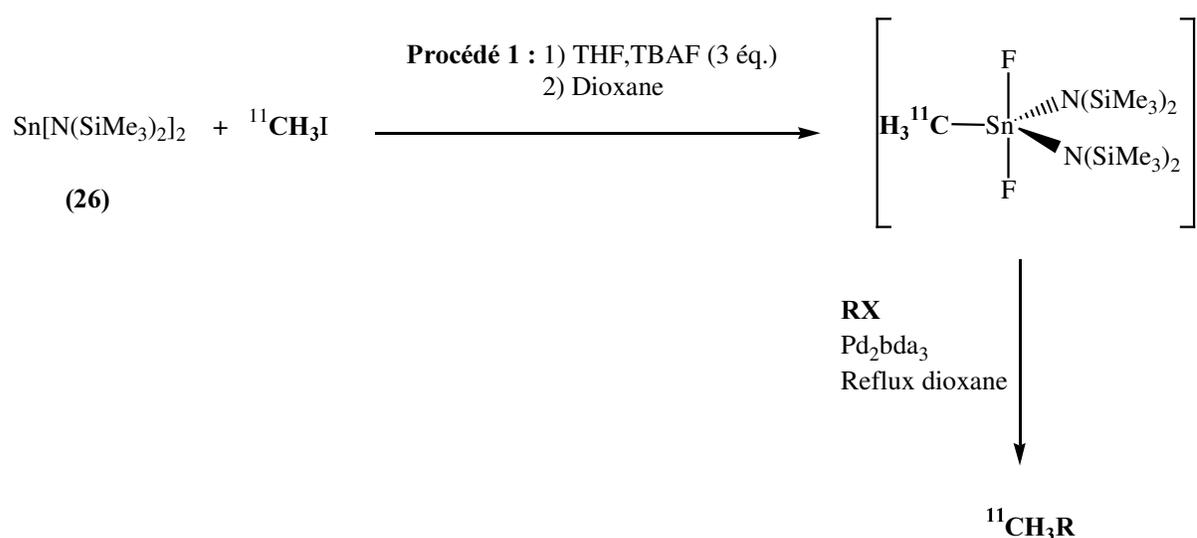
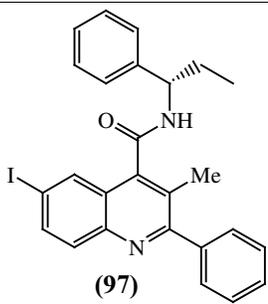
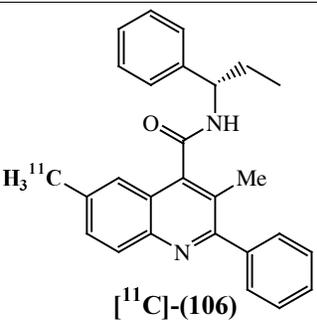
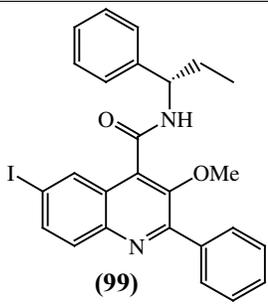
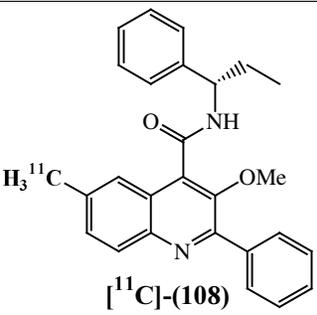


Schéma 77 : Schéma réactionnel de la radiosynthèse

L'influence de la température de réaction et du travail sous pression ont été étudiées dans l'étape de transfert du groupement méthyle marqué, en utilisant la quinoléine (97), iodée en position 6 et méthylée en position 3 (Tableau 23).

Les résultats obtenus pour un temps de réaction de 5 minutes, montrent que lorsque la réaction est réalisée sous pression (réacteur fermé), le taux de conversion est augmenté (**Tableau 23**, essais 1-2 et 3-4). De plus l'élévation de la température de réaction, de 120°C à 150°C, induit une augmentation notable du transfert (**Tableau 23**, essais 1-4). Ces résultats nous ont permis d'établir que les conditions optimales de radiosynthèse sont obtenus lorsque la réaction est menée sous pression (réacteur fermé) à 150°C durant cinq minutes. Le composé [^{11}C]-(**106**) est alors obtenu avec 93% de taux de conversion.

Ces conditions ont été reprises pour le transfert du groupement [^{11}C]-méthyle à partir de la 6-iodoquinoléine (**99**), possédant un groupement méthoxy en position 3. Un seul essai a été effectué. Le produit de couplage [^{11}C]-(**108**) a été obtenu avec un taux de couplage faible (21%) qui reste à optimiser (**Tableau 23**, essai 6).

Essai	Electrophile	Produit	Temps de réaction	Température	Réacteur O/F**	Transfert HPLC*
1	 (97)	 [^{11}C]-(106)	5 min	120°C	F	11%
2	(97)	[^{11}C]-(106)	5 min	120°C	O	4%
3	(97)	[^{11}C]-(106)	5 min	150°C	O	36%
4	(97)	[^{11}C]-(106)	5 min	150°C	F	93%
5	(97)	[^{11}C]-(106)	10 min	150°C	F	73%
6	 (99)	 [^{11}C]-(108)	5 min	150°C	F	21%

*conversion déterminée par HPLC par rapport au pourcentage de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$

** (O = ouvert/F = fermé)

Tableau 23 : Résultats du transfert en radiosynthèse

Dans ces conditions, le temps de synthèse total, calculé à partir de la récupération du $^{11}\text{CO}_2$ fourni par le cyclotron, est de l'ordre de 40 min comprenant :

- 12 min environ pour la synthèse du $^{11}\text{CH}_3\text{I}$
- 5 min pour la synthèse du réactif stannylé ^{11}C -méthylé [^{11}C]-**(40)**
- 5 min pour la réaction de couplage,
- 15 min pour la purification par HPLC.

Ces études doivent être poursuivies pour :

- augmenter le taux de transfert pour la synthèse de [^{11}C]-**(108)**
- examiner la reproductibilité des radiosynthèses
- calculer le rendement radiochimique et la radioactivité spécifique après purification
- automatiser la radiosynthèse pour la production du radioligand et mettre au point la formulation pour injection, dans le cas d'un développement d'études *in vivo* par tomographie par émission de positons. Dans ce but, l'affinité des quinoléines méthylées **(106)** et **(108)** vis à vis des récepteurs NK3 a été déterminée.

V. Détermination de l'affinité des quinoléines (106) et (108), analogues du SB 222200

Les quinoléines **(106)** et **(108)**, analogues des SB 222200 **(66)** et SB 223412 **(65)**, ne sont pas décrites dans la littérature. Leur affinité vis à vis du récepteur NK3 humain a été déterminée par déplacement de la liaison du senktide tritié, agoniste radiomarqué spécifique de ces récepteurs et hautement affin, et comparée à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la NKB (le ligand endogène des récepteurs NK3), la NKA (ligand présentant une faible affinité avec ces récepteurs), le senktide lui-même et les antagonistes décrits dans la littérature, le SB-222200 **(66)** et le SB-223412 **(65)**, pris comme références. Les expériences

de compétition ont été réalisées sur des préparations membranaires de cellules CHO transfectées de façon stable avec l'ADNc du récepteur NK3 humain, et donc en surexprimant celui-ci. Les courbes de déplacement sont représentées sur la figure 25, et les résultats de K_i sont précisés dans le tableau 24.

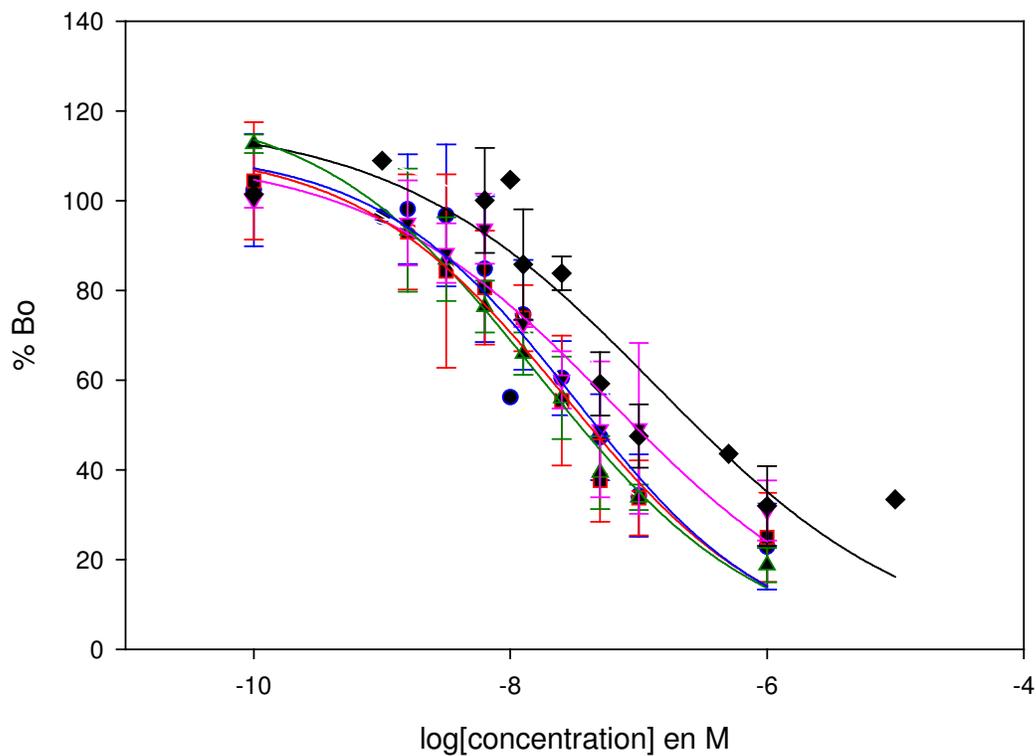
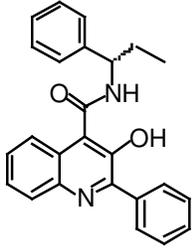
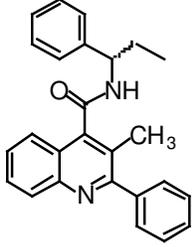
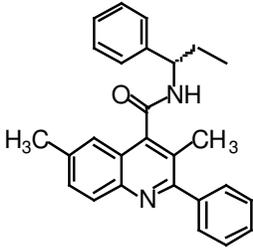
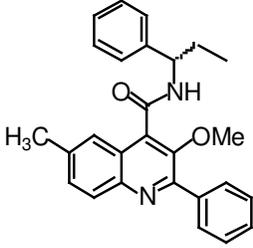


Figure 25 : Courbes de déplacement
(NKB: bleu; SB222200: rouge; SB 223412: vert; (106): rose; (108): vert)

Essai	Ligand	Ki (Moyenne \pm SD) en nM
1	Neurokinine B (NKB)	27.8 \pm 8.7
2	Senktide	22* (Kd = 11.8 nM \pm 1.8)
3	Neurokinine A (NKA)	1580*
4	 SB-223412 (65)	26.7 \pm 5.6
5	 SB-222200 (66)	31.3 \pm 6.9
6	 (106)	44.7 \pm 5.8
7	 (108)	43.7 \pm 2.6

*Une seule expérience (avec chaque concentration testée en double) a été réalisée pour le senktide et la NKA (n = 1). Pour les autres composés, n \geq 2.

Tableau 24 : Affinités vis à vis du récepteur NK3 humain

Les résultats montrent que :

- Le test est valide car les composés affins connus (NKB, senktide, SB 222200 **(66)** et SB 223412 **(65)**), présentent des valeurs d'affinité similaires et comprises entre 22 et 31 nM (les différences rencontrées avec les valeurs de la littérature, pouvant être dues aux conditions de tests modifiées), alors que l'affinité de la NKA est supérieure à la micromole.
- L'introduction d'un groupement méthyle en position 6 sur le cycle quinoléique, ne modifie pas de façon significative l'affinité avec les récepteurs NK3. En effet, les valeurs de K_i obtenues pour les quinoléines **(106)** et **(108)** sont de l'ordre de 40 nM, supérieures d'une dizaine de nM seulement par rapport à celles des composés de référence.

Ainsi les quinoléines **(106)** et **(108)** développées au cours de ces travaux, constituent des candidats potentiels comme radioligands des récepteurs NK3 pour l'imagerie TEP.

VI. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la synthèse de quinoléines carboxamides méthylées, analogues du SB-222200 **(66)** et du SB223412 **(65)**, antagonistes des récepteurs NK3, en développant une méthodologie utilisable en radiochimie pour l'imagerie par TEP. L'étape clé du schéma synthétique est le transfert par couplage de Stille modifié d'un groupement méthyle sur un électrophile halogéné précurseur, via le réactif monoorganoétain.

Ce travail nous a conduit à mettre au point les synthèses des quinoléines polyfonctionnelles précurseurs, portant un atome de brome en position 3 ou un atome d'iode en position 6 ou 8 sur le cycle quinoléique. Ces synthèses, basées sur les travaux de la littérature décrits pour la synthèse du SB-222200 **(66)**^{156, 157, 160}, utilisent la réaction de Pfitzinger à partir des isatines iodées ou non. La bromation de la position 3 fait intervenir la réaction de Sandmeyer, pour laquelle une étude approfondie a été nécessaire et des conditions nouvelles ont été déterminées (tBuONO (4 éq.), CuBr₂ (10 éq.), DMF, TA, 20H)

Ensuite, nous avons observé que les positions 3 et 8 ne sont pas réactives dans la réaction de transfert de méthyle, dans les conditions mises au point au chapitre précédent sur des composés modèles (Pd_2dba_3 , dioxane, 120°C). Par contre, l'introduction du méthyle par couplage en position 6, à partir des quinoléines iodées correspondantes, est réalisée avec des rendements compris entre 30 et 65%. De plus, nous avons montré que les conversions sont totales après des temps de réaction de 15 min à 2h selon la nature du substituant en 3 (méthyle, méthoxy ou hydroxy).

Ces résultats nous ont permis d'étendre cette réaction de couplage à la radiosynthèse des quinoléines **(106)** et **(108)**. Nous avons mis en évidence que le groupement ^{11}C -méthyle pouvait être transféré du réactif issu de la réaction entre $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ et le stannylène de Lappert **(26)**, sur la position 6 de la quinoléine **(106)**, avec un taux de conversion de 93% en 5 min dans le dioxane à 150°C .

Ainsi, l'ensemble de ces études préliminaires montre l'intérêt et l'utilisation prometteuse du couplage de Stille modifié, réaction rapide, quasi quantitative et non polluante, pour la synthèse de radiotraceurs.

Enfin, la détermination des affinités des composés **(106)** et **(108)** vis à vis du récepteur NK3 humain, a mis en évidence que ces composés sont aussi affins que le SB 222200 **(66)** ou le SB 223413 **(65)** de référence. Ces propriétés, ainsi que les possibilités de radiosynthèses citées ci-dessus, permettent d'envisager l'utilisation de ces composés en imagerie médicale par tomographie par émission de positons pour la visualisation in vivo des récepteurs NK3.

Ce travail devra être poursuivi d'une part par la mise au point des conditions de purification et de formulation des quinoléines radioactives $[^{11}\text{C}]$ -**(106)** et $[^{11}\text{C}]$ -**(108)**, puis par l'automatisation des radiosynthèses en cellule blindée. D'autre part, l'étude de la synthèse de l'antagoniste $[^{11}\text{C}]$ SB-222200 $[^{11}\text{C}]$ -**(66)**, pourra être complétée en utilisant comme précurseurs électrophiles, les quinoléines correspondantes présentant en position 3 soit un atome d'iode, soit un groupement triflate.

Ainsi la réaction de couplage de Stille modifié a été réalisée dans des conditions de radiosynthèse avec un temps de réaction optimal de cinq minutes avec de bons transferts radiochimiques, ceci pour des molécules simples (de 98% à 100% de conversion, chapitre 3) et des molécules fonctionnalisées (93% de conversion). Ces résultats nous permettent d'envisager la purification et le conditionnement des produits pour une étude par tomographie par émission de positons TEP. Dans la mesure où les dérivés radiomarqués préparés sont des analogues dont l'affinité pour les récepteurs NK3 n'est pas connue, il a été nécessaire de réaliser des tests biologiques sur ces modèles.

Conclusion générale

Ces travaux se sont axés sur le développement d'une nouvelle méthode de synthèse compatible avec l'utilisation de radioéléments de courte durée de vie. Elle est fondée sur la formation quantitative de [^{11}C]monoorganoétains obtenus par addition oxydante d'un électrophile sur le stannylène de Lappert, et sur leur utilisation en tant qu'organométallique lors de la réaction de couplage de Stille modifié. L'avantage de ces réactifs repose sur le fait qu'ils constituent les dérivés de l'étain les moins toxiques et forment après réaction un étain inorganique non toxique.

Ces travaux se sont donc divisés en 5 points :

1. Les conditions optimales de transfert du groupement méthyle en chimie classique « froide » et en radiochimie « tiède » ont été étudiées sur des modèles simples. Dans tous les cas la réaction se fait avec de bons rendements et des temps de réaction courts. Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse d'un antagoniste des récepteurs NK3, le SB-222200 qui possède une structure quinoléine, ainsi qu'à des analogues méthylés en position 6.
2. La synthèse des électrophiles halogénés nécessaires au couplage et de leurs précurseurs a été effectuée. Elle se divise en deux étapes : la formation des cycles quinoléines à partir des isatines correspondantes par la réaction de Pfitzinger puis l'amidification de la fonction acide en présence d'agents d'activation (HOBT, EDC). Pour le précurseur au SB-222200, une étape supplémentaire est nécessaire. La bromation en position 3 est effectuée à partir de l'amine correspondante en présence de nitrite de *ter*butyle et de bromure cuivrique.
3. La réactivité des divers électrophiles obtenus a ensuite été étudiée en chimie classique. Il a ainsi été montré que le transfert du groupement méthyle se fait avec des rendements moyens mais des temps de réaction relativement courts (10 à 25 min) à partir des précurseurs iodés en position 6. Cependant aucun transfert n'a été observé à partir des électrophiles iodés en position 8 et bromé en position 3.

4. La radiosynthèse avec le carbone-11 en chimie « tiède » à partir des composés réactifs à ensuite été envisagée. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'obtenir des taux de conversion très bons dans des temps de réaction courts (5 à 10 min).
5. Enfin des tests biologiques ont montrés que les analogues formés ont une bonne affinité avec les récepteurs NK3. Ces résultats encourageants impliquent que les composés formés pourront être utilisés en tant que radiotraceurs marqués au carbone-11 pour des études par tomographie par émission de positons (TEP).

Ainsi ces travaux ne correspondent qu'à des études préliminaires sur la possibilité d'utiliser les monoorganoétains lors de la synthèse rapide de molécules biologiquement actives. L'optimisation des conditions de purification lors de la radiosynthèse et la mise en place de l'automatisation des différentes étapes en cellules blindées sont nécessaires avant d'envisager l'utilisation des molécules étudiées en TEP pour visualiser *in vivo* la biodistribution des récepteurs NK3.

Partie expérimentale

Appareillages et Techniques Utilisés en Chimie du Carbone-12

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur les appareils Bruker AC 250 (250 MHz) et Bruker DPX 300 (300 MHz). La nature des solvants deutériés utilisés pour solubiliser les échantillons est précisée pour chacun d'entre eux. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en p.p.m. par rapport à une référence interne, le tétraméthylsilane. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz, les abréviations employées pour définir les divers systèmes sont : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m), la lettre « e » signifiant élargie. Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés sur les appareils Bruker AC 250 (62,9 MHz) et Bruker DPX 300 (75,5 MHz) en découplage par bruit des protons. Les abréviations employées pour définir les divers systèmes sont : carbone quaternaire (Cq), carbone tertiaire (CH), carbone secondaire (CH_2) et carbone primaire (CH_3). Les solvants deutériés qui servent de référence interne sont les mêmes que ceux employés pour la RMN ^1H . Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire de l'étain (RMN ^{119}Sn) ont été enregistrés sur les appareils Bruker DPX 200 (74,6 MHz) et Bruker DPX 300 (111,9 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en p.p.m. par rapport à une référence interne, le tétraméthylétain. Les solvants deutériés sont les mêmes que ceux employés pour la RMN ^1H .

Les spectres de masse ont été enregistrés au Centre d'Etudes Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) sur un spectromètre VG Autospec-Q.

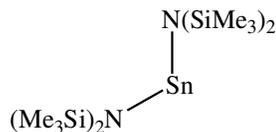
La chromatographie en phase gazeuse a été réalisée sur un appareil Hewlett Packard 4890 A équipé d'une colonne capillaire apolaire de type SPB1. Le gaz vecteur utilisé est l'azote. Les produits sont détectés en sortie de colonne par un détecteur à ionisation de flamme.

La chromatographie liquide haute performance a été réalisée sur un appareil Waters équipé d'une colonne apolaire de type Symetry C18 (5.0 μm , 4.6 mm x 250 mm). Les produits sont détectés en sortie de colonne par un détecteur UV à barette de diodes.

Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice SDS 60 AC.C (35-70 μm). Les conditions d'éluion sont précisées dans chaque cas.

Les solvants sont distillés avant chaque utilisation. Le toluène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane et le 1,4-dioxane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Synthèse du Stannylène de Lappert (26) ^{109, 110}



Dans un tricol muni d'une ampoule à addition placé sous atmosphère inerte, l'hexaméthylidisilazane ($V = 31.65 \text{ mL}$, $n = 0.15 \text{ mol}$), dissous dans 120 mL d'un mélange THF/Et₂O (1 :1), est introduit. Le butyllithium ($V = 60 \text{ mL}$, $n = 0.15 \text{ mol}$) est ajouté à -78°C par l'ampoule. Après une heure d'agitation à température ambiante, l'amidure de lithium est transféré à l'aide d'une canule sous atmosphère inerte sur une suspension de chlorure stanneux ($m = 14.2 \text{ g}$, $n = 0.075 \text{ mol}$) dans un schlenk contenant 50 mL d'éther diéthylique. L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante durant trois heures. Le surnageant est alors canulé et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Un produit visqueux rouge est récupéré. Le stannylène est obtenu en le purifiant par distillation sous pression réduite ($m = 29.3 \text{ g}$, Rdt = 89%).

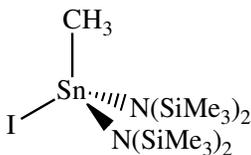


RMN ¹H (C₆D₆) : $\delta = 0.25$ (s, 36 H, CH₃Si) ppm.

RMN ¹³C (C₆D₆) : $\delta = 5.70$ (12 CH₃Si) ppm.

RMN ¹¹⁹Sn (C₆D₆) : $\delta = 769.6$ ppm.

Synthèse du Iodo-bis(*N,N*-bistriméthylsilylamino)méthylétain (40)



Dans un schlenk mis sous atmosphère inerte, le stannylène de Lappert ($m = 439$ mg, $n = 1$ mmol) est mis en solution dans 10 mL de tétrahydrofurane. Le iodométhane ($V = 53$ μ L, $n = 1$ mmol) est ajouté à la solution précédente sous vive agitation. La formation du monoorganostannane est caractérisée par le passage de la solution de la couleur orange à jaune. L'ensemble est agité durant 15 minutes puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé est obtenu sous forme d'un précipité blanc ($m = 581$ mg, Rdt = 100%).

$C_{13}H_{39}N_2ISi_4Sn$ $M = 581$ g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : $\delta = 0.29$ (s, 36 H, CH₃Si); 1.23 (t, ³J_{H-H} = 34.8 Hz, 3 H, CH₃Sn) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : $\delta = 5.70$ (12 CH₃Si); 14.68 (5CH₃Sn) ppm.

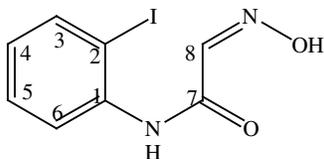
RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃) : $\delta = -169.76$ ppm.

Synthèse des Iodoacétanilides

- Mode opératoire général

Dans un bicol de 250 mL muni d'un réfrigérant, l'hydrate de chloral ($m = 4.15$ g, $n = 25.11$ mmol), et la iodoisatine ($m = 5$ g, $n = 22.8$ mmol) sont mis en solution, à l'abri de la lumière, dans 50 mL d'eau puis chauffés à 80°C. Sont ensuite ajoutés 2 mL d'acide chlorhydrique concentré dissous dans 90 mL d'eau puis l'hydroxylamine ($m = 4.76$ g, $n = 68.5$ mmol) dissous dans 25 mL d'eau. L'ensemble est chauffé à 80°C durant 45 minutes puis mis dans un bain de glace. Le précipité obtenu est filtré, lavé à neutralité puis séché. La iodoacétanilide correspondante est récupérée.

- Synthèse de la 2-hydroxyimino-N-(2-iodophényl)acétamide (**88**)^{168, 170}



Mode opératoire général ; solide marron clair ($m = 3.3$ g, Rdt = 50%)

$C_8H_7N_2O_2I$ $M = 290$ g.mol⁻¹

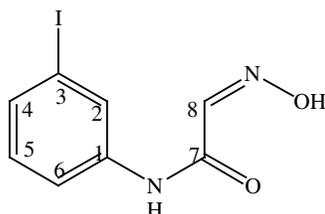
RMN ¹H (DMSO) : $\delta = 6.98$ (td, ³J_{H-H} = 7.63 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.52 Hz, H); 7.40 (td, ³J_{H-H} = 7.71 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.31 Hz, H); 7.76 (dd, ³J_{H-H} = 8.08 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.37 Hz, H); 7.89 (dd, ³J_{H-H} = 7.93 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.23 Hz, H); (s, H₈); 9.39 (s, H); 12.45 (s, OH) ppm.

RMN ¹³C (DMSO) : $\delta = 94.40$ (C₃I); 124.77 (CH); 127.19 (CH); 128.82 (CH); 138.29 (Cq); 138.85 (CH); 143.33 (C₈HN); 160.29 (C₇ONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 290 (21%, [M]⁺); 163 (100%, [M-I]⁺).

170. V. Lisowski, M. Robba, S. Rault, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4193.

- Synthèse de la 2-hydroxyimino-N-(3-iodophényl)acétamide (89)¹⁶⁸



Mode opératoire général ; solide marron clair (m = 4.4 g, Rdt = 66%)

$C_8H_7N_2O_2I$ M = 290 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO) : δ = 7.11 (t, ³J_{H-H} = 8.09 Hz, H₅); 7.43 (d, ³J_{H-H} = 7.94 Hz, H₆); 7.67 (m, 2H, H₄ + H₂); 8.18 (s, H₈); 10.32 (s, NH); 12.25 (s, OH) ppm.

RMN ¹³C (DMSO) : δ = 94.42 (C₃I); 118.89 (CH); 127.88 (CH); 130.66 (CH); 132.26 (CH); 139.76 (C_qI); 143.74 (C₈HN); 160.36 (C₇ONH) ppm.

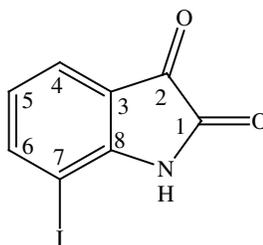
SM (m/z, EI⁺) : 290 (100%, [M]⁺); 146 (62%, [M-I-OH]⁺).

Synthèse des Iodoisatines

- Mode opératoire général

Dans un tricol de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, la iodoacétanilide (m = 2.5 g, n = 8.84 mmol) est mise en solution dans 88.5 mL d'acide sulfurique concentré. L'ensemble est chauffé à l'abri de la lumière durant 1 heure tel que la température interne du mélange soit égale à 70°C. Après retour à température ambiante, la solution obtenue est versée sur 200 g de glace sous vive agitation. Le précipité obtenu est filtré, lavé à neutralité puis séché. La iodoisatine correspondante est ainsi récupérée.

- Synthèse de la 7-iodoisatine (90)^{168, 170}



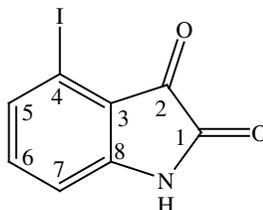
Mode opératoire général ; solide rouge (m = 1.42 g, Rdt = 59%)

$C_8H_4NO_2I$ M = 273 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO) : δ = 6.88 (t, ³J_{H-H} = 7.72 Hz, 1 H); 7.49 (d, ³J_{H-H} = 7.49 Hz, 1 H); 7.93 (dd, ³J_{H-H} = 7.91 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.13 Hz, 1 H); 11 (s, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO) : δ = 77.61 (C_I); 118.91 (C_q); 123.24 (CH); 123.76 (CH); 145.71 (CH); 152.16 (C_q); 159.05 (C_q); 183.62 (C_ION) ppm.

- Synthèse de la 4-iodoisatine (91)¹⁶⁸



Mode opératoire général ; solide orange (m = 1.45 g, Rdt = 60%)

$C_8H_4NO_2I$ M = 273 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO) : δ = 6.88 (d, ³J_{H-H} = 8.55 Hz, 1 H); 7.23 (t, ³J_{H-H} = 7.93 Hz, 1 H); 7.45 (d, ³J_{H-H} = 7.93 Hz) ppm.

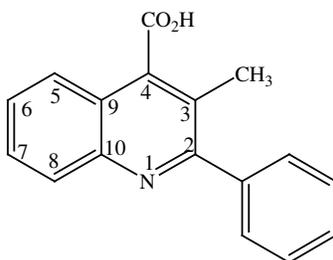
RMN ¹³C (DMSO) : δ = 93.05 (C_I); 111.70 (CH); 119.13 (C_q); 133.08 (CH); 138.41 (CH); 152.78 (C_q); 158.72 (C_q); 182.89 (C_ION) ppm.

Synthèse des Dérivés Acides Quinoléines-4-Carboxyliques

- Mode opératoire général

A une solution d'isatine (m = 5 g, n = 0.03 mol) dans 40 mL d'éthanol absolu, sont ajoutés trois équivalents d'hydroxyde de potassium (m = 5.7 g, n = 0.10 mol). La solution visqueuse obtenue est chauffée au reflux durant trente minutes. La propiophénone (V = 5.4 mL, n = 0.04 mol) est ajoutée, et l'ensemble est porté au reflux sous vive agitation durant trois jours. Après retour à température ambiante, la solution obtenue est filtrée sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dissous dans de l'eau puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, mise dans un bain de glace puis acidifiée jusqu'à pH = 1 avec de l'acide chlorhydrique à 35%. Le précipité obtenu est filtré, lavé à neutralité puis séché.

- Synthèse de l'acide 3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (67) ¹⁵⁶



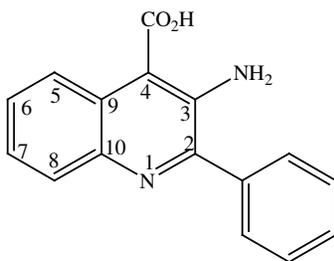
Mode opératoire général ; solide blanc (m = 7.7 g, Rdt = 86%).

$C_{17}H_{13}NO_2$ M = 263 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2.38 (s, 3H₃, CH₃); 7.52 (m, 3H); 7.62 (m, 2H); 7.69 (d, ³J_{H-H} = 6.72 Hz, 1H); 7.79 (m, 2H); 8.05 (d, ³J_{H-H} = 7.94 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 17.47 (C₃H₃); 122.28 (Cq); 123.87 (Cq); 124.24 (CH); 127.53 (CH); 128.06 (2 CH); 128.33 (CH); 128.89 (CH); 129.03 (CH); 129.44 (CH); 139.87 (Cq); 140.87 (Cq); 145.40 (Cq); 160.02 (Cq); 168.75 (CO₂H) ppm.

- Synthèse de l'acide 3-amino-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (68) ¹⁶⁰



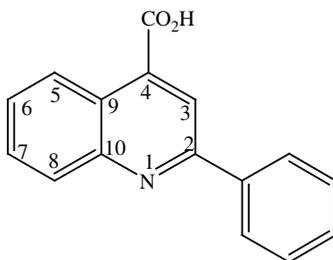
Conditions : 7 éq. KOH ; 1.7 éq. PhCH₂CH₂NH₂ ; solide jaune (m = 4.4 g, Rdt = 56 %).

C₁₆H₁₂N₂O₂ M = 264 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 7.41 (m, 1H); 7.54 (m, 4H); 7.69 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz); 7.85 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz); 8.42 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 109.40 (1 Cq); 124.08 (1CH); 124.45 (1CH); 125.57 (1 CH); 127.69 (1 CH); 128.58 (2 CH); 128.72 (2 CH); 128.95 (1 CH); 129.35 (1 CH); 137.70 (Cq); 140.37 (Cq); 140.56 (Cq); 151.96 (Cq); 169.40 (CO₂H) ppm.

- Synthèse de l'acide 2-phénylquinoléine-4-carboxylique ¹⁵⁶



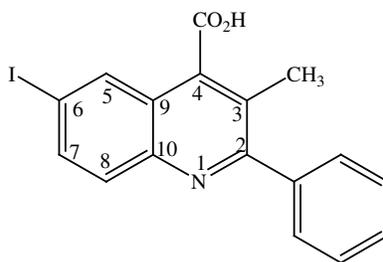
Mode opératoire général ; solide blanc (m = 6.2 g, Rdt = 82%).

C₁₆H₁₁NO₂ M = 249 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 7.55 (m, 3H); 7.70 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.17 (d, ³J_{H-H} = 7.62 Hz, 1H); 8.27 (d, ³J_{H-H} = 1.55 Hz, 1H); 8.31 (d, ³J_{H-H} = 2.13 Hz, 1H); 8.46 (s, 1H, H₃); 8.66 (d, ³J_{H-H} = 8.54 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 119.07 (CH); 123.36 (Cq); 125.30 (CH); 127.13 (2 CH); 127.71 (CH); 128.91 (2 CH); 129.70 (CH); 129.91 (CH); 130.14 (CH); 137.50 (Cq); 137.79 (Cq); 148.30 (Cq); 155.71 (Cq); 167.54 (CO₂H) ppm.

- Synthèse de l'acide 6-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (93)



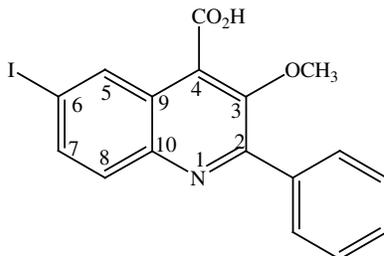
Mode opératoire général ; solide marron (m = 10 g, Rdt 85%).

C₁₇H₁₂NO₂I M = 389 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2.38 (s, 3H₃, CH₃); 7.50 (m, 3H); 7.60(m, 2H); 7.82 (d, ³J_{HH} = 8.85 Hz, 1H); 8.02 (dd, ³J_{HH} = 8.85 Hz, ⁴J_{HH} = 1.84 Hz, 1H); 8.12 (d, ⁴J_{HH} = 1.83 Hz, 1H₅) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 17.65 (C₃H₃); 94 (Cq₆); 124.07 (Cq); 125.16 (Cq); 128.11 (2 CH); 128.51 (CH); 128.89 (2 CH); 131.14 (CH); 132.48 (CH); 137.83 (CH); 139.45 (Cq); 139.68 (Cq); 144.41 (Cq); 160.76 (Cq); 168.28 (CO₂H) ppm.

- Synthèse de l'acide 6-iodo-3-méthoxy-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (94)



Mode opératoire général ; solide marron clair (m = 7.4 g, Rdt 61%).

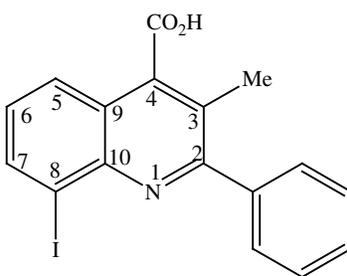
$C_{17}H_{12}NO_3I$ M = 405 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 3.58 (s, 3H₃, OCH₃); 7.54 (m, 3H); 7.82 (d, ³J_{HH} = 8.85 Hz, 1H); 7.97 (m, 3H); 8.13 (d, ⁴J_{HH} = 1.83 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 61.57 (OC₃H₃); 94.59 (Cq₆); 125.45 (Cq); 128.30 (2 CH); 128.85 (2 CH); 128.97 (Cq); 129.41 (CH); 130.88 (Cq); 131.05 (CH); 132.09 (CH); 136.73 (Cq); 137.34 (Cq); 142.84 (Cq); 147.66 (Cq); 154.49 (Cq); 166.48 (CO₂H) ppm.

SM (m/z, EI) : 404 (100%, [M-H]⁺)

- Synthèse de l'acide 8-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (95)



Mode opératoire général ; solide marron clair (m = 5.3 g, Rdt = 45%)

$C_{17}H_{12}NO_2I$ M = 389 g.mol⁻¹

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 2.44 (s, 3H, CH₃); 7.53 (m, 3H); 7.70 (m, 2H); 7.80 (m, 2H); 8.40 (d, ³J_{HH} = 7.32 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 17.43 (CH₃); 85.94 (Cq₈); 122.71 (Cq); 125.08 (CH); 128.13 (2 CH); 128.88 (CH); 129.23 (CH); 131.74 (CH); 139.36 (Cq); 139.70 (CH); 141.74 (Cq); 143.84 (CH); 144.02 (Cq); 149.98 (Cq); 160.69 (Cq); 168.89 (CO₂H) ppm.

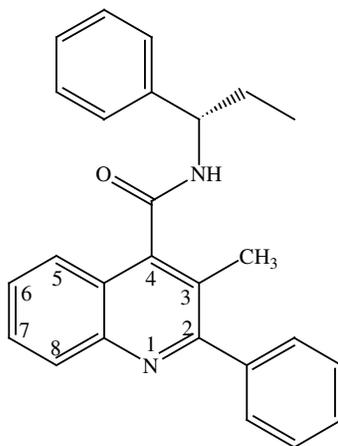
SM (m/z, EI+) : 388 (100%, [M-H]⁺).

Synthèse des Dérivés Quinoléines Carboxamides

- Mode opératoire général

A une solution d'acide quinoléine-4-carboxylique ($m = 1 \text{ g}$, $n = 3.80 \text{ mmol}$) dans 50 mL d'un mélange THF/CH₃CN (7:3) mise dans un bain de glace, sont additionnés successivement sous vive agitation : la triéthylamine ($V = 688 \text{ } \mu\text{L}$, $n = 5 \text{ mmol}$), l'hydroxybenzotriazole ($m = 770.2 \text{ mg}$, $n = 5.70 \text{ mmol}$), la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ($m = 1.10 \text{ g}$, $n = 5.70 \text{ mmol}$), puis l' α -méthylbenzylamine ($V = 598 \text{ } \mu\text{L}$, $n = 4.64 \text{ mmol}$). L'ensemble est agité une nuit, la température remontant de 0°C à 20°C. La solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dissous dans 80 mL d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à neutralité avec de l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le produit est récupéré.

- Synthèse de la 3-méthyl-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide
SB-222200 (66)¹⁵⁶



Mode opératoire général ; solide blanc ($m = 1.1 \text{ g}$, Rdt = 76%).

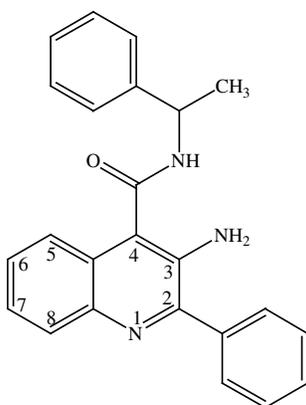
C₂₆H₂₄N₂O M = 380 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : $\delta = 1.02$ (t, ³J_{H-H} = 7.34 Hz, 3H, CH₃); 1.97 (m, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, CH₃); 5.25 (m, 1H, CH); 6.34 (d, ³J_{H-H} = 8.29 Hz, 3H, CH₃); 7.33 (m, 5H); 7.45 (m, 6H); 7.64 (m, 2H); 8.10 (d, ³J_{H-H} = 8.66 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 10.99 (CH_3); 17.42 (CH_3); 29.09 (CH_2); 55.65 (CH); 123.79 (C_q); 124.23 (CH); 125.10 (C_q); 126.73 (2 CH); 127.30 (CH); 127.73 (CH); 128.34 (2 CH); 128.40 (CH); 128.79 (2 CH); 128.83 (2 CH); 129.24 (CH); 129.55 (CH); 140.30 (C_q); 141.52 (C_q); 142.69 (C_q); 146.16 (C_q); 160.78 (C_q); 167.21 (CONH) ppm.

SM (m/z , EI^+) = 380 (40%, $[\text{M}]^+$); 246 (100%, $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Ph}-\text{CH}_3]^+$); 218 (42%, $[\text{M}-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$)

- Synthèse de la 3-amino-2-phénylquinoléine-4-(N -(α -méthylbenzy))lcarboxamide (71)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 1.24 g, Rdt = 89%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ $M = 367 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 1.66 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.02 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 4.76 (s, 2H, NH_2); 5.45 (m, 1H, CH); 6.55 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.93$, 1H, NH); 7.34 (m, 2H); 7.44(m, 5H); 7.52(m, 3H); 7.66(d, $^3J_{\text{H-H}} = 1.52 \text{ Hz}$, 1H); 7.69 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 2.45 \text{ Hz}$, 1H); 7.74 (m, 1H); 7.99 (m, 1H) ppm.

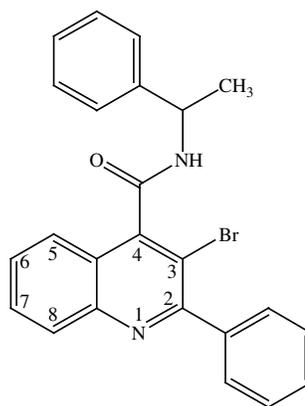
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 21.85 (CH_3); 49.53 (CH); 122.29 (CH); 125.04 (CH); 125.55 (CH); 126.25 (2 CH); 127.71 (CH); 127.76 (CH); 128.64 (2 CH); 128.89 (CH); 129.09 (2 CH); 129.23 (CH); 129.86 (CH); 136.40 (C_q); 137.57 (C_q); 137.58 (C_q); 141.66 (C_q); 141.67 (C_q); 151.40 (C_q); 166.46 (CON) ppm.

SM (m/z , GC/MS) : 367 (M^+ , 56%); 218 ($[\text{M}-\text{HCONHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$, 100%); 120 ($[\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$, 57%); 105 ($[\text{PhCH}(\text{CH}_3)]^+$, 74%)

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 11.3 min

- Synthèse de la 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-(N-(α -méthylbenzyl))carboxamide (**72**)



Dans un bicol mis sous argon, sont mis en solution dans 100 mL de DMF, la 4-N-(α -méthylbenzylcarboxamide)-3-amino-2-phénylquinoléine (**19**) (m = 1g, n = 2.7 mmol) et le bromure cuivrique CuBr₂ (m = 6.08 g, n = 27 mmol) à l'abri de la lumière. Le nitrite de t-terbutyle (m = 1.12g, n = 10.8 mmol) est ensuite additionné à l'aide d'une pousse seringue sur une durée de 24 heures. 500 ml d'une solution de KCl à 10% sont additionnés à la solution précédente puis l'ensemble est extrait avec 3x100 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont récupérées ensemble, séchées avec du sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé. Le précipité obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ éther de pétrole 1:2). On récupère un composé marron (m = 931 mg, Rdt = 80%) qui est séché.

C₂₄H₁₉Br N₂O M = 431 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.60 (t, ³J_{H-H} = 6.71 Hz, 3H, CH₃); 5.39 (m, 1H, CH); 6.74 (d, ³J_{H-H} = 7.94 Hz, 1H, NH); 7.32 (m, 5H); 7.49 (m, 4H); 7.60 (m, 4H); 7.60 (m, 4H); 8.07 (m, 1H) ppm.

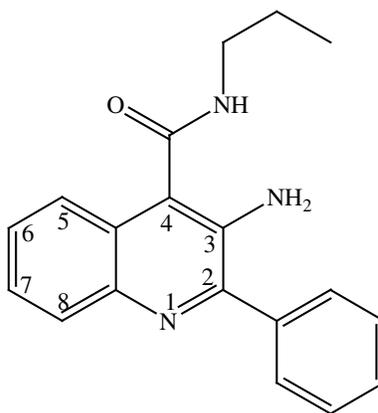
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.17 (CH₃); 49.33 (CH); 113.92 (Cq); 124.34 (CH); 124.65 (Cq); 126.30 (2 CH); 127.51 (CH); 127.88 (2 CH); 128.02 (CH); 128.54 (2 CH); 128.84 (CH); 129.30 (2 CH); 129.54 (CH); 130.19 (CH); 139.59 (Cq); 141.98 (Cq); 144.69 (Cq); 146.22 (Cq); 158.30 (Cq); 164.97 (CONH) ppm.

SM (m/z, GC-MS) : 283 (14%, [M-COCH(CH₃)Ph]⁺); 203 (100%, [M-Br-COCH(CH₃)Ph]⁺)

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 15.3 min

- Synthèse de la 3-amino-2-phénylquinoléine-4-(N-propyl)carboxamide (82)



Mode opératoire général ; solide marron (m = 684 mg, Rdt = 59%).

C₁₉H₁₉N₃O M = 305 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.97 (t, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 3H, CH₃); 1.64 (m, 2H, CH₂); 3.45 (m, 2H, CH₂N); 4.74 (s, 2H, NH₂); 6.21 (s, 1H, NH); 7.39 (m, 5H); 7.56 (m, 2H); 7.73 (m, 1H); 7.95 (m, 1H) ppm.

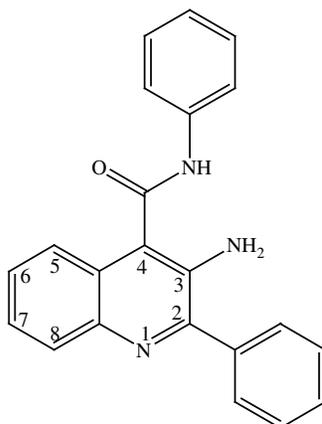
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.57 (CH₃); 22.93 (CH₂); 41.70 (CH₂N); 122.39 (CH); 125.04 (Cq); 125.63 (CH); 127.76 (2 CH); 128.57 (2 CH); 129.09 (2 CH); 129.24 (Cq); 129.71 (CH); 136.43 (Cq); 137.44 (Cq); 141.56 (Cq); 151.41 (Cq); 167.30 (CON) ppm.

SM (m/z, EI⁺) : 305 (83%, [M]⁺); 218 (100%, [M-CONHCH₂CH₂CH₃-H]⁺).

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 7.27 min

- Synthèse de la 3-amino-2-phénylquinoléine-4-(N-(phényl))carboxamide (83)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 58 mg, Rdt = 45%).

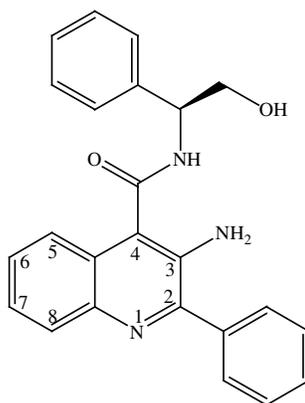
$C_{22}H_{17}N_3O$ M = 339 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 4.99 (s, 2H, NH₂); 6.72 (d, ³J_{H-H} = 8.40 Hz, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.51 (m, 6H); 7.67 (m, 2H); 7.75 (m, 2H); 7.94 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.22 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 120.20 (2 CH); 122.36 (CH); 124.96 (Cq); 125.16 (Cq); 125.84 (2 CH); 128.17 (2 CH); 128.56 (3 CH); 129.14 (2 CH); 129.26 (2 CH); 129.38 (Cq); 129.62 (Cq); 136.89 (Cq); 137.44 (Cq); 141.34 (Cq); 165.66 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 339 (62%, [M]⁺); 247 (100%, [M-NHPh]⁺); 218 (57%, [M-CONHPh-H]⁺).

- Synthèse de la 3-amino-2-phénylquinoléine-(R)-4-(N-(2-hydroxy-1-phényléthyl))carboxamide (84)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 888 mg, Rdt = 61%).

$C_{24}H_{21}N_3O_2$ M = 383 g.mol⁻¹

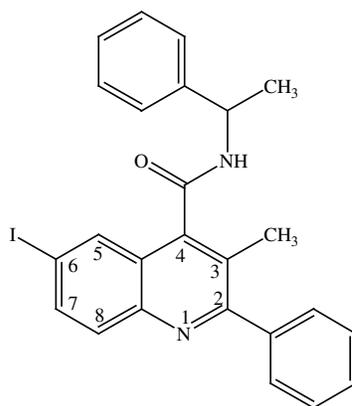
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 3.71 (m, 1H, CH₂); 3.84 (m, 1H, CH₂); 4.75 (s, 2H, NH₂); 5.31 (m, 1H, CH); 7.01 (d, ³J_{HH} = 7.95 Hz, 1H, NH); 7.33 (m, 7H); 7.48 (m, 3H); 7.63 (m, 2H); 7.73 (d, ³J_{HH} = 9.47 Hz, 1H); 7.92 (d, ³J_{HH} = 9.47 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 55.95 (CH); 65.92 (CH₂); 118.88 (Cq); 122.56 (CH); 125.02 (Cq); 125.65 (CH); 126.81 (2 CH); 127.82 (CH); 128.04 (CH); 128.70 (2 CH); 128.96 (2 CH); 129.12 (2 CH); 129.28 (CH); 129.67 (CH); 136.21 (Cq); 137.65 (Cq); 138.50 (Cq); 141.63 (Cq); 151.44 (Cq); 167.54 (CONH) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 6.45 min

- Synthèse de la 6-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-(N-(α-méthylbenzyl))carboxamide (96)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 1.7g, Rdt = 89%)

$C_{25}H_{21}N_2OI$ M = 492 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.62 (d, ³J_{H-H} = 7.02 Hz, 3H, CH₃); 2.29 (s, 3H₃, CH₃); 5.44 (m, 1H, CH); 6.62 (d, ³J_{H-H} = 8.24 Hz, 1H, NH); 7.35 (m, 10H); 7.70 (d, ³J_{H-H} = 8.85 Hz, 1H); 7.85 (dd, ³J_{H-H} = 8.85 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.53 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H) ppm.

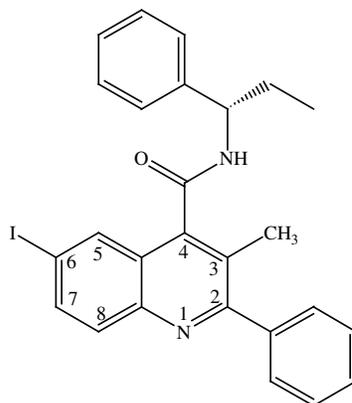
RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 17.58 (CH_3); 21.53 (C_3H_3); 49.46 (CH); 93.24 (Cq_8); 125.35 (Cq); 125.95 (Cq); 126.35 (2 CH); 127.87 (CH); 128.46 (3 CH); 128.93 (2 CH); 129.04 (2 CH); 131.10 (CH); 133.19 (CH); 138.01 (CH); 139.80 (Cq); 141.32 (Cq); 142.43 (Cq); 145.07 (Cq); 161.21 (Cq); 166.31 (CONH) ppm.

SM (m/z , EI^+) : 492 (100%, $[\text{M}]^+$); 387 (70%, $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$); 217 (61%, $[\text{M}-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$); 105 (99%, $[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}]^+$);

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 20.3 min

- Synthèse de la 6-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-(*S*)-4-(*N*-(α -éthylbenzyl))carboxamide (**97**)



Mode opératoire général ; solide jaune ($m = 1.7\text{g}$; $\text{Rdt} = 87\%$)

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OI}$ $M = 506 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0.96 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.32 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1.83 (m, 2H, CH_2); 2.19 (s, 3H, CH_3); 5.10 (m, 1H, CH); 6.91 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.54 \text{ Hz}$, 1H, NH); 7.32 (m, 5H); 7.43 (m, 6H); 7.62 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85 \text{ Hz}$, 1H); 7.79 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-H}} = 1.83\text{Hz}$, 1H); 7.92 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 11.18 (CH_3); 17.54 (C_3H_3); 28.84 (CH_2); 55.71 (CH); 93.18 (Cq_8); 125.31 (Cq); 125.85 (Cq); 126.70 (3 CH); 127.73 (CH); 128.43 (2 CH); 128.70 (CH); 128.99

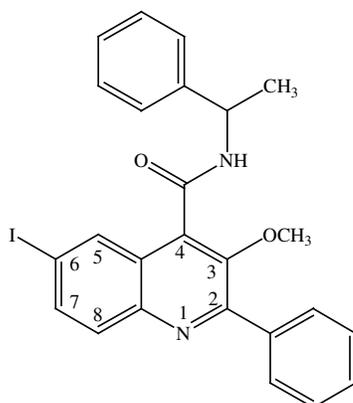
(3 CH); 130.99 (CH); 133.25 (CH); 137.92 (CH); 139.86 (Cq); 141.53 (Cq); 141.74 (Cq); 144.99 (Cq); 161.06 (Cq); 166.64 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 506 (7.64%, [M]⁺); 380 (43%, [M-(I)]⁺); 246 (86%, [M-(I)-(CH₃)-(CH₃CH₂CH(Ph))]⁺); 91 (100%, [(PhN)]⁺)

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 20.3 min

- Synthèse de la 6-iodo-3-méthoxy-2-phénylquinoléine-4-(N-(α-méthylbenzyl))carboxamide (98)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 1.85g, Rdt = 96%)

C₂₅H₂₁N₂O₂I M = 508 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.63 (d, ³J_{H-H} = 6.72 Hz, 3H, CH₃); 3.45 (s, 3H₃, OCH₃); 5.43 (m, 1H, CH); 6.78 (d, ³J_{H-H} = 7.94 Hz, 1H, NH); 7.33 (m, 2H); 7.41 (m, 3H); 7.48 (m, 3H); 7.70 (d, ³J_{H-H} = 8.85 Hz, 1H); 7.85 (dd, ³J_{H-H} = 9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.99 Hz, 1H); 7.92 (m, 2H); 8.16 (d, ⁴J_{HH} = 1.83 Hz, 1H) ppm.

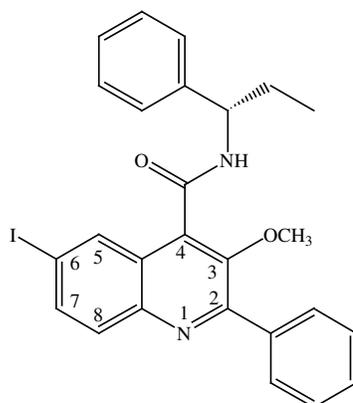
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.76 (CH₃); 49.58 (CH); 62.14 (OC₃H₃); 93.88 (Cq₈); 126.35 (Cq); 126.86 (Cq); 127.69 (2 CH); 128.51 (2 CH); 128.80 (Cq); 128.89 (2 CH); 129.31 (2 CH); 129.52 (CH); 131.04 (CH); 133.33 (CH); 137.01 (Cq); 137.58 (CH); 142.64 (Cq); 143.85 (Cq); 148.33 (Cq); 155.06 (Cq); 163.88 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 508 (100%, [M]⁺); 388 (76%, [M-NHCH(CH₃)Ph]⁺).

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 20.3

- Synthèse de 6-iodo-3-méthoxy-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide (99)



Mode opératoire générale ; Solide jaune (m = 1.8g, Rdt = 90%).

C₂₆H₂₃N₂O₂I M = 522 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 0.98 (m, 3H, CH₃); 1.87 (m, 2H, CH₂); 3.35 (s, 3H₃, OCH₃); 5.11 (m, 1H, CH); 7.03 (d, ³J_{H-H} = 8.55 Hz, 1H, NH); 7.36 (m, 5H); 7.48 (m, 3H); 7.60 (d, ³J_{H-H} = 8.85 Hz, 1H); 7.78 (dd, ³J_{H-H} = 9 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.99 Hz, 1H); 7.87 (m, 2H); 8.01 (d, ⁴J_{H-H} = 1.83 Hz, 1H) ppm.

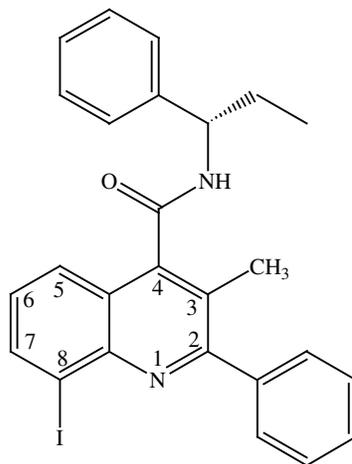
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 10.94 (CH₃); 28.75 (CH₂); 55.68 (CH); 61.95 (OC₃H₃); 93.76 (C_{q8}); 126.76 (2 CH); 126.78 (Cq); 127.54 (CH); 128.38 (CH); 128.41 (2 CH); 128.65 (CH); 128.75 (CH); 129.28 (CH); 129.45(CH); 130.84 (CH); 132.79 (Cq); 133.25 (CH); 134.92 (Cq); 137.43 (CH); 141.64 (Cq); 143.64 (Cq); 148.17 (Cq); 154.94 (Cq); 164.15 (CONH) ppm.

SM (m/z, GC/MS) : 522 (33.49%, [M]⁺); 388 (100%, [M-(CH₃)-(CH₃CH₂CH(Ph))]⁺); 262 (82.20%, [M-(I)-(CH₃)-(CH₃CH₂CH(Ph))]⁺)

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 22.3 min

- Synthèse de la 8-iodo-3-méthyl-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide (100)



Mode opératoire général ; solide jaune (m = 865 mg ; Rdt = 45%)

$C_{26}H_{23}N_2OI$ M = 506 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.04 (t, ³J_{H-H} = 7.35 Hz, 3H, CH₃); 2 (m, 2H, CH₂); 2.36 (s, 3H, CH₃); 5.27 (m, 1H, CH); 6.5 (d, ³J_{H-H} = 7.53 Hz, 1H, NH); 7.39 (m, 10H); 7.66 (m, 2H); 8.14 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 1H) ppm.

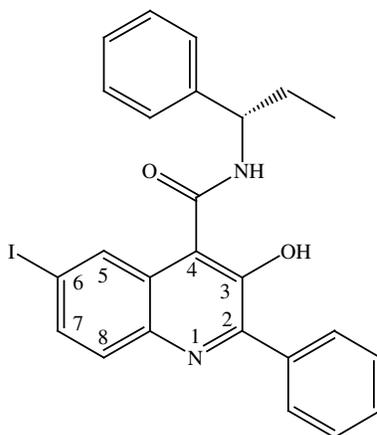
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.02 (CH₃); 17.40 (CH₃); 29.13 (CH₂); 55.69 (CH); 92.36 (Cq₈); 124.27 (CH); 124.51 (Cq); 125.48 (Cq); 126.74 (2 CH); 127.41 (CH); 127.74 (CH); 128.31 (CH); 128.44 (CH); 128.71 (2 CH); 128.83 (2 CH); 129.17 (CH); 129.42 (CH); 140.16 (Cq); 141.78 (Cq); 143.20 (Cq); 146.09 (Cq); 160.95 (Cq); 167.42 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI⁺) : 380 (41%, [M-I+H]⁺); 261 (41%, [M-I-CH(CH₂CH₃)Ph+H]⁺); 246 (100%, [M-I-NHCH(CH₂CH₃)Ph+H]⁺); 217 (78%, [M-I-CONHCH(CH₂CH₃)Ph]⁺);

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 22.81 min

- Synthèse de la 3-hydroxy-6-iodo-2-phénylquinoléine-(S)-4-N-(α -éthylbenzyl)carboxamide (101)



Dans un bicol muni d'une ampoule à addition sous atmosphère inerte, l'acide 3-méthoxy-2-phénylquinoléine-4-carboxylique est mis en solution dans 15.5 mL de dichlorométhane à -78°C. Dans l'ampoule à addition, le tribromure de bore BBr₃ (V = 1.1 mL ; n = 11.4 mmol) est mis en solution dans 1 mL de dichlorométhane puis est additionné goutte à goutte. Le mélange obtenu est agité une nuit en maintenant la température à -78°C. Le précipité obtenu est filtré, lavé à neutralité puis séché (solide jaune (m = 1.75g, Rdt = 90%)).

C₂₅H₂₁N₂O₂I M = 508 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2 (m, 3H, CH₃); 2.03 (m, 2H, CH₂); 5.10 (m, 1H, CH); 7.47 (m, 9H); 7.65 (d, ³J_{H-H} = 8.66 Hz, 1H); 7.82 (m, 2H); 8.23 (s, 1H) ppm.

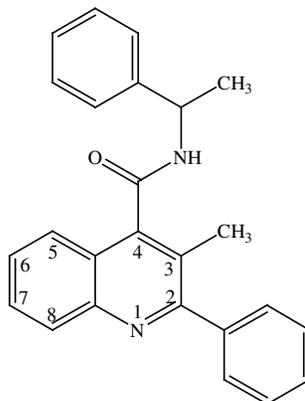
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.05 (CH₃); 29.03 (CH₂); 56.46 (CH); 94.71 (Cq₆); 125.73 (Cq); 126.56 (CH); 126.76 (CH); 127.82 (CH); 128.19 (CH); 128.53 (CH); 128.72 (Cq); 128.84 (CH); 129.03 (2 CH); 129.79 (2 CH); 130.43 (CH); 130.51 (Cq); 130.72 (Cq); 131.60 (CH); 135.73 (CH); 141.15 (Cq); 143 (Cq); 149.97 (Cq); 166.68 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI⁺) : 508 (25%, [M]⁺); 390 (31%, [M-CH(CH₂CH₃)Ph+H]⁺); 373 (38%, [M-NHCH(CH₂CH₃)Ph+H]⁺); 119 (59%, [CH(CH₂CH₃)Ph]⁺); 91 (100%, [CH₂Ph]⁺);

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 23.4 min

- Synthèse de la 3-méthyl-2-phénylquinoléine-4-(N-(α -méthylbenzyl))carboxamide (102)



Mode opératoire général ; solide blanc (m = 974 mg, Rdt = 70%).

$C_{25}H_{22}N_2O$ M = 366 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.59 (d, ³J_{H-H} = 6.25 Hz, 3H, CH₃); 2.28 (s, 3H₃, CH₃); 5.46 (m, 1H, CH), 6.76 (d, ³J_{H-H} = 7.94 Hz, 1H, NH); 7.36 (m,); 7.45 (m,); 7.65 (m,); 7.90 (m,); 8.07 (d, ³J_{H-H} = 8.23 Hz, 1H) ppm.

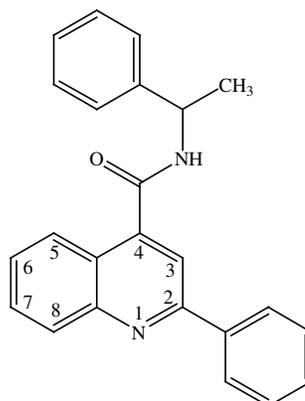
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 17.37 (CH₃); 21.56 (C₃H₃); 49.27 (CH); 123.66 (Cq); 124.12 (CH); 124.96 (Cq); 126.28 (2 CH); 127.25 (CH); 127.71 (CH); 128.30 (2 CH); 128.35 (CH); 128.79 (2 CH); 128.81 (2 CH); 129.12 (CH); 129.60 (CH); 140.35 (Cq); 142.34 (Cq); 142.41 (Cq); 146.19 (Cq); 160.70 (Cq); 166.90 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI⁺) = 366 (93%, [M]⁺); 261 (100%, [M-CH(CH₃)Ph]⁺); 217 (67%, [M-CONHCH(CH₃)Ph]⁺); 105 (88%, [PhCH(CH₃)]⁺).

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 13.3 min

- Synthèse de la 2-phénylquinoléine-4-(N-(α -méthylbenzyl))carboxamide (103)



Mode opératoire général ; solide blanc (m = 1.42 g, Rdt = 100%).

$C_{24}H_{20}N_2O$ M = 352 g.mol⁻¹

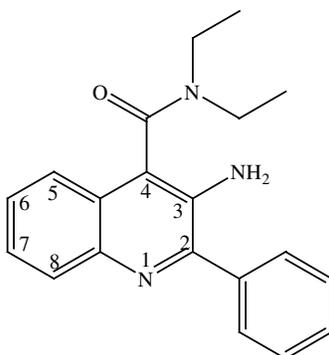
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.62 (d, ³J_{H-H} = 7.15 Hz, 3H, CH₃); 5.35 (m, 1H, CH), 7.01 (d, ³J_{H-H} = 7.92 Hz, 1H, NH); 7.34 (m, 6H); 7.44 (m, 3H); 7.62 (m, 2H); 7.97 (m, 3H); 8.28 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.61 (CH₃); 49.46 (CH); 116.13 (); 123.11 (C); 124.78 (C); 126.25 (C); 127.30 (C); 127.34 (C); 127.54 (C); 128.72 (C); 129.58 (C); 129.66 (C); 129.90 (C); 138.48 (C); 142.56 (C); 142.64 (C); 148.25 (C); 156.36 (C); 166.65 (CONH) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 16.5 min

- Synthèse de la 3-amino-2-phénylquinoléine-(N,N-diéthyl)carboxamide



Mode opératoire général ; solide marron

$C_{20}H_{22}N_3O$ $M = 320 \text{ g.mol}^{-1}$

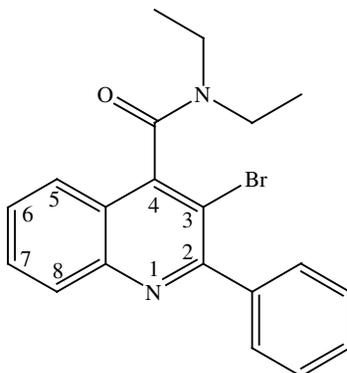
RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 1.01$ (t, $^3J_{H-H} = 7.16 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1.34 (t, $^3J_{H-H} = 7.16 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 3.17 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.18 (s, 2H, NH_2); 7.42 (m, 6H); 7.67 (m, 2H); 8.00 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 13.25$ (CH_3); 14.27 (CH_3); 39.24 (CH_2); 43.23 (CH_2); 116.51 (CH); 117.42 (CH); 122.09 (Cq); 122.44 (CH); 125.97 (CH); 126.85 (Cq); 127.61 (CH); 128.69 (CH); 129.07 (CH); 129.13 (CH); 129.75 (CH); 134.39 (Cq); 137.94 (Cq); 142.03 (Cq); 151.19 (Cq); 167.43 (CONH) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 8.1 min

- Synthèse de la 3-bromo-2-phénylquinoléine-4-(N,N-diéthyl)carboxamide (104)



Mode opératoire décrit précédemment pour le composé bromé (72); Huile marron (m = 765 mg, Rdt = 74%)

$C_{20}H_{19}N_2OBr$ $M = 383 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 1.13$ (m, 6H, $2 \times CH_3$) ; 3.35 (m, 4H, $2 \times CH_2$) ; 7.37 (m, 6H) ; 7.55 (m, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 14.55 (CH_3); 14.75 (CH_3); 39 (CH_2); 42.84 (CH_2); 123.39 (Cq); 125.06 (CH); 126.13 (CH); 127.47 (2 CH); 128.02 (CH); 128.34 (CH); 128.49 (Cq); 128.81 (CH); 129.41 (CH); 129.48 (Cq); 129.63 (CH); 130 (CH); 143.07 (Cq); 148.49 (Cq); 156.51 (Cq); 167.55 (CON) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 13.6 min

Composés Issus du Couplage de Stille

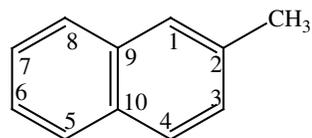
- Mode Opérateur A

Dans un schlenk mis sous atmosphère inerte, le monoorganoétain est préparé comme décrit précédemment. Trois équivalents de fluorure de tétrabutylammonium sont ajoutés, puis le tétrahydrofurane est évaporé. Le monoorganostannique obtenu (1 mmol) est dissout dans 9 mL de dioxane puis porté au reflux. Dans un ballon, le catalyseur est dissout dans 1 mL de dioxane, porté au reflux durant dix minutes puis transféré à l'aide d'une canule sur la solution précédente. L'électrophile (0.6 mmol) est alors ajouté puis la solution obtenue est portée au reflux pendant un temps t. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice.

- Mode opératoire B

Dans un schlenk mis sous atmosphère inerte, le monoorganoétain est préparé comme décrit précédemment. Trois équivalent de fluorure de tétrabutylammonium sont ajoutés, puis le tétrahydrofurane est évaporé. Le monoorganostannique obtenu (1 mmol) est dissout dans 4 mL de dioxane puis porté au reflux. Dans un ballon, le catalyseur et l'électrophile (0.6 mmol) sont dissout dans 1 mL de dioxane, portés au reflux durant dix minutes puis transféré à l'aide d'une canule sur la solution précédente. La solution obtenue est portée au reflux pendant un temps t. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu obtenu est dissout dans 50 mL d'eau salée. La phase aqueuse est extraite avec trois fois 15 mL d'éther diéthylique. L'ensemble des phases organiques est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit de couplage obtenu est séché sous vide.

- Synthèse du 2-méthylnaphtalène (45)



Mode opératoire A (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (95/5))

$C_{11}H_{10}$ M = 142 g.mol⁻¹

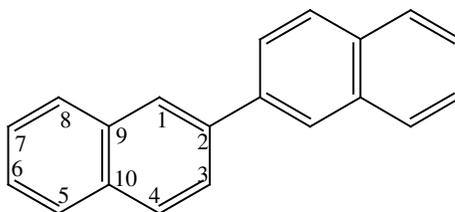
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2.56 (s, 3H₂, CH₃); 7.36 (d, ⁴J_{H-H} = 1.68 Hz, ³J_{H-H} = 8.39 Hz, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.82 (m, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 22.15 (C₂H₃); 125.37 (CH); 126.28 (CH); 127.26 (CH); 127.66 (CH); 128.03 (CH); 128.12 (CH); 128.54 (CH); 132.12 (Cq); 132.85 (Cq); 135.87 (Cq) ppm.

GC : Conditions = gradient de 40°C à 280°C par 5°C/min

Temps de rétention = 18 min

- Synthèse du 1,1-dinaphtalène (46)



Mode opératoire A (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (95/5))

$C_{20}H_{14}$ M = 254 g.mol⁻¹

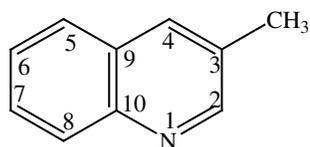
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 7.53 (m, 4H); 7.94 (m, 8H); 8.24 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 125.78 (2 CH); 126.05 (2 CH); 126.15 (2 CH); 126.40 (2 CH); 127.72 (2 CH); 128.26 (2 CH); 128.55 (2 CH); 132.69 (2 Cq); 133.77 (2 Cq); 138.45 (2 Cq) ppm.

GC : Conditions = gradient de 40°C à 280°C par 5°C/min

Temps de rétention = 46 min

- Synthèse de la 3-méthylquinoléine (48)



Mode opératoire A (éluant : dichlorométhane)

$C_{10}H_9N$ M = 143 g.mol⁻¹

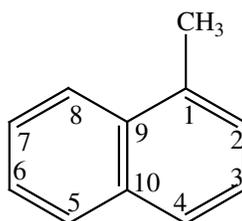
RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 2.45 (s, 3H₃, CH₃); 7.46 (t, ³J_{H-H} = 7.48 Hz, 1H); 7.60 (t, ³J_{H-H} = 7.63 Hz, 1H); 7.68 (d, ³J_{H-H} = 8.24 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.04 (d, ³J_{H-H} = 8.54 Hz, 1H); 8.73 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 18.71 (C₃H₃); 126.52 (CH); 127.13 (CH); 128.11 (Cq); 128.41 (CH); 129.13 (CH); 130.43 (Cq); 134.65 (CH); 152.37 (CH) ppm.

GC : Conditions = gradient de 40°C à 280°C par 5°C/min

Temps de rétention = 19.7 min

- Synthèse du 1-méthyl-naphthalène (51)



Mode opératoire A (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (95/5))

$C_{11}H_{10}$ M = 142 g.mol⁻¹

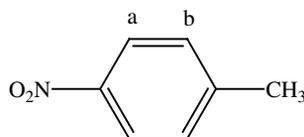
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2.59 (s, 3H, CH_3); 7.25 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 7.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.92$ Hz, 1H); 7.74 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.92$ Hz, 1H); 7.89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 20.98 (CH_3); 125.72 (CH); 127.15 (CH); 127.18 (CH); 127.32 (CH); 127.99 (CH); 128.17 (CH); 130.14 (CH); 134.24 (Cq); 135.17 (Cq); 135.87 (Cq) ppm.

GC : Conditions = gradient de 40°C à 280°C par $5^\circ\text{C}/\text{min}$

Temps de rétention = 15.7 min

- Synthèse du 1-méthyl-4-nitrobenzène (53)



Mode opératoire A (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1:1)

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ M = $137 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

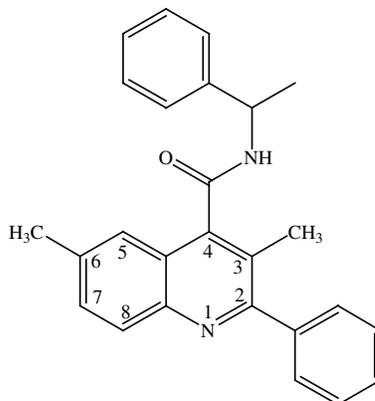
RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 2.46 (s, 3H, CH_3); 7.31 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85$ Hz, 2H, H_b); 8.11 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.85$ Hz, 2H, H_a) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : δ = 21.66 (CH_3); 123.56 (2 CH_a); 129.57 (2 CH_b); 143.38 (Cq); 146 (Cq) ppm.

GC : Conditions = gradient de 40°C à 280°C par $5^\circ\text{C}/\text{min}$

Temps de rétention = 12.8 min

- Synthèse de la 3,6-diméthyl-2-phénylquinoléine-4-(N-(α -méthylbenzyl))carboxamide (105)



Mode opératoire B

$C_{26}H_{24}N_2O$ $M = 380 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.95$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.02 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 2.63 (s, 3H, CH_3); 2.76 (s, 3H, CH_3); 5.82 (m, 1H, CH); 7.23 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24 \text{ Hz}$, 1H, NH); 7.78 (m, 12H); 8.36 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.54 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 17.41$ (CH_3); 21.55 (CH_3); 21.77 (CH_3); 49.14 (CH); 123.14 (CH); 123.74 (Cq); 126.30 (CH); 126.44 (CH); 127.66 (CH); 128.28 (CH); 128.34 (CH); 128.41 (2 CH); 128.75 (2 CH); 128.90 (Cq); 128.99 (2 CH); 129.22 (CH); 131.37 (CH); 137.12 (Cq); 140.47 (Cq); 142 (Cq); 143.33 (Cq); 144.87 (Cq); 167.17 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 380 (100%, $[\text{M}]^+$); 275 (89.27%, $[\text{M}-(\text{CH}_3\text{CH}(\text{Ph}))]^+$); 233 (72.10%, $[\text{M}-(\text{CH}_3\text{CH}(\text{Ph})\text{NHCO})+\text{H}]^+$); 105 (48.89%, $[(\text{CH}_3\text{CH}(\text{Ph}))]^+$)

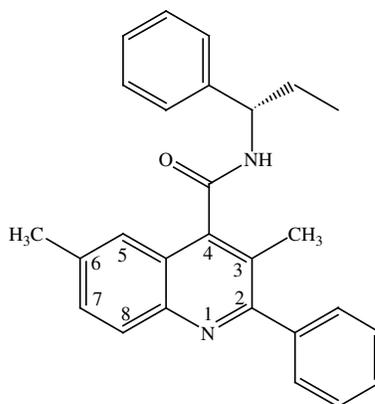
HRSM (m/z, EI+) : calculée : 380.1888

trouvée : 380.1891

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 14.7 min

- Synthèse de la 3,6-diméthyl-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide (**106**)



Mode opératoire B

$C_{27}H_{26}N_2O$ $M = 394 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 1.36$ (t, $^3J_{H-H} = 7.47$ Hz, 3H, CH_3); 2.27 (m, 2H, CH_2); 2.62 (s, 3H, CH_3); 2.74 (s, 3H, CH_3); 5.55 (m, 1H, CH); 6.97 (d, $^3J_{H-H} = 7.94$ Hz, 1H, NH); 7.75 (m, 12H); 8.27 (d, $^3J_{H-H} = 8.85$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 10.97$ (CH_3); 17.32 (CH_3); 21.59 (CH_3); 28.80 (CH_2); 55.42 (CH); 123.08 (CH); 126.64 (Cq); 126.70 (2 CH); 127.51 (CH); 128.16 (2 CH); 128.20 (CH); 128.61 (2 CH); 128.73 (Cq); 128.80 (Cq); 128.87 (2 CH); 129.07 (CH); 131.24 (CH); 136.98 (Cq); 141.85 (Cq); 143.26 (Cq); 144.75 (Cq); 159.54 (Cq); 167.40 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 394 (46.89%, $[M]^+$); 260 (100%, $[M-(CH_3CH_2CH(Ph)-CH_3)]^+$); 217 (40.47%, $[M-(CH_3CH_2CH(Ph)NHCO-CH_3)]^+$)

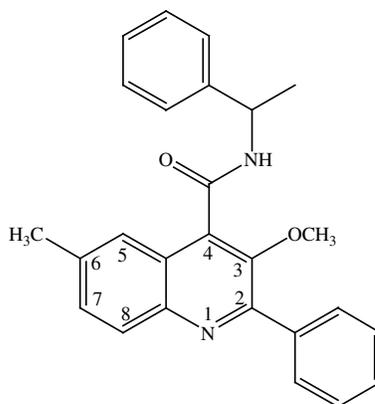
HRSM (m/z, EI+) : calculée : 394.2047

trouvée : 394.2045

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 16.8 min

- Synthèse de la 3-méthoxy-6-méthyl-2-phénylquinoléine-4-(N-(α -méthylbenzyl))carboxamide (107)



Mode opératoire B

$C_{26}H_{24}N_2O_2$ M = 396 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.55 (d, ³J_{H-H} = 6.78 Hz, 3H, CH₃); 2.37 (s, 3H₆, CH₃); 3.55 (s, 3H₃, CH₃); 5.38 (m, 1H, CH); 6.70 (d, ³J_{H-H} = 7.91 Hz, 1H, NH); 7.31 (m, 11H); 7.86 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 21.62 (CH₃); 21.70 (CH₃); 49.28 (CH); 61.97 (OC₃H₃); 123.15 (CH); 125.15 (CH); 126.23 (CH); 126.28 (CH); 127.42 (CH); 127.44 (Cq); 128.26 (CH); 128.30 (CH); 128.59 (2 CH); 128.62 (Cq); 128.84 (CH); 128.91 (CH); 129.15 (CH); 130.87 (CH); 133.31 (Cq); 137.45 (Cq); 137.49 (Cq); 142.76 (Cq); 143.60 (Cq); 153.30 (Cq); 164.64 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 396 (100%, [M]⁺); 276 (81.57%, [M-(CH₃CH(Ph))-CH₃]

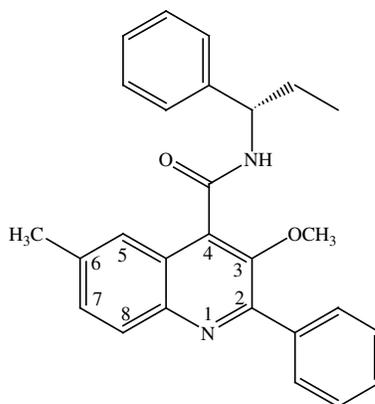
HRSM (m/z, EI+) : calculée : 396.1837

trouvée : 396.1832

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 16.3 min

- Synthèse de la 3-méthoxy-6-méthyl-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide (108)



Mode opératoire B

$C_{27}H_{26}N_2O_2$ $M = 410 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0.99$ (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.35 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1.89 (m, 2H, CH_2); 2.38 (s, 3H, CH_3); 3.60 (s, 3H, OCH_3); 5.17 (m, 1H, CH); 6.89 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.66 \text{ Hz}$, 1H, NH); 7.37 (m, 11H); 7.93 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 10.77$ (CH_3); 21.57 (C_6H_3); 28.79 (CH_2); 55.36 (CH); 61.77 (OC_3H_3); 123.12 (CH); 125.09 (Cq); 126.59 (CH); 126.65 (CH); 127.24 (CH); 128.16 (CH); 128.20 (CH); 128.42 (2 CH); 128.44 (CH); 128.81 (CH); 129.02 (CH); 129.09 (CH); 130.68 (CH); 133.42 (Cq); 137.28 (Cq); 137.42 (Cq); 141.79 (Cq); 143.46 (Cq); 147.70 (Cq); 153.17 (Cq); 164.87 (CONH) ppm.

SM (m/z, EI+) : 410 (30.56%, $[\text{M}]^+$); 276 (100%, $[\text{M}-(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})-\text{CH}_3)]^+$)

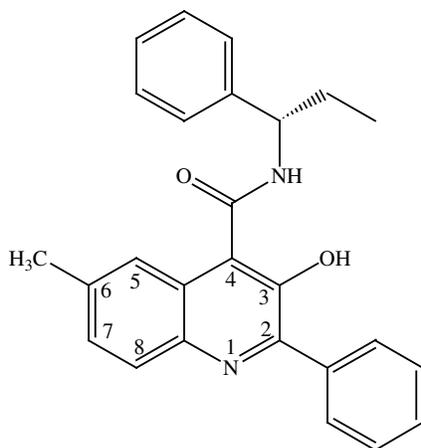
HRSM (m/z, EI+) : calculée : 410.1994

trouvée : 410.1993

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 18.4 min

- Synthèse de la 3-hydroxy-6-méthyl-2-phénylquinoléine-(S)-4-(N-(α -éthylbenzyl))carboxamide (109)



Mode opératoire B

$C_{26}H_{24}N_2O_2$ $M = 396 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 1.99$ (m, 3H, CH_3); 2.01 (m, 2H, CH_2); 2.42 (s, 3H₆, CH_3); 5.17 (m, 1H, CH); 7.51 (m, 9H); 7.74 (d, $^3J_{HH} = 8.28 \text{ Hz}$, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.23 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 11.77$ (CH_3); 22.57 (C_6H_3); 28.55 (CH_2); 54.36 (CH); 123.16 (CH); 124.98 (Cq); 126.63 (CH); 126.87(CH); 127.57 (CH); 128.22 (CH); 128.30 (CH); 128.54 (2 CH); 128.57 (CH); 129.01 (CH); 129.12 (CH); 129.19 (CH); 130.80 (CH); 133.60 (Cq); 137.32 (Cq); 137.54 (Cq); 141.89 (Cq); 143.54 (Cq); 147.83 (Cq); 153.32 (Cq); 164.12 (CONH) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

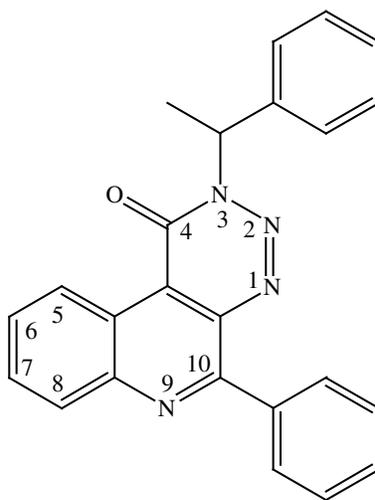
Temps de rétention = 16.7 min

Synthèse des Dérivés Quinoléinetriazinones

- Mode opératoire général :

Dans un bicol mis sous argon, sont mis en solution dans 10 mL de DMF, le 4-(N-carboxamide)-3-amino-2-phénylquinoléine correspondante ($n = 0.35$ mmol) et 10 équivalents de nitrite de terbutyle (3.8 mmol). L'ensemble est porté au reflux du solvant durant 10 heures. Après retour à température ambiante, 50 ml d'une solution de KCl à 10% sont additionnés à la solution précédente puis l'ensemble est extrait avec 3x10 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont récupérées ensemble, séchées avec du sulfate de magnésium et puis le solvant est évaporé. Le précipité obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ éther de pétrole 1:2).

- Synthèse de la 3-(α -méthylbenzyl)-10-phényl-3H-1,2,3,9-tétrazaphénanthrén-4-one (78)



Mode opératoire général ; solide jaune

$C_{24}H_{18}N_4O$ $M = 378 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 2.13$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.33$ Hz, 3 H, CH_3); 6.60 (m, 1H, CH); 7.33 (m, 3 H); 7.62 (m, 6 H); 7.81 (m, 1 H); 8.11 (m, 2 H); 8.23 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.23$ Hz, 1 H); 9.65 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.39$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.38$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 20.55$ (CH_3); 57.09 (CH); 119.93 (Cq); 121.06 (Cq); 127.67 (CH); 128.27 (2 CH); 128.36 (2 CH); 128.51 (CH); 128.83 (2 CH); 129.42 (CH); 129.68 (CH);

130.13 (CH); 131.22 (2 CH); 131.93 (CH); 136.06 (Cq); 137.06 (Cq); 140.08 (Cq); 147.31 (Cq); 155.07 (Cq); 157.64 (CON) ppm.

SM (m/z, FAB+) : 379 ([M+H]⁺, 100%).

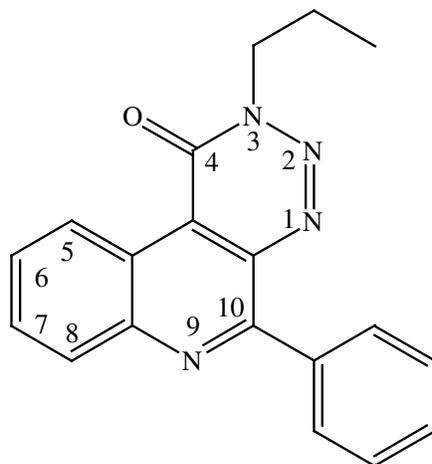
HRSM : Calculée 379.155886

Trouvée 379.155530

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 26.1 min

- Synthèse de la 10-phényl-3-propyl-3H-1,2,3,9-tétrazaphénanthrén-4-one (85)



Mode opératoire général ; solide marron

C₁₉H₁₆N₄O M = 316 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 1.06 (t, ³J_{H-H} = 7.47 Hz, 3 H, CH₃); 2.01 (m, 2H, CH₂); 4.57 (t, ³J_{H-H} = 7.32 Hz, 2 H, CH₂N); 7.50 (m, 5 H); 8.07 (m, 2 H); 8.30 (d, ³J_{H-H} = 8.24 Hz, 1 H); 9.75 (d, ³J_{H-H} = 8.24 Hz, 1 H) ppm.

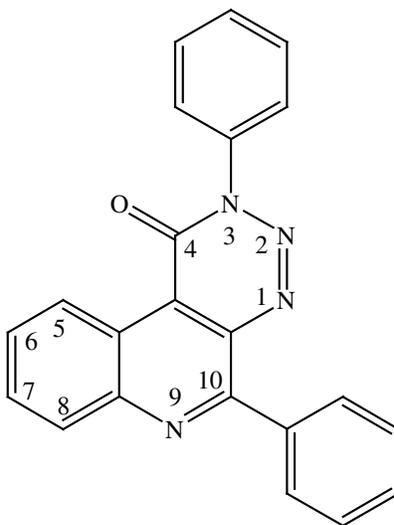
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 11.64 (CH₃); 31.32 (CH₂); 52.78 (CH₂N); 127.88 (Cq); 128.59 (2 CH); 128.82 (2 CH); 128.97 (Cq); 129.94 (CH); 130.50 (2 CH); 130.56 (Cq); 131.53 (2 CH); 132.50 (Cq); 136.06 (Cq); 140.08 (Cq); 147.31 (Cq); 157.64 (CON) ppm.

SM (m/z, EI+) : 316 (87%, [M]⁺); 259 (61%, [M-NCH₂CH₂CH₃]⁺); 245 (93%, [M-N₂CH₂CH₂CH₃]⁺); 230 (100%, [M-N₃CH₂CH₂CH₃]⁺);

HPLC : Conditions = gradient 50% CH₃CN-50% H₂O à 100% CH₃CN en 30 minutes

Temps de rétention = 22.12 min

- Synthèse de la 3,10-diphényl-3H-1,2,3,9-tétrazaphénanthrén-4-one (86)



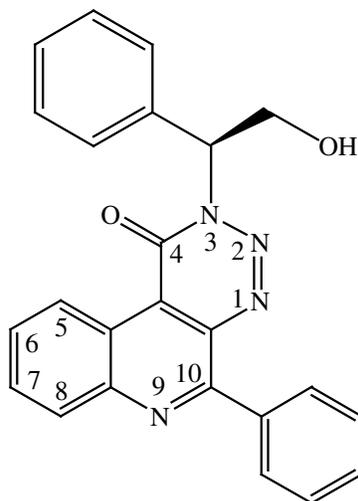
Mode opératoire général ; solide jaune

C₂₂H₁₄N₃O M = 336 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : δ = 7.59 (m, 6 H); 7.74 (m, 2H); 7.85 (d, ³J_{H-H} = 7.71 Hz, 1 H); 8 (t, ³J_{H-H} = 7.63 Hz, 1 H); 8.15 (m, 2 H); 8.37 (d, ³J_{H-H} = 8.28 Hz, 1 H); 9.77 (d, ³J_{H-H} = 7.53 Hz, 1 H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ = 121.14 (Cq); 121.25 (Cq); 126.08 (2 CH); 128.24 (2 Cq); 128.65 (2 CH); 129.20 (2 CH); 129.51 (CH); 129.75 (2 CH); 130.34 (2 CH); 131.23 (2 CH); 132.38 (CH); 136.92 (Cq); 141.5 (Cq); 147.87 (Cq); 157.75 (CON) ppm.

- Synthèse de la 3-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-10-diphényl-3H-1,2,3,9-tétrazaphénanthrén-4-one (87)



Mode opératoire général ; solide marron

$C_{24}H_{18}N_3O_2$ $M = 380 \text{ g.mol}^{-1}$

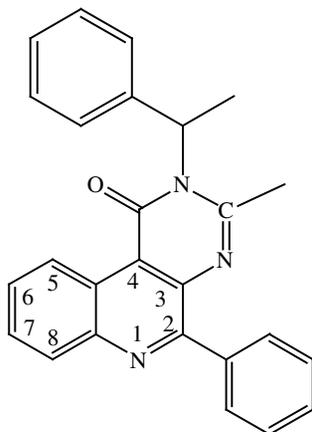
RMN 1H ($CDCl_3$) : $\delta = 4.28$ (m, 1 H, CH_2); 4.33 (m, 1 H, CH_2); 6.46 (m, 1H, CH); 7.44 (m, 10 H); 7.99 (m, 2 H); 8.29 (d, $^3J_{H-H} = 8.52$ Hz, 1 H); 9.65 (d, $^3J_{H-H} = 8.39$ Hz, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : $\delta = 63.97$ (CH); 64.28 (CH_2); 126.25 (Cq); 126.41 (CH); 127.19 (Cq); 127.76 (Cq); 128.41 (CH); 128.67 (CH); 128.79 (CH); 128.95 (CH); 129.2 (CH); 129.35 (CH); 129.62 (CH); 129.98 (CH); 130.11 (CH); 130.45 (CH); 131.46 (CH); 132.64 (CH); 133.95 (Cq); 136.23 (Cq); 137.25 (Cq); 148.5 (Cq); 170.41 (CON) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 23.77 min

Synthèse de la 4-N-(α -méthylbenzyl)-2-phénylquinoléine-3-méthyl-diazin-4-one (79)



Dans un bicol mis sous argon, sont mis en solution dans 100 mL d'acétonitrile, le 4-(N-(α -méthylbenzyl)carboxamide)-3-amino-2-phénylquinoléine ($m = 1\text{g}$, $n = 2.7\text{ mmol}$) et le bromure cuivrique CuBr_2 ($m = 1.2\text{g}$, $n = 5.4\text{ mmol}$) à l'abri de la lumière puis l'ensemble est chauffé au reflux du solvant. Le nitrite de terbutyle ($m = 0.6\text{g}$, $n = 5.4\text{ mmol}$) est ensuite additionné au goutte à goutte. L'ensemble de la solution est chauffé durant 10 heures. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt). On récupère un solide blanc ($m = 792\text{mg}$, Rdt = 75%)



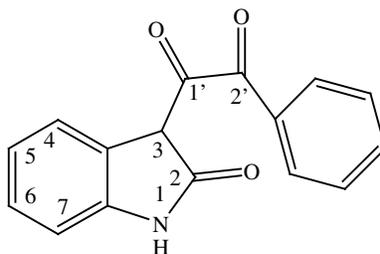
RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 1.49$ (d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.78\text{ Hz}$, 3 H, CH_3); 1.71 (s, 3 H, CH_3CN); 5.25 (m, 1 H, CH); 7.35 (m, 8 H); 7.49 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28\text{ Hz}$, 1 H); 7.58 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.53\text{ Hz}$, 1 H); 7.79 (m, 2 H); 8.15 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.28\text{ Hz}$, 1 H); 8.66 (s, 1 H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 21.73$ (CH_3); 21.57 (CH_3CN); 49.36 (CH); 125.02 (2 CH); 126.25 (2 CH); 127.58 (CH); 128.73 (Cq); 128.29 (2 CH); 128.35 (2 CH); 128.73 (2 CH); 129.82 (CH); 130.37 (CH); 138.19 (Cq); 142.40 (Cq); 142.41 (Cq); 147.12 (Cq); 158.56 (Cq); 165.24 (CON); 172.19 (CN) ppm.

HPLC : Conditions = gradient 50% CH_3CN -50% H_2O à 100% CH_3CN en 30 minutes

Temps de rétention = 7.10 min

Synthèse du 3-(2'-phényléthan-1',2'-dione)indole-2-one (74)



A une solution d'isatine ($m = 500$ mg, $n = 0.03$ mol) dans 4 mL de solvant, est ajoutée la base utilisée (cf Chapitre 4). La solution visqueuse obtenue est chauffée au reflux durant trente minutes. La bromoacétophénone ($m =$ mg, $n = 0.004$ mol) est ajoutée, et l'ensemble est porté au reflux sous vive agitation durant un temps t (cf Chapitre 4). Après retour à température ambiante, la solution obtenue est filtrée sur célite puis le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est dissout dans de l'eau puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique, mise dans un bain de glace puis acidifiée jusqu'à $\text{pH} = 1$ avec de l'acide chlorhydrique à 35%. Le précipité obtenu est filtré, lavé à neutralité puis séché. On récupère un solide marron (Rdt = 5% à 15%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $M = 265 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 4.47$ (1H, CH_3); 6.92 (m, 2 H); 7.08 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.43$ Hz, 1 H); 7.25 (m, 1 H); 7.51 (m, 4 H); 7.935 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.27$ Hz, 1 H); 9.63 (s, 1 H, NH) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 63.69$ (CH_3); 111.16 (CH); 119.33 (Cq); 123.19 (CH); 124.52 (CH); 128.44 (2 CH); 128.60 (2 CH); 131.04 (CH); 134.45 (CH); 134.85 (Cq); 142.50 (Cq); 172.43 (CON); 190.54 (2 CO) ppm.

SM (m/z , EI+) : 265 ($[\text{M}]^+$, 28.24%); 237 ($[\text{M}-\text{CO}]^+$, 83.85%); 105 ($[\text{PhCO}]^+$, 100%)

I. R. : 1673.9 (ν_{CO}); 1687.3 (ν_{CO}); 1732.3 (ν_{CO}); 3385.9 (ν_{NH}).

Analyse élémentaire : calculée : 72.45% C ; 4.15%H ; 18.11%O ; 5.28%N
trouvée : 72.812 C ; 4.44%H ; 18.55%O ; 5%N

Appareillages et Techniques Utilisés en Chimie du Carbone-11

La chromatographie liquide haute performance a été réalisée sur un ensemble composé d'une colonne semi-préparative (C18 VP 10x250 mm NUCLEOSIL MACHEREY-NAGEL), d'un détecteur UV :visible Merck (L-4250 UV-VIS Detector) à 254 nm et d'un détecteur radioactif Packard (Flow Scintillation Analyzer 150TR).

Le cyclotron est un accélérateur IBA de type cyclone 18/9. Le gaz cible est de qualité N60 contenant 0.5% d'oxygène. Les irradiations étaient de l'ordre de 2 μ A durant 2 minutes.

Les solvants sont distillés avant chaque utilisation. Le toluène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane et le 1,4-dioxane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Synthèse du [¹¹C]-Iodométhane

Le [¹¹C]-CO₂ produit par le cyclotron est transféré au laboratoire puis piégé dans un serpentín placé dans l'azote liquide. Après réchauffement à température ambiante, le [¹¹C]-CO₂ est transféré par un courant d'azote dans un réacteur contenant une solution de LiAlH₄ dans le THF (200 μ L, 1M). Le THF est ensuite évaporé à 140°C pendant 3 minutes. Après refroidissement à 0°C, une solution aqueuse de HI (57%, 1,5mL) est additionnée. L'ensemble de ces opérations ne dépasse pas douze minutes. Puis le mélange est chauffé à 140°C sous un faible courant d'azote et le [¹¹C]-CH₃I est distillé au fur et à mesure de sa formation pendant trois minutes dans un second réacteur contenant le stannylène de Lappert.

***Synthèse du Iodo-bis(N,N-bistriméthylsilylamino)- [¹¹C]-méthylétain [¹¹C]-
(40)***

- Procédé 1 :

Après transfert total du [¹¹C]-CH₃I dans le second réacteur contenant 10 à 20 mg de stannylène de Lappert (1 éq.) dans 300 µL de THF, 3 équivalents de TBAF (1M dans le THF) sont additionnés. Le THF est ensuite évaporé dans un bain à 120°C sous courant d'azote. L'ensemble de ces opérations s'effectue en cinq minutes.

- Procédé 2 :

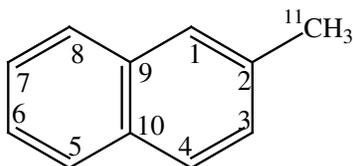
Après transfert total du [¹¹C]-CH₃I dans le second réacteur contenant 10 à 20 mg de stannylène de Lappert (1 éq.) dans 300 µL de dioxane, 3 équivalents de TBAF (1M dans le THF) sont additionnés. L'ensemble de ces opérations s'effectue en trois minutes.

Composés Issus du Couplage de Stille

- Mode opératoire général :

Une solution contenant 5 mg de catalyseur Pd₂dba₃ et 10 mg d'électrophile dissout dans 250 µL de dioxane est ajoutée au milieu réactionnel contenu dans le second réacteur comprenant le iodo-bis(N,N-bistriméthylsilylamino)- [¹¹C]-méthylétain [¹¹C]-(2) et le TBAF. Après cinq minutes de réaction à 120°C en réacteur fermé, 100 µL d'eau sont ajoutés. Le brut de réaction est injecté en HPLC phase inverse.

- Synthèse de la [^{11}C]-2- méthylnaphtalène [^{11}C]-**(45)** :



Mode opératoire général

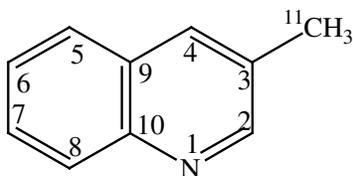
Conditions utilisées :

Essai	Procédé	Stannylène de Lappert	TBAF	Br-R	Pd ₂ dba ₃	Conversion HPLC
1	1	24.2 mg (55.1 μmol)	165 μL	10 mg (48.3 μmol)	5.2 mg (5.7 μmol)	100%
2	1	16.3 mg (37.1 μmol)	115 μL	10 mg (48.3 μmol)	5.1 mg (5.6 μmol)	100%
3	2	18.5 mg (42.1 μmol)	125 μL	10 mg (48.3 μmol)	5.1 mg (5.6 μmol)	100%
4	2	19.3 mg (44 μmol)	135 μL	10 mg (48.3 μmol)	5 mg (5.5 μmol)	20%

Conditions de purification par HPLC : méthanol/eau (75/25), 3mL/min.

Temps de rétention : Br-R = 23.6 min ; [^{11}C]-CH₃R = 20.1 min.

- Synthèse de la [^{11}C]-3- méthylquinoléine [^{11}C]-**(48)** :



Mode opératoire générale

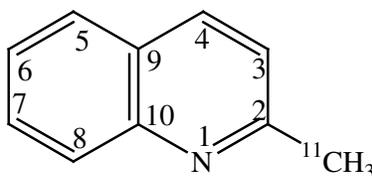
Conditions utilisées :

Essai	Procédé	Stannylène de Lappert	TBAF	Br-R	Pd ₂ dba ₃	Conversion HPLC
1	1	16 mg (36.4 µmol)	110 µL	9.9 mg (47.6 µmol)	5 mg (5.5 µmol)	98%
2	1	17.5 mg (39.9 µmol)	120 µL	10.7 mg (51.4 µmol)	5.2 mg (5.7 µmol)	98%
3	2	17.4 mg (39.6 µmol)	120 µL	10 mg (48.1 µmol)	5.1 mg (5.6 µmol)	47%
4	2	13.9 mg (31.7 µmol)	95 µL	10.2 mg (49 µmol)	5.3 mg (5.8 µmol)	100%

Conditions de purification par HPLC : méthanol/eau (75/25), 3mL/min.

Temps de rétention : Br-R = 11.5 min ; [¹¹C]-CH₃R = 10.1 min.

- Synthèse de la [¹¹C]-2- méthylquinoléine [¹¹C]-(55) :



Mode opératoire générale

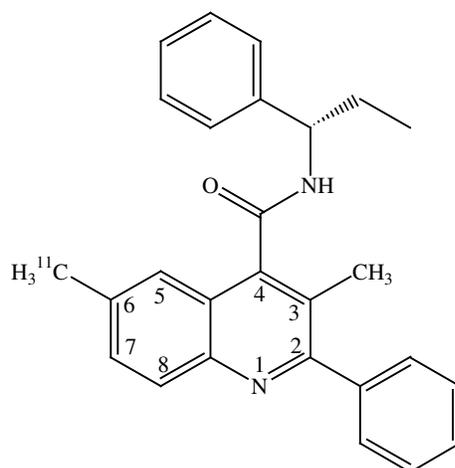
Conditions utilisées :

Essai	Procédé	Stannylène de Lappert	TBAF	Br-R	Pd ₂ dba ₃	Conversion HPLC
1	1	15.5 mg (35.3 µmol)	110 µL	10.1 mg (48.5 µmol)	5 mg (5.5 µmol)	98%
2	1	16.7 mg (38 µmol)	115 µL	10.2 mg (49 µmol)	5.3 mg (5.8 µmol)	98%

Conditions de purification par HPLC : méthanol/eau : (75/25), 3mL/min.

Temps de rétention : Br-R = 9.3 min ; [¹¹C]-CH₃R = 9.5 min

- Synthèse de la (S)-4-(N-(α -éthylbenzyl)carboxamide)-3,6-[^{11}C]-diméthyl-2-phénylquinoléine [^{11}C]-(**106**)



Mode opératoire général

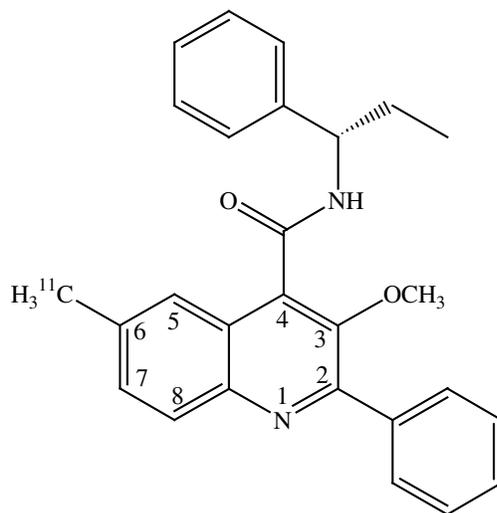
Conditions utilisées :

Essai	Procédé	Stannylène de Lappert	TBAF	Précurseur iodé (39)	Pd ₂ dba ₃	Temps de réaction	T (°C)	Réacteur clos	Conversion HPLC
1	1	26.6 mg (60.6 μmol)	185 μL	10.1 mg (19.9 μmol)	5 mg (5.5 μmol)	5 min	120	Oui	11%
2	1	34.6 mg (78.8 μmol)	240 μL	10.2 mg (20.1 μmol)	5.2 mg (5.7 μmol)	5 min	120	Non	4%
3	1	11.2 mg (25.5 μmol)	77 μL	10 mg (19.7 μmol)	4.9 mg (5.3 μmol)	5 min	150	Non	33%
4	1	21.9 mg (49.9 μmol)	150 μL	10.1 mg (19.9 μmol)	5.1 mg (5.6 μmol)	5 min	150	Non	36%
5	1	12.9 mg (29.3 μmol)	88 μL	10 mg (48.3 μmol)	5.2 mg (5.7 μmol)	5 min	150	Oui	93%
6	1	18.1 mg (41.2 μmol)	125 μL	10 mg (19.7 μmol)	5.2 mg (5.7 μmol)	5 min	150	Oui	73%
7	1	15.4 mg (35.1 μmol)	110 μL	10.2 mg (20.1 μmol)	5 mg (5.5 μmol)	10 min	150	Oui	21%

Conditions de purification par HPLC : méthanol/eau : (75/25), 3mL/min.

Temps de rétention : I-R = 14.2 min ; [¹¹C]-CH₃R = 11.3 min

- Synthèse de la (S)-4-(N-(α-éthylbenzyl)carboxamide)-3-méthoxy-6-[¹¹C]-méthyl-2-phénylquinoléine [¹¹C]-(**108**)



Mode opératoire général

Conditions utilisées :

Essai	Procédé	Stannylène de Lappert	TBAF	Précurseur iodé (41)	Pd ₂ dba ₃	Temps de réaction	T (°C)	Réacteur clos	Conversion HPLC
1	1	15.4 mg (35.1 μmol)	110 μL	10.2 mg (20.1 μmol)	5 mg (5.5 μmol)	10 min	150	Oui	21%

Conditions de purification par HPLC : méthanol/eau : (75/25), 3mL/min.

Temps de rétention : I-R = 15.6 min ; [¹¹C]-CH₃R = 12.1 min

Résumé

La réactivité d'organoétains originaux et non polluants a été étudiée lors du couplage de Stille dans des conditions rapides, compatibles avec l'utilisation de radioisotopes de courte durée de vie. Dans un premier temps les conditions réactionnelles ont été développées afin de transférer un groupement méthyle par couplage de Stille, via la formation du monoorganoétain correspondant. Le temps de réaction a été optimisé en chimie du carbone-12 sur des modèles simples, puis les conditions réactionnelles ont été appliqués en chimie du carbone-11. Dans un second temps, la méthodologie mise au point a été utilisée afin de synthétiser des radioligands des récepteurs NK3, en chimie du carbone-12 et du carbone-11. Des études biologiques ont montré que les ligands synthétisés ont une bonne affinité avec les récepteurs NK3, et représentent des radiotraceurs potentiels utilisables en tomographie par émission de positons.

Mots-clés

Stannylène de Lappert, Monoorganoétains, Transfert de méthyle, Couplage de Stille, Tomographie par Emission de Positons, Radioisotope de courte durée de vie, Carbone-11, Radioligand, Récepteurs NK3.

Summary

The reactivity of clean organotins have been studied in the Stille coupling reaction in fast conditions, witch can be used with short half-life radioisotope. In a first part, development of the reaction conditions have been studied for the transfert of a methyl group by the Stille coupling reaction, via the synthesis of the correspond monoorganotin. The reaction time was optimized onto model compounds in 12-carbon and 11-carbon chemistry. In a second part, this methodology was applied to the synthesis of NK3 receptors radioligands, in 12-carbon and 11-carbon chemistry . Biological studies showed that these ligands have a good affinity with NK3 receptors, and are potential positron emission tomography tracers.

Key-words

Lappert Stannylene, Monoorganotins, Methyl transfert, Stille coupling reaction, Positron Emission Tomography, Short half-life radioisotope, 11-Carbon, Radioligand, NK3 receptor.