



UNIVERSITATEA POLITEHNICA
DIN BUCURESTI

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE
Laboratoire ICOA

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Cleopatra NEAGOIE

soutenue le : 27 octobre 2009

pour obtenir le grade de :

**Docteur de l'Université d'Orléans
et de l'Université Politehnica Bucarest**

Discipline : Conception, Synthèse et Structure de Composés d'Intérêt Biologiques

SYNTHESE D'ANALOGUES DE LAMELLARINES EVALUATION DE LEURS ACTIVITES BIOLOGIQUES
--

THÈSE dirigée par :

M. Sylvain ROUTIER
M. Sorin ROSCA

Professeur, Université d'Orléans
Professeur, Université Politehnica Bucarest

RAPPORTEURS :

M. Gilbert KIRSCH
Mme. Adriana FINARU

Professeur, Université de Metz
Professeur, Université de Bacau

JURY:

M. Jean-Yves MEROUR
M. Gilbert KIRSCH
Mme. Adriana FINARU
M. Sylvain ROUTIER
M. Sorin ROSCA

Professeur, Université d'Orléans	Président du jury
Professeur, Université de Metz	
Professeur, Université de Bacau	
Professeur, Université d'Orléans	
Professeur, Université Politehnica Bucarest	

A mes parents.

En premier lieu, mes remerciements s'adressent au Pr. Lucia Ivan et au Pr. Sorin Rosca pour la confiance dont ils ont fait preuve à mon égard en me proposant pour cette thèse.

Je voudrais ensuite à remercier le Professeur Gérard Guillaumet, Président de l'Université d'Orléans, pour m'avoir accueillie dans son université et le Professeur Olivier Martin, Directeur de l'ICOA, pour m'avoir accueillie dans son institut.

Je remercie beaucoup le Pr. Jean-Yves Mérour pour tout son aide et son soutien au cours de ces années de ma thèse.

Je remercie tout particulièrement le Pr. Sylvain Routier pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail. Les précieux conseils qu'il a su me prodiguer et la disponibilité dont il a fait preuve, malgré ses nombreuses occupations, m'ont aidée dans la conduite de ce travail.

Je souhaite également remercier aux équipes du Docteur Laurent Meijer et du docteur Amélie Lansiaux pour avoir réalisé les tests pharmacologiques sur les produits élaborés lors de ce travail.

Mes remerciements s'adressent au Pr. Gilbert Kirsch (Université de Metz) et au Pr. Adriana Finaru (Université de Bacau, Roumanie) pour avoir aimablement accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs et d'honorer de leur présence le jury de ma thèse.

Je tiens également à exprimer ma sympathie à tous les membres de l'ICOA, qui au cours de ces années, m'ont encouragé, aidé et permis de réaliser ce travail dans une ambiance sympathique et tout particulièrement les membres du labo 9 et 10.

Un grand merci à mes parents et à mon frère qui m'ont soutenu de loin, m'ont aidé et réconforté pendant les périodes difficiles autant par leurs mots d'encouragements que par leur dévouement.

Enfin à mes amis, Andrei, Liviu, Radu et Horatiu, merci tout simplement. Merci pour le bon sens de l'humour....et pour tout.

Sommaire

PARTIE THEORIQUE.....	11
Introduction Générale	13
Chapitre I : Rappels sur le cancer et ses traitements	17
A. Généralités sur le cancer	19
1. Qu'est-ce que le cancer ?	19
2. Quelques chiffres'	19
3. Fonctionnement d'une cellule normale''	19
4. La cellule cancéreuse ^{4,6,7,}	21
B. Les traitements du cancer ^{2,6,}	23
1. Les traitements classiques	23
1.1 La chirurgie	23
1.2 La radiothérapie	23
1.3 L'hormonothérapie.....	24
1.4 La chimiothérapie.....	25
2. Les nouveaux traitements.....	25
2.1 L'anti-angiogénèse	25
2.2 La thérapie génique'	26
2.3 L'immunothérapie'	26
C. L'inhibition des kinases.....	28
1. Les tyrosine kinases'	30
1.1 Inhibition de EGF-R.....	30
1.2 Inhibition de VEGF-R.....	31
1.3 Inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL	32
2. Les sérine/thréonine kinases	32
2.1 La glycogène synthase kinase 3 (GSK-3)	32
2.2 Les kinases du cycle cellulaire ¹⁶	34

2.2.1 Aurora'	35
2.2.2 Kinase Polo-Like (Plk)	37
2.2.3. Chk1 et Chk2 (Checkpoint Kinases)	38
2.3 Les CDKs (Cyclin Dependant Kinases) ⁵ ,	39
2.3.1 Le rôle des CDKs	39
2.3.2 Les inhibiteurs de CDKs"	41
D. Autres molécules de chimiothérapie ^{9,11,12,13}	44
1. Les principes d'action	44
2. Les différents antimitotiques	45
2.1. Les molécules ciblant l'ADN	46
2.1.1 Les agents alkylants	46
2.1.2. Les intercalants de l'ADN	47
2.1.3 La bléomycine	48
2.2. Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau	49
2.2.1 Les alcaloïdes de pervenche	49
2.2.2. Les taxanes	50
3. Les inhibiteurs enzymatiques	51
3.1. Les antimétabolites	51
3.2 Les inhibiteurs de topoisomérases '	52
Chapitre II : Les Lamellarines	57
A. Introduction	59
B. Relations structure-activité	62
Chapitre III : Synthèse	67
d'analogues de lamellarines	67
A. Objectifs	69
B. Schéma rétrosynthétique	69
C. Synthèse originale de chroméno[3,4-b]indol-6(7H)-one	71
1. Préparation du 3-iodo-1H-indole 2-carboxylate d'éthyle	71
2.1 . Couplage de Suzuki	73

2.1.1. Rappel sur le couplage de Suzuki	73
2.1.2. Préparation de l'ester iodé protégé 4 sur l'indole	75
2.1.3. Réactions de Suzuki entre l'acide 2-méthoxyphénylboronique 5 et les composés indoliques 3 et 4	75
3. Obtention de la lactone indolique « one pot ».....	77
D. Introduction d'un phényle bis hydroxylé	79
1. Obtention de la lactone 12 avec un groupement hydroxyle en position 4 du noyau phényle	79
1.1. Réaction de couplage entre l'indole iodé 3 et l'acide 2,4-diméthoxyphényl boronique 10.....	79
1.2. Obtention du produit final 12.....	80
2. Obtention de la lactone 15 avec un groupement hydroxyle en position 5 du noyau phényle	80
2.1. Réaction de couplage entre l'indole non protégé iodé 3 et l'acide 2,5- diméthoxyphényl boronique 13.....	80
2.2. Obtention du produit final 15.....	81
3. Obtention de lactone 21 possédant un groupement méthoxy en position 6 du noyau phényle	81
3.1 . Préparation de l'acide 2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phénylboronic 18.....	81
3.2. Réaction de couplage entre le composé 3 et l'acide 18.....	82
3.3 Obtention du produit final 20.....	83
E. Introduction d'un phényle dihydroxylé en C-3 de l'indole	84
1. Préparation d'acide 4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronic 27	85
2. Réaction de couplage entre le composé 3 et l'acide 27	86
3. Obtention du produit final 31 : Choix de déprotections sélectives des hydroxyles	87
3.1. Déprotection du groupement MOM.....	87
3.2. Déprotection du groupement isopropyle.....	87
3.3. Déprotection de l'éther méthylique de 30 et l'obtention du produit final 31.....	88
F. Synthèse de composés substitués en position C-5 de l'indole par un groupement hydroxyle.....	89

1. Préparation du 5-benzyloxy-3-iodo-1 <i>H</i> -indole 2-carboxylate de éthyle	89
2. Réactions de couplage entre le composé 33 et les acides 10, 13, 27	90
3. Obtention des lactones finales déprotégées 37, 38, 40.....	91
3.1. Déprotection et cyclisation pour former le produit 37	91
3.2. Déprotection et cyclisation pour former le produit 38	91
3.3. Déprotection et cyclisation pour former la lactone 40 : Choix des déprotections sélectives des éthers	92
3.3.1. Déprotection de groupement MOM	92
3.3.2. Déprotection de groupement isopropyle	92
G. Synthèse de composés substitués en position 4 de l'indole.	93
1. Rappels sur réaction de Hemetsberger	94
2. Réactivité Brome/Iode	95
2.1. Préparation du méthyl 4-bromo-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate 44.....	95
2.2. Préparation du 4-bromo-3-iodo-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate de méthyle 45	96
2.3. Couplage Suzuki entre le composé 45 et l'acide boronique 5	96
3. Synthèse de la lactone 54 substituée en position 4 de l'indole par un phényle hydroxylé.....	97
3.1. Couplage de Suzuki entre le 4-bromoindole-2-carboxylate d'éthyle 44 et l'acide 4-méthoxyphényl boronique 48	97
3.2. Préparation de produit iodé 50	98
3.3. Réactions de couplage entre le composé iodé 50 et les acides 5, 13.....	98
3.4. Obtention des produits finaux 53 et 54 : déprotections d'éthers et lactonisation	99
3.4.1. Déprotection et cyclisation pour former le produit 53	99
3.4.2. Déprotection et cyclisation pour former le produit 54	100
H. Synthèse en série 5,6 méthylendioxy indole	100
1. Préparation du méthyl 8-bromo-5 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]indole-6-carboxylate 60.....	101
1.1. Synthèse du 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldehyde 58.....	101
1.2. Synthèse de l'indole 60	101
2. Synthèse du composé de couplage 63.....	102
2.1. Réactions de couplage entre le composé 60 et l'acide boronique 48.....	102
2.2. Préparation du produit iodé 62	102

2.3. Réactions de couplage entre le composé 62 et l'acide boronique 5.....	103
3. Obtention du produit final 64 : déprotections et lactonisation.....	103
I. Résultats des tests biologiques et premières relation structure activité	104
J. Indole substitué en position 6	107
1. Préparation des indoles substitué en position 6.....	107
1.1. Synthèse des indoles 71, 72 et 73.....	107
1.2. Préparation de l'indole 74	108
2. Préparation des produits iodés 75, 76 et 77.....	109
3. Couplage de Suzuki entre les composés 75-77 et l'acide boronique 13	109
4. Obtention des lactones finales.....	110
5. Couplages de Suzuki entre les composés 75, 77 et le composé 87	111
5.1. Synthèse d'acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique 86.....	111
5.2. Préparation du composé 87	111
5.3. Couplage de Suzuki entre les composés 75 et 77 et le composé 87	112
6. Obtention des produits finaux 81, 83	112
K. Indoles substitués en position 4.....	113
1. Synthèse des indoles 98-101	113
2. Préparation des produits iodés 102-105	114
3. Couplages de Suzuki entre les composés 102-105 et le trifluoroborate 87	114
4. Obtention des lactones finales avec un substituant en position 4 de l'indole	115
L. Indole substitué en position 5 et 7	116
1. Synthèse des indoles 120-125	116
2. Préparation des produits iodés 127-132	118
3. Couplages de Suzuki entre les composés 127-132 et le trifluoroborate 87	118
4. Obtention des lactones finales avec l'indole substitué en position 5 ou 7	119
M. Synthèse en série 5,6 oxygénée et 4,5 oxygénée	120
1. Synthèse de 6 <i>H</i> - [1,3] dioxolo [4,5- <i>e</i>]indole-7-carboxylate de méthyle 145.....	120
2. Préparation des produits iodés 149 et 150.....	121
3. Couplage de Suzuki entre les composés 147et 148 et le trifluoroborate 87	121
4. Obtention des lactones finales 151 et 152.....	122
N. Résultats pharmacologiques.....	123

1. Etude de l'inhibition des kinases.....	123
2. Evaluation de la cytotoxicité des effets ADN et topoisomérases	126
O. Conclusion.....	129
Chapitre IV :.....	131
Pharmacomodulations d'analogues de lignanes.....	131
Inhibiteurs de topoisomerase I et II	131
A. Introduction	133
B. Objectif du chapitre	135
C. Schéma rétrosynthétique	136
1. Synthèse des composés de départ	137
1.1. Préparation des acides propynoïques	137
1.2. Préparation de l'halogénure allylique 173	139
2. Substitution nucléophile : formation des esters	140
3. Cyclisation et aromatisation.....	141
4. Déprotection finale.....	142
D. Résultats pharmacologiques.....	144
1. Etude de la liaison des molécules à l'ADN.....	144
Par mesure des températures de dénaturation thermique	144
2. Inhibition de la topoisomérase II.....	145
3. Evaluation de la cytotoxicité.....	148
E. Conclusion	148
Conclusion Générale	151
PARTIE EXPERIMENTALE.....	155

Abréviations

Å :	Angström
AcOEt :	Acétate d'éthyle
AcOH :	Acide acétique glacial
ACN :	Acétonitrile
ADN :	Acide désoxyribonucléique
aq. :	Aqueux, aqueuse
atm :	Atmosphère
ATP :	Adénosine triphosphate
BBr ₃ :	Tribromoborane
Bn :	Benzyle
BuLi :	Butyllithium
Bu ₄ NF :	Fluorure de tétrabutylammonium
cat. :	Catalytique
CCl ₄ :	Tétrachlorure de carbone
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CDK :	Kinase dépendante des cyclines
coll. :	Collaborateurs
Conc. :	Concentré
Conv. :	Conversion
d :	Doublet
dba :	Dibenzylidène acétone
DCM :	Dichlorométhane
dd :	Doublet de doublet
Deg. :	Dégradation
DIBAL :	Diisobutylaluminium
DMF :	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
EC ₅₀ :	Concentration efficace à 50%
EP :	Ether de pétrole
éq. :	Equivalent
Et :	Ethyle
EtMgBr :	Bromure d'éthylmagnésium
EtOH :	Ethanol
GI ₅₀ :	Inhibition de la croissance à 50%
h :	Heure
H ₂ :	Hydrogène gaz
HBr :	Acide bromhydrique
HCl :	Acide chlorhydrique
HPLC :	Chromatographie Liquide Haute Performance
HMBC :	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC :	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz :	Herzt

h ν :	Irradiation
IC ₅₀ :	Concentration inhibitrice à 50%
iPr :	Isopropyle
I.R. :	Infra-Rouge
IS :	Ion spray
J :	Constante de couplage (RMN)
K ₂ CO ₃ :	Carbonate de potassium
KF :	Fluorure de potassium
KOH :	Hydroxyde de potassium
LiCl :	Chlorure de Lithium
M :	mol/L
m :	Multiplet
MeCN :	Acétonitrile
MeOH :	Méthanol
MgSO ₄ :	Sulfate de magnésium
min :	Minute
mol. :	Molaire
MOM :	Méthyléthyl éther
N :	Normalité
Na ₂ CO ₃ :	Carbonate de sodium
NaH :	Hydruide de sodium
NaHCO ₃ :	Hydrogénocarbonate de sodium
NaI :	Iodure de sodium
NBS :	<i>N</i> -Bromosuccinimide
<i>n</i> -BuLi :	Butyllithium normal
NH ₄ Cl :	Chlorure d'ammonium
Pd(PPh ₃) ₄ :	Palladium tétrakistriphénylphosphine
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ :	Palladium dichlorobistriphénylphosphine
Pf :	Point de fusion
PKA :	Protéine kinase A
PKC :	Protéine kinase C
PPA :	Acide polyphosphorique
PPh ₃ :	triphénylphosphine
ppm :	Partie par million (RMN)
q :	Quadruplet
Rf :	Rapport frontal
refl :	Reflux
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
RSA :	Relation structure-activité
s :	Singulet
S.M. :	Spectrométrie de masse
t :	Triplet
Tamb :	Température ambiante
TBAH :	Hydroxyde de tétrabutylammonium
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Tol :	Toluène
TopoI :	Topoisomérase I

TopoII :	Topoisomérase II
U.V. :	Ultraviolet
VEGF-R2 :	Vascular endothelial growth factor R2
W :	Watts
Δ :	Chauffage

Partie Théorique

Introduction Générale

Introduction générale

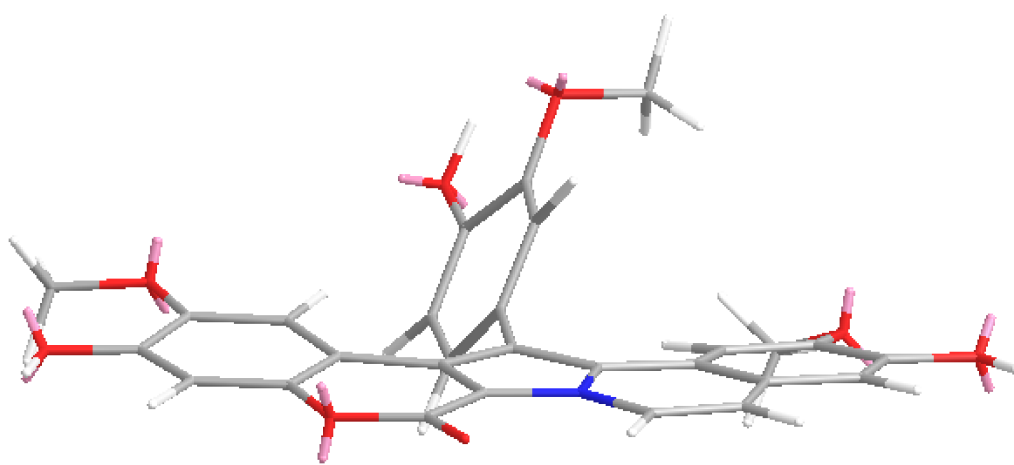
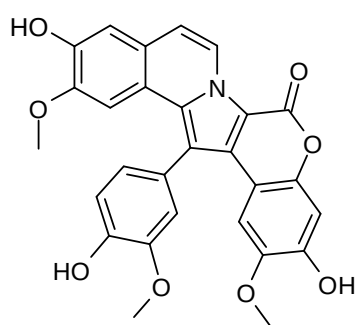
Le cancer qui demeure la deuxième cause de mortalité en France, est aujourd'hui reconnu comme problème de santé publique majeur et fait donc l'objet de nombreuses recherches. De plus, un véritable enjeu pousse sans cesse les laboratoires pharmaceutiques dans la course à la recherche et au développement de nouveaux médicaments.

Actuellement, plusieurs traitements du cancer sont disponibles, comme par exemple la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. La combinaison de ces trois méthodes est utilisée pour guérir un certain nombre de cancers ou diminuer la prolifération des cellules cancéreuses, ce qui permet d'augmenter fortement l'espérance de vie des personnes atteintes par cette pathologie.

A la vue de ces éléments il est compréhensible que la chimiothérapie anticancéreuse soit d'un intérêt primordial commun et constant. Plusieurs stratégies ont vu le jour en visant directement la cellule maligne et ses mécanismes de division. De plus, l'association fine de cytotoxiques et cytostatiques actifs *per os* semble être la stratégie la plus communément développée à l'heure actuelle, la révolution des découvertes en biologie moléculaire ayant permis l'identification de nouvelles cibles spécifiques innovantes. Celles-ci peuvent être modulées par des molécules chimiques dont le design et la synthèse ont été rationalisés et dédiés à une thérapie anticancéreuse ciblée « targeted anticancer therapy ».

De plus, un grand nombre de médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse est issu directement ou indirectement de produits naturels d'origine bactérienne et/ou marine dont beaucoup restent cependant à isoler, identifier et tester. La synthèse organique est un outil extrêmement efficace pour construire et obtenir des principes actifs et atteindre de façon rationnelle la structure optimale en termes d'efficacité et de sélectivité. Axé sur la chimie hétérocyclique et sur la modification raisonnée de produit d'origine naturelle, dont la majorité des médicaments découle directement, ce projet développe donc différentes voies d'accès, toutes permettant la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux.

Notre attention s'est portée sur un nouveau modèle naturel que sont les lamellarines. L'objectif de ce travail est la modulation de cette structure pour atteindre des molécules originales fortement actives.



Lamellarine D

Chapitre I : Rappels sur le cancer et ses traitements

A. Généralités sur le cancer

1. Qu'est-ce que le cancer ?

Le mot « cancer » est la traduction du mot grec « carcinos », qui signifie crabe, utilisé par Hippocrate en 400 avant J.-C. pour décrire des tumeurs malignes.¹ La maladie a également été diagnostiquée sur des momies Egyptiennes datant de 2500 ans avant J.-C. et a été décrite avec précision sur papyrus par des médecins de l'époque.² Le cancer est donc une maladie ancestrale.

De nos jours, le Grand Larousse (en 5 volumes) donne une définition du cancer allant de l'initiation à la progression de la maladie jusqu'à son stade où l'infection est généralisée, à savoir : toute lésion des cellules ou des tissus résultant d'une prolifération anormale de ces éléments, non contrôlée par l'organisme, aboutissant généralement à une extension et une diffusion en dehors des zones où ils sont normalement situés.

2. Quelques chiffres^{3,4}

Dans le monde, 7 millions de personnes meurent chaque année du cancer, ce qui représente 12,5 % de la mortalité totale. En France, le cancer est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires.

Le cancer le plus courant est celui des poumons, bronches et trachée, suivi dans l'ordre des cancers du colon, de l'appareil digestif, du sein et celui de la prostate. Aucun organe n'est donc épargné, il prend naissance à partir du fonctionnement des cellules.

3. Fonctionnement d'une cellule normale^{5,6,7}

Une grande partie du temps, la cellule ne se divise pas, elle est dite en quiescence. Cela correspond à la phase **G0** (Gap 0). Une fois l'ordre de se diviser reçu, la cellule passe alors

¹ <http://www.bordet.be/historic/cancer/cancer1.htm>

² <http://www.ligue-cancer.asso.fr>

³ <http://www.who.int/cancer/en/>

⁴ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer>

⁵ Meijer, L. *Oncologie* **2003**, 5, 311-326.

⁶ Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medecine/Sciences* **2003**, 19, 173-186.

⁷ <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale.htm>

un point de restriction pour entrer dans le cycle cellulaire qui se compose de 4 étapes : G1, S, G2 et M.

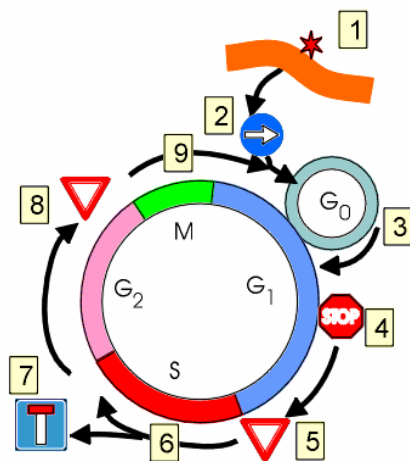
- Phase **G1** (Gap 1) : cette phase sert de préparation à la phase **S**. La cellule grossit et fabrique les protéines cytoplasmiques dont elle aura besoin lors de la mitose. C'est la phase du cycle qui dure le plus longtemps, et qui varie en fonction du type de cellule concernée.

- Phase **S** (DNA Synthesis) : c'est au cours de cette phase que l'ADN est répliqué. La cellule transcrit les gènes des protéines nécessaires à leur survie ainsi qu'au maintien des fonctions spécialisées *via* la formation de l'ARN messager. La cellule dédouble également les centrosomes qui vont migrer au niveau du noyau et se placer de façon diamétralement opposée.

- Phase **G2** (Gap2) : il s'agit d'une phase assez courte de contrôle entre la réplication de l'ADN et la mitose pendant laquelle les protéines actives sont synthétisées et la réplication de l'ADN complétée.

- Phase **M** (Mitose) : c'est la séparation de la cellule en deux cellules filles. Les centrosomes migrent aux pôles (ou asters), des microtubules se développent vers les chromosomes qui se répartissent au centre du fuseau avant de se séparer et migrer à leur tour vers les pôles pour donner naissance, après reformation de l'enveloppe nucléaire, aux deux cellules filles. Les deux nouvelles cellules formées vont alors se mettre au repos, phase **G0**, jusqu'à ce qu'elles se divisent à leur tour.

Pour assurer l'intégrité de la réplication de la cellule, le cycle cellulaire est soumis en différents endroits à plusieurs points de contrôle. Ceux-ci ont pour but de dépister toute anomalie et de bloquer le cycle cellulaire jusqu'à ce qu'elle soit réparée. Dans le cas où cela ne serait pas possible, la cellule se suicide, c'est l'apoptose.



En [1], sous l'influence de facteurs de croissance, la cellule reçoit le signal de se diviser. En [2], transmission du signal.

En [3], les cellules sortent de G_0 et progressent au delà d'un point de restriction [4] si elles reçoivent un stimulus constant.

En [5], il existe un point de contrôle ne laissant se diviser que l'ADN normal. En [6], la cellule double sa quantité d'ADN. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, elle évolue vers la mort [7] (apoptose).

En [8], il existe un nouveau point de contrôle avant la séparation du matériel génétique vers deux cellules filles.

En [9], la mitose s'accomplit. Les cellules filles se séparent et retournent en G_0 , sauf si un stimulus entretient le processus de division.

Figure 1 : Le contrôle du cycle cellulaire

Une modification de la vie normale de la cellule telle que décrite précédemment, laisse apparaître la maladie.

4. La cellule cancéreuse^{4,6,7,8}

Contrairement aux cellules normales qui sont détruites si elles sont endommagées, les cellules cancéreuses ne meurent pas et continuent à se développer, détruisant également les cellules saines environnantes et donnant ainsi un amas de cellules défectueuses, appelé tumeur ou cancer.

Les facteurs pouvant être à l'origine d'un cancer sont multiples et ne sont pas toujours bien définis. Certains facteurs de risque peuvent cependant être relevés :

- **Des facteurs héréditaires** – exemple altération du gène BRAC1 impliqué dans certains cas familiaux de cancers du sein ou de l'ovaire ; ou mutation héréditaire du gène p53 chez les patients porteurs entraînant une prédisposition aux cancers.

- **Des facteurs environnementaux** - la pollution, l'alimentation (alcool, tabac,..) , le soleil (cancer de la peau), des infections par certains germes ou virus,etc. ...

⁸ Paulovich, A. G.; Toczyski, D. P.; Hartwell, L. H. *Cell* **1997**, *88*, 315-321.

On peut distinguer plusieurs étapes dans le développement d'un cancer : l'initiation, la prolifération incontrôlée, l'angiogenèse et la métastase.

- **L'initiation** : le point de départ d'un cancer est la mutation d'une ou plusieurs bases de l'ADN. Ces mutations peuvent être provoquées par des agents extérieurs, appelés initiateurs (tabac, pollution, UV, ...). Le cancer peut également être du à des mutations « spontanées » qui se produisent lors de la réplication mais ce risque d'erreur est très faible et ne représente qu'une mutation sur 1 million de copies.

On parle d'oncogènes lorsque le cancer est provoqué par une mutation et de gènes suppresseurs de tumeur lorsque le cancer provient d'une désactivation de ces dits gènes due à une mutation.

Dans la plupart des cas, les mutations n'ont aucun effet sur la cellule, soit parce qu'elles touchent une partie non fonctionnelle de l'ADN (ne codant pour aucun gène), soit parce que la mutation est réparée par la cellule grâce à son matériel enzymatique. Par ailleurs, en cas de non réparation de l'erreur, la grande majorité des cellules défectueuses est détruite par apoptose. La plupart des cancers proviennent donc d'anomalies du cycle cellulaire ou des points de contrôle.

- **Une Prolifération incontrôlée** : certaines cellules échappent au contrôle des facteurs de croissance et arrivent ainsi à proliférer de façon autonome, sans contrôle de l'organisme. A ce stade, on parle de cancer *in situ*. Lorsque certaines cellules acquièrent la propriété de dissoudre les membranes ainsi qu'une certaine mobilité, elles envahissent les cellules saines voisines, le cancer est alors invasif.

- **L'angiogenèse** : les cellules cancéreuses ont besoin de se nourrir (nutriments, oxygène) et d'évacuer leurs déchets pour continuer à se développer. Elles créent donc un système de vascularisation de la tumeur en stimulant les cellules endothéliales voisines.

- **Les métastase** : une fois que les cellules cancéreuses ont acquis la mobilité et le passage des membranes, elles s'introduisent dans le système lymphatique et/ou le système sanguin. Elles peuvent alors migrer vers des organes sains, n'importe où dans le corps, pour y créer de nouvelles colonies ou métastases.

B. Les traitements du cancer^{2,6,9}

Touchant un nombre considérable de personnes dans le monde, le cancer fait l'objet de nombreuses recherches pour le combattre. Des millions d'euros sont investis chaque année par les gouvernements et les laboratoires de recherche pour trouver des traitements qui soient de plus en plus efficaces. Certains cancers ont désormais un taux de guérison élevé grâce aux traitements mis au point au cours de ces dernières décennies, toutefois des failles subsistent.

1. Les traitements classiques

1.1 La chirurgie

La chirurgie, qui consiste en l'excision de la tumeur, fut l'un des premiers traitements du cancer et fut longtemps considérée comme le traitement standard. C'est un traitement assez lourd et invasif car en plus de l'exérèse de la tumeur elle-même, il faut prendre une marge de sécurité assez large et retirer 1 à 2 cm autour de la tumeur pour être sûr d'éliminer les éventuelles cellules voisines infectées.

Par ailleurs, afin d'éviter de possibles métastases (migration de la tumeur *via* les voies lymphatiques ou les voies sanguines), le chirurgien, doit après l'ablation de la tumeur, vérifier les ganglions qui drainent l'organe concerné et effectuer un curage ganglionnaire si nécessaire.

Pour éliminer toute cellule cancéreuse qui pourrait persister, la chirurgie peut être complétée par la radiothérapie ou la chimiothérapie.

1.2 La radiothérapie

La tumeur est détruite par des rayonnements ionisants. On distingue la radiothérapie externe de la curiethérapie.

Comme son nom l'indique, pour la radiothérapie externe, la source des rayons se trouve à l'extérieur du patient. C'est le cas pour les radiations électromagnétiques avec les rayons X (tubes à RX) et les photons gamma (source de cobalt ou césium radioactifs), les

⁹ <http://www.oncoprof.net>

neutrons produits par cyclotron (trois fois plus efficaces biologiquement que les radiations électromagnétiques) et les radiations ionisantes chargées (proton, électrons accélérés, ...).

Pour la curiethérapie, la source radioactive, liquide (^{131}I , ^{32}P , ...) ou solide, est placée soit directement dans la tumeur (curiethérapie interstitielle) soit à proximité de celle-ci (curiethérapie endocavitaire).

La méthode est utilisée pour traiter un cancer sur deux. L'inconvénient est qu'elle touche indifféremment les cellules cancéreuses et les cellules saines situées dans la zone d'irradiation.

1.3 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie s'adresse aux cancers hormono-dépendants tels que les cancers de l'utérus, de la prostate, du sein, etc... .

La tumeur peut être provoquée par une réaction des récepteurs hormonaux aux messages des hormones correspondantes. C'est pourquoi la méthode met en jeu le couple hormone / récepteur.

La technique repose donc sur la suppression de l'hormone stimulante incriminée (par castration physique ou chimique) d'une part et d'autre part sur la liaison du récepteur avec une anti-hormone. Pour chaque type de cancer, une hormone particulière est ciblée : dans le cadre du cancer du sein, les œstrogènes (le tamoxifène est l'anti-œstrogène le plus utilisé) et pour le cancer de la prostate, les androgènes (anti-androgène commercialisé sous le nom d'androcure) (**Figure 2**).

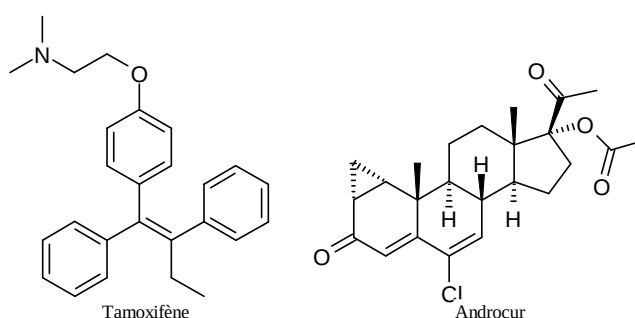


Figure 2 : Molécules couramment utilisées en hormonothérapie

1.4 La chimiothérapie

La chimiothérapie permet la destruction des cellules cancéreuses grâce à des molécules chimiques. Cette méthode permet de toucher des cellules non localisées et donc non traitables par chirurgie ou radiothérapie, notamment les métastases. Malheureusement les molécules utilisées ne sont pas assez spécifiques et les cellules saines sont également touchées.

La plupart des molécules agissent au niveau du cycle cellulaire et touchent donc plus particulièrement les cellules (cancéreuses et saines) se reproduisant rapidement (comme les cellules de la moelle osseuse ou les cellules épithéliales). Elles peuvent agir en différents points du cycle, les différentes possibilités seront traitées plus en détails dans la partie suivante.

2. Les nouveaux traitements

2.1 L'anti-angiogénèse¹⁰

L'angiogénèse est la naissance de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent l'irrigation de la tumeur et donc son développement. L'angiogénèse est commandée par des facteurs de croissance vasculaire tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

L'anti-angiogénèse consiste donc à bloquer ces facteurs de croissance afin de priver la tumeur de son approvisionnement en oxygène et nutriments. Récemment, deux molécules anti-VEGF ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration), le sunitinib (molécule Pfizer) en janvier 2006 et le sorafenib (co-développé Bayer et Onyx) en décembre 2005.

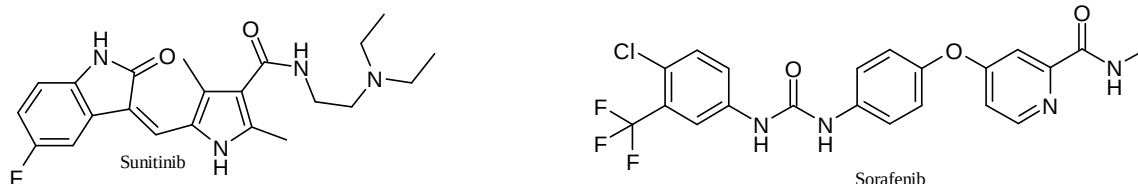


Figure 3 : Molécules anti-angiogénèse mises sur le marché

¹⁰ a) <http://www.healthvalue.net/VEGF2.html> ; b) <http://www.pharmacorama.com/ezine/> ; c) [http://www.wikipedia.org/\(sunitinib\)\(sorafenib\)](http://www.wikipedia.org/(sunitinib)(sorafenib))

2.2 La thérapie génique^{11,12}

La thérapie génique repose sur la modification des gènes défectueux d'un individu. Elle peut être *in vivo* ou *ex vivo*. Pour la thérapie génique *in vivo*, le gène thérapeutique (auss appelé transgène) encapsulé dans un vecteur est introduit directement dans l'organisme où la modification aura lieu. Dans le cas de la thérapie génique *ex vivo*, les cellules défectueuses sont extraites du patient puis modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées.

Les vecteurs utilisés peuvent être viraux ou non viraux. Les vecteurs viraux sont des cellules dépourvues de leur génome viral. Les vecteurs non viraux sont des vecteurs de synthèse (à base de protéines, lipides ou polymères cationiques), ils sont donc inoffensifs. Le problème est qu'ils sont beaucoup moins efficaces que leurs homologues viraux et nécessitent une plus grande quantité de molécules d'ADN ou ARN modifié, ce qui peut poser des problèmes de toxicité.

Dans les vecteurs viraux, on distingue les rétrovirus (utilisant l'ARN comme support génétique) et des adénovirus (utilisant l'ADN). Ces derniers permettent d'insérer le matériel génétique modifié sans attendre la mitose mais ils peuvent par contre présenter un caractère pathogène résiduel.

Actuellement la méthode ne s'applique qu'aux cellules somatiques, c'est-à-dire non impliquées dans la reproduction et seule la méthode *ex vivo* est utilisée. Concernant le cancer, cette thérapie est utilisée pour tuer **les cellules cancéreuses (tumeurs primaires et métastases) sans toucher aux cellules saines**.

Plusieurs essais cliniques réalisés dans ce domaine ont montré que ce type de traitement est assez sûr et plutôt bien toléré par les patients.

2.3 L'immunothérapie^{13,14}

¹¹ a) [http://www.wikipedia.org/wiki/thérapie_génique](http://www.wikipedia.org/wiki/th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique) ; b) <http://www.snof.org/maladies/therapiegen.html>

¹² Palmer, D. H.; Young, L. S.; Mautner, V. *Trends Biotechnol.* **2006**, 24, 76-82.

¹³ a) <http://www.cancersupportivecare.com/immunotherapy.html> ; b) <http://www.ligue-cancer.asso.fr> ; c) http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=797

¹⁴ Schuster, M.; Nechansky, A.; Loibner, H.; Kircheis, R. *Biotechnol. J.* **2006**, 1, 138-147.

C'est un traitement qui connaît actuellement un très fort intérêt du fait de ses résultats prometteurs. L'immunothérapie permet d'aider l'organisme à activer ses défenses contre la tumeur. On distingue trois types d'immunothérapie.

- **L'immunothérapie active** : elle consiste en une simple stimulation du système immunitaire grâce au vaccin du BCG ou à l'interféron (IFN) et/ou l'interleukine 2 (IL2), deux cytokines produites par les lymphocytes lors d'une réponse immunitaire de l'organisme. IL2 présente également des propriétés cytotoxiques contre les cellules étrangères à l'organisme. Ces protéines, approuvées par la FDA pour traiter de nombreux cancers, trouvent leur limite dans leurs effets secondaires (malaises et syndromes ressemblants à ceux de la grippe).

Cependant, des vaccins préventifs des cancers ou pour traiter les cancers existant sont en cours de développement. Les tests en cours montrent que ce type de vaccin est dans ensemble assez bien toléré et les premiers résultats sont plutôt prometteurs.

- **L'immunothérapie adoptive** : des cellules immunologiquement compétentes sont prélevées chez un donneur pour être transférées au patient, par exemple par une greffe de moelle. Le problème de cette méthode est le risque de non compatibilité. Les lymphocytes greffés peuvent attaquer non seulement les cellules cancéreuses mais également les cellules saines du patient, reconnues elles aussi comme étant étrangères. Pour éviter ce problème, des cellules immunitaires du patient peuvent être modifiées *in vitro*, par exemple par ajout de cytokines, multipliées par culture puis réinjectées.

- **L'immunothérapie passive** : C'est la forme la plus ancienne. Des essais ont été réalisés à la fin du 19^{ème} siècle mais abandonnés par manque d'efficacité. Le traitement repose sur une programmation des lymphocytes T contre les antigènes spécifiques d'un cancer donné. De nos jours, les recherches ont été relancées avec les anticorps monoclonaux, anticorps artificiels contre une cible donnée. On peut citer pour exemples : le cétuximab (commercialisé en 2004 sous le nom d'Erbitux), utilisé pour des cancers colorectaux, ou l'herceptin (commercialisé depuis 1998,

Figure 4) pour le cancer du sein, les deux étant utilisés en complément de la chimiothérapie.

Une fois injectés aux patients, ces anticorps monoclonaux peuvent induire une hausse de l'activité immunitaire ou conduire à une diminution de l'activité cancéreuse.

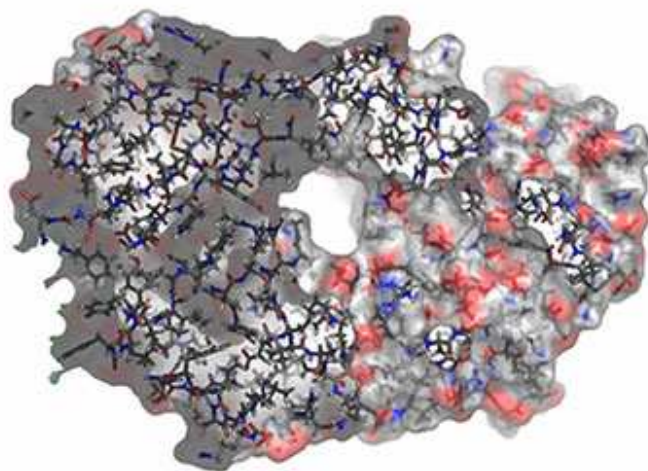


Figure 4 : Structure de l'herceptin¹⁵

Des recherches sont également en cours pour greffer à ces anticorps des drogues ou des éléments radioactifs afin d'en augmenter l'efficacité. Les molécules actives arriveraient alors directement à la tumeur, réglant ainsi les problèmes de sélectivité actuellement rencontrés (la plupart des molécules utilisées touche également les cellules saines).

De par ses bons résultats, l'immunothérapie est devenue aujourd'hui la 4^{ème} méthode de traitement du cancer après la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

C. L'inhibition des kinases¹⁶

La progression dans le cycle cellulaire se fait grâce à des étapes de phosphorylation / déphosphorylation de protéines. Les protéines sont phosphorylées par des enzymes appelées kinases et déphosphorylées grâce à des phosphatases.

En 2002, 518 kinases avaient été recensées dans le génome humain¹⁷, on parle aussi de kinome. Les kinases (**figure 5**) peuvent être classifiées en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent. On distingue deux types de kinases : les tyrosines kinases et les

¹⁵ <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=194>

¹⁶ Blagden, S.; de Bono, J. *Current Drug Targets* **2005**, 6, 325-335.

¹⁷ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, 298, 1912-1916.

serine/thréonine kinases. Pour ces dernières, la phosphorylation peut avoir lieu sur la sérine ou sur la thréonine.

Quelque soit le type de kinases concerné, elles possèdent toutes une structure globale commune : une petit lobe *N*-terminal, composé de feuillets β , un grand lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α et entre les deux lobes, une région charnière (appelée la « Hinge region »). Le tout forme une poche où se trouve le site de liaison de l'ATP. Les kinases sont très semblables les unes aux autres lorsque ce site ATP est dans la conformation active mais très différentes en conformation inactive.

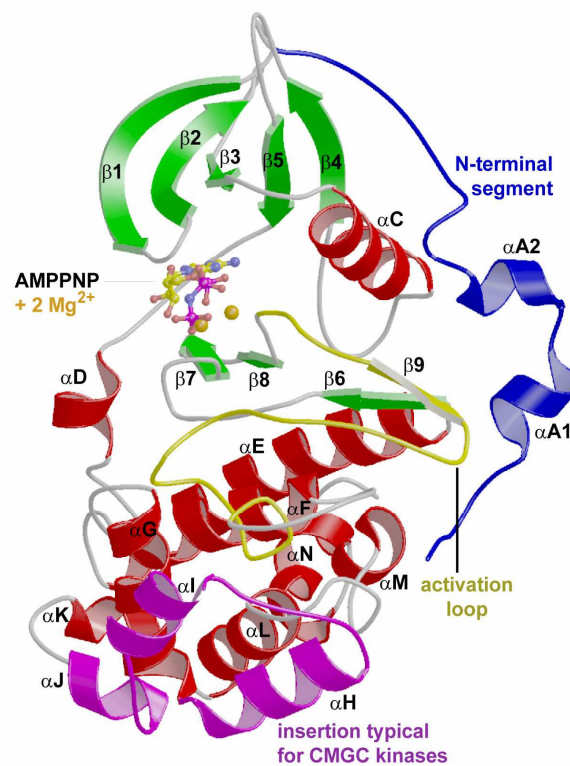


Figure 5 : Structure commune des kinases¹⁸

Lorsque des erreurs apparaissent au niveau de la cellule, des protéines de contrôle bloquent la progression du cycle jusqu'à réparation. En cas de dysfonctionnement de ce système de contrôle, les erreurs peuvent être dupliquées au cours du cycle cellulaire. Il est

¹⁸ www.hnb-cologne.uni-koeln.de

donc intéressant de posséder des molécules qui inhibent les enzymes de contrôle du cycle cellulaire, les kinases, afin de bloquer en cas de besoin le cycle cellulaire et donc d'empêcher la réplication.

1. Les tyrosine kinases^{19,20}

Les tyrosine kinases (TKs) ont été les premières kinases découvertes. Plus de 90 gènes codant pour les TKs ont été identifiés, la plupart codant pour des récepteurs. La partie externe de ces récepteurs se lie avec des facteurs de croissance, provoquant une activation du domaine intracellulaire, une autophosphorylation et l'activation d'une cascade d'effecteurs.

Concernant le cancer, de nombreuses TKs sont mises en cause, où elles s'avèrent être amplifiées, mutées ou défaillantes. C'est pourquoi elles sont une cible de choix pour la chimiothérapie.

Certaines molécules ont déjà été mises au point. Elles touchent principalement les récepteurs de tyrosine kinases (RTKs) comme EGF-R (Epithelial Growth Factor Receptor) lié à la régulation de la prolifération cellulaire, VEGF-R (Vascular EGFR) régulant l'angiogénèse, ... mais également les TKs non-récepteurs comme BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region – Abelson).

1.1 Inhibition de EGF-R²¹

Le récepteur EGF fait parti d'une famille de récepteurs de la membrane plasmique. Il joue un rôle important dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la croissance, la prolifération ou l'apoptose.

Un inhibiteur « sélectif » de ce récepteur est l'Iressa (**figure 6**). En 2003, il faisait l'objet de plusieurs études cliniques notamment concernant les cancers avancés ou

¹⁹ Drevs, J.; Medinger, M.; Schmidt-Gersbach, C.; Weber, R.; Unger, C. *Current Drug Targets* **2003**, 4, 113-121.

²⁰ Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Caramori, G.; Ito, K. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 533, 118-132.

²¹ Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, 62, 5749-5754.

métastatiques du poumon et en 2005, il est commercialisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (le type de cancers du poumon le plus fréquent).²²

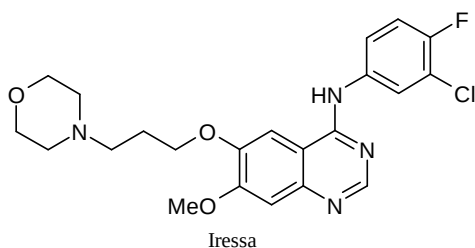


Figure 6 : Structure d'Iressa

1.2 Inhibition de VEGF-R²³

Il existe plusieurs VEGF (A, B, C, D) qui agissent sur trois récepteurs, nommés VEGF-1 (2 ou 3).²⁴ Ces récepteurs, dont le blocage inhibe l'angiogénèse de la tumeur, sont situés sur les cellules endothéliales.

La molécule codée PTK787/ZK222584 (noté aussi PTK/ZK) (**figure 7**) touche tous les récepteurs (VEGFRs). C'est un inhibiteur compétitif de l'ATP. Il n'inhibe pas directement la prolifération des cellules cancéreuses mais, en se liant sur le site de liaison de l'ATP de façon réversible, il entraîne une inhibition de la prolifération des cellules endothéliales (par blocage de l'autophosphorylation) et donc retarde la croissance tumorale. Les premiers tests *in vivo* ont montré que le PTK/ZK est très sélectif et ne présente que peu de toxicité. En 2005 deux études cliniques de phase III pour le cancer colorectal métastatique ont été conduites.

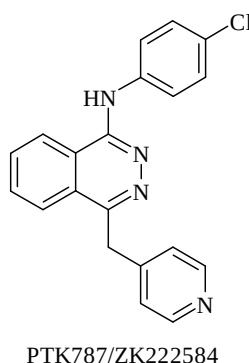


Figure 7 : Structure de PTK787/ZK222584

²² <http://www.doctissimo.fr/medicament-IRESSA.htm>

²³ Hess-Stumpp, H.; Haberey, M.; Thierauch, K.-H. *ChemBioChem* **2005**, 6, 550-557.

²⁴ Thomas, A. L.; Morgan, B.; Horsfield, M. A.; Higginson, A.; Kay, A.; Lee, L.; Masson, E.; Puccio-Pick, M.; Laurent, D.; Steward, W. P. *J. Clin. Oncol.* **2005**, 23, 4162-4171.

1.3 Inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL

La mutation de la tyrosine kinase BCR-ABL est présente dans la plupart des leucémies chroniques de type CML (Chronic Myelogenous Leukemia). L'imatinib, commercialisé sous le nom de Gleevec (**figure 8**) par Novartis, est un inhibiteur de la kinase BCR-ABL. Il est considéré comme le meilleur exemple d'inhibiteurs de TKs.

En 1996, il a été montré qu'il était peu dangereux pour les cellules normales. Il a ensuite été accepté par la FDA en mai 2001 pour traiter les CML (lorsqu'une résistance à l'interféron apparaît) puis en février 2002 pour traiter les tumeurs gastrointestinales GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors).

Malheureusement des problèmes de résistance commencent à apparaître chez certains patients atteints de GIST à un stade avancé.²⁵

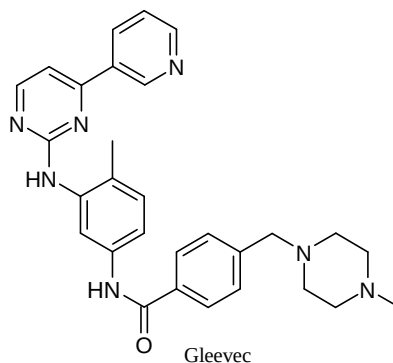


Figure 8 : Structure de Gleevec

Note : Leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (LMC), la dose adulte usuelle d'imatinib est de 400 mg par jour. Pour les personnes atteintes de LMC en phase chronique, la dose adulte usuelle est de 400 mg à 600 mg par jour. La dose adulte usuelle en phase accélérée ou en phase de crise blastique est de 600 mg à 800 mg par jour. Lorsqu'il s'agit de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (T.S.G.I.), la dose adulte usuelle varie entre 400 mg et 800 mg par jour.

2. Les sérine/thréonine kinases

2.1 La glycogène synthase kinase 3 (GSK-3)²⁶

²⁵ Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, 59, 557-563.

²⁶ Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S.; Lemcke, T. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 22-36.

Comme son nom l'indique, GSK-3 est une kinase participant à la régulation de la glycogène synthase. Elle inactive cette dernière en la phosphorylant, ce qui inhibe la synthèse de glycogène. Elle joue également un rôle dans la transcription, le cycle cellulaire, la réponse en cas d'anomalie de l'ADN, l'apoptose, Elle possède deux isoformes principales, GSK-3 α et GSK-3 β , de structures très proches et qui ne peuvent être différenciées par les inhibiteurs les ciblant. Les inhibiteurs de GSK-3 peuvent avoir diverses applications : la cancer, le diabète de type 2, la médecine régénératrice,... la principale étant la maladie d'Alzheimer.

Concernant le cancer, les inhibiteurs de GSK-3 peuvent induire deux effets totalement opposés. Ils pourraient d'une part stabiliser des protéines régulatrices du cycle cellulaire dont la surexpression induirait des cancers. D'autre part, ils peuvent agir comme antimitotiques de par le rôle joué par GSK-3 sur le fuseau. En effet, l'inhibition de GSK-3 entraînerait la stabilisation des microtubules ayant ainsi le même effet que le taxol (**Figure 9 et**

Figure 10).

La plupart de ces inhibiteurs ont des propriétés communes :

- Un poids moléculaire assez faible : inférieur à 600 kDa.
- Ce sont principalement des hétérocycles hydrophobes de structure plane.
- Ils forment des liaisons hydrogène avec la kinase.
- Un grand nombre d'entre eux sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP.

Le plus simple d'entre eux est le cation du lithium (Li⁺). C'est un inhibiteur sélectif, non compétitif du substrat.²⁷ D'autres inhibiteurs non compétitifs de l'ATP et plus complexes sont la famille des thiadiazolidinones (TDZD).²⁸ Peuvent également être citées la famille des anilino-arylmaléimides, inhibiteurs sélectifs de GSK-3 et compétitifs de l'ATP²⁹ ou celle des pyridyloxadiazoles.³⁰

²⁷ Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 280, 720-725.

²⁸ Sanchez-Martinez, C.; Shih, C.; Faul, M. M.; Zhu, G.; Paal, M.; Somoza, C.; Li, T.; Kumrich, C. A.; Wimmeroski, L. L.; Xun, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3835-3839.

²⁹ Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 635-639.

³⁰ Naerum, L.; Nørskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1525-1528.

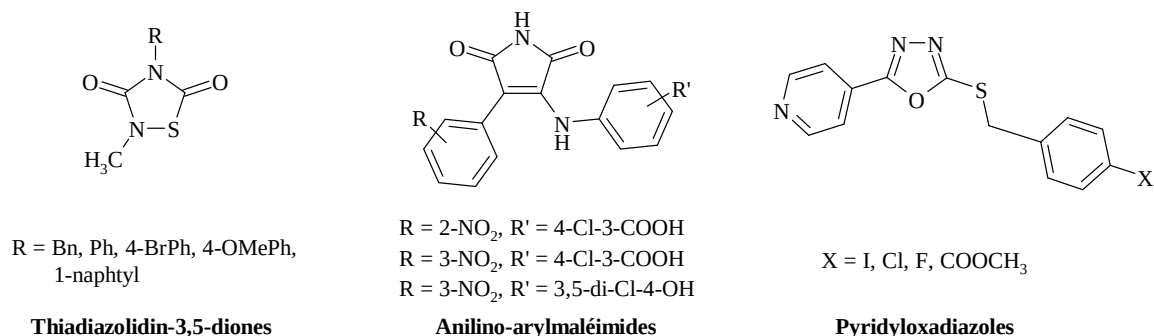


Figure 9 : Inhibiteurs de GSK-3

Parmi les inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'ATP les plus sélectifs de GSK-3, les molécules de la famille des paullones³¹, des indirubines³² ou des bis(aza) indolmaleimides sont retrouvées. Ces molécules sont aussi inhibitrices de CDK (Cyclin Dependant Kinase) dont la structure est très proche de GSK-3.

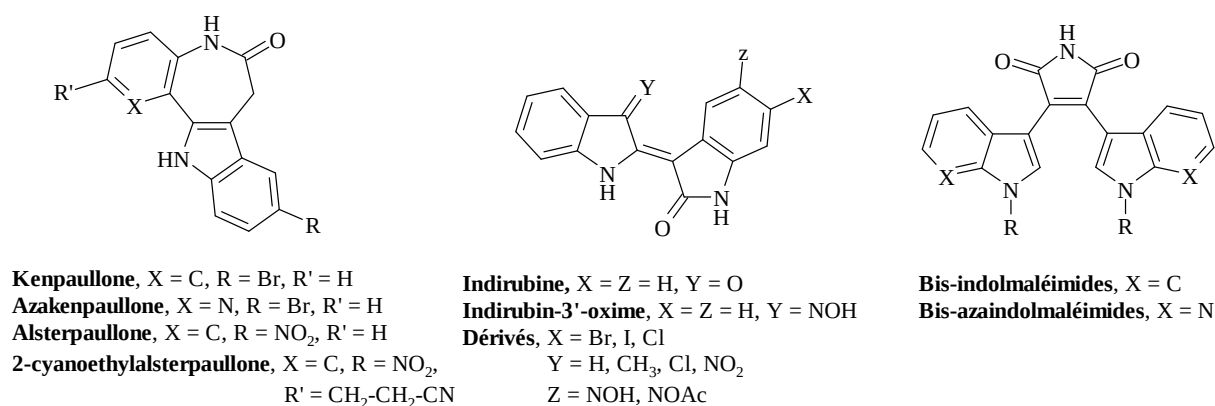


Figure 10 : Inhibiteurs de GSK-3 et de CDK

2.2 Les kinases du cycle cellulaire¹⁶

³¹ Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *ChemBioChem* **2005**, 6, 541-549.

³² Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 935-946.

La progression à l'intérieur du cycle cellulaire fait appel à de nombreuses kinases, les plus nombreuses étant les kinases dépendantes de cyclines, ou CDKs (Cyclin Dependant Kinase), qui seront décrites dans le paragraphe suivant. Mais pour fonctionner la cellule a besoin d'autres kinases telles que Aurora, la kinase Polo-like ou les kinases des points de contrôle, Chk-1 et Chk-2. Bloquer sélectivement l'une de ces kinases permet donc de stopper la mitose.

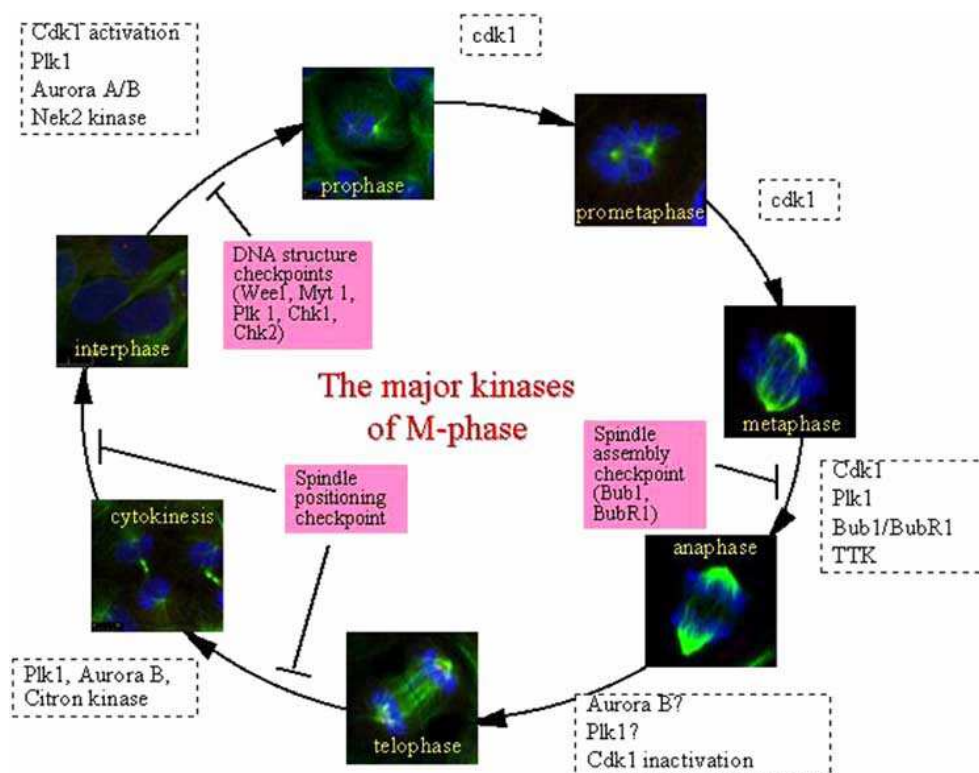


Figure 11 : Les différentes kinases intervenant au cours de la mitose¹⁶

2.2.1 Aurora^{33,34}

Il existe trois types de kinases Aurora : A, B ou C. Aurora A est nécessaire à la formation du fuseau mitotique, la maturation et la séparation des centrosomes ainsi qu'à la cytokinèse (division du cytoplasme dans les dernières phases de la méiose et de la mitose). Aurora B est elle aussi impliquée dans ce dernier processus mais elle permet également

³³ Mortlock, A. A.; Keen, N. J.; Jung, F. H.; Heron, N. M.; Foote, K. M.; Wilkinson, R. W.; Green, S. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 807-821.

³⁴ Keen, N.; Taylor, S. *Nature Reviews Cancer* **2004**, 4, 927-936.

l'orientation, la condensation et la ségrégation des chromosomes. Le rôle d'Aurora C n'est pas complètement élucidé : elle intervient dans la spermatogenèse mais semble également jouer un rôle dans la cytokinèse et la régulation de la ségrégation chromosomique en secondant Aurora B.³⁵

La surexpression et l'amplification de Aurora A dans de nombreux types de cancer ont fait d'elle l'objet d'un plus grand nombre d'études comparativement à Aurora B et C. Néanmoins Aurora B apparaît être une meilleure cible vu que son inhibition entraîne l'apoptose de la cellule.³⁴ Actuellement plusieurs inhibiteurs de ces kinases ont été synthétisés. Les trois principaux sont l'Hespéradine, le ZM447439 et le VX680 (

Figure 12).

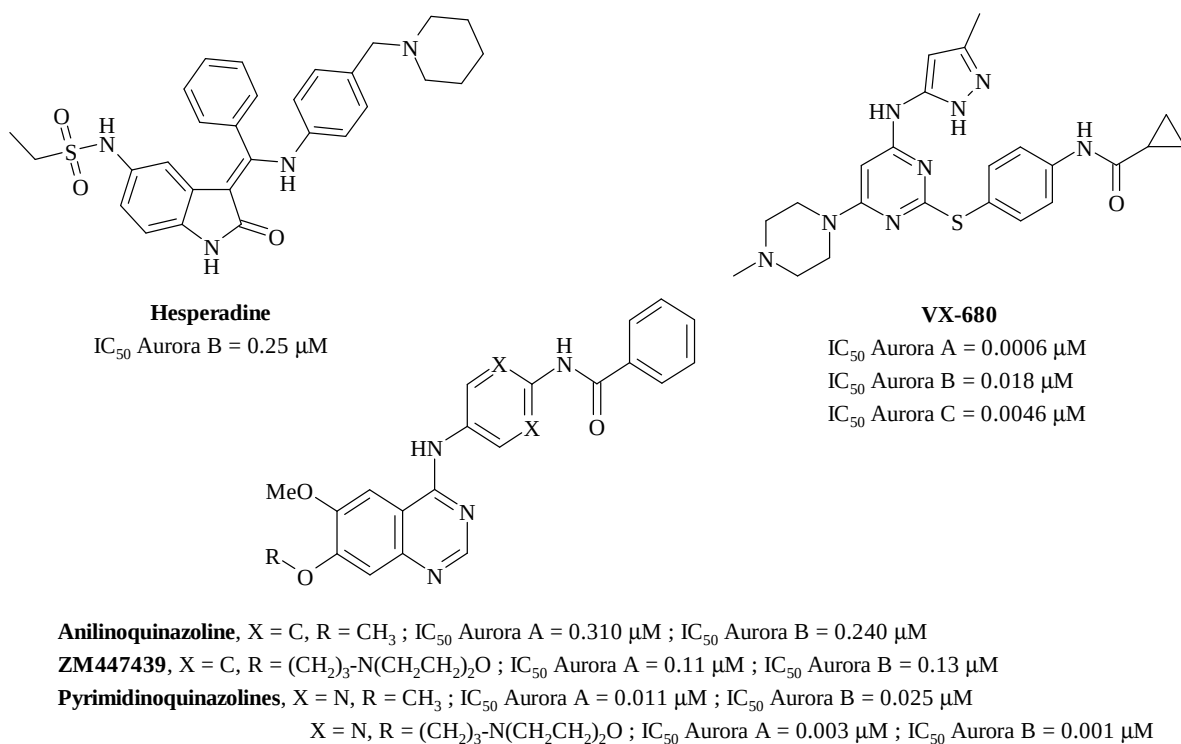


Figure 12 : Exemples d'inhibiteurs des kinases Aurora

L'Hespéradine est un composé de la famille des indolinones inhibant Aurora B. Le dérivé d'anilinoquinazoline ZM447439 est un inhibiteur d'Aurora A et B ; les pyrimidinoquinazolines qui en sont dérivées présentent une meilleure inhibition de ces deux

³⁵ Bolanos-Garcia, V. M. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2005**, 37, 1572-1577.

kinases. Quant à VX-680, c'est une 4,6-diaminopyrimidine qui inhibe indifféremment les trois kinases Aurora A, B et C. Deux études cliniques en phase I sont en cours depuis mai et juin 2005 respectivement, la première sur des patients ayant un cancer avancé, la seconde sur des patients souffrant d'une leucémie réfractaire.³⁶

2.2.2 Kinase Polo-Like (Plk)³⁷

Les Plks sont au nombre de quatre actuellement répertoriées : Plk1, 2, 3 et 4. Elles possèdent une structure similaire et leur domaine C-terminal est appelé « Polo-box ». Elles contrôlent l'entrée des cellules en mitose et régulent cette dernière.

La plupart des études ont été menées sur Plk1, parce qu'elle est fréquemment dérégulée dans les cancers. Plk1 participe à la formation du fuseau mitotique, la maturation des centrosomes, la séparation des chromatides ainsi qu'à la cytokinèse. Son inhibition entraîne une atténuation de la croissance des cellules cancéreuses.

Les inhibiteurs majeurs de Plk1 visent le site de liaison ATP. La difficulté d'obtenir des inhibiteurs sélectifs de cette kinase réside dans le fait qu'excepté pour Plk4, la poche ATP des trois autres Plks est très similaire.

La toute première molécule publiée en tant qu'inhibiteur de Plk1 est le Scytonémine. Malheureusement elle touche également d'autres kinases du cycle cellulaire telles que Chk1 ou CDK1.³⁸ D'autres molécules plus sélectives ont ensuite été synthétisées.

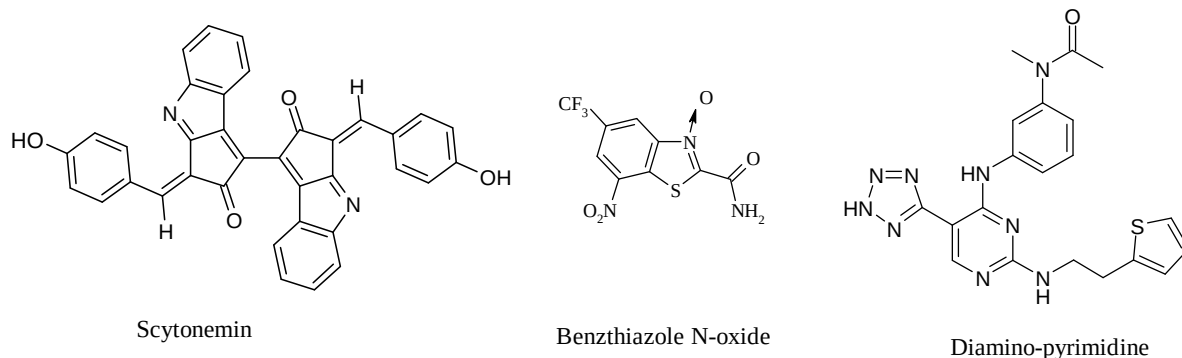


Figure 13 : Exemple d'inhibiteurs de Plk1

³⁶ <http://www.clinicaltrials.gov/>

³⁷ McInnes, C.; Mezna, M.; Fischer, P. M. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 181-197.

2.2.3. Chk1 et Chk2 (Checkpoint Kinases)^{38,39}

Rappelons que pour assurer l'intégrité de la réplication de la cellule, le cycle cellulaire est soumis en différents endroits à plusieurs points de contrôle. Il en existe au moins trois, G1/S, S et G2/M, dépendants de deux kinases : Chk1 et Chk2.

Chk1 et Chk2 sont des kinases effectrices : lorsque l'ADN est défectueux, deux autres kinases, ATM (Ataxia Telangiectasia-Mutated) et ATR (ATM and Rad3-related PK) les activent par phosphorylation. Puis elles vont à leur tour phosphoryler une autre protéine, Cdc25, entraînant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire en G2/M jusqu'à réparation de l'ADN.

Chez les cellules normales, en cas de dommages de l'ADN, le cycle cellulaire est arrêté en G1 grâce au suppresseur de tumeur (induit par Chk2) afin de permettre la réparation de l'ADN défectueux. Mais pour les cellules cancéreuses déficientes en p53, le cycle est arrêté en phase S ou G2. A ce stade, en inhibant les Chks, ces cellules entrent alors en mitose malgré leurs défauts, ce qui peut entraîner leur apoptose.

Plusieurs types de molécules ont été testées et décrites comme inhibiteurs potentiels de Chks et principalement de Chk1 : l'isogranulatimide, les familles des diarylurées ou des benzimidazolequinolines, etc...⁴⁰

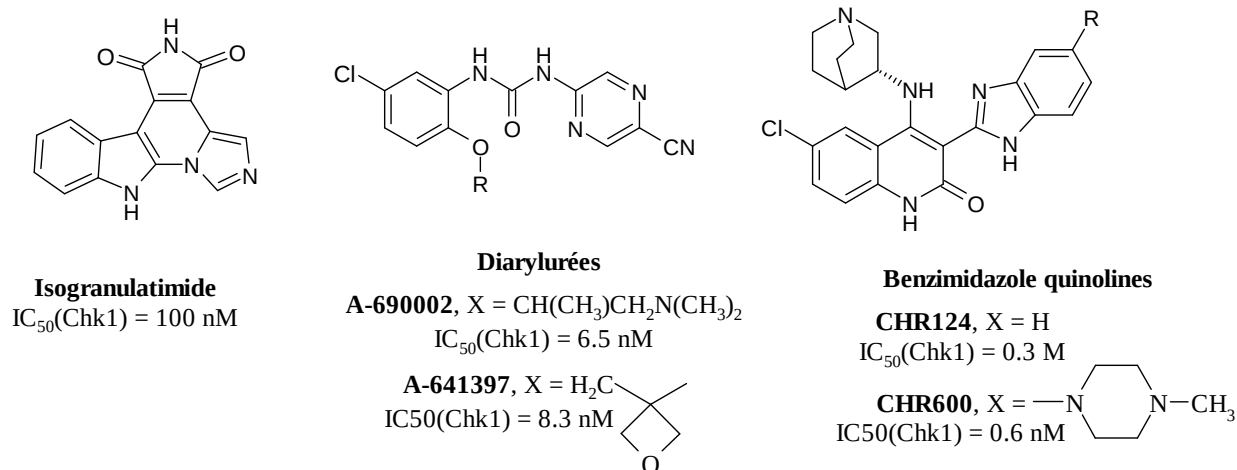


Figure 14 : Exemples d'inhibiteurs potentiels de Chk1

³⁸ Collins, I.; Garrett, M. D. *Current Opinion in Pharmacology* **2005**, 5, 366-373.

³⁹ Tao, Z.-F.; Lin, N.-H. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2006**, 6, 377-388.

⁴⁰ Lefoix, M.; Coudert, G.; Routier, S.; Pfeiffer, B.; Caignard, D. H.; Hickman, J.; Pierre, A.; Golsteyn, R. M.; Leonce, S.; Bossard, C. *Bioorg. Med. Chem* **2008**, 16, 5303-21.

D'autre part, un composé de la famille des 2-arylbenzimidazoles⁴¹ ainsi qu'un analogue de l'hyménialdisine⁴² ont été décrits comme inhibiteurs sélectifs de Chk2.

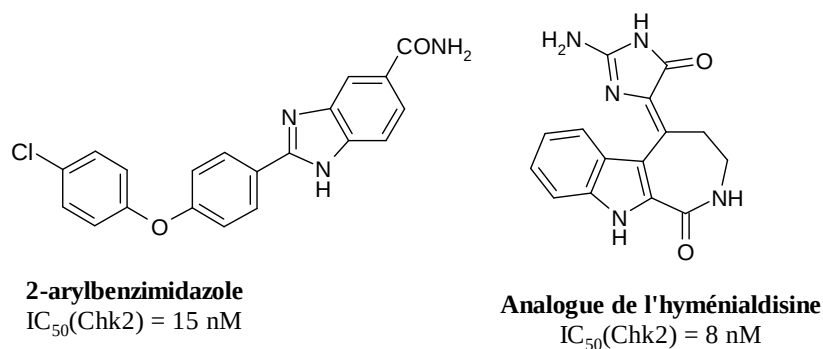


Figure 15 : Inhibiteurs sélectifs de Chk2

Par ailleurs, un inhibiteur potentiel, sélectif de Chk1 et Chk2, le XL844 (composé de la famille des pyrazines substituées dont la structure exacte n'a pas encore été dévoilée) est en phase I des tests cliniques pour le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques.⁴³

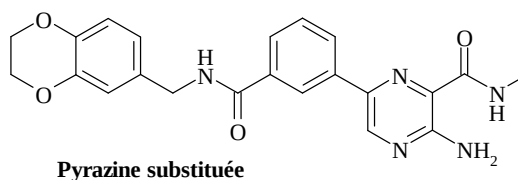


Figure 16 : Structure voisine de XL844

2.3 Les CDKs (Cyclin Dependant Kinases)^{5,44}

2.3.1 Le rôle des CDKs

⁴¹ Arienti, K. L.; Brunmark, A.; Axe, F. U.; McClure, K.; Lee, A.; Blevitt, J.; Neff, D. K.; Huang, L.; Crawford, S.; Pandit, C. R.; Karlsson, L.; Breitenbucher, J. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1873-1885.

⁴² Sharma, V.; Tepe, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4319-4321.

⁴³ a) <http://www.exelixis.com/pipeline.shtml#XL844> ; b) ClinicalTrials.gov identifier NCT00234481

⁴⁴ Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS Journal* **2006**, *8*, E204-E221.

Les différentes kinases ont été classifiées en 8 grandes familles. Les CDKs appartiennent à la même famille de kinase que GSK-3. Il existe actuellement 11 CDKs connues, notées CDK1 (2, 3, ...). Parmi ces 11 CDKs, seules quelques une agissent au niveau du cycle cellulaire (CDK1, 2, 3, 4 et 6), les autres agissant au niveau du système nerveux (CDK5) ou comme régulateurs de transcription (CDK7, 8, 9). CDK7 intervient également de façon indirecte au niveau du cycle cellulaire en activant d'autres CDKs du cycle (**Figure 17**).

Les CDKs sont activées par la formation d'un complexe avec des cyclines *via* une liaison non covalente. Les cyclines identifiées à nos jours sont au nombre de 15 : A, B, C, D (D1, D2 et D3), E,

Les différents complexes CDK/Cycline interviennent en divers points du cycle cellulaire (**Figure 17**) permettant sa progression. Le complexe CDK1/cycline B est d'ailleurs indispensable pour l'entrée en mitose.

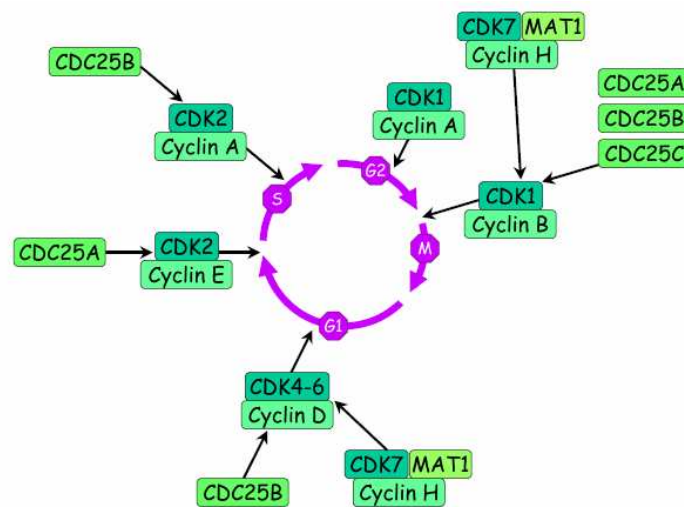


Figure 17: Complexes CDK/Cycline intervenant au niveau du cycle cellulaire⁵

La surexpression de ces kinases et/ou des cyclines est très courante chez les patients souffrant d'un cancer. Trouver des inhibiteurs sélectifs des CDKs pourrait donc permettre de stopper le cycle et ainsi de stopper la prolifération tumorale.

Arrêter la prolifération des cellules cancéreuses est une part importante du traitement. Mais la destruction pure et dure des tumeurs est un point tout aussi crucial. Le rôle des CDKs dans l'apoptose n'est pas encore bien connu mais les premières études semblent indiquer que CDK1, CDK4 et CDK5 sont fortement impliquées dans ce phénomène.

Posséder des inhibiteurs de ces CDKs serait donc un bon moyen non seulement de limiter la prolifération des tumeurs mais aussi de les détruire. De nombreuses molécules ciblant les CDKs ont été synthétisées et sont actuellement en cours de tests.

2.3.2 Les inhibiteurs de CDKs^{45,46,47}

Du fait de la très grande ressemblance entre la structure des CDKs et de GSK-3, les inhibiteurs de CDKs et ceux de GSK-3 présentent les mêmes caractéristiques de faible poids moléculaire, planéité, ... (voir 2.1.).

Parmi les grandes classes d'inhibiteurs de CDKs, peuvent être cités : les purines, les pyrimidines, les analogues d'urées, les oxindoles, les flavones ainsi que les analogues de la staurosporine.

- **Les purines** : la toute première molécule inhibitrice de CDKs connue fut la 6-diméthylaminopurine, qui cible CDK1. Malheureusement cette molécule n'est pas très sélective. Néanmoins sa structure a servi de modèle pour la recherche d'inhibiteurs plus sélectifs et plus efficaces. Deux de ses dérivés, l'olomoucine et la roscovitine, qui inhibent CDK1 mais également CDK2 et CDK5, se sont révélés interagir avec le site ATP de l'enzyme.

- **Les pyrimidines** : elles ont été synthétisées sur la base des purines, comme par exemple NU6027 dérivant de NU2058. Ce composé est un inhibiteur compétitif de l'ATP pour CDK1 et CDK2. La plupart des composés ainsi synthétisés sont, à l'instar des purines, inhibiteurs de CDK1, 2 et 5, à l'exception de CINK4 qui s'avère être un inhibiteur sélectif de CDK4 et 6.

⁴⁵ Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.* **2000**, *48*, 340-351.

⁴⁶ Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417-425.

⁴⁷ Axel Huwe, R. M. A. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2122-2138.

- **Les analogues d'urées** : un grand nombre d'inhibiteurs de CDKs touchent plus particulièrement CDK1, 2 et 5 par rapport à CDK4. La famille des diarylurées possède la caractéristique inverse : CDK4 est la cible principale.

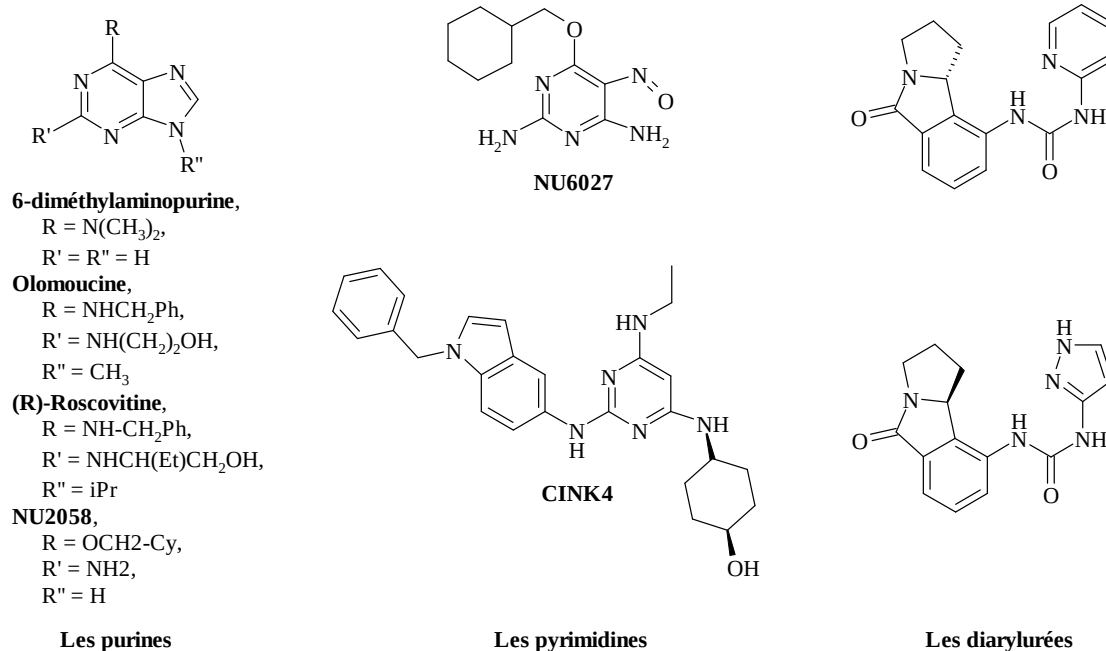


Figure 18 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs de CDKs particulière

- **Les oxindoles** : ces composés sont utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter les maladies chroniques telles que les leucémies. L'un d'entre eux, l'indirubine, est très sélectif des CDKs par rapport aux autres kinases (excepté pour GSK-3) mais présente un problème de solubilité et de biodisponibilité, des analogues ont donc été synthétisés (**Figure 19**). Selon le composé considéré, la sélectivité varie énormément : certains composés sont plus sélectifs de CDK1, 2 et 5 (indirubin-3'-oxime) ou de CDK4 (oxindole trisubstitué), tandis que d'autres ne présentent aucune sélectivité particulière (**oxindole 16**).

- **Les flavones** : le représentant le plus connu de cette famille est le flavopiridol, un alcaloïde naturel possédant des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Comme l'indirubine, il est très sélectif des CDKs (et GSK-3) par rapport aux

autres kinases. Et bien qu'il ne présente que peu de sélectivité entre les CDKs,⁴⁸ il est le premier inhibiteur de CDKs à entrer en phase clinique.⁴⁸

• **Les analogues de la staurosporine** : la staurosporine est l'un des rares exemples de composé naturel compétitif de l'ATP. Elle fut d'abord identifiée comme inhibiteur de protéine kinase C (PKC), puis comme inhibiteur de kinases non spécifique. Elle bloque notamment le complexe CDK1/cycline B avec un IC_{50} de l'ordre du nanomolaire. La staurosporine mime parfaitement l'ATP, d'où son manque de sélectivité. Néanmoins, elle a servi de « lead » pour la synthèse de nouvelles familles de composés. UCN-01, un de ses dérivés, montre lui aussi des propriétés antitumorales et inhibe CDK1 et CDK2. Il est le second inhibiteur de CDKs, après le flavopiridol, à atteindre les essais cliniques.⁴⁹

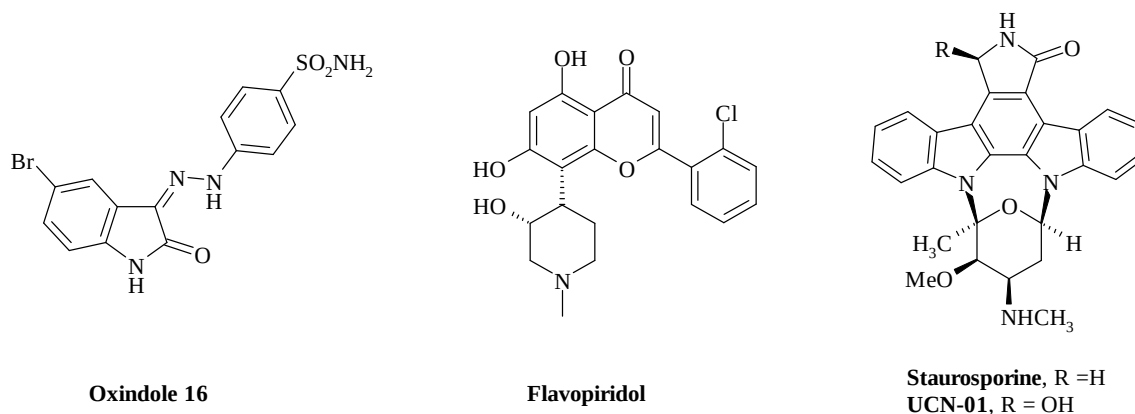


Figure 19 : Exemples d'inhibiteurs non sélectifs de CDKs

Il s'avère donc que parmi tous ces traitements, certains permettent de traiter en particuliers les tumeurs primaires (chirurgie, radiothérapie) tandis que d'autres (chimiothérapie, immunothérapie) sont plus adaptés au traitement des métastases. De ce fait pour soigner totalement un cancer il est souvent nécessaire de coupler plusieurs de ces techniques.

⁴⁸ Senderowicz, A. M. *Invest. New Drugs* **1999**, 17, 313-320.

⁴⁹ Benson, C.; Kaye, S.; Workman, P.; Garrett, M.; Walton, M.; Bono, J. d. *Br. J. Cancer* **2005**, 92, 7-12.

Même si la chimiothérapie semble à priori moins sélective que l'immunothérapie, elle n'en reste pas moins un traitement d'avenir du fait de l'obtention plus rapide et certainement moins coûteuse de nombreuses molécules d'intérêt ayant des cibles variées.

D. Autres molécules de chimiothérapie^{9,11,12,13}

1. Les principes d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, les molécules utilisées en chimiothérapie touchent principalement le cycle cellulaire. Mais à ce niveau, plusieurs approches différentes peuvent être envisagées, augmentant ainsi le nombre de chance de trouver une molécule efficace.

Si tous ces composés ont pour but d'empêcher la mitose, ils agissent principalement sur trois grandes cibles : l'ADN, les enzymes et les microtubules.

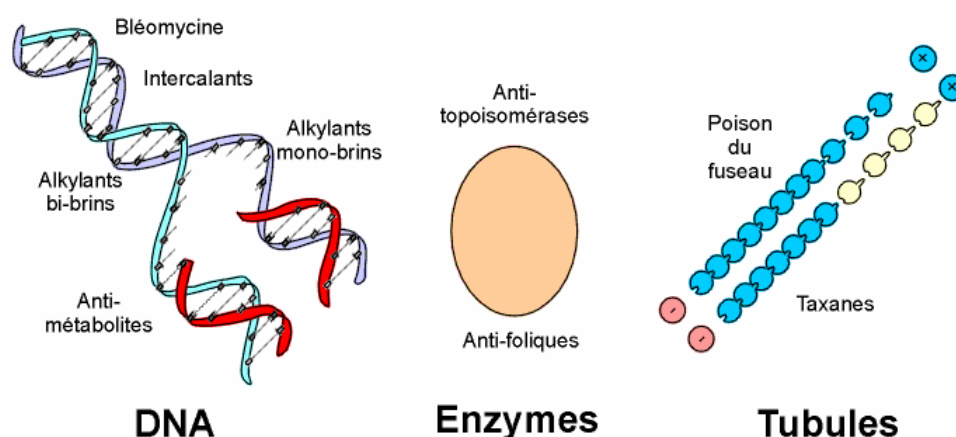


Figure 20 : Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux⁹

La plupart des médicaments anticancéreux sont hydrosolubles et doivent être transportés à travers la membrane cellulaire (membrane lipidique) par un transporteur spécifique. Ces transporteurs nécessitent de l'énergie, qu'ils obtiennent le plus souvent par hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate). La plupart de ces médicaments nécessitent également une activation pour pouvoir interagir avec leur cible. Il s'agit pour un grand

nombre d'entre eux d'une ou plusieurs phosphorylation(s) mais cela peut également être une oxydation ou réduction microsomiale, une alkylation ou déalkylation,

L'une des limites de la chimiothérapie s'exprime, lorsque lors de l'administration par voie orale, le médicament peut avoir du mal à atteindre sa cible. Un moyen efficace de contourner le problème serait de délivrer la substance anticancéreuse juste au niveau de la tumeur *via* des vecteurs. Une autre limitation du traitement est le manque de sélectivité des principes actifs vis-à-vis des cellules cancéreuses.

L'enjeu de la recherche actuelle en chimiothérapie est donc la conception de nouvelles molécules thérapeutiques plus solubles et plus sélectives. En général les nouvelles molécules synthétisées rentrent dans l'un des trois schémas d'action présentés ci-dessus et peuvent être répertoriées selon la classification des principales molécules antimitotiques actuellement connues.

2. Les différents antimitotiques

Tous ces produits agissent en différents points du cycle cellulaire (**Figure 21**) et sont répartis en trois grandes classes correspondant aux trois cibles mentionnées plus haut.

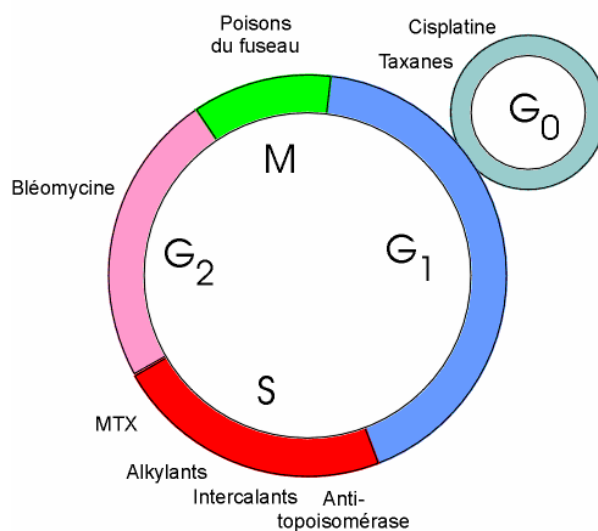


Figure 21 : Activité des différents médicaments au niveau du cycle cellulaire⁹

2.1. Les molécules ciblant l'ADN

2.1.1 Les agents alkylants

Les agents alkylants créent une ou plusieurs liaisons covalentes avec les atomes nucléophiles (S, N, carbonyle) des acides nucléiques. Cela entraîne une coupure difficile du double brin d'ADN, empêche la transcription et conduit à l'apoptose. Certains agents alkylants ne forment qu'une seule liaison avec l'ADN, ils sont dits monofonctionnels. La transcription est arrêtée au niveau du site d'alkylation. D'autres agents sont bifonctionnels, les deux brins de l'ADN sont alkylés dans des régions assez proches. Des petits segments d'ADN indépendants les uns des autres sont obtenus et sont difficilement réparables par les enzymes de réparation, rendant toute mitose impossible.

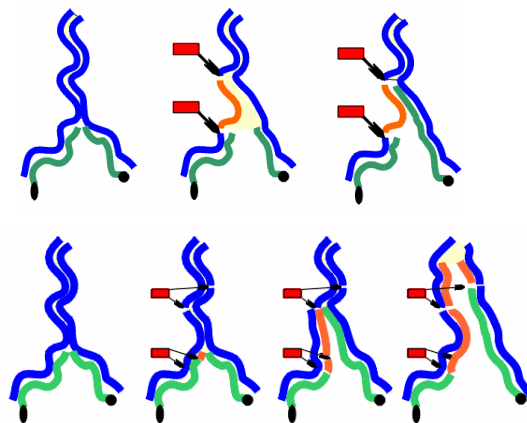


Figure 22 : Mode d'action des agents monoalkylants et bi-alkylants⁹

L'une des grandes familles d'agents alkylants est celle des moutardes azotées. Elles doivent leur activité à leur groupement aminobischloroéthyle qui alkyle l'azote en position 7 de la guanine. Du fait de cette alkylation, la guanine s'apparie mal avec la thymine et le brin d'ADN peut être rompu. Ce sont principalement des agents mono alkylants mais si la deuxième chaîne chloroéthyle se fixe sur une guanine de l'autre chaîne d'ADN, des ponts entre les deux brins peuvent alors être formés.

On compte parmi cette famille le chlorambucil, le melphalan (Alkérán[®]) ou le cyclophosphamide (Endoxan[®]) (**Figure 23**). Il est à noter que le cyclophosphamide n'est actif que sous sa forme oxydée.

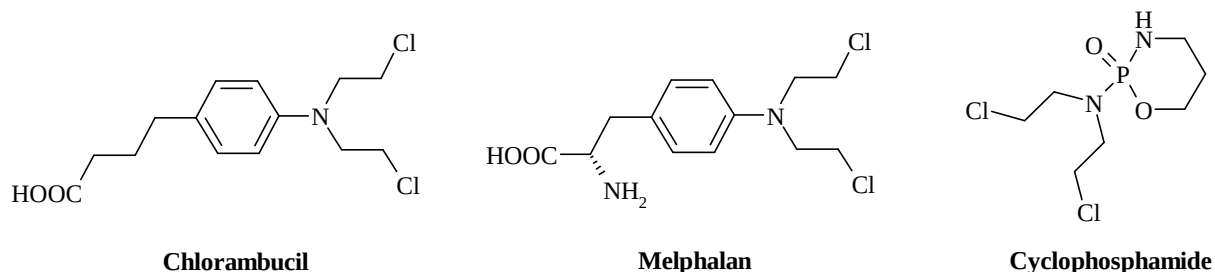


Figure 23 : Moutardes azotées

Une autre famille d'agents alkylants très connue est celle des sels de platine avec le cisplatine ou le carboplatine. Le platine se fixe sur une ou plusieurs guanines (lui aussi en position 7), formant des adduits qui inhibent la transcription de l'ARN messager. De plus, les molécules de la famille des aziridines, avec le trisphosphoramide (Thiothépa[®]), celle des sulfonates alkylés, exemple du busulfan (Misulban[®]) ou les nitrosourées, comme le BCNU ou CCNU agissent quant à elles sur le carbonyle de la guanine.

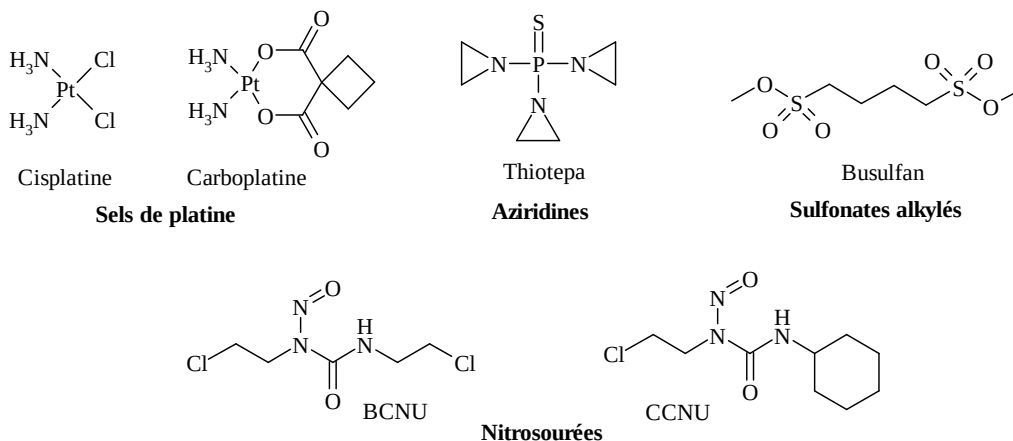


Figure 24 : Agents alkylants

2.1.2. Les intercalants de l'ADN

Les paires de bases appariées des deux brins d'ADN forment des plans distants de 2.5 Å. Une structure plane peut s'y insérer sous forme de liaison non covalente et déformer la double hélice. Les topoisomérases ne peuvent alors plus désenrouler l'ADN, qui ne peut plus être transcrit.

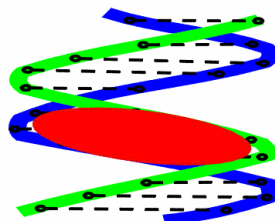


Figure 25 : Mode d'action des agents intercalants⁹

Les principaux médicaments utilisés sont l'idarubicine (Zavedos[®]), la daunorubicine (Cerubidine[®]), la mitoxantrone (Novantrone[®]) ou l'amsacrine (Amsidine[®]).

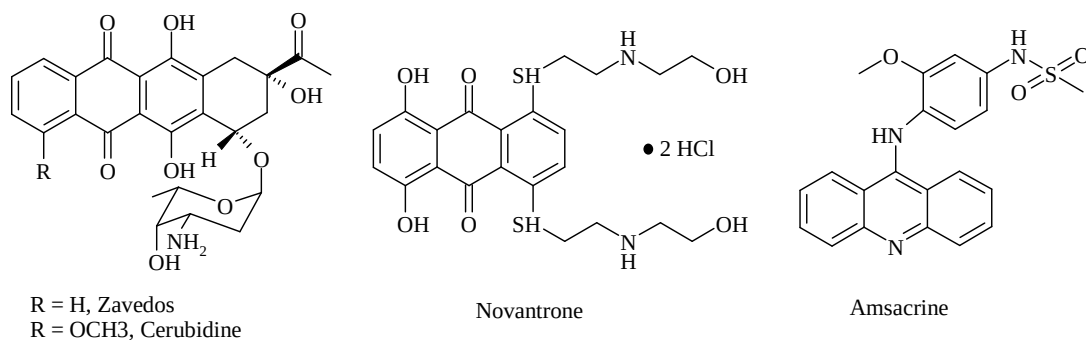


Figure 26 : Exemples d'agents intercalants de l'ADN

2.1.3 La bléomycine

La bléomycine (Bléomycine[®]) est un glycopeptide extrait de champignons. Son segment aminé terminal s'intercale entre deux bases tandis que son autre extrémité forme des complexes ferreux avec une ou plusieurs branches d'ADN. Cela provoque un déroulement de la double hélice ainsi que l'hydrolyse de l'ADN (au niveau du désoxyribose).

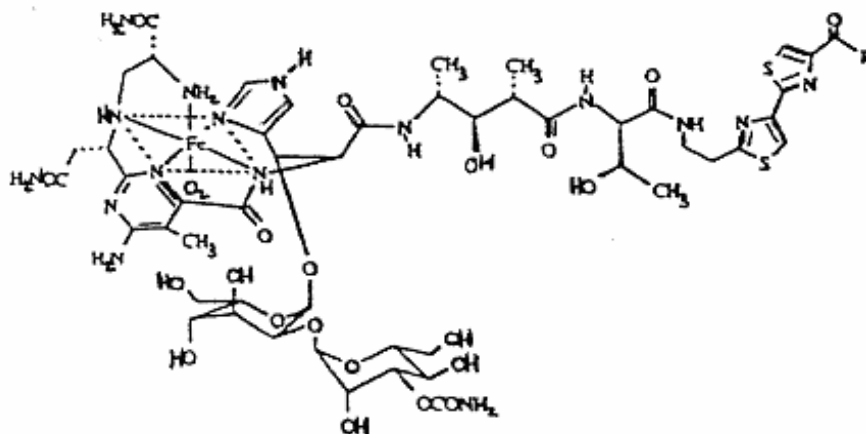


Figure 27 : Complexe ferreux de bléomycine

2.2. Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau⁵⁰

2.2.1 Les alcaloïdes de pervenche

Les poisons du fuseau, dont font partie les alcaloïdes de la pervenche, se fixent plus ou moins réversiblement à la tubuline, inhibant son assemblage en microtubules et empêchant ainsi la formation du fuseau mitotique.

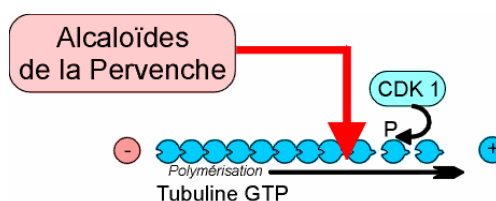


Figure 28: Action des poisons du fuseau⁹

Peuvent être cités comme alcaloïdes de pervenche la vincalécoblastine (Velbé[®]), la vincristine (Oncovin[®]), la vindésine (Eldésine[®]) ou la vinorelbine (Navelbine[®]). La vinflunine est un dérivé difluoré obtenu à partir de la vinorelbine en milieu superacide.⁵¹ Il présente une neurotoxicité réduite, du fait d'une plus grande affinité pour les microtubules impliqués dans la mitose que dans le transport neuronal, et induirait moins de résistance.⁵²

⁵⁰ Andrea Brancale, R.S. *Med. Res. Rev.* **2007**, 27, 209-238.

⁵¹ Kruczynski, A. ; Barret, J.M. ; Etievant, C. ; Colpaert, F. ; Fahy, J. *et coll. Biochem. Pharmacol.* **1998**, 55, 635-648.

⁵² Ngan, V. K.; Bellman, K. ; Panda, D. ; Hill, B. T ; Jordan, M. A. *et coll. Cancer Res.* **2000**, 60, 5045-5051 .

Actif sur des cancers réfractaires à différents traitements (phase II), il est actuellement en essai de phase III.^{53,54} *In vivo*, une activité antivasculaire prononcée est observée.⁵⁵

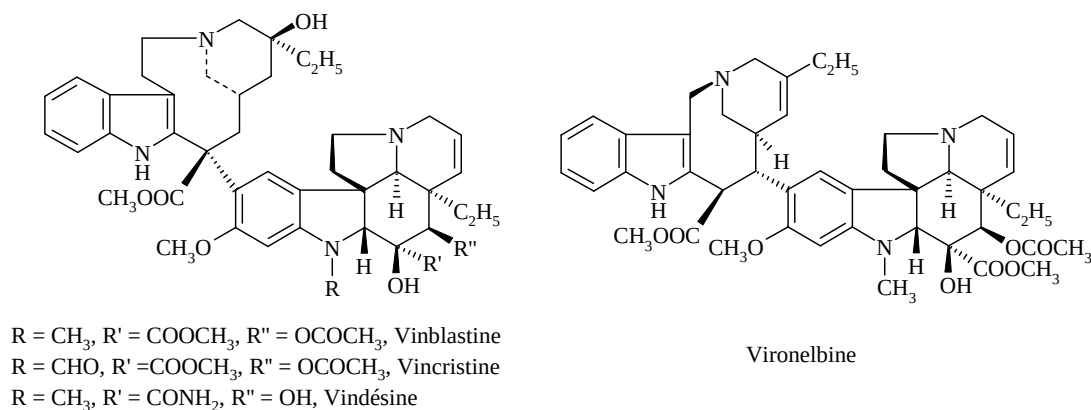


Figure 29 : Exemple d'alcaloïdes de pervenche

2.2.2. Les taxanes

A l'inverse des poisons du fuseau, les taxanes provoquent la formation d'un amas de microtubules en empêchant leur élimination après la mitose, ce qui provoque l'apoptose.

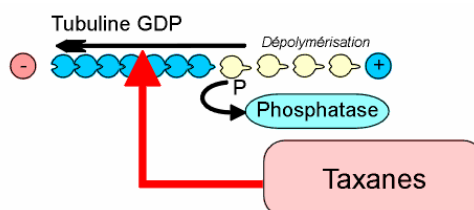


Figure 30: Action des taxanes⁹

Parmi les taxanes les plus connues, on trouve le paclitaxel (Taxol[®]) et le docétaxel (Taxotère[®])

⁵³ Fumoleau, P. ; Campone, M. ; Vorobiof, D. ; Casado, M. ; Ruff, P. *et coll.* *J. Clin. Onol.* **2004**, 22, 542.

⁵⁴ Bennouna, J. ; Tan, E. H. ; O'Brien, M. ; Kosmidis, P. ; Breton, J.L. *et coll.* *J. Clin. Onol.* **2004**, 22, 7139.

⁵⁵ Holwell, S.E. ; Hill, B.T. ; Bibby, M.C. *Br. J. Cancer* **2001**, 84, 290-295.

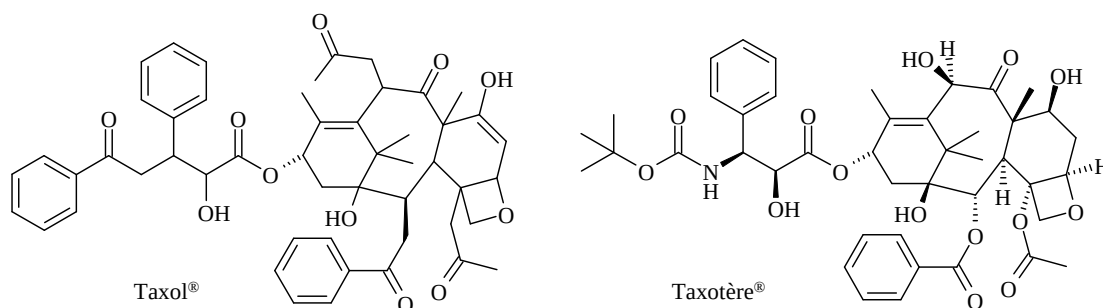


Figure 31 : Exemples de taxanes

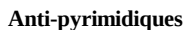
3. Les inhibiteurs enzymatiques

3.1. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des substances qui inhibent la synthèse des acides nucléiques ainsi que l'action de l'ADN polymérase. Parmi eux les antifolates, comme le méthotrexate (MTX) sont retrouvés.

Pour synthétiser les brins d'ADN, l'UMP (uridine monophosphate) doit être méthylée en TMP (thymidine monophosphate) grâce à la thymidylate synthétase. Celle-ci, pour fonctionner, a besoin de tétrafolate (FH_4) qu'elle transforme en difolate (FH_2), le tétrafolate étant ensuite régénéré grâce la dihydrofolate réductase. Le MTX est un inhibiteur compétitif de cette enzyme, ce qui empêche la formation des nucléotides et donc de l'ADN.

D'autres antimétabolites, de par leur structure chimique voisine des bases de l'ADN sont reconnus comme telles et prennent leur place lors de la synthèse des acides nucléiques. C'est le cas des antipyrimidiques - de structure proche de la cytosine, la thymine ou l'uracile - et des antipuriques - molécules ressemblant à la guanine ou à l'adénine. La conséquence de cette insertion est le blocage de la synthèse des acides nucléiques et des protéines, empêchant ainsi la multiplication cellulaire.



Les inhibiteurs de topoisomérases I et II se lient à l'ADN pour former un complexe ternaire ADN-topoisomérase-inhibiteur stable. Après coupure de 1 ou 2 brins de l'ADN, la présence de ce complexe ternaire empêche la religation, conduisant ainsi à la destruction de l'ADN (**Figure 33**).

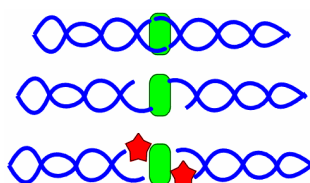


Figure 33 : Mode d'action des anti-topoisomérases⁷

Certains composés, tels que l'intoplicine ou l'indolocarbazole BE-13793C (**Figure 34**), ne sont pas sélectifs et agissent indifféremment sur la topoisomérase I et la topoisomérase II.

Les inhibiteurs de topoisomérase peuvent se lier de plusieurs façon à l'ADN, notamment par intercalation. Ainsi les intercalants mentionnés précédemment (**Figure 26**) sont aussi des inhibiteurs de la topoisomérase II.²⁰ Mais tous les inhibiteurs de topoisomérases ne sont pas forcément intercalants de l'ADN. C'est le cas par exemple de l'étoposide ou du téniposide (**Figure 34**), molécules non intercalantes, qui inhibent également la topoisomérase II.

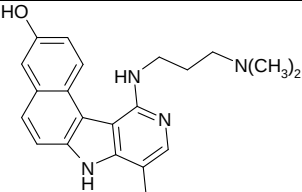
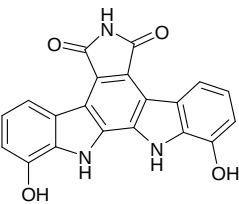
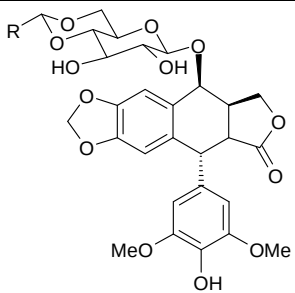
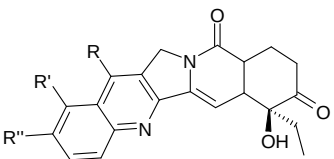
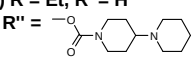
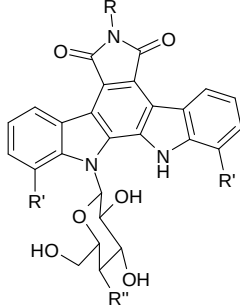
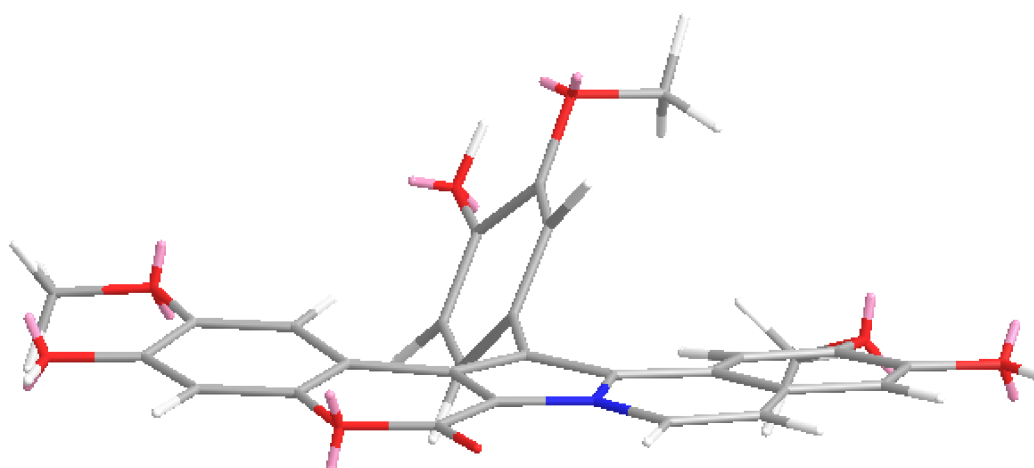
 Intoplicine (essais clin. phase I, tumeurs solides non spécifiques)  BE-13793C	 Etoposide (Vépéside), R) CH₃ Teniposide (Véhem), R = 2-thiophène
Inhibiteurs de topoisomérases I et II	Inhibiteurs de topoisomérases II
 Camptothécine, R = R' = R'' = H (arrêt essais clin.) Topotécane (Hycamtin) R = H, R' = CH₂N(CH₃)₂, R'' = OH CPT-11 (Irinotécane) R = Et, R' = H R'' = 	 Rebeccamycine R = H, R' = Cl, R'' = OMe NB-506 R = NHCHO, R' = OH, R'' = OH
Inhibiteurs de topoisomérases I	

Figure 34 : Exemples d'inhibiteurs de topoisomérase I et II

Les premiers inhibiteurs de topoisomérase I utilisés pour le traitement des cancers appartiennent à la famille de la camptothécine (**Figure 34**). Cependant ces molécules présentent d'importants effets secondaires : ils sont assez toxiques au niveau hématologique et entraînent de fortes diarrhées lorsqu'ils ont administrés par voie orale. La découverte du mode d'action de la camptothécine a ouvert la porte à une nouvelle classe de molécules. Une autre famille de composés inhibiteurs de topoisomérase I est celle des indolocarbazoles avec les analogues de la rébeccamycine tel que NB-506 (qui est aussi intercalant de l'ADN).

Le pré requis structural principal pour un inhibiteur de topoisomérase I reste sa planéité. Il n'est donc pas étonnant que certaines molécules planes de la famille des indolocarbazoles agissant sur les kinases, soient également capables, après modification *ad hoc* du pharmacophore, d'interagir avec la topoisomérase I via l'ADN ou par son site ATP. L'apparition de résistance fait que cet axe ne doit pas être abandonné, surtout lorsque la nature nous offre un nouvel outil : les lamellarines.



Structure 3D minimisée de la lamellarine D

Chapitre II : Les Lamellarines

A. Introduction

Les lamellarines sont une famille nombreuse d'alcaloïdes marins caractérisée par leurs activités variées et par leurs structures peu communes. Elles ont été isolées à partir du mollusque posobranche « Lamellaria ». ⁵⁸ Actuellement plus de 35 lamellarines ont été isolées et identifiées et certaines d'entre-elles présentent d'intéressantes activités biologiques. ^{59,60,61,62,63} Les lamellarines sont plutôt des cibles complexes de point de vu structural.



Mollusque posobranche « Lamellaria »

Il y a deux groupes distincts de lamellarines. ⁶⁴ Les membres du premier groupe, le plus large, possèdent un système pentacyclique **fusionné** de type pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline avec, un noyau phényle substitué, en position 1.

Les lamellarines pentacycliques peuvent être saturées sur certaines positions, ou insaturées avec le double liaison entre les positions 5 et 6.

⁵⁸ Andersen, R.J.; Faulkner, D. J.; Cun-heng, H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5492-5495.

⁵⁹ Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Pierens, G. K.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 419-424.

⁶⁰ Linquist, N.; Fenical, W.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *19*, 4570-4574.

⁶¹ Reddy, M. V .R.; Faulkner, D. J.; Venkateswarlu, Y.; Rao, M. R. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3457-3466.

⁶² Ham, J.; Kang, H. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 163-166.

⁶³ Krishnaiah, P. V.; Reddy, L. N.; Venkataramana, G.; Ravinder, K.; Srinivasulu, M.; Raju, T. V.; Ravikumar, K.; Chandrasekar, D.; Ramakrishna, S.; Venkateswarlu, Y. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 1168-1171.

⁶⁴ Urban, S.; Hobbs, L.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1491-1494.

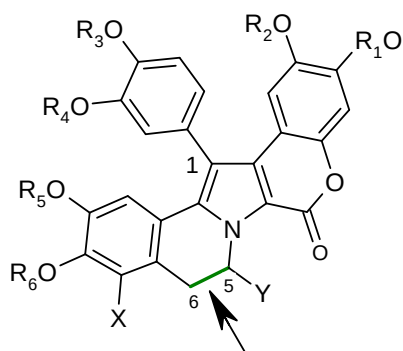


Figure 35 : Structure de lamellarines saturées en C5-C6

Lamellarine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
A	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OH
C	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
E	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OH	H
F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	H
G	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
I	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
J	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
K	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	H
L	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
S	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H
T	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
U	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
V	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OH
Y	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
Z	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H
β	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H

Tableau 1 : Les lamellarines saturées

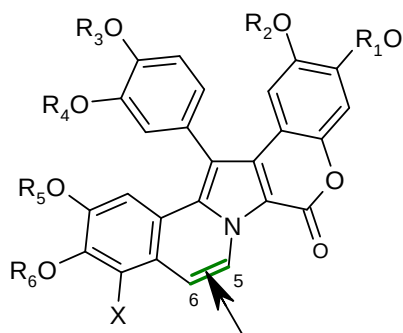


Figure 36 : Structure de lamellarines insaturées en C5-C6

Lamellarine	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X
B	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
D	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
H	H	H	H	H	H	H	H
M	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH
N	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H
W	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
X	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
α20-sulfate	SO ₃ Na	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H

Tableau 2 : Les lamellarines insaturées

Le second groupe de lamellarines, qui sont structurellement moins complexes, sont des dérivés du pyrrole-2-carboxylate, différemment substitués sur l'atome d'azote du noyau pyrrole. Les bio activités de ces composés ne sont pas significatives.

			R = H	
Lamellarines pyrrolique	O	P	Q	R

B. Relations structure-activité

Les lamellarines présentent de nombreux effets pharmacologiques. Les lamellarines D, K et M sont les molécules les plus cytotoxiques de la série. Le meilleur de leur membre est la Lamellarine D, qui est sévèrement cytotoxique pour une gamme étendue de lignées de cellules tumorales ($IC_{50} = 5 \times 10^{-9}$, cellule humaine leukemic lymphoid). La Lamellarine D a montré des activités d'inhibition de la topoisomérase I, corrélées avec la toxicité, avec formation de doubles brins clivés sur des sites communs à la camptothécine.

Les lamellarines portant une double liaison en C5-C6 sont en général plus cytotoxiques que leurs analogues saturés correspondants. C'est très clair dans le cas de la Lam-D, qui est plus cytotoxique que son analogue saturé synthétique, Lam-501 ; cette dernière n'exerce aucun effet sur la topoisomérase I. Ce résultat prouve que la planéité de la structure pentacyclique est importante pour la l'effet sur l'enzyme ⁶⁵(pré requis pour tous les inhibiteurs de topoisomérase agissant avec l'ADN).

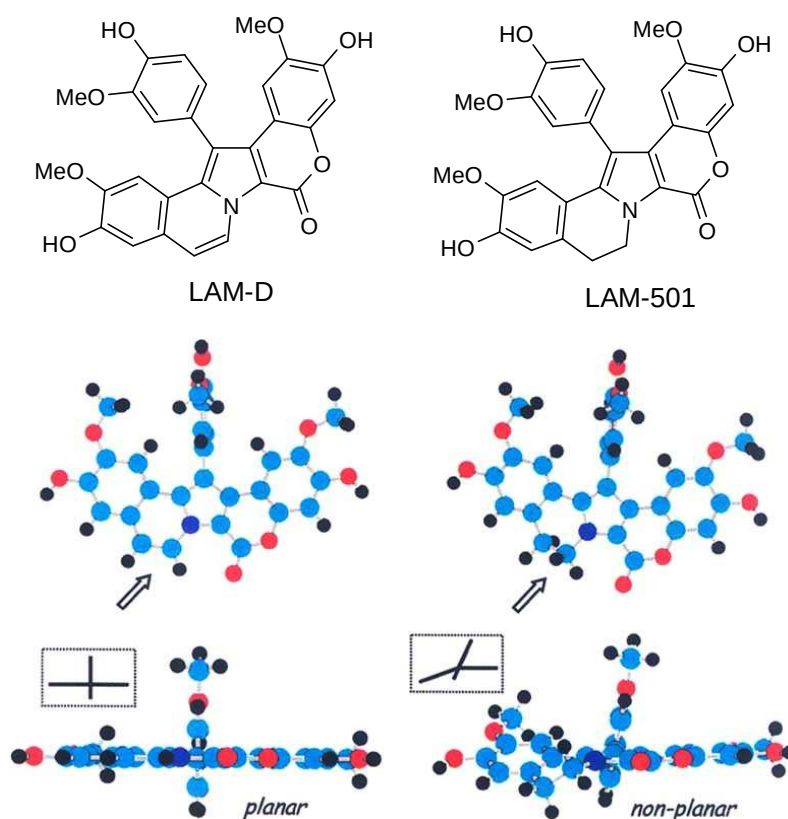


Figure 37 : La lamellarine D et son analogue Lam-501, structure et conformation

⁶⁵ Facompré, M.; Tardy, C; Bal-Mayeu, C.; Colson, P.; Pérez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer-Res.*, **2003**, 63, 7392-7399.

Les analogues des lamellarines dans lesquels la lactone a été enlevée ont montré une activité inférieure à celle de la Lamellarine D. La lactone joue donc un rôle important pour l'activité biologique. L'inhibition de la topoisomérase I par la Lam-D a été étudiée intensivement ces dernières années. Des petites modifications de la structure de la lamellarine D sont suffisantes pour réduire considérablement ou dans certains cas de perdre la cytotoxicité (**figure 38**).⁶⁶

La conversion de trois groupes méthoxy en positions 9, 14 et 21 en groupement hydroxyle enlève complètement la cytotoxicité de l'alcaloïde naturel de référence. Il en est de même lors de la suppression du groupement méthoxy de la position 21 et dans le cas de la méthylation des groupements OH des positions 8 et 13. Ce que nous pouvons observer c'est que la présence de groupements OH en position 8 et 20 est très important de point de vu structural pour la cytotoxicité.

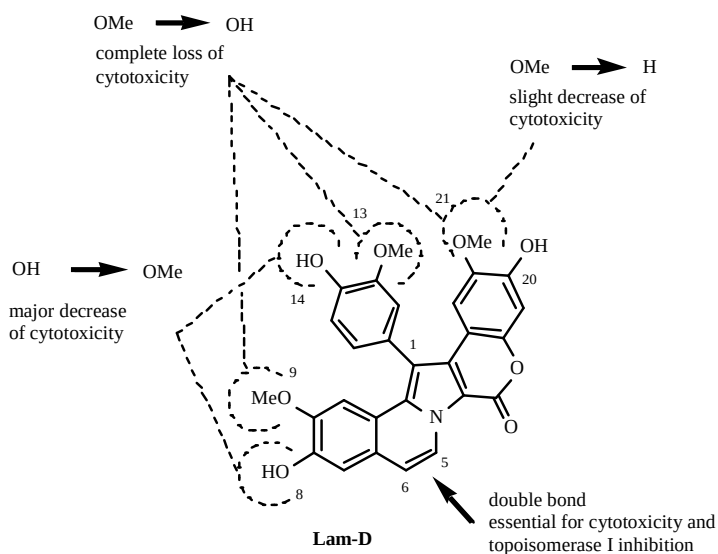


Figure 38 : Lamellarine D, relations structure-activité

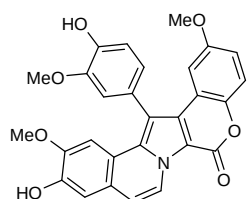
En résumé, la Lam-D est riche en potentiel pharmacologique et devrait être exploitée pour le développement de traitements contre les cellules cancéreuses chemorésistantes.

⁶⁶ Ishibashi, F.; Tanabe, S.; Oda, T.; Iwao, M. *J. Nat. Prod.*, **2003**, 65, 500-504.

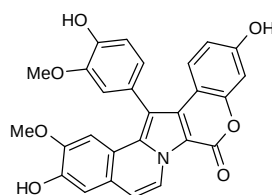
Les analogues des lamellarines ont été également testés sur différentes kinases et sur la lignée tumorale de neuroblastome humain SH-SY5Y. Les valeurs des IC₅₀ montrent que ces composés sont des inhibiteurs potentiels des kinases (**tableau 3**).^{67,68,69}

Composés	CDK1 / cyclinB	CDK5/p25	GSK-3 α / β	PIMI	DYRK1A	CK1	SH-SY5Y
Lamellarin D	0.50	0.55	0.3	0.10	0.45	13.0	0.019
Lam-501	1.85	0.11	0.9	0.20	0.50	5.9	0.41
Composé 1	2.0	0.6	0.05	0.05	0.08	1.3	0.79
Composé 2	0.53	0.60	0.58	0.15	0.06	0.41	0.056
Composé 3	4.3	2.1	2.1	10	10	10	0.14
Composé 4	5	0.9	2.2	0.7	1.0	10	2.65
Lamellarin N	0.070	0.025	0.005	0.055	0.035	10	0.025
Lamellarin L	0.10	0.03	0.13	0.33	0.09	0.8	0.11

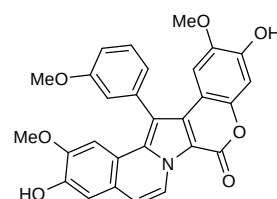
Tableau 3 : Inhibition des kinases et effet sur lignées cellulaires. Valeurs exprimées en μ M.



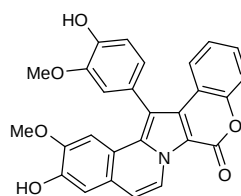
Composé 1



Composé 2



Composé 3



Composé 4

⁶⁷ Bailly, C. *Current Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents*, **2004**, 4, 363-378.

⁶⁸ Michaël Facompré, Christelle Tardy, Christine Bal-Mahieu, Pierre Colson, Carlos Perez, Ignacio Manzanares, Carmen Cuevas and Christian Bailly. *Cancer Res.*, **2003**, 63, 7392-7399.

⁶⁹ Dianne Baunbæk 1, Nolwenn Trinkler 1, Yoan Ferandin 1, Olivier Lozach 1, Poonsakdi Ploypradith 2, Somsak Rucirawat 2, Fumito Ishibashi 3, Masatomo Iwao 4 and Laurent Meijer 1,* *Marine Drugs*, **2008**, 6, 514-527.

Sur ces constatations, nous avons entrepris une simplification structurale qui permettrait de dissocier les deux activités (inhibition de kinases et inhibition de topoisomères). Notre choix s'est porté sur deux familles distinctes possédant toutes deux un noyau indolique et une lactone.

Une famille conserve l'enchaînement BCDE de la lamellarine ; l'étude de cette famille constitue l'essentiel de nos travaux de thèse.

L'autre famille conserve le noyau pendulaire F, la lactone D et l'encombrement des cycles ABC (**figure 39**).

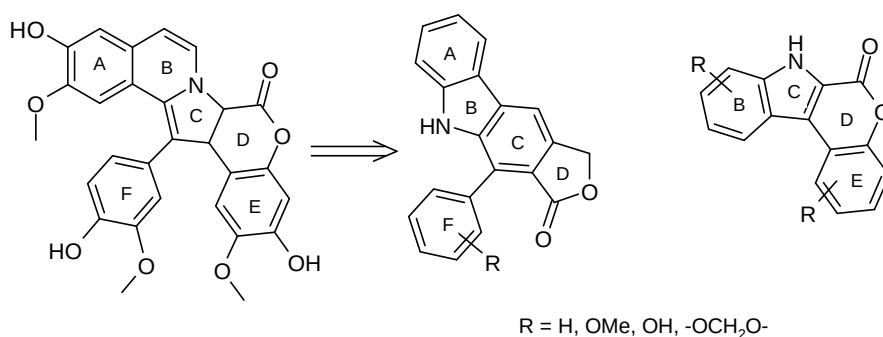
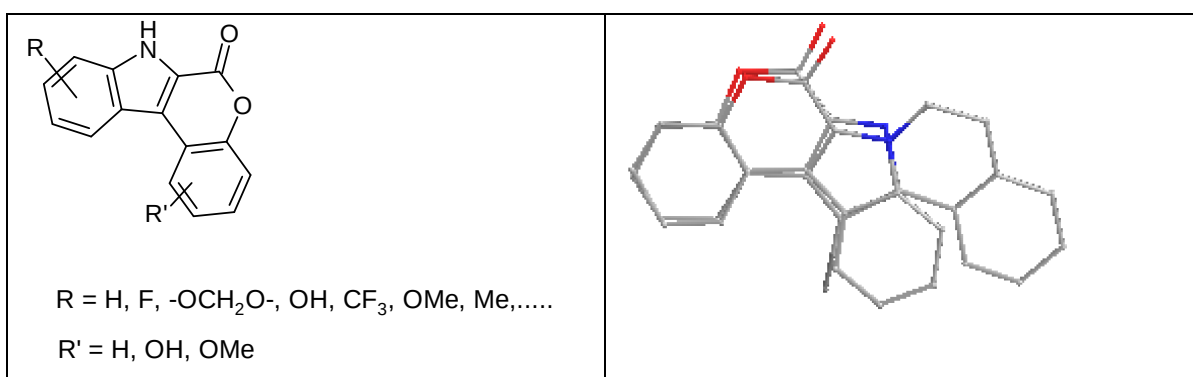


Figure 39 : Objectifs synthétiques

Chapitre III : Synthèse d'analogues de lamellarines

A. Objectifs

A notre connaissance, peu d'auteurs⁷⁰ se sont intéressés à la modification de la structure des lamellarines. Dans le but de trouver de nouvelles structures possédant une activité anticancéreuse nous nous proposons de synthétiser des analogues de lamellarines. Nous avons envisagé une simplification structurale par réduction du nombre de cycle et introduction de l'indole comme cœur de la molécule. La chimie développée repose sur l'utilisation de méthodes hétérocycliques afin de créer de nouveaux motifs et par la suite explorer leur réactivité. Ainsi, nous avons effectué une étude bibliographique puis édité une nouvelle voie de synthèse qui permet un accès rapide aux analogues indoliques **I** visés. Comme le montra la figure suivante, nos objectifs de synthèse permettent un recouvrement de plusieurs points structuraux avec les lamellarines (3 cycles dont la lactone et l'atome d'azote).



Analogues indoliques

B. Schéma rétrosynthétique

D'après la littérature⁷¹, la seule structure proche de la cible que nous nous sommes fixée est substituée par un groupement méthyle sur l'indole. Cette synthèse réalisée par le professeur JY Mérour en 1998, n'a cependant jamais été mise au point sans présence de

⁷⁰ Li, B. S. ; Yongzhou, H. *Youji Huaxue* **2009**, 29, 867-875.

⁷¹ Malapel-Andrieu, B.; Mérour J.-Y. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11079-11094.

substituant sur l'atome d'azote indolique. Ainsi l'indole substitué avec un groupement méthyle est préparé à partir de 1*N*-méthyle-3-hydroxy-2-indolecarboxylate d'éthyle (**schéma 1**). Le 3-hydroxy ester est traité avec hydrure de sodium à 0°C suivi d'une addition de *N*-phényltriflimide pour obtenir le triflate. Ensuite un couplage catalysé au palladium de type Suzuki-Myaura est réalisé entre le triflate et l'acide 2-méthoxyphénylboronic pour générer le 3-phénylindole, facilement à être déméthoxylé en présence de BBr₃. Une lactone indolique est obtenue (**schéma 1**).

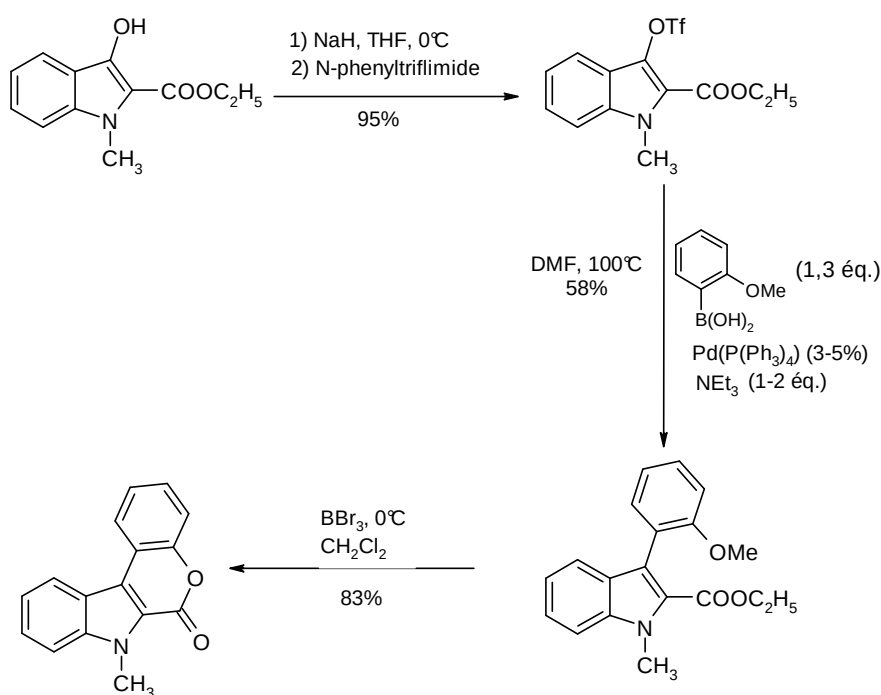


Schéma 1 : Voie de synthèse de la lactone avec l'indole substitué

Dans cet esprit, le schéma rétrosynthétique envisagé repose sur deux étapes clés consécutives à savoir un couplage catalysé au palladium de type Suzuki-Myaura et une réaction intramoléculaire permettant de générer la lactone. Dans notre cas, l'absence de groupe protecteur indolique nécessite des modifications, le triflate reporté précédemment serait en effet particulièrement instable. Nous avons donc opté pour la présence d'un atome d'halogène en C-3 de l'indole. De plus l'obtention de nombreux produits nécessite la

préparation d'indoles et d'acides boroniques originaux qui seront introduits en position C-3 de l'indole par voie pallado catalysée.

Il est à noter que nous visons la réalisation de ces synthèses sans employer de groupe protecteur de l'indole et donc en trouvant les conditions expérimentales les plus adaptées pour éviter tous problèmes couramment reportés comme la déshalogénéation indolique durant le couplage catalysé par le palladium.

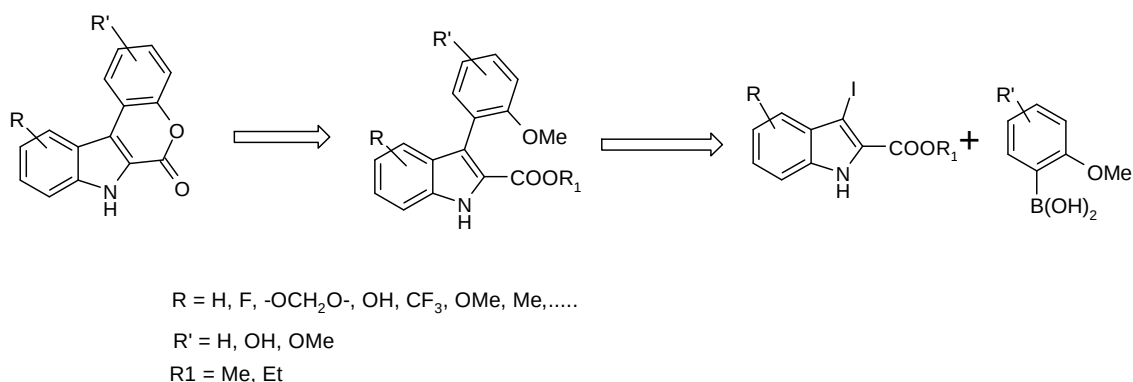


Schéma 2 : Schéma rétrosynthétique envisagé

C. Synthèse originale de chroméno[3,4-b]indol-6(7H)-one

Comme nous l'avons évoqué précédemment, nous avons initié ce programme en utilisant le plus simple des indoles portant une fonction carboxylique en position C-2, le composé **1** commercial.

1. Préparation du 3-iodo-1H-indole 2-carboxylate d'éthyle

L'ester éthylique **2** peut-être obtenu classiquement à partir de l'acide carboxylique **1** selon les conditions basiques ($KHCO_3$, CH_3I dans DMF, 90%)⁷² ou des conditions acides (H_2SO_4 , MeOH, 98%).⁷³ L'estérification peut aussi être réalisée à température ambiante dans

⁷² Sasaki, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1999**, 453-455.

⁷³ Martin, T.; Moody, C.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 235-240.

le méthanol en présence de HCl gazeux.⁷⁴ Cette dernière méthode plus contraignante présente également un rendement plus faible (66%).⁷⁵

La synthèse du composé **2** est réalisée selon des conditions couramment utilisées au sein de notre laboratoire, en présence de H₂SO₄ concentré (1,5 éq.) au reflux d'éthanol (large excès) pendant 24 h. L'indole **1** conduit alors au composé **2** avec un excellent rendement de 91%.

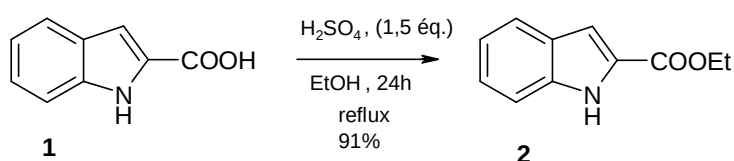


Schéma 3 : Préparation du 1H-indole-2carboxylate de méthyle

La iodation en position C-3 de l'acide indole-2-carboxylique est décrite comme quantitative en milieu basique (BuLi, THF, -78°C) et en présence de I₂.⁷⁶ Pour notre part nous avons opté pour l'emploi de la potasse pour des raisons pratiques (coût de base et étape non cryogénique). L'ester **2** est donc iodé à température ambiante dans le DMF en présence d'iode (1,0 éq.) en milieu basique KOH (4,0 éq.) pour donner le composé **3** avec 78% de rendement. Il est à noter que le dérivé iodé **3** est stable alors que le 3-iodoindole se décompose assez rapidement sauf si l'atome d'azote est substitué par un groupement électroattracteur (SO₂C₆H₅...).

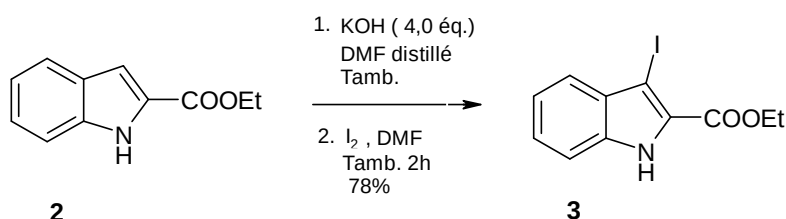


Schéma 4 : Préparation du 3-iodo- 1H-indole-2carboxylate de méthyle

⁷⁴ Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Gonzales-Pérez, P.; Pérez-Castells, J. *Synthesis* **2002**, 13, 1810-1812.

⁷⁵ Olgen, S.; Akaho, E.; Nebioglu, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 747-770.

⁷⁶ Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.

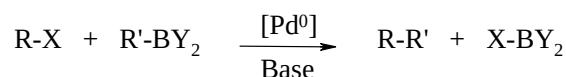
2. Introduction de noyau phényle en C-3 de l'indole

Plusieurs réactions sont à notre disposition pour réaliser cette étape. Ainsi nous avons le choix entre l'utilisation de couplages de type de Stille, mais aussi de Suzuki. Bien que les couplages de type Stille soient la plupart du temps réalisés en milieu non basiques et non aqueux, l'utilisation des dérivés de l'étain pose parfois soucis (perte du groupe stannylé, toxicité de ces produits) ; nous nous sommes donc naturellement intéressés à l'utilisation des acides boroniques, qui, pour la majorité d'entre eux sont accessibles commercialement.

2.1 . Couplage de Suzuki

2.1.1. Rappel sur le couplage de Suzuki

Le couplage de Suzuki permet la formation d'une liaison C-C par réaction catalysée par le palladium entre un acide ou un ester boronique et un dérivé halogéné, en présence d'une base.^{77,78}



Pd = Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂

Base = Na₂CO₃, Et₃N, K₂CO₃, K₃PO₄

BY₂ = B(OH)₂, B(CH₂CH₃CH(CH₃)₂)₂, 9-BBN

R = R' = aryle, vinyle, allyle, (alkyle)

X = Br, I, OTf

Les avantages de ce type de réaction sont son insensibilité à la présence d'eau, sa compatibilité avec de nombreuses fonctions présentes sur la molécule et la non toxicité des sous-produits de réaction.

La réaction de couplage est facilitée par l'utilisation d'une base forte et se déroule en quatre étapes (**figure 40**)

- L'addition oxydante : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- L'activation : l'halogène est substitué par un nucléophile provenant de la base, ce qui active l'espèce palladiée (de degré d'oxydation II).

⁷⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

⁷⁸ Miyaura, N. ; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972-980.

- La transmétallation : l'acide boronique est préalablement transformé en sel⁷⁹ puis le groupement R' est échangé.
- L'élimination réductrice : le palladium (0) est régénéré.

Classiquement, ces étapes sont résumées sur le cycle catalytique suivant :

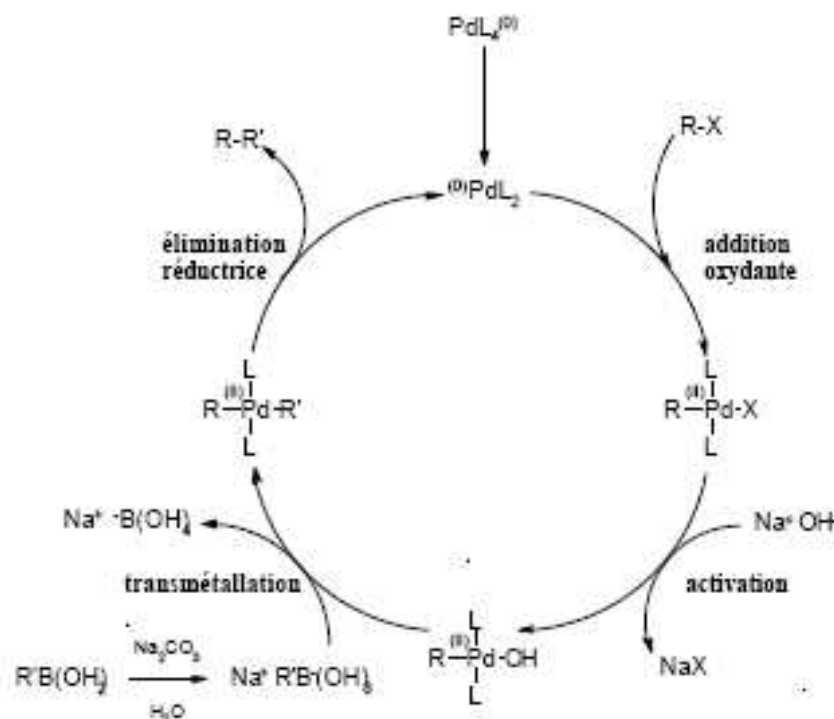


Figure 40 : Cycle catalytique du couplage de Suzuki

Afin de tester la validité de la méthode, nous avons choisi l'acide 2-méthoxyphénylboronique **5** comme modèle. A partir de **3**, nous avons donc réalisé comme évoqué précédemment son arylation sans protéger l'atome d'azote indolique pour gagner en efficacité. Nous avons recherché la méthode la plus efficace qui n'entraînerait pas la dégradation de notre composé iodé **3** (réduction de la liaison C-I, ...). C'est pour cela que nous avons réalisé nos réactions non seulement sur le composé **3** directement mais aussi sur son analogue protégé par un groupement MOM. Ce groupe a été choisi pour sa petite taille mais aussi pour la méthode simple qui permet de l'ôter : un milieu acide aqueux dilué.

⁷⁹ Smith, G.B.; Dezeny, G.C.; Hughes, D.L.; King, A. O.; Verhoeven, T.R. *J.Org. Chem.* **1994**, 59, 8151-8156.

2.1.2. Préparation de l'ester iodé protégé 4 sur l'indole

Le groupement MOM est introduit classiquement par formation de l'anion indolique avec NaH (1,3 éq.) à 0°C pendant 30 minutes suivi de l'addition de MOMCl (4,0 éq.) à température ambiante. Après 2 heures, le composé **4** est purifié par chromatographie sur gel de silice et isolé avec 74 % de rendement.

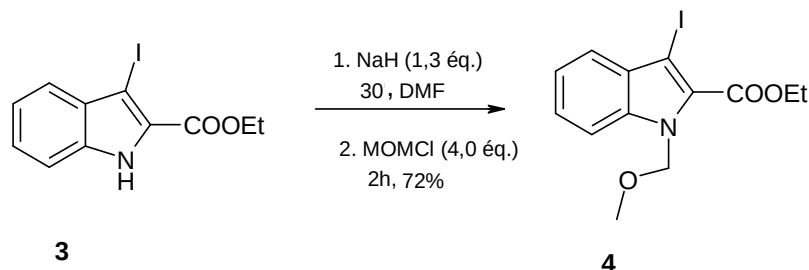


Schéma 5 : Protection de l'azote indolique

2.1.3. Réactions de Suzuki entre l'acide 2-méthoxyphénylboronique 5 et les composés indoliques 3 et 4

Nous avons utilisé des conditions qui ont été mises au point au sein de notre laboratoire, et qui ont prouvé maintes fois leur efficacité.⁸⁰ Il s'agit de conditions bi-phasiques utilisant comme catalyseur le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ soit en absence de tout adjuvant ou soit en ajoutant du LiCl .⁸¹ Pour fonctionner, du NaHCO_3 aqueux doit être utilisé comme base et, pour assurer l'homogénéité à chaud, un mélange toluène / éthanol est requis comme solvant. Dans ces conditions, l'acide 2-méthoxyphénylboronique **5** en léger excès (1,5 éq) est alors mis en réaction avec les composés **3** et **4**.

L'ensemble des réactions réalisées dans un milieu dégazé à l'argon au reflux, est reporté sur le tableau 4. Par soucis de comparaison ces réactions ont été traitées lorsque le composé halogéné de départ a complètement disparu.

⁸⁰ Jacquemard, U.; Routier, S.; Tatibouet, A.; Kluza, J.; Laine, W.; Bal, C.; Bailly, C.; Mérour, J-Y. *Org.Biomol.Chem.* **2004**, 2, 1476-1483.

⁸¹ Campagne J-M., Prim D., *Les complexes de palladium en synthèse organique*, **2001**, Editeur CNRS, 168 pages.

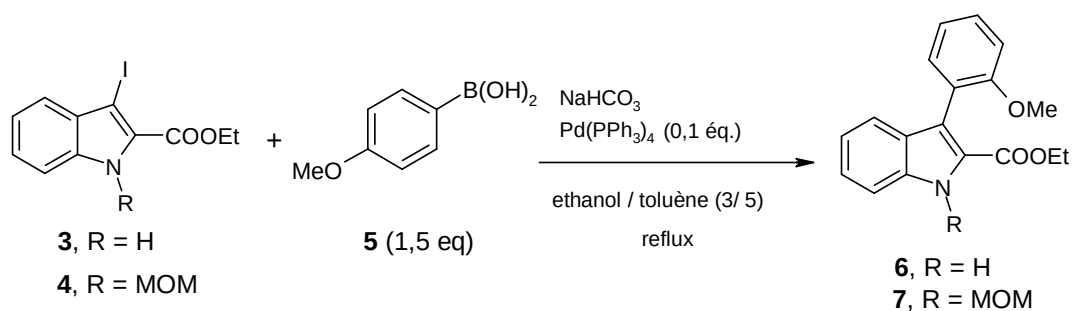


Schéma 6 : Couplage de Suzuki

Entrée	Réactifs	Système catalytique	Temps	Produit (Rendement)
1	3 et 5	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 éq.),	6h	6 (91%)
2	4 et 5	Idem	6h	7 (40%)
3	3 et 5	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), LiCl (2,8 éq.)	6h	6 (75%)
4	4 et 5	Idem	6h	7 (35%)

Tableau 4 : Conditions des Couplage Suzuki

Comment nous pouvons le constater, les meilleurs résultats sont obtenus en présence de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 éq.) comme source catalytique (entrées 1 et 3). L'ajout de LiCl semble décroître les rendements en **6** (91% vs 75%). Il est de même, mais avec un effet moindre, en partant de l'indole **4** (entrées 2 et 4). Enfin la protection de l'atome d'azote indolique par le MOM semble être néfaste pour l'efficacité de la réaction. Ce groupe protecteur légèrement donneur d'électron et induisant un encombrement stérique léger au niveau de l'ester influe très fortement sur le rendement. En effet, lors de la réaction de l'indole non protégé **3**, le composé final est isolé avec un excellent rendement de 91% alors que l'emploi de l'analogue indolique protégé **4** entraîne une diminution du rendement à 40%.

En conclusion lors de réactions ultérieures, nous utiliserons des indoles dont l'atome d'azote sera dépourvu de groupe protecteur. Ceci entraînera une simplification des schémas réactionnels et participera à l'efficacité de nos travaux.

3. Obtention de la lactone indolique « one pot »

L'étape suivante concerne la lactonisation de nos dérivés. Pour atteindre cet objectif, il faut être capable de déprotéger l'éther méthylique libérant le phénol, puis, dans un second temps, entraîner la réaction intramoléculaire entre la nouvelle fonction hydroxy et l'ester porté par l'indole en position 2 (trans-estérification). Dans notre esprit, ces deux réactions pourraient être réalisées en « one pot ».

Plusieurs réactions ont été tentées pour couper le groupement éther méthylique porté par le composé **6**. D'après Greene,⁸² les milieux acides forts sont requis dans la majorité des cas pour réaliser cette coupure, milieux favorisant également la seconde étape de lactonisation. Nous avons utilisé plusieurs conditions reportées dans le tableau 2.

Ainsi nous avons décidé de nous placer soit en présence de BBr₃ (un acide de Lewis), soit en présence de HBr (un acide de Brønsted) et de comparer les résultats. Classiquement l'addition de BBr₃ est réalisée goutte à goutte à froid puis la réaction est poursuivie à température ambiante en présence d'un excès de réactif (8,0 éq.) dans le dichlorométhane à froid. Cette réaction conduit directement au composé lactonique **8** mais le rendement reste limité à 72% et le temps réactionnel de 14 h limite l'emploi de cette méthode.

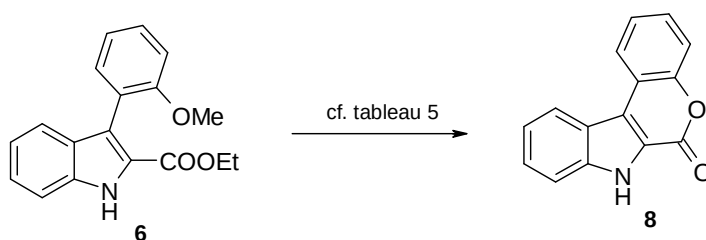


Schéma 7 : Formation de la lactone indolique

Entrée	Réactifs	Conditions	Temps	(Rdt%)
1	6	BBr ₃ , (8.0 éq.), DCM, -10°C- à T amb.	14 h	8 (72%)
2	6	HBr (excès), AcOH, Reflux	6 h	8 (80%)
3	7	Idem	14 h	8 (ND), 9 (13%)

ND : non détecté

Tableau 5 : Conditions de cyclisation

⁸² Green, W. T.; Wuts, P. M.; Protective groups in organic synthesis, 251-257, third edition.

En revanche, en présence d'acide bromhydrique en excès dans l'acide acétique et au reflux, la réaction est beaucoup plus rapide puisque le composé **8** est formé en seulement 6h. De plus sa précipitation du milieu réactionnel simplifie sa purification, ce qui a un effet immédiat sur le rendement et sur l'efficacité de la procédure.

Bien que les deux techniques permettent le piégeage du phénol intermédiairement libéré par la formation de la lactone, et que ces deux réactions soient extrêmement propres, les facilités de purification observées en présence d'acide bromhydrique ainsi que le rendement en **8** plus élevé, nous conduisent à privilégier cette méthode dans les réactions ultérieures.

Enfin comme un dernier essai nous avons essayé d'appliquer cette méthode au produit indolique **7** protégé par un groupe MOM. En effet, ce composé pourrait subir successivement 1) une déprotection du groupe protecteur MOM, 2) une déméthylation de l'éther et 3) la réaction intramoléculaire conduisant à **8**. Dans les conditions décrites précédemment (entrée 3), la réaction n'a pas fourni le composé attendu **8** et ce quel que soit le temps réactionnel utilisé. Le composé de départ **7** est consommé mais seul le composé partiellement déprotégé **9** a pu être isolé lors de la purification avec un rendement faible de 13%. Une importante dégradation du milieu réactionnel est observée.

Les deux éthers méthyliques aromatiques et aliphatiques ont bel et bien été coupés lors de la réaction mais la lactonisation, n'a pas eu lieu. De plus le composé obtenu **9** porte sur l'azote indolique une fonction alcool de type CH₂OH. Ce groupe fonctionnel provient de la déprotection partielle du groupement MOM sur l'indole. La déprotection est donc partielle.

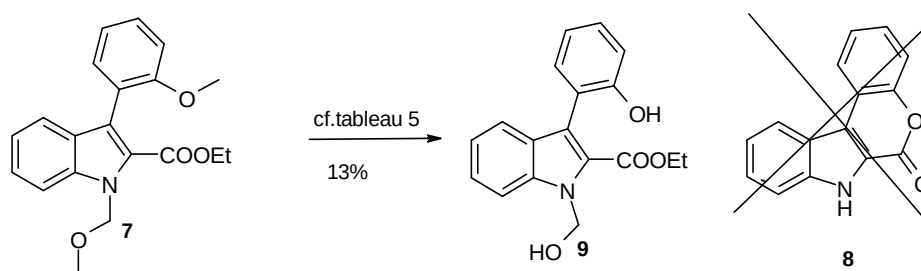


Schéma 8 : Essai d'obtention la lactone indolique

La stratégie de synthèse que nous avons adopté nous a permis d'obtenir le produit chroméno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one **8**, sans utiliser de groupe protecteur indolique. Cette séquence sera réappliquée ultérieurement.

En effet pour faire nos mimes de lamellarines, il sera indispensable de générer plusieurs fonctions phénols dont celle permettant à la lactone de prendre naissance. Nous utiliserons donc cette séquence directement ou après variations induites par l'utilisation d'acides boroniques polyfonctionnels.

D. Introduction d'un phényle bis hydroxylé

La première variation envisagée fut l'introduction, sur la lactone finale d'une seconde fonction OH en position 3 par rapport à la précédente. De façon intéressante l'acide boronique correspondant est commercial.

1. Obtention de la lactone **12** avec un groupement hydroxyle en position 4 du noyau phényle

1.1. Réaction de couplage entre l'indole iodé **3** et l'acide 2,4-diméthoxyphényl boronique **10**

Lors de travaux précédemment décrit dans le paragraphe B, l'acide boronique **10** est mis en réaction avec le composé **3**, en utilisant les conditions de couplage de Suzuki, rappelées dans le schéma ci-dessous. Le produit de réaction **11** est obtenu avec un rendement de 70%.

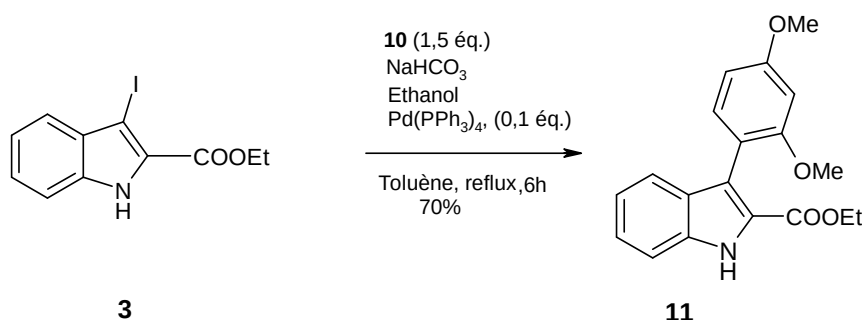


Schéma 9 : Réaction de couplage de **3** avec l'acide boronique **10**

1.2. Obtention du produit final 12

Par la suite tous les éthers méthyliques seront ôtés en même temps en faisant réagir le composé de couplage **11** en présence d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. De plus la lactone doit se former avant de stopper la manipulation. Vu le nombre de réactions mises en jeu, le temps réactionnel est augmenté à 24 h. La réaction est certes achevée plus rapidement que cela, mais nous avons souhaité attendre que le produit de réaction **12** soit complètement précipité pour simplifier sa récupération qui s'avère être totale. Seule un peu de dégradation est observée en complément du produit récupéré.

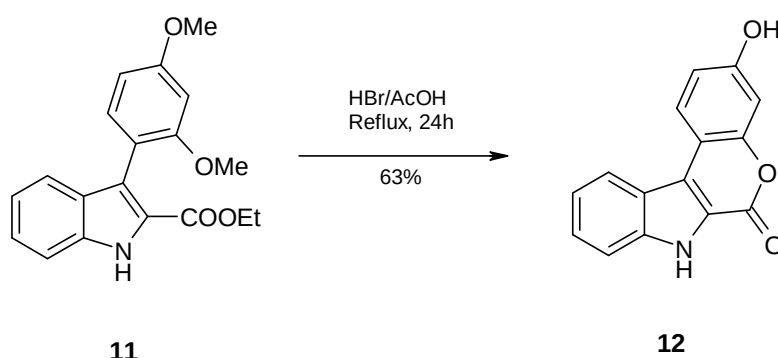


Schéma 10: Formation du produit 12 avec le groupement hydroxyle en position 4

2. Obtention de la lactone 15 avec un groupement hydroxyle en position 5 du noyau phényle

Une autre variation engagée a consisté en la rotation d'un cran du groupe hydroxyle libre en position 4 par rapport à celui impliqué dans la lactonisation et ce pour prendre en compte les effets d'isomérisation de position lors de l'étude biologique.

2.1. Réaction de couplage entre l'indole non protégé iodé 3 et l'acide 2,5-diméthoxyphényl boronique 13

Une fois encore l'acide de départ est commercial. Le produit **14** est isolé avec un rendement de 74% en quelques heures. Les deux groupes méthoxy en position 2 et 5 de l'acide boronique ne gênent en rien la manipulation, malgré le fort enrichissement électronique du noyau phényle.

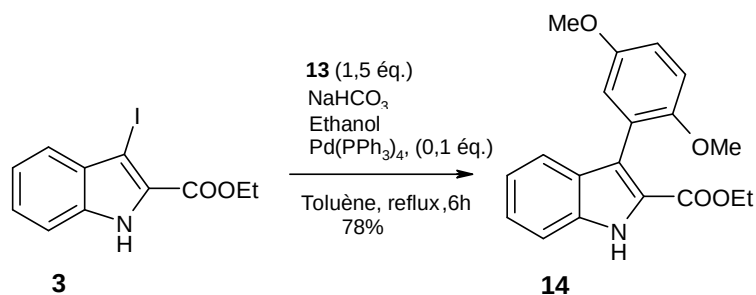


Schéma 11 : Réaction de couplage avec l'acide boronique 13

2.2. Obtention du produit final 15

Selon la même stratégie de cyclisation, le produit **15** est obtenu avec un rendement de 74%. Dans ce cas, les fonctions hydroxyles ne sont pas plus sensibles à la déprotection que lors de l'exemple précédent, malgré la présence du système hydroquinonique intermédiaire qui aurait pu se révéler instable. Le temps réactionnel reste élevé mais moins de dégradation est observée et le rendement en lactone **15** remonte à 74%.

Lors de la conduite de la manipulation, nous avons observé une précipitation du composé **15** plus rapide que pour le composé **12**, ceci protège certainement le produit final du caractère très agressif des conditions expérimentales.

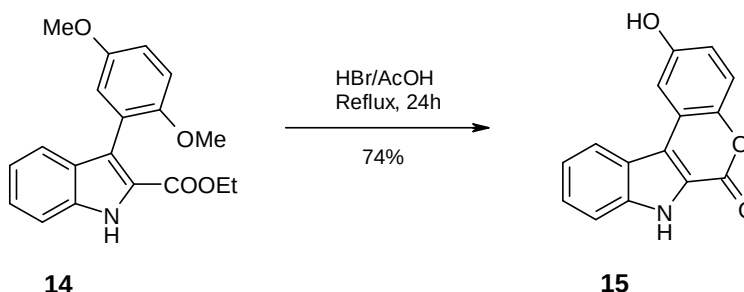


Schéma 12 : Formation de la lactone 15 avec le groupement hydroxyle en position 5

3. Obtention de lactone 21 possédant un groupement méthoxy en position 6 du noyau phényle

3.1 . Préparation de l'acide 2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phénylboronic 18

Voulant obtenir un composé final lactonique, équipé sur la partie phényle d'un groupe OMe et non plus OH, nous avons été contraints de préparer un acide boronique adapté. Afin

de permettre la déprotection d'un éther sans affecter l'autre fonction du même type, nous avons opté pour la protection d'un phénol par un groupement MOM.

Pour ce faire, nous sommes partis du phénol **16** qui a été protégé par l'action du MOMCl en présence d'un éther couronne et de K_2CO_3 comme base. Cette réaction, conduite dans l'acétonitrile à température ambiante fournit le composé **17** avec un rendement de 60% après 18 h de réaction. La lithiation régiosélective de **17** est réalisée à l'aide d'une quantité substoéchiométrique de *n*-BuLi pendant 2 h au reflux de l'éther diéthylique.⁸³ Cette régiosélectivité est permise par la présence des deux éthers *orthodirecteurs*, chélatant le lithium après formation l'anion aromatique. Le triméthyle borate a été choisi comme électrophile. Il est condensé à température ambiante et, après 1 h de réaction, une hydrolyse acide conduit à l'acide 2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phénylboronic **18** isolé avec un rendement toutefois faible de 40%. La diminution de rendement est due aux traitements à effectuer en fin de synthèse (lavages aqueux et organiques). Le produit ayant une solubilité non négligeable dans l'eau, une importante quantité est perdue à cette étape cruciale.

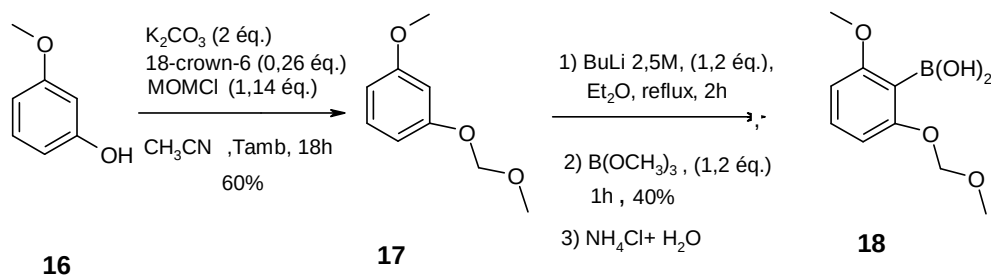


Schéma 13 : Synthèse d'acide 2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phénylboronique

3.2. Réaction de couplage entre le composé 3 et l'acide 18

Les conditions de couplage mises au point lors du premier essai (paragraphe B.) appliquées à la réaction du composé **3**, fournissent sans aucune difficulté le composé **19** avec une petite augmentation du temps de réaction (7 h) mais sans variation de rendement (74%).

⁸³ Pavé, G. ; Léger, J-M, Jarry, C.; Massuard, M-C.; Guillaumet, G. *J.Org. Chem.* **2003**, 68, 1401-1408.

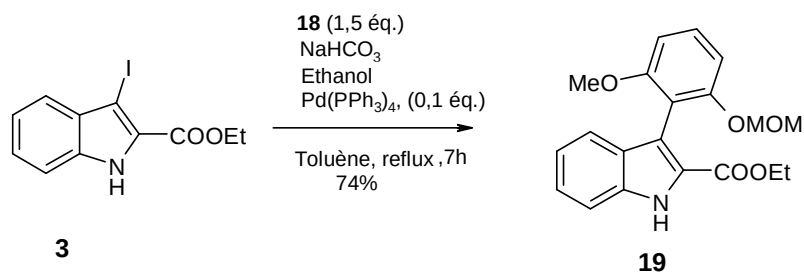


Schéma 14 : Réaction de couplage avec l'acide 18

3.3 Obtention du produit final 20

Dans un premier temps nous avons voulu synthétiser en « one pot » le produit complètement déprotégé et cyclisé à partir de **19**. Malheureusement, l'application des conditions habituelles de cyclisation, acide bromhydrique dans l'AcOH ou BBr_3 dans le DCM ne conduisent pas au composé désiré **20**. Seule de la dégradation est observée.

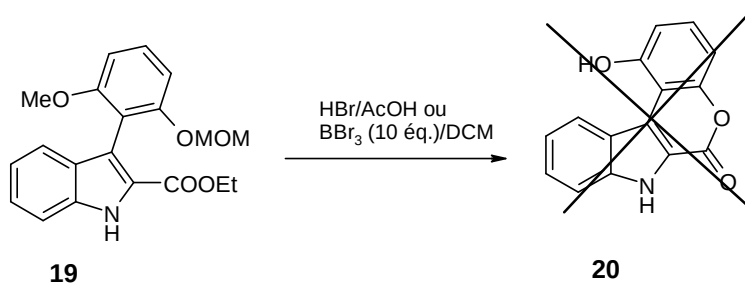


Schéma 15 : Essai d'obtention du produit 20

Devant l'échec permettant de former **20** dans les conditions habituelles, nous avons décidé de couper d'abord le groupement MOM en milieu acide dilué puis de former la lactone pour isoler le dérivé portant encore son éther méthylique. Cette séquence pas à pas, plus prudente, a été menée par une première réaction de déprotection de groupement MOM couramment décrite dans la littérature. Elle peut s'opérer, sans affecter les éthers méthyliques par réaction de **19** avec de l'acide chlorhydrique aqueux ou gazeux dans l'éthanol ou encore en présence de certains acides de Lewis. Pour des raisons pratiques, nous avons décidé d'utiliser l'acide chlorhydrique gazeux ayant barboté dans de l'éthanol jusqu'à saturation. Cette méthode a donné de bons résultats au sein de notre laboratoire et, dans le cas présent, le produit **21** est obtenu presque quantitativement, avec un rendement de 90%. Il

est à noter que les conditions acides protiques au reflux entraînent conjointement la transestérification et seule la lactone est isolée.

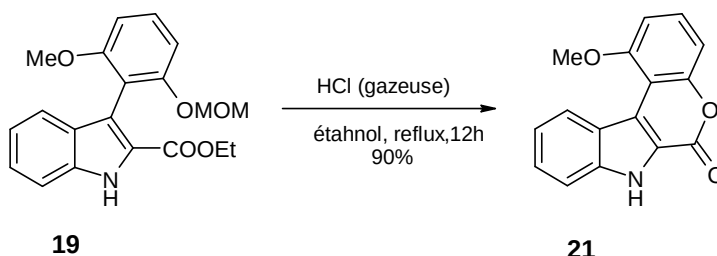


Schéma 16 : Déprotection de MOM de 19 et lactonisation

Le composé **21** en enfin utilisé pour terminer la séquence réactionnelle. Deux méthodes ont été tentées. La première met en jeu l'acide de Lewis BBr_3 et la seconde l'acide bromhydrique en excès dans l'acide acétique. Malheureusement, quelle que soit la réaction effectuée, seule de la dégradation est observée.

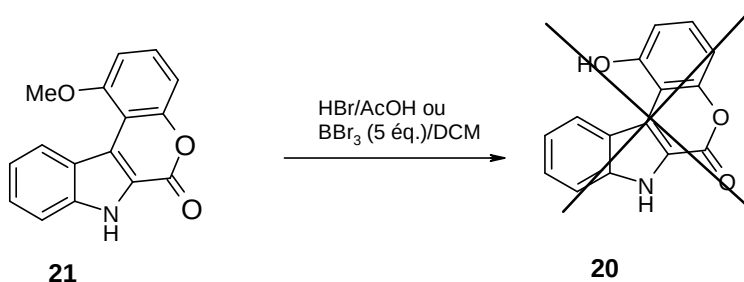


Schéma 17 : Essais d'obtention du produit 20

E. Introduction d'un phényle dihydroxylé en C-3 de l'indole

Etant de plus en plus persuadé que la technique de déprotection / lactonisation « one pot » peut être généralisable, nous avons essayé de l'appliquer à des phényles polyhydroxylés et ce pour se rapprocher plus encore des lamellarines. La stratégie de synthèse est la même que celle décrite précédemment et nécessite en premier étape un couplage de Suzuki entre le dérivé iodé **3** et un acide boronique correctement fonctionnalisé.

A la vue des dégradations observées lors de réactions multiples nous avons opté pour la préparation d'un acide boronique fonctionnalisé par des groupements hydroxyles protégés qui, après couplage, nous permettra de libérer de façon séquentielle trois fonctions hydroxy:

le premier OH libéré servira à la lactonisation, les deux autres correspondront aux substituants OH libres présents sur le groupe phényle. Par soucis d'homogénéité et de pratique, la fonction éther a été privilégiée pour protéger les oxygènes. Pour bénéficier d'une capacité séquentielle nous avons opté pour :

- L'éther de méthyle affecté par HBr ou le BBr₃,
- L'éther isopropylique affecté par les conditions précédentes mais aussi par le BCl₃, un acide de Lewis moins fort inopérant sur les groupes OMe,

L'éther de MOM coupé très aisément par réaction d'HCl aqueux ou gazeux, conditions n'affectant ni les éthers de méthyle ni ceux d'isopropyle.

Après étude de la littérature, nous avons trouvé que l'acide 4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronique avait déjà été préparé.⁸⁴ et correspondait à nos desiderata.

1. Préparation d'acide 4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronic 27

L'acide 4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronique **27** est synthétisé à partir du 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldehyde **22**. La protection de groupement hydroxyle avec du bromure d'isopropyle dans des conditions alkylantes de type Williamson permet d'obtenir l'*o*-isopropylisovanilline **23**. L'oxydation Bayer-Villiger de **23** avec de l'acide *m*-chloroperbenzoïque suivie par une méthanolyse, produit le phénol **24** avec un rendement modeste de 51% (**Schéma 18**).

⁸⁴Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.

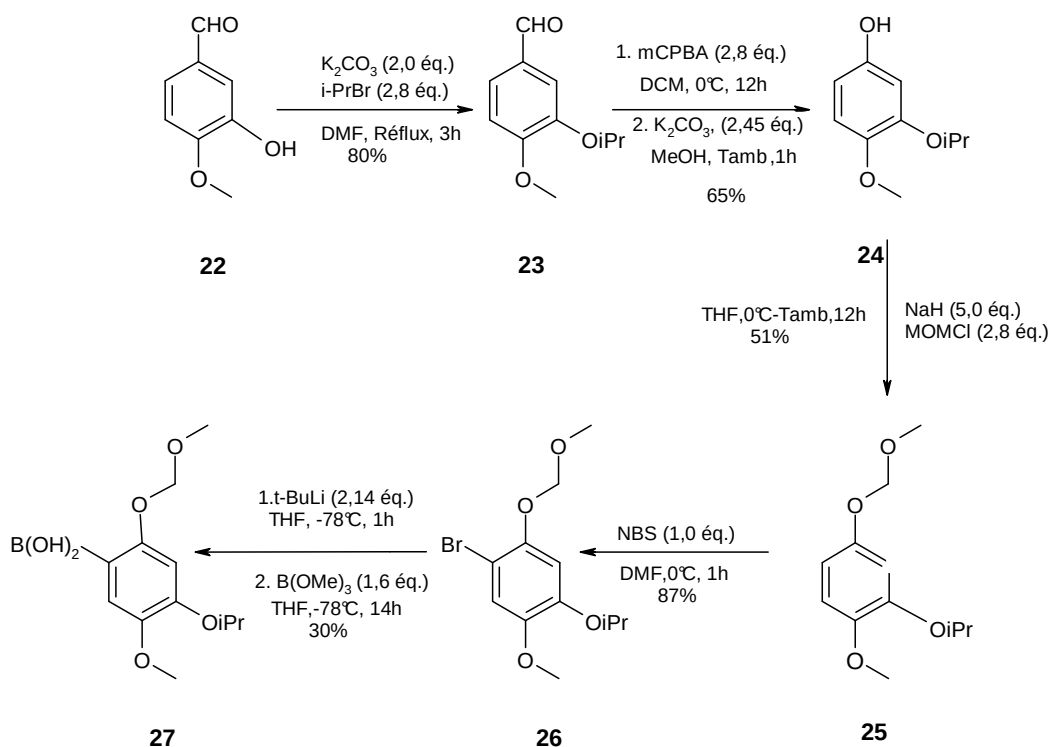


Schéma 18 : Synthèse de l'acide 4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronique

Ensuite la protection du groupement hydroxyle est réalisée avec du MOMCl ; le produit obtenu **25** est converti en dérivé bromé **26**, par action du NBS. Le rendement de la réaction est correct mais le produit **26** se dégrade très rapidement et doit donc être rapidement engagé dans l'étape suivante. L'échange brome-lithium est réalisé au *tert*-butyllithium pendant 1h à -78°C. L'addition du triméthylborane comme électrophile entraîne la formation de l'acide boronique **27** avec un rendement de 30% après 14 h de réaction.

2. Réaction de couplage entre le composé 3 et l'acide 27

Comme attendu l'ester iodé **3** est mis en réaction avec l'acide boronique **27** en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, de NaHCO_3 aqueux dans un mélange toluène / EtOH au reflux. Après 7 h de réaction, le produit de couplage **28** est obtenu avec 76% de rendement. Le bon rendement de cette réaction indique donc que le groupe MOM en *ortho* de l'halogène n'entraîne donc aucune gêne stérique.

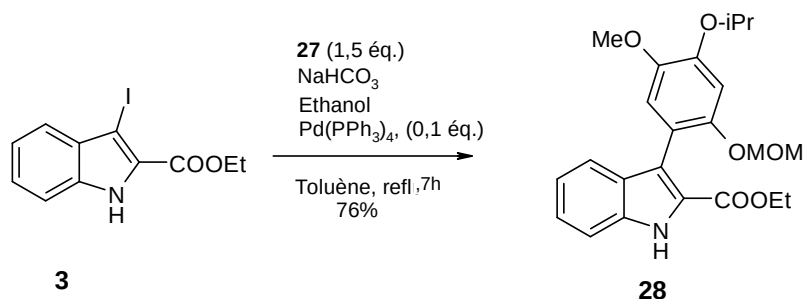


Schéma 19 : Réaction de couplage de Suzuki avec l'acide 27

3. Obtention du produit final 31 : Choix de déprotections sélectives des hydroxyles

3.1. Déprotection du groupement MOM

Comme dans le paragraphe précédent (**B**, 3.3) le groupement MOM est coupé en présence d'acide chlorhydrique gazeux dissous dans de l'éthanol. Cette coupure, conduite en milieu protique, fournit non pas le dérivé phénolique mais directement la lactone **29**, avec un excellent rendement de 81% après seulement 12 h de réaction. Comme attendu, les éthers méthylque et isopropylique survivent à cette étape.

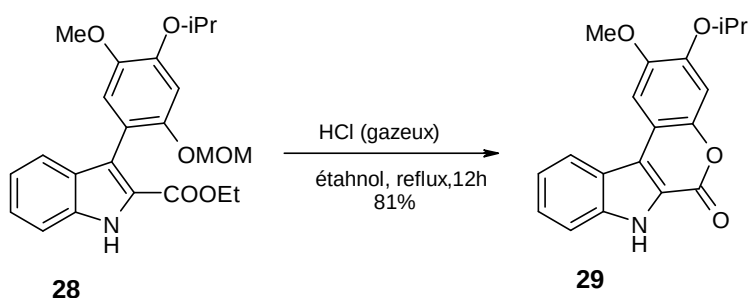


Schéma 20 : Déprotection de MOM et cyclisation

3.2. Déprotection du groupement isopropyle

La déprotection de groupement isopropyle a été réalisée en utilisant les conditions décrites dans la littérature. Le produit **28** est mis en réaction dans le dichlorométhane à basse température en présence d'un excès de BCl_3 . Après 4 h de réaction et une remontée lente de la température lente jusqu'à 0°C , le composé de départ est consommé puis la réaction est hydrolysée. Après purification, le produit **30** est isolé avec 34% de rendement. Aucun autre produit n'est malheureusement identifiable, seule de la dégradation complète donc cet essai.

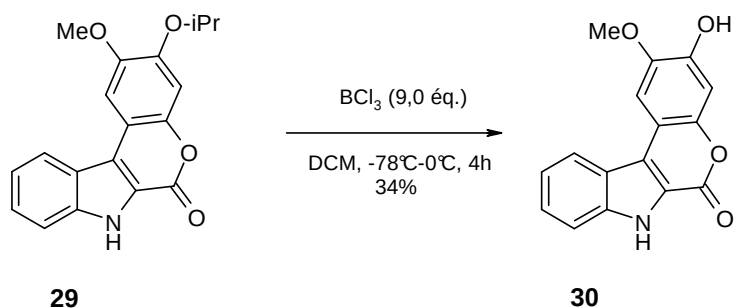


Schéma 21 : Déprotection de l'éther isopropylique de 29

3.3. Déprotection de l'éther méthylique de 30 et l'obtention du produit final 31

Malgré le faible rendement de la méthode de déprotection pas à pas (étape précédente), nous avons obtenu suffisamment de matériel pour tenter une déprotection de **30**. Selon nos connaissances les deux conditions qui nous servent à couper les éthers méthyliques à savoir le BBr_3 dans le dichlorométhane ou l'acide bromhydrique au reflux de l'acide acétique pourraient nous fournir le dérivé final.

Malheureusement les deux réactions n'ont donné lieu qu'à de la dégradation. Ce revers n'est pas sans rappeler celui obtenu lors de la préparation de **20**. De plus, l'hydroquinone portée par **31** est certainement trop sensible et peut engendrer de la dégradation lors des traitements réactionnels.

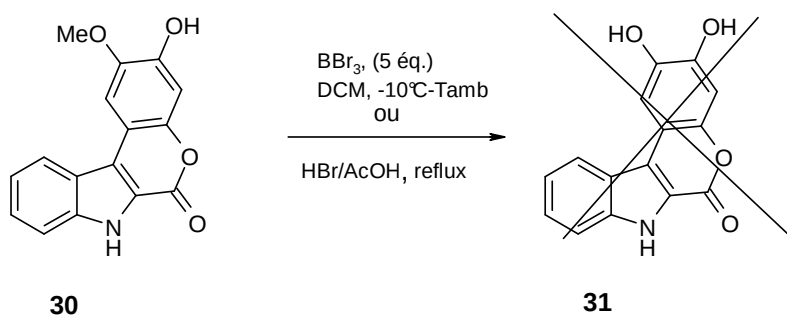


Schéma 22 : Essai obtention du 31

Dans cette séquence, nous n'avons pas été en mesure de synthétiser le dérivé dihydroxylé **31**. Néanmoins, cette étude qui permet de l'introduction de multiples fonctions oxygénées sur la partie phényle nous rapproche de nos analogues simplifiés indoliques de Lamellarines.

Afin de mimer encore plus de notre modèle, nous avons focalisé nos efforts sur une autre région de nos molécules cibles, l'indole. Nous avons donc synthétisé une nouvelle famille de composés substitués par un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole.

Cette synthèse, basée sur la stratégie mise au point pour les composés précédents, est détaillée dans le chapitre suivant.

F. Synthèse de composés substitués en position C-5 de l'indole par un groupement hydroxyle

Le premier indole à qui nous nous sommes intéressé en premier est le 5-(benzyloxy)-1*H*-indole-2 carboxylate d'éthyle **32** qui a comme avantage d'être commercial. Il nous permet, par application directe des stratégies précédentes, l'introduction d'un groupe hydroxyle dans la structure de nos composés finaux en position 5 de la fraction indolique. De plus le groupement benzyle est de sensibilité moyenne aux acides faibles et se déprotège en milieu acide très fort. Il pourrait donc être coupé à des moments opportuns pour nous donner des produits variés, porteurs ou non d'éthers méthyliques.

1. Préparation du 5-benzyloxy-3-iodo-1*H*-indole 2-carboxylate de éthyle

La première réaction menée est la iodation en position C-3 de l'indole. L'ester **32** est iodé à température ambiante dans le DMF en présence de I₂ (1,0 éq.) en milieu basique KOH (4,0 éq.) pour donner le composé **33** avec 60% de rendement, selon les conditions décrites au paragraphe (B1).

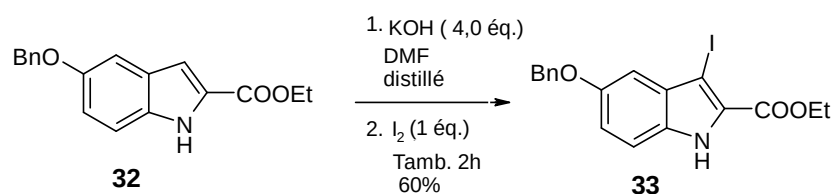


Schéma 23 : Préparation du composé iodé **33**

2. Réactions de couplage entre le composé 33 et les acides 10, 13, 27

La seconde réaction concerne le couplage de Suzuki-Myaura. Le composé **33** est mis en réaction avec les acides boroniques **10**, **13** et **27** respectivement pour obtenir les produits arylés en position C-3 de l'indole correspondant. Les conditions utilisées sont rappelées dans les schémas 24-26 ci-dessous. Une fois encore ni l'enrichissement du noyau indolique par le groupe OBn, ni la polysubstitution des acides boroniques employés n'affectent les couplages de Suzuki qui se sont révélés être reproductibles et homogènes en termes de rendements.

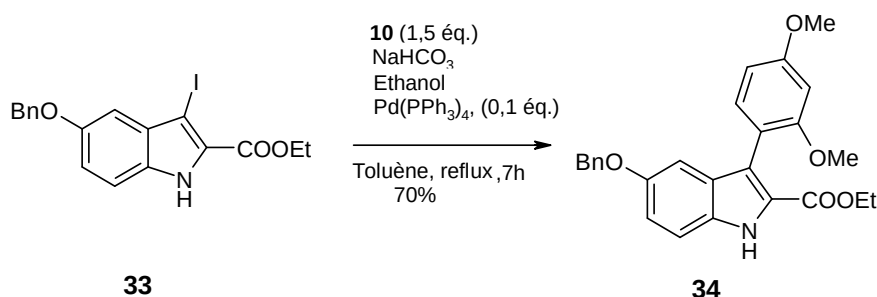


Schéma 24 : Réaction de Suzuki entre le composé 33 et l'acide 10

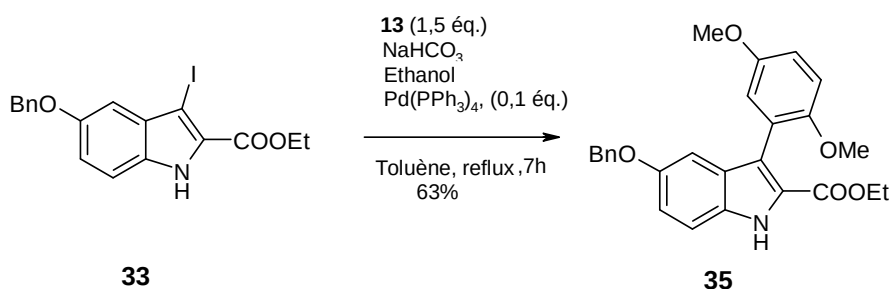


Schéma 25 : Réaction de Suzuki entre le composé 33 et l'acide 13

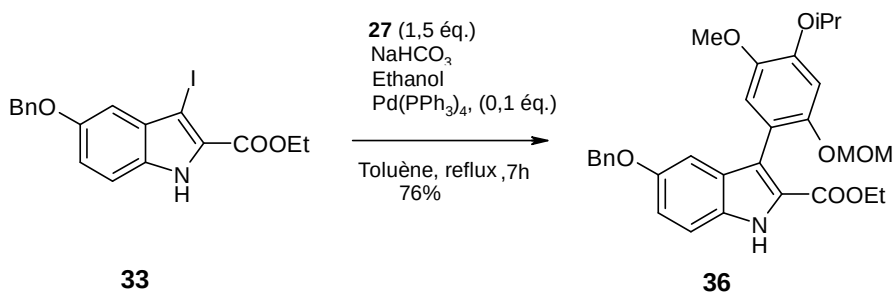


Schéma 26: Réaction de Suzuki entre le composé 33 et l'acide 27

3. Obtention des lactones finales déprotégées 37, 38, 40

3.1. Déprotection et cyclisation pour former le produit 37

La première réaction tentée est la déprotection « one pot » des 2 éthers méthylique et de l'éther benzylique indolique du composé **34**. Le produit **37** est donc obtenu à partir de produit de couplage **34** avec 70% de rendement, en utilisant de l'acide bromhydrique au reflux de l'acide acétique en 24 h.

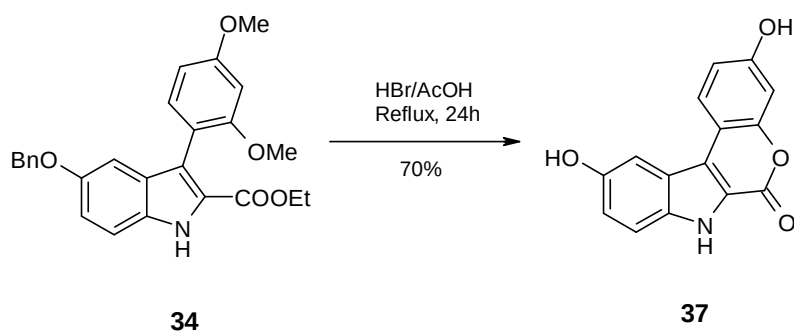


Schéma 27 : Obtention du produit 37

3.2. Déprotection et cyclisation pour former le produit 38

Selon des conditions similaires, le produit **38** est obtenu à partir de produit de couplage **35** avec 65% de rendement.

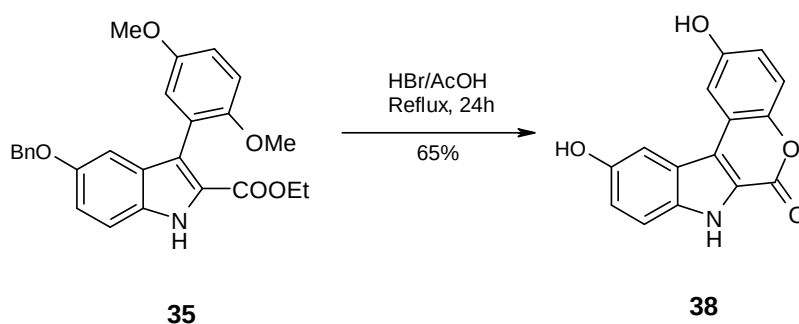


Schéma 28 : Obtention du produit 38

Dans ces deux derniers essais (formation de **37** et **38**) la formation de la lactone est une nouvelle fois concomitante avec les déprotections d'éthers. Malgré le nombre important d'étapes mises en jeu, les lactones sont obtenues avec de bons rendements.

3.3. Déprotection et cyclisation pour former la lactone **40** : Choix des déprotections sélectives des éthers

3.3.1. Déprotection de groupement MOM

Comme dans le paragraphe précédent (**B**, 3.3) le groupement MOM de **36** peut être coupé sélectivement en présence d'acide chlorhydrique gazeux dans de l'éthanol. Dans ces conditions les éthers méthyliques, isopropyliques mais aussi benzyliques ne sont pas affectés et, après lactonisation, seul le composé **39** est isolé avec un excellent rendement de 81%.

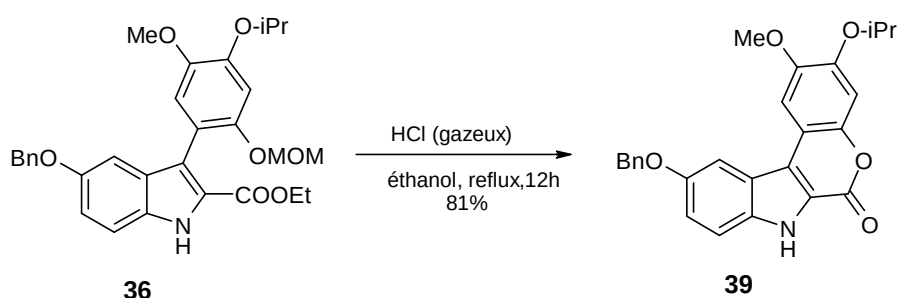


Schéma 29 : Déprotection du MOM de **36** et lactonisation en **39**

3.3.2. Déprotection de groupement isopropyle

La déprotection sélective du groupement isopropyle avait été réalisée précédemment en utilisant du BCl_3 dans le dichlorométhane dans des conditions cryogéniques sans affecter l'éther méthylique.

Toutefois, l'application de cette réaction à notre nouveau dérivé **39** fournit le composé **40** avec un faible rendement de 40%. Dans cette réaction, l'éther benzylique indolique ne survit pas aux conditions expérimentales employées. De façon plus surprenante et en contradiction avec le résultat obtenu précédemment, l'éther méthylique a été coupé. Pourtant aucune variation dans les conditions expérimentale n'a été effectuée. De plus la lactonisation spontanée est observée, générant ainsi un composé totalement déprotégé.

Le gros excès d'acide de Lewis utilisé pourrait être incriminé lors de cette perte de sélectivité. Des essais supplémentaires, plus fins pourraient être tentés mais, faute de temps, ces essais n'ont pas été réalisés.

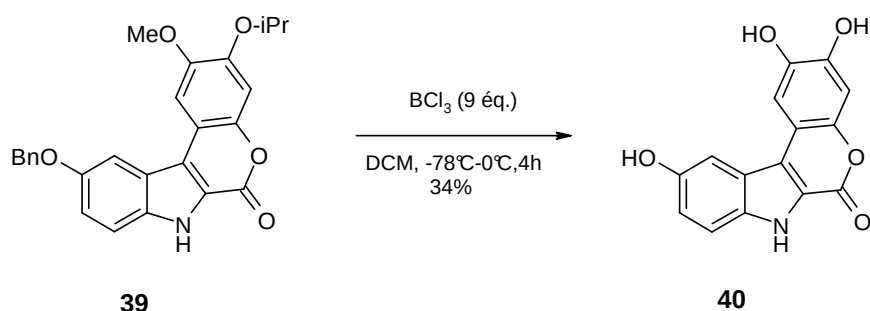


Schéma 30 : Essai de déprotection des éthers de 39 et lactonisation

G. Synthèse de composés substitués en position 4 de l'indole.

Pour diversifier la nature de nos noyaux indoliques, il nous a également semblé intéressant de disposer des indoles portant une fonction en position C-4. Notre choix s'est porté sur l'introduction d'un atome de brome, source inépuisable de variabilité chimique. Pour ce faire il nous faut disposer du 4-bromoindole carboxylate de méthyle. Nous nous sommes donc intéressés aux voies d'accès permettant l'introduction aisée 1) de substituants sur le phényle de l'indole mais aussi 2) d'une fonction ester en position C-2 du pyrrole.

La plupart des synthèses des indoles reportées dans la littérature consistent à générer le noyau pyrrole sur un dérivé aromatique.⁸⁵ Comme le montre la figure suivante, les stratégies de synthèse permettant un accès à des indoles substitués en C-2 et C-3 passent par la création de diverses liaisons, la plupart du temps de type C-N (cas 1,5) mais aussi de type C-C (cas 4, 6) ou les deux séquentiellement ou simultanément (cas 2, 3).

⁸⁵ Humphrey, G.; Kuethe, T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.

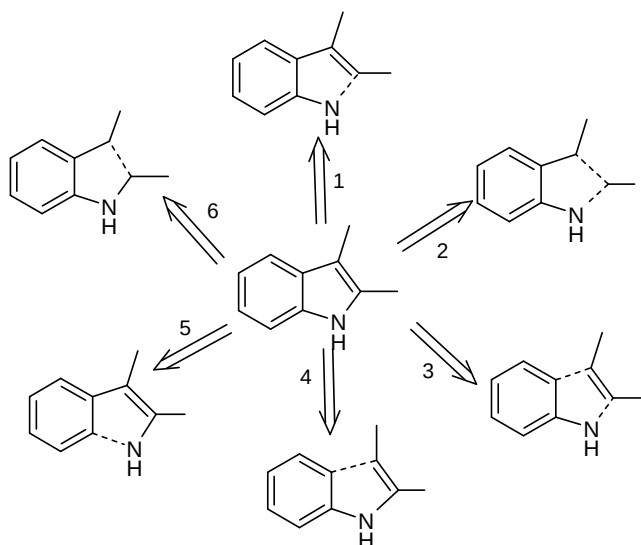


Figure 41 : Préparation des indoles

Parmi toutes les méthodes reportées, une seule permet de générer des indoles facilement avec un ester en position 2 tous en conservant la possibilité de variations au niveau du noyau phényle. Il s'agit de la méthode de Hemetsberger. Pour la réaliser, il faut posséder des aldéhydes de départ qui sont, pour la plupart, accessibles commercialement ou après quelques étapes simples de synthèse.

1. Rappels sur réaction de Hemetsberger

La synthèse indolique *via* la méthodologie Hemetsberger^{86,87,88,89} est basée sur la décomposition thermiquement d'un ester de type 3-aryl-2-azido-propénoïque en indole, selon le schéma 31 reporté ci-dessous.

⁸⁶ Hemetsberger, H. ; Knittel, D. *Monatsh. Chem.* **1972**, 103, 194.

⁸⁷ Gribble, GW. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.

⁸⁸ Knittel, D. *Synthesis* **1985**, 186-188.

⁸⁹ Mayer, S. ; Mérour, J.Y. ; Benoit, J. ; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1646-1653.

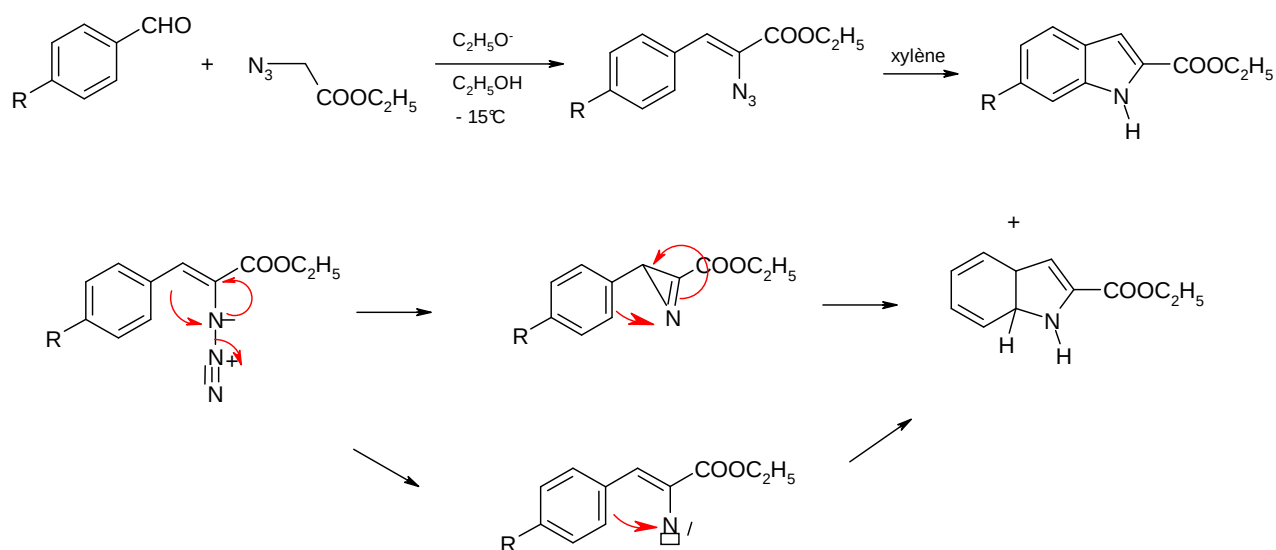


Schéma 31 : Réaction de Hemetsberger

Le mécanisme n'est pas totalement identifié, cependant l'aziridine intermédiaire a été isolée ce que nous a permis d'envisager le mécanisme décrit dans le schéma ci-dessus.

Afin de pouvoir disposer d'un site presque inépuisable de fonctionnalisation de nos dérivés finaux, nous avons pensé préparer un dérivé indolique substitué en position C-4 par un atome de brome. Ensuite, lors de notre séquence réactionnelle, ceci passera par une utilisation sélective de l'atome d'iode en position C-3 sans affecter ce nouvel substituant indolique en C-4. De cette réflexion découle donc l'étude suivante centrée sur l'utilisation sélective de deux atomes d'halogène que nous allons essayer de différencier lors de la mise en œuvre du couplage de Suzuki dans nos synthèses.

2. Réactivité Brome/Iode

2.1. Préparation du méthyl 4-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate **44**

Comme évoqué précédemment le composé indolique **44** est préparé à partir de 2-bromobenzaldéhyde **41** par la méthode Hemetsberger. Le benzaldéhyde **41** est traité en présence d'azido acétate d'éthyle **42** et NaOMe/MeOH pour fournir l'azoture **43**. Ensuite le

dérivé **43** est cyclisé dans le xylène bouillant (4 h). La cyclisation conduit à l'indole **44** souhaité avec 74% de rendement.⁹⁰

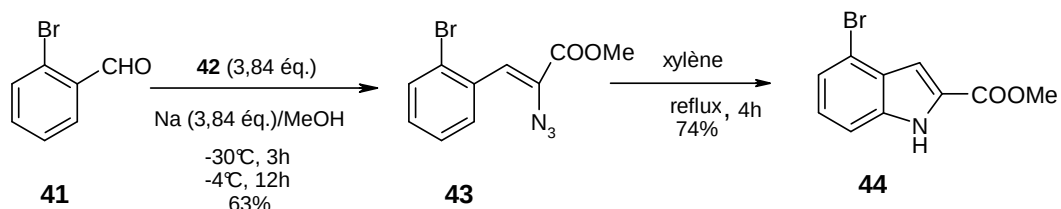


Schéma 32 : Schéma 32 : Synthèse du 4-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle **46**

2.2. Préparation du 4-bromo-3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle **45**

Pour l'iodation en position C-3, nous avons utilisé les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Ainsi l'ester **44** est iodé à température ambiante dans le DMF en présence de I₂ en milieu basique KOH, pour donner le composé **45** avec 70% de rendement.

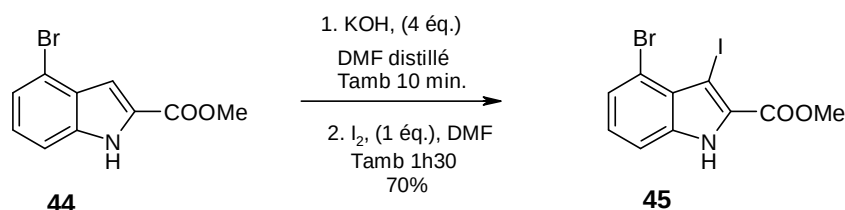


Schéma 33 : Synthèse du méthyl 4-bromo-3-iodo-1*H*-indole-2-carboxylate **45**

2.3. Couplage Suzuki entre le composé **45** et l'acide boronique **5**

A ce stade, nous avons tenté de faire réagir sélectivement l'iode porté par le carbone C-3 de l'indole sans affecter l'atome de brome porté par le carbone C-4. L'acide 2-méthoxyphénylboronique **5** est mis en réaction avec le composé **45** selon les conditions que nous avons décrites pour le couplage Suzuki en utilisant comme catalyseur Pd(PPh₃)₄, du NaHCO₃ aqueux dans un mélange toluène / EtOH au reflux.

⁹⁰. Fryatt, T.; Pettersson, H. I.; Gardipee, W. T.; Bray, C., Slawin, M. Z. A.; Beall, D. H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 1667-1687.

Avec un seul équivalent d'acide 2-méthoxyphényl boronique **5**, la réaction conduit à un seul composé **46** (21%), preuve de la plus forte réactivité de l'iode en C-3 de l'indole. Malheureusement beaucoup de dérivé dihalogéné de départ **45** (60%) reste présent (**45/46** : 2,85/1). Dans un second essai, nous avons augmenté la quantité de l'acide boronique **5** à 1,5 équivalent. Malheureusement, cet essai a conduit à l'obtention d'un mélange inséparable de composés **46** et **47** (Tableau 6). L'esquisse de sélectivité observée dans l'essai précédent a été malheureusement perdu.

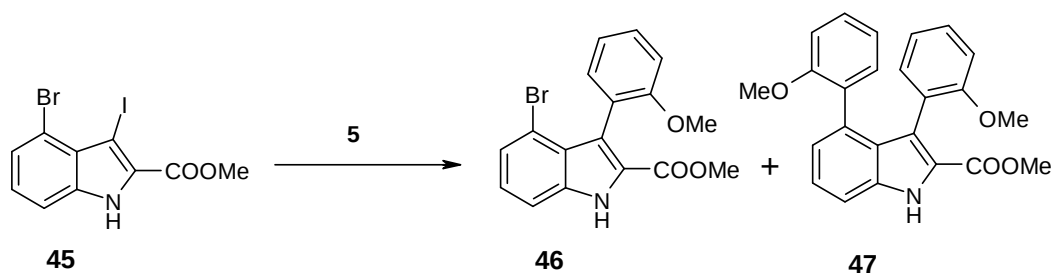


Schéma 34 : Réactivité Brome/Iode

Entrée	Réactifs	Conditions	Temps	(Rdt%)
1	5 (1 éq.)	NaHCO ₃ , éthanol (Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, reflux	7h	46 (21%)
2	5 (1,5 éq.)	NaHCO ₃ , éthanol (Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, reflux	7h	46+47

Tableau 6 : Conditions de Couplages sélectifs de type Suzuki

Le manque de sélectivité observé ne nous permet donc pas d'achever notre stratégie, nous avons alors décidé de réaliser notre synthèse en faisant d'abord le couplage sur le produit bromé **44** avant de synthétiser le dérivé iodé en position C-3.

3. Synthèse des lactones **53**, **54** substituée en position 4 de l'indole par un phényle hydroxylé

3.1. Couplage de Suzuki entre le 4-bromoindole-2-carboxylate d'éthyle **44** et l'acide 4-méthoxyphényl boronique **48**

Pour cette réaction utilisant l'atome de brome en C-4 du composé **44**, nous avons utilisé nos conditions habituelles et un léger excès d'acide boronique **5** (1,5 éq.). Dans ces conditions, le produit de couplage **49** est obtenu sans difficulté après 4 h de réaction avec 90% de rendement.

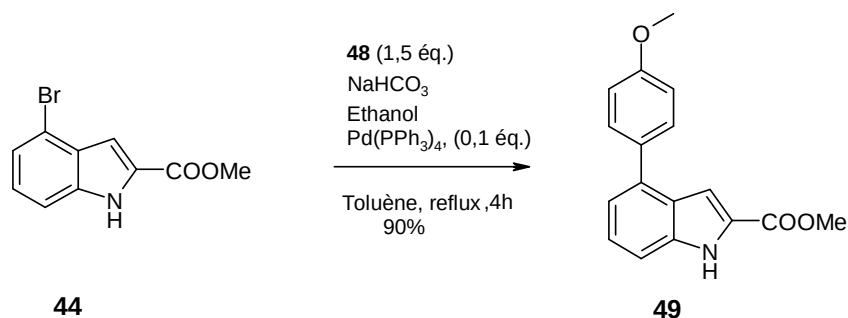


Schéma 35 : Réaction de couplage entre le composé **44** et l'acide boronique **48**

3.2. Préparation de produit iodé **50**

Le produit **49** est iodé à température ambiante dans le DMF en présence d'iode (1,0 éq.) en milieu basique (KOH), pour donner le composé **50** avec un rendement de 80% sans difficulté.

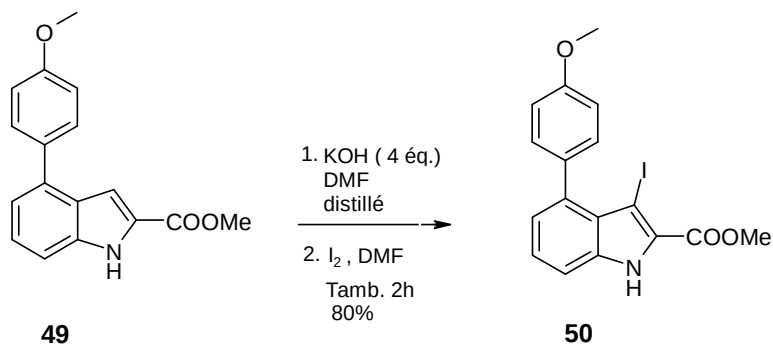


Schéma 36 : Préparation du méthyle 3-iodo-4-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate **50**

3.3. Réactions de couplage entre le composé iodé **50** et les acides **5**, **13**

Pour terminer la séquence, le composé **50** est mis en réaction avec les acides boroniques **5** et **13** pour obtenir les produits de couplage de Suzuki correspondants **51** et **52**.

Les conditions utilisées sont rappelées dans le schéma ci-dessous. Les produits **51** et **52** sont obtenus avec des rendements voisins de 80%.

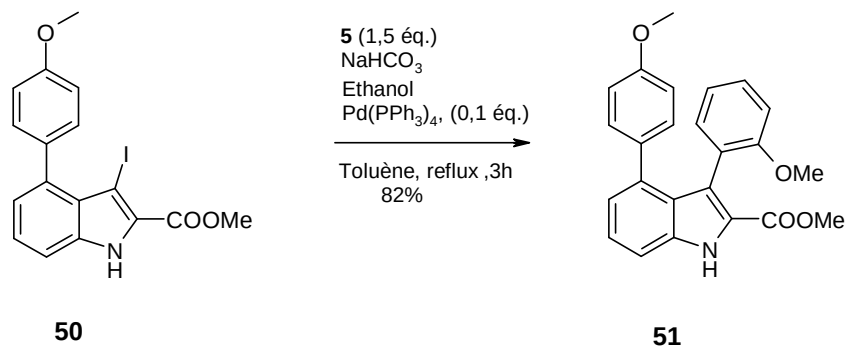


Schéma 37 : Réaction de couplage entre le composé **50** et l'acide boronique **5**

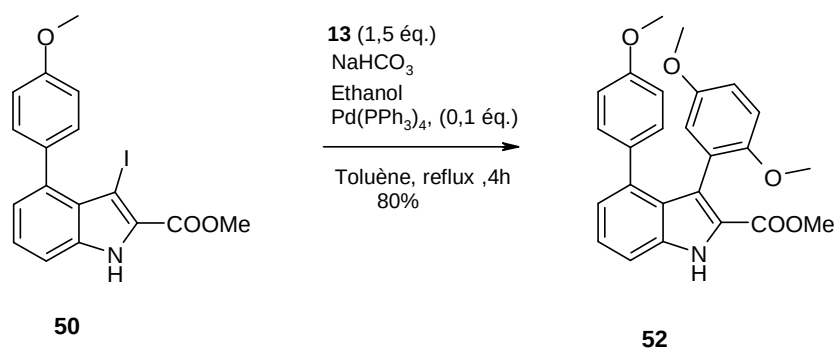


Schéma 38 : Réaction de couplage entre le composé **50** et l'acide boronique **13**

3.4. Obtention des produits finaux **53** et **54** : déprotections d'éthers et lactonisation

3.4.1. Déprotection et cyclisation pour former le produit **53**

Le produit **51** qui possède deux éthers méthylique donne directement le produit visé **53** avec 50% de rendement. Cette réaction est conduite en utilisant de l'HBr dans l'AcOH au reflux.

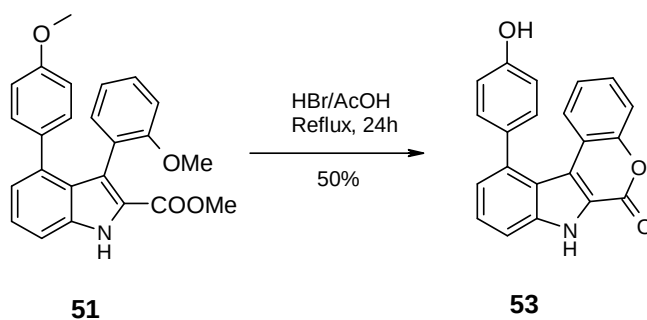


Schéma 39 : Obtention du produit **53**

3.4.2. Déprotection et cyclisation pour former le produit 54

Bien que le modèle se complique et que trois éthers méthyliques doivent être coupés lors d'une seule étape, le comportement de **52** reste correct et le produit **54** est obtenu avec 54% de rendement. Les conditions expérimentales mises en jeu sont absolument identiques à celles utilisées précédemment. Dans ce nouveau cas, la lactonisation observée fournit ainsi un seul composé réactionnel.

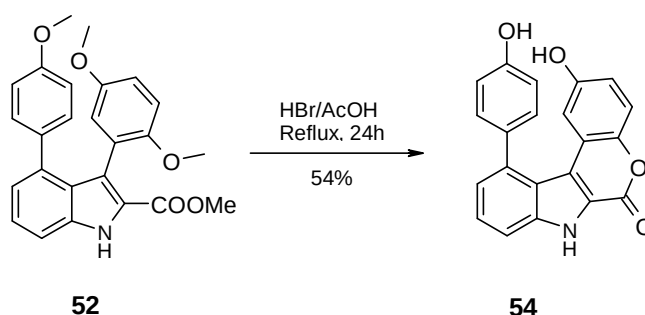


Schéma 40 : Obtention du final produit 54

H. Synthèse en série 5,6 méthylendioxy indole

Par analogie avec d'autres agents anticancéreux, qui permettent une inhibition enzymatique forte, nous avons ensuite envisagé de nombreuses autres variations structurales qui permettraient une étude en profondeur des relations entre structure et activité biologique et ainsi de rationaliser les résultats. Ainsi les premières observations des lamellarines ou celles d'autres dérivés hautement actifs tels que les dérivés de l'étoposide, laissent à penser que l'augmentation du nombre de fonctions hydroxylées ou oxygénées serait un facteur important pour accroître l'activité biologique.

Dans ce contexte, notre intérêt s'est porté sur un nouveau composé indolique, qui permet l'utilisation de la stratégie décrite au paragraphe **F**, et qui soit porteur d'un groupe méthylène dioxy en positions 5,6 de l'indole mais aussi d'un halogène en position C-4 pour induire de la variation moléculaire.

Pour atteindre cet objectif et appliquer la synthèse efficace de Hemetsberger, il nous faut préparer l'aldéhyde aromatique correctement fonctionnalisé.

1. Préparation du méthyl 8-bromo-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]indole-6-carboxylate **60**

1.1. Synthèse du 2-bromo-3,4-diméthoxybenzaldehyde **58**⁹¹

Le produit **58** est obtenu à partir de pipéronal **55** commercial. Dans un premier temps l'aldéhyde **55** est protégé sous forme d'une cyclohexylimine par réaction avec **56** dans le toluène au reflux pendant 12 h. Ensuite l'imine **57** est traitée par du *n*-BuLi pour former régiosélectivement l'anion entre les deux groupes *orthodirecteurs* à savoir l'éther et l'imine (position 2). L'ajout de dibromotétrachloroéthane comme électrophile permet la bromation régiosélective de la position 2 de **57**. Lors du traitement aqueux en milieu légèrement acide, l'imine est ensuite hydrolysée pour fournir le composé **58** avec 53% de rendement.

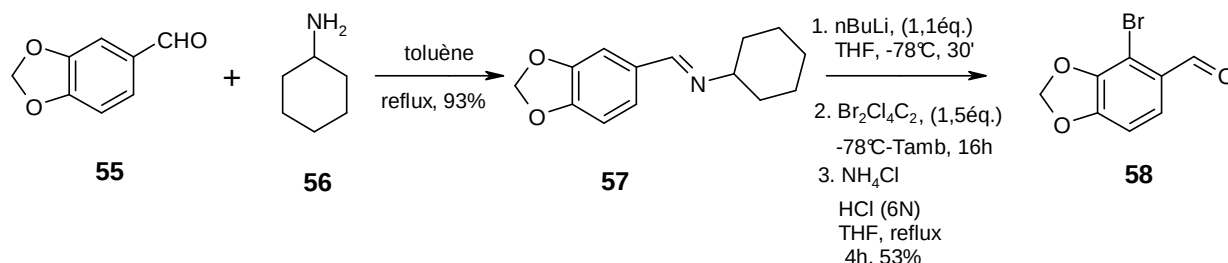


Schéma 41 : Obtention de l'aldéhyde **58**

1.2. Synthèse de l'indole **60**

L'indole **60** porteur d'une fonction ester en position C-2 est obtenu à partir du composé **58** en utilisant la méthode de Hemetsberger. Le bromobenzaldehyde **58** est mis en réaction en présence d'azido acetate d'éthyle **42** et de méthanolate de sodium dans le méthanol pour fournir l'azoture **59** avec 58% de rendement. Celui-ci est cyclisé dans le xylène au reflux. Cette annulation conduit bel et bien à l'indole souhaitée **60** avec 60% de rendement.

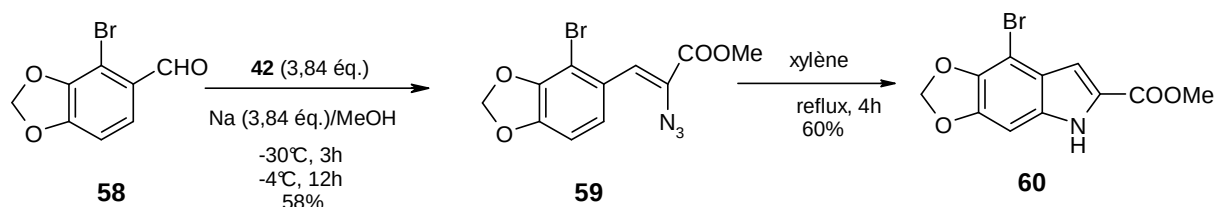


Schéma 42 : Obtention de l'indole **60**

⁹¹ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2917-2921.

2. Synthèse du composé de couplage 63

2.1. Réactions de couplage entre le composé 60 et l'acide boronique 48

D'après l'étude de sélectivité réalisée précédemment, nous avons observé une incompatibilité entre l'atome de brome en C-4 et l'atome d'iode en C-3 lors de la réaction de type Suzuki.

C'est pour cela que nous avons réalisé l'utilisation de l'atome de brome en C-4 de **60** avant de réaliser l'iodation en C-3. Le composé **60** est mis en réaction avec l'acide boronique **5** pour obtenir le produit **61**. Les conditions utilisées sont rappelées dans le schéma ci-dessous. Le produit **61** est obtenu avec 80% de rendement.

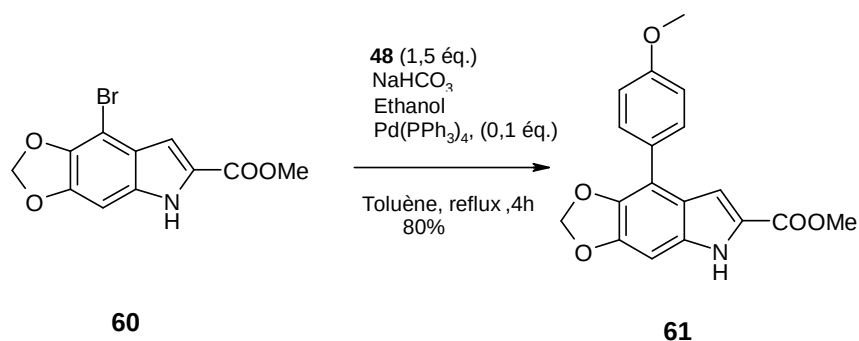


Schéma 43 : Réaction de couplage entre le composé 60 et l'acide boronique 48

2.2. Préparation du produit iodé 62

Le produit **61** est iodé à température ambiante dans le DMF en présence d'I₂ (1,0 éq.) en milieu basique (KOH), pour donner le composé **62** avec un rendement de 70%.

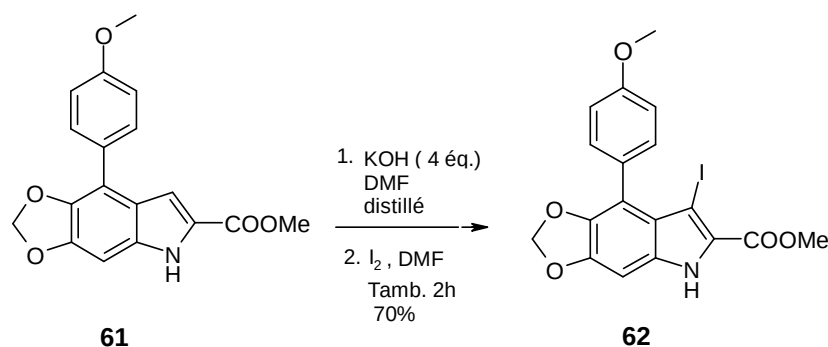


Schéma 44 : Préparation du produit iodé 62

2.3. Réactions de couplage entre le composé **62** et l'acide boronique **5**

Le composé **62** est mis en réaction avec l'acide **5** selon les conditions habituelles de couplage.

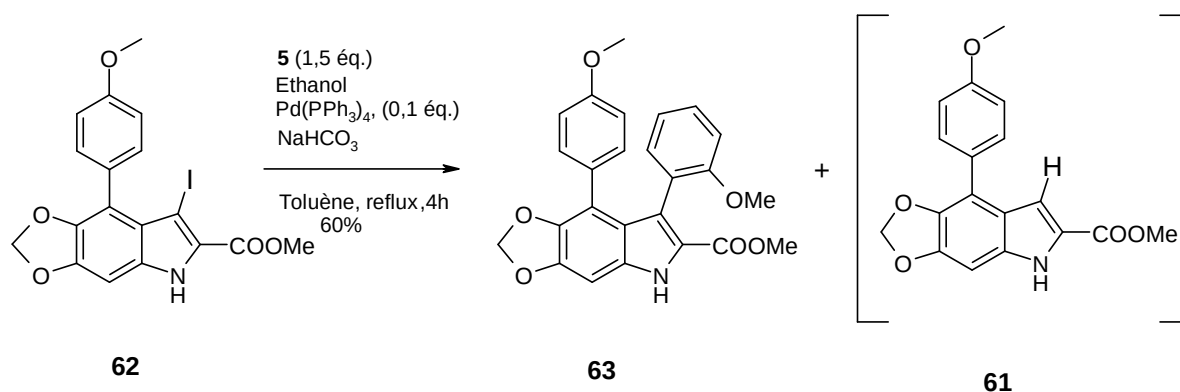


Schéma 45 : Réaction de couplage entre le composé **62 et l'acide boronique **5****

Le produit **63** est obtenu avec 60% de rendement. Il est à noter que pour la première fois depuis le début de cette étude, nous avons pu observer la formation d'une faible quantité de composé déshalogéné **61** (20%), provenant de l'insertion du palladium dans la liaison C-Br de **62** suivie d'une réduction (hydrodeshalogenation).

3. Obtention du produit final **64** : déprotections et lactonisation

Voulant effectuer l'ensemble des déprotections sur le composé **63**, celui-ci a été mis en réaction dans les conditions habituelles à savoir l'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Ce modèle synthétique devait fournir le composé **64** ou **64a** après coupure du pont méthylènedioxy, des éthers méthyliques et lactonisation. Malheureusement la formation ni de l'un, ni de l'autre n'a pu être observée. La trop forte sensibilité des fonctions *ortho* bisphénolique générées peut expliquer ce résultat.

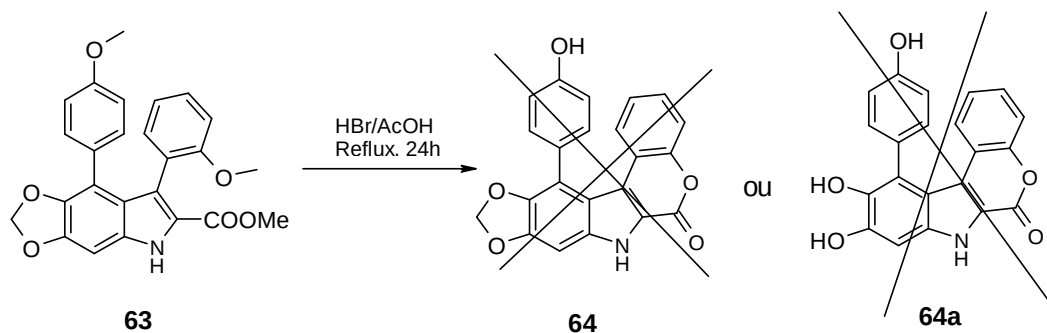


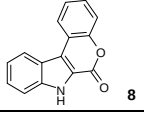
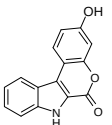
Schéma 46 : Essai d'obtention du produit 64, 64a

I. Résultats des tests biologiques et premières relation structure activité

A ce stade et avant d'aller plus en avant dans notre stratégie, nous avons effectué les premières évaluations biologiques. Nous exposerons donc dans ce chapitre les résultats des analyses sur kinases isolées et réalisées sur les différents composés cyclisés (**tableau 7**). Ces évaluations ont été effectuées au laboratoire de L. Meijer à Roscoff (station biologique CNRS) par O. Lozach. Nous tenons à leur exprimer ici nos plus sincères remerciements.

Lors des tests, la roscovitine, la rébécamycine et la camptothécine servent de références. La majorité des molécules incluses dans le **tableau 7** ont fait l'objet de tests concernant l'inhibition d'un panel de kinases et plus spécialement l'inhibition de CDK1, DYRK1A, CDK5 et GSK3.

Les valeurs des IC_{50} obtenues pour les différentes molécules testées sont récapitulées dans le tableau suivant.

Entrée	Composés	CDK1 $IC_{50}(\mu M)$	DYRK1A $IC_{50}(\mu M)$	CDK5 $IC_{50}(\mu M)$	GSK3 $IC_{50}(\mu M)$
1	 8	>10	>10	>10	>10
2	 12	42	0,5	4,7	0,44

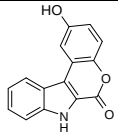
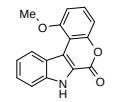
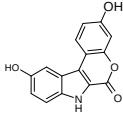
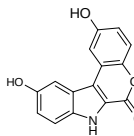
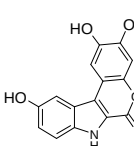
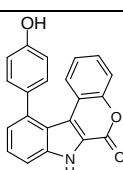
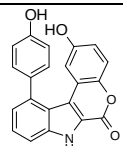
3		15	2,6	0,074	2,7	0,38
4		21	> 10	> 10	> 10	> 10
5		37	40	0,3	4,2	0,42
6		38	0,68	0,067	0,72	0,31
7		40	>10	1,5	>10	1,3
8		53	≥ 10	≥ 10	> 10	≥ 10
9		54	2,1	0,5	0,56	0,62

Tableau 7 : Résultats des tests sur CDK1,DYRK1A, CDK5 et GSK3

L'ensemble de nos produit possède dans une région légèrement courbée un système donneur accepteur de liaison hydrogène important pour l'interaction des molécules au site ATP des kinases.

Le premier produit **8** que nous avons synthétisé possède uniquement le pharmacophore mais est incapable de créer une liaison hydrogène avec le site actif des kinases sauf au niveau du système donneur accepteur de liaison H créée par le NH indolique et le CO de la lactone. Il est donc inactif sur les différentes enzymes.

Si un hydroxyle est ajouté en position 3' sur le noyau phényle en C-3 de l'indole alors une interaction forte avec certaines kinases s'exprime. Le composé **12** montre une activité

sur l'ensemble de nos kinases avec un effet prépondérant sur DYRK1A et GSK3 pour lesquels une IC_{50} de l'ordre de 500 nM est décelée.

Ajoutant alors un hydroxyle en position C-5 de l'indole, le produit **38** est obtenu. Celui-ci, capable de créer plus d'interaction spécifique avec un site ATP, possède des activités sur GSK3 légèrement améliorées mais, de façon intéressante, montre une inhibition de la DYRK1A à 74 nM. L'activité de cette molécule est 5 fois plus efficace sur cette enzyme que sur GSK3 et 36 fois plus active que sur les CDK 1 et 5. Les meilleures valeurs IC_{50} sont obtenues pour les composés **15** et **38**. Ceux deux composés présentent une inhibition d'ordre nanomolaire de DYRK1A (74, et 67 nM respectivement). La présence de groupement hydroxyle en position 5 sur le noyau phényle permet alors d'obtenir les meilleures inhibitions. Egalement la présence de groupement hydroxyle en position 5 de l'indole n'influence pas beaucoup la inhibition de cette kinase DYRK1A mais permet une expression de l'inhibition de CDK1 et 5, preuve de la sensibilité de l'inhibition face aux petites modifications structurales.

Dans le cas de composé **54** qui présente un groupement hydroxyle en position 5' sur le noyau phényle et un noyau phényle hydroxylé en position C-4 de l'indole, nous avons observé une perte significative d'inhibition de DYRK1A. Ceci peut être dû au fait de l'encombrement stérique. Les inhibitions sur les autres enzymes se maintiennent. Ceci indique donc l'absence d'une poche d'interaction entre le site actif de DYRK1A et la région indolique en C4, elle est présente dans le cas des autres enzymes CDKs et GSK3.

Enfin la suppression des groupes donneurs de liaison hydrogène du noyau phényle engagé dans la lactone (**21** et **53**) entraîne une perte totale des activités et ce quelque soit l'enzyme concernée.

Après avoir vu ces résultats et en observant la structure des composés possédant les meilleures activités ($IC_{50} = 67$ et $IC_{50} = 74$ nM) nous avons envisagé de synthétiser des autres molécules cyclisées en gardant notre groupement hydroxyle en position 5 sur le noyau phényle et étudier divers sites tels que la position 6 de l'indole et d'éviter l'encombrement stérique. En conclusion :

- Les dérivés porteurs d'un hydroxyle sur la partie indolique sont bons mais moins sélectifs que ceux qui n'en ont pas.

- Une substitution en 4 de l'indole diminue l'activité mais ne la supprime pas même si le substituant est de taille importante.

- Il ne faut qu'un seul OH sur la partie phényle et le mieux c'est qu'il soit en position 3' ou 4' de l'hydroxy impliqué dans la lactone, la position 4' étant préférée.

J. Indole substitué en position 6

Forts de ces résultats nous avons donc décidé d'explorer la position C-6 de l'indole afin d'obtenir l'isomère de position du composé de la **figure 42**. Le OH pouvant ne pas être le meilleur groupe fonctionnel, nous avons pensé introduire un peu plus de diversité.

En termes de synthèse, nous avons basé ce travail sur les mêmes séquences réactionnelles qui permettent une obtention aisée des indoles possédant une fonction ester en position C-2.

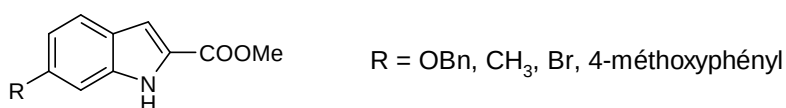


Figure 42

Quant au substituant en C-3 il a été limité à l'utilisation des acides boroniques permettant un accès aux fonctions hydroxyle les plus adaptées à l'activité biologique.

1. Préparation des indoles substitué en position 6

1.1. Synthèse des indoles 71, 72 et 73

Les indoles **71**, **72** et **73** sont préparés à partir des aldéhydes adaptés **65-67** en utilisant la méthode de Hemetsberger.⁹² Le positionnement du substituant R en C-4 par rapport à la fonction aldéhyde de départ permet de s'affranchir de l'obtention de régioisomères lors de la cyclisation de l'azide intermédiaire. Les conditions de réaction sont mentionnées dans le schéma ci-dessous. Lors de la dernière étape, il semble que l'enrichissement en électron du cycle benzénique soit totalement compatible avec le mécanisme de cette réaction (addition

⁹² Stokes, B.; Dong, H.; Leslie, B.; Pumphrey, A.; Driver, T. *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 7500-604.

des électrons de la double liaison du cycle aromatique sur l'intermédiaire de type aziridine). La présence de brome ou du méthyle entraîne une décroissance des rendements lors de la dernière étape.

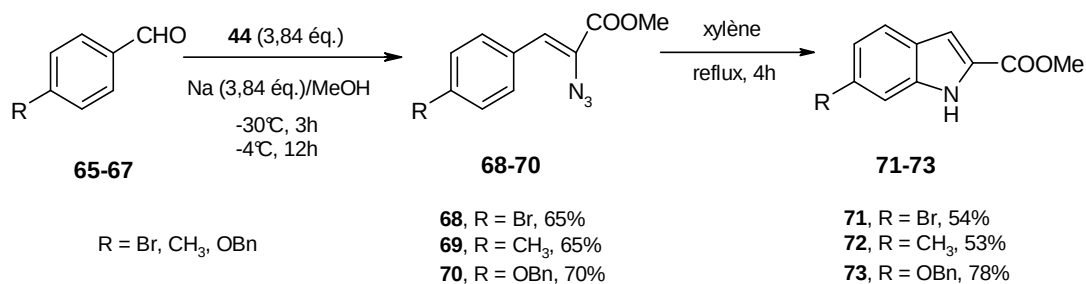


Schéma 47 : Synthèse des indoles 71, 72, 73.

1.2. Préparation de l'indole 74

Dans l'étude précédente nous avons vu que la différenciation des atomes de brome en C-4 et l'iode en C-3 de l'indole n'étaient pas si aisés. C'est pourquoi nous avons également décidé d'utiliser tout d'abord **71** avant toute autre réaction d'halogénéation.

Le composé **74** est donc préparé à partir de produit **71** par une réaction pallado-catalysée de type Suzuki. Ainsi le produit **71** est mis en réaction avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique **5** pour fournir le produit **74** avec 72% de rendement. Les conditions de couplage sont mentionnées dans le schéma ci-dessous et correspondent en tous points aux réactions précédentes.

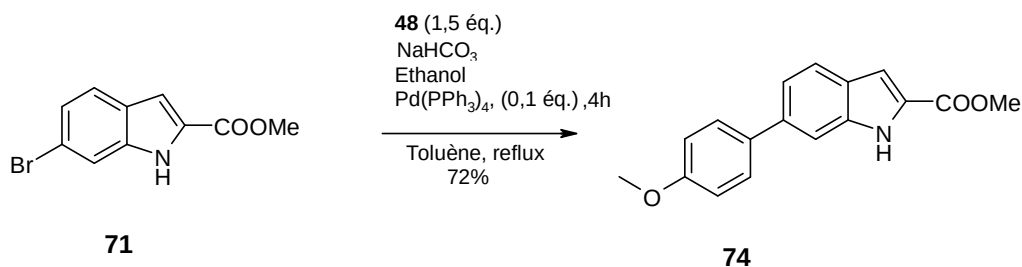


Schéma 48 : Préparation de 74

2. Préparation des produits iodés 75, 76 et 77

Les esters **72**, **73**, **74** sont iodés dans les conditions habituelles de iodation à température ambiante dans le DMF en présence de KOH pour donner les composés **75**, **76** et **77**. Dans le cas de l'obtention du composé méthylé **72**, de la dégradation est observée. C'est pourquoi le composé **75** est isolé avec un rendement moindre par rapport aux deux autres dérivés. Ceci est certainement dû au groupe 6-CH₃ de type benzylique qui peut être sensible aux conditions d'iodation. Il est aussi à noter que l'iodation du composé **74** se fait exclusivement sur le sommet 3 de l'indole.

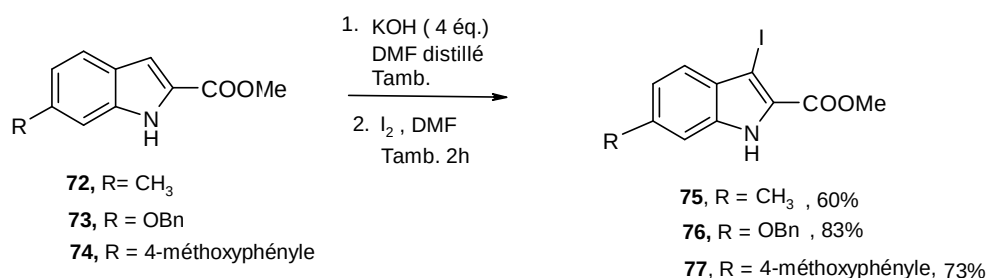


Schéma 49 : Préparation des produits iodés 75, 76 et 77

3. Couplage de Suzuki entre les composés 75-77 et l'acide boronique 13

Les trois dérivés iodés **75**, **76** et **77** sont ensuite engagés dans un couplage de Suzuki en position C-3 de l'indole. Comme à chaque fois, ce couplage est réalisé dans les conditions mises au point durant nos séries précédentes. En procédant de la sorte, les composés **75-77** réagissent avec l'acide 2,5 diméthoxyphénylboronique **13** en 7 h et conduisent aux produits de couplage **78**, **79** et **80** avec des rendements de 90, 70 et 73% respectivement.

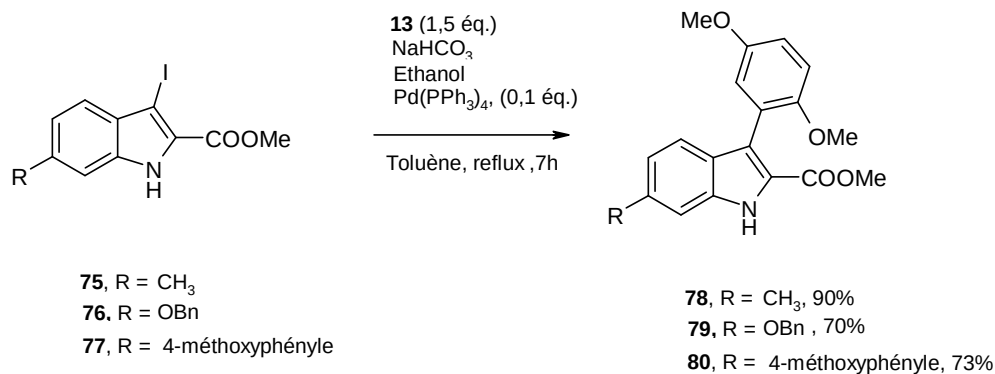


Schéma 50 : Couplage de Suzuki permettant la formation de 78-80

4. Obtention des lactones finales

Les coupures de toutes les fonctions étherées et les cyclisations en lactone des produits de couplage **78**, **79** et **80** sont réalisées en présence d'acide bromhydrique au reflux de l'acide acétique. Après 24 h de réaction, la formation des produits **81** et **83** n'est pas observée sur CCM. Seule de la dégradation semble avoir eu lieu. Le seul composé obtenu est le composé **82** mais le rendement de cette réaction est faible (23%).

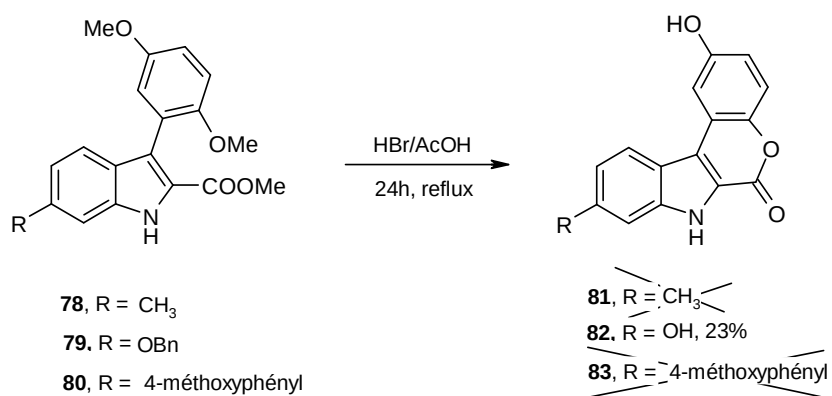


Schéma 51 : Essai de lactonisation

Nous avons tenté de diminuer le temps de réaction et d'arrêter les manipulations après 12 h. Dans ce cas l'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H montre la présence de produits déprotégés. Le seul problème c'est que la lactone n'est que partiellement formée. Malheureusement aucune purification par colonne chromatographique n'a été possible (R_f identiques dans les systèmes d'élution divers tentés).

Devant l'échec de l'obtention des produits cyclisés en présence d'acide bromhydrique, nous avons décidé d'effectuer la synthèse des indoles substitués en position 6 en utilisant un autre acide boronique. Pour être efficace celui-ci doit porter des fonctions éthers qui se déprotègent dans des conditions plus douces. Comme nous avons pu le voir dans le paragraphe (C, 3.3.), le groupement MOM est un groupement facile à cliver en présence d'HCl gazeux dans l'éthanol et ce avec de bon rendements. C'est pourquoi nous avons pensé préparé l'acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique **86** puis son sel, le trifluoroborate de potassium **87**.

5. Couplages de Suzuki entre les composés 75, 77 et le composé 87

5.1. Synthèse d'acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique 86

L'acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique **86** est synthétisé à partir de l'hydroquinone **84** commerciale, selon un mode opératoire issu de la littérature.⁹³

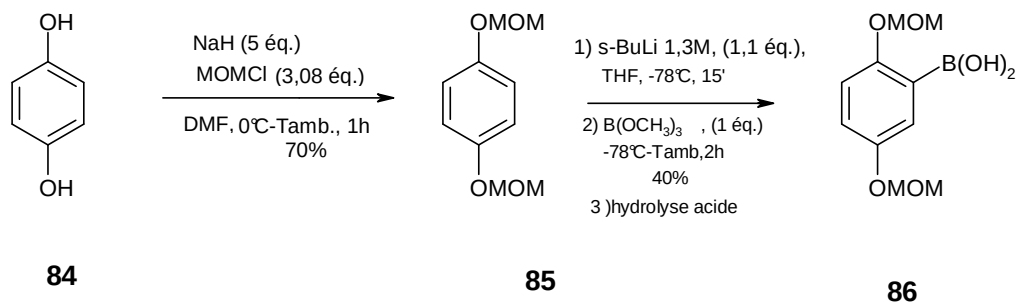


Schéma 52 : Synthèse de l'acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique **86**

La double alkylation en présence de MOMCl dans des conditions basiques aprotiques génère le composé **85** avec un rendement de 70%. Celui-ci est engagé dans une mono réaction anionique en présence d'un léger excès de s-BuLi. Après seulement 15 minutes, l'électrophile est ajouté et la réaction est hydrolysée pour fournir seulement 40% d'acide boronique **86**, même si cette séquence apparaît comme quantitative par RMN du brut réactionnel. Les lavages successifs entraînent une perte partielle du produit.

Comme l'acide **86** n'est pas assez stable et difficilement purifiable, nous avons décidé de transformer la fonction B(OH)₂ en un groupement BF₃K. Ces dérivés borés d'intérêts sont souvent plus réactifs et plus stables que les acides boroniques correspondant. L'emploi de ces sels, qui limite la décomposition classiquement observée avec certains acides boroniques, permet également des réactions sans phosphine ni base. D'autre part, cette réaction a pu être généralisée aux composés aromatiques, vinyliques et acétyliniques.^{94,95}

5.2. Préparation du composé 87

⁹³ Durst, G. L.; Norman, B. H.; Pfeiffer, L. A.; Richardson, T. I. *PCT Int. Apl.* **2004**, WO 2004094400.

⁹⁴ Campagne J-M, Prim D, Les complexes de palladium en synthèse organique, **2001**, 162 pages. ⁹⁴.

⁹⁵ Darses, S.; Genet, J.P. *Chem.Rev.* **2008**, 108, 288-325.

Après une simple hydrolyse de la réaction anionique précédente, le brut réactionnel contenant le produit **86** est directement réutilisé. La transformation de la fonction $B(OH)_2$ en BF_3K est réalisée en présence de KHF_2 dans le méthanol à température ambiante. Insoluble dans l'eau et dans de nombreux solvants organiques, le produit **87** précipite du milieu et est obtenu avec 80% de rendement.

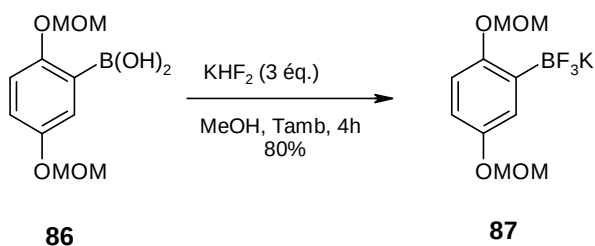


Schéma 53 : Préparation de **87**

5.3. Couplage de Suzuki entre les composés **75** et **77** et le composé **87**

Les conditions de couplage utilisées sont mentionnées dans le schéma ci-dessous. Les produits attendus **88** et **89**, synthétisés à partir des composés iodés **75** et **77**, d'une part et du trifluoroborate **87** d'autre part, sont obtenus respectivement avec 90% et 60% de rendement.

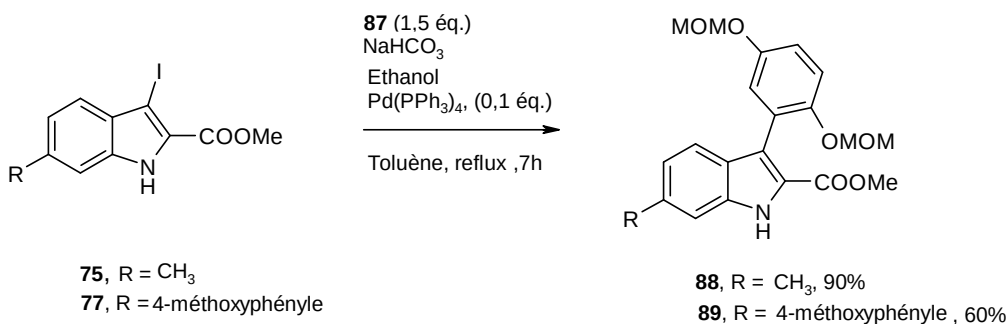


Schéma 54 : Couplage de Suzuki

6. Obtention des produits finaux **81**, **83**

La double déprotection des groupes protecteurs de type MOM en présence d'HCl dans de l'éthanol est suivie de la lactonisation des intermédiaires hydroquinoniques formés. Les

deux réactions fournissent les produits souhaités **81** et **83** avec 73% et 80% de rendement respectivement.

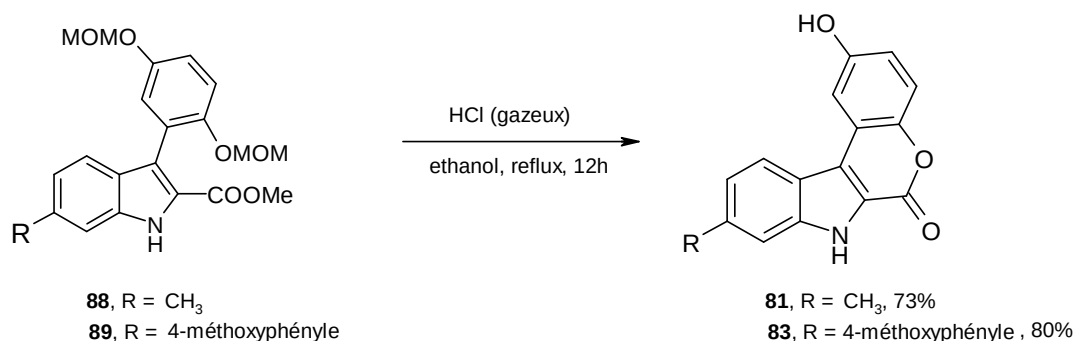


Schéma 55 : Obtention des produits **81** et **83**

La stratégie de synthèse adoptée pour l'indole substitué en position 6 nous a permis d'obtenir les composés cyclisés désirés avec de bons rendements. Cet état de fait nous a conduits à essayer la même stratégie de synthèse avec d'autres indoles substitués en positions 4, 5 et 7.

K. Indoles substitués en position 4

1. Synthèse des indoles **98-101**

Les groupements CH₃, OCH₃, CF₃ et OPr ont été choisis dans un premier temps. Les indoles **98**, **99**, **100** et **101** correspondants sont préparés à partir des aldéhydes en utilisant la méthode de Hemetsberger. Les conditions de réaction sont mentionnées dans le schéma ci-dessous.

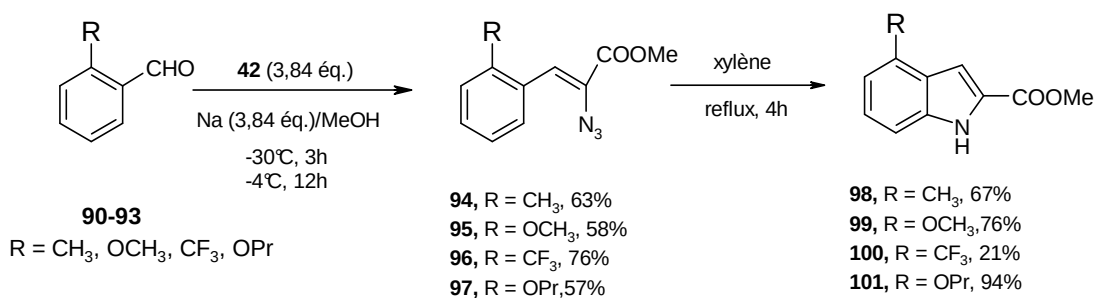


Schéma 56 : Synthèse des indoles **98-101**

Une fois encore, la présence de groupes électrodonneurs forts sur le cycle aromatique favorise la réaction de cyclisation électrophile et donc la formation de l'indole. Les prérequis de la réaction de Hemetsberger sont encore une fois vérifiés.

2. Préparation des produits iodés 102-105

L'application des conditions habituelles d'iodation, I_2 en présence de KOH à température ambiante, ne conduit pas aux produits iodés désirés. Nous avons dû employer une autre méthode. En effet, il est reporté que l'emploi de NCS (1,2 éq.) en présence de NaI (1,2 éq.) dans le DMF à température ambiante fournit les composés iodés souhaités. Cette méthode particulièrement douce et simple à mettre en œuvre nous a permis d'obtenir les produits iodés avec des bon rendements en quelques heures.

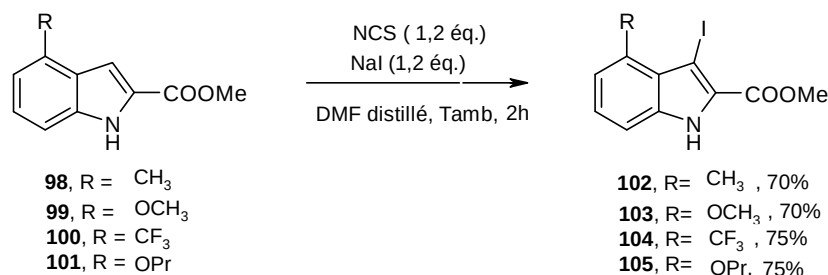


Schéma 57 : Préparation des produits iodés 102-105

3. Couplages de Suzuki entre les composés 102-105 et le trifluoroborate 87

Les produits de couplage sont obtenus à partir de **102-105** en présence d'un léger excès de trifluoroborate **87** (1,5 éq.) en présence des réactifs et solvants habituels.

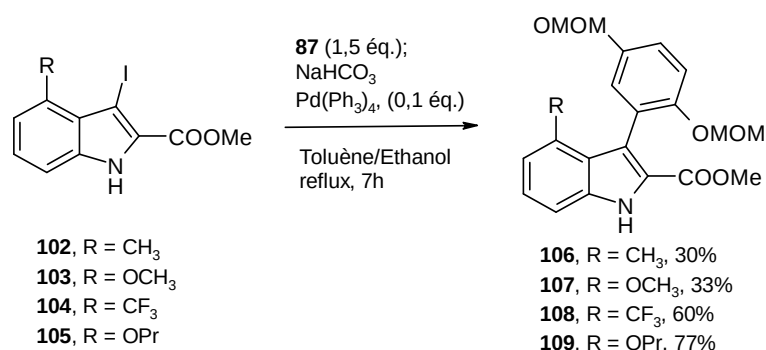


Schéma 58: Couplage de Suzuki

Dans le cas des réactions de couplage avec les produits iodés **102** et **103** nous avons pu observer la formation d'une faible quantité de composés déshalogénés **98** et **99**, provenant de l'insertion du Pd dans la liaison C-I suivie d'une réduction, ce qui explique les rendements de 30% et 33% pour les produits de couplage **106** et **107**. Ces produits (**98** et **99**) représentent une proportion de 35%, respectivement de 45% dans le spectre ¹H du brut réactionnel. Ils n'ont pas été quantifiés par la suite.

4. Obtention des lactones finales avec un substituant en position 4 de l'indole

La déprotection des groupes MOM puis la lactonisation des composés **106-109** ont été simultanément réalisées en présence d'HCl gazeux dans de l'éthanol avec des rendements compris entre 50% et 93% selon le composé de départ employé. Dans chaque cas, les déprotections des groupes MOM s'opèrent (suivi CCM) mais selon les produits de départ employés, la précipitation des dérivés finaux s'effectue partiellement. Ceci explique les écarts en rendements de produits isolés. Une fois encore tous les essais de purification par colonne, qui aurait permis l'augmentation des rendements, ont été inefficaces.

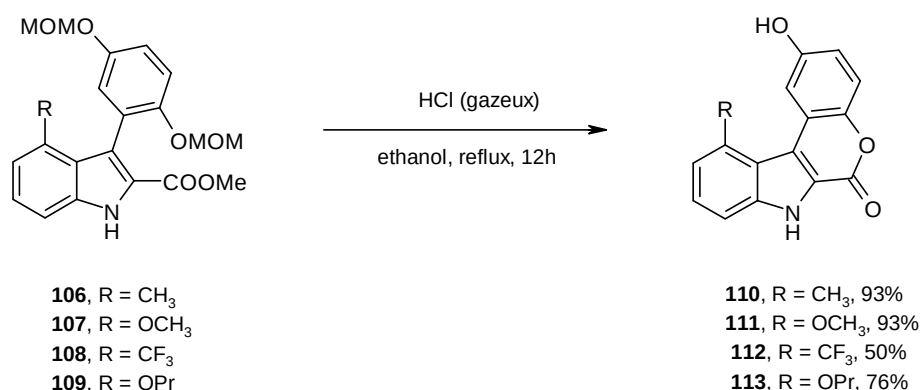


Schéma 59 : Obtention des produits 110-113

Les seules positions indoliques peu ou pas explorées à ce stade du travail sont les positions 5 et 7. En utilisant la même stratégie que précédemment, nous avons donc préparé des produits lactoniques à partir des indoles différemment substitués en positions 5 et 7, que nous avons dû préalablement construire. Le 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle **126** commercial a compléter nos études.

L. Indole substitué en position 5 et 7

1. Synthèse des indoles 120-125

L'application de méthode Hemetsberger appliquée aux benzaldéhydes substitués en position 3 conduit simultanément aux indoles substitués en position 5 et 7. En effet la cyclisation entraîne la formation de deux régioisomères indoliques. Ainsi à partir de 3-(trifluorométhyl)benzaldehyde, 3-propoxybenzaldehyde et 3-nitrobenzaldehyde nous avons préparé les indoles différemment substitués en position 5 et 7. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

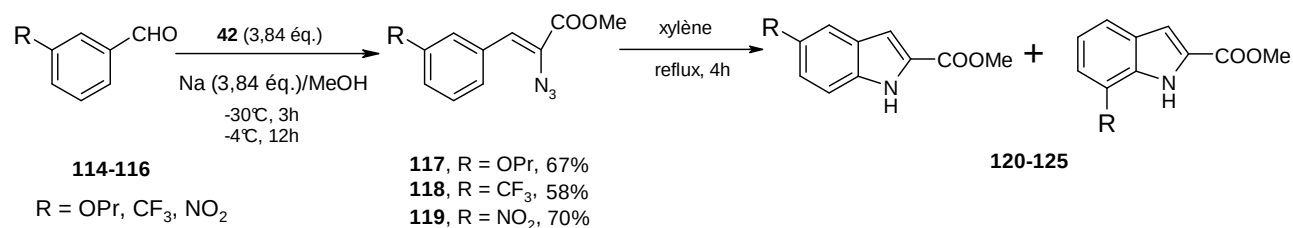


Schéma 60 : Synthèse des indoles 120-125

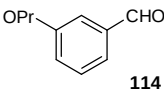
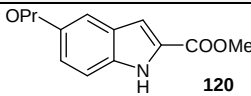
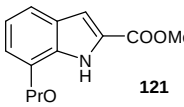
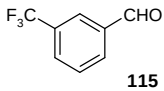
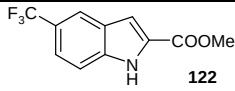
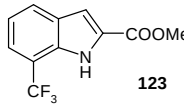
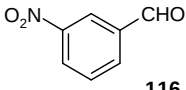
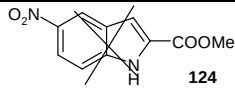
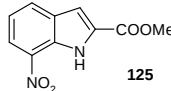
Entrée	Départ	Produits	Rendement
1	 114	 120	120, 26%
		 121	121, 34%
2	 115	 122	122, 17%
		 123	123, 28%
3	 116	 124	Non isolable
		 125	

Tableau 11 : Synthèse des produits 120-125

Lors de la dernière étape correspondant à l'utilisation des azotures **117-119**, deux isomères peuvent être à chaque fois formés. Ces réactions apparaissent dans l'ensemble limitées en rendement malgré la différence électronique des groupements attachés sur le phényle. Toutefois le produit **120** porteur d'un groupe OPr donne le meilleur rendement global (**120** + **121** 60%), les produits porteurs de groupes attracteurs, les plus faibles rendements.

De plus la séparation des isomères indoliques s'avère délicate ce qui contribue encore une fois à la diminution des rendements en produits isolés. Enfin dans le cas du dérivé nitré, les deux indoles **124** et **125** sont bien formés avec une forte proportion en composé **125**. Malheureusement celui-ci se dégrade lors de la purification et seuls 10% de **125** peuvent être obtenus.

2. Préparation des produits iodés 127-132

Pour éviter tout problème lors des iodations, nous avons directement opté pour la seconde méthode, plus douce d'iodation utilisant NaI/NCS. En effet certains des indoles synthétisés précédemment par la voie I₂/KOH n'ont fourni que peu de matière souhaitée.

Les esters **120-126** sont ensuite iodés à température ambiante dans le DMF en présence de NCS et NaI pour donner les composés **127-132** avec de rendements situés entre 70% et 93%.

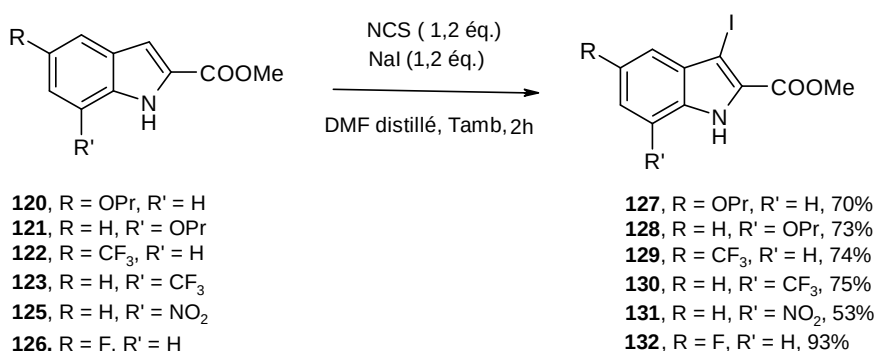


Schéma 61 : Préparation des produits iodés 127-132

3. Couplages de Suzuki entre les composés 127-132 et le trifluoroborate 87

L'ensemble des produits iodés précédents est utilisé pour les couplages de Suzuki, qui sont tous réalisés dans les conditions mentionnées dans le schéma ci-dessous.

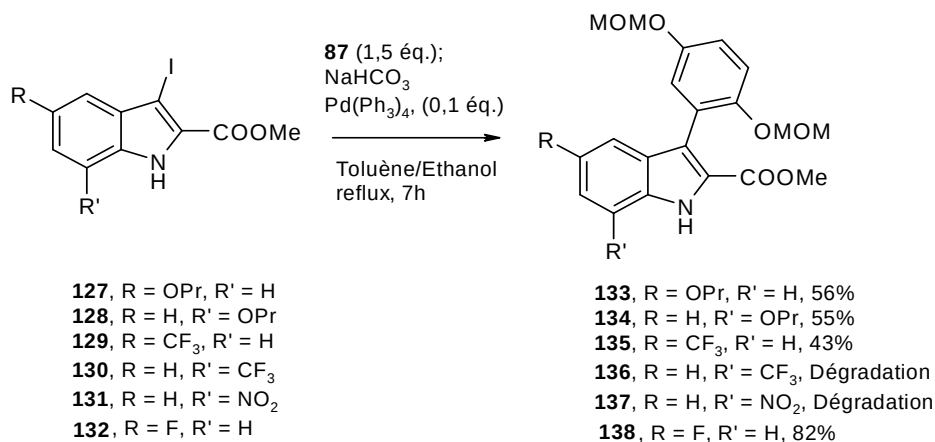


Schéma 62 : Couplage de Suzuki à partir des dérivés iodés 127-132

Une fois encore les produits substitués par un éther sur la partie phényle (**127**, **128**) ne posent pas de problème. Il en est de même avec le produit fluoré en 5 **132**. En revanche avec l'indole 5-CF₃, le rendement en produit de couplage **135** chute à 43%. De la dégradation apparaît.

Malheureusement les produits substitués en C-7 par les groupes attracteurs CF₃ et NO₂ n'ont jamais été observés. Dans ces deux cas, de la dégradation apparaît très rapidement et le peu de produit de départ **130** et **131** dont nous disposions ne nous ont pas permis de faire des essais complémentaires.

4. Obtention des lactones finales avec l'indole substitué en position 5 ou 7

En utilisant les conditions habituelles de clivage de groupement MOM (HCl gazeux dans l'éthanol) nous avons tenté les réactions tandem de déprotection des éthers et la cyclisation sur les produits **133-138**. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

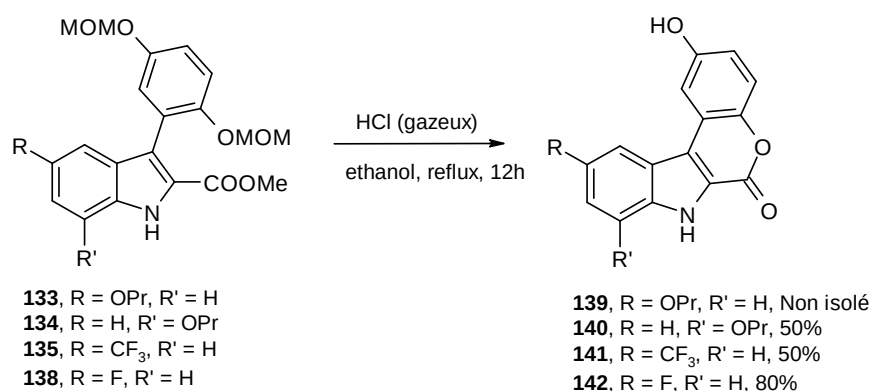


Schéma 63 : Obtention de produits finaux 139-142

Dans cette série de composés substitués en positions 5 ou 7 de l'indole, le seul composé qui n'ait pas pu être obtenu est le composé **139**, porteur d'un groupement propyloxy en position 5 de l'indole. Après 12 h de réaction nous n'avons observé que la déprotection totale des groupements MOM sans effet sur l'éther propylique. Malheureusement la lactonisation apparaît comme versatile, les produits ouverts et fermés ne pouvant être séparés. Nous avons

décidé de laisser 24 h de plus la réaction, mais malheureusement le résultat a été le même. Ce problème a déjà été rencontré auparavant pour d'autres composés (partie **I4**).

De façon surprenante, lorsque le groupe propyloxy est placé en position 7, la lactonisation a lieu et le produit **140** est isolé avec 50% de rendement. Les autres essais réalisés avec les composés trifluorométhylés et fluoro en position C-5 de l'indole ne posent pas de problème particulier et les produits attendus **141** et **142** sont isolés avec des rendements de 50 et 80% respectivement.

Cette stratégie de synthèse que nous avons adopté pour les série des indoles différemment substitué en position 4, 5, 6 et 7 nous a permis d'obtenir la plupart des produits lactoniques souhaités. L'emploi du trifluoroborate de potassium **87** s'avère être un bon choix. L'efficacité du couplage de type Suzuki a été confirmée et les produits formés sont porteurs de groupes protecteurs de type MOM dont les déprotections en conditions douces sont efficaces. De plus elles entraînent dans la majorité des cas une lactonisation spontanée. Devant ces bons résultats nous avons repris la synthèse pour les séries 5,6 oxygénées et 4,5 oxygénées pour lesquelles les premiers essais s'étaient avérés inefficaces au début de cette présentation (**partie G, 35**).

L'indole **146** avec le pont méthylènedioxy en position 5,6 est accessible commercialement. Le seul indole qui nous reste à préparer est l'indole possédant un pont méthylènedioxy en position 4,5.

M. Synthèse en série 5,6 oxygénée et 4,5 oxygénée

1. Synthèse de 6H- [1,3] dioxolo [4,5-e]indole-7-carboxylate de méthyle **145**

Nous avons utilisé les conditions habituelles de la préparation des indoles par la méthode Hemetsberger. L'indole **145** est obtenu avec un rendement faible de 18%.

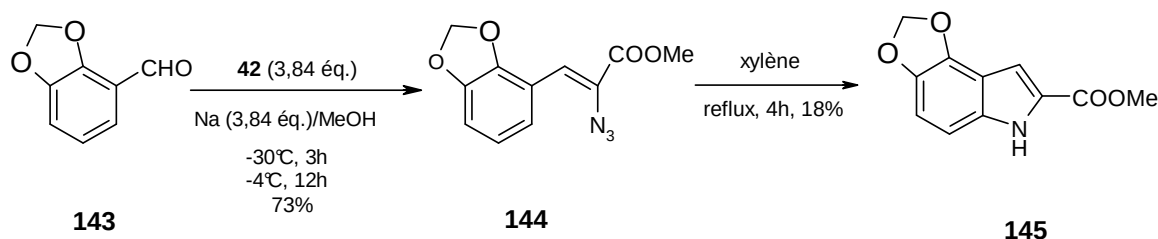


Schéma 64 : Synthèse d'indole **145**

2. Préparation des produits iodés 149 et 150

Les esters **145** et **146** sont ensuite iodés à température ambiante dans le DMF soit en présence soit en présence de NCS et NaI soit en présence d'iode en milieu basique (KOH) pour donner les composés **147** et **148** avec 50% et 30% , selon les schémas ci-dessous.

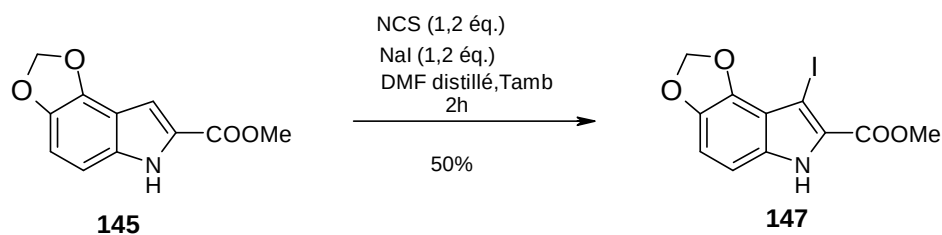


Schéma 65 : Préparation de produit iodé 147

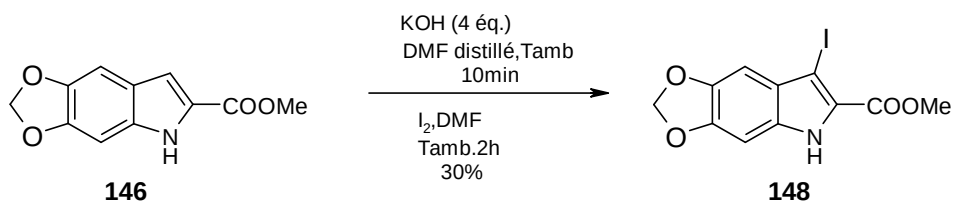


Schéma 66 : Préparation de produit iodé 148

3. Couplage de Suzuki entre les composés 147et 148 et le trifluoroborate 87

L'application des conditions habituelles de couplage de type Suzuki conduit aux produits souhaités, **149** et **150** avec 71% et 68% de rendement respectivement, comme nous pouvons le voir dans les schémas ci-dessous.

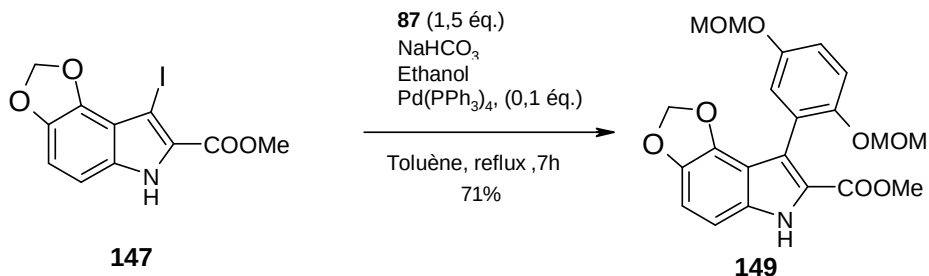


Schéma 67 : Couplage de Suzuki conduisant à 149

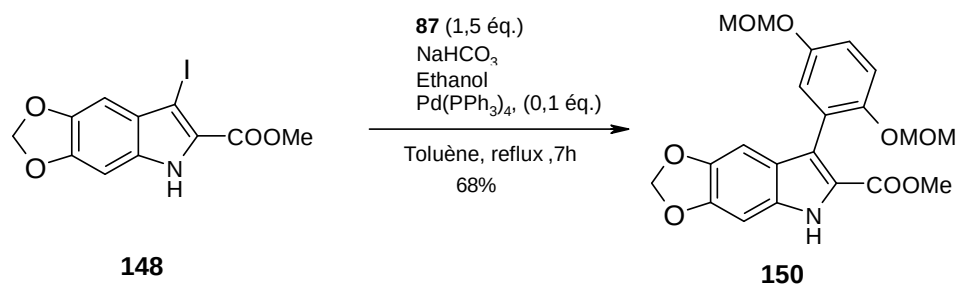


Schéma 68 : Couplage de Suzuki conduisant à 150

4. Obtention des lactones finales 151 et 152

Partant de **150**, l'emploi d'HCl gazeux dans l'éthanol conduit après 12 h au produit cyclisé **152** avec 68% de rendement. Le composé **151** n'a pu être obtenu, dans ces conditions. Seule de la dégradation est observée en faisant réagir le composé **149**. Par manque de temps, nous n'avons pas pu recommencer la synthèse de **149** pour faire varier les conditions expérimentales de déprotection / lactonisation.

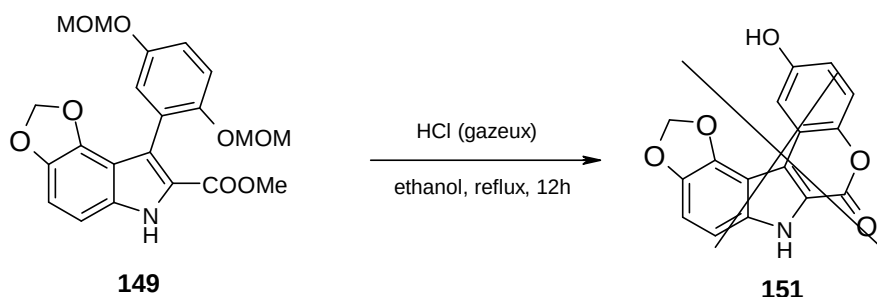


Schéma 69 : Essai d'obtention de 151

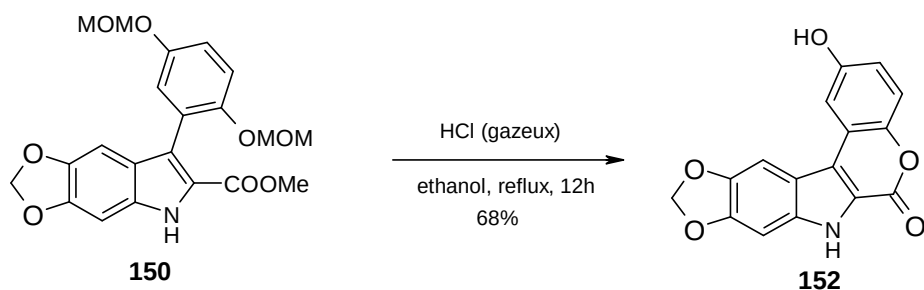


Schéma 70 : Obtention de produit 152

N. Résultats pharmacologiques

1. Etude de l'inhibition des kinases

La majorité des molécules du **tableau 12** ont fait l'objet des tests concernant l'inhibition d'un panel de kinases et plus spécialement l'inhibition de CDK1, DYR1A, CDK5 et GSK3. Comme nous avons pu voir au **paragraphe I** les évaluations ont été effectuées au laboratoire de L. Meijer à Roscoff (station biologique) par O. Lozach.

Lors des tests la roscovitine sert de références.

Résultats

Les valeurs des IC_{50} obtenues pour les différentes molécules testées sont récapitulées dans le tableau 12 suivant. Les inhibitions étant très faibles pour CDK5, il n'a pas été nécessaire d'effectuer les mesures sur CDK1, ces deux enzymes étant très proches.

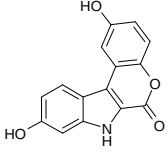
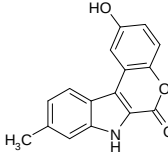
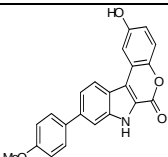
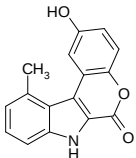
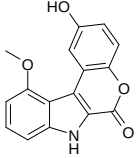
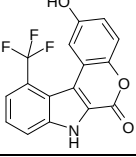
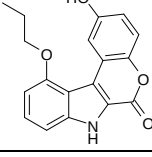
Interprétations

Rappelons que les meilleures IC_{50} sont obtenues pour les composés **15** et **38**. Ces deux composés présentent une activité d'ordre nanomolaire sur DYRK1A (74 et 67 nM respectivement). La présence de groupement hydroxyle en position 5 sur le noyau phényle permet alors d'obtenir les meilleures inhibitions. Dans le travail que nous venons de décrire, nous avons conservé, sur chaque produit, la fonction hydroxy en C5' placé sur le noyau phényle engagé dans la lactone qui semble être un prérequis pour engendrer de l'activité.

Nous avons vu qu'au niveau indolique, une substitution en C-5 par un H ou un OH permettait de conserver les activités contre les kinases (**15** et **38**). Malheureusement, toute substitution en C-6 de l'indole confirme une interdiction. Les produits **81**, **82** et **83** engendrent des inhibitions de la DYRK1A centrées sur le micromolaire, une perte d'un facteur 60 est observé et ce quelque soit le groupe utilisé (OH, CH₃, PhOCH₃).

Par contre l'introduction de substituant en position C-4 de l'indole permet une amélioration de l'inhibition des kinases, notamment l'inhibition de DYRK1A. Ainsi les composés **110** et **111**, présentent une IC_{50} de l'ordre de 660 nM, respectivement 350 nM. Pour les composés **112** et **113** nous avons observé une perte de l'activité peut être à cause du groupement *n*-propyle assez volumineux et de la forte densité électronique du groupe CF₃. Il est toutefois à noter que la substitution dans cette région amoindrit les activités mais de façon

modérée, tant que les groupes restent de taille modeste et/ou soient équipés d'un hétéroatome (type O). Enfin, les produits apparaissent plus sélectifs pour vis-à-vis de la DYRK1A vs CDK et GSK3.

Entrée	Composés	CDK1 IC ₅₀ (μM)	DYRK1A IC ₅₀ (μM)	CDK5 IC ₅₀ (μM)	GSK3 IC ₅₀ (μM)
1	 82	NT	4,3	27	40
2	 81	NT	3,3	> 100	46
3	 83	NT	> 10	> 10	> 10
4	 110	NT	0,66	> 10	5,9
5	 111	NT	0,35	≥ 10	3,3
6	 112	NT	2,1	> 10	≥ 10
7	 113	NT	1,7	> 10	8,1

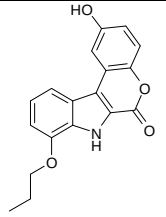
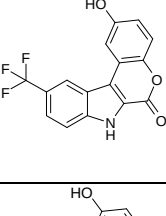
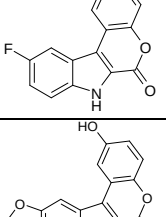
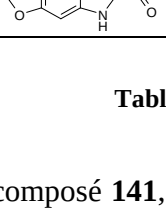
8		140	NT	5	> 10	> 10
9		141	NT	≥ 10	≥ 10	≥ 10
10		142	NT	0,21	8,4	2,5
11		152	NT	1,8	16	> 10

Tableau 12 : Résultats des tests sur CDK1,DYRK1A, CDK5 et GSK3

Le composé **141**, porteur d'un CF₃ en position 5 de l'indole n'a aucune activité sur les kinases, confirmant ainsi que les groupes lipophiles ne soient pas requis pour atteindre le maximum d'activité. Seul le composé **142** substitué en position 5 par un F (petit élément riche en électrons) engendre une amélioration de l'inhibition de DYRK1A avec une IC₅₀ de l'ordre de 210 nM. La perte n'est que d'un facteur 3 par rapport à nos références **15** et **38**. Cette activité est un peu plus sélective de GSK3 et beaucoup plus que CDK5. Dans le cas du composé **152** avec le pont méthylène empiétant sur la position C-6 de l'indole, nous pouvons observer une perte d'activité l'ensemble des kinases.

A ce stade, notre objectif est partiellement atteint. En effet les lamellarines D et N étaient connues pour inhiber les kinases CDKs, DYRK1A et GSK3 dans une gamme allant de 5 à 70 nM. Nous avons pu, par simplification structurale concevoir des molécules très actives mais les activités sont légèrement amoindries. Malgré cela, une sélectivité est atteinte ce qui peut être un facteur prépondérant pour une valorisation de ces produits.

Les CDK et la GSK3, enzymes impliquées dans les processus de cancérisation sont moins affectées par nos chefs de file **15** et **38**. En revanche une forte inhibition de la DYRK1A est trouvée.

Cette enzyme n'a pas encore été présentée. La (Dual specificity tyrosine (Y) phosphorylation Regulated Kinase 1A) est une Sérine/thréonine kinase connue pour jouer un rôle crucial dans le neurodéveloppement. Bon nombre de publications reportent que cette enzyme serait impliquée dans des mécanismes pathologiques du SNC et augmenterait la formation de plaques amyloïdes, une des causes de la maladie d'Alzheimer. De plus elle est impliquée dans l'apparition de troubles d'apprentissage et de la mémoire et dans la trisomie 21. Actuellement aucune molécule inhibant cette enzyme spécifiquement et dans la gamme du nanomolaire n'est décrite. Nos travaux sont donc précurseurs en cette matière.

Pour compléter les études biologiques des études cellulaires mais aussi sur l'ADN et sur topoisomérases ont alors été réalisées pour voir si ces produits avaient d'autres propriétés que celles présentées auparavant.

2. Evaluation de la cytotoxicité des effets ADN et topoisomérases

Aucune action de ces produits sur l'ADN ni sur topoisomérase n'a pu être décelé, malgré leur caractère plan et les fortes similitudes avec les lamellarines. Ces tests ont été réalisés dans le laboratoire du Dr A. Lansiaux (IRC Lille) que nous remercions ici.

La cytotoxicité des molécules est évaluée sur les cellules saines du fibroblaste humain (Fibro), sur les cellules cancéreuses humaines Huh7 (hépatocarcinome), Caco (carcinome du colon), MDA-MB 231 (sein), HCT 116 (colon), PC3(prostate) et NCI (poumon). Ces évaluations ont été réalisées dans le laboratoire du Dr C. Guillouzo par le Dr R. Le Guével (INSERM Rennes). Nous les remercions ici.

Les IC₅₀ reportées ci-après représentent la concentration de composé inhibant à 50% la croissance des cellules après 48 h d'incubation.

Résultats

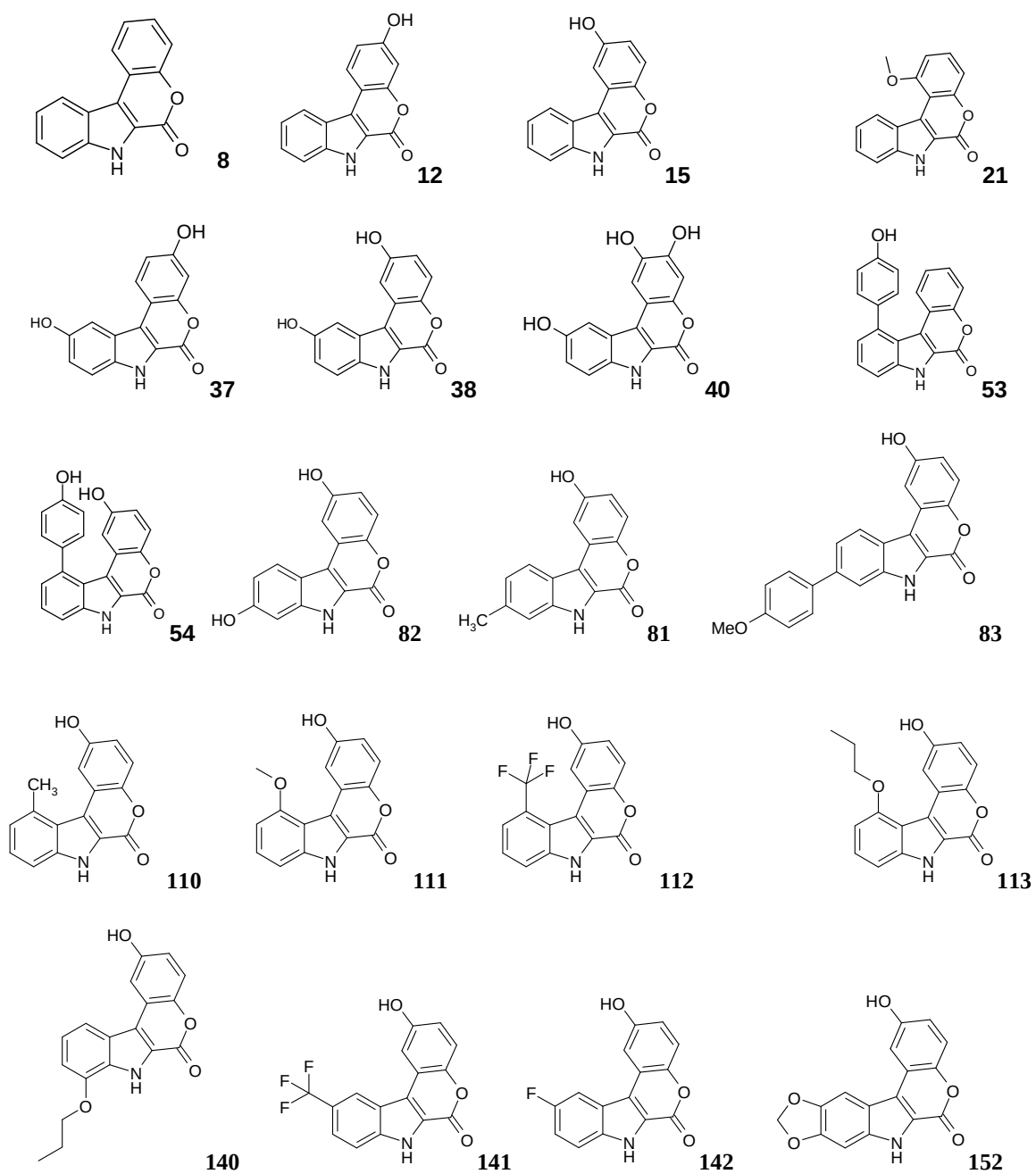


Figure 43 : Molécules testées

Les cytotoxicités des composés sur les différentes lignées cellulaires sont reportées dans le tableau suivant.

Composés IC ₅₀ (μM)	Huh7 (foie)	Caco (colon)	MDA- MB 231 (sein)	HCT 116 (colon)	PC3 (prostate)	NCI (poumon)	fibroblaste
8	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
12	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
15	>25	25	>25	>25	>25	>25	>25
21	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
37	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
38	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
40	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
53	>25	>25	>25	>25	>25	12	>25
54	>25	8	>25	15	>25	15	>25
82	>25	15	25	12	20	>25	>25
81	>25	25	>25	12	>25	20	>25
83	>25	>25	>25	>25	>25	20	>25
110	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
111	>25	7	25	12	>25	>25	>25
112	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
113	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
140	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
141	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
142	>25	>25	>25	20	>25	12	>25
152	>25	25	>25	25	25	15	>25

Tableau 13 : Cytotoxicité sur les lignées cancéreuse et saine

Nous pouvons constater qu'aucune de ces molécules n'affecte les cellules saines (fibroblastes). Elles n'induisent presque pas de toxicité sur les cellules tumorales.

Ce que nous pouvons constater c'est qu'une grosse majorité de ces composés sont presque inactifs sur les différentes lignées cellulaires testées. Les composés **15**, **38** et **110**, meilleurs inhibiteurs de DYRK1A, ne sont pas du tout cytotoxiques quelque soit la lignée utilisée. Le seul composé induisant au bout de 48 h un léger effet toxique est le composé **111**. Cet effet toxique est centré sur une dizaine de micromolaire est synonyme d'une pénétration du produit dans les cellules.

D'autres essais sont en cours pour évaluer la pénétration cellulaire. Les produits resynthétisés à l'échelle de 100 mg feront l'objet d'études particulières (cellules neuronales, animaux sains). Un développement pour les maladies du système nerveux central est à ce stade envisageable.

O. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé la synthèse d'une toute nouvelle famille de composés, analogues simplifiés de lamellarines. Les voies de synthèse proposées pour obtenir ces composés présentent la particularité d'utiliser des composés indoliques non protégés sur l'azote.

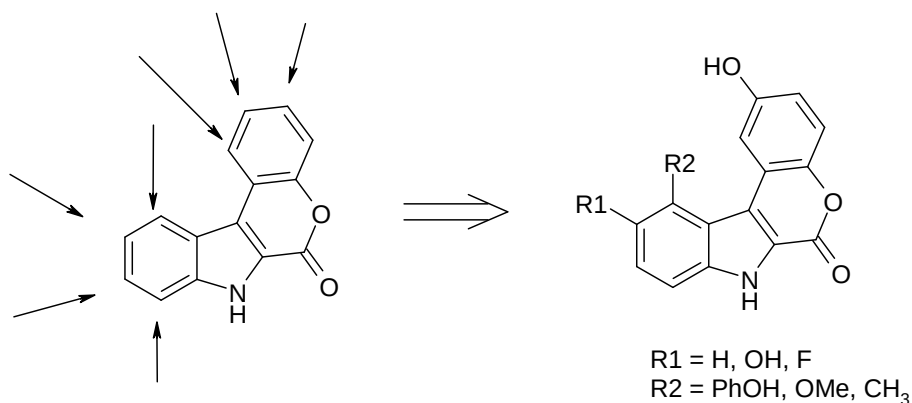
La chimie développée repose sur l'utilisation de méthodes hétérocycliques afin de créer de nouveaux motifs et d'explorer leur réactivité. Ainsi, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse qui permet d'accéder rapidement à des analogues restreints indoliques de lamellarines.

Le schéma de synthèse utilisé repose sur deux étapes clé consécutives à savoir un couplage palladocatalysé de type Suzuki utilisant à la fois des acides boroniques et des trifluoroborates de potassium et un étape de lactonisation intramoléculaire.

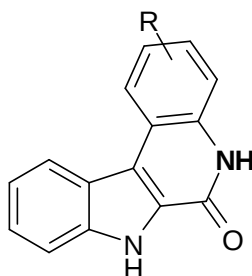
Grâce à des variations choisies et à la synthèse de Hemetsberger, nous avons pu explorer divers points structuraux et commencer à cerner les relations entre structure et activité. 7 positions, 3 sur le phényle et 4 sur l'indole ont été utilisées pour introduire divers

groupes hydrophiles, lipophiles, attracteurs ou donneurs d'électrons. Parmi les composés testés, il semble que le OH sur le phényle soit important pour générer de l'activité. Au niveau indolique, les positions 4 et 5 sont à privilégier.

Aucun des produits obtenus n'engendre de cytotoxicités sur lignées cellulaires ou d'inhibition des topoisomérases. Il semble donc que nous ayons réussi à isoler de la structure du produit naturel, les prérequis structuraux permettant d'engendrer seule l'inhibition des kinases.



Les molécules les plus actives inhibent les protéines kinases de type DYRK1A (les meilleures activités) mais aussi, de façon moindre les CDK et GSK3. L'ensemble de ces enzymes étant impliqué dans les maladies neurodégénératives, nous tournerons donc nos futurs efforts vers l'obtention de produits encore plus sélectifs et vers des produits plus solubles, capables de passer la barrière hématoencéphalique, conditions indispensable pour faire de ces produits de futurs médicaments pour les maladies du SNC.



Chapitre IV :
Pharmacomodulations de
lignanes
Inhibiteurs de topoisomérases
I et II

A. Introduction

Après avoir réussi à isoler les paramètres pour inhiber les kinases, nous nous sommes intéressés à l'inhibition des topoisomérases. Cette partie de mon travail est donc basée sur la similitude des lamellarines avec des inhibiteurs de topoisomérase de référence. Il a été réalisé en collaboration avec le Dr Y. Hajbi que je tiens à remercier ici.

Outre l'activité kinase des lamellarines, il a été montré que certaines d'entre elles possèdent de fortes activités cytotoxiques correspondant à l'inhibition, dans la gamme du nanomolaire de la topoisomérase de type I. (voir partie introduction avant).

Parmi les inhibiteurs de topoisomérases, certains d'entre eux, considérés comme chef de file possèdent des analogies structurales indéniables avec les lamellarines (camptothécine, podophyllotoxine). Elles comportent tout d'abord une structure hétérocyclique plane sur laquelle une **lactone** est attachée (**figure 43**).^{96,97,98} Les lamellarines D, K et L, les plus actives, comportent quant à elles un noyau de base de type **isoquinoline** fonctionnalisé par divers noyaux **phényles**. Ceux-ci portent soit des groupes **hydroxy**, **méthoxy** ou **méthylènedioxy**, pharmacophores retrouvés également sur les premières molécules dont nous avons fait le design. Enfin un noyau phényle pendulaire réalisant avec la partie plane un angle dièdre est présent sur certaines molécules.

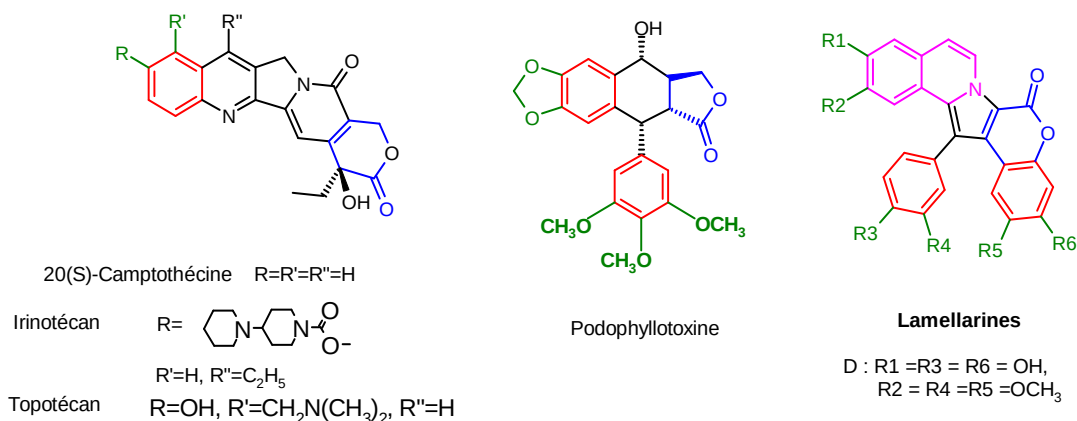


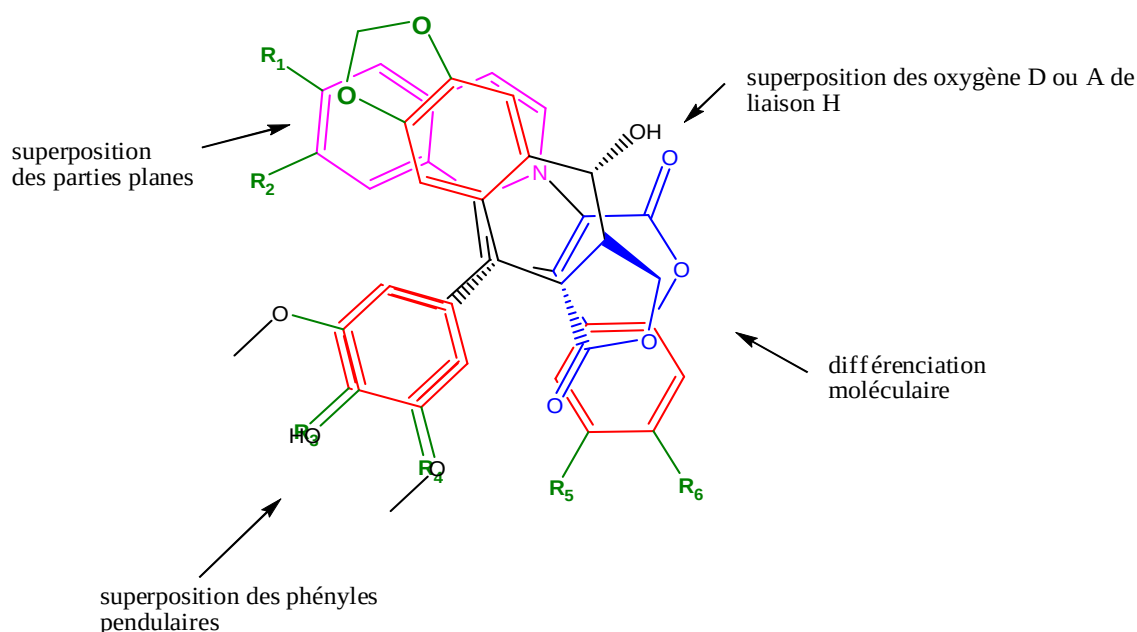
Figure 43: Quelques inhibiteurs de topoisomérase I et II possédant des groupes fonctionnels similaires.

⁹⁶ Thurston, L.S.; Irie, H.; Tani, S.; Han, F.S.; Liu, Z.C.; Cheng, Y.C.; Lee, K.H. *J.Med.Chem.* **1986**, 29, 1547-1550.

⁹⁷ Burden, D.A.; Kingma, P.S.; Froelich-Ammon, S.J.; Bjornsti, M.A.; Patchan, M.W.; Thompson, R.B.; Osheroff, N. *J.Biol.Chem.* **1996**, 271, 29238-29244.

⁹⁸ Madalengoitia, J.S.; Tepe, J.J.; Werbovetz, K.A.; Lehnert, R.K.; MacDonald, T.L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1807-1815.

Par superposition des squelettes de la podophyllotoxine et de la lamellarine D, il apparaît toutefois des différences. En effet, les molécules permettent un recouvrement optimal de la fraction plane, du phényle pendulaire et d'une fonction oxygénée, accepteur de liaison hydrogène. En revanche la lactone de la podophyllotoxine ne trouve pas son équivalent sur la lamellarine. Ce point pourrait donc être à l'origine de la différence d'action des deux produits (topo I / topo II).



Superposition de la lamellarine D et de la podophyllotoxine

Sur ces hypothèses, nous nous sommes intéressés aux analogues du squelette de la podophyllotoxine, constituant principal de la mandragore, un lignane en C18. Son noyau tétrahydronaphtalène accolé à une γ -lactone et à un dioxalane lui permet d'acquérir la structure plane essentielle à l'activité anti topoisomérase II (**figure 44**). Cependant l'apparition d'effets secondaires sérieux a conduit à la recherche d'analogues tels que les dérivés glycosylés étoposide et téniposide. D'autres structures apparentées à l'étoposide telle que la justicine B, lignane à structure aryle naphthalène, ou encore l'azatoxine, hétérolignanes dans lequel le noyau benzodioxolane de la podophyllotoxine a été remplacé par un indole,

sont également des composés dont l'activité pharmacologique reste significative (**figure 44**).

99,100,101

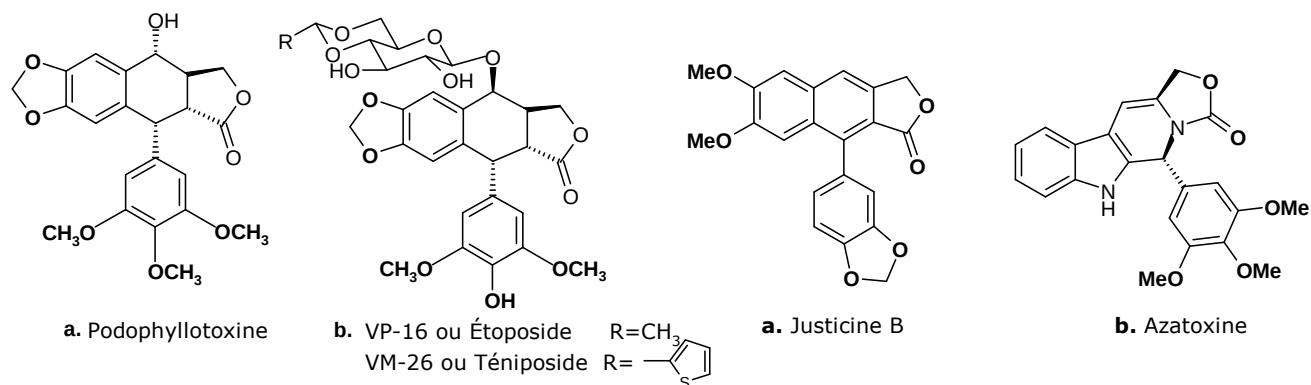
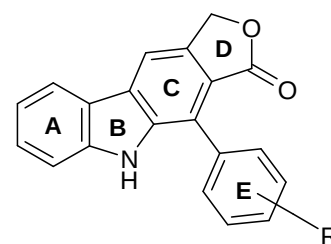


Figure 44

Voyant que le noyau tétrahydronaphtalène des lignanes pouvait être remplacé par un naphthalène ou par un indole, nous avons imaginé qu'il pourrait en être de même pour la lamellarine. Ainsi nous avons bâti une structure qui permet de conserver les éléments important à nos yeux pour l'interaction avec l'ADN mais aussi avec une stabilisation du complexe ternaire Drogue/ADN/topo, indispensable pour observer l'inhibition de l'enzyme. Ainsi nous avons conservé la lactone à cinq chaînons, le pont méthylène dioxy, le phényle pendulaire et les groupements méthoxylés ou hydroxylés qui le substituent mais utilisé l'indole comme cœur structural.

B. Objectif du chapitre

Ce chapitre a donc pour objet la recherche et le développement d'analogues de lignanes et de lamellarines possédant les motifs précédemment décrit. Nous avons ainsi choisi d'associer le motif indolique de l'azatoxine au noyau aromatique central de la justicine B, tout en préservant le groupement phényle « pendulaire » polysubstitué, présent dans tous les lignanes. La combinaison de ces



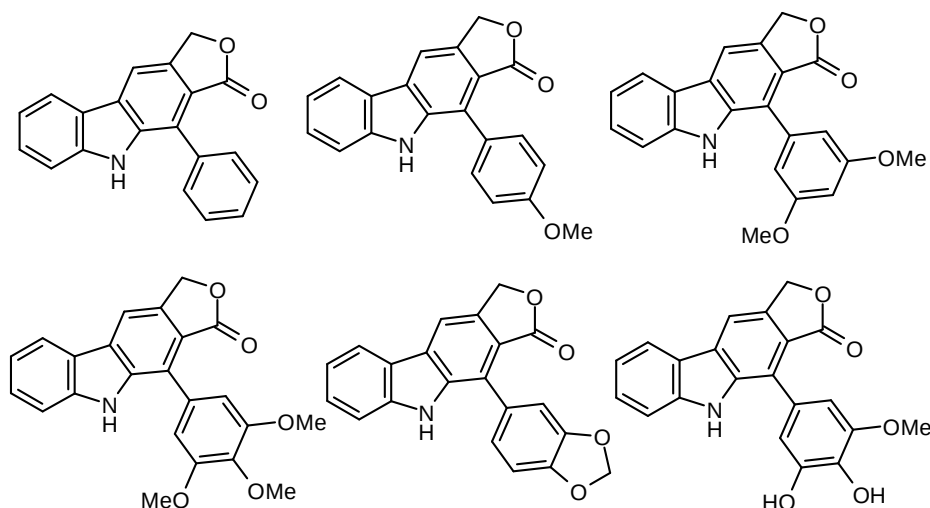
⁹⁹ Leteurtre, F.; Sackett, D.L.; Madalengoitia, J.; Kohhagen, G.; MacDonald, T.L.; Hamel, E.; Paull, K.D., Pommier, Y. *Biochem. Pharmacol* **1995**, 49, 1238-1290.

¹⁰⁰ Madrigal, B.; Puebla, P.; Pelaez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. *J.Org.Chem.*, **2003**, 68, 854-864.

¹⁰¹ Flanagan, S.R.; Harrowven, D.C.; Bradley, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5989-6001.

différents motifs à priori nécessaire à l'activité de nouveaux modèles pourrait alors engendrer une nouvelle famille de molécules bioactives.

Une pharmacomodulation supplémentaire a été envisagée. En effet la modulation du substituant R du groupement phényle « pendulaire » permettra d'obtenir, par une stratégie similaire, de nouveaux analogues de lignanes tel qu'illustre la figure ci-dessous.



C. Schéma rétrosynthétique

Afin de traiter ce projet, nous avons envisagé un schéma rétrosynthétique qui permet la préparation de la molécule souhaitée. Le pentacycle de type **V** visé est obtenu par électrocyclisation de type Diels-Alder entre un diène et un alcyne électrodéficient. Cette étape réalisée non pas en inter- mais en intramoléculaire grâce à l'ester **VI**, permet en une seule étape la formation des cycles **C** et **D** tout en orientant les cycles **A**, **B** et **E**. L'ester **VI** peut être obtenu à partir des acides propynoïques, eux-mêmes synthétisés à partir de différents benzaldéhydes.

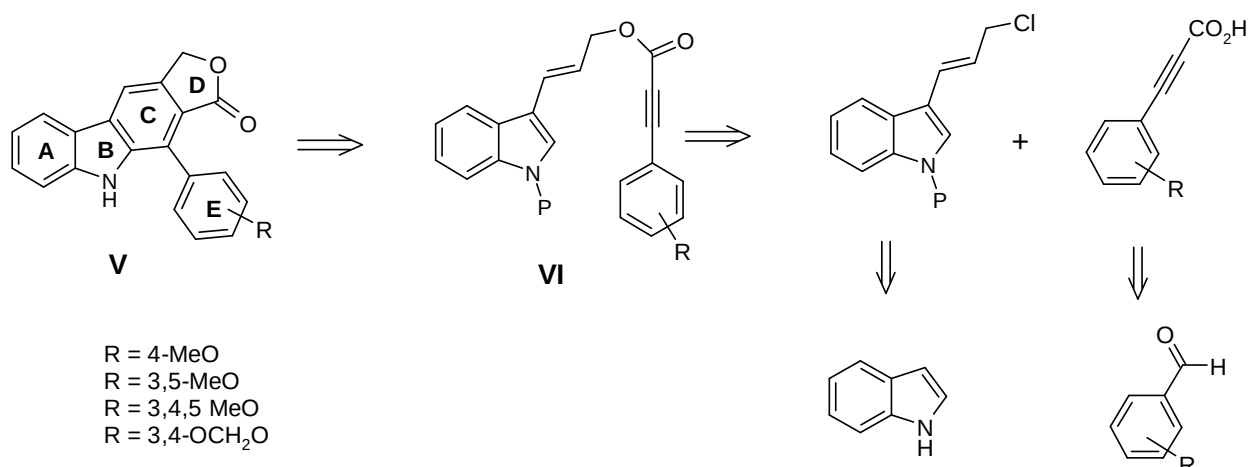


Schéma 71 : Retrosynthèse

1. Synthèse des composés de départ

1.1. Préparation des acides propynoïques

Afin de réaliser une pharmacomodulation de la molécule finale, divers benzaldéhydes commerciaux ont été utilisés : il s'agit du 4-méthoxybenzaldéhyde, du 3,5-diméthoxybenzaldéhyde, du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde, du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde et enfin du pipéronal.

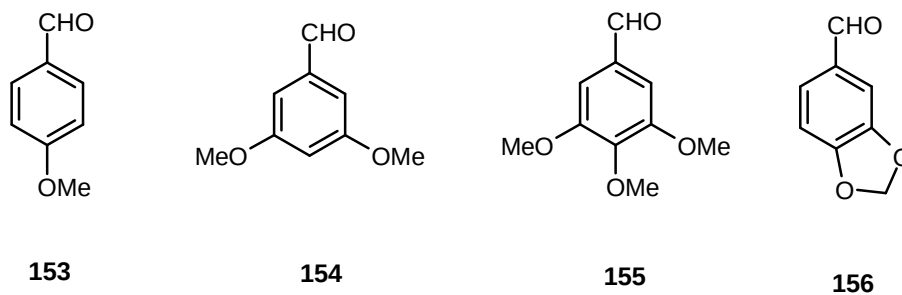


Figure 45

Les divers benzaldéhydes ont tout d'abord été traités avec un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone dans le but d'obtenir les dibromoalcènes géminés correspondants (**157-160**)^{102,103,104,105} par la méthode de Corey-Fuchs (65-88%).¹⁰⁶

¹⁰² Upasani, R.B.; Yang, K.C.; Acosta-Burrue, M.; Konkoy, C.S.; McLellan, J.A.; Woodward, R.M.; Lan, L.C.; Carter, R.B.; Hawkinson, J.E. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 73-84.

Ceux-ci sont ensuite successivement mis en présence de *n*-butyllithium puis de chloroformate de méthyle à -78°C dans le tétrahydrofurane afin de générer les esters méthyliques **161-164** (68-98%).^{107,108,109} Une saponification douce en présence de LiOH dans un mélange THF/MeOH/eau permet enfin d'accéder aux acides propynoïques désirés **165-168** (91-98%).^{110, 111, 112}

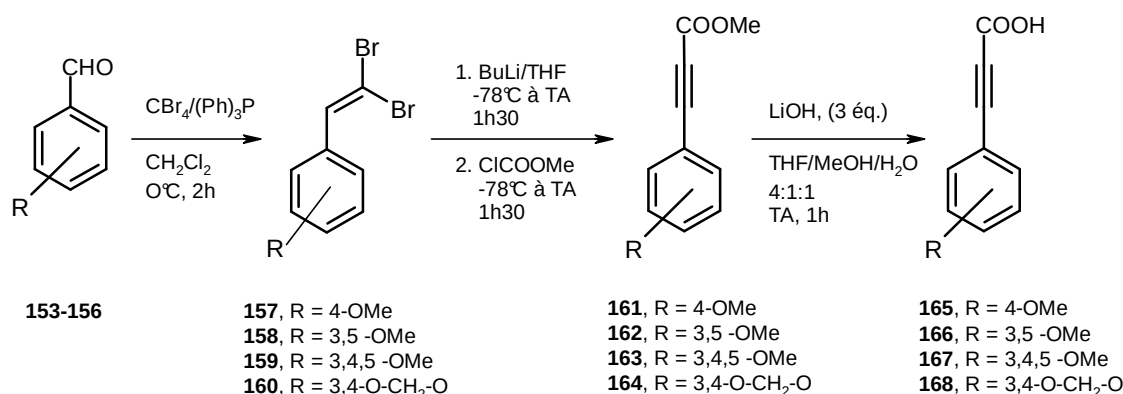


Schéma 72 : Obtention des acides

Les acides propynoïques diversement substitués correspondants ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements, **tableau 14**. Nous avons pu optimiser les rendements pour chacune des étapes. La présence de substituants électrodonneurs sur les benzaldéhydes de départ n'a eu que très peu d'influence sur les rendements des trois réactions.

- ¹⁰³ Papahatjis, D.P.; Kourouli, T.; Abadji, V.; Goutopoulos, A.; Makriyannis, A.; *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1195-1200.
- ¹⁰⁴ Pelter, A.; Ward, R.S.; Little, G.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1990**, 2775-2790.
- ¹⁰⁵ Bestmann, H.J.; Frey, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061.
- ¹⁰⁶ Chaudhari, S.S.; Akamanchi, K.G. *Synlett.* **1999**, 1763-1765.
- ¹⁰⁷ Wadsworth, D.H.; Geer, S.M.; Detty, M.R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3662-3668.
- ¹⁰⁸ Sai, H.; Ogiku, T.; Ohmizu, H.; Ohtani, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1686-1693.
- ¹⁰⁹ Bonnin, C.M.; Calby, P.A.; Freeman, C.; Waerd, A.D. *Aust. Chem. J.* **1979**, *32*, 833-847.
- ¹¹⁰ Das, J.P.; Roy, U.K.; Roy, S. *Organometallics* **2005**, *24*, 6136-40.
- ¹¹¹ Tanoguchi, M.; Kashima, T.; Saika, H.; Inoue, T.; Raimoto, M.; Yamagushi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 68-72.
- ¹¹² Lu, X.; Zhu, G. *Synlett* **1993**, 68-70.

Dibromés	Rendement (%)	Esters	Rendement (%)	Acides	Rendement (%)
157	83	161	98	165	94
158	70	162	75	166	99
159	65	163	75	167	93
160	88	164	68	168	98

Tableau 14 : Préparation des acides propynoïques 165-168

1.2. Préparation de l'halogénure allylique 173

Nous avons choisi de protéger l'indole 3-carboxaldéhyde commercial **169**¹¹³ par un groupement benzènesulfonyl pour conduire au composé **170** (84%). D'autres groupes protecteurs avaient déjà été utilisés au laboratoire mais des problèmes de déprotection, survenus en fin de synthèse, ont montré que le groupement benzènesulfonyl était le plus adapté à notre stratégie. Une réaction de Wittig sur le composé **170** a permis ensuite d'accéder à l'ester méthylique conjugué **171** avec un rendement de 70%. La conversion de celui-ci en alcool allylique **172** est effectuée quantitativement par réduction au DIBAL-H à 0°C. Une substitution de la fonction hydroxyle est ensuite réalisée avec le chlorure de thionyle en présence de benzotriazole afin de former le chlorure allylique **173** avec un rendement quantitatif.

¹¹³ Buchheit, K.-H.; Gamse, R.; Giger, R.; Hoyer, D.; Klein, F.; Kloeppner, E.; Pfannkuche, H.-J.; Mattes, H. J. *Med. Chem.* **1995**, *38*, 2331-2338.

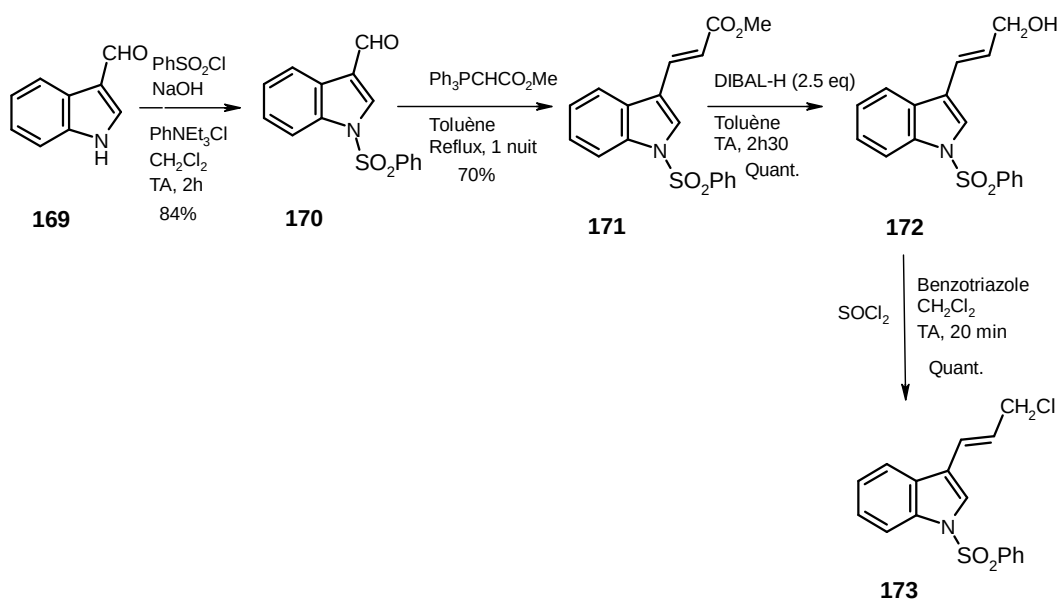


Schéma 73 : Préparation de l'halogénure allylique indolique 173

2. Substitution nucléophile : formation des esters

Plusieurs méthodes de couplage de l'halogénure allylique avec l'acide propynoïque ont été tentées sans succès lors de travaux réalisés précédemment au laboratoire. La méthode la plus efficace mise en œuvre fut celle réalisée en milieu basique faible en présence de NaHCO_3 dans le DMF durant 48 h à température ambiante. L'ester obtenu est très sensible à divers facteurs comme l'air, la lumière et l'eau. La réaction doit donc se faire sous argon à l'abri de la lumière puis le composé doit être conservé à -78°C sous argon et ne se conserve pas plus de 12 h.

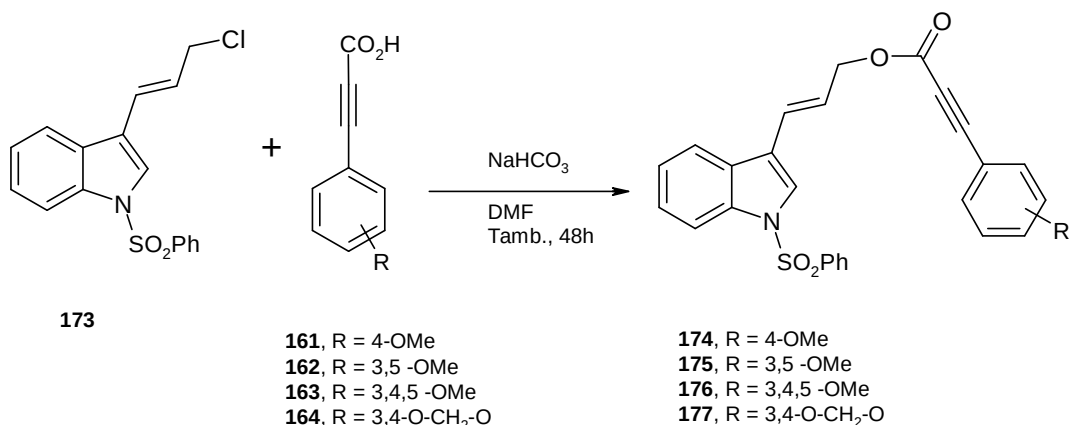


Schéma 74 : Préparation des esters 174-177

Le couplage entre le composé chloré allylique et l'acide a donc été effectué avec les quatre acides dont nous disposions. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Acide	Chloré allylique	Rendement (%) 48h	Produit
165	173	96	174 (4-OMe)
166		74	175 (3,5-OMe)
167		98	176 (3,4,5-OMe)
168		81	177 (3,4-O-CH ₂ -O)

Tableau 15: Obtention des produits 174-177

Puisque le produit chloré se dégrade facilement, une catalyse par l'ajout de iodure de potassium a été tentée afin de réduire le temps de réaction. Le composé iodé allylique n'avait pas pu être synthétisé car il était instable. La substitution du chlore par l'iode aurait pu alors se faire *in situ* avant l'attaque du carboxylate. Malheureusement, l'ajout du iodure de potassium n'a pas accéléré la réaction.

3. Cyclisation et aromatisation

Cette réaction de cyclisation de type Diels-Alder sous micro-onde a déjà été mise au point par optimisation complète des conditions d'irradiation (T°, durée et concentration). Selon l'étude, la cyclisation se fait donc à 150°C dans le toluène pendant 1 heure avec une dilution comprise entre 10 et 15 mmol.L⁻¹. La même réaction réalisée en conditions thermique classique est très longue et les milieux réactionnels difficilement purifiables.

Cette réaction d'électrocyclisation de type [4+2] engendre également la formation de la lactone. Afin de simplifier les purifications, nous avons directement engagé les cycloadduits dans une réaction d'oxydation en présence d'*o*-chloranile, obtenant donc après cette séquence les composés **182-185**.

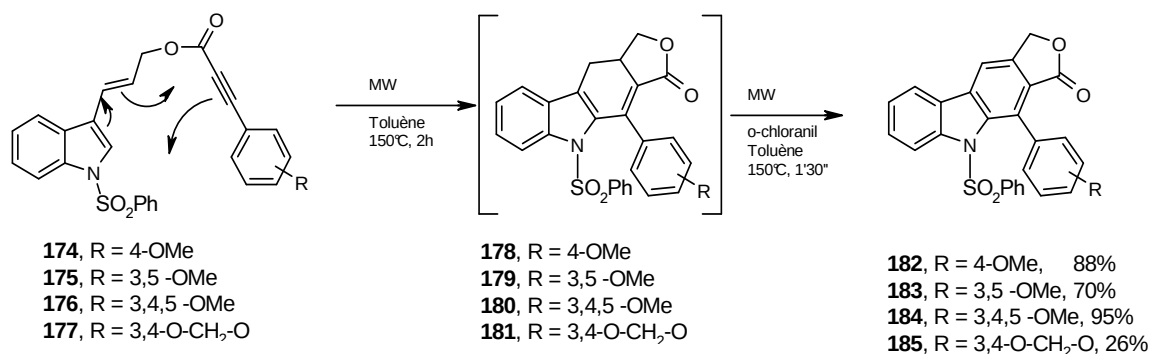


Schéma 75 : DA et aromatisation

La cyclisation et l'aromatisation des composés **174** à **177** peuvent donc être réalisés « one pot » avec des rendements satisfaisants sur les deux étapes (schéma 75). Il est néanmoins possible d'améliorer le rendement total de la réaction et de faciliter la purification ultime en cristallisant le produit intermédiaire dans de l'éther diéthylique avant de le remettre rapidement en réaction. En effet, la stabilité des cycloadduits est toute relative. Les produits intermédiaires de type dihydrocarbazole se conservent peu aisément et s'oxydent à l'air. Un micro-traitement intermédiaire permet d'éviter l'accumulation des dégradations observées lors de la cyclisation avant l'aromatisation. Cela nous a aussi fourni l'occasion d'isoler certains de ces intermédiaires qui ont pu être caractérisés par RMN.

4. Déprotection finale

Plusieurs méthodes classiques de déprotection des indoles **182** à **185** ont été tentées au laboratoire notamment dans des conditions basiques plus ou moins douces notamment celles en présence de KOH, de Bu₄NF ou encore K₂CO₃. En fin de synthèse, le groupement protecteur indolique est ôté par action du TBAF, cette dernière opération conduit aux furocarbazoles recherchés **186-189**.

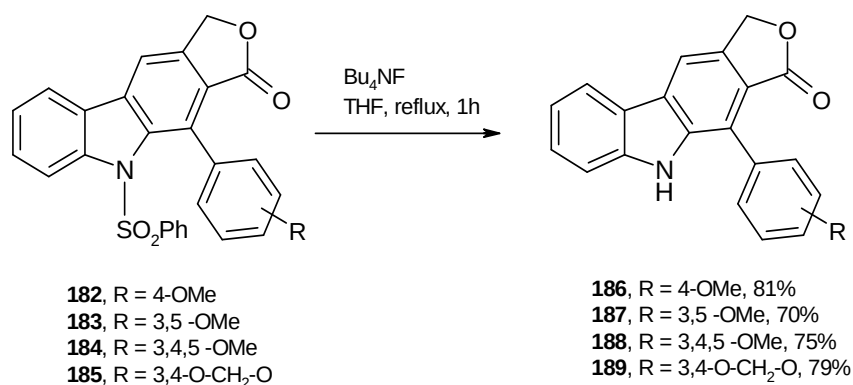


Schéma 76 : Obtention des produits finaux 186-189

Pour la première fois nous avons tenté, pour se rapprocher plus de la structure de l'étoposide, une déméthylation de dérivé 3,4,5-triméthoxy **188** en utilisant une quantité équimolaire de BBr_3 dans le DCM. Si la réaction est réalisée à température ambiante un mélange de produits déméthylés est obtenu. Par contre si la réaction est réalisée à -78°C nous avons obtenu le composé **190**, doublement déprotégé avec 55% de rendement.

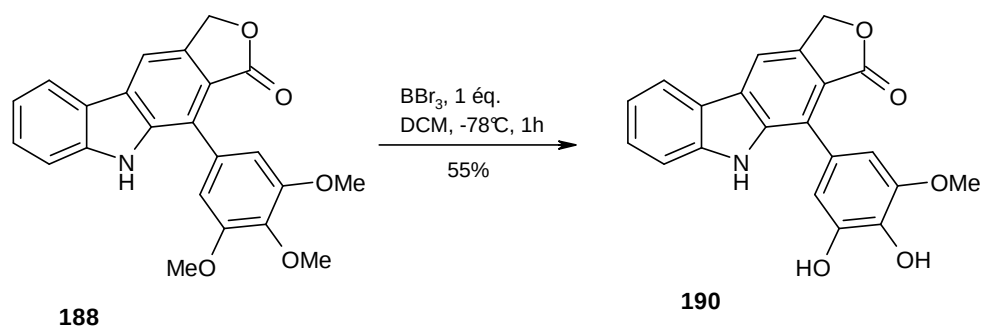


Schéma 77 : Obtention du produit 190

D. Résultats pharmacologiques

1. Etude de la liaison des molécules à l'ADN

Par mesure des températures de dénaturation thermique

L'étude des températures de dénaturation thermique permet d'évaluer l'interaction des molécules avec l'ADN en mesurant leur capacité à stabiliser la double hélice d'un polynucléotide, dans notre cas la celle du poly(dAdT)₂. Cette étude est menée par absorption spectroscopique U.V.

Le polynucléotide possède une température propre pour laquelle les deux brins d'ADN ne s'ont plus liés, cette température est appelée température de dénaturation (T_m). Lorsque une molécule forme un complexe avec le polynucléotide, la température de dénaturation est supérieure à celle du polynucléotide seul.

Donc en mesurant pour un composé donné la différence de température de dénaturation (ΔT_m) entre le complexe (molécule-ADN) et l'ADN libre, nous pourrions évaluer l'influence du composé sur la double hélice du polynucléotide et la quantifier. En effet, plus l'affinité du composé pour le polynucléotide est élevée, plus la différence de température est importante.

Des courbes *variation relative de l'absorbance = f (température)* des complexes (molécule-ADN) sont alors tracées, permettant de mesurer ΔT_m à partir de la courbe de référence du polynucléotide seul

$$\Delta T_m = T_m (\text{complexe molécule-ADN}) - T_m (\text{ADN libre})$$

La valeur de ΔT_m est mesurée au point d'inflexion de la courbe. Deux types de courbes peuvent alors être distinguées :

- des courbes avec un seul point d'inflexion.
- des courbes avec deux points d'inflexion.

Les courbes avec un seul point d'inflexion sont représentatives des composés ne possédant qu'une seule valeur de ΔT_m et donc qu'un seul mode de liaison au polynucléotide.

A l'inverse, pour les courbes à deux points d'inflexion, il existe deux valeurs de ΔT_m , soit deux modes différents de liaison à l'ADN.

Peuvent également être tracées des courbes : $\Delta T_m = f(\text{composé/polynucléotide})$ avec un rapport composé/polynucléotide croissant.

Conditions expérimentales

Le poly(dAdT)₂ est incubé avec le composé selon un rapport composé/polynucléotide croissant. Puis les mesures sont effectuées en milieu tampon BPE à pH = 7,1 (6 mM Na₂HPO₄, 2 mM NaH₂PO₄, 1 mM Na₂EDTA) dans des cuves de quartz de 1cm d'épaisseur, à 260 nm de longueur d'onde et avec une montée en température de 1°C/min.

Résultats et graphe

Les ΔT_m obtenues pour chaque composé sont reportées dans le tableau suivant.

Molécules	ΔT_m (°C)
Composé 186	0
Composé 187	0
Composé 188	0
Composé 189	0
Composé 190	0

Tableau 16 : Variation de la température de dénaturation

Nous pouvons observer dans ce tableau que nos molécules ne présentent pas de liaison à l'ADN, la température n'a pas été modifiée une fois que l'acide nucléique a été incubé avec tous ces composés.

2. Inhibition de la topoisomérase II

L'inhibition de la topoisomérase II est testée *via* l'ADN du plasmide pUC19 en présence de concentrations croissantes en composé testé. L'inhibition des différents

composés est comparée à celle de l'étoposide, un des meilleurs inhibiteurs de la topoisomérase II.

Principe

Sur gel d'agarose, les molécules les plus grosses migrent peu et se retrouvent en bas du gel tandis que les molécules de petite masse molaire migrent en haut du gel.

A l'état natif, l'ADN est sous forme superenroulée (ligne DNA) et se retrouve donc en bas du gel. Mais lorsqu'il est incubé avec la topoisomérase II, celui-ci se retrouve sous forme relaxé. (ligne Topo II) ce qui conduit après coupure à la protéinase K à des morceaux de taille plus ou moins grande.

Plus l'inhibiteur de topoisomérase est fort, moins la topoisomérase peut religaturer les brins après coupure et plus les morceaux d'ADN obtenus après traitement à la protéinase K sont petits, donc plus ils migreront haut sur la plaque.

Conditions expérimentales

L'ADN plasmidique (120 ng) est incubé avec le composé pendant 45 minutes à 37°C puis 30 minutes à 50°C avec 4 unités de topoisomérase II (Topogen Inc) et ce pour les différentes concentrations indiquées (en μM). La réaction est ensuite arrêtée avec du SDS (dodécylsulfate de sodium) puis traitée avec la protéinase K. L'ADN est alors analysé par électrophorèse sur gel d'agarose, qui est révélé avec du bromure d'éthidium et photographié sous UV.

L'ADN est incubé avec de l'étoposide à 20 μM (ligne notée ETO 20 μM sur les graphes A, B ci-dessous) ou sans composé, avec uniquement la topoisomérase II (lignes notées TopoII). L'ADN plasmidique est également déposé seul sur la plaque (lignes notées DNA). Ces trois lignes servent de référence.

Dans un premier temps, tous les composés sont testés pour 2 concentrations : 20 et 50 μM (graphe A). Puis les deux composés les plus actifs sont analysés sur une gamme de concentration plus large (graphe B).

Légendes

Sc (supercoiled) : ADN superenroulé ; Rel (relaxed) : ADN relaxé ; Nck (nicked) : ADN complètement clivé

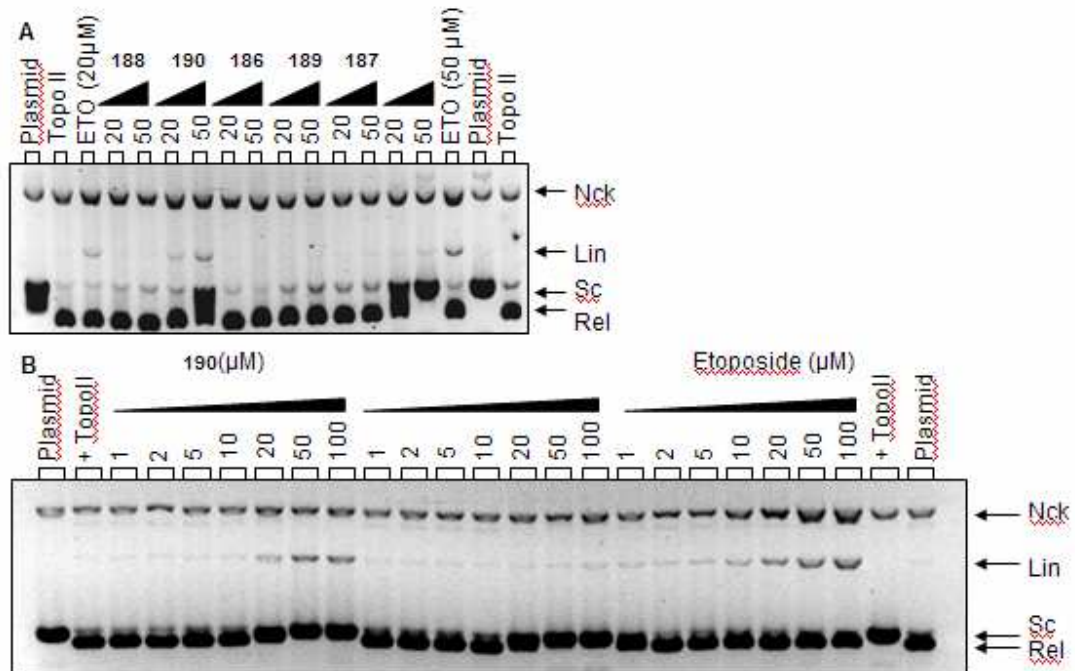


Figure 46 : Evaluation par électrophorèse sur gel d'agarose de l'inhibition de la relaxation de l'ADN par la topoisomérase II

Interprétations

Nous voyons sur le graphe A que parmi toutes les 5 molécules testées la seule molécule inhibiteur de la topoisomérase II est la molécule **190**, semblent être ainsi efficace que l'étoposide.

(la seule molécule pour laquelle une bande au niveau d'ADN linéaire est observée).

Afin d'analyser les résultats plus finement, une nouvelle gamme de concentration a été réalisée pour la molécule **190** (graphe B). Nous pouvons observer l'efficacité de cette molécule comme inhibiteur de la topoisomérase II. Par contre cette inhibition est indépendante de la capacité de former une liaison à l'ADN de cette molécule.

3. Evaluation de la cytotoxicité

Pour mieux comprendre la relation entre l'inhibition de la topoisomerase II et la cytotoxicité nous avons testé la cytotoxicité de la molécule **190** sur les cellules cancéreuses HL-60 et HL-60/MX2 résistante à la mitoxantrone.

Conditions expérimentales

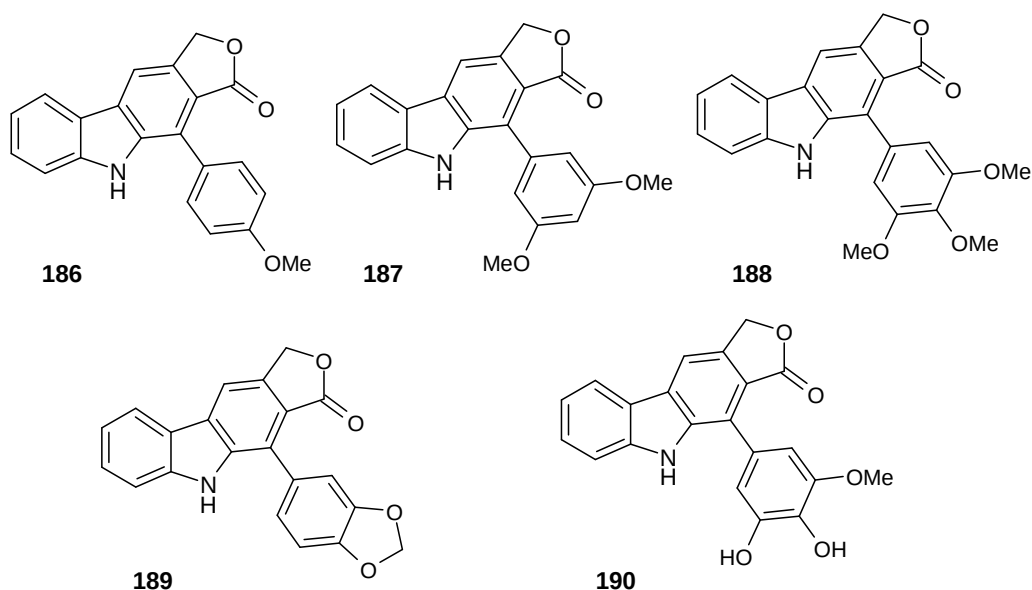
Les IC_{50} représentent la concentration de composé inhibant à 50% la croissance des cellules HL-60 après 72 h d'incubation.

Interprétation

Une fois évalué sur la variété de cellule HL-60, le composé **190** a montré une forte cytotoxicité ($IC_{50} = 150$ nM), plus forte que l'étoposide ($IC_{50} = 490$ nM). Cette molécule a révélé une toxicité sur les cellules cancéreuses HL-60/MX2 ($IC_{50} = 170$ nm). Par contre, aucune relation significative n'a été trouvée entre la cytotoxicité et l'inhibition de la topoisomerase II. Il existe certainement un autre mécanisme cellulaire impliqué dans la mort des cellules.

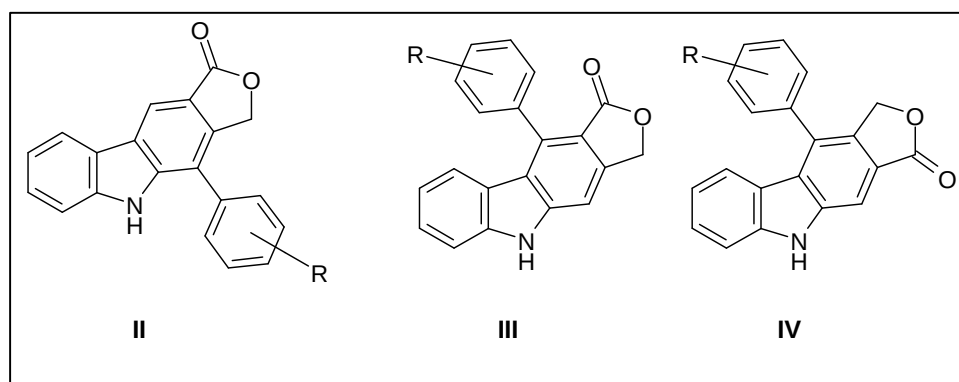
E. Conclusion

Au cours de ce chapitre, une méthode de synthèse d'analogues en série indolique de lignanes a été mise au point notamment en optimisant les étapes de cyclisation et de déprotection finale. Par ce schéma réactionnel, la pharmacomodulation de la structure de départ a permis de synthétiser de cinq nouvelles molécules potentiellement actives contre les topoisomérase I et II.



D'après les résultats pharmacologiques le composé **190** est un composé particulièrement intéressant. Il ne forme pas une liaison avec l'ADN, mais est un très fort inhibiteur de la topoisomérase II. D'une autre part, le composé **190** présente un effet cytotoxique plus important que l'étoposide et semble indépendant à l'inhibition du topoisomérase II. Après tout, le développement de cette molécule pourrait être intéressant en raison du spectre différent de l'action de l'étoposide qui est fréquemment prescrit en oncologie.

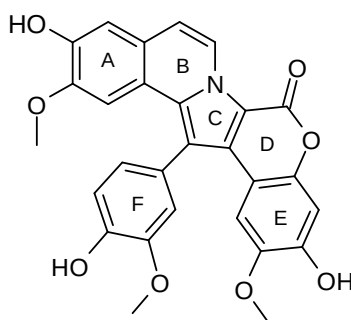
Il reste cependant d'autres pharmacomodulations à explorer, par exemple celles sur le noyau benzénique de l'indole. Enfin, la méthode développée permettra l'étude et la synthèse d'autres analogues des lignanes.



Conclusion Générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail consistait en l'établissement d'une méthodologie de synthèse novatrice permettant l'obtention en un minimum d'étapes des analogues simplifiés de lamellarines afin d'en étudier l'inhibition des kinases, la cytotoxicité, l'intercalation à l'ADN.



Lamellarine D

D'un point de vu chimique, nous avons, dans un premier temps, participé à la préparation d'une toute nouvelle famille de composés, qui conserve l'enchaînement BCDE de la lamellarine. Les voies de synthèse proposées pour obtenir ces composés présentent la particularité d'utiliser des composés indoliques non protégés sur l'azote.

La chimie développée repose sur l'utilisation de méthodes hétérocycliques afin de créer de nouveaux motifs et d'explorer leur réactivité. Ainsi, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse qui permet d'accéder rapidement à des analogues restreints indoliques de lamellarines.

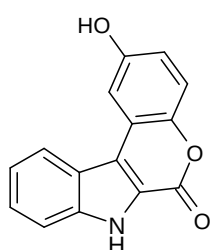
Le schéma de synthèse utilisé repose sur deux étapes clé consécutives à savoir un couplage palladocatalysé de type Suzuki utilisant à la fois des acides boroniques et des trifluoroborates de potassium et un étape de lactonisation intramoléculaire.

Grâce à des variations choisies et à la synthèse de Hemetsberger, nous avons pu explorer divers points structuraux et commencer à cerner les relations entre structure et activité.

Dans un second temps, nous avons préparé une autre famille de composés, qui conserve le noyau pendulaire F, la lactone D et l'encombrement des cycles ABC. Ainsi, nous

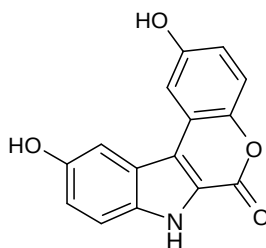
avons accédé à des analogues indoliques de lamellarines au moyen d'une réaction de Diels-Alder suivi d'une étape d'aromatisation.

D'un point de vue pharmacologique, nous avons débouché par ailleurs sur des composés extrêmement prometteurs comme inhibiteur de la kinase DYRK1A (activités nanomolaire) pour la première famille d'analogues des lamellarines et un très fort inhibiteur de la topoisomérase II pour la deuxième famille préparée. Les meilleurs inhibiteurs de DYRK1A sont les composés **15** et **38** avec le groupement OH en position 5 sur le phényle et le composé **190** est le fort inhibiteur de la topoisomérase II. D'une autre part, le composé **190** présente un effet cytotoxique plus important que l'étoposide et semble indépendant à l'inhibition du topoisomérase II. $IC_{50} = 67$ et $IC_{50} = 74$ nM



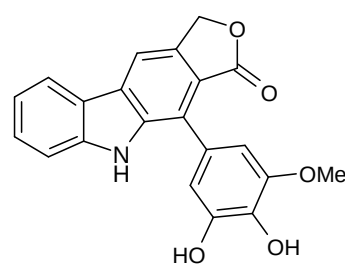
15

IC_{50} (DYRK1A) = 74 nM



38

IC_{50} (DYRK1A) = 67 nM



190

Partie Expérimentale

Méthodes générales

Manipulations en conditions anhydres

Les manipulations nécessitant des conditions anhydres sont réalisées dans de la verrerie flambée, sous atmosphère inerte (argon) et avec des solvants distillés.

Les solvants sont conservés sur tamis moléculaire 3 Å après avoir été distillés selon les méthodes décrites par Perrin et Armarego.¹¹⁴

- Le THF est distillé sur sodium / benzophénone.
- Le toluène, le DMF et le DCM sont distillés sur CaH₂.

Suivi des réactions et purification

Le contrôle des réactions s'effectue par CCM (Chromatographie sur Couche Mince) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60F₂₅₄ (0,2 mm d'épaisseur). La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe UV à 254 nm ou 365 nm.

Les séparations sur colonnes chromatographiques sont effectuées sur gel de silice Merck (GEDURAN SI 60 ; 0,063-0,200 mm). .

Analyses des produits

- Les points de fusion sont mesurés sur un banc Kofler.

¹¹⁴ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. Purification of laboratory chemicals 3^{ème} ed. Pergamon Press, 1988, 391 pages.

- Les spectres IR sont réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier de type FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10.

Les longueurs d'ondes des bandes caractéristiques sont exprimées en cm^{-1} .

- Les spectres de masse (MS) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000. Les échantillons sont ionisés par une méthode Ion Spray (IS) en mode positif ou négatif.

- Les échantillons RMN ont été réalisés dans CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$. Les spectres RMN sont enregistrés à 250 MHz pour le proton (^1H) et à 62,89 MHz pour le carbone (^{13}C) à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance DPX 250 ou à 400 MHz pour le proton et 100,6 MHz pour le carbone, à l'aide d'un appareil Bruker Avance 400.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant¹²² et de noyau :

- pour le proton : TMS (0 ppm) dans le CDCl_3 .

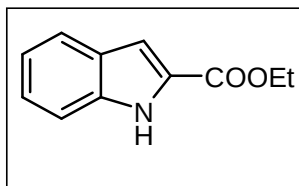
Signal du solvant résiduel (2,0 ppm) dans le $\text{DMSO-}d_6$.

- pour le carbone : CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).

$\text{DMSO-}d_6$ (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les attributions proton et carbone sont confirmées par des expériences COSY (corrélation H/H), HSQC (corrélation H/C courte distance) et HMBC (corrélation H/C longue distance).

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), triplet (**t**), doublet de triplet (**dt**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).



C₁₁H₁₁NO₂
MM = 189.22
Aspect : solide jaune

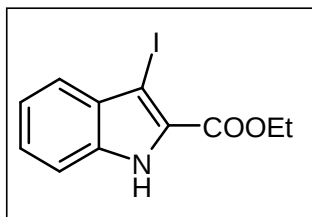
Indole 2-carboxylate d'éthyle (2) ¹¹⁵

Dans un monocol de 250 ml, 10.0 g (62,05 mmol, 1,0 éq.) de **1** sont dissous dans 100 ml de EtOH. Puis 5.0 ml (93,07 mmol, 1,5 éq.) de H₂SO₄ sont introduits goutte à goutte et le mélange est chauffé à reflux pendant 24h. Après retour à Tamb, le précipité est filtré sur fritté, lavé avec 2 x 50 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 30 ml d'eau . Après séchage sous vide, 10,575 g du composé **2** est récupéré sous forme de solide jaune avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.42 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.1Hz) ; 4.42 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 7.15 (t, 1H, H₅, *J* = 8 Hz) ; 7.22-7.23(m, 1H, H₃) ; 7.32 (t, 1H, H₆, *J* = 8.2 Hz) ; 7.43 (d, 1H, H₇, *J* = 7.4 Hz) ; 7.69 (d, 1H, H₄, *J* = 8.0 Hz) ; 8.98 (sl, 1H, NH) .

Rf : 0.39 (EP/ AcOEt ; 8/2) .

¹¹⁵ Breteche, A. ; Duflos, M. ; Dassonville, A. ; Nourrisson, M.-R. ; Brelet, J. ; Le Baut, G ; Grimaud, N. ; Petit, J.-Y. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2002**, 415-424.



C₁₁H₁₀INO₂
MM = 315.11
Aspect : solide blanc

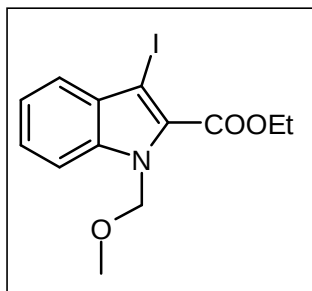
3-Iodo-1H-indole 2-carboxylate d'éthyle (3) ¹¹⁶

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 5.0 g (26,42 mmol, 1 éq.) de **1** et 5,9 g (105,7 mmol, 4,0 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 25 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 6,7 g (26,42 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 15 ml de DMF, distillé est introduite goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution de 300 ml de solution aqueuse saturée en NaHSO₃, 8.0 ml d'ammoniac à 30% et 86 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 6,274 g du composé **3** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.47 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.2Hz) ; 4.46 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.2 Hz) ; 7.23-7.26 (m, 1H, H₅) ; 7.38-7.39 (m, 2H, H₆/H₇) ; 7.57 (d, 1H, H₄, *J* = 10.0 Hz) ; 9.26 (sl, 1H, NH).

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).

¹¹⁶ Eur.Pat. EP1314733 A1 20030528



C₁₃H₁₄INO₃

MM = 359.17

Aspect : solide marron

3-Iodo-1-N-méthoxyméthylindole 2-carboxylate d'éthyle (4)

Dans un ballon de 250 ml, 950 mg (40 mmol, 1,3 éq.) de NaH (60% dans l'huile) sont agités, sous argon, à 0°C, dans 68 ml de DMF. Après ajout sur 50 min d'une solution de 6.0 g (19,03 mmol, 1 éq.) de **3** dissous dans 75 ml de DMF, le mélange est agité à 0°C pendant 30 min puis 6.0 ml (76,12 mmol, 4 éq.) de chlorure de méthylméthyléther sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures supplémentaires puis hydrolysé avec 15 ml d'eau glacée. Le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 2x 30 ml d'eau et séché sous vide pour donner 5,012 g du composé **4** avec un rendement 80%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.27 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 4.5 Hz) ; 3.03 (s, 1H, CH₃(MOM)) ; 4.25 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 4.5 Hz) ; 5.69 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 7.04 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 4.6 Hz) ; 7.18 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 4.5 Hz) ; 7.27 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.2 Hz) ; 7.36 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.2 Hz).

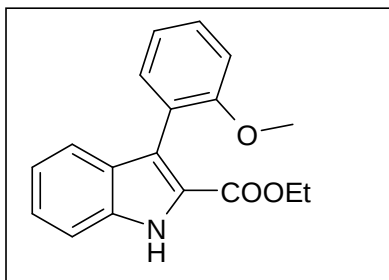
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃)_{ester} ; 56.0 (CH₃)_{MOM} ; 61.4 (CH₂)_{ester} ; 70.0 (CH₂)_{MOM} ; 111.0 (CH)_{ar} ; 122.15 (CH)_{ar} ; 123.9 (CH)_{ar} ; 126.5 (CH)_{ar} ; 128.4 (C)_{ar} ; 130.4 (C)_{ar} ; 138.8 (C)_{ar} ; 161.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 360 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2988 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1600-1458 (C=C)_{aromatique}.

F : 48°C.

Rf : 0.5 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₈H₁₇NO₃

MM = 295.34

Aspect : solide blanc

3- (2-méthoxyphényl) - 1H -indole- 2- carboxylate d'éthyle (6)

Une solution de 40 ml de toluène, 16 ml NaHCO₃ saturée et 24 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 1.0 g (3,17 mmol, 1 éq.) de **3** et 0,96 g (6,34 mmol, 2 éq.) d'acide 2-méthoxyphénylboronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 366 mg (0,31 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 200 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 0,923 g de composé **6** avec un rendement de 91%.

Ou

Une solution contenant 5 ml de toluène, 2 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ saturée et 2 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 200 mg (0,634 mmol, 1 éq.) de **3** et 139 mg (0,91 mmol, 1,5 éq.) d'acide 2-méthoxyphénylboronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 36 mg (0,03 mmol, 0,05 éq.) du Pd(Ph₃)₄ et 75 mg (1,78 mmol, 2,8 éq.) de LiCl sont ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. Le mélange est filtré sur Celite. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 75 mg du composé **6** avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.15 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 3.9 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 4.23 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 6.99-7.14 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.29-7.37 (m, 5H, H_{ar}) ; 8.95 (sl, 1H, NH).

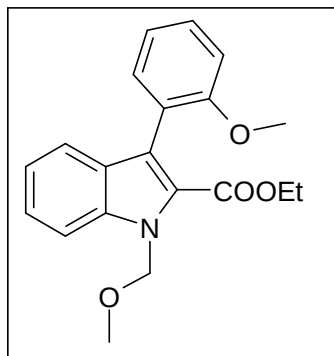
RMN ^{13}C (CDCl_3 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH_3)_{ester} ; 55.5 (CH_3)_{méthoxy} ; 60.7 (CH_2)_{ester} ; 110.8 (CH)_{ar} ; 111.8 (CH)_{ar} ; 120.1 (CH)_{ar} ; 120.6 (CH)_{ar} ; 122.0 (C)_{ar} ; 122.9 (C) ; 124.1 (C) ; 125.5 (CH)_{ar} ; 128.2 (C) ; 128.8 (CH)_{ar} ; 132.2 (CH)_{ar} ; 132.2 (CH)_{ar} ; 135.9 (C) ; 157.5 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (Ge-ATR) : ν (cm^{-1}) : 3293 (NH) ; 3020 (Csp_2H)_{aromatique} ; 3000 (Csp_3H)_{aliphatique} ; 1716 (C=O)_{ester} ; 1554-1500 (C=C)_{aromatique} ; 1426-1064 (C-O) ; 766 (Csp_2H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 179°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₀H₂₁NO₄

MM = 339

Aspect : solide marron

1-(méthoxyméthyl)-3-(2-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle (7)

Une solution de 8 ml de toluène, 3,2 ml NaHCO₃ saturée et 4,8 ml d'éthanol, dans laquelle sont solubilisés 200 mg (0,55 mmol, 1 éq.) de **4** et 126 mg (0,83 mmol, 1,5 éq.) d'acide 2-méthoxyphénylboronique, est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 96 mg (0,08 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2x30 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 142 mg de composé **7** avec un rendement de 75%.

Ou

Une solution de 5 ml de toluène, 2 ml NaHCO₃ saturée et 2 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 200 mg (0,55 mmol, 1 éq.) de **4** et 122 mg (0,80 mmol, 1,5 éq.) d'acide 2-méthoxyphénylboronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 32 mg (0,02 mmol, 0,05 éq.) du Pd(Ph₃)₄ et 75 mg (1,78 mmol, 2,82 éq.) de LiCl sont ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. Le mélange est filtré sur Celite. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 75 mg du composé **7** avec un rendement de 35%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 0.98 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 3.32 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 3.70 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 4.13 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 5.96 (s, 2H,

CH₂(MOM)) ; 6.96 (d, 1H, H_(ar), $J = 8.1$ Hz) ; 7.07 (t, 1H, H_(ar), $J = 7.2$ Hz) ; 7.18 (t, 1H, H_{ar}, $J = 7.2$ Hz); 7.32-7.39 (m, 3H, H_{ar}); 7.48 (d, 1H, H_{ar}, $J = 7.8$ Hz) ; 7.57 (d, 1H, H_{ar}, $J = 8.1$ Hz) .

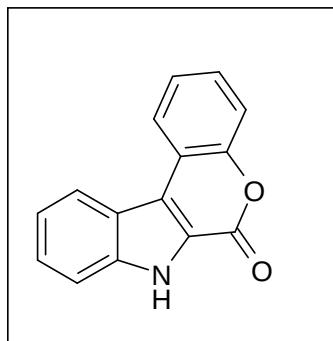
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 13.6 (CH₃)_{ester} ; 55.4 (CH₃)_{MOM} ; 56.1 (CH₃)_{méthoxy} ; 60.5 (CH₂)_{ester} ; 75.0 (CH₂)_{MOM} ; 110.6 (CH) ; 110.8 (CH) ; 120.2 (CH) ; 121.3 (C) ; 121.7 (CH) ; 123.6 (C) ; 125.4 (CH) 125.8 (C) ; 127.3 (C) ; 128.6 (CH) ; 131.4 (CH) ; 138.6 (C) ; 157.1 (C) ; 162.7 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 340 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2925 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1735 (C=O)_{ester} ; 1580-1492 (C=C)_{aromatique} ; 1448-1050 (C-O) ; 736 (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 64°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₅H₉NO₂

MM = 235

Aspect : solide gri

Chromeno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one (8**)**

A une solution de 250 mg (0,85 mmol, 1.0 éq.) de **6** dans 10 ml DCM distillé à -10°C sont additionnés 6,7 ml (6,7mmol, 8 éq.) de BBr₃ (2,5M dans DCM.). La réaction est laissée sous agitation toute la nuit à Tamb. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolyse avec 50 ml d'eau et glace et laissé sous agitation pendant 1 heure. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : méthanol/DCM) pour donner 142 mg de composé **8** avec un rendement de 72%.

Ou

Un mélange de 300 mg (1,01 mmol, 1 éq.) de **6** et 15 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 6h. La solution est ensuite refroidie à Tamb et neutralisée avec une solution saturée de NaHCO₃. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le solide obtenu est lavé avec éther de pétrole pour donner 198 mg du composé **8** avec un rendement de 80%.

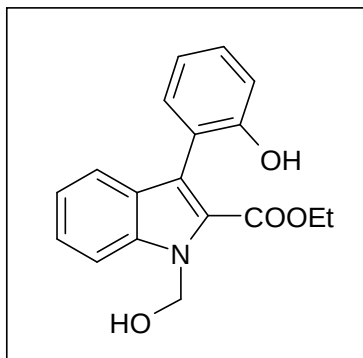
RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 6.5 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.2Hz) ; 6.6-6.7 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.8 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.4Hz) ; 7.5-7.6 (m, 2H, H_{ar}) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 113.3 (CH) ; 116.8 (CH) ; 118.2 (C) ; 119.7 (C) ; 121.1 (CH) ; 121.3 (C) ; 121.5 (CH) 122. (CH) ; 123.5 (CH) ; 124.8 (CH) ; 127.1 (CH) ; 127.3 (C) ; 139.6 (C) ; 150.2 (C) ; 155.1 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 236 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3250 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1720 (C=O)_{lactone} ; 1509 (C=C)_{aromatique} ; 1257 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.



C₁₈H₁₇NO₄

MM = 311

Aspect : solide blanc

1-(hydroxyéthyl)-3-(2-hydroxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle (9)

A une solution de 250 mg (0,73 mmol, 1 éq.) de **7** dans 10 ml DCM distillé à -10°C est additionné 6,7 ml (6,7 mmol, 8 éq.) de BBr₃. La réaction est laissée sous agitation toute la nuit à Tamb. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolyse avec 50 ml d'eau et glace et laisser sous agitation pendant 1 heure. La solution est ensuite extrait avec 3 x 60 ml de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : méthanol/DCM) pour donner 32,5 mg de composé **9** avec un rendement de 13%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.14 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 3.57 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 6.20 (s, 2H, CH₂) ; 7.38-7.47 (m, 4H, H_(ar)) ; 7.58 (t, 1H, H_(ar), *J* = 7.5 Hz) ; 7.74 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.25-8.32 (m, 2H, H_(ar)) .

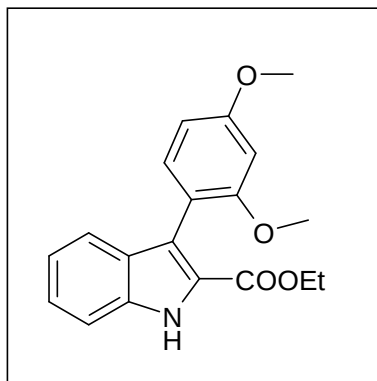
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 15.1 (CH₃)_{ester} ; 64.1 (CH₂)_{ester} ; 73.6 (CH₂)_{MOM} ; 112.4 (CH) ; 117.3 (CH) ; 118.6 (C) ; 121.1 (C) ; 122.0 (C) ; 122.6 (CH) ; 122.8 (CH) ; 123.6 (CH) ; 124.7 (CH) ; 125.9 (C) ; 127.9 (2CH) ; 141.1 (C) ; 151.1 (C) ; 156.0 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 312 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3200 (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1701 (C=O)_{ester} ; 1505 (C=C)_{aromatique} .

F : 70°C.

Rf : 0.1 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₉H₁₉NO₄

MM = 325

Aspect : solide blanc

3-(2,4-diméthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 11

Une solution de 20 ml de toluène, 8 ml NaHCO₃ saturée et 12 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 500 mg (1,58 mmol, 1.0 éq.) de **3** et 577 mg (3,17 mmol, 2.0 éq.) d'acide 2,4-diméthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 180 mg (0,15 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 341 mg de composé **11** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.17 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 6.9Hz) ; 3.67 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.79 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 4.25 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 6.91-6.92 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.11 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz) ; 7.29 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.42 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 7.5 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz) ; 9.06 (sl, 1H, NH) .

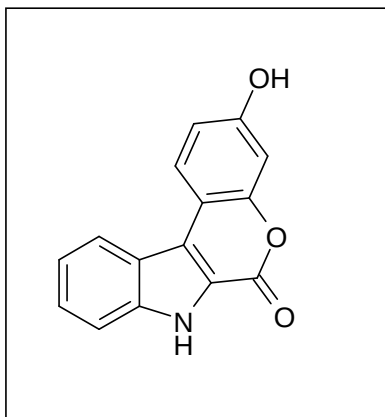
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃)_{ester} ; 55.8 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 60.7 (CH₂)_{ester} ; 111.8 (CH) ; 112.0 (CH) ; 113.5 (CH) ; 117.9 (CH) ; 119.5 (C) ; 120.7 (CH) ; 121.9 (CH) ; 123.9 (C) ; 124.2 (C) ; 125.5 (CH) ; 128.1 (C) ; 135.8 (C) ; 151.9 (C) ; 153.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 326 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3300 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2967 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1719 (C=O)_{ester} ; 1503-1465 (C=C)_{aromatique} ; 1381-1073 (C-O).

F : 165°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₅H₁₁NO₃

MM = 251

Aspect : solide gri

3-hydroxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 12

Un mélange de 100 mg (0,30 mmol, 1 éq.) de **11** et 5 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 24h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : MeOH/DCM) pour donner 66 mg de composé **12** avec un rendement de 66%.

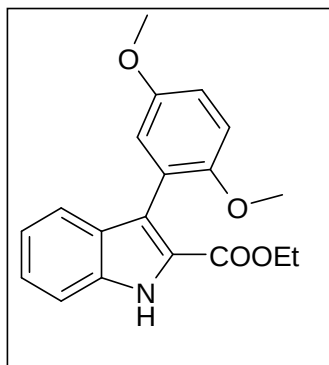
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 6.89-6.94 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.30 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.47-7.61 (m, 2H, H_{ar}) ; 8.25 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 8.39 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) 9.01 (sl, 1H, NH) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 103.2 (CH) ; 110.2 (C) ; 113.1 (CH) ; 113.2 (CH) ; 119.3 (C) ; 120.3 (C) ; 121.0 (CH) ; 122.6 (CH) ; 124.4 (CH) ; 125.4 (C) ; 127.1 (CH) ; 139.8 (C) ; 151.8 (C) ; 155.5 (C) ; 157.3 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 252 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1679 (C=O)_{lactone} ; 1520-1472 (C=C)_{aromatique} ; 1258 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.



C₁₉H₁₉NO₄

MM = 325

Aspect : solide beige

3-(2,5-diméthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate 14

Une solution de 20 ml de toluène, 8 ml NaHCO₃ saturée et 12 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 500 mg (1,58 mmol, 1.0 éq.) de **3** et 577 mg (3,17 mmol, 2 éq.) d'acide 2,5-diméthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 180 mg (0,15 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 6h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 401 mg de composé **14** avec un rendement de 78%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.17 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 6.9 Hz) ; 3.67 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.79 (s, 3H, CH₃ méthoxy) ; 4.25 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) ; 6.91-6.92 (m, 3H, H_{ar},) ; 7.11 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz) ; 7.29 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.42 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 7.5 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz) ; 9.06 (sl, 1H, NH) .

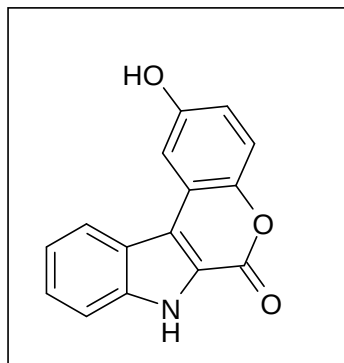
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃)_{ester} ; 55.8 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 60.7 (CH₂)_{ester} ; 111.8 (CH) ; 112.0 (CH) ; 113.5 (CH) ; 117.9 (CH) ; 119.5 (C) ; 120.7 (CH) ; 121.9 (CH) ; 123.9 (C) ; 124.2 (C) ; 125.5 (CH) ; 128.1 (C) ; 135.8 (C) ; 151.9 (C) ; 153.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 326 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3348 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1557-1465 (C=C)_{aromatique} ; 1404-1063 (C-O).

F : 140°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₅H₁₁NO₃

MM = 251

Aspect : solide gri

2-hydroxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 15

Un mélange de 150 mg (0,46 mmol, 1 éq.) de **13** et 10 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 24h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu solide obtenu est lavé avec de l'éther de pétrole pour donner 86 mg du composé **15** avec un rendement de 74%.

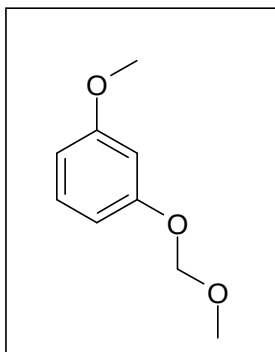
RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : ;6.87 (d, 1H, H_{ar}, J = 2.5 Hz) ; 6.93-7.70 (m, 5H, H_{ar},) ; 8.27 (d, 1H, H_{ar}, J = 10.0 Hz) ; 9.68 (sl, 1H, OH) ; 12.66 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 108.1 (CH) ; 113.5 (CH) ; 115.0 (CH) ; 117.7 (CH) ; 118.8 (C) ; 119.7 (C) ; 121.4 (C) ; 121.5 (C) ; 121.6 (CH) ; 122.0 (CH) ; 127.0 (CH) ; 139.6 (C) ; 143.7 (C) ; 154.2 (C) ; 155.4 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 252 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1679 (C=O)_{lactone} ; 1520-1472 (C=C)_{aromatique} ; 1258 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.



C₉H₁₂O₃

MM = 168

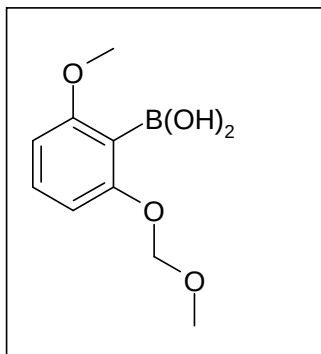
Aspect : huile incolore

1-Méthoxy-3-(méthoxy méthoxy)benzene (17)¹¹⁷

A une solution de 5 g (4 mmol, 1éq) de 3-méthoxyphénol dans 125 ml CH₃CN sont additionnés à 0°C sous argon 11,056 g (80 mmol, 2 éq.) de K₂CO₃, après 15 minute 2,74 g (10,36 mmol, 0,26 éq.) de 18-couronne-6 et 3,5 ml (45 mmol, 1,14 éq.) de MOMCl. Le mélange est agité pendant 18h à Tamb. Après filtration, le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 2,8 g du composé **17** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.47 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.78 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 5.15 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 6.56-6.64 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.20 (t, 1H, H_{ar}, J = 8.1 Hz).

¹¹⁷ Pavé, G. ; Léger, J-M, Jarry, C.; Massuard, M-C.; Guillaumet, G. *J.Org. Chem.* **2003**, 68, 1401-1408.



C₁₀H₁₄O₃

MM = 182

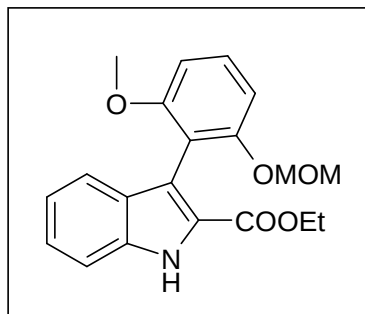
Aspect : solide jaune pal

2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phénylboronic acid (18)¹¹⁸

Additionné à 2 g (11.0 mmol, 1 éq.) de composé **17** 40 ml Et₂O distillé, goutte à goutte 5,28 ml (13,2 mmol, 1,2 éq.) de n-BuLi 2,5M et la solution résulté est laissée au reflux pendant 2h. Après refroidissement à Tamb est additionné goutte à goutte 1,47 ml (13,2mmol, 1,2 éq.) de B(OCH₃)₃ et laisser sous agitation 1h. Le mélange réactionnel est neutralisée avec une solution saturé de NH₄Cl. La solution est ensuite extrait avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide 0,8 g du composé **18** est obtenu avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) : 3.32 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 3.60 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 5.06 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 6.51-6.62 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.17 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) .

¹¹⁸ Pavé, G. ; Léger, J-M, Jarry, C.; Massuard, M-C.; Guillaumet, G. *J.Org. Chem.* **2003**, 68, 1401-1408.



C₁₉H₁₉NO₃

MM = 309

Aspect : solide orange

3-(2-méthoxy-6-(méthoxyméthoxy)phényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle (19)

Une solution de 40 ml de toluène, 16 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ saturée et 24 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 1.0 g (3,1 mmol, 1.0 éq.) de **3** et 1,356 g (6,39 mmol, 2.0 éq.) de **18** est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 0,36 g (0,3 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 7h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extrait avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 0,842g du composé **19** avec un rendement de 74%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.11 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 6.9Hz) ; 3.22 (s, 3H, CH₃ (MOMO)) ; 3.68 (s, 3H, CH₃ méthoxy) ; 4.19 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 6,9 Hz) ; 4.92 (d, 1H, CH₂(MOM), *J* = 7.5 Hz) ; 4.99 (d, 1H, CH₂(MOM), *J* = 7.5 Hz) ; 6.70 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 6.87 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 6.07 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.2 Hz) ; 7.25-7.43 (m, 4H, H_{ar}) ; 9.01 (sl, 1H, NH) .

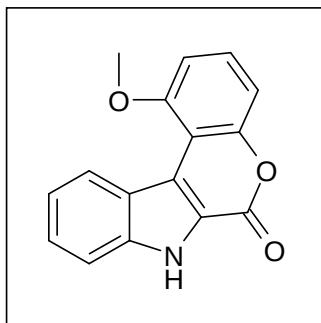
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.0 (CH₃)_{ester} ; 55.9 (CH₃)_{MOM} ; 56.0 (CH₃)_{méthoxy} ; 60.5 (CH₂)_{ester} ; 95.0 (CH₂)_{MOM} ; 104.9 (CH) ; 108.0 (CH) ; 111.8 (CH) ; 113.2 (C) ; 115.9 (C) ; 120.3 (CH) ; 122.2 (CH) ; 125.2 (CH) ; 128.3 (C) ; 129.1 (CH) ; 130.0 (C) ; 136.0 (C) ; 156.4 (C) ; 158.7 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 310 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2961 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1589-1469 (C=C)_{aromatique} ; 1436-1069 (C-O).

F : 124°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₆H₁₃NO₃

MM = 265

Aspect : solide beige

1-Méthoxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 21

A une solution de 450 mg (1,26 mmol, 1 éq.) de **19** dans 45 ml d'éthanol est mis à barboter du HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 304 mg du composé **21** avec un rendement de 90%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.11 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 7.08- 7.50 (m, 5H, H_(ar)) ; 7.59 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.1 Hz) ; 8.61 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.4 Hz) .

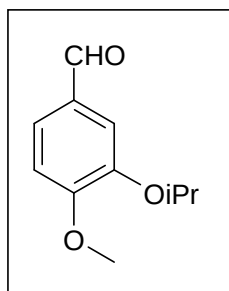
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.5 (CH₃)_{methoxy} ; 106.7 (CH) ; 109.1 (C) ; 109.7 (CH) ; 112.8 (CH) ; 118.6 (C) ; 120.7 (CH) ; 120.9 (C) ; 122.2 (C) ; 126.4 (CH) ; 126.7 (CH) ; 127.6 (CH) ; 140.0 (C) ; 151.2 (C) ; 155.0 (C) ; 155.1 (C)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 266[M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3243 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2967 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1716 (C=O)_{lactone} ; 1515-1417 (C=C)_{aromatique} ; 1216 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₉H₁₀O₂

MM = 150

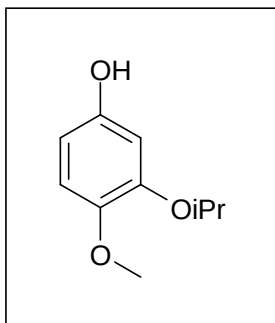
Aspect : huile incolore

3-Isopropoxy-4-méthoxybenzaldehyde (23)¹¹⁹

A une solution de 7.0 g (46 mmol, 1 éq.) de 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldehyde dans 84 ml DMF distillé sont additionnés 12,88 g (92.0 mmol, 2.0 éq.) de K₂CO₃ et 12,09 ml (2.8 éq.) de bromure d'isopropyle. Le mélange est agité pendant 3h à 80°C. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/ether de pétrole) pour donner 7.0 g du composé **23** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.38 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 7.5 Hz) ; 3.92 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 4.60-4.65 (m, 1H, CH (isopropyl)) ; 6.99 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10 Hz) ; 7.44 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 9.83 (s, 1H, CHO) .

¹¹⁹ Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.



C₈H₁₀O₂

M = 138

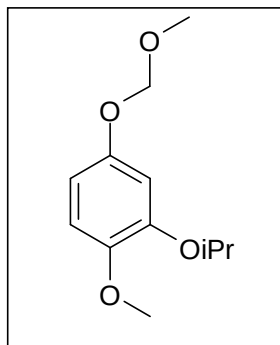
Aspect : solide marron

3-Isopropoxy-4-méthoxyphenol (24) ¹²⁰

A une solution de 1.0 g (5,15 mmol, 1.0 éq.) de **23** dans 10 ml DCM distillé est additionné sous argon 2,05 g (9,17 mmol, 1,78 éq.) de *m*-chloroperbenzoic acid (25% dans l'eau) goutte à goutte à 0°C et laissé sous agitation 12h à Tamb. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton et évaporées. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans 15 ml de méthanol et 1,77 g (12,66 mmol, 2,45 éq.) de K₂CO₃ sont additionnés à Tamb. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 1h. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'ether diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide 0,6 g de produit **24** sont obtenus avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.36 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.80 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 4.49 (m, 1H, CH (isopropyl)) ; 4.66 (s, 1H, OH) ; 6.34 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.8 Hz) ; 6.48 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz) ; 6.74 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.8 Hz) .

¹²⁰ Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.



C₁₀H₁₄O₃

MM = 182

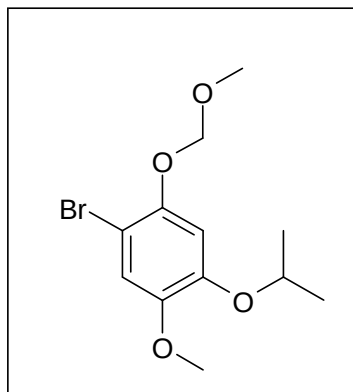
Aspect : huile incolore

2-Isopropoxy-1-méthoxy-4-(méthoxyméthoxy)benzene 25¹²¹

A une solution contenant 0,36 g (1,84 mmol, 5.0 éq.) de NaH (60% dispersion dans de l'huile minérale) dans 4 ml de THF à 0°C est additionné sous argon une solution de 0,33 g (1,84 mmol, 1 éq.) de **24** dans 3 ml de THF. Après une agitation de 30 minutes est additionné à 0°C (0,21 ml, 2,83 éq.) de MOMCl. La réaction est laissée sous agitation 2h à 0°C et 1h à Tamb. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 0,18 g du composé **25** avec un rendement de 51%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.37 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.49 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.81 (s, 3H, CH₃ (MOM)) 4.51 (m, 1H, CH (isopropyl)) ; 5.11 (s, 2H, CH₂) ; 6.59 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.8 Hz) ; 6.65 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz) ; 6.79 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.8 Hz) .

¹²¹ Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.



C₁₂H₁₇BrO₄

M = 305

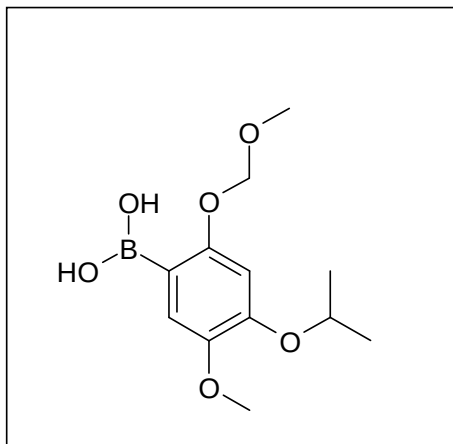
Aspect : huile jaune

1-Bromo-4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)benzene 26¹²²

A une solution de 0,58 g (2,6 mmol, 1 éq.) de **23** dans 3ml de DMF à 0°C est additionné sous argon une solution de 0,48 g (2,7 mmol, 1,04 éq.) de NBS dans 4ml de DMF. Après 30 minutes d'agitation le mélange réactionnel est neutralisé avec de l'eau. Après retour à Tamb. la solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide 0,7 g de composé **26** sont isolés avec un rendement de 87%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.36 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.54 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.81 (s, 3H, CH₃ (MOM)) ; 4.49 (m, 1H, CH (isopropyl)) ; 5.23 (s, 2H, CH₂) ; 5.82 (s, 2H, OH) ; 6.79 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.30 (s, 1H, H_{ar}).

¹²² Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.



C₁₂H₁₉BrO₆

MM = 270

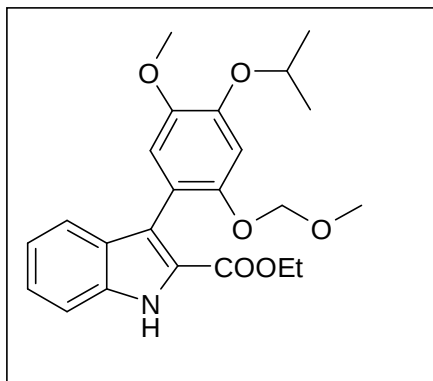
Aspect : solide jaune

Acide-4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phénylboronique 27¹²³

A une solution de 2,24 g (7,45 mmol, 1 éq.) de **26** dans 90 ml THF distillé est additionnée une solution de 9,41 ml (2,14 éq.) de tert-buthyllithium (2,5M dans hexane) sous argon goutte à goutte à -78°C. Après 1h d'agitation à -78°C sont additionnés 1,31ml (1,57 éq.) de B(OCH₃)₃. Après retour à Tamb. (1h), le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de NH₄Cl et évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est traité avec quelques gouttes de CH₃COOH jusqu'à obtention de pH 3. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide 0,896 g de composé **27** sont obtenus avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.39 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.51 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.86 (s, 3H, CH₃ (MOM)) 4.59 (m, 1H, CH (isopropyl)) ; 5.15 (s, 2H, CH₂) ; 6.82 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.02 (s, 1H, H_{ar}).

¹²³ Fujikawa, N.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 594-604.



C₂₃H₂₇NO₆

MM = 413

Aspect : solide marron

3-(4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 28

Une solution de 16 ml de toluène, 6 ml NaHCO₃ saturée et 10 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 400 mg (1,23 mmol, 1 éq.) de **3** et 500 mg (1,85 mmol, 1,5 éq.) de **27** est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 146 mg (0,126 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 7h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner 384 mg de composé **29** avec un rendement de 76%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.19 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 1.42 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.23 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.86 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 4.25 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 4.57-4.62 (m, 1H, CH(isopropyl)) ; 4.87 (d, 2H, CH₂(MOM)) ; 6.90 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 5.0 Hz) ; 7.12 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.3 Hz) ; 7.33 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.42 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 7.52 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 8.9 (sl, 1H, NH)

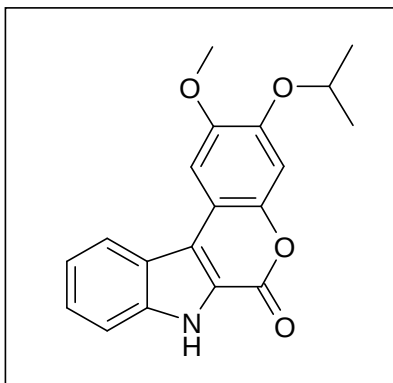
RMN ¹³H (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.2 (CH₃)_{ester} ; 22.2 (2CH₃(isopropyl)) ; 55.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.6 (CH₃)_{MOM} ; 60.8 (CH₂)_{ester} ; 71.7 (CH)_{isopropyl} ; 96.6 (CH₂)_{MOM} ; 106.2 (CH) ; 111.7 (CH) ; 115.8 (CH) ; 116.4 (C) ; 120.0 (C) ; 120.7 (CH) ; 122.0 (CH) ; 124.1 (C) ; 125.6 (CH) ; 128.4 (C) ; 135.7 (C) ; 145.1 (C) ; 146.7 (C) ; 147.2 (C) ; 155.6 (CO)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 414 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3361 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2978 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1715 (C=O)_{ester} ; 1552-1466 (C=C)_{aromatique} ; 1379-1073 (C-O) ; 766 (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 166°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₉H₁₇NO₄

MM = 323

Aspect : solide blanc

3-Isopropoxy-2-méthoxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 29

A une solution de 220 mg (0,53 mmol, 1.0 éq.) de **28** dans 20 ml d'éthanol est barboté de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Le précipité est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 141 mg de composé **29** avec un rendement de 81%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.31 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.98 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 4.69-4.74 (m, 1H, CH(isopropyl)) ; 7.22 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.33 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.52 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.61 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.71 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.44 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) 12.52 (sl, 1H, NH) .

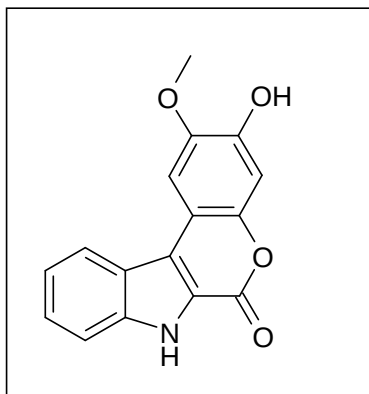
RMN ¹³C (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 21.7 (2CH₃(isopropyl)) ; 56.1 (CH₃)_{méthoxy} ; 70.6 (CH)_{isopropyl} ; 103.6 (CH) ; 105.3 (CH) ; 110.5 (C) ; 113.2 (CH) ; 120.0 (C) ; 120.6 (C) ; 121.0 (C) ; 121.1 (CH) ; 122.7 (CH) ; 127.1 (CH) ; 139.8 (C) ; 145.1 (C) ; 146.7 (C) ; 147.2 (C) ; 155.6 (CO)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS+) : 324 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3243 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 2967 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1716 (C=O)_{lactone} ; 1515-1417 (C=C)_{aromatique} ; 1216 (C-O)_{lactone}.

F : > 250°C.

Rf : 0.3 (DCM /MeOH ; 9/1).



C₁₆H₁₁NO₄

MM = 281

Aspect : solide blanc

3-Hydroxy-2-méthoxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 30

A une solution de 70 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **29** dans 20 ml DCM est additionnée sous argon une solution de 1,95 ml (1,95 mmol, 9 éq.) de BCl₃ en hexane sous argon à -78°C. Après 30 minutes d'agitation le mélange réactionnel est placé sous agitation à Tamb pendant 3h. La solution est ensuite extraite avec 3cx 60 ml d'DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml de solution saturée en NaCl puis 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt /éther de pétrole) pour donner 21 mg de composé **30** avec un rendement de 34%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 4.00 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 6.95 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.33 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.51 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5Hz) ; 7.65 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.70 (s, 1H, OH) ; 8.44 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 12.44 (sl, 1H, NH) .

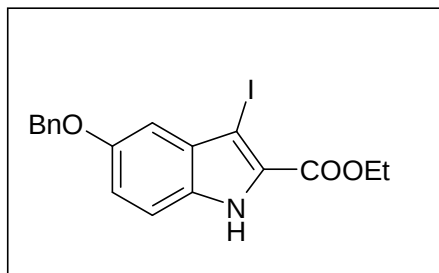
RMN ¹³H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 55.4 (CH₃)_{methoxy} ; 103.2 (CH) ; 110.2 (C) ; 113.1 (CH) ; 113.2 (CH) ; 119.3 (C) ; 120.3 (C) ; 121.0 (C) ; 122.6 (CH) ; 124.4 (CH) ; 125.4 (C) ; 127.1 (CH) ; 139.8 (C) ; 151.8 (C) ; 155.5 (C) ; 157.3 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 282 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1679 (C=O)_{lactone} ; 1520-1472 (C=C)_{aromatique} ; 1258 (C-O)_{lactone}.

F : > 250°C.

Rf : 0.2 (EP/AcOEt ; 7/3).



C₁₈H₁₆NO₃

MM = 421

Aspect : solide jaune

5-(benzyloxy)-3-iodo-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 33

Dans un ballon, flambé, sous argon, 5 g (16 mmol, 1 éq.) d'éthyl 5-(benzyloxy)-1H-indole-2-carboxylate et 3,79 g (67,6 mmol, 4 éq.) de KOH pilée sont dissous dans 25 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 6,7 g (26,4 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 15 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution de 300 ml de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 8 ml d'ammoniaque à 30% et 86 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté et le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole) pour donner 4g de composé **33** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.37 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 4.35 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.6 Hz) ; 5.15 (s, 2H, CH₂(benzyl)) ; 6.90 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.04-7.09 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.32-7.51 (m, 6H, H₄) ; 12.14 (sl, 1H, NH) .

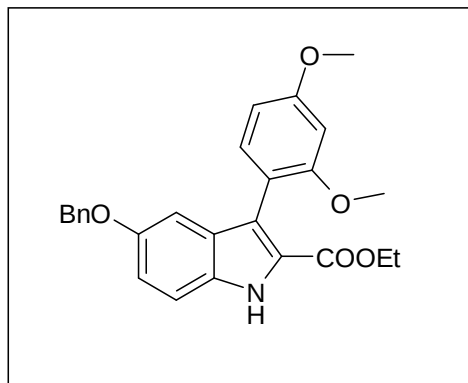
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.2 (CH₃)_{ester} ; 60.6 (CH₂)_{ester} ; 69.6 (CH₂)_{benzyl} ; 103.6 (CH) ; 114.2 (CH) ; 118.0 (CH) ; 125.4 (CH) ; 127.0 (C) ; 127.6 (2CH) ; 127.7 (C) ; 128.3 (2CH) ; 130.9 (C) ; 132.1 (C) ; 137.2 (C) ; 153.8 (C) ; 160.2 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) :422 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3310 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2967 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1506 (C=C)_{aromatique} ; 769 (Csp₂)_{aromatique monosubstitué}.

F : 146°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2)



C₂₆H₂₅NO₅

MM = 431

Aspect : solide jaune pal

5-(benzyloxy)-3-(2,4-diméthoxyphényl) -1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 34

Une solution de 20 ml de toluène, 8 ml de solution saturée en NaHCO₃ et 12 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 500 mg (1,18 mmol, 1 éq.) de **33** et 429 mg (2,36 mmol, 2 éq.) d'acide 2,4-diméthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 136 mg (0,118 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 8h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM/éther de pétrole) pour donner 356 mg de composé **34** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.19 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 3.68 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.88 (s, 3H, CH₃ méthoxy) ; 4.23 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5Hz) ; 5.00 (s, 2H, CH₂(benzyl)) ; 6.57-6.60 (m, 2H, H_{ar.}) ; 6.90 (s, 1H, H_{ar.}) ; 7.06 (dd, 1H, H_{ar.}, *J* = 2.1 Hz, *J'* = 8.9 Hz) ; 7.25-7.43 (m, 7H, H_{ar.}) 8.85 (sl, 1H, NH) .

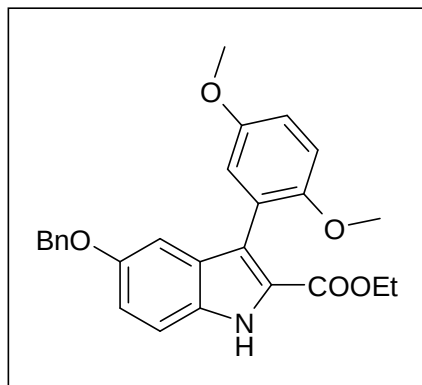
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.2 (CH₃)_{ester} ; 55.4 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.4 (CH₃)_{méthox} ; 60.6 (CH₂)_{ester} ; 70.6 (CH₂)_{benzyl} ; 98.7 (CH) ; 103.6 (CH) ; 104.0 (CH) ; 112.7 (CH) ; 115.5 (C) ; 117.6 (CH) ; 119.4 (C) ; 124.5 (C) ; 127.6 (2CH) ; 127.8 (CH) ; 128.5 (2CH) ; 128.6 (C) ; 131.3 (C) ; 132.5 (CH) ; 137.5 (C) ; 153.8 (C) ; 158.5 (C) ; 160.5 (C) ; 162.1 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 432 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1721 (C=O)_{ester} ; 1503 (C=C)_{aromatique} ; 1074 (C-O) ; 749 (Csp²)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 143°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₆H₂₅NO₅

MM = 431

Aspect : solide jaune

5-(benzyloxy)-3-(2,5 -diméthoxyphényl) -1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 35

Une solution de 24 ml de toluène, 10 ml de solution saturée en NaHCO₃ et 14 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 600 mg (1,42 mmol, 1 éq.) de **33** et 510 mg (2,85 mmol, 2 éq.) d'acide 2,5-diméthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 164 mg (0,142 mmol, 0,1 éq.) du Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 8h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner 400 mg de composé **35** avec un rendement de 63%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.17 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 3.65 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.78 (s, 3H, CH₃ méthoxy) ; 4.23 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 5.00 (s, 2H, CH₂(benzyl)) ; 6.92-6.95 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.08 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.3 Hz, *J'* = 8.9 Hz) ; 7.25-7.40 (m, 6H, H_{ar}) ; 9.12 (sl, 1H, NH).

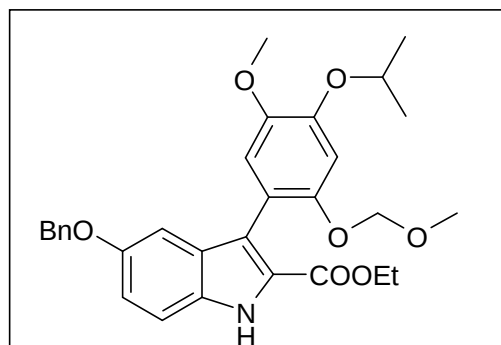
RMN ¹³H (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃)_{ester} ; 55.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 60.7 (CH₂)_{ester} ; 70.7 (CH₂)_{benzyl} ; 103.4 (CH) ; 112.0 (CH) ; 112.8 (CH) ; 113.6 (C) ; 117.8 (CH) ; 117.9 (CH) ; 119.2 (C) ; 124.0 (C) ; 124.7 (C) ; 126.0 (C) ; 127.7 (2CH) ; 127.9 (CH) ; 128.6 (2CH) ; 131.3 (C) ; 137.4 (C) ; 151.9 (C) ; 153.2 (C) ; 154.0 (C) ; 162.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 432 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3310 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1722 (C=O)_{ester} ; 1505 (C=C)_{aromatique} ; 1073 (C-O) ; 748 (Csp²)_{aromatique monosubstitué}.

F : 143°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₃₀H₃₃NO₇

MM = 519

Aspect : solide marron

5-(benzyloxy)-3-(4-isopropoxy-5-méthoxy-2-(méthoxyméthoxy)phényl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 36

Une solution de 16 ml de toluène, 6 ml de solution saturée en NaHCO₃ et 10 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 447 mg (1,65 mmol, 1 éq.) de **33** et 464 mg (1,10 mmol, 1,5 éq.) de **27** est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 127 mg (0,165 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 7h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner 270 mg de composé **36** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.19 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 1.42 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 6.0 Hz) ; 3.23 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.86 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 4.25 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.0 Hz) ; 4.57-4.62 (m, 1H, CH(isopropyl)) ; 4.87 (d, 2H, CH₂(MOM)) ; 5.07 (s, 2H, CH₂(benzyl)) 6.80 (s, 1H, Har) ; 6.92 (s, 1H, Har) ; 6.96 (d, 1H, Har, *J* = 2.0 Hz) ; 7.08 (dd, 1H, Har, *J* = 2, *J'* = 9.0 Hz) ; 7.25-7.34 (m, 6H, Har) ; 9.05 (sl, 1H, NH)

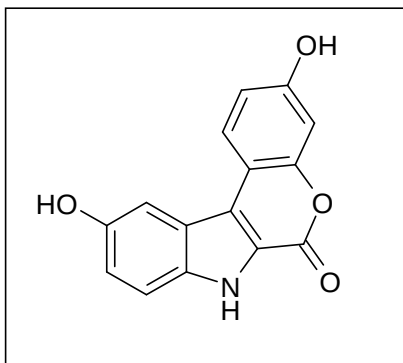
RMN ¹³C (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃)_{ester} ; 22.2 (2CH₃(isopropyl)) ; 55.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.6 (CH₃)_{MOM} ; 60.7 (CH₂)_{ester} ; 70.6 (CH₂)_{benzyl} ; 96.6 (CH₂)_{MOM} ; 103.4 (CH) ; 106.2 (CH) ; 112.8 (CH) ; 115.6 (CH) ; 116.6 (C) ; 117.7 (CH) ; 119.5 (C) ; 124.6 (C) ; 125.9 (C) ; 127.6 (2CH) ; 127.9 (CH) ; 128.6 (2CH) ; 131.3 (C) ; 137.4 (C) ; 145.3 (C) ; 147.4 (C) ; 149.8 (C) ; 153.9 (C) ; 162.1 (CO)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS+) : 520 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3361 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2978 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1715 (C=O)_{ester} ; 1552-1466 (C=C)_{aromatique} ; 1379-1073 (C-O) ; 766 (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 170°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₅H₉NO₄

MM = 267

Aspect : solide gri

3,10-Dihydroxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 37

Un mélange de 100 mg (0,23 mmol, 1 éq.) de **34** et 7,5 ml d'une solution de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 24h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM/MeOH) pour donner 70 mg de composé **37** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 6.87-6.94 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.06 (dd, 1H, H_{ar}, J = 2.5 Hz, J' = 10.0 Hz) ; 7.42 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.56 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.01 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 9.28 (sl, 1H, OH) ; 10.02 (sl, 1H, OH) ; 12.18 (sl, 1H, NH).

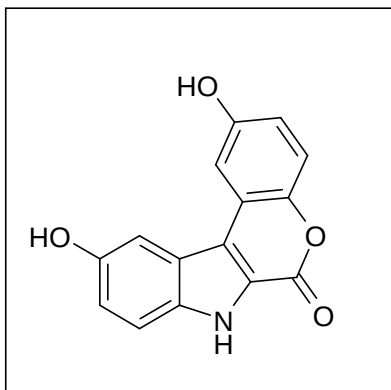
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 103.2 (CH) ; 105.1 (CH) ; 110.5 (C) ; 113.0 (CH) ; 113.9 (CH) ; 118.5 (CH) ; 119.5 (C) ; 119.8 (C) ; 121.6 (C) ; 123.8 (CH) ; 134.5 (C) ; 151.5 (C) ; 152.1 (C) ; 155.5 (C) ; 156.9 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 268 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3300 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1727-1677 (C=O)_{lactone} ; 1520-1472 (C=C)_{aromatique} ; 1211 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.

Rf : 0.3 (DCM /MeOH ; 9/1).



C₁₅H₉NO₄

MM = 267

Aspect : solide marron

2,10-Dihydroxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 38

Un mélange de 300 mg (0,69 mmol, 1 éq.) de **35** et 10 ml d'une solution de HBr (33% dans l'acide acétique) est porté à reflux pendant 24h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM/MeOH) pour donner 123 mg de composé **38** avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 6.86 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5, *J'* = 7.5 Hz) ; 7.08 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz, *J'* = 10.0 Hz) ; 7.34 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.45 – 7.53 (m, 3H, H_{ar}) ; 9.38 (sl, 1H, OH) ; 9.67 (sl, 1H, OH) ; 12.41 (sl, 1H, NH).

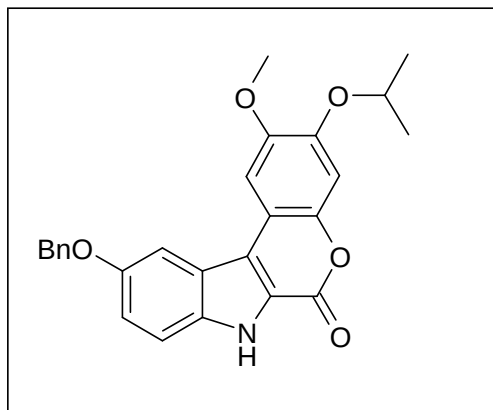
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 104.7 (CH) ; 107.7 (CH) ; 114.2 (CH) ; 114.5 (CH) ; 117.7 (CH) ; 118.4 (CH) ; 118.5 (C) ; 119.2 (C) ; 121.5 (C) ; 122.0 (C) ; 134.3 (C) ; 143.4 (C) ; 152.5 (C) ; 154.2 (C) ; 155.4 (C)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 268 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3300 (NH) +(OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1727-1659 (C=O)_{lactone} ; 1520-1472 (C=C)_{aromatique} ; 1212 (C-O)_{lactone} ; 748 (Csp²)_{aromatique o-disubstitué}.

F : >250°C.

Rf : 0.3 (DCM /MeOH ; 9/1).



C₂₆H₂₃NO₅

MM = 429

Aspect : solide blanc

10-Benzyloxy-3-Isopropoxy-2-méthoxychromenol[3,4-b]indol-6(7H)-one 39

A une solution de 480 mg (0,92mmol, 1.0 éq.) de **36** dans 40 ml d'éthanol est barboté de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 158 mg de composé **39** avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.31 (d, 6H, 2CH₃(isopropyl), *J* = 5.0 Hz) ; 3.97 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 4.70-4.74 (m, 1H, CH(isopropyl)) ; 5.33 (s, 2H, CH₂(benzyl)) ; 7.20 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.26-7.43 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.51-7.58 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.73 (s, 1H, H_{ar}) ; 12.42 (sl, 1H, NH).

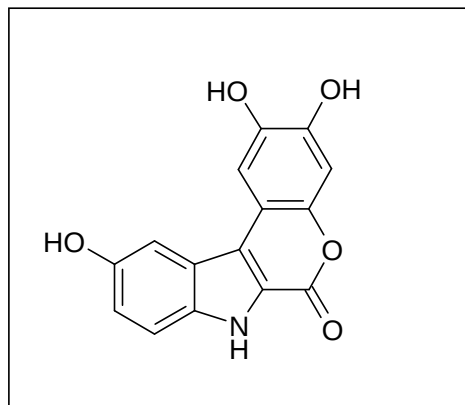
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 21.6 (2CH₃(isopropyl)) ; 56.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 69.6 (CH₂)_{benzyl} ; 70.5 (C) ; 99.4 (C) ; 103.7 (CH) ; 104.4 (CH) ; 105.40 (CH) ; 105.43 (C) ; 110.5 (C) ; 114.2 (CH) ; 118.8 (CH) ; 119.8 (C) ; 120.3 (C) ; 120.9 (CH) ; 127.4 (CH) ; 127.6 (CH) ; 128.3 (CH) ; 135.1 (C) ; 137.4 (C) ; 139.0 (CH) ; 144.8 (C) ; 146.4 (C) ; 147.1 (C) ; 153.3 (C) ; 155.4 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 430 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3258 (NH) ; 2977 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1698 (C=O)_{lactone} ; 1569-1483 (C=C)_{aromatique} ; 1106 (C-O)_{lactone}.

F : >250°C.

Rf : 0.2 (AcOEt/ether de pétrole ; 3/7).



C₁₅H₉NO₅

MM = 283

Aspect : solide gri

2,3,10-Trihydroxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 40

A une solution de 100 mg (0,23 mmol, 1 éq.) de **39** dans 25 ml DCM est additionné sous argon une solution de 4,64 ml (4,64 mmol, 10 éq.) de BCl₃ dans l'hexane sous argon à -78°C. Après 30 minutes d'agitation la T° est remonté à l'ambiante et laissé sous agitation pendant 3h. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml de solution saturée en NaCl puis 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM /MeOH) pour donner 32 mg de composé **40** avec un rendement de 32%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) ; 6.89 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.06 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.0 Hz) ; 7.41-7.52 (m, 3H, H_{ar}) ; 9.32 (s, 1H, OH) ; 9.62 (s, 1H, OH) ; 12.13 (sl, 1H, NH) .

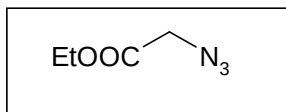
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 104.3 (CH) ; 105.2 (CH) ; 108.3 (CH) ; 110.4 (C) ; 114.4 (CH) ; 118.8 (CH) ; 120.2 (C) ; 120.3 (C) ; 122.0 (C) ; 134.9 (C) ; 143.5 (C) ; 144.5 (C) ; 145.9 (C) ; 152.5 (C) ; 156.2 (CO)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS+) : 284 [M+H]⁺ .

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3249 (NH) +(OH) ; 1772-1659 (C=O)_{lactone} ; 1598-1484 (C=C)_{aromatique} ; 1212 (C-O)_{lactone} ; 779 (Csp₂)_{aromatique o-disubstitué}.

F : >250°C.

R_f : 0.2 (DCM/MeOH ; 8/2).



C₄H₇N₃O₂

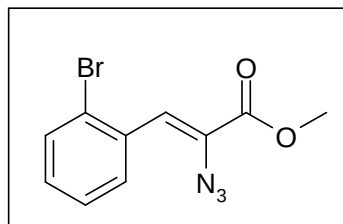
MM = 129

Aspect : huile incolore

Azidoacetate d'éthyle 42 ¹²⁴

Dans un monocol, dissolution de 10 g (59,88 mmol, 1 éq.) de bromo acétate d'éthyle dans 10 ml de méthanol. Après ajout goutte à goutte d'une solution aqueuse de 4,67 g (70 mmol, 1,2 éq.) d'azide de sodium, le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4h. Après refroidissement du mélange, le méthanol est évaporé sous pression réduite à froid. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'éther dyiéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide 8 g de produit **42** avec un rendement de 80% sont isolés.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.27 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.2 Hz) ; 3.83 (s, 2H, CH₂) ; 4.22 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.1 Hz) .



C₁₀H₈BrN₃O₂

MM = 282

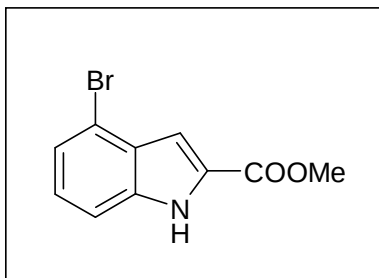
Aspect : solide jaune

(Z)-méthyl 2-azido-3-(2-bromophényl)acrylate 43 ¹²⁵

A une solution de 0,23 g (10 mmol, 3,84 éq.) de soduim dans 10 ml de méthanol à -30°C est additionnée une solution de 0,50 mg (2 mmol, 1 éq.) de 2-bromo-benzaldehyde et 1,33 g (10,31mmol, 3,84 éq.) d'azidoacetate d'éthyle **42** dans 3 ml de méthanol. Le mélange est laissé sous agitation pendant 3h à -30°C et à 4°C toute la nuit. Le milieu réactionnel est versé sur de la glace. Le solide obtenu est filtré, rincé à l'eau, puis séché, pour obtenir 0,377 g de produit **43** avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.94(s, 3H, CH₃); 7.17 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.27 (s, 1H, H_(ar)) ; 7.36 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.62 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 1.2 Hz, *J'* = 7.5 Hz) ; 8.12 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2,5 Hz, *J'* = 10.0 Hz) .

¹²⁵ Fryatt, T.; Pettersson, H. I.; Gardipee, W. T.; Bray, C., Slawin, M. Z. A.; Beall, D. H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 1667-1687.



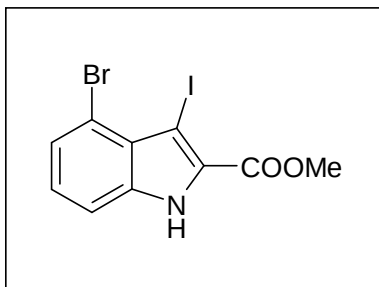
C₁₀H₈BrNO₂
MM = 254
Aspect : solide jaune

4-Bromo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 44 ¹²⁶

Une solution de 377 mg (13 mmol, 1 éq.) de **43** dans 40 ml xylène est portée au reflux pendant 4h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et le xylène est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 278 mg de composé **44** avec un rendement de 74%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.97 (s, 3H, CH₃) ; 7.17 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.26-7.28 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.35-7.39 (m, 2H, H_{ar}) ; 9.15 (sl, 1H, NH) .

¹²⁶. Fryatt, T.; Pettersson, H. I.; Gardipee, W. T.; Bray, C., Slawin, M. Z. A.; Beall, D. H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 1667-1687.



C₁₀H₇BrINO₂
MM = 380
Aspect : solide blanc

4-Bromo-3-iodo-1H-indole-2-carboxlate de méthyle 45

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 1,0 g (4,2 mmol, 1,0 éq.) de **1** et 0,95 g (17 mmol, 4,0 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 6 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 1,06 g (42,0 mmol, 1,0 éq.) de I₂ dissous dans 4 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution constituée de 60 ml de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 1,6 ml d'ammoniac à 30% et 17,2 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 1,080 g de composé **45** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.99 (s, 3H, CH_{3(ester)}) ; 7.14 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.40 (t, 2H, H_{ar}, *J* = 6.25 Hz) ; 9.40 (sl, 1H, NH) .

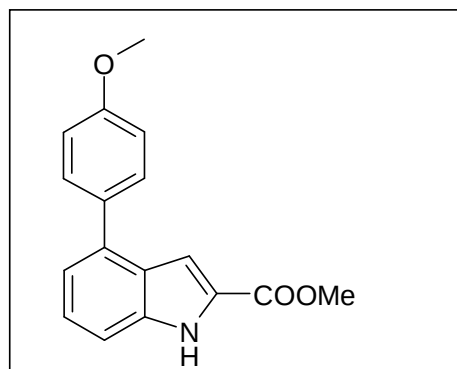
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.4 (CH₃)_{ester} ; 112.0 (CH) ; 117.4 (C) ; 125.7 (C) ; 126.5 (CH) ; 127.0 (CH) ; 128.5 (C) ; 137.1 (C) ; 161.2 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 381 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3288 (NH) +(OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2988 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1600-1498 (C=C)_{aromatique}.

F : 180°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2)



C₁₇H₁₅NO₃

MM = 281

Aspect : solide beige

4-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 49

Une solution de 30 ml de toluène, 15 ml NaHCO₃ saturée et 23 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 1,0 g (3,54 mmol, 1,0 éq.) de **34** et 808 mg (5,3 mmol, 2,0 éq.) d'acide 4-méthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 0,4 g (0,35 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 4h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 0,90 de composé **49** avec un rendement de 90%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.93 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.02 (d, 2H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.17 (t, 1H, H_{ar}, J = 5 Hz) ; 7.36-7.39 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.60 (d, 2H, H_{ar}, J = 10.0 Hz) ; 8.96 (sl, 1H, NH)

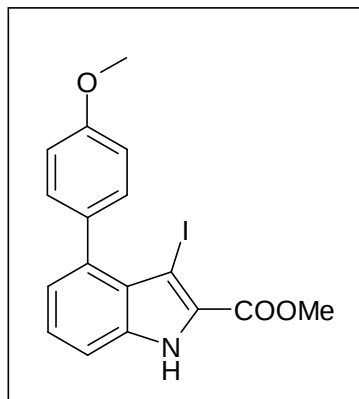
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.0 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.3 (CH₃)_{ester} ; 108.6 (CH) ; 110.4 (CH) ; 114.0 (2CH) ; 120.1 (CH) ; 125.7 (CH) ; 125.9 (C) ; 127.1 (C) ; 129.7 (2CH) ; 132.8(C) ; 136.1 (C) ; 137.4 (C) ; 159.1 (C) ; 162.4 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 282 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3321 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1520 (C=C)_{aromatique} ; 1441 (C-O) ; 834 (Csp₂)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 196°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₇H₁₅INO₃

MM = 407

Aspect : solide creme

3-Iodo-4-(4-méthoxyphényle)-1H-indole-2-carboxylate de éthyle 50

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 1,0 g (3,5 mmol, 1,0 éq.) de **1** et 0,8 g (14 mmol, 4,0 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 7 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 900 mg (3,5 mmol, 1,0 éq.) de I₂ dissous dans 5 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution contenant 50 ml de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 1,5 ml d'ammoniac à 30% et 18 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,8 g de composé **50** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.95-7.03 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.29-7.44 (m, 4H, H_{ar}) ; 9.36 (sl, 1H, NH)

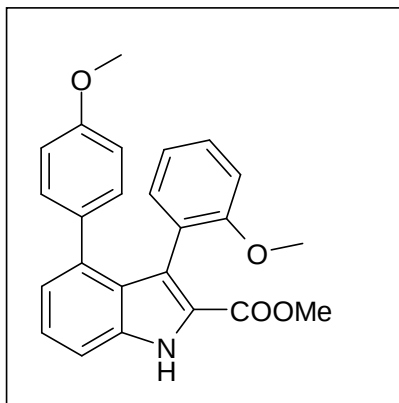
RMN ¹³H (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.4 (CH₃)_{ester} ; 111.3 (CH) ; 112.9 (2CH) ; 124.0 (CH) ; 125.6 (CH) ; 126.7 (C) ; 127.8 (C) ; 130.8 (C) ; 132.2 (2CH) ; 136.6 (C) ; 138.3 (C) ; 159.4 (C) ; 161.4 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 408 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3316 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1520 (C=C)_{aromatique} ; 1496 (C-O) ; 827 (Csp²)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 210°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₄H₂₁NO₄

MM = 387

Aspect : solide gri

3-(2-méthoxyphényle)-4-(4-méthoxyphényle)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 51

Une solution de 12 ml de toluène, 6 ml NaHCO₃ saturée et 9 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 400 mg (0,98 mmol, 1 éq.) de **37** et 300 mg (1,9 mmol, 2 éq.) d'acide 2-méthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 113,5 mg (0,098 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 3h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extrait avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2x60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 310 mg de composé **51** avec un rendement de 82%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) : 3.34 (s, 3H, CH₃ (ester)) ; 3.64 (s, 6H, 2CH₃(méthoxy)) ; - 6.42-6.53 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.68 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 6.78-6.88 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.02 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.47 (d, 1H, H_{ar}, J = 10 Hz) ; 11.97 (sl, 1H, NH).

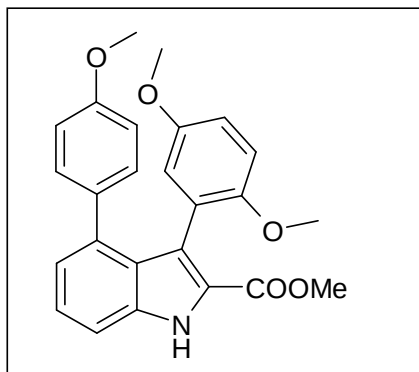
RMN ¹³C (DMSO 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.3 (CH₃)_{ester} ; 54.4 (CH₃)_{méthoxy} ; 54.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 109.4 (CH) ; 111.2 (CH) ; 111.9 (2CH) ; 118.9 (CH) ; 119.6 (C) ; 121.3 (CH) ; 123.5 (C) ; 123.9 (C) ; 124.2(C) ; 124.3 (CH) ; 127.8 (CH) ; 129.3 (2CH) ; 131.5 (C) ; 131.7 (CH) ; 136.8 (C) ; 137.0 (C) ; 156.5 (C) ; 157.5 (C) ; 161.5 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 388 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3332 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1600-1460 (C=C)_{aromatique} ; 1439 (C-O) ; 827 (Csp₂)_{aromatique p-disubstitué} ; 751 (Csp₂)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 200°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₅H₂₃NO₅

MM = 417

Aspect : solide marron

3-(2,5-diméthoxyphényle)-4-(4-méthoxyphényle)-1H-indole-2-carboxylate e méthyle 52

Une solution de 8 ml de toluène, 3 ml NaHCO₃ saturée et 5 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 200 mg (0,47 mmol, 1 éq.) de **37** et 172 mg (0,95 mmol, 2 éq.) d'acide 2,5-diméthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 54 mg (0,047 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 4h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 90 mg de composé **52** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) : 3.46 (s, 3H, CH₃ (ester)) ; 3.59 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 3.72(s, 6H, 2CH₃(méthoxy)) ; 6.44-6.48 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.63 (dd, 1H, H_{ar}, J = 2.5 Hz, J' = 7.5 Hz) ; 6.92-7.01 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.31-7.43 (m, 2H, H_{ar}) ; 9.35 (sl, 1H, NH)

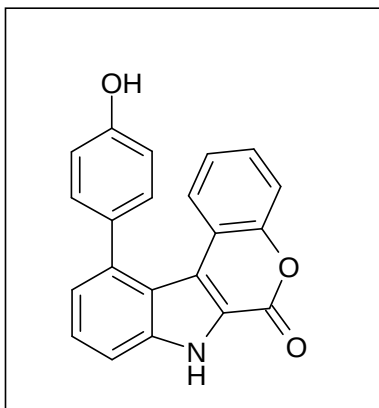
RMN ¹³C (DMSO 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.6 (CH₃)_{ester} ; 55.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.4 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.6 (CH₃)_{méthoxy} ; 110.2 (CH) ; 110.5 (CH) ; 112.1 (2CH) ; 113.3 (CH) ; 117.7 (CH) ; 120.2 (C) ; 122.2 (CH) ; 123.9 (C) ; 124.5 (C) ; 125.0 (C) ; 125.1 (CH) ; 129.8 (2CH) ; 132.0 (C) ; 136.3 (C) ; 137.9 (C) ; 151.4 (C) ; 152.6 (C) ; 158.0 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 418 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3315 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1710 (C=O)_{ester} ; 1600-1458 (C=C)_{aromatique} ; 1439 (C-O) ; 837 (Csp²)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 253°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₁₃NO₃

MM = 327

Aspect : solide jaune

11-(4-hydroxyphényl)chromeno[3,4-b]indole-6(7H)-one 53

Un mélange de 206 mg (0,53 mmol, 1 éq.) de **38** et 11 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 4h. La solution est ensuite extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 119 mg de composé **53** avec un rendement de 50%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) 6.32 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 6.75 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 6.87 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.15 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.22-7.24 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.40 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.52 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.61 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 9.67 (s, 1H, OH) ; 12.91 (s, 1H, NH) .

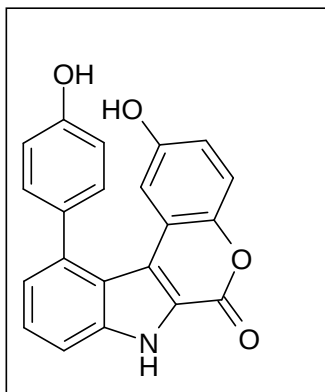
RMN ¹³C (DMSO 62.9 MHz), δ (ppm) : 111.7 (CH) ; 115.2 (2CH) ; 116.4 (CH) ; 117.6 (C) ; 119.6 (C) ; 120.0 (C) ; 120.3 (C) ; 122.1 (C) ; 123.0 (CH) ; 123.3 (CH) ; 126.5 (CH) ; 126.6 (CH) ; 126.6 (CH) ; 130.2 (2CH) ; 133.1 (C) ; 137.8 (C) ; 140.4 (C) ; 150.1 (C) ; 155.3 (C) ; 157.2 (C)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 328 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3332 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1700 (C=O)_{lactone} ; 1583-1497 (C=C)_{aromatique} ; 1228 (C-O)_{lactone} ; 834 (Csp²)_{aromatique p-disubstitué}.

F : >250°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₁₃NO₄

MM = 343

Aspect : solide gri

2-Hydroxy-11-(4-hydroxyphényle)chromeno[3,4-b]indole-6(7H)-one 54

Un mélange de 90 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **40** et 2 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 18 h. Le milieu réactionnel est refroidi à T.amb.puis 10 ml d'eau sont ajoutés. Le précipité est isolé sous vide puis lavé avec éther de pétrole et sécher sous vide. 40 mg de composé 54 sont obtenus avec un rendement de 54%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) : 5.77 (d, 1H, H_{ar}, J = 2.5 Hz) ; 6.72 (dd, 1H, H_{ar}, J = 2.5 Hz, J' = 7.5 Hz,) ; 6.83-6.87 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.11-7.23 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.47-7.61 (m, 2H, H_{ar}) ; 8.96 (sl, 1H, OH) ; 9.58 (sl, 1H, OH) ; 12.8 (sl, 1H, NH) .

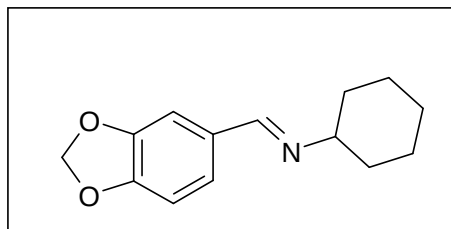
RMN ¹³H (DMSO 62.9 MHz), δ (ppm) : 111.5 (CH) ; 113.13 (CH) ; 113.8 (CH) ; 115.1 (2CH) ; 116.6 (CH) 118.4 (C) ; 120.18 (C) ; 122.2 (C) ; 123.4 (CH) ; 126.5 (CH) ; 129.9 (2CH) ; 132.7 (C) ; 137.9 (C) ; 140.3 (C) ; 143.4 (C) ; 152.8 (C) ; 155.6 (C) ; 157.3 (CO)_{lactone}

MASSE : m/z (IS+) : 344 [M+H]⁺ .

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3317 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1671 (C=O)_{lactone} ; 1583-1497 (C=C)_{aromatique} ; 1218 (C-O)_{lactone} ; 836 (Csp²)_{aromatique p-disubstitué}.

F : >250°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₅H₂₁NO₂

MM = 247

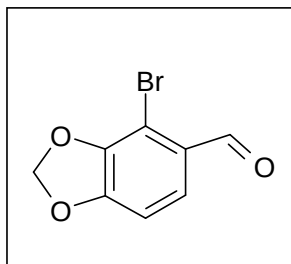
Aspect : solide creme

(E)-N-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)méthylène)cyclohexamine 57 ¹²⁷

Une solution de 5 g (33,3 mmol, 1 éq.) de piperonal et 4,15 ml (36,2 mmol, 1,09 éq.) de cyclohexylamine dans le toluène est portée au reflux pendant 12 h dans un appareil Dean Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'hexane pour donner 7,6 g de composé 57 avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.21-1.74 (m, 8H, 4CH₂) ; 1.84-1.96 (m, 2H, CH₂) ; 3.10-3.19 (m, 1H, CH) ; 5.98 (s, 2H, OCH₂O) ; 6.81 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.9 Hz) ; 7.09 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.9 Hz) ; 7.36 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.19 (sl, 1H, CH=N) .

¹²⁷ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P.; *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2917-2921.



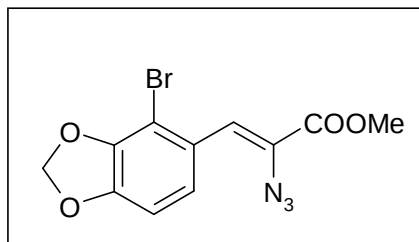
C₉H₉BrO₃
MM = 245
Aspect : solide beige

2-Bromo-3,4-diméthoxybenzaldehyde 58¹²⁸

A une solution de 7,6 g (30,9 mmol, 1,0 éq.) d'imine dans 100 ml THF distillé est additionné une solution de 16,2 ml (34 mmol, 1,1 éq.) de *n*-BuLi à -78°C sous argon. Le mélange est laissé sous agitation 30 min à -60°C et refroidi à -78°C. Une solution de 15,11 g (46 mmol, 1,5 éq.) de dibromotétrachloroéthane dans 50 ml THF distillé est additionné goutte à goutte. La température est remontée à l'ambiante puis agitée à cette température pendant 16 h. La solution est hydrolysée avec une solution de NH₄Cl et extraite avec Et₂O. Après, le résidu est dissous dans le THF et 44 ml de HCl (6N) sont ajoutés. Le mélange est laissé au reflux pendant 4h, puis le THF est évaporé. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est recristallisé dans hexane-toluène pour obtenir 4,94 g de composé 58 avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 6.16 (s, 2H, H_{ar}, OCH₂O) ; 6.85 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 7.55 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz) ; 10.13 (s, 1H, CHO) .

¹²⁸ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P.; *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2917-2921.



C₁₂H₁₂BrN₃O₄

MM = 342

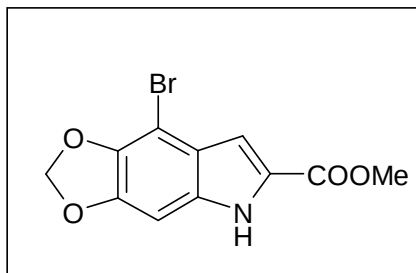
Aspect : solide jaune

(Z)-Méthyle 2-azido-3-(4-bromobenzo)[d][1,3]dioxol-5-yl)acrylate 59 ¹²⁹

A une solution de 1,26 g (54,0 mmol, 3,84 éq.) de Na dans 70 ml de méthanol à -30°C est additionnée une solution de 3,50 g (14,2 mmol, 1 éq.) de 2-bromo-benzaldehyde et 7,07 g (54 mmol, 3,84 éq.) d'azidoacetate d'éthyle dans 15 ml de méthanol. Le mélange est laissé sous agitation pendant 3h à -30°C et à 4°C une nuit. Le milieu réactionnel est versé sur de la glace. Le solide obtenu est filtré, rincé à l'eau, puis séché, pour obtenir 3 g de produit de composé 59 avec un rendement de 58%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.93 (s, 3H, H_{ar}, CH₃(ester)) ; 6.08 (s, 2H, CH₂) ; 6.81 (d, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.20 (s, 1H, CH) ; 7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz).

¹²⁹ Lamblin, M.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P.; *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2917-2921.



C₁₁H₈BrNO₄

MM = 298

Aspect : solide blanc

8-Bromo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate de méthyle 60

Une solution de 1,7 g (5 mmol, 1 éq.) de **59** dans 40 ml xylène est porté au reflux pendant 4h. La solution est ensuite refroidi à Tamb. et le xylène est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 1,0 g de composé **60** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.84 (s, 3H, CH₃) ; 6.10 (s, 2H, CH₂) ; 6.88 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.91 (s, 1H, H_{ar}) ; 12.11 (sl, 1H, NH).

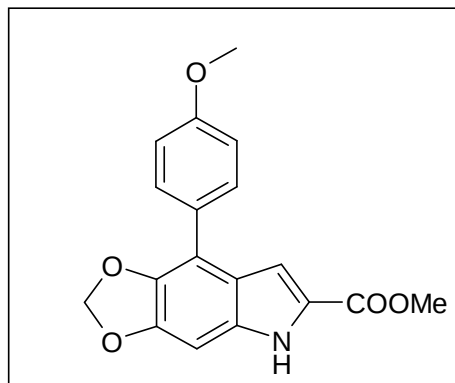
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.6 (CH₃) ; 90.9 (C) ; 91.7 (CH) ; 101.5 (CH₂) ; 106.9 (CH) ; 121.4 (C) ; 126.0 (C) ; 132.7 (C) ; 141.8(C) ; 147.2 (C) ; 161.0 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 299 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3332 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1600-1460 (C=C)_{aromatique} ; 1439 (C-O) .

F : 250°C.

Rf : 0.4 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₈H₁₅NO₅

MM = 325

Aspect : solide blanc

8-(4-méthoxyphényl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate de méthyle 61

Une solution de 20 ml de toluène, 8 ml NaHCO₃ saturée et 12 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 500 mg (1,5 mmol, 1,0 éq.) de **45** et 346 mg (2,2 mmol, 1,5 éq.) d'acide 4-méthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 175 mg (0,15 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 4h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extrait avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 450 mg de composé **61** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.81 (s, 6H, 2CH₃) ; 6.01 (s, 2H, CH₂) ; 6.85 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.85 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.03 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.07 (d, 2H, H_{ar}, J = 7,5 Hz) ; 7.61 (d, 2H, H_{ar}, J = 7,5Hz) ; 11.88 (sl, 1H, NH).

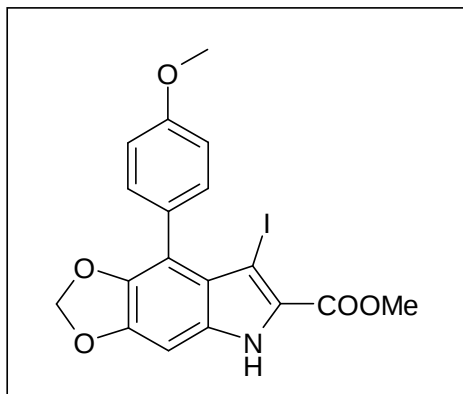
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.4 (CH₃) ; 55.1 (CH₃) ; 91.0 (CH) ; 100.6 (CH₂) ; 107.3 (CH) ; 114.0 (2CH) ; 119.8 (C) ; 125.6 (C) ; 126.4 (C) ; 130.1 (2CH) ; 133.6 (C) ; 139.9 (C) ; 139.9 (C) ; 147.2 (C) ; 158.6 (C) ; 161.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 299 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3316 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1600-1453 (C=C)_{aromatique} ; 1047 (C-O) ; 814 (Csp₂)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 230°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₈H₁₄INO₅

MM = 451

Aspect : solide marron

7-Iodo-8-(4-méthoxyphényl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate de méthyle 62

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 0,46 g (1,42 mmol, 1.0 éq.) de **61** et 0,317 g (5,6 mmol, 4.0 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 5 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 350 mg (1,42 mmol, 1.0 éq.) de I₂ dissous dans 3 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution contenant 27 ml de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 0,72 ml d'ammoniac à 30% et 8 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,453 g de composé **62** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.82 (s, 6H, 2CH₃) ; 5.96 (s, 2H, CH₂) , 6.99 (d, 2H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 6.85 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.26 (d, 2H, H_{ar}, J = 10.0 Hz) ; 7.61 (d, 2H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 12.14 (sl, 1H, NH) .

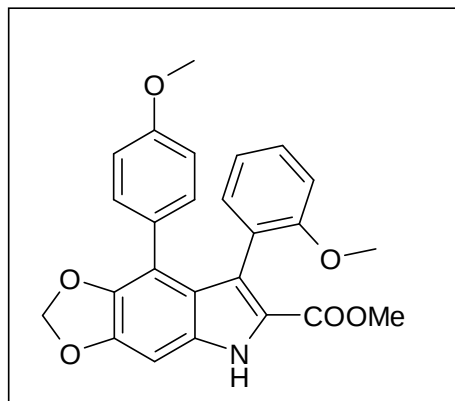
RMN ¹³H (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.3 (CH₃) ; 54.9 (CH₃) ; 91.1 (CH) ; 100.8 (CH₂) ; 114.0 (2CH) 119.8 (C) ; 125.6 (C) ; 126.4 (C) ; 130.1 (2CH) ; 133.6 (C) ; 139.9 (C) ; 139.9 (C) ; 147.2 (C) ; 158.6 (C) ; 159.9 (C) ; 161.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 452 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3320 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1535-1491 (C=C)_{aromatique} ; 1440-1055 (C-O) ; 812 (Csp₂)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 218°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2)



C₂₅H₂₁NO₆

MM = 406

Aspect : solide arron

7-(2-méthoxyphényl)-8-(4-méthoxyphényl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate de méthyle 63

Une solution de 4 ml de toluène, 1,5 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et 3 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 100 mg (0,22 mmol, 1 éq.) de **62** et 50,5 mg (0,33 mmol, 1,5 éq.) d'acide 2-méthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 25,5 mg (0,022 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 4h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 50 mg de composé **63** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.42 (s, 3H, CH₃ (ester)) ; 3.68 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 3.71 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 5.94 (d, 2H, CH₂, J = 10.0 Hz) ; 6.47-6.69 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.72 (t, 1H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 6.82 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.92-7.08 (m, 4H, H_{ar}) ; 8.95 (sl, 1H, NH).

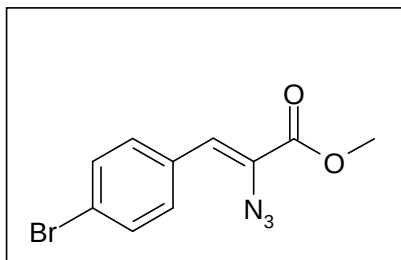
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.4 (CH₃)_{ester} ; 54.8 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 90.5 (CH) ; 100.9 (CH₂) ; 109.3 (2CH) ; 112.1 (CH) ; 116.5 (C) ; 119.2 (CH) ; 120.0 (C) ; 121.5 (C) ; 122.4(C) ; 123.4 (C) ; 124.8 (C) ; 128.2 (CH) ; 130.4 (2CH) ; 132.0 (CH) ; 132.1 (C) ; 141.2 (C) ; 147.4 (C) ; 156.6 (C) ; 158.2 (C) ; 162.0 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 407 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3383 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1489 (C=C)_{aromatique} ; 1047 (C-O) ; 823 (Csp²)_{aromatique p-disubstitué} ; 764 (Csp²)_{aromatique o-disubstitué} ;

F : >250°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₀H₈BrN₃O₂

MM = 282

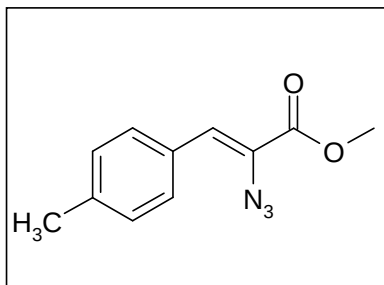
Aspect : solide blanc

(Z)-Méthyle 2-azido-3-(4-bromophényl)acrylate 68 ¹³⁰

A une solution de 0,23 g (10 mmol, 3,84 éq.) de Na dans 10 ml de méthanol à -30°C est additionnée une solution de 0,50 mg (2 mmol, 1 éq.) de 4-bromo-benzaldehyde et 1,33 g (10,31mmol, 3,84 éq.) d'azidoacetate d'éthyle dans 3 ml de méthanol. Le mélange est laissé sous agitation pendant 3h à -30°C et à 4°C une nuit. Le milieu réactionnel est versé sur de la glace. Le solide obtenu est filtré, rincé à l'eau, puis séché sous vide, pour obtenir 0,377 g de produit **68** avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.91 (s, 3H, CH₃) ; 6.83 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.50 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.27 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz).

¹³⁰ Stokes, B.; Dong, H.; Leslie, B.; Pumphrey, A.; Driver, T. *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 7500-604.



C₁₁H₁₁N₃O₂

MM = 217

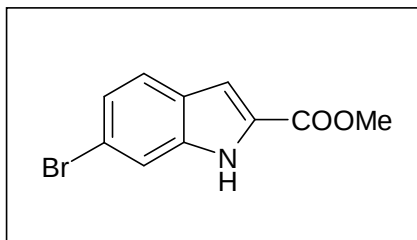
Aspect : solide balnc

(Z)-Méthyle 2-azido-3-p-tolylacrylate 69¹³¹

Le composé **69** est obtenu suivant le même mode opératoire que le produit **68**, à partir de 1,5 g (12,48 mmol) de 4-méthyl-benzaldéhyde. Le produit **69** est obtenu avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.37 (s, 3H, CH₃) ; 3.91 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 6.90 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.19 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 7.70 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) .

¹³¹ Stokes, B.; Dong, H.; Leslie, B.; Pumphrey, A.; Driver, T. *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 7500-604.



C₁₀H₈BrNO₂

MM = 254

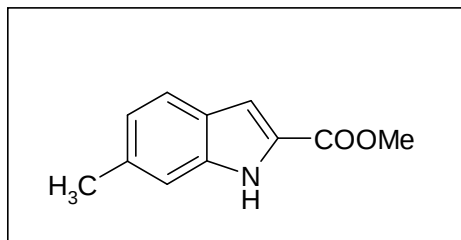
Aspect : solide blanc

6-Bromo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 71 ¹³²

Une solution de 4,2 g (14,8 mmol, 1 éq.) de **68** dans 150 ml de xylène est portée au reflux pendant 4h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et le xylène est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 2,2 g de composé **71** avec un rendement de 54%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.95 (s, 3H, CH₃) ; 7.18 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.27 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.53 (s, 1H, H_{ar},) ; 7.57 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.88 (sl, 1H, NH) .

¹³² Stokes, B.; Dong, H.; Leslie, B.; Pumphrey, A.; Driver, T. *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 7500-604.



C₁₁H₁₁NO₂

MM = 189

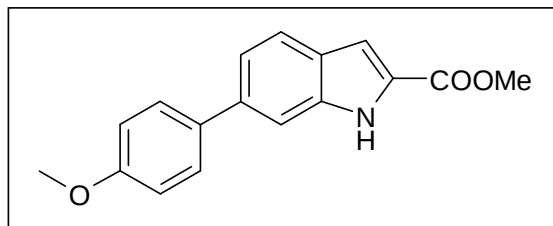
Aspect : solide creme

6-Méthyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 72 ¹³³

Le composé **72** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le composé **71** , à partir de 4,5 g (20,7 mmol) de **69**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 53%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.47 (s, 3H, CH₃) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 6.99 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.18-7.19 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.20 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.57 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.75 (sl, 1H, NH) .

¹³³ Stokes, B.; Dong, H.; Leslie, B.; Pumphrey, A.; Driver, T. *J.Am.Chem.Soc.* **2007**, 129, 7500-604.



C₁₇H₁₅NO₃

MM = 281

Aspect : solide beige

6-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 74

Une solution de 20 ml de toluène, 8 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et 12 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 0,5 g (2 mmol, 1 éq.) de **71** et 0,45 g (3 mmol, 2 éq.) d'acide 4-méthoxyphényl boronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 220 mg (0,22 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 4h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole) pour donner 0,90 g avec un rendement de 72%.

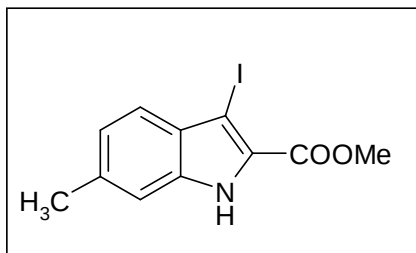
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.85 (s, 3H, CH₃ (méthoxy)) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.99 (d, 2H, Har, J = 10.0 Hz) ; 7.22-7.25 (m, 1H, Har) ; 7.37 (d, 1H, Har, J = 7.5 Hz) ; 7.54-7.59 (m, 3H, Har) ; 7.71 (d, 1H, Har, J = 7.5 Hz) ; 8.97 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.0 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.3 (CH₃)_{ester} ; 108.7 (CH) ; 109.4 (CH) ; 114.2 (CH) ; 114.7 (CH) ; 116.0 (CH) ; 120.7 (CH) ; 122.7 (CH) ; 126.3 (C) ; 127.3 (C) ; 128.3 (CH) ; 134.1 (C) ; 137.5 (C) ; 138.5 (C) ; 159.0 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 282 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1562-1515 (C=C)_{aromatique} ; 1332 (C-O) ; 832 (Csp₂)_{aromatique p-disubstitué}.

F : 205°C.



C₁₁H₁₀INO₂

MM = 315

Aspect : solide blanc

3-iodo-6-Méthyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 75

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 0,5 g (2,6 mmol, 1 éq.) de **72** et 0,6 g (10 mmol, 4 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 5 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 600 mg (2,6 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 3 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution contenant 15 ml de solution aqueuse saturée en NaHSO₃, 2 ml d'ammoniac à 30% et 16,6 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,5 g de composé **75** avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.48 (s, 3H, CH₃) ; 3.97 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 7.05 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.26 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.20 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.42 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 9.06 (sl, 1H, NH).

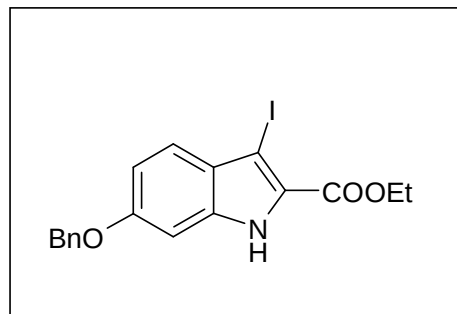
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 21.8 (CH₃) ; 52.0 (CH₃)_{méthoxy} ; 66.2 (C) ; 111.5 (CH) ; 123.0 (CH) ; 123.8 (CH) ; 126.4 (C) ; 129.4 (C) ; 136.5 (C) ; 137.1 (C) ; 161.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 408 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3326 (NH) ; 3030 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1502 (C=C)_{aromatique} ; 1432 (C-O) .

F : 170°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₈H₁₆INO₃

MM = 421

Aspect : solide jaunette

3-iodo-6-(benzyloxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 76

Le composé **76** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **75**, à partir de 0,5 g (1,7 mmol) de **73**. Le produit il est obtenu avec un rendement de 83%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.45 (t, 3H, CH₃(_{ester}), *J* = 7.5 Hz) ; 4.42 (q, 2H, CH₂(_{ester}), *J* = 7.5 Hz) ; 5.12 (s, 2H, CH₂) ; 6.85 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.96 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz, *J'* = 10.0 Hz) ; 7.33-7.45 (m, 6H, H_{ar}) ; 9.02 (sl, 1H, NH) .

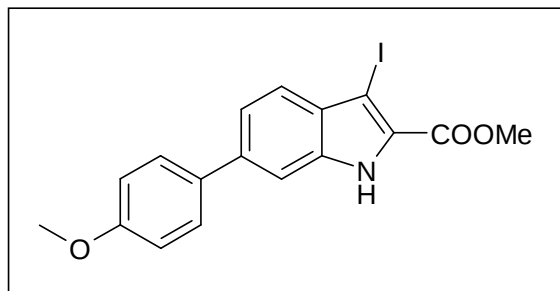
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃) ; 60.4 (CH₂)_{ester} ; 66.1 (C) ; 69.4 (CH₂)_{benzyle} ; 95.4 (CH) ; 99.4 (CH) ; 113.1 (CH) ; 123.2 (CH) ; 125.2 (C) ; 125.8 (C) ; 127.5 (CH) ; 127.7 (CH) ; 128.3 (2CH) ; 136.8 (C) ; 137.5 (C) ; 157.6 (C) ; 160.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 422 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3326 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1719 (C=O)_{ester} ; 1550 (C=C)_{aromatique} ; 1438 (C-O) ; 770 (Csp₂H)_{aromatique monosubstitué} .

F : 171°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₇H₁₄INO₃

MM = 407

Aspect : solide creme

3-iodo-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 77

Le composé **77** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **75**, à partir de 0,5 g (1,7 mmol) de **74**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 73%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, CH₃) ; 4.00 (s, 3H, CH₃) ; 7.00 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 7,5 Hz) ; 7.44-7.60 (m, 5H, H_{ar}) ; 9.21 (sl, 1H, NH) .

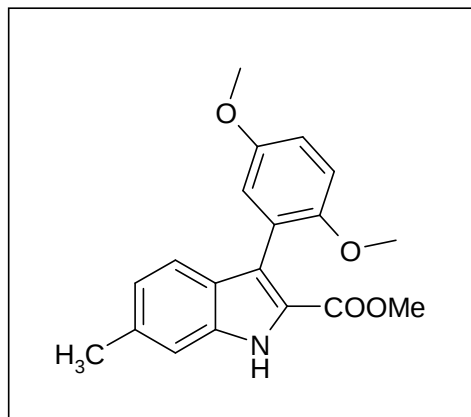
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 51.7 (CH₃)_{ester} ; 55.0 (CH₃)_{méthoxy} ; 65.8 (C) ; 109.7 (CH) ; 114.2 (CH) ; 114.3 (CH) ; 120.5 (CH) ; 122.7 (CH) ; 127.0 (C) ; 127.7 (CH) ; 127.9 (CH) ; 129.5 (C) ; 132.7 (C) ; 137.4 (C) ; 137.9 (C) ; 158.8 (C) ; 160.6 (CO) .

MASSE : m/z (IS+) : 408 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3308 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1579-1507 (C=C)_{aromatique} ; 1438 (C-O) ; 829 (Csp₂H)_{aromatique p-disubstitué} .

F : 224°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₉H₁₉NO₄

MM = 325

Aspect : solide marron

3-(2,5-diméthoxyphényl)-6-méthyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 78

Une solution de 12 ml de toluène, 5 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et 7 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 300 mg (0,95 mmol, 1 éq.) de 75 et 340 mg (1,9 mmol, 2 éq.) d'acide 2,5-diméthoxyphénylboronique est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 100 mg (0,095 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ est alors ajouté au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 7h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extraite avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner 280 mg avec un rendement de 90%.

RMN ¹H (DMSO 250 MHz), δ (ppm) : 2.47 (s, 3H, CH₃) ; 3.68 (s, 3H, CH₃) ; 3.75 (s, 3H, CH₃) ; 3.85 (s, 3H, CH₃) ; 6.91-6.97 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.21 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.38 (d, 1H, H_{ar}, J = 10.0 Hz) ; 8.83 (s, 1H, NH) .

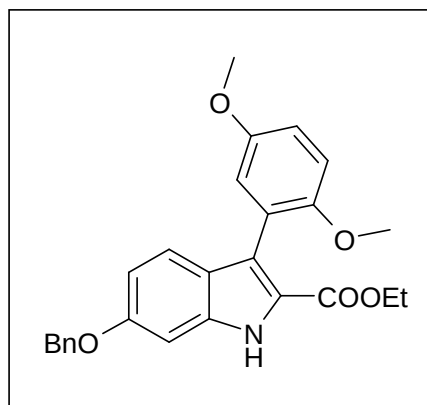
RMN ¹³C (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 21.9 (CH₃) ; 51.6 (CH₃) ; 55.7 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.2 (CH₃)_{méthoxy} ; 111.2 (CH) ; 112.0 (CH) ; 113.5 (CH) ; 117.7 (CH) ; 121.5 (CH) ; 122.8 (CH) ; 123.7 (C) ; 125.9 (C) ; 135.8 (C) ; 136.1 (C) ; 151.7 (C) ; 153.1 (C) ; 162.5 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 326 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3320 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1719 (C=O)_{ester} ; 1579-1507 (C=C)_{aromatique} ; 1438 (C-O) .

F : 153°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₂₆H₂₅NO₅

MM = 431

Aspect : solide blanc

3-(2,5-diméthoxyphényl)-6-(benzyloxy)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 79

Le composé **79** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **78**, à partir de 0,5 g (1,3 mmol) de **76**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.26 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 3.68 (s, 3H, CH₃) ; 3.79 (s, 3H, CH₃) ; 4.16 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 5.13 (s, 2H, CH₂) ; 6.85-6.94 (m, 5H, H_{ar}) ; 7.32-7.47 (m, 6H, H_{ar}) ; 8.82 (sl, 1H, NH) .

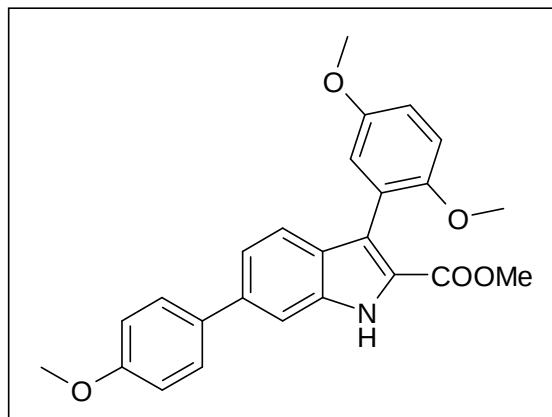
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 14.0 (CH₃) ; 55.7 (CH₃)_{methoxy} ; 56.1 (CH₃)_{méthoxy} ; -60.4 (CH₂)_{ester} ; 70.3 (CH₂)_{benzen} ; 94.9 (CH) ; 111.8 (CH) ; 112.5 (CH) ; 113.4 (CH) ; 117.8 (CH) ; 119.9 (C) ; 122.6 (C) ; 122.7 (CH) ; 123.0 (C) ; 123.7 (C) ; 127.3 (2CH) ; 127.9 (CH) ; 128.5 (2CH) ; 136.5 (C) ; 136.9 (C) ; 151.7 (C) ; 153.0 (C) ; 158.0 (C) ; 161.9 (CO)_{ester} ;

MASSE : m/z (IS⁺) : 432 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3328 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1719 (C=O)_{ester} ; 1579-1507 (C=C)_{aromatique} ; 1438 (C-O) ; 733 (Csp₂H)_{aromatique monosubstitué} .

F : 185°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₂₅H₂₃NO₅

MM = 417

Aspect : solide beige

3-(2,5-diméthoxyphényl)-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 80

Le composé **80** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **78**, à partir de 0,4 g (0,9 mmol) de **77**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 73%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250MHz), δ (ppm) : 3.70 (s, 3H, CH₃) ; 3.79 (s, 3H, CH₃) ; 3.81 (s, 3H, CH₃) ; 3.86 (s, 3H, CH₃) ; 6.93-7.01 (m, 5H, H_{ar}) ; 7.34 (dd, 1H, H_{ar}, J = 1.5 Hz, J' = 8.7 Hz) ; 7.51-7.59 (m, 4H, H_{ar}) ; 8.97 (sl, 1H, NH) .

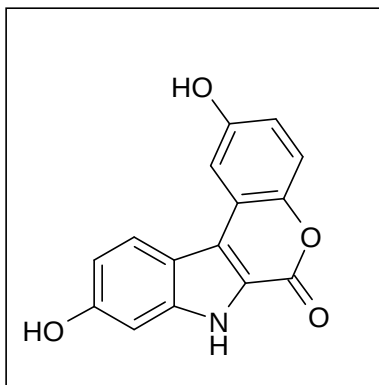
RMN ¹³H (CDCl₃ 250MHz), δ (ppm) : 51.7 (CH₃) ; 55.3 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.7 (CH₃)_{méthoxy} ; 56.1 (CH₃)_{méthoxy} ; 109.3 (CH) ; 112.0 (CH) ; 113.6 (CH) ; 114.2 (2CH) ; 117.7 (CH) ; 119.5 (C) ; 120.6 (CH) ; 122.0 (CH) ; 123.5 (C) ; 123.9 (C) ; 126.9 (C) ; 128.3 (2CH) ; 134.2 (C) ; 136.2 (C) ; 138.7 (C) ; 151.5 (C) ; 153.3 (C) ; 159.0 (C) ; 162.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 418 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3300 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1561-1453 (C=C)_{aromatique} ; 1433 (C-O) ; 802 (Csp₂H)_{aromatique p-disubstitué} .

F : 185°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₅H₉NO₄

MM = 267

Aspect : solide gri

2,9-Dihydroxychromeno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one 82

Un mélange de 200 mg (0,40 mmol, 1 éq.) de **79** et 10 ml de HBr, 33% dans l'acide acétique est porté à reflux pendant 24h. La solution est ensuite refroidie à Tamb. et extraite avec 3 x 60 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 30 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le solide obtenu est lavé avec éther de pétrole pour donner 28 mg de composé **82** avec un rendement de 22%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 250 MHz), δ (ppm) : 6.86-6.94 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.32 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 7.62 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.07 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 9.66 (sl, 1H, OH) ; 9.89 (sl, 1H, OH) ; 12.23 (sl, 1H, NH).

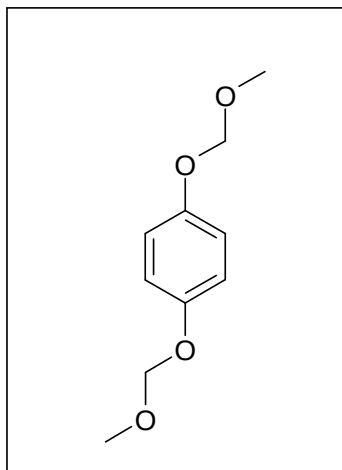
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 97.1 (CH) ; 107.9 (CH) ; 113.2 (CH) ; 114.7 (C) ; 114.9 (CH) ; 117.6 (CH) ; 118.7 (C) ; 120.0 (C) ; 120.4 (C) ; 122.8 (CH) ; 141.6 (C) ; 143.7 (C) ; 154.0 (C) ; 155.1 (C) ; 157.5 (C)_{lactone}.

MASSE : *m/z* (IS⁺) : 268 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3325 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1692 (C=O)_{lactone} ; 1544-1491 (C=C)_{aromatique} ; 1244-1220 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



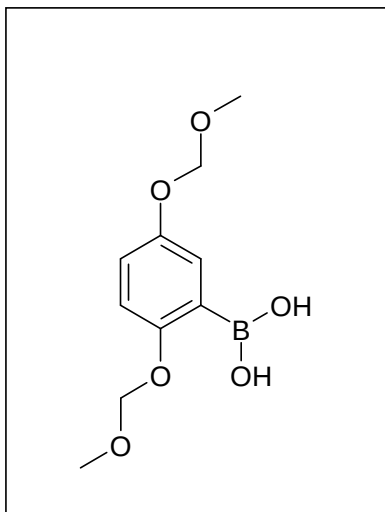
C₁₀H₁₄O₃
MM = 198
Aspect : huile incolor

1,4-bis(méthoxyméthoxy)benzene 85 ¹³⁴

2,17 g (90 mmol, 5.0 éq.) de NaH (60% dans l'huile) sous argon et à 0°C est ajouté dans une solution de 2 g (18,1 mmol, 1 éq.) d'hydroquinone dans 30 ml de DMF. A cette mixture est ajouté le MOMCl (2.0 éq.). L'ensemble est porté à Tamb. pendant 1h. La solution est ensuite extraite avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/ éther de pétrole) pour donner 2,06 g de composé **85** avec un rendement de 57%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.47 (s, 6H, 2CH₃) ; 5.11 (s, 4H, 2CH₂) ; 6.96 (s, 4H, H_{ar}) .

¹³⁴ Durst, G. L.; Norman, B. H.; Pfeiffer, L. A.; Richardson, T. I. *PCT Int. Apl.* **2004**, WO 2004094400.



C₁₀H₁₅BO₆

MM = 242

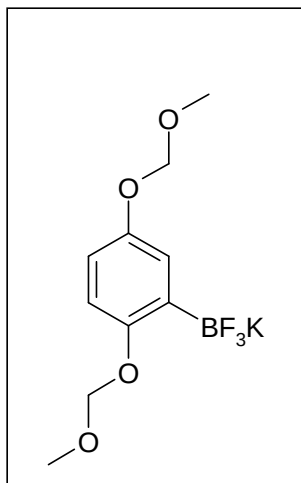
Aspect : solide jaune

Acide 2,5-bis(méthoxyméthoxy)phénylboronique 86¹³⁵

A -78°C sous argon 8,5 ml (11,1mmol, 1,1 éq.) de s-BuLi est ajouté goutte à goutte à une solution de 2 g (10 mmol, 1 éq.) de **85** dans 27 ml de THF. Le mélange est porté à -78°C pendant 15 minutes et ensuite 2,45 ml (10 mmol, 1 éq.) de triisopropylborate sont ajoutés. Le mélange est porté à -78°C pendant 1h et la T° remontée à l'ambiante pendant 1h. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution de HCl 10% est extrait avec 3 x 300 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 100 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/ éther de pétrole) pour donner 0,87 g de composé **86** avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.57 (s, 3H, CH₃) ; 3.58 (s, 3H, CH₃) ; 3.85 (s, 2H, 2OH) ; 5.24 (s, 2H, CH₂) ; 5.32 (s, 2H, CH₂) ; 7.15 (d, 2H, H_{ar}, $J = 7.5$ Hz), 7.57-7.63 (m, 1H, H_{ar}) .

¹³⁵ Durst, G. L.; Norman, B. H.; Pfeiffer, L. A.; Richardson, T. I. *PCT Int. Apl.* **2004**, WO 2004094400.



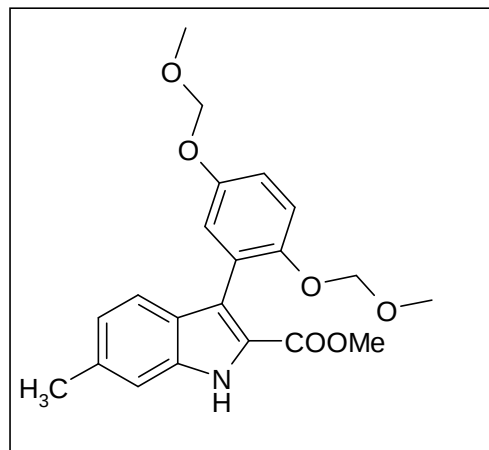
C₁₀H₁₅BO₆
MM = 242
Aspect : solide blanc

2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl trifluoroborate 87¹³⁶

A une solution de 0,87 g (3,6 mmol, 1 éq.) de **86** dans 3 ml du MeOH et à 0°C du KHF₂ est ajouté. Le mélange est ensuite porté à forte agitation à Tamb. pendant 4h, jusqu'à la formation d'un précipité. Le solide obtenu est filtré, rincé avec du MeOH, puis séché, pour obtenir 0,69 g de produit **87** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.34 (s, 3H, CH₃) ; 3.35 (s, 3H, CH₃) ; 4.93 (s, 2H, CH₂) ; 5.03 (s, 2H, CH₂) ; 6.59-6.70 (m, 2H, H_{ar}), 6.97 (s, 1H, H_{ar}) .

¹³⁶ Darses, S.; Genet, J.P. *Chem.Rev.* **2008**, *108*, 288-325.



C₂₁H₂₃NO₆

MM = 385

Aspect : solide creme

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-6-méthyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 88

Une solution de 4 ml de toluène, 2 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et 3 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisées 60 mg (0,19 mmol, 1 éq.) de **75** et 80 mg (0,4 mmol, 2 éq.) de composé **87** est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 21 mg (0,019 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 7h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extrait avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner 54 mg de composé **88** avec un rendement de 90%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.47 (s, 3H, CH₃) ; 3.25 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 3.77 (s, 3H, CH₃) ; 4.91 (d, 2H, CH₂, J = 15.0 Hz) ; 5.14 (s, 2H, CH₂) ; 6.95-7.07 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.18 (d, 2H, H_{ar}, J = 7.5 Hz) ; 7.39 (d, 2H, H_{ar}, J = 10.0 Hz) ; 8.85 (s, 1H, NH) .

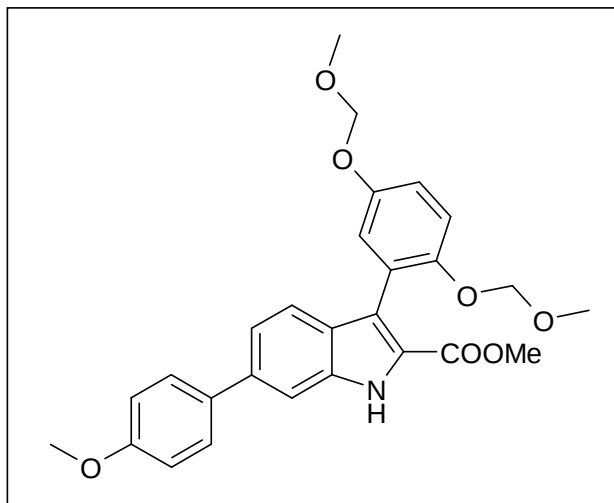
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 21.9 (CH₃) ; 51.6 (CH₃)_{ester} ; 55.8 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 95.2 (CH₂)_{MOM} ; 96.0 (CH₂)_{MOM} ; 111.2 (CH) ; 116.5 (CH) ; 119.6 (C) ; 120.2 (CH) ; 121.5 (CH) ; 122.8 (CH) ; 123.0 (C) ; 125.2 (C) ; 126.0 (C) ; 135.8 (C) ; 136.0 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 162.4 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 386 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3366-3303 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1713 (C=O)_{ester} ; 1468 (C=C)_{aromatique} ; 1077 (C-O) ; 802 (Csp₂H)_{aromatique p-disubstitué} .

F : 127°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₇H₂₇NO₇

MM = 477

Aspect : solide creme

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 89

Le composé **89** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **88**, à partir de 188 mg (0,4 mmol) de **77**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.27 (s, 3H, CH₃) ; 3.50 (s, 3H, CH₃) ; 3.79 (s, 3H, CH₃) , 3.86 (s, 3H, CH₃) ; 4.93 (d, 2H, CH₂, *J* = 12.5 Hz) ; 5.11 (s, 2H, CH₂) 6.98-7.10 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.16-7.27 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.33-7.37 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.52-7.60 (m, 4H, H_{ar}) ; 8.97 (sl, 1H, NH) .

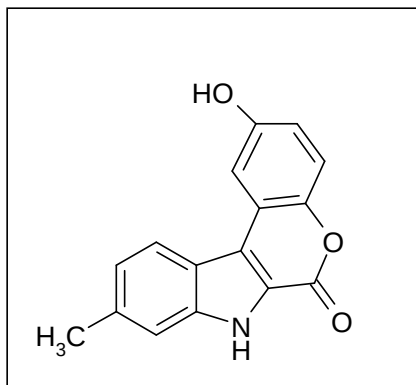
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.7 (CH₃) ; 55.3 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.8 (CH₃)_{méthoxy} ; 55.9 (CH₃)_{méthoxy} ; 95.2 (CH₂) ; 96.0 (CH₂) ; 109.2 (CH) ; 114.2 (2CH) ; 116.9 (CH) ; 119.6 (C) ; 120.2 (CH) ; 120.3 (C) ; 120.6 (C) ; 122.1 (CH) ; 123.5 (C) ; 123.9 (C) ; 124.5 (C) ; 125.3 (C) ; 127.0 (C) ; 128.3 (CH) ; 134.1 (C) ; 136.2 (C) ; 138.7 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 159.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 478 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3307 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1560 (C=C)_{aromatique} ; 1073 (C-O) ; 829 (Csp₂H)_{aromatique p-disubstitué} .

F : 134°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₆H₁₁NO₃

MM = 265

Aspect : solide creme

2-Hydroxy-9-méthylechromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 81

A une solution de 150 mg (0,47mmol, 1 éq.) de **88** dans 15 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gazeuse pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 110 mg avec un rendement de 73%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 2.5 (s, 3H, CH₃) ; 6.89 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 1.5 Hz, *J'* = 5 Hz) ; 7.21 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.0 Hz) ; 7.36 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.0 Hz) ; 7.42 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.67 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 8.14 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.0 Hz) ; 9.67 (sl, 1H, OH) ; 12.52 (sl, 1H, NH) ;

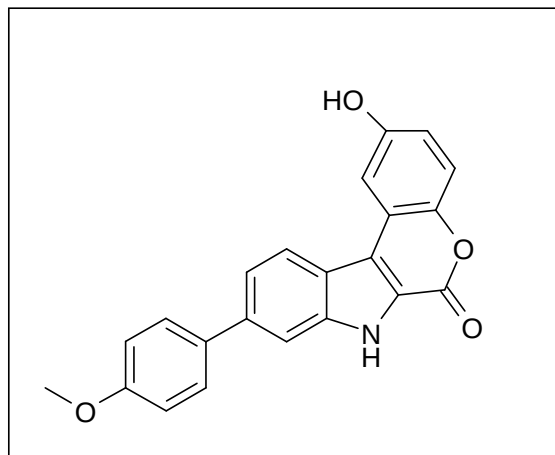
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 21.4 (CH₂) ; 108.0 (CH) ; 112.8 (CH) ; 114.8 (CH) ; 117.6 (CH) ; 118.7 (C) ; 119.2 (C) ; 119.7 (C) ; 120.8 (C) ; 121.5 (CH) ; 123.5 (CH) ; 136.9 (C) ; 140.1 (C) ; 143.6 (C) ; 154.0 (C) ; 155.3 (CO)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 266 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3325 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1666 (C=O)_{lactone} ; 1598 (C=C)_{aromatique} ; 1245 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₂₂H₁₅NO₄

MM = 357

Aspect : solide gri

2-Hydroxy-9-(4-méthoxyphényl)chromeno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one 83

A une solution de 68 mg (0,14mmol, 1 éq.) de **89** dans 10 ml d'éthanol est mis à barboter de l' HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 40 mg de composé **83** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 3.81 (s, 3H, CH₃) ; 6.91 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.07 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.37 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.62-7.76 (m, 5H, H_{ar}) ; 8.30 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 8.14 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 9.74 (sl, 1H, OH) ; 12.6 (sl, 1H, NH).

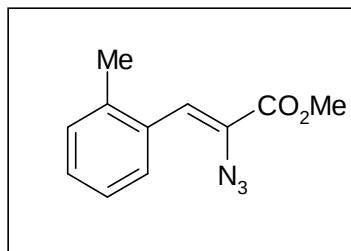
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.1 (CH₃) ; 108.1 (CH) ; 110.1 (CH) ; 114.4 (2CH) ; 115.0 (CH) ; 117.7 (CH) ; 118.7 (C) ; 119.7 (C) ; 120.1 (C) ; 120.8 (CH) ; 121.7 (C) ; 122.3 (CH) ; 128.0 (2CH) ; 132.4 (C) ; 138.9 (C) ; 140.3 (C) ; 143.7 (C) ; 154.2 (C) ; 155.2 (C) ; 159.0 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 358 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3255 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1692 (C=O)_{lactone} ; 1544-1491 (C=C)_{aromatique} ; 1244-1220 (C-O)_{lactone} ; 824 (Csp₂H)_{aromatique p-disubstitué}.

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₁H₁₁N₃O₂

MM = 217

Aspect :solide jaune

(Z)-méthyle-2-azido-3-o-tolylacrylate 94

Le composé **94** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (10,0 mmol) de 2-méthyle-benzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 63%.

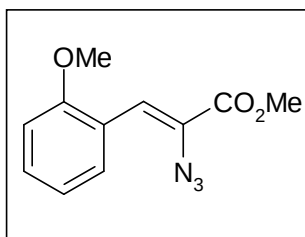
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.37 (s, 3H, CH₃) ; 3.92 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.14 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.20-7.27 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.94-8.00 (m, 1H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 20.1 (CH₃) ; 52.9 (CH₃)_{ester} ; 123.5 (CH) ; 125.8 (CH) ; 126.0 (CH) ; 129.2 (CH) ; 129.6 (CH) ; 130.3 (C) ; 131.8 (C) ; 137.6 (C) ; 164.0 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 218 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2111 ; 1702 ; 1247.

F : < 50°C.



C₁₁H₁₁N₃O₃

MM = 233

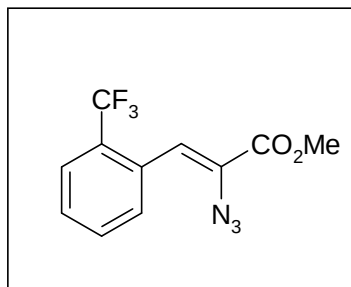
Aspect :solide blanc

(Z)-méthyle-2-azido-3-(2-méthoxyphényl)acrylate 95 ¹³⁷

Le composé **95** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (10,0 mmol) de 2-méthoxybenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 58%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 3.91 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.88 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 6.99 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.32 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.40 (s, 1H, CH) ; 8.19 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz).

¹³⁷ Sapdoni, G.; Balsamini, C.; Bedini, A.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.;Tontini,A.;Tarzia,G.*J.Med.Chem.* **1998**, 41, 3624-3634.



C₁₁H₈F₃N₃O₂
MM = 271
Aspect : solide beige

(Z)-méthyle-2-azido-3-(2-(trifluorométhyle)phényl)acrylate 96

Le composé **96** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (10,0 mmol) de 2-trifluorométhylbenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 76%.

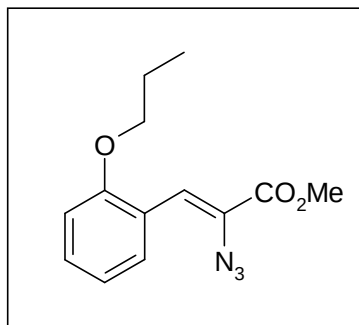
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.93 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.90 (s, 1H, CH) ; 7.47-7.60 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.97-8.02 (m, 2H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 53.1 (CH₃)_{ester} ; 123.3 (CH) ; 123.9 (q, CF₃, J = 270.7 Hz) ; 125.7 (CH) ; 127.0 (CH) ; 127.1 (CH) ; 128.9 (CH) ; 130.9 (q, C, J = 32.1 Hz) ; 133.4 (C) ; 133.8 (C) ; 163.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 272 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2112 ; 1700 ; 1240 ; 728.

F : 69°C.



C₁₃H₁₅N₃O₃

MM = 261

Aspect : solide blanc

Z)-méthyle-2-azido-3-(2-propoxyphényl)acrylate 97

Le composé **97** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (10,0 mmol) de 2-propoxybenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 57%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.06 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz) ; 1.89 (sext, 2H, CH₂ *J* = 7.2 Hz) ; 3.90 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 4.00 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.2 Hz) ; 6.89 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz) ; 7.00 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz) ; 7.35 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz) ; 7.48, (s, 1H, CH) ; 8.22 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.8 Hz).

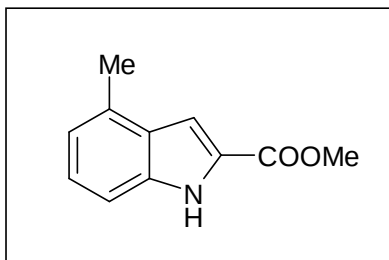
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃)_{ester} ; 22.5 (CH₃) ; 52.8 (CH₂) ; 70.0 (CH₂) ; 111.6 (CH) ; 120.0 (CH) ; 120.2 (CH) ; 122.3 (CH) ; 124.8 (CH) ; 130.5 (C) ; 130.8 (C) ; 157.2 (C) ; 164.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 262 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2140 ; 1720 ; 1516 ; 1383; 728.

F : < 50°C.

.



C₁₁H₁₁NO₂

MM = 189

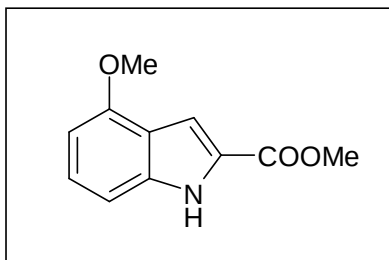
Aspect : solide jaune

4-méthyle-1*H*-indole-2-carboxylate de méthyle 98 ¹³⁸

Le composé **98** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (4,6 mmol) de **94**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 67%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 2.57 (s, 3H, CH₃) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.94 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.7 Hz) ; 7.18-7.28 (m, 3H, H_{ar}) ; 8.94 (s, 1H, NH).

¹³⁸ Jiménez, F.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **2006**, 5, 0749-0755.



C₁₁H₁₁NO₃

MM = 205

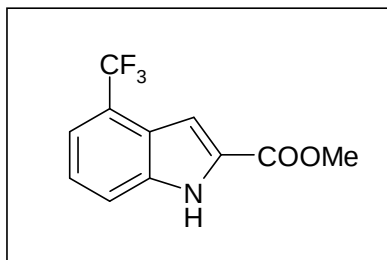
Aspect : solide jaune

4-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 99 ¹³⁹

Le composé **99** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (4,29 mmol) de **95**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 76%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.94 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.50 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.5 Hz) ; 7.02 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.5 Hz) ; 7.24 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.5 Hz) ; 7.34 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.15 (s, 1H, NH).

¹³⁹ Sapdoni, G.; Balsamini, C.; Bedini, A.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.; Tontini, A.; Tarzia, G. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3624-3634.



C₁₁H₈F₃NO₂
MM = 243
Aspect : solide blanc

4-trifluorométhyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 100

Le composé **100** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (3,7 mmol) de **96**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 21%.

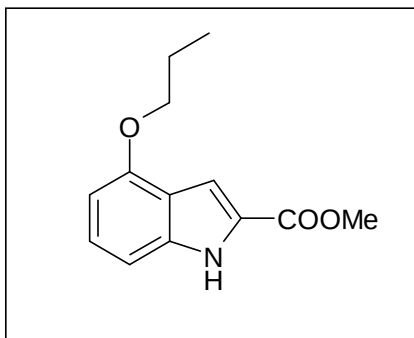
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.98 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.29-7.31 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.57-7.58 (m, 2H, H_{ar}) ; 8.01 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.13 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.2 (CH₃) ; 109.3 (CH) ; 112.3 (CH) ; 122.6 (CH) ; 122.7 (C) ; 123.4 (q, CF₃, J = 270 Hz) ; 127.0 (CH) ; 128.8 (C) ; 131.2 (C) ; 137.8 (C) ; 161.9 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 244 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3305 ; 1694 ; 1098 ; 900 ; 695.

F : 70°C.



C₁₃H₁₅NO₃

MM = 233

Aspect : solide blanc gris

4-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 101

Le composé **101** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (3,83 mmol) de **97**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 94%.

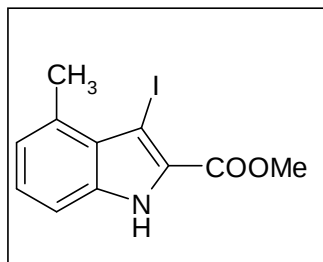
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.06 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.6 Hz) ; 1.83 (sext, 2H, CH₂ *J* = 7.6 Hz) ; 3.93 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.95 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.6 Hz) ; 7.00 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz, *J'* = 2.2 Hz) ; 7.07 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.2 Hz) ; 7.12 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.2 Hz, *J'* = 0.9 Hz) ; 7.30 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz) ; 8.85 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.6 (CH₃) ; 22.7 (CH₂) ; 51.9 (CH₃) ; 70.1 (CH₂) ; 103.6 (CH) ; 108.3 (CH) ; 112.7 (CH) ; 117.6 (C) ; 127.4 (C) ; 127.9 (CH) ; 132.2 (C) ; 154.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 234 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3320 ; 1750 ; 1693 ; 1583 ; 754.

F : 69°C.



C₁₁H₁₀INO₂

MM = 315

Aspect : solide blanc

3-Iodo-4-méthyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 102

A une solution de 0,315 g (2 mmol, 1,2 éq.) de NCS dans 10 ml de DMF distillé a été ajouté 0,3 g (2 mmol, 1,2 éq.) de NaI dans de petites portions. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1h et après une solution de 1 g (5,2 mmol, 1 éq.) de **98** dans 10 ml DMF a été ajouté goutte à goutte à 0°C. Après 1h d'agitation à Tamb le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée en Na₂S₂O₃ et de l'eau est ajoutée jusqu'à la formation d'un précipité. Celui-ci est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,540 g avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 2.95 (s, 3H, CH₃) ; 3.97 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.91 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz) ; 7.20 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.29 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 9.21 (sl, 1H, NH) .

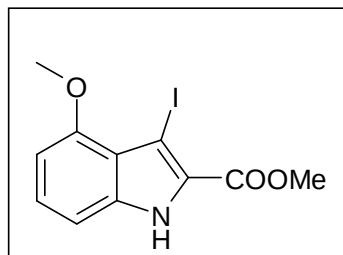
RMN ¹³H (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 20.4 (CH₃) ; 52.0 (CH₃) ; 62.1 (C) ; 110.2 (CH) ; 123.3 (CH) ; 126.0 (CH) ; 126.6 (C) ; 127.6 (C) ; 133.7 (C) ; 136.5 (C) ; 161.2 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 316 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3300 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1496 (C=C)_{aromatique} ; 1371-1150 (C-O) .

F : 164°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₁H₁₀INO₃

MM = 331

Aspect : solide blanc

3-Iodo-4-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 103

Le composé **103** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **102**, à partir de 1 g (4,8 mmol) de **99**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 3.85 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.86 (s, 3H, CH₃(méthoxy)) ; 6.55 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz) ; 7.07 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.19 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 12.2 (sl, 1H, NH) .

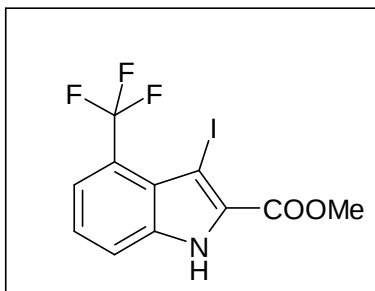
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 51.5 (CH₃) ; 55.0 (CH₃) ; 59.1 (C) ; 100.2 (CH) ; 100.5 (CH) ; 119.0 (C) ; 125.7 (C) ; 126.1 (CH) ; 138.3 (C) ; 154.1 (C) ; 160.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 332 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3302 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1573 (C=C)_{aromatique} ; 1431-1055 (C-O) .

F : 176°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₁H₇F₃INO₃
MM = 369
Aspect : solide blanc

3-Iodo-4-(trifluorométhyle)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 104

Le composé **104** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **102**, à partir de 0,6 g (2,5 mmol) de **100**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 3.92 (s, 3H, CH_{3(ester)}) ; 7.60-7.73 (m, 3H, H_{ar}) ; 12.7 (sl, 1H, NH) .

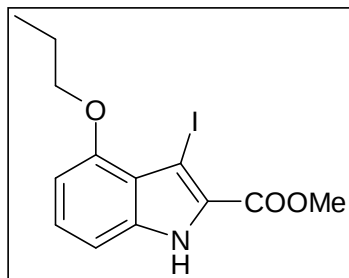
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 51.9 (CH₃) ; 59.7 (C) ; 114.2 (CH) ; 119.8 (CH) ; 121.7 (CH) ; 126.0 (C) ; 127.1 (C) ; 137.8 (C) ; 154.6 (C) ; 161.2 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 370 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3312 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1517 (C=C)_{aromatique} ; 1085 (C-O) .

F : 192°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₃H₁₄INO₃

MM = 359

Aspect : solide blanc cassé

3-Iodo-4-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 105

Le composé **105** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **102**, à partir de 1 g (4,3 mmol) de **101**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 1.18 (t, 3H, CH₃, *J* = 12.0 Hz) ; 1.89-2.03 (m, 2H, CH₂) ; 3.96 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 4.06 (t, 2H, CH₂, *J* = 12.0 Hz) ; 6.49 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz) ; 6.97 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz) ; 7.20 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz) ; 9.10 (sl, 1H, NH) .

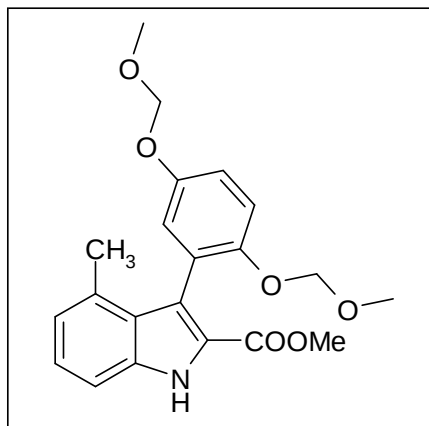
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 11.1 (CH₃) ; 22.4 (CH₂) ; 51.9 (CH₃) ; 59.7 (C) ; 69.8 (CH₂) ; 101.1 (CH) ; 104.3 (CH) ; 120.0 (C) ; 126.0 (C) ; 127.1 (CH) ; 137.8 (C) ; 154.6 (C) ; 161.2 (CO)_{ester}.

MASSE : *m/z* (IS+) : 360 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3318 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1576 (C=C)_{aromatique} ; 1095 (C-O) .

F : 179°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₂₃NO₆

MM = 385

Aspect : solide creme

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-4-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 106

Une solution de 20 ml de toluène, 4 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et 7 ml d'éthanol dans laquelle sont solubilisés 300 mg (0,95 mmol, 1 éq.) de **102** et 400 mg (1,88 mmol, 2 éq.) de **87** est mise à dégazer pendant 2h, en faisant barboter de l'argon, sous forte agitation. 145 mg (0,125 mmol, 0,1 éq.) de Pd(Ph₃)₄ sont alors ajoutés au mélange. La solution est ensuite immédiatement plongée dans un bain d'huile préchauffé à 130°C. Le mélange réactionnel est porté pendant 5h à reflux, puis refroidi à Tamb. La solution est ensuite extrait avec 3 x 100 ml d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 ml de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 ml d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner **411** mg de composé **106** avec un rendement de 30%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 2.12 (s, 3H, CH₃) ; 3.20 (s, 3H, CH₃) ; 3.47 (s, 3H, CH₃) ; 3.71 (s, 3H, CH₃) ; 4.91 (d, 1H, CH_{2(mom)}, J = 8.0 Hz) ; 4.96 (d, 1H, CH_{2(mom)}, J = 8.0 Hz) ; 5.12 (s, 2H, CH_{2(mom)}) ; 6.84 (d, 1H, H_{ar}, J = 4.0 Hz) ; 6.97 (d, 1H, H_{ar}, J = 3.2 Hz) ; 7.01-7.04 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.11 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.0 Hz) ; 7.21 (t, 1H, H_{ar}, J = 8.0 Hz) ; 7.28 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.94 (s, 1H, NH) .

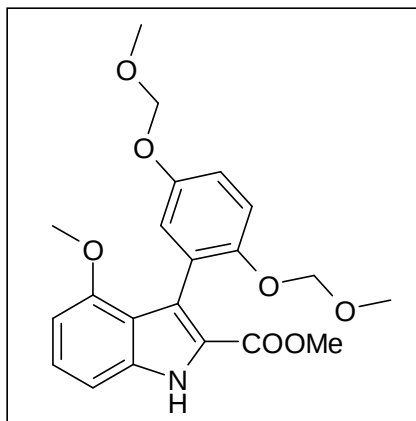
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 19.3 (CH₃) ; 55.6 (CH₃) ; 55.6 (CH₃) ; 55.8 (CH₃) ; 95.2 (CH₂) ; 95.5 (CH₂) ; 109.5 (CH) ; 116.3 (CH) ; 116.7 (CH) ; 120.4 (CH) ; 120.5 (C) ; 121.9 (CH) ; 123.4 (C) ; 125.5 (CH) ; 126.6 (C) ; 127.4 (C) ; 133.7 (C) ; 135.9 (C) ; 150.7 (C) ; 151.4 (C) ; 162.2 (C) .

MASSE : m/z (IS⁺) : 402 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3334 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1583 (C=C)_{aromatique} ; 1435-1073 (C-O) .

F : 133°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₂₃NO₇

MM = 401

Aspect : solide blanc cassé

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-4-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle
107

Le composé **107** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 450 mg (1,35 mmol) de **103**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 35%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 3.26 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 3.65 (s, 3H, CH₃) ; 3.72 (s, 3H, CH₃) ; 4.91 (d, 1H, CH₂(mom), *J* = 8.0 Hz) ; 4.92 (d, 1H, CH₂(mom), *J* = 8.0 Hz) ; 5.11 (s, 2H, CH₂(mom)) ; 6.44 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 6.95-6.99 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.02 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 7.10 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.22 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 8.95 (s, 1H, NH) .

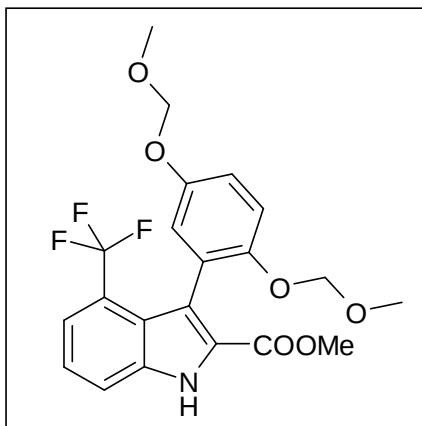
RMN ¹³H (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 51.6 (CH₃) ; 55.1 (CH₃) ; 55.6 (CH₃) ; 55.8 (CH₃) ; 95.4 (CH₂) ; 96.0 (CH₂) ; 100.3 (CH) ; 104.5 (CH) ; 116.0 (CH) ; 116.3 (CH) ; 118.4 (C) ; 119.4 (C) ; 120.6 (CH) ; 122.6 (C) ; 126.4 (CH) ; 126.8 (C) ; 137.2 (C) ; 151.0 (C) ; 151.2 (C) ; 155.9 (C) ; 162.2 (C) .

MASSE : m/z (IS+) : 402 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3275 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1578 (C=C)_{aromatique} ; 1433-1065 (C-O) .

F : 113°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₂₀F₃NO₆

MM = 439

Aspect : solide jaune

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-4-(trifluorométhyl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 108

Le composé **108** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 450 mg (1,2 mmol) de **104**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 3.28 (s, 3H, CH₃) ; 3.50 (s, 3H, CH₃) ; 3.80 (s, 3H, CH₃) ; 4.91 (d, 1H, CH_{2(mom)}, *J* = 12.0 Hz) ; 5.00 (d, 1H, CH_{2(mom)}, *J* = 12.0 Hz) ; 5.16 (s, 2H, CH_{2(mom)}) , 7.06-7.08 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.21-7.25 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.48-7.55 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.81 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.37 (s, 1H, NH) .

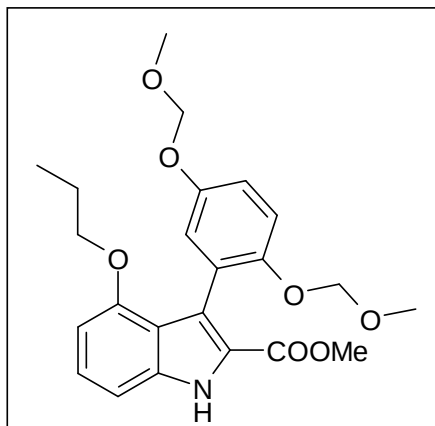
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.0 (CH₃) ; 55.8 (CH₃) ; 95.1 (CH₂) ; 95.7 (CH₂) ; 112.2 (CH) ; 116.4 (CH) ; 117.1 (CH) ; 120.2 (CH) ; 121.9 (CH) ; 122.0 (CH) ; 122.7 (C) ; 123.1 (q, CF₃, *J* = 270 Hz) ; 123.3 (C) ; 123.5 (C) ; 125.2 (C) ; 126.2 (C) ; 127.3 (C) ; 136.7 (C) ; 150.4 (C) ; 151.7 (C) ; 162.1 (C) .

MASSE : *m/z* (IS⁺) : 440 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3334 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1583 (C=C)_{aromatique} ; 1346-1078 (C-O) .

F : 126°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₃H₂₇NO₇

MM = 429

Aspect : solide creme

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-4-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle
109

Le composé **109** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 450 mg (1,25 mmol) de **105**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 77%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 0.61 (t, 3H, CH₃, *J* = 8.0 Hz) ; 1.39-1.48 (m, 2H, CH₂) ; 3.23 (s, 3H, CH₃) ; 3.47 (s, 3H, CH₃) ; 3.72 (s, 3H, CH₃) ; 3.78 (t, 2H, CH₂, *J* = 8.0 Hz) ; 4.90 (s, 2H, CH₂(mom)) 5.11 (s, 2H, CH₂(mom)) , 6.39 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 6.96-6.99 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.06 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.20 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 8.88 (s, 1H, NH) .

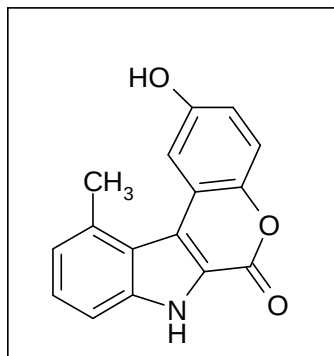
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃)_{propyl} ; 22.6 (CH₂)_{propyl} ; 51.6 (CH₃)_{ester} ; 55.7 (CH₃)_{MOM} ; 55.9 (CH₃)_{MOM} ; 70.0 (CH₂)_{propyl} ; 95.1 (CH₂)_{MOM} ; 96.0 (CH₂)_{MOM} ; 102.7 (CH) ; 112.5 (CH) ; 116.5 (CH) ; 117.0 (CH) ; 117.7 (CH) ; 119.0 (C) ; 120.1 (CH) ; 124.1 (C) ; 125.3 (C) ; 128.3 (C) ; 130.9 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 154.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 430 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3328 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1585 (C=C)_{aromatique} ; 1412-1078 (C-O) .

F : 111°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₆H₁₁NO₃

MM = 265

Aspect : solide creme

2-Hydroxy-11-méthylchroméno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one 110

A une solution de 100 mg (0,26 mmol, 1 éq.) de **106** dans 10 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Ensuite celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, **70** mg avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 3.04 (s, 3H, CH₃) ; 6.86 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.0 Hz) ; 7.09 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.36 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.45 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 8.05 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.4 Hz) ; 9.69 (sl, 1H, OH) ; 12.7 (sl, 1H, NH).

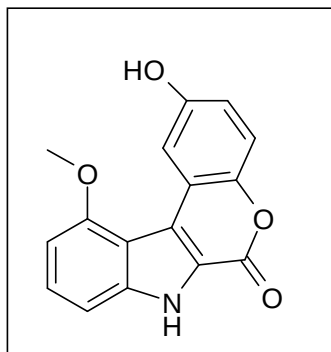
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 25.9 (CH₃) ; 110.6 (CH) ; 111.2 (CH) ; 114.6 (CH) ; 118.0 (C) ; 118.8 (C) ; 120.5 (C) ; 121.8 (C) ; 122.0 (C) ; 123.7 (CH) ; 126.8 (CH) ; 132.2 (C) ; 143.4 (C) ; 153.7 (C) ; 155.5 (C)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 266 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3290 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1676 (C=O)_{lactone} ; 1569 (C=C)_{aromatique} ; 1239 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₆H₁₁NO₄

MM = 281

Aspect : solide beige

2-Hydroxy-11-méthoxychroméno[3,4-b]indol-6(7H)-one 111

Le composé **111** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **110**, à partir de 150 mg (0,37 mmol) de **107**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (DMSO 400 MHz), δ (ppm) : 4.10 (s, 3H, CH₃) ; 6.78 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 6.85 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 4 Hz, *J'* = 8 Hz) ; 7.18 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 7.30 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4 Hz) ; 7.42 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 8.49 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 3.2 Hz) ; 9.61 (sl, 1H, OH) ; 12.6 (sl, 1H, NH) ;

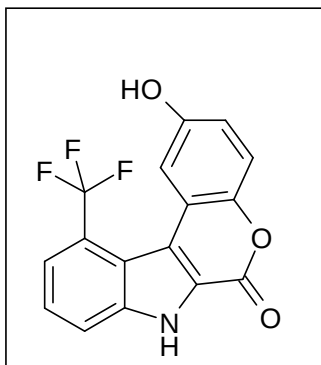
RMN ¹³H (DMSO 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.3 (CH₃) ; 101.2 (CH) ; 105.9 (CH) ; 112.0 (CH) ; 112.6 (C) ; 115.0 (CH) ; 117.4 (CH) ; 118.5 (C) ; 120.8 (C) ; 128.3 (CH) ; 141.4 (C) ; 143.8 (C) ; 153.6 (C) ; 154.6 (C) ; 155.3 (C)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS+) : 282 [M+H]⁺

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3343 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1673 (C=O)_{lactone} ; 1571 (C=C)_{aromatique} ; 1438 (C-O) ; 1236 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₆H₈F₃NO₃

MM = 319

Aspect : solide creme

2-Hydroxy-11-(trifluorométhyl)chroméno[3,4-b]indol-6(7H)-one 112

Le composé **112** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **110**, à partir de 250 mg (0,65 mmol) de **108**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 50%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 6.92 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 4 Hz, *J'* = 13.5 Hz) ; 7.39 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.74 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.81 (s, 2H, H_{ar}) ; 8.56 (sl, 1H, H_{ar}) ; 9.73 (s, 1H, OH) ; 13.1 (sl, 1H, NH) ;

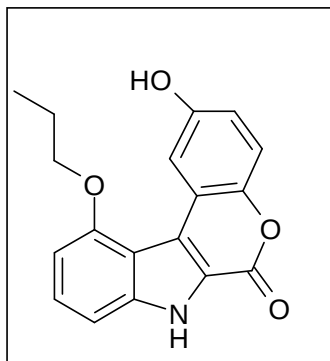
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 108.0 (CH) ; 114.5 (CH) ; 115.5 (CH) ; 117.8 (CH) ; 118.0 (C) ; 119.6 (CH) ; 120.2 (C) ; 120.5 (C) ; 121.8 (C) ; 122.2 (C) ; 123.0 (CH) ; 123.2 (q, CF₃, *J* = 268 Hz) ; 140.8 (C) ; 143.7 (C) ; 154.3 (C) ; 155.0 (C)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS⁺) : 320 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3384 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1676 (C=O)_{lactone} ; 1549 (C=C)_{aromatique} ; 1289 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₈H₁₅NO₄

MM = 309

Aspect : solide beige

2-Hydroxy-11-propoxychromeno[3,4-b]indol-6(7H)-one 113

Le composé **113** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **110**, à partir de 350 mg (0,84 mmol) de **109**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 76%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.10 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.2 Hz) ; 1.98-2.08 (m, 2H, CH₂) ; 4.25 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.2 Hz) ; 6.67-6.78 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.86-6.92 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.16 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.29 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.37 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 9.36 (s, 1H, OH) ; 12.6 (sl, 1H, NH).

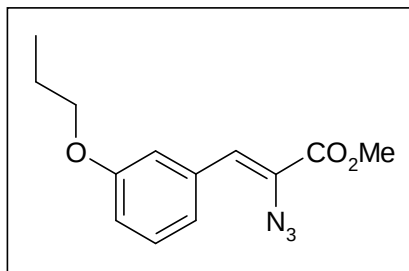
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃) ; 21.6 (CH₂) ; 69.9 (CH₂) ; 101.9 (CH) ; 105.8 (CH) ; 112.6 (CH) ; 112.8 (C) ; 114.8 (CH) ; 117.1 (CH) ; 118.8 (C) ; 120.7 (C) ; 120.8 (C) ; 128.2 (CH) ; 141.5 (C) ; 143.8 (C) ; 153.7 (C) ; 153.9 (C) ; 155.3 (CO)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 310 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3289-3158 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1672 (C=O)_{lactone} ; 1567 (C=C)_{aromatique} ; 1228 (C-O)_{lactone}.

F : 240°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₃H₁₅N₃O₃

MM = 261

Aspect : solide jaune

(Z)-méthyle-2-azido-3-(3-propoxyphényl)acrylate 117

Le composé **117** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (9,14 mmol) de 3-propoxybenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 67%.

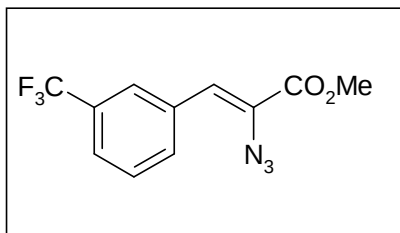
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.1 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.0 Hz) ; 1.82 (sext, 2H, CH₂, *J* = 7.0 Hz) ; 3.91 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.94 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.0 Hz) ; 6.86-6.95 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.24-7.33 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.41-7.45 (m, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃)_{ester} ; 22.5 (CH₃) ; 52.9 (CH₂) ; 69.5 (CH₂) ; 115.9 (CH) ; 116.1 (CH) ; 123.2 (CH) ; 125.5 (CH) ; 125.4 (CH) ; 129.3 (C) ; 134.3 (C) ; 159.0 (C) ; 164.0 (CO).

MASSE : m/z (IS+) : 262 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2140 ; 1720 ; 1516 ; 1383 ; 728.

F : < 50°C.



C₁₁H₈F₃N₃O₂

MM = 271

Aspect : solide jaune

(Z)-méthyle-2-azido-3-(3-(trifluorométhyle)phényl)acrylate 118

Le composé **118** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (8,62 mmol) de 3-trifluorométhylbenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 58%.

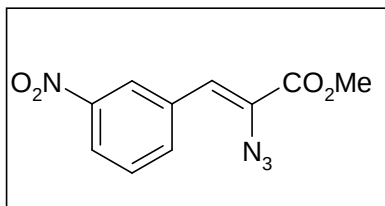
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.93 (s, 3H, CH₃(_{ester})) ; 6.90 (s, 1H, CH) ; 7.46-7.59 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.99 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.05 (s, 1H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 53.1 (CH₃)_{ester} ; 123.2 (CH) ; 123.9 (q, CF₃, *J* = 271.3 Hz) ; 126.0 (CH) ; 127.0 (CH) ; 127.1 (CH) ; 128.9 (CH) ; 130.9 (q, C, *J* = 32.2 Hz), 133.4 (C) ; 133.8 (C) ; 163.6 (CO).

MASSE : m/z (IS+) : 272 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2130 ; 1718 ; 1383; 728.

F : < 50°C.



C₁₀H₈N₄O₄

MM = 248

Aspect : solide jaune

(Z)-méthyle-2-azido-3-(3-nitrophényl)acrylate 119

Le composé **119** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (9,93 mmol) de 3-nitrobenzaldéhyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

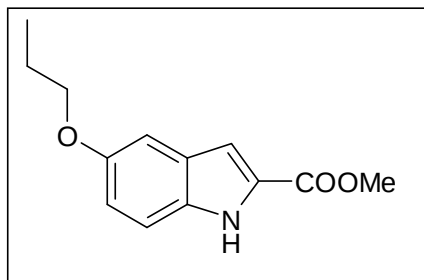
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.95 (s, 3H, CH₃)_{ester} ; 6.91 (s, 1H, CH) ; 7.56 (t, 1H, H_{ar}, J = 8.8 Hz) ; 8.10 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.8 Hz, 1H) ; 8.17 (d, 1H, H_{ar}, J = 8.8 Hz, 1H) ; 8.69 (s, 1H, H_{ar}).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 53.3 (CH₃)_{ester} ; 121.8 (CH) ; 123.6 (CH) ; 124.9 (CH) ; 128.0 (CH) ; 129.4 (CH) ; 134.7 (C) ; 136.0 (C) ; 148.2 (C) ; 163.3 (CO).

MASSE : m/z (IS+) : 249 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2140 ; 1700 ; 1519 ; 1383 ; 728.

F : < 50°C.



C₁₃H₁₅NO₃

MM = 233

Aspect : solide blanc

5-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 120

Le composé **120** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (3,83 mmol) de **117**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 26%.

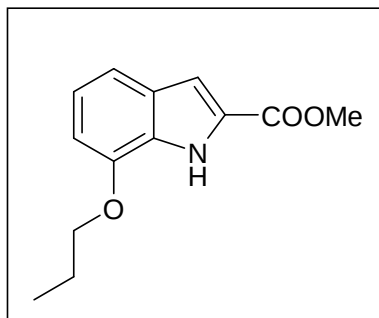
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.06 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.6 Hz) ; 1.83 (sext, 2H, CH₂ *J* = 7.6 Hz) ; 3.93 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.95 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.6 Hz) ; 7.00 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz, *J'* = 2.2 Hz) ; 7.07 (d, 1H, H_{ar} *J* = 2.2 Hz) ; 7.12 (dd, 1H, *J* = 2.2, *J'* = 0.9 Hz) ; 7.30 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.9 Hz) ; 8.85 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.6 (CH₃) ; 22.7 (CH₂) ; 51.9 (CH₃) ; 70.1 (CH₂) ; 103.6 (CH) ; 108.3 (CH) ; 112.7 (CH) ; 117.6 (C) 127.4 (C) ; 127.9 (CH) ; 132.2 (C) ; 154.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 234 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3323 ; 1690 ; 1526 ; 672.

F : 72°C.



C₁₃H₁₅NO₃

MM = 233

Aspect : solide jaune

7-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 121

Le composé **121** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (3,83 mmol) de **117**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 34%.

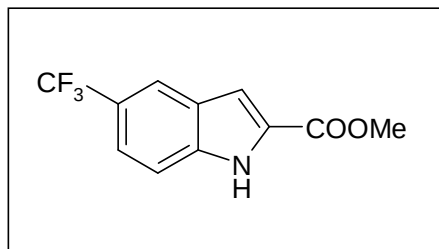
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.09 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.6 Hz) ; 1.89 (sext, 2H, CH₂ *J* = 7.6 Hz) ; 3.94 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 4.09 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.6 Hz) ; 6.70 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.6 Hz) ; 7.04 (t, 1H, H_{ar} *J* = 7.6 Hz) ; 7.18 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 7.25 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.6 Hz) ; 9.06 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.6 (CH₃) ; 22.6 (CH₂) ; 51.9 (CH₃)_{ester} ; 69.7 (CH₂) ; 104.8 (CH) ; 109.0 (CH) ; 114.5 (CH) ; 121.2 (C) 126.7 (C) ; 128.3 (CH) ; 128.6 (C) ; 145.9 (C) ; 162.3 (CO).

MASSE : m/z (IS+) : 234 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3333 ; 1699 ; 1538 ; 778.

F : 79°C.



C₁₁H₈F₃NO₂

MM = 243

Aspect : solide jaune

5-trifluorométhyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 122

Le composé **122** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (8,47 mmol) de **118**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 17%.

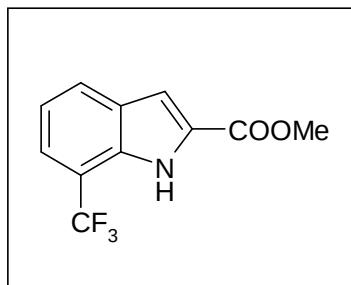
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.99 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.29 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.51 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.5 Hz) ; 7.54 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.5 Hz) ; 8.01 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.35 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.3 (CH₃)_{ester} ; 109.4 (CH) ; 112.4 (C) ; 120.5 (q, CF₃, *J* = 4.4 Hz) ; 121.8 (q, C, *J* = 2.9 Hz) ; 123.4 (q, C, *J* = 33.0 Hz) ; 124.9 (q, C, *J* = 271.4 Hz) ; 126.6 (CH) ; 128.8 (C) ; 137.9 (C) ; 168.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 244 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3323 ; 1690 ; 1526 ; 672.

F : 68°C.



C₁₁H₈F₃NO₂

MM = 243

Aspect : solide blanc

7-trifluorométhyle-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 123

Le composé **123** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de **1** g (8,47 mmol) de **118**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 28%.

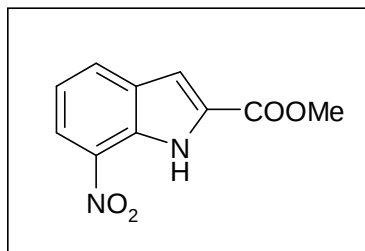
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.97 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.21 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.7 Hz) ; 7.27 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.4 Hz) ; 7.58 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.7 Hz) ; 7.85 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.7 Hz) ; 9.18 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.2 (CH₃)_{ester} ; 108.2 (CH) ; 114.2 (q, CF₃, *J* = 33.2 Hz) ; 120.1 (CH) ; 122.8 (q, C, *J* = 4.7 Hz) ; 124.4 (q, C, *J* = 272.5 Hz) ; 126.7 (CH) ; 128.5 (CH) ; 128.9 (C) ; 132.1 (C) ; 161.7 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 244 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3334 ; 1678 ; 1578 ; 723.

F : 68°C.



C₁₀H₈N₂O₄

MM = 220

Aspect : solide jaune

7-nitro-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 125

Le composé **125** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (4,83 mmol) de **119**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 10%.

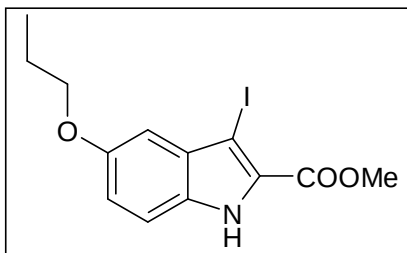
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.00 (s, 3H, CH₃(_{ester})) ; 7.26 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.34 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.04 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.27 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 10.32 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.4 (CH₃)_{ester} ; 109.4 (CH) ; 120.1 (CH) ; 122.2 (CH) ; 129.7 (CH) ; 129.8 (C) ; 130.7 (C) ; 130.9 (C) ; 133.4 (C) ; 161.1(CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 221 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3425 ; 1694 ; 1525 ; 734.

F : 70°C.



C₁₃H₁₄INO₃

MM = 359

Aspect : solide blanc

3-Iodo-5-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 127

A une solution de 0,315 g (2 mmol, 1,2 éq.) de NCS dans 10 ml de DMF distillé a été ajouté 0,3 g (2 mmol, 1,2 éq.) de NaI dans de petites portions. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1h et après une solution de 540 mg (2,3 mmol, 1 éq.) de **120** dans 10 ml DMF a été ajouté goutte à goutte à 0°C. Après 1h d'agitation à Tamb le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée en Na₂S₂O₃ et de l'eau est ajoutée jusqu'à la formation d'un précipité. Celui-ci est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, **0,540 g** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.08 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz) ; 1.82-1.87 (m, 2H, CH₂) ; 3.98 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.95 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.5 Hz) ; 6.78 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 6.98 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz, *J* = 10.0 Hz) ; 7.36 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 12.17 (sl, 1H, NH) .

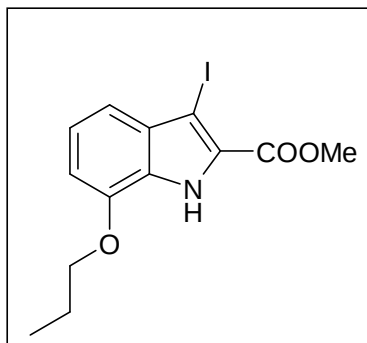
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.3 (CH₃) ; 22.0 (CH₂) ; 51.6 (CH₃) ; 64.9 (C) ; 69.2 (CH₂) ; 102.8 (CH) ; 114.0 (CH) ; 117.8 (CH) ; 126.7 (C) ; 130.8 (C) ; 131.9 (C) ; 154.1 (C) ; 160.5 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 360 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3276 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1508 (C=C)_{aromatique} ; 1279 (C-O) .

F : 178°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₃H₁₄INO₃

MM = 359

Aspect : solide jaune

3-Iodo-7-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 128

Le composé **128** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **127**, à partir de 350 mg (1,5 mmol) de **121**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 73%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.06 (t, 3H, CH₃, $J = 7.3$ Hz) ; 1.83 (sext, 2H, CH₂, $J = 7.3$ Hz) ; 3.89 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 4.06 (t, 2H, CH₂, $J = 7.3$ Hz) ; 6.84 (d, 1H, H_{ar}, $J = 7.4$ Hz) ; 6.98 (d, 1H, H_{ar}, $J = 7.4$ Hz) ; 7.09 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz) ; 12.22 (sl, 1H, NH) .

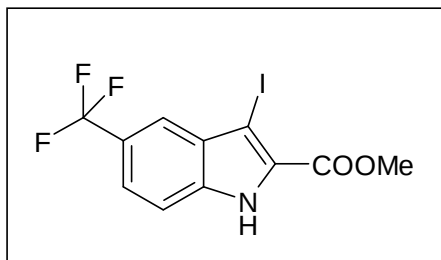
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃) ; 22.0 (CH₂) ; 51.6 (CH₃) ; 66.5 (C) ; 69.4 (CH₂) ; 105.8 (CH) ; 114.2 (CH) ; 121.6 (CH) ; 127.0 (C) ; 127.9 (C) ; 132.0 (C) ; 146.0 (C) ; 160.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 360 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3276 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1508 (C=C)_{aromatique} ; 1279 (C-O) .

F : 178°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₁H₇F₃INO₂

MM = 369

Aspect : solide jaune pal

3-Iodo-5-(trifluorométhyle)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 129

Le composé **129** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **127**, à partir de 481 mg (1,97 mmol) de **122**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 74%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 4.02 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.49 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 12 Hz) ; 7.59 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 12 Hz) ; 7.88 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.40 (sl, 1H, NH) .

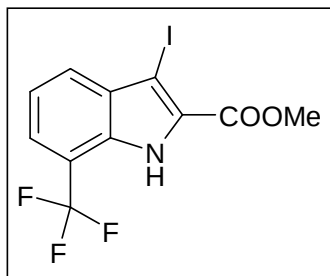
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.4 (CH₃) ; 66.6 (C) ; 65.6 (C) ; 112.6 (CH) ; 121.7 (CH) ; 121.7 (CH) ; 123.1 (q, CF₃, *J* = 270 Hz) ; 124.5 (C) ; 128.9 (C) ; 130.8 (C) ; 137.3 (C) ; 155.0 (C) ; 160.8 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 370 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3312 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1517 (C=C)_{aromatique} ; 1085 (C-O) .

F : 189°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₁H₇F₃INO₃

MM = 369

Aspect : solide blanc

3-Iodo-7-(trifluorométhyle)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 130

Le composé **130** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **127**, à partir de 200 mg (2,5 mmol) de **123**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 4.02 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.31 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.66 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 7.78 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8 Hz) ; 9.06 (sl, 1H, NH) .

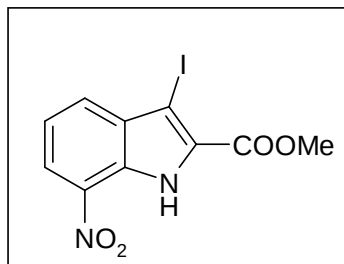
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.4 (CH₃) ; 59.7 (C) ; 120.6 (CH) ; 124.2 (CH) ; 127.5 (CH) ; 126.0 (C) ; 127.1 (C) ; 137.8 (C) ; 154.6 (C) ; 160.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 370 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3328 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1594-1520 (C=C)_{aromatique} ; 1438-1061 (C-O) .

F : 103°C.

R_f : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₀H₇IN₂O₄

MM = 346

Aspect : solide blanc

3-Iodo-7-nitro-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 131

Le composé **131** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **127**, à partir de 200 mg (0,9 mmol) de **125**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 53%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.04 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.37 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz) ; 7.96 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz) ; 8.37 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.2 Hz) ; 10.56 (sl, 1H, NH) .

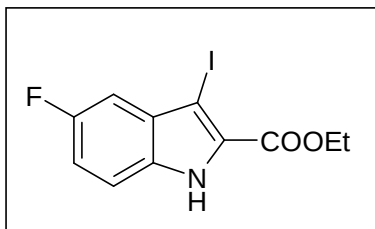
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.3 (CH₃) ; 68.7 (C) ; 120.8 (CH) ; 123.0 (CH) ; 129.1 (CH) ; 130.4 (C) ; 131.2 (C) ; 133.4 (C) ; 134.1 (C) ; 160.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 347 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3425 ; 1694 ; 1525 ; 734.

F : 110°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₁H₉FINO₂

MM = 333

Aspect : solide blanc

3-Iodo-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 132

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 0,5 g (2,4 mmol, 1 éq.) de **126** et 0,1 g (9,6 mmol, 4 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 5 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 900 mg (3,6 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 3 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution contenant 30 ml de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 1 ml d'ammoniac à 30% et 9 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,744 g de composé **132** avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), decouplé F δ (ppm) : 1.47 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 4.46 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 7.12 (dt, 1H, H_{ar}), *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.5 Hz) ; 7.21 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 7.32-7.37 (m, 1H, H_{ar}) ; 9.25 (sl, 1H, NH) .

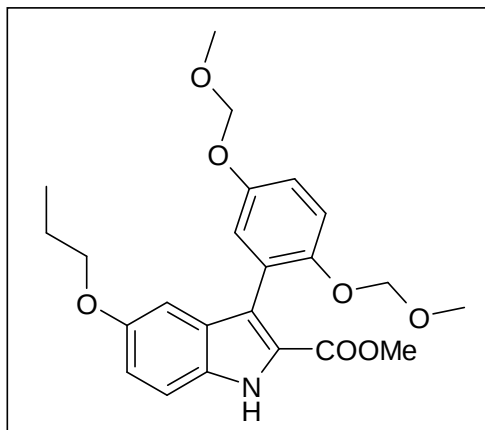
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 14.1 (CH₃) ; 60.7 (CH₂)_{ester} ; 99.4 (C) ; 106.2 (CH) ; 106.4 (CH) ; 114.7 (CH) ; 128.7 (C) ; 133.7 (C) ; 156.6 (C) ; 158.9 (C) ; 160.1 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 334 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3302 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1509 (C=C)_{aromatique} ; 1252 (C-O) .

F : 164°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₃H₂₇NO₇

MM = 429

Aspect : solide creme

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-5-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle
133

Le composé **133** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 450 mg (1,2 mmol) de **127**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 56%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.01 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz) ; 1.76-1.85 (m, 2H, CH₂) ; 3.26 (s, 3H, CH₃) ; 3.50 (s, 3H, CH₃) ; 3.77 (s, 3H, CH₃) ; 3.86 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.5 Hz) ; 4.88 (d, 1H, CH_{2(mom)}, *J* = 7.5 Hz) ; 4.95 (d, 1H, CH_{2(mom)}, *J* = 7.5 Hz) ; 5.15 (s, 2H, CH_{2(mom)}) ; 6.86 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 6.99-7.05 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.08 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 7.20 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 7.31 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 10.0 Hz) ; 8.86 (s, 1H, NH) .

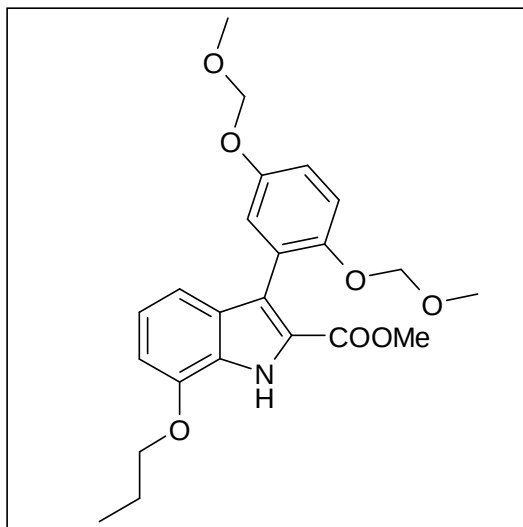
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃)_{propyl} ; 22.6 (CH₂)_{propyl} ; 51.6 (CH₃)_{ester} ; 55.7 (CH₃)_{MOM} ; 55.9 (CH₃)_{MOM} ; 70.0 (CH₂)_{propyl} ; 95.1 (CH₂)_{MOM} ; 96.0 (CH₂)_{MOM} ; 102.7 (CH) ; 112.5 (CH) ; 116.5 (CH) ; 117.0 (CH) ; 117.7 (CH) ; 119.0 (C) ; 120.1 (CH) ; 124.1 (C) ; 125.3 (C) ; 128.3 (C) ; 130.9 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 154.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 430 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3321 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1721 (C=O)_{ester} ; 1571 (C=C)_{aromatique} ; 1142 (C-O) .

F : 124°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₃H₂₇NO₇

MM = 429

Aspect : solide marron

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-7-propoxy-1H-indole-2-carboxylate de méthyle
134

Le composé **134** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 450 mg (1,2 mmol) de **128**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 55%.

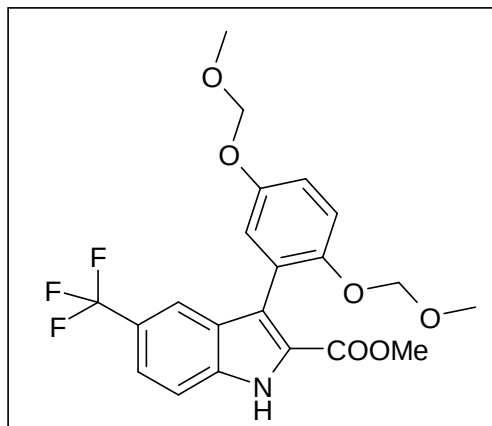
RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 1.10 (t, 3H, CH₃, *J* = 8.0 Hz) ; 1.89-1.96 (m, 2H, CH₂) ; 3.25 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 3.78 (s, 3H, CH₃) ; 4.11 (t, 2H, CH₂, *J* = 4.0 Hz) ; 4.94 (s, 2H, CH₂(mom)) 5.14 (s, 2H, CH₂(mom)) , 6.71 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 6.99-7.01 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.04 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 7.07-7.09 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.18 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 9.13 (s, 1H, NH) .

RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.6 (CH₃)_{propyl} ; 22.6 (CH₂)_{propyl} ; 51.7 (CH₃)_{ester} ; 55.8 (CH₃)_{MOM} ; 55.8 (CH₃)_{MOM} ; 69.7 (CH₂)_{propyl} ; 95.2 (CH₂)_{MOM} ; 96.0 (CH₂)_{MOM} ; 104.9 (CH) ; 113.8 (CH) ; 116.5 (CH) ; 116.8 (CH) ; 120.2 (CH) ; 121.1 (CH) ; 123.2 (C) ; 123.3 (C) ; 125.3 (C) ; 127.0 (C) ; 129.2 (C) ; 145.8 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 162.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 430 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3330 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1595 (C=C)_{aromatique} ; 1432-1050 (C-O) .

F : 117°C.



C₂₁H₂₀F₃NO₆

MM = 439

Aspect : solide orange

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-5-(trifluorométhyle)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle 135

Le composé **135** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 200 mg (0,6 mmol) de **129**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.27 (s, 3H, CH₃) ; 3.50 (s, 3H, CH₃) ; 3.80 (s, 3H, CH₃) ; 4.92 (d, 1H, CH₂(mom), *J* = 7.5 Hz) ; 4.99 (d, 1H, CH₂(mom), *J* = 7.5 Hz) ; 5.16 (s, 2H, CH₂(mom)) , 7.06-7.08 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.20-7.25 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.48-7.57 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.81 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.31 (s, 1H, NH) .

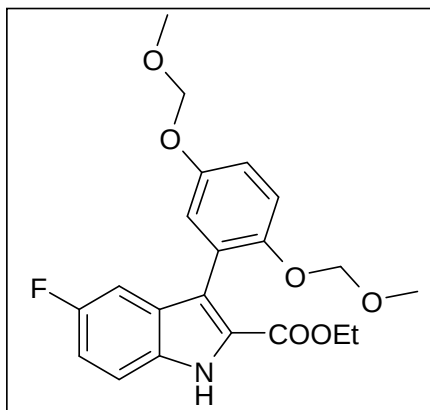
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.0 (CH₃) ; 55.8 (CH₃) ; 95.1 (CH₂) ; 95.7 (CH₂) ; 112.2 (CH) ; 116.4 (CH) ; 117.1 (CH) ; 120.2 (CH) ; 120.3 (q, CF₃, *J* = 270 Hz) ; 121.9 (CH) ; 122.0 (CH) ; 122.7 (C) ; 122.9 (C) ; 123.4 (C) ; 123.5 (C) ; 125.2 (C) ; 127.3 (C) ; 136.6 (C) ; 150.4 (C) ; 151.7 (C) ; 162.0 (C) .

MASSE : m/z (IS+) : 440 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3336 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1700 (C=O)_{ester} ; 1507 (C=C)_{aromatique} ; 1345-1154 (C-O) .

F : 131°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₂₂FNO₆

MM = 403

Aspect : solide marron

3-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle 138

Le composé **138** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 200 mg (0,6 mmol) de **132**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 82%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), decouplé F δ (ppm) : 1.17 (t, 3H, CH₃(_{ester}), *J* = 7.5Hz) ; 3.25 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 4.24 (q, 2H, CH₂(_{ester}), *J* = 7.5 Hz) ; 4.88 (d, 1H, CH₂(_{mom}), *J* = 7.5 Hz) ; 4.94 (d, 1H, CH₂(_{mom}), *J* = 7.5 Hz) ; 5.15 (s, 2H, CH₂(_{mom})) , 7.02-7.19 (m, 5H, H_{ar}) ; 7.34-7.39 (m, 1H, H_{ar}) ; 8.96 (s, 1H, NH) .

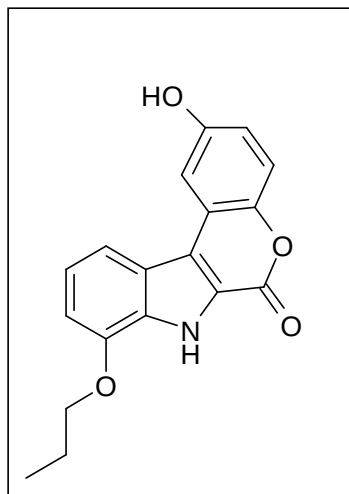
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 13.9 (CH₃)_{ester} ; 55.9 (2CH₃)_{MOM} ; 60.8 (CH₂)_{ester} ; 95.2 (CH₂)_{MOM} ; 95.8 (CH₂)_{MOM} ; 106.1 (CH) ; 106.3 (CH) ; 112.5 (CH) ; 112.6 (C) ; 114.5 (CH) ; 114.7 (C) ; 116.6 (CH) ; 120.1 (CH) ; 124.7 (C) ; 125.5 (C) ; 128.5 (C) ; 132.0 (C) ; 150.4 (C) ; 151.8 (C) ; 161.6 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 404 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3333 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1548 (C=C)_{aromatique} ; 1235-1077 (C-O) .

F : 74°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₈H₁₅NO₄

MM = 309

Aspect : solide gri

2-Hydroxy-8-propoxychroméno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one 140

A une solution de 250 mg (0,58 mmol, 1 éq.) de **134** dans 10 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 200 mg de composé **140** avec un rendement de 50%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz), δ (ppm) : 1.10 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.2 Hz) ; 1.98-2.08 (m, 2H, CH₂) ; 4.12 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.2 Hz) ; 6.89 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz, *J'* = 8.0 Hz) ; 7.01 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.26 (t, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.35 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.67 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.8 Hz) ; 7.78 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 9.67 (s, 1H, OH) ; 12.8 (sl, 1H, NH) .

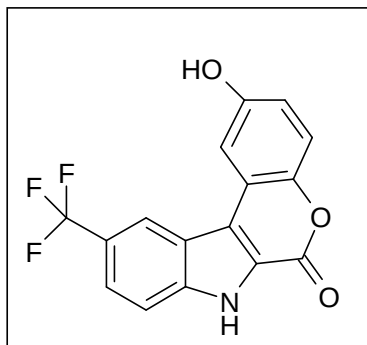
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 10.5 (CH₃) ; 22.0 (CH₂) ; 69.4 (CH₂) ; 107.1 (CH) ; 107.9 (CH) ; 113.5 (CH) ; 114.8 (CH) ; 117.5 (CH) ; 118.8 (C) ; 120.0 (C) ; 121.2 (C) ; 122.3 (CH) ; 122.6 (C) ; 130.8 (C) ; 143.6 (C) ; 146.6 (C) ; 154.1 (C) ; 155.0 (CO)_{lactone} .

MASSE : *m/z* (IS⁺) : 310 [M+H]⁺ .

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3376 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1671 (C=O)_{lactone} ; 1587-1454 (C=C)_{aromatique} ; 1291-1212 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₆H₈F₃NO₃

MM = 319

Aspect : solide creme

2-Hydroxy-10-(trifluorométhyle)chroméno[3,4-*b*]indol-6(7*H*)-one 141

A une solution de 150 mg (0,39 mmol, 1 éq.) de **135** dans 10 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 70 mg de composé **141** avec un rendement de 50%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz), δ (ppm) : 6.92 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.39 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 7.75 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.81 (s, 2H, H_{ar}) ; 8.57 (sl, 1H, H_{ar}) ; 9.74 (s, 1H, OH) ; 13.1 (sl, 1H, NH) ;

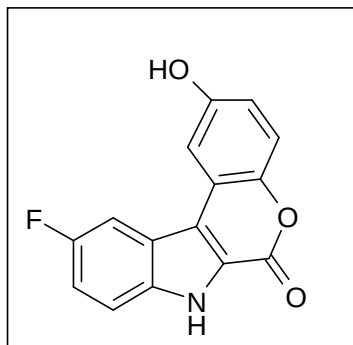
RMN ¹³H (DMSO 100.6 MHz), δ (ppm) : 108.0 (CH) ; 114.5 (CH) ; 115.5 (CH) ; 117.8 (CH) ; 117.9 (C) ; 119.6 (C) ; 119.6 (CH) ; 120.2 (C) ; 120.5 (2C) ; 123.0 (CH) ; 123.2 (C) ; 140.8 (C) ; 143.7 (C) ; 154.3 (C) ; 155.0 (C)_{lactone} .

MASSE : *m/z* (IS+) : 320 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3369 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1662 (C=O)_{lactone} ; 1549 (C=C)_{aromatique} ; 1228 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

R_f : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₅H₈FNO₃

MM = 269

Aspect : solide marron

2-Hydroxy-10-fluorochroménol[3,4-b]indol-6(7H)-one 142

A une solution de 184 mg (0,45 mmol, 1 éq.) de **138** dans 10 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 147 mg de composé **142** avec un rendement de 80%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 6.90 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 5.0 Hz) ; 7.39 (dd, 2H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 24 Hz) ; 7.64-7.66 (m, 3H, H_{ar}) ; 8.01 (sl, 1H, OH) ; 9.6 (sl, 1H, NH) .

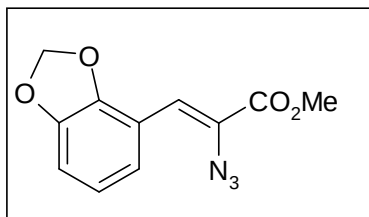
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 106.3 (CH) ; 106.5 (CH) ; 107.9 (CH) ; 114.7 (C) ; 114.8 (C) ; 115.7 (CH) ; 115.9 (CH) ; 117.5 (CH) ; 118.3 (C) ; 119.3 (C) ; 122.7 (C) ; 136.1 (C) ; 143.3 (C) ; 154.1 (C) ; 155.0 (C)_{lactone} .

MASSE : m/z (IS+) : 270 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3305 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 1719-1673 (C=O)_{lactone} ; 1523 (C=C)_{aromatique} ; 1253-1236 (C-O)_{lactone} .

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₁₁H₉N₃O₄

MM = 247

Aspect : solide blanc

(Z)-méthyle-2-azido-3-(benzo[d][1,3]dioxol-7-yl)acrylate 144

Le composé **144** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **68**, à partir de 1,5 g (10,0 mmol) de benzo[d][1,3]dioxole-4carbaldehyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 73%.

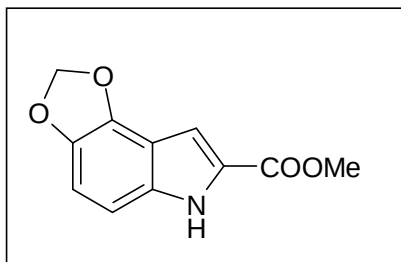
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.90 (s, 3H, CH₃(_{ester})) ; 5.99 (s, 2H, CH₂) ; 6.77-6.88 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.02 (s, 1H, CH) ; 7.72 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.9 (CH₂) ; 101.1 (CH₂) ; 109.3 (CH) ; 115.9 (CH) ; 117.2 (CH) ; 121.4 (CH) ; 121.9 (CH) ; 126.0 (C) ; 146.6 (C) ; 147.1 (C) ; 163.8 (CO).

MASSE : m/z (IS⁺) : 248 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 2140 ; 1700 ; 1519 ; 1383 ; 728.

F : < 50°C.



C₁₁H₉NO₄

MM = 219

Aspect : solide jaune

6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indole-7-carboxylate de méthyle 145

Le composé **145** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **71**, à partir de 1 g (4,04 mmol) de **144**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 18%.

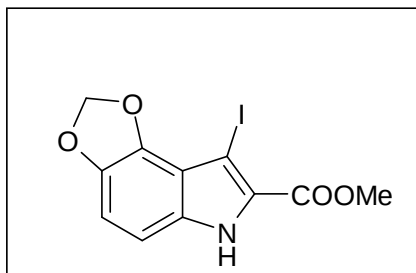
RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.95 (s, 3H, CH₃) ; 6.05 (s, 2H, CH₂) ; 6.90 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz) ; 6.98 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz) ; 7.12 (s, 1H, H_{ar}) ; 8.87 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 52.1 (CH₃) ; 101.2 (CH₂) ; 103.5 (CH) ; 103.6 (CH) 108.5 (CH) ; 113.8 (CH) ; 128.4 (CH) ; 134.9 (C) ; 139.4 (C) 140.4 (C) ; 162.1 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS⁺) : 220 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3329 ; 1687 ; 1507 ; 764.

F : 70°C.



C₁₁H₈INO₄

MM = 345

Aspect : solide jaunne

8-Iodo-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indole-7-carboxylate de méthyle 147

Le composé **147** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **127**, à partir de 428 mg (1,9 mmol) de **145**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 50%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.97 (s, 3H, CH₃) ; 6.11 (s, 2H, CH₂) ; 6.90 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz) ; 6.90 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz) ; 7.0 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz) ; 8.99 (sl, 1H, NH) .

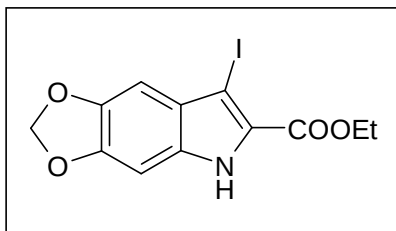
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 52.1 (CH₃) ; 69.2 (C) ; 101.6 (CH₂) ; 103.8 (CH) ; 109.4 (CH) ; 117.8 (C) ; 126.7 (C) ; 130.8 (C) ; 131.9 (C) ; 154.1 (C) ; 160.5 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 346 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3328-3280 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1719 (C=O)_{ester} ; 1585 (C=C)_{aromatique} ; 1271 (C-O) .

F : 240°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₂H₁₀INO₄

MM = 359

Aspect : solide marron

7-Iodo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate d'éthyle 148

Dans un tricol de 25 ml, flambé, sous argon, 0,7 g (2,8 mmol, 1 éq.) de **146** et 0,6 g (11,2 mmol, 4 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 10 ml de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 1,07 g (4,2 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 5 ml de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution contenant 42 ml de solution aqueuse saturée en NaHSO₃, 1 ml d'ammoniac à 30% et 12 ml d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 0,314 g de composé **148** avec un rendement de 30%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 1.35 (t, 3H, CH₃(ester), *J* = 7.5Hz) ; 4.31 (q, 2H, CH₂(ester), *J* = 7.5 Hz) ; 6.03 (s, 2H, CH₂) ; 6.77 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.89 (s, 1H, H_{ar}) ; 12.07 (sl, 1H, NH) .

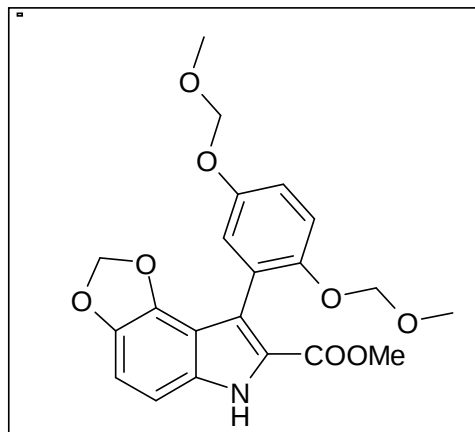
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 14.2 (CH₃)_{ester} ; 60.2 (CH₂)_{ester} ; 65.6 (C) ; 92.2 (CH) ; 99.4 (CH) ; 101.0 (CH₂) ; 125.1 (C) ; 125.4 (C) ; 132.6 (C) ; 144.3 (C) ; 147.8 (C) ; 159.9 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 360 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3298 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1495 (C=C)_{aromatique} ; 1262 (C-O) .

F : 207°C.

Rf : 0.3 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₁H₂₁NO₈

MM = 415

Aspect : solide marron

8-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indole-7-carboxylate de méthyle 149

Le composé **149** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 140 mg (0,4 mmol) de **147**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 71%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 3.30 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 3.77 (s, 3H, CH₃) ; 4.98 (s, 2H, CH_{2(mom)}, *J* = 12.0 Hz) ; 5.15 (s, 2H, CH_{2(mom)}) , 5.90 (s, 2H, CH₂) ; 6.79 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.89 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 6.97-7.00 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.02 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 7.12 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 4.0 Hz) ; 7.17 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 8.0 Hz) ; 8.88 (s, 1H, NH) .

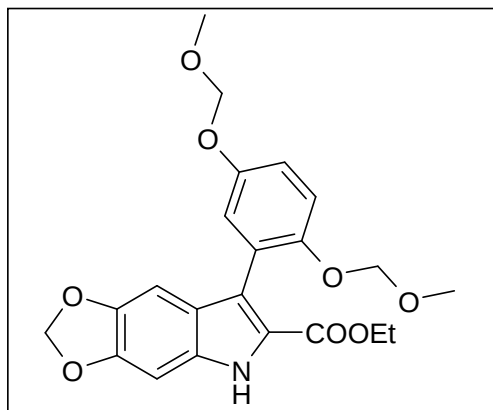
RMN ¹³H (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 51.8 (CH₃)_{ester} ; 55.7 (CH₃)_{MOM} ; 55.8 (CH₃)_{MOM} ; 95.3 (CH₂)_{MOM} ; 96.1 (CH₂)_{MOM} ; 101.0 (CH₂) ; 103.4 (CH) ; 108.5 (CH) ; 116.2 (CH) ; 116.9 (CH) ; 119.0 (C) ; 120.5 (CH) ; 124.1 (C) ; 125.3 (2C) ; 128.3 (C) ; 130.9 (C) ; 150.6 (C) ; 151.8 (C) ; 154.2 (C) ; 162.3 (CO)_{ester} .

MASSE : m/z (IS+) : 416 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3336-3303 (NH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 3000 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1717 (C=O)_{ester} ; 1547 (C=C)_{aromatique} ; 1080 (C-O) .

F : 114°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



$C_{22}H_{23}NO_8$

MM = 429

Aspect : solide gri

7-(2,5-bis(méthoxyméthoxy)phényl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate d'éthyle 150

Le composé **150** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **106**, à partir de 250 mg (0,6 mmol) de **148**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 68%.

RMN 1H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 1.15 (t, 3H, CH₃(ester), $J = 7.5$ Hz) ; 3.26 (s, 3H, CH₃) ; 3.49 (s, 3H, CH₃) ; 4.24 (q, 2H, CH₂(ester), $J = 7.5$ Hz) ; 4.88 (d, 1H, CH₂(mom), $J = 7.5$ Hz) ; 4.94 (d, 1H, CH₂(mom), $J = 7.5$ Hz) ; 5.14 (s, 2H, CH₂(mom)) ; 5.94 (s, 2H, CH₂) ; 6.79 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.82 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.99-7.04 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.14-7.17 (m, 1H, H_{ar}) ; 9.07 (s, 1H, NH) .

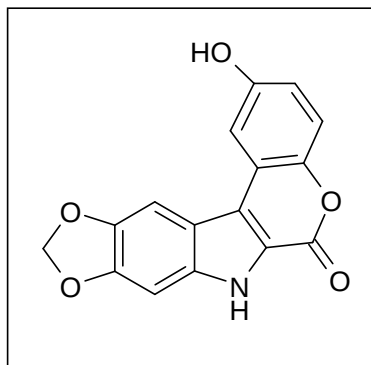
RMN ^{13}C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 13.9 (CH₃) ; 55.8 (2CH₃) ; 60.4 (CH₂)_{ester} ; 91.5 (CH) ; 95.1 (CH₂)_{MOM} ; 95.9 (CH₂)_{MOM} ; 99.2 (CH) ; 100.9 (CH₂) ; 116.4 (CH) ; 116.9 (CH) ; 120.1 (CH) ; 120.2 (C) ; 122.4 (C) ; 122.8 (C) ; 125.4 (C) ; 131.4 (C) ; 144.1 (C) ; 148.0 (C) ; 150.4 (C) ; 151.8 (C) ; 162.4 (CO)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 430 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3336-3301 (NH) ; 3020 (Csp²H)_{aromatique} ; 3000 (Csp³H)_{aliphatique} ; 1712 (C=O)_{ester} ; 1547 (C=C)_{aromatique} ; 1077 (C-O) .

F : 112°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₁₆H₉NO₅

MM = 295

Aspect : solide blanc

2-Hydroxy-[1,3]dioxolochroméno[3,4-b]indol-6(7H)-one 152

A une solution de 171 mg (0,39 mmol, 1 éq.) de **150** dans 15 ml d'éthanol est mis à barboter de l'HCl gaz pendant 1h. Ensuite la réaction est portée au reflux à 78°C pendant une nuit, pour obtenir un précipité. Celui-ci est filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 82 mg de composé **152** avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 6.14 (s, 2H, CH₂) ; 6.68 (dd, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.5 Hz) ; 7.07 (d, 2H, H_{ar}, *J* = 5 Hz) ; 6.89 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.32 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.60 (d, 1H, H_{ar}, *J* = 2.5 Hz) ; 7.64 (s, 1H, H_{ar}) ; 9.58 (sl, 1H, OH) ; 12.5 (sl, 1H, NH).

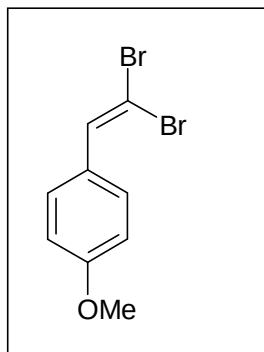
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 92.7 (CH) ; 99.0 (CH) ; 101.0 (CH₂) ; 107.9 (CH) ; 114.6 (CH) ; 114.9 (C) ; 117.5 (CH) ; 118.6 (C) ; 119.9 (2C) ; 136.1 (C) ; 143.5 (C) ; 144.5 (C) ; 148.6 (C) ; 154.0 (C) ; 154.8 (C)_{lactone}.

MASSE : m/z (IS+) : 296 [M+H]⁺.

IR (Ge-ATR) : ν (cm⁻¹) : 3366-3300 (NH) + (OH) ; 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1712-1671 (C=O)_{lactone} ; 1547 (C=C)_{aromatique} ; 1244-1220 (C-O)_{lactone} ; 1051 (C-O).

F : >250°C.

Rf : 0.2 (EP /AcOEt ; 9/1).



C₉H₈Br₂O

MM = 292

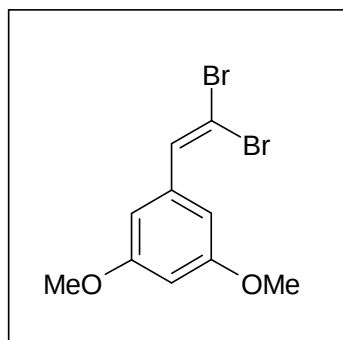
Aspect : solide marron

1-(2,2-dibromovinyl)-4-méthoxybenzene 157 ¹⁴⁰

A une solution de 5,06 g (15,3 mmol, 1,5 éq.) de CBr₄ dans 40 ml DCM distillé est additionné 8,04 g (30,6 mmol, 3,0 éq.) de PPh₃ sous argon goutte à goutte. Après 1h d'agitation une solution de 2 g (10 mmol, 1,0 éq.) de 4-méthoxybenzaldehyde dans 20 ml DCM a été ajouté à 0°C. La réaction est laissée tourner pendant 2h à Tamb. Ensuite le mélange réactionnel est filtré. Le filtrat ainsi obtenu est hydrolysé avec 50 ml de l'eau. La solution est ensuite extraite avec 2 x 30 ml DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 3/7) pour donner 1,66 g de composé **157** avec un rendement de 83%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 6.99 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz) ; 7.83 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz) ; 9.88 (s, 1H_{vinyl}).

¹⁴⁰ Upasani, R.B.; Yang, K.C.; Acosta-Burrue, M.; Konkoy, C.S.; McLellan, J.A.; Woodward, R.M.; Lan, L.C.; Carter, R.B.; Hawkinson, J.E. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 73-84.



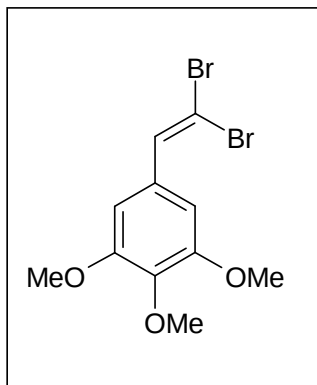
C₁₀H₁₀Br₂O₂
MM = 322
Aspect : slide marron

1-(2,2-dibromovinyl)-3,5-diméthoxybenzene 158 ¹⁴¹

Le composé **158** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **157**, à partir de 2 g (10,0 mmol) de 3,5-diméthoxybenzaldehyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.82(s, 6H, 2 OCH₃) ; 6.4 (s, 1H_{arom}) ; 6.56(s, 1H, H_{vinyl}) ; 6.71(s, 2H_{arom}).

¹⁴¹. Papahatjis, D.P.; Kourouli,T.; Abadji,V.; Goutopoulos,A.; Makriyannis,A.; *J. Med. Chem.* **1998**, **41**, 1195-1200.



C₁₁H₁₂Br₂O₃

MM = 352

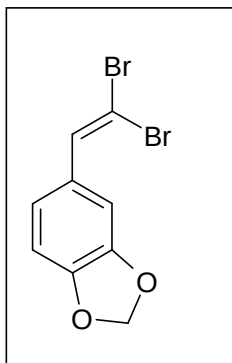
Aspect : solide marron

1-(2,2-dibromovinyl)-3,4,5-triméthoxybenzene 159 ¹⁴²

Le composé **159** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **157**, à partir de 2 g (10,0 mmol) de 3,4,5-triméthoxybenzaldehyde. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 65%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.85(s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.86(s, 3H, OCH₃) ; 6.79(s, 2H_{arom}) ; 7.41(s, 1H).

¹⁴²Pelter,A.; Ward,R.S.; Little,G.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1990**, 2775-2790.



C₉H₆Br₂O₂

MM = 306

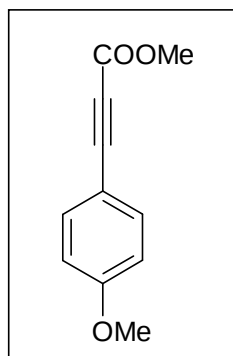
Aspect : solide marron

5-(2,2-dibromovinyl)benzo[d][1,3]dioxole 160¹⁴³

Le composé **160** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **157**, à partir de 2 g (10,0 mmol) de piperonal. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 88%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O) ; 6.90 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.38 (d, 1H, *J* = 7.5Hz) ; 9.78 (s, 1H).

¹⁴³ Bestmann, H.J.; Frey, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 2061.



$C_{11}H_{10}O_3$

MM = 190

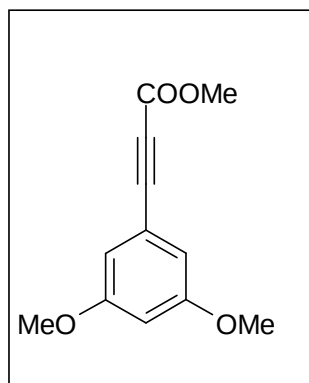
Aspect : solide jaune

3-(4-méthoxyphenyl)propionate de méthyle 161¹⁴⁴

Une solution de 16 g (50,0 mmol, 1 éq.) de **157** dans 100 ml THF distillé est laissée tourner à Tamb. sous argon. Une solution de 41,45 ml (103,62 mmol, 2,2 éq.) de butyllithium 2.5M est ajoutée goutte à goutte à -78°C. Après 1h d'agitation à Tamb. est additionné à -78°C 2,1 ml (56,52 mmol, 1,2 éq.) de méthyle chloroformate. La réaction est placée sous agitation pendant 1h à Tamb. Le THF est évaporé sous vide. Le solide ainsi obtenu est extrait avec 2 x 40 ml AcOEt et neutralisé avec une solution saturée de NH_4Cl . Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 2/8) pour donner 15,68 g de composé **162** avec un rendement de 98%.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm) : 3.76 (s, 3H, OCH_3) ; 3.79 (s, 3H, OCH_3) ; 6.83 (d, 2H, $J = 2.8$ Hz) ; 7.45 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz).

¹⁴⁴Wadsworth, D.H.; Geer, S.M.; Detty, M.R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3662-3668.



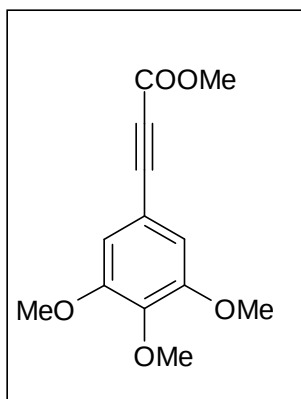
C₁₂H₁₂O₄
MM = 220
Aspect : solide jaune

3-(3,5-diméthoxyphenyl)propiolate de méthyle 162¹⁴⁵

Le composé **162** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **161**, à partir de 14 g (40,0 mmol) de **158**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.75 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.77 (s, 3H, OCH₃) ; 6.39 (dd, 1H_{arom}, *J'* = 2.3 Hz, *J* = 7.1Hz) ; 6.49 (d, 2H_{arom}, *J* = 2.4 Hz).

¹⁴⁵ O'Malley, S.J. ; Tan, K.L. ; Watzke A. ; Bergman, R.G. ; Ellman, J.A. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, *127*, 13496-13497.



C₁₃H₁₄O₅

MM = 250

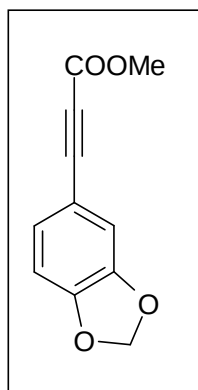
Aspect : solide jaune

3-(3,4,5-triméthoxyphenyl)propiolate de méthyle 163¹⁴⁶

Le composé **163** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **161**, à partir de 14 g (40,0 mmol) de **159**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.85 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.87 (s, 3H, OCH₃) ; 3.88 (s, 3H, OCH₃) ; 6.84 (s, 2H_{ar}).

¹⁴⁶ Bonnin, C.M.; Calby, P.A.; Freeman, C.; Waerd, A.D. *Aust. Chem. J.* **1979**, *32*, 833-847.



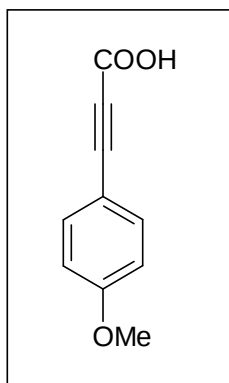
C₁₁H₈O₄
MM = 204
Aspect : solide jaune

3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propiolate de méthyle 164¹⁴⁷

Le composé **164** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **161**, à partir de 15 g (50,0 mmol) de **160**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 68%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 6.05 (s, 2H, O-CH₂-O) ; 6.87 (d, 1H_{ar}, *J* = 7 Hz) ; 7.01 (s, 1H_{ar}) ; 7.28 (d, 1H_{ar}, *J* = 7 Hz).

¹⁴⁷ Sai, H.; Ogiku, T.; Ohmizu, H.; Ohtani, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1686-1693.



C₁₀H₈O₃

MM = 176

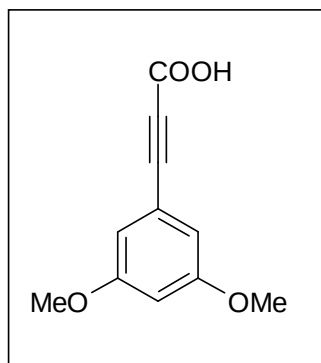
Aspect : solide jaune

Acide 3-(4-méthoxyphenyl)propynoïque 165¹⁴⁸

A une solution de 4,17 g (20,0 mmol, 1 éq.) de **161** dans 80 ml de THF/H₂O/MeOH (4/1/1) à Tamb. est additionné 0,98 g (23,33 mmol, 1,4 éq.) de LiOH.H₂O. La réaction est placée sous agitation pendant une nuit à Tamb. Le solide est extrait avec 2 x 30 ml d'AcOEt et ensuite traité avec une solution d'HCl 1N jusqu'à obtention de pH 4. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Evaporation sous vide pour obtenir 3,92 g de composé **165** avec un rendement de 94%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.73 (s, 3H, CH₃) ; 6.82 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz) ; 7.19 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz).

¹⁴⁸ Das, J.P.; Roy, U.K.; Roy, S. *Organometallics* **2005**, 24, 6136-40.



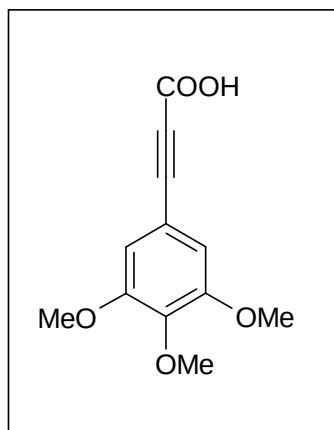
C₁₁H₁₀O₄
MM = 206
Aspect : solide jaune

Acide 3-(3,5-diméthoxyphenyl)propynoïque 166¹⁴⁹

Le composé **166** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **165**, à partir de 4 g (20,0 mmol) de **162**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 99%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.74 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 6.39 (dd, 1H_{ar}, *J*' = 2.3 Hz et *J* = 7.1 Hz) ; 6.48 (d, 2H_{ar}, *J* = 2.2 Hz) ; 7.26 (s, 1H).

¹⁴⁹ Bonnin, C.M.; Calby, P.A.; Freeman, C.; Waerd, A.D. *Aust. Chem. J.* **1979**, *32*, 833-847.



C₁₂H₁₂O₅

MM = 236

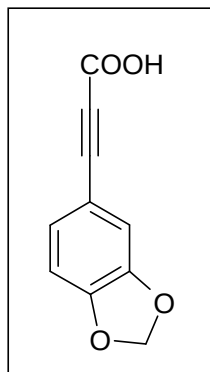
Aspect : solide jaune

Acide 3-(3,4,5-triméthoxyphenyl)propynoïque 167¹⁵⁰

Le composé **167** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **165**, à partir de 3 g (10,0 mmol) de **163**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.86 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 3.89 (s, 3H, OCH₃) ; 6.83 (s, 2H_{ar}) ; 7.41 (s, 1H).

¹⁵⁰ Tanoguchi, M.; Kashima, T.; Saika, H.; Inoue, T. ; Raimoto, M.; Yamagushi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 68-72.



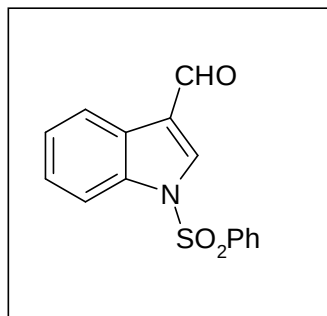
C₁₀H₆O₄
MM = 190
Aspect : solide jaune

Acide 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propynoïque 168¹⁵¹

Le composé **168** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **165**, à partir de 4 g (20,0 mmol) de **164**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 98%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 6.03 (s, 2H, O-CH₂-O) ; 6.81 (d, 1H, *J* = 8.15 Hz) ; 7.02(s, 1H) ; 7.18 (dd, 1H, *J*' = 2.5, *J* = 8.15 Hz).

¹⁵¹ Lu, X.; Zhu, G. *Synlett* **1993**, 68-70.



C₁₅H₁₁NO₃S

MM = 285

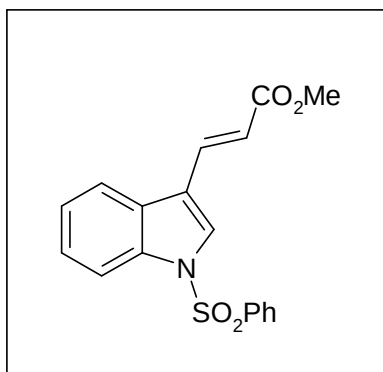
Aspect : solide blanc

1-benzènesulfonyl-3-formyl-1H-indole 170¹⁵²

A une solution de 0,094 g (0,41 mmol, 0,02 éq.) de chlorure de benzènetriéthylammonium et 2,48 g (62 mmol, 3 éq.) de NaOH dans 20 ml de DCM distillé, sous atmosphère inerte et refroidi à 0°C, est ajouté lentement une solution de 3 g (20,7 mmol, 1 éq.) de 3-carboxaldéhyde-1H-indole dans 20 ml de DCM distillé. Le mélange réactionnel est agité à Tamb. pendant 30min. De retour à 0°C, 3,3 ml (24,8 ml, 1,2 éq.) de chlorure de benzène sulfonyl est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est de nouveau agité à Tamb. pendant 2h. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 ml de DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est recristallisé (éthanol) pour donner 2,52 g de composé **170** avec un rendement de 84%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 7.37-7.63 (m, 5H, H_{ar}) ; 7.98 (d, 3H, *J* = 7.6 Hz) ; 8.26 (d, 2H, *J* = 10.9 Hz) ; 10.11 (s, 1H, CHO).

¹⁵² Illil, V.O. *Synthesis*, **1979**, 136.



C₁₈H₁₅NO₄S

MM = 341

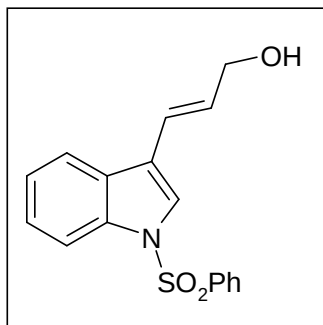
Aspect : solide blanc

3-(1-benzènesulfonyl-1H-indole-3-yl) acrylate de méthyle 171¹⁵³

A une solution de 4,7 g (16,5 mmol, 1 éq.) de **170** dans 100 ml de toluène distillé, sous atmosphère inerte est ajouté lentement 16,55 g (49,5 mmol, 3 éq.) de triphenylphosphoranilidene. Le mélange réactionnel est porté pendant une nuit à reflux. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 5/5) pour obtenir 5,6 g de composé **171** quantitativement.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.83 (s, 3H, OCH₃) ; 6.52 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz) ; 7.32-7.47 (m, 5H, H_{ar}) ; 7.75-7.99 (m, 5H, H_{ar}) ; 9.88 (s, 1H).

¹⁵³ Ithara, T. ; Kawasaki, K. ; Ouseto, F. *Synthesis*, **1984**, 236-237.



C₁₇H₁₅NO₃S

MM = 313

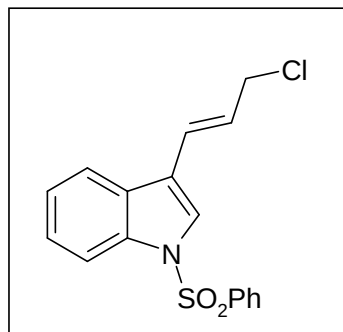
Aspect : solide jaune

3-(1-benzènesulfonyl-1H-indole-3-yl)-prop-2-en-1-ol 172¹⁵⁴

A une solution de 4,5 g (13 mmol, 1 éq.) de **171** dans 30 ml de toluène distillé, sous atmosphère inerte et refroidi à 0°C, est ajouté goutte à goutte une solution de 29,8 ml (32,5 mmol, 2,5 éq.) de DIBAL. Le mélange réactionnel est agité à Tamb. pendant 2h et après hydrolysé avec 30 ml de l'eau à 0°C. Les sels d'aluminium sont filtrés et le toluène évaporé sous vide. Ensuite le solide est extrait avec 2 x 30 ml d'AcOEt et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 3/7) pour obtenir 3,91 g de composé **172** quantitativement.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.12 (d, 2H, CH₂O, *J* = 7.2 Hz) ; 6.40-6.50 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.47 (dt, 1H, *J'* = 5.4, *J* = 16.1 Hz) ; 6.69 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz) ; 7.43-7.60 (m, 6H, H_{ar}) ; 7.73 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz) ; 7.87 (d, 2H, *J* = 9.5 Hz) ; 7.99 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz).

¹⁵⁴ Sai, H. ; Ogiku, T. ; Nishitani, T. ; Hiramatsu, H. ; Horikawa, H. ; Iwasaki, T. *Synthesis*, **1994**, 582-586.



C₁₇H₁₄ClNO₂S

MM = 332

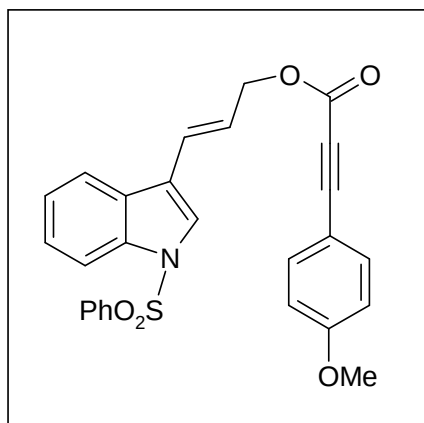
Aspect : solide marron

3-(1-benzènesulfonyl-1H-indole-3-yl)-chloropropenyl 173¹⁵⁵

Une solution de 1,78 g (15 mmol) de benzotriazole 1,5 M et 1,09 ml (15 mmol) de SOCl₂ dans 10 ml de DCM distillé a été préparé. 6,7 ml (1,3 éq.) de cette solution a été ajouté, sous atmosphère inerte et refroidi à 0°C, à une solution de 2,5 g (8 mmol, 1 éq.) de **172** dans 50 ml de DCM distillé. Le mélange réactionnel est agité à Tamb. pendant 15min. Le solide formé est filtré. Le solvant est évaporé pour obtenir 2,6 g de composé **173** quantitativement.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.26 (d, 2H, CH₂-Cl, *J* = 7.2 Hz) ; 6.40 (dt, 1H, HC=CH-CH₂Cl, *J'* = 7.2 Hz, *J* = 15.4 Hz) ; 6.73 (d, 1H, HC=CH-CH₂Cl, *J* = 16.7 Hz) ; 7.26-7.63 (m, 7H, H_{ar}) ; 7.88 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz) ; 8.00 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz).

¹⁵⁵ Sato, Y. ; Tamura, T. ; Mori, M. *Angew.Chem.Int.Ed.* **2004**, 43, 2436-2440.



C₂₇H₂₁NO₅S

MM = 471

Aspect : solide jaune

4-méthoxybenzylpropynoic-3-(1-benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)allyl ester 174

Une solution de 432 mg (3 mmol, 3 éq.) de **165** et 126 mg (1,5 mmol, 1,5 éq.) de NaHCO₃ dans 10 ml de DMF distillé est laissée sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 1h à Tamb. Après, une solution de 332 mg (1 mmol, 1 éq.) de **173** est ajouté lentement à Tamb. et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 48h. De l'eau (20 ml) est ensuite ajoutée et la solution est extraite avec 2 x 30 ml d'AcOEt. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 2/8) pour donner 414 mg de composé **174** avec un rendement de 96%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.83 (s, 3H) ; 4.90 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz) ; 6.35 (dt, 1H, *J* = 6.5 Hz, *J* = 16 Hz) ; 6.76 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz) ; 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz) ; 7.26-7.56 (m, 7H) ; 7.59 (s, 1H) ; 7.75 (d, 1H, *J* = 7 Hz) ; 7.87 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz) ; 7.99 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz).

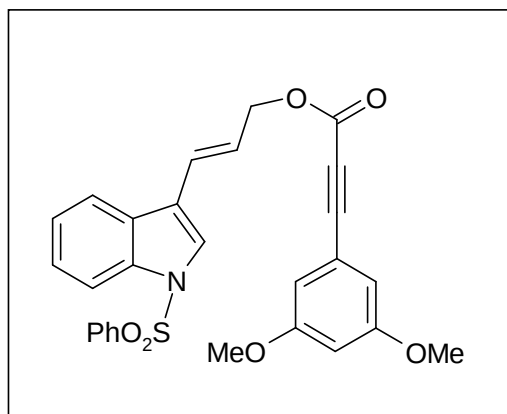
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 55.5 (CH₃) ; 66.7 (CH₂) ; 77.3 (Cq) ; 80.0 (Cq) ; 87.8 (Cq) ; 111.3 (Cq) ; 113.9 (CH) ; 114.4 (CH) ; 119.7 (Cq) ; 120.5 (CH) ; 123.6 (CH) ; 123.8 (CH) ; 124.9 (CH) ; 125.3 (CH) ; 126.1 (CH) ; 126.9 (CH) ; 128.8 (Cq) ; 129.4 (CH) ; 134.1 (CH) ; 135.1 (CH) ; 135.6 (Cq) ; 138.1 (Cq) ; 154.2 (Cq) ; 161.7 (Cq).

MASSE : m/z (IS⁺) : 472.5 [M+H]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2954 ; 2210 ; 1739 ; 1697 ; 1603 ; 1446 ; 1364 ; 1156 ; 948 ; 739 ; 684.

F : 95-97°C.

R_f : 0.7 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₈H₂₃NO₆S

MM = 501

Aspect : solide jaune

3,5-diméthoxybenzylpropynoic-3-(1-benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)allyl ester 175

Le composé **175** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **174**, à partir de 1 éq. de **166**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 74%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 3.70 (s, 6H) ; 4.82 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz) ; 6.30 (dt, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 16 Hz) ; 6.47 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz) ; 6.70 (d, 1H, *J* = 16 Hz) ; 7.19-7.30 (m, 3H) ; 7.35 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.45-7.48 (m, 1H) ; 7.57 (s, 1H) ; 7.65 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.80 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz).

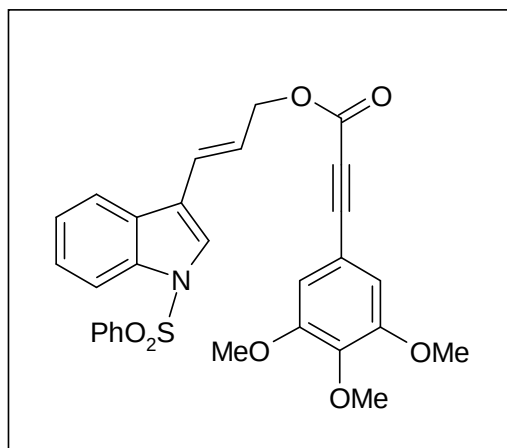
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.6 (CH₃) ; 66.9 (CH₂) ; 79.8 (Cq) ; 86.8 (Cq) ; 104.4 (CH) ; 110.7 (CH) ; 113.9 (CH) ; 119.6 (Cq) ; 120.5 (CH) ; 120.7 (Cq) ; 123.4 (CH) ; 123.8 (CH) ; 124.9 (CH) ; 125.3 (CH) ; 126.3 (CH) ; 126.9 (CH) ; 128.8 (Cq) ; 129.4 (CH) ; 134.1 (CH) ; 135.6 (Cq) ; 138.1 (Cq) ; 153.8 (Cq) ; 160.7 (Cq) ; 162.6 (Cq).

MASSE : m/z (IS+) : 502.1315 [M+H]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3443 ; 3111 ; 3019 ; 2376 ; 1750 ; 1714 ; 1642 ; 1307 ; 1243 ; 1150 ; 1110 ; 765.

F : 149-151°C.

R_f : 0.71 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₉H₂₅NO₇S

MM = 531

Aspect : solide blanc

3,4,5-triméthoxybenzylpropynoic-3-(1-benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)allyl ester 176

Le composé **176** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **174**, à partir de 1 éq. de **167**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 98%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : δ 3.84 (s, 6H) ; 3.88 (s, 3H) ; 4.90 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz) ; 6.41 (dt, 1H, *J* = 6.4 Hz, *J* = 16 Hz) ; 6.76-6.83 (m, 1H) ; 6.84 (s, 2H) ; 7.26-7.55 (m, 5 H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.80 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz) ; 8.00 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz).

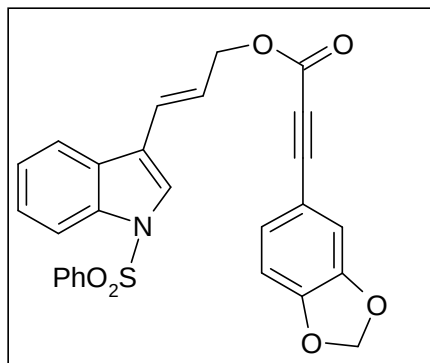
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 56.3 (CH₃) ; 61.1 (CH₃) ; 66.8 (CH₂) ; 79.8 (Cq) ; 87.3 (Cq) ; 110.5 (CH) ; 113.8 (CH) ; 114.1 (Cq) ; 119.6 (Cq) ; 120.4 (CH) ; 123.4 (CH) ; 123.8 (CH) ; 124.9 (CH) ; 125.3 (CH) ; 126.3 (CH) ; 126.9 (CH) ; 128.7 (Cq) ; 129.4 (CH) ; 134.0 (CH) ; 135.5 (Cq) ; 138.0 (Cq) ; 141.1 (Cq) ; 153.2 (Cq) ; 153.9 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3450 ; 3100 ; 3000 ; 2220 ; 1750 ; 1715 ; 1640 ; 1245 ; 1300 ; 1150 ; 1100 ; 760.

MASSE : m/z (IS+) : 532.1430 [M+H]⁺.

F : 153-155°C.

R_f : 0.54 (EP /AcOEt ; 8/2).



C₂₇H₂₀NO₆S

MM = 485

Aspect : solide jaune

3,4-méthylènebenzylpropynoic-3-(1-benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)allyl ester 177

Le composé **177** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **174**, à partir de 1 éq. de **168**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 81%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.87 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz) ; 6.00 (s, 2H) ; 6.34 (dt, 1H, *J'* = 6.4 Hz, *J* = 16.0 Hz) ; 6.75-6.81 (m, 2H) ; 6.98 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz) ; 7.13 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz) ; 7.26-7.52 (m, 5H) ; 7.64 (s, 1H) ; 7.71 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz) ; 7.86 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz) ; 7.98 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz).

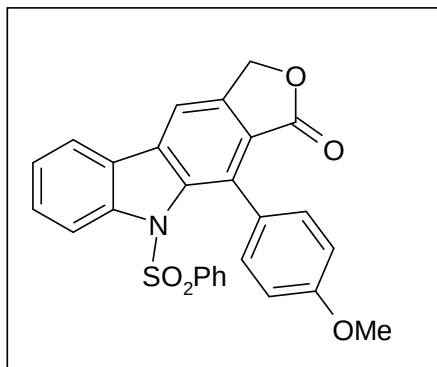
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 66.7 (CH₂) ; 79.5 (Cq) ; 87.3 (Cq) ; 101.8 (CH₂) ; 108.8 (CH) ; 112.4 (Cq) ; 112.5 (CH) ; 113.7 (CH) ; 119.6 (Cq) ; 120.4 (CH) ; 123.4 (CH) ; 123.8 (CH) ; 124.8 (CH) ; 125.2 (CH) ; 126.0 (CH) ; 126.8 (CH) ; 128.7 (Cq) ; 128.9 (CH) ; 129.3 (CH) ; 134.0 (CH) ; 135.5 (Cq) ; 137.9 (Cq) ; 147.6 (Cq) ; 150.1 (Cq) ; 153.9 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2938 ; 2196 ; 1710 ; 1449 ; 1339 ; 1242 ; 678.

MASSE : m/z (IS+) : 508.0831 [M+Na]⁺.

F : 71-73°C.

Rf : 0.62 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₇H₁₉NO₅S

MM = 469

Aspect : solide blanc

9-benzenesulfonyl-4-(4-méthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 182

Une solution de 350 mg (0,74 mmol, 1 éq.) de **174** dans 10 ml de toluène distillé a été chauffée à 150°C pendant 1h sous irradiation micro-ondes (modèle Initiator, Biotage). Après, 392 mg (0,8 mmol, 1 éq.) de *o*-chloranil a été ajouté et le mélange réactionnel est laissé sous irradiation micro-ondes pendant 35 min à 150°C. Après évaporation, le résidu est recristallisé (Et₂O) pour obtenir 308 g de composé **182** avec un rendement de 88%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 3.86 (s, 3H) ; 5.31 (s, 2H) ; 6.84 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz) ; 7.12-7.21 (m, 4H) ; 7.33-7.43 (m, 4H) ; 7.53 (t, 1H *J* = 8.8 Hz) ; 7.77 (s, 1H) ; 7.81 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz) ; 8.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz).

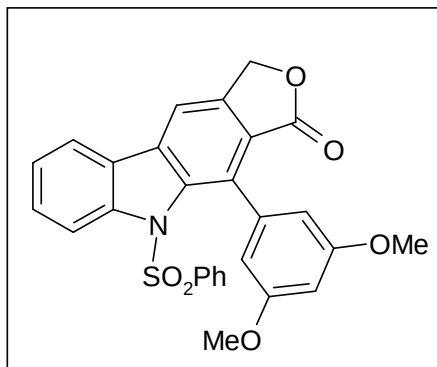
RMN ¹³C (CDCl₃ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.2 (CH₃) ; 67.5 (CH₂) ; 111.7 (CH) ; 112.9 (CH) ; 119.7 (CH) ; 120.7 (CH) ; 125.7 (CH) ; 126.0 (Cq) ; 126.3 (CH) ; 127.5 (Cq) ; 128.4 (CH) ; 129.3 (CH) ; 131.9 (Cq) ; 132.0 (CH) ; 133.2 (CH) ; 135.0 (Cq) ; 136.4 (Cq) ; 136.8 (Cq) ; 140.1 (Cq) ; 143.4 (Cq) ; 144.9 (Cq) ; 159.6 (Cq) ; 169.2 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2934 ; 1746 ; 1610 ; 1514 ; 1446 ; 1349 ; 1239 ; 1177 ; 1023 ; 763 ; 685.

MASSE : *m/z* (IS+) : 470.10631 [M+H]⁺.

F : 234-236°C.

R_f : 0.7 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₈H₂₁NO₆S

MM = 499

Aspect : solide marron

9-benzenesulfonyl-4-(3,5-diméthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one
183

Le composé **183** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **182**, à partir de 95 mg (0,19 mmol, 1 éq.) de **175**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.73 (s, 6H) ; 5.42 (s, 2H) ; 6.46 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz) ; 6.62 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz) ; 7.15 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz) ; 7.24 (t, 2H, *J* = 8.2 Hz) ; 7.44-7.51 (m, 2H) ; 7.58-7.65 (m, 1H) ; 8.06 (dd, 2H, *J'* = 4.5 Hz, *J* = 7.2 Hz) ; 8.24 (s, 1H).

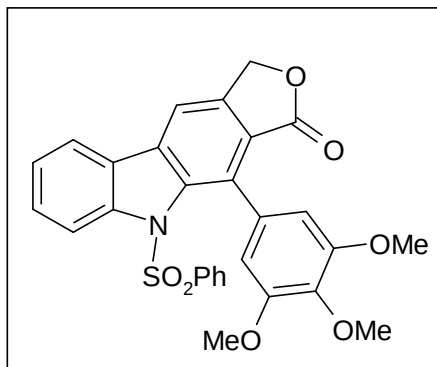
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.0 (CH₃) ; 67.4 (CH₂) ; 99.5 (CH) ; 109.2 (CH) ; 113.5 (CH) ; 119.1 (CH) ; 121.4 (CH) ; 125.9 (CH) ; 126.0 (Cq) ; 127.2 (Cq) ; 128.8 (CH) ; 128.9 (Cq) ; 129.3 (CH) ; 133.3 (CH) ; 133.8 (Cq) ; 135.2 (CH) ; 135.5 (Cq) ; 135.8 (Cq) ; 138.6 (Cq) ; 142.3 (Cq) ; 145.9 (Cq) ; 159.1 (Cq) ; 168.4 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2940 ; 1737 ; 1582 ; 1446 ; 1360 ; 1212 ; 1088 ; 945 ; 756 ; 684.

MASSE : m/z (IS+) : 500.1151 [M+H]⁺.

F : 235-237°C.

Rf : 0.77 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₉H₂₃NO₇S

MM = 529

Aspect : solide jaune

9-benzenesulfonyl-4-(3,4,5-triméthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 184

Le composé **184** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **182**, à partir de 100 mg (0,19 mmol, 1 éq.) de **176**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 95%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.72 (s, 6H) ; 3.88 (s, 3H) ; 6.59 (s, 2H) ; 7.21-7.28 (m, 6H) ; 7.36-7.42 (m, 2H) ; 7.51 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.83 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz) ; 8.12 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz).

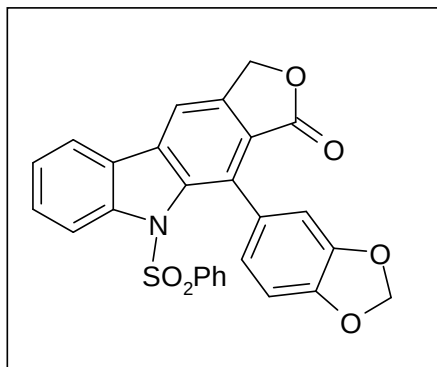
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 56.1 (CH₃) ; 61.1 (CH₃) ; 67.5 (CH₂) ; 108.7 (CH) ; 112.1 (CH) ; 118.9 (Cq) ; 119.2 (CH) ; 120.8 (CH) ; 125.4 (CH) ; 126.0 (CH) ; 126.9 (Cq) ; 128.5 (CH) ; 128.8 (Cq) ; 129.4 (CH) ; 133.3 (CH) ; 134.1 (Cq) ; 136.0 (Cq) ; 137.7 (Cq) ; 138.2 (Cq) ; 140.2 (Cq) ; 143.3 (Cq) ; 144.5 (Cq) ; 152.2 (Cq) ; 169.1 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2936 ; 1736 ; 1581 ; 1511 ; 1446 ; 1361 ; 1224 ; 1174 ; 1123 ; 1012 ; 746 ; 685.

MASSE : *m/z* (IS+) : 552.1088 [M+Na]⁺.

F : 204-206°C.

Rf : 0.71 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₇H₁₈NO₆S

MM = 483

Aspect : solide jaune

9-benzenesulfonyl-4-(3,4-méthylenedioxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 185

Le composé **185** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **182**, à partir de 92 mg (0,19 mmol, 1 éq.) de **177**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 26%.

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz), δ (ppm) : 5.31 (s, 2H) ; 6.00 (s, 2H) ; 6.72 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz) ; 6.91 (dd, 1H, *J'* = 2.4 Hz, *J* = 12.8 Hz) ; 7.00 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz) ; 7.17-7.29 (m, 4H) ; 7.38-7.45 (m, 2H) ; 7.53 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 7.79-7.84 (m, 2H) ; 8.17 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz).

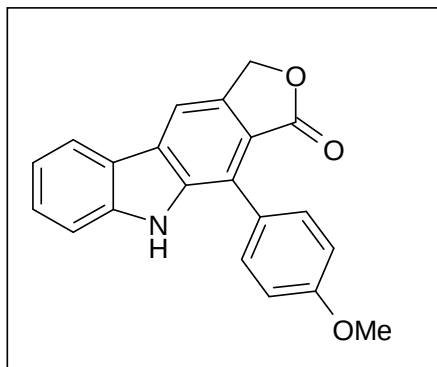
RMN ¹³C (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : δ 67.5 (CH₂) ; 101.6 (CH₂) ; 107.6 (CH) ; 111.6 (CH) ; 112.0 (CH) ; 119.6 (CH) ; 120.8 (CH) ; 122.3 (Cq) ; 124.7 (CH) ; 125.7 (CH) ; 126.3 (CH) ; 126.5 (Cq) ; 127.2 (Cq) ; 128.5 (CH) ; 129.3 (CH) ; 133.3 (CH) ; 134.6 (Cq) ; 136.4 (Cq) ; 136.8 (Cq) ; 140.0 (Cq) ; 143.4 (Cq) ; 144.8 (Cq) ; 146.9 (Cq) ; 147.8 (Cq) ; 169.1 (Cq).

IR (KBr) : 3019 ; 1215 ; 1045 ; 761 ; 669 ; 505.

MASSE : m/z (IS+) : 552.1088 [M+H]⁺.

F : 240-242°C.

Rf : 0.62 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₁H₁₅NO₃

MM = 329

Aspect : solide jaune

4-(4-méthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 186

Une solution de 98 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **182** et 0,42 mmol de Bu₄NF (1M, dans THF) dans 5 ml de toluène est chauffé à 90°C pendant 1h. La solution est refroidie à Tamb. et ensuite le solvant évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 2/8) pour donner 80 mg de composé **186** avec un rendement de 81%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.87 (s, 3H) ; 5.46 (s, 2H) ; 7.12 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz) ; 7.19-7.25 (m, 1H) ; 7.47-7.56 (m, 4H) ; 8.24 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz) ; 8.30 (s, 1H) ; 11.07 (s, 1H).

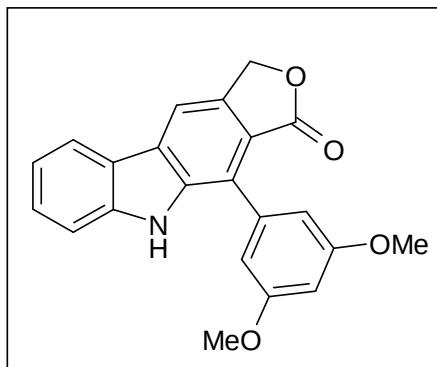
RMN ¹³C (acetone-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 55.1 (CH₃) ; 68.0 (CH₂) ; 111.9 (CH) ; 112.1 (CH) ; 113.6 (CH) ; 117.8 (Cq) ; 119.2 (CH) ; 121.2 (CH) ; 124.0 (Cq) ; 125.0 (Cq) ; 127.5 (CH) ; 128.1 (Cq) ; 131.4 (CH) ; 137.7 (Cq) ; 138.4 (Cq) ; 142.2 (Cq) ; 159.1 (Cq) ; 165.7 (Cq) ; 170.0 (Cq).

IR (KBr) : 3326 ; 2936 ; 1732 ; 1580 ; 1410 ; 1237 ; 1111 ; 828 ; 756.

MASSE : *m/z* (IS+) : 330.1115 [M+H]⁺.

F : > 250°C.

R_f : 0.72 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₂H₁₇NO₄

MM = 359

Aspect : solide jaune

4-(3,5-diméthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 187

Le composé **187** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **186**, à partir de 104 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **183**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (acetone-d₆ 400 MHz), δ (ppm) : 3.83 (s, 6H) ; 5.45 (s, 2H) ; 6.57 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz) ; 6.74 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz) ; 7.24-7.28 (m, 1H) ; 7.47-7.51 (m, 1H) ; 7.57 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 8.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz) ; 8.30 (s, 1H) ; 10.43 (s, 1H).

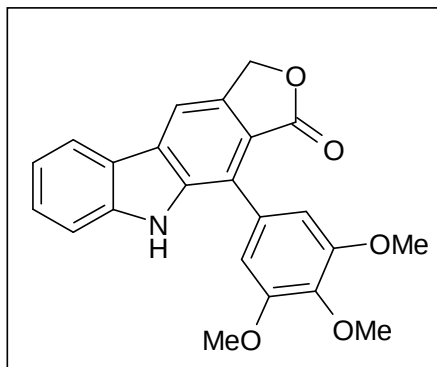
RMN ¹³C (acetone-d₆ 100.6 MHz), δ (ppm) : 55.7 (CH₃) ; 68.9 (CH₂) ; 101.0 (CH) ; 108.9 (CH) ; 112.6 (CH) ; 113.1 (CH) ; 119.5 (Cq) ; 120.4 (CH) ; 122.0 (CH) ; 122.8 (Cq) ; 125.3 (Cq) ; 128.5 (CH) ; 129.6 (Cq) ; 136.2 (Cq) ; 138.9 (Cq) ; 139.7 (Cq) ; 143.2 (Cq) ; 161.6 (Cq) ; 170.3 (Cq).

IR (KBr) : 2936 ; 1701 ; 1596 ; 1512 ; 1414 ; 1369 ; 1303 ; 1175 ; 1133 ; 1021 ; 744.

MASSE : *m/z* (IS⁺) : 360.1219 [M+H]⁺.

F : > 250°C.

R_f : 0.77 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₃H₁₉NO₅

MM = 389

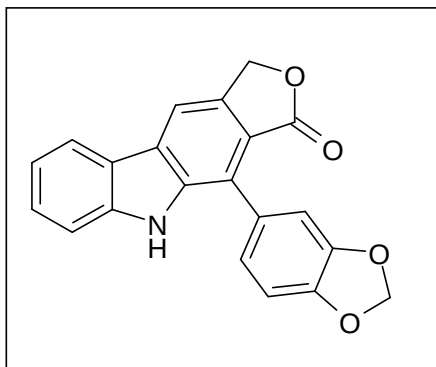
Aspect : solide blanc

4-(3,4,5-triméthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 188¹⁵⁶

Le composé **188** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **186**, à partir de 111 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **184**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 75%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 3.67 (s, 6H, OCH₃) ; 3.73 (s, 3H, OCH₃) ; 5.45 (s, 2H, OCH₂) ; 6.83 (s, 2H) ; 7.29 (d, 1H, *J* = 6.6Hz) ; 7.33-7.53 (m, 2H, H_{ar}) ; 8.09 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, *J* = 6.5Hz) ; 8.55 (s, 1H).

¹⁵⁶ Chilloux, A.; Biannic, B.; Routier, S.; Mérour, J.-Y. *Lett.Org.Chem.* **2007**, 4, 198-202.



C₂₁H₁₃NO₃

MM = 343

Aspect : solide jaune

4-(3,4-méthylenedioxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 189

Le composé **189** est synthétisé selon le mode opératoire donné pour le produit **186**, à partir de 101 mg (0,21 mmol, 1 éq.) de **185**. Le produit attendu est obtenu avec un rendement de 79%.

RMN ¹H (DMSO-d₆ 250 MHz), δ (ppm) : 5.46 (s, 2H) ; 6.14 (s, 2H) ; 7.00 (dd, 1H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz) ; 7.08-7.11 (m, 2H) ; 7.19-7.26 (m, 1H) ; 7.45-7.56 (m, 2H) ; 8.25 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz) ; 8.31 (s, 1H) ; 11.11 (s, 1H).

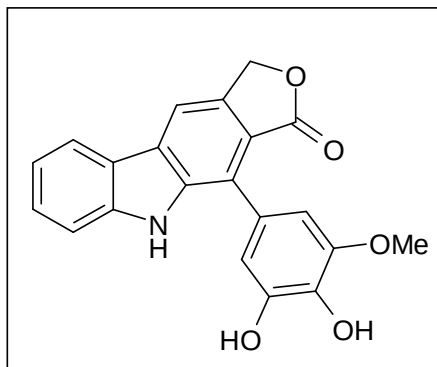
RMN ¹³C (DMSO-d₆ 62.9 MHz), δ (ppm) : 68.1 (CH₂) ; 101.1 (CH) ; 108.2 (CH₂) ; 110.7 (CH) ; 111.9 (Cq) ; 112.3 (CH) ; 118.0 (Cq) ; 119.2 (Cq) ; 121.2 (CH) ; 121.3 (CH) ; 123.7 (CH) ; 123.8 (CH) ; 126.5 (Cq) ; 127.6 (CH) ; 128.2 (Cq) ; 137.6 (Cq) ; 138.4 (Cq) ; 142.2 (Cq) ; 147.0 (Cq) ; 147.1 (Cq) ; 169.9 (Cq).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3308 ; 2900 ; 1735 ; 1499 ; 1442 ; 1325 ; 1226 ; 1111 ; 1031 ; 858 ; 745.

MASSE : m/z (IS+) : 366.0747 [M+Na]⁺.

F : > 250°C.

Rf : 0.79 (EP /AcOEt ; 1/1).



C₂₁H₁₆NO₅

MM = 361

Aspect : solide blanc

4-(3,4-Hydroxy-5-méthoxyphenyl)-1,5-dihydro-3H-furo[3,4-b]carbazol-3-one 190

A une solution de 50 mg (0,128 mmol, 1 éq.) de **188** dans 5 ml de DCM distillé à -78°C sont additionnés 0,017 ml (0,04 mmol, 3 éq.) de BBr₃ (2,5M dans DCM). Après 1h d'agitation le mélange réactionnel est hydrolysé avec 5 ml d'eau. La solution est ensuite extraite avec 2 x 20 ml de DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/éther de pétrole 3/7) pour donner 26 mg de composé **190** avec un rendement de 55%.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 3.93 (s, 3H, CH₃) ; 5.44 (s, 2H) ; 7.17 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 7.22 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz) ; 7.26-7.34 (m, 2H) ; 7.43-7.60 (m, 2H) ; 7.80 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, HSQC (CDCl₃ 62.9 MHz), δ (ppm) : 56.4 ; 68.1 ; 106.3 ; 111.1 ; 111.4 ; 118.2 ; 119.9 ; 122.1 ; 122.4.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3512 ; 2932 ; 1714 ; 1532 ; 1437 ; 1317 ; 1123 ; 1034 ; 746.

MASSE : *m/z* (IS+) : 362.1016 [M+H]⁺.

F : > 250°C.

Cleopatra NEAGOIE

**SYNTHESE D'ANALOGUES DE LAMELLARINES
EVALUATION DE LEURS ACTIVITES BIOLOGIQUES**

Résumé :

Le cancer est aujourd'hui un problème de santé majeur et fait l'objet de multiples recherches. De nombreuses molécules ont été synthétisées dans l'optique de trouver des médicaments plus efficaces, plus sélectifs et surtout présentant moins d'effets secondaire. Parmi ces molécules se trouvent les lamellarines. Les lamellarines sont des composés naturels d'origine marine ayant été isolés à partir du mollusque posobranche « Lamellaria ». Actuellement, plus de 35 lamellarines ont été isolées et identifiées et certaines d'entre-elles présentent des activités biologiques intéressantes. Parmi elles certaines sont efficaces contre des cellules cancéreuses de type MDR (Multi-Drug-Resistant).

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et d'inhibiteurs de kinase toujours plus sélectifs, la structure des lamellarines a été simplifiée par réduction du nombre de cycles et par introduction de l'indole comme cœur de la molécule.

Les activités biologiques, particulièrement intéressantes, sont également rapportées dans le document.

Mots clés : Lamellarine, indole, agents anticancéreux, inhibiteurs de CDKs, DYRK1A, inhibiteur de topoisomerase I et II, interaction à l'ADN, cytotoxicité.

**SYNTHESIS OF ANALOGUES OF LAMELLARINES
EVALUATION OF THEIR BIOLOGICALS ACTIVITIES**

Summary :

Cancer is nowadays a major problem of public health and is the subject of many researches. Numerous molecules have been synthesized with the aim of finding more efficient and selective drugs with less secondary effects. The lamellarins can be found among these molecules. Lamellarins are a family of marine alkaloids, isolated from the prosobranch mollusk « Lamellaria ». More than 35 lamellarins have been isolated to date and only a few show interesting bioactive properties. Moreover, these compounds have been reported for their efficiency in the treatment of multi-drug resistant (MDR).

In the course to design original active products, the structure of lamellarins was simplified by reduction of the number of rings and the introduction of an indol as the core of the molecule.

The biological activities are reported in the document and analysed.

Keywords : lamellarin, indol, anticancer agents, inhibiting agents of CDKs, DYRK1A, inhibitor of topoisomerase I and II, interaction with the DNA, cytotoxicity.

**ICOA
UFR Sciences - BP 6759
rue de Chartres
45067 Orléans cedex 2**