



N° d'Ordre : 68 / 2015

UNIVERSITÉ SULTAN MOULAY SLIMANE

UFR : Sciences et Génie des Matériaux

THESE

Présentée à

La Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal

Pour obtenir le

DOCTORAT NATIONAL

Discipline : Chimie Organique et Analytique

Spécialité : Chimie Organique

Par

Salha HAMRI

**Synthèse de Nouveaux Dérivés Hétérocycliques Azotés et
Oxygénés à Structure Benzodioxinique, Chromanique et
Pyrazolopyridinique.
Étude de la Réactivité du Noyau Indolique.**

Soutenue publiquement le **27 Février 2015** devant la commission d'examen :

Pr. G. GUILLAUMET	Université d'Orléans, France	Président
Pr. M. AKSSIRA	Université Hassan II, Mohammedia, Maroc	Rapporteurs
Pr. A. HANNIOUI	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	
Pr. M. TAOURIRTE	Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc	
Pr. E.M. RAKIB	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Examineur
Pr. A. HAFID	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Co-directeur
Pr. M.D. PUJOL	Université de Barcelone, Espagne	Co-directrice
Pr. M. KHOULI	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Directeur de thèse

FICHE PRÉSENTATIVE DE LA THÈSE

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : HAMRI Salha

INTITULÉ DE LA THÈSE :

Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques azotés et oxygénés à structure benzodioxinique, chromanique et pyrazolopyridinique.
Étude de la réactivité du noyau indolique.

THÈSE DIRIGÉE PAR :

Mostafa KHOULI, Professeur de l'Enseignement Supérieur,
Equipe de Chimie Organique et Organométalliques Appliquées.
Laboratoire de Chimie Organique et Analytique
F.S.T. Béni Mellal – Université Sultan Moulay Slimane.

Maria Dolors PUJOL, Professeur de l'Université de Barcelone, Faculté de Pharmacie, Espagne.

Abderrafia HAFID, Professeur de l'Enseignement Supérieur,
Equipe de Chimie Organique et Organométalliques Appliquées.
Laboratoire de Chimie Organique et Analytique
F.S.T. Béni Mellal – Université Sultan Moulay Slimane.

UFR : Sciences et Génie des Matériaux

Directeur : Professeur Sajjeddine Mohamed

LIEUX DE RÉALISATION DES TRAVAUX :

- Équipe de Chimie Organique et Organométalliques Appliquées; Laboratoire de Chimie Organique et Analytique; F.S.T. Béni Mellal – Université Sultan Moulay Slimane.
- Laboratori de Química Farmacèutica (Unitat associada al CSIC); Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona, España; (Sous la direction du Professeur Maria Dolors PUJOL).

Période de réalisation des travaux de thèse : 2008 - 2013

Cadre de coopération et Sources de financement :

Convention de coopération Maroco-Espagnole numéro programme AECI A/6288/06, intitulé «Synthèse des diarylamines et étude de leurs activités anti-tumorales». (Espagne).

Mots Clés : *acide triacétique lactone, pyrazole, pyrazolopyridine, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, acide ellagique, eugénol, iodation, Indole, azaindole, réaction d'électrocyclisation, réactions de couplage palladié, couplage avec le cuivre, micro-onde.*

Je dédie ce travail,

À mes parents

À mon très cher fils Mohamed Amine

À mon Époux Mustapha

À ma sœur Samira et mon frère Hamid

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION GENERALE	6
<hr/>	
PREMIÈRE PARTIE	
PRÉPARATION DES DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES	9
<hr/>	
CHAPITRE I : SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE PYRAZOLOPYRIDINE	10
I. INTRODUCTION.....	11
II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES PYRAZOLOPYRIDINES.....	11
II.1. Intérêt biologique du noyau pyrazolopyridine.....	11
II.2. Principales méthodes de synthèse des pyrazolopyridines	15
II.2.1. A partir des dérivés du nicotinonitrile	16
II.2.2. A partir des dérivés du pyrazole.....	18
II.2.3. Par condensation du pyrazole avec l'acrylate	19
II.2.4. Par réaction de Diels-Alder	20
II.2.5. Par réaction d'addition du pyrazolone avec le 4-anisaldehyde	21
II.2.6. A partir du cyano-aminopyrazole.....	22
II.2.7. A partir de l'aminopyrazolone et le dithiométhane.....	22
III. PRÉPARATION DES PYRAZOLO[3,4- <i>b</i>]PYRIDIN-2-ONES	
A PARTIR DE LA 2-PYRONE	24
III.1. Etat de la littérature concernant la condensation de la 4-hydroxy- 6-méthyl-pyran-2-one sur des composés hétérocycliques.....	25
III.2. Préparation des pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-3-ones à partir de pyrazolone (2).....	28
III.2.1. Réaction d'électrocyclisation dans un milieu partiellement acide.....	31
III.2.2. Réaction d'électrocyclisation dans un milieu purement acide.....	31
III.3. Préparation des pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridine a partir de 5-amino- 3-méthyl-1-phényl-1h-pyrazole (8).....	32
III.3.1. Réaction de l'aminopyrazole (8) dans un milieu polaire	32
III.3.2. Electrocyclisation en présence d'un catalyseur acide APTS	34
III.3.3. Electrocyclisation dans l'acide acétique	35
III.3.4. Electrocyclisation dans un milieu apolaire	36
III.3.4. Etude par RMN 2D et rayons X du composé (9).....	36
III.3.5. Etude par RMN 2D du composé (10)	40
CONCLUSION	43

Salha HAMRI

**Synthèse de Nouveaux Dérivés Hétérocycliques Azotés et
Oxygénés à Structure Benzodioxinique, Chromanique et
Pyrazolopyridinique.
Étude de la Réactivité du Noyau Indolique.**

RÉSUMÉ

Cette thèse s'inscrit dans un objectif de développement et de mise au point de nouvelles méthodes de synthèse, permettant d'accéder à de nouveaux composés hétérocycliques susceptibles d'avoir des propriétés biologiques et / ou pharmacologiques potentielles.

Ainsi, dans la première partie, nous avons élaboré différents dérivés pyrazolopyridiniques à partir du composé 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one ou 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole, et en présence de l'acide acétique. Dans le même contexte, le développement de la synthèse de nouveaux squelettes à cinq chaînons de type pyrazolique ont été réalisés, suivant des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires avec les nitrilimines et l'*eugénol*.

La deuxième partie a trait à la synthèse totale de l'*acide ellagique*, laquelle a fait intervenir toute une série de réactions aboutissant à une stratégie de synthèse la plus adéquate de cet hétérocycle oxygéné, qui a conduit par la suite, à l'élaboration des dérivés poly-hétérocycliques oxygénés et azotés à partir du 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine.

Le dernier volet de ce mémoire a été consacré à l'étude et au développement de la réaction d'iodation, tout en étudiant la réactivité des dérivés indoliques et azaindoliques.

Mots-clés : pyrazole, pyrazolopyridine, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, *acide ellagique*, *eugénol*, iodation, Indole, azaindole, réaction d'électrocyclisation, réactions de couplage palladié, couplage avec le cuivre, micro-onde.

PUBLICATIONS

- [1]. **Hamri, S.** ; Hafid, A. ; Khouili, M. ; El Ammari, L. ; Ketatni, E. M. *Acta Cryst.* **2014**. E70, o720.
- [2]. **Hamri, S.** ; Rhazri, K. ; Hafid, A. ; Ouchetto, H. ; Hajbi, Y. ; Khouili M. *Global Journal Of Science Frontier Research Chemistry* **2013**, 13,issue 7, version 1.0. DOI: ISSN 2249-4626 & Print ISSN: 0975-5896
- [3]. Bouali, J. ; Rhazri, K. ; **Hamri, S.** ; Zaiter, J. ; Ouchetto, H. ; Hafid, A. ; Khouili, M ; El Batal, H. ; Hasib, A. *Chemical and Process Engineering Research* **2013**, Vol.12, 19-27. DOI: ISSN 2224-7467.
- [4]. **Hamri, S.** ; Rodriguez, J. ; Basset, J. ; Guillaumet, G. ; Pujol M. D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6269-6275.
- [5]. Fadel, S. ; **Hamri, S.** ; Hajbi, Y. ; Suzenet, F. ; Hafid, A. ; Rakib, E. M. ; Khouili, M. ; Pujol, M. D. ; Guillaumet G. *ARKIVOC* **2011** (ii) 240-251.
- [6]. **Hamri, S.** ; Hafid, A. ; Zouihri, H. ; Lazar, S. ; Khouili M. *Acta Cryst.* **2010**. E66, o1966.
- [7]. **Hamri, S.** ; Aboulkas, A. ; El Ammari, I. ; Fadel, S. ; Hafid, A. ; El Haddad, M. ; Nouredine, K. ; Lazar, S. ; Pujol, M. D. ; Khouili M. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2009**, 8, (N°1), 31-37.

Remerciements

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Équipe de Chimie Organique et Organométallique Appliquées (ECOOA), Laboratoire de Chimie Organique et Analytique (LCOA), de l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal, et au Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de l'Université de Barcelone, dans le cadre de la convention de coopération Maroco-Espagnole AECI A/6288/06, sous la direction des Professeurs Mostafa KHOUILI, Abderrafia HAFID et Maria Dolors PUJOL.

J'adresse tout particulièrement ma gratitude à Monsieur Mostafa KHOUILI, Professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche. Je vous remercie particulièrement de m'avoir permis de bénéficier de votre rigueur scientifique et de vos conseils et d'avoir dirigé mes travaux de recherche de façon exemplaire.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Maria Dolors PUJOL, pour m'avoir accueillie pendant deux ans au sein du Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de l'Université de Barcelone. Je vous remercie de m'avoir permis la réalisation de mon stage dans d'excellentes conditions et surtout de mener à bien mon travail de thèse.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à Monsieur Abderrafia HAFID, Professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane, qui en agissant à titre de co-encadrant, a fortement enrichi ma formation par ses conseils et ses commentaires forts utiles, et de m'avoir guidé avec tout son savoir-faire, son soutien et sa gentillesse, tout au long de cette thèse.

Je tiens à remercier Monsieur Gérard GUILLAUMET, Professeur à l'Université d'Orléans (Institut de Chimie Organique et Analytique - France), qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je remercie vivement Monsieur Mohamed AKSSIRA, Professeur à l'Université Hassan II Mohammedia, Monsieur Moha TAOURIRTE, Professeur à l'Université Cadi Ayyad de Marrakech et Monsieur Abdellah HANNIOUI, Professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail en tant que rapporteurs.

Mes remerciements vont également à Monsieur El Mostapha RAKIB, Professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal, d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

C'est avec plaisir que je remercie mes collègues de travail, qui ont su apporter une ambiance sympathique et m'encourager tout au long de ces années. Je les remercie pour leurs précieuses aides. En particulier ceux du centre de recherche de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal : S. Fadel, S. Abouricha, S. Moujahidi, F. El Abadi, H. El Batal, B. Oulemda.

Je ne saurais oublier tout le personnel du laboratoire de Chimie pharmaceutique de l'Université de Barcelone (Espagne) pour leur aimable sympathie et leur soutien.

Enfin, je remercie mon époux Mustapha pour son soutien moral. Je remercie également ma mère, mon père, ma sœur et mon frère, sans eux je n'aurais pu réaliser ce travail dans de bonnes conditions.

CHAPITRE II : HÉMI-SYNTÈSE DES PYRAZOLES À PARTIR DE L'EUGÉNOL (4-ALLYL-2-MÉTHOXY-PHÉNOL)	44
I. INTRODUCTION.....	45
II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE PORTANT SUR LES PRINCIPALES MOLECULES D'ACCES AU NOYAU PYRAZOLE	46
III. SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLÉCULES DE PYRAZOLE À PARTIR D'UN PRODUIT NATUREL (<i>Eugénol</i>).....	45
III.1. Introduction	48
III.2. Préparation de différents dérivés de l'eugénol	49
III.3. Réactivité de l' <i>eugénol</i> (4-Allyl-2-Méthoxyphénol).....	49
III.2. Elaboration et réactivité des dipôles.....	51
III.2.1. Les sydnones	52
III.2.2. Les nitrilimines.....	53
III.2.3. Préparation des dipôles <i>N</i> -aryl <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines.....	54
IV. RÉACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE DE L'EUGÉNOL AVEC LA <i>N</i> -ARYL- <i>C</i> -ÉTHOXY-CARBONYLNITRILIMINE.....	55
CONCLUSION.....	60

DEUXIEME PARTIE

PRÉPARATION DES HÉTÉROCYCLES OXYGÉNÉS **61**

CHAPITRE I : PRÉPARATION DE L'ACIDE ELLAGIQUE	62
I. INTRODUCTION.....	63
I.1. Généralités sur le cancer	63
I.1.1. Mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse	64
I.1.2. Les traitements du cancer	64
I.2. Généralités sur l' <i>Acide Ellagique</i>	66
II. PREPARATION DE L'ACIDE ELLAGIQUE	66
II.1. Préparation du méthyl 3,4,5-trihydroxybenzoate (22).....	67
II.2. Protection du gallate méthylique par la cyclohexanone	68
II.3. Préparation du dérivé silylé (24).....	69
II.4. Préparation du dérivé bromé (25)	70
II.5. Préparation du produit d'estérification intermoléculaire (26)	72
II.6. Préparation de la lactone (27)	73
II.7. Préparation de l'acide ellagique protégé (28).....	74
II.8. Préparation de l' <i>Acide Ellagique</i> (29)	78
CONCLUSION	79

CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS À STRUCTURE DE BASE	
2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXINIQUE	80
I. INTRODUCTION.....	81
II. SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ ANTITUMORALE DE COMPOSÉS	
POSSÉDANT LA STRUCTURE 1,4-BENZODIOXINIQUE	82
II.1. Importance pharmacologique du noyau de 1,4-benzodioxine	82
II.2. Objectif.....	83
III. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS TRICYCLIQUES	84
III.1. Préparation de 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[1,2-<i>b</i>][1,4]dioxin-10-one.....	84
III.1.1. Préparation de 4-(2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl)-	
4-oxobutanoate d'éthyle (31).....	84
III.1.2. Préparation de l'acide 4-(2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl)-	
4-oxobutanoïque (32)	85
III.1.3. Préparation de l'acide 4-(2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-	
6-yl)butanoïque (33).....	85
III.1.4. Préparation de 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)butyrate	
d'éthoxycarbonyloxy (34).....	86
III.1.5. Préparation de 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho	
[2,3- <i>b</i>][1,4]dioxin-6-one (35)	86
III.2. Synthèse de 6,7-dihydro-1<i>H</i>-5,8-dioxa-1-aza-cyclopenta[<i>b</i>]naphthaléne	88
III.2.1. Préparation de 6-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine (37).....	89
III.2.2. Préparation de (2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)diméthoxy-	
méthylamine.....	90
III.2.3. Préparation du (2,3-dihydrobenzo [1,4]dioxin-6-yl)[1,3]dioxolan	
-2-ylméthylamine (40)	91
III.2.4. Préparation du (2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)	
Acétaldéhyde (41).....	91
III.2.5. Préparation de 6,7-dihydro-1 <i>H</i> -5,8-dioxa-1-azacyclopenta[<i>b</i>]	
Naphthaléne (42).....	92
IV. SYSTEMES TETRACYCLIQUES	93
IV.1. Synthèse 3,6,7,8,9,10-héxahydro-2<i>H</i>-[1,4]dioxino[2,3-<i>b</i>]carbazole-10-	
carboxylate d'éthyle	93
IV.1.1. Préparation du 3-bromo -2-oxocyclohexancarboxylate d'éthyle (44)	94
IV.1.2. Synthèse 3,6,7,8,9,10-héxahydro-2 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3- <i>b</i>]carbazole-10-	
carboxylate d'éthyle	95
IV.1.3. Synthèse 3,6,7,8,9,10-héxahydro-2 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3- <i>b</i>]	
carbazol-10-yl)méthanol (49)	96
IV.1.4. Synthèse 3,6,7,8,9,10-héxahydro-2 <i>H</i> -[1,4]dioxino[2,3- <i>b</i>]carbazol	
-10-carbaldéhyde (50).....	97
CONCLUSION	99

TROISIEME PARTIE	
IODATION DE L'INDOLE ET L'AZAINDOLE	100

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	101
I. INTRODUCTION	102
I.1. Généralités	102
I.2. Réactivité	104
I.2.1. Réaction vis-à-vis des nucléophiles	104
I.2.2. Réaction vis-à-vis des électrophiles	105
I.2.2.1. Protonation	105
I.2.2.2. Halogénéation	106
I.2.2.2.1. Halogénéation en position 3	106
I.2.2.2.2. Halogénéation en position 2	108
II. ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE CONCERNANT LES REACTIONS D'IODATION DES INDOLES ET LEURS DERIVES	109
CHAPITRE II : RÉACTIONS D'IODATION	113
I. IODATION DES INDOLES ET DE SES DÉRIVÉS	114
I.1. Iodation des indoles de type 2 et 3 non substitués	114
I.2. Iodation des indoles <i>N</i> -protégés par le groupe phényl- sulfonyle et possédant des substituants en position 5	117
I.3. Iodation des indoles substitués en position 3	120
II. IODATION DES DERIVES D'AZAINDOLES ET DES PYROLES	123
CONCLUSION	125
CONCLUSION GENERALE	126
PARTIE EXPERIMENTALE	130

ABRÉVIATIONS

AcOEt	Acétate d'éthyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
AcOH	Acide acétique
Ac ₂ O	Anhydride acétique
TFA	Acide trifluoroacétique
HCl	Acide chlorhydrique
CH ₃ CN	Acétonitrile
Pd(OAc) ₂	Acétate de palladium
Ar ou arom	Aromatique
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
CDCl ₃	Chloroforme deutérié
ZnCl ₂	Chlorure de Zinc
HgCl ₂	Chlorure de mercure
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DCM	Dichlorométhane
LDA	Diisopropylamide de lithium
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
éq.	Equivalent
NaOH	Hydroxyde de sodium
EtOH	Ethanol
h	Heure
Hz	Hertz
SDBBA	Hydru de diisobutyl- <i>t</i> -butoxy- aluminium de sodium
LDBBA	Hydru de diisobutyl- <i>t</i> -butoxy- aluminium de lithium
DIBAL-H	Hydru de diisobutylaluminium
N ₂ H ₂	Hydrazine
(Hét)Ar	Hétéroaromatique
HBOt	1-Hydroxybenzotriazole
j	jour
mL	Millilitre
mmol	Millimole
MO	Micro-ondes
min	Minute
mg	Milligramme
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -Butyllithium
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
Ph	Phényle
RX	RayonsX
Rdt	Rendement
SN _{Ar}	Substitution nucléophile aromatique
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
TA	Température ambiante
TBDMS	Tert-Butyldiméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
TBAB	Tétrabutylammonium
Et ₃ N	Triéthylamine
TiCl ₄	Tétrachlorure de titane
THF	Tétrahydrofurane

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments, le règne végétal demeure la source d'inspiration la plus importante pour les chimistes. Utilisées depuis des milliers d'années, les plantes, et les substances actives qu'elles contiennent, sont toujours étudiées et testées afin de trouver de nouveaux traitements de plus en plus efficaces contre les pathologies existantes.

Ces molécules sont de structures très variées. Parmi elles, on peut retrouver de grandes familles de composés à structures hétérocycliques, hétéro-polycycliques, polycycliques : comme les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes ou encore les lignanes.

Cependant, la quantité isolable de ces composés biologiquement actifs provenant de la biomasse est généralement faible. La synthèse des molécules bioactives en laboratoire permet un accès plus facile et des rendements plus élevés de certains composés. De plus, l'activité biologique peut parfois être améliorée ou modifiée par des transformations structurales.

Ainsi, la détermination des structures chimiques des substances actives et la connaissance de leur mode d'action, permet de concevoir *in silico* de nouvelles molécules non naturelles. Ces nouvelles substances devront ensuite être préparées en laboratoire puis testées. Parmi elles se trouvent les hétérocycles azotés ou / et oxygénés. Conçus puis synthétisés en laboratoire, ces hétérocycles offrent des propriétés biologiques variées et larges avec des activités biologiques potentielles. En effet, au laboratoire une partie de notre travail de recherche est orientée vers la préparation de nouvelles structures de ce type d'hétérocycliques azotés et oxygénés, ainsi que l'étude de leur réactivité.

L'essentiel de ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre, avec comme cible principale la préparation des composés susceptibles d'avoir des propriétés biologiques et / ou pharmacologiques potentielles. Nous nous sommes intéressés, tout d'abord, à la

mise au point de nouvelles réactions impliquant l'utilisation de systèmes hétérocycliques. Ainsi cette thèse s'articule en trois parties :

La première partie, scindée en deux chapitres, traite la synthèse des dérivés à structure de base le noyau pyrazole. Le premier chapitre de cette partie présente la synthèse des dérivés de la 1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine.

Ceci, s'inscrit dans la continuité des travaux initiés dans notre laboratoire par le Docteur Fadel Salah (Schéma 1).^{1,2}

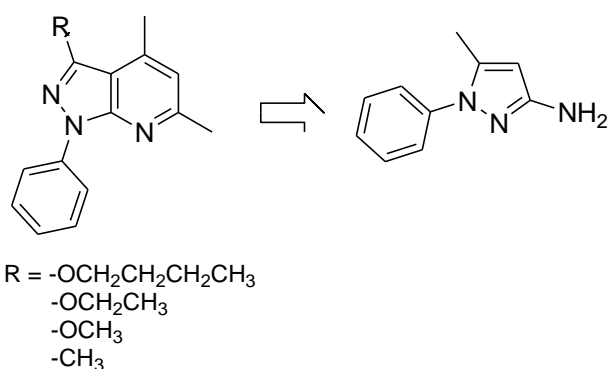


Schéma 1

Le deuxième chapitre est consacré à l'hémi-synthèse des pyrazoles à partir de l'eugénol (4-allyl-méthoxyphénol), huile essentielle du clou de girofle « *eugenia caryophyllus* » (Schéma 2).³

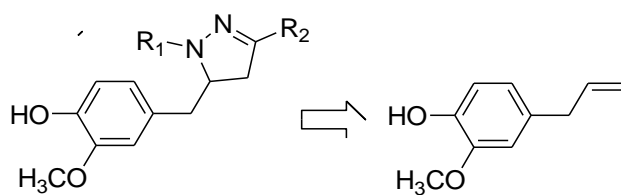


Schéma 2

¹ S. Fadel, S. Hamri, Y. Hajbi, F. Suzenet, A. Hafid, E. M. Rakib, M. Khouili, M. D. Pujol, G. Guillaumet, *Arkivoc* **2011**, (ii), 240.

² S. Fadel, Y. Hajbi, E. M. Rakib, M. D. Pujol, G. Guillaumet, *Synth. Commun* **2004**, 34, 2195.

³ S. Hamri, K. Rhazri, A. Hafid, H. Ouchetto, Y. Hajbi, M. Khouili, *Global Journal of Science Frontier Research*, **2013**, Vol 13, Issue 7.

La deuxième partie, concerne la synthèse des hétérocycles oxygénés. Le premier chapitre, de cette deuxième partie, met en exergue une méthode que nous avons mise au point concernant la préparation du produit naturel, l'acide ellagique à partir de l'acide gallique (Schéma 3).

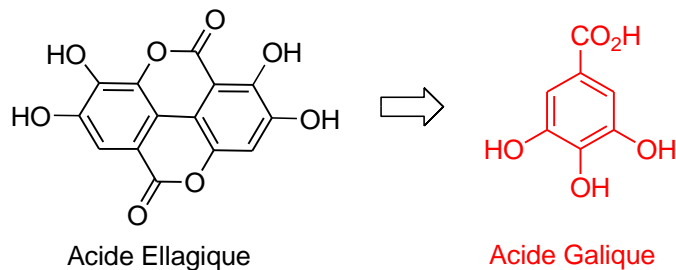


Schéma 3

L'élaboration de dérivés Hétéro-polycycliques à structure de base 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinique sera exposée dans le deuxième chapitre (schéma 4).

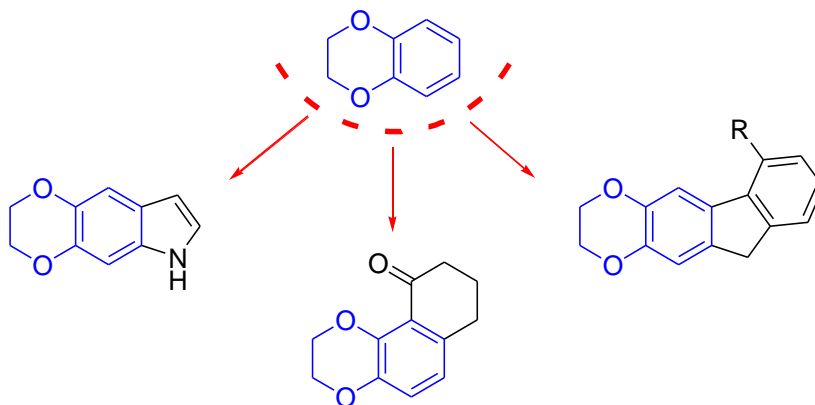


Schéma 4

La troisième partie sera réservée à l'étude de la réactivité des dérivés indoliques et azaindoliques en se basant sur les réactions d'iodation (Schéma 5).

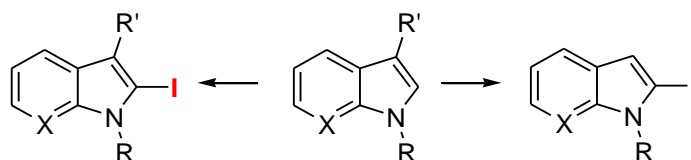


Schéma 5

Première Partie

Préparation des dérivés pyrazoliques

Chapitre I

Synthèse des dérivés de pyrazolopyridine

I. INTRODUCTION

Les hétérocycles à structure pyrazolo[3,4-*b*]pyridine ont attiré l'attention des chimistes depuis longtemps, l'intérêt de ce genre de composés s'expliquant par leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique.

Dans ce chapitre, avant de présenter nos résultats relatifs à la synthèse de nouveaux composés pyrazolopyridiniques, nous présenterons brièvement un aperçu bibliographique sur ces dérivés.

II. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES PYRAZOLOPYRIDINES

II.1. Intérêt biologique du noyau pyrazolopyridine

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines (figure 1) ont une grande importance dans le domaine pharmacologique. Elles sont décrites comme agonistes du récepteur benzodiazépine et sont également utilisées pour traiter des troubles de l'anxiété liés à l'inhibition neuronale induite par l'acide γ -aminobutyrique (GABA).⁴ Les analogues du Zolpidem agissent très efficacement et sélectivement, par la modulation allostérique, sur les récepteurs GABA-A.⁵

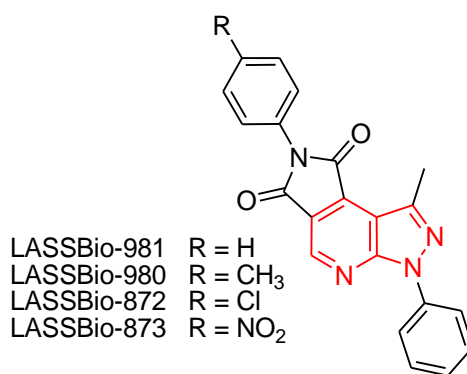


Figure 1

⁴ (a) D. J. Sanger, H. Depoortee, *CNS Drug Rev.* **1998**, 4, 323. (b) H. Mohler, F. Crestani, U. Rudolph, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, 1, 22.

⁵ J. G. Hardman, L. E. Limbird, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed.; McGraw-Hill: New York **2001**.

Les pyrazolo[3,4-*b*]pyrrolo[3,4-*d*]pyridines, LASSBio-980, LASSBio-981, LASSBio-872 et LASSBio-873 (figure 1), ont montré un effet analgésique remarquable. Récemment, quelques rapports ont démontré que l'analgésie et l'hyperanalgésie sont liées à la modulation GABA du cortex cérébral.⁶

Une classe chimique des composés connus pour moduler des récepteurs GABA_A, qui ont montré peu d'attention ces dernières années, les pyrazolopyridines : Tracazolate et Etazolate (figure 2).⁷ Ces derniers sont parmi les premiers antagonistes qui ont démontré une activité comme des inhibiteurs au récepteur A₁-adénosine lié au cerveau.⁸

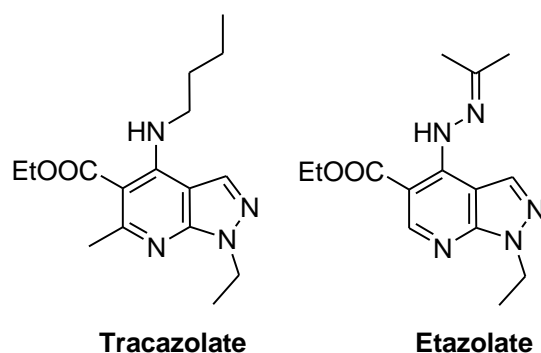


Figure 2

D'un autre côté, l'équipe de Ochiai⁹ a rapporté que les 2-arylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-ylacétamides possèdent une affinité intéressante aux récepteurs A₁ et A₂, tandis que d'autres produits avec une activité semblable ont été récemment brevetés (figure 3).

⁶ L. Jasmin, S. D. Rabkin, A. Granato, A. Boudah, P. T. Ohara, *Nature* **2003**, 424, 316.

⁷ (a) S.-A. Thompson, P. B. Wingrove, L. Connelly, P. J. Whiting, K. A. Wafford, *Molecular Pharmacology* **2002**, 61, 861. (b) W. P. Blackaby, J. R. Atack, F. Bromidge, R. Lewis, M. G. N. Russell, A. Smith, K. Wafford, R. M. McKernan, L. J. Street, J. L. Castro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4998.

⁸ S. Schenone, O. Bruno, P. Fossa, A. Ranise, G. Menozzi, L. Mosti, F. Bondavalli, C. Martinib, L. Trincavelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2529.

⁹ (a) H. Ochiai, A. Ishida, T. Ohtani, K. Kusumi, K. Kishikawa, T. Obata, H. Nakai, M. Toda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 29. (b) H. Ochiai, A. Ishida, T. Ohtani, K. Kusumi, K. Kishikawa, S. Yamamoto, H. Takeda, T. Obata, H. Nakai, M. Toda, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4089.

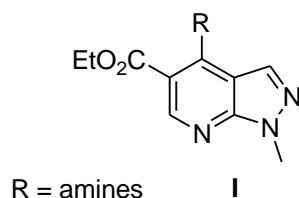


Figure. 3

Des auteurs ont montré que le composé **II** a été identifié comme un inhibiteur efficace de PDE4 (figure 4). Ils ont aussi rapporté que les pyrazolopyridines sont des composés actifs des récepteurs benzodiazépines et de phosphodiesterase (PDE). L'optimisation structurale de ce composé **II** a mené au composé **III** ayant un potentiel thérapeutique amélioré et d'effets secondaires.⁶

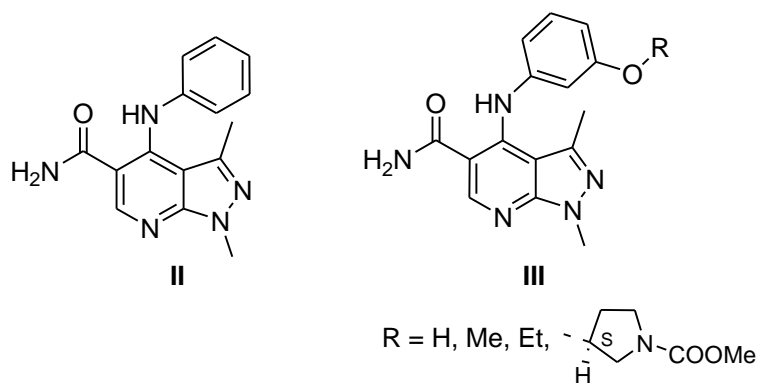


Figure 4

D'autre part, Witherington et al.¹⁰ ont montré le caractère inhibiteur de l'activité de Kinase Cycline Dépendante (CDK) des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines SQ-67563 et SQ-67454. Les CDKs sont une famille des protéines kinases qui jouent un rôle principal dans la croissance, la prolifération et la mort des cellules eucaryotes.

En particulier, ils sont responsables de la coordination des événements et la progression des cellules pendant le cycle cellulaire et assurent l'intégrité génétique des cellules filles.

¹⁰ (a) J. Witherington, V. Bordas, S. L. Garland, D. M. B. Hickey, R. J. Ife, J. Liddle, M. Saunders, D. G. Smith, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1577. (b) J. Witherington, V. Bordas, D. Haigh, D. M. B. Hickey, R. J. Ife, A. D. Rawlings, B. P. Slingsby, D. G. Smith, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1581.

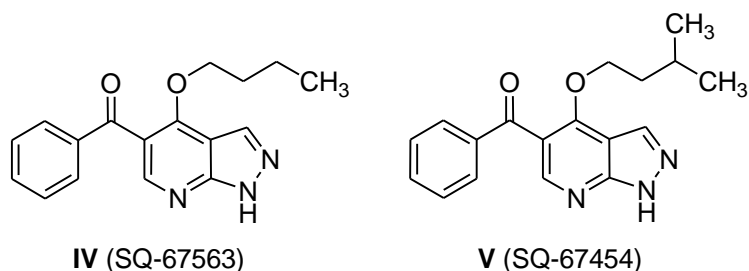


Figure 5

Les travaux menés par l'équipe Witherington ont montré l'intérêt des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines comme des inhibiteurs sélectifs du Glycogène Synthéase Kinase-3 (GSK-3). L'inhibiteur GSK-3 a émergé comme cible thérapeutique attrayante pour le traitement de nombreuses pathologies sérieuses, y compris la maladie d'Alzheimer, les troubles bipolaires, les processus inflammatoires chroniques, le cancer et le diabète type II.^{10b}

Parallèlement, Witherington et *al.*^{7b} ont développé une nouvelle classe d'inhibiteurs. Les arylpyrazolo[3,4-*b*]pyridines, composés **IV** et **V**, montrent une excellente amélioration du pouvoir GSK-3, ainsi qu'une augmentation concomitante de l'inhibition Kinase Cycline Dépendante-2 (figure 5), cela est dû au degré élevé d'homologie entre GSK-3 et (CDK-2).^{11a}

Tandis que, l'introduction de petits substituants hétérocycliques en position C-6 (composés **VIII**), comme le groupement furanyle, pyrrolyle ou thienyle, peut mener à une augmentation de sélectivité *vis-à-vis* des récepteurs GSK-3 et CDK-2 (figure 6).^{9b}

¹¹ (a) J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, A. Naylor, A. D. Rawlings, B. P. Slingsby, D. G. Smith, A. K. Takle, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3059. (b) L. Meijer, M. Flajolet, P. Greengard, *TRENDS in Pharmacological Sciences* **2004**, *25*, 471.

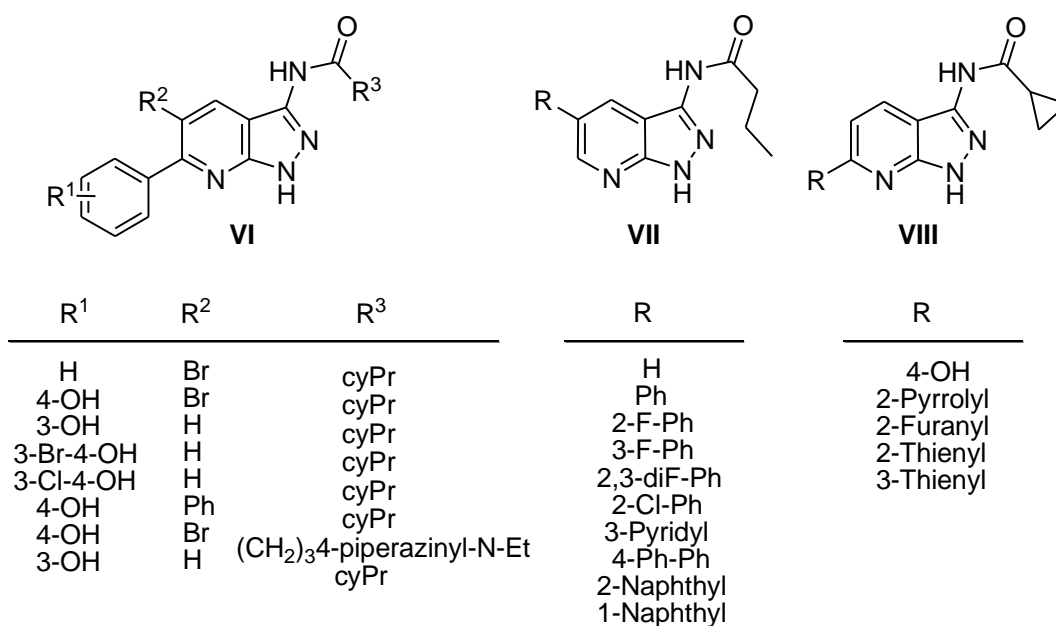


Figure 6

En conclusion, les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines comportent une classe très intéressante en raison de leurs activités biologiques et pharmacologiques significatives, telles que : l'activité antituberculeuse, antimicrobienne, antimalarique, antivirale, antiproliférative, anticoagulante, hypotensive, antiarythmique et antibactériennes (gram (+) et (-)).^{12,13,14}

II.2. Principales méthodes de synthèse des pyrazolopyridines

Les dérivés pyrazolo[3,4-*a*]pyridines ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux, d'où la grande diversité de méthodes de préparation décrites dans la littérature. Parmi ces séquences, une procédure rapportée par plusieurs équipes, consiste à construire le cycle pyridinique des pyrazolo[3,4-*a*]pyridines par condensation des 3(5)-aminopyrazoles avec des composés 1,3 bifonctionnalisés aliphatiques (Schéma 6).

¹² (a) I. Sekikawa, J. Nishie, S. Tono-oka, Y. Tanaka, S. Kakimoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 931. (b) L. Kuczynski, A. Mrizikiewicz, W. Banaszkiwicz, K. Poreba, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **1997**, *31*, 217.

¹³ H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, A. Kvdzia, Z. Zwolska, M. Janowiec, E. Augustynowicz-Kopec, *Il Farmaco* **2005**, *60*, 513. (b) F. E. Goda, A. A.M. Abdel-Aziz, O. A. Attef, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1845.

¹⁴ (a) A. M. Kamal, A. A. Atalla, T. A. Mohamed, A. A. Geies, *Z. Naturforsch, B. Chem. Sci.* **1991**, *46*, 541. (b) Y. L. Chen International Patent WO 9534563 AL **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 232447.

II.2.1. A partir des dérivés du nicotinonitrile

La préparation des 3-aminopyrazolo[3,4-*b*]pyridines **iii** par réaction du 2-chloro-nicotinonitrile **i** sur quelques hydrazines **ii** a été décrite selon deux méthodes : Celle utilisant les conditions dures (a) donne des rendements modestes.¹⁵ Par contre, celle utilisant des conditions catalysées (b) par de l'iodure de cuivre complexé avec de la *o*-phénantroline mène à des excellents rendements (Schéma 6).¹⁶ Il est à noter que le régioisomère **iv** n'a jamais été observé.

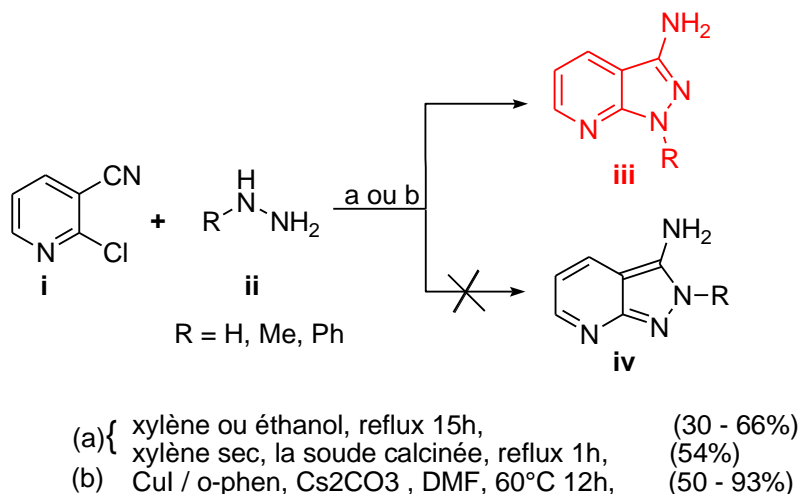


Schéma 6

Dans le cadre de la recherche de nouvelles structures pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, Witherington et *al.*¹⁷ ont introduit des dérivés de la nicotinonitrile différemment substitués tels que les aryloxonicotinonitriles **L1**.

La préparation des arylpyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L2** à partir de ces derniers consiste tout d'abord à préparer l'halogènicotinonitrile correspondant (Schéma 7). Le seul rendement décrit dans cette synthèse est de 77% correspondant au composé portant le groupe fonctionnel R = 4-OMe.

¹⁵ G. Lavecchia, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2389.

¹⁶ J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, N. S. Garton, A. Naylor, A. D. Rawlings, B. P. Slingsby, D. G. Smith, A. K. Takle, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3055.

¹⁷ J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, N. S. Garton, A. Naylor, A. D. Rawlings, B. P. Slingsby, D. G. Smith, A. K. Takle, R. W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3055.

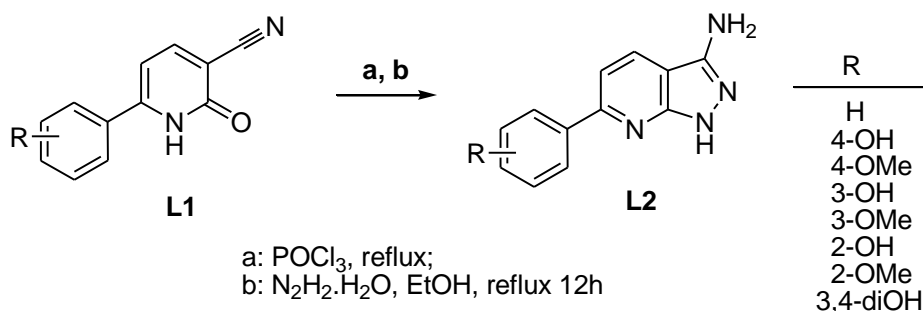


Schéma 7

Une méthode semblable a été décrite par Goda et *al.*¹⁸ La préparation des aryl-pyrazolopyridines **L4** à partir des alkyloxy-nicotinonitriles **L3** en présence d'un acide de Lewis permet d'aboutir aux dérivés désirés avec des rendements satisfaisants (Schéma 8).

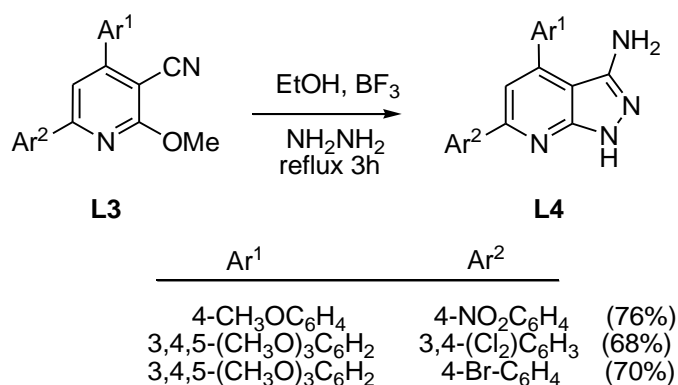


Schéma 8

La recherche de nouveaux pyrazolo[3,4-*b*]pyridines biologiquement actifs, a conduit les chercheurs à développer d'autres méthodes pour la synthèse de ces dérivés hétérocycliques. La réaction du dérivé 3-cyanopyridine (voie a) avec l'hydrazine dans l'éthanol conduit au 3-aminopyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L6**. Tandis que la réaction du dérivé 3-amidopyridine (voie b) avec l'hydrazine dans le butanol conduit aux 3-hydroxypyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L7** (Schéma 9).¹⁹

¹⁸ F. E. Goda, A. A.-M. Abdel-Aziz, O. A. Attef, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1845.

¹⁹ (a) E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, A. S. Noravyan, R. G. Paronikyan, I. A. Dzhagatspanyan, *J. Pharm. Chem.* **2001**, *35*, 8. (b) E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, A. S. Noravyan, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, *39*, 374.

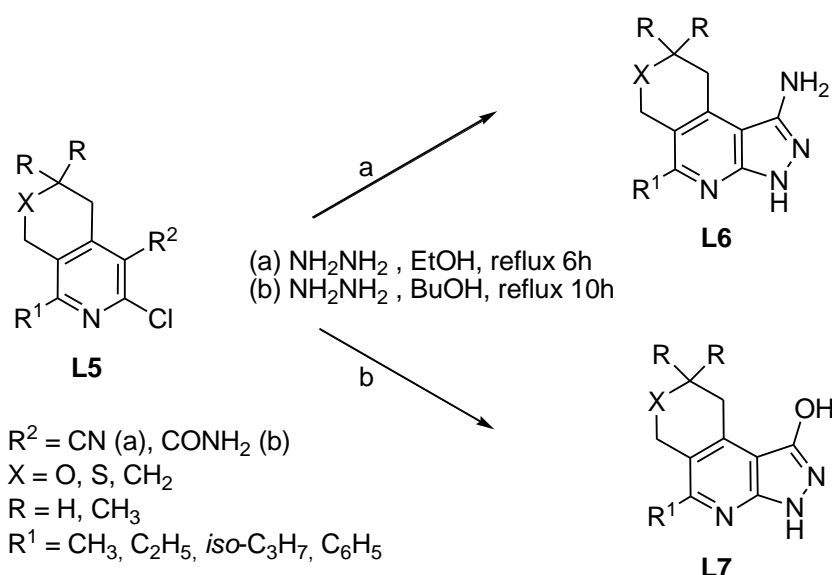


Schéma 9

Revesz et *al.*²⁰ ont décrit de nouvelles conditions pour la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. Dans un mélange éthanol/butanol, la réaction du dérivé pyridinique **L8** avec l'hydrazine conduit au pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **L9** (Schéma 10).

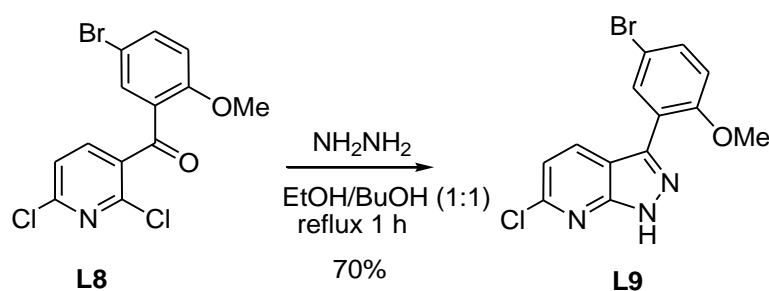


Schéma 10

II.2.2. A partir des dérivés du pyrazole

En raison de l'importance des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, beaucoup de travaux ont été effectués au cours de ces dernières années. La méthode synthétique la plus importante, décrite par J. Quiroga *al.*²¹ est la condensation de l'aminopyrazole avec des composés α, β -insaturés.

²⁰ L. Revesz, E. Blum, F. E. Di Padova, T. Buhl, R. Feifel, H. Gram, P. Hiestand, U. Manning, U. Neumann, G. Rucklin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 262.

²¹ (a) J. Quiroga, B. Insuasty, S. Cruz, P. Hernandez, A. Bolaños, R. Moreno, A. Hormaza, R. H. Almeida, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 333. (b) Z. Xiang, T. Shujiang, S. Feng, X. Jianing, *Arkivoc* **2006** (ii), 130.

II.2.3. Par condensation du pyrazole avec l'acrylate

Le procédé de J. Quiroga a été utilisé par Schenone et *al.*²² et Ochiai et *al.*⁹ pour la synthèse des composés **L12**. La condensation de l'aminopyrazole **L10** avec l'acrylate conduit à un intermédiaire ouvert **L11**, ce dernier subit la cyclisation à reflux dans POCl₃, pour donner les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L12** (Schéma 11).

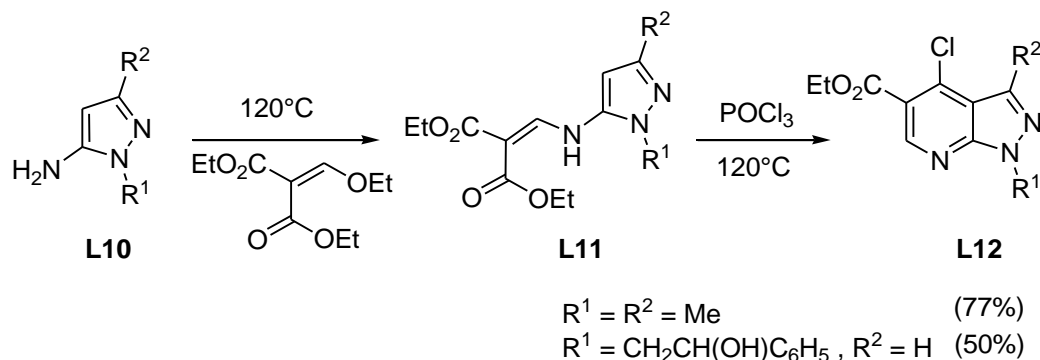
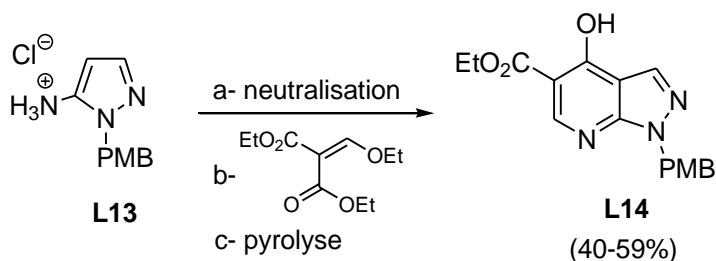


Schéma 11

Misra et *al.*²³ ont décrit une méthode de synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines mettant en jeu l'acrylate et l'aminopyrazole protégé **L13**. Cette méthode de trois étapes permet d'isoler le pyrazolopyridine **L14** (Schéma 12).



(a) K₂CO₃; (b) 1eq, 130°C, 2,5 h; (c) Ph₂O, 240°C, 1-2 h

Schéma 12

Ces dernières années, les techniques de micro-ondes se sont développées rapidement dans la synthèse organique due à des temps de réaction plus courts et des

²² S. Schenone, O. Bruno, P. Fossa, A. Ranise, G. Menozzi, L. Mosti, F. Bondavalli, C. Martinib, L. Trincavelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2529.

²³ (a) R. N. Misra, H. Xiao, D. B. Rawlins, W. Shan, K. A. Kellar, J. G. Mulheron, J. S. Sack, J. S. Tokarski, S. D. Kimbally, K. R. Webster, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2405. (b) R. N. Misra, D. B. Rawlins, H. Xiao, W. Shan, I. Bursuker, K. A. Kellar, J. G. Mulheron, J. S. Sack, J. S. Tokarski, S. D. Kimball, K. R. Webster, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1133.

rendements meilleurs. Xiang et *al.*²⁴ ont rapporté une méthode synthétique efficace des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L17** par la réaction de l'aminopyrazole **L15** avec des aryles α - β -insaturés **L16** sous l'irradiation hertzienne en présence de ZnCl₂ menant à des plus grands rendements et à des temps de réaction plus courts (Schéma 13). Les réactions ont été accomplies dans un délai de 8 à 12 minutes.

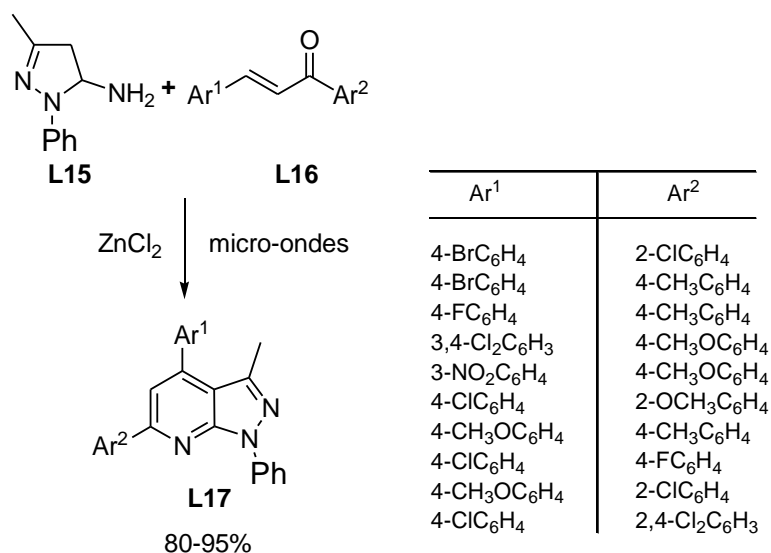


Schéma 13

II.2.4. Par réaction de Diels-Alder

Diaz-Ortiz et *al.*²⁵ ont rapporté une nouvelle approche intéressante pour la préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines **L20**, **L21** et **L22** par cyclo-addition de Diels-Alder des pyrazolylimines **L18** avec les nitroalcènes aromatiques **L19** sous irradiation de micro-ondes (Schéma 14).

²⁴ Z. Xiang, T. Shujiang, S. Feng, X. Jianing, *Arkivoc* **2006** (ii), 130.

²⁵ A. Diaz-Ortiz, J. R. Carrillo, F. P. Cossio, M. J. Gomez-Escalonilla, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1569.

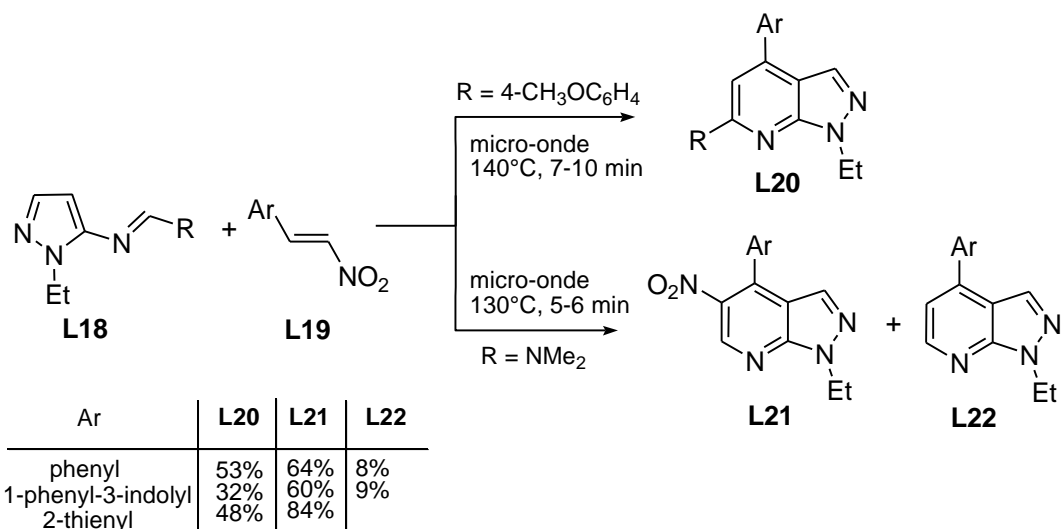


Schéma 14

II.2.5. Par réaction d'addition du pyrazolone avec le 4-anisaldehyde

D'autres exemples ont été rapportés dans la littérature concernant la préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines.²⁶ Cette méthodologie décrit le traitement du pyrazolone **L23** avec le *p*-méthoxybenzylaldéhyde et le malononitrile ou l'acétoacétate d'éthyle, en présence de l'acétate d'ammonium. Les composés obtenus sont respectivement les pyrazolopyridines **L24** et **L25** (Schéma 15).

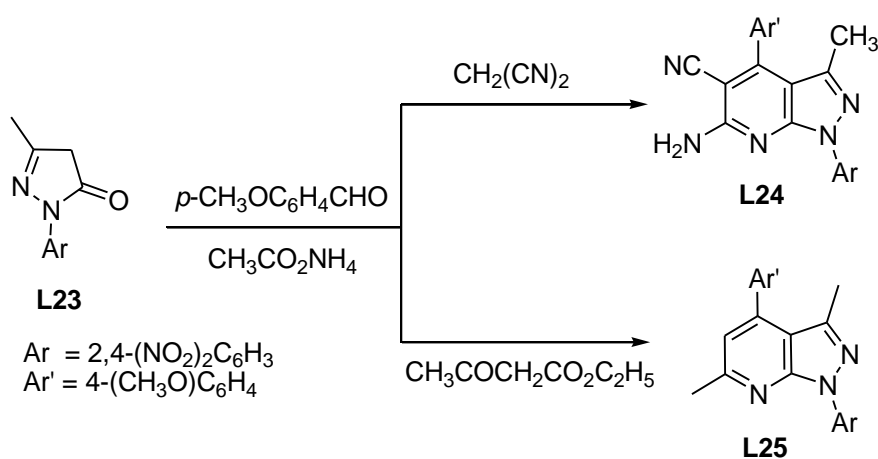
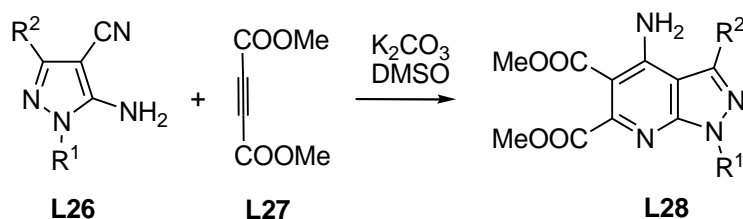


Schéma 15

²⁶ S. A. El-Assiery, G. H. Sayed, A. Fouda, *Acta Pharm.* **2004**, *54*, 143.

II.2.6. A partir du cyano-aminopyrazole

Tomrnaga et al.²⁷ ont enrichi la bibliothèque des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines en décrivant une autre méthode de synthèse de ces composés. La réaction du cyano-aminopyrazole **L26** avec le diméthyle acétylène dicarboxylate (DMAD) **L27** en présence du carbonate de potassium comme base dans le diméthylsulfoxyde conduit au composé **L28** (Schéma 16).



R1	R2	
C ₆ H ₅	H	31%
4-MeSO ₂ C ₆ H ₄	H	38%
C ₆ H ₅	Me	14%
C ₆ H ₅	Ph	29%
C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NMe	21%
C ₆ H ₅	2-thienyl	17%
C ₆ H ₅	2-benzothiényl	20%
C ₆ H ₅	SMe	26%
4-MeSO ₂ C ₆ H ₄	SMe	45%
4-NO ₂ C ₆ H ₄	SMe	46%
2-benzothiazolyl	SMe	53%
C ₆ H ₅	SC ₆ H ₅	42%
C ₆ H ₅	3-MeSC ₆ H ₄	28%

Schéma 16

II.2.7. A partir de l'aminopyrazolone et le dithiométhane

La littérature décrit une autre méthode de préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines mettant en jeu l'aminopyrazolone **L29**, le 1,1-dithiométhane et le malononitrile ou l'éthyle 2-cyanoacétate.²⁸ Le traitement de ces composés sous les conditions PTC [K₂CO₃ / dioxane / bromure de tétrabutylammonium (TBAB)] conduit à l'acide pyrazolodithioïque, qui réagit *in situ* avec l'éthyle cyanoacétate ou malononitrile pour donner respectivement le composé **L30** ou **L31** (Schéma 17).

²⁷ Y. Tomrnaga, N. Yoshioka, S. Kataoka, N. Aoyama, T. Masunan, A. Muke, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8641.

²⁸ G. A. El-Saraf, A. M. El-Sayed, A. M. M. El-Saghier, *Heteroatom Chemistry* **2003**, 14 (3), 211.

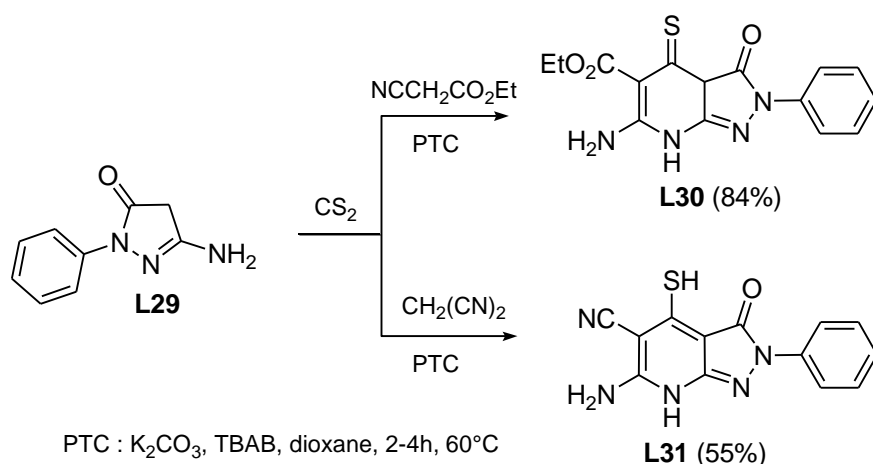


Schéma 17

En conclusion, la préparation d'un motif pyrazolo[3,4-*b*]pyridinique se fait par le biais d'un pyrazole ou par une pyridine α -électrophile. Les méthodes décrites dans la littérature à l'exception de quelques exemples utilisent des composés de départ synthétiques ou des étapes plus longues. Nous nous sommes intéressés par la synthèse de nouvelles structures pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques à partir de la 2-pyrone **1**.

L'intérêt du travail que nous allons présenter dans le paragraphe suivant concerne la préparation de dérivés à structure pyrazolo[3,4-*b*]pyridine par condensation du 1-phényl-3-méthyl-5-aminopyrazole **8** et 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **2** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1** dans différents solvants (**Schéma 18**).

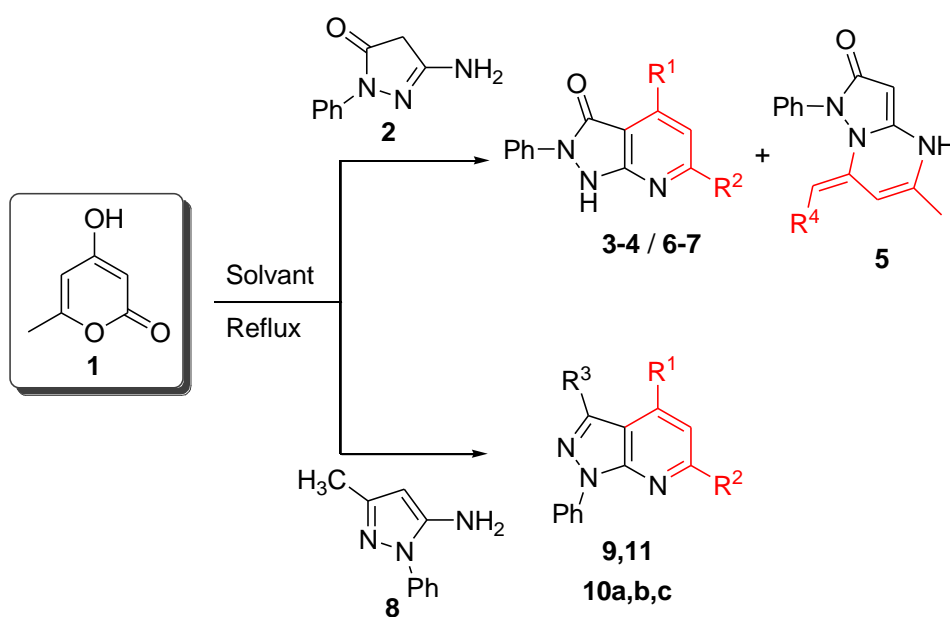
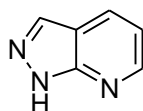


Schéma 18

III. PRÉPARATION DES PYRAZOLO[3,4-*b*]PYRIDIN-2-ONES A PARTIR DE LA 2-PYRONE

Les hétérocycles à structure 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, sont une classe de composés très intéressante en raison de leurs activités biologiques et pharmacologiques significatives, telles que : l'activité antituberculeuse, antibactérienne, antimalarique, antiviral, antiproliférative, anticoagulante, hypotensive et antiarythmique.²⁹



1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

Notre but principal réside dans la mise au point d'une méthodologie de synthèse de certaines pyrazolopyridines substituées. Ces derniers peuvent être des précurseurs essentiels pour la synthèse de nouveaux agonistes des récepteurs sérotoninergiques, notamment des analogues azotés en série pyrazolopyridinique.

Plusieurs travaux effectués au cours de ces dernières années, ont permis d'exploiter les différentes méthodes de synthèse, décrites dans la littérature, permettant d'accéder aux dérivés hétérocycles à structure de base pyrazolopyridinique.³⁰ La stratégie de synthèse la plus intéressante est la condensation de l'aminopyrazole avec composés α,β -insaturés, rapportés par J. Quiroga.³¹

²⁹ (a) I. Sekikawa, J. Nishie, S. Tono-oka, Y. Tanaka, S. Kakimoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 931. (b) L. Kuczynski, A. Mrizikiewicz, W. Banaszkiwicz, K. Pol. Poreba, *J. Pharmacol. Pharm.* **1997**, *31*, 217. (c) H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, A. KVdzia, Z. Zwolska, M. Janowiec, E. Augustynowicz-Kopec, *Il Farmaco* **2005**, *60*, 513. (d) F. E. Goda, A. A. Abdel-Aziz, O. A. Attef, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1845. (e) A. M. Kamal, A. A. Atalla, T. A. Mohamed, A. A. Geies, Z. B. Naturforsch, *Chem. Sci.* **1991**, *46*, 541. (f) Y. L. Chen, International Patent WO 9534563 AL 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, *124*, 232447.

³⁰ (a) E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, A. S. Noravyan, R. G. Paronikyan, I. A. Dzhagatspanyan, *J. Pharm. Chem.* **2001**, *35*, 8. (b) E. G. Paronikyan, S. N. Sirakanyan, and A. S. Noravyan, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, *39*, 374. (c) A. Diaz-Ortiz, J.R. Carrillo, F.P. Cossio, M.J. Gomez-Escalonilla, A.de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1569. (d) El-Saraf, El-Sayed, El-Saghier, *Heteroatom Chemistry* **2003**, *14*, 211.

³¹ J. Quiroga, B. Insuasty, S. Cruz, P. Hernandez, A. Bolaños, R. Moreno, A. Hormaza, R. H. Almeida, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 333.

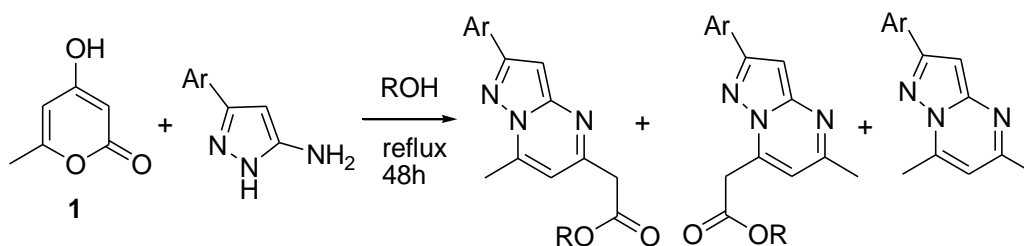
Dans ce contexte, nous nous sommes attelés à la synthèse d'analogues pyridiniques. La voie de synthèse envisagée est orientée vers les réactions d'électrocyclisations intramoléculaires, mettant en jeu la condensation des dérivés de l'aminopyrazole avec des cycles pyraniques **1**.

Ce travail réalisé au laboratoire a permis de préparer et tester, dans un premier temps à partir de la 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **2**, une nouvelle classe de molécules à structure de base le 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (**Schéma 18**). Les tests biologiques ont été effectués sur les récepteurs sérotoninergiques les 5HT₇.³²

Avant la présentation de nos résultats, nous avons jugé nécessaire d'effectuer quelques rappels sur l'importance de la condensation avec le 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1**.

III.1. Etat de la littérature concernant la condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sur des composés hétérocycliques

Dans la littérature, l'utilisation de 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1**, entant qu'agent d'hétérocyclisation, est souvent décrite dans des réactions de cyclisation inter- ou intra-moléculaires, en milieu acide ou basique. La fermeture sélective de ces cycles constitue toujours un challenge pour les chimistes organiciens.



(Schéma 24)

³² (a) S. Fadel, Y. Hajbi, E.M. Rakib, M. Khouili, M.D. Pujol, G. Guillaumet, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 2195. (b) S. Fadel, S. Hamri, Y. Hajbi, F. Suzenet, A. Hafid, E.M. Rakib, M. Khouili, M.D. Pujol, G. Guillaumet, *Arkivoc* **2011**, (ii), 240. (c) S. Fadel, F. Suzenet, A. Hafid, E.M. Rakib, M. Khouili, M.D. Pujol, G. Guillaumet, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, *46* (6), 1177.

Guillaumet et *al.*³³ ont étudié la réaction de condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1** avec les 5(3)-amino-3(5)-arylpirazole, en adoptant une stratégie de synthèse en chauffage classique et sous irradiation micro-onde permettant un accès rapide et efficace à diverses pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (Schéma 24).

D'autres travaux de recherche menés par Essassi et *al.*³⁴ ont mis en évidence cette réaction de condensation, cette fois-ci, avec les aminobenzimidazoles pour élaborer des dérivés benzimidazoliques fonctionnalisés en position 6 et 7 (Schéma 25).

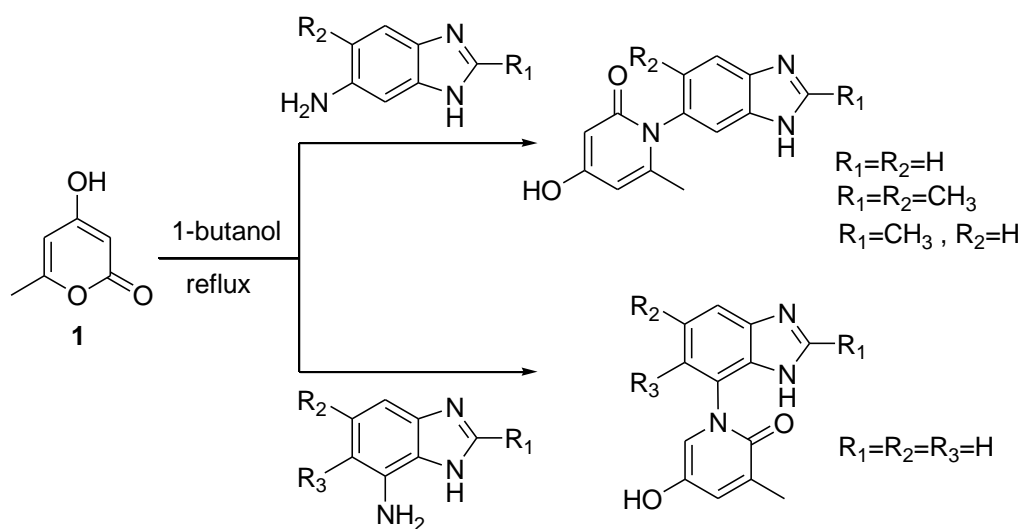


Schéma 25

Ils ont étudié aussi le comportement de la 2-pyrone **1** *vis-à-vis* de l'amino-triazole dans différents alcools pendant des durées variées. Les produits obtenus sont des triazolo[4,3-*a*]pyrimidines et des triazolo[1,5-*a*]pyrimidines (Schéma 26).³⁵ La formation de ces deux isomères est expliquée par une électrocyclisation intramoléculaire à sens d'attaque différent.

³³ I. Bassoude, S. Berteina-Raboina, J.M. Leger, C. Jarry, E.M. Essassi, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2011**, 67 (12), 2279.

³⁴ A.El Kihel, M. Benchidmi, E.M. Essassi, R. Danion-Bougout, *Synth. Commun* **1999**, 29, 2435.

³⁵ M. Fettouhi, A. Boukhari, B. El Otmani, E. M. Essassi, *Acta. Cryst.* **1996**, C52, 1031.

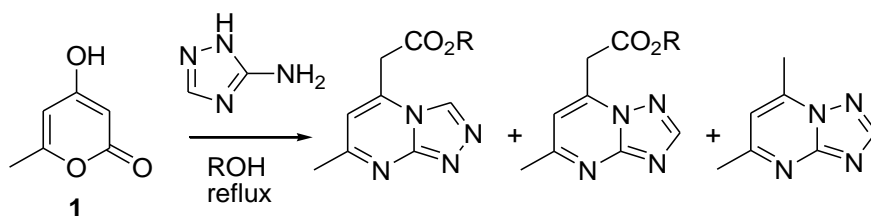


Schéma 26

Récemment, l'équipe de Dorokhov a fait état de l'importance de la pyran-2-one dans la synthèse de pyrano-chromeno[3,4-*e*][1,3]oxazine-2,5-diones (**Schéma 27**).³⁶

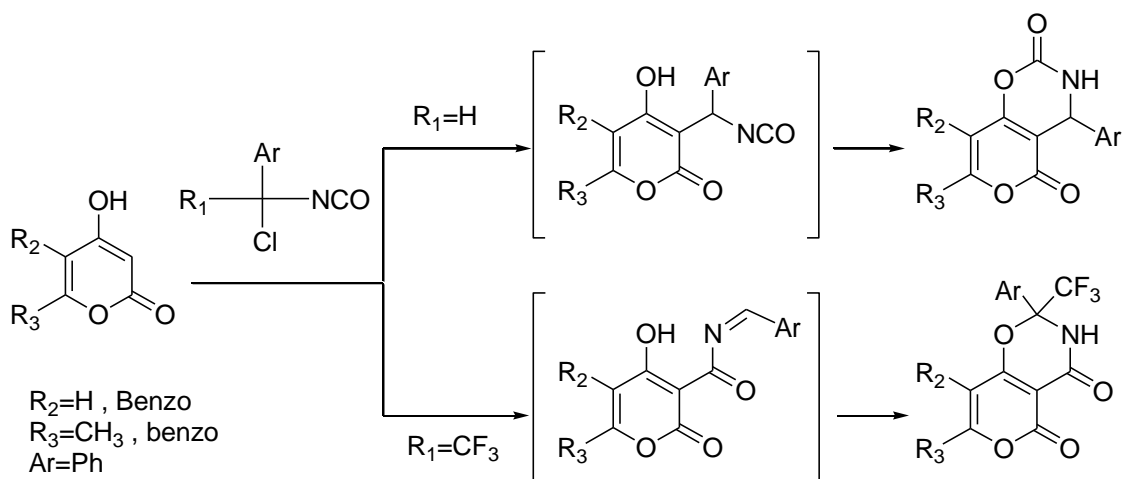


Schéma 27

L'équipe de Rong³⁷ a rapporté la condensation de la pyran-2-one avec les 2-Hydroxybenzaldéhydes dans un milieu ionique, Cette réaction a permis d'accéder aux dérivés 3-acétoacétylcoumariniques avec de bons rendements (Schéma 28).

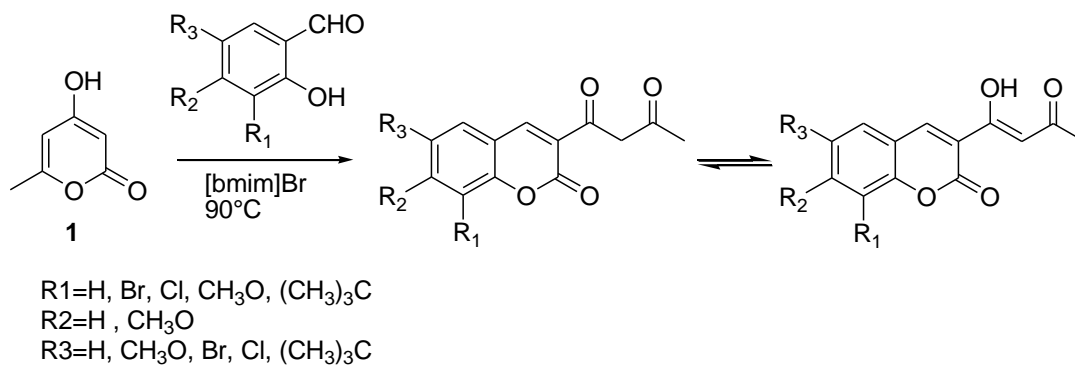


Schéma 28

³⁶ M. V. Vovk, V. A. Sukach, V. I. Dorokhov, *J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1186.

³⁷ D. Q. Shi, Y. Zhou, S. F. Rong, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3500.

Le même groupe de recherche,³⁸ ont étudié aussi à reflux de différents alcools, la réaction du 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1** avec 5-amino-1*H*-pyrazol-3-ol qui conduit dans chaque cas à un mélange de deux produits. (Schéma 29).

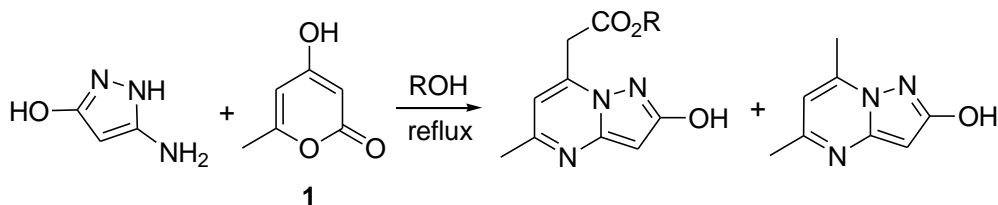


Schéma 29

En conclusion, l'utilisation du synthon, la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1**, a permis d'accéder facilement à des dérivés hétérocycliques variés. Cette grande réactivité électrophile des carbones C2, C4 et C6 de cette lactone, *vis-à-vis* des différents binucléophiles, en se comportant comme un composé 1,3-difonctionné cyclique, peut conduire par ouverture du cycle pyranique, suivi d'une nouvelle cyclisation de l'intermédiaire réactionnel, à des composés hétérocycliques originaux.

Par conséquent, au laboratoire nous nous sommes intéressés au développement de ce travail en faisant réagir le 3-amino-1-phénylpyrazol-5-one et 5-amino-1-phényl-3-méthyl-pyrazole avec la 2-pyrone dans différents solvants.

III.2. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones à partir de pyrazolone 2

Vue la simple méthodologie, citée plus haut, pour la synthèse des triazolo- et pyrazolo-pyrimidines, il nous a apparu évident de préparer de nouvelles structures pyrazolo-pyridiniques. Dans ce cadre, nous avons fait réagir une quantité équimolaire du 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **2** avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1** à reflux du *n*-butanol pendant trois jours. Cette réaction nous a permis d'isoler deux composés **3** et **4** avec des rendements respectifs de 36% et 49%.

³⁸ B. El Otmani, A. El Hakmaoui, J. Fifani, E. M. Essassi, A. Gueffier, *C. R. Acad. Sci. Paris* **2001**, *4*, 285.

Après analyse spectrale RMN ^1H , ^{13}C , masse et la confirmation par RMN 2D de ces structures, il s'est avéré que les deux composés sont des isomères de position (Schéma 30).

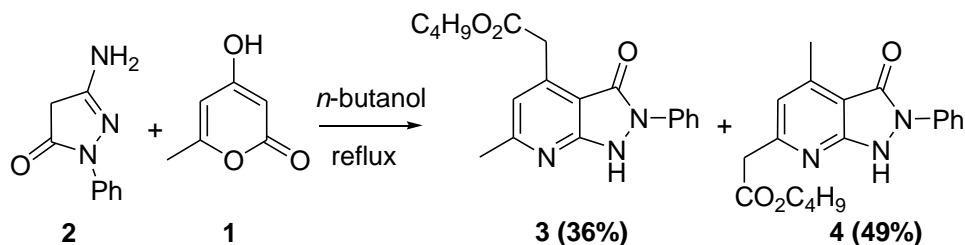


Schéma 30

La réaction de la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **2** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1**, conduisant aux deux isomères de position pyrazolo[3,4-*b*]pyridiniques **3** et **4**, ne peut se faire que par un mécanisme d'électrocyclisation disrotatoire (Schéma 31).

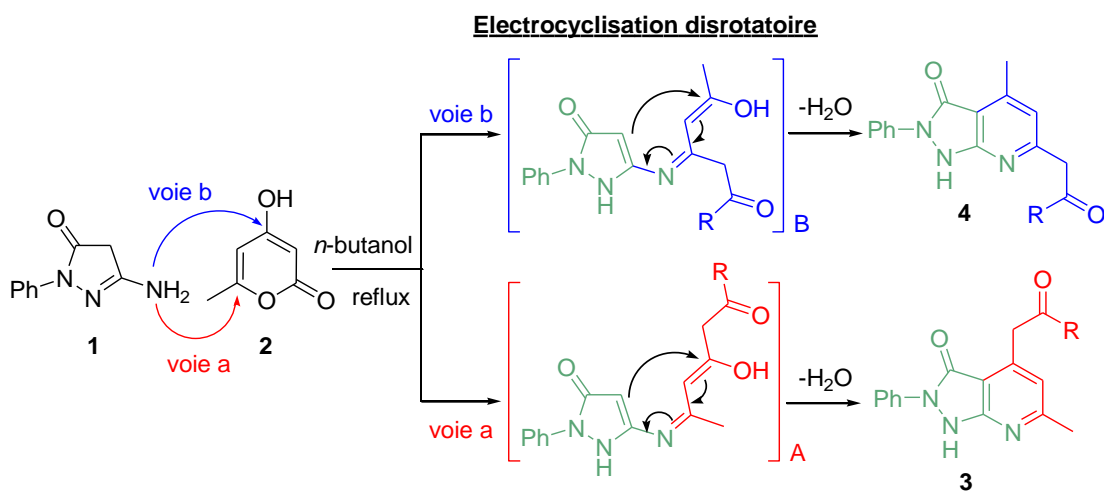


Schéma 31

L'attaque de l'amine primaire sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1** s'effectue selon deux voies (a) et (b). Les intermédiaires respectivement formés [A] et [B], par ouverture du cycle pyranique, subissent une électrocyclisation pour conduire après déshydratation aux isomères pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones **3** et **4**.

Il est à noter que, contrairement au cas cité dans la littérature,³⁹ la cyclisation des intermédiaires [A] et [B] met en jeu le centre C-4 de pyrazole.

Pour essayer de comprendre la régiosélectivité de la cyclisation, nous avons décidé d'opérer avec un excès, de deux équivalents, de la 2-pyrone **1**. Ces conditions nous ont permis d'isoler, cette fois-ci, en plus des composés **3** et **4**, l'hydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **5** (Schéma 32a), qui est dû à l'attaque nucléophile de l'atome d'azote du cycle pyrazolique sur le carbone C-4 de la 2-pyrone selon le mécanisme décrit ci-dessus (Schéma 32b).

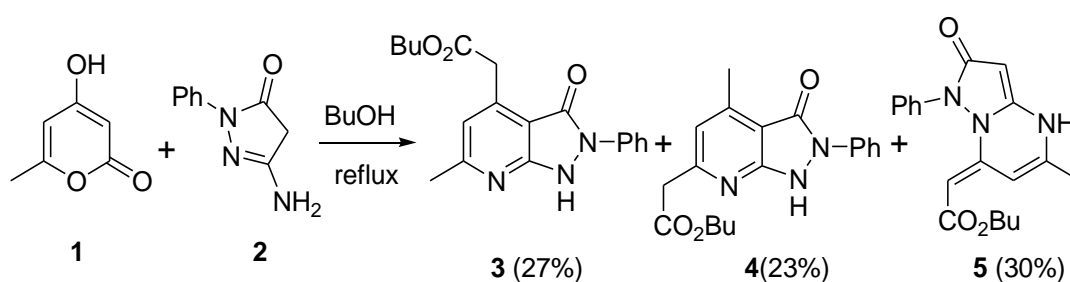


Schéma 32a

Le mécanisme proposé passe par une cyclisation possible de l'intermédiaire réactionnel engendrant, par suite d'une attaque nucléophile de l'azote sur la forme tautomère cétonne en équilibre avec la forme énolique, le (*E*)-butyl 2-(5-méthyl-2-oxo-1-phényl-1,2-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ylidene)acétate **5**.

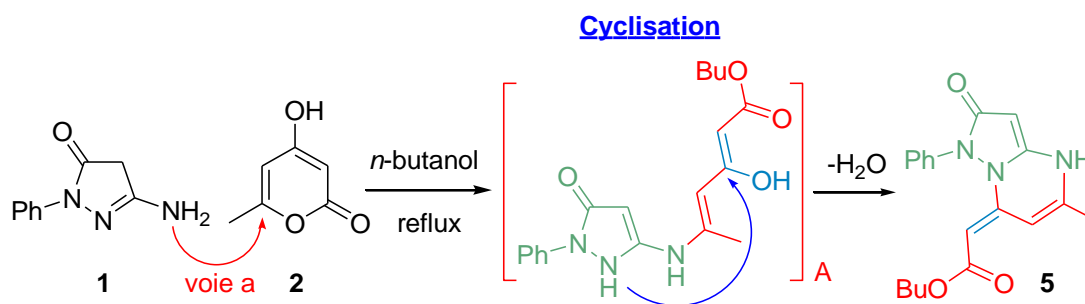


Schéma 32b

³⁹ (a) B. El Otmani, A. El Hakmaoui, J. Fifani, E.M. Essassi, A. Gueffier, *C. R. Acad. Sci. Paris* **2001**, *4*, 285. (b) M. Fettouhi, A. Boukhari, B. El Otmani, E. M. Essassi, *Acta. Cryst.* **1996**, *C52*, 1031.

Donc, le nombre d'équivalents de la 2-pyrone joue un rôle important dans l'orientation de la réaction, permettant la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones ou un mélange de ces derniers et des pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

III.2.1. Réaction d'électrocyclisation dans un milieu partiellement acide

L'introduction d'un nouveau facteur catalytique, l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), dans les conditions mises au point pour la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones conduit aux dérivés **3** et **6**, issus de l'électrocyclisation intramoléculaire, avec de bons rendements (Schéma 33).

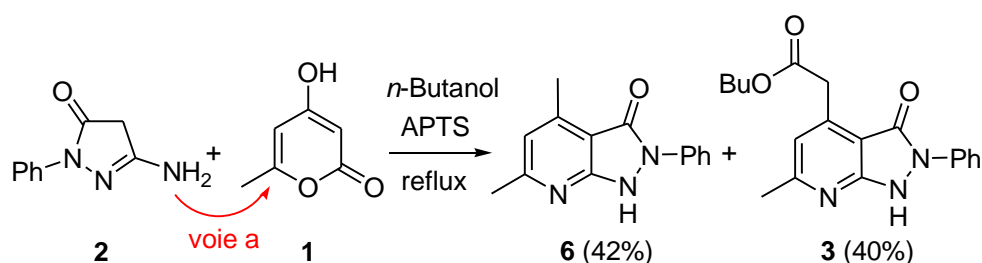


Schéma 33

À aucun moment nous n'avons observé la formation du composé **4**. D'où, nous pourrions conclure que l'attaque initiale de l'amine s'effectue selon la voie (a). Cela signifie que les nouvelles conditions mènent à une attaque sélective sur le carbone 6 de du cycle pyranique **1**. Le composé **6** est obtenu après hydrolyse de l'ester et décarboxylation de l'acide.

III.2.2. Réaction d'électrocyclisation dans un milieu purement acide

Pour étudier l'effet du solvant sur la réaction, nous avons choisi de travailler dans un milieu purement acide. La condensation de l'aminopyrazolone **2** avec la 2-pyrone **1** à reflux de l'acide acétique permet d'isoler les pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones **6** et **7** avec un rendement totale de 71% (Schéma 34).

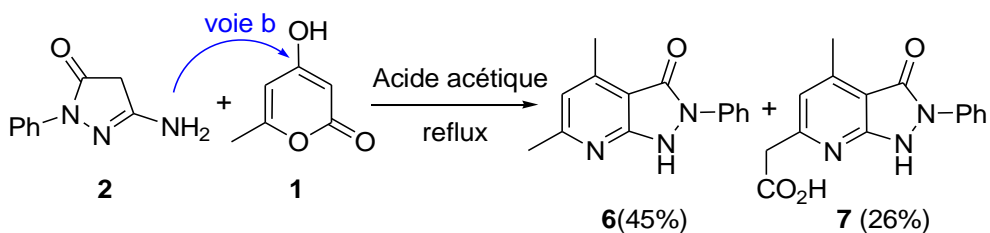


Schéma 34

Comme précédemment, l'obtention du composé **7** et l'absence de son isomère décarboxylé **6** peuvent être expliquées par l'attaque de l'amine selon la voie (b). Au vu des différents essais réalisés avec la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **2**, nous avons alors envisagé d'appliquer la séquence réactionnelle élaborée à un autre aminopyrazole avec les mêmes conditions précédemment optimisés.

Notre choix est porté sur le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **8**. Ce dernier est dépourvu du groupement carbonyle et de ces protons acides en alpha. De surcroît le groupe phényle est lié, cette fois-ci, à l'atome d'azote du cycle pyrazolique en alpha de la fonction amine primaire. Nous allons vérifier si l'électrocyclisation peut se reproduire en absence du groupe carbonyle. Ceci fait l'objet du paragraphe suivant.

III.3. Préparation des pyrazolo[3,4-*b*]pyridine a partir de 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*h*-pyrazole (**8**)

L'étude de la réaction de condensation de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **8**, avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1**, nous a permis d'obtenir les hétérocycles pyrazolopyridines désirés suivant un mécanisme similaire à celui décrit auparavant dans le cas de la 3-amino-1-phénylpyrazolin-5-one **2** (**Schéma 35**).

Des essais réalisés dans différents solvants nous ont permis de confirmer le mécanisme réactionnel expliquant l'obtention de ces pyrazolopyridines.

III.3.1. Réaction de l'aminopyrazole **8** dans un milieu polaire

La réaction de la 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **8** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1**, à reflux dans un milieu polaire, comme les alcools aliphatiques, peut conduire aux composés hétérocycliques pyrazolopyridines diversement substitués (**Schéma 35**).

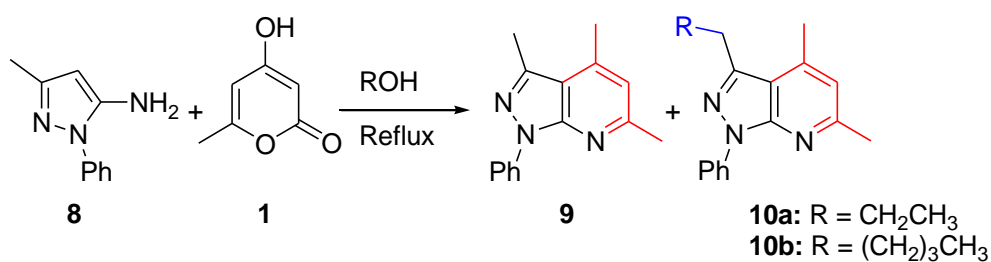


Schéma 35

Ainsi, le mélange équimolaire de 5-amino-1-phényl-3-méthylpyrazole **8** et de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **1** dans des alcools aliphatiques (CH₃OH, EtOH et BuOH) à reflux (Schéma 35), engendre la formation de deux produits **9** et **10**. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1 : condensation du produit l'aminopyrazole **8** avec la pyrone **1** dans les alcools aliphatiques

Entrée	4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (eq)	solvant	temps	Rendement (%)	
				9	10
1	1.1	BuOH	3 j	32	traces
2	1.1	CH ₃ OH	4 j	15	3
3	2	CH ₃ OH	4 j	16	3
4	1.1	EtOH	3 j	---	---

Suite aux résultats obtenus, nous constatons que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature d'alcool utilisé et que dans tous les cas le composé **9** constitue le produit majoritaire. Le produit **9** est obtenu après hydrolyse de l'ester et décarboxylation de l'acide. Alors que le produit **10** est obtenu selon le mécanisme proposé ci-dessous (Schéma 36). D'après les données spectroscopiques RMN proton, carbone 13 et l'analyse du spectre RMN 2D (Figures : 7, 8 et 9), la disparition du singulet vers 2,72 ppm, correspondant au méthyle en position C-3 du cycle pyrazolique, confirme que le produit **10** correspond bien à une attaque nucléophile de l'alcool sur la double liaison carbone-carbone exocyclique du composé **9'**, formé par une réaction d'isomérisation à partir du méthyle en position 3.

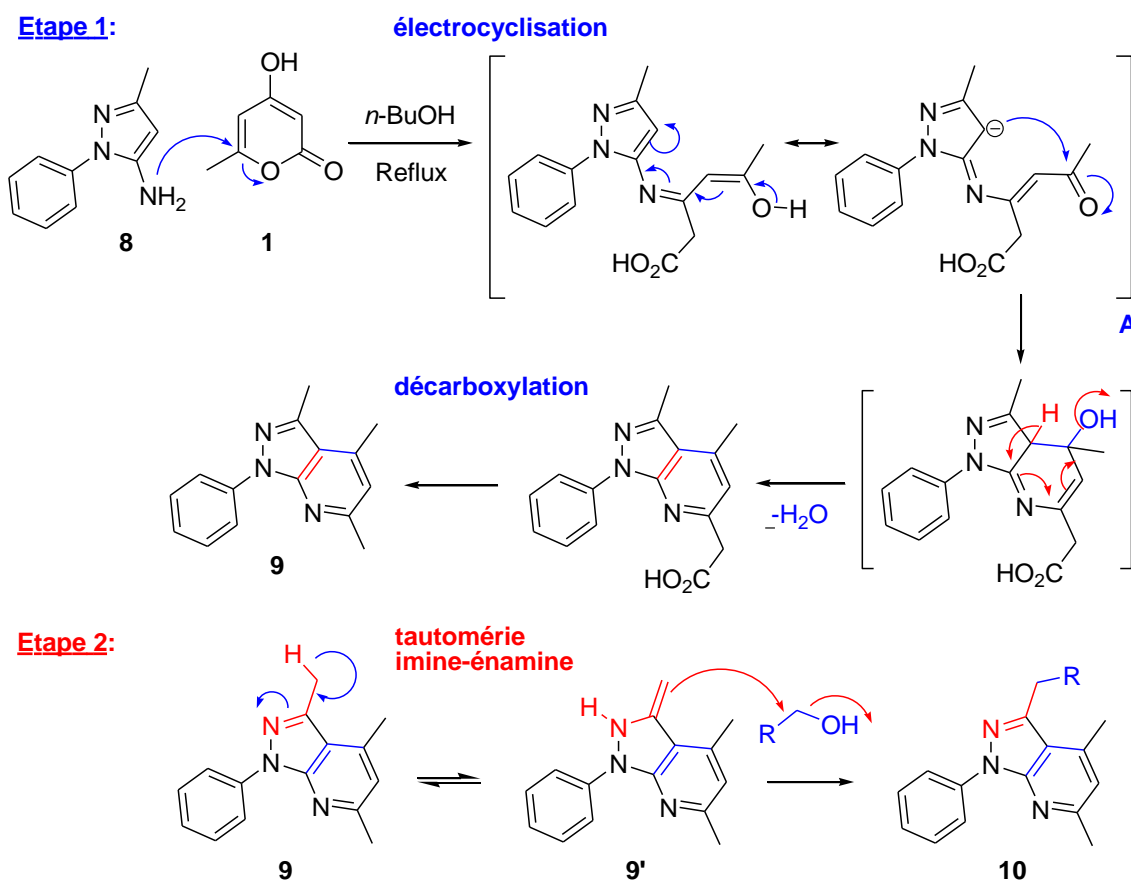


Schéma 36

III.3.2. Electrocyclisation en présence d'un catalyseur acide APTS

L'introduction d'un nouveau facteur catalytique l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), dans les conditions mises au point pour la synthèse des pyrazolo[3,4-*b*]pyridines conduit aux dérivés **9** et **10**, avec un bon rendement globale (Schéma 37). Les résultats de ces différents essais sont regroupés dans le tableau 2.

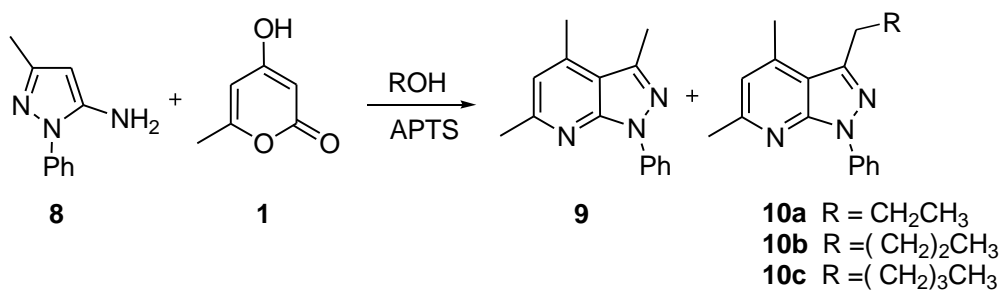


Schéma 37

Tableau 2 : Condensation du produit l'aminopyrazole **8** avec la pyrone **1** dans un milieu partiellement acide

Entrée	4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (éq.)	Solvants	Temps	Rendement (%)	
				9	10
1	2	BuOH + APTS	48 h	92	7 R = (CH ₂) ₃ CH ₃
2	2	CH ₃ OH + APTS	4 j	20	3 R = CH ₂ CH ₃
3	2	EtOH + APTS	4 j	---	---

D'après les résultats obtenus, nous constatons que les meilleures conditions opératoires sont réalisées dans le *n*-butanol en présence d'une quantité catalytique de l'APTS et 2 équivalents de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone, permettant d'avoir pratiquement le produit **9**, le 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, avec 92% de rendement. Le produit secondaire **10** est obtenu avec 7% de rendement.

III.3.3. Electrocyclisation dans l'acide acétique

Pour étudier l'effet du solvant sur la réaction, nous avons choisi de travailler dans un milieu purement acide. La condensation de l'aminopyrazole **8** avec la 2-pyrone **1** à reflux de l'acide acétique permet d'isoler les pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, le composé **9** et son homologue acide **11**, avec des rendements, respectivement, 47 et 30%. (Schéma 38).

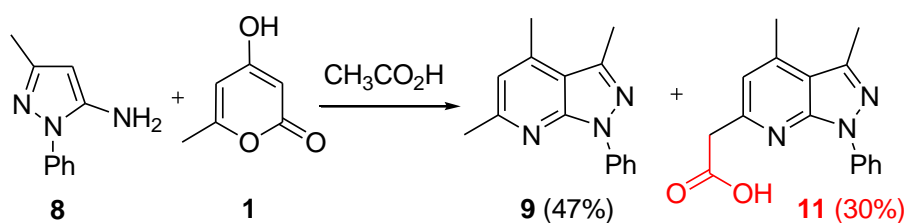


Schéma 38

L'obtention du dérivé acide confirme que l'électrocyclisation s'est déroulée selon le mécanisme décrit précédemment, avec cette fois-ci une décarboxylation partielle donnant lieu à l'acide 2-(3,4-diméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)acétique **11**. Aucune trace du produit secondaire **10** n'a été décélée dans ce cas.

III.3.4. Electrocyllisation dans un milieu apolaire

L'utilisation des solvants apolaires sans ou avec APTS, engendre exclusivement le produit **9** décarboxylé avec des rendements moyens. Les meilleurs rendements sont obtenus dans le toluène et le xylène en présence de l'APTS (Tableau 3 : Entrée 1 et 4).

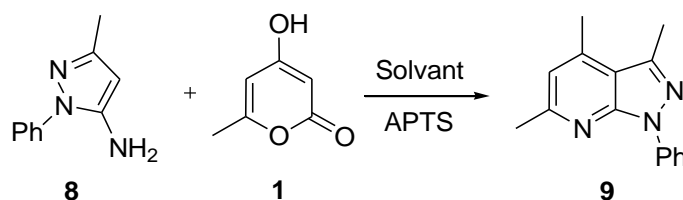


Schéma 39

Tableau 3 : Condensation du produit l'aminopyrazole **8** avec la pyrone **1** dans les solvants apolaires

Entrée	4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (éq)	solvant	Temps	Rdt (%)
1	2	Toluène + APTS	4 j	40
2	2	Toluène	76 h	---
3	2	Xylène	78 h	8
4	2	Xylène + APTS	24 h	38
5	2	chlorobenzène	78 h	22

Suite aux résultats obtenus, nous constatons que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant utilisé et de la température. Et que, dans le cas des solvants apolaires et en présence de l'APTS comme catalyseur (Tableau 3), après analyse des spectres : RMN du proton, du carbone 13, la masse et RMN 2D (Figure 7), le composé **9** constitue le seul produit de la réaction obtenu avec des rendements très moyens.

III.3.4. Etude par RMN 2D et rayon X du composé **9**

La structure du 3,4,6-triméthyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, le composé **9**, a été étudiée par RMN 2D ; les différentes données sont citées ci-dessous (Figure 7).

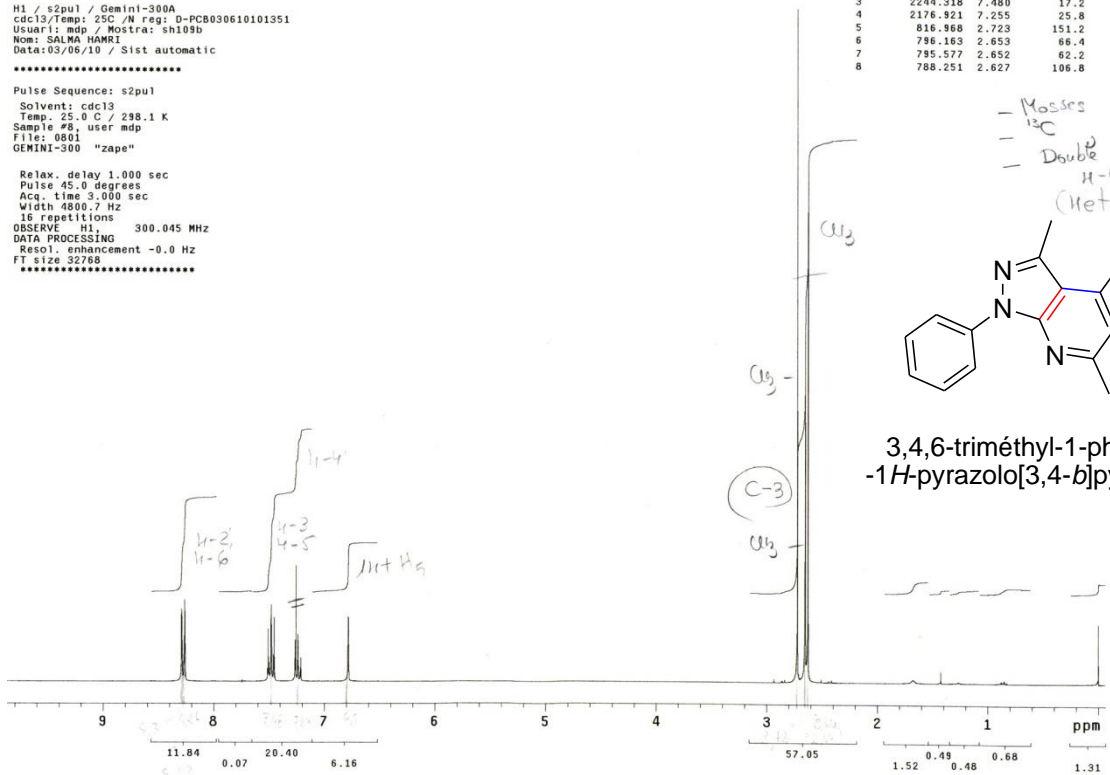
UNITAT DE RMN D ALT CAMP
SERVEIS CIENTÍFICO-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13 / Temp: 25C / N Reg: D-PCB030610101351
Usuari: mdp / Mostra: sh109b
Nom: SALMA HARRI
Data: 03/06/10 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Sample #8, user mdp
File: 0801
GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.000 sec
Width 4800.7 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.045 MHz
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
FT size 32768

INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	2486.854	18.2
2	2478.035	18.2
3	2244.318	17.2
4	2176.921	25.8
5	816.968	151.2
6	786.163	66.4
7	785.577	62.2
8	788.251	106.8



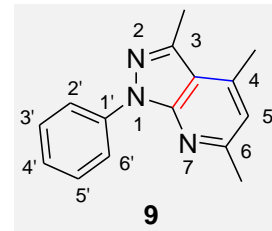
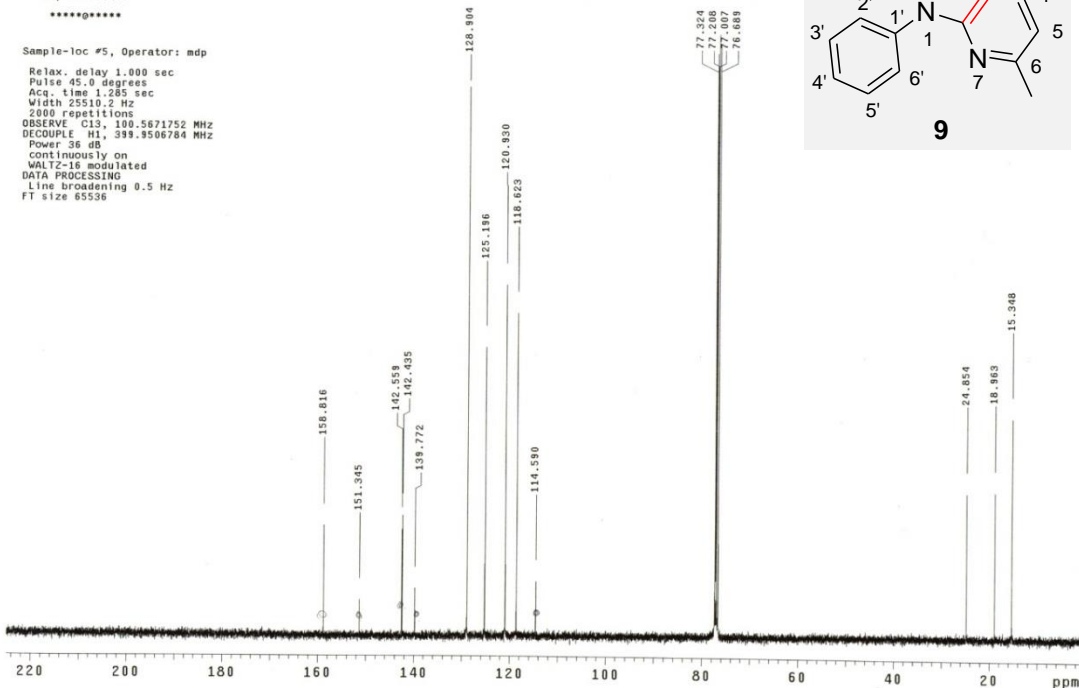
3,4,6-triméthyl-1-phényl
-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine

H1 / Mercury-400F
cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: 2140/2010
Usuari: mdp / Mostra: SH109b
Nom: M.DOLORS PUJOL DILNE
Data: 04/06/10 / Dpe.: A.LINARES
Experiment: s2pu1

Pulse Sequence: CARBON (s2pu1)
Solvent: cdc13
Data collected on: Jun 4 2010
Data Collected on:
z1pe-vnmrs400

Sample-loc #5, Operator: mdp

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.285 sec
Width 25510.2 Hz
2800 repetitions
OBSERVE C13, 100.5671752 MHz
DECOUPLE H1, 399.8506784 MHz
Power 36 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536

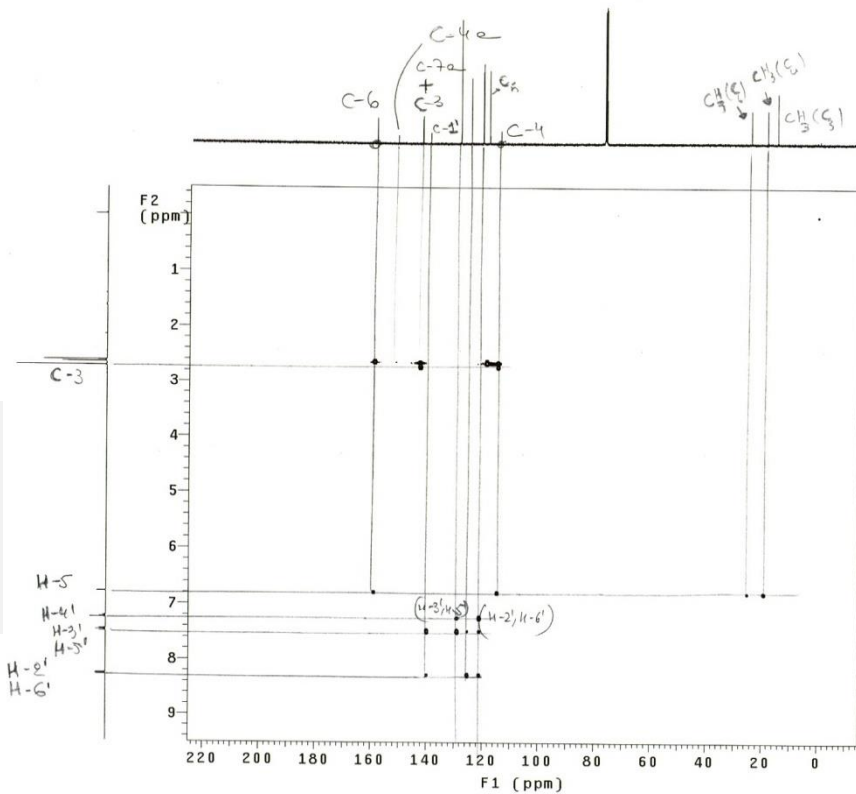
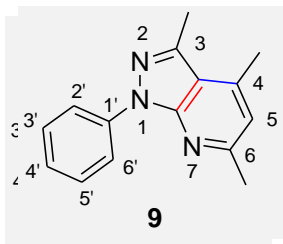


H1 / Mercury-400F
 cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: 2140/2010
 Usuari: mdp / Mostra: SH109b
 Nom: M.DOLORS PUJOL DILME
 Data: 04/06/10 / Ope.: A.LINARES
 Experiment: gmbcad

Pulse Sequence: gHMBCAD
 Solvent: cdc13
 Data Collected on: Jun 4 2010
 Data Collected on:
 z1pe-vnmrs400

Sample-loc #5, Operator: mdp

Relax. delay 1.000 sec
 Jmix 8.000 Hz
 Acq. time 0.150 sec
 Width 4006.4 Hz
 2D Width 24132.7 Hz
 8 repetitions
 2 x 200 increments
 OBSERVE H1, 399.9486796 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg, sine bell 0.064 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.008 sec
 FT size 1024 x 4096



H1 / Mercury-400F
 cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: 2140/2010
 Usuari: mdp / Mostra: SH109b
 Nom: M.DOLORS PUJOL DILME
 Data: 04/06/10 / Ope.: A.LINARES
 Experiment: ghsqcad

Pulse Sequence: gHSQCAD
 Solvent: cdc13
 Data Collected on: Jun 4 2010
 Data Collected on:
 z1pe-vnmrs400

Sample-loc #5, Operator: mdp

Relax. delay 1.000 sec
 Jmix 8.000 Hz
 Acq. time 0.150 sec
 Width 4006.4 Hz
 2D Width 28115.7 Hz
 4 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1, 399.9486796 MHz
 DECOUPLE C13, 100.5762263 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 Wd asw modulated
 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.059 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.012 sec
 FT size 1024 x 2048

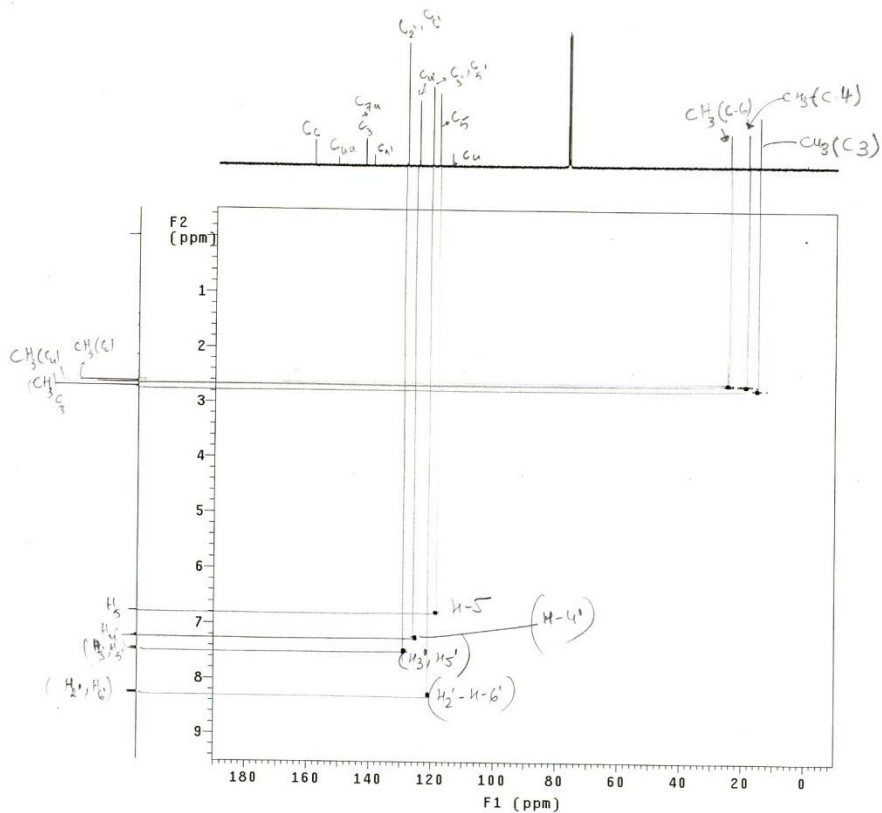


Figure 7 : Spectres RMN ^1H , ^{13}C , HMBC et HSQC du composé **9**.

On HMBC: H-5 interaction avec: C-6, C-4, C-6, C-4; H-4' interaction avec: C-3', C-5', C-2', C-6'; H-3' et H-5' interaction avec: C-1', C-3', C-5', C-4', C-2', C-6'; H-2' et H-6' interaction avec: C-1', C-4', C-2', C-6'; CH₃ (C-3) interaction avec: C-3, C-4;

On HSQC: CH₃ (C-6) interaction avec: C-6; CH₃ (C-4) interaction avec: C-4; CH₃ (C-3) interaction avec: C-3; H-5 interaction avec: C-5; H-4' interaction avec: C-4'; H-3' et H-5' interaction avec: C-2', C-6'; C-2' et C-6' interaction avec: C-3', C-5';

La structure du composé **9** étudiée par RMN a été confirmée par rayons X (voir Figure 8 et Tableau 4).

Tableau 4 : Les données cristallographiques du composé **9**

Caractéristiques	
Formule brute	C ₁₅ H ₁₅ N ₃
Masse moléculaire (g .mol ⁻¹)	237.30
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1.276
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.71073
Dimensions du cristal (mm)	0.32+0.29+0+12
Système cristallin	Monoclinique
Paramètres cristallins	a=7.1714(2) Å° b=12.0690(4) Å° c=14.5491(5) Å° β=101.25(1) Å° Z=4
volume	V=1235.05(7) Å° ³
Conditions de mesure	
Température (K)	296K
Angle (°)	2.9 à 25.3°
Réflexions mesurées	k = -14→14
Conditions d'affinement	2252
Réflexions indépendantes	0.068
F(000)(e ⁻ /maille)	0.198
Facteur de reliabilité R (facteur d'accord)	

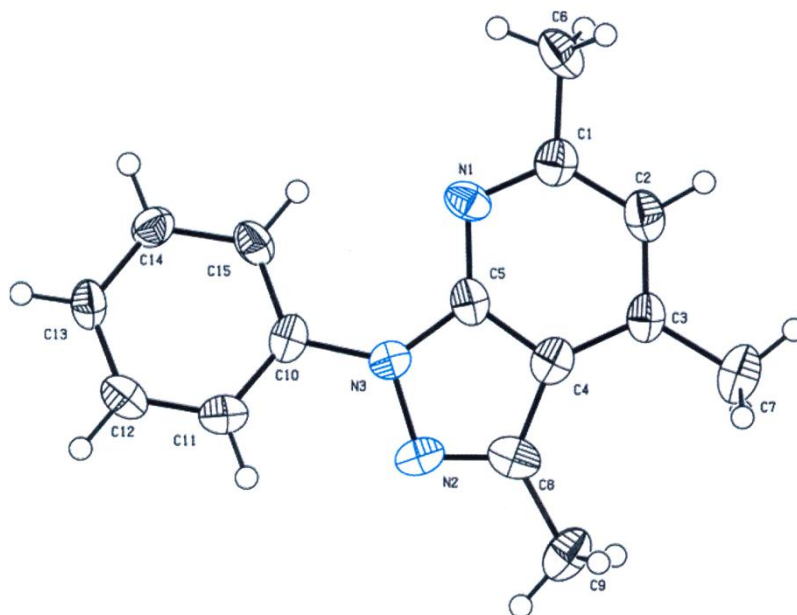
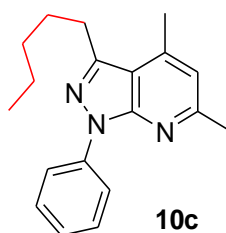


Figure 8 : Présentation ORTEP du composé **9**.

III.3.5. Etude par RMN 2D du composé **10c**

La structure du 4,6-diméthyl-3-pentyl-1-phényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, le composé **10c** obtenu dans le *n*-BuOH en présence du catalyseur APTS, a été confirmé par RMN 2D ; les différentes données sont citées ci-dessous (Figure 9a et 9b).



4,6-diméthyl-3-pentyl-1-phényl-
1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine

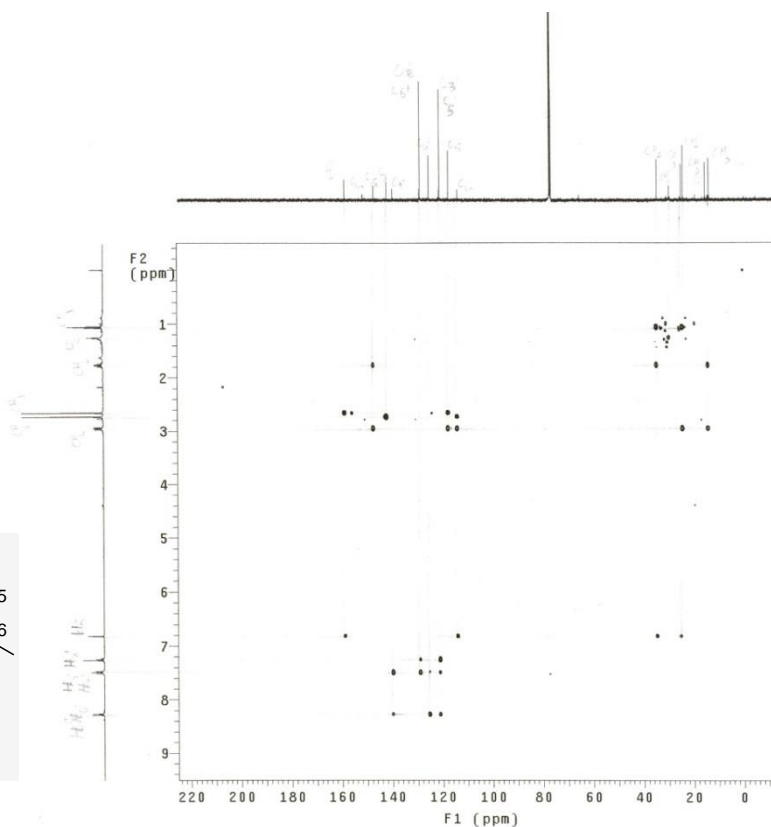
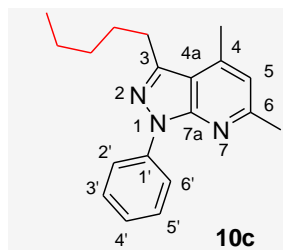
Figure 9a : Présentation du composé **10c**.

H1 / Mercury-400F
 cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: 2251/2010
 Usuar: mdp / Nostra: SH109A
 Nom: SALMA HAMRI
 Data: 11/06/10 / Ope.: A.LINARES
 Experiment: ghmbcad

Pulse Sequence: ghMBCAD
 Solvent: cdc13
 Data collected on: Jun 11 2010
 Data Collected on:
 z1pe-vnmrs400

Sample-loc #3, Operator: mdp

Relax. delay 1.000 sec
 Jnvh 8.000 Hz
 Acq. time 0.150 sec
 Width 4006.4 Hz
 2D Width 24132.7 Hz
 16 repetitions
 2 x 200 increments
 OBSERVE H1, 399.9486791 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg, sine bell 0.064 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.008 sec
 FT size 1024 x 4096



H1 / Mercury-400F
 cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: 2251/2010
 Usuar: mdp / Nostra: SH109A
 Nom: SALMA HAMRI
 Data: 11/06/10 / Ope.: A.LINARES
 Experiment: ghsqcad

Pulse Sequence: gHSQCAD
 Solvent: cdc13
 Data collected on: Jun 11 2010
 Data Collected on:
 z1pe-vnmrs400

Sample-loc #3, Operator: mdp

Relax. delay 1.000 sec
 Jnvh 8.000 Hz
 Acq. time 0.150 sec
 Width 4006.4 Hz
 2D Width 20135.7 Hz
 8 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1, 399.9486791 MHz
 DECOUPLE C13, 100.5782263 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 W40 asw modulated
 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.059 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.012 sec
 FT size 1024 x 2048

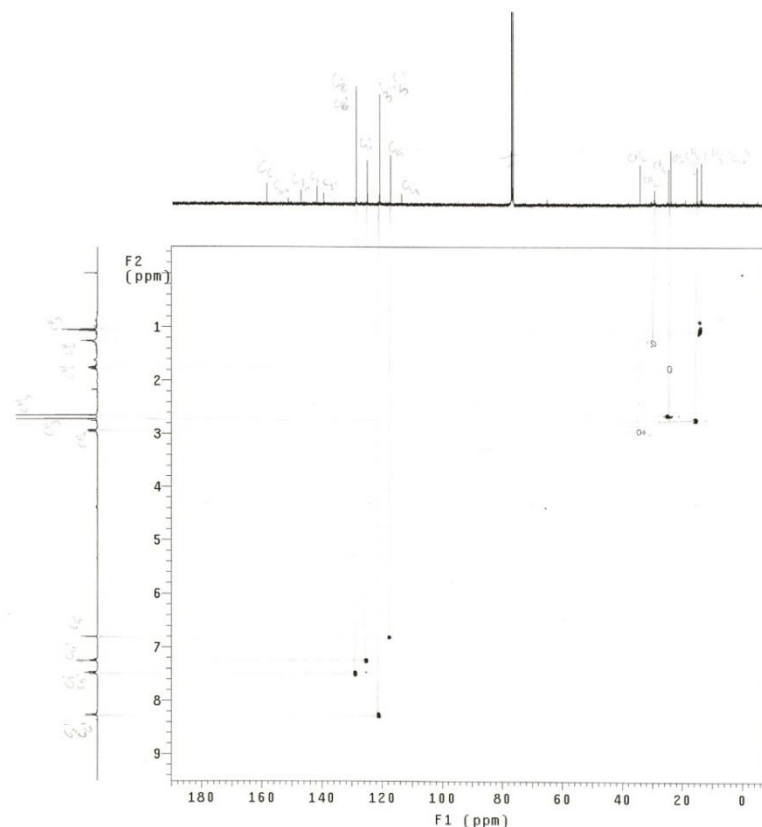


Figure 9b : Spectres RMN ^1H , ^{13}C , HMBC et HSQC du composé **10c**.

CONCLUSION

Dans la continuité des travaux initiés au laboratoire sur l'utilisation de la pyran-2-one en synthèse hétérocyclique, nous nous sommes intéressés à la condensation de ce synthon avec le 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **8**, et le 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **2**.

Au cours de ce chapitre, l'objectif que nous avons fixé a été atteint. Nous avons synthétisé de nouvelles structures pyrazolopyridiniques par une méthode classique et simple. Cette voie nous a permis d'ajouter un squelette pyrazolopyridinique à la bibliothèque des squelettes hétérocycliques préparés à partir de la 2-pyrone.

La méthode de synthèse, que nous avons adoptée, pour préparer ces hétérocycles, met en jeu l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles tels que les 5-amino-3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazole **8** et 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one **2** dans différents solvants, tel que nous avons pu le constater, la nature du solvant joue un rôle au niveau de l'orientation de la réaction.

À notre surprise, nous avons eu seulement le composé décarboxylé **9** issu de l'ester pyrazolopyridine selon la voie (a) du mécanisme réactionnel décrit précédemment. En plus, nous avons isolé un produit secondaire **10** minoritaire dû, vraisemblablement, à une réaction d'alkylation de la double liaison Carbone-Carbone exocyclique générée à l'aide d'une réaction d'isomérisation par tautomérie imine-énamine.

Comme perspectives nous envisagerions de faire appel à la technique d'irradiation micro-ondes pour améliorer les rendements et diminuer le temps de réaction.

**Chapitre II : Héli-synthèse des pyrazoles à partir
de l'eugénol (4-Allyl-2-méthoxy-phénol)**

I. INTRODUCTION

Le motif pyrazole qui est une structure hétérocyclique très importante et se trouvant dans de nombreux composés biologiquement actifs (Schéma 40).⁴⁰ Ce squelette hétérocyclique est également présent en agrochimie tel que les composés herbicides, fongicide et insecticides.⁴¹

Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, la Withasommine a été isolée à partir d'une plante (*Withania somnifera*) utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésiques et antidépresseurs).⁴² L'importance des dérivés de ce motif, dans différents domaines et en particulier, en chimie, en biologie et en pharmacologie, a incité les chercheurs à trouver de nouveaux domaines d'application pour ces dérivés.

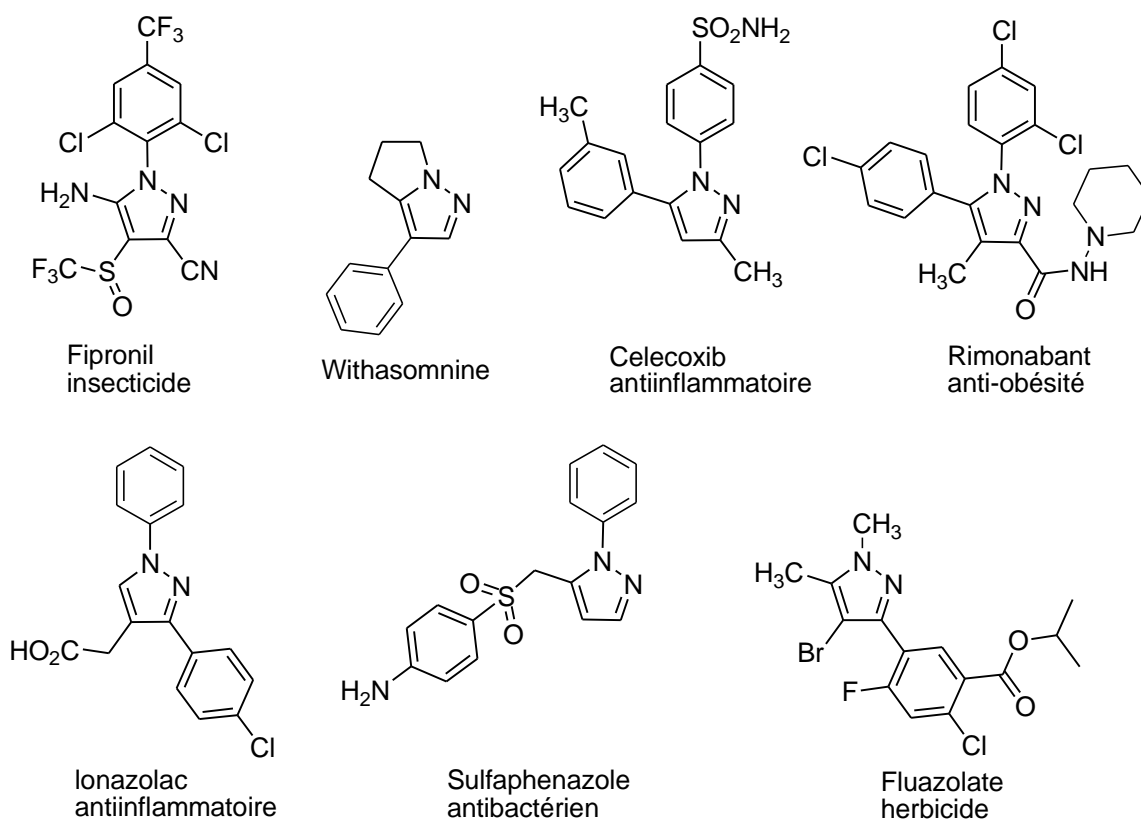


Schéma 40

⁴⁰ (a) N. T. Ha-Douong, C. Marques-Soares, C. Minolett, P. M. Dansett, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622. (b) T. De Paulis, K. Hem-Stapat, Y. Chem, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G.D. Tamagnan, P.J. Conn, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332.

⁴¹ C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467.

⁴² H. B. Schrder, D. Neumann, A. R. Katritzkg, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron* **1996**, *22*, 2895.

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE PORTANT SUR LES PRINCIPALES MÉTHODES D'ACCÈS AU NOYAU PYRAZOLE

Compte tenu du grand nombre d'applications possibles, les pyrazoles ont fait l'objet de nombreuses études afin de développer et de diversifier les méthodes de synthèse. Nous présentons les principales méthodes d'obtention des 3,5-diaryl-1H-pyrazoles. Historiquement, les pyrazoles ont été synthétisés par réactions des composés β -dicarbonylés sur l'hydrazine ou ses dérivés.⁴³

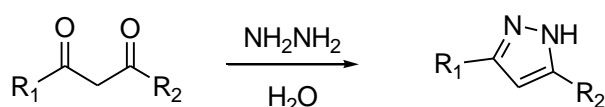


Schéma 41

La réaction des cétones avec les chlorures d'acide carboxylique ou les esters en milieu basique donne les 1,3-dicétones correspondantes qui sont rapidement converties en 3,5-diaryl-1H-pyrazoles⁴⁴ (Schéma 42).

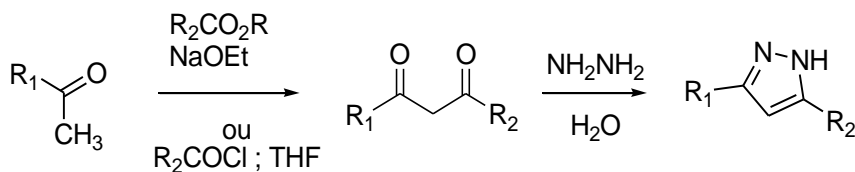


Schéma 42

La transformation des 3,5-diarylisoxazoles en présence d'un catalyseur d'hydrogénation à base de Nickel de Raney conduit aux 1H-pyrazoles correspondants⁴⁵ (Schéma 43).

⁴³ M. E. Shoman, M. Abdel-Aziz, O. M. Aly, H. H. Frag, M. A. Morsy, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2009**, *44*, 3068.

⁴⁴ (a) J. Elguero, *Heterocyclic Chemistry*. **1996**, *II*, 3. (b) S. M. Mohamed, M. Khalile, A. A. Ismail, M. S. Kadh, *J. Ind. Chem. Soc.* **2005**, *82* (9), 833. (c) R. B. Pawar, V. V. Mulwad, *Chem. Heterocyclic. Comp.* **2004**, *40* (2), 219.

⁴⁵ A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Heterocyclic. Chem.* **1966**, *6*, 347.

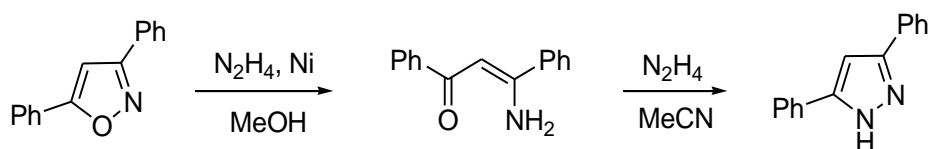


Schéma 43

La réaction des cétones α -éthyléniques en milieu aqueux donne l'époxyde correspondant qui réagit avec l'hydrazine pour former les 3,5-diaryl-1*H*-pyrazoles (Schéma 44).⁴⁶

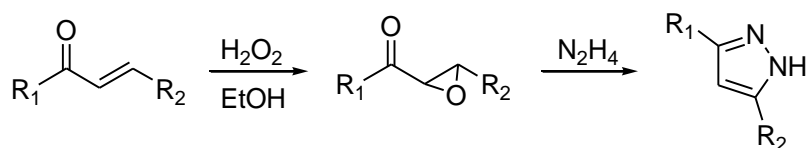


Schéma 44

La cycloaddition de la prop-2-énone substituée par des halogènes ou des groupements alkoxy, amino ou alkylsulfanyle avec l'hydrazine conduit aux 3,5-diaryl-1*H*-pyrazoles (Schéma 45).⁴⁷

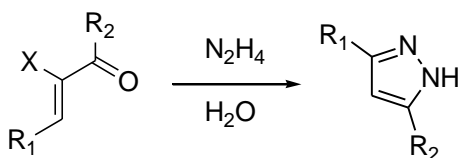


Schéma 45

La réaction des cétoaziridines avec l'hydrazine forme un mélange d'allyl amine et de 3,5-diaryl-1*H*-pyrazoles (Schéma 46).⁴⁸

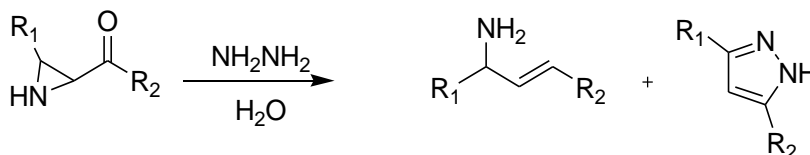


Schéma 46

⁴⁶ F. Chimenti, R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, P. Chimenti, D. Secci, O. Befani, P. Turini, F. Ortuso and S. Alcaro, *J. Med. Chem.* **2007**, 50(3), 425.

⁴⁷ D. Simon, O. Lafont, C. Farnoux, M. Micoque, *J. Heterocyclic. Chem.* **1985**, 22 (6), 1551.

⁴⁸ G. Chen, M. Sasaki, A. K. Yudin, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 47, 255.

III. SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLÉCULES DE PYRAZOLE À PARTIR D'UN PRODUIT NATUREL (*Eugénol*)

III.1. Introduction

Selon la littérature, la majorité de produits naturels sont obtenus en utilisant différentes méthodes d'extraction. Dans la bibliographie, l'eugénol, extrait à partir des clous de girofle, est cité comme substance semblable à une huile odorante, ayant les mêmes groupes fonctionnels que ceux de la famille des phénols normaux d'allylique, tels que le chavicol (A), l'estragol (B), et l'osmorhyzol (C) (Schéma 47).⁴⁹

Présents également dans plusieurs plantes comme la cannelle.⁵⁰ L'eugénol **12** est employé en tant que matière première dans la fabrication de plusieurs drogues. Ainsi, en art dentaire, il est utilisé comme antiseptique, désinfectant et largement répandu également comme analgésique.⁵¹⁻⁵²

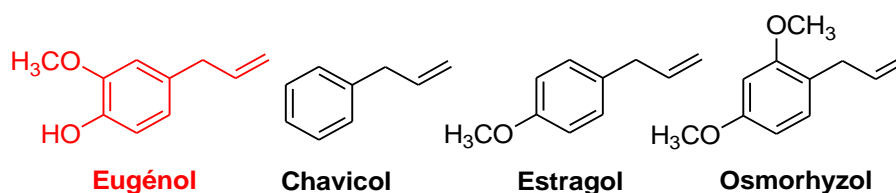


Schéma 47

Dans des produits alimentaires et produits de beauté l'eugénol est employé comme agent d'assaisonnement, antimicrobien, et antioxydant.⁵³ En plus de ses

⁴⁹ (a) G. Gilbertson, R. Koenig, *Anal. Chem.* **1981**, 53, 61. (b) M. Marotti, R. Piccaglia, E. J. Giovanelli, *Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 3926. (c) K. Markowitz, M. Moynihan, M. Liv, S. Kim, *Oral Surg. Oral Phatol.* **1992**, 73, 729. (d) M. K. Asha, D. Prashanth, B. Murali, R. Padmaja, A. Amit, *Fitoterapia* **2001**, 72, 669. (e) G. P. Kamatou, I. Vermaak, A. M. Viljoen, *Molecules* **2012**, 17, 6953. (f) G. Delogu, D. Fabbri, M. A. Dettori, A. Forni, G. Casalone, *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, 15, 240.

⁵⁰ J. Usta, S. Kreydiyyeh, P. Barnabe, Y. Bou-Moughlabay, H. Nakkash-Chmaisse, *Exp.Toxicol.* **2003**, 22, 355.

⁵¹ (a) M. Hattori, S. Hada, A. Watahiki, H. Ihara, Y.-Z. Shu, N. Kakiuchi, T. Mizuno, T. Namba, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3885. (b) M. Himejima, I. J. Kubo, *Nat. Prod.* **1992**, 55, 620. (c) S. Fujisawa, T. Atsumi, K. Satoh, H. Sakagami, *J. Dent. Res.* **2003**, 82, 43.

⁵² T. Ohkubo, M. Shibata, *J. Dent. Res.* **1997**, 76, 848.

⁵³ (a) N. V. Yanishlieva, E. M. Marinova, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, 103, 752. (b) P. Suppakul, J. Miltz, K. Sonneveld, S. Biger, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 3197.

propriétés antioxydantes,⁵⁴ il protège les neurones des agents chimiques toxiques.⁵⁵ Il a des activités comme agent anti-convulsif⁵⁶ et hypothermique.⁵⁷

III.2. Préparation de différents dérivés de l'eugénol

Les clous de girofle sont des épices dont l'odeur est due essentiellement à deux molécules, l'eugénol et l'acétyleugénol. Le composant majeur de l'huile essentielle de clou de girofle est l'eugénol présent entre 70% et 90% dans l'extrait. Les procédés d'extraction sont nombreux selon l'utilisation de l'huile essentielle recherchée. Le plus ancien est l'enfleurage ; l'hydrodistillation, extraction par un solvant, l'entraînement à la vapeur d'eau sont également utilisés. Dans notre cas, nous avons choisi de travailler avec la méthode d'entraînement à la vapeur vue sa facilité et de son bon rendement.

III. 3. Réactivité de l'eugénol (4-allyl-2-méthoxyphénol)

La molécule d'eugénol est considérée comme une molécule de grande réactivité grâce à la présence de plusieurs sites réactifs. Cette molécule est un excellent précurseur pour la synthèse de nouveaux composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

Avant d'exposer nos résultats, nous allons tout d'abord donner brièvement un aperçu bibliographique sur la réactivité de cette molécule.

En vue de synthétiser des quinones **II**, Grandberg *et al.* a pris l'eugénol et ses dérivés **I** comme produits de départ (Schéma 48).⁵⁸

⁵⁴ S. Fujisawa, T. Atsumi, Y. Kadoma, H. Sakagami, *Toxicology* **2002**, 177, 39.

⁵⁵ M. B. Wie, M. H. Won, Lee, J. H. Shin, J. C. Lee, H. W. Suh, D. K. Song, Y. H. Kim, *Neurosci. Lett.* **1997**, 225, 93.

⁵⁶ M. Sayyah, J. Valizadeh, M. Kamalinejad, *Phytomedicine* **2002**, 9, 212.

⁵⁷ M. H. Won, J. C. Lee, Y. H. Kim, D. K. Song, H. W. Suh, J. H. Kim, T. K. Shin, Y. J. Lee, M. B. Wie, *Neurosci. Lett.* **1998**, 254, 101.

⁵⁸ A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Heterocyclic Chem.* **1966**, 6, 347.

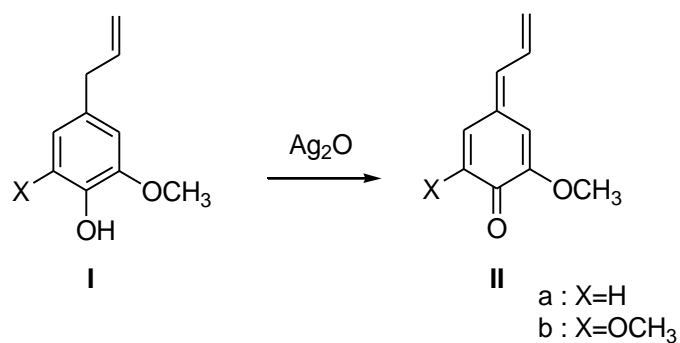


Schéma 48

D'autre part, S. T. Heller *et al.*⁵⁹ ont synthétisé une série d'alcools **III** avec de bons rendements à partir des dérivés d'allylphénol (Schéma 49).

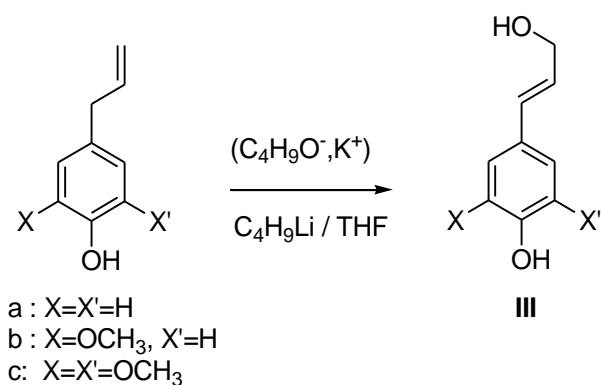


Schéma 49

Les produits dimériques **V** synthétisés, par Sviridov *et al.*,⁶⁰ à partir des dérivés d'eugénol **IV** sont impliqués dans beaucoup de voies biogénétiques (Schéma 49).⁶¹

⁵⁹ S. T. Heller, S. R. Natarjan, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2675.

⁶⁰ S. I. Sviridov, A. A. Vasil'ev, S. V. Shorshnev, *Tetrahedron* **2007**, 63 (49), 12195.

⁶¹ (a) F. Chimenti, R. Fioravanti, A. Bolasco, F. Manna, P. Chimenti, D. Secci, O. Befani, P. Turini, F. Ortuso, S. Alcaro, *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (3), 425. (b) D. Simon, O. Lafont, C. Farnoux, M. Micoque, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22 (6), 1551. (c) G. Chen, M. Sasaki and A. K. Yudin, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 47, 255.

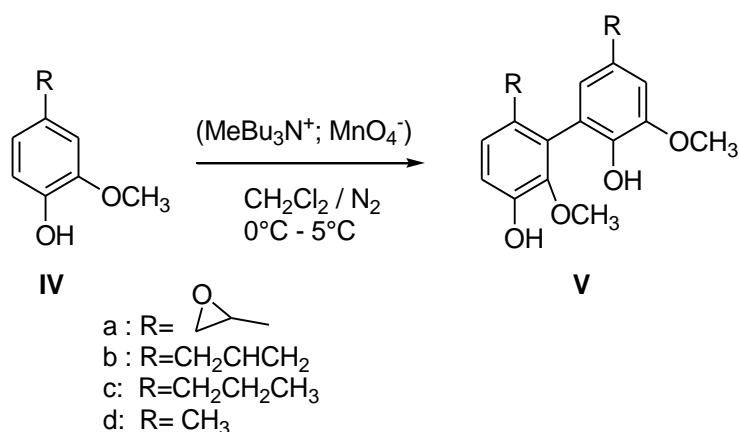


Schéma 50

Dans notre cas, nous avons exploité la réactivité du groupe fonctionnel allyle, porté par le noyau aromatique du 4-allyl-2-méthoxyphénol, afin d'élaborer des nouveaux dérivés pyrazoliques, suivant une réaction de cyclisation 1,3-dipolaire.

III.2. Elaboration et réactivité des dipôles

Les principes de la cycloaddition 1,3-dipolaire ont été élaborés par Huisgen et *al.*^{62,63} au cours des années soixantes du siècle dernier. Un dipôle 1,3 peut être défini comme un système présentant une résonance électronique de quatre électrons π délocalisés sur trois centres. Il peut exister sous deux formes : une forme coudée qui est l'anion allylique **A** et une forme linéaire qui est l'anion allénique propargylique **B** (figure 10). Huisgen et *al.*,⁶⁴ a classé ces dipôles en six structures linéaires et douze structures allyliques représentées dans le tableau 5.

⁶² (a) R. Huisgen, R. Grashey, R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 387. (b) R. Huisgen, *J. Angew. Chem. Inter. Ed.* **1963**, 12, 565. (c) R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3431. (d) R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. Acta.* **1967**, 50, 2421. (e) R. Huisgen, H. Knupfer, R. Sustmann, G. Wallbillich, V. Weberndorfer, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1580. (f) J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, V. Weberndorfer, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1593. (g) R. Huisgen, *Chem. Inter. Ed.* **1960**, 72, 359. (h) R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2503.

⁶³ (a) R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupffer, R. Schmidt, *Liebigs. Ann. Chem.* **1962**, 653. (b) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.

⁶⁴ R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.

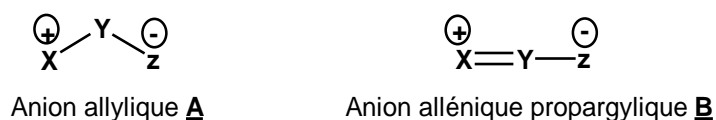


Figure 10 : Les deux formes du dipôle

Tableau 5: Les structures linéaires et allyliques des dipôles

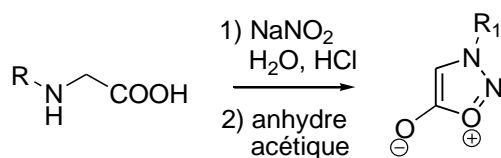
Structures linéaires	Structures allyliques
$\text{HC} \equiv \text{N}^{\oplus} - \text{O}^{\ominus}$ $\text{HC} \equiv \text{N}^{\oplus} - \text{CH}_2^{\ominus}$	$\text{O}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ $\text{HN}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$
$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$ $\text{N} \equiv \text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$	$\text{HN}=\text{O}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ $\text{HN}=\text{N}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$
$\text{HN}=\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}$ $\text{HC} \equiv \text{N}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$	$\text{O}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ $\text{HN}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}$
	$\text{H}_2\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{CH}_2^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{NH}^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{CH}_2^{\ominus}$

Afin d'accéder au noyau pyrazole à partir de l'eugénol, nous avons opté pour ces méthodes qui font appel à des réactions cycloaddition [3+2], citées ci-dessus, entre un alcyne (ou une oléfine) et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazo, les sydnones ou encore les nitrilimines.

III.2.1. Les sydnones

Les sydnones peuvent être utilisées pour obtenir les pyrazoles suivant une réaction de cycloaddition sur l'alcyne substitué.⁶⁵ Les sydnones sont généralement préparées par nitrosation des *N*-alkyl- ou *N*-arylglycines suivie d'une cyclisation dans l'anhydride acétique (Schéma 51).

⁶⁵ D. Browne, J. Taylor, A. Plant, J. Harrity, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 396.



R1 = alkyl-, aryl-

Schéma 51

Les pyrazoles sont obtenus par réaction de cycloaddition-rétrocycloaddition de type [3+2], après expulsion de dioxyde de carbone de l'adduit initial. Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, décrite pour la première fois par Rolf Huisgen en 1962, essentiellement mis en jeu des esters acétyléniques et conduit généralement à un mélange de deux régioisomères.⁶⁶

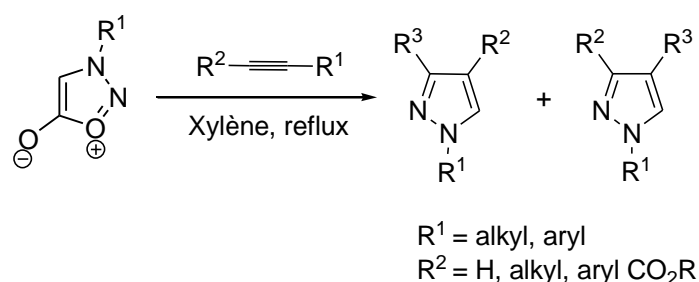


Schéma 52

III.2.2. Les nitrilimines

Les nitrilimines sont instables à température ambiante, elles peuvent néanmoins être générées *in situ* de diverses façons : par oxydation d'aldéhydes hydrazones, par thermolyse des tétrazoles substitués en position 2 et 5, ou encore par dégradation photochimique des sydnones. Cependant, la méthode la plus courante est la déhydrohalogénéation d'halohydrzones effectuées *in situ* par addition d'une base telle que triéthylamine. Mises en présence de composés 1,3-dicarbonylés, ou de certains composés insaturés, les nitrilimines conduisent à la formation de pyrazoles (**Schéma 53**).^{67,68}

⁶⁶ R. Huisgen, R. Grashley, H. Gotthardt, R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 48.

⁶⁷ B. F. Bonini, M. C. Franchini, D. Gentili, E. Locatelli, A. Ricci, *Synlett* **2009**, 2328.

⁶⁸ (a) L. M. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943. (b) S. Dadiboyena, E. J. Valente, A.T. Hamme II, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341.

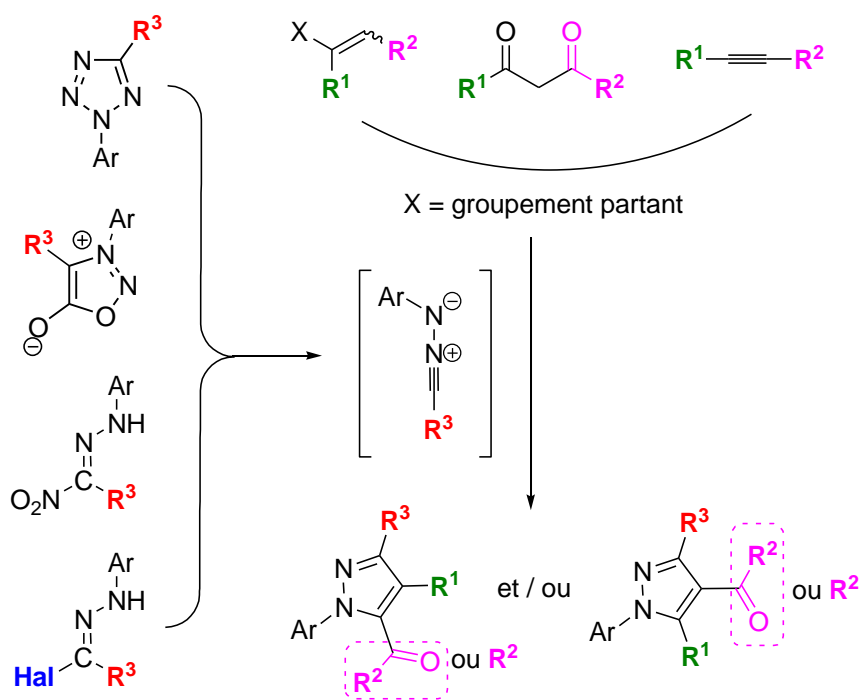


Schéma 53

III.2.3. Préparation des dipôles *N*-aryl *C*-éthoxycarbonylnitrilimines

Les nitrilimines sont des réactifs *vis-à-vis* des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les précurseurs de la *N*-aryl *C*-éthoxycarbonylnitrilimine ont été préparés pour la première fois par Bowack et *al.*,⁶⁹ en couplant des chlorures de diazonium avec le chloro-acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium, les rendements étant faibles. Huisgen et *al.*,⁷⁰ ont obtenu des rendements moyens en condensant des sels de diazonium avec le diazoacétate d'éthyle. Nous avons choisi pour cette synthèse la méthode d'Hamilton, en raison de sa simplicité et de son bon rendement.⁷¹ Cette méthode consiste en la condensation du chlorure du diazonium de l'aniline *para*-substitué avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium à température ambiante pour donner l'hydrazone (Schéma 54).

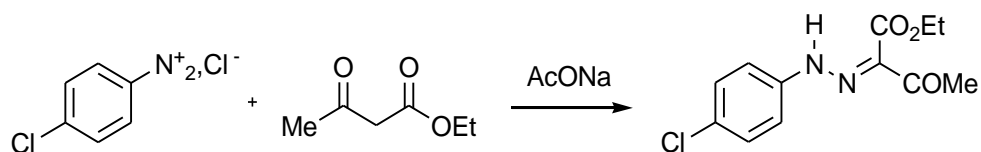


Schéma 54

⁶⁹ D. A. Bowack, A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1905**, 87, 1859.

⁷⁰ R. Huisgen, H. Koch, *J. Ann. Chem.* **1955**, 591, 200.

⁷¹ B. Sharp, C.S. Hamilton, *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, 68, 588.

Ainsi, le composé obtenu traité par le brome ou le chlore en milieu acide acétique, conduit à l'hydrazone α -halogénoglyoxylate d'éthyle précurseur de la *N*-aryl-*C*-éthoxy-carbonyl-nitrilimine (Schéma 55).

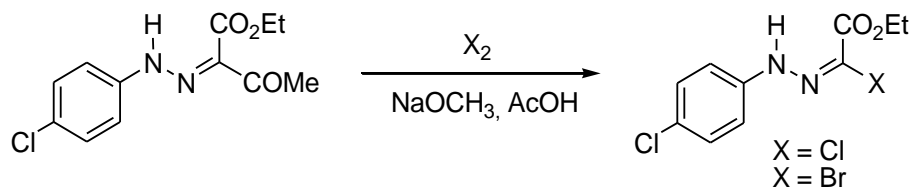


Schéma 55

IV. RÉACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE DE L'EUGÉNOL AVEC LA *N*-ARYL-*C*-ÉTHOXY-CARBONYLNITRILIMINE

Dans le cadre de la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques à partir de l'eugénol, nous avons réalisé des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire avec le dipôle *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonitrilimine. Nous avons utilisé différents dipôles préparés précédemment pour obtenir des dérivés pyrazoliques selon le schéma ci-dessous :

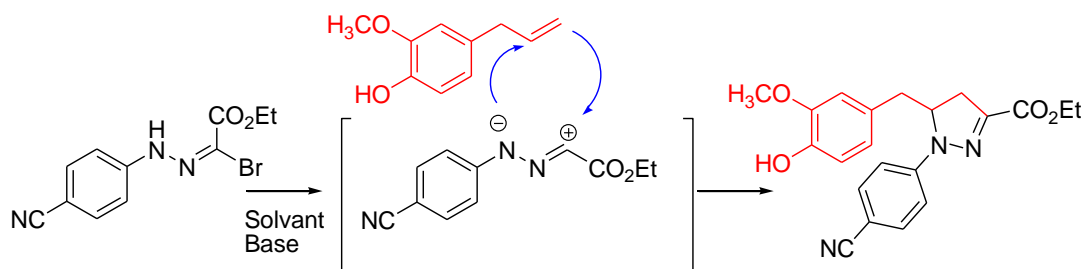


Schéma 56

Malgré les problèmes de réactivité rencontrés dans des travaux antérieurs avec le composé **12**, dus à la présence de la fonction phénol, nous avons procédé, selon la réaction 1,3-dipolaire, à la condensation du 4-allyl-2-méthoxyphénol avec le *N*-aryl-*C*-éthoxycarbo-nitrilimine à reflux dans différents solvants (THF, Xylène ou Toluène) pendant 20 heures. Après plusieurs essais la réaction 1,3-dipolaire a été vouée à l'échec.

Nous avons obtenu un produit intermédiaire, dû vraisemblablement à une réaction secondaire. Seule la réaction de l'attaque de l'amine sur le carbone d'allyle ou peut être la réaction de la *O*-alkylation peut mener à ce type de produits secondaires (Schéma 57). Les résultats des essais de cette réaction sont résumés dans le tableau 6.

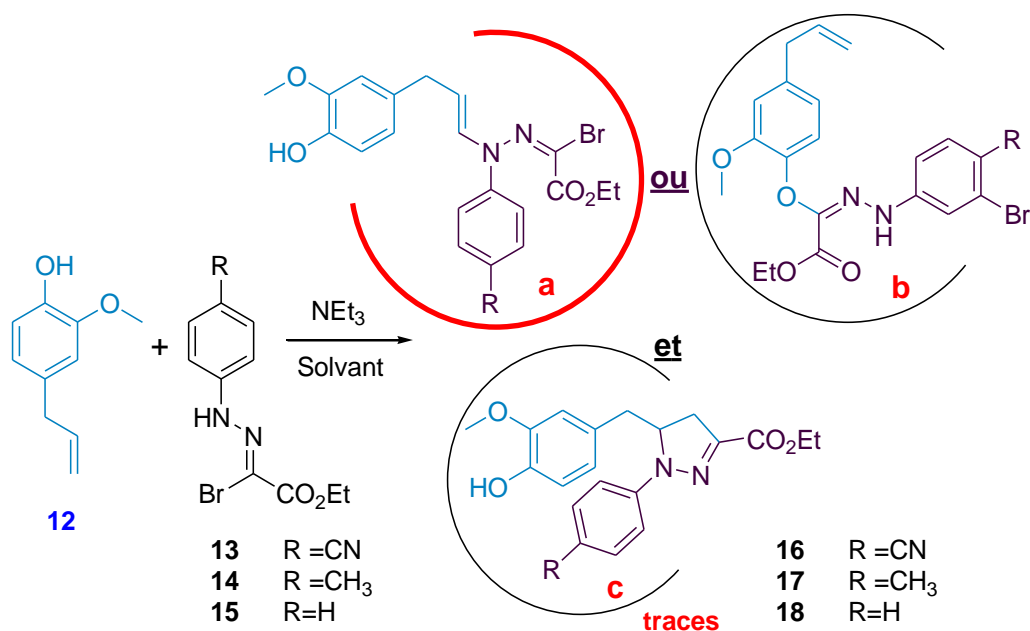


Schéma 57

Tableau 6 : Condensation du 4-allyl-2-méthoxyphénol avec *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonyl nitrilimine à reflux dans différents solvants

Produits	Rdt (%)			
	16a ou 16b	17a ou 17b	18a ou 18b	18c
THF	36 %	21 %	25 %	traces
Toluène	57 %	30 %	40 %	traces
Xylène	29 %	12 %	9 %	traces

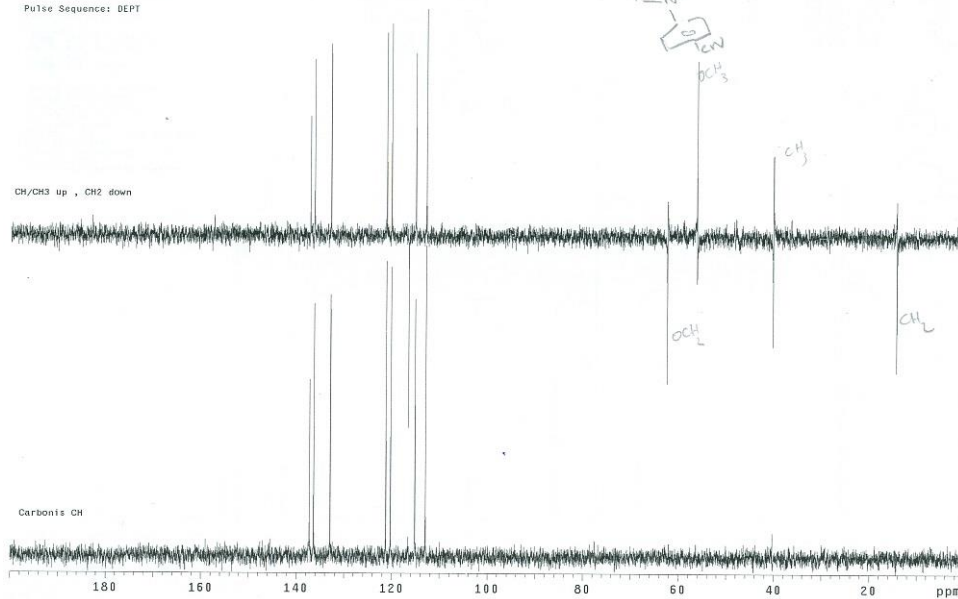
Tous les produits après purifications par chromatographie sur colonne de silice, ont été analysés et identifiés par des méthodes physicochimiques et spectrales (Pf, RMN 1H, 13C et Masse).

À notre surprise, la réaction avec le dipôle nitrilimine **13** n'a pas donné le produit pyrazolique escompté **16c**. Nous avons obtenu un produit secondaire **16a** ou **16b**, dus vraisemblablement, soit à l'attaque directe du phénol sur le carbone substitué par le brome, soit par l'attaque nucléophile de l'amine secondaire sur la fonction allyle, avec des rendements moyens (voir schéma). Par contre, le produit pyrazolique **18c** recherché, dû à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, est obtenu seulement sous forme des traces.

UNITAT DE RMN D ALT CAMP
 SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

 C13 / DEPT / Gemini-300A
 cdc13/Temp: 25C /N reg: N-PCB100610173007
 Usuari: mdp / Mostra: mksh75b
 Nom: SALMA HAMRI
 Data:11/06/10 / Sist automatic

 Pulse Sequence: DEPT

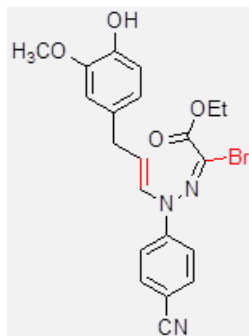


UNITAT DE RMN D ALT CAMP
 SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pul / Gemini-300A
 cdc13/Temp: 25C /N reg: D-PCB010610161604
 Usuari: mdp / Mostra: mksh75b
 Nom: SALMA HAMRI
 Data:01/06/10 / Sist automatic

 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: cdc13
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Sample #13, user mdp
 File: 1302
 GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.000 sec
 Width 4800.7 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 300.045 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 32768



INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2322.264	7.740	26.6
2	2320.506	7.734	26.1
3	2300.873	7.668	28.7
4	2178.678	7.261	68.4
5	2121.831	7.072	24.9
6	1273.509	4.244	41.6
7	1266.193	4.220	40.1
8	1142.525	3.806	152.5
9	379.474	1.265	45.4
10	372.441	1.241	85.3
11	365.118	1.217	39.6
12	-0.000	-0.000	34.6

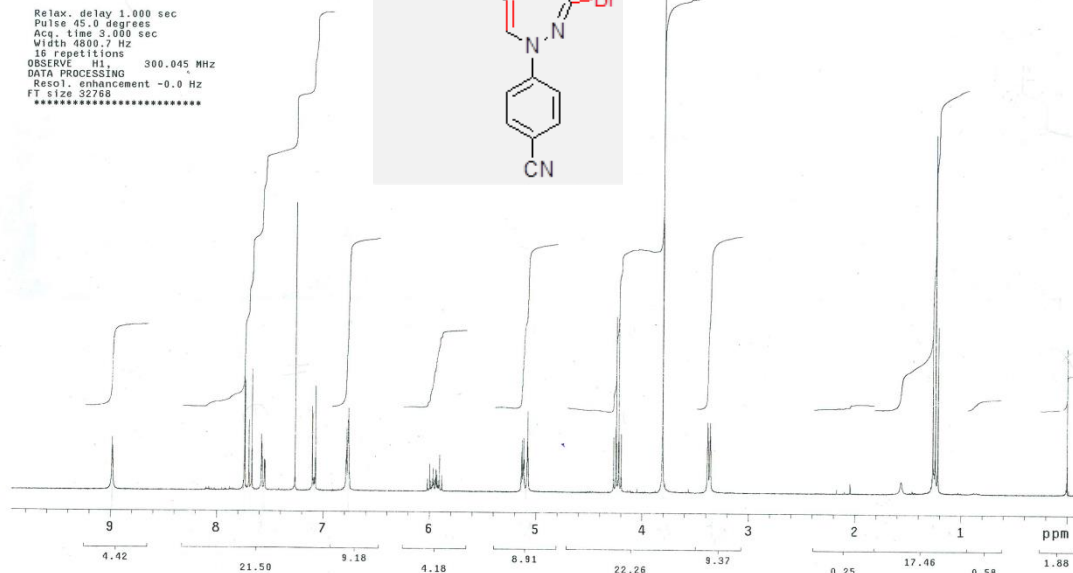


Figure 11a : Spectre RMN ¹H et ¹³C (DEPT-135 et DEPT-90) du composé 16a.

File : C:\msdchem\1\DATA\DIP2213.D
 Operator :
 Acquired : 4 Jun 2010 11:50 using AcqMethod JBASTIDA.M
 Instrument : 5973 MS-DIP
 Sample Name: MK SH75 B
 Misc Info :
 Vial Number: 1

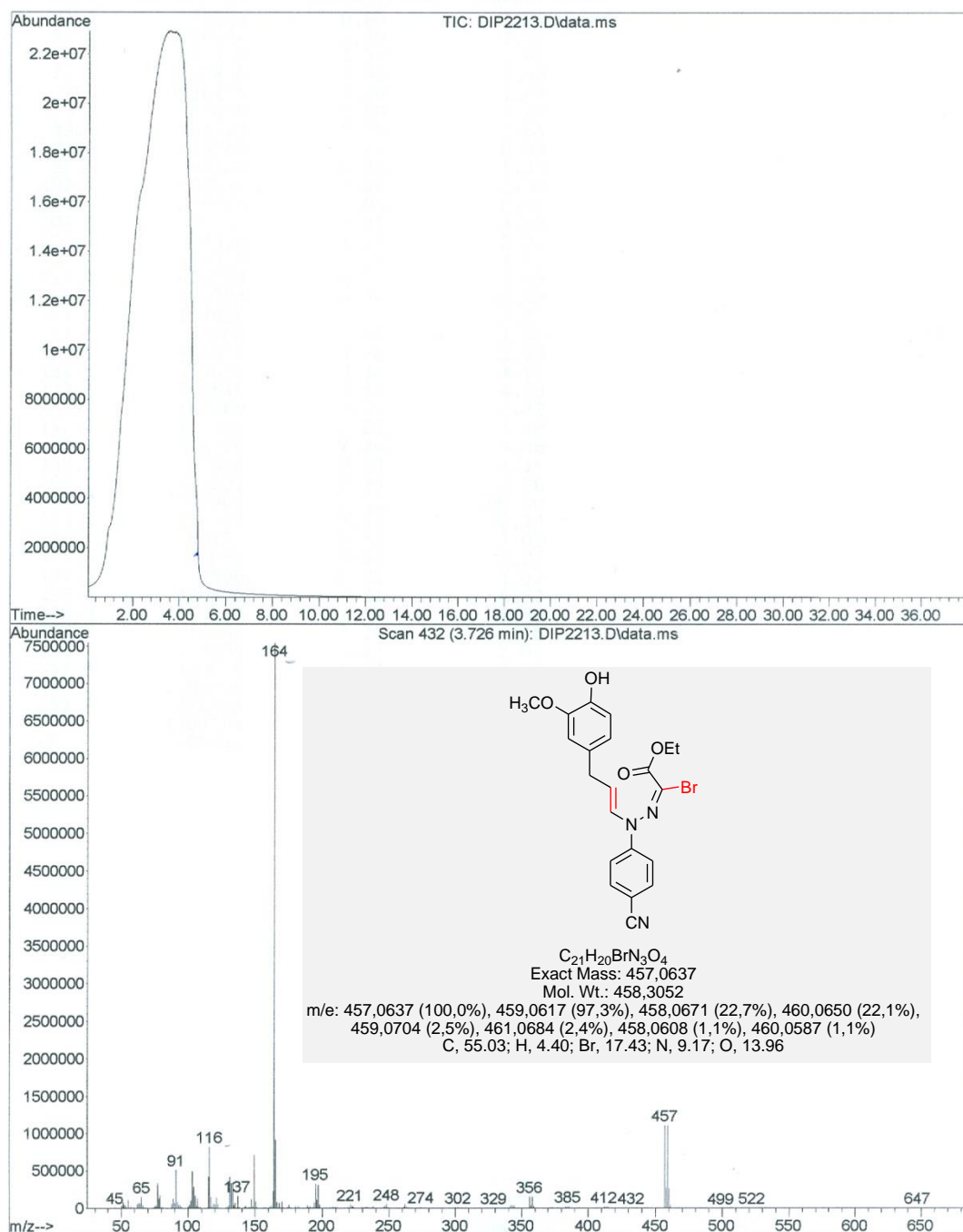


Figure 11b : Spectre de Masse du composé **16a** « pic moléculaire à 457 g/mol »

D'après l'étude des spectres RMN 1H et ^{13}C du produit secondaire obtenu, nous pouvons dire qu'il s'agit probablement du composé ouvert **16a** dont le spectre de masse présente un pic moléculaire à 457 g/mol (Figure 11b), confirmant la présence d'un

atome de brome. En plus, le spectre RMN ¹H, présente deux doublets, qui raisonnent vers 7,1 ppm et 7,7 ppm, caractéristiques des noyaux aromatiques *para*-substitués. Par conséquent, nous affirmons que l'atome de brome ne peut être porté que par le carbone de l'imine. Nous avons ainsi exclu le cas de la substitution de l'amino-nitrile par l'halogène brome lors de la préparation du dipôle 1,3.

D'après ces données, la réaction d'*O*-alkylation nous nous a semblé impossible malgré l'apparition d'un pic ambigu, d'après le DEPT-135 du C13 vers 116 ppm. D'après la figure ci-dessus, le DEPT-90 du spectre RMN du ¹³C, donne 7 pics dû au signal du carbone (CH), correspondant à la double liaison Carbone-Carbone. Ce qui laisse prétendre l'obtention de la structure ouverte **16a**.

L'obtention du composé **16a** ouvert laisse suggérer un mécanisme différent de celui décrit dans la littérature, et cité précédemment, par le groupe de Huisgen,⁶²⁻⁶⁴ faisant intervenir l'intermédiaire réactionnel, préparé *in situ*, le nitrilimine. L'explication de l'obtention de ce produit **16a** acyclique ne peut se faire que par attaque nucléophile de l'halohydrazone sur la double liaison carbone-carbone de l'allyle (Schéma 57).

Très peu de travaux ont été réalisés, dans la littérature, sur des réactions de cycloaddition dipolaire avec des dipôlarophiles ayant des groupes fonctionnels allyliques ou vinyliques.⁷² Ainsi, nous avons fait quelques tentatives nécessaires pour optimiser la réaction de cyclisation sur le composé **16a** ouvert. Tous nos essais pour l'obtention du noyau pyrazole (cyclisation) ont été soldés par des échecs, nous avons récupéré soit la totalité du produit de départ, soit des produits de dégradations.

Nous nous sommes résignés à abandonner cette réaction de cyclisation avec le dipôle 2-bromo-2-(2-(4-cyanophenyl)hydrazono)acétate d'éthyle **13**. En revanche, l'utilisation d'un dipôle où le groupement attracteur R = Cl a favorisé la formation du cycle pyrazolique souhaité (Schéma 58).

⁷² (a) N. M. M. Moura, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, B. Röder, J. A. S. Cavaleiroa, *ARKIVOC* **2010**, v, 24. (b) A. S. Shawali, T. A. Farghaly, A. I. R. Aldahshoury, *ARKIVOC* **2010**, ix, 19.

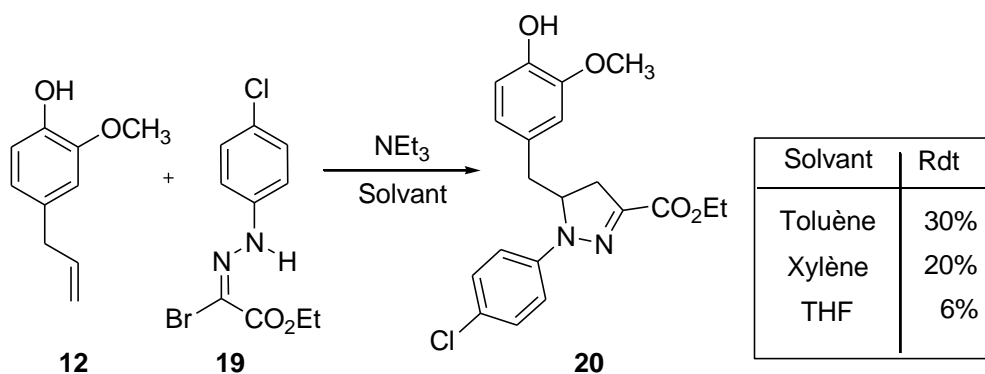


Schéma 58

Des travaux ultérieurs seront réalisés au laboratoire, afin de confirmer et de compléter cette étude. Nous comptons aussi à **développer d'autres types de réactions permettant, cette fois-ci, la préparation des produits escomptés sans ambiguïté et d'une manière plus commode.**

CONCLUSION

En conclusion, il nous a été possible dans ce chapitre, de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de posséder une activité biologique potentielle, grâce aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Cependant, nous avons rencontré un problème d'accès aux composés cycliques pyrazoliques souhaités. Cela est dû vraisemblablement à la base faible utilisée, le triéthylamine, qui a favorisée l'attaque directe de l'amine du dipôle sur le carbone le moins substitué de l'allyle.

Nous avons confirmé qu'il n'y a pas eu l'élimination de l'atome du brome par attaque successive du 2^{ème} Carbone de la double liaison carbone-carbone pour aboutir à la formation du noyau pyrazolique. Les essais de cyclisation des dérivés bromés ont voués à l'échec. En revanche, l'utilisation du dipôle *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonitrilimine substitué par un groupement attracteur, comme le Chlore, conduit à la formation de ce cycle pyrazolique attendu.

DEUXIEME PARTIE

Préparation des Hétérocycles Oxygénés

Chapitre I

Préparation de l'Acide Ellagique

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités sur le cancer

Le terme de cancer regroupe plus d'une centaine de maladies liées à une prolifération cellulaire anormale pouvant affecter la plupart des tissus de l'organisme. Si cette prolifération se produit sans destruction des tissus environnants ni dissémination dans l'organisme, on parle de tumeur bénigne. Si, au contraire, les cellules anormales envahissent les tissus voisins et migrent vers des zones plus éloignées pour y former des métastases, il s'agit d'une tumeur maligne.⁷³

Malgré les progrès réalisés au cours des vingt-cinq dernières années dans la prévention, le dépistage et l'efficacité des traitements, le cancer constitue aujourd'hui la deuxième cause de mortalité dans l'ensemble des pays développés après les maladies cardiovasculaires. L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que le cancer tue environ six millions de personnes chaque année dans le monde (soit 12% des décès) et qu'en 2020 il y aura 20 millions de nouveaux cas par an dont plus de 70% dans les pays en voie de développement.⁷⁴

Des hommes et des femmes de tout âge développent des cancers, et une grande variété d'organes sont affectés. Les facteurs responsables des cancers sont nombreux : ils peuvent être d'origine interne (facteurs héréditaires, hormonaux) ou externes (virus, exposition à des produits chimiques, des rayonnements). Ces facteurs peuvent agir de concert ou séquentiellement pour initier ou favoriser la cancérogenèse.⁷⁵ Dans les pays développés, les principaux cancers sont liés à l'alimentation (responsable de 35% des décès par cancer en France), à l'alcool (12% des décès) et au tabac (22% des cancers mortels en France et 35% aux Etats-Unis).⁷⁶⁻⁷⁷

L'augmentation continue du nombre de cas de cancer a également un coût économique très élevé ; l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis (NCI) l'estime à 107 milliards de dollars pour la seule année 1998.

⁷³ A. Korolkovas, in *Essentiels of Medicinal Chemistry*, J. Wiley and sons **1988**, 870.

⁷⁴ J. Rennie, R. Rusting, *Pour la Science* **1996**, 229, 30-32.

⁷⁵ C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed; Engl.* **1998**, 37, 2014.

⁷⁶ C. Hill, F. Doyon, H. Sancho-Garnier, in *Epidémiologie des cancers*, Médecine-Sciences, Flammarion **1997**, 7.

⁷⁷ D. Trichopoulos, F. Li, D. Hunter, *Pour la Science* **1996**, 229, 56

I.1.1. Mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse⁷⁸

Chaque type de cancer présente des propriétés singulières mais tous les types de tumeurs sont engendrés par des mécanismes communs :

La cancérogenèse débute lorsqu'une cellule saine subit une mutation génétique qui va entraîner une modification de son programme de réplication. Deux classes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. En effet, les proto-oncogènes stimulent la croissance cellulaire tandis que les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations d'un certain nombre de ces gènes suffisent à provoquer une prolifération cellulaire incontrôlée à l'origine du cancer. Les hyperactive de la protéine pour laquelle ils codent. Au contraire, les gènes suppresseurs de tumeurs contribuent à l'apparition du cancer quand ils sont inactivés par des mutations : la protéine qui inhibe la division cellulaire n'est pas produite ou n'est pas fonctionnelle et la cellule prolifère sans restriction.

La cellule ainsi modifiée et sa descendance conservent une architecture et une capacité fonctionnelle qui permet leur pérennité, mais la division cellulaire s'effectue de manière excessive (phase d'hyperplasie). De nouvelles mutations confèrent alors aux cellules cancéreuses une taille et une orientation anormale (phase de dysplasie). Les modifications génétiques nouvelles peuvent aboutir à un cancer *in situ* (les cellules tumorales ne sont alors pas capables de franchir les limites du tissu dans lequel elles ont pris naissance) ou à un cancer invasif lorsque la tumeur envahit les tissus sous-jacents et atteint la circulation sanguine. La connaissance des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse a permis d'élaborer des thérapies visant à enrayer la maladie à différents stades de son évolution.

I.1.2. Les traitements du cancer⁷⁹

Le diagnostic précoce et le dépistage permettent d'obtenir les meilleurs résultats en matière de guérison. La plupart des traitements anticancéreux actuels visent à combattre la prolifération cellulaire incontrôlée des cellules tumorales, l'invasion des tissus sains et la formation de métastases. Cinq modes de traitement de cancer sont employés et sont utilisés seuls ou en association :

⁷⁸ R. Weinberg, *Pour la Science* **1996**, 229, 34-42

⁷⁹ S. Hellman, E. Vokes, *Pour La Science* **1996**, 229, 86.

La chirurgie, premier type de thérapie utilisée contre le cancer, est adaptée dans le cas de tumeurs solides localisées mais ne peut pas être utilisée dans des zones vitales comme certaines parties du cerveau. L'ablation de la tumeur ou des tissus lésés présente des inconvénients : l'élimination de la masse tumorale s'accompagne souvent de la destruction d'une partie du tissu sain environnant, perturbant ainsi le fonctionnement des organes.

La radiothérapie est fréquemment utilisée en complément de la chirurgie. Par cette méthode, des rayons X et Y (émis par une source externe ou par des petites sources radioactives implantées) irradient la tumeur. La radiothérapie agit soit en créant des lésions suffisantes pour tuer directement les cellules, soit en induisant le suicide de la cellule que l'intervention chirurgicale, elle ne tue pas toutes les cellules tumorales et n'est pas adaptée dans le cas de cancers métastasés.

L'endocrinothérapie est utilisée pour les cancers affectant des organes dont le fonctionnement est hormone-dépendant (sein, prostate). Le principe consiste à injecter dans l'organisme des substances inhibitrices de la production hormonale (par exemple des anti-estrogènes dans le cas du cancer du sein) de façon à obtenir un dérèglement du cycle de production des cellules tumorales régulées par le même type d'hormones.

L'immunothérapie ⁸⁰ fait appel au système immunitaire qui est chargé d'inhiber le développement cancéreux. Les cancérologues ont testés des cytokines qui comprennent les interférons, les interleukines et le facteur nécrosant des tumeurs ou TNF; ces molécules sont des protéines qui orchestrent la défense immunitaire.

La chimiothérapie, administration d'agents anticancéreux dans l'organisme, s'est révélée être un moyen de traitement efficace face à des maladies telles que le cancer des testicules, les leucémies, les lymphomes ou encore dans le cas de tumeurs malignes. Cependant, les antitumoraux utilisés cliniquement manquent de sélectivité. Détruisant de nombreuses cellules saines, ils entraînent d'importants effets secondaires (anémie, diarrhée, nausées, vomissements, alopecie, toxicité cardiaque...) et engendrent un phénomène de résistance pléiotropie (MDR: Multi Drug Résistance) conduisant à une inefficacité du traitement. Dans beaucoup de cas l'association de plusieurs thérapies évoquées précédemment fournit des résultats supérieurs à ceux obtenus avec un traitement unique.

⁸⁰ L. Old, *Pour La Science* **1996**, 229, 106.

La combinaison chirurgie-radiothérapie suivie d'une chimiothérapie a permis, par exemple, l'augmentation du taux de guérison dans le cas de cancer du sein, de cancer colorectaux et de quelques cancers de la moelle et des os.

I.2. Généralités sur l'Acide Ellagique

L'acide ellagique est un composé polyphénolique naturel on le trouve dans des fruits et de légumes tels que châtaignes, fraises, grenades, canneberges etc. et d'autres constituants diététiques qui protègent contre la carcinogenèse induite par des produits chimiques chez les rats.⁸¹ Il possède beaucoup d'activités antioxydants, anticancéreuses, anti-inflammatoires et anti-hyperlipidémiques dans un éventail d'essais biologiques et peut avoir aussi d'autres propriétés préventives.⁸²

L'acide ellagique empêche également la prolifération des cellules de cancer *in vitro* avec un mécanisme inconnu. L'acide ellagique évite le déclenchement de mutations qui pourraient ouvrir la voie à l'apparition d'un cancer. Aussi l'acide ellagique a la capacité à inhiber les protéines VEGF et PDGF, qui sont nécessaires pour la formation du réseau sanguin des tumeurs.⁸³

L'acide ellagique, qui peut être extrait à partir des fruits, possède plusieurs propriétés antioxydantes qui sont identifiées et citées dans la littérature. Bien que l'acide ellagique ait des propriétés pharmacologiques intéressantes, peu de travaux concernant sa synthèse ont été publiés.

II. PREPARATION DE L'ACIDE ELLAGIQUE

L'acide ellagique a été préparé, pour la première fois, en chauffant l'acide gallique avec l'acide arsénique ou l'oxyde d'argent. Plus tard d'autres agents oxydants tels que le persulfate d'iode ou de potassium ont été utilisés. D'autre synthèse à partir de l'acide gallique ou de l'acide gallique méthylique a donné l'acide ellagique avec des rendements de 16% et 1% respectivement.⁸⁴

⁸¹ H. Young-Hun, Z. Wenguang, D. S. Gary, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1402

⁸² Y. Zhang, D. L. Dewitt, S. Murugesan, M. G. Nair, *Chem. Biodiv.* **2004**, *1*, 426

⁸³ (a) N. P. Seeran, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 630. (b) Labrecque, S. Laruy, A. Chapus, S. Mihoubi, Y. Durocher, R. Béliveau, *Carcinogenesis* **2005**, *26*, 821.

⁸⁴ C. Graebe, *Ber.* **1903**, *36*, 212

Notre but réside en la mise au point d'une méthode de synthèse totale permettant d'accéder à l'acide ellagique avec un meilleur rendement global. Pour accéder à cet acide ellagique, nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse représentée par le schéma rétrosynthétique ci-dessous :

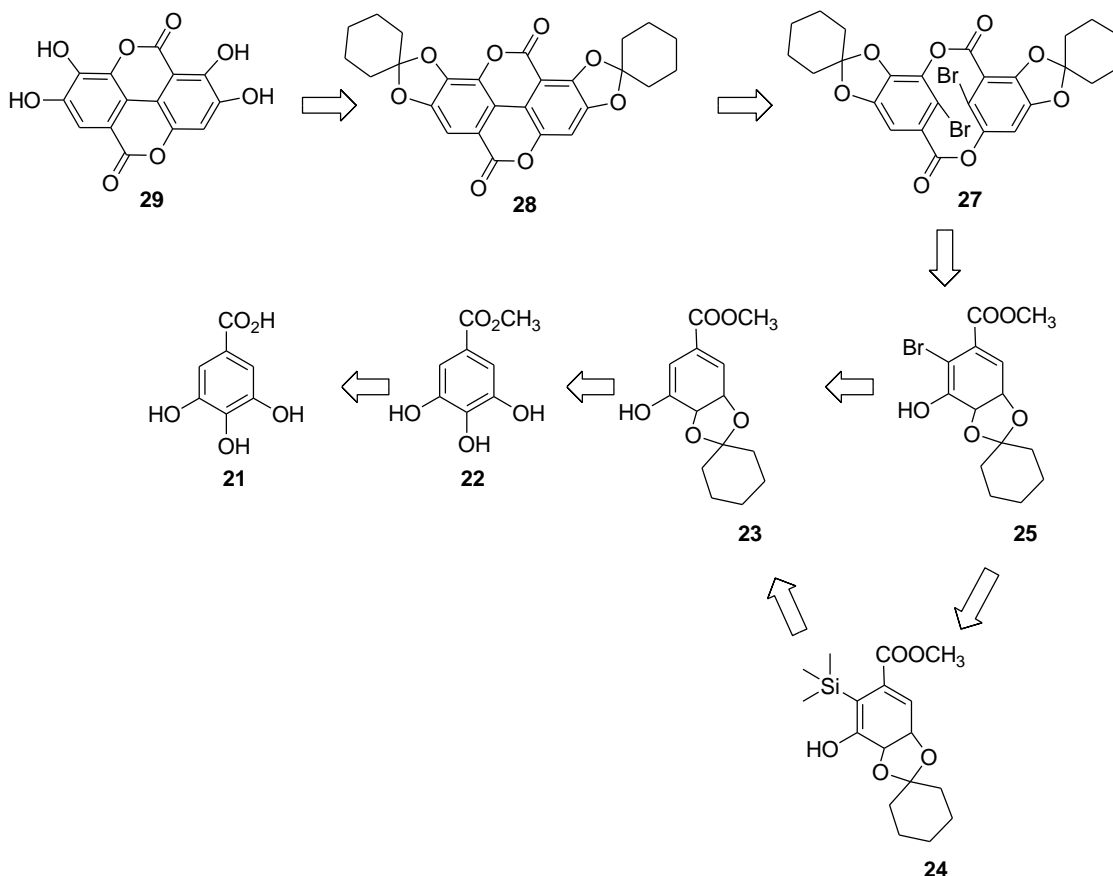


Schéma 59

II.1. Préparation du méthyl 3,4,5-trihydroxybenzoate **22**

La synthèse de l'acide ellagique a débuté par la préparation du méthyl-3,4,5-trihydroxybenzoate. Nous avons utilisé la méthode d'alkylation de l'acide gallique avec l'iodométhane en présence du carbonate de sodium (CaCO_3) à température ambiante pendant 4 jours. Cette méthode conduit au produit **22** avec un rendement faible de 31%.

Cependant l'estérification de l'acide gallique dans le méthanol à température ambiante pendant 24 h, conduit quantitativement à l'ester désiré **22** (schéma **60**).

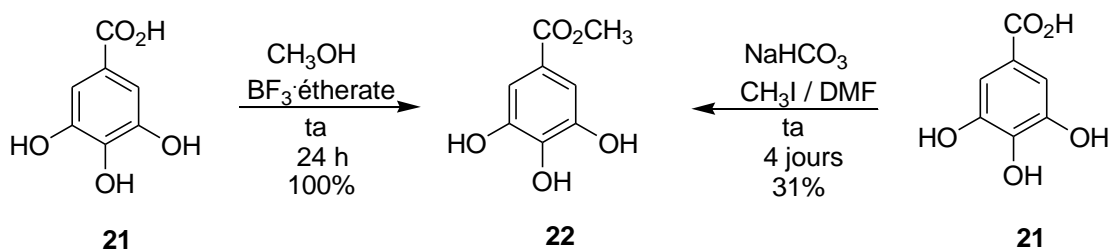


Schéma 60

II.2. Protection du gallate méthylique par la cyclohexanone

La présence d'une fonction hydroxyle sur un cycle benzénique rend possible de nombreuses transformations chimiques. Parmi celles-ci, la désaromatisation de ces composés phénoliques nucléophiles conduit à la formation de cyclohexadiénones qui constituent de précieux synthons pour la synthèse de divers produits naturels.

Comme les alcools benzyliques s'oxydent facilement avec d'excellents rendements, il est nécessaire de procéder à la protection des fonctions alcools, afin d'augmenter leurs stabilité et la solubilité dans les solvants organiques.

Nous avons choisi pour protéger les fonctions hydroxyle de notre produit gallate méthylique **22**, la cyclohexanone en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), à reflux du toluène pendant 24 h. Ce qui nous a permis l'obtention du composé **23** avec un rendement acceptable de 40%. (Schéma 61).

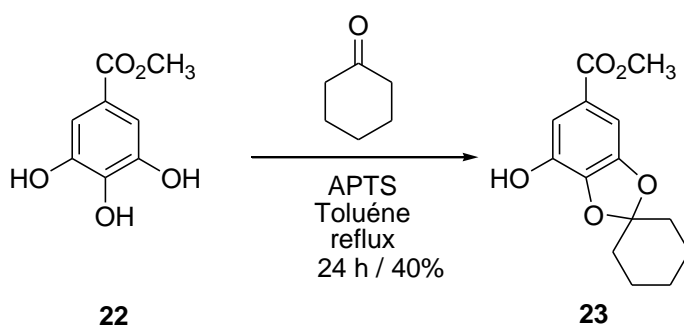


Schéma 61

II.3. Préparation du dérivé silylé 24

La fonctionnalisation régiosélective des cycles aromatiques constitue l'un des problèmes fondamentaux lors de la synthèse de nombreux composés. Parmi les techniques les plus employées actuellement, nous allons nous intéresser à la génération régiosélective d'espèces organométalliques qui peuvent être engagées dans des réactions très diverses telles que l'halogénéation, l'alkylation, l'acylation et le couplage croisé catalysé par des métaux de transition.

Compte tenu du caractère ionique de la liaison carbone-lithium, les organolithiens sont très réactifs *vis-à-vis* d'une large gamme d'électrophiles. Leur génération en série aromatique et hétéroaromatique a été très étudiée,^{85,86} et continue de susciter de nombreuses recherches de méthodes spécifiques de lithiation régiosélective. Depuis les premiers travaux de Wittig et Gilman,^{87,88} suivis par ceux de Hauser,⁸⁹ cette réaction constitue aujourd'hui une méthode de choix pour la synthèse régiosélective de cycles aromatiques et hétéro-aromatiques poly-fonctionnalisés.⁹⁰

La réaction d'*ortho*-métallation consiste en l'arrachement, à l'aide d'une base forte (généralement des alkyllithiens ou amidures de lithium), d'un proton aromatique situé en *ortho* d'un groupe directeur (GD). L'intermédiaire lithien peut ensuite réagir avec un électrophile (Schéma 62).

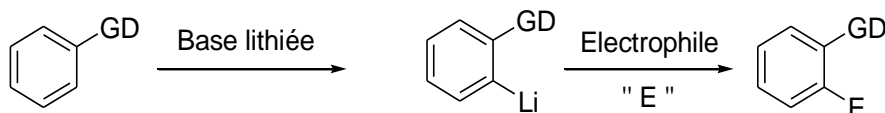


Schéma 62

⁸⁵ (a) A. Godard, F. Marsais, N. Plé, F. Trécourt, A. Turck, G. Quéguiner, *Heterocycl.* **1995**, *40*, 1055. (b) F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059. (c) A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489. (d) M. Schlosser, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161. (e) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* 2008, *37*, 595. (f) P. Gros, Y. Fort, G. Quéguiner, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4791.

⁸⁶ (a) M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*; Wiley. Ed.; New York, **2002**. (b) M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

⁸⁷ (a) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *61*, 109. (b) H. Gilman, J. W. Morton, *Organic Reactions* (New York) **1954**, 258.

⁸⁸ (a) G. Wittig, U. Pockels, H. Droge, *Ber.* **1938**, *71B*, 1903. (b) G. Wittig, G. Fuhrman, *Ber.* **1940**, *73*, 1197.

⁸⁹ W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853

⁹⁰ (a) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, *Synthesis* **1983**, 957. (b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (c) L. Green, B. Chauder, V. Snieckus, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1453.

Cette méthode a permis de fonctionnaliser des cycles aromatiques puis hétéroaromatiques π -excédentaires tels que le furane, le pyrrole et le thiophène.⁹¹ Par la suite, la réaction d'*ortho*-métallation a été étendue aux cycles aromatiques π -déficients tels que les quinoléines,⁹² les pyridines, les triazines,⁹³ les diazines et les benzodiazines.⁹⁴

Le traitement de l'intermédiaire acétal **23**, préparé précédemment, avec le diisopropylamide de lithium (LDA) et chlorure de triméthylsilyle à -78 °C dans le tétrahydrofurane (THF) pendant 14h, a permis d'isoler le composé **24** silylé sélectivement en position 6 avec un rendement de 70%. (Schéma 63).

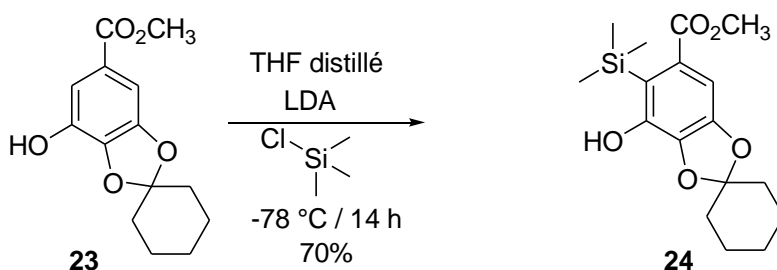


Schéma 63

II.4. Préparation du dérivé bromé 25

Les composés carbonylés bromés en alpha de la fonction cétone sont des intermédiaires organiques intéressants et utiles. Plusieurs méthodes telles que la bromation des composés carbonylés en utilisant le brome ou le NBS ont été appliquées pour la préparation de ce type de composés (Schéma 64).⁹⁵

Le tableau 7 illustre quelques exemples de l'addition du brome sur les cétones α , β -insaturées.

⁹¹ (a) S. Gronowitz, F. Torbjörn, *Chem. Het. Compd.* **1992**, *44*, 257. (b) J. Lomas, A. Adenier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, 1264.

⁹² G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Advances in Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187.

⁹³ F. Marsais, P. Breant, A. Ginguene, G. Quéguiner, *J. Organometallic Chem.* **1981**, 216, 139.

⁹⁴ (a) N. Plé, A. Turck, G. Quéguiner, B. Glassl, H. Neunhoeffler, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 583. (b) G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 615. (c) O. B. Familoni, *Synlett* **2002**, 1181.

⁹⁵ K. Li, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5823.

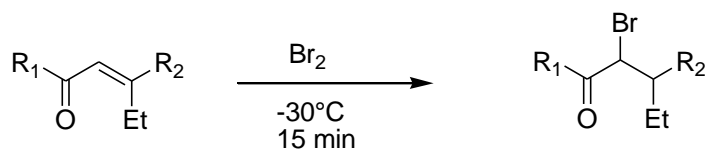


Schéma 64

Tableau 7 : Bromation des composés carbonylés

Entrée	Produit de départ	Produit obtenu	Rdt (%)
1			99
2			86
3			65
4			60
5			82

L'utilisation de Br_2 favorise l'oxydation du phénol donc ce qui nous a obligés à utiliser le NBS, dans notre cas. Ce dernier qui est un agent de l'alpha-bromation, meilleur en termes de disponibilité et en termes de facilité de la manipulation, est maintenant employé de plus en plus pour l'alpha-bromation des composés carbonyliques. La bromation du composé silylé **24** préparé précédemment a permis d'isoler le dérivé bromé **25a** seul, avec un rendement de 30% (Schéma 65).

Alors que la bromation du composé **23** non silylé, réalisée dans différentes conditions (tableau 8) conduit au composé **25a**, avec des rendements différents, à côté des composés **25a** et **25b** (Schéma 66).

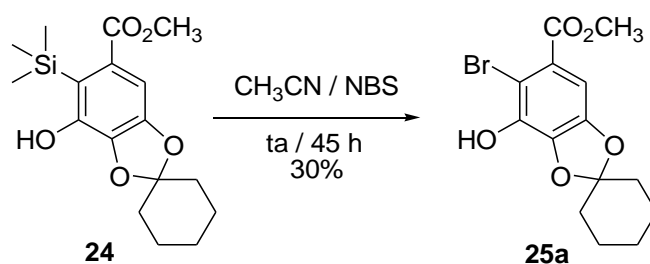


Schéma 65

Le meilleur résultat est obtenu en utilisant le *N*-bromosuccinimide dans le méthanol à température ambiante pendant 17 h. Le produit est isolé avec un rendement de 85% (Tableau 8 entrée 2) accompagné du produit **25b** mono-bromé en position 2 (Schéma 66).

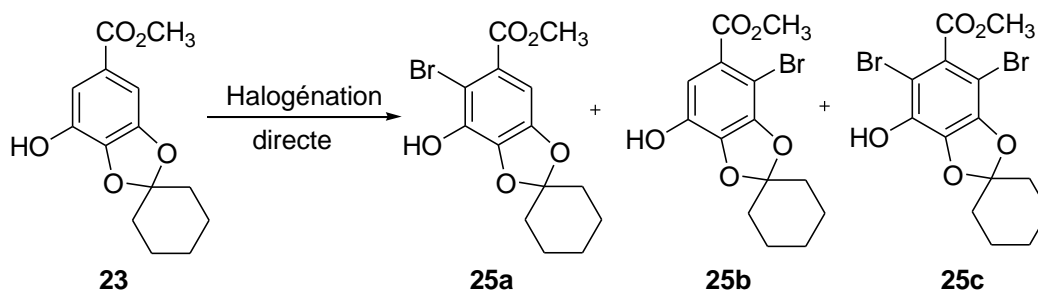


Schéma 66

Tableau 8 : Halogénéation de l'acétal 23

Entrée	Conditions	Temps (h)	Rendements (%)		
			25a	25b	25c
1	CH ₃ CN/NBS	24	25	---	60
2	CH ₃ OH/NBS	17	85	12	---
3	NBS / ta	4	41	---	---

II.5. Préparation du produit d'estérification intermoléculaire 26

Lorsque nous avons essayé la dimérisation de l'acétal **25** bromé dans le DMF, en utilisant 1-HydroxyBenzotriazole Hydraté (HOBt) sous micro-ondes, dans différentes conditions de la réaction (130°C / 200W / 20min), nous avons obtenu le produit **26** seul, dû à une mono transestérification avec un rendement faible de 11% (Schéma 67).

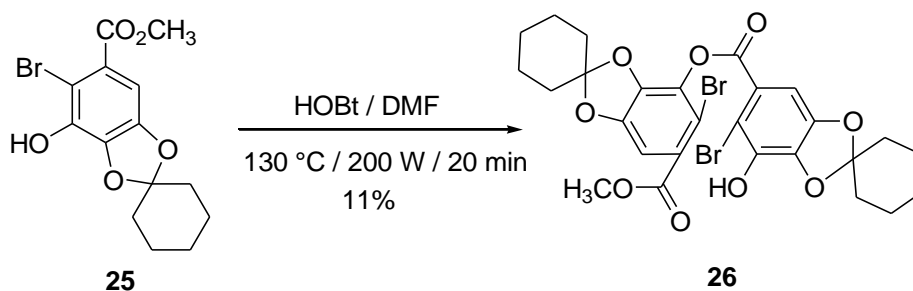


Schéma 67

Toutes les tentatives de prolongation du temps de réaction, dont l'objectif d'augmenter le rendement et/ou favoriser une deuxième trans-estérification, sont couronnées par un échec et conduisent à la dégradation du produit de départ **25**.

II.6. Préparation de la lactone **27**

La transestérification intermoléculaire de deux molécules de bromoester **25** conduit à la formation d'une structure de dimère. Le produit **27** résultant était assez stable pour être isolé et entièrement caractérisé (Schéma **68**). Il est à noter que l'utilisation de HBOt dans le DMF nous a permis d'isoler et d'identifier le composé **26** résultant d'une mono-transestérification comme mentionné précédemment.

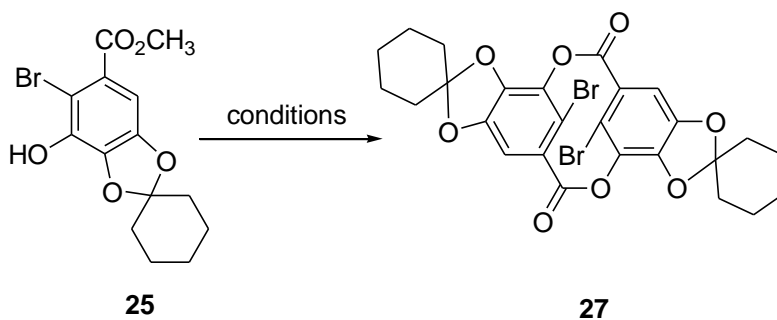


Schéma 68

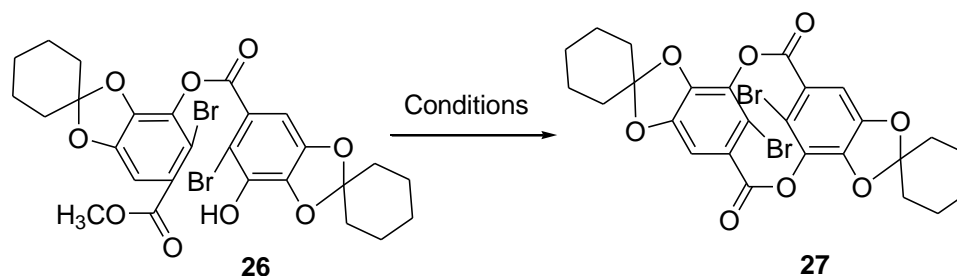
Dans le processus de démérisation du bromoacétal **25**, plusieurs conditions ont été examinées comme décrit dans la littérature. Le dimère désiré **27** est obtenu seulement avec un rendement moyen de 50%. En portant à reflux l'ester bromé dans le THF en présence du chlorure de zinc, et en utilisant le diméthylaminopyridine comme base (Tableau 9, entrée 8).

Tableau 9 : Trans-estérification intermoléculaire de deux molécules de bromoester **25**

Entrée	réactifs	solvant	conditions	Rdt (%)
1	TBAF / (Bu) ₄ NH ₄ ⁺ F ⁹⁶	DMF	MW (200 W, 130 °C, 20 min)	---
2	TBAF ⁹⁷	DMF	MW (200 W, 130 °C, 10 min)	---
3	HBOt ⁹⁸	DMF	MW (200 W, 130 °C, 20 min ×2)	---
4		CH ₃ OH	Reflux (4 jours)	---
5	DMAP / HBOt ⁹⁹	CH ₂ Cl ₂	Reflux (3 jours)	---
6	K ₂ CO ₃ ¹⁰⁰	DMF	Reflux (48 h) (120 °C)	---
7	Na ₂ HPO ₄ / CH ₃ CO ₂ Ag ¹⁰¹	toluène	70-80 °C (3 jours)	---
8	ZnCl ₂ /tamis moléculaire 4Å / DMAP ¹⁰²	THF	Reflux (5 jours)	50

Nous avons également tenté de préparer le produit **27** par cyclisation du produit **26** due à la mono-transestérification (Schéma **69**). Tout d'abord nous avons essayé la transestérification interne en utilisant HOBt/DCC qui favorise ce genre de transformation chimique¹⁰³ (Tableau 10 / entrée 1).

Mais, la réaction ne conduit pas au produit souhaité. Aussi des bases comme *t*BuONa ont été testées sous microondes ou ultrasons, mais ces conditions n'ont pas abouti au produit désiré **27** (Tableau 10 / entrée 3).

**Schéma 69**

D'autres essais sous microonde, sans ajout de base ou de HBOt (Tableau 10 / entrée 2 et 3), n'ont pas non plus conduit au composé attendu.

⁹⁶ K. Bao, W. Zhang, C. Zhang, Y. Qu, L. Tian, L. Wu, X. Zhao, M. Cheng, *Molecules* **2007**, *12*, 2123.

⁹⁷ E. Roulland; E. Bertounesque; C. Huel and C. Monneret, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6769

⁹⁸ D. G. Rivera, O. Pando, R. Bosch, A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6229

⁹⁹ R. Karl Dieter, F. Guo, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 4779

¹⁰⁰ I. Shiina, Y.-j. Takasuna, R.-S. Suzuki, H. Oshiumi, Y. Komiyama, S. Hitomi, H. Fukui, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 5279

¹⁰¹ P.-U. Park, C. A. Broka, B. F. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6205

¹⁰² G. Sabitha, V. Bhaskar, S. S. Sankara Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10207

¹⁰³ M. C. Sheikh, S. Takagi, T. Yoshimura, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7272.

Mais, le traitement avec NaH dans le DMF à 150°C pendant 20h conduit au produit **27** avec un rendement quantitatif. Dans ce cas, la base forme le phénate de sodium correspondant, qui s'additionne sur le groupement carbonyle de l'ester pour conduire au produit **27** désiré. (Tableau 10 / entrée 6).

Tableau 10 : Conditions de cyclisation

Entrée	Réactifs	Solvant	Conditions (°C)	Rdt (%)
1	HOBt/DCC	DMF	MW(130 °C, 200W, 20')	-
2	----	DMF	MW(130 °C, 200W, 20'×2)	-
3	<i>t</i> BuONa	DMF	MW(150 °C, 200W, 20'×2)	-
4	----	DMF	Ultrason : 50 °C (1 h), 80 °C (30 min)	-
5	HBOt	DMF	MW(130 °C, 200W, 20'×2)	-
6	NaH	DMF	150 °C (20 h)	100

II.7. Préparation de l'acide ellagique protégé **28**

Afin de préparer l'acide ellagique protégé **28** à partir de la lactone **27** préparé précédemment (Schéma 70), nous avons opté pour le couplage oxydant de la lactone. Cette méthode de synthèse utilise comme catalyseur le palladium. Le mécanisme des réactions de couplage catalysées par le palladium peut se résumer généralement en quatre étapes successives (**Figure 12**):

- Initiation du cycle catalytique en formant l'espèce catalytique Pd(0)L₂ à partir de sels stables de Pd(0) ou de Pd(II).
- Addition oxydante, étape correspondante à la réaction de l'espèce Pd(0)L₂ avec le réactif (R1-X) pour former l'espèce organopalladiée R1Pd(II).
- Transmétallation mettant en jeu le réactif (R2-M) entraînant une transformation de l'espèce organopalladiée.
- Élimination réductrice permettant l'élimination du palladium et la formation du produit de la réaction.

Le palladium introduit dans le milieu réactionnel peut être au degré d'oxydation (0) (Pd(PPh₃)₄) par exemple, ou de degré (II) (classiquement Pd(OAc)₂). Dans ce dernier cas, il est initialement réduit en palladium (0).

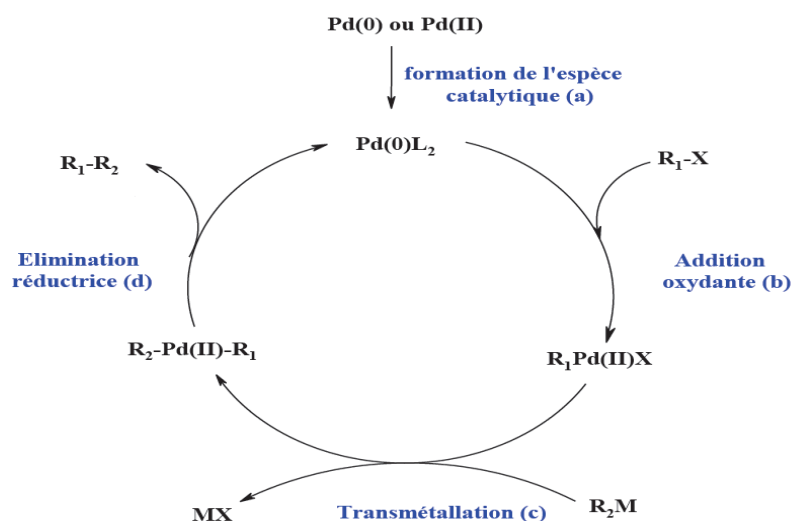


Figure 12 : Mécanisme du couplage avec le palladium

En vue de développer la méthode synthétique efficace pour la préparation de l'acide ellagique, la lactone **27** préparée précédemment, a été engagée dans une réaction catalytique, en examinant différentes conditions. Il a été observé que l'addition de l'iodobenzénediacétate à l'acétate de Pd(II) empêche l'isolement du dimère et le rendement diminue (Tableau 10, entrée 4).¹⁰⁴ Par contre l'utilisation du Pd (0) dans le xylène a donné la dilactone avec 83% de rendement (Tableau 10, entrée 2), et l'utilisation de l'acétate de Pd (II),⁸⁰ sans solvant, en présence de triéthylamine a permis d'obtenir le composé cyclisé avec 87% de rendement (Tableau 11, entrée 3).

Les procédures basées sur l'utilisation du cuivre comme catalyseur ont également permis de réussir la cyclisation avec de bons rendements. Le dimer cyclisé **28** est obtenu avec un rendement de 81% par le couplage d'halogénure de diaryle avec le cuivre à des températures élevés (reflux de xylène), dans des conditions Ullmann classiques (Tableau 8, entrée 1).^{105,106}

Dans ces dernières conditions, comme décrit dans la littérature, dans une première étape du mécanisme de la réaction, des espèces actives Cu-Composés sont formés, ensuite une addition oxydante a eu lieu avec le deuxième équivalent de

¹⁰⁴ M. Sainsbury, *Tetrahedron* **1980**, 36, 3327.

¹⁰⁵ P. E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9.

¹⁰⁶ P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, 613.

l'halogénure, suivie d'une élimination réductrice et la formation simultanée de la liaison carbone-carbone (Figure 13).

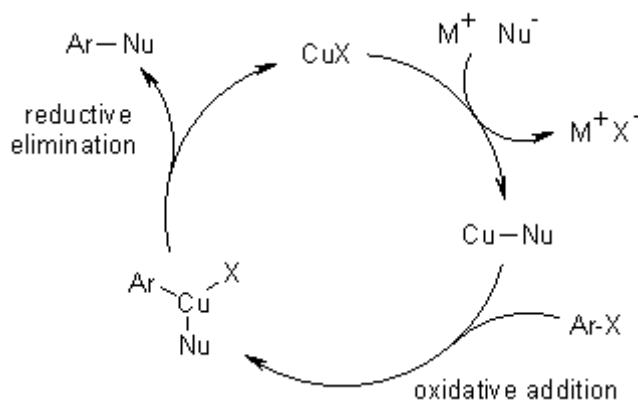


Figure 13 : Mécanisme du couplage avec le cuivre

Nous pouvons conclure que l'utilisation des catalyseurs, à base du palladium ou du cuivre, ont permis la cyclisation 'cross-coupling' du composé **27** en donnant la dilactone **28** avec des rendements presque identiques (Tableau 11).

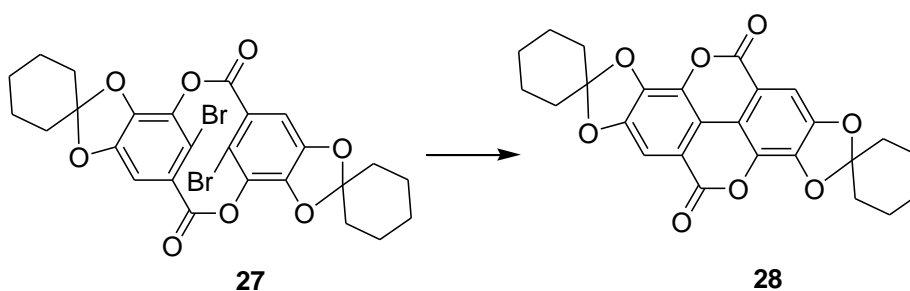


Schéma 70

Tableau 11: Conditions de cyclisation du composé **27**

Entrée	Réactifs	Solvant	Conditions (°C)	Rdt (%)
1	K ₂ CO ₃ / Cu	Xylène	Reflux (5h30')	81
2	HCOONa/Pd-C/NaOH	Xylène / H ₂ O	Reflux (4h)	83
3	Pd (II) acétate	Et ₃ N	110-120	87
4	Pd (II) acétate Iodobenzenediacétate	Et ₃ N	110-120	63
5	Pd (II) acétate	Et ₃ N	110-120 (5 j)	30
6	Pd (II) acétate	DMF	110-120 (5 j)	50

II.8. Préparation de l'acide ellagique 29

Afin d'accéder à l'acide ellagique, l'hydrolyse du **diacétal 28** peut se réaliser rapidement en milieu acide (Schéma 71). Plusieurs co-solvants ont été examinés comme l'éthanol ou le méthanol (Tableau 12 entrée 3 et 4), les deux solvants provoquent l'hydrolyse de la lactone en même temps que l'hydrolyse des groupes acétals. Néanmoins, l'isopropanol permet l'hydrolyse sélective des groupes acétals *vis-à-vis* des lactones (Tableau 12, entrée 2).

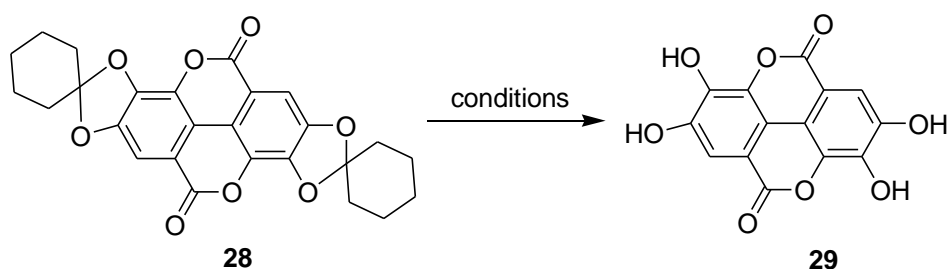


Schéma 71

L'utilisation de HCl sans co-solvant mène à l'hydrolyse non sélective, produisant la dégradation du produit (Tableau 12, entrée 5). L'autre méthode, telle que l'utilisation de NaI avec $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ en présence de l'eau, fournit seulement le produit de départ après 4 jours à température ambiante (Tableau 12, entrée 1).

Tableau 12: hydrolyse de l'acétal **28**

Entrée	réactifs	solvants	conditions	Rendement(%)
1	NaI / $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ / H_2O	CH_3CN	ta (4 jours)	-
2	HCl 1N	Isopropanol	ta (14 h)	93
3	HCl 1N	Ethanol	ta (10 h)	dégradation
4	HCl 1N	Méthanol	ta (7 h)	dégradation
5	HCl 1N	-	ta (4 h)	dégradation

L'acide ellagique est très peu soluble dans l'eau et les solvants organiques et ce comportement rend son identification directe difficile. Le spectre de RMN- ^1H de l'acide ellagique **29** montre seulement un pique dans la zone aromatique, confirmant que l'acide

ellagique est une molécule symétrique. Les données spectroscopiques de RMN (^1H , ^{13}C) et IR sont identiques à ceux décrits dans la littérature.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons mis au point une stratégie de synthèse pour préparer l'acide ellagique avec un rendement global acceptable. Ce dernier possédant des activités multiples à savoir : antioxydantes, anticancéreuses anti-inflammatoires et anti-hyperlipidémiques en plus des propriétés biologiques préventives.

Chapitre II

Synthèse des composés à structure de base 2,3-dihydro -1,4-benzodioxinique

I. INTRODUCTION

L'ensemble du travail de synthèse décrit dans ce chapitre porte sur la synthèse des produits naturels contenant un groupement à structure 1,4-benzodioxane. Ces composés sont susceptibles de présenter des activités pharmacologiques telles que des activités : anti-inflammatoire, antihépatotoxique (hépatoprotective) et α -adrénergique, antigastrique, spasmolytique, antipsychotique, activité d'agoniste partiel du récepteur D2 et antagoniste du récepteur 5-HT_{1A}.¹⁰⁷ La présence des lactones polycycliques dans une grande variété de composés antinéoplasiques naturels ou d'origine synthétique nous conduit à présenter ce motif structural dans une nouvelle ligne de recherches. Un ensemble de lactones tetracycliques disubstituées ont été synthétisées et examinés pour l'activité antitumorale potentielle. Plusieurs d'entre elles possèdent une cytotoxicité apparente contre des cellules des deux points L1210 et HT-29 *in vitro*. Des rapports entre la nature des chaînes et les propriétés biologiques ont été cherchés. Les lactones portant un substituant pentyle ou un substituant hexyle à C-11 sont les plus actives. L'introduction d'un groupement fonctionnel à la chaîne latérale de C-11 a modifié l'activité. L'acide carboxylique et l'amine primaire ont diminué la cytotoxicité, tandis qu'un groupe cyano a augmenté l'activité.

Une étude étendue de rapport d'activité de structure de ces dérivés, y compris des homologues de carbone et des bioisostères a été réalisée. La synthèse et la cytotoxicité de ces composés sont discutées. Deux lactones sont identifiées en tant que composés de plomb potentiels.¹⁰⁸ Durant les vingt dernières années, la littérature rapporte un nombre croissant de travaux portant sur l'étude de composés de type 1,4-benzodioxine, ou de son homologue saturé (**Figure 14**).



Figure 14.

Ces structures sont rencontrées dans bon nombre de produits naturels ou synthétiques, présentant une activité biologique et/ou thérapeutique.

¹⁰⁷ E. Ward, E. Korshin, K. Oskar, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11109.

¹⁰⁸ M. Romero, P. Renard, D. Caignard, G. Atassi, X. Solans, P. Constans, C. Bailly, M.D. Pujol, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 294.

II. SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ ANTITUMORALE DE COMPOSÉS POSSÉDANT LA STRUCTURE 1,4-BENZODIOXINIQUE

II.1. Importance pharmacologique du noyau de 1,4-benzodioxine

Les structures possédant le noyau 1,4-benzodioxine et 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine ont été très étudiées depuis les années 80, en raison des propriétés pharmacologiques très diverses dont sont dotés les dérivés possédant ces motifs (Figure 15). Ils peuvent être des alpha- et bêta-bloquants,¹⁰⁹ des antiagrégants plaquettaires,¹¹⁰ des anxiolytiques,¹¹¹ des régulateurs de la glycémie,¹¹² des inhibiteurs de la 5-lipoxygène,¹¹³ des antagonistes des ions calcium,¹¹⁴ des ligands sérotoninergiques,¹¹⁵ des diurétiques,¹¹⁶ des neuroleptiques,¹¹⁷ et des cytotoxiques.¹¹⁸

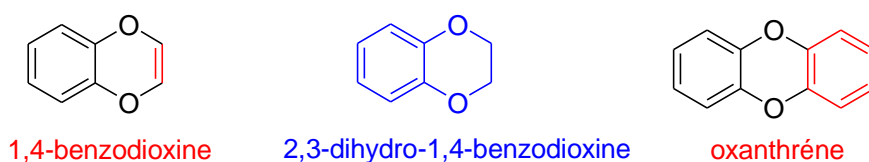


Figure 15.

Par ailleurs, plusieurs accidents industriels ont impliqué des polyhalogéno-dibenzodioxines comme le 2,3,7,8-tétrachloro-oxanthrène dont l'étoxicité a été mise en

¹⁰⁹ (a) L. Lalloz, V. Loppinet, G. Coudert, G. Guillaumet, B. Loubinoux, C. Labrid, M. Beaughard, G. Dureng, J. C. Lamar, *J. Chem.* **1981**, *24*, 994. (b) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *II Farmaco* **1996**, *51*, 185. (c) C. B. Chapleo, P. L. Meyers, R. C. M. Butter, J.C. Doxey, A. G. Roach, C. F. C. Smith, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 823. (d) M. Khouili, G. Guillaumet, G. Coudert, M. D. Pujol, *II Farmaco* **1996**, *51*, 185.

¹¹⁰ C. N Lin, S. C. Fang, H. C. Lin, F. N. Ko, B. J. Shieh, H. W. Liu, C. M. Teng, *J. Pharm. Pharmacol.* **1994**, *46*, 917.

¹¹¹ C. Davrinche, E. N.T.Xuong, Y. El Hamad, P. Rinjard, G. Tran, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 765.

¹¹² G. P. Fagan, C. P. Chapleo, A. C. Lane, M. Myers, A. G. Roach, C. F. C. Roach, M. R. Stillings, A. P. Welbourn, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 944.

¹¹³ Y. Satoh, C. Powers, L. M. Toledo, T. J. Kowalski, P. A. Peters, E. F. Kimble, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 86.

¹¹⁴ L.Sanchez, M. D. Pujol, G. Guillaumet, R. Massingham, A. Monteil, G. Dureng, E. Winslow, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 663.

¹¹⁵ (a) A. M. Birch, P. A. Bradley, J. C. Gill, F. Kerrigan, P. L. Needham, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3342.

(b) W. Quaglia, M. Pignini, A. Piergentili, M. Giannella, G. Marucci, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2961.

¹¹⁶ H. Itazaki, K. Hayashi, M. Matsura, Y. Yonetani, M. Nakamura *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3404.

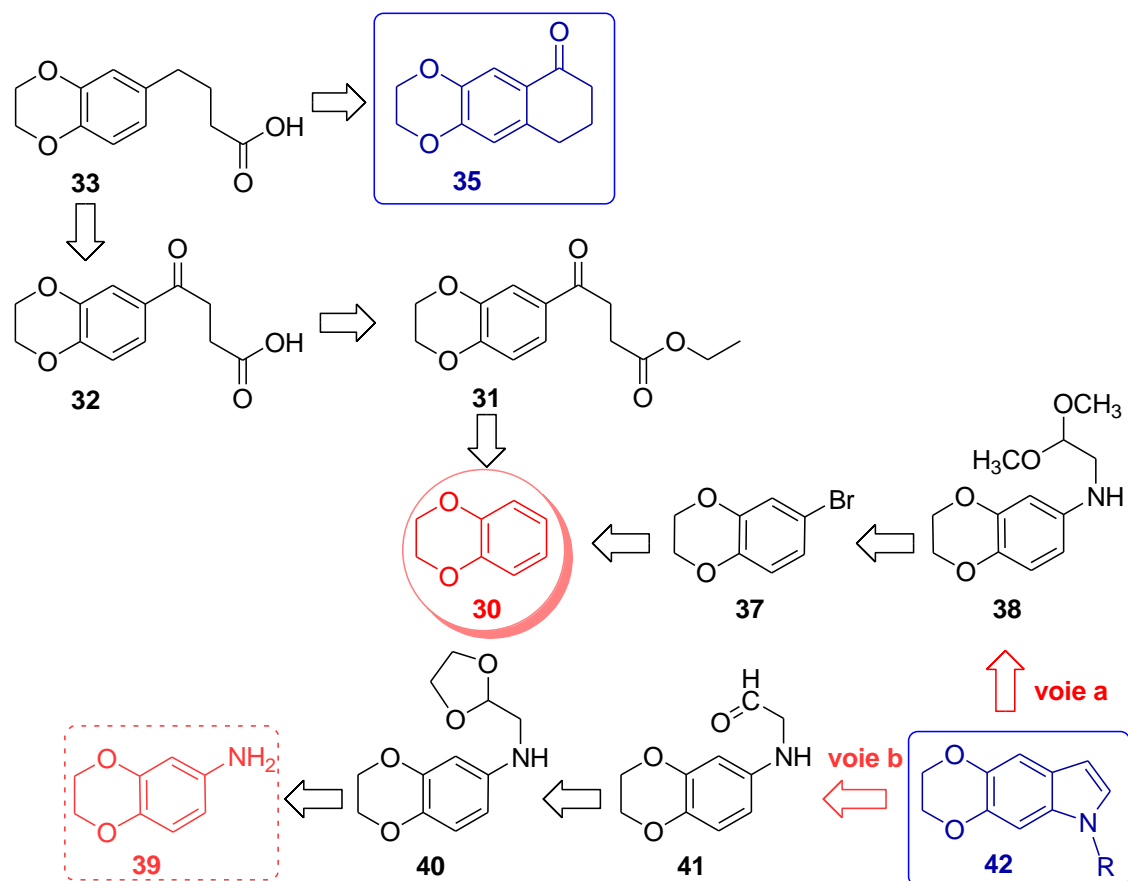
¹¹⁷ C. Davrinche, E. Nguyen, Y. El Hamad, P. Reynaud, P. Rinjard, G. Tran. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 765.

¹¹⁸ (a) S. Ghosal, K. S. Saini, S. Razdan, Y. Kumar, *J. Chem. Res. Synop.* **1985**, 100. (b) G. Csik, R. Ronto, S. Nocentini, S. Averbeck, T. Besson, G. Coudert, G. Guillaumet, *J. Photochem. Photobiol. B* **1994**, *24*, 129.

évidence. Différents dérivés de cette série ont donc été synthétisés afin d'étudier les risques associés à ce type de structure.¹¹⁹

II.2. Objectif

Nous avons choisi d'utiliser les nombreuses possibilités synthétiques offertes par la structure 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxine **30**, ainsi que l'expérience de notre laboratoire dans ce domaine, pour accéder à des systèmes tri ou tétracycliques diversement substitués. Les schémas rétrosynthétiques, représentés ci-dessous, devraient nous permettre d'atteindre du part les systèmes tricycliques (Schéma 72), et d'autre part les systèmes tétracycliques (Schéma 73).



¹¹⁹ J. E. Oliver, J. M. Ruth, *Chemosphere* **1983**, 12, 1497.

La première voie repose sur la synthèse du produit tricyclique désiré à partir du 1,4-benzodioxine. La seconde stratégie consiste à synthétiser le produit désiré en passant par deux voies, l'alkylation et le couplage.

La troisième méthode concernant la synthèse des tétra-cycles est une réaction de condensation du 3-bromo-2-oxocyclohexancarboxylate d'éthyle **44** sur 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amine **39** (Schéma 73).

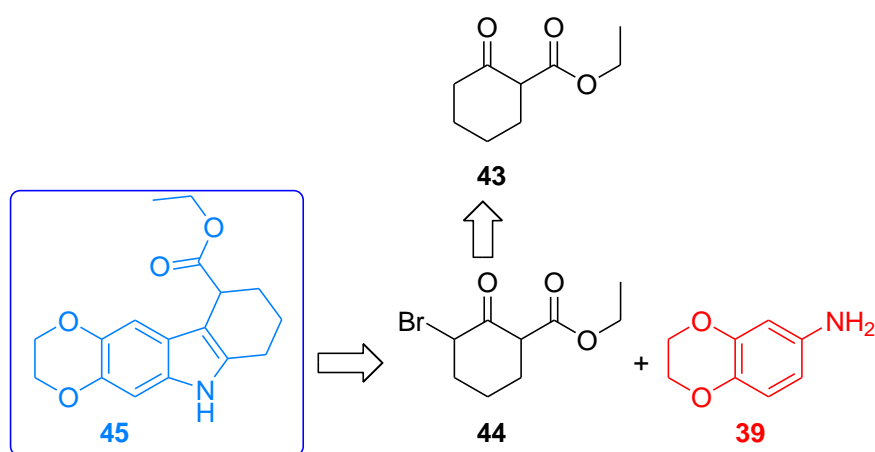


Schéma 73

III. SYNTHÈSE DES COMPOSÉS TRICYCLIQUES

III.1. Préparation de 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[1,2-*b*][1,4]dioxin-10-one

Le schéma indiqué ci-dessus (Schéma 72) représente l'analyse rétrosynthétique envisagée pour nous mener à la synthèse du dérivé tricyclique à structure de base 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, le 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[1,2-*b*][1,4]dioxin-10-one **35**.

III.1.1. Préparation de 4-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle (**31**)

La synthèse du produit désiré nécessite dans un premier temps la préparation du 4-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle. L'acylation du 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine dans le dichlorométhane par le 4-chloro-4-oxobutyrate d'éthyle et en présence de tétrachlorure de titane (TiCl₄), à température ambiante, pendant 26 h conduit au produit désiré avec 90% du rendement (Schéma 74).

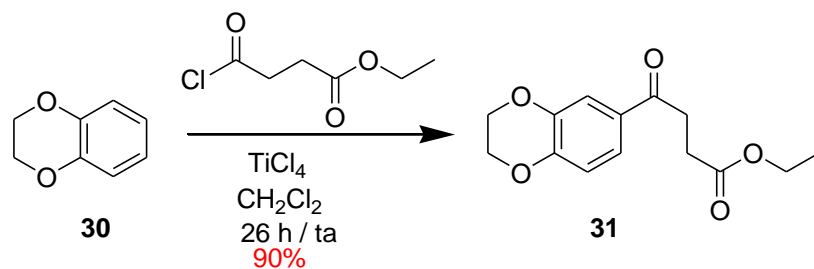


Schéma 74

III.1.2. Préparation de l'acide 4-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanoïque (32)

L'hydrolyse de l'ester **31** est conduite dans des conditions classiques d'une solution de potasse dans l'éthanol, à reflux pendant 1 heure. La réaction a été suivie par CCM (AcOEt/Hexane ; 3/7), et l'acide **32** a été obtenu avec un bon rendement de 90%.

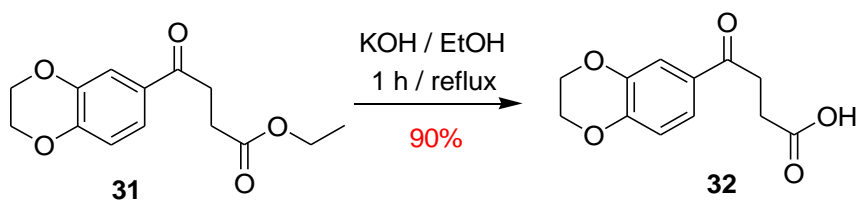


Schéma 75

III.1.3. Préparation de l'acide 4-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)butanoïque (33)

La réduction de la fonction cétone dans le toluène sous atmosphère d'argon par le zinc, chlorure de mercure, l'eau et HCl concentré à reflux pendant 5 h conduit au produit désiré **33** avec un très bon rendement de 92%.

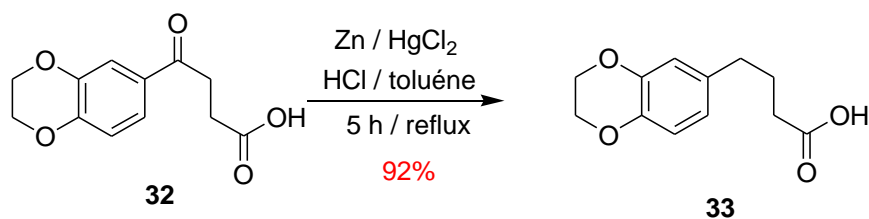


Schéma 76

La disparition de la fonction cétone benzylique est confirmée par l'apparition du pic à 2.54 ppm attribuable aux protons de CH₂ dans le spectre RMN ¹H du produit **33**.

III.1.4. Préparation de 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)butyrate d'éthoxy-carbonyloxy (34)

Le traitement du composé **33** par le chloroformiate d'éthyle dans le dichlorométhane, en présence du K₂CO₃ comme base, et à température ambiante durant 3 jours, a permis d'obtenir le dérivé benzodioxanique **34** avec un rendement moyen de 53% (Schéma 77).

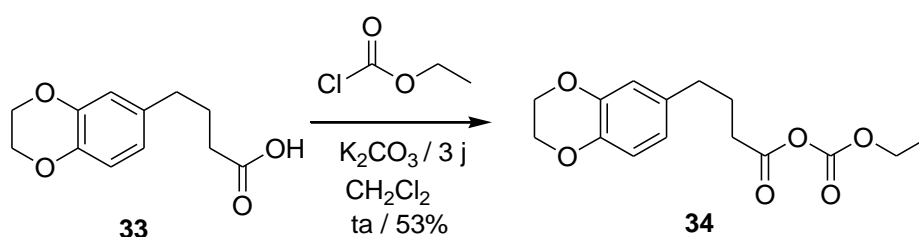


Schéma 77

III.1.5. Préparation du dérivé naphtho[2,3-*b*][1,4]dioxin-6-one (35)

Nous avons tenté la préparation du produit 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[2,3-*b*][1,4]dioxin-6-one **35** à partir du produit **33**, qui est préparé précédemment (Schéma 78). L'utilisation de l'anhydride trifluoroacétique, à température ambiante pendant 6 heures (voie a, Schéma 78), conduit à la cétone **35** avec un rendement moyen de 52%. En plus, de la cétone **35** détectée seulement sous forme de traces.

La réaction de cyclisation (S_{EAR}) est régiosélective permet l'obtention de la cétone **35**. L'autre cétone **36** est détectée seulement sous forme des traces, probablement, à cause de l'encombrement stérique de la position 5. Ces conditions de cyclisation ont permis aussi d'obtenir le produit secondaire, le 2,2,2-trifluoroacetate de 2,3,8,9-tetrahydronaphtho[2,3-*b*][1,4]dioxin-6-yl, avec un rendement faible de 10%. En revanche l'utilisation du toluène comme solvant et l'APTS comme catalyseur à reflux pendant 67 heures, conduit à la cétone **35** avec un excellent rendement de 87%.

Les résultats spectroscopiques de la RMN proton confirment la structure de la cétone **35** par la présence de deux singulets à 7,56 ppm et 6,70 ppm, correspondant aux protons aromatiques de la position 5 et 10 respectivement.

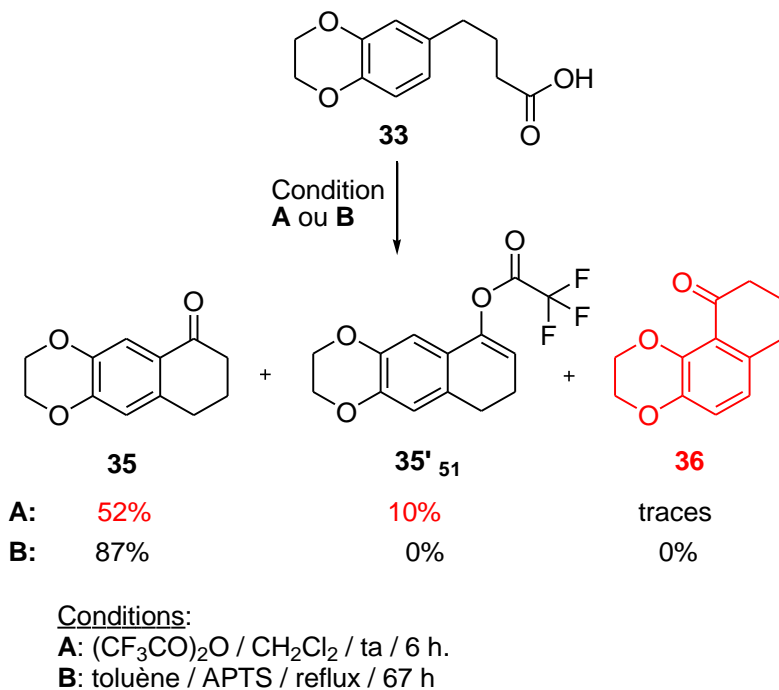


Schéma 78

L'utilisation du toluène avec l'APTS ou CH₂Cl₂/BF₃.éthérate ou l'acide acétique, pour accéder au produit **36** à partir du composé **31**, n'a pas conduit au résultat escompté. Seul le produit de départ est récupéré à la fin de la réaction (Schéma 79).

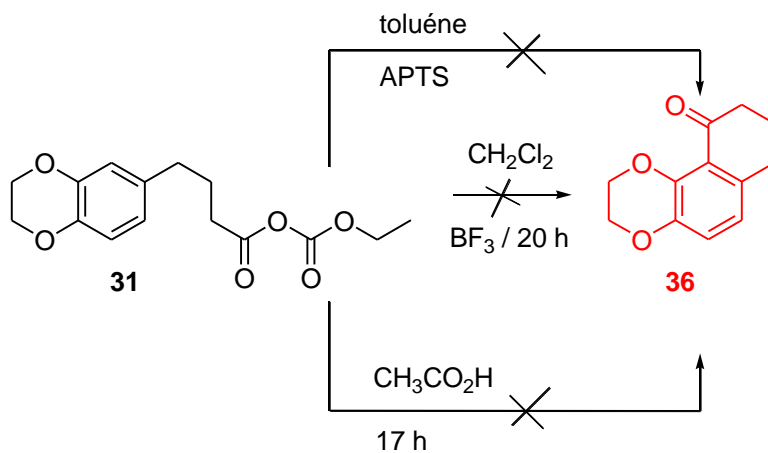


Schéma 79

Vu les problèmes rencontrés pour la préparation des composés tri et tétracycliques oxygénés, nous nous sommes dirigés vers une nouvelle synthèse de ces poly-hétérocycles possédant le noyau indolique.

III.2. Synthèse de 6,7-dihydro-1*H*-5,8-dioxa-1-aza-cyclopenta[*b*]naphtalène

Les dérivés d'indole ¹²⁰ ont été employés pour différents agents pharmaceutiques, comme anti-inflammatoires,¹²¹ antipsychotiques,¹²² sans oublier les nombreuses applications pharmacologiques de ces dérivés. La synthèse des dérivés d'indole a été l'objectif de plusieurs études.¹²³

Vu que les indoles naturels sont relativement rares, la plupart de ces derniers ont été préparés traditionnellement par des méthodes classiques, à savoir : la réaction de Fisher, de Madelung ou de Reissert, impliquant souvent une cyclisation intramoléculaire.

D'après la littérature, la plupart des méthodes récentes incluent la réaction de Leimbruger-Batcho et la cyclisation de type Lorenz.¹²⁴ Cependant, ces méthodes exigent des conditions drastiques avec des rendements modestes.¹²⁵

Le deuxième objectif de ce présent chapitre réside dans l'élaboration des dérivés de 6,7-dihydro-1*H*-5,8-dioxa-1-aza-cyclopenta[*b*]naphtalènes.

La synthèse de ces composés est envisagée suivant le schéma rétrosynthétique résumé ci-dessous (Schéma 80).

¹²⁰ S. Min Chi, J-K. Choi, E. Kgun Yum, D. Yoon Chi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 919.

¹²¹ (a) J. Henry, K. Rupert, J. Dodd, I. Turchi, S. Wadsworth, D. Cavender, B. Fahmy, G. Olini, J. Davis, J. Pellegrino-Gensey, P. Schafer, J. Siekierka, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4196. (b) J. Henry, J. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8763.

¹²² C. Marot, P. Chavatte, L. Morin-Allory, M. C. Viaud, G. Guillaumet, P. Renard, D. Lesieur, A. Michel, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4453.

¹²³ J. Parcerisa, M. Romero, M. D. Pujol, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 600.

¹²⁴ Z. Zhang, Yang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2345.

¹²⁵ (a) L. N. Yakhontov, A. A. Prokopov, *Chem. Rev.* **1980**, *49*, 428. (b) E. C. Taylor, and Y. Shvo, *Heterocyclic Chem.* **1968**, *9*, 27. (c) D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, Cottrell, I. F. Wright, *Synthesis* **1996**, 877.

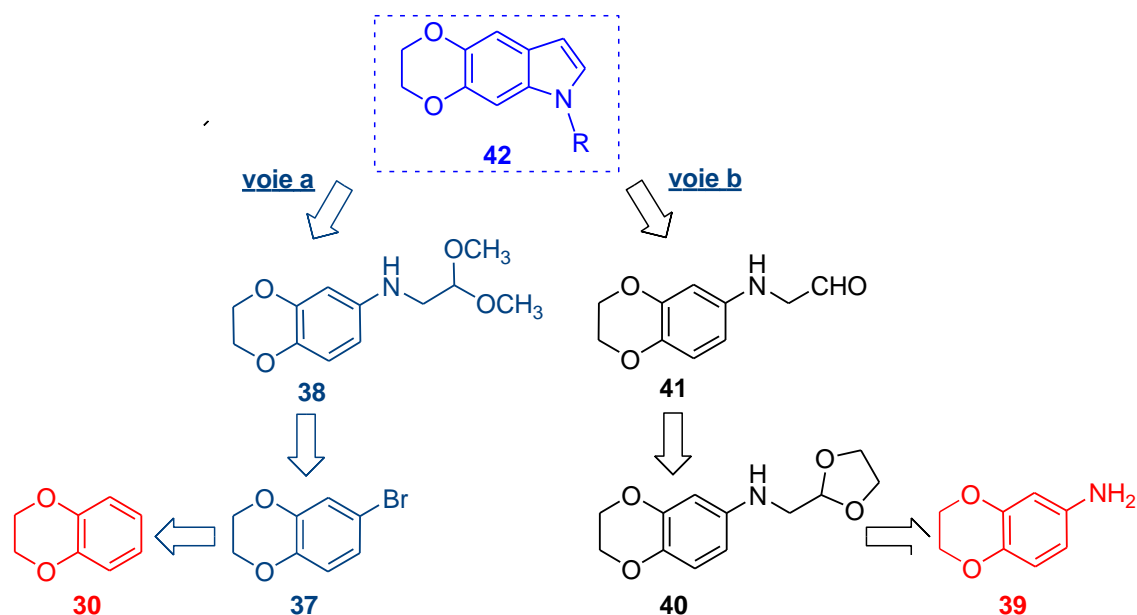


Schéma 80

Dans le schéma rétrosynthétique ci-dessus (Schéma 80), deux voies de synthèse sont à prendre en considération, la **voie a** pour former l'intermédiaire d'acétal par le couplage croisé catalysé au palladium en utilisant le $\text{Pd}((o\text{-tolyl})_2\text{P})_3\text{Cl}_2$, et la **voie b** pour former un autre intermédiaire d'acétal par une *N*-alkylation et puis la cyclisation intramolécule pour mener au composé recherché **42**.

III.2.1. Préparation de 6-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine (37)

La bromation du 2,3-benzodioxine **30** en utilisant *N*-bromosuccinimide dans le méthanol à température ambiante pendant 4 heures, conduit au produit désiré **37** avec un bon rendement de 95% (Schéma 81). Les données analytiques du produit **37** sont identiques que celles décrites dans la littérature pour ce même produit.¹²⁶

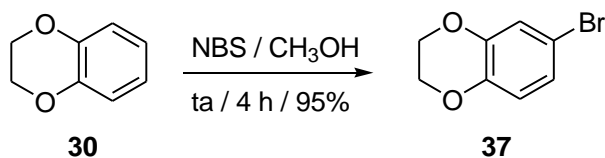


Schéma 81

¹²⁶ V. Cechinel-Filho, Z. R. Vaz, L. Zunino, J.B. Calixto, R.A. Yunes, *J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 889.

III.2.2. Préparation de (2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)diméthoxy-méthylamine (**38**)

Dans un premier temps, nous avons couplé le 6-bromo[1,4]benzodioxane avec 2-diméthoxyéthylamine dans le toluène, en utilisant $\text{Pd}((o\text{-tolyl})_2\text{P})_3\text{Cl}_2$, le BINAP racémique comme ligand et carbonate de césium comme base (Schéma 82).

Malgré plusieurs tentatives, en variant le nombre d'équivalents du 2-diméthoxyéthylamine et aussi le temps de la réaction, le produit **38** est obtenu avec des rendements très faibles (Tableau 13) et le meilleur rendement obtenu est de 10% (Tableau 13, entrée 1). Par conséquent, les conditions utilisant l'iodure de cuivre et les carbonates de potassium dans DMSO à 150 °C pendant 22 h, conduit cette fois-ci au produit désiré avec un rendement faible de l'ordre de 20%.

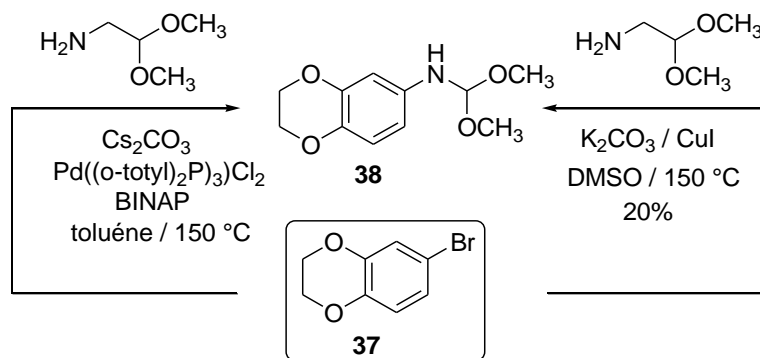


Schéma 82

Tableau 13 : Couplage du 6-bromo[1,4]benzodioxane avec 2-diméthoxyéthylamine

Entrée	Temps (h)	T (°C)	2-diméthoxy-éthylamine(éq.)	Rdt (%)
1	19	150	1,2	10
2	11	150	2	7
3	5	150	2	3
4	20	150	4	4
5	22	150	1,5	2
6	66	150	2	0
7	24	150	1,2	20

III.2.3. Préparation du (2,3-dihydrobenzo [1,4]dioxin-6-yl)[1,3]dioxolan-2-ylméthylamine (40)

Nous avons envisagé deux voies différentes afin d'accéder à l'amine désiré **40**, soit par l'alkylation du 6-aminobenzodioxane **39**, ou bien en partant du composé **37** (Schéma 83). Les tentatives d'alkylation de 6-aminobenzodioxane, en variant le nombre des équivalents du bromométhyl-dioxalate et aussi la température, conduisent à des rendements faibles. Le meilleur rendement obtenu a été de l'ordre de 22% (Tableau 14, entrée 2). Cependant l'utilisation du carbonate de potassium dans le THF à 75°C pendant deux semaines permet d'obtenir l'amine **40** avec 55% de rendement (Tableau 14, entrée 4).

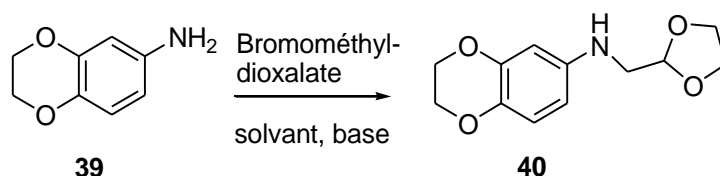


Schéma 83

Tableau 14: Alkylation de la 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amine

Entrée	Réactifs	Solvant	Conditions (T °C)	Bromométhyl dioxalate (ég.)	Rdt (%)
1	NaH	DMF	110 (25 h)	4	14
2	NaH	DMF	130 (46 h)	4	22
3	NaH	DMF	t.a. (5 jours)	2	12
4	K ₂ CO ₃	THF	75 (2 semaines)	4	55

III.2.4. Préparation du 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-acétaldéhyde 41

Comme a été décrit précédemment dans ce mémoire de thèse, l'hydrolyse des acétals peut se faire en milieu acide (Schéma 84). Le produit **41**, le 2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ylamino)acétaldéhyde, est obtenu quantitativement par hydrolyse acide dans le dioxane à reflux.

Nous n'avons pas pu accéder par cyclisation directe au squelette 3,6-dihydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indole **42**, à partir soit du 2-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ylamino)acétaldéhyde, soit *N*-(diméthoxyméthyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-amine.

Les résultats forts décevants enregistrés, lors des précédents essais décrits, nous ont permis d'envisager l'utilisation du 2-oxocyclohexane carboxylate d'éthyle à la place du bromométhylidioxalate pour accéder aux hétérocycles polycondensés. Nous obtenons dans ce cas des systèmes tétracycliques.

IV. SYSTÈMES TÉTRACYCLIQUES

IV.1. Synthèse du composé 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole-10-carboxylate d'éthyle

Les carbazoles sont des hétérocycles avec un grand intérêt scientifique qui sont souvent utilisés comme étape-clé dans la synthèse d'une variété de produits naturels et de molécules biologiquement actives.¹²⁹ Plusieurs approches synthétiques ont été décrites dans la littérature concernant ces composés. En revanche, les travaux récents se sont concentrés sur l'élaboration des méthodes de préparation catalysées par les métaux de transition pour la synthèse des carbazoles.¹³⁰

Dans ce paragraphe, nous nous sommes fixés comme objectif, cette fois-ci, de synthétiser des intermédiaires tétracycliques à structure de base le carbazole, le composé 3,6-dihydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole (**A**) substitué en position 10 (Figure 16).

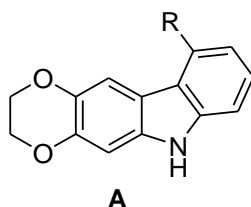


Figure 16

¹²⁹ C. Praveen, P. Thirumalai Perumal, *Synlett* **2011**, 4, 521.

¹³⁰ H. J. Knolker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303.

La stratégie de synthèse, préconisée pour la préparation de l'intermédiaire carbazolique clé, est réalisable seulement en deux étapes, suivant le schéma ci-dessous :

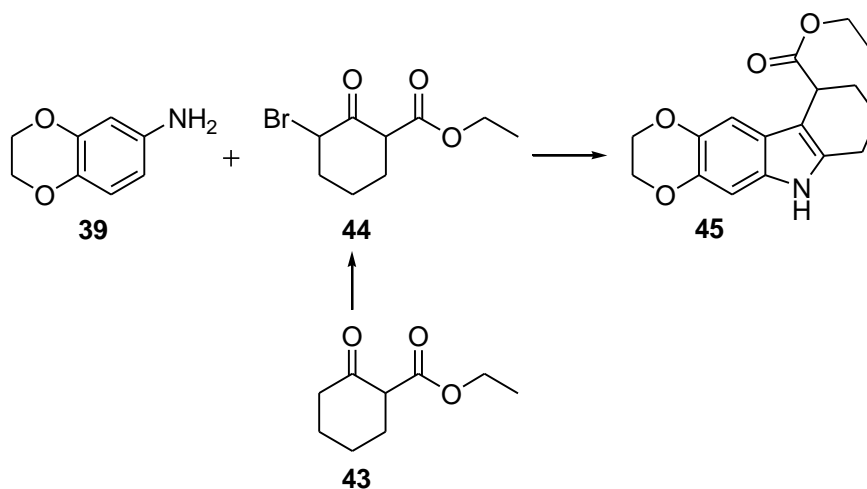


Schéma 86

Ainsi, à partir du 6-amino[1,4]benzodioxane **39** et du 2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle commerciale, nous avons obtenu le produit à structure de base indolique **45** (3,6,7,8,9,10-hexahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-b]carbazole-10-carboxylate éthyle) seulement en deux étapes. C'est une réaction de condensation suivie d'une cyclisation intramoléculaire, comme c'est décrit dans le cas de la réaction de Bischler.¹³¹

IV.1.1. Préparation du 3-bromo-2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle (**44**)

Les composés carbonyliques bromés sont des intermédiaires organiques importants et très utiles. Plusieurs méthodes telles que la bromation des composés carbonyliques, utilisant le brome ou le NBS, ont été appliquées pour la synthèse de ce type de molécules (Schéma 87).¹³²

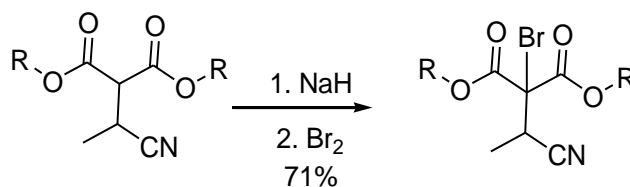


Schéma 87

¹³¹ C. J. Moody, E. Swann, *Synlett* **1998**, 135.

¹³² K. Li, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5823.

La formation de l'anion avec de l'hydrure de sodium, suivie de la réaction avec du brome, permet d'obtenir le produit bromé avec un bon rendement (Schéma 91).¹³³

Le *N*-bromosuccinimide, qui est un agent de bromation supérieur, en termes de disponibilité et en termes de facilité de la manipulation, est maintenant employé de plus en plus pour la bromation des composés carbonylés (Schéma 88).¹³⁴

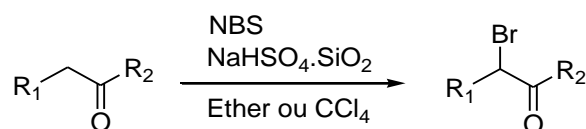


Schéma 88

Plusieurs cétones cycliques ou acycliques ont été traitées avec le NBS dans des solvants chlorés ou dans l'éther éthylique pour obtenir des produits monobromés en alpha du carbonyle. La synthèse de notre produit intermédiaire désiré **44** consiste en la bromation du 2-oxocyclohexancarboxylate d'éthyle **43**.

Ce dernier est dissous dans le chloroforme en présence d'acide trifluoroacétique, suivi par une addition de dibrome à température ambiante pendant 5 jours. Le produit est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 89).

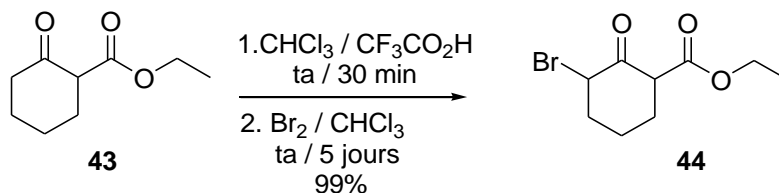


Schéma 89

IV.1.2. Préparation du 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole-10-carboxylate d'éthyle

La synthèse du composé 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole-10-carboxylate d'éthyle **45**, se fait en présence de *N,N*-diméthylaniline en partant du produit synthétisé, le 3-bromo-2-oxocyclohexane carboxylate d'éthyle **44**, et

¹³³ P. Dowd, C. Kaufman, P. Kaufman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 882.

¹³⁴ (a) B. Das, K. Venkateswarlu, G. Mahender, I. Mahender, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3041. (b) T. Manji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736.

le 6-amino[1,4]benzodioxane. L'ester **45** est obtenu avec 86% de rendement après purification (Schéma 90).

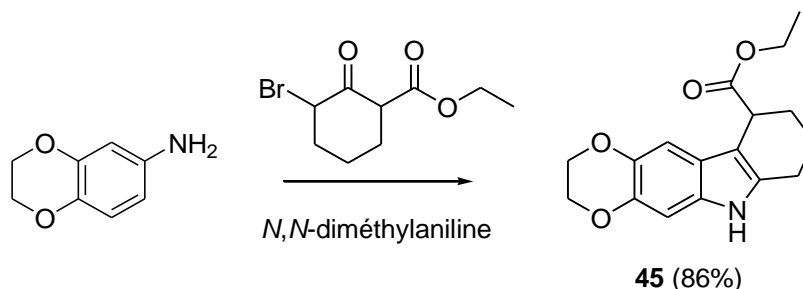


Schéma 90

Nous n'avons pas pu séparer les composés **46**, **47** et **48** par chromatographie sur gel de silice, après plusieurs tentatives, seul le produit **45** a pu être séparé du mélange avec 86% de rendement.

IV.1.3. Préparation du (3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazol-10-yl)méthanol (**49**)

D'après la littérature, nous avons choisi comme réducteur de la fonction ester le tétrahydruure d'aluminium et de lithium (LiAlH_4) (Schéma 91).¹³⁵

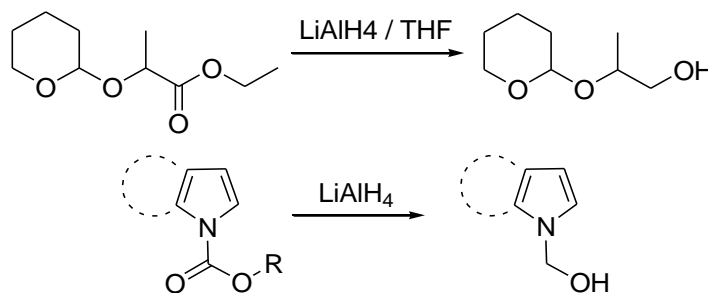


Schéma 91

Ainsi, l'utilisation du tétrahydruure d'aluminium et de lithium dans le THF sec, nous a permis d'obtenir, à partir de l'ester **45** son homologue réactionnel alcool **49** avec un rendement de 81% (Schéma 92).

¹³⁵ (a) C. Muller-Uri, E. A. Singer, W. Fleischacker, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 125. (b) P. J. Donners, M. C. Hersmis, J. P. A. Custers, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemas, L. A. Hulshof, *Org. Proc. Res. Develop.* **2002**, 6, 606. (c) H.-C. Hsu, D.-R. Hou, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7169.

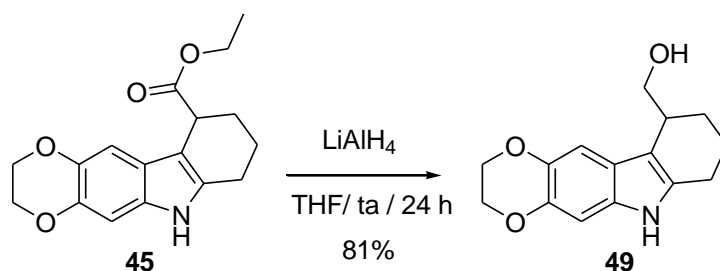


Schéma 92

IV.1.4. Préparation du 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*] carbazole-10-carbaldéhyde (50)

Un nouvel agent réducteur, l'Hydruure de DiisoButyl-*t*-Butoxy d'Aluminium et de Sodium (SDBBA), qui est facilement préparé par l'addition du *t*-butoxy de sodium avec le Diisobutylaluminium hydride (DIBALH)¹³⁶ dans le THF à 0 °C ou à température ambiante. Le SDBBA réagit aisément avec des esters représentatifs pour donner les aldéhydes correspondants avec de très bons rendements dans des conditions modérées (0 °C)¹³⁷ (voir Schéma 93).

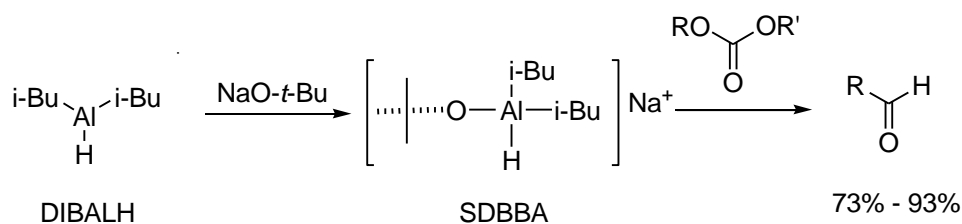


Schéma 93

Un autre agent réducteur, le lithium diisobutyl-*t*-Butoxy-aluminium hydruure (LDBBA), est aussi préparé facilement dans les mêmes conditions que SDBBA, seulement dans ce cas, c'est le *t*-butoxy de lithium qui est utilisé (Schéma 94).

Les aldéhydes sont obtenus aussi dans ce cas, et à une température de 0°C, avec de bons rendements allant de 74% à 88%.^{138,139}

¹³⁶ J. Narayanan, Y. Hayakawa, J. Fan, K. L. Kirk, *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 191.

¹³⁷ J. I. Song, D. K. An, *Chemistry Lett.* **2007**, *36*, 886.

¹³⁸ J. Narayanan, Y. Hayakawa, J. Fan, K. L. Kirk, *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 191.

¹³⁹ M. Sung Kim, Y. Mai Choi, D. k. An, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5061.

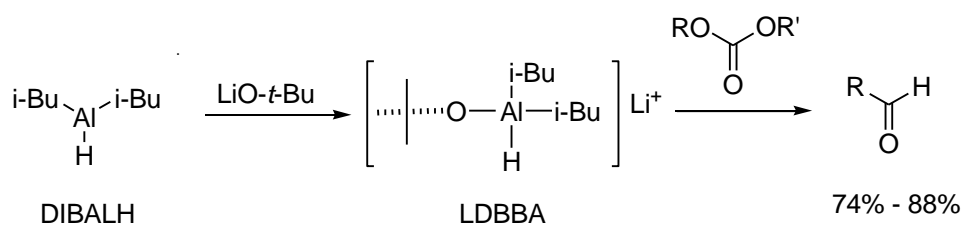
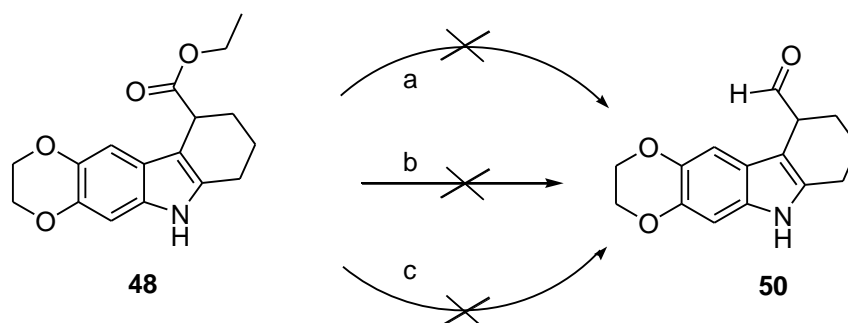


Schéma 94

Les tentatives menées avec ces différents agents de réduction, pour transformer l'ester **44** en son homologue aldéhyde **50**, ont été voués à l'échec (Schéma 95). Ce qui nous a obligés à abandonner la préparation de l'aldéhyde **50** directement à partir de l'ester.



Conditions:

- [a] 1) DIBALH ; THF ; -78 °C ; 2 h. 2) MeOH ; -78 °C ; 30 min.
- [b] tBuONa ; THF ; DIBALH ; ta ; 18 h.
- [c] tBuONa ; THF ; DIBALH ; ta ; 6 h.

Schéma 95

L'essai réalisé à partir de l'alcool préparé précédemment en utilisant un agent oxydant le dioxyde de manganèse MnO₂. Malheureusement, la réaction n'a pas donné le produit escompté l'aldéhyde **50** (Schéma 96).

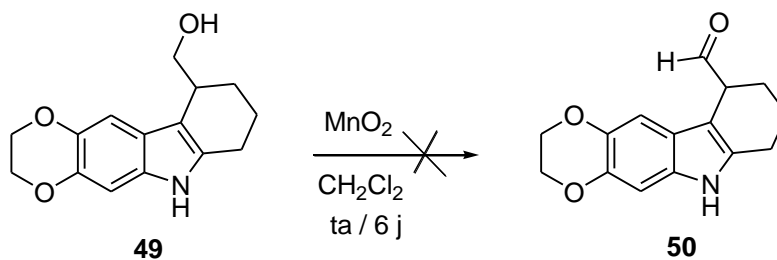


Schéma 96

CONCLUSION

Nous venons de décrire au cours de ce chapitre une voie de synthèse d'accès à divers composés polycycliques à structure de base 1,4-benzodioxane. Dans un premier temps, nous avons mis au point une stratégie de synthèse pour obtenir le 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[1,2-*b*][1,4]dioxin-10-one.

Par la suite, Nous avons appliqué le couplage et l'alkylation pour accéder au composé **6**, le 7-dihydro-1*H*-5,8-dioxa-1-aza-cyclopenta[*b*]naphtalène.

Parallèlement, nous avons essayé de mettre au point une méthode de synthèse du dérivé carbazole, le composé 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole-10-carboxylate d'éthyle. Ceci nous a permis, néanmoins, la synthèse de certains hétérocycles polycondensés.

TROISIÈME PARTIE

Iodation de l'Indole et l'Azaindole

Chapitre I

Etude Bibliographique

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités

Le benzopyrrole, plus connu sous le nom indole est un composé organique hétéroaromatique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, du latin indicum, de l'Inde. C'est pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indolin-3-ones liés en position 2 (Schéma 101). Sa structure a été élucidée par Bayer en 1869.¹⁴⁰ Il peut être décrit formellement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole fusionnés.

La nomenclature proposée par Bayer¹⁴¹ puis utilisée par Fisher,¹⁴² met en évidence cette structure cyclique fusionnée en le nommant le benzo[b]pyrrole. Cette nomenclature, maintenant obsolète, a été remplacée par celle acceptée par l'IUPAC (Figure 17) communément utilisée pour la dénomination des nombreux composés construits autour de son squelette.

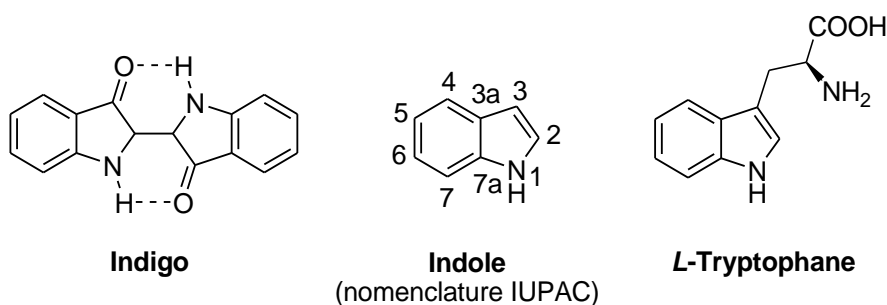


Figure 17

L'indole et ses dérivés sont présents dans de nombreuses plantes. Il est admis que les grandes quantités d'indoles extraites au début du XXème siècle provenaient de la dégradation de molécules plus complexes. Ainsi, de nombreuses plantes, comme les jasmins, ou certains agrumes (citrons et oranges), sont connues pour contenir de grandes quantités de composés indoliques.¹⁴³ Il se retrouve aussi dans les mécanismes de

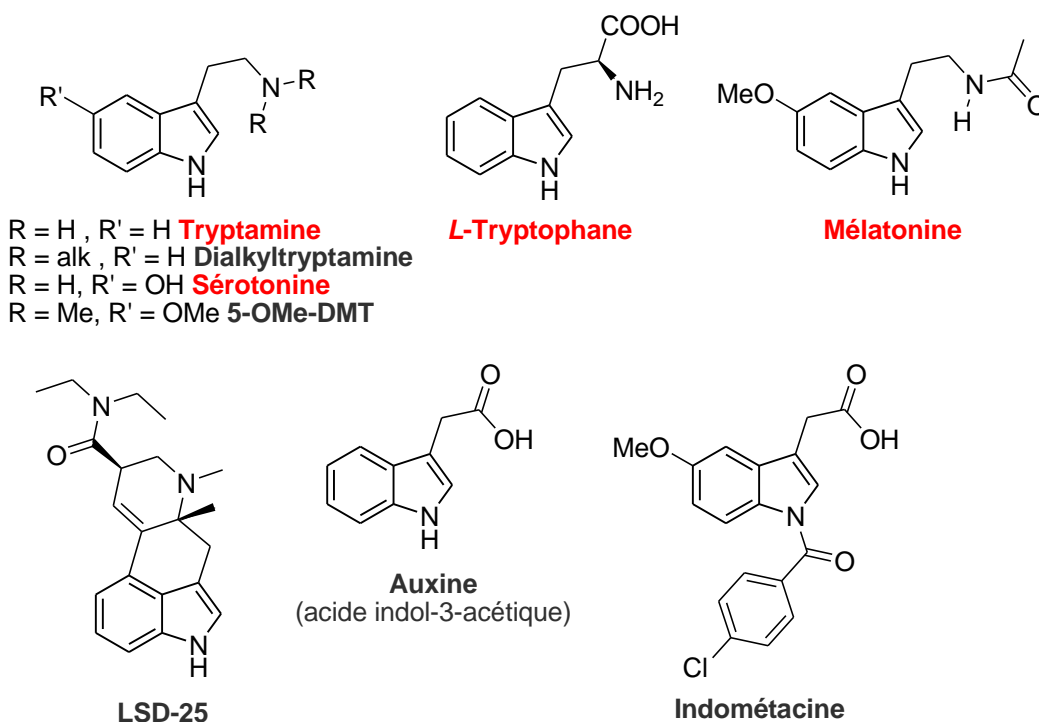
¹⁴⁰ A. Bayer, A. Emmerling, *Ber.* **1869**, 2, 679.

¹⁴¹ A. Bayer, *Ber.* **1884**, 17, 960.

¹⁴² E. Fischer, *Ann.* **1886**, 236, 116.

¹⁴³ (a) R. Cerighelli, *Compt. Rend.* **1924**, 179, 1193. (b) J. Sack, *Pharm. Weekblad* **1911**, 48, 307. (c) A. Hesse, O. Zeitschel, *J. Prakt. Chem.* **1902**, 66, 48.

putréfactions biologiques, en raison de la forte présence de *L*-tryptophane dans les organismes.¹⁴⁴ De nombreuses structures de produits naturels et/ou biologiquement actifs contiennent un motif indolique (Figure 18).



Exemples de composés indoliques simples biologiquement actifs

Figure 18

De nombreuses plantes comportant des molécules indoliques fonctionnalisées sont utilisées dans les rites chamaniques depuis des milliers d'années pour leurs propriétés hallucinatoires.¹⁴⁵ Les composés indoliques substitués constituent les blocs de base des alcaloïdes de type tryptamine, comme la sérotonine (un neurotransmetteur), la mélatonine, les tryptamines hallucinogènes, la 5-MeO-DMT (5-méthoxydiméthyltryptamine) ou encore le LSD-25.¹⁴⁶ Parmi les autres composés dérivés de l'indole, on peut citer l'auxine (une hormone végétale) ou l'indométacine commercialisée par Merck comme anti-inflammatoire.¹⁴⁷

¹⁴⁴ R. V. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.* **1942**, 30, 69.

¹⁴⁵ J. L. Pearson, *Shamanism and the ancient mind: a cognitive approach to archaeology* Rowman Altamira Ed., **2002**, p.101.

¹⁴⁶ A. Shulgin, A. Shulgin, *Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation*, Transform Press Ed., **1997**.

¹⁴⁷ F. D. Hart, P. L. Boardman, *Br. Med. J.* **1963**, 2, 965.

L'indole est un système π à 10 électrons. Le doublet électronique porté par l'atome d'azote participe à l'aromaticité du bicyclic. Les formes limites sont illustrées dans la **figure 19**.

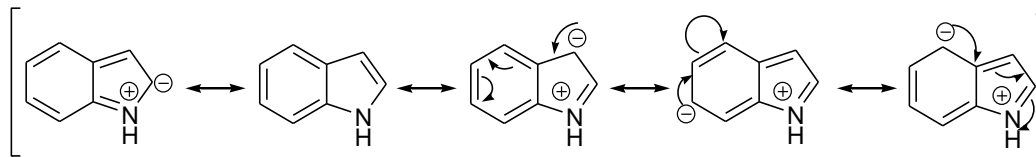


Figure 19

Contrairement aux amines classiques, l'indole est une base faible puisque le caractère aromatique est perdu en cas de réaction chimique mettant en jeu ce doublet.¹⁴⁸ L'indole a un caractère nucléophile marqué. La position la plus réactive *vis-à-vis* des électrophiles est la position 3, car c'est celle qui possède la densité électronique la plus importante.¹⁴⁹ Si on considère l'indole comme une énamine benzylique, c'est la position β par rapport à l'azote qui devrait être la plus nucléophile. Cette position est effectivement la position 3 de l'indole.¹⁵⁰

I.2. Réactivité

I.2.1. Réaction *vis-à-vis* des nucléophiles

La réaction impliquant l'indole la plus décrite est l'addition nucléophile. La position 3, qui est la position la plus nucléophile, sera la plus réactive lors de ces réactions. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution nucléophiles en position 3 de l'indole. Il est admis que lorsque la position 3 est substituée, c'est la position 2 qui devient réactive *vis-à-vis* des nucléophiles. Dans le cas contraire, il est nécessaire de discriminer la position 3 en faveur de la position 2 par l'utilisation d'un groupement ortho-directeur sur l'azote.

¹⁴⁸ (a) R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p.354-374. (b) A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

¹⁴⁹ S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

¹⁵⁰ G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2000**, 1045.

L'indole peut aussi être oxydé, réduit, être réactif dans des réactions de Diels-Alder, lors de cycloadditions photochimiques, cependant ces réactions ne seront pas abordées dans ce manuscrit.

I.2.2. Réaction *vis-à-vis* des électrophiles

I.2.2.1. Protonation

L'indole est une base faible dont le pKa avoisine celui du pyrrole (-3,5). Sa protonation engendre la formation d'un cation 3*H*-indolium, détectable en Ultra-Violet et RMN.¹⁵¹

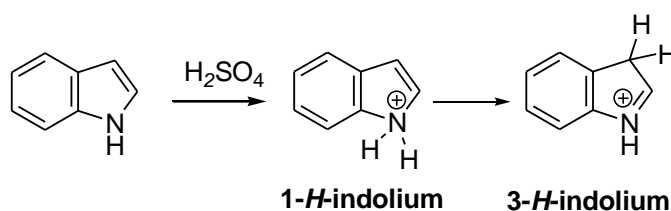


Schéma 97

Le cation 1*H*-indolium se forme dans un premier temps mais se réarrange rapidement en cation 3*H*-indolium, plus stable. Les positions protonées ont été confirmées par des expériences de deutériation (Schéma 97). Cette deutériation fournit le 1,3-dideutéroindole qui effectue un échange NDNH dans l'eau pour donner le 3-deutéroindole. La protonation de l'indole conduit généralement à la formation d'un 2,3'-bisindole (aussi appelé dimère indoline) via l'addition nucléophile d'un indole sur l'indolium (Schéma 98). Si les indoles concernés sont des 3-halogénoindoles, le système va évoluer jusqu'à la réaromatisation complète par élimination.¹⁵²

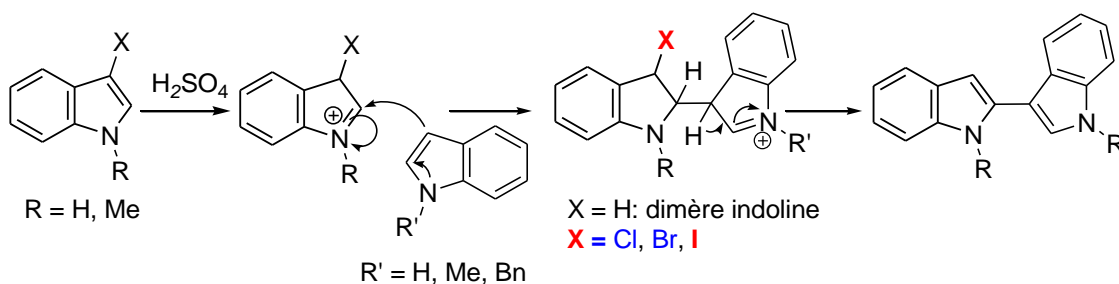


Schéma 98

¹⁵¹ D. Hür, A. Güven, *Theochem* **2002**, 583, 1.

¹⁵² V. Bocchi, V. Palla, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3251.

I.2.2.2. Halogénéation

La synthèse des 2,3-halogénoindoles, et 2,3-dihalogénoindoles a été très étudiée car ils sont des précurseurs de choix dans la synthèse de composés indoliques 2,3-substitués et 2,3-disubstitués, qui peuvent présenter des activités biologiques intéressantes. Les halogénoindoles peuvent être préparés directement par réaction des halogénures correspondants sur les noyaux indoliques. Ce domaine étant très vaste, nous avons choisi de décrire les halogénations en positions 2 et 3 de l'indole.¹⁵³

D'une manière générale, l'halogénéation des indoles conduit aux 3-halogénoindoles avec formation en moindre quantité des dérivés 2-halogénés. Ils sont instables si l'azote ne porte pas de groupement électroattracteur. De part, le caractère nucléophile de l'indole, les halogénations se font par réaction de l'indole *vis-à-vis* de dérivés d'halogènes électrophiles.

I.2.2.2.1. Halogénéation en position 3

Les 3-chloroindoles sont facilement préparés par action du *N*-chlorosuccinimide (NCS) sur les indoles fonctionnalisés ou non (Schéma 99). Un exemple récent dans la littérature met en évidence l'utilité de la chloration en position 3 de l'indole dans le cadre de l'élaboration de chimiothèques de molécules bioactives. En 2008, Wang et *al.* ont utilisé cette méthode de chloration afin de préparer un composé à visée anti-HIV.¹⁵⁴

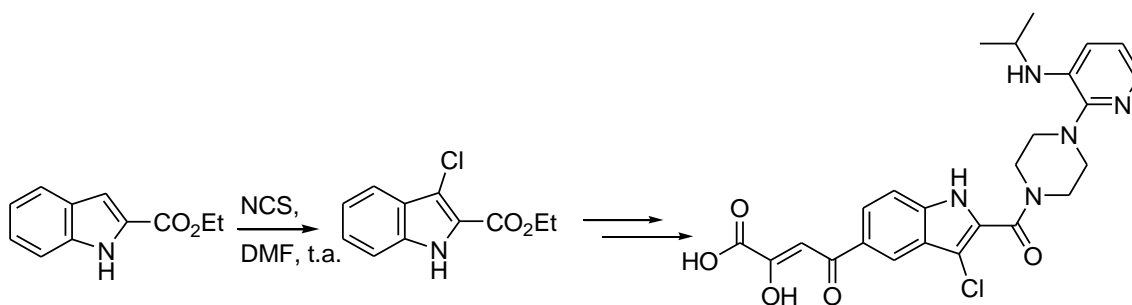


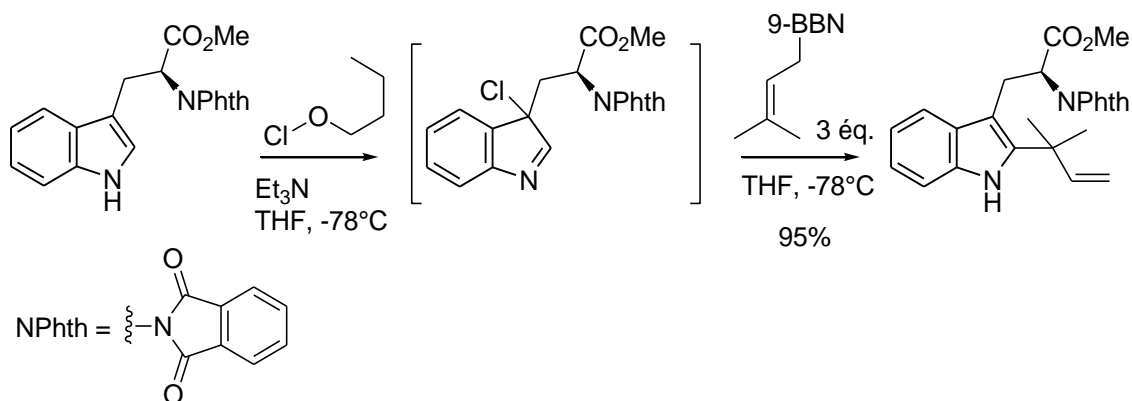
Schéma 99

Les composés 3-chlorés peuvent être aussi utilisés pour faire réagir des nucléophiles sur la position 2 de l'indole. Ainsi, Danishefsky et *al.* ont mis au point en

¹⁵³ (a) Y. Liu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2949. (b) Y. Liu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8717.

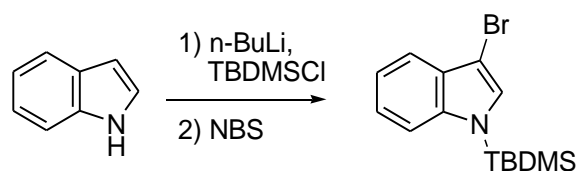
¹⁵⁴ Z. Wang, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3587.

1999 une addition nucléophile en position 2 d'un intermédiaire chloré en position 3 du tryptophane pour conduire aux 2-prénylindoles, précédemment décrits par l'équipe de Wenkert *et al.*¹⁵⁵ (Schéma 100).



L'intermédiaire 3-chloré est obtenu par addition du dérivé indolique sur l'hypochlorite de n-butyle. Le cycle à cinq chaînons agit en tant que nucléophile vis-à-vis du réactif de chloration. La fonction imine résultante est attaquée sur son centre électrophile qui correspond à la position 2 de l'indole. L'aromaticité est retrouvée par élimination d'HCl piégé par la triéthylamine. Cette réactivité des indoles 3-halogénés est rapportée ponctuellement dans la littérature.¹⁵⁶

Dans le cas de la bromation via la formation d'un lithio-indole en présence de NBS, il est nécessaire de protéger l'indole par un groupement qui n'orientera pas la lithiation en position 2. Le groupement phénylsulfonyle fait partie des groupements qui orientent la lithiation en position 2 (Schéma 101).

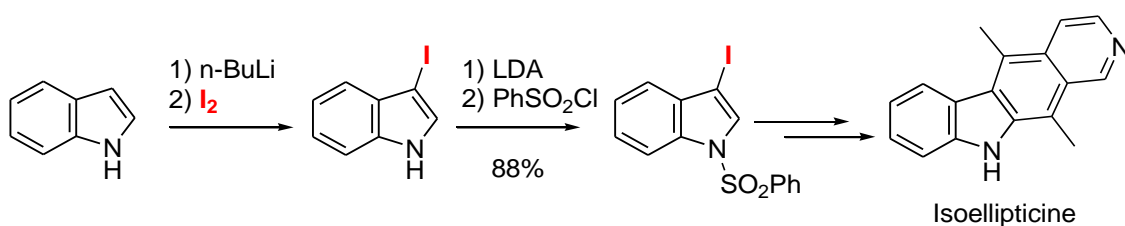


¹⁵⁵ (a) E. Wenkert, C. Angell, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J. H. Sheu, J. C. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343. (b) J. M. Schkeryantz, J. C. G. Woo, P. Siliphaivanh, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11964.

¹⁵⁶ V. Bocchi, V. Palla, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3251.

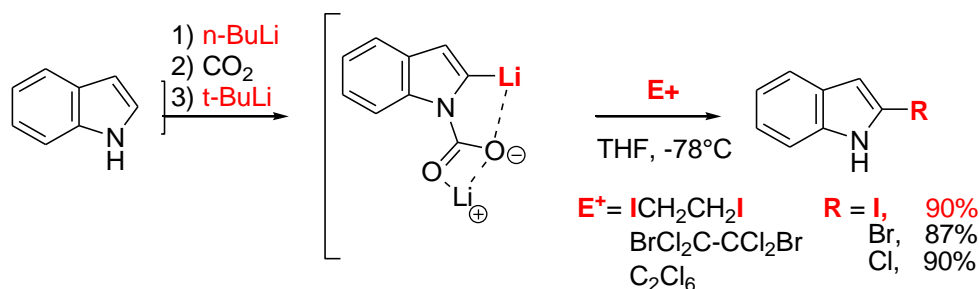
La lithiation en position 3 d'un indole *N*-protégé peut s'effectuer régiosélectivement en utilisant le groupement protecteur *t*-butyldiméthylsilyle. L'encombrement stérique engendré par ce groupement empêche tout réarrangement vers la position 2.¹⁵⁷

L'équipe de Gribble a développé une méthode de synthèse des 3-iodoindoles dans le but de synthétiser le lithien correspondant. Pour cela, le groupement phénylsulfonyle protège l'azote et stabilise le produit halogéné.¹⁵⁸ Gribble et *al.* ont utilisé cette méthode pour la synthèse d'un dérivé de l'ellipticine (**Schéma 102**).¹⁵⁹



I.2.2.2.2. Halogénéation en position 2

L'halogénéation de la position 2 implique la formation de 2-lithioindoles, par la lithiation d'un indole *N*-protégé par un groupement ortho-directeur. Parmi eux, le carboxylate, obtenu par addition nucléophile du *N*-lithioindole sur une molécule de CO₂ a permis l'accès aux 2-halogénoindoles avec de très bons rendements (**Schéma 103**).¹⁴⁰



¹⁵⁷ M. Amat, S. Hadida, S. Sathyanarayana, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 10.

¹⁵⁸ M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757.

¹⁵⁹ M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2690.

Nous en verrons d'autres exemples de synthèse de 2- et 3-iodoindoles dans le paragraphe consacré à l'analyse bibliographique sur les réactions d'iodation des indoles et leurs dérivés.

Ces dernières années, les études se sont concentrées de plus en plus sur le développement de conditions plus douces pour l'halogénéation des systèmes hétérocycliques. Plusieurs équipes de recherche ont développé des méthodes de synthèse pour l'iodation des indoles et azaindoles sur la position 2 ou 3.^{160,161}

Comme nous avons précédemment, l'iodation des indoles a eu lieu préférentiellement à la position 3, avec la formation de plusieurs composés secondaires tels que polyhalogénés, oxydés et composés couplés par l'indole.¹⁶² L'activation par la métallation de la position 2 des indoles *N*-protégés a été développée et devient une stratégie efficace pour la substitution électrophile par les halogènes.¹⁶³

À la suite de ces observations, notre objectif a été concentré sur l'élaboration d'une méthode plus appropriée d'iodation des indoles et des azaindoles.

II. Analyse bibliographique concernant les réactions d'iodation des indoles et leurs dérivés

Un examen de la littérature nous a permis de constater qu'il existe très peu de travaux décrivant la fonctionnalisation en position 2 des dérivés d'indole. Toutefois, Hiroshi et *al.*¹⁶⁴ ont décrit la réaction d'iodation de l'indole (**Schéma 104**).

¹⁶⁰ (a) J. A. Joule, *Sci. Synth.* **2001**, *10*, 361. (b) *Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications*; M. J. Welch, C. S. Redvanly, Eds.; Wiley: Chichester, UK, **2003**. (c) C. K. Sha, J. Young, T. S. Jean, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3919.

¹⁶¹ (a) R. Chinchilla, C. N. ajera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667. (b) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. (c) X. Yang, A. Althammer, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1665.

¹⁶² M. R. Brennan, K. L. Erickson, F. S. Szmalc, M. J. Tansey, J. M. Thornton, *Heterocycles* **1986**, *24*, 2879.

¹⁶³ (a) A. R. Katritzky, K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935. (b) H. Miyamoto, Y. Okawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1805.

¹⁶⁴ M. Adib, H. Yavari, M. Mollahosseini, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1805.

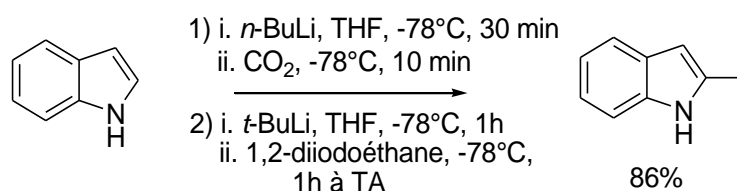


Schéma 104

Une autre équipe de recherche a développé une nouvelle méthode de l'iodation d'indole dans la position 3. (Schéma 105).¹⁶⁵

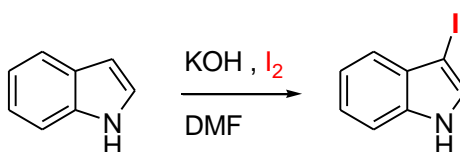


Schéma 105

En général l'iodation est un processus relativement difficile comparé à la bromation ou la chloration et par conséquent plusieurs réactifs ont été employés pour avoir des bons rendements et des produits substitués par l'iode stables.

Suivant la même approche, des travaux de recherche ont été publiés sur la synthèse d'iodocétone, utilisant l'iodure de sodium (NaI) et le trichlorure de fer (FeCl₃) dans l'acétonitrile (**Schéma 106**).¹⁶⁶

¹⁶⁵ G. Abbiati V. Canevari, E. Rossi, A. Ruggeri, *Synth. Comm.* **2005**, 35, 1845.

¹⁶⁶ A. K. Mohanakrishnan, C. Prakash, N. Ramesh, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3242.

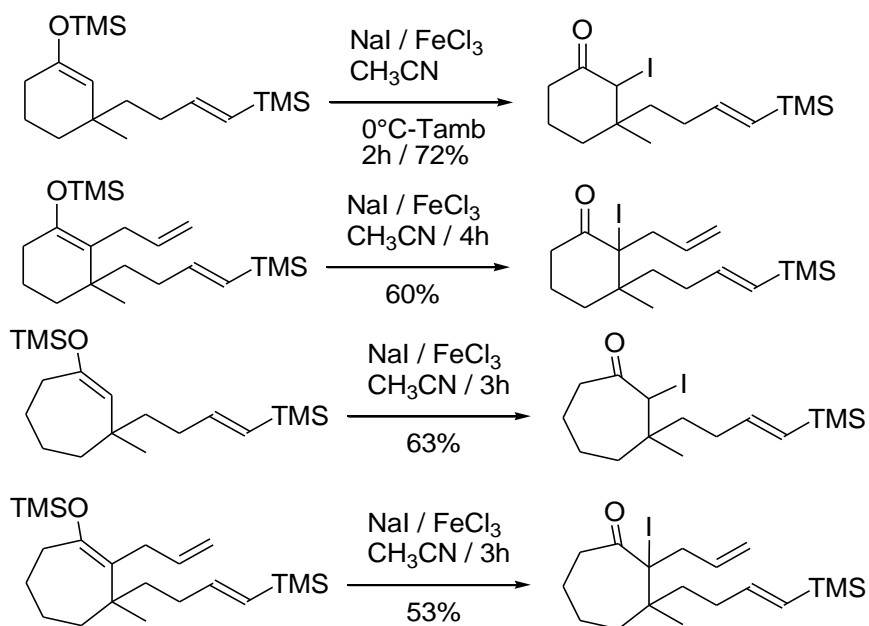


Schéma 106

Dans la même période, cette équipe a généralisé cette séquence d'iodation à la synthèse de divers iodoindoles (Schéma 107).

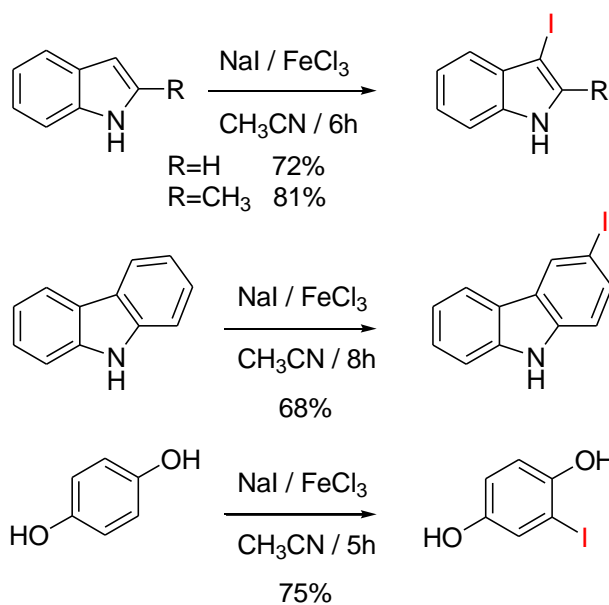


Schéma 107

L'iodation observée peut faire à partir de l'intermédiaire de ICl préparé *in situ* par un traitement de NaI avec 2 équivalent de FeCl_3 (Schéma 108).

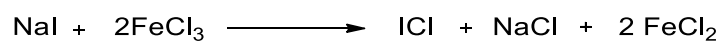


Schéma 108

Puisque les iodoindoles non *N*-protégés sont légèrement moins stables, le rendement de cette réaction a été calculé en se basant sur l'indole protégé. Dans ce cas S. Roy et al¹⁶⁷ décrit une autre méthode d'iodation d'indole (Schéma 109).

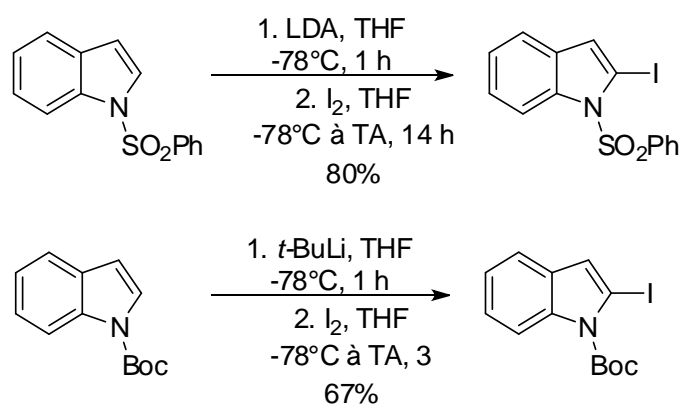


Schéma 109

¹⁶⁷ S. Roy and G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1325.

Chapitre II

Réactions d'Iodation

I. IODATION DES INDOLES ET DE SES DÉRIVÉS

Existerait-il un système catalytique unique permettant de réaliser à la fois une iodation en position C2 ou C3 d'indoles (Schéma 108) ?

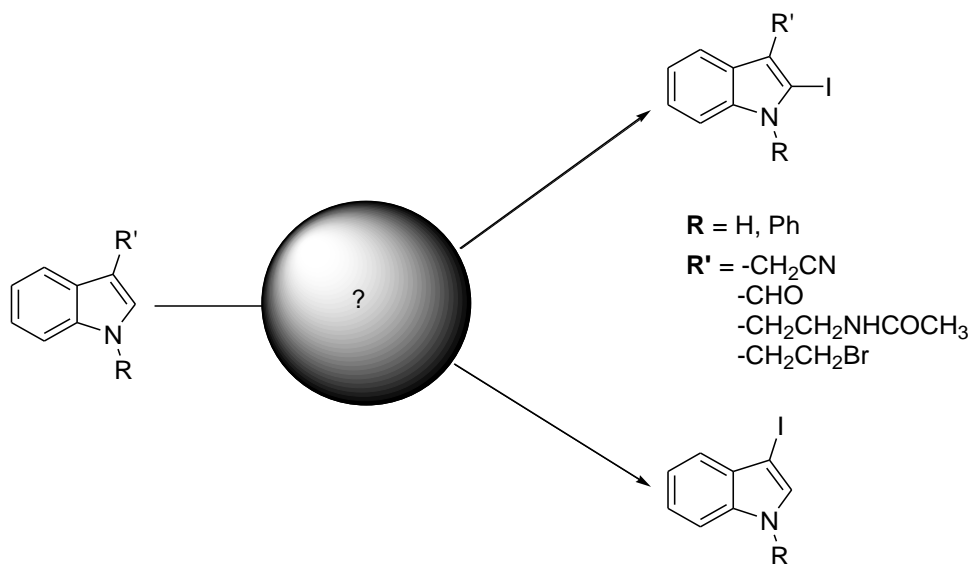


Schéma 108

C'est avec ces objectifs que nous avons tenté de mettre au point une méthodologie à la fois sélective et efficace.

I.1. Iodation des indoles 2 et 3 non substitués

L'indole a été soumis à une halogénéation régiosélective en utilisant le protocole des "Bergman" pour avoir le 2-iodoindole.¹⁶⁸ Pour étudier le domaine d'application et les limites de cette réaction, nous avons essayé différentes conditions expérimentales.

Malheureusement nous n'avons pas réussi à obtenir le produit iodé recherché en position 2. L'ensemble des essais pour l'optimisation des conditions opératoires est consigné, ci-dessous, dans les tableaux 15a et 15b.

¹⁶⁸ H. Miyamoto, Y. Okawa, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1805.

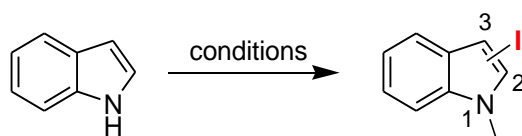
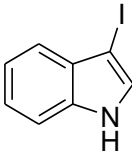
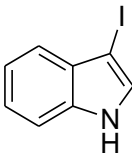
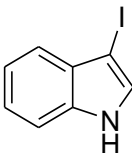


Schéma 109

Tableau 15a : Optimisation de la réaction d'iodation de l'indole non substitué en position 2 et 3.

entrée	conditions	produit	Rdt (%)
1	Al_2O_3 / CH_2Cl_2 / I_2 / 2 h	<p>54</p>	61
2	I_2 / KI / CuI cyclodextrine / CH_2Cl_2 / 2 h	<p>55</p>	36
3	I_2 / KI / CuCl_2 / Celite ^R / CH_2Cl_2 / 2 h	<p>56</p>	43
4	ICl (1.2 éq) / CH_2Cl_2 / Celite ^R / TA / 2h	<p>56</p>	58

Tableau 15b : Optimisation de la réaction d'iodation de l'indole non substitué en position 2 et 3.

entrée	conditions	produit	Rdt (%)
5	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 2h	 56	78
6	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / 2h / Ultrason	 56	82
7	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / 2h	 56	37

Dans le but d'améliorer le rendement de la réaction d'iodation, nous avons fait varier la nature du catalyseur (Tableau 15a, entrée 3). Ainsi, l'utilisation de chlorure de l'iode permet d'obtenir le dérivé 56 avec un rendement moyen de 58%.

Au vu de ces résultats, nous avons envisagé d'utiliser le chlorure d'iode (1 éq) mélangé avec le catalyseur de celite,^R nous avons observé une amélioration du rendement (Tableau 15b, entrées 5 et 6) puisque dans ces conditions, le composé souhaité est isolé avec des rendement de 78 et 82%.

I.2. Iodation des indoles *N*-protégés par le groupe phénylesulfonyle et possédant des substituants en position 5

Pour étudier le domaine d'application et les limites de cette réaction, nous avons essayé différentes conditions expérimentales. Dans les deux premiers essais, nous avons remarqué que le choix du celite^R comme catalyseur favorise la formation du produit iodé en position 2 avec un rendement moyen (Tableau 16a, entrée 1 et 2).

L'utilisation de 1 équivalent du chlorure d'iode, comme source d'iode, favorise la formation du produit iodé avec un bon rendement (Tableau 16a, entrée 3 et 4).

L'optimisation des conditions opératoires a porté sur la nature du catalyseur et le nombre d'équivalents du chlorure d'iode additionnés. L'ensemble des essais est consigné, ci-dessous, dans les tableaux 16a et 16b.

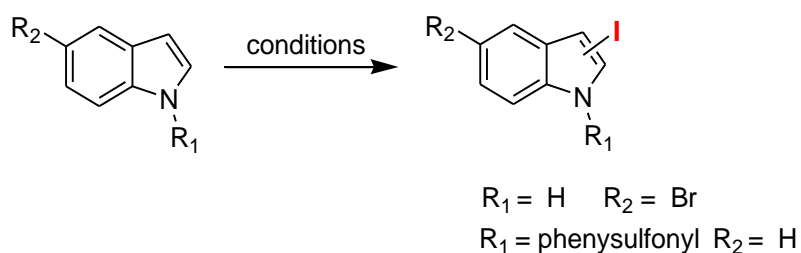


Schéma 110

Tableau 16a : Conditions d'iodation d'indoles

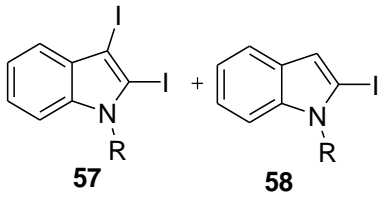
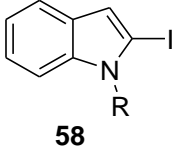
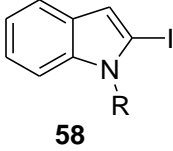
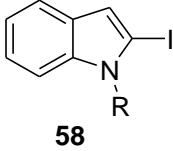
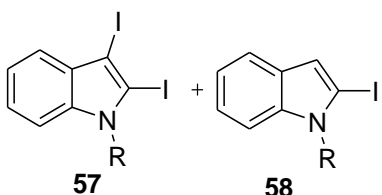
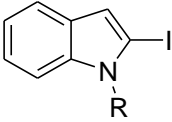
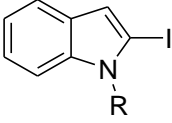
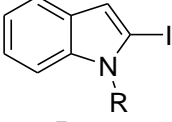
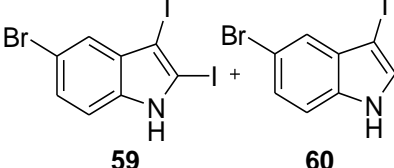
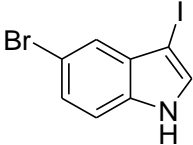
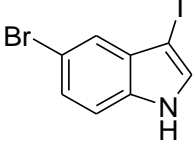
entrée	conditions	produit	Rdt (%)
1	I ₂ / KI / CuCl ₂ / cyclodextrine / CH ₂ Cl ₂ / 2 h	 <p>57 + 58</p>	37-18
2	I ₂ / KI / CuCl ₂ Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 2 h	 <p>58</p>	67
3	ICl (1 éq) / KI / CuCl ₂ Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 1h	 <p>58</p>	92
4	ICl (1 éq) / KI / CuCl ₂ Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 8h	 <p>58</p>	87
5	ICl (1.4 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 8h	 <p>57 + 58</p>	16-60

Tableau 16b : Conditions d'iodation d'indoles

entrée	conditions	produit	Rdt (%)
6	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ Celite ^R / TA / 4h	 58	89
7	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ Celite ^R / 1h	 58	93
8	ICl (1 éq)/CH ₂ Cl ₂ / 4h	 58	38
9	ICl (2,1 éq) / CH ₂ Cl ₂ Celite ^R / TA / 4h	 59 60	25-34
10	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ Celite ^R / TA / 4h	 60	68
11	ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ Celite ^R / TA / 1h	 60	76

I.3. Iodation des indoles substitués en position 3

À la vue des résultats présentés dans le tableau 17, l'iodation des indoles substitués en position 3, conduit à la formation des produits iodés avec des rendements moyens, sauf l'iodation de la mélatonine où on observe la formation du produit iodé avec un rendement de 78 et 98% (Tableau 17b entrés 8 et 9).

Face à ces résultats encourageants, lors de l'iodation de l'indole acétal (Tableau 17a entrée 1), deux produits ont été envisagés, qui sont : un mono-iodé dû vraisemblablement à l'iodation de la fonction méthyle ; et un tri-iodé (Tableau 17a, entrée 1). Ces deux produits sont obtenus avec des rendements faibles, respectivement, de 33 % et 16 %.

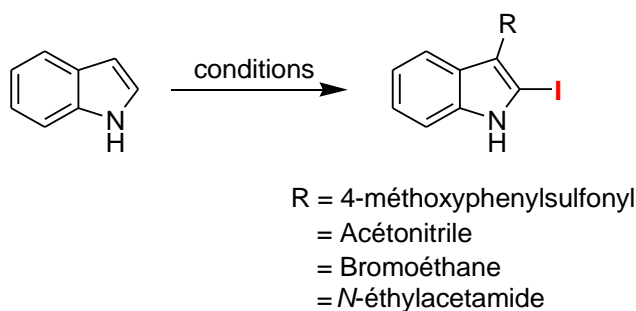


Schéma 111

L'iodation du 3-indoleacétonitrile est faite régiosélectivement en position 2 (Tableau 17a, entrée 2 et 4). Mais, l'utilisation d'un excès d'ICl favorise la formation du produit diiodé avec un rendement de 38% (Tableau 17a, entrée 3) accompagné du produit souhaité.

Par la suite, l'iodation de l'acétamide-indole en utilisant 1 équivalent d'ICl permet la formation du produit iodé souhaité avec un rendement moyen de 57% (Tableau 17b, entrée 6), néanmoins une faible quantité du produit est isolée lors de l'utilisation d'un excès d'ICl.

Tableau 17a : Iodation des indoles et leurs dérivés substitués en position 3.

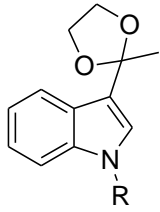
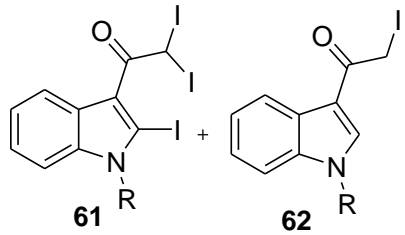
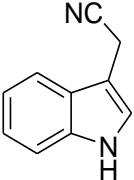
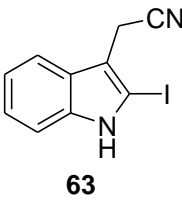
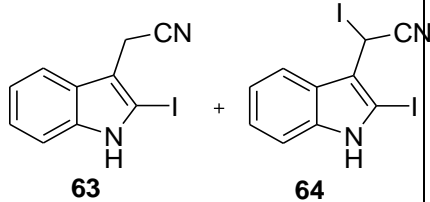
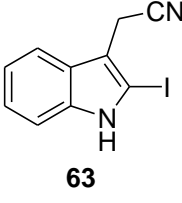
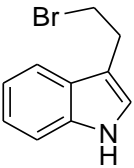
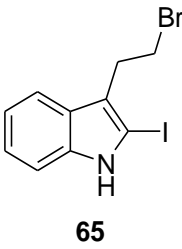
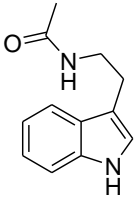
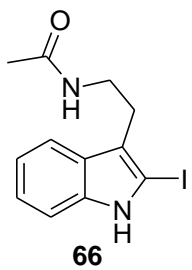
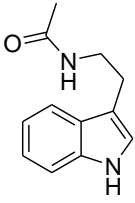
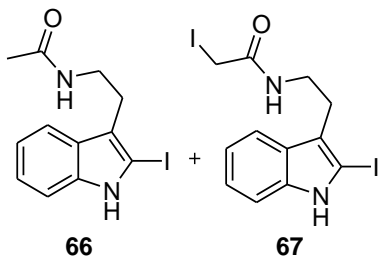
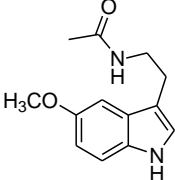
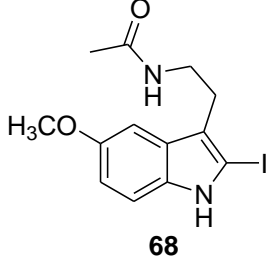
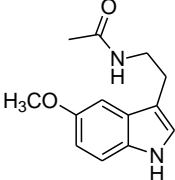
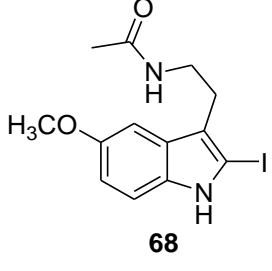
entrée	produit de départ	conditions	produit	rdt (%)
1		ICI (excès) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 1h		16-33
2		I ₂ / KI / CuCl ₂ Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 4 h		58
3		ICI (2,1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 4h		24-38
4		ICI (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 4h		60
5		ICI (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 7h		50

Tableau 17b : Iodation des indoles et leurs dérivés substitués en position 3.

entrée	produit de départ	conditions	produit	rdt (%)
6		ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 5h	 66	57
7		ICl (2,2 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 8h	 66 + 67	8-33
8		ICl (1,2 éq) / KI / CuCl ₂ / Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 1 h	 68	78
9		ICl (1,2 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 8h	 68	98

II. IODATION DES DÉRIVÉS D'AZAINDOLES ET DES PYRROLES

Après avoir réalisé avec succès l'iodation de l'indole et ses dérivés, nous avons décidé d'étendre cette étude aux pyrroles et aux azaindoles (Schéma 112). L'utilisation d'un excès du chlorure d'iode a conduit à un mélange de deux produits monoiodé et diiodé de ces deux dérivés.

Ainsi, l'emploi de 2,1 équivalents de chlorure d'iode (ICl) a permis d'avoir le 2,3-diiodoazaindole **72** avec 89 % de rendement (Tableau 18, entrée 4).

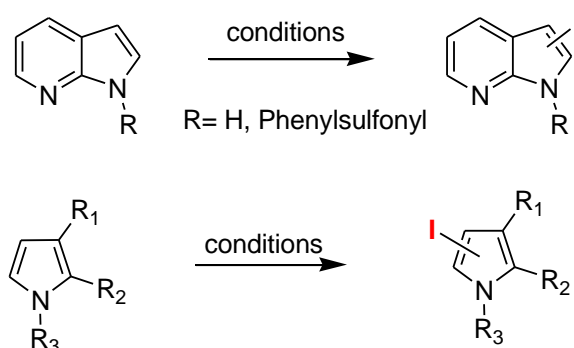
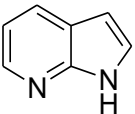
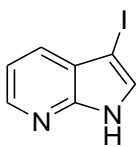
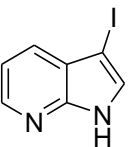
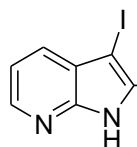
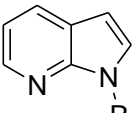
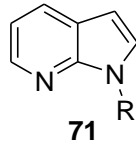
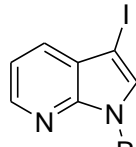
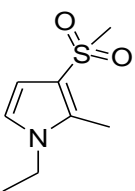
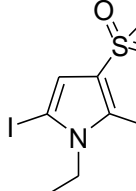
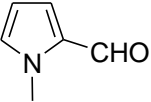
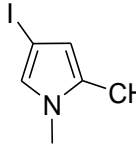


Schéma 112

Cependant, l'utilisation d'un seul équivalent de ICl, dans le cas de 1-éthyl-2-méthyl-3-(méthylsulfonyl)-1*H*-pyrrole, a fourni son homologue mono-iodé, le 1-éthyl-5-iodo-2-méthyl-3-(méthylsulfonyl)-1*H*-pyrrole **73**, avec 78 % de rendement (Tableau 18 / entrée 5).

Tableau 18 : Iodation de 7-azaindole et pyrrole

entré e	produit de départ	conditions	produit	Rdt (%)
1		Al ₂ O ₃ / CH ₂ Cl ₂ / I ₂ / 2 h	 69	65
2		I ₂ / KI / CuI cyclodextrine CH ₂ Cl ₂ / 2 h	 +  69 70	60 + traces
3		I ₂ / KI / CuCl ₂ / Celite ^R / CH ₂ Cl ₂ / 2 h	 71	59
4		ICl (2,2 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 2h	 72	89
5		ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / TA / 2h	 73	78
6		ICl (1 éq) / CH ₂ Cl ₂ / Celite ^R / 2h	 74	63

CONCLUSION

En conclusion à ce travail sur l'iodation du noyau indolique, nous avons pu développer une nouvelle méthodologie qui permet l'obtention des produits à haute valeur ajoutée que sont les indoles iodés.¹⁶⁹

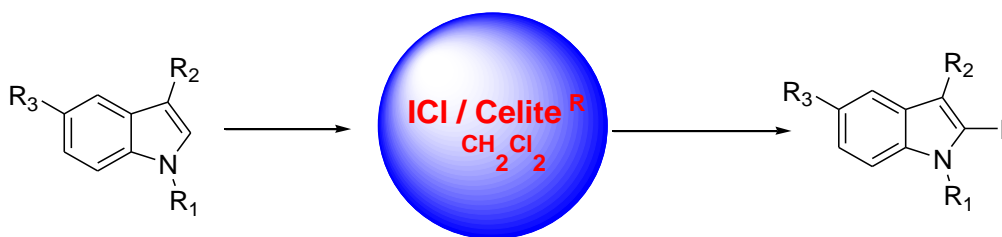


Schéma 113

D'autres études sur l'optimisation sont actuellement en cours. En résumé, nous avons développé une procédure pour l'iodation de l'indole et ses dérivés en utilisant ICl comme source d'iode et celite^R comme catalyseur dans dichlorométhane. Nous prévoyons que ces substrats deviendront des modèles utiles pour la synthèse des structures plus complexe.

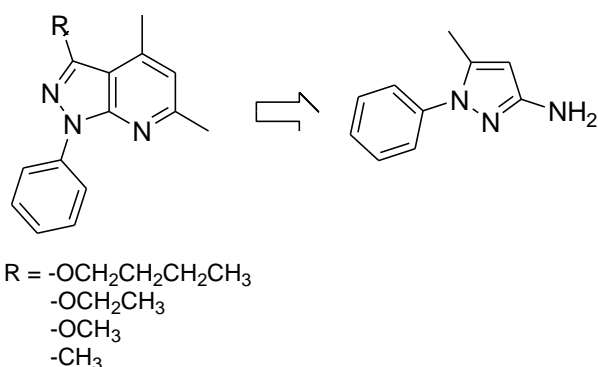
¹⁶⁹ S. Hamri, J. Rodríguez, J. Basset, G. Guillaumet, M. D. Pujol, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6269.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

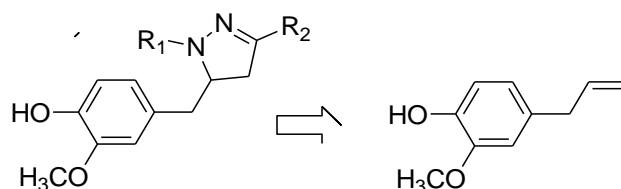
Les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis d'élaborer de nouveaux produits susceptibles d'avoir des activités biologiques: antitumoraux et/ou antiinflammatoires.

Dans un premier temps, nous avons élaboré plusieurs pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones fonctionnalisées en positions 4, 5 et 6 par une méthode classique simple. Nous avons montré que la nature du solvant ainsi que le nombre d'équivalent de la de 2-pyrone jouent un rôle important au niveau de l'orientation de la réaction. Nous avons montré aussi que les 2-pyrones, ne se comportent pas de la même façon vis-à-vis de l'aminopyrazole.



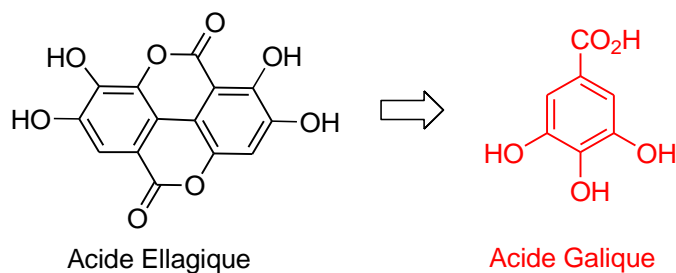
Pour améliorer les rendements et diminuer le temps de réaction, nous envisagerions en perspectives, de faire appel à la technique d'irradiation micro-ondes ou à d'autres voies de synthèse.

Par la suite, nous avons mis au point de nouvelles réactions impliquant l'utilisation de systèmes hétérocycliques pour la préparation des dérivés du pyrazole à partir de l'eugénol via la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire.



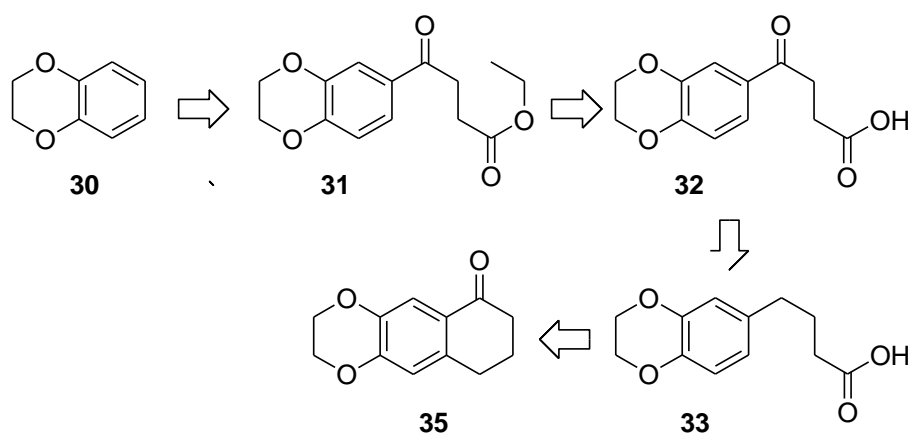
Il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de posséder une activité biologique potentielle, grâce aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Cependant, nous avons rencontré des problèmes d'accès à certains composés cycliques pyrazoliques souhaités. Afin de surmonter ce problème, ce travail sera poursuivi au laboratoire, en utilisant d'autres types de dipôle.

Puis, nous avons abordé la synthèse des hétérocycles oxygénés et nous avons mis au point une stratégie de synthèse pour préparer l'acide ellagique partir de l'acide gallique avec un rendement global acceptable.



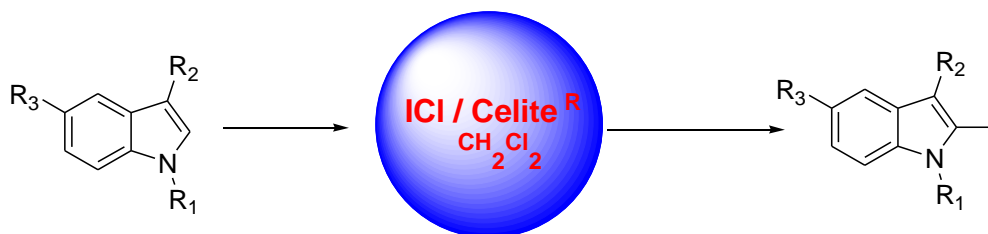
Egalement, nous avons présenté la synthèse des composés polycycliques à structure de base 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinique. Nous avons mis au point une méthode de synthèse pour obtenir le 2,3,8,9-tétrahydro-7-naphtho[1,2-*b*][1,4]dioxin-10-one.

Par la suite, nous avons appliqué des réactions de couplage et d'alkylation pour accéder au composé 7-dihydro-1*H*-5,8-dioxa-1-aza-cyclopenta[*b*]naphthalène. Parallèlement, nous avons essayé de mettre au point une méthode de synthèse du dérivé 3,6,7,8,9,10-héxahydro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*b*]carbazole-10-carboxylate d'éthyle.



Dans la dernière partie de notre travail, nous avons mis au point l'iodation du noyau indolique, nous avons pu développer une nouvelle méthodologie qui permet l'obtention des produits à haute valeur ajoutée que sont les indoles iodés, tel que nous avons développé une procédure pour l'iodation de l'indoles et ses dérivés en utilisant ICl comme source d'iode et celite^R comme catalyseur dans le dichlorométhane.

Nous prévoyons que ces substrats deviendront des modèles utiles pour la synthèse des structures plus complexe.



Partie Expérimentale

METHODES GENERALES

I. TECHNIQUES D'ANALYSE

I.1. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone 13 (^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil de de type Varian Gemini-200 (200 et 50,3 MHz) ou Varian Gemini-300 (300 et 75,5 MHz). Aussi les spectres du (^1H), du carbone 13 (^{13}C) et heterocorrelation ^1H - ^{13}C (HSQC et HMBC) ont été effectués sur un appareil de de type Varian Gemini-400 (400 et 100,6 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane pris comme étalon interne dans le cas d'un spectre effectué dans le chloroforme deutérié (CDCl_3), les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

La multiplicité est représentée de la manière suivante :

- s singlet
- d doublet
- dd doublet de doublet
- t triplet
- q quadruplet
- m multiplet

I.2. La spectrométrie de masse

Les spectres de masse (SM) ont été réalisés sur un spectromètre de type Hewlett-Packard 5988-A. Les échantillons sont analysés via une technique indiquée dans chaque produit (voir partie expérimentale).

I.3. La spectroscopie Infrarouge (IR)

Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un spectrophotomètre de type FTIR Perkin-Elmer 1600. Les échantillons sont étudiés en dispersion dans une matrice de bromure de potassium pour les solides et sous forme de film entre deux pastilles pour les liquides. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

I.4. Les points de fusion

Les points de fusion ont été mesurés dans un tube capillaire en verre au moyen d'un appareil MFB-595010M Gallenkamp.

II. TECHNIQUES EXPERIMENTALES

II.1. La chromatographie

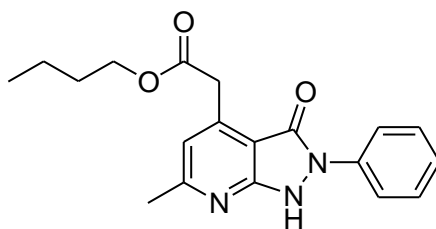
L'évolution des réactions est suivie par Chromatographie sur Couche Mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,25 mm). La révélation est réalisée sous irradiation ultraviolette ou par une solution du sulfate de cérium et chauffage.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice (E. Merck, 70-230).

II.2. Appareil à microondes

Les expériences sous microondes sont effectuées sur un appareil Microondes System (CEM-Discover). Irradiation à 250 W et 90 °C pendant 10-25 min.

2-(6-Méthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-4-yl)-acétate de butyle (3)



Formule Brute : $C_{19}H_{21}O_3N_3$
Masse Moléculaire : $339,40 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire

360 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 30 mL du *n*-butanol puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant trois jours. Le butanol est éliminé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés **3** et **4**.

Eluant : AcOEt/hexane (4 / 6).

Aspect : Solide orange

Point de fusion : 128-130 °C

Rendement : 36%

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ (ppm) 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.22-1.41 (m, 2H, CH_2), 1.48-1.63 (m, 2H, CH_2), 2.74 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 2H, CH_2), 4.06 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, OCH_2), 6.86 (s, 1H, H_5), 7.18-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.86 (dd, 2H, $J = 8.4$ Hz, $J' = 0.8$ Hz, H_{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) : δ (ppm) 13.7 (CH_2CH_3), 17,3 (CH_3), 19.0 (CH_3CH_2), 30.4 (CH_2CH_2), 43.0 ($OCCH_2$), 65.2 (OCH_2), 109.5 (C_{3a}), 119.5 (C_5), 119.7 ($2CH_{Ar}$), 125.3 (CH_{Ar}), 129.0 ($2CH_{Ar}$), 137.1 (C_{Ar}), 150.9 (C_4), 156.8 (C_6), 157.0 (C_{7a}), 159.6 (C_3), 169.5 (OCO).

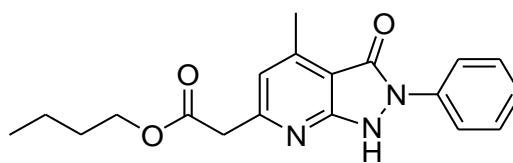
Analyse élémentaire : Calculé **C**, 67.24 ; **H**, 6.24 ; **N**, 12.38

Trouvé **C**, 67.34 ; **H**, 6.20 ; **N**, 12.44

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1620, 1730 (CO).

SM (IS) : m/z = 340 [$M+1$].

2-(4-Méthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-acétate de butyl (4)



Formule Brute : $C_{19}H_{21}N_3O_3$
Masse Moléculaire : $339,40 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire

Le composé **4** est obtenu avec les mêmes conditions que le composé **3** (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Aspect : Solide orange

Point de fusion : 114-116 °C

Rendement : 49%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) 0.91 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3), 1.26-1.46 (m, 2H, CH_2), 1.46-1.71 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 4.15 (t, 2H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, OCH_2), 4.21 (s, 2H, CH_2), 6.75 (s, 1H, H_5), 7.18-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.89 (dd, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J' = 0.8 \text{ Hz}$, H_{Ar}).

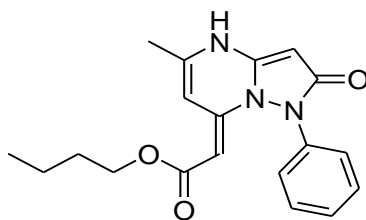
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) : δ (ppm) 13.7 (CH_2CH_3), 19.1 (CH_3CH_2), 23.1 (CH_3), 30.6 (CH_2CH_2), 35.5 (OCCH_2), 65.3 (OCH_2), 108.9 ($\text{C}_{3\text{a}}$), 117.1 (C_5), 120.0 (2CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 146.4 (C_4), 155.2 (C_6), 159.0 ($\text{C}_{7\text{a}}$), 159.7 (C_3), 169.8 (OCO).

Analyse élémentaire : Calculé C, 67.24 ; H, 6.24 ; N, 12.38
Trouvé C, 67.18 ; H, 6.28 ; N, 12.40

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) 1670, 1740 (CO).

SM (IS) : $m/z = 340$ [M+1].

2-(5-Méthyl-2-oxo-1-phényl-1,2-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-ylidène)-acétate de butyl (5)



Formule Brute : C₁₉H₂₁N₃O₃
Masse Moléculaire : 339,40 g.mol⁻¹

Mode opératoire

720 mg (5,71 mmol ; 2 éq.) du 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 30 mL du *n*-butanol, puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant 3 jours.

Après élimination du *n*-BuOH sous pression réduite, le résidu réactionnel est recristallisé dans le méthanol. Le composé **5** est obtenu par filtration.

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 238-240 °C

Rendement : 30%

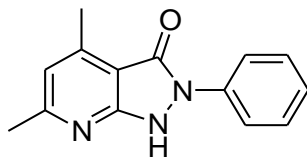
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) 0.80 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.11-1.25 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.36-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.16 (s, 3H, CH₃), 4.20 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, OCH₂), 4.24 (s, 1H, CH), 4.83 (s, 1H, CH), 6.98 (s, 1H, H₆), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.27 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 11.7 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : δ (ppm) 13.9 (CH₂CH₃), 19.9 (CH₂CH₃), 19.9 (CH₃), 30.7 (CH₂CH₂), 62.5 (OCH₂), 72.8, 85.7, 96.4 (CH), 122.6 (2CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 141.1 (C₅), 143.5 (C₇), 151.7 (C_{3a}), 166.6 (C₂), 169.9 (OCO).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1590, 1723 (CO).

SM (IS) : m/z = 340 [M+1].

4,6-Diméthyl-2-phényl-1,2-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridin-3-one (6)



Formule brute: C₁₄H₁₃N₃O
Masse moléculaire: 239,28 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le composé **6** est obtenu avec les mêmes conditions opératoires décrites pour le composé **3**, en présence de l'APTS (Voir la procédure de préparation de ce dernier).

Éluant : AcOEt/hexane (6/4)

Aspect : Solide orange

Point de fusion : 198-200 °C

Rendement : 42%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.72 (s, 3H, CH₃), 6.62 (s, 1H, H₅), 7.18-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}).

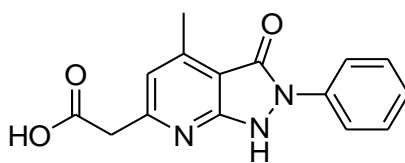
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 17.4 (CH₃), 23.0 (CH₃), 109.5 (C_{3a}), 117.3 (C₅), 120.2 (2CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 152.4 (C₄), 155.3 (C₆), 158.7 (C_{7a}), 160.2 (C₃).

Analyse élémentaire : Calculé **C**, 70.28 ; **H**, 5.48 ; **N**, 17.56
 Trouvé **C**, 70.36 ; **H**, 5.44 ; **N**, 17.50.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1720 (CO), 3040 (NH)

SM (IS) : m/z = 240 [M+1].

Acide 2-(4-diméthyl-3oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)acétique (7)



Formule Brute : C₁₅H₁₃N₃O₃
Masse Moléculaire : 283,29 g.mol⁻¹

Mode opératoire

600 mg (4,76 mmol; 1,5 éq) du 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one sont dissous dans 20 mL de l'acide acétique puis 500 mg (2,86 mmol; 1 éq.) du 3-amino-1-phényl-pyrazol-5-one sont ajoutés par petites proportions sous agitation aimantée. Le mélange est porté à reflux pendant 30 heures. Les 75% de l'acide acétique sont évaporés sous pression réduite puis 75 mL d'eau chaude sont ajoutés. Le précipité ainsi filtré est lavé avec un mélange du MeOH et Et₂O (2/8) puis purifié par chromatographie sur gel de silice.

Éluant : AcOEt/hexane (7/3)

Aspect : Solide blanc-jaune

Point de fusion : 174-176 °C

Rendement : 26%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 2.24 (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂), 7.13-7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33 (s, 1H, H₅), 7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.80 (dd, 2H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 9.38 (s, 1H, OH), 13.90 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 25.0 (CH₃), 42.5 (CH₂), 111.6 (C_{3a}), 120.0 (2CH_{Ar}), 122.6 (C₅), 126.2 (CH_{Ar}), 130.8 (2CH_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 151.6 (C₄), 155.2 (C₆), 157.1 (C_{7a}), 160.1 (C₃), 178.2 (OCO).

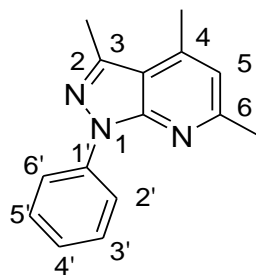
Analyse élémentaire : Calculé C, 63.60 ; H, 4.63 ; N, 14.83

Trouvé C, 63.66 ; H, 4.61 ; N, 12.79

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) 1690 (CO), 3040 (NH).

SM (IS) : m/z = 284 [M+1].

3,4,6-Triméthyl-1-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (9)



Formule Brute : C₁₅H₁₅N₃
Masse Moléculaire : 237,33 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le 5-amino-3-méthyl-1-phénylpyrazole (200 mg, 1,15 mmol) et le 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (291 mg, 2,31 mmol) sont dissous dans le BuOH, puis une quantité catalytique de l'APTS est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux et sous agitation pendant 42 h. Après l'évaporation du butanol sous pression réduite, le produit brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane; 0,2/9,8) pour conduire au composé au-dessus avec un bon rendement de 92%.

Aspect : Cristaux blanc

Point de fusion : 129-131 °C)

Rendement : 98%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.27 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (dd, *J*₁ = 9 Hz, *J*₂ = 6 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.24 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-4'), 6.80 (s, 1H, H-5), 2.72 (s, 3H, CH₃ (C-3)), 2.66 (s, 3H, CH₃ (C-4)), 2.64 (s, 3H, CH₃ (C-6)).

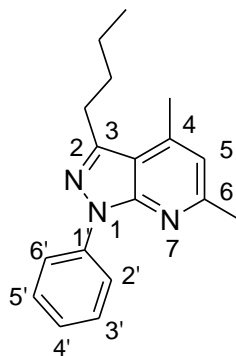
RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 158.0 (C-6), 151.3 (C-4a), 142.6 (C-7a), 142.4 (C-3), 139.8 (C-1'), 128.9 (2CH-Ar, C-3', C-5'), 125.2 (CH-Ar, C-4'), 120.9 (2CH-Ar, C-2', C-6'), 118.6 (CH-Ar, C-5), 114.6 (C-4), 24.8 (CH₃ (C-6)), 18.9 (CH₃ (C-4)), 15.3 (CH₃ (C-3)).

On HMBC : H-5 interaction avec: C-6, C-4, C-6, C-4 ; H-4' interaction avec: C-3', C-5', C-2', C-6' ; H-3' et H-5' interaction avec: C-1', C-3', C-5', C-4', C-2', C-6' ; H-2' et H-6' interaction avec: C-1', C-4', C-2', C-6' ; CH₃ (C-3) interaction avec: C-3, C-4 ;

On HSQC : CH₃ (C-6) interaction avec: C-6; CH₃ (C-4) interaction avec: C-4; CH₃ (C-3) interaction avec: C-3; H-5 interaction avec: C-5; H-4' interaction avec: C-4'; H-3' et H-5' interaction avec: C-2', C-6'; C-2' et C-6' interaction avec: C-3', C-5'.

SM (IS) : m/z (M+1) = 238

3-Butyl-4,6-diméthyl-2-phényl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (10c)



Formule Brute : C₁₈H₂₁N₃
Masse Moléculaire : 279,42 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Le 5-amino-3-méthyl-1-phénylpyrazole (200 mg ; 1,15 mmol) et le 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (291 mg ; 2,31 mmol) sont dissous dans le BuOH, puis une quantité catalytique de l'APTS est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à reflux pendant 42 h. Après l'évaporation du BuOH sous pression réduite, le produit brut obtenu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 0,2/9,8) pour conduire au composé **10c** avec un rendement faible de 7%.

Aspect : Solide jaune clair

Point de fusion : 118-120 °C

Rendement : 7%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.28 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.48 (dd, *J*₁ = 6 Hz, *J*₂ = 9 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.24 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-4'), 6.80 (s, 1H, H-5), 2.94 (t, 2H, CH₂-Ar), 2.72 (s, 3H, CH₃ (C-3)), 2.64 (s, 3H, CH₃ (C-6)), 1.76 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 2H, CH₂), 1.06 (m, 3H, CH₃).

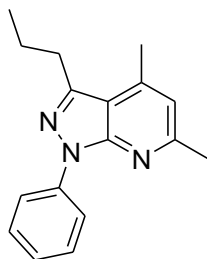
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 158.7 (C-6), 152.0 (C-4a), 147.3 (C-7a), 141.9 (C-3), 139.8 (C-1'), 128.9 (2CH-Ar, C-3', C-5'), 125.2 (CH-Ar, C-4'), 121.1 – 121.0 (2CH-Ar, C-2', C-6'), 117.5 (CH-Ar, C-5), 113.9 (C-4), 34.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 24.9 (CH₃), 24.2 (CH₂), 15.4 (CH₃), 13.9 (CH₃).

On HMBC : H-5 interaction avec: C-4, C-6 ; H-4' interaction avec: C-3', C-5', C-2', C-6' ; H-3' et H-5' interaction avec: C-1', C-3', C-5', C-4', C-2', C-6' ; H-2' et H-6' interaction avec: C-1', C-4', C-3', C-5' ; CH₃ (C-4) interaction avec: C-3, C-4 ; CH₃ (C-6) interaction avec: C-5, C-6 ; CH₃ (CH_{2c}) interaction avec: CH₃, CH₂, CH₂.

On HSQC : H-5 interaction avec: C-5 ; H-4' interaction avec: C-4' ; H-3' et H-5' interaction avec: C-2', C-6' ; C-2' et C-6' interaction avec: C-3', C-5'.

SM (IS) : m/z (M+1) = 280

3-(Méthoxyméthyl)-4,6-diméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (10a)



Formule Brute : C₁₆H₁₇N₃O
Masse Moléculaire : 267,14 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Ce composé est obtenu en utilisant le même mode opératoire que celui du 3-(méthoxyméthyl)-4,6-diméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine **10c**.

Aspect : Cristaux blanc

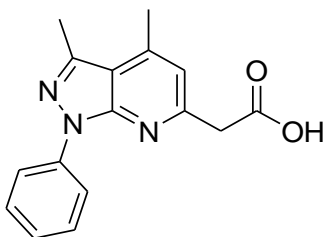
Point de fusion : 90-92 °C

Rendement : 3%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.27 (s, 1H, OH), 7.52-6.80 (m, 5H, Ph), 5.80 (s, 1H, H_{Ar}), 2.12 (d, 2H, CH), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 166.7 (CO), 163.3 (C-6), 161.1 (C-4a), 123.3 (C-7a), 120.0 (C-3), 100.0 (C-Ph), 87.8(C-4), 72.8 (CH-Ar, C-5), 43.3 (CH₂), 23.3 (CH₃ (C-4)), 20.0 (CH₃ (C-3)).

Acid 2-(3,4-Diméthyl-1-phényl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl)acétique (11)



Formule Brute : C₁₆H₁₅N₃O₂
Masse Moléculaire : 281,31 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Ce composé est obtenu avec le composé **9** dans l'acide acétique (Voir le mode opératoire suivi pour la préparation de ce dernier).

Aspect : Solide orange

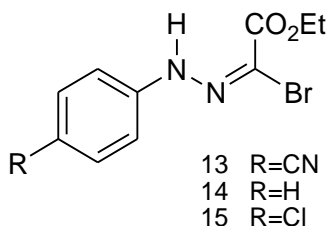
Point de fusion : 112-114 °C

Rendement : 30%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.27 (s, 1H, OH), 7.52-6.80 (m, 5H, Ph), 5.80 (s, 1H, H_{Ar}), 2.12 (d, 2H, CH), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 166.7 (CO), 163.3 (C-6), 161.1 (C-4a), 123.3 (C-7a), 120.0 (C-3), 100.0 (C-Ph), 87.8 (C-4), 72.8 (CH-Ar, C-5), 43.3 (CH₂), 23.3 (CH₃ (C-4)), 20.0 (CH₃ (C-3)).

Préparation de précurseurs de la N-aryl-C-éthoxycarboxylnitrilimine (13, 14, 15)



Mode opératoire générale

Synthèse des arylhydrazines α -acétoglyoxylate d'éthyle

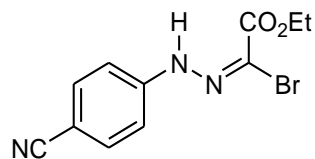
Aniline *para*-substituée (0,1 mol) est dissoute dans un mélange de 50 mL d'eau et 25 mL de HCl concentré. La solution obtenue est refroidie par addition de glace, puis 0.1 moles de nitrite de sodium dissous dans 15 mL d'eau sont ajoutés.

La solution de diazonium est versée rapidement dans un mélange contenant 0,1 moles de l'acétylacétate d'éthyle, 75 mL d'éthanol, 0,335 moles d'acétate de sodium et 500 mL d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures pour donner un précipité, qui est filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans l'éthanol.

Synthèse de l'hydrazyno- α -bromoglyoxylate d'éthyle

A une solution de 0,037 moles de brome, dissoute dans 10 mL d'acide acétique, est ajoutée à un mélange de 50 mL d'acide acétique, 27 mL d'anhydride acétique, 0,09 moles d'acétate de sodium et 0,037 moles d'hydrazone. L'addition s'effectue goutte à goutte pendant une durée de 45 mn et à une température comprise entre 0 °C et 5 °C. Après l'addition, la solution est versée dans 200 mL d'eau, agitée pendant 1 heure puis abandonnée à 0 °C pendant une nuit. Le solide obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

(E)-Ethyl 2-bromo-2-(2-(4-cyanophenyl)hydrazono)acétate (13)



Formule Brute : $C_{11}H_{10}BrN_3O_2$
Masse Moléculaire : $296.12 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : Solide jaune

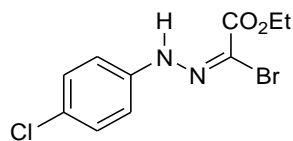
Point de fusion : 144-146 °C

Rendement : 62%

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ (ppm) 9.06 (s, 1H, NH), 7.61 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.41 (q, 2H, CH_2-CH_3 , $J = 7.2$ Hz), 1.41 (t, 3H, CH_3-CH_2 , $J = 7.2$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50.3 MHz) : δ (ppm) 158.9 (C=O), 142.3, 115.8 (4C), 136.2, 132.8, 116.2, 116.4, ($CH-Ar$), 63.6 (CH_3), 14.2 (CH_3).

(E)-Ethyl 2-bromo-2-(2-(4-chlorophényl)hydrazono)acétate (14)



Formule Brute : $C_{10}H_{10}BrClN_2O_2$
Masse Moléculaire : $305.56 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : Solide jaune

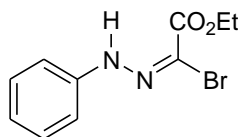
Point de fusion : 130 – 132 °C

Rendement : 80%

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ (ppm) 8.44 (s, 1H, NH), 7.05 (m, 4H, CH_{Ar}), 2.44 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.07 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50.3 MHz) : δ (ppm) 158.9 (C=O), 142.3, 115.8 (4C), 136.2, 132.8, 116.22, 116.4, ($CH-Ar$), 67.1 (CH_2O), 20.5 (CH_3).

(E)-Ethyl 2-bromo-2-(2-phénylhydrazono)acétate (15)



Formule Brute : C₁₀H₁₁BrN₂O₂
Masse Moléculaire : 271.11 g.mol⁻¹

Aspect : Solide blanc

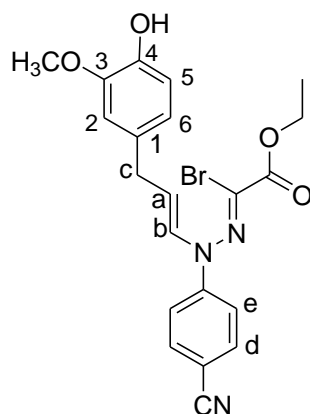
Point de fusion : 93-95°C

Rendement : 70%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 8.87 (s, 1H, NH), 7.43 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.40 (q, 2H, OCH₂, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (t, 3H, CH₃, $J = 7.1$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50.5 MHz) : δ (ppm) 159.3 (C=O), 138.0 (C-Br), 134.6 (CH-Ar), 131.9 (2CH-Ar), 117.3 (2CH-Ar), 142.0 (CH-Ar), 63.3 (CH₂O), 14.2 (CH₃).

(Z)-Ethyl-2-bromo-2-(2-(4-cyanophényl)-2-((E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-1-ényl)hydrazono)acétate (16)



Formule Brute : C₂₁H₂₀BrN₃O₄
Masse Moléculaire : 457.06 g.mol⁻¹

Enyl ényl ène ènyl kkalu

Mode opératoire

L'eugénol (300 mg ; 1,89 mmol) est dissout dans 8 mL du toluène, (812 mg ; 2,74 mmol) du (*E*)-ethyl 2-bromo-2-(2-(4-cyanophényl)hydrazono)acetate sont additionnés, puis de la triéthylamine est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20 heures. Après extraction avec de l'AcOEt, les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (l'éluant : AcOEt / hexane ; 2/8).

Aspect : Solide orange

Point de fusion : 132-134 °C

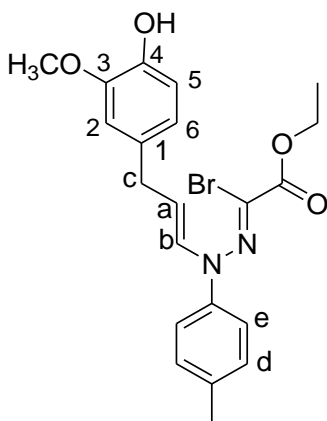
Rendement : 57%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.98 (s, 1H, OH), 7.73 (d, 2H, H_d, J = 3 Hz), 7.68 (d, 1H, H₅, J = 9 Hz), 7.54 (d, 1H, H_b, J = 3 Hz), 7.57 (d, 2H, H_e, J = 3 Hz), 7.08 (d, 1H, H₆, J = 9 Hz), 6.77 (m, 2H, CH_{2c}), 5.94 (m, 1H, H_a), 5.11 (m, 1H, H₂), 4.23 (q, 2H, CH₂O, J = 6 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (d, 2H, CH₂, J = 6 Hz), 1.24 (t, 3H, CH₃, J = 6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 158.4 (CO), 150.0 (C₃), 144.4 (C_{ben}N), 142.4 (COH), 136.8 (2CH_d), 136.0 (CH_b), 132.6 (C₁), 120.8 (CH₆), 120.0 (2CH_e), 119.0 (CN), 116.4 (C_{benz}CN), 115.2 (CH₅), 112.8 (CH_a), 107.2 (CBr), 104.1 (C₂), 62.5 (OCH₂), 56.0 (OCH₃), 40.1 (CH₃), 14.5 (CH_{2c}).

SM (IS) : m/z (M+1) = 457

(Z)-Ethyl-2-bromo-2-(2-(4-méthoxyphényl)-2-((E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-1-ényl)hydrazono)acétate (17)



Formule Brute : $C_{21}H_{23}BrN_2O_4$
Masse Moléculaire : $467.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mode opératoire

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire suivi pour la synthèse du composé **16**.

Aspect : Solide jaune-orange

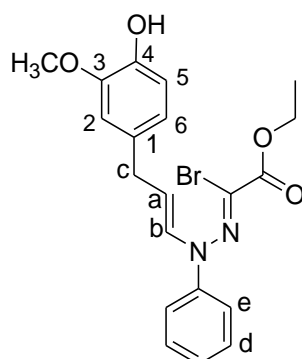
Point de fusion : 117-119 °C

Rendement : 30%

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ (ppm) 8.98 (s, 1H, OH), 7.73 (d, 2H, H_d , $J = 3$ Hz), 7.68 (d, 1H, H_5 , $J = 9$ Hz), 7.33 (d, 2H, H_d , $J = 3$ Hz), 6.83 (d, 1H, H_6 , $J = 8.4$ Hz), 6.67 (m, 2H, CH_{2C}), 5.77 (m, 2H, CH_{2C}), 5.94 (m, 1H, H_a), 5.06 (m, 1H $_2$), 4.34 (q, 2H, CH_2O , $J=6.9$ Hz), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (d, 2H, CH_2 , $J = 6.6$ Hz), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.9$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) : δ (ppm) 158.4 (CO), 150.0 (C_3), 144.4 ($C_{ben}N$), 142.4 (COH), 137.8 (CH_6), 136.0 (CH_b), 132.6 (C_1), 129.6 ($2CH_d$), 121.1 (C_5), 117.4 (C_2), 116.6 (C_e), 114.2 (C_b), 111.1 (CH_a), 107.2 (C_{Br}), 104.08 (C_2), 61.5 (CH_2), 61.0 (OCH_2), 55.8 (OCH_3), 39.9 (CH_{2Ar}), 24.9 (CH_3), 14.2 (CH_3).

(Z)-Ethyl 2-(2-((E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-1-ényl)-2-phénylhydrazono)-2-bromoacétate (18)



Formule Brute : $C_{20}H_{20}BrN_2O_4$
Masse Moléculaire : $433.30 \text{ g.mol}^{-1}$

Mode opératoire

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire suivi pour la synthèse du composé **16**.

Aspect : Solide blanc

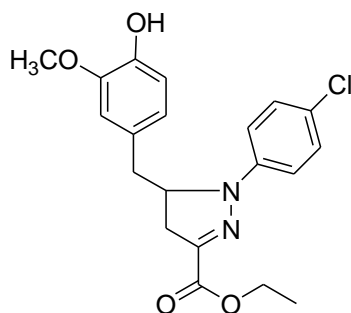
Point de fusion : 90-92 °C

Rendement : 40%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.98 (s, 1H, OH), 7.57-7.06 (m, 5H, Ph), 5.92(m, 1H, H_a), 5.07 (d, 2H, CH₂, $J = 11.4$ Hz), 4.42 (q, 2H, CH₂O, $J = 6.9$ Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (d, 2H, CH₂, $J = 6.9$ Hz), 0.87 (t, 3H, CH₃, $J = 6.9$ Hz),

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz): δ (ppm) 158.4 (CO), 150.0 (C₃), 144.4 (C_{ben}N), 142.4 (COH), 136.8 (2CH_d), 136.0 (CH_b), 132.6 (C₁), 120.8 (CH₆), 120.0 (2CH_e), 119.0 (CH), 115.2 (CH₅), 112.8 (CH_a), 107.2 (CBr), 104.1 (C₂), 62.5 (OCH₂), 56.0 (OCH₃), 40.2 (CH₃), 14.6 (CH_{2c}).

Ethyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxybenzyl)-1-(4-chloro-phényl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate (20)



Formule Brute : C₂₀H₂₁ClN₂O₄
Masse Moléculaire: 388.11 g.mol⁻¹

Mode opératoire

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire suivi pour la synthèse du composé **17a**.

Aspect : Solide jaune

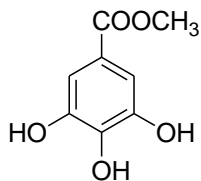
Point de fusion : 124-126 °C

Rendement : 30 %

***RMN*¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)** 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 1.9 and 8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.82-4.55 (m, 1H), 4.3 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.19-2.62 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

***NMR*¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm)** 162.86, 146.75, 144.82, 140.96, 139.68, 129.39, 127.84, 126.36, 122.25, 116.03, 114.73, 112.02, 62.22, 61.35, 56.08, 36.97, 36.52, 14.45.

3,4,5-Trihydroxybenzoate de méthyle (22)



Formule Brute : C₈H₈O₅
Masse Moléculaire : 184,15 g/mol

Mode opératoire

L'acide gallique (1 g, 5,88 mmol) est dissous dans le méthanol, l'étherate du trifluorure de bore (C₂H₅)₂O.BF₃ (0,2 mL) est ajouté, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Après l'élimination du MeOH et de l'étherate du trifluorure de bore (C₂H₅)₂O.BF₃ par évaporation, aucune purification n'est nécessaire pour le précipité obtenu.

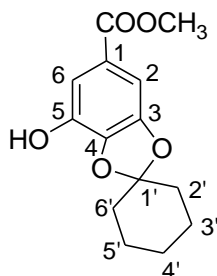
Aspect : Solide blanc jaunâtre

Point de fusion : 130 °C décomposition

Rendement : 100% (1,09 g)

RMN ¹H (Acétone, 200 MHz) : δ (ppm) 8.12 (s, 2H, H-2, H-6), 7.96 (s, 1H, -OH), 6.99 (s, 2H, -OH), 3.65 (s, 3H, CH₃).

3,4-Spiro[cyclohexyl-2-(7-hydroxybenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxylate de méthyle)]
(23)



Formule Brute : C₁₄H₁₆O₅
Masse Moléculaire : 264,27 g/mol

Mode opératoire

L'ester préparé précédemment (8 g ; 0,04 mol) est mis dans 100 mL du toluène puis le cyclohexane (4,27 g ; 0,06 mol) et une quantité catalytique de l'APTS sont additionnés, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 h. Après évaporation du toluène le mélange réactionnel est extrait à l'AcOEt (3×15 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel silice (éluant : AcOEt / hexane ; 1/9).

Aspect : Solide jaune clair

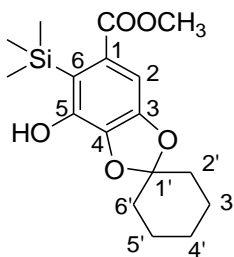
Point de fusion : 92-93 °C

Rendement : 40%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ(ppm) 7.45 (s, 1H, OH), 7.31 (s, 1H, H-6), 7.00 (s, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.84 (m, 4H, H-2', H-6' (×2)), 1.67 (m, 4H, H-3', H-5' (×2)), 1.43 (m, 2H, H-4' (×2)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50.3 MHz): δ (ppm) 168.0 (Cq, C=O), 148.8 (Cq, C-OH), 139.6-139.0 (Cq, acétal), 122.8 (C-1), 121.2 (C-1'), 114.0 (CH₂, C-2), 103.0 (CH, C-6), 52.1 (OCH₃), 35.0 (CH₂, C-2', C-6'), 24.1 (CH₂, C-3', C-5'), 23.0 (CH₂, C-4').

Derivé silylé de l'acide gallique (24)



Formule Brute : $C_{17}H_{24}O_5Si$
Masse Moléculaire : 336,45 g/mol

Mode opératoire

Dans un bicol contenant de l'acétal **23** (572 mg ; 2,17 mmol) dissous dans 8 mL de THF distillé, sous atmosphère d'argon et à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, est additionné le diisopropylamide de lithium (LDA) (4,06 mL ; 5,92 mmol). Le mélange maintenu sous agitation et sous atmosphère inerte à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 3 h. Puis le chlorotriméthylsilane (0,41 mL ; 2,96 mmol) est ajouté (changement de couleur de noir foncé vers le jaune foncé). Le mélange réactionnel est resté sous la même température sous agitation pendant 18 h.

Après hydrolyse et extraction à l'éther éthylique (3×15 mL), les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 1/9) pour conduire au composé désiré.

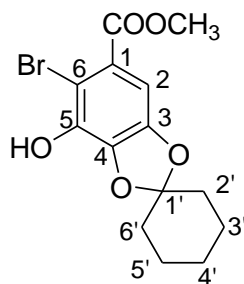
Aspect : Huile jaune très visqueuse

Rendement : 70%

RMN^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ (ppm) 7.45 (s, 1H, OH), 7.00 (s, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.84 (m, 4H, H-2', H-6' (×2)), 1.67 (m, 4H, H-3', H-5' (×2)), 1.48 (m, 2H, H-4' (×2)), 0.26 ($Si(CH_3)_3$).

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 50.3 MHz) : δ (ppm) 168.0 (Cq, C=O), 152.0 (C-OH), 137.1 (Cq, C-3, C-4), 117.8 (C-1), 113.1 (CH-Ar), 111.0 (C-1'), 50.5 (OCH_3), 34.0 (CH_2 , C-2', C-6'), 28.0 (CH_2 , C-3', C-5'), 22.0 (CH_2 , C-4'), 3.3 ($Si(CH_3)_3$).

Dérivé ester monobromé (25a)



Formule Brute : $C_{14}H_{15}O_5Br$
Masse Moléculaire : 342,99 g/mol

Mode opératoire

L'acétal **23** (90 mg ; 0,34 mmol) est dissous dans 15 mL du MeOH à une température de 0°C, puis le *N*-bromosuccinimide (192,08 mg ; 1,08 mmol) est ajouté. Après 10 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 17 h. La solution est extrait à l'éther éthylique (3×15 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec NaOH (1N) (5 mL) pour faciliter le passage de NBS dans la phase aqueuse. Après évaporation du solvant le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 1/9).

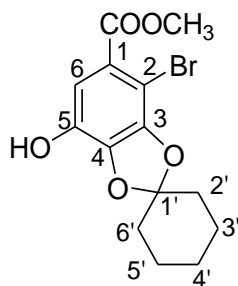
Aspect : Huile jaune très visqueuse.

Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.00 (s, 1H, H-2), 6.04 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (m, 4H, H-2', H-6' (×2)), 1.68 (m, 4H, H-3', H-5' (×2)), 1.46 (m, 2H, H-4' (×2)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 165.7 (Cq, C=O), 147.7 (Cq, C-3), 137.7 (Cq, C-4), 137.1 (Cq, C-5), 129.8 (Cq, C-1), 123.1 (Cq, C-6), 122.1 (C-1'), 104.7 (CH-Ar), 52.3 (OCH₃), 35.1 (CH₂, C-2', C-6'), 24.3 (CH₂, C-3', C-5'), 21.3 (CH₂, C-4').

Dérivé ester monobromé (25b)



Formule Brute : $C_{14}H_{15}O_5Br$
Masse Moléculaire : 342,99 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon bicol de 50 mL sec et sous argon, comme précédemment, l'acétal **23** (90 mg ; 0,34 mmol) est dissous dans 15 mL du MeOH à une température de 0°C, puis le NBS (192,08 mg ; 1,08 mmol) est ajouté successivement, après 10 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 17 h. La solution est extrait avec de l'éther éthylique (3×15 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec NaOH (1N) (5 mL) pour éliminer l'excès de NBS dans la phase aqueuse. Après évaporation du solvant le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 1/9).

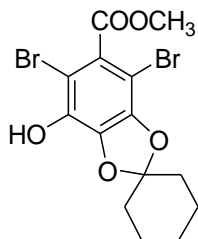
Aspect : Huile jaune très visqueuse.

Rendement : 12% (15 mg)

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ (ppm) 6.82 (s, 1H, H-6), 6.04 (s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (m, 4H, H-2', H-6' (×2)), 1.68 (m, 4H, H-3', H-5', (×2)), 1.46 (m, 2H, H-4' (×2)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) : δ (ppm) 165.7 (Cq, C=O), 147.7 (Cq, C-3), 137.7 (Cq, C-4), 137.1 (Cq, C-5), 129.8 (Cq, C-1), 123.1 (Cq, C-2), 122.1 (C-1'), 95.8 (CH-Ar), 52.3 (OCH₃), 35.1 (CH₂, C-2', C-6'), 24.3 (CH₂, C-3', C-5'), 21.3 (CH₂, C-4').

Dérivé ester dibromé (25c)



Formule brut : C₁₄H₁₄O₅Br₂
Masse moléculaire: 422,07 g/mol

Mode opératoire

Suivant le même mode opératoire décrit précédemment, à partir de l'acétal **23** (90 mg ; 0,34 mmol) dissous dans 15 mL du MeOH à 0 °C, et du NBS (192,08 mg ; 1,08 mmol) ajouté successivement, après 10 min d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 h.

La solution est extraite avec de l'éther éthylique (3×15 mL) et la phase organique est lavée avec une solution NaOH (2N) (5 mL). Après évaporation du solvant le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 1/9).

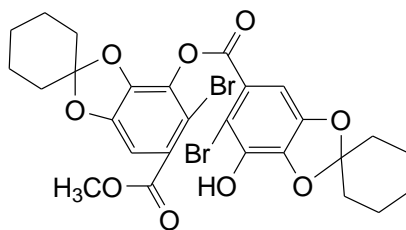
Aspect : Huile jaune très visqueuse

Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) 6.65 (s, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (m, 4H, H-2', H-6' (×2)), 1.68 (m, 4H, H-3', H-5', (×2)), 1.46 (m, 2H, H-4' (×2)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ (ppm) 165.7 (Cq, C=O), 147.7 (Cq, C-3), 137.7 (Cq, C-4), 137.1 (Cq, C-5), 129.8 (Cq, C-1), 123.1 (Cq, C-2), 122.1 (C-1'), 111.1 (Cq, C-6), 52.3 (OCH₃), 35.1 (CH₂, C-2', C-6'), 24.3 (CH₂, C-3', C-5'), 21.3 (CH₂, C-4').

Diester mixte (26)



Formule Brute : $C_{27}H_{26}O_9Br_2$
Masse Moléculaire : 653,8 g/mol

Mode opératoire:

Dans un ballon, l'acétal bromé **25** (52 mg ; 0,15 mmol) et une quantité catalytique d'hydroxybenzotriazole hydraté (HOBT) sont dissous dans le DMF (3 mL). Le mélange réactionnel est chauffé sous microonde (130 °C / 200 W, 20 min). Après l'extraction avec l'éther éthylique (3×15 mL), la phase organique est lavée avec de l'eau pour enlever le reste de DMF. Après séchage sur Na_2SO_4 , le solvant est évaporé puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 2/8).

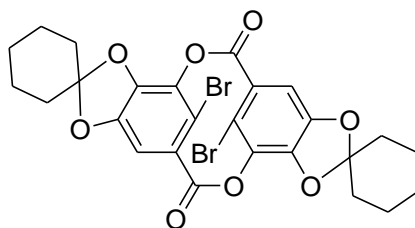
Aspect : Solide jaune clair

Rendement : 11% (11 mg)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ (ppm) 7.32 (s, 1H, CH-Ar), 7.06 (s, 1H, CH-Ar), 5.75 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 1.94-1.24 (m, 20H, cyclohexyl (×2)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) : δ (ppm) 167.0 (Cq, C=O), 148.6 (Cq, C-OH), 138.5-138.0 (Cq, acétal), 123.5 (Cq, C-Br), 121.0 (Cq), 113.8 (CH-Ar), 103.0 (CH-Ar), 35.0-24.0-23.0 (CH_2).

Dimer de l'acétal dibromé (27)



Formule Brute : $C_{26}H_{22}O_8Br_2$
Masse Moléculaire : 621,8 g/mol

Mode opératoire

1^{ère} Méthode à partir du dérivé 25 :

Dans un ballon, le dérivé bromé **25** (100 mg ; 0,29 mmol) et le chlorure de zinc (198,22 mg ; 1,45 mmol) sont dissous dans 25 mL du THF, ensuite 450 g du tamis moléculaire (4 Å) sont ajoutés. Le mélange est maintenu à reflux pendant un jour, puis le 4-diméthylaminopyridine (71,08 mg, 0,58 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation à reflux pendant 5 jours. Après évaporation du THF, le dépôt solide (insoluble dans le CH_2Cl_2) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 1/9).

Aspect : Solide jaune

Rendement : 50%

2^{ème} Méthode à partir du dérivé 26 :

Le produit **26** (20 mg, 0,03 mmol) est dissous dans 5 mL de DMF, l'hydrure de sodium NaH (0,8 mg, 0,03 mmol) est ajouté. La réaction est maintenue sous agitation à 150 °C pendant 20 h. Après l'extraction avec l'éther éthylique (3×15 mL), la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur le Na_2SO_4 , et le solvant est évaporé.

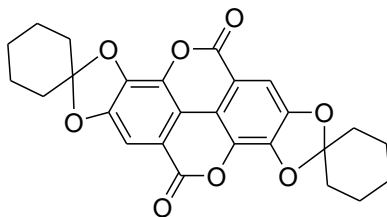
Aspect : Solide jaune clair

Rendement : 100%

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ (ppm) 6.90 (s, 2H, H-Ar), 2.20-1.18 (m, 20H, cyclohexyl (×2)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,5 MHz) : δ (ppm) 153.4 (Cq, C=O), 135.8 (Cq, C-4 et C-5), 134.7 (Cq, C-3), 133.2 (Cq, C-3), 123.6 (CH-Ar), 122.5 (Cq, C-2), 122.2 (C-2), 118.1 (Cq, C-1), 110.5 (Cq, C-1'), 32.0-30.0-26.0 (CH_2).

Bis-acétal de l'acide ellagique (28)



Formule Brute : C₂₆H₂₂O₈
Masse Moléculaire : 462,45 g.mol⁻¹

Mode opératoire :

Le produit **27** (45 mg ; 0,072 mmol) est dissous dans 1 mL de Et₃N, le palladium (II) acétate (0,001 g ; 2,4 %) est ajouté. La réaction est maintenue sous agitation à 110-120 °C pendant 12 h sous argon. Après l'extraction avec l'éther éthylique (3×15 mL), la phase organique est lavée avec de HCl (2N), séchée sur le Na₂SO₄, et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur le gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / Hexane : 5 / 95).

Aspect : Solide jaune clair

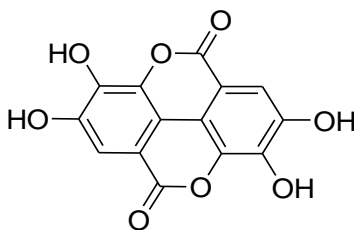
Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 6.98 (s, 2H, H-Ar), 1.94-1.24 (m, 20H, cyclohexyl (×2)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 136.0 (Cq), 125.2 (CH-Ar), 32.0-30.0-26.0 (CH₂).

SM (IS) : m/z (M) = 462

Acide Ellagique (29)



Formule Brute : C₁₄H₆O₈
Masse Moléculaire : 302,19 g.mol⁻¹

Mode opératoire

(0,03 g, 0,065 mmol) du dimère **28** préparé précédemment est dissout dans une solution de HCl et d'isopropanol (1 mL/10 mL). Le mélange est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant une nuit. Après l'évaporation de l'isopropanol, le résidu est extrait avec l'éther éthylique (3×15 mL), la phase organique, séchée sur Na₂SO₄, est évaporé. Puis le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 1/1).

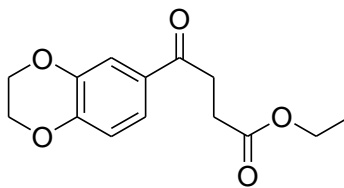
Aspect : Solide vert

Rendement : 93%

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) : δ (ppm) 7.62 (s, 2H, H-Ar (×2)), 3.55 (s, 4H, OH (×4)).

RMN ¹³C (DMSO, 75.5 MHz) : δ (ppm) 159.6 (CO (×2)), 148.6 (C-OH (×2)), 140.0 (C-OH (×2)), 136.8 (C-O (×2)), 112.8 (C-CO (×2)), 110.7 (C-C (×2)), 108.1 (CH (×2)).

4-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle (31)



Formule Brute : C₁₄H₁₆O₅
Masse Moléculaire : 264,27 g/mol

Mode opératoire

(4 g ; 29,38 mmol) du 1,4-benzodioxane sont dissout, dans du CH₂Cl₂ (50 mL) puis (7,25 g ; 44,07 mmol) de 4-chloro-4-oxobutyrates d'éthyle et 0,8 mL du tétrachlorure de titane sont ajoutés à 0 °C. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 1 h. Puis, 0,8 mL du TiCl₄ sont ajoutés à la réaction, qui est maintenue sous température ambiante pendant 25 heures.

Après l'addition de glace et de 10 mL de HCl (2N), le résidu est lavé avec l'eau, séché sur Na₂SO₄, filtré et évaporé sous pression réduite.

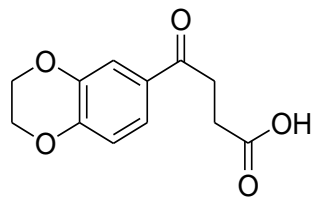
Aspect : Solide marron très foncé

Point de fusion : 130-132 °C

Rendement : 90%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.26 (m, 4H, CH₂O), 4.13 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH₂O), 3.21 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_{2a}), 2.23 (t, 2H, $J = 8$ Hz, CH_{2b}), 1.25 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃).

Acide 4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanoïque (32)



Formule Brute : C₁₂H₁₂O₅
Masse Moléculaire : 236,22 g/mol

Mode opératoire

Le produit **31** préparé précédemment est dissous dans 20 mL d'une solution d'éthanol et de KOH (2N) (volume : 3/7), le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1 h. Après évaporation de l'éthanol, le résidu est acidifié par l'addition de l'acide chlorhydrique (2N) jusqu'à pH = 2, puis extrait avec du dichlorométhane (3×20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et puis le solvant organique est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 5/5).

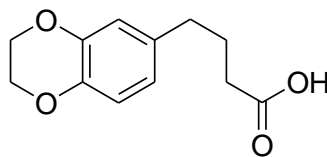
Aspect : Solide orange

Point de fusion : 131-133 °C

Rendement : 90%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.30 (m, 4H, CH₂O), 3.24 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH_{2a}), 2.78 (t, 2H, *J* = 8 Hz, CH_{2b}).

Acide 4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)butanoïque (33)



Formule Brute : C₁₂H₁₄O₄
Masse Moléculaire : 222,24 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon sous atmosphère d'argon, contenant du Zinc (4,92 g ; 75,20 mmol), sont ajoutés successivement, du chlorure de mercure (HgCl₂) (0,50 g ; 1,8 mmol), 8,22 mL d'eau et 0,27 mL de HCl concentré. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes.

Après décantation (ou élimination des gouttes d'eau avec une pipette de Pasteur), 2,80 mL d'eau et 7,13 mL de HCl concentré (37,5%) sont ajoutés. Puis, une solution du cétoacide de départ **32** (1,7 g ; 7,20 mmol), dissous dans 4,11 mL du toluène, est additionnée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures.

Après extraction avec l'éther (3×20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite pour conduire au composé désiré **33** avec un bon rendement.

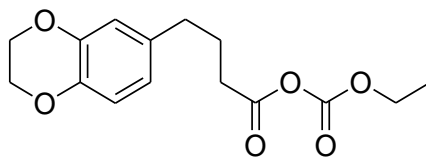
Aspect : Huile jaune foncé très visqueuse

Rendement : 94%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 6.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₈), 6.87 (s, 1H, H₅), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₇), 4.40 (s, 4H, CH₂O), 2.74 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.54 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.12 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm), 170.8 (C=O), 144,8-142.8 (C-4a, C-8a), 135.2 (C-6), 122.8 (CH), 118.4 (2CH), 65.6-36.0-27.2 (CH₂).

6-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin)-butyrate d'éthoxycarboxyloxy (34)



Formule Brute : C₁₅H₁₈O₆
Masse Moléculaire : 294,30 g/mol

Mode opératoire

(1,3 g ; 5,85 mmol) de l'acide 4-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)butanoïque sont dissous dans le dichlorométhane (20 mL) puis (761 mg ; 7,02 mmol) de chloroformate d'éthyle et (970,23 mg ; 7,02 mmol) du carbonate de potassium sont ajoutés.

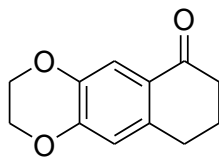
Le mélange réactionnel est porté à température ambiante pendant 1h30 min, puis à reflux du CH₂Cl₂ pendant 3 jours. Après extraction avec CH₂Cl₂ (3×15 mL), les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Aspect : Huile jaune foncé très visqueuse

Rendement : 53%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 6.78 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₈), 6.70 (s, 1H, H₅), 6.65 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₇), 4.22 (s, 4H, CH₂O), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂O), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.32 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.91 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃).

2,3,8,9-Tétrahydronaphtho[2,3-*b*][1,4]dioxin-6(7*H*)-one (35)



Formule Brute : C₁₂H₁₂O₃
Masse Moléculaire : 204,22 g/mol

Mode opératoire:

Le 6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin)-butyrate d'éthoxycarboxyloxy, composé **33**, (100 mg ; 0,34 mmol) est dissous dans le toluène (15 mL) puis une quantité catalytique de l'APTS est ajoutée. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 67 h. Après évaporation du toluène, le résidu est extrait avec l'éther (3×15 mL), les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium puis filtrées et évaporées sous pression réduite.

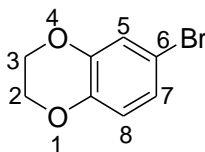
Aspect : solide jaune très clair

Point de fusion : 107-109 °C

Rendement : 87%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 7.56 (s, 1H, H₅), 6.70 (s, 1H, H₁₀), 4.26 (s, 4H, CH₂O), 2.84 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.08 (m, 2H, CH₂).

6-Bromo-2,3-dihydroxybenzo[1,4]dioxane (37)



Formule brute : C₈H₇O₂Br
Masse moléculaire : 215,05 g/mol

Mode opératoire

Le 1,4-benzodioxane, composé **30**, (1 g ; 7,35 mmol) est dissous dans le méthanol (15 mL), puis le *N*-bromosuccinimide (1,57 g ; 8,82 mmol) est ajouté successivement. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 h.

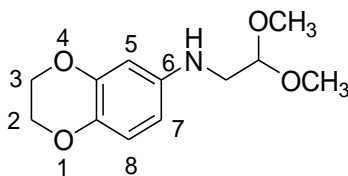
Après évaporation du méthanol, on ajoute une solution de soude NaOH (2N) pour éliminer le *N*-bromosuccinimide, puis le mélange est extrait avec le dichlorométhane (3×15 mL) séché sur le sulfate de sodium et évaporé sous pression réduite.

Aspect : Liquide jaune très visqueux

Rendement : 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 7.00 (s, 1H, H-5), 6.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-8), 6.72 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7), 4.2 (s, 4H, H-2, H-3 (×2)).

(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-diméthoxyméthylamine (38)



Formule Brute : C₁₂H₁₇O₄N
Masse Moléculaire : 239,3 g/mol

Mode opératoire

Le 6-bromo-2,3-dihydroxy-benzo[1,4]dioxane **37** (1 g ; 4,65 mmol) et le 2-diméthoxy-éthylamine (0,73 g ; 6,98 mmol) sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) (5 mL) puis le carbonate de potassium (0,96 g, 6,98 mmol) est ajouté et aussi une quantité catalytique de l'iodure de cuivre. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température de 150 °C pendant 22 h.

Après extraction avec l'éther éthylique, les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite par microdistillation sous pression réduite pour enlever le DMSO, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 3 / 7).

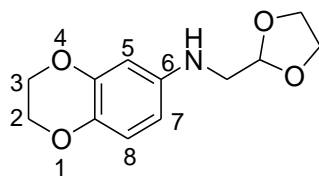
Aspect : Liquide marron très visqueux

Rendement : 20%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-8), 6.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-7), 6.16 (s, 1H, H-5), 4.54 (t, *J* = 6 Hz, 1H, CH), 4.20 (s, 4H, H-2, H-3 (×2)), 3.40 (s, 6H, OCH₃ (×2)), 3.16 (d, *J* = 6 Hz, 2H, NCH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50.3 MHz) : δ (ppm) 143.2 (C-6), 142.0 (C-4e), 135.2 (C-8e), 117.2 (CH), 106.4 (C-5), 102.0 (C-7), 101.5 (C-8), 64.8-63.6 (C-2, C-3), 53.6 (CH₃), 46.0 (CH₂N).

(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-[1,3]dioxolan-2-ylméthylamine (40)



Formule Brute : C₁₂H₁₅O₄N
Masse Moléculaire : 237,28 g/mol

Mode opératoire

Le 6-amino-1,4- benzodioxane **39** (1 g ; 6,61 mmol) est dissous dans THF, puis le K₂CO₃ (1,83 g ; 13,22 mmol) et le bromométhyldioxolane (1,66 g ; 9,92 mmol) sont ajoutés. le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température de 75 °C pendant 2 semaines. Une 2^{ème} fois le bromométhyldioxalate (1,66 g ; 9,92 mmol) et l'iodure de potassium (quantité catalytique) sont ajoutés. Après évaporation du THF, le résidu est extrait avec l'éther éthylique (3×15 mL), la phase organique séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 3/7).

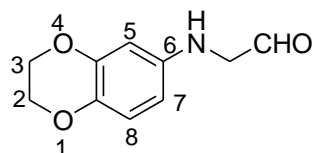
Aspect : Liquide marron très visqueux

Rendement : 55%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8), 6.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 6.20 (s, 1H, H-5), 5.08 (t, *J* = 3.65 Hz, 1H, CH), 4.18 (s, 4H, H-2, H-3 (×2)), 4.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.22 (d, *J* = 3.65 Hz, 2H, NCH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50.3 MHz) : δ (ppm) 144.0 (C-6), 143.0 (C-4e), 136.0 (C-8e), 118.0 (CH), 107.0 (C-5), 102.0 (C-7), 101.8 (C-8), 64.8 (C-2, C-3), 64.2 (OCH₂), 48.0 (CH₂N).

2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)acétaldéhyde (41)



Formule Brute : C₁₀H₁₁O₃N
Masse Moléculaire : 193,22 g/mol

Mode opératoire

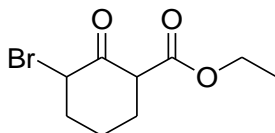
Le 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-[1,3]dioxolan-2-yl)méthylamine **40** (90 mg, 0,38 mmol) est dissous dans le dioxane (30 mL) puis on ajouté l'acide chlorhydrique concentré (2 mL). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à reflux pendant 43 h. Après extraction avec l'éther éthylique (3×15 mL), on ajoute le carbonate de sodium pour neutraliser la phase organique. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées avec microdistillation sous pression réduite pour enlever le dioxane.

Aspect : Liquide marron très visqueux

Rendement : 100%

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8), 6.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-7), 6.19 (s, 1H, H-5), 4.2 (s, 4H, H-2, H-3 (×2)), 3.66 (s, 2H, NCH₂).

3-Bromo-2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle (44)



Formule Brute : C₉H₁₃BrO₃
Masse Moléculaire : 249,1 g/mol

Mode opératoire

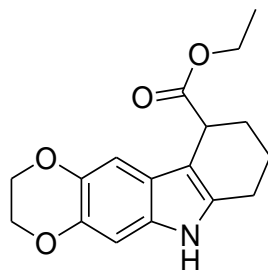
Le 2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle **43** (4 g, 0,02 mmol) est dissous dans le chloroforme (30 mL), quelques gouttes de l'acide trifluoroacétique sont ajoutées, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 30 min. La solution de (4,5 g ; 0,03 mmol) du dibromé et du chloroforme (10 mL) sont ajoutées à 0°C. Le mélange maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 jours. Après l'évaporation du chloroforme, le résidu obtenu est extrait avec le dichlorométhane (3×15 mL) puis séché sur le sulfate de sodium, filtré et évaporé sous pression réduite.

Aspect : Huile marron

Rendement : 99%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 4.82 (m, 1H, H-3), 4.38 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂O), 2.58-1.92 (m, 6H, (CH₂(×3))), 1.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃).

3,6,7,8,9,10-Héxahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-b]carbazole-10-carboxylate d'éthyle
(45)



Formule Brute : C₁₇H₁₉NO₄
Masse Moléculaire : 301,34 g/mol

Mode opératoire

Le 6-amino-1,4-benzodioxane (5,46 g ; 0,04 mmol) est dissous dans *N,N*-diméthylaniline (20 mL), la solution est maintenue sous agitation à reflux à la température de 150 °C. Après, le 3-bromo-2-oxocyclohexane carboxylate d'éthyle **44** (3 g ; 0,01 mmol) et *N,N*-diméthylaniline (5 mL) sont ajoutés, le mélange réactionnel est porté sous agitation à une température de 165 °C pendant 1 h.

Après l'extraction avec l'acétate d'éthyle (3×15 mL). Les phases organiques sont lavées avec une solution de HCl (2N) pour enlever la diméthylaniline puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 1/9).

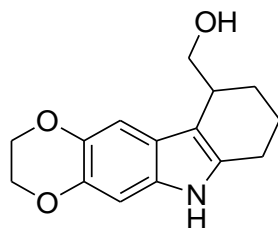
Aspect : Huile jaune très visqueuse

Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.10 (s, 1H, NH), 6.90 (s, 1H, H-5), 6.80 (s, 1H, H-11), 4.20 (m, 4H, CH₂O (× 2)), 4.14 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂O), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-10), 2.60 (m, 2H, H-9 (× 2)), 2.12 (m, 2H, H-7 (× 2)), 1.80 (m, 2H, H-8 (× 2)), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 173.0 (OCO), 140.9 (C-1a), 138.9 (C-4a), 131.6 (C-7c), 129.7 (C-5b), 122.2 (C-11b), 111.6 (C-10c), 105.0 (CH, C-11), 98.7 (CH, C-5), 64.9-64.6 (CH₂O(×2)), 61.5 (CH₂O), 40.4 (CH, C-10), 26.3 (CH₂, C-9), 22.1 (CH₂, C-8), 21.1 (CH₂, C-7), 14.6 (CH₃).

1-(3, 6, 7, 8, 9, 10-Héxahydro-2H-[1,4]dioxino[2,3-b]carbazol-10-yl)-méthanol (49)



Formule Brute : C₁₅H₁₇NO₃

Masse Moléculaire : 259,3 g/mol

Mode opératoire

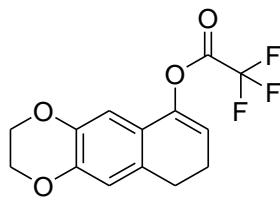
Le 3,6,7,8,9,10-hexahydro-2H-[1,4] dioxino[2,3-b]carbazole-10-carboxylate d'éthyle **45** (400 mg ; 1,33 mmol) est dissous dans le THF (10 mL), puis l'hydrure d'aluminium et lithium (50,35 mg ; 1,33 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 h. Après l'évaporation du THF, le résidu obtenu est extrait avec l'éther éthylique (3×15 mL) puis séché sur le sulfate de sodium, filtré et évaporé sous pression réduite.

Aspect : Huile jaune très visqueuse

Rendement : 81%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.44 (s, 1H, NH), 6.90 (s, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-11), 4.80 (s, 1H, OH), 4.20 (m, 4H, (CH₂O (×2))), 3.74 (m, 2H, CH₂OH), 3.60 (t, *J* = 12 Hz, 1H, H-10), 2.60-1.94-1.72 (m, 6H, H-9, H-7, H-8 (×3)).

2, 2, 2-Trifluoroacétate de 2, 3, 8, 9-Tétrahydronaphtho[2,3-*b*][1,4]dioxin-6-yl (51)



Formule Brute : C₁₄H₁₁F₃O₄
Masse Moléculaire : 300,23 g/mol

Mode opératoire

(1,5 g ; 6,75 mmol) de l'acide préparé précédemment **33** sont dissous dans le CH₂Cl₂, puis 2 mL de l'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 6 h.

Après extraction avec CH₂Cl₂ (3×15 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / hexane : 3/7) pour conduire au composé **51** avec un rendement très faible.

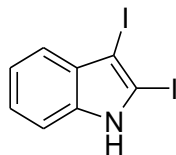
Aspect : Solide marron-orange.

Point de fusion : 100-102 °C

Rendement : 10%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 6.86 (s, 1H, H₅), 6.80 (s, 1H, H₁₀), 5.97 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₇), 4.38 (s, 4H, CH₂O), 2.86 (t, 2H, *J* = 8.1), 2.68 (m, 2H).

2,3-Diiodo-1H-indole (54)



Formule Brute : C₈H₅I₂N
Masse Moléculaire : 368,94 g/mol

Mode opératoire

Dans un Balon fermé est dissous 1 éq de l'indole, 100 mg de Al₂O₃ et 5 éq d'iode moléculaire I₂ dans 4 mL de dichlorométhane, puis on ajoute 160 mg de Celite^R, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 2 h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide brune.

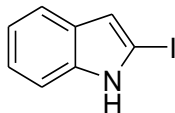
Aspect : Solide brune

Point de fusion : 152-154 °C

Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.62 (s, 1H, NH), 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar), 6.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-Ar).

2-Iodo-1H-indole (55)



Formule Brute : C₈H₆IN

Masse Moléculaire : 243,04 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé contenant 1 éq de l'indole, 2 éq de l'iode I₂, 100 mg de KI, 2 éq de CuI et 50 mg de cyclodextrine dans 4 mL de dichlorométhane, puis une quantité catalytique de Celite^R est ajouté. Le ballon est gardé bien fermé puis le mélange est laissé à température ambiante pendant 2h. Après le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile marron.

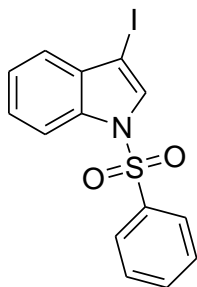
Aspect : Huile marron

Rendement : 36%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.35 (s, 1H, NH), 7.32-7.12 (m, 4H, H-Ar (×4)), 6.66 (s, 1H, H₃).

Préparation des indoles *n*-protégés par le groupe phénylesulfonyle (57 et 58)

Préparation du 3-Iodo-1-(phénylesulfonyle)-1*H*-indole



Formule Brute : C₁₄H₁₀INO₂S
Masse Moléculaire : 383,2 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode dans 4 mL de dichlorométhane, puis on ajoute 162 mg un peu de Celite^R. Le ballon est fermé puis le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 4h.

Le mélange est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc.

Aspect : Solide blanc

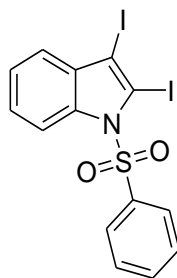
Point de fusion : 90-92 °C

Rendement : 87 %

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.28 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-4); 7.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7.56 (m, 1H, H-4'); 7.45 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.42 (s, 1H, H-2), 7.34 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 138.0 (C-7a), 134.8 (C-1'), 134.5 (CH, C-4'), 130 (CH (×2), C-3', C-5'), 128.9 (C-3a), 127.6 (CH (×2), C-2', C-6'), 122.2 (CH, C-2), 124.0 (CH, C-5), 122.6 (CH, C-6), 119.5 (CH, C-4), 114.6 (C-3), 114.0 (CH, C-7).

2,3-Diiodo-1-(phénylsulfonyl)-1H-indole (57)



Formule Brute : C₁₄H₉I₂NO₂S
Masse Moléculaire : 509,1 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissout de l'indole (1éq), de l'iode, du KI, du CuCl₂ et 20 mg cyclodextrine dans 4 mL de dichlorométhane. Le ballon est fermé puis le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée en phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide marron.

Aspect : Solide marron

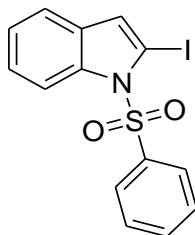
Point de fusion : 106-109 °C

Rendement : 37%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.28 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-7), 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.56 (m, 1H, H-4'), 7.45 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.42 (m, 2H, H-5, H-6), 7.34 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 138.0 (C-7a), 134.7 (C-1'), 134.4 (CH, C-7), 129.3 (CH (×2), C-3', C-5'), 127.0 (CH, C-4'), 126.7 (C-3a), 126.2 (CH (×2), C-2', C-6'), 124.6 (CH, C-5), 121.8 (C-2), 122.6 (CH, C-6), 115.0 (CH, C-4), 114.6 (C-3).

2-Iodo-1-(phénylesulfonyl)-1H-indole (58)



Formule brute : C₁₄H₁₀INO₂S
Masse moléculaire : 383,2 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé est dissous de l'indole (1 éq), de chlorure de l'iode (1 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis 162 mg de Celite^R sont ajoutés, le ballon est gardé fermé puis le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante pendant 4h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour former un solide blanc.

Aspect : Solide blanc

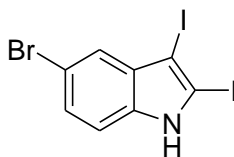
Point de fusion : 96-98 °C

Rendement : 93%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.01 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-4), 7.87 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.56 (s, 1H, H-3), 7.51 (m, 2H, H-5, H-6), 7.43 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.35 (m, 1H, H-4'), 7.30 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-7), 6.02 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 138.1 (C-7a), 134.4 (CH, C-7), 129.7-126.2 (CH (×5), Ph), 128.8 (C-3a), 109.4 (C-2), 122.6 (CH, C-5), 119.4 (CH, C-3), 114.1 (CH, C-6), 114.0 (C-1'), 109.6 (CH, C-4).

5-Bromo-2,3-diiodo-1H-indole (59)



Formule Brute : C₈H₄BrI₂N
Masse Moléculaire : 447,84 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode (2.1 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis 162 mg de Celite^R sont ajoutés. Le ballon est fermé puis le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 4h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile.

Aspect : Huile

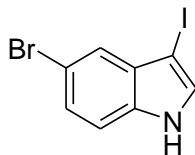
Rendement : 25%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.20 (s, 1H, NH), 7.67 (s, 1H, H-4), 7.31 (d, J = 8.60 Hz, 1H, H-6), 7.14 (d, J = 8.60 Hz, 1H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 133.7(C-7a), 132.0 (C-3a), 129.4 (C-5), 126.5 (CH, C-6), 123.4 (CH, C-4), 114.7 (C, C-2), 112.1 (CH, C-7), 58.1 (C-3).

HMRS (C₈H₄BrI₂N) **calculé** 446. 7616
trouvé 446. 7598

5-Bromo-3-iodo-1H-indole (60)



Formule Brute : C₈H₅BrIN
Masse Moléculaire : 321,94 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode (1.2 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 4h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile marron.

Aspect : Huile marron

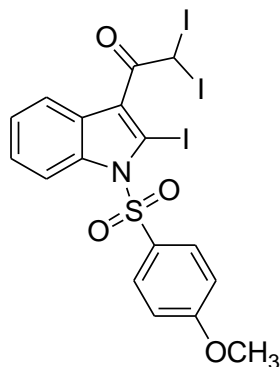
Rendement : 76%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.18 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, H-4), 7.33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (s, 1H, H-3), 7.14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-7).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 129.5 (CH, C-6), 126.1 (CH, C-4), 123.7 (CH, C-2), 122.0 (C-7a), 120.9 (C-3a), 114.1 (C-5), 112.7 (CH, C-7), 56.6 (C, C-3).

HMRS (C₈H₅BrIN) **calculé** 320.8650
 trouvé 320.8639

2,2-Diiodo-1-(2-iodo-1-(4-méthoxyphénylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthanone (61)



Formule Brute : C₁₇H₁₂I₃NO₄S
Masse Moléculaire : 707,06 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), du chlorure de l'iode (2.4 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R, puis le mélange est laissé à température ambiante pendant 1h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide jaune.

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 122-124°C .

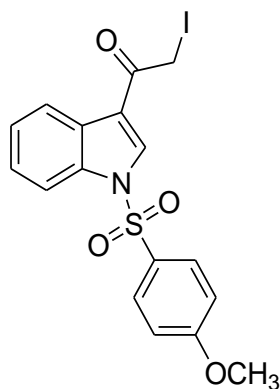
Rendement : 16%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-4), 7.82 (d, J = 8.9Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.41 (t, J = 8.34 Hz, 1H, H-6), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.27 (s, 1H, CHI₂), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H-3', H-5'), 3.88 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 166.4 (CO), 164.9 (C-40), 140.6 (C-7a), 136.5 (C-3a), 134.0 (C, C-10), 132.6 (CH, C-5), 130.6 (CH, C-20, C-60), 127.1 (C-3a), 123.4 (CH, C-5), 128.3 (C-3), 126.2 (CH, C-6), 125.2 (CH, C-4), 114.6 (CH, C-30, C-50), 114.3 (CH, C-7), 112.8 (C-2), 55.8 (CH₃eO), 22.0 (CHI₂).

HMRS (C₁₇H₁₂I₃NO₄S) **calculé** 706.7621
 trouvé 706.7601

2-Iodo-1-(1-(4-méthoxyphénylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)éthanone (62)



Formule Brute : C₁₇H₁₄INO₄S
Masse Moléculaire : 455,27 g/mol

Mode opératoire

Comme précédemment, dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode (1.2 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 1h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide jaune.

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 147-149 °C.

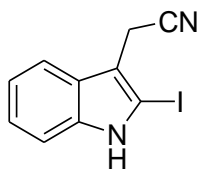
Rendement : 33%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.33 (s, 1H, H-2), 8.28 (m, 1H, H-4), 7.93 (m, 1H, H-7), 7.90 (d, *J* = 9.15 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.37 (m, 2H, H-5, H-6), 6.93 (d, *J* = 9.15 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.30 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ (ppm) 188.5 (CO), 164.8 (C-40), 134.8 (C-7a), 132.8 (C, C-2), 129.6 (CH (×2)), C-20, C-60), 128.7 (C-10), 126.0 (CH, 127.6 (C-3a)), 124.7 (CH, C-5), 123.2 (CH, C-6), 117.4 (CH, C-4), 114.9 (CH, C-30, C-50), 114.1 (C-3), 113.1 (CH, C-7), 55.8 (CH₃O), 2.63 (CH₂).

HMRS (C₁₇H₁₄INO₄S) **calculé** 454.9688
 trouvé 454.9702

2-(2-Iodo-1H-indol-3-yl)acétonitrile (63)



Formule Brute : C₁₀H₇IN₂
Masse Moléculaire : 281,08 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1 éq), de chlorure de l'iode (1 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 4h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide jaune.

Aspect : Solide jaune

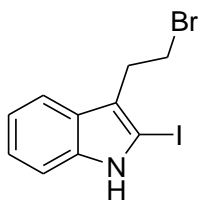
Point de fusion : 118-120 °C .

Rendement : 60%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.25 (s, 1H, NH), 7.59-7.17 (m, 4H, H-Ar (×4)), 3.88 (s, 2H, CH₂CN).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 136.6 (C-7a), 126.5 (C-3a), 123.2 (CH, C-5), 123.2 (CN), 120.5 (CH, C-6), 118.4 (CH, C-4), 111.9 (CH, C-7), 104.9 (C-3), 77.3 (C-2), 14.7 (CH₂).

3-(2-Bromoéthyl)-2-iodo-1H-indole (65)



Formule Brute : C₁₀H₉BrIN
Masse Moléculaire : 349,99 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode (1 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 7h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile jaune.

Aspect : Huile jaune

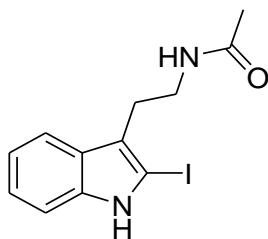
Rendement : 50%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.03 (s, 1H, NH), 7.50 (d, $J = 7.26$ Hz, 1H, H-4), 7.36 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H, H-7), 7.24 (m, 2H, H-5, H-6), 3.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH₂Br), 3.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, CH₂-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 139.7 (C-7a), 126.2 (C-3a), 124.4 (CH, C-5), 121.2 (CH, C-6), 119.0 (CH, C-4), 115.4 (C-3), 109.4 (CH, C-7), 69.8 (C-2), 32.5 (CH₂eBr), 28.7 (CH₂).

Analyse élémentaire(C₁₀H₉BrIN) **calculé** : C, 34.32 ; H, 2.59 ; N, 4.00
Trouvé : C; 34.60 ; H, 2.21 ; N, 4.36.

N-(2-(2-Iodo-1H-indol-3-yl)éthyl)acétamide (66)



Formule Brute : C₁₂H₁₃IN₂O
Masse Moléculaire : 328,15 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1 éq), du chlorure d'iode (1 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 heures.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide jaune.

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 54-56 °C

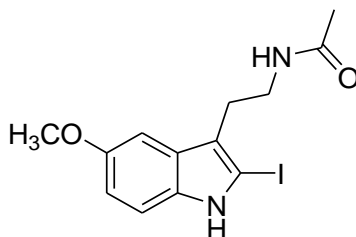
Rendement : 57%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.28 (s, 1H, NH), 7.51 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.29 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.20-7.11 (m, 2H, H-5, H-6), 5.50 (s, 1H, NH), 3.55 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂NH), 2.96 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH₂), 1.92 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 170.5 (CO), 141.9 (C-7a), 134.8 (C-3a), 122.9 (CH, C-5), 120.7 (CH, C-6), 118.4 (CH, C-4), 110.9 (CH, C-7), 109.6 (C-3), 81.8 (C-2), 39.7 (CH₂eN), 30.0 (CH₂eAr), 24.2 (CH₃).

Analyse élémentaire (C₁₂H₁₃IN₂O) calculé : C, 43.92 ; H, 3.99 ; N, 8.54
trouvé : C; 44.12 ; H, 4.32 ; N, 8.22.

N-(2-(2-Iodo-5-méthoxy-1H-indol-3-yl)éthyl)acétamide (68)



Formule Brute : C₁₃H₁₅IN₂O₂
Masse Moléculaire : 358,17 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissout de l'indole (1éq) et du chlorure d'iode (1.2 éq) dans 4 mL de dichlorométhane, puis est ajouté 162 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 8 h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc.

Aspect : Solide blanc

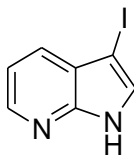
Point de fusion : 53-55°C

Rendement : 98%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.21 (s, 1H, NH), 7.18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-7), 6.96 (s, 1H, H-4), 6.84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-6), 5.55 (s, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂N), 2.92 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂), 1.93 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 169.6 (C, CO), 154.2 (C-5), 132.8 (CH, C-7a), 122.2 (C, C-3a), 112.2 (CH, C-6), 111.9 (CH, C-7), 109.3 (C-3), 100.6 (CH, C-4), 59.8 (C-2), 55.5 (CH₃O), 40.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.6 (CH₃).

3-Iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (69)



Formule Brute : C₇H₅N₂I
Masse Moléculaire : 244,03 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de l'iode et de Al₂O₃ dans 4 mL de CH₂Cl₂, puis est ajouté 160 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc.

Aspect : Solide blanc

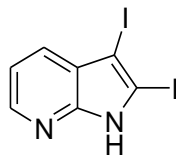
Point de fusion : 204-205°C

Rendement : 65%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-6), 7.80 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H, H-4), 7.49 (s, 1H, H-2), 7.20 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 7.92$ Hz, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 146.7 (C-7a), 143.2 (CH, C-6), 131.1 (CH, C-4), 130.6 (CH, C-2), 124.5 (C-3a), 116.9 (CH, C-5), 55.3 (C-3).

2,3-Iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (70)



Formule Brute : C₇H₄N₂I₂
Masse Moléculaire : 369,85 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissout de l'indole (1éq), de Al₂O₃ et d'iode dans 4 mL de CH₂Cl₂, puis est ajouté 160 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide marron.

Aspect : Solide marron

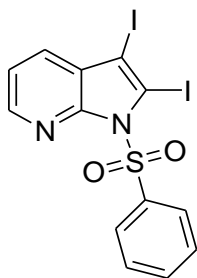
Point de fusion : 112-114 °C

Rendement : 2%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, $J_2 = 7.92$ Hz, 1H, H-5).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 149.5 (C-7a), 143.2 (CH, C-6), 127.8 (CH, C-4), 123.9 (C-3a), 120.9 (CH, C-5), 119.3 (C-3).

2,3-Diiodo-1-(phénylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (72)



Formule Brute : C₁₃H₈I₂N₂O₂S
Masse Moléculaire : 510,09 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous de l'indole (1éq), de chlorure de l'iode (2.1éq) dans 4 mL de CH₂Cl₂, puis est ajouté 160 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide marron.

Aspect : Solide marron

Point de fusion : Dégradation du produit

Rendement : 89%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 8.43 (d, $J = 4.86$ Hz, 1H, H-6), 8.18 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.84 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H, H-4), 7.50 (m, 3H, H-3', H-5', H-4'), 6.95 (dd, $J_1 = 4.86$ Hz, $J_2 = 7.89$ Hz, 1H, H-5).

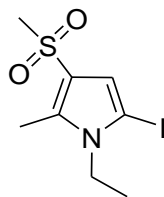
RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ (ppm) 149.2 (C, C-7a), 141.1 (CH, C-6), 138.3 (C-10), 134.8 (CH, C-40), 129.1 (CH, C-30, C-50), 128.9 (CH, C-20, C-60), 126.1 (CH, C-4), 123.3 (C, C-3a), 120.9 (CH, C-5), 109 (C), 73.4 (C).

Analyse élémentaire (C₁₃H₈I₂N₂O₂S)

calculé : C, 30.61 ; H, 1.58 ; N, 5.49

Trouvé : C, 31.10 ; H, 1.88 ; N, 5.87.

1-Ethyl-5-iodo-2-méthyl-3-(méthylsulfonyl)-1H-pyrrole (73)



Formule Brute : C₈H₁₂INO₂S
Masse Moléculaire : 313,16 g/mol

Mode opératoire

Dans un ballon fermé sont dissous le 1-éthyl-5-iodo-2-méthyl-3-(méthylsulfonyl)-1H-pyrrole (1éq), du chlorure de l'iode (1éq) dans 4 mL de CH₂Cl₂, puis est ajouté 362 mg de Celite^R. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile jaune.

Aspect : Huile jaune

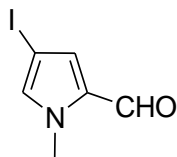
Rendement : 78%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 6.39 (s, 1H, H₃), 3.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂N), 3.01 (s, 3H, CH₃S), 2.48 (s, 3H, CH₃ Ar), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 134.1 (C-2), 122.8 (C-5), 121.3 (C-3), 117.6 (CH, C-4), 44.9 (CH₃S), 42.6 (CH₂N), 15.9 (CH₃), 10.7 (CH₃).

Analyse élémentaire (C₈H₁₂INO₂S) Calculé : C, 30.68 ; H, 3.86 ; N, 4.47
Trouvé : C; 30.45 ; H, 3.97 ; N, 4.89.

4-Iodo-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldéhyde (74)



Formule Brute : C₆H₆INO
Masse Moléculaire : 234,95 g/mol

Mode opératoire

Dans un flacon fermé sont dissous le 4-iodo-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldéhyde (1éq), de chlorure d'iode (1éq) dans 4 mL de CH₂Cl₂, puis est ajouté 362 mg de Celite^R. Par la suite, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 2h.

Le mélange réactionnel est traité avec le thiosulfate de sodium, la phase organique est lavée, séparée de la phase aqueuse, et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc.

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 72-74 °C

Rendement : 63%

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ (ppm) 9.50 (s, 1H, CHO), 6.98 (s, 1H, H-5), 6.91 (s, 1H, H-3), 3.94 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz) : δ (ppm) 179.1 (CHO), 136.3 (CH, C-5), 133.9 (C, C-2), 130.3 (CH, C-3), 77.0 (C, C-4), 36.9 (CH₃).

Analyse élémentaire (C₆H₆INO) Calculé : C, 30.66 ; H, 2.57 ; N, 5.96
Trouvé : C; 30.96 ; H, 2.23 ; N, 5.55