

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	133
INTRODUCTION	135
A / Cancérologie	135
I / Le cancer dans le monde	135
II / Thérapie des cancers	136
1 / Traitements à visée locale	136
2 / Traitements à visée systémique	137
III / Médicaments antitumoraux	138
1 / Les cytotoxiques "classiques"	138
2 / Les cytostatiques	142
B / Schéma synoptique de la pharmacomodulation envisagée	156
A / Aperçu bibliographique	160
I / Synthèse des indane-1,3-diones	164
II / Synthèse des orthobromoacétylbenzoates de méthyle	167
B / Travaux réalisés	171
I / Synthèse par la voie des indane-1,3-diones	171
II / Synthèse par cyclisation d'acides orthobromoacétylbenzoïques	176
1 / Accès aux 3-méthoxybenzoates de méthyle substitués en position 4	177
2 / Bromation	181
3 / Réaction de Heck : Méthode L	184
4 / Accès aux isochromane-1,4-diones	186
5 / Couplage de Knoevenagel : Méthode G ₃	195
6 / Réarrangement intramoléculaire cyclisant : Méthode O	198
PARTIE EXPERIMENTALE : GENERALITES	200
TABLEAU RECAPITULATIF DES METHODES DE SYNTHESE	202
I / METHODES DE SYNTHESE DES NAPHTO-1,4-QUINONES	204
1 / Voie des indane-1,3-diones	204
2 / Synthèse par cyclisation d'acides orthobromoacétylbenzoïques	214
II / CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES	233
1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indane-1,3-dione	233
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'isochromane-1,4-dione	235
A / Aperçu bibliographique et analyse rétrosynthétique	244
I / Synthèse par cyclisation réductrice des 2- β -dinitrostyrènes	247
II / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones	249
B / Travaux réalisés	252
I / Synthèse par cyclisation réductrice des 2, β -dinitrostyrènes	252
II / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones	266
PARTIE EXPERIMENTALE	268
I / METHODES DE SYNTHESE DES INDOLE-4,7-QUINONES	268
1 / Synthèse par cyclisation de 2, β -dinitrostyrènes	268
2 / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones	284
II / CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES	288
1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indole	288
2 / 6-(Hétéro)arylaminoindeole-4,7-quinones	292
ETUDE STRUCTURALE	294
A / SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE	294
I – SERIE NAPHTOQUINONIQUE	294
II – SERIE INDOLEQUINONIQUE	304
B / RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON	310
I – SERIE NAPHTOQUINONIQUE	310
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'isochromane-1,4-dione	313
3 / Dérivés de 3-aryl-2-hydroxynaphto-1-4-quinones	320
C / RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE	327

ETUDE PHARMACOLOGIQUE	331
A / EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTITUMORALE	331
B / RESULTATS	332
I / Série des naphtoquinones	332
II / Série des indolequinones	333
C / DISCUSSION	334
BIBLIOGRAPHIE	337

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations dans la partie biologique :

ADN : Acide 2'-désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
CDK : Kinases dépendantes des cyclines
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FAK : Kinase focale d'adhérence
FGF : Fibroblast Growth Factor
Glu : Glutamate
HER2 : Epidermal Growth Factor Receptor-2
HGFR : Hepatocyte growth factor receptor
Ile : Isoleucine
Met : Méthionine
PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
Phe : Phénylalanine
PTKs Src : Protéines kinases de la famille Src
Thr : Thréonine
Tyr : Tyrosine
Val : Valine
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Abréviations dans la partie chimique :

Ac : Acétyle
 AcOEt : Acétate d'éthyle
 AIBN : 2,2'-azo-biisobutyronitrile
 Bn : Benzyle
 CAN : Nitrate de cérium(IV) et d'ammonium
 c-Hex : Cyclohexane
 Décomp. : Décomposition
 DME : 1,2-Diméthoxyéthane
 DMF : *N,N'*-Diméthylformamide
 DPPP : 1,3-*bis*-(diphénylphosphino)propane
 éq : Equivalent(s) Molaire(s)
 EE : Ether diéthylique
 EI : Ether diisopropylique
 EP : Ether de pétrole
 Hex : Hexane
 IR : Spectroscopie infra-rouge
 Lit. : Littérature
 Ms : Mésyle
 PIFA : *bis*(trifluoroacétate)iode (III) de phényle
 PM : Poids moléculaire (en g.mol⁻¹)
 Rdt : Rendement

RMN : Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
SM-ESI : Spectrométrie de masse en impact électronique
TA : Température ambiante
Tos : Tosyle

INTRODUCTION

A / CANCÉROLOGIE

I / LE CANCER DANS LE MONDE

D'après le *World Cancer Report* publié par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC),¹ le nombre de personnes affecté par le cancer dans le monde entre 2000 et 2020 progressera de 10 à 15 millions, soit une augmentation de 50%. En 2004, l'Europe totalisait 2,9 millions de nouveaux cas de cancer et plus de 1,7 millions de décès par cancer dont respectivement 2,0 millions et 1,2 millions dans les 25 Etats membres de l'Union européenne.

Selon le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer publié en janvier 2003,² la France a eu le taux de mortalité (avant 65 ans) le plus élevé d'Europe due aux cancers, supérieur de 20 % au reste de l'Europe. Les cancers sont devenus la deuxième principale cause de mortalité nationale, à l'origine de près de 30% de décès.

De nombreux facteurs de risque contribuent au développement des cancers :

- facteurs comportementaux : tabac, alcool, alimentation ;
- facteurs environnementaux : agents chimiques, radiations ionisantes, rayons ultraviolets, cancérogenèse virale, médicaments.

De très nombreux cancers peuvent être ainsi évités en limitant les agressions contre notre organisme.

Le cancer est donc un problème de santé public majeur auquel il convient d'apporter des solutions en développant de nouvelles stratégies thérapeutiques.

¹ <http://www.iarc.fr/WCR/>

² <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/>

II / THÉRAPIE DES CANCERS

Deux approches thérapeutiques sont possibles : ³

- les traitements à visée locale (chirurgie, radiothérapie) ;
- les traitements à visée systémique (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, thérapie génique).

1 / Traitements à visée locale

1.1 / Chirurgie

L'exérèse de la tumeur, quand elle est possible, constitue le premier geste. Elle permet d'éliminer les cellules cancéreuses et d'arrêter leur prolifération, après ablation de tous les tissus cancéreux, ainsi que d'une marge de tissus sains périphériques. Cet acte est suivi d'un curage ganglionnaire, en raison de la grande facilité de la tumeur à se propager dans les cellules voisines.

1.2 / Radiothérapie

La radiothérapie agit sur la tumeur et la région avoisinante irradiée, afin de tuer toutes les cellules cancéreuses ou de les rendre incapables de se multiplier, tout en évitant si possible les tissus sains environnants. Les divisions cellulaires tumorales se trouvent alors fortement perturbées.

Il existe trois types de radiothérapie :

- la **radiothérapie transcutanée** qui consiste à exposer les tumeurs à des radiations de haute énergie (rayons X, rayons γ produits par les "bombes au cobalt", protons et neutrons à utilisation exceptionnelle) ;
- la **curiethérapie** qui est l'utilisation, dans le traitement des tumeurs, de sources radioactives, naturelles ou artificielles ;
- la **radiothérapie métabolique** qui fait intervenir un radio-pharmaceutique.

³ http://www.ligue-cancer.asso.fr/IMG/pdf/traitement_.pdf

2 / Traitements à visée systémique

2.1 / Chimiothérapie

La chimiothérapie est destinée à arrêter ou à ralentir l'évolution de la multiplication des cellules tumorales. Elle peut être associée à la chirurgie ou à la radiothérapie. Nous développerons plus largement ce chapitre à partir de la page 5.

2.2 / Hormonothérapie

Cette approche thérapeutique est réservée aux tumeurs dites hormonodépendantes, c'est-à-dire dont la croissance est sensible aux hormones. Elle permet d'inhiber la production ou l'action des hormones naturelles favorisant la prolifération tumorale. Pour les cancers de la prostate et du sein, principales tumeurs hormonodépendantes, trois approches sont possibles pour aboutir au résultat désiré :

- bloquer la libération d'hormones sexuelles à sa source par suppression des stimulines hypophysaires en agissant sur les glandes endocrines par castration physique (ovariectomie, pulpectomie) ou chimique (injection d'agonistes de la LH-RH "Luteinizing Hormone Releasing Hormone") ;
- supprimer la production périphérique d'hormones sexuelles d'origine surrénalienne par inhibition de la synthèse des œstrogènes au moyen d'antiaromatases (cancers du sein) ;
- bloquer les récepteurs intracellulaires par une anti-hormone.

2.3 / Immunothérapie

Cette technique permet de stimuler les défenses immunitaires naturelles permettant à l'organisme infecté de se défendre. Elle consiste entre autres à introduire dans l'organisme, soit des cytokines (interférons α , interleukines II) qui sont utilisées dans le traitement de certaines tumeurs (cancer du rein, mélanome), soit des anticorps monoclonaux (cf 2.3.2.a, p13) qui vont reconnaître les antigènes spécifiques des cellules cancéreuses, et les tuer.

2.4 / Thérapie génique

La thérapie génique est une nouvelle approche du traitement des cancers. Elle consiste à transférer un gène dans la cellule cible, afin de produire des protéines thérapeutiques nécessaires, pour corriger ou interrompre l'anomalie génétique spécifique à la cellule tumorale.

III / MÉDICAMENTS ANTITUMORAUX

1 / Les cytotoxiques "classiques"⁴

Cette classe de médicaments interfère de manière directe ou indirecte avec la biosynthèse des macromolécules (ADN, ARN, protéines). Le processus de reproduction de la cellule tumorale est alors altéré, ce qui entraîne la mort cellulaire.

1.1 / Les agents interagissant directement avec l'ADN

1.1.1 / Agents alkylants

Les alkylants agissent en établissant des liaisons covalentes avec les bases de l'ADN, qui empêchent l'ADN de se répliquer lors de la division cellulaire.

Selon leur structure chimique, on distingue :

- les moutardes azotées : le melphalan (Alkéran[®]) ;
- les oxazophorines : le cyclophosphamide (Endoxan[®]) ;
- les sulfonylalcane : le busulfan ;
- les aziridines : l'altrétamine (Hexalen[®]) ;
- les triazènes : la dacarbazine ;
- les nitroso-urées : la carmustine (BICNU[®]) ;
- les complexes du platine : le cisplatine (Cisplatyl[®]).

⁴ *Traité de Chimie Thérapeutique*, 2003, Vol 6, Ed. TEC & DOC

1.1.2 / Antitumoraux antibiotiques

- soit comme des agents **intercalants** tels que les anthracyclines illustrées ci-dessous par la daunorubicine (Cerubidine®). Ils inhibent la transcription et la réplication de l'ADN en s'insérant entre deux bases adjacentes provoquant ainsi le déroulement du pas de la double hélice ;
- soit comme des agents **scindants** avec la bléomycine (Bléomycine®) qui se fixe sur l'ADN et génère des radicaux libres responsables de la scission de la chaîne de l'ADN.

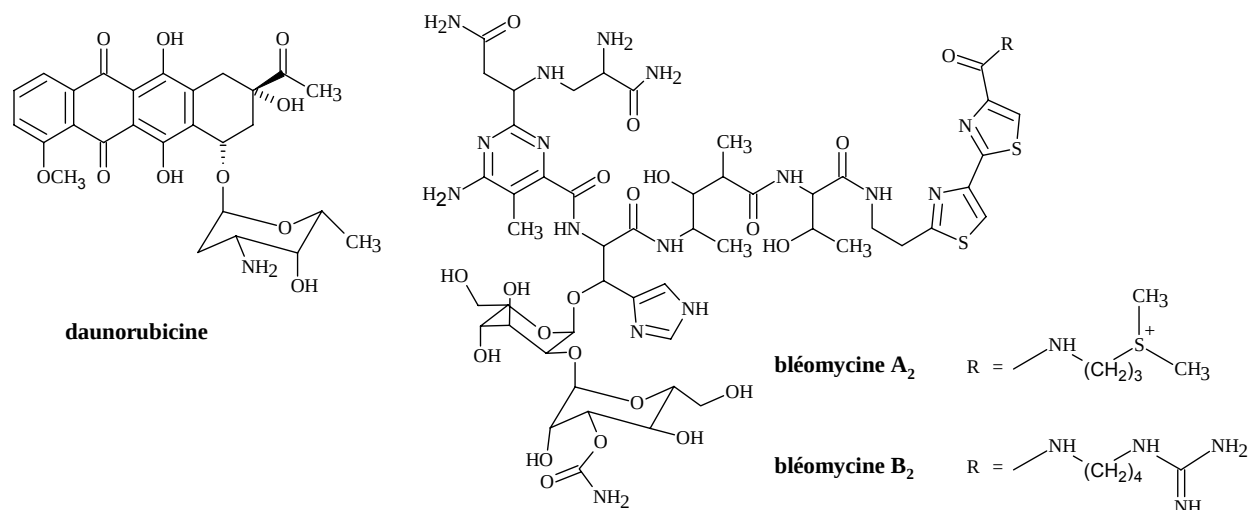


Schéma 2 – Les antitumoraux antibiotiques.

1.2 / Les agents interagissant indirectement avec l'ADN

1.2.1 / Antimétabolites

Les antimétabolites inhibent des enzymes clés impliquées dans les voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques, ou encore de la DNA polymérase ; l'assemblage de l'ADN se trouve alors fortement perturbé. A titre d'exemple, est indiquée ci-dessous une molécule de chaque classe (schéma 3) : une antipurine, la cladribine (Leustatine[®]) ; une antipyrimidine, le 5-fluorouracile (Fluorouracile[®]) ; un antifolique, le méthotrexate (Méthotrexate[®]).

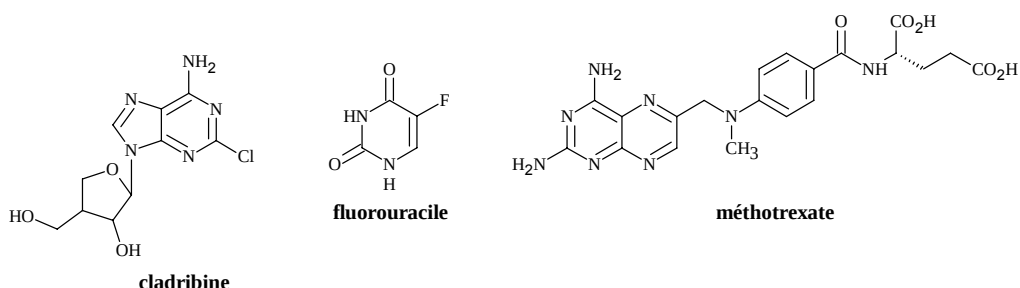


Schéma 3 – Les antimétabolites.

1.2.2 / Inhibiteurs des topoisomérases

Les inhibiteurs des topoisomérases agissent principalement sur deux enzymes cellulaires chargées de réguler la structure de l'ADN dans l'espace, en induisant des coupures qu'elles recollent ensuite : elles forment une liaison covalente avec l'ADN pour changer son statut hélicoïdal, ce qui est nécessaire pour la réplication, la recombinaison, la ségrégation chromosomique, et la transcription. Il est classique de distinguer :

- les inhibiteurs de la topoisomérase de type I représentés par les dérivés de la camptothécine tels que l'irinotecan (Campto[®]), le topotécan (Hycamtin[®]) ;

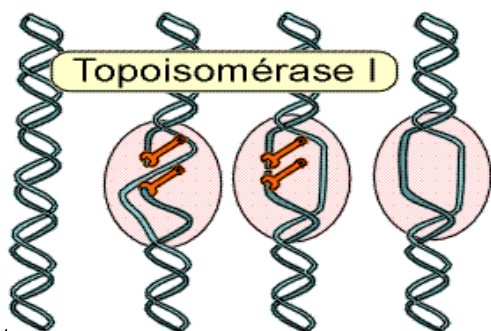


Schéma 4 – Mécanisme d'action de la topoisomérase I sur un brin de l'ADN.⁵

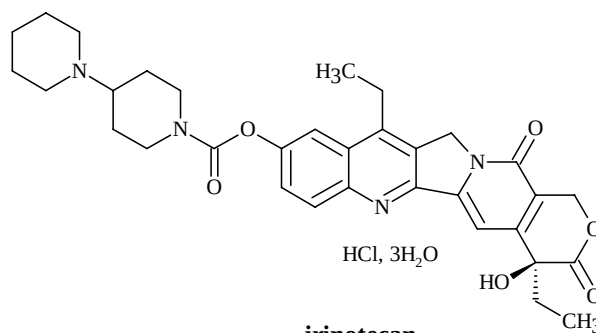


Schéma 5 – Un inhibiteur de la topoisomérase I.

- les inhibiteurs de la topoisomérase de type II illustrés par les anthracyclines (cf p7) et l'étoposide (VP-16).

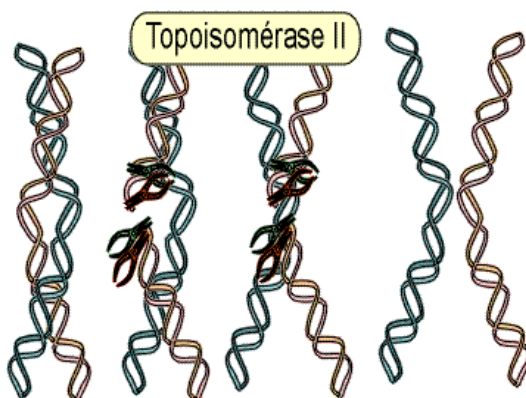


Schéma 6 – Mécanisme d'action de la topoisomérase II sur deux brins de l'ADN.⁵

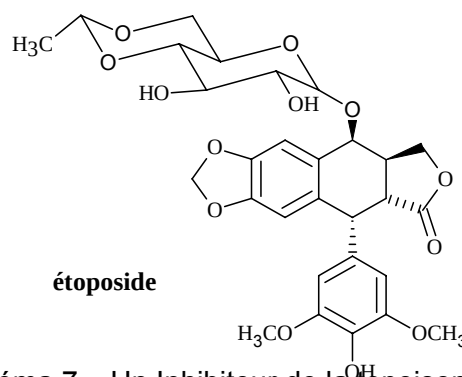


Schéma 7 – Un Inhibiteur de la topoisomérase

1.2.3 / Agents interférant avec la tubuline

La tubuline est une protéine de petite taille qui, en se polymérisant, donne les microtubules du fuseau achromatique qui permet la division cellulaire lors de la mitose. On peut distinguer deux familles :

- les alcaloïdes naturels extraits des feuilles de la pervenche rose de Madagascar (Vinca Rosea) tels que la vinblastine (Velbé[®]), la vincristine (Oncovin[®]), et les dérivés hémisynthétiques avec la vindésine (Eldisine[®]) et la vinorelbine (Navelbine[®]) qui se lient spécifiquement à certains sites de la tubuline, et

⁵ <http://www.baclesses.fr/cours/fondamentale/4-division-cellulaire/Divis-5.htm>

inhibent l'assemblage des microtubules bloquant ainsi la formation du fuseau mitotique ;

- et les taxanes représentés par le doxétaxel (Taxotère®) et le paclitaxel (Taxol®), dérivés hémisynthétiques d'alcoïdes extraits des feuilles de l'if européen (*Taxus Baccata*), qui renforcent la stabilité des microtubules, empêchant leur destruction après la mitose. Ils entraînent alors la constitution d'amas de microtubules, sans rapport avec leur rôle structurant dans la cellule, et aboutissent finalement à la mort cellulaire.

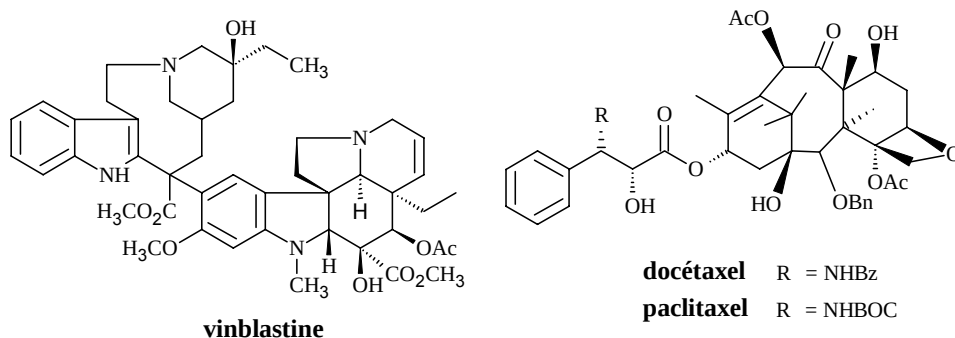


Schéma 8 – Agents interférant avec la tubuline.

Les médicaments cytotoxiques décrits précédemment présentent des effets secondaires susceptibles d'altérer la qualité de vie des patients (alopécie, cardiotoxicité, nausées-vomissements, néphrotoxicité, neurotoxicité, hématotoxicité, toxicité hépatique, toxicité pulmonaire...). Par ailleurs, l'apparition de résistances des tumeurs aux agents cytotoxiques, auxquelles on peut pallier partiellement en associant les antitumoraux entre eux, constitue, outre la toxicité de ces molécules, un problème majeur.

Les limites de la chimiothérapie actuellement à disposition des cliniciens justifient pleinement l'intérêt de développer de nouvelles molécules plus spécifiques potentiellement plus efficaces et moins toxiques.

2 / Les cytostatiques

Depuis ces dernières années, une nouvelle classe de médicaments a émergé, manifestant des activités antitumorales significatives *in vivo* et *in vitro*. Ces nouveaux agents inhibent la croissance cellulaire en agissant principalement sur trois cibles :⁶

- les télomérases ;
- l'apoptose ;
- les protéines kinases.

⁶ J.K. Buoloamwini, *Cur. Op. Chem. Biol.*, **1999**, 3, 500-509

2.1 / Inhibiteurs des télomérases

La télomérase est une ribonucléoprotéine essentielle à la synthèse des télomères qui sont des séquences d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes. Les télomères peuvent adopter différentes structures comme la *t-loop* (telomere loop) ou le *quadruplexe de G* (G-quartets ou G₄-DNA).⁷ La formation d'un G-quadruplexe au niveau du télomère bloque l'activité de la télomérase, ce qui provoque une perte progressive des télomères, et une perturbation du processus tumoral. Dans les cellules cancéreuses, cette enzyme est largement exprimée, ce qui constitue une cible thérapeutique de choix. Actuellement, de nombreux composés stabilisant les G-quadruplex-télomériques construits sur le modèle de la téloméstatine,⁸ sont en voie de développement.

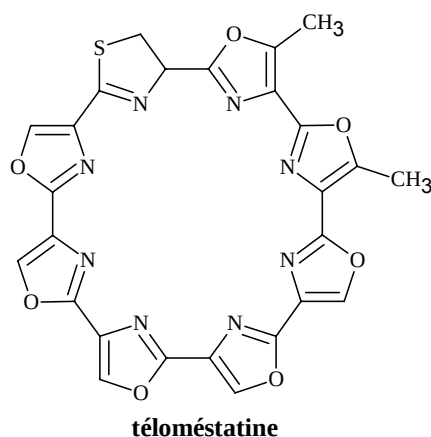


Schéma 9 – Un inhibiteur naturel de la télomérase.

2.2 / Inducteurs d'apoptose

L'apoptose est un mécanisme responsable de la suppression physiologique des cellules. Cette mort cellulaire programmée sert d'équilibre à la mitose, et intervient dans les processus pathologiques liés à la croissance des tumeurs.

L'apoptose peut être initiée par :

- la stimulation de nombreux récepteurs membranaires cellulaires comme le récepteur T, la protéine Fas ;
- la chimiothérapie induisant des lésions cellulaires et une hypoxie cellulaire ;
- ou bien au contraire, elle peut être inhibée par les facteurs de survie (protéines PKA, RAF 1, PI3 kinase).

⁷ C. Lebel *et al.*, *Médecine Sciences*, **2004**, 20(2), 207-212

⁸ (a) M.J. Morin, *Oncogene*, **2000**, 19, 6574-6583 ; (b) M.Y. Kim *et al.*, *Cancer Res.*, **2003**, 63, 3247-3256

Tous ces mécanismes aboutissent à une voie commune passant par les membres de la famille Bcl-2 à activité pro-apoptotiques (BH3, Bad, Bax, Bid, Bim) ou anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl-x). Ces protéines régulent la perméabilité des membranes mitochondriales, qui favorisent ou non la libération de certains composants de l'espace intermembranaire (cyto c, Smac) dans le cytoplasme. Ces derniers peuvent activer des enzymes (caspases) promotrices de l'apoptose (schéma 10).

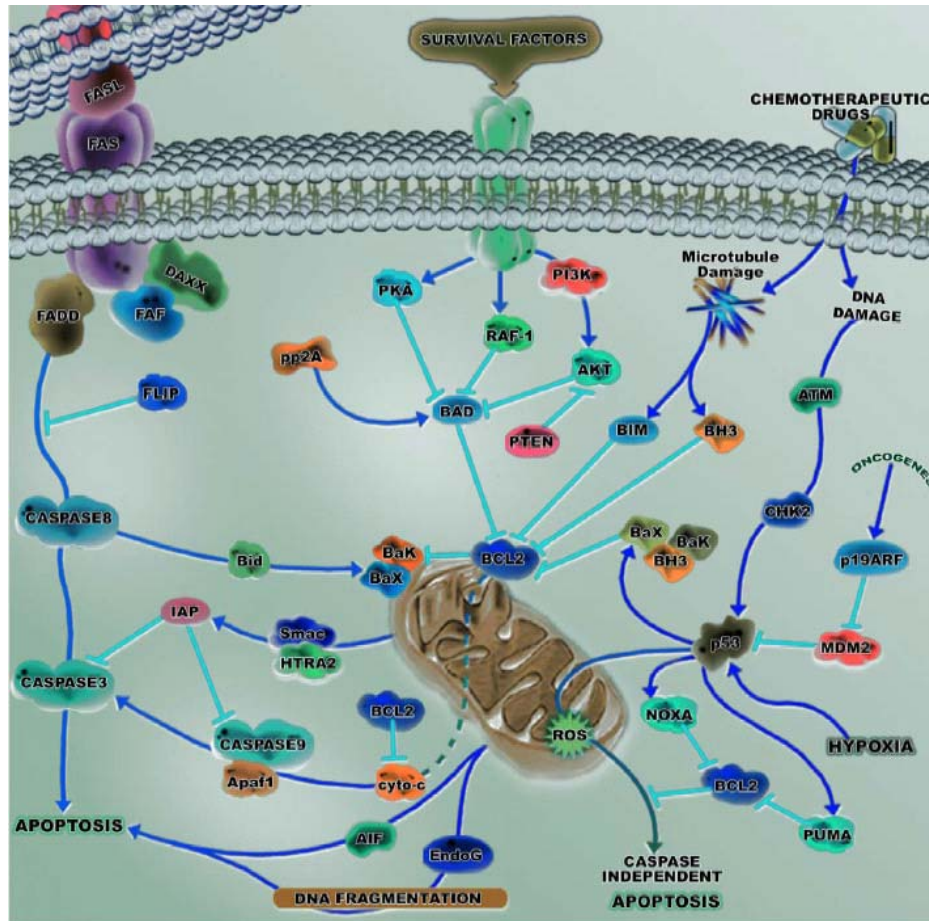


Schéma 10 – Voie de signalisation de l'apoptose.⁹

A titre d'exemple, nous pouvons citer le Genasense (Genasense®) des laboratoires Genta, un oligonucléotide antisens de Bcl-2, qui fait l'objet d'essais cliniques avancés de phase III dans le traitement du mélanome métastatique.

2.3 / Médicaments bloquant l'activité des protéines kinases

Les protéines kinases sont des enzymes catalysant le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP sur une protéine-substrat. Ce processus de phosphorylation déclenche un changement de conformation de la protéine, qui stimule ou inhibe son activité, conduisant ainsi à une réponse cellulaire spécifique. L'activité de ces enzymes est régulée par une protéine phosphatase qui a pour rôle de déphosphoryler la protéine (schéma 11).

⁹ <http://www.biotechjournal.com/Journal/Dec2002/Contents.htm>

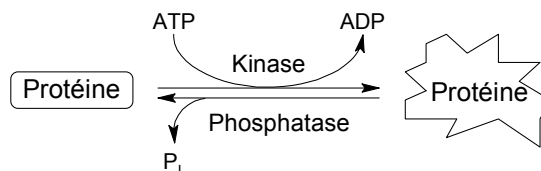


Schéma 11 – Processus de phosphorylation et déphosphorylation de la protéine.

Les protéines kinases peuvent être subdivisées en trois grandes catégories selon leur activité catalytique :

- les **protéines sérine/thréonine kinases** qui phosphorylent certains résidus sérines et/ou thréonines de protéines substrats. Elles sont considérées comme intracellulaires, généralement cytosoliques ;
- les **protéines tyrosine kinases** qui phosphorylent certains résidus tyrosines de protéines substrats. Certaines sont membranaires et présentent la propriété de récepteurs-enzymes, les autres sont cytosoliques ;
- les **protéines sérine/thréonine et tyrosines kinases**.

La phosphorylation anormale des protéines associée à des pathologies cancéreuses¹⁰ a incité la recherche de dérivés synthétiques capables de réguler l'activité des protéines kinases.¹¹

Les nouveaux inhibiteurs de kinases développés actuellement agissent le plus souvent par compétition avec l'ATP. Il est important d'avoir à l'esprit que, du fait de l'existence de plus de 500 protéines kinases encodées par le génome humain,¹² la question de sélectivité des inhibiteurs de kinases est devenu un problème majeur durant ces dernières années. En effet, les protéines kinases partagent une séquence d'acides aminés et une homologie structurale communes dans leur site de liaison à l'ATP.¹³

Ainsi, un même composé peut se fixer de manière similaire sur différentes kinases entraînant toutefois un manque de spécificité.

Récemment, des études cristallographiques réalisées sur plusieurs kinases complexées avec les inhibiteurs ou l'ATP, ont révélées des propriétés structurales différentes d'une protéine kinase à une autre. En effet, il a été démontré que les régions du site de liaison à l'ATP avec les différentes kinases peuvent être classées selon la forme et l'assemblage des acides aminés.¹⁴ Cet aspect, qui sera détaillé dans le paragraphe 2.3.5 (cf p19) concernant les inhibiteurs de Src, première protéine kinase à révéler une activité de protéine tyrosine kinase cytoplasmique,¹⁵ confirme que le site de liaison à l'ATP constitue une cible privilégiée dans le développement de nouveaux inhibiteurs de kinases dont quelques exemples sont présentés ci-dessous.

2.3.1 / Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines

Les protéines cdk, activées par association avec des cyclines (protéines présentes à des taux variables dans le cytoplasme des cellules) catalysent la phosphorylation des

¹⁰ T. Hunter, *Cell*, **2000**, 100, 113-127

¹¹ P.M. Fischer, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, 11, 1563-1583

¹² G. Manning *et al.*, *Science*, **2002**, 298, 1912-1934

¹³ D. Fabro *et al.*, *Pharm. Ther.*, **2002**, 93, 79-98

¹⁴ M.E.M. Noble *et al.*, *Science*, **2004**, 303, 1800-1805

¹⁵ G.S. Martin, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2001**, 2, 467-475

protéines cibles, qui assurent le bon déroulement de chaque phase du cycle cellulaire (schéma 12)

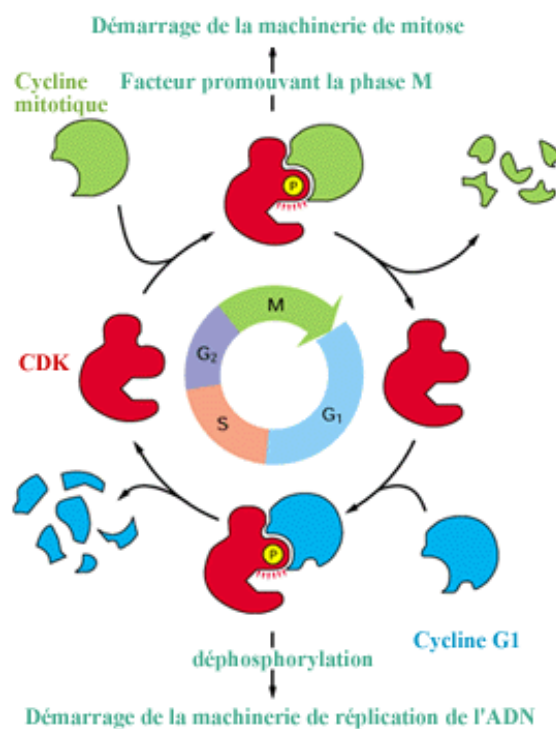


Schéma 12 – Associations des cyclines et des cdk durant les différentes phases du cycle cellulaire.¹⁶

Leur dérégulation fréquemment observée dans les cellules tumorales a incité les chercheurs à concevoir des agents thérapeutiques capables de perturber leurs fonctions.

Actuellement, la (R)-roscovitine, une 2,6-diaminopurine, fait l'objet d'études cliniques avancées (phases II/III).¹⁷

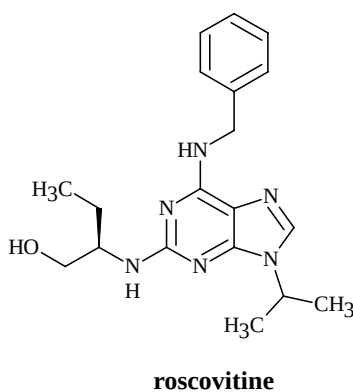


Schéma 13 – Inhibiteur de cdk.

¹⁶ http://virologie.free.fr/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm

¹⁷ C. Benson *et al.*, *Cancer Res.*, **2005**, 92, 7-12

2.3.2 / Inhibiteurs des EGFR

L'activation des récepteurs de l'EGF a été démontrée pour stimuler la prolifération cellulaire et pour induire la sécrétion des facteurs angiogéniques, tel que la famille des récepteurs du VEGF pour réduire l'apoptose et pour accroître la motilité cellulaire.¹⁸ Sa surexpression observée dans des tumeurs isolées de patients atteints de cancers pulmonaires, ovariens et prostatiques, a incité le développement d'inhibiteurs anti-EGFR, qui sont classés en deux grandes catégories : des anticorps monoclonaux et des dérivés synthétiques.

a) Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ou anti-HER2 bloquent la capacité de ces récepteurs à être stimulés par la protéine cible qui se fixe à la surface de la cellule.

Le premier anticorps humanisé a été le trastuzumab (Herceptin[®]) utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique.

D'autres anticorps se fixent à l'EGFR en inhibant son activation par la protéine EGF, comme le cetuximab (ERBITUX[™]) utilisé dans traitement du cancer colo-rectal métastatique.

b) Les anti-EGFR oraux

Deux composés anti-EGFR oraux ont émergé récemment : gefitinibe (Iressa[™]) et erlotinibe (Tarceva[™]), dérivés d'anilinoquinazoline,¹⁹ qui sont des inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase HER-1 (Epidermal Growth Factor Receptor-1). Ils sont utilisés dans le traitement de cancer du poumon non à petites cellules.

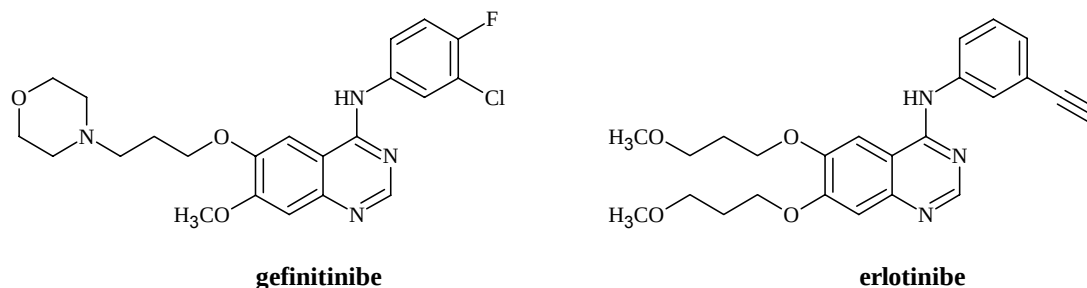


Schéma 14 – Les anti-EGFR oraux.

¹⁸ (a) E. Tzahar *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 1337, M25-M37 ; (b) P.O. Hackel *et al.*, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **1999**, 11, 184-189 ; (c) Bange *et al.*, *Nat. Med.*, **2001**, 7, 548-552 ; (d) Y. Yarden *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2001**, 2, 127-137

¹⁹ S.M. Thomas *et al.*, *Cancer Treat. Rev.*, **2004**, 30, 255-268

2.3.3 / Agents antiangiogéniques : inhibiteurs de VEGFR

L'angiogenèse joue un rôle fondamental dans le développement des cellules tumorales par son apport nutritionnel. Elle est stimulée par les facteurs de croissance FGF et VEGF qui dépendent de l'activation des intégrines, protéines de surface impliquées dans les voies de signalisation d'adhésion et de migration. La recherche de molécules ayant une action inhibitrice sur les facteurs de stimulation d'angiogenèse (inhibiteurs de VEGF), comme le SU 5416 (semaxanib),²⁰ ou plus récemment le PTK-787 (vatalanib) actuellement en cours de développement clinique, constitue un axe thérapeutique prometteur pour freiner les invasions néoplasiques.

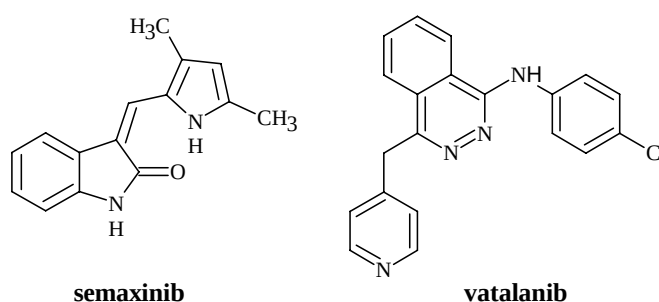


Schéma 15 – Inhibiteurs de VEGFR.

2.3.4 / Inhibiteur mixte

Le STI571 (Imatinib ou Glivec[®]) est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine abl, du récepteur c-kit (récepteur du stem cell factor) et du récepteur au PDGF. Il est utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Cette maladie se caractérise par la fusion de l'oncogène c-abl du chromosome 9 avec des séquences du chromosome 22, près de la région de la rupture breakpoint cluster region (bcr), aboutissant à un gène fusionné abl-bcr.²¹ Par l'activité tyrosine kinase de la partie abl, cette protéine de fusion anormalement surexprimée est responsable de la prolifération des cellules leucémiques.

Ainsi, en l'absence d'activation de cette tyrosine kinase, les substrats nécessaires pour la prolifération cellulaire ne sont pas phosphorylés et la prolifération n'intervient pas.

²⁰ T.A.T. Fong *et al.*, *Cancer Res.*, **1999**, 59, 99-106 ; M.J. Morin, *Oncogene*, **2000**, 19, 6574-6583

²¹ B.J. Druker *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **2000**, 105(1), 3-7

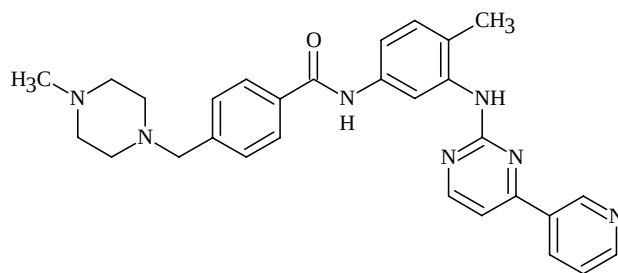


Schéma 16 – Imatinib.

2.3.5 / Inhibiteurs des protéines kinases Src

a) Structure, régulation et fonction de Src

La protéine pp60^{c-Src} humaine ou c-Src est une tyrosine kinase de 60 kDa (non associée à un récepteur) codée par le gène Src. Elle est l'homologue cellulaire du puissant oncogène transformant viral, v-Src.^{13, 22}

La protéine kinase Src est le chef de file d'une famille de protéines kinases qui inclue Fyn, Yes, Blk, Yrk, Fgr, Hck, Lck et Lyn. Les membres de la famille Src sont localisés sur la face interne de la membrane plasmique. Ils présentent tous une architecture commune de six domaines distincts :

²² A.D. Levinson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, **1981**, 78(3), 1621-1624

- un groupement fonctionnel myristoylé situé en N-terminal qui est responsable de l'ancrage de la protéine kinase Src à la membrane plasmique, suivi d'un domaine SH4 ;
- un segment unique qui semblerait moduler les interactions protéines-protéines et réguler l'activité catalytique ;
- un domaine SH3 constitué de 60 acides aminés qui interagit avec des protéines riches en prolines ;
- un domaine SH2 composé de 100 acides aminés qui se lie à des tyrosines phosphorylées ;
- un domaine catalytique ou SH1 possédant une activité tyrosine kinase ;
- une queue C-terminale qui participe à des interactions intramoléculaires avec le domaine SH2 maintenant la protéine dans une conformation inactive.²³

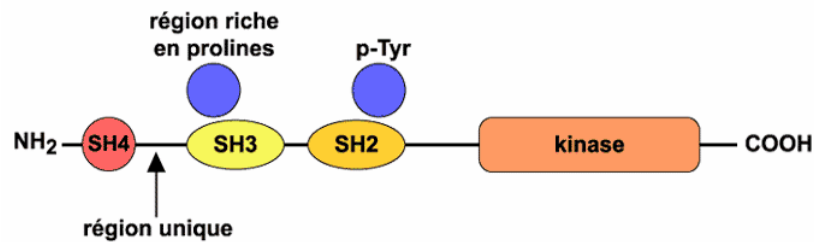
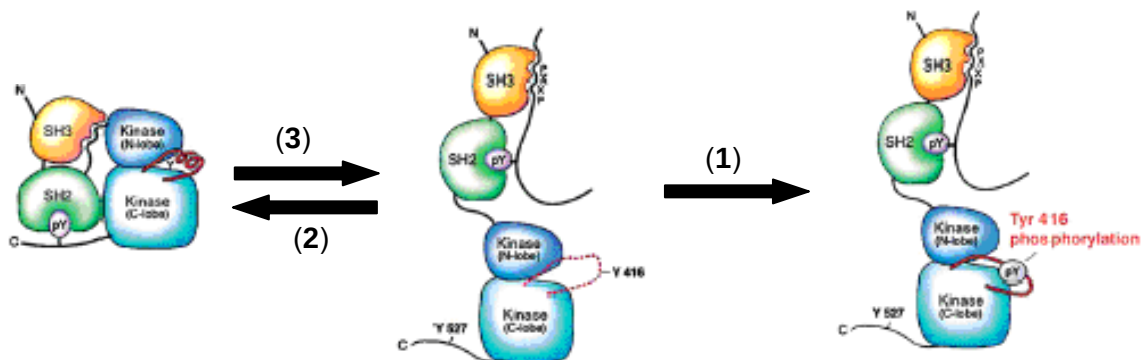


Schéma 17 – Structure de Src.

L'activité de la protéine kinase Src est commandée par des mécanismes de phosphorylation, ou d'interactions entre un domaine SH et une protéine (Schéma 18).

Schéma 18 – Mécanisme d'activation de Src.²⁴

²³ (a) R. Roskoski, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **2004**, 324, 1155-1164 ; (b) D.P. Lesslie et al., *Curr. Cancer Ther. Rev.*, **2005**, 1, 45-50

²⁴ M.C. Frame, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1602, 114-130

Il existe deux sites principaux de phosphorylation sur la protéine kinase Src. L'un est situé sur la tyrosine 416 (Y416), l'autre sur la tyrosine 527 (Y527) :

- l'autophosphorylation de la tyrosine 416 (PY416) située dans la boucle d'activation (activation loop) modifie la conformation de Src, libérant le site de liaison du substrat (1) : ce processus entraîne une augmentation de l'activité de la kinase ;
- la tyrosine 527 peut-être soit phosphorylée (PY527) par la protéine kinase Csk,²⁵ ou soit déphosphorylée par diverses phosphatases SHP-1, PTP- α , PTP-1B.²⁶ La phosphorylation de la tyrosine 527 inactive la kinase par l'interaction de PY527 avec le domaine SH2, ce qui entraîne un repliement de la protéine Src sur elle-même (2). La conformation fermée adoptée par Src empêche tout positionnement du substrat. La déphosphorylation de la tyrosine 527 conduit à la conformation ouverte de Src, permettant à l'ATP de se fixer dans le domaine catalytique (3).

Par ailleurs, la protéine kinase Src peut-être activée, entre autre, par la fixation au récepteur de PDGF,²⁷ ou FAK²⁸ sur le domaine SH2.

Les PTKs Src sont souvent inactives dans les cellules normales,²⁹ et ne deviennent temporairement actives que dans des conditions bien particulières. Si l'équilibre entre phosphorylation et déphosphorylation est rompu, l'activité altérée des PTKs Src peut conduire à des dérèglements cellulaires, et notamment à des invasions néoplasiques.³⁰

La protéine kinase Src intervient au centre d'un vaste éventail de cascades de transduction de signaux, qui affectent :

- d'une part, la croissance et la prolifération cellulaire, à travers son interaction avec une variété de récepteurs à activité tyrosine kinase (HGFR, EGFR, PDGFR, CSF-1R), comme par exemple, la formation d'un complexe hétérodimère entre Src et EGFR, qui aboutira ultérieurement à la synthèse d'ADN.³¹ Elle peut également réguler l'expression de transcription de la protéine c-myc nécessaire à la réponse mitogénique. Enfin, elle peut activer les MAP-Kinases (Raf, Ras, Mek, Erk) et les cyclines, qui sont impliquées dans le contrôle de la croissance cellulaire ;
- d'autre part, la morphologie et la survie cellulaire, par son interaction avec FAK, une protéine localisée près des intégrines au niveau des complexes d'adhérence, qui va entraîner notamment l'activation des GTPases Rho. Ces protéines sont essentielles dans l'organisation du cytosquelette, et permettent la formation de structures d'actines spécialisées, tel que les fibres de stress (Rhoa). Ces dernières jouent un rôle important dans la migration cellulaire. La protéine kinase FAK participe également à l'activation de la PI3 kinase, qui engendre à son tour des seconds messagers, en phosphorylant des lipides inositols. Ces intermédiaires activent la protéine Akt (protéine kinase B), qui va contribuer à l'inhibition du processus d'apoptose.

²⁵ P.A. Cole et al., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 580-585

²⁶ R. Roskoski, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **2005**, 331, 1-14

²⁷ G. Alonso et al., *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 9840-9848

²⁸ M.B. Calalb, *Mol. Cell. Biol.*, **1995**, 15(2), 954-963

²⁹ J.A. Cooper et al., *Science*, **1986**, 231, 1431-1434

³⁰ S.A. Courtneidge, *Cancer Biol.*, **1994**, 5, 239-246

³¹ J.S. Bicardi et al., *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274(12), 8335-8343

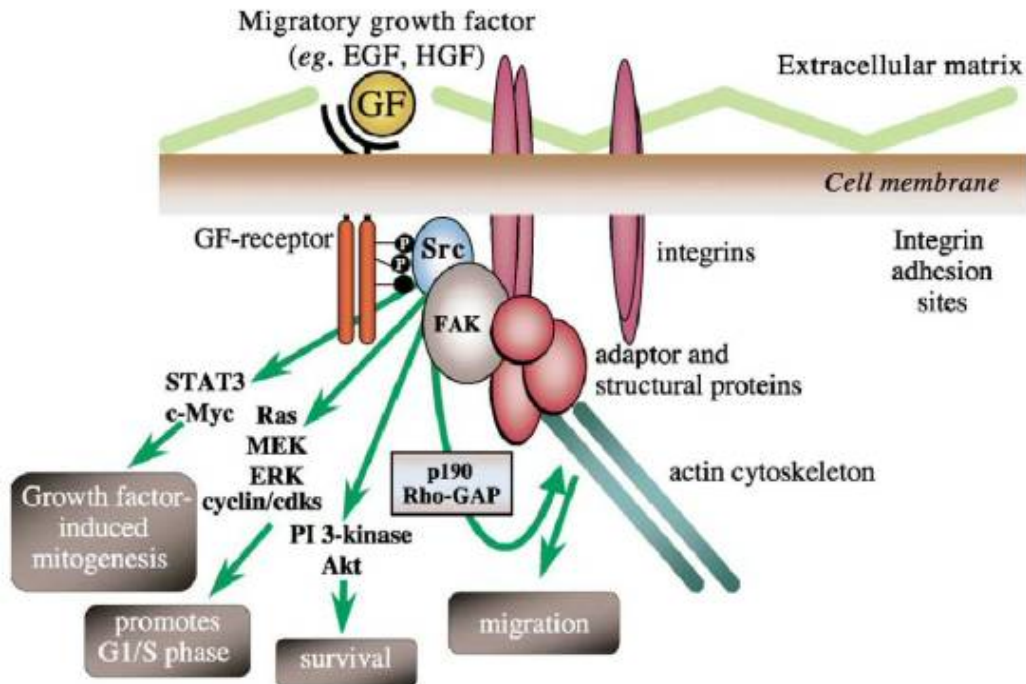


Schéma 19 – Voies de signalisation intracellulaire impliquant Src.²⁴

L'hyperactivité de Src ou sa surexpression est fréquemment observée dans plusieurs tumeurs humaines³², incluant notamment les cancers du sein,^{33,34} du côlon,³⁵ du pancréas³⁶ et la leucémie myéloïde chronique.³⁷

L'inhibition des PTKs Src constitue donc une voie thérapeutique intéressante pour le traitement des cancers.

b) Les inhibiteurs de Src

Les inhibiteurs de Src développés actuellement possèdent une structure hétérocyclique (schéma 20).

³² M. Susa *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, **2000**, 21, 489-495

³³ N. Rosen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1986**, 261(29), 13754-13759

³⁴ A.E. Ottenhoff-Kalff *et al.*, *Cancer Res.*, **1992**, 52, 4773-4778

³⁵ W. Mao *et al.*, *Oncogene*, **1997**, 15(25), 3083-3090

³⁶ M.P. Lutz *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, 243, 503-508

³⁷ N.J. Donato *et al.*, *Blood*, **2003**, 101(2), 690-698

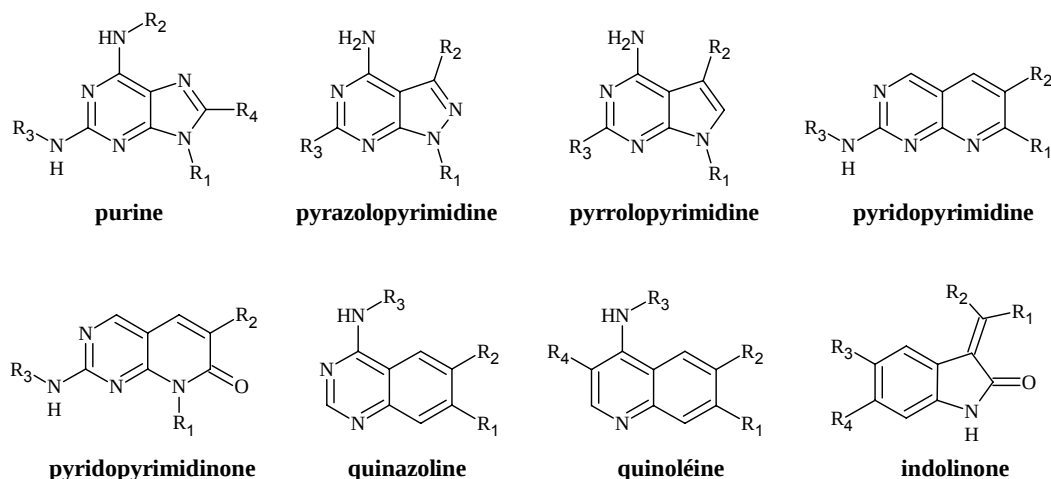
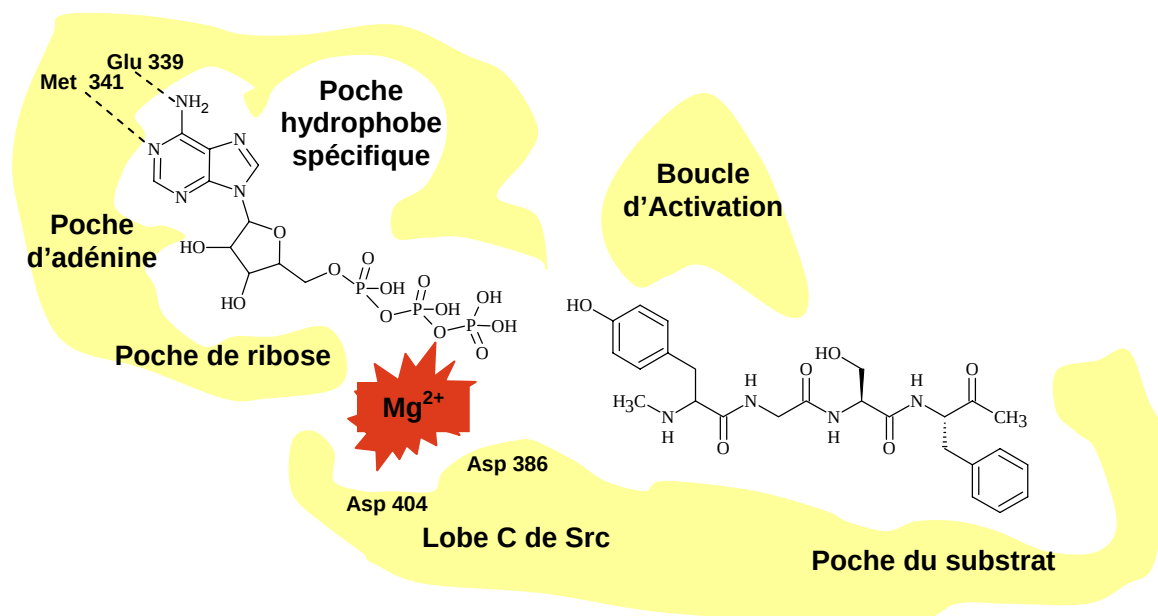


Schéma 20 – Structures générales d'inhibiteurs de Src.

Ces inhibiteurs partagent des propriétés communes : ils agissent par compétition avec l'ATP dans le site de liaison à l'ATP, et semblent se fixer essentiellement :

- d'une part, par des liaisons hydrogène impliquant des acides aminés fondamentaux : Glu339 et Met341 ;
- et d'autre part, par des interactions de type Van der Waals ciblant la poche hydrophobe spécifique non occupée par l'ATP. Les acides aminés présents dans cette région représentent une des principales sources de différenciation des inhibiteurs de Src ciblant le site de liaison à l'ATP (schéma 21, p20).

Schéma 21 – Modélisation du site de liaison à l'ATP de Src.³⁸

Parmi ces molécules faisant l'objet d'investigations pharmacologiques et éventuellement cliniques dans le traitement des cancers, il convient de citer :

³⁸ T.K. Sawyer et al., *Structure-Guided Drug Discov.*, **2003**, 34, S2-S15

- le **PP2** à structure pyrazolopyrimidine (Pfizer), manifestant une activité inhibitrice sur la protéine kinase Src ($CI_{50} = 300 \text{ nM}$)³⁹ qui diminue la résistance acquise à la Gemcitabine (Gemzar[®]), inhibiteur de la ribonucléotide réductase utilisé entre autre dans le traitement du cancer pancréatique.⁴⁰

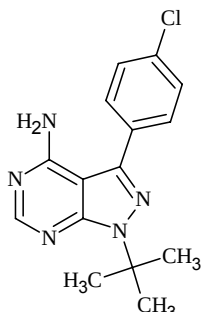


Schéma 22 – PP2.

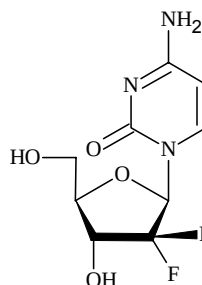


Schéma 23 – Gemcitabine.

- les composés à structure 4-anilinoquinazoline avec **AZM475271** (AstraZeneca-UK) et **AZD0530** (AstraZeneca-USA) ($CI_{50} = 0,5 \text{ nM}$ et $CI_{50} < 0,4 \text{ nM}$ respectivement)^{41,42} qui sont actuellement en études cliniques de phase I ;

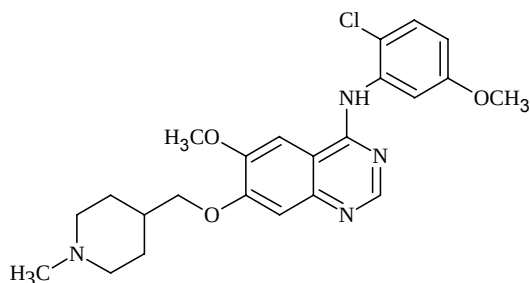


Schéma 24 – AZM475271.

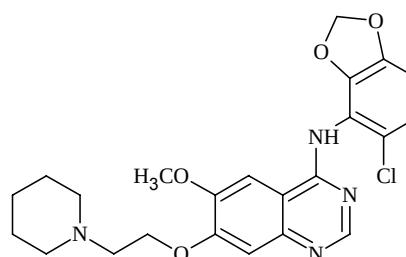


Schéma 25 – AZD0530.

- le **SKI606** à structure 3-cyanoquinoléine (Wyeth Research, $CI_{50} = 1,2 \text{ nM}$) inhibiteur des protéines kinases Abl et Src, montre des capacités à freiner la croissance de la leucémie myéloïde chronique et des xénogreffes de tumeurs coliques humaines chez les souris nude ;⁴³

³⁹ J. Waltenberger et al., *Circ. Res.*, **1999**, 85, 12-22

⁴⁰ M.S. Duxbury et al., *Clin. Cancer Res.*, **2004**, 10, 2307-2318

⁴¹ M.V. Yezhelyev et al., *Clin. Cancer Res.*, **2004**, 10, 8028-8036

⁴² P.A. Plé et al., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 871-887

⁴³ (a) J.M. Golas et al., *Cancer Res.*, **2003**, 63, 375-381 ; (b) J.M. Golas et al., *Cancer Res.*, **2005**, 65, 5358-5364

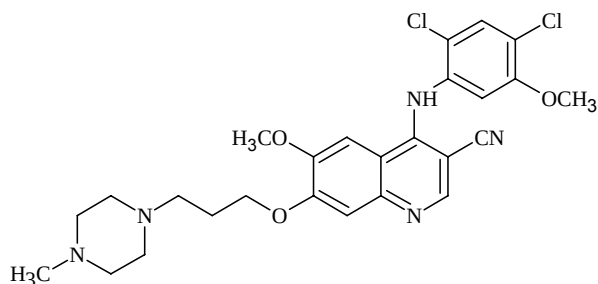


Schéma 26 – SKI606.

- le **BMS-354825** à structure 2-(aminopyrimidinyl)thiazole-5-carboxamide, inhibiteur mixte Src/Abl, est actuellement en phase clinique I pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et des tumeurs stromal gastro-intestinales (GITSTs) ;⁴⁴

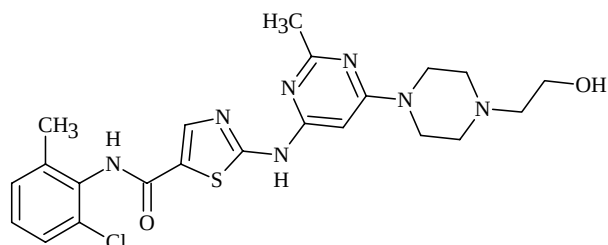


Schéma 27 – BMS-354825.

- le **17-AAG** à structure benzoquinonique (Kosan Biosciences) qui en inhibant la protéine Hsp90, entraîne la dégradation des protéines impliquées dans la croissance et la survie cellulaire. Les travaux précliniques ont démontré que la dégradation de ces protéines est associée à une inhibition de la croissance des xénogreffes de tumeurs *in vitro*.⁴⁵ Actuellement, cette molécule fait l'objet d'études cliniques de phase I.⁴⁶

⁴⁴ L.J. Lombardo *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 6658-6661

⁴⁵ M.P. Goetz *et al.*, *Annals of Oncology*, **2003**, 14, 1169-1176

⁴⁶ R.K. Ramanathan *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2005**, 11, 3385-3391

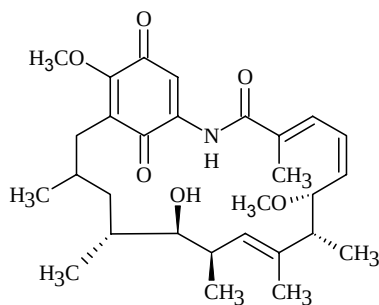


Schéma 28 – 17-AAG.

L'avenir de ces molécules semblant prometteur, il nous a paru intéressant de centrer nos efforts sur la synthèse de nouveaux inhibiteurs de Src à structure quinonique. La conception de ces molécules est abordée dans les chapitres suivants.

B / SCHÉMA SYNOPTIQUE DE LA PHARMACOMODULATION ENVISAGÉE

Des travaux récents réalisés dans le laboratoire dans le domaine des anticancéreux ont notamment conduit à sélectionner des composés à structures 3,6-diaryl-2,5-dihydroxybenzo-1,4-quinones analogues de la déméthylasterriquinone L-783,281 des Laboratoires de Merk (schéma 29), petite molécule naturelle connue pour ses propriétés anticancéreuses et antidiabétiques.⁴⁷

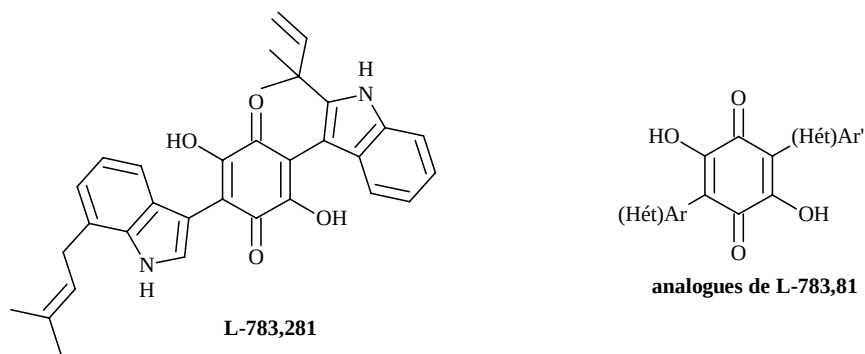


Schéma 29 – Déméthylasterriquinone.

Des tests de screening *in vitro* ciblant différentes kinases ont ainsi mis en évidence l'activité inhibitrice de nos composés vis à vis de la protéine kinase Src.

⁴⁷ B. Zhang *et al.*, *Science*, **1999**, 284, 974-977

Des études de modélisation moléculaire réalisées en collaboration avec les Laboratoires Servier, ont montré que ces dérivés benzoquinoniques positionnés dans le site de liaison à l'ATP de Src, interagissent principalement :

d'une part, par trois liaisons hydrogène :

La fonction hydroxyle ^2OH accepte une première liaison avec la fonction alcool de la Thr338 (acide aminé spécifique à Src) et donne une deuxième liaison au niveau de la fonction carbonyle du Glu339 ;

L'oxygène O^1 de la fonction carbonyle accepte une troisième liaison avec la fonction NH de la Met 341 ;

et d'autre part, par des interactions de type Van der Waals impliquant un groupement aryle qui occupe la cavité hydrophobe spécifique composée des Met314, Val323, Ile336 et Phe405 (schéma 30, p24).

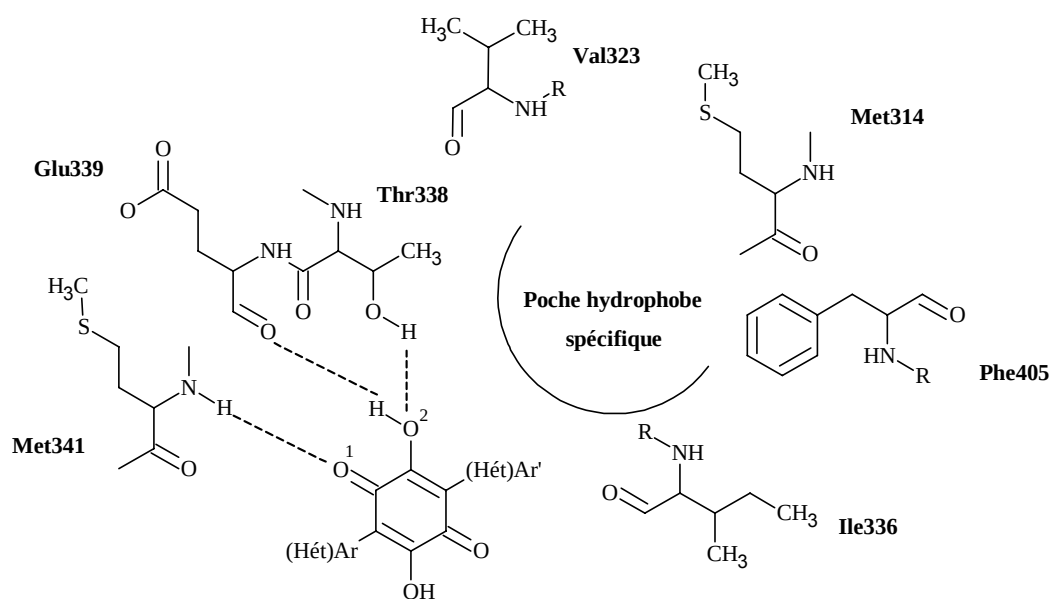


Schéma 30 – Dérivés benzoquinoniques modélisés dans le site de liaison à l'ATP de Src.

La poursuite de ces travaux nous a conduit à envisager la synthèse, l'évaluation pharmacologique de deux séries de composés à structure naphtoquinonique **I** et indolequinonique **II** (schéma 31).

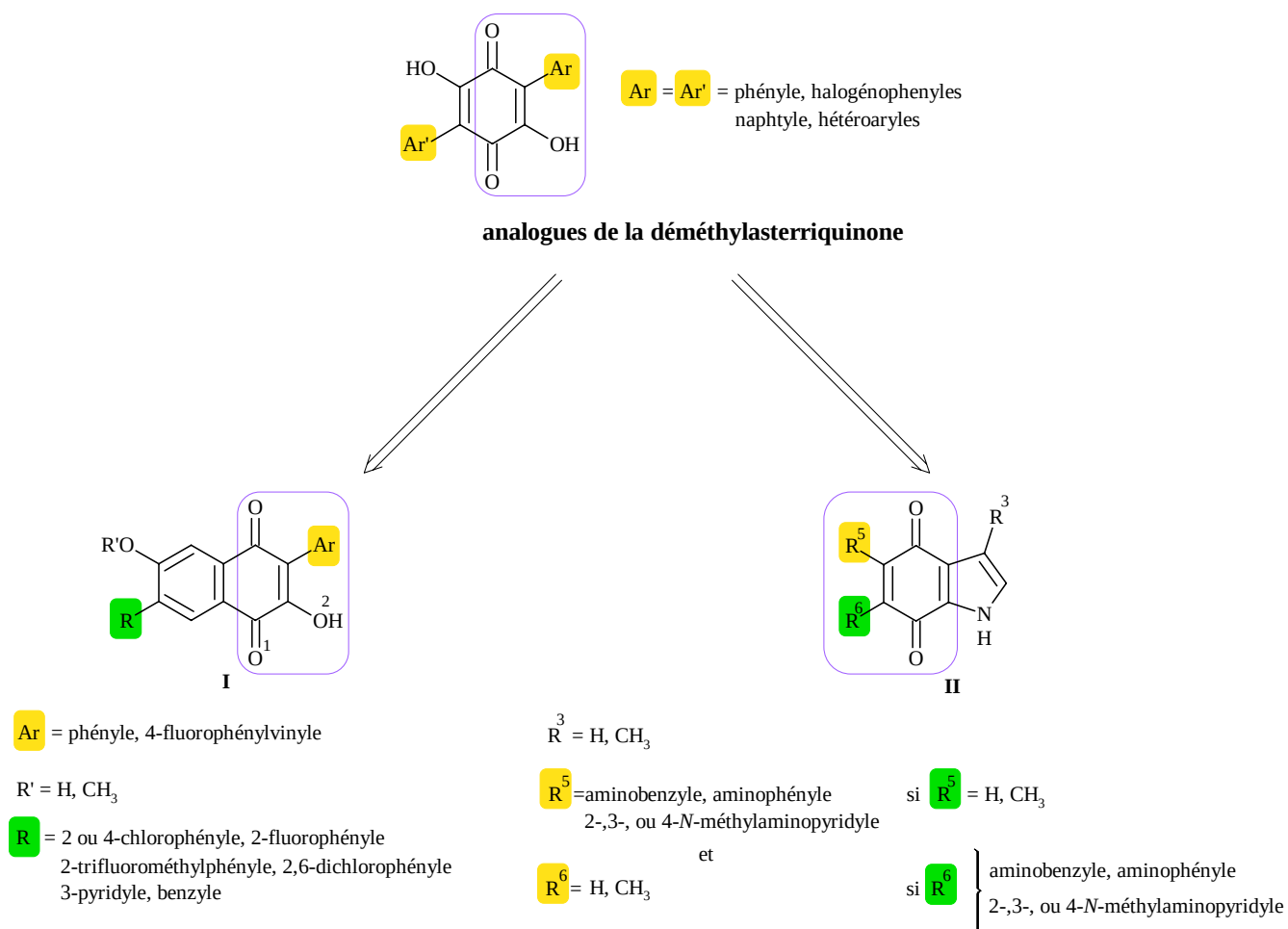


Schéma 31 – Séries naphthoquinoniques I et indolequinoniques II.

La présence d'un enchaînement donneur-accepteur de liaisons hydrogène d'une part, au niveau des fonctions carbonyle CO^1 et hydroxyle ^2OH de la série I, et d'autre part, au niveau de l'azote indolique ^1NH et du groupement carbonyle CO^7 de la série II, permettrait des interactions fondamentales impliquant les acides aminés clés : Glu 339 et/ou Met 341.

Les divers substituants aromatiques proposés seraient alors susceptibles d'occuper différemment la cavité hydrophobe spécifique et donc de générer des interactions plus ou moins importantes avec l'enzyme.

A titre d'exemple, le docking de la 5-benzylaminoindole-4,7-quinone (série II), réalisé à l'aide du logiciel GOLD,⁴⁸ dans le site de liaison à l'ATP, montre les principales interactions décrites précédemment. Il est à noter que la fonction amine de la benzylamine effectuerait une interaction supplémentaire avec la Thr338 (schéma 32).

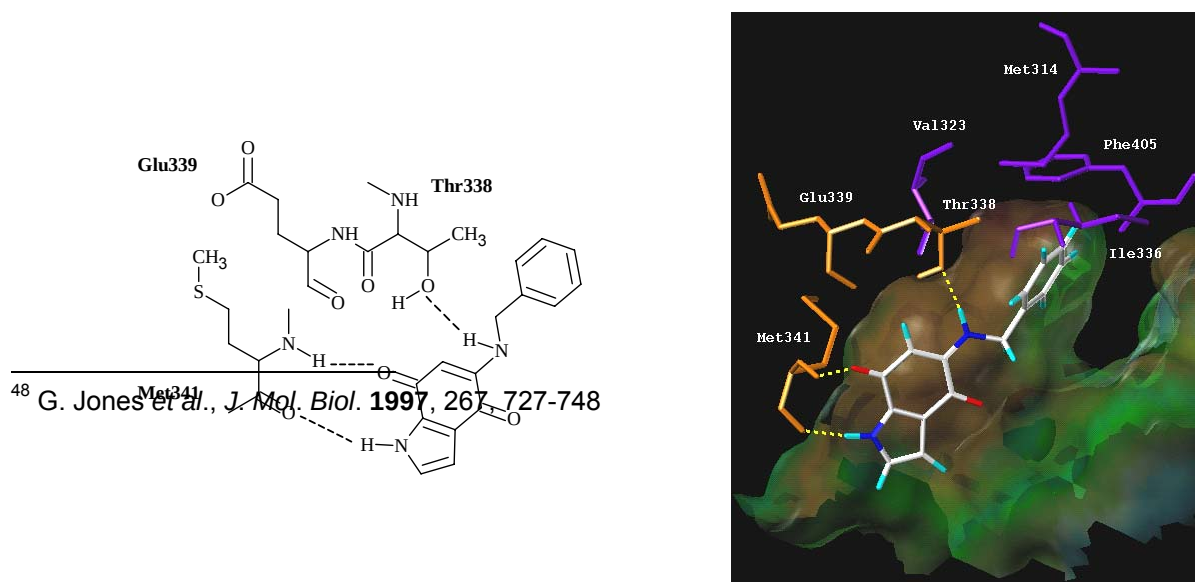


Schéma 32 – 5-benzylaminoindole-4,7-quinone modélisée dans le site de liaison à l'ATP de Src.

ETUDE CHIMIQUE SERIE NAPHTOQUINONIQUE PARTIE THEORIQUE

Ce chapitre aborde les travaux de synthèse mis en œuvre pour l'accès aux dérivés naphtoquinoniques de structure générale I (schéma 1).

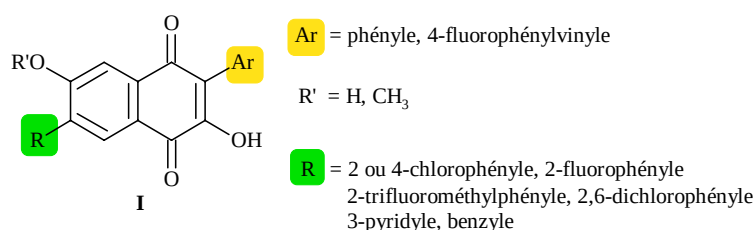


Schéma 1

A / APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

Les voies d'accès aux composés I sont peu nombreuses et mettent en jeu le plus souvent des réactions d'**oxydation**.

Oxydation des naphto-1,2-quinones

Les travaux de A Bekaert *et al.*,⁴⁹ ont présenté une voie d'accès aux 2-hydroxynaphto-1,4-quinones à partir des tétralones. La première étape est une oxydation d'une tétralone par action de l'oxyde de sélénium dans l'acide acétique pour former la naphto-1,2-quinone correspondante. Celle-ci réagit ensuite avec du superoxyde de potassium dans le dichlorométhane pour conduire à la naphto-1,4-quinone souhaitée (schéma 2).

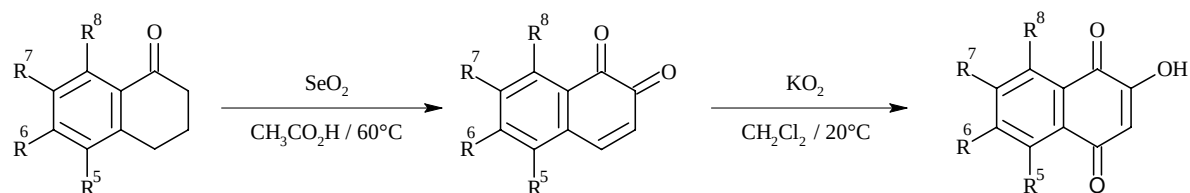


Schéma 2

⁴⁹ A. Bakaert *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4219-4220

Une autre méthode d'accès aux naphto-1,4-quinones à partir d'une indanone a été développée par A Martinez *et al.*,⁵⁰ pour la synthèse de benzo[*b*]naphto[2,3-*d*]furane-6,11-diones. Dans un premier temps, l'indanone subit une aldolisation par réaction avec l'*ortho*bromobenzaldéhyde. La liaison éthylénique et la fonction carbonyle du 2-benzylidèneindanone sont ensuite réduites. Après une déshydratation pour former l'indène, une ozonolyse suivie d'une aldolisation intramoléculaire conduisent au naphtol correspondant. Une oxydation par les sels de Frémy et un traitement en milieu acide fournissent finalement la naphto-1,4-quinone désirée (schéma 3).

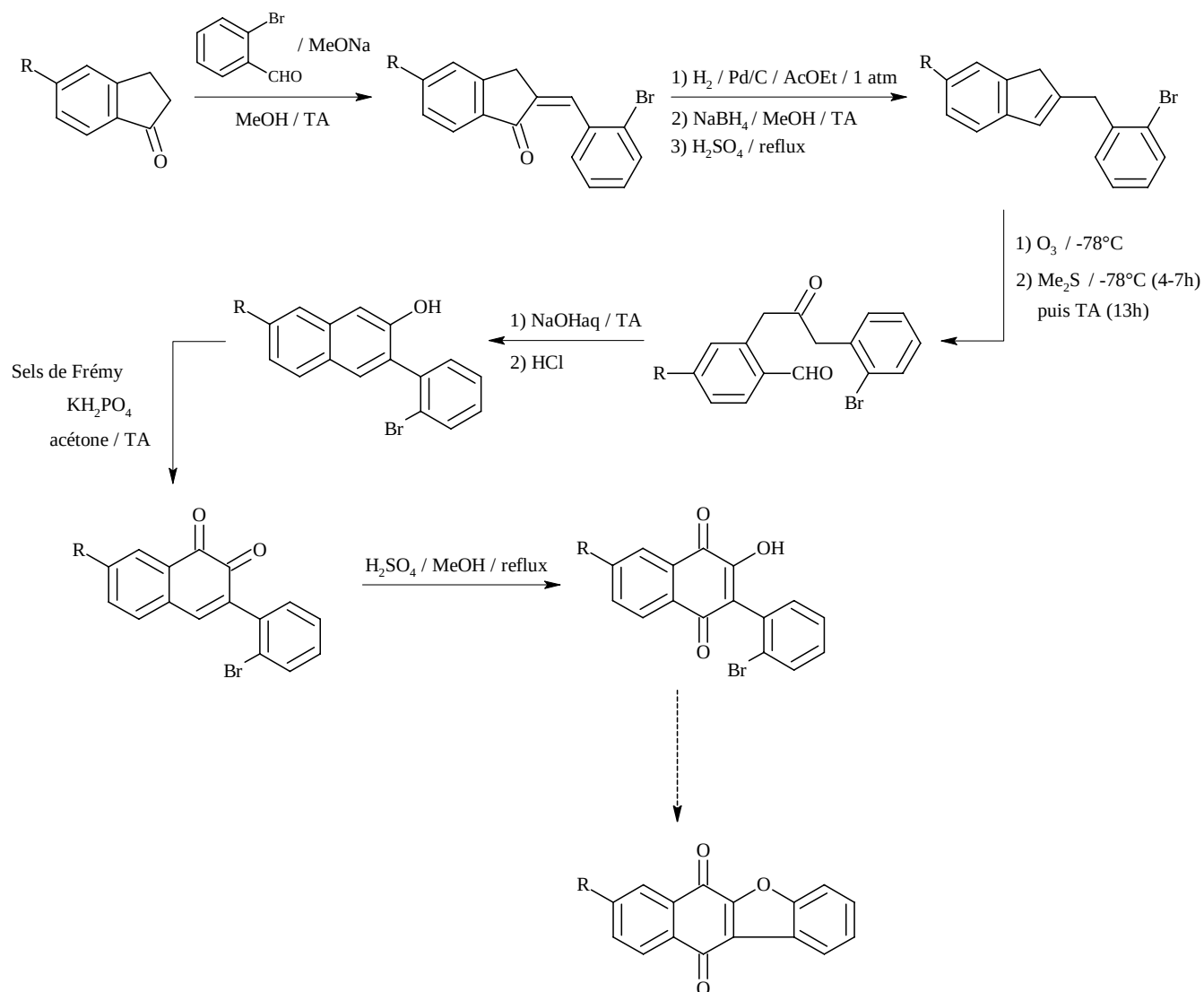


Schéma 3

Autres réactions

⁵⁰ A. Martinez *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2365-2367

Réaction de Diels-Alder

P. Brassard *et al.*,⁵¹ ont décrit dans les années 1980 la synthèse de diverses naphtoquinones, par réaction de **Diels-Alder** entre une halogénobenzoquinone et un diène diversément substitué. La première étape de la synthèse est la formation d'un adduit par chauffage dans le benzène. Celui-ci est ensuite aromatisé par un traitement en milieu acide (schéma 4).

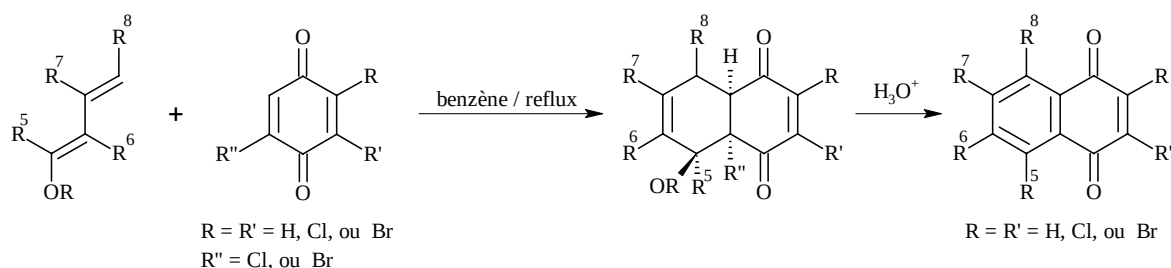


Schéma 4

Réarrangement intramoléculaire

En 1988, I.K. Anokhina *et al.*,⁵² ont réalisé la conversion de la 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-dione en 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinone par action de l'acide sulfurique concentré à température ambiante et de l'eau à 0°C (schéma 5).

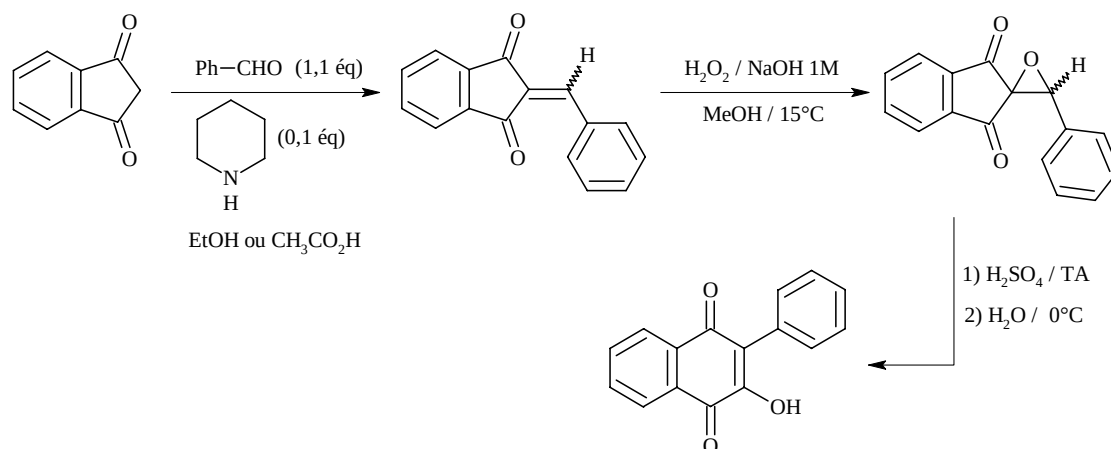


Schéma 5

Le mécanisme de la réaction reste obscur. D'après la littérature,⁵² la réaction passerait par un intermédiaire dihydroxylé (schéma 6). Ce composé subirait alors une cascade de réactions aboutissant au produit cyclisé souhaité.

⁵¹ (a) P. Brassard *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1810-1814 ; (b) P. Brassard *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1988**, 52, 4052-4059

⁵² I.K. Anokhina *et al.*, *Khim. Geterotsickl. Soedin.*, **1988**, 7, 881-884

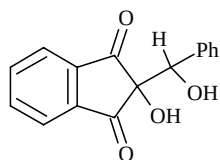


Schéma 6

La 3-phénylspro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-dione est préparée par condensation de l'indane-1,3-dione avec le benzaldéhyde selon un couplage de **Knoevenagel**,⁵³ l'époxydation⁵⁴ étant réalisée avec un mélange de peroxyde d'hydrogène et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium dans le méthanol.

Plus récemment, J.C Barcia et *al.*,⁵⁵ ont développé la synthèse des 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinones à partir des acides *ortho*acétylbenzoïques (schéma 7). L'isochromane-1,4-dione est formée par cyclisation en présence, d'acétate de sodium dans l'éthanol, de l'*ortho*bromoacétylbenzoate de méthyle, obtenu par réaction de l'*ortho*acétylbenzoate de méthyle avec le brome dans un mélange d'acide acétique et de toluène. Un couplage de **Knoevenagel** et un réarrangement intramoléculaire cyclisant terminent la séquence réactionnelle.

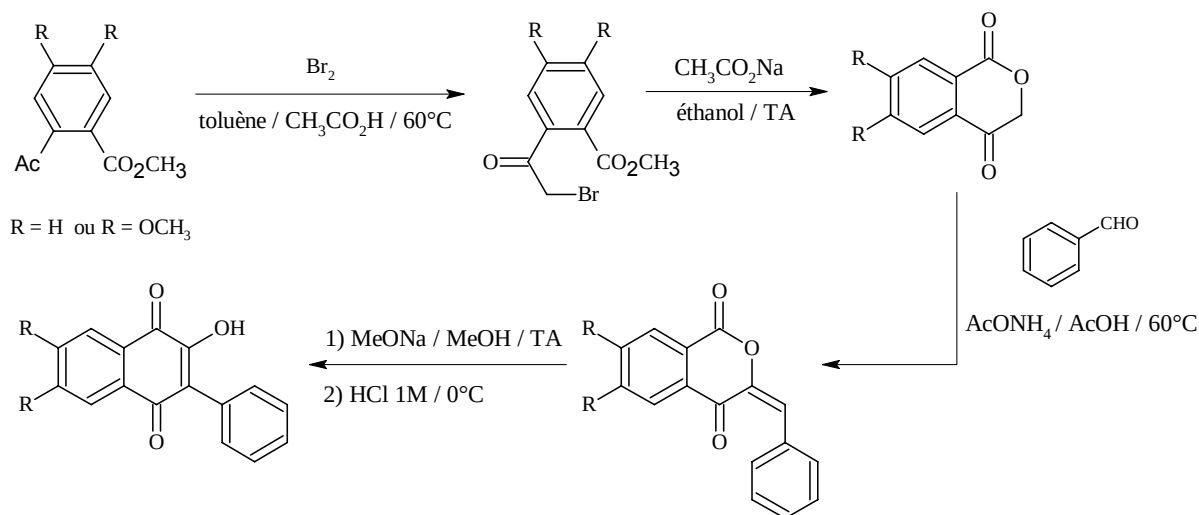


Schéma 7

D'après la littérature,⁵⁶ le mécanisme du réarrangement débute par l'ouverture de la lactone par l'ion méthanolate conduisant à l'intermédiaire **i** qui se cyclise en naphtoquinone (schéma 8).

⁵³ a) L. Marius et *al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12(2), 125-130 ; (b) E.M. Afsah et *al.*, *Boll. Chim. Farm.*, **1998**, 137(7), 244-248

⁵⁴ M. Weigle et *al.*, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41(2), 388-389

⁵⁵ J.C. Barcia et *al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5141-5144

⁵⁶ H.J. Lohrsh et *al.*, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 195-204

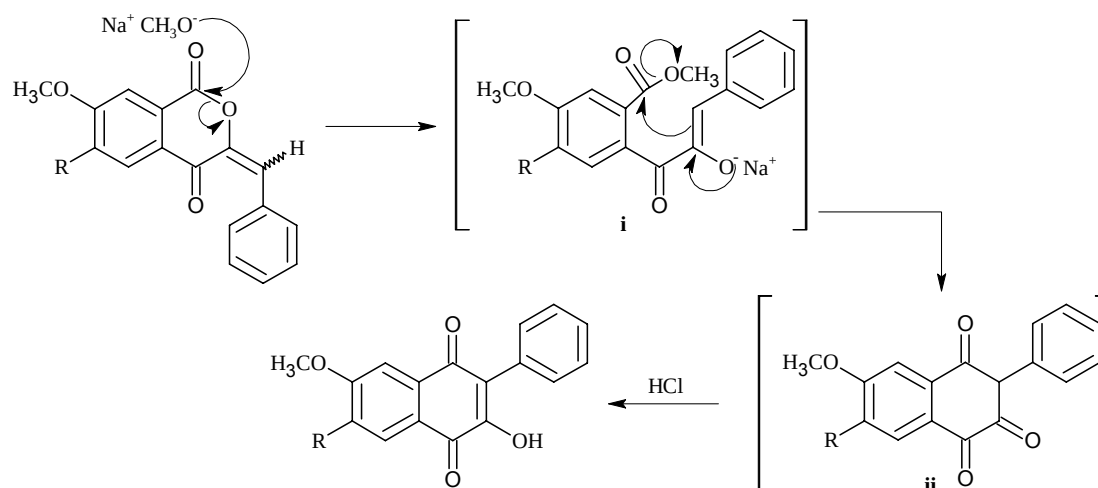


Schéma 8

Parmi les voies d'accès aux 3-aryl-2-hydroxynaphto-1,4-quinones **I** décrites précédemment, nous avons décidé d'exploiter les réactions de réarrangements intramoléculaires :

des 3-arylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-diones **II** formées à partir des indane-1,3-diones **III** correspondantes ;
des isochromane-1,4-diones **IV** issues des *ortho*acétylbenzoates de méthyle **VI** (schéma 9) ;

permettant d'accéder directement au noyau naphtoquinonique avec une gamme de composés potentiellement plus importantes.

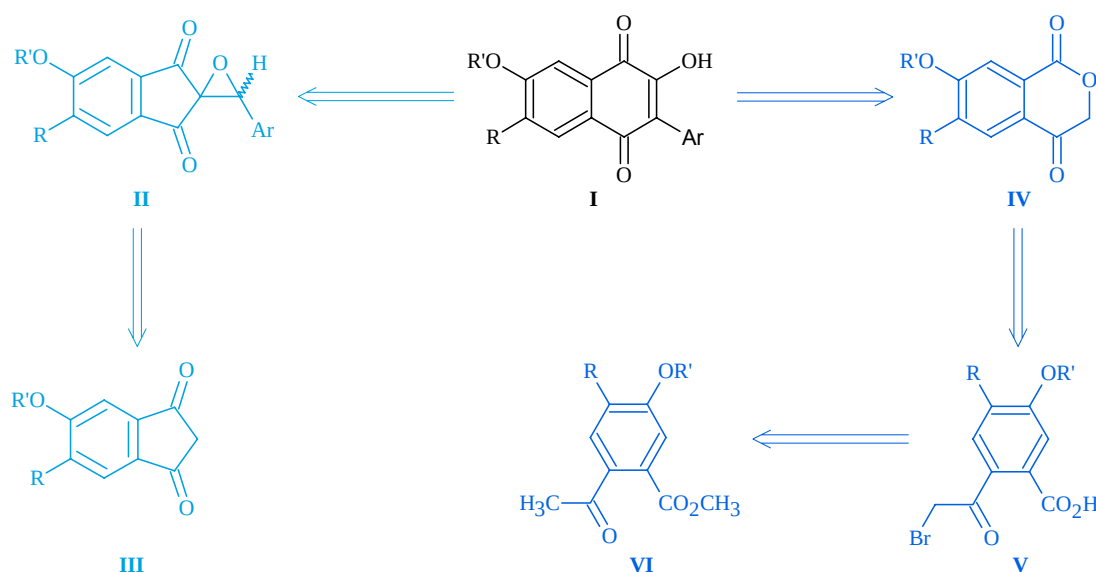


Schéma 9

Une recherche bibliographique sur la préparation des synthons de structure **III** et **VI** est exposée ci-dessous.

I / Synthèse des indane-1,3-diones

D'après la littérature, les indane-1,3-diones sont synthétisées soit à partir de dérivés de chlorure d'acides benzoïques ou soit à partir d'esters ou d'anhydrides phthaliques correspondants.

1 / Cyclisation par acylation Friedel-Crafts

Giovanni Sartori *et al.*,⁵⁷ ont décrit la synthèse des indane-1,3-diones formées par réaction à 80°C entre un chlorure d'acide benzoïque et le chlorure de malonyle en présence de chlorure d'aluminium.

Cette réaction consiste à créer une liaison sélective de C-benzoylation entre le chlorure d'acide aromatique et le groupement méthylène activé du chlorure de malonyle. Les oxygènes portés par les deux carbonyles de l'intermédiaire formé se chélatent avec l'aluminium pour former un complexe à six centres. Une acylation intramoléculaire électrophile peut alors s'opérer conduisant à un dérivé de chlorure de 2-carbonylindane-1,3-dione. Une hydrolyse acide suivie d'une décarboxylation de l'intermédiaire **ii** donnent le produit désiré (schéma 10).

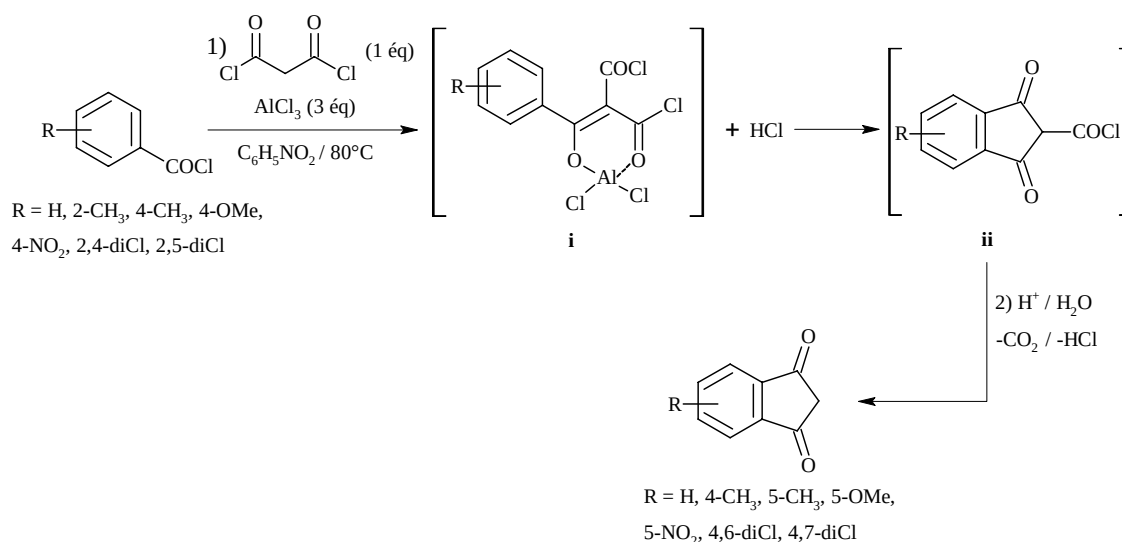


Schéma 10

2 / A partir d'esters ou d'anhydrides phthaliques

En 1973, D.R. Buckle *et al.*,⁵⁸ ont présenté la synthèse d'une variété de 2-nitroindane-1,3-diones à activité antiallergique. Plusieurs méthodes ont été exploitées pour obtenir ces composés :

⁵⁷ G. Sartori *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1992**, 2985-2988

⁵⁸ D.R. Buckle *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1973**, 16(12), 125-130

- par la réaction de **Claisen**,⁵⁹ un ester phtalique est traité avec de l'acétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium à 100°C, suivie d'une décarboxylation en milieu acide (schéma 11) ;⁵⁸

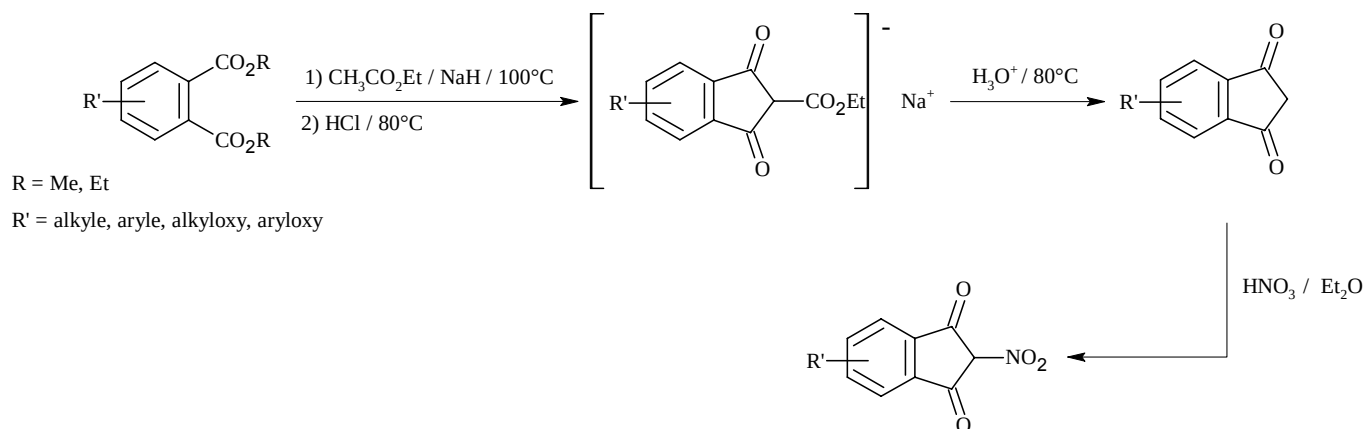


Schéma 11

- par la condensation d'un anhydride phtalique avec de l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium anhydre selon une réaction de **Perkin**. L'acide phtalidylidène acétique intermédiaire est converti en indane-1,3-dione correspondante, après un réarrangement intramoléculaire en milieu basique et un traitement en milieu acide (schéma 12) ;⁵⁸

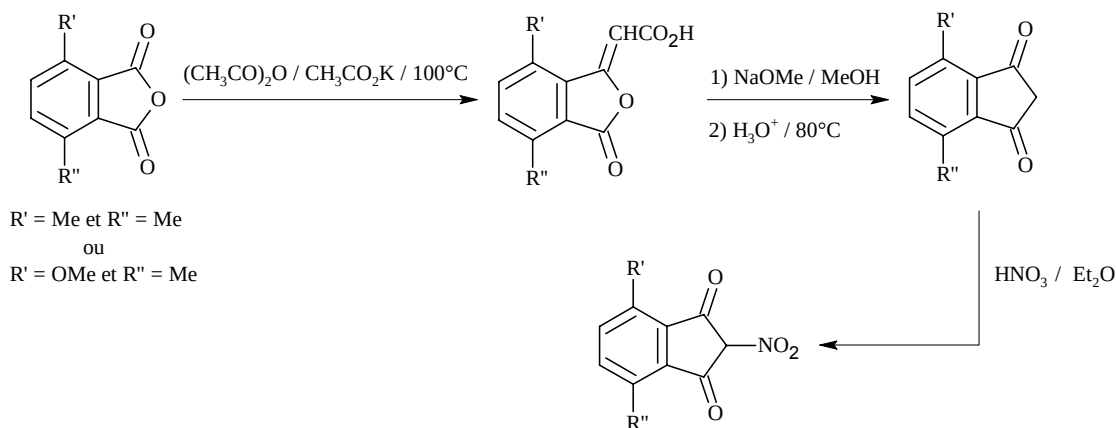


Schéma 12

- par la condensation de type **Knoevenagel** entre un anhydride phtalique et le carbanion formé à partir de l'acétoacétate de *tert*butyle. L'intermédiaire porteur de quatre groupements carbonyles subit ensuite une décarboxylation initialisée par l'hydrolyse de la fonction ester et une déacétylation conduisant au composé désiré (schéma 13).⁵⁸

⁵⁹ J. Nowicki, *Molecules*, **2000**, 5, 1033-1050

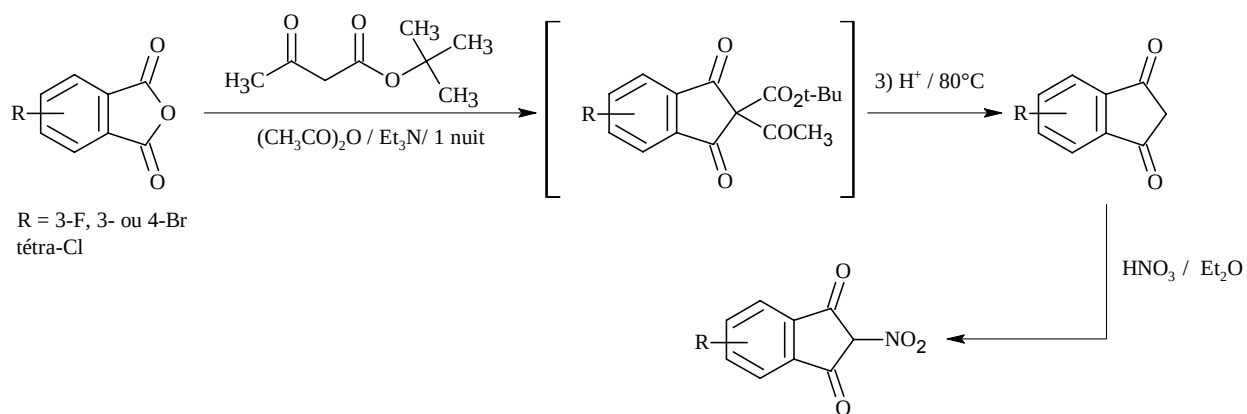


Schéma 13

II / Synthèse des orthobromoacétylbenzoates de méthyle

D'après la méthode de J.C. Barcia et *al.*,⁵⁵ les *ortho*acétylbenzoates de méthyle sont préparés à partir des *ortho*bromobenzoates de méthyle correspondants. La méthode de synthèse consiste en un couplage pallado-catalysé du *n*-butylvinyl éther avec un *ortho*bromobenzoate de méthyle, suivi d'une hydrolyse de l'éther d'énol intermédiaire (schéma 14).

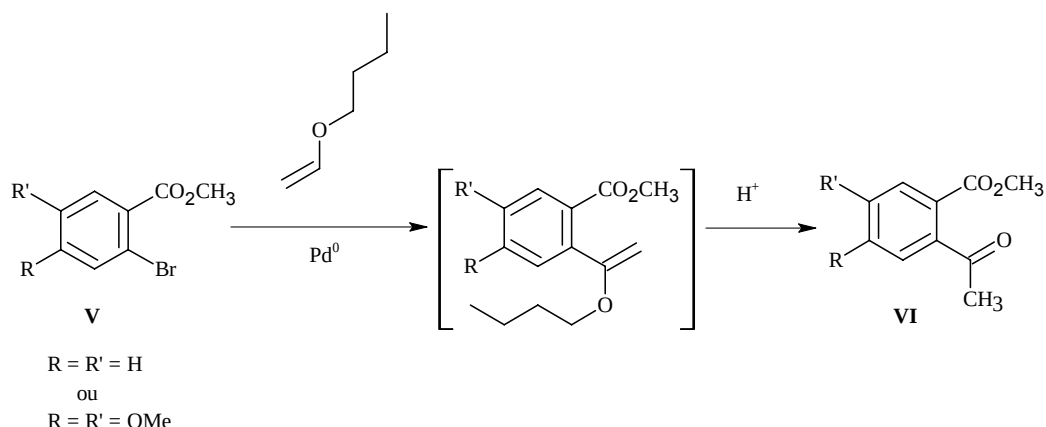


Schéma 14

La vinylation des halogénures d'aryle (ou arylation des oléfines) en présence de Pd^0 a été décrite pour la première fois par Mizoroki⁶⁰ en 1971 et Heck⁶¹ en 1972. Ce couplage, basé sur l'utilisation d'un complexe palladié au degré d'oxydation 0 constitue une voie classique d'élaboration de liaisons carbone-carbone.

De nombreux catalyseurs palladiés peuvent être employés pour améliorer la durée de vie du cycle catalytique et le rendement de la réaction de **Heck**. Ceci a été mis en évidence pour la première fois par Spencer⁶² dans les années 1980.

La réaction de **Heck** a également été réalisée :

- en milieu aqueux du fait des effets reconnus de l'eau sur la régiosélectivité de ce type réaction ;⁶³
- ou sous activation micro-ondes⁶⁴ afin de réduire considérablement le temps des réactions avec des rendements et une régiosélectivité similaires à celles soumises au chauffage traditionnel.

Les applications⁶⁵ de cette réaction ont été multiples dans la synthèse d'oléfines aromatiques mais aussi de nombreux hétérocycles.

Le cycle catalytique suivant a été proposé⁶⁶ pour expliquer la formation de la liaison carbone-carbone à partir d'un halogénure d'aryle et de *n*-butylvinyléther (schéma 15) :

⁶⁰ T. Mizoroki et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1971**, 44, 581

⁶¹ R.F. Heck et al., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322

⁶² A. Spencer, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 101-108

⁶³ P.A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, **1998**

⁶⁴ M. Larhed et al., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9582-9584

⁶⁵ I.P. Beletskaya et al., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009-3066

⁶⁶ W. Cabri et al., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3558-3563

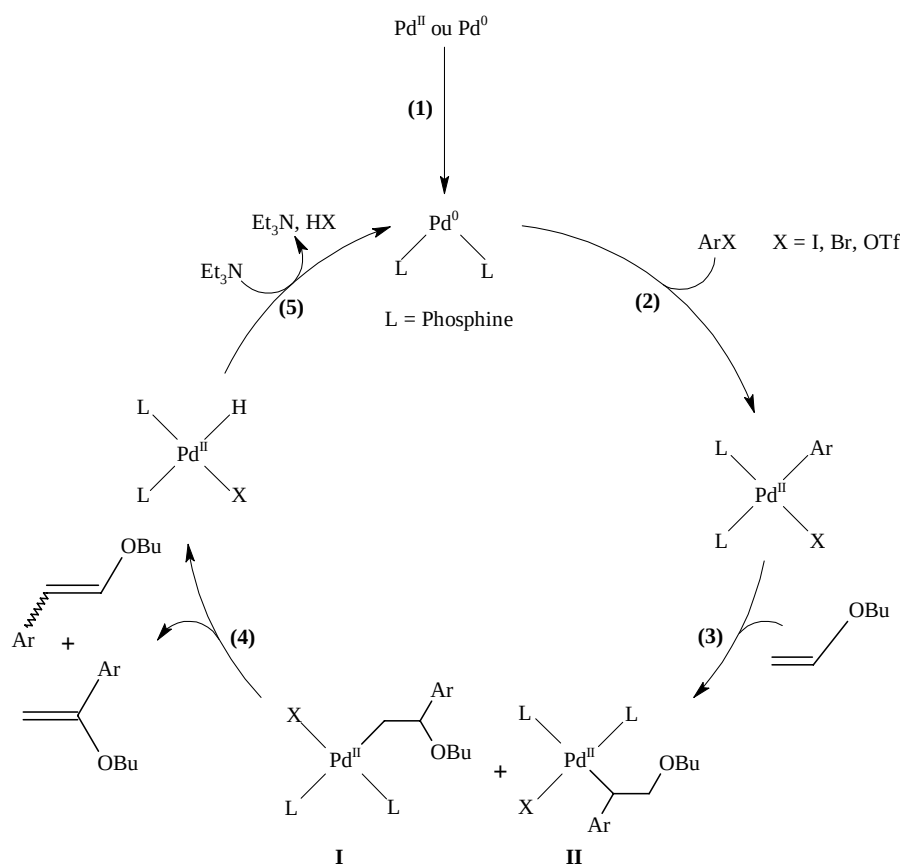


Schéma 15

Le cycle débute par la réduction du catalyseur palladié pour former du palladium au degré d'oxydation 0 (1). Le palladium subit alors une **addition oxydante** de l'halogénure d'aryle (2).

L'étape suivante est une **syn-addition** entre l'espèce arylhalogénopalladium et l'oléfine (3). La coordination de l'oléfine peut conduire à deux voies :

- dissociation de l'anion présent dans le complexe palladium :
l'oléfine se coordonne alors avec un complexe cationique ce qui accroît la polarisation du système π favorisant la migration du groupement aryle sur le carbone α à cause de la faible densité de charge portée par le carbone β ; l'espèce (I) est alors formé ;
- dissociation d'un ligand phosphine lié au palladium :
cette fois-ci, l'oléfine se lie avec un complexe neutre, ce qui diminue la polarisation de la double liaison ; les quantités du composé β arylé (II) deviennent alors plus importantes.

Une **élimination syn-** libère le produit de couplage (4) et l'hydruure du palladium formé se décompose par action de la base qui régénère le catalyseur sous sa forme réduite et neutralise l'acide formé HX (5).

Enfin, il faut savoir que l'utilisation d'un anion labile (OCOCF_3 ou Br^-) dans l'addition oxydante du complexe palladium et d'une phosphine fortement coordonnée avec le métal (1,1-*bis*-(diphénylphosphino)méthane (DPPM), 1,2-*bis*-(diphénylphosphino)éthane (DPPE), 1,2-*bis*-(di-*p*-tolylphosphino)éthane (DpTE), 1,3-*bis*-(diphénylphosphino)propane (DPPP), 1,4-*bis*-(diphénylphosphino)butane (DPPB), 1,1'-*bis*-(diphénylphosphino)ferrocène (DPPF), *c*-1,2-*bis*-(diphénylphosphino)éthylène (*c*-DPPET)) donne un rapport α/β égal toujours à 99/1. A l'inverse, l'utilisation de ligands moins volumineux comme la triphénylphosphine (PPh_3), la tri-*o*-tolylphosphine ($\text{P}(o\text{-Tol})_3$) ou la tri-*p*-tolylphosphine ($\text{P}(p\text{-Tol})_3$) favorise la diminution du rapport α/β .⁶⁶

B / TRAVAUX RÉALISÉS

I / SYNTHÈSE PAR LA VOIE DES INDANE-1,3-DIONES

1 / A partir de l'acide 4-méthoxybenzoïque

1.1 / Bromation et couplage de Suzuki

L'acide 4-méthoxybenzoïque commercial est bromé par le brome dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium à température ambiante pendant quinze heures (schéma 16).

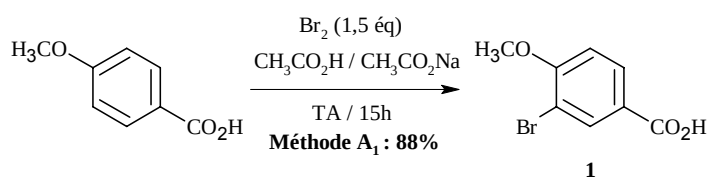


Schéma 16

Le composé bromé **1** réagit avec le tétraphénylboronate de sodium⁶⁷ dans l'eau en présence de bicarbonate de sodium et d'une quantité catalytique d'acétate de palladium selon un couplage de Suzuki pour conduire au composé arylé **2** souhaité (Méthode B₁).

Le cycle catalytique suivant a été proposé⁶⁸ pour expliquer la formation de liaison carbone-carbone au cours du "cross-coupling" (schéma 17) :

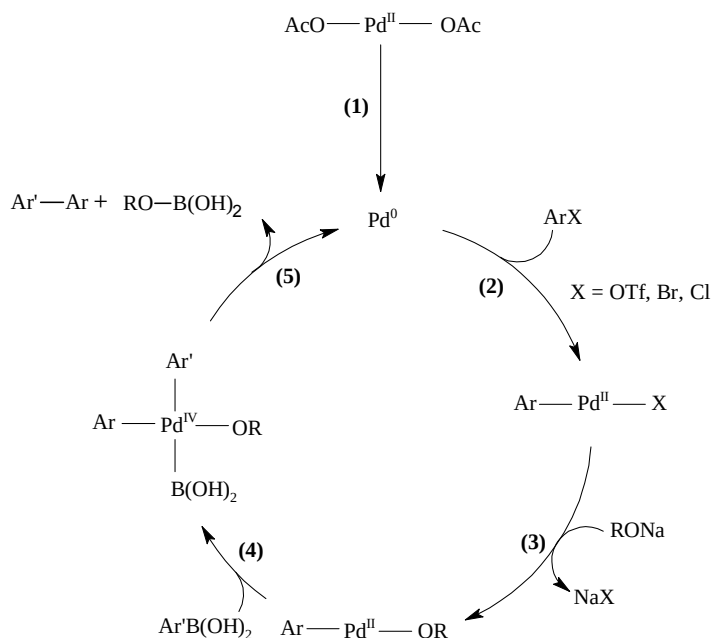


Schéma 17

⁶⁷ N.A. Bugamin *et al.*, *Tetrahedron*, **1997**, 53(42), 14437-14450

⁶⁸ M. Moreno *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(7), 2346-2351

Dans un premier temps, le catalyseur palladié est réduit pour former du palladium au degré 0 d'oxydation (1).

Le palladium subit alors une addition oxydante du bromure d'aryle (2). L'étape suivante (3) est une substitution du brome par la base qui forme l'espèce Ar-Pd-OR plus réactive que Ar-Pd-X pour la réaction de transmétallation (4).

Cette dernière consiste à transférer le groupement aryle du bore au palladium pour générer un intermédiaire contenant Ar, Ar', B(OH)₂ et OH dans la sphère de coordination du palladium.

Une isomérisation trans / cis des groupements Ar et Ar' suivie d'une double élimination réductrice fournit le composé biarylé et un dérivé du bore, le Pd⁰ étant régénéré (5).

Ainsi, l'acide 4-méthoxy-3-phénylbenzoïque 2 est isolé avec un rendement 91% selon le schéma 18.

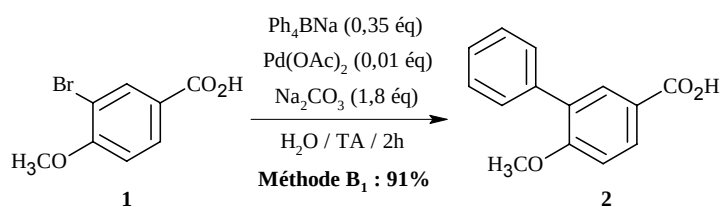


Schéma 18

1.2 / Cyclisation par acylation Friedel-Crafts

Nous avons ensuite réalisé des essais de cyclisation sur le chlorure 4-méthoxybenzoyle selon la méthode décrite par Giovanni Sartori *et al.*⁵⁷ et sur le chlorure de 4-méthoxy-3-phénylbenzoyle formé à partir du composé 2 (schéma 19).

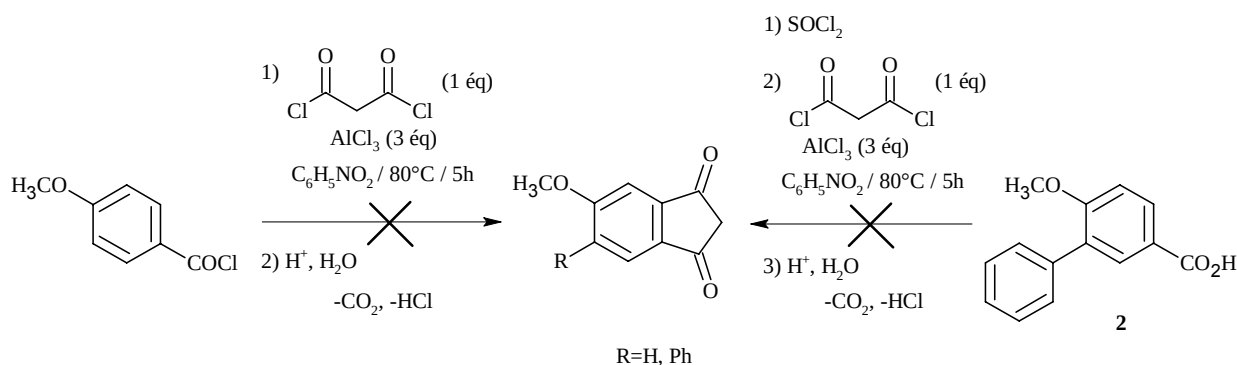


Schéma 19

Cependant, aucune de ces tentatives n'a permis d'obtenir les composés cyclisés désirés.

2 / A partir de l'acide 4-hydroxyphtalique

La méthode de la cyclisation par acylation Friedel-Crafts étant un échec, nous avons mis en oeuvre une autre voie de synthèse pour accéder aux dérivés indane-1,3-diones précurseurs des naphtoquinones à partir de l'acide 4-hydroxyphtalique commercial.

2.1 / Accès aux 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinones

2.1.1 / Réaction de type Knoevenagel : Méthode C

Après condensation de l'acide 4-hydroxyphtalique avec l'anhydride acétique, l'anhydride 4-hydroxyphtalique formé réagit avec l'acétoacétate de *tert*butyle dans l'anhydride acétique en présence de triéthylamine à température ambiante⁵⁸ selon une réaction de type Knoevenagel (schéma 20).

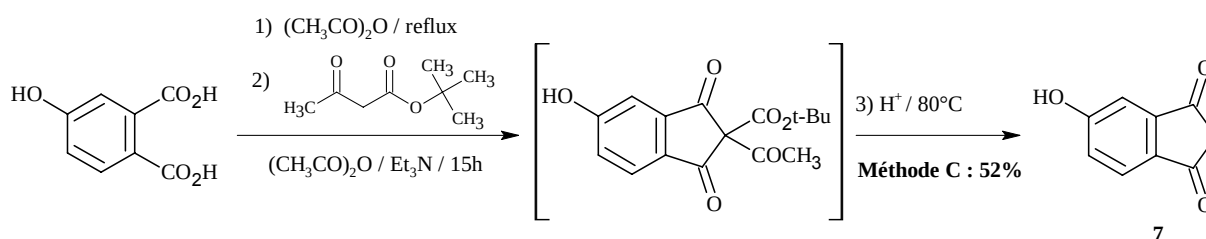


Schéma 20

Les divers essais réalisés avec l'acide 4-méthoxyphtalique 5 selon le même mode opératoire ne nous ont pas permis d'obtenir le produit cyclisé souhaité. La réaction échoue à l'étape de la décarboxylation.

L'acide 4-méthoxyphtalique 5 a été synthétisé en trois étapes après diestérification (Méthode D₁), O-méthylation (Méthode E₁) et saponification (Méthode F) de l'acide 4-hydroxyphtalique commercial (schéma 21).

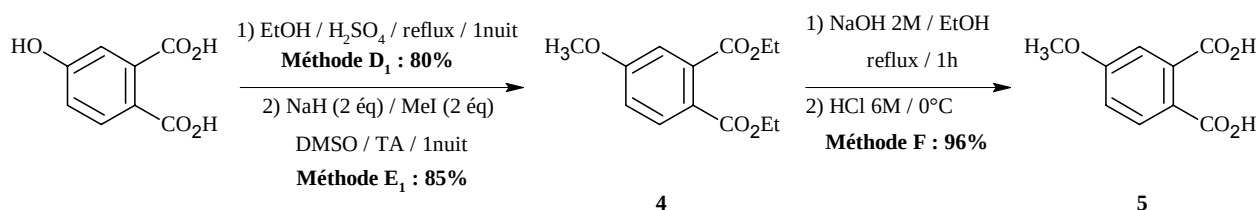


Schéma 21

2.1.2 / Couplage de Knoevenagel

Le couplage de Knoevenagel conduisant aux dérivés 2-arylidèneindane-1,3-diones 8-10 a été effectué selon des conditions classiques en présence de pipéridine au reflux de l'éthanol (Méthode G₁) ou dans l'acide acétique^{53a} à température ambiante (Méthode G₂). Les rendements obtenus sont compris entre 51 et 64% (schéma 22, tableau I).

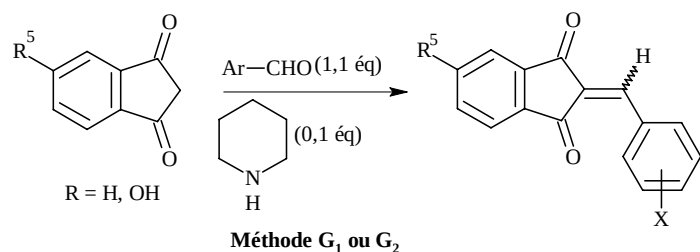


Schéma 22

Tableau I

N°	R ⁵	X	Méthodes Rdt (%)
8	-H	-H	G ₁ 51
9	-OH	-H	G ₂ 64
10	-OH	4-Cl	G ₂ 64

Une réaction de méthylation sur le groupement hydroxylé en position 5 du composé 10 a été réalisée. Nous avons isolé le composé O-méthylé correspondant avec un faible rendement. Au vu de ce résultat, la poursuite de la synthèse avec ce produit a été stoppée (schéma 23).

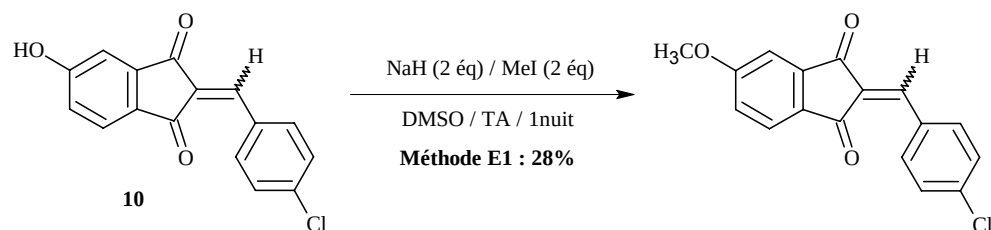


Schéma 23

2.1.3 / Epoxydation : Méthode H

Les 2-phénylidèneindane-1,3-diones 8-9 subissent une époxydation⁵⁴ par action du couple peroxyde d'hydrogène et hydroxyde de sodium dans le méthanol à 15°C pendant une nuit. D'après une étude de RMN ¹H dans le DMSO-d₆ réalisée sur le composé 12, nous avons un mélange de deux spiroisomères dans les proportions 1:1 (schéma 24, tableau II).

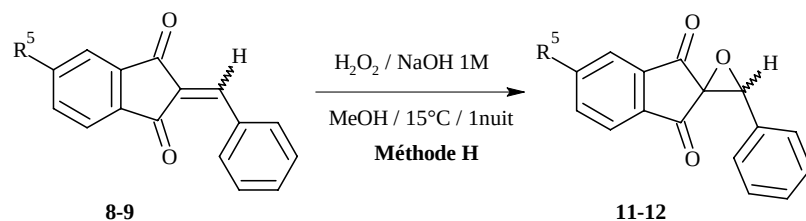


Schéma 24

Tableau II

N°	R ⁵	Rdt (%)
11	-H	93
12	-OH	65

2.1.4 / Réarrangement intramoléculaire cyclisant par hydrolyse acide : Méthode I

Les 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-diones 11-12 sont converties en 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinones correspondantes par action de l'acide sulfurique concentré à température ambiante et de l'eau à 0°C.⁵²

Ainsi, la 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinone 59 a été obtenue avec un rendement de 80% (schéma 25).

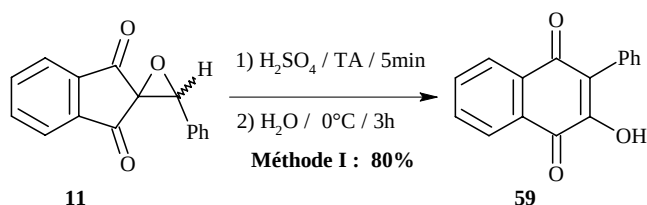


Schéma 25

Dans le cas de la 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-dione 12 substituée par un groupement hydroxylé en position 5 de l'homocycle, nous avons isolé un mélange de deux isomères de position non séparables dans les proportions 1:1 (schéma 26).

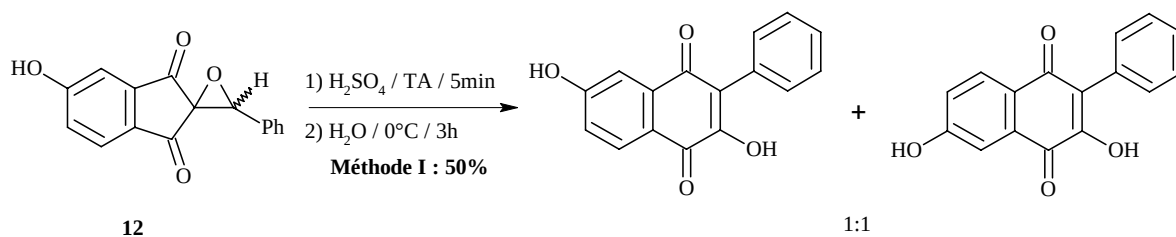


Schéma 26

La présence d'un groupement volumineux de type aryle en position 6 de l'indane-1,3-dione est primordiale pour améliorer la régiosélectivité. En effet, les gênes stériques exercés par les deux groupements aryles de l'époxyde pourraient conduire après réarrangement au produit final majoritaire visé la 3,7-diaryl-2,6-dihydroxy-naphto-1,4-quinone.

2.2 / Accès aux 3,7-diaryl-2,6-dihydroxynaphto-1,4-quinones

L'accès aux acides 5-aryl-4-hydroxyphtaliques précurseur des 6-aryl-5-hydroxyindane-1,3-diones a été envisagé à partir de l'acide 4-hydroxyphtalique commercial (schéma 27).

Un essai de bromation a alors été réalisé sur l'acide 4-hydroxyphtalique par la méthode A₁. Nous avons ainsi pu isoler le composé bromé 6 désiré avec un rendement de 40%.

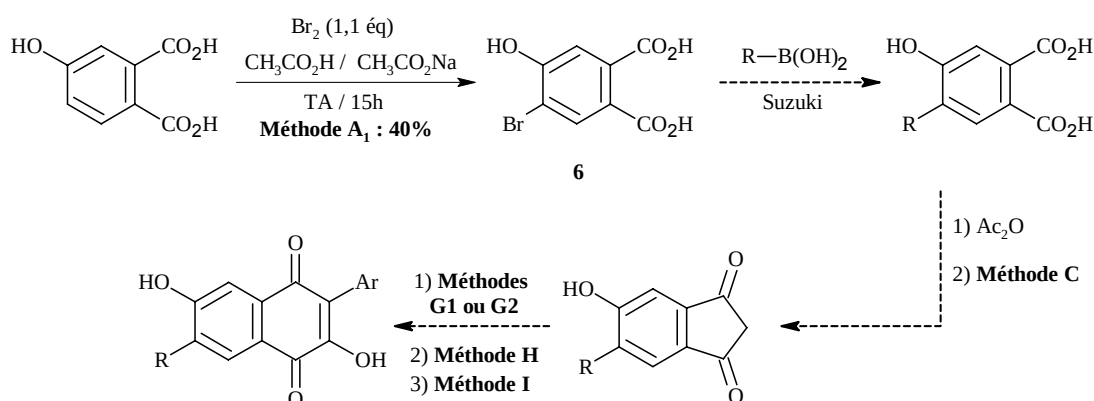


Schéma 27

Cependant, le problème de la reproductibilité de cette réaction ne nous a pas permis d'obtenir pour l'instant les acides 5-aryl-4-hydroxyphtaliques précurseurs des indane-1,3-diones correspondantes. Cette voie de synthèse n'a donc pas été poursuivie.

II / SYNTHÈSE PAR CYCLISATION D'ACIDES ORTHOBROMOACÉTYLBENZOÏQUES

Une méthode récente de synthèse des naphtoquinones décrite par J.C Biarcia *et al.*,⁵⁵ consiste à cycliser un acide orthobromoacétylbenzoïque **V** issu du composé **VII** après un couplage de Heck, une saponification et une bromation. Cette méthode conduit à l'intermédiaire clé **IV** et permet d'atteindre les composés finaux désirés **I** en deux étapes supplémentaires : un couplage de Knoevenagel suivi d'un réarrangement intramoléculaire cyclisant (schéma 28).

Les composés biarylés **VII** sont obtenus par couplage de **Suzuki** entre un acide boronique et un halogénure d'aryle qui peut-être soit le 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle issu de l'acide 3-hydroxy-4-nitrobenzoïque commercial ou soit le 4-bromométhyl-3-méthoxybenzoate de méthyle issu du 3-méthoxy-4-méthylbenzoate de méthyle commercial.

1.1.1 / 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle

L'acide 3-hydroxy-4-nitrobenzoïque commercial est tout d'abord estérifié grâce à un mélange d'acide sulfurique et de méthanol chauffé à reflux (**Méthode D₂**). Après réduction du groupement nitro (**Méthode J**), l'aniline formée **14** subit une diazotation à 0°C par action du nitrite de sodium en milieu chlorhydrique. Le sel de diazonium réagit ensuite avec l'iodure de potassium (**Méthode K**) (schéma 29).

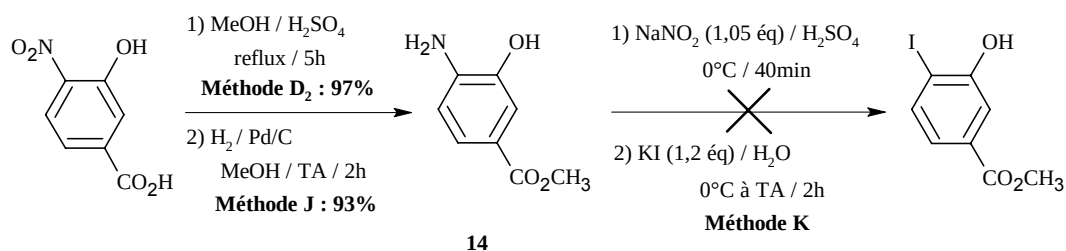


Schéma 29

Lors de cet essai, le 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle n'a pas pu être isolé en raison d'un mélange important de produits secondaires issus de la dégradation du milieu réactionnel.

Face à ce résultat, nous avons décidé dans un premier temps de protéger la fonction hydroxyle en position 3 de l'ester par un groupement méthyle par réaction avec l'iodure de méthyle après déprotonation par l'hydruide de sodium dans le diméthylformamide (**Méthode E₂**). Après hydrolyse de la fonction acide en milieu basique (**Méthode F**) et réduction du groupement nitro (**Méthode J**), l'aniline **17** formée est engagée dans une réaction de **Sandmeyer** selon la **méthode K** décrite précédemment. Le composé iodé **18** isolé avec un rendement brut de 60% est estérifié selon la **méthode D₂** conduisant au 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19** (schéma 30).

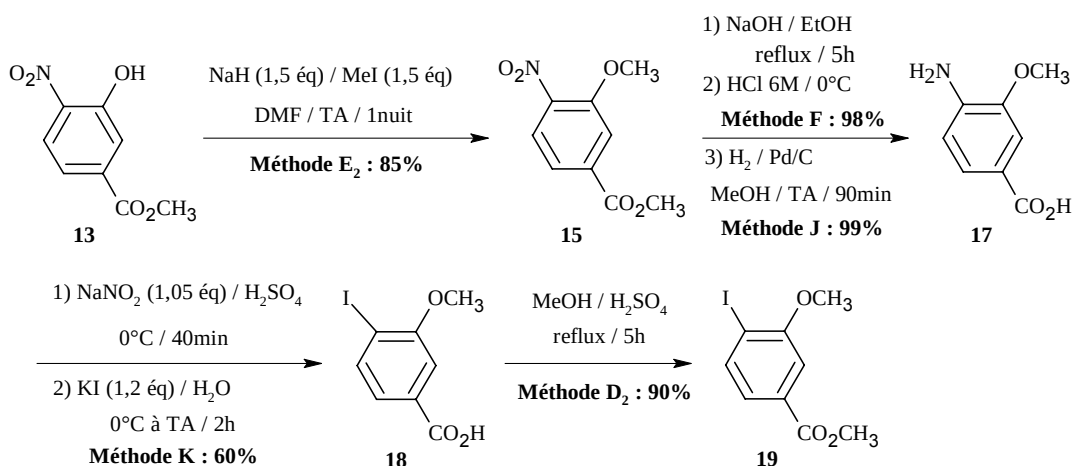


Schéma 30

1.1.2 / Couplage de Suzuki

Le 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19** est ensuite arylé en utilisant divers acides boroniques, soit sous catalyse acétate de palladium (II) en présence d'une solution aqueuse 2M de bicarbonate de sodium dans le diméthylformamide à température ambiante selon la **méthode B₂** ; soit sous catalyse tétrakistriphénylphosphinepalladium (0) en milieu hydroéthanolique / diméthoxyéthane à 80°C en présence d'une solution aqueuse de bicarbonate de potassium 3M selon la **méthode B₃**⁶⁹ (schéma 31, tableau III).

⁶⁹ A. Sophie et al., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4973-4977

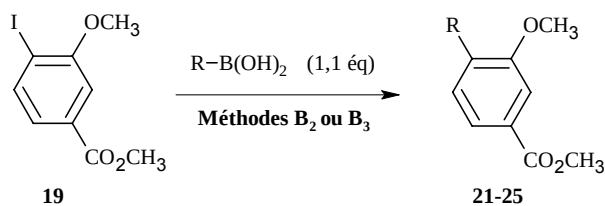
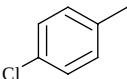
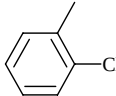
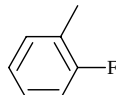
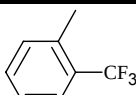


Schéma 31

Tableau III

N°	R	Conditions opératoires	Méthode Rdt (%)
21		Pd(OAc) ₂ / Na ₂ CO ₃ 2M DMF / TA / 2h	B ₂ 78
22		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃ 3M DME-EtOH / 80°C / 150min	B ₃ 83
23		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃ 3M DME-EtOH / 80°C / 150min	B ₃ 84
24		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃ 3M DME-EtOH / 80°C / 150min	B ₃ 78
25		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃ 3M DME-EtOH / 80°C / 150min	B ₃ 71

Les divers essais de couplage de **Suzuki** entre le 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19** et les acides 2,6-dichloro ou 2,6-difluorophényleboroniques selon différents modes opératoires utilisés (Pd(OAc)₂ / Na₂CO₃ 2M / DMF / TA 5 heures à TA ou 1 nuit à 100°C) ne nous ont pas permis d'obtenir les composés arylés souhaités.

1.2 / 4-benzyl-3-méthoxybenzoate de méthyle

La première étape consiste à bromer le groupement méthyle en ortho de la fonction méthoxy en utilisant des conditions radicalaires. Le *N*-bromosuccinimide en présence de 2,2'-azo-biisobutyronitrile dans le tétrachlorure de carbone à 80°C (**Méthode A₂**) conduit ainsi au 4-bromométhyl-3-méthoxybenzoate de méthyle **20**⁷⁰ avec un rendement de 75%. Ce composé réagit ensuite avec l'acide phénylboronique selon un couplage de **Suzuki** (**Méthode B₄**) pour former le dérivé diphenylméthane⁷¹ **26** souhaité (schéma 32).

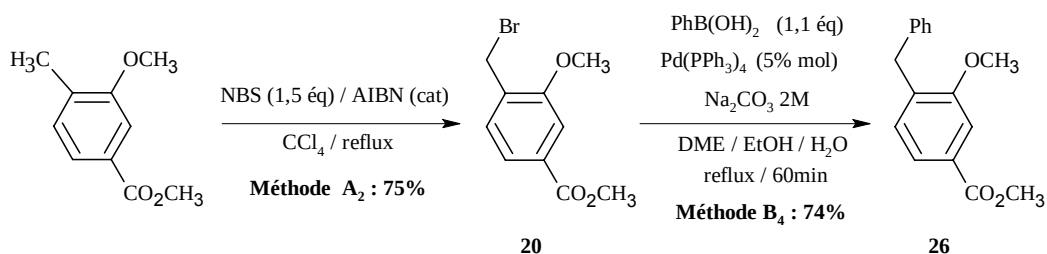


Schéma 32

⁷⁰ R. Giera *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **1997**, 32, 547-570

2 / Bromation

Dans les composés **21-26**, les effets directeurs et la taille des différents substituants, méthoxy, aryle ou benzyle et carboxylate de méthyle lors d'une substitution électrophile aromatique permettent de prévoir l'introduction d'un atome de brome en position *para* du groupement méthoxy.

⁷¹ S. Chowdhury *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7599-7603

La bromation a été effectuée par addition d'un excès de brome sur les composés biarylés (**méthode A₃**), dans l'acide acétique à température ambiante pendant 4 heures (schéma 33, tableau IV).

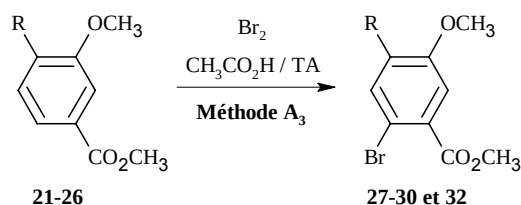
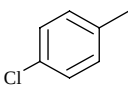
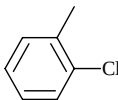
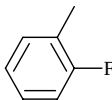
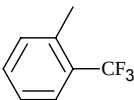
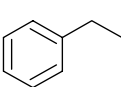


Schéma 33

Tableau IV

N°	R	Rdt (%)
27		78
28		99 (brut)
29		92 (brut)
30		94
32		75

A l'inverse des composés biarylés **27-30** et **32** obtenus avec de bons rendements, la réaction n'a pas lieu avec le 3-méthoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoate de méthyle **25** : un solide orange clair se forme lors de l'addition du brome dans le milieu réactionnel, correspondant au sel bromo-pyridinium de l'ester.

Devant cet échec, nous avons utilisé une méthode récente d'halogénéation de composés aromatiques⁷² faisant intervenir un acide de lewis et du *N*-bromosuccinimide. Dans ce cas, le composé **25** réagit avec un excès du *N*-bromosuccinimide (3,35 éq) en présence de chlorure de fer anhydre (1,5 éq) au reflux de l'acétonitrile sec (**méthode A₄**), pour conduire au 2-bromo-5-méthoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoate de méthyle **31** (schéma 34).

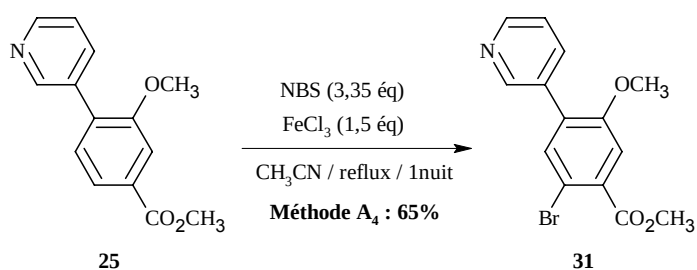


Schéma 34

⁷² K.Tanemura *et al.*, *Chem. Lett.*, **2003**, 32(10), 932-933

3 / Réaction de Heck : Méthode L

Contrairement à la méthode de J.C Barcia *et al.*⁵⁵ utilisant les micro-ondes avec un matériel adapté, nous avons dû mettre au point la réaction de **Heck** faisant intervenir le

2-bromo-5-méthoxybenzoate de méthyle commercial, une oléfine, (*n*-butylvinyléther), un catalyseur palladié (acétate de palladium), une phosphine (1,3-*bis*-(diphénylphosphino)propane), une base (triéthylamine, acétate de thallium⁶⁶), et un solvant (diméthylsulfoxyde, diméthylformamide).

Pour cela, nous avons fait varier les quantités de divers réactifs mises en jeu acétate de palladium, 1,3-*bis*-(diphénylphosphino)propane, *n*-butylvinyléther, la nature du solvant et de la base, l'ordre d'addition, la température et le temps de réaction. Il s'est alors avéré que les conditions réactionnelles les plus efficaces semblent être : 1/ acétate de palladium (2,5% mol) / DPPP (5% mol), 2/ *n*-butylvinyléther (5 éq), 3/ triéthylamine (2 éq), dans le diméthylsulfoxyde anhydre pendant 1 nuit à 100°C.

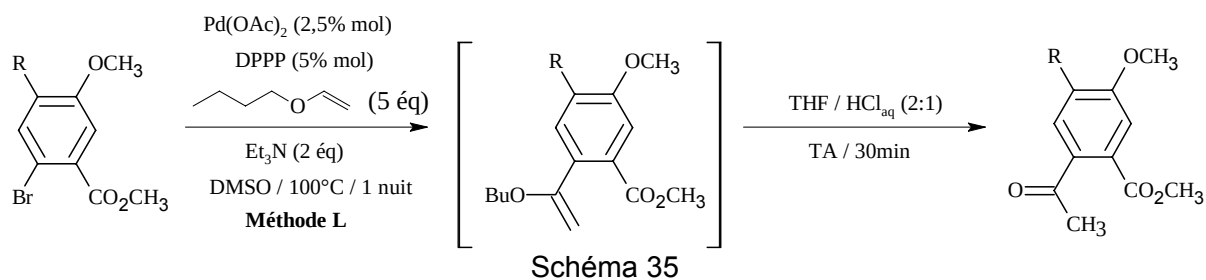
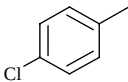
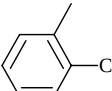
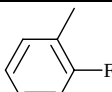
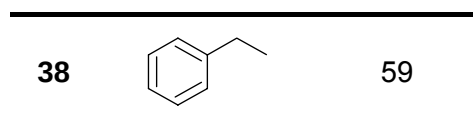


Tableau V

N°	R	Rdt (%)
33	H	70
34		75
35		55
36		76
37		35



Les essais de couplage de **Heck** réalisés sur le 2-bromo-5-méthoxy-4-(2-trifluorométhylphényl)benzoate de méthyle **30** se sont soldés tous par des échecs. Nous avons isolé à chaque fois le produit de départ.

4 / Accès aux isochromane-1,4-diones

4.1 / Isochromane-1,4-dione non substituée sur l'homocycle

L'acide 2-acétylbenzoïque commercial réagit avec le brome dans un mélange acide acétique / toluène (1:2) pendant 5 heures à température ambiante (**Méthode M₁**). Après traitement de la réaction, nous avons analysé le produit brut qui est constitué majoritairement de l'isochromane-1,4-dione et minoritairement de l'acide 2-bromoacétylbenzoïque. Après avoir chromatographié le mélange, nous avons isolé le composé cyclisé **46** souhaité avec un rendement de 70% (schéma 36).

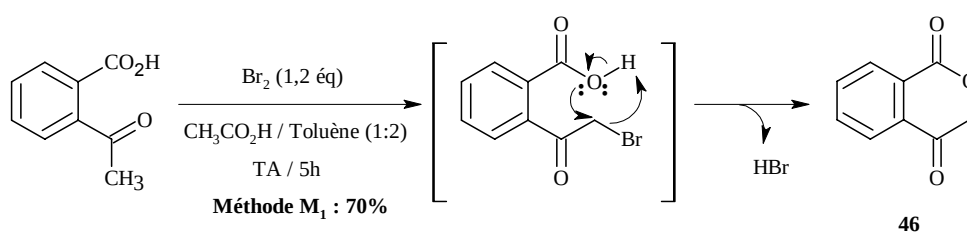


Schéma 36

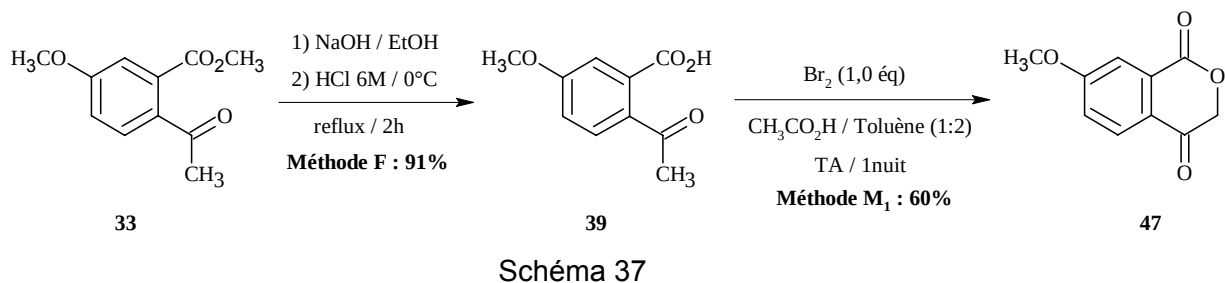
D'après le mélange réactionnel isolé et identifié avant purification, l'intermédiaire de cette méthode serait l'acide 2-bromoacétylbenzoïque qui se cycliserait pour fournir la lactone **46** avec libération du bromure d'hydrogène.

*L'isochromane-1,4-dione **46** n'a pas fait l'objet de pharmacomodulations ultérieures.*

4.2 / Isochromane-1,4-diones disubstituées en position 6 et 7 sur l'homocycle

4.2.1 / Via les acides *ortho*acétylbenzoïques

Après saponification du 2-acétyl-5-méthoxybenzoate de méthyle **33** (**méthode F**), l'acide **39** correspondant est cyclisé selon la **méthode M₁** décrite précédemment (schéma 37).



Nous avons pu ainsi isolé l'isochromane-1,4-dione **47** avec un rendement de 60%. Par contre, celle possédant un groupement 4-chlorophényle n'a pas été obtenue, du fait de l'instabilité de l'acide **40** issu de la saponification du composé **34** (schéma 38).

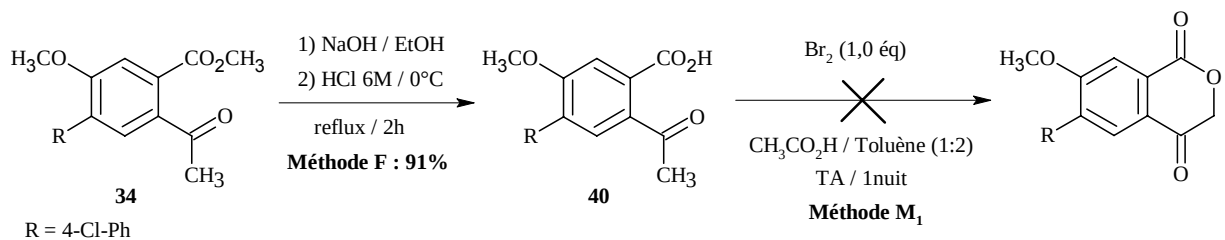


Schéma 38

Le spectre de RMN du proton de l'acide **39** montre la présence de deux composés qui correspondent à deux états d'un équilibre entre l'acide **i** et la lactone **ii** (schéma 39).

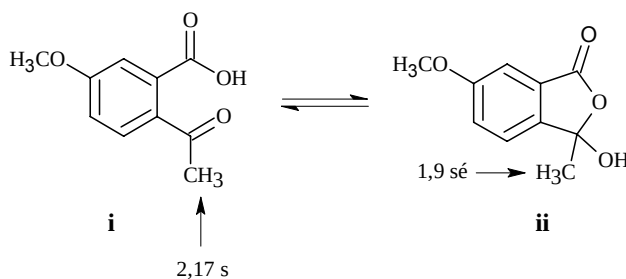


Schéma 39

Celui du composé **40** montre la présence d'un seul composé correspondant à la structure **ii**.

Dans les deux cas, l'espèce réactive est bien attribuée à l'acide **i** lors de la cyclisation.

4.2.2 / Via les *orthobromoacétylbenzoates* de méthyle

Face aux difficultés pour obtenir le composé bisubstitué sur l'homocycle à partir de l'acide **40** (cf p53), nous avons alors envisagé d'accéder aux produits cyclisés en deux ou trois étapes après halogénéation des *ortho*acétylbenzoates de méthyle **34-38** et cyclisation en milieu basique ou acide.

La réaction d'halogénéation a été effectuée selon la méthode décrite par M.V. Adhikari et *al.*⁷³ Elle est réalisée en présence du *N*-bromosuccinimide à température ambiante (**Méthode N₁**) ou du *N*-chlorosuccinimide à 35°C (**Méthode N₂**) et d'acide *paratoluènesulfonique*. Nous avons choisi une agitation magnétique plutôt qu'une agitation thermique activée par les ultrasons, car cette dernière technique, décrite dans la

⁷³ M.V. Adhikari et *al.*, *Ultrason. Sonochem.*, **2003**, 9, 107-111

publication, n'a pas apporté d'amélioration au niveau des rendements ou de la réduction de temps de la réaction.

La réaction procède selon un mécanisme d'addition nucléophile de l'énol sur le l'espèce électrophile CH_3OBr généré *in-situ* à partir du *N*-halogénosuccimide selon les schéma 40 et 41.

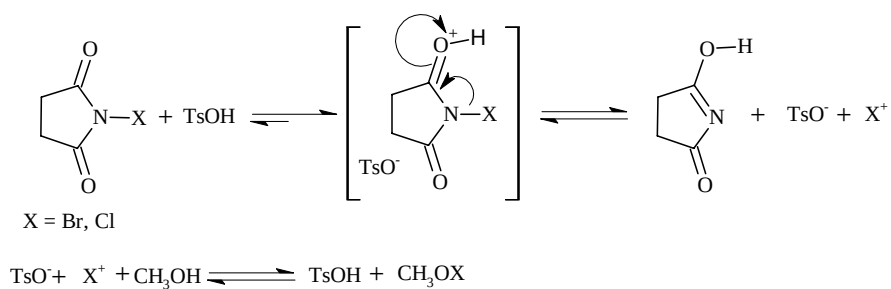


Schéma 40

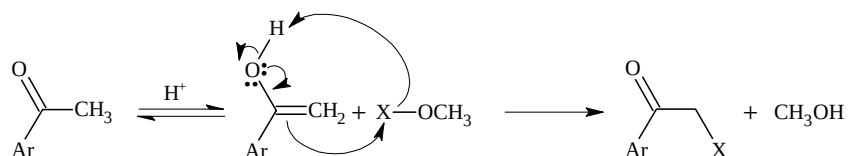


Schéma 41

Ainsi, les halogénoacétophénonnes **41-45** sont obtenus avec des rendements compris entre 47 et 70% (schéma 42, tableau VI).

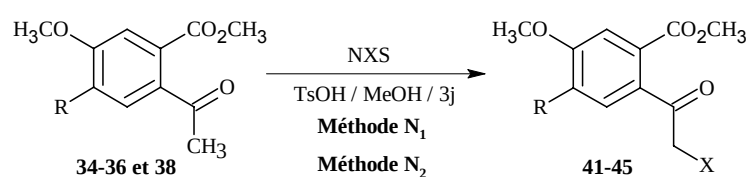


Schéma 42

Tableau VI

N°	X	R	Méthode Rdt (%)
41	-Br		N ₁ 70
42	-Cl		N ₂ 50
43	Br		N ₁ 98 (brut)
44	Br		N ₁ 99 (brut)
45	-Br		N ₁ 47

La réaction avec l'acétophénone **37** possédant un groupement pyridin-3-yl n'a pas eu lieu. Nous avons isolé après filtration, un solide blanc correspondant au sel pyridinium du composé **37**. Un traitement légèrement basique du filtrat nous a donné le produit de départ.

Un deuxième essai sur ce composé a été effectué en utilisant un solvant aprotique afin d'éviter la formation du sel pyridinium. La réaction est réalisée en présence de *N*-bromosuccinimide et d'acétate d'ammonium⁷⁴ au reflux du tétrachlorure de carbone.

Dans cette méthode, l'agent de bromation est le complexe jaune Br₂-succinimide obtenu par action de l'ammoniac issu de l'acétate d'ammonium qui réagit sur le *N*-bromosuccinimide (schéma 43).

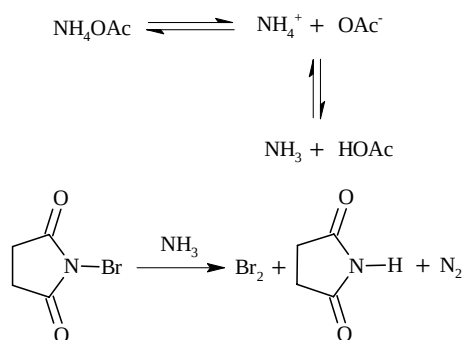


Schéma 43

⁷⁴ K. Tanemura *et al.*, *Chem. Comm.*, 2004, 470-471

Cependant, le 2-acétyl-5-méthoxy-4-pyridin-3-ylbenzoate de méthyle **37** n'a pas réagi dans les conditions opératoires décrites (schéma 44).

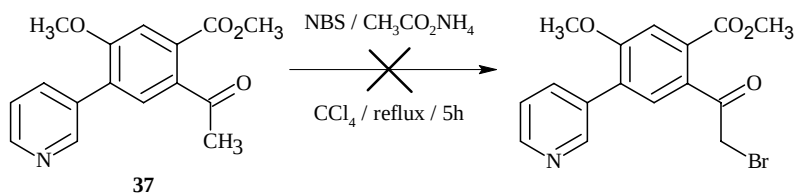


Schéma 44

Une hydrolyse alcaline des esters méthyliques **41-42** au reflux de la soude éthanolique a été réalisée. Elle doit fournir théoriquement les sels carboxylates intermédiaires qui se cyclisent *in-situ* pour conduire aux isochromane-1,4-diones correspondantes (schéma 45).

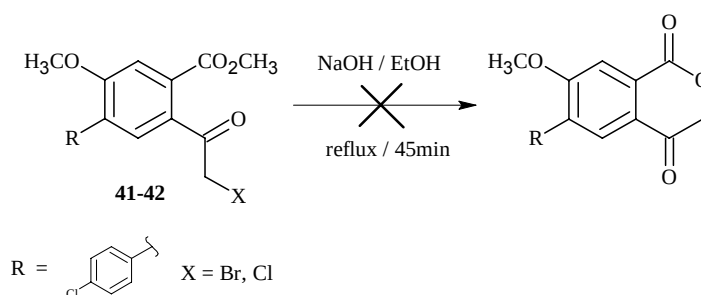


Schéma 45

Toutefois, cette méthode expérimentale a échoué quelque soit le substrat utilisé. Ceci est dû principalement à l'instabilité des halogénocétophénones en milieu basique. En effet, le milieu réactionnel se dégrade rapidement après addition de la soude à température ambiante.

Suite aux échecs répétés pour obtenir les composés cyclisés par la méthode décrite précédemment, nous avons choisi d'opérer en milieu acide. Les premiers essais ont été réalisés sur les composés **41-42** dans le dioxane en présence d'acide sulfurique (20%) ou d'acide chlorhydrique 3M, à 80°C, pendant 60 minutes.

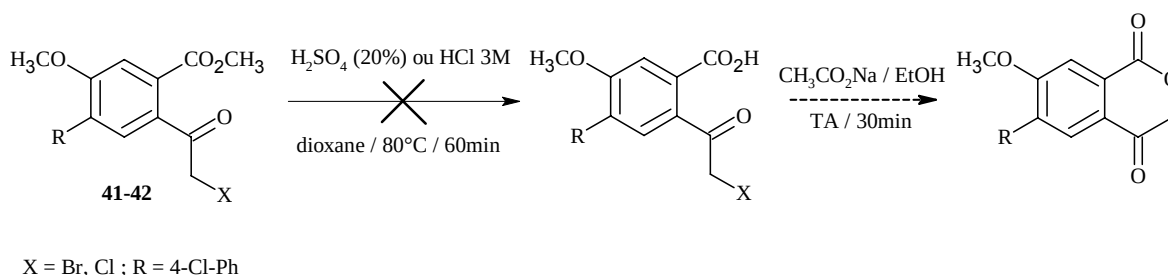


Schéma 46

Quelque soit le substrat de départ utilisé, nous n'avons pas pu isoler les acides correspondants nécessaire pour réaliser la cyclisation selon la littérature.⁵⁵

En tenant compte des essais d'hydrolyse des acides et de la réactivité étudiée des halogénoacétophénonnes avec la **méthode M₁**, nous avons envisagé de cycliser ces derniers en utilisant des conditions plus douces en milieu acide. Ainsi, les composés **41** et **43-45** ont permis en une seule étape par l'utilisation d'un mélange d'acétone et d'eau en présence d'acide chlorhydrique fumant (**Méthode M₂**) d'accéder aux intermédiaires clés **48-51** purifiés (schéma 47 tableau VII). Le mécanisme de la réaction reste similaire à celui de la **méthode M₁** décrite précédemment.

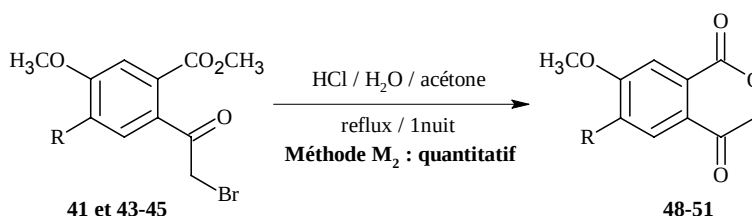
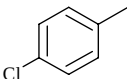
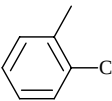
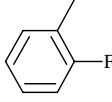
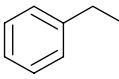


Schéma 47

Tableau VII

N°	R	Rdt (%)
48		94
49		100
50		98
51		100

5 / Couplage de Knoevenagel : Méthode G₃

Les isochromane-1,4-diones **47-51** sont condensées avec le benzaldéhyde ou le 3-(4-fluorophényl)acrylaldéhyde en présence d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à 90°C pendant trois heures (schéma 48, tableau VIII). Les produits **52-58** couplés sont obtenus avec des rendements de 40 à 59%.

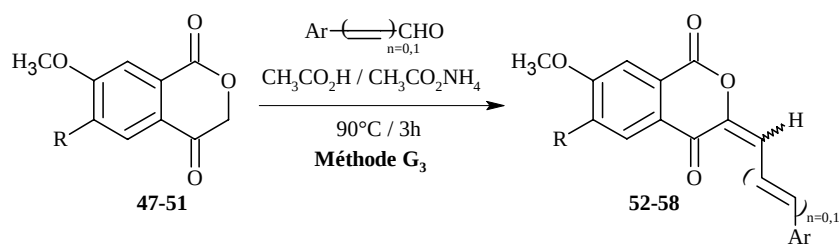
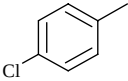
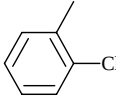
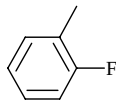
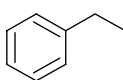
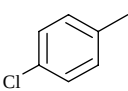
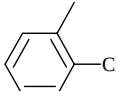


Schéma 48

Tableau VIII

N°	Ar	n	R	Rdt (%)
----	----	---	---	---------

52	4-Cl-Ph	0	-H	59
53	-Ph	0		50
54	-Ph	0		40
55	-Ph	0		50
56	-Ph	0		55
57	4-F-Ph	1		44
58	4-F-Ph	1		45

Un essai de bromation sur le composé **52** non substitué en position 6 a été réalisé afin d'envisager ultérieurement une arylation de **Suzuki**. Cependant, d'après une étude de RMN ^1H réalisée dans le DMSO- d_6 , la réaction a fourni l'autre isomère de la double liaison éthylénique du produit de départ (schéma 49).

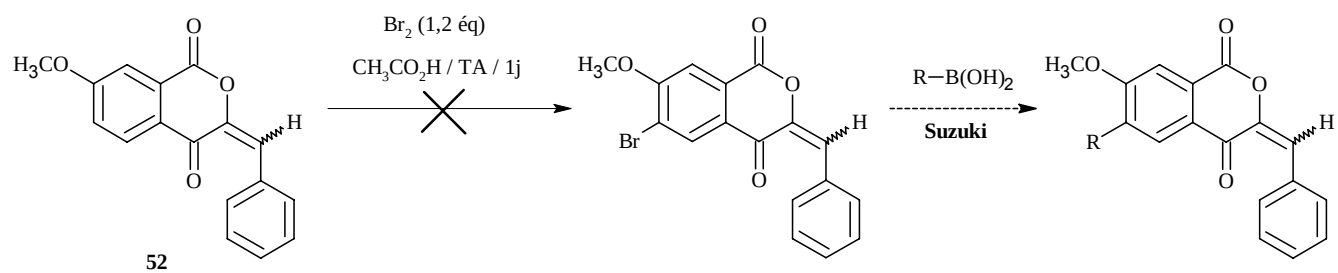


Schéma 49

6 / Réarrangement intramoléculaire cyclisant : Méthode O

La dernière étape de la synthèse consiste à convertir les 3-benzylidèneisochromane-1,4-diones disubstituées en position 6 et 7 en naphto-1,4-quinones correspondantes. La réaction est réalisée dans le méthanol en présence de méthanolate de sodium à température ambiante pendant une heure. Un traitement légèrement acide fournit après purification les composés finaux désirés.

Les dérivés naphtoquinoniques **60-64** ont été ainsi obtenus avec des rendements très modestes compris entre 20 et 25% (schéma 50, tableau IX).

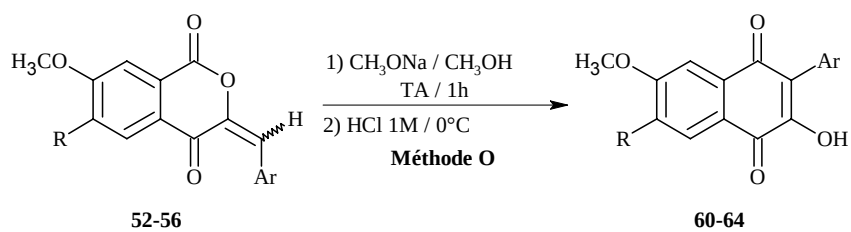
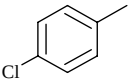
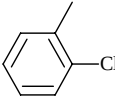
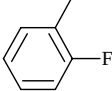
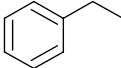


Schéma 50

Tableau IX

N°	Ar	R	Rdt (%)
60	4-Cl-Ph	-H	25
61	-Ph		20
62	-Ph		25
63	-Ph		20
64	-Ph		20

A ce propos, il faut noter que des problèmes importants de purification des naphtho-1,4-quinones ont été rencontrés. Seule la technique de recristallisation dans un solvant approprié a permis d'isoler les produits avec une pureté satisfaisante pour les tests pharmacologiques *in vitro*.

Par contre, les dérivés (3*E*)-3-[(2*E*)-3-(4-fluorophényl)-prop-2-énylidène]-7-méthoxyisochromane-1,4-diones **57-58** arylés en position 6 se décomposent rapidement au contact du méthanolate de sodium dans le méthanol (schéma 51).

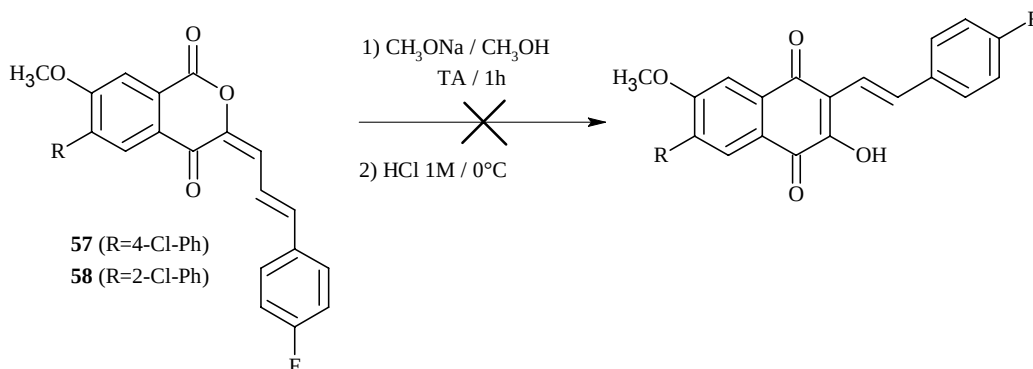


Schéma 51

PARTIE EXPERIMENTALE : GENERALITES

Solvants

Le dichlorométhane et l'acétonitrile sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4Å.

L'acétone est distillé sur chlorure de calcium et conservé sur tamis moléculaire 3Å.

Chromatographies

Chromatographies préparatives

Pour les chromatographies en phase liquide sur colonne ouverte, la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 mesh ASTM) Merck.

Chromatographies analytiques

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couches minces (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄.

Méthodes Spectroscopiques

RMN ¹H et RMN ¹³C

Les spectres RMN ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AC250 (250 MHz) et sur un spectromètre Bruker AVANCE 400 (400 MHz). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) avec pour référence interne le tétraméthylsilane. Les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz).

Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été réalisés principalement dans le DMSO- d_6 . Le CDCl_3 ou l'acétone- d_6 ont été utilisés lorsque nos produits étaient partiellement ou pas solubles dans le DMSO- d_6 .

Les abréviations suivantes ont été utilisées pour préciser la multiplicité des signaux :

s = singulet	sé = singulet élargi	d = doublet	dd = doublet de doublet
t = triplet	dt = doublet de triplet	ddd = doublet de doublet de doublet	
q = quadruplet	m = multiplet		

* = valeur interchangeable entre deux protons ou deux carbones.

Spectrométrie infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Paragon 1000PC Perkin Elmer au moyen de pastilles de bromure de potassium (KBr) pour les solides ou dans une cellule de chlorure de sodium (NaCl) pour les huiles.

Spectrométrie de masse

En ionisation par électrospray (SM-ESI), les spectres de masse ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre ESQUIRE-LC Ion Trap System en polarité positive (Mode standard Scan Range avec une température de source de 250°C). Les composés sont préalablement dissous dans du méthanol ou de l'acétonitrile et après ajout d'acide formique.

En impact électronique (SM-EI), les spectres de masse ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre HP5889 quadripolaire sous 70eV.

L'abondance des ions est figurée entre parenthèses en %.

Mesures physiques

Température de fusion

Les points de fusion sont déterminés en tube capillaire sur l'appareil Electrothermal IA9000.

TABLEAU RECAPITULATIF DES METHODES DE SYNTHESE

Méthode	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
A ₁	Bromation des composés aromatiques	Br ₂ / CH ₃ CO ₂ Na / CH ₃ CO ₂ H / TA	66, 148
A ₂		NBS / AIBN / CCl ₄ / reflux	82
A ₃		Br ₂ / CH ₃ CO ₂ H / TA	86
A ₄		NBS / FeCl ₃ / CH ₃ CN / reflux	87
B ₁	Couplage de Suzuki	Pd(OAc) ₂ / Ph ₄ BNa / acide boronique Na ₂ CO ₃ / H ₂ O / TA	67
B ₂		Pd(OAc) ₂ / Na ₂ CO ₃ acide boronique / DMF / H ₂ O	83
B ₃		Pd(PPh ₃) ₄ / K ₂ CO ₃ / acide boronique DME-EtOH / 80°C	84
B ₄		Pd(PPh ₃) ₄ / Na ₂ CO ₃ / acide boronique DME / EtOH / H ₂ O / 80°C	85
C	Réaction de type Knoevenagel	1) (CH ₃ CO) ₂ O / Et ₃ N acétoacétate de <i>tert</i> butyle / TA 2) H ₃ O ⁺ / 80°C	71
D ₁	Estérification	EtOH / H ₂ SO ₄ / reflux	68
D ₂		MeOH / H ₂ SO ₄ / reflux	76, 81
E ₁	O-Méthylation	NaH / MeI / DMSO / TA	69
E ₂		NaH / MeI / DMF / TA	77
E ₃		K ₂ CO ₃ / PhCH ₂ Br / acétone / reflux	131

E₄		CH ₃ SO ₂ Cl / Et ₃ N / CH ₂ Cl ₂ / 0-5°C	138
F	Saponification	1) NaOH / EtOH / reflux 2) HCl 6M / 0°C	70, 78
G₁	Couplage de Knoevenagel	Aldéhyde / pipéridine EtOH / reflux	72
G₂		Aldéhyde / pipéridine CH ₃ CO ₂ H / TA	73
G₃		Aldéhyde / CH ₃ CO ₂ NH ₄ CH ₃ CO ₂ H / 90°C	93
H	Epoxydation	H ₂ O ₂ / NaOH / MeOH / 15°C	74
I	Réarrangement intramoléculaire cyclisant en milieu acide	1) H ₂ SO ₄ / TA 2) H ₂ O, 0°C	75
Méthode	Type de réaction	Réactifs Conditions de réaction	Pages
J	Hydrogénation catalytique	H ₂ / Pd/C / MeOH / TA	79
K	Sandmeyer : iodation	1) NaNO ₂ / H ₂ SO ₄ / 0°C 2) KI / H ₂ O / 0°C à TA	80
L	Réaction de Heck	1) Pd(OAc) ₂ / DPPP / <i>n</i> BVE Et ₃ N / DMF / 100°C 2) HCl _d / THF / TA	88
M₁	Cyclisation des bromoacétophénonés	Br ₂ / CH ₃ CO ₂ H / Toluène (1:2) / TA	91
M₂		HCl / H ₂ O / acétone / reflux	92
N₁	α-Bromation des acétophénonés	NBS / TsOH / MeOH / TA	89
N₂		NCS / TsOH / MeOH / 35°C	90
O	Réarrangement intramoléculaire cyclisant en milieu basique	1) MeONa / MeOH / TA 2) HCl 1M / 0°C	94
P₁	Nitration	HNO ₃ / CH ₂ Cl ₂ / -5°C	132
P₂		HNO ₃ / 5 à 10°C	139
Q₁	Réaction de Henry	CH ₃ NO ₂ / CH ₃ CONH ₄ / reflux	133, 137
Q₂		1) 18-crown-6 / KF / CH ₃ NO ₂ / TA 2) (CH ₃ CO) ₂ O / CH ₃ CO ₂ Na	140
R₁	Cyclisation réductrice	Pd/C / HCO ₂ NH ₄ / EtOH / reflux	134
R₂		Fe / SiO ₂ / CH ₃ CO ₂ H / Toluène / reflux	135
S	Vilsmeier-Haack	POCl ₃ / DMF / 25 à 70°C	136

T	<i>N</i> -alkylation	NaH / RX / DMF / TA	142
U₁	Oxydation	CAN / CH ₃ CN / H ₂ O / TA	143, 149
U₂		PIFA / CH ₃ CN / H ₂ O / -5°C	144
V₁	Déprotection de l'azote	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂ / TA	145
V₂		TBAF / THF / 0-10°C	147
W₁	Amination	R-NH ₂ / MeOH / TA	146
W₂		1) Allylamine/ EtOH / 0°C à TA 2) Benzylamine / EtOH / TA	150

I / METHODES DE SYNTHESE DES NAPHTO-1,4-QUINONES

1 / Voie des indane-1,3-diones

a) Voie 1

Méthode A₁ : acide 3-bromo-4-méthoxybenzoïque **1**

Solubiliser 1 g (6,58 mmol) d'acide 4-méthoxybenzoïque commercial dans 10 mL d'une solution tampon acide acétique / acétate de sodium. A 0°C, ajouter goutte à goutte 1,21 mL (9,86 mmol) du brome. Après une nuit d'agitation à température ambiante, hydrolyser le milieu réactionnel avec 30 mL d'eau. Extraire par du dichlorométhane. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 88%

Solide blanc

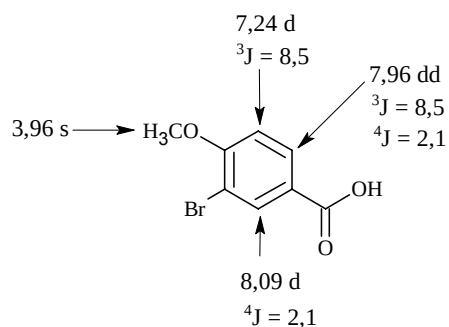
F(°C) : 213-216 (CH₂Cl₂)

C₈H₇BrO₃

PM = 231,04

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1671 $\nu(\text{C=O})$; 1275 $\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$; 1054 $\nu(\text{C-Br})$; 1016 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode B₁ : acide 4-méthoxy-3-phénylbenzoïque 2

Dissoudre 2,0 g (86,57 mmol) d'acide 3-bromo-4-méthoxybenzoïque **1** dans 50 mL d'eau. Sous azote, à température ambiante, ajouter 2,81 g de bicarbonate de sodium (15,58 mmol) et 1,037 g (30,30 mmol) de tétraphénylboronate de sodium. Après homogénéisation du milieu réactionnel, ajouter 19,4 mg (0.87 mmol) d'acétate de palladium. Agiter pendant 2 heures. A 0°C, acidifier la solution par de l'acide chlorhydrique concentré. Filtrer et dissoudre le précipité gris avec de l'éther diéthylique. Filtrer de nouveau afin d'éliminer le catalyseur palladié et évaporer.

Rendement : 91%

Solide blanc

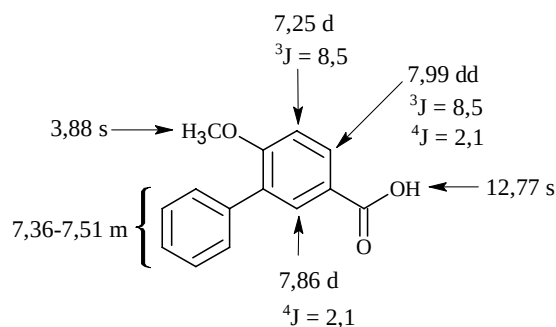
F(°C) : 216-219 (EE)

C₁₄H₁₂O₃

PM = 228,24

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1683 $\nu(\text{C=O})$; 1264 $\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$; 1023 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



b) Voie 2

Méthode D₁ : 4-hydroxyphtalate de diéthyle 3

Dissoudre 10,59 g d'acide 4-hydroxyphtalique commercial (64,5 mmol) dans 200 ml d'éthanol-absolue en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Porter la solution au reflux pendant une nuit. Evaporer le solvant. Ajouter de l'eau. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Refroidir et triturer le résidu d'évaporation dans l'éther de pétrole.

Rendement : 80%

Solide blanc

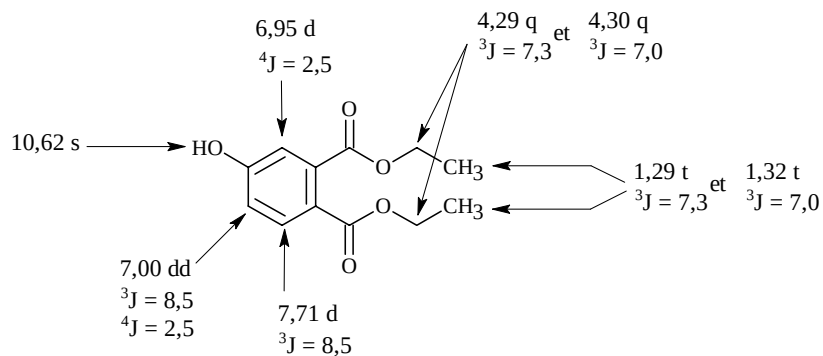
F(°C) : 47-49 (EP)

C₁₂H₁₄O₅

PM = 238,24

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3397 $\nu(\text{OH})$; 1718 $\nu(\text{C=O})$; 1290 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1250, 1067 $\nu(\text{C-OH})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode E₁ : 4-méthoxyphthalate de diéthyle 4

Sous azote, à une solution de 3,22 g (13,52 mmol) de 4-hydroxyphthalate de diéthyle **3** dans 30 mL de diméthylsulfoxyde anhydre, ajouter 1,08 g (27,04 mmol) d'hydruide de sodium (sous forme de dispersion à 60% dans l'huile). Après une heure de déprotonation (arrêt de dégagement d'hydrogène), à 0°C, ajouter 1,07 mL (17,19 mmol) d'iodure de méthyle. Laisser agiter une nuit à température ambiante, puis hydrolyser le milieu réactionnel avec 60 mL d'eau. Extraire par du dichlorométhane. Laver les phases organiques réunies plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 85%

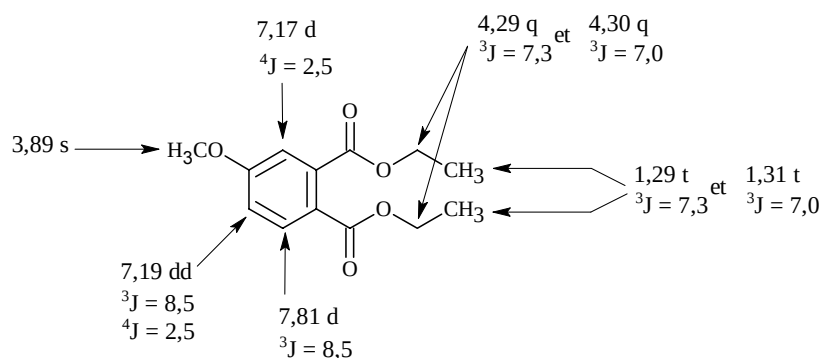
Huile orange

C₁₃H₁₆O₅

PM = 252,26

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1731, 1715 $\nu(\text{C=O})$; 1285 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1234, 1033 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode F : acide 4-méthoxyphthalique 5

Solubiliser 3,08 g (12,21 mmol) du 4-méthoxyphthalate de diéthyle **4** dans 50 ml d'éthanol. Ajouter 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M. Porter la solution au reflux pendant 1 heure. Evaporer le solvant. Ajouter de l'eau et acidifier par de l'acide chlorhydrique concentré. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver les phases organiques réunies à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 96%

Solide crème

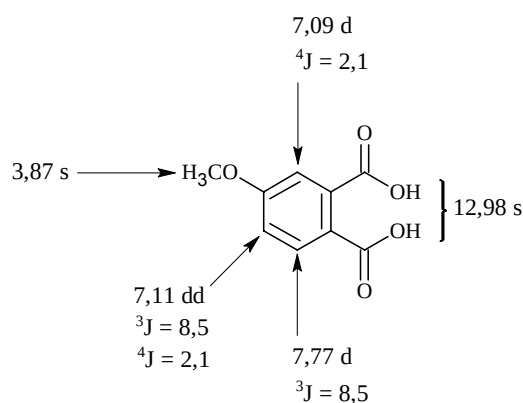
F(°C) : 157-159 (AcOEt)

C₉H₈O₅

PM = 196,16

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1717, 1682 $\nu(\text{C=O})$; 1304 $\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$; 1219, 1015 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :

**Méthode C : 5-hydroxyindane-1,3-dione 7**

Chauffer au reflux pendant 4h une solution de 3 g (16,47 mmol) d'acide 4-hydroxyphtalique commercial dans 30 mL d'anhydride acétique. Evaporer à sec. Dissoudre le solide beige dans 10 mL d'anhydride acétique et 5.55 mL de triéthylamine. Ajouter goutte à goutte, 3 mL d'acétoacétate de *tert*butyle. Après une nuit d'agitation, verser lentement 8,3 g de glace et 7,66 mL d'acide chlorhydrique fumant sur le mélange réactionnel. Ajouter goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique 5M pour compléter la décarboxylation. Chauffer le mélange réactionnel à 80°C pendant 10 minutes. Extraire par du dichlorométhane, laver par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'éther diéthylique

Rendement : 52%

Solide orange

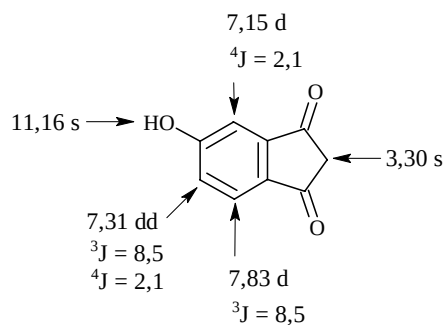
F(°C) : 171-173 (EE)

C₉H₆O₃

PM = 162,14

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3240 $\nu(\text{OH})$; 1734, 1687 $\nu(\text{C=O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode G₁ : 2-benzylidèneindane-1,3-dione **8**

Sous azote, à une solution de 2 g (13,7 mmol) d'indane-1,3-dione commerciale dans 50 mL d'éthanol absolue, ajouter successivement 1,39 mL (13,7 mmol) de benzaldéhyde et 15 gouttes de pipéridine. Chauffer au reflux du solvant pendant 3 heures. Filtrer et laver à l'eau

froide le précipité vert obtenu. Purifier le solide vert par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 51%

Solide jaune

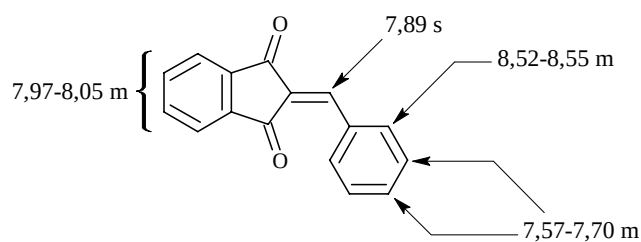
F(°C) : 151-153 (CH₂Cl₂)

C₁₆H₁₀O₂

PM = 234,25

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1726, 1686 $\nu(\text{C}=\text{O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode G₂ : 2-benzylidène-5-hydroxyindane-1,3-dione **9**

Sous azote, à une solution de 800 mg (4,93 mmol) de 5-hydroxyindane-1,3-dione **7** dans 20 mL d'acide acétique (dissolution à chaud), ajouter successivement 1,39 mL (13,7 mmol) de benzaldéhyde et 15 gouttes de pipéridine. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 nuit. Evaporer le solvant. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane et d'éther diéthylique dans les proportions 9:1.

Rendement : 64%

Solide jaune

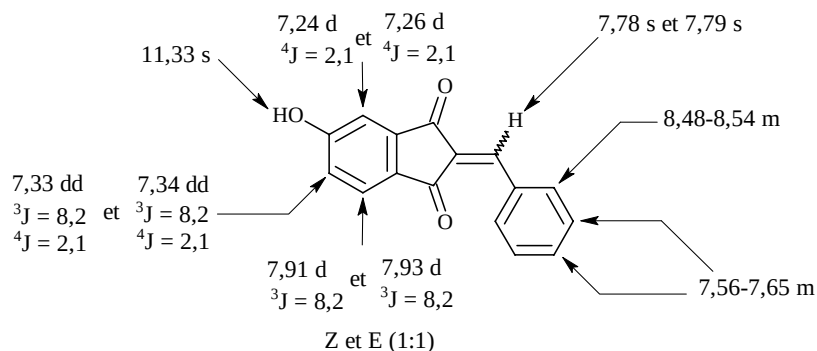
F(°C) : Décomp. > 200 (CH₂Cl₂/EE)

C₁₆H₁₀O₃

PM = 250,25

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3360 $\nu(\text{OH})$; 1720, 1681 $\nu(\text{C=O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode H : 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-dione **11**

A une suspension de 1 g de 2-benzylidèneindane-1,3-dione **9** et 1,8 mL de peroxyde d'hydrogène dans 30 mL de méthanol, ajouter goutte à goutte, à 5°C, 0,2 mL d'une solution d'hydroxyde de sodium 1M. Agiter le milieu réactionnel pendant une nuit à 15°C. Filtrer et laver le précipité jaune pâle avec de l'eau froide. Sécher au dessiccateur pendant une nuit.

Rendement : 93%

Solide jaune pâle

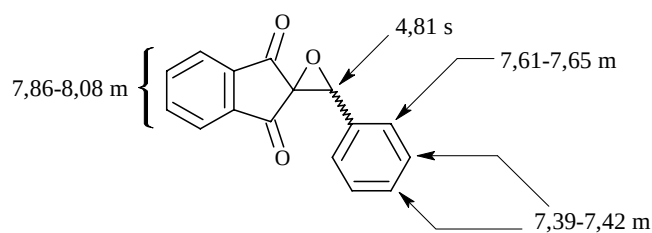
F(°C) : 142-144 (H₂O)

C₁₆H₁₀O₃

PM = 250,25

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1715 $\nu(\text{C=O})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode I : 2-hydroxy-3-phénylnaphto-1,4-quinone **59**

Dissoudre 200 mg de 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1,3'-dione **11** dans 15 mL d'acide sulfurique. A 0°C , verser la solution rougeâtre dans 40 mL d'eau glacée. Filtrer et laver à l'eau froide le précipité jaune obtenu jusqu'à pH neutre. Sécher au dessiccateur pendant une nuit.

Rendement : 80%

Solide orange

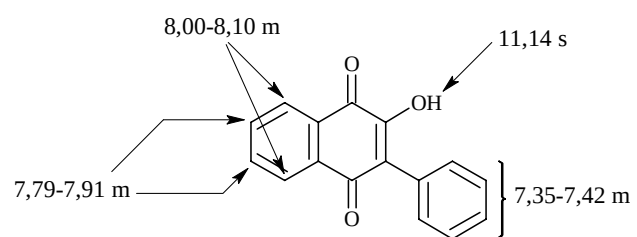
F($^\circ\text{C}$) : 143-145 (H_2O)

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$

PM = 250,25

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3348 $\nu(\text{OH})$; 1660, 1650 $\nu(\text{C=O})$; 1367, 1279 $\nu(\text{C-OH})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



2 / Synthèse par cyclisation d'acides orthobromoacétylbenzoïques

2.1 / Accès aux orthoacétylbenzoates de méthyle

Méthode D₂ : 3-hydroxy-4-nitrobenzoate de méthyle **13**

Dissoudre 23,4 g d'acide 3-hydroxy-4-nitrobenzoïque commercial (127,8 mmol) dans 400 ml d'une solution méthanol-sulfurique. Porter la solution au reflux pendant 5 heures. Evaporer le solvant. Reprendre le résidu d'évaporation par de l'acétate d'éthyle. Laver plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 97%

Solide jaune

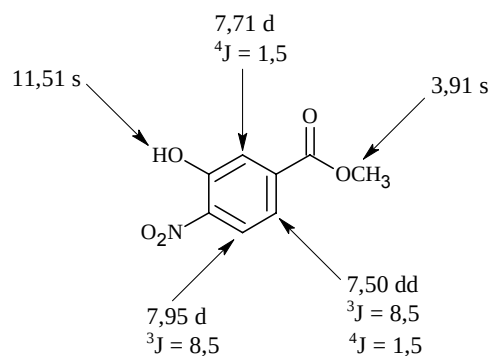
F(°C) : 86-88 (AcOEt)

C₈H₇NO₅

PM = 197,15

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3313 $\nu(\text{OH})$; 1724 $\nu(\text{C=O})$; 1525, 1327 $\nu(\text{NO}_2)$; 1281 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1227, 1065 (C-OH).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode E₂ : 3-méthoxy-4-nitrobenzoate de méthyle **15**

Sous azote, à une solution de 10,00 g (50,72 mmol) de 3-hydroxy-4-nitrobenzoate de méthyle **13** dans 120 mL de diméthylformamide anhydre, ajouter 3,04 g (76,08 mmol) d'hydruide de sodium (sous forme de dispersion à 60% dans l'huile). Après 20 minutes de déprotonation (arrêt de dégagement d'hydrogène), à 0°C, ajouter 4,74 mL (17,19 mmol) d'iodure de méthyle. Après une nuit d'agitation à température ambiante, hydrolyser le milieu réactionnel avec 300 mL d'eau. Filtrer et dissoudre le solide jaune pâle obtenu avec de l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 85%

Solide jaune

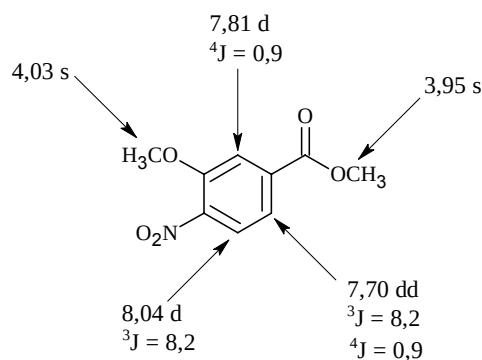
F(°C) : 88-90 (AcOEt)

C₉H₉NO₅

PM = 211,17

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1733 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1529, 1351 $\nu(\text{NO}_2)$; 1299 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$; 1248, 1022 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode F : acide 3 méthoxy-4-nitrobenzoïque **16**

Rendement : 98%

Solide blanc

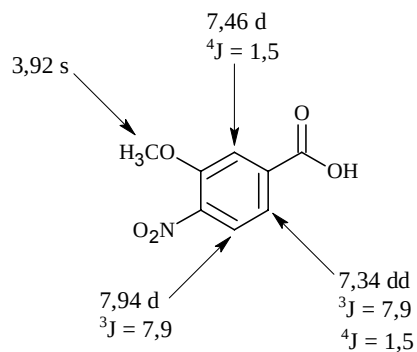
F(°C) : 227-229 (AcOEt)

C₈H₇NO₅

PM = 197,15

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1697 $\nu(\text{C=O})$; 1535, 1358 $\nu(\text{NO}_2)$; 1306 $\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$; 1255, 1018 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



Méthode J : acide 4-amino-3-méthoxybenzoïque **17**

Hydrogéner en présence d'une quantité catalytique (730 mg) de palladium sur charbon 8,50 g (43,11 mmol) d'acide 3-méthoxy-4-nitrobenzoïque **16** dans 300 ml de méthanol anhydre pendant 90 minutes à température ambiante. Filtrer sur célite et laver le catalyseur palladié avec de l'acétate d'éthyle. Evaporer à sec.

Rendement : 99%

Solide beige pâle

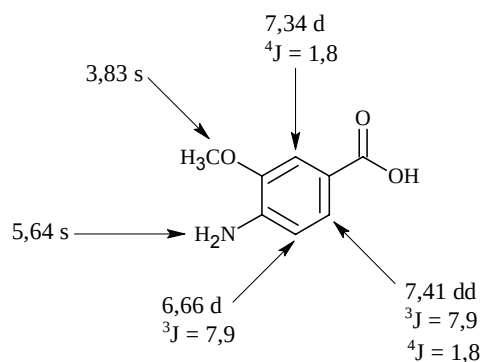
F(°C) : 183-185 (AcOEt)

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$

PM = 167,16

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3439, 3381 $\nu(\text{NH}_2)$; 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1677 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1305 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{acide}})$; 1234 $\nu(\text{C}-\text{N})$ et 1234 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



Méthode K : acide 4-iodo-3-méthoxybenzoïque **18**

A une suspension de 7,0 g (41,88 mol) d'acide 4-amino-3-méthoxybenzoïque **17** dans 80 ml d'acide chlorhydrique 4N, refroidie dans un bain de glace, ajouter goutte à goutte une solution de 3,03 g (43,97 mmol) de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation, à 0°C, ajouter goutte à goutte une solution de 8,34 g (50,25 mmol) d'iodure de potassium dans 10 mL d'eau. Laisser revenir à température ambiante et poursuivre l'agitation pendant 2 heures. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Laver successivement les phases organiques réunies avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (5 fois), de l'eau (1 fois) et d'une solution saturée de chlorure de sodium (1 fois). Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement brut : 60%

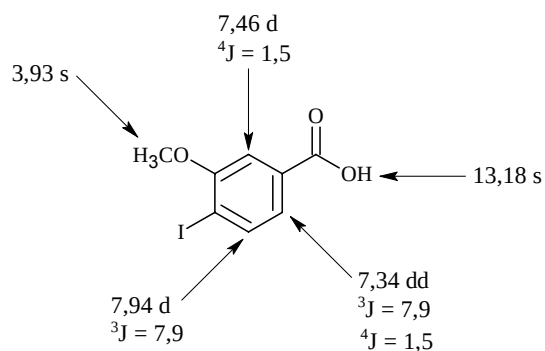
Solide orange

F(°C) : 170-172 (AcOEt)

$C_8H_7IO_3$
PM = 278,04

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100-2600 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$; 1688 $\nu(\text{C=O})$; 1290 $\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$; 1237, 1017 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$; 594 $\nu(\text{C-I})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :

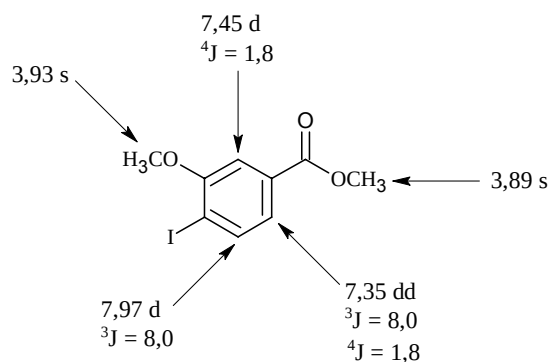


Méthode D₂ : 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19**

Rendement : 90%
Solide blanc
F(°C) : 50-52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$)
 $C_9H_9IO_3$
PM = 292,07

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1722 $\nu(\text{C=O})$; 1291 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1236, 1012 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$; 587 $\nu(\text{C-I})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode A₂ : 4-bromométhyl-3-méthoxybenzoate de méthyle **20**

Chauffer au reflux pendant une nuit un mélange de 5 g (27,7 mmol) de 3-méthoxy-4-méthylbenzoate de méthyle commercial, 5,43 g (30,47 mmol) de *N*-bromosuccinimide, 92 mg (55 μmol) de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) dans 250 mL de tétrachlorure de carbone. Laisser revenir à température ambiante. Filtrer et laver le précipité blanc avec du tétrachlorure de carbone. Evaporer le filtrat. Recristalliser le résidu d'évaporation dans l'éther diéthylique.

Rendement : 75%

Solide blanc

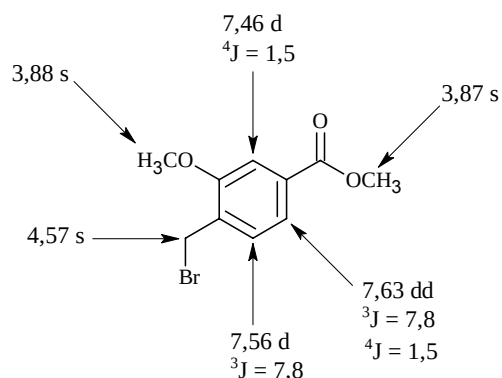
F(°C) : 88-90 (EE)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$

PM = 259,10

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1718 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1297 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$; 1242, 1039 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{éther}})$; 549 $\nu(\text{C}-\text{Br})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode B₂ : 4-(4-chlorophényl)-3-méthoxybenzoate de méthyle **21**

Dissoudre 6,2 g (21,2 mmol) de 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19** dans 60 mL de diméthylformamide. Dégazer la solution pendant 30 minutes. Sous azote, ajouter 143 mg (0,64 mmol) d'acétate de palladium. Après 15 minutes d'agitation, ajouter successivement 32 mL d'une solution de bicarbonate de sodium 2M et une solution de 3,32 g (21,2 mmol) d'acide *parachlorobenzène*boronique dans 16 mL de diméthylformamide. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures. Filtrer la solution sur célite. Laver le catalyseur palladié avec de l'éther diéthylique. Ajouter de l'eau et séparer les deux phases. Extraire encore deux fois par de l'éther diéthylique. Laver la phase organique plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 78%

Solide blanc

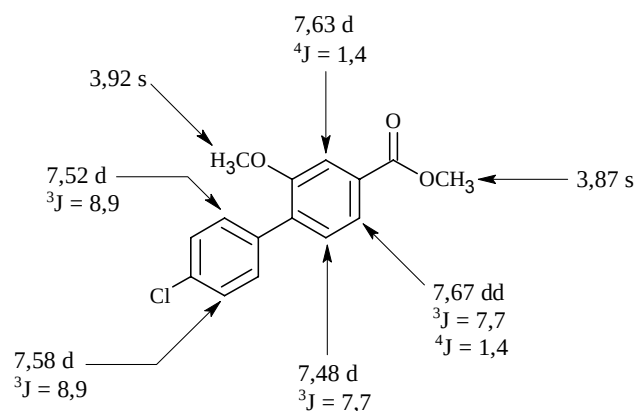
F(°C) : 90-92 (CH₂Cl₂)

C₁₅H₁₃ClO₃

PM = 276,72

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1712 $\nu(\text{C=O})$; 1285 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1093 $\nu(\text{C-Cl})$; 1233, 1034 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



Méthode B₃ : 3-méthoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoate de méthyle **25**

Dissoudre 4,52 g (15,50 mmol) de 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle **19** dans 90 mL d'un mélange diméthoxyéthane et d'éthanol dans les proportions 2:1. Dégazer la solution pendant 30 minutes. Sous azote, à 50°C, ajouter 870 mg (0,75 mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 10 minutes d'agitation, ajouter successivement 2 g (16,27 mmol) d'acide pyridin-3-ylboronique par petites portions et 20 mL d'une solution de bicarbonate de potassium 3M. Agiter le mélange réactionnel à 80°C pendant 2,5 heures. Evaporer les solvants. Ajouter du dichlorométhane. Laver la phase organique plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 98:2.

Rendement : 71%

Solide blanc

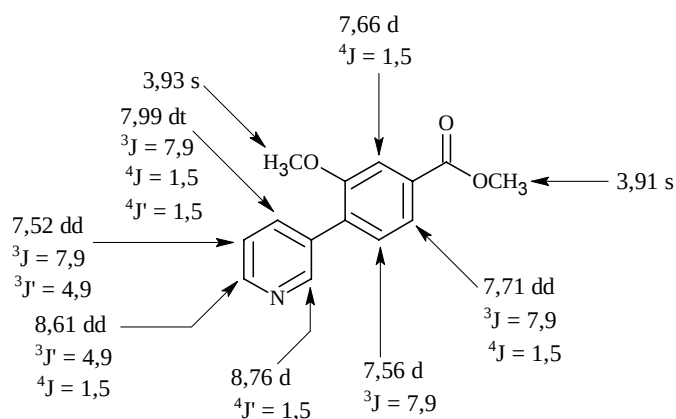
F(°C) : 119-122 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

PM = 243,26

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1717 $\nu(\text{C=O})$; 1297 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1234, 1031 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode B₄ : 4-benzyl-3-méthoxybenzoate de méthyle **26**

Dissoudre 5,0 g (19,30 mmol) de 4-bromométhyl-3-méthoxybenzoate de méthyle **20** dans 120 mL de diméthoxyéthane. Dégazer la solution pendant 30 minutes. Sous azote, à 50°C, ajouter 446 mg (0,39 mmol) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. Après 15 minutes d'agitation, ajouter successivement une solution de 2,58 g (21,24 mmol) d'acide benzèneboronique dans un mélange diméthoxyéthane / éthanol (10:5) et 29 mL d'une solution de bicarbonate de sodium 2M. Agiter le mélange réactionnel à 80°C pendant une heure. Evaporer les solvants. Ajouter de l'éther diéthylique. Laver la phase organique plusieurs fois à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 3:2.

Rendement : 74%

Solide blanc

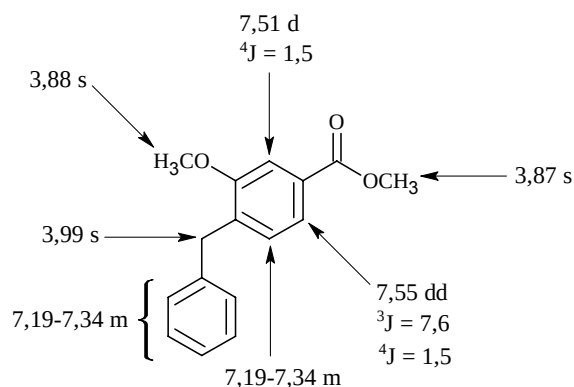
F(°C) : 74-76 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$

PM = 256,30

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1711 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1272 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$; 1237, 1031 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode A₃ : 2-bromo-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle **27**

Solubiliser 2,6 g (9,4 mmol) de 4-chlorophényl-3-méthoxybenzoate de méthyle **21** dans 20 mL d'acide acétique. A 0°C, ajouter goutte à goutte 580 µL de brome. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, ajouter 100 mL d'éther diéthylique et neutraliser la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 fois). Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Solubiliser le résidu d'évaporation (2,8 g) dans 20 mL d'acide acétique A 0°C, ajouter goutte à goutte 290 µL de brome et agiter à température ambiante pendant 2 heures. Suivre le même traitement que celui décrit précédemment.

Rendement : 78%

Solide blanc

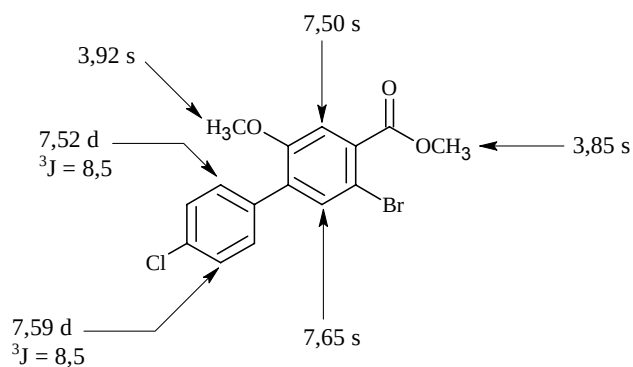
F(°C) : 91-93 (EE)

C₁₅H₁₂BrClO₃

PM = 355,61

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1738 $\nu(\text{C=O})$; 1247 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1093 $\nu(\text{C-Cl})$; 1012 $\nu(\text{C-Br})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode A₄ : 2-bromo-5-méthoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoate de méthyle **31**

Chauffer au reflux pendant une nuit une solution de 850 mg (3,49 mmol) de 3-méthoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoate de méthyle **25**, de 4,9 g (27,53 mmol) de *N*-bromosuccinimide dans 100 mL d'acétonitrile anhydre en présence de 2 g (12,33 mmol) de chlorure de fer (III). Evaporer et reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle. Filtrer et laver le complexe métallique avec de l'acétate d'éthyle. Laver successivement la phase organique réunie avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (3 fois), de l'eau (1 fois) et d'une solution saturée de chlorure de sodium (1 fois). Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol dans les proportions 98:2.

Rendement : 65%

Solide blanc

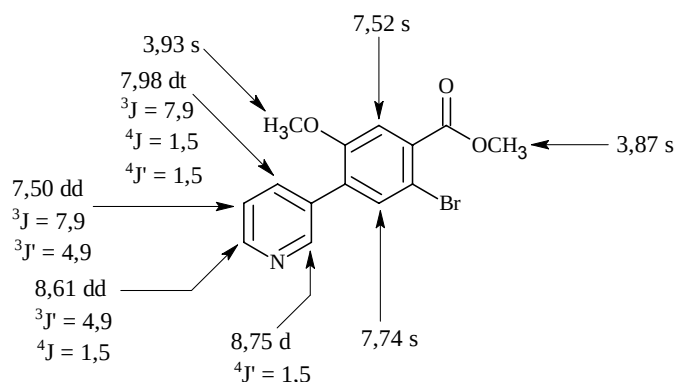
F(°C) : 103-106 (CH₂Cl₂/EtOH)

C₁₄H₁₂BrNO₃

PM = 322,15

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1736 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1218 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$; 1014 $\nu(\text{C}-\text{Br})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode L : 2-acétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle **34**

Dissoudre 4,1 g (12,86 mmol) de 2-bromo-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle **27** dans 40 mL de diméthylsulfoxyde anhydre. Dégazer la solution pendant 30 minutes. Sous azote, à température ambiante, ajouter 72 mg (0,32 mmol) d'acétate de palladium et 263 mg (0,64 mmol) de 1,3-*bis*-(diphénylphosphino)propane. Après 15 minutes d'agitation, ajouter successivement 8,3 mL (64,3 mmol) de *n*-butylvinyléther et 3,6 mL (25,72 mmol) de triéthylamine. Sous azote, chauffer le mélange réactionnel à 100°C pendant une nuit. Après refroidissement, ajouter de l'eau et extraire par de l'éther diéthylique. Laver plusieurs fois les phases organiques réunies à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Dissoudre le résidu dans 10 mL de tétrahydrofurane. Ajouter 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique diluée (4 mL d'eau / 1 mL d'acide chlorhydrique concentré). Agiter le mélange réactionnel pendant deux heures, à température ambiante. Puis, ajouter de l'eau et extraire par de l'éther diéthylique. Laver les phases organiques réunies par de l'eau (jusqu'à pH = 6-7) et par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant tout d'abord par du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et d'éther diéthylique dans les proportions 9:1.

Rendement : 75%

Solide blanc

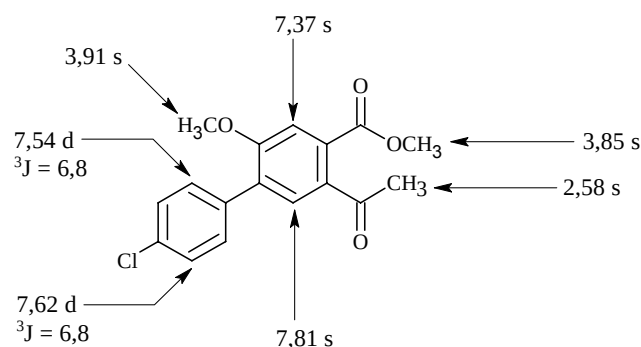
F(°C) : 78-80 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE}$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$

PM = 318,75

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1725, 1673 $\nu(\text{C=O})$; 1276 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1246, 1021 $\nu(\text{C-O}_{\text{ether}})$; 1093 $\nu(\text{C-Cl})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



2.2 / Obtention d'isochromane-1,4-diones

Méthode N₁ : 2-bromoacétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle 41

Dissoudre 540 mg (1,69 mmol) de 2-acétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle 34 dans 12 mL de méthanol. Ajouter successivement 427 mg (2,40 mmol) de *N*-bromosuccinimide et 64,3 mg (0,38 mmol) d'acide *paratoluènesulfonique*. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 3 jours. Filtrer et laver le précipité blanc par du méthanol.

Rendement : 70%

Solide blanc

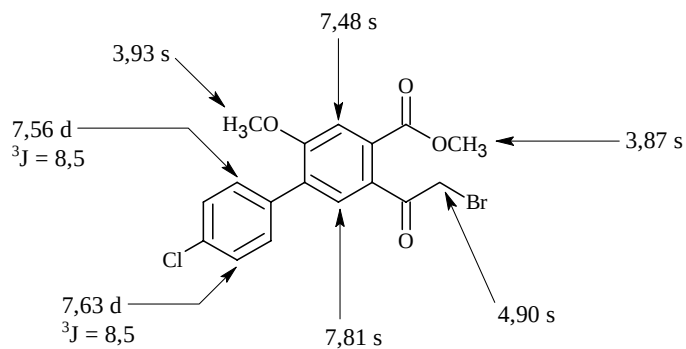
$F(^{\circ}\text{C})$: 163-165 (MeOH)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClO}_4$

PM = 397,65

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1706 $\nu(\text{C=O})$; 1254 $\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$; 1097 $\nu(\text{C-Cl})$; 572 $\nu(\text{C-Br})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



Méthode N₂ : 2-chloroacétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle 42

Dissoudre 500 mg (1,57 mmol) de 2-acétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle 34 dans 11 mL de méthanol. Ajouter successivement 314 mg (2,35 mmol) de *N*-chlorosuccinimide et 59,7 mg (0,31 mmol) d'acide *paratoluènesulfonique*. Agiter le mélange réactionnel à 35°C pendant 3 jours. Filtrer et laver le précipité blanc obtenu par du méthanol.

Rendement : 50%

Solide blanc

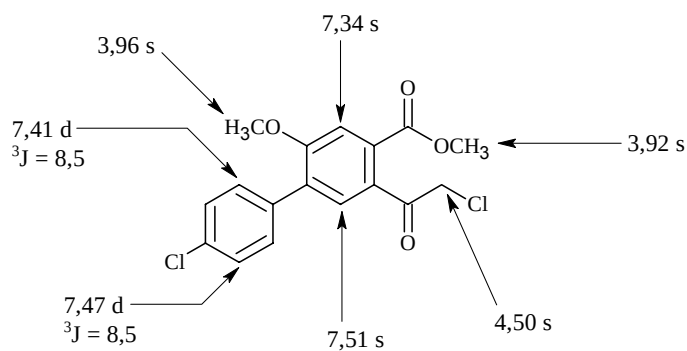
F(°C) : 159-161 (CH₃OH)

C₁₇H₁₄Cl₂O₄

PM = 353,20

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1708 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1286 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$; 1097 $\nu(\text{C}-\text{Cl})$; 572 $\nu(\text{C}-\text{Cl})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode M₁ : 7-méthoxyisochromane-1,4-dione 47

A une suspension de 790 mg (4,07 mmol) de l'acide 2-acétyl-5-méthoxybenzoïque 39 dans 6 mL d'un mélange d'acide acétique et de toluène dans les proportions 1:2, ajouter goutte à goutte 0,21 mL (4,98 mmol) de brome. Agiter le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 nuit. Evaporer les solvants et cristalliser à chaud le résidu dans le toluène. Laisser revenir à température ambiante et filtrer le précipité blanc obtenu.

Rendement : 60%

Solide blanc

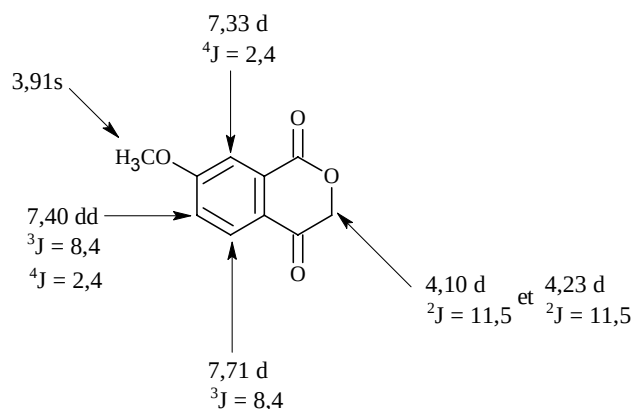
F(°C) : 131-133 (toluène)

C₁₀H₈O₄

PM = 192,17

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1733 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1289 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{lactone}})$; 1245, 1007 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode M₂ : 6-(4-chlorophényl)-7-méthoxyisochromane-1,4-dione 48

Chauffer au reflux une solution de 350 mg (0,88 mmol) de 2-bromoacétyl-4-(4-chlorophényl)-5-méthoxybenzoate de méthyle 41 dans 12 mL d'un mélange d'acétone, d'eau et d'acide chlorhydrique concentré dans les proportions 8:3:1 pendant 1 nuit. Evaporer l'acétone. Après refroidissement, reprendre le résidu à l'éther diéthylique. Laver la phase organique à l'eau jusqu'à pH = 7. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Cristalliser le résidu d'évaporation dans l'éther de pétrole.

Rendement : 94%

Solide blanc

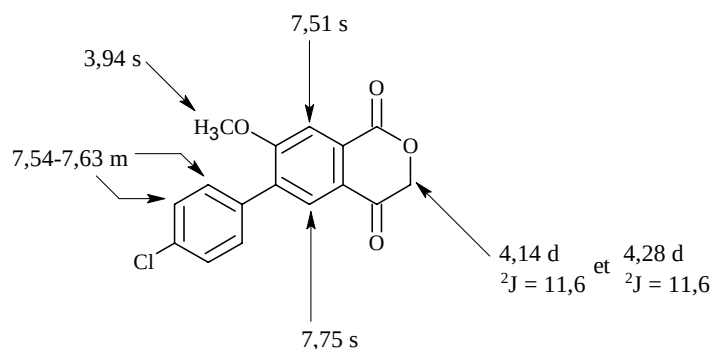
F(°C) : 131-133 (EP)

C₁₆H₁₁ClO₄

PM = 302,71

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1755 $\nu(\text{C=O})$; 1308 $\nu(\text{C-O}_{\text{lactone}})$; 1245, 1028 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$; 1096 $\nu(\text{C-Cl})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



2.3 / Couplage de Knoevenagel

Méthode G₃ : 3-benzylidène-6-(4-chlorophényl)-7-méthoxyisochromane-1,4-dione **53**

Sous azote, à une solution de 425 mg (1,40 mmol) de 6-(4-chlorophényl)-7-méthoxyisochromane-1,4-dione **48** dans 5 mL d'acide acétique, ajouter successivement 157 μ L de benzaldéhyde et 216 mg d'acétate d'ammonium. Chauffer le mélange réactionnel à 90°C pendant 3 heures. Après refroidissement, filtrer et laver le précipité jaune obtenu par de l'eau.

Rendement : 50%

Solide jaune

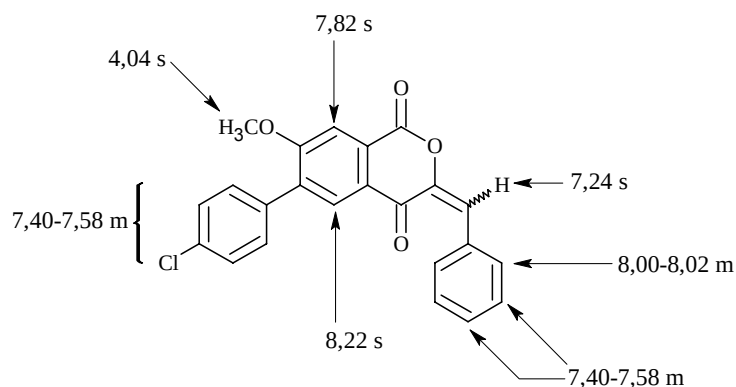
F(°C) : 239-241 (H₂O)

C₂₃H₁₅ClO₄

PM = 390,82

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1741, 1593 $\nu(\text{C=O})$; 1312 $\nu(\text{C-O}_{\text{lactone}})$; 1246, 1026 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$; 1093 $\nu(\text{C-Cl})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



2.4 / Réarrangement intramoléculaire cyclisant

Méthode O : 7-(4-chlorophényl)-2-hydroxy-6-méthoxy-3-phényl -naphto-1,4-quinone **61**

A une suspension de 99 mg (0,25 mmol) de 3-benzylidène-6-(4-chlorophényl)-7-méthoxy-isochroman-1,4-dione **53** dans 5 mL de méthanol anhydre, ajouter à température ambiante 6 mL d'une solution à 30% en poids moléculaire de méthanolate de sodium dans du méthanol. Agiter pendant une heure. Verser lentement le mélange réactionnel dans une solution de 30 mL d'acide chlorhydrique 1M préalablement refroidie à 0°C. Filtrer et laver à l'eau froide le précipité orange obtenu. Recristalliser dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane.

Rendement : 20%

Solide orange

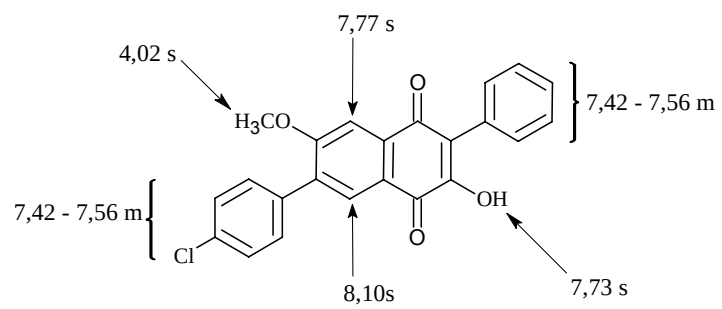
F(°C) : 290-292 (CH₂Cl₂/Hex)

C₂₃H₁₅ClO₄

PM = 390,82

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3323 $\nu(\text{OH})$; 1652, 1585 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1328, 1234 $\nu(\text{C}-\text{OH})$; 1092 $\nu(\text{C}-\text{Cl})$.

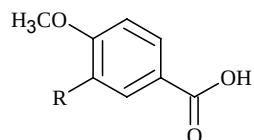
RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz)



II / CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

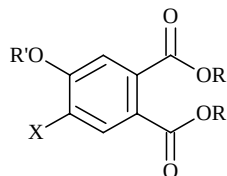
1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indane-1,3-dione

Tableau I : Acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position 3



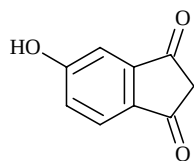
N°	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
1	-Br	C ₈ H ₇ BrO ₃ 231,04	A ₁ 88	213-216 CH ₂ Cl ₂	Solide blanc
2		C ₁₄ H ₁₂ O ₃ 228,24	B ₁ 91	216-219 EE	Solide blanc

Tableau II : Acides et esters phtaliques



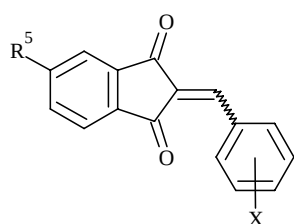
N°	-R	-X	-R'	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
3	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	C ₁₂ H ₁₄ O ₅ 238,24	D ₁ 80	47-49 EP	Solide blanc
4	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ O ₅ 252,26	E ₁ 85		Huile orange
5	-H	-H	-CH ₃	C ₉ H ₈ O ₅ 196,16	F 96	157-159 AcOEt	Solide crème
6	-H	-Br	-H	C ₈ H ₅ BrO ₅ 261,03	A ₁ 40	174-176 CH ₂ Cl ₂	Solide beige

Tableau III : 5-Hydroxyindane-1,3-dione



N°	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
7	C ₉ H ₆ O ₃ 162,14	C 52	171-173 EE	Solide orange

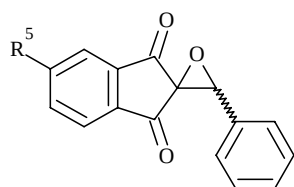
Tableau IV : Dérivés de 2-benzylidèneindane-1,3-diones



N°	-X	-R ⁵	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
8	-H	-H	C ₁₆ H ₁₀ O ₂ 234,25	G ₁ 51	151-153 ^{53a} CH ₂ Cl ₂	Solide jaune
9	-H	-OH	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ 250,25	G ₂ 64	Décomp. > 200°C CH ₂ Cl ₂ /EE	Solide jaune
10	4-Cl	-OH	C ₁₆ H ₉ ClO ₃ 284,70	G ₂ 64	244-246 CH ₂ Cl ₂	Solide jaune

^{53a} : Lit. 151-152°C (acide acétique glacial)

Tableau V : Dérivés de 3-phénylspro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-diones

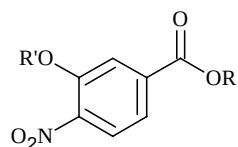


N°	-R ⁵	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
11	-H	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ 250,25	H 93	142-144 ⁵⁴ H ₂ O	Solide jaune pâle
12	-OH	C ₁₆ H ₁₀ O ₄ 266,25	H 65		Solide orange

⁵⁴ : Lit. 158°C (AcOEt)

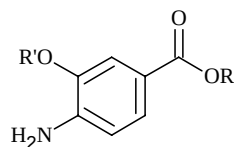
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'isochromane-1,4-dione

Tableau VI : Dérivés d'acides 4-nitrobenzoïques



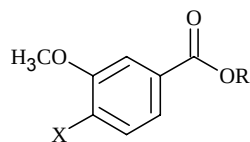
N°	-R	-R'	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
13	-CH ₃	-H	C ₈ H ₇ NO ₅ 197,15	D ₂ 97	86-88 AcOEt	Solide jaune
15	-CH ₃	-CH ₃	C ₉ H ₉ NO ₅ 211,17	E ₂ 85	88-90 AcOEt	Solide jaune
16	-H	-CH ₃	C ₈ H ₇ NO ₅ 197,15	F 98	227-229 AcOEt	Solide blanc

Tableau VII : Dérivés d'acides 4-aminobenzoïques



N°	-R	-R'	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
14	-CH ₃	-H	C ₈ H ₉ NO ₃ 167,16	J 93	183-185 AcOEt	Solide beige pâle
17	-H	-CH ₃	C ₈ H ₉ NO ₃ 167,16	J 99	116-118 EI/EP	Solide blanc

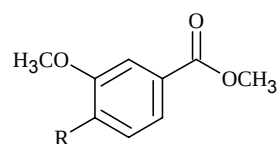
Tableau VIII : Dérivés d'halogénures d'aryle ou de benzyle



N°	-R	-X	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
18	-H	-I	C ₈ H ₇ IO ₃ 278,04	K 60	170-172 AcOEt	Solide orange
19	-CH ₃	-I	C ₉ H ₉ IO ₃ 292,07	D ₂ 90	50-52 CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide blanc
20	-CH ₃	-CH ₂ Br	C ₁₀ H ₁₁ BrO ₃ 259,10	A ₂ 75	78-80 ⁷⁰ EE	Solide blanc

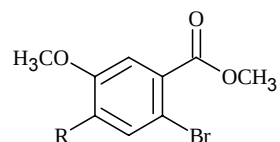
⁷⁰ : Lit. 73-75°C (H₂O)

Tableau IX : 3-Méthoxybenzoates de méthyle arylés ou benzylés en position 4



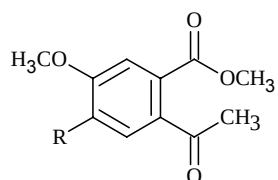
N°	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
21		C ₁₅ H ₁₃ ClO ₃ 276,72	B ₂ 78	90-92 CH ₂ Cl ₂	Solide blanc
22		C ₁₅ H ₁₃ ClO ₃ 276,72	B ₃ 83		Huile incolore
23		C ₁₅ H ₁₃ FO ₃ 260,26	B ₃ 84		Huile incolore
24		C ₁₆ H ₁₃ F ₃ O ₃ 310,27	B ₃ 78		Huile orange
25		C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ 243,26	B ₃ 71	119-122 CH ₂ Cl ₂ /EtOH	Solide blanc
26		C ₁₆ H ₁₆ O ₃ 256,30	B ₄ 74	74-76 CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide blanc

Tableau X : Dérivés de 2-bromo-5-méthoxybenzoates de méthyle



N°	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
27		C ₁₅ H ₁₂ BrClO ₃ 355,61	A ₃ 78	91-93 EE	Solide blanc
28		C ₁₅ H ₁₂ BrClO ₃ 355,61	A ₃ 99 (brut)		Huile beige
29		C ₁₅ H ₁₂ BrFO ₃ 339,16	A ₃ 92 (brut)		Huile jaune pâle
30		C ₁₆ H ₁₂ BrF ₃ O ₃ 389,16	A ₃ 94	83-85 EE	Solide blanc
31		C ₁₄ H ₁₂ BrNO ₃ 322,15	A ₄ 65	103-106 CH ₂ Cl ₂ /EtOH	Solide blanc
32		C ₁₆ H ₁₅ BrO ₃ 335,19	A ₃ 75	89-92 CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide blanc

Tableau XI : Dérivés de 2-acétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle



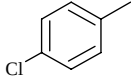
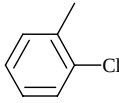
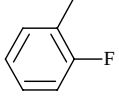
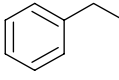
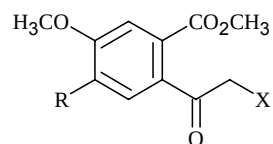
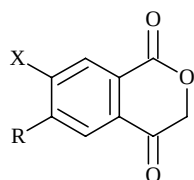
N°	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
33	-H	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ 208,21	L 70	50-52 CH ₂ Cl ₂	Solide blanc
34		C ₁₇ H ₁₅ ClO ₄ 318,75	L 75	78-80 CH ₂ Cl ₂ /EE	Solide blanc
35		C ₁₇ H ₁₅ ClO ₄ 318,75	L 55		Huile jaune
36		C ₁₇ H ₁₅ FO ₄ 302,30	L 76	66-68 CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide blanc
37		C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ 285,29	L 35	80-82 CH ₂ Cl ₂ /EtOH	Solide blanc
38		C ₁₈ H ₁₈ O ₄ 298,33	L 59	101-103 AcOEt/cHex	Solide blanc

Tableau XII : Dérivés de 2-halogénoacétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle



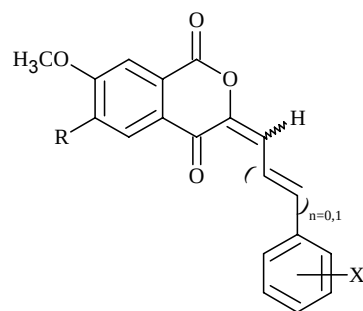
N°	-X	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
41	-Br		C ₁₇ H ₁₄ BrClO ₄ 397,65	N ₁ 70	163-165 MeOH	Solide blanc
42	-Cl		C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ O ₄ 353,20	N ₂ 50	159-161 MeOH	Solide blanc
43	-Br		C ₁₇ H ₁₄ BrClO ₄ 397,65	N ₁ 98 (brut)		Solide blanc
44	-Br		C ₁₇ H ₁₄ BrFO ₄ 381,19	N ₁ 99 (brut)		Solide blanc
45	-Br		C ₁₈ H ₁₇ BrO ₄ 377,23	N ₂ 47	92-95 MeOH	Solide blanc

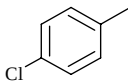
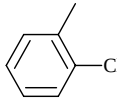
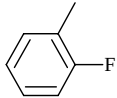
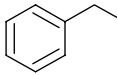
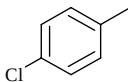
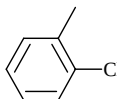
Tableau XIII : Dérivés d'isochromane-1,4-diones



N°	-R	-X	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
46	-H	-H	C ₉ H ₆ O ₃ 162,14	M ₁ 70	121-123 Toluène	Solide blanc
47	-H	-OCH ₃	C ₁₀ H ₈ O ₄ 192,17	M ₁ 60	131-133 Toluène	Solide blanc
48		-OCH ₃	C ₁₆ H ₁₁ ClO ₄ 302,71	M ₂ 94	178-180 EP	Solide blanc
49		-OCH ₃	C ₁₆ H ₁₁ ClO ₄ 302,71	M ₂ 100	147-149 EP	Solide blanc
50		-OCH ₃	C ₁₆ H ₁₁ FO ₄ 286,25	M ₂ 98	132-134 EP	Solide blanc
51		-OCH ₃	C ₁₇ H ₁₄ O ₄ 282,29	M ₂ 100		Pâte beige

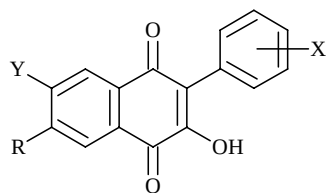
Tableau XIV : Dérivés de 3-benzylidèneisochromane-1,4-diones

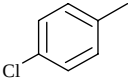
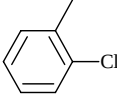
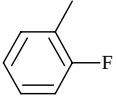
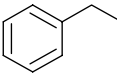


N°	n	-X	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
52	0	-4-Cl	-H	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄ 314,72	G ₃ 59	203-205 H ₂ O	314,0 (M, 63) 286,0 (M, 100)	Solide jaune
53	0	-H		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₄ 390,82	G ₃ 50	239-241 H ₂ O	390,1 (M, 100)	Solide jaune
54	0	-H		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₄ 390,82	G ₃ 40	189-191 H ₂ O	389,8 (M-1, 58) 388,0 (M-3, 100)	Solide jaune
55	0	-H		C ₂₃ H ₁₅ FO ₄ 374,36	G ₃ 50	203-205 H ₂ O	375,1 (M+1, 100)	Solide jaune
56	0	-H		C ₂₄ H ₁₈ O ₄ 370,40	G ₃ 55	190-192 H ₂ O	371,2 (M+1, 100)	Solide jaune
57	1	-4-F		C ₂₅ H ₁₆ ClFO ₄ 434,84	G ₃ 44	249-251 H ₂ O	416,4 (M, 100) 434,4 (M, 23)	Solide orange
58	1	-4-F		C ₂₅ H ₁₆ ClFO ₄ 434,84	G ₃ 45	235-237 H ₂ O	416,4 (M, 100) 434,4 (M, 23)	Solide jaune

3 / Dérivés de 3-aryl-2-hydroxynaphto-1-4-quinones

Tableau XV :



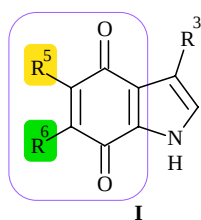
N°	-X	-Y	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
59	-H	H	H	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ 250,25	I 80	143-145 ⁵² H ₂ O	249,7 (M-1, 100)	Solide orange
60	-4-Cl	-OMe	-H	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₄ 314,72	O 25	198-200 THF/Hex	314,0 (M, 36) 279,0 (M, 100)	Solide rouge
61	-H	-OMe		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₄ 390,82	O 20	290-292 CH ₂ Cl ₂ /Hex	391,7 (M+1, 100)	Solide orange
62	-H	-OMe		C ₂₃ H ₁₅ ClO ₄ 390,82	O 25	236-238 CH ₂ Cl ₂ /Hex	389,9 (M-1, 44) 388,0 (M-3, 100)	Solide orange
63	-H	-OMe		C ₂₃ H ₁₅ FO ₄ 374,37	O 20	282-284 CH ₂ Cl ₂ /Hex	375,4 (M+1, 100)	Solide orange
64	-H	-OMe		C ₂₄ H ₁₈ O ₄ 370,40	O 20	182-184 EtOH	371,2 (M+1, 100)	Solide orange

⁵² : Lit. 146-147°C (H₂O)

SERIE INDOLEQUINONIQUE PARTIE THEORIQUE

A / APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE ET ANALYSE RÉTROSYNTHÉTIQUE

Ce chapitre décrit les travaux de synthèse mis en œuvre pour l'accès aux dérivés indolequinoniques de structure générale I (schéma 2).



$R^3 = H, CH_3$

R^5 = aminobenzyle, aminophényle
2-,3-, ou 4-*N*-méthylaminopyridyle

si $R^5 = H, CH_3$

$R^6 = H, CH_3$

et

si R^6 } aminobenzyle, aminophényle
2-,3-, ou 4-*N*-méthylaminopyridyle

Schéma 1

Plusieurs voies d'accès ont été retenues pour synthétiser les dérivés 5- ou 6- (hétéro)arylaminoindolequinones I.

Ces molécules peuvent être formées soit à partir de benzaldéhydes *via* des 2,β-dinitrostyrènes par cyclisation réductrice, puis oxydation et amination (voie des indoles) ou soit à partir du 2,5-diméthoxytoluène *via* la 2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinone par amination et cyclisation de Heck (voie des benzoquinones) (schéma 2, p108).

Les (hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones **I** peuvent être obtenues :

exclusivement en C⁵ à partir de l'indole-4,7-quinone non substituée sur l'azote indolique ;⁷⁵
majoritairement en C⁶ à partir de la 1-tosylindole-4,7-quinone.⁷⁵

Les indolequinones aminées **I** en position 5 peuvent également être formées par substitution du groupement méthoxylé de la 5-méthoxyindolequinone par une amine.⁷⁵

⁷⁵ Y.A. Jackson *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3543-3545

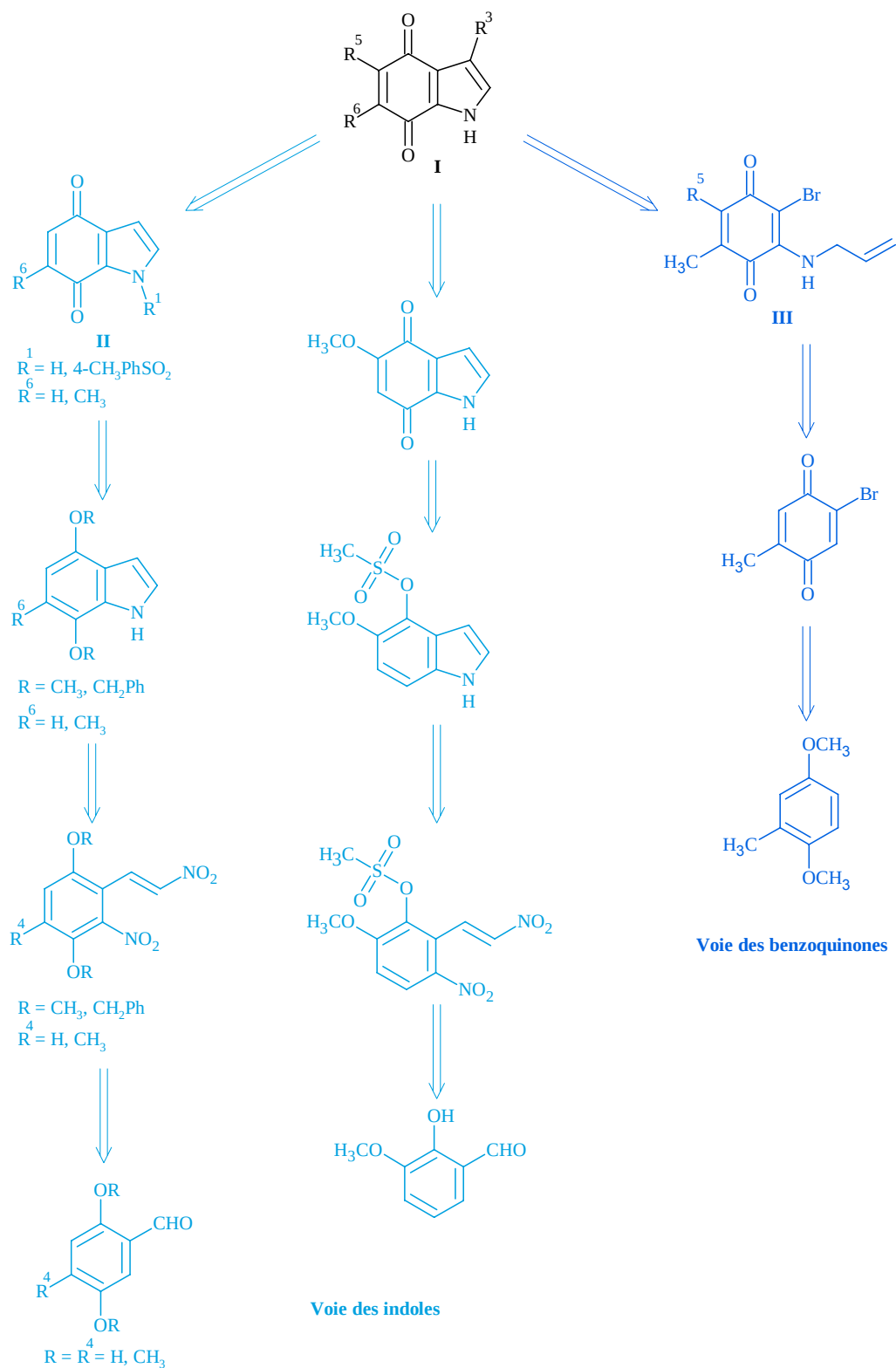


Schéma 2

I / Synthèse par cyclisation réductrice des 2-β-dinitrostyrènes

Les stratégies d'accès aux indoles sont nombreuses et très variées.⁷⁶ D'après la littérature, la synthèse par cyclisation réductrice des 2-β-dinitrostyrènes reste la méthode de choix pour accéder à nos dérivés indoliques. La suite de la séquence réactionnelle permettant d'accéder aux composés finaux sera amplement décrite dans les travaux réalisés.

1 / Synthèse en présence de fer

Des alkoxyindoles ont été préparés par A.K. Sinhababu *et al.*⁷⁷ à partir des 2-β-dinitrostyrènes dans un mélange biphasique d'acide acétique et d'un solvant apolaire en présence d'un excès de fer et d'une quantité équimolaire de gel de silice (schéma 3).

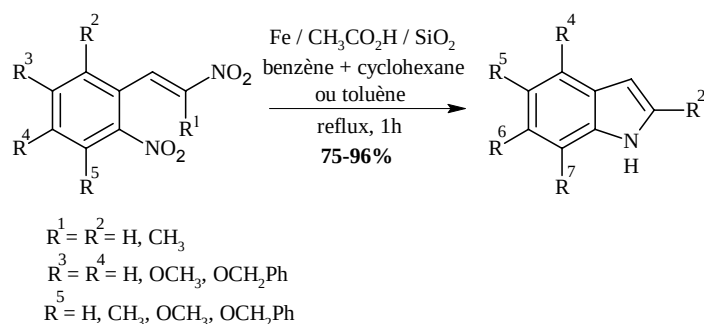


Schéma 3

D'après A.K. Sinhababu *et al.*, la présence de gel de silice dans un solvant apolaire minimiserait les interactions entre les espèces apolaires et les espèces polaires formées, favorisant la diminution de produits secondaires générés (polymères) lors de la réaction.

Cette méthode a été reprise dans les années 1990 par Y. Fukuyama *et al.*⁷⁸ pour synthétiser de nouveaux antimicrobiens à structure indolequinonique testés contre des germes impliqués dans certaines infections (intoxications alimentaires).

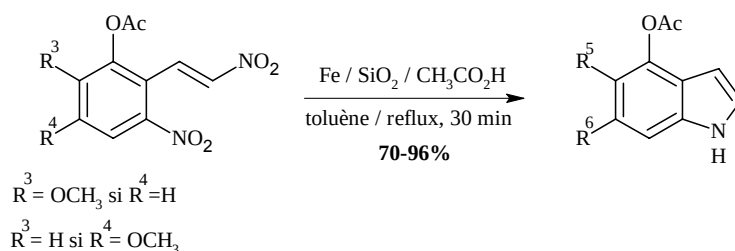


Schéma 4

Cette méthode peut être également réalisée sans l'utilisation de gel de silice. H.J. Knölker *et al.*⁷⁹ ont obtenu le 4,7-dibenzyloxyindole à partir du 3,6-dibenzyloxy-2,β-

⁷⁶ (a) R.J. Sundberg, *Academic Press*, **1996** ; (b) G.W Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 1045-1075

⁷⁷ A.K. Sinhababu *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48(19), 3347-3349

⁷⁸ Y. Fukuyama *et al.*, *Tetrahedron*, **1998**, 54(34), 10007-10016

⁷⁹ H.J. Knölker *et al.*, *Synlett*, **1993**, 755-757

dinitrostyrène en opérant dans l'acide acétique en présence de fer au reflux de l'éthanol (schéma 5).

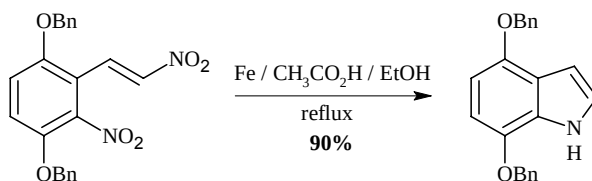


Schéma 5

2 / Synthèse en présence de palladium sur charbon

La synthèse décrite par H.D. Hollis Showalter *et al.*⁸⁰ consiste à traiter le 3,6-diméthoxy-2,β-dinitrostyrène par hydrogénation sous haute pression dans une solution aqueuse de tétrahydrofurane, en présence d'acide acétique et d'une quantité catalytique d'hydroxyde de palladium sur charbon (schéma 6).

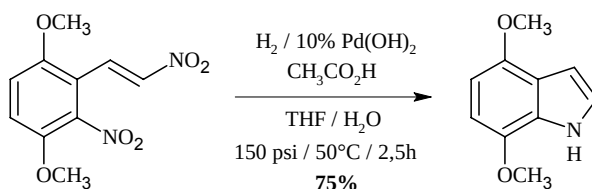


Schéma 6

L'utilisation d'une pression égale à 150 psi permet une consommation totale du produit de départ pour fournir l'indole désiré avec un bon rendement.

Une autre méthode développée par S. Rajeswari *et al.*,⁸¹ met en jeu un mélange hétérogène de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium employé comme source d'hydrogène dans l'éthanol. Contrairement à celle décrite précédemment, l'hydrogénation catalytique des 2,β-dinitrostyrènes présente l'avantage d'accéder à une variété de composés indoliques sans utiliser des conditions extrêmes qui pourraient décomposer la molécule de départ (schéma 7, p111).

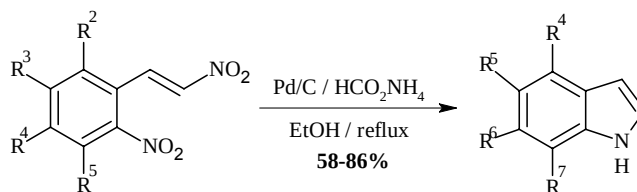


Schéma 7

⁸⁰ H.D. Hollis Showalter *et al.*, *G. Org. Proc. Int.*, **1992**, 484-488

⁸¹ S. Rajeswari *et al.*, *Heterocycles*, **1989**, 29, 415-418

D'après la littérature,⁸² l'intermédiaire clé de la réaction de cyclisation des 2,β-dinitrostyrènes serait une diamine. La tautomérisation de ce composé en une *ortho*aminophényléthylimine permettrait de fournir deux composés :

une 2-aminoindoline qui subirait une aromatisation avec dégagement d'ammoniac ;
une *ortho*aminophénylacétaldéhyde qui se cycliserait avec libération d'eau ;

permettant à chacun d'eux d'obtenir le dérivé indolique souhaité (schéma 8).

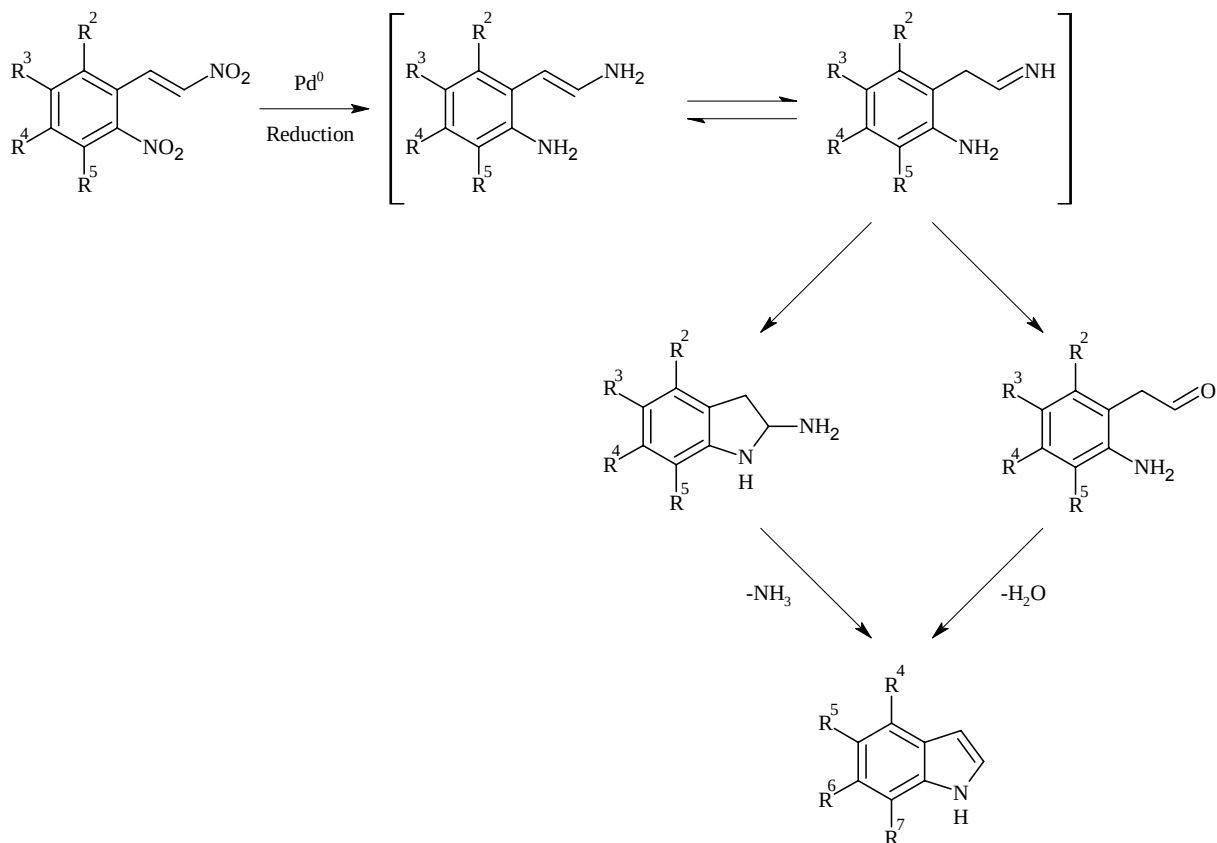


Schéma 8

II / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones

Hegedus *et al.*,⁸³ ont utilisé une stratégie de synthèse consistant à cycliser des *N*-allyl-2-bromoanilines en indoles selon une arylation de **Heck** intramoléculaire (schéma 9).

⁸² W.J. Houlihan, *Indoles Part 1, in the chemistry of heterocyclic compounds*, **1972**, 479-484

⁸³ L.S. Hegedus *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5800-5807

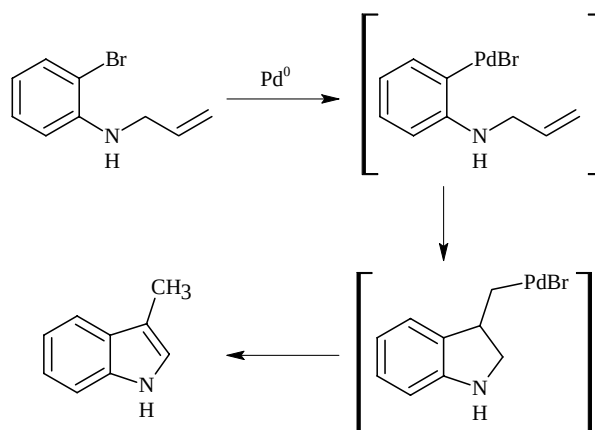


Schéma 9

L'utilisation du couple acétate de palladium et tri-*o*-tolylphosphine, en présence de triéthylamine, permet la formation d'une indoline comportant une chaîne exocyclique qui s'isomérisé ensuite en 3-méthylindole.

La poursuite de leurs travaux a consisté à transposé cette méthode sur les *N*-allyl-2-bromobenzoquinones. Les conditions générales de la réaction de Heck intramoléculaire (acétate de palladium / tri-*o*-tolylphosphine / triéthylamine / acétonitrile) sont appliquées à ces composés, en modifiant toutefois la quantité du catalyseur et la température afin d'optimiser les rendements (schéma 10).⁸⁴

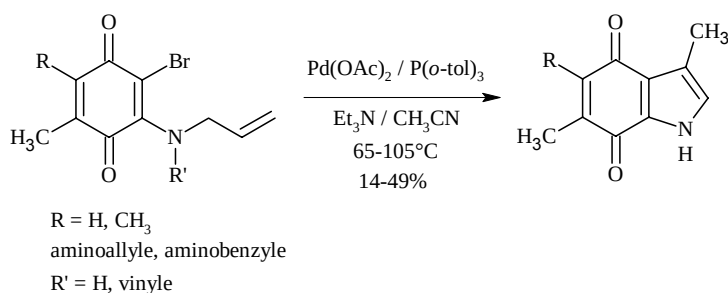


Schéma 10

Les rendements assez modestes sont dus à l'instabilité des produits de départ et des intermédiaires, mais aussi à la formation d'un produit secondaire, une quinoléinequinone (lorsque R = aminobenzyle, aminoallyle).

⁸⁴ L.S. Hegedus *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4282-4288

A l'inverse, la méthode utilisant des composés à structure 4-acétoxy-2-(*N*-allylamino)-3-bromo-6-méthylacétate de phényle donne de très bons résultats en terme de rendements et de sélectivités (schéma 11).

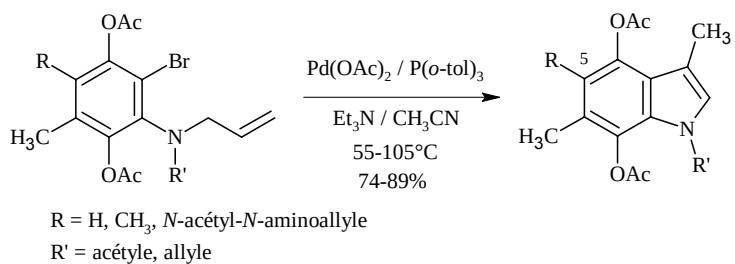


Schéma 11

Malgré les faibles rendements de la cyclisation des allylaminobenzoquinones, cette synthèse pourrait être une alternative pour accéder rapidement aux indolequinones aminées en position 5.

B / TRAVAUX RÉALISÉS

I / Synthèse par cyclisation réductrice des 2,β-dinitrostyrènes

1 / Voie des 2,5-dialkoxybenzaldéhydes

Nous avons utilisé cette voie pour accéder aux 5 et 6 aminoindole-4,7-quinones **I** non substituées sur le cycle pyrrole à partir des intermédiaires 4,7-dialkoxyindoles. Ces derniers composés peuvent être synthétisés à partir du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde commercial et du 2,5-dibenzyloxybenzaldéhyde issu du 2,5-dihydroxybenzaldéhyde commercial selon la rétrosynthèse décrite précédemment (cf p108).

1.1 / Obtention du 2,5-dibenzyloxybenzaldéhyde : Méthode E₃

La benzylation des deux fonctions hydroxyles de l'aldéhyde commercial a été réalisée par le bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium, au reflux de l'acétone (schéma 12).⁷⁵

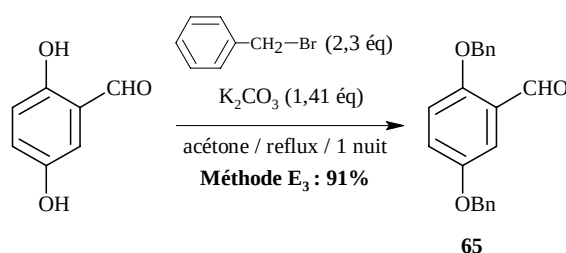


Schéma 12

La protection des deux groupements hydroxylés permettra de réaliser ultérieurement la réaction de cyclisation réductrice selon la méthode de A.K. Sinhababu et al.⁷⁷

1.2 / Nitration : Méthode P₁

A 0°C, les 2,5-dialkoxybenzaldéhydes sont nitrés en position 3 en utilisant une solution d'acide nitrique concentrée (68%).⁷⁶ Dans ces conditions, après 30 minutes d'agitation, nous n'avons pas observé d'évolution de la réaction. Nous avons alors décidé de poursuivre la réaction à température ambiante.⁷⁷ Au bout d'une nuit et après traitement, nous avons isolé un mélange brut composé de trois produits, à savoir l'aldéhyde non nitré, les isomères 2-et 4-nitrobenzaldéhydes dans les proportions 16:3:1. La réactivité de l'acide nitrique semble être à l'origine de la conversion incomplète des aldéhydes de départ.

⁷⁵ F. Mu et al., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1670-1682

⁷⁶ L. Rubenstein, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 1998-2004

⁷⁷ V. Bénéteau et al., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 2673-2676

Par le même procédé, en utilisant de l'acide nitrique fumant, nous avons isolé simultanément les composés 2- et 4-nitrobenzaldéhydes correspondants **67a-68a** et **67b-68b** (schéma 13, tableau I).

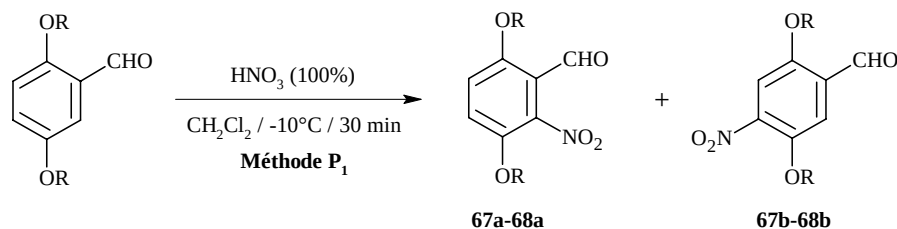
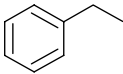


Schéma 13

Tableau I

N°	R	Rdt (%)
67a	-CH ₃	79
67b		17
68a		74
68b		13

1.3 / Réaction de Henry : Méthode Q₁

La réaction de Henry⁷⁸ effectuée sur les 2-nitrobenzaldéhydes **67a-68a** par le nitrométhane, en présence d'acétate d'ammonium conduit, *via* la déshydratation des intermédiaires nitroaldols non isolés, aux dérivés 2,β-dinitrostyrènes **72-73** attendus (schéma 14, tableau II, p116).

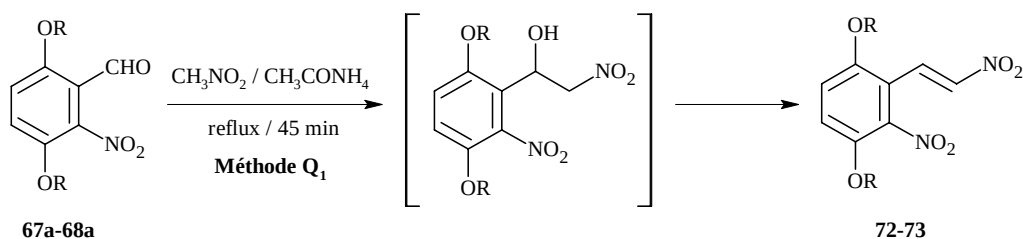
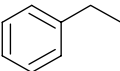


Schéma 14

⁷⁸ F.A. Luzzio, *Tetrahedron*, **2001**, 57(6), 915-945

Tableau II

N°	R	Rdt (%)
72	-CH ₃	74
73		47

1.4 / Obtention des 4,7-dialkoxyindoles

Les 3,6-dialkoxy-2,β-dinitrostyrènes **72-73** subissent ensuite une cyclisation réductrice, soit par action de formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon au reflux de l'éthanol (**méthode R₁**) pour donner le 4,7-diméthoxyindole **76**;⁸¹ soit par action du fer en présence de gel de silice dans un mélange de toluène et d'acide acétique (**méthode R₂**),⁷⁷ pour fournir le 4,7-dibenzyloxyindole **77**. Les temps de réaction sont relativement courts afin d'éviter la dégradation du milieu réactionnel (schéma 15, tableau III).

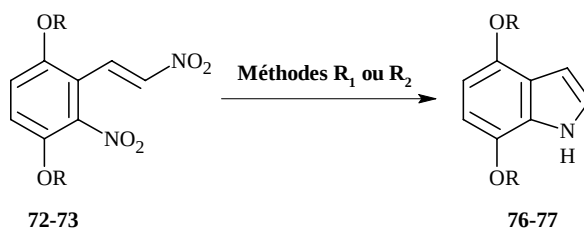
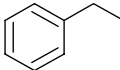


Schéma 15

Tableau III

N°	R	Conditions opératoires	Méthode Rdt (%)
76	-CH ₃	Pd/C / HCO ₂ NH ₄ / EtOH reflux / 15 min	R ₁ 60
77		Fe / SiO ₂ / CH ₃ CO ₂ H / Toluène reflux / 45 min	R ₂ 44

Le 4,7-dibenzyloxyindole **77** ayant été isolé qu'une seule fois et en faible quantité, nous avons décidé de poursuivre la suite de la séquence réactionnelle avec le 4,7-diméthoxyindole.

1.5 / Oxydation

La préparation des indolequinones non aminées à partir du 4,7-diméthoxyindole **76** est décrite ci-dessous.

D'après la littérature, la réaction de déméthylation oxydante du 4,7-diméthoxyindole, avec le nitrate de cérium(IV) et d'ammonium,⁷⁹ nécessite une protection temporaire de l'azote indolique par un groupement éthyloxycarbonyl⁸⁰ ou tertbutyloxycarbonyl.⁸⁷ En effet, notre premier essai sur le 4,7-diméthoxyindole **76** s'est soldé par un échec : ce composé se décompose rapidement lors de l'ajout du CAN dans le milieu réactionnel, vraisemblablement du fait de l'instabilité de l'indole non substitué en position 1 (schéma 16).

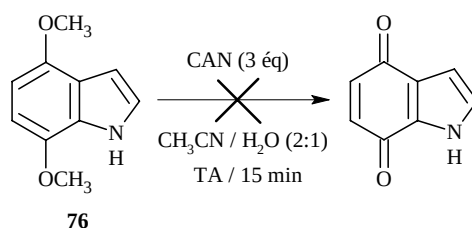


Schéma 16

Nous avons alors protégé momentanément l'azote indolique. La réaction s'effectue en deux temps : le sel de sodium du 4,7-diméthoxyindole **76** est formé en position 1 par action de l'hydruide de sodium dans le diméthylformamide anhydre ; puis, cet intermédiaire réagit ensuite avec les différents réactifs halogénés pour fournir les dérivés indoliques *N*-substitués **79-82**. Ces derniers composés subissent ensuite une réaction de déméthylation oxydante selon la même méthode décrite précédemment.

Ainsi, la 1-tosylindole-4,7-quinone **87** a été obtenue avec un rendement satisfaisant. Par contre, les dérivés indolequinones **85-86** en série *N*-alkyloxycarbonyl ont été isolés avec un faible rendement. Enfin, le composé indolique *N*-benzylé **79** s'est décomposé rapidement au contact du CAN (schéma 17, tableau IV p118).

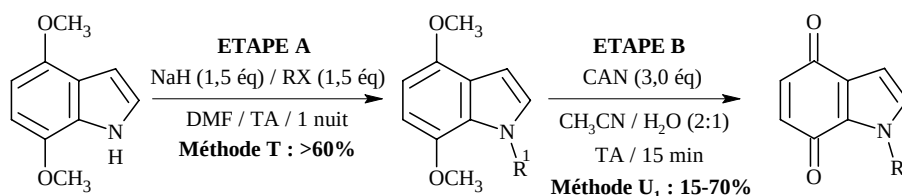
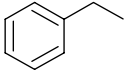
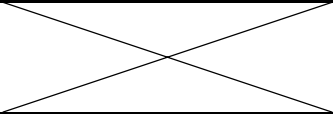
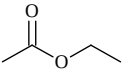
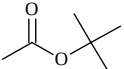
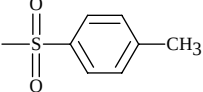


Schéma 17

Tableau IV

⁷⁹ Y. Tanoue *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61(6), 2039-2045

⁸⁰ M. Cherif *et al.*, *Heterocycles*, **1992**, 34(9), 1749-1758

R ¹	ETAPE A		ETAPE B	
	N	Méthode T Rdt (%)	N°	Méthode U ₁ Rdt (%)
	79	60		
	80	quantitatif	85	15
	81	88	86	15
	82	quantitatif	87	70

La réaction de déméthylation oxydante par le CAN procède selon un mécanisme de transfert électronique (schéma 18).⁸⁹

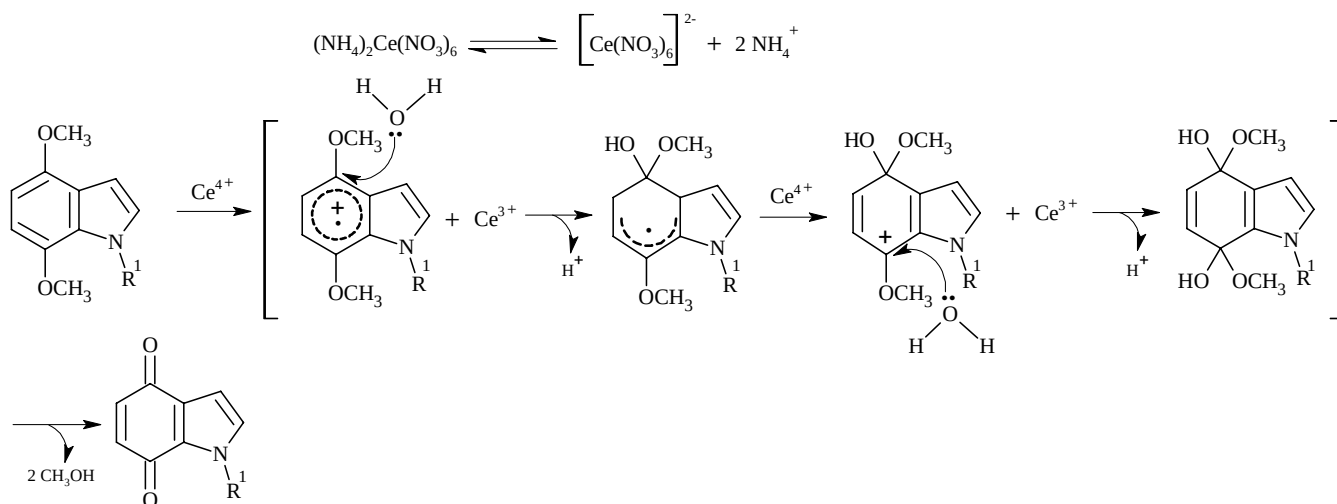


Schéma 18

Une autre essai appliqué sur le 1-*tert*butyloxycarbonyl-4,7-diméthoxyindole **81**, utilisant le couple CAN / acide *N*-oxyde-2,6-pyridinedicarboxylique, n'a pas permis d'obtenir le dérivé indolequinone **86** désiré (schéma 19).⁸¹

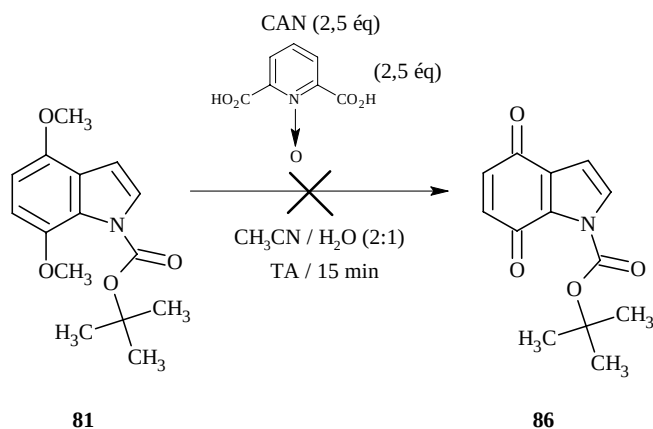


Schéma 19

Nous avons alors expérimenté une méthode récente utilisant le *bis*(trifluoroacétate)iode (III) de phényle comme agent oxydant.⁸² La réaction de déméthylation oxydante réalisée sur le composé **81** a été effectuée dans une solution aqueuse d'acétonitrile sous atmosphère inerte à -5°C (schéma 20). Nous avons pu ainsi isoler l'indolequinone **86** correspondante avec un rendement satisfaisant.

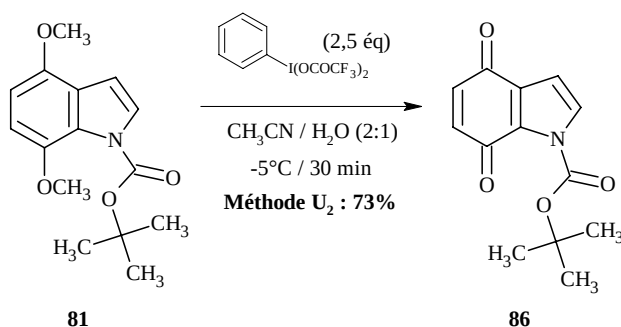


Schéma 20

La réaction débute par une attaque nucléophile du dérivé 4,7-diméthoxyindole sur l'atome d'iode trivalent, libérant de l'acide trifluoroacétique. La suite de la séquence réactionnelle reste similaire à celle avec le CAN (schéma 21).

⁸¹ (a) L. Syper, *Synthesis*, **1979**, 521-522 ; (b) Y. Kitahara *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33(5), 2122-2128

⁸² H. Tohma *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6899-6902

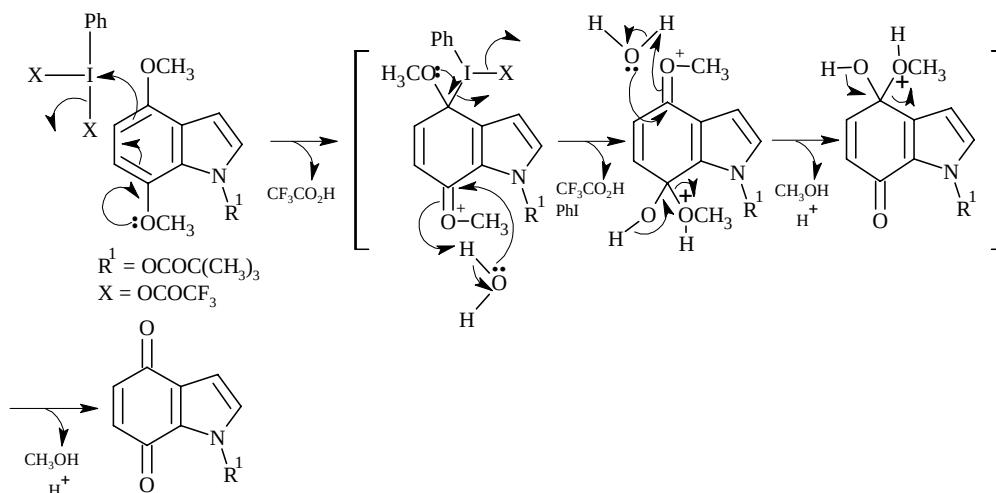


Schéma 21

La fonction *tert*butyloxycarbonyl du composé **86** est ensuite libérée par action de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante. L'indole-4,7-quinone **88**⁹⁰ est ainsi obtenu avec un rendement de 81% (schéma 22).

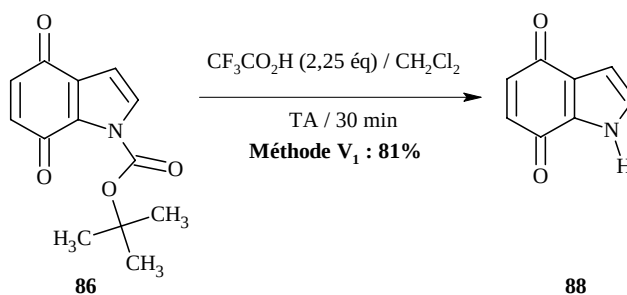


Schéma 22

1.6 / Accès aux 5- et 6-(hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones

1.6.1 / Amination selon une réaction de Michael

- A partir de l'indole-4,7-quinone non substituée sur l'azote **88**

Les premiers essais de condensation des amines ont été réalisés selon la procédure mise en œuvre par Y.A. Jackson *et al.*,⁷⁵ sur l'indolequinone **88** au reflux du benzène (schéma 23). Cependant, que ce soit avec la benzylamine décrite dans la publication ou avec la pyridin-4-ylméthanamine, les réactions se sont soldées par des échecs (formation d'une faible quantité d'un mélange de 5- et 6-(hétéro)arylaminoindolequinones non séparables).

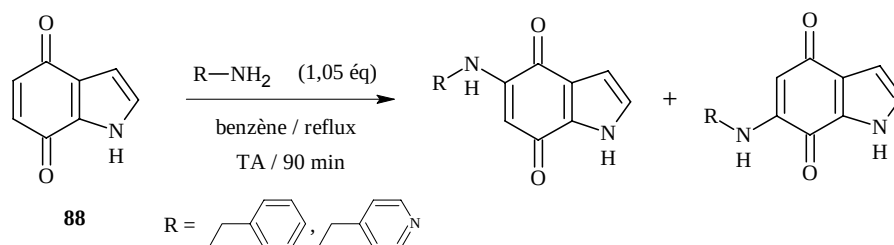


Schéma 23

La réaction d'amination a alors été effectuée selon la méthode décrite par H.J Knölker *et al.*,⁸³ dans le méthanol à température ambiante. Cependant, nous avons une nouvelle fois isolé un mélange d'isomères 5- et 6-(hétéro)arylaminoindolequinones non séparables (schéma 24).

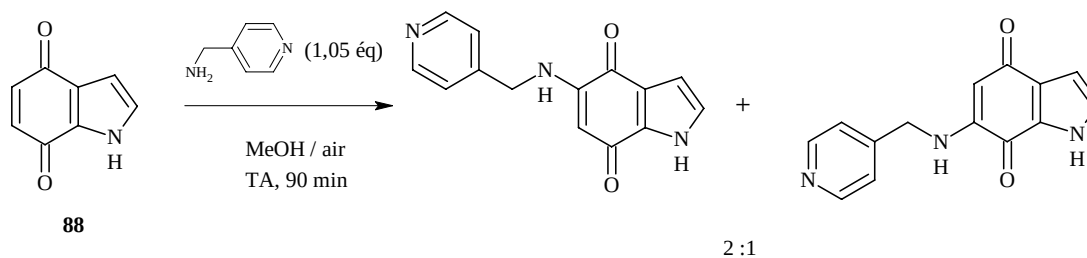


Schéma 24

➤ A partir des indoles *N*-(R¹)-substituées

Un essai a été tenté avec la méthode de E.D. Edstrom *et al.*,⁸⁴ utilisant l'acétate de cuivre. Ce réactif a pour rôle de réoxyder l'intermédiaire dihydroxyquinone.⁸⁵ La réaction a été réalisée sur la 1-méthylindole-4,7-quinone **84** qui est obtenue en deux étapes après *N*-méthylation (**méthode T**) et oxydation (**méthode U₂**). Cependant, le résultat de la réaction d'amination a conduit une nouvelle fois au même mélange d'isomères (schéma 25).

⁸³ H.J. Knölker *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8267-8270

⁸⁴ E.D Edstrom *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(39), 7039-7042

⁸⁵ R. Baltzly *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70(2), 861-862

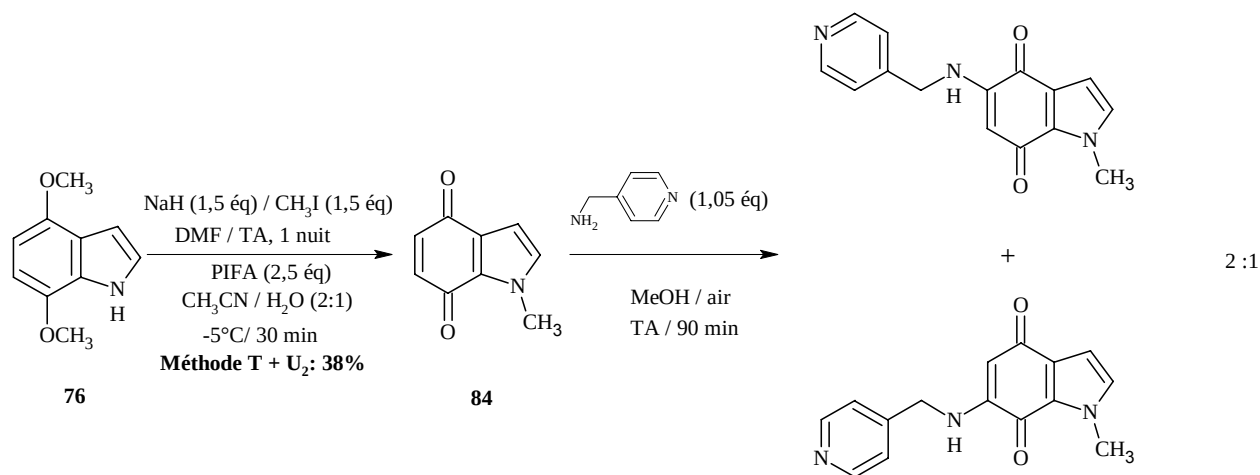


Schéma 25

En parallèle aux essais d'amination effectués à la position 5 de l'indolequinone **88**, la position 6 de l'indolequinone tosylée **87** a également fait l'objet de nombreuses réactions d'amination. Les premières tentatives de condensation des amines sur ce composé ont été réalisés selon la procédure mise en œuvre par Y.A. Jackson *et al.*,⁷⁵ dans le benzène à température ambiante (schéma 26). Cependant, que ce soit avec la benzylamine décrite dans la publication ou avec la pyridin-4-ylméthanamine, les réactions se sont soldées par des échecs, même après une agitation prolongée pendant une nuit (formation d'une faible quantité d'un mélange de 5- et 6-(hétéro)arylaminoindolequinones non isolables).

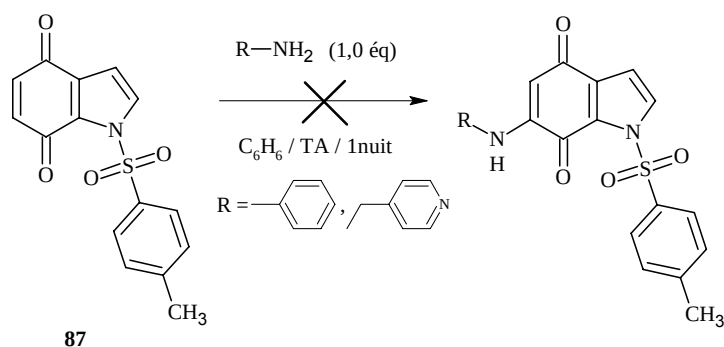


Schéma 26

La réaction d'amination a été alors effectuée selon la méthode décrite par H.J Knölker *et al.*,⁹³ dans le méthanol à température ambiante. Cette fois-ci, nous avons pu isolé la 6-[(pyridin-4-ylméthyl)amino]-1-tosylindole-4,7-quinone **95** avec 100% de consommation du produit de départ (schéma 27). Ceci constitue les conditions expérimentales retenues : **Méthode W₁**.

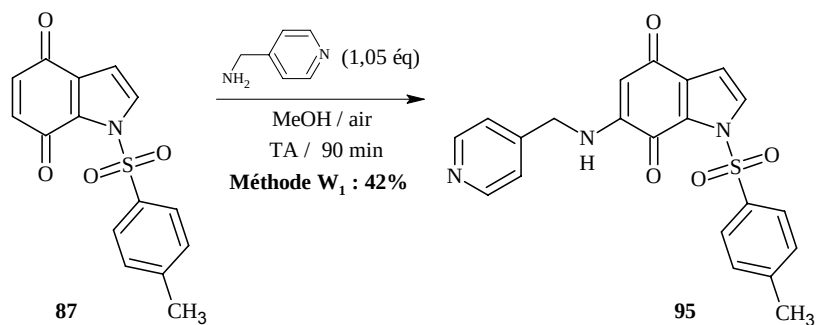


Schéma 27

Cette méthode a permis d'obtenir les 6-(hétéro)arylamino-1-tosylindole-4,7-quinones désirées : **92-95** avec des rendements très modestes (schéma 28, tableau V).

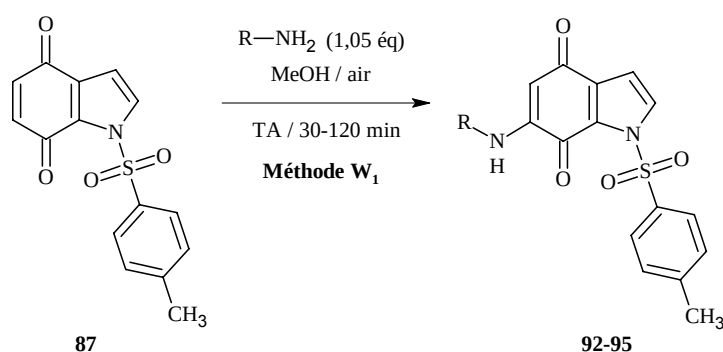
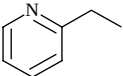
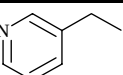
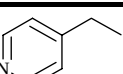


Schéma 28

Tableau V

N°	R	Rdt (%)
92		43
93		20
94		30
95		42

Cette réaction procède selon une addition de Michael, conduisant dans un premier temps, après réaromatisation, à l'intermédiaire aminodihydroxyquinone qui s'oxyde ensuite en aminonaphtoquinone (schéma 29).⁸⁶

⁸⁶ S. Patai et al., *The Chemistry of the Quinoid Compounds*, 1974, 900-916

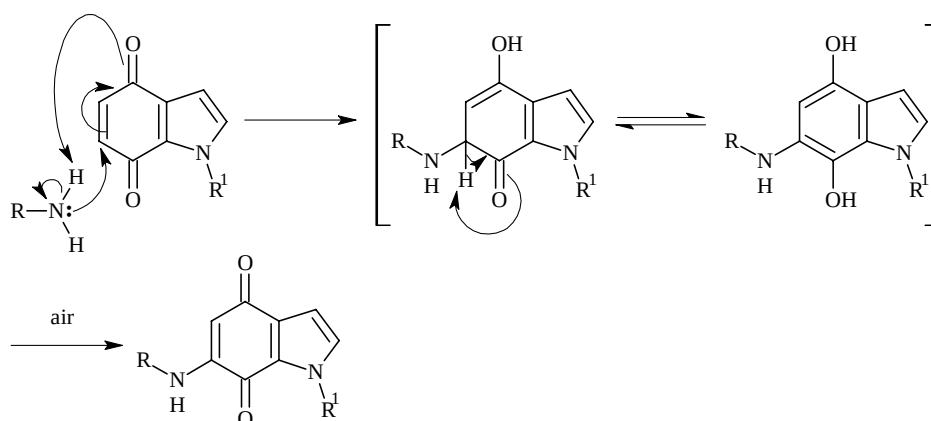


Schéma 29

1.6.2 / Déprotection de l'azote

Dans le cas des indolequinones, la méthode classique de déprotection du groupement tosylé est réalisée en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M dans le méthanol,⁷⁵ ou dans le dichlorométhane.⁸⁷ Cependant, les premières tentatives de détosylation dans les différents solvants ont été infructueuses : l'indolequinone **95** se décompose rapidement au contact de la soude (schéma 30).

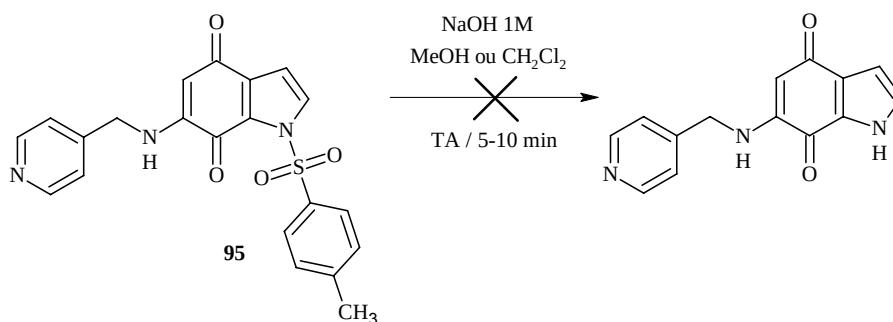


Schéma 30

Face à ces échecs répétés, nous avons alors envisagé l'utilisation d'une méthode basée sur l'action du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane, avec une température comprise entre 0 et 10°C. L'addition de ce réactif doit être relativement lente, sinon le milieu réactionnel se dégrade. Nous avons pu ainsi obtenir les composés déprotégés **96-99** correspondants avec des rendements modestes (schéma 31, tableau VI).

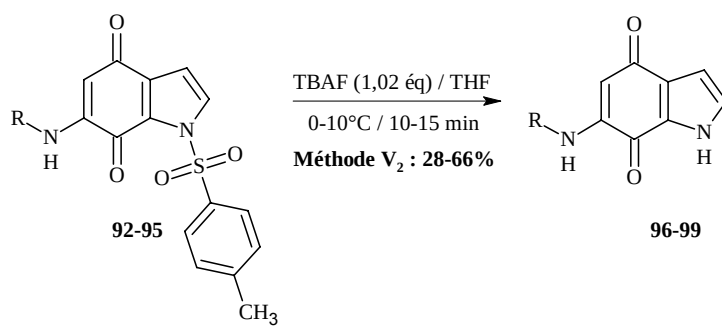
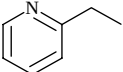
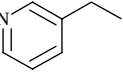
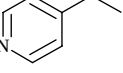


Schéma 31

Tableau VI

N°	R	Rdt (%)
96		66
97		28
98		52
99		35

1.7 / Synthèse à partir du 2,5-diméthoxytoluène

Nous avons utilisé cette voie, pour accéder aux dérivés 6-méthyl-5-(hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones **B**. La synthèse débute par une formylation⁸⁷ en *para*

⁸⁷ R. Standrige et *al.*, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19(12), 1400-1404

du groupement méthyle du 2,5-diméthoxytoluène commercial, suivie d'une réaction de Henry et d'une nitration selon la méthode de G. Malesani *et al.*⁸⁸. La suite de la séquence réactionnelle reste similaire à celle décrite précédemment.

Cette voie présente l'avantage de ne pas rencontrer le problème de régiosélectivité lors de l'introduction d'une amine en position 5 sur l'intermédiaire clé 6-méthylindole-4,7-quinone **A** (schéma 32).

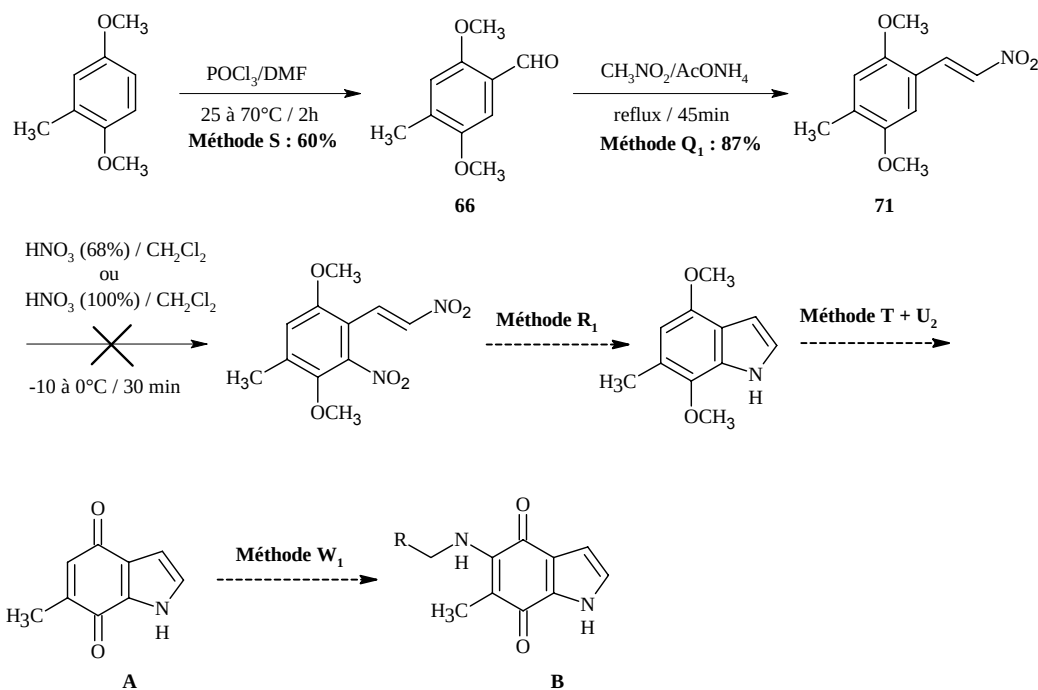


Schéma 32

Cependant, nous n'avons pas pu continuer la synthèse à partir du 2,5-diméthoxy-4-méthyl- β -nitrostyrène **71**. En effet, le milieu réactionnel se dégrade rapidement lors de l'addition de l'acide nitrique quelque soit les conditions utilisées. Ceci est confirmé par G. Malesani *et al.*, qui avaient réussi à isoler le 3,6-diméthoxy-4-méthyl-2, β -dinitrostyrène en très faible quantité.

2 / Voie des orthovanilines

Parallèlement à la voie des 2,5-dialkoxybenzaldéhydes, nous avons développé la synthèse des 5-aminoindolequinones à partir des orthovanilines. L'intérêt principal de cette méthode est de permettre l'accès au noyau 5-méthoxyindole-4,7-quinone, qui subira ultérieurement une réaction de substitution du groupement méthoxylé par une amine (cf rétrosynthèse p108).⁷⁵

⁸⁸ G. Malesani *et al.*, *J. Het. Chem.*, **1980**, 17, 563-569

Des travaux récents, réalisés par Y. Fukuyama et *al.*,⁷⁸ ont décrit la synthèse de 5- et 6-méthoxyindole-4,7-quinones à partir du 2,3-diméthoxybenzaldéhyde et de l'isovaniline.

A partir de ces données, la synthèse débute par l'élaboration du noyau indolique à partir de l'*ortho*vaniline commercial.

Après méthylation de la fonction hydroxyle, le composé **69** correspondant est nitré selon la méthode de A.S Cotterill et *al.*⁸⁹ (schéma 33).

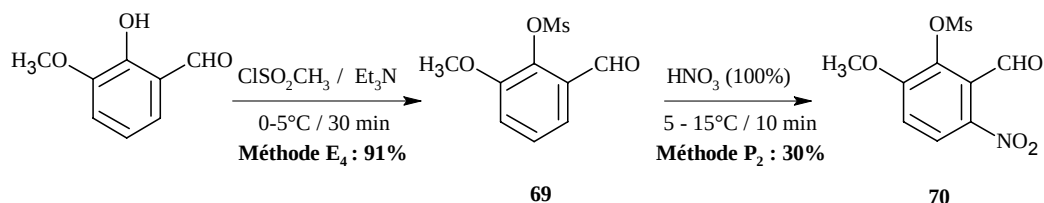


Schéma 33

Une réaction de Henry est ensuite réalisée sur le composé nitré **70**. Elle s'effectue en deux temps : le nitroaldol formé par action du nitrométhane en présence de fluorure de potassium et d'éther couronne 18-crown-6 dans la *N*-méthylmorpholine, est ensuite déshydraté dans l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium à 70°C (**méthode Q₂**). Nous avons isolé ainsi le dérivé 2,β-dinitrostyrène **74** attendu avec un rendement diminué du fait de la formation d'un produit secondaire **75**. Ce dernier est vraisemblablement généré à partir de la déprotection de la fonction mésyle et acétylation de la fonction hydroxyle ainsi libérée du nitroaldol intermédiaire (schéma 34).

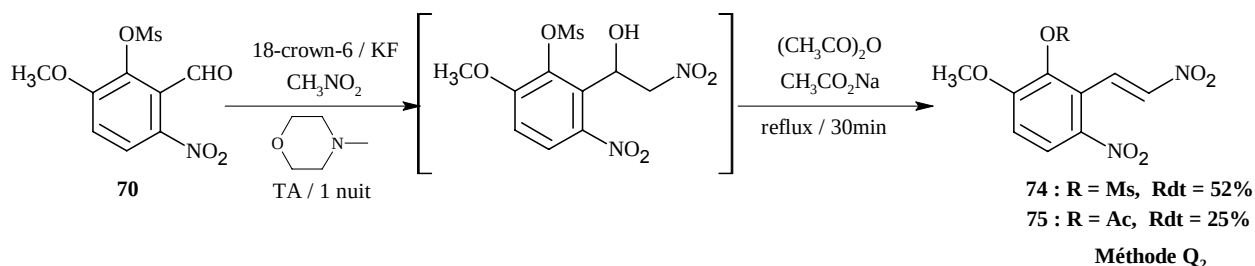


Schéma 34

Une cyclisation réductrice du composé **74** selon la **méthode R₁** est ensuite réalisée permettant de fournir le dérivé indolique **83** avec 40% de rendement. La suite de la séquence réactionnelle permet d'accéder théoriquement en trois étapes, après déprotection, oxydation et amination sélective, aux dérivés 5-(hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones **A** (schéma 35).

⁸⁹ A.S. Cotterill et *al.*, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7223-7230

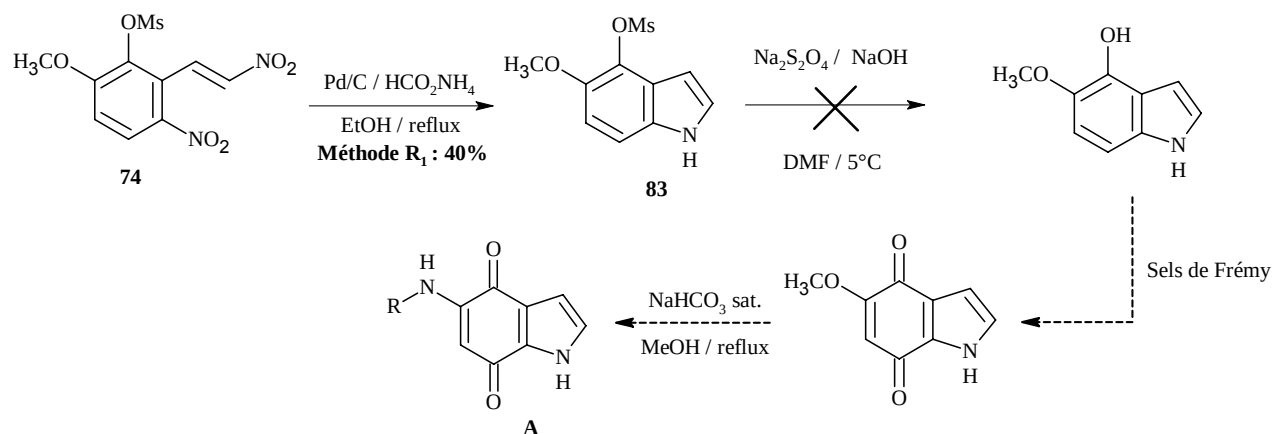


Schéma 35

Cependant, la réaction de démésylation du produit **83** par action du couple dithionite de sodium et de soude dans le diméthylformamide à 5°C n'a pas permis d'isoler le 4-hydroxy-5-méthoxyindole.

*Le dérivé indolique **83** ayant été isolé qu'une seule fois et en faible quantité, nous avons stoppé temporairement la suite de la séquence réactionnelle.*

II / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones

Devant les multiples échecs pour synthétiser les 5-aminoindolequinones par la voie des indoles, nous avons choisi la méthode de cyclisation des allylaminobenzoquinones selon une réaction de Heck intramoléculaire.

L'utilisation de cette méthode, permettant d'accéder à nos composés finaux I, nécessite la synthèse préalable des 6-(hétéro)arylamino-3-(*N*-allylamino)-2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinones IV (schéma 36).

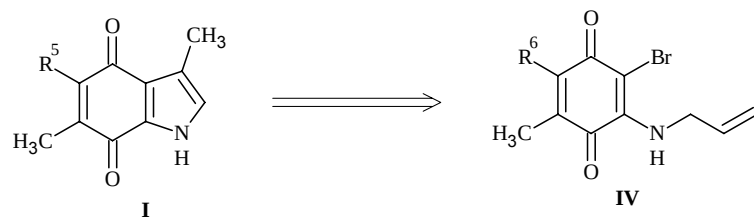


Schéma 36

Pour accéder aux intermédiaires non cyclisés IV, nous avons tout d'abord bromé le 2,5-diméthoxytoluène commercial selon la méthode A₁,⁹⁰ le composé bromé 89 subit ensuite une réaction de déméthylation oxydante par le CAN (méthode U₁), conduisant à la 2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinone 90 (schéma 37).⁹¹

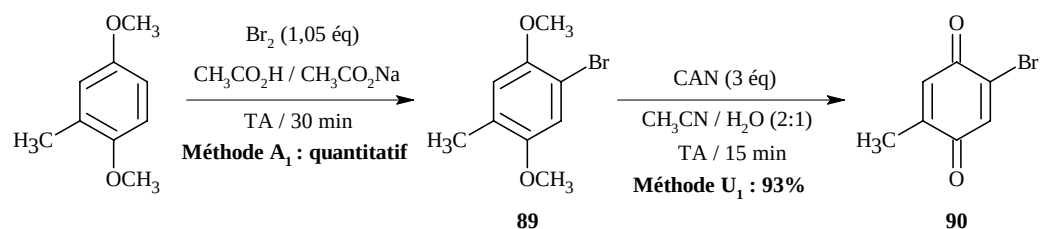


Schéma 37

Puis, la benzoquinone 90 subit successivement une *N*-allylamination en *ortho* du brome, et une benzylamination en *ortho* du méthyle (schéma 38).⁸²

⁹⁰ J.M. Wagner *et al.*, *Tetrahedron Assym.*, **2003**, 2119-2125

⁹¹ A. Tomatsu *et al.*, *Synlett*, **1999**, 1474-1477

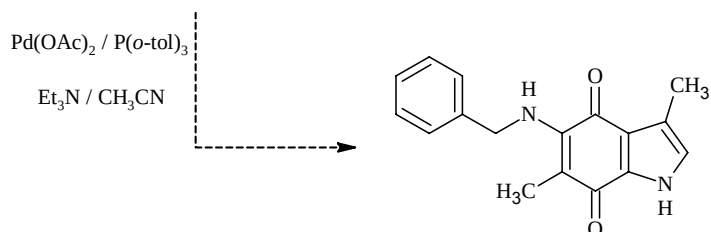
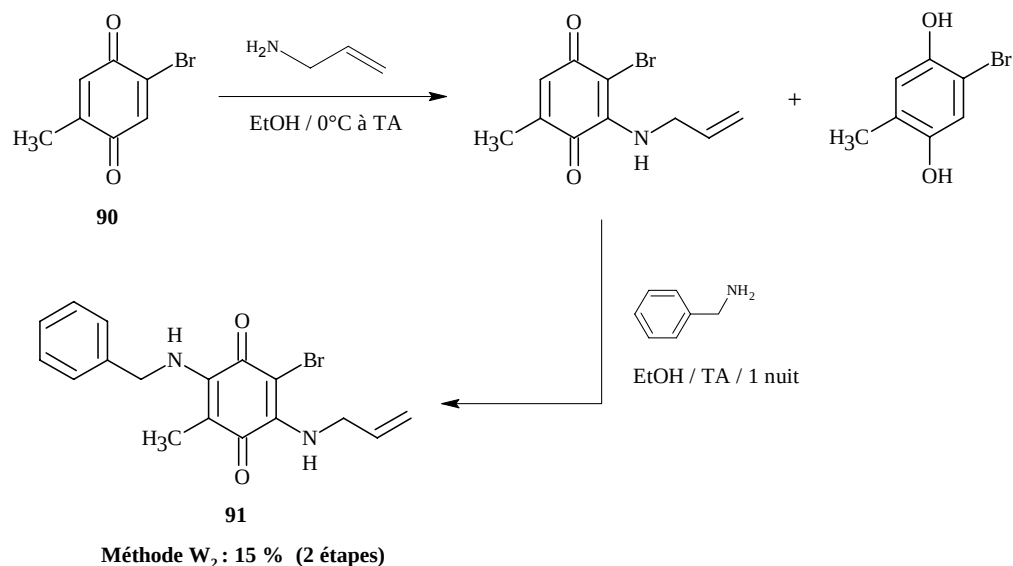


Schéma 38

Cependant, lors de la première étape, nous avons isolé un mélange de 3-(N-allylamino)-2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinone et de 4-bromo-2,5-dihydroxytoluène avec un rendement faible. Le composé diaminé 91 a été ensuite obtenu impur et en très faible quantité, ne nous permettant pas de réaliser la dernière étape de la synthèse.

PARTIE EXPERIMENTALE

I / METHODES DE SYNTHESE DES INDOLE-4,7-QUINONES

1 / Synthèse par cyclisation de 2,β-dinitrostyrènes

1.1 / Accès aux indoles

a) Voie des 2,5-dialkoxybenzaldéhydes

Méthode E₃ : 2,5-dibenzoyloxybenzaldéhyde 65

Chauffer au reflux pendant une nuit un mélange de 2 g (14,2 mmol) de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde commercial, de 2,8 g (20,0 mmol) de carbonate de potassium et 4 mL (32,6 mmol) de bromure de benzyle dans 80 mL d'acétone. Après refroidissement, filtrer et laver le solide blanc par de l'acétone. Evaporer à sec. Recristalliser le produit brut dans un mélange d'hexane et d'éther diéthylique.

Rendement : 91%

Solide blanc

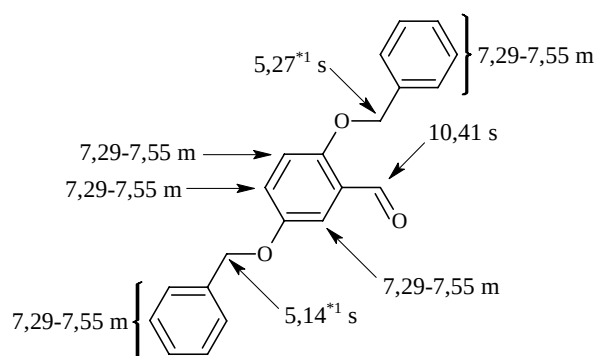
F(°C) : 97-98 (Hex/EE)

C₂₁H₁₈O₃

PM = 318,37

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1676 $\nu(\text{C=O})$; 1226, 1016 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode P₁ : 3,6-diméthoxy-2-nitrobenzaldéhyde 67a

A -10°C, à une solution de 5 g (30,08 mmol) de 2,5-diméthoxybenzaldéhyde commercial dans 20 mL de dichlorométhane, ajouter goutte à goutte 3 mL d'acide nitrique fumant. Poursuivre l'agitation pendant 30 minutes en maintenant une température voisine de -5°C. Ajouter du dichlorométhane et neutraliser la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant tout d'abord par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 7:3 puis par de l'acétate d'éthyle.

Rendement : 79%

Solide jaune

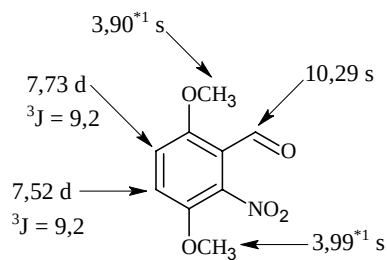
F(°C) : 162-164 (AcOEt)

C₉H₉NO₅

PM = 211,17

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1696 $\nu(\text{C=O})$; 1543, 1374 $\nu(\text{NO}_2)$; 1277, 1051 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



3,6-diméthoxy-2-nitrobenzaldéhyde 67b

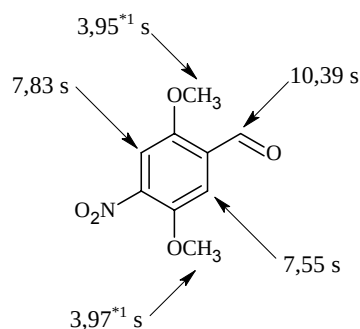
Rendement : 17%

Solide jaune

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$

PM = 211,17

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



Méthode Q₁ : 3,6-diméthoxy-2,β-dinitrostyrène 72

Chauffer au reflux pendant 45 minutes une solution de 4,5 g (21,31 mmol) de 3,6-diméthoxy-2-nitrobenzaldéhyde 67a et 3,78 g (49,04 mmol) d'acétate d'ammonium dans 70 mL de nitrométhane. Evaporer à sec. Après refroidissement, recristalliser le produit brut dans du dichlorométhane.

Rendement : 74%

Solide orange

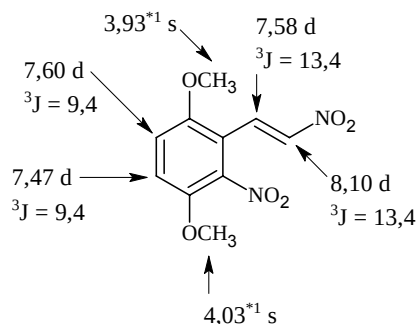
F(°C) : 186-188 (CH₂Cl₂)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$

PM = 254,20

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1529, 1343 $\nu(\text{NO}_2)$; 1278, 1056 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



Méthode R₁ : 4,7-diméthoxyindole 76

Sous azote, à une suspension de 2,5 g (9,83 mmol) 3,6-diméthoxy-2,β-dinitrostyrène 72 dans 100 mL d'éthanol absolue, ajouter successivement 1,67 g (8 mol%) de palladium sur charbon (5%) et 3,1 g (49,1 mmol) de formiate d'ammonium. Chauffer au reflux pendant 15 minutes le mélange réactionnel. Evaporer à sec. Reprendre le résidu d'évaporation par l'éther diéthylique. Laver successivement la phase organique par de l'eau (3 fois), une solution saturée de chlorure de sodium (1 fois). Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant tout d'abord par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 8:2.

Rendement : 60%

Solide blanc

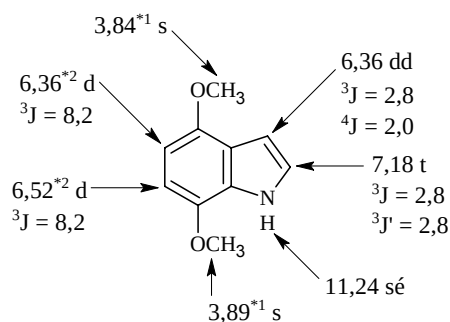
F(°C) : 125-127 (cHex/AcOEt)

C₁₀H₁₀NO₂

PM = 177,20

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3369 $\nu(\text{NH})$; 1261, 1059 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode R₂: 4,7-dibenzyloxyindole 77

Chauffer au reflux pendant 45 minutes une suspension de 500 mg (1,37 mmol) de 3,6-dibenzyloxy-2,β-dinitrostyrène 73, de 1,38 g (24,63 mmol) de fer et 1,37 g de silice 19 mL, dans un mélange de toluène et d'acide acétique dans les proportions 12:7. Après refroidissement, filtrer et laver le complexe métallique par du dichlorométhane. Laver plusieurs fois la phase organique par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 44%

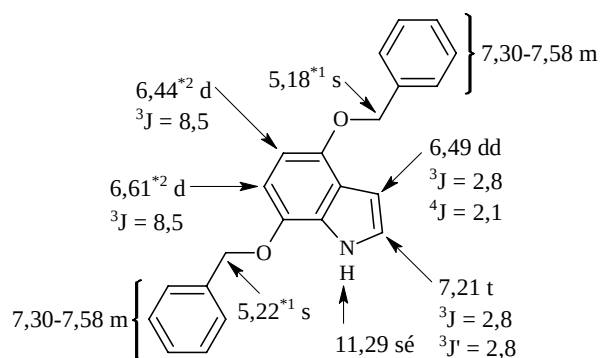
Huile jaune

C₂₂H₁₉NO₂

PM = 329,39

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3433 $\nu(\text{NH})$; 1261, 1066 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



b) Via le 2,5-diméthoxytoluène

Méthode S : 2,5-diméthoxy-4-méthylbenzaldéhyde **66**

Ajouter goutte à goutte sous argon 6 mL (8,61 mmol) d'oxychlorure de phosphore à une solution refroidie à 0°C de 5,55 mL de *N,N'*-diméthylformamide anhydre (7,18 mmol). Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant 50 minutes. Refroidir à 0°C par un bain de glace et ajouter goutte à goutte 2,86 mL (1,97 mmol) de 2,5-diméthoxytoluène commercial. Chauffer la solution à 70°C pendant 2 heures. Après refroidissement à 0°C, hydrolyser par de la soude 5M. Extraire par de l'éther diéthylique. Laver les phases organiques réunies par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Recristalliser le solide brut dans l'éther de pétrole.

Rendement : 60%

Solide blanc

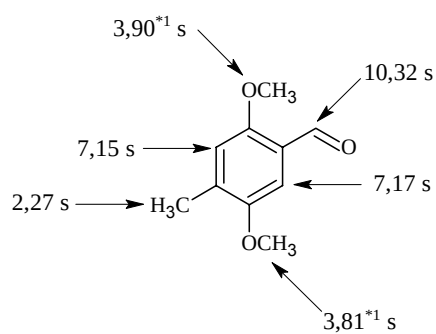
F(°C) : 83-85 (EP)

$C_{10}H_{12}O_3$

PM = 180,20

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1663 $\nu(\text{C=O})$; 1214, 1044 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode Q₁ : 2,5-diméthoxy-4-méthyl-β-nitrostyrène 71

Rendement : 87%

Solide orange

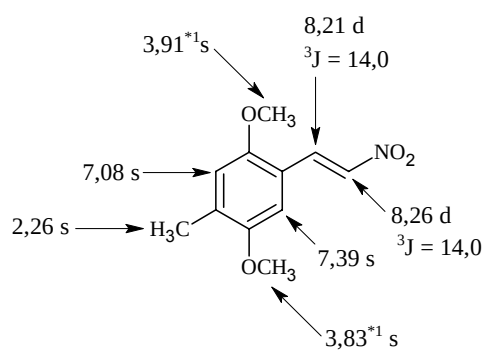
F(°C) : 120-122 (CH₂Cl₂/EP)

C₁₁H₁₃NO₄

PM = 223,22

IR (KBr), ν(cm⁻¹) : 1495, 1350 ν(NO₂); 1221, 1043 ν(C-O_{éther}).

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



c) *Via l'orthovaniline*

Méthode E₄ : méthanesulfonate de 2-formyl-6-méthoxyphényle 69

A 0°C, à une solution de 2 g (13,14 mmol) d'*orthovaniline* commerciale dans 30 mL de dichlorométhane, ajouter 1,21 mL de chlorure de méthanesulfonyle. Après 5 minutes d'agitation, ajouter goutte à goutte 4,6 mL de triéthylamine et poursuivre l'agitation pendant 30 minutes, en maintenant une température voisine de 0°C. Filtrer et laver le filtrat par de l'eau, par une solution d'acide chlorhydrique 1M et par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Recristalliser le solide brut dans l'éther de pétrole.

Rendement : 91%

Solide blanc

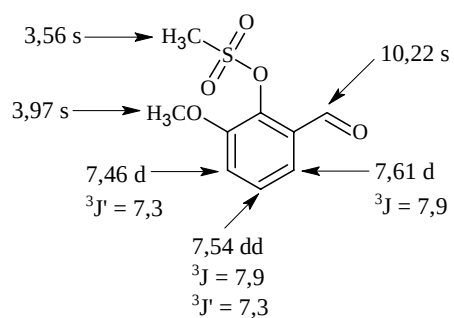
F(°C) : 68-70 (EP)

C₉H₁₀O₅S

PM = 230,24

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1690 $\nu(\text{C=O})$; 1251, 1058 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode P₂ : méthanesulfonate de 2-formyl-6-méthoxy-3-nitrophényle **70**

A 5°C, sous agitation, à une solution de 5 mL d'acide nitrique fumant, ajouter par petites portions pendant 7 minutes 500 mg (2,17 mmol) de méthanesulfonate de 2-formyl-6-méthoxy-phényle **69**. Poursuivre l'agitation pendant 10 minutes en maintenant une température voisine de 10°C. Verser la solution jaune dans 15 g de glace pillée et agiter pendant 5 minutes. Filtrer et recristalliser le précipité blanc obtenu dans le méthanol.

Rendement : 30%

Solide blanc

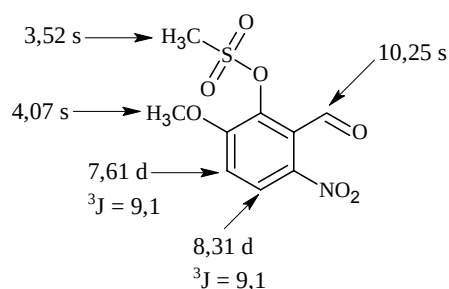
F(°C) : 134-136 (MeOH)

C₉H₉NO₇S

PM = 275,24

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1711 $\nu(\text{C=O})$; 1543, 1352 $\nu(\text{NO}_2)$; 1292, 1069 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode Q₂ : méthanesulfonate de 6-méthoxy-3-nitro-2-[(*E*)-2-nitrovinyl]phényle **74**

Sous azote, à 35°C, dissoudre 500 mg (1,81 mmol) de méthanesulfonate de 2-formyl-6-méthoxy-3-nitrophényle dans 10 mL de *N*-méthylmorpholine. A température ambiante, ajouter successivement 65 mg de fluorure de potassium, 43 mg d'éther couronne 18-crown-6 et 0,56 mL de nitrométhane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, verser la suspension rouge dans 10 mL d'anhydride acétique en présence de 117 mg (1,43 mmol) d'acétate de sodium anhydre. Chauffer à 60°C, le mélange réactionnel pendant une heure. Laisser revenir à température ambiante. Verser la solution rouge dans un ballon refroidi à 0°C contenant de la glace pillée. Agiter pendant 30 minutes. Filtrer et dissoudre le solide rouge dans l'acétate d'éthyle. Laver successivement la phase organique par de l'eau (3 fois), une solution saturée de chlorure de sodium (1 fois). Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant tout d'abord par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole 7:3, puis par du dichlorométhane.

Rendement : 52%

Solide blanc

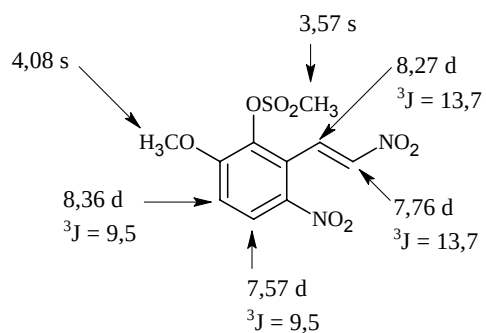
F(°C) : 158-160 (CH₂Cl₂)

C₁₀H₁₀N₂O₈S

PM = 318,26

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1526, 1368 $\nu(\text{NO}_2)$; 1289, 1081 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



Méthode Q₂ (suite) : acétate de 6-méthoxy-3-nitro-2-[(E)-2-nitrovinyl]phényle 75

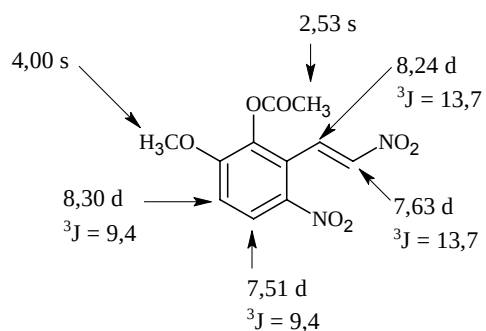
Rendement : 25%

Solide beige

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7$

PM = 282,21

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



1.2 / Accès aux indole-4,7-quinones

Méthode T : 4,7-diméthoxy-1-tosylindole 82

Sous azote, à une solution de 950 mg (5,36 mmol) de 4,7-diméthoxyindole **76** dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, ajouter 322 mg (8,04 mmol) d'hydruure de sodium (sous forme de dispersion à 60% dans l'huile). Après 20 minutes de déprotonation (arrêt de dégagement d'hydrogène) à 0°C, ajouter 1,53 g (8,04 mmol) de chlorure de tosyloxy. Après une nuit d'agitation à température ambiante, hydrolyser le milieu réactionnel avec 60 mL d'eau. Extraire par de l'éther diéthylique. Laver les phases organiques réunies plusieurs fois par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : quantitatif

Solide beige

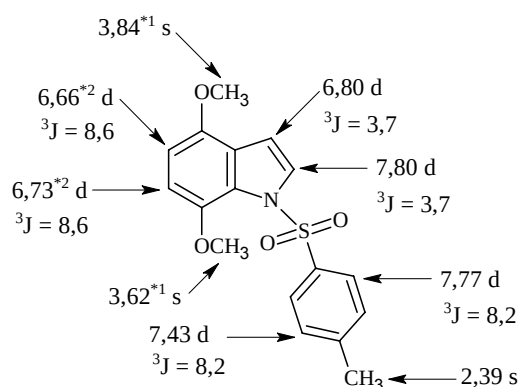
F(°C) : 97-99 (EE)

C₁₇H₁₇NO₄S

PM = 331,39

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1269, 1064 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :

**Méthode U₁ : 1-tosylindole-4,7-quinone 87**

Sous agitation, à une solution de 1,7 g (5,13 mmol) de 4,7-diméthoxy-1-tosylindole **82** dans 20 mL d'acétonitrile, ajouter goutte à goutte 10 mL d'une solution aqueuse de nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (15,39 mmol). Poursuivre l'agitation pendant 30 minutes. Ajouter de l'eau et extraire par de l'éther diéthylique. Laver plusieurs fois les phases organiques réunies par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 8:2.

Rendement : 70%

Solide jaune

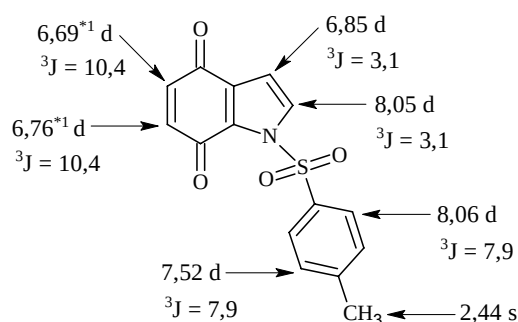
F(°C) : 145-147 (cHex/AcOEt)

C₁₅H₁₁NO₄S

PM = 301,32

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1672 $\nu(\text{C}=\text{O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode U₂ : 1-*tert*butyloxycarbonylindole-4,7-quinone **86**

A -5°C, sous azote, à une solution de 3,67 g (8,53 mmol) d'iodure *bis*(trifluoroacétate)iode (III) de phényle dans 15 ml d'un mélange d'acétonitrile et d'eau (2:1), ajouter goutte à goutte pendant 10 minutes une solution de 1,07 g (3,86 mmol) de 4,7-diméthoxy-1-*tert*butyloxycarbonylindole **81** dans le même mélange. Poursuivre l'agitation pendant 30

minutes. Ajouter du dichlorométhane et séparer les deux phases. Extraire une nouvelle fois par du dichlorométhane et laver les phases organiques réunies par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Filtrer et laver le trifluoroacétate de sodium par du dichlorométhane. Laver plusieurs fois les phases organiques réunies par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Recrystalliser le solide rouge brut dans un mélange d'hexane et d'éther diisopropylique.

Rendement : 73%

Solide jaune

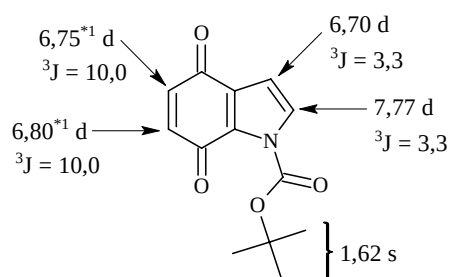
F(°C) : 102-105 (Hex/EI)

C₁₃H₁₃NO₄

PM = 247,25

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1747, 1667 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1289 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{ester}})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



Méthode V₁ : indole-4,7-quinone **88**

A température ambiante, sous agitation, à une solution de 600 mg de 1-*tert*butyloxycarbonylindole-4,7-quinone **86** (2,42 mmol) dans 12 ml de dichlorométhane, ajouter goutte à goutte pendant quelques minutes 416 μL (5,42 mmol) d'acide trifluoroacétique. Après 2 heures d'agitation, ajouter du dichlorométhane et laver la phase organique par de l'eau (5 fois) et par une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie

sur gel de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 3:2.

Rendement : 81%

Solide orange

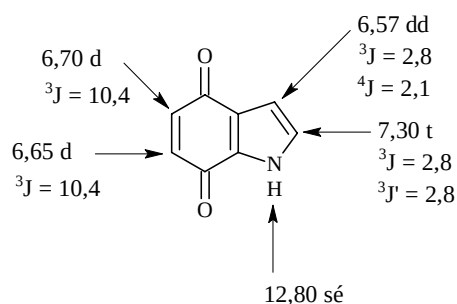
F(°C) : 175-177 (cHex/AcOEt)

C₈H₅NO₂

PM = 147,13

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1641 $\nu(\text{C}=\text{O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



1.3 / Amination selon une addition de Michael

Méthode W₁ : 6-[(pyridin-4-ylméthyl)amino]-1-tosylindole-4,7-quinone **95**

A l'air libre, à une solution de 300 mg (0,99 mmol) de 1-tosylindole-4,7-quinone **87** dans 13 mL de méthanol, ajouter goutte à goutte 104 μL (1,04 mmol) de 4-picolylamine. Après 90 minutes d'agitation à température ambiante, filtrer et sécher au dessiccateur le précipité rouge obtenu.

Rendement : 42%

Solide rouge

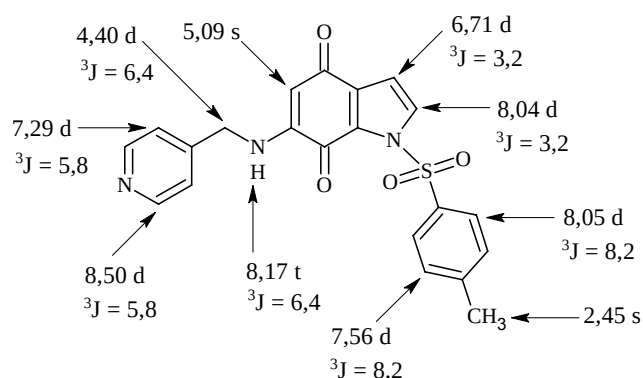
F(°C) : 171-172 (MeOH)

C₂₁H₁₇N₃O₄S

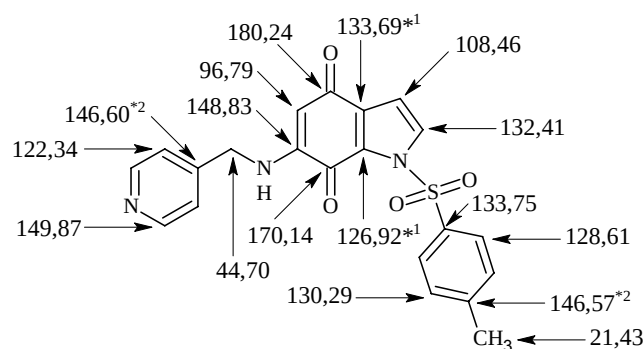
PM = 407,44

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3354 $\nu(\text{NH})$; 1677, 1595 $\nu(\text{C=O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



RMN (250 MHz) du ¹³C (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$:



1.4 / Déprotection de l'azote

Méthode V₂ : 6-[(pyridin-4-ylméthyl)amino]indole-4,7-quinone **99**

A une solution de 60 mg (14,73 μmol) de 6-[(pyridin-4-ylméthyl)amino]-1-tosylindole-4,7-quinone **95** dans 5 mL de tétrahydrofurane, ajouter goutte à goutte 15 μL de fluorure de tétrabutylammonium, avec une température comprise entre 0 et 10°C. Dans les mêmes conditions, poursuivre l'agitation pendant 10 minutes. Puis, ajouter du dichlorométhane et laver plusieurs fois la phase organique par de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer. Recristalliser le produit marron brut dans du dichlorométhane.

Rendement : 35%

Solide rouge

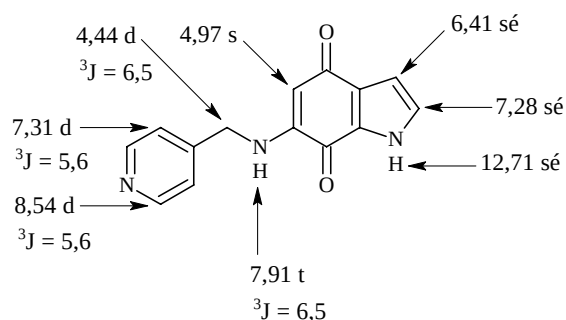
F(°C) : > 205 Décomp. (CH₂Cl₂)

C₁₄H₁₁N₃O₂

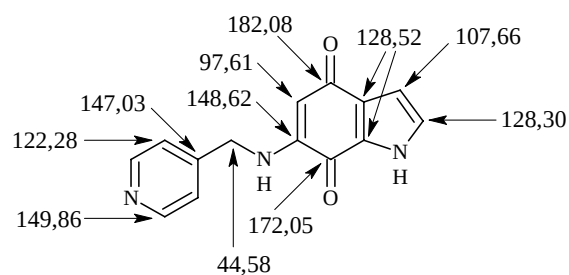
PM = 253,26

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3306 $\nu(\text{NH})$; 1667, 1610 $\nu(\text{C=O})$.

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



RMN (250 MHz) du ¹³C (DMSO-d₆), $\delta(\text{ppm})$:



2 / Synthèse par cyclisation des allylaminobenzo-1,4-quinones

2.1 / Bromation

Méthode A₁ : 4-bromo-2,5-diméthoxytoluène **89**

Rendement : quantitatif

Solide blanc

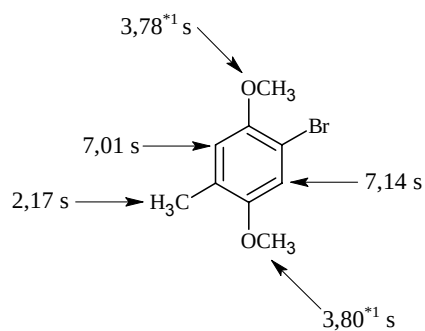
F(°C) : 85-87 (CH₂Cl₂)

C₉H₁₁BrO₂

PM = 231,09

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1215, $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$; 1035 $\nu(\text{C-Br})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



2.2 / Oxydation

Méthode U₁ : 2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinone **90**

Rendement : 93%

Solide rouge brique

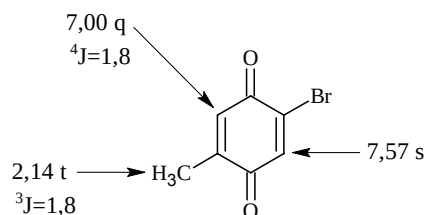
F(°C) : 98-101 (CH₂Cl₂)

C₇H₅BrO₂

PM = 201,02

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1655, $\nu(\text{C=O})$; 566 $\nu(\text{C-Br})$.

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:



2.3 / Amination

Méthode W₂ : 2-allylamino-5-benzylamino-3-bromo-6-méthylbenzo-1,4-quinone **91**

Sous azote, à -5°C , à une solution de 320 mg ($1,38\ \mu\text{mol}$) de 2-bromo-5-méthylbenzo-1,4-quinone **90** dans 3 mL d'éthanol absolue, ajouter goutte à goutte pendant 40 minutes 119 μL ($1,38\ \text{mmol}$) d'allylamine dans 12 mL d'éthanol absolue préalablement dégazé. Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant une nuit. Evaporer à sec. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 7:3. Isoler une poudre violette (240 mg) correspondant à un mélange équimolaire de 2-allylamino-3-bromo-6-méthylbenzo-1,4-quinone et de 4-bromo-2,5-dihydroxytoluène. Dissoudre 240 mg de ce mélange dans 10 mL d'éthanol absolue et ajouter 186 μL de benzylamine. Après une nuit d'agitation, filtrer et laver le précipité vert-gris par de l'éthanol. Purifier le résidu d'évaporation par chromatographie sur

gel de silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole dans les proportions 7:3.

Rendement : 15% (brut)

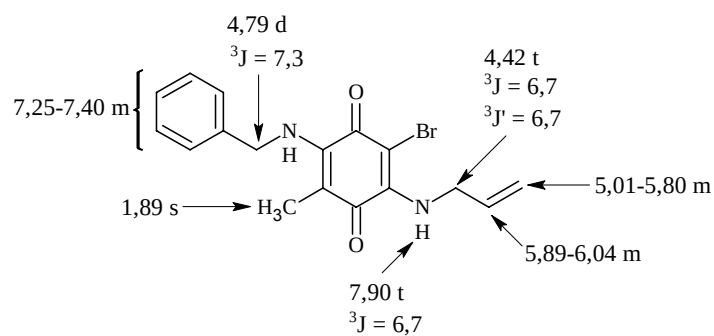
Solide bleu

$C_{17}H_{17}BrN_2O_2$

PM = 361,23

IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3274, 3241 $\nu(\text{NH})$; 1579 $\nu(\text{C=O})$.

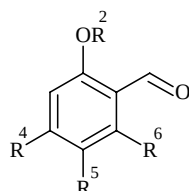
RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :



II / CARACTERISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES DES PRODUITS SYNTHETISES

1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indole

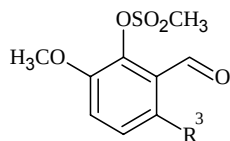
Tableau I : 2,5-Dialkoxybenzaldéhydes



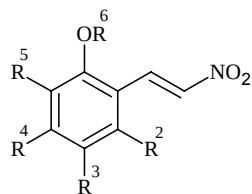
N°	-R ² , -R ⁵	-R ⁴	-R ⁶	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
65		-H	-H	C ₂₁ H ₁₈ O ₃ 318,37	E ₃ 91	97-98 Hex/EE	Solide blanc
66	-CH ₃	-CH ₃	-H	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ 180,20	S 60	83-85 ⁹⁷ EP	Solide blanc
67a	-CH ₃	-H	-NO ₂	C ₉ H ₉ NO ₅ 211,17	P ₁ 79	162-164 ⁸⁶ AcOEt	Solide jaune
68a		-H	-NO ₂	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅ 363,36	P ₁ 74	112-114 cHex/AcOEt	Solide jaune

⁸⁶ : Lit. 170-172°C (EtOH) ; ⁹⁷ : Lit. 77-78°C (EP)

Tableau II : Dérivés d'orthovanilines



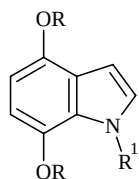
N°	-R ³	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
69	-H	C ₉ H ₁₀ O ₅ S 230,24	E ₄ 91	68-70 EP	Solide blanc
70	-NO ₂	C ₉ H ₉ NO ₇ S 275,24	P ₂ 30	134-136 MeOH	Solide blanc

Tableau III : Dérivés de β -nitrostyrènes

N°	-R ²	-R ³	-R ⁴	-R ⁵	-R ⁶	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
71	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 223,22	Q ₁ 87	120-122 ⁹⁸ CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide orange
72	-NO ₂	-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₆ 254,20	Q ₁ 74	186-188 ⁸⁰ CH ₂ Cl ₂	Solide orange
73	-NO ₂	-OBn	-H	-H	-OBn	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₆ 406,39	Q ₁ 47	112-114 CH ₂ Cl ₂	Solide jaune
74	-NO ₂	-H	-H	-OCH ₃	-Ms	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₈ S 318,26	Q ₂ 52	158-160 CH ₂ Cl ₂	Solide blanc
75	-NO ₂	-H	-H	-OCH ₃	-Ac	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₇ 282,21	Q ₂ 25	166-168 ⁷⁸ CH ₂ Cl ₂ /EP	Solide blanc

⁷⁸ : lit 170-172 (AcOEt) ; ⁸⁰ : 190 (CH₂Cl₂/cHex) ; ⁹⁸ : lit 126 (EtOH)

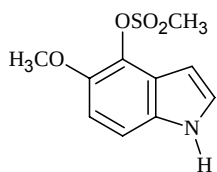
Tableau IV: Dérivés de 4,7-dialkoxyindoles



N°	-R¹	-R	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
76	-H	-CH ₃	C ₁₀ H ₁₀ NO ₂ 177,20	R ₁ 60	125-127 ⁸⁰ cHex/AcOEt	Solide blanc
77	-H		C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ 329,39	R ₂ 44		Huile jaune
78	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ 191,23	T 96	84-86 EE	Solide blanc
79		-CH ₃	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ 267,32	T 60	69-72 EI	Solide blanc
80		-CH ₃	C ₁₃ H ₅ NO ₄ 249,26	T quantitatif		Huile incolore
81		-CH ₃	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ 277,32	T 88	56-58 EP	Solide blanc
82		-CH ₃	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ S 331,39	T quantitatif	97-99 ⁷⁵ EE	Solide beige

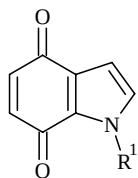
⁷⁵ : Lit. 96-97°C (Hex/CH₃Cl₃) ; ⁸⁰ : Lit. 124-126°C (lprOH)

Tableau V : Méthanesulfonate de 5-méthoxyindol-4-yle



N°	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
83	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ S 241,27	R ₁ 40	89-91 CH ₂ Cl ₂ /EE	Solide blanc

Tableau VI : Dérivés d'indole-4,7-quinones

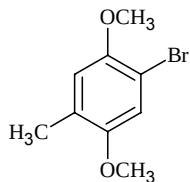


N°	-R ¹	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
84	-CH ₃	C ₉ H ₇ NO ₂ 161,16	U ₂ 40	104-107 cHex/AcOEt	Solide orange
85		C ₁₁ H ₉ NO ₄ 219,19	U ₁ 15	58-60 cHex/AcOEt	Solide jaune
86		C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ 247,25	U ₂ 73	102-105 Hex/EI	Solide jaune
87		C ₁₅ H ₁₁ NO ₄ S 301,32	U ₁ 70	145-147 ⁷⁵ cHex/AcOEt	Solide jaune
88	-H	C ₈ H ₅ NO ₂ 147,13	81 V ₁	175-177 ⁹⁰ cHex/AcOEt	Solide orange

⁷⁵ : Lit. 150-152°C (Hex/CH₃Cl₃) ; ⁹⁰ : Lit. 177-178°C

2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de la benzoquinone

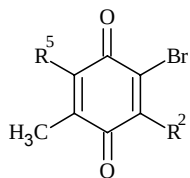
Tableau VII : 4-Bromo-2,5-diméthoxytoluène

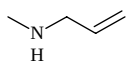
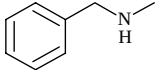
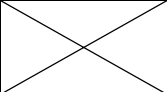


N°	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
89	C ₉ H ₁₁ BrO ₂ 231,09	A ₁ quantitatif	85-87 ¹⁰⁰ CH ₂ Cl ₂	Solide blanc

¹⁰⁰ : Lit. 90°C (Hex/AcOEt)

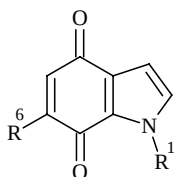
Tableau VIII : Dérivés de benzo-1,4-quinones



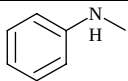
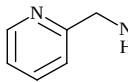
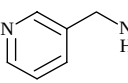
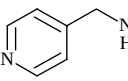
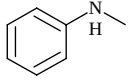
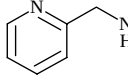
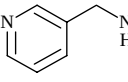
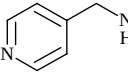
N°	-R ²	-R ⁵	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	Caractère organoleptique
90	-H	-H	C ₇ H ₅ BrO ₂ 201,02	U ₁ 93	98-101 CH ₂ Cl ₂	Solide orange
91			C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ 361,23	W ₂ 15 (brut)		Solide bleu

2 / 6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones

Tableau IX :



N°	-R ¹	-R ⁶	Formule brute PM	Méthode Rdt (%)	F°C Solvant	SM m / z (%)	Caractère organoleptique
----	-----------------	-----------------	---------------------	--------------------	----------------	-----------------	-----------------------------

92	-Tos		$C_{21}H_{16}N_2O_4S$ 392,43	W_1 43	>213 Décomp. MeOH	415,4 (M+23, 100) 393,4 (M+1, 10)	Solide violet
93	-Tos		$C_{21}H_{17}N_3O_4S$ 407,44	W_1 20	>175 Décomp. CH_2Cl_2 /EI	408,4 (M+1, 100)	Solide rouge
94	-Tos		$C_{21}H_{17}N_3O_4S$ 407,44	W_1 30	>194 Décomp. MeOH	408,4 (M+23, 100)	Solide rouge
95	-Tos		$C_{21}H_{17}N_3O_4S$ 407,44	W_1 42	>171 Décomp. MeOH	408,4 (M+23, 100)	Solide rouge
96	-H		$C_{14}H_{10}N_2O_2$ 238,24	V_2 66	>224 Décomp. CH_2Cl_2	240,2 (M+2, 100) 238 (M, 7)	Solide violet
97	-H		$C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253,26	V_2 28	>192 Décomp. CH_2Cl_2	253,0 (M, 18) 252 (M-1, 100)	Solide rouge
98	-H		$C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253,26	V_2 52	>216 Décomp. CH_2Cl_2	253,0 (M, 17) 252 (M-1, 100)	Solide rouge
99	-H		$C_{14}H_{11}N_3O_2$ 253,26	V_2 35	>205 Décomp. CH_2Cl_2	253,0 (M, 15) 252 (M-1, 100)	Solide rouge

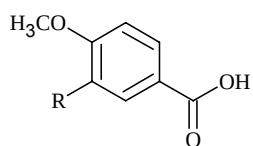
ETUDE STRUCTURALE

A / SPECTROMETRIE INFRA-ROUGE

I – SERIE NAPHTOQUINONIQUE

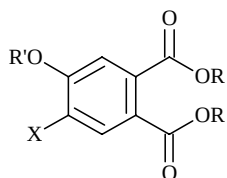
1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indane-1,3-dione

Tableau I : Acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position 3



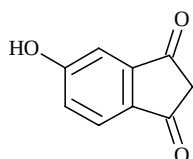
N°	-R	$\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{acide}})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	Autres vibrations
1	-Br	3100-2600	1671	1275	1016	$\nu(\text{C-Br})$ 1054
2		3100-2600	1683	1264	1023	

Tableau II : Acides et esters phtaliques



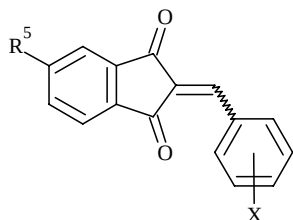
N°	-R	-X	-R'	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-OR})$	$\nu(\text{C-OR}')$	Autres vibrations
3	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	1718	1290	1250 1067	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3397
4	-CH ₂ CH ₃	-H	-CH ₃	1731 1715	1285	1234 1033	
5	-H	-H	-CH ₃	1717 1682	1304	1219 1015	$\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$ 3100-2600
6	-H	-Br	-H	1717	1292		$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3468 $\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$ 3100-2600 $\nu(\text{C-Br})$ 1083

Tableau III : 5-Hydroxyindane-1,3-dione



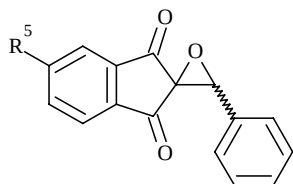
N°	$\nu(\text{C=O})$	Autres vibrations
7	1734 1687	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3240

Tableau IV : Dérivés de 2-benzylidèneindane-1,3-diones



N°	-X	-R ⁵	$\nu(\text{C=O})$	Autres vibrations
8	-H	-H	1726 1686	
9	-H	-OH	1720 1683	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3347
10	4-Cl	-OH	1720 1681	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3338 $\nu(\text{C-Cl})$ 1091

Tableau V : Dérivés de 3-phénylspiro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-diones

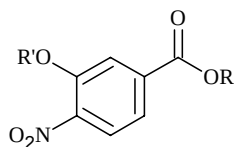


N°	-R ⁵	$\nu(\text{C=O})$	Autres vibrations
11	-H	1715	

12	-OH	1720	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3360
-----------	-----	------	--

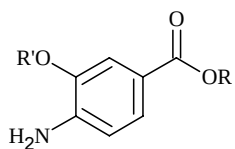
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'isochromane-1,4-dione

Tableau VI : Dérivés d'acides 4-nitrobenzoïques



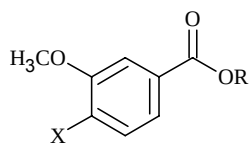
N°	-R	-R'	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{C-OR})$	$\nu(\text{C-OR}')$	Autres vibrations
13	-CH ₃	-H	1724	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1525 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1327	1281	1227 1065	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3313
15	-CH ₃	-CH ₃	1733	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1529 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1351	1299	1248 1022	
16	-H	-CH ₃	1697	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1535 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1358	1306	1255 1018	$\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$ 3100-2600

Tableau VII : Dérivés d'acides 4-aminobenzoïques



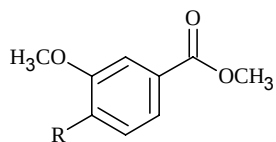
N°	-R	-R'	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-OR})$	$\nu(\text{C-N})$ $\nu(\text{C-OR}')$	Autres vibrations
14	-CH ₃	-H	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ 3398 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ 3317	1708	1297	1232	$\nu(\text{OH}_{\text{alcool}})$ 3317
17	-H	-CH ₃	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ 3439 $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ 3381	1677	1305	1234	$\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$ 3100-2600

Tableau VIII : Dérivés d'halogénures d'aryle ou de benzyle



N°	-R	-X	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-OR})$	$\nu(\text{C-OCH}_3)$	Autres vibrations
18	-H	-I	1688	1290	1237 1017	$\nu(\text{OH}_{\text{acide}})$ 3100-2600 $\nu(\text{C-I})$ 594
19	-CH ₃	-I	1722	1291	1236 1012	$\nu(\text{C-I})$ 587
20	-CH ₃	-CH ₂ Br	1718	1297	1242 1039	$\nu(\text{C-Br})$ 549

Tableau IX : 3-Méthoxybenzoates de méthyle arylés ou benzylés en position 4



N°	-R	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$	Autres vibrations
21		1712	1285	$\nu(\text{C-Cl})$ 1093 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1233 1031
22		1722	1290	$\nu(\text{C-Cl})$ 1091 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1237 1033
23		1722	1291	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1243 1036

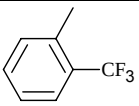
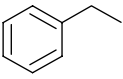
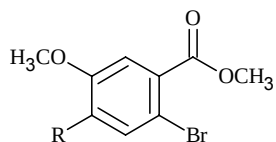
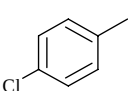
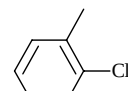
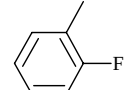
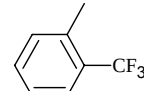
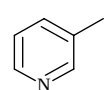
24		1720	1289	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1241 1036
25		1717	1297	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1234 1041
26		1711	1272	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1237 1031

Tableau X : Dérivés de 2-bromo-5-méthoxybenzoates de méthyle



N°	-R	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$	Autres vibrations
27		1738	1247	$\nu(\text{C-Br})$ 1012 $\nu(\text{C-Cl})$ 1093
28		1726	1255	$\nu(\text{C-Cl})$ 1091 $\nu(\text{C-Br})$ 1020
29		1728	1249	$\nu(\text{C-Br})$ 1019
30		1739	1249	$\nu(\text{C-Br})$ 1017
31		1736	1218	$\nu(\text{C-Br})$ 1014

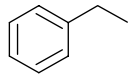
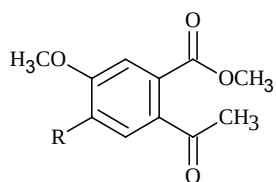
32		1725	1240	$\nu(\text{C-Br})$ 1038
----	---	------	------	----------------------------

Tableau XI : Dérivés de 2-acétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle



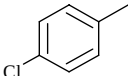
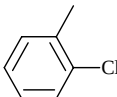
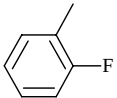
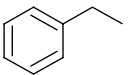
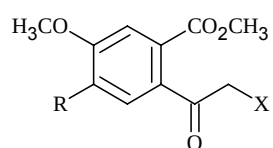
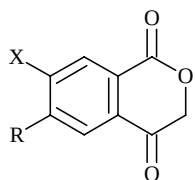
N°	-R	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$	Autres vibrations
33	-H	1729 1677	1270	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1230 1023
34		1725 1673	1276	$\nu(\text{C-Cl})$ 1093 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1246 1021
35		1736 1683	1269	$\nu(\text{C-Cl})$ 1091 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1246 1024
36		1735 1680	1249	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1225 1025
37		1733 1674	1256	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1225 1018
38		1726 1673	1274	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1239 1046

Tableau XII : Dérivés de 2-halogénoacétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle



N°	-X	-R	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$	$\nu(\text{C-X})$
41	-Br		1706	1254	1097 572
42	-Cl		1708	1286	1099 589
43	-Br		1737 1679	1249	572
44	-Br		1731 1676	1253	580
45	-Br		1738 1675	1268	582

Tableau XIII : Dérivés d'isochromane-1,4-diones



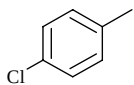
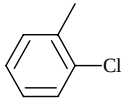
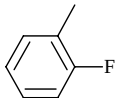
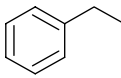
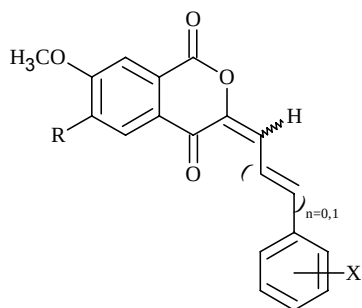
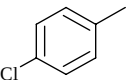
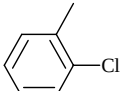
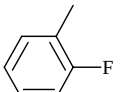
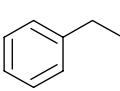
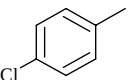
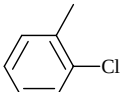
N°	-R	-X	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{lactone}})$	Autres vibrations
46	-H	-H	1733	1289	
47	-H	-OCH ₃	1733	1289	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1245 1007
48		-OCH ₃	1755	1308	$\nu(\text{C-Cl})$ 1096 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1245 1028
49		-OCH ₃	1778	1321	$\nu(\text{C-Cl})$ 1091 $\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1223 1020
50		-OCH ₃	1744	1321	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1242 1022
51		-OCH ₃	1742	1311	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$ 1243 1042

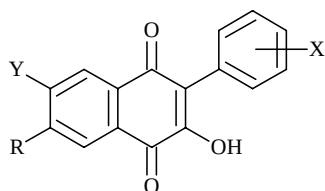
Tableau XIV : Dérivés de 3-benzylidèneisochromane-1,4-diones



N°	n	-X	-R	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{lactone}})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	Autres vibrations
52	0	-4-Cl	-H	1741 1595	1309	1231 1015	$\nu(\text{C-Cl})$ 1095
53	0	-H		1741 1593	1312	1246 1026	$\nu(\text{C-Cl})$ 1093
54	0	-H		1743	1315	1225 1030	$\nu(\text{C-Cl})$ 1086
55	0	-H		1732 1591	1321	1239 1032	
56	0	-H		1736 1590	1310	1242 1047	
57	1	-4-F		1733 1574	1310	1249 1030	$\nu(\text{C-Cl})$ 1090
58	1	-4-F		1733 1590	1321	1240 1032	$\nu(\text{C-Cl})$ 1081

3 / Dérivés de 3-aryl-2-hydroxynaphto-1-4-quinones

Tableau XV :

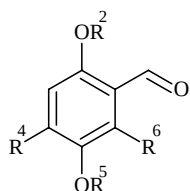


N°	-X	-Y	-R	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-OH})$	Autres vibrations
59	-H	H	H	3348	1660 1650	1367 1279	
60	-4-Cl	-OCH ₃	-H	3315	1654 1594	1331 1253	$\nu(\text{C-Cl})$ 1093
61	-H	-OCH ₃		3323	1652 1585	1328 1234	$\nu(\text{C-Cl})$ 1092
62	-H	-OCH ₃		3322	1653 1582	1333 1229	$\nu(\text{C-Cl})$ 1061
63	-H	-OCH ₃		3322	1654 1588	1328 1234	
64	-H	-OCH ₃		3325	1649 1582	1331 1238	

II – SERIE INDOLEQUINONIQUE

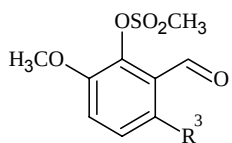
1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indole

Tableau I : 2,5-Dialkoxybenzaldéhydes

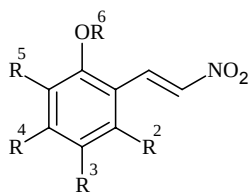


N°	-R², -R⁵	-R⁴	-R⁶	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	Autres vibrations
65		-H	-H	1676	1226 1016	
66	-CH₃	-CH₃	-H	1663	1214 1044	
67a	-CH₃	-H	-NO₂	1696	1277 1051	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1543 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1374
68a		-H	-NO₂	1676	1274 1059	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1543 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1370

Tableau II : Dérivés d'orthovanilines



N°	-R³	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	Autres vibrations
69	-H	1690	1251 1058	
70	-NO₂	1711	1292 1069	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1543 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1352

Tableau III : Dérivés de β -nitrostyrènes

N°	-R²	-R³	-R⁴	-R⁵	-R⁶	$\nu(\text{NO}_2)$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$
----	-----	-----	-----	-----	-----	--------------------	----------------------------------

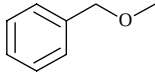
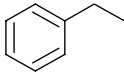
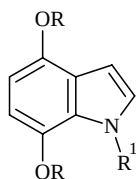
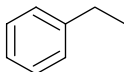
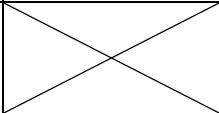
71	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1495 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1350	1221 1043
72	-NO ₂	-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1529 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1543	1277 1056
73	-NO ₂		-H	-H		$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1534 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1334	1278 1025
74	-NO ₂	-H	-H	-OCH ₃	-SO ₂ CH ₃	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1526 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1368	1289 1081
75	-NO ₂	-H	-H	-OCH ₃	-COCH ₃	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1533 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1351	1284 1087

Tableau IV : Dérivés de 4,7-dialkoxyindoles



N°	-R¹	-R	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	Autres vibrations
76	-H	-CH ₃	1261 1059	$\nu(\text{NH})$ 3369
77	-H		1261 1066	$\nu(\text{NH})$ 3433
78	-CH ₃	-CH ₃	1260 1065	

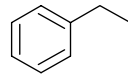
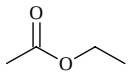
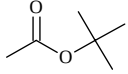
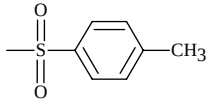
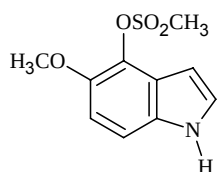
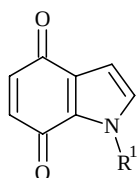
79		-CH ₃	1261 1065	
80		-CH ₃	1267 1061	$\nu(\text{C=O})$ 1729
81		-CH ₃	1265 1063	$\nu(\text{C=O})$ 1731
82		-CH ₃	1269 1064	

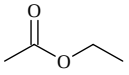
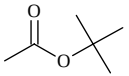
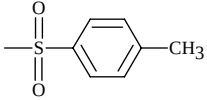
Tableau V : Méthanesulfonate de 5-méthoxyindol-4-yle



N°	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$
83	3407	1245 1015

Tableau VI : Dérivés d'indole-4,7-quinones

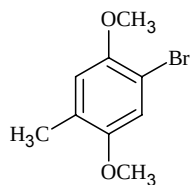


N°	-R ¹	$\nu(\text{C=O})$	Autres vibrations
84	-CH ₃	1654	
85		1753 1664	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$ 1277
86		1747 1668	$\nu(\text{C-O}_{\text{ester}})$ 1289
87		1672	

88	-H	1641	$\nu(\text{NH})$ 3198
-----------	----	------	--

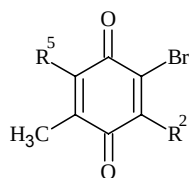
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de la benzoquinone

Tableau VII : 4-Bromo-2,5-diméthoxytoluène



N°	$\nu(\text{C-O}_{\text{éther}})$	$\nu(\text{C-Br})$
89	1215	1035

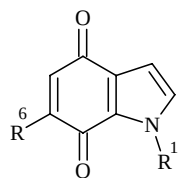
Tableau VIII : Dérivés de benzo-1,4-quinones



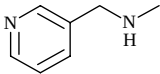
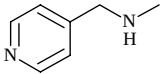
N°	-R²	-R⁵	$\nu(\text{C=O})$	Autres vibrations
90	-H	-H	1655	$\nu(\text{C-Br})$ 566
91			1579	$\nu(\text{NH})$ 3274 3241

3 / 6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones

Tableau IX :



N°	-R ¹	-R ⁶	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$
88			3263	1674 1588
89			3351	1671 1599
90			3354	1679 1591
91			3354	1677 1595
92	-H		3331	1660 1590
93	-H		3347	1657 1591

94	-H		3362	1660 1594
95	-H		3306	1667 1610

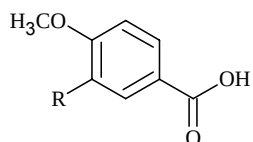
B / RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON

I – SERIE NAPHTOQUINONIQUE

1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indane-1,3-dione

Tableau I : Acides 4-méthoxybenzoïques substitués en position 3

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



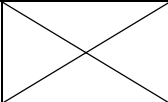
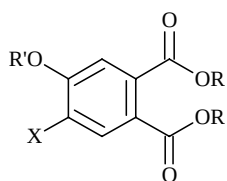
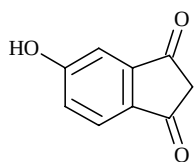
N°	-COOH	-H ²	-R	-OCH ₃	-H ⁵	-H ⁶
1		8,09 d $^4J = 2,1$	-Br	3,96 s	7,24d $^3J = 8,5$	7,99 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 2,1$
2	12,77 s	7,86 d $^4J = 2,1$	7,36-7,51 m 	3,88 s	7,25 d $^3J = 8,5$	7,99 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 2,1$

Tableau II : Acides et esters phtaliques

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

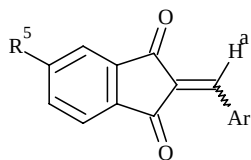
N°	-R	-H ³	-R'	-X	-H ⁶
3		6,95 d $^4J = 2,5$	-H 10,62 s	-H 7,00 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 2,5$	7,71 d $^3J = 8,5$
4		7,17 d $^3J = 2,5$	-CH ₃ 3,89 s	-H 7,19 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 2,5$	7,81 d $^3J = 8,5$
5	-H 12,98 s	7,09 d $^3J = 2,5$	-CH ₃ 3,87 s	-H 7,11 dd $^3J = 8,5$ $^4J = 2,5$	7,77 d $^3J = 8,5$
6	-H 13,43 s	7,94 s	-H 10,7 s	-Br	8,08 s

Tableau III : 5-Hydroxyindane-1,3-dione

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

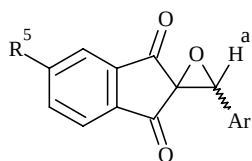
N°	-CH ₂	-H ⁴	-OH	-H ⁶	-H ⁷
7	3,30 s	7,15 d ⁴ J = 2,1	11,16 s	7,31 dd ³ J = 8,5 ⁴ J = 2,1	7,83 d ³ J = 8,5

Tableau IV : Dérivés de 2-benzylidèneindane-1,3-diones

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-H ^a	-Ar	-H ⁴	-R ⁵	-H ⁶	-H ⁷
8	7,89 s		7,97-8,05 m -H			
9	7,78 s et 7,79 s		7,24 d et 7,26 d ⁴ J = 2,1	-OH 11,33 s	7,33 dd et 7,34 dd ³ J = 8,2 ⁴ J = 2,1	7,91 d et 7,93 d ³ J = 8,2
10	7,72 s et 7,73 s		7,20 d et 7,21 d ⁴ J = 2,1	-OH 11,32 s	7,30 dd ³ J = 8,2 ⁴ J = 2,1	7,88 d et 7,89 d ³ J = 8,2

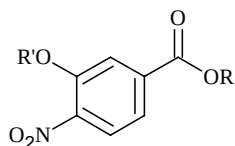
Tableau V : Dérivés de 3-phénylspro[oxirane-2,2'-indan]-1',3'-dione

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-H ^a	-Ar	-H ⁴	-R ⁵	-H ⁶	-H ⁷
11	4,81 s		7,86-8,08 m	-H		
12	4,74 s et 4,77 s		7,09 d, $^4J = 2,0$ et 7,25 d, $^4J = 2,0$	-OH 11,43 s	7,35-7,44 m	7,77 d, $^3J = 8,3$ et 7,95 d, $^3J = 8,3$

2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'isochromane-1,4-dione

Tableau VI : Dérivés d'acides 4-nitrobenzoïques

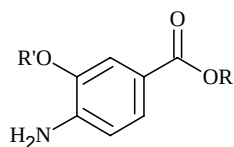
RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-R	-H ²	-R'	-H ⁵	-H ⁶
13	-CH ₃ 3,91 s	7,71 d $^4J = 1,5$	-H 11,51 s	7,95 d $^3J = 8,5$	7,50 dd $^3J = 8,5$, $^4J = 1,5$
14	-CH ₃ 3,95 s	7,81 dd $^4J = 0,9$	-CH ₃ 4,03 s	8,04 d $^3J = 8,2$	7,70 dd $^3J = 8,2$ $^4J = 0,9$
16	-H ND ^a	7,46 dd $^4J = 1,5$	-CH ₃ 3,92	7,94 d $^3J = 7,9$	7,34 dd $^3J = 7,9$ $^4J = 1,5$

ND^a : Non Détecté

Tableau VII : Dérivés d'acides 4-aminobenzoïques

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

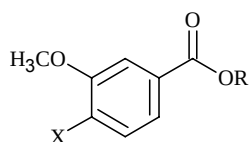


N°	-R	-H ²	-R'	-NH ₂	-H ⁵	-H ⁶
14	-CH ₃ 3,75 s	7,27 d ⁴ J = 1,8	-H 9,46 s	5,47 s	6,62 d ³ J = 7,9	7,28dd ³ J = 7,9 ⁴ J = 1,5
17	-H ND ^a	7,34 d ⁴ J = 1,5	-CH ₃ 3,83 s	5,64 s	6,66 d ³ J = 8,5	7,41 dd ³ J = 8,5 ⁴ J = 1,8

ND^a : Non Détecté

Tableau VIII : Dérivés d'halogénures d'aryle ou de benzyle

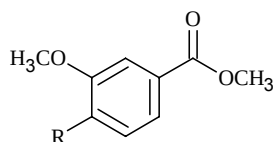
RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-R	-H ²	-OCH ₃	-X	H ⁵	-H ⁶
18	-H 13,18 s	7,46 d ⁴ J = 1,5	3,93 s	-I	7,94 d ³ J = 7,9	7,34 dd ³ J = 7,9 ⁴ J = 1,5
19	-CH ₃ 3,89 s	7,45 d ⁴ J = 1,8	3,93 s	-I	7,97 d ³ J = 8,0	7,35 dd ³ J = 8,0 ⁴ J = 1,8
20	-CH ₃ 3,87 s	7,46 d ⁴ J = 1,5	3,88 s	-CH ₂ Br 4,57 s	7,56 d ³ J = 7,8	7,63 dd ³ J = 7,8 ⁴ J = 1,5

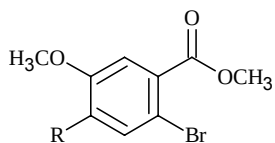
Tableau IX : 3-Méthoxybenzoates de méthyle arylés ou benzylés en position 4

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-OCH ₃ ester	-H ²	-OCH ₃ éther	-R	-H ⁵	-H ⁶
21	3,87 s	7,63 d ⁴ J = 1,4	3,92 s		7,48 d ³ J = 7,7	7,67 dd ³ J = 7,7 ⁴ J = 1,4
22	3,83s	7,64 d ⁴ J = 1,2	3,93 s		7,33-7,49 m	7,68 dd ³ J = 7,6 ⁴ J = 1,2
23	3,86 s	7,64 d ⁴ J = 1,5	3,92 s		7,27-7,54 m	7,69 dd ³ J = 7,9 ⁴ J = 1,5
24	3,78 s	7,62 d ⁴ J = 1,5	3,93 s		7,31 d ³ J = 7,6	7,65 dd ³ J = 7,6 ⁴ J = 1,5
25	3,91 s	7,66 d ⁴ J = 1,5	3,93s		7,56 d ³ J = 7,9	7,71 dd ³ J = 7,9 ⁴ J = 1,5
26	3,87 s	7,51 d ⁴ J = 1,5	3,88 s		7,19-7,34 m	7,55 dd ³ J = 7,6 ⁴ J = 1,5

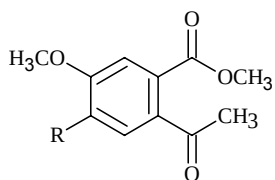
Tableau X : Dérivés de 2-bromo-5-méthoxybenzoates de méthyle

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-OCH ₃ ester	-H ³	-R	-OCH ₃ éther	-H ⁶
----	-------------------------	-----------------	----	-------------------------	-----------------

27	3,85 s	7,65 s		3,92 s	7,50 s
28	3,81 s	7,52 s		3,93 s	7,50 s
29	3,83 s	7,62 s		3,93 s	7,50 s
30	3,81 s	7,53 s		3,93 s	7,50 s
31	3,87 s	7,74 s		3,93 s	7,52 s
32	3,87 s	7,49 s		3,88 s	7,38 s

Tableau XI : Dérivés de 2-acétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO-d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, $J(\text{Hz})$:

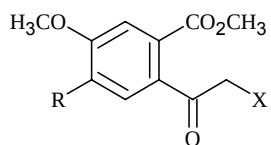
N°	$-\text{OCH}_3_{\text{ester}}$	$-\text{COCH}_3$	$-\text{H}^3$	$-\text{R}$	$-\text{OCH}_3_{\text{ether}}$	$-\text{H}^6$
33 ^a	3,88 s	2,53 s	7,59 d $^3J = 8,5$	H^4 7,01 dd $^3J = 8,5$, $^4J = 2,4$	3,91 s	7,2 dd $^4J = 2,6$

34	3,85 s	2,58	7,81 s		3,91 s	7,37 s
35	3,85s	2,55 s	7,74 s		3,87s	7,41 s
36	3,85 s	2,56 s	7,80 s		3,88s	7,28-7,37 m
37	3,85s	2,60 s	7,90 s		3,93 s	7,38 s
38	3,81 s	2,49 s	7,70 s		3,90 s	7,19-7,33 m

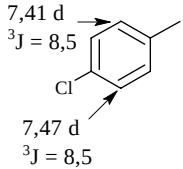
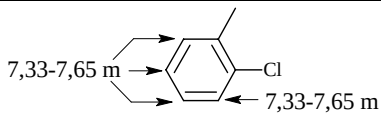
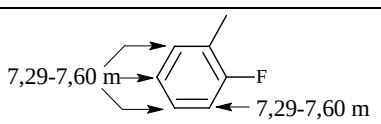
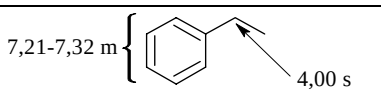
^a : RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), δ(ppm) multiplicité, J(Hz)

Tableau XII : Dérivés de 2-halogénoacétyl-5-méthoxybenzoates de méthyle

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



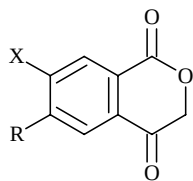
N°	-OCH ₃ ester	-COCH ₂ X	-H ³	-R	-OCH ₃ éther	-H ⁶
41	3,87 s	-Br 4,90 s	7,81 s		3,93 s	7,48 s

42 ^a	3,92 s	-Cl 4,50 s	7,51 s		3,96 s	7,34 s
43	3,88 s	-Br 4,85 s	7,74 s		3,89 s	7,33-7,65m
44	3,88 s	-Br 4,86 s	7,79 s		3,90 s	7,29-7,60 m
45	3,84 s	-Br 4,75 s	7,66 s		3,92 s	7,36 s

^a : RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), δ(ppm) multiplicité, J(Hz)

Tableau XIII : Dérivés d'isochromane-1,4-diones

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



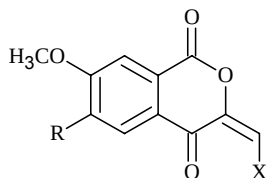
N°	-OCH ₂	-H ⁵	-R	-X	-H ⁸
46	4,04 d ² J = 11,2 et 4,13 d ² J = 11,2	-H 7,68-7,86 m			
47	4,10 d ² J = 11,5 et 4,23 d ² J = 11,5	7,71 d ³ J = 8,4	-H 7,40 dd ³ J = 8,4 ⁴ J = 2,4	-OCH ₃ 3,91 s	7,33 d ⁴ J = 2,4

48	4,14 d $^2J = 11,6$ et 4,28 d $^2J = 11,6$	7,75 s		-OCH ₃ 3,94 s	7,51 s
49	4,13 d $^2J = 11,6$ et 4,26 d $^2J = 11,6$	7,62 s		-OCH ₃ 3,89 s	7,51 s
50	4,14 d $^2J = 11,6$ et 4,27 d $^2J = 11,6$	7,70 s		-OCH ₃ 3,91 s	7,52 s
51 ^a :	4,06 s	7,10-7,40 m	7,10-7,40 m {	-OCH ₃ 3,92 s	7,10-7,40 m

^a : RMN (250 MHz) du ¹H (CDCl₃), δ(ppm) multiplicité, J(Hz)

Tableau XIV : Dérivés de 3-benzylidèneisochromane-1,4-diones

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-X	-H ⁵	-R	-OCH ₃	-H ⁸
52		8,15 d $^3J = 8,8$	H 7,55 dd $^3J = 8,8$ $^4J = 2,5$	4,02 s	7,65 d $^4J = 2,5$
53 ^a		8,22 s		4,04 s	7,82 s
54 ^a		8,15 s		4,01 s	7,82 s
55 ^a		8,22 s		4,03 s	7,83 s

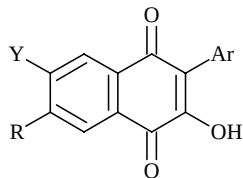
56		7,95 s		4,07 s	7,67 s
57 ^a		8,20 s		4,04 s	7,81 s
58 ^a		8,12 s		4,00 s	7,82 s

^a : RMN (250 MHz) du ^1H (CDCl_3), δ (ppm) multiplicité, J(Hz)

3 / Dérivés de 3-aryl-2-hydroxynaphtho-1-4-quinones

Tableau XV :

RMN (250 MHz) du ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-OH	-Ar	-H ⁵	-Y	-R	-H ⁸
59	11,14 s		8,00-8,10 m	-H 7,79-7,91 m	-H	8,00-8,10 m
60			7,50 d $^4J = 2,8$	-OCH ₃ 3,98 s	H 7,37 dd $^3J = 8,8$, $^4J = 2,8$	8,06 d $^3J = 8,8$
61 ^a	7,73 s		7,77 s	-OCH ₃ 4,02 s		8,10 s
62 ^a	7,73 s		7,77 s	OCH ₃ 3,99 s	7,30-7,56 m { 	8,02 s

63^a	7,71 s		7,77 s	-OCH ₃ 4,05 s		8,09 s
64^b	9,30 s		7,62 s	-OCH ₃ 4,09 s		7,86 s

^a : RMN (400 MHz) du ¹H (CDCl₃), δ(ppm) multiplicité, J(Hz)

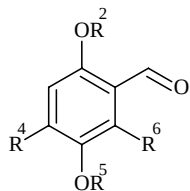
^b : RMN (400 MHz) du ¹H (Acétone-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz)

III – SERIE NAPHTOQUINONIQUE

1 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de l'indole

Tableau I : 2,5-Dialkoxybenzaldéhydes

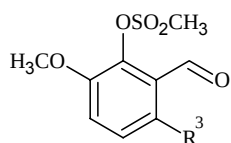
RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-CHO	-R ²	-H ³	-R ⁴	-R ⁵	-R ⁶
65	10,41 s		-H 7,29-7,55 m	-H 7,29-7,55 m		-H 7,29-7,55 m
66	10,32 s	-CH ₃ 3,90*1 s	7,15 s	-CH ₃ 2,27 s	-CH ₃ 3,81*1 s	-H 7,17 s
67a	10,29 s	-CH ₃ 3,90*1	7,73 d ³ J = 9,2	-H 7,52 d ³ J = 9,2	-CH ₃ 3,99*1 s	-NO ₂
68a	10,33 s		7,79 d ³ J = 9,4	-H 7,58 d ³ J = 9,4		-NO ₂

Tableau II : Dérivés d'orthovanilines

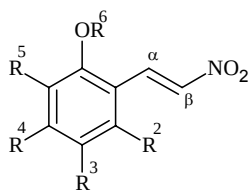
RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



N°	-CHO	-R ³	-H ⁴	-H ⁵	-OCH ₃	-OSO ₂ CH ₃
69	10,22 s	7,61 d $^3J = 7,9$	7,54 dd $^3J = 7,9$ $^3J' = 7,3$	7,61 d $^3J' = 7,3$	3,97 s	3,56 s
70	10,25 s	-NO ₂	8,31 d $^3J = 9,1$	7,61 d $^3J = 9,1$	4,07 s	3,52 s

Tableau III : Dérivés de β -nitrostyrènes

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :



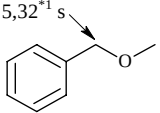
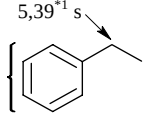
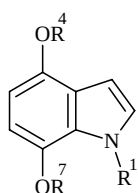
N°	-H ^{α}	-H ^{β}	-R ²	-R ³	-R ⁴	-R ⁵	R ⁶
71	8,21 d $^3J = 14,0$	8,26 d $^3J = 14,0$	-H 7,39 s	-OCH ₃ 3,83 ^{*1} s	-CH ₃ 2,26 s	7,08 s	-CH ₃ 3,91 ^{*1}
72	7,58 d $^3J = 13,4$	8,10 d $^3J = 13,4$	-NO ₂	-OCH ₃ 4,03 ^{*1} s	-H 7,47 d $^3J = 9,4$	7,60 d $^3J = 9,4$	-CH ₃ 3,93 ^{*1} s
73	7,65 d $^3J = 13,4$	8,03 d $^3J = 13,4$	-NO ₂	7,37-7,57 m {  5,32 ^{*1} s	-H 7,68 d $^3J = 9,4$	-H 7,37-7,57 m	7,37-7,57 m {  5,39 ^{*1} s
74	7,76 d $^3J = 13,7$	8,27 d $^3J = 13,7$	-NO ₂	-H 7,57 d $^3J = 9,5$	8,36 d $^3J = 9,5$	-OCH ₃ 4,08 s	-SO ₂ CH ₃ 3,57 s
75	7,63 d $^3J = 13,7$	8,24 d $^3J = 13,7$	-NO ₂	-H 7,51 d $^3J = 9,4$	8,30 d $^3J = 9,4$	-OCH ₃ 4,00 s	-COCH ₃ 2,53 s

Tableau IV : Dérivés de 4,7-dialkoxyindoles

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

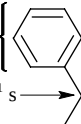
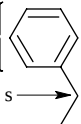
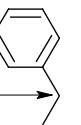
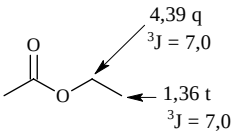
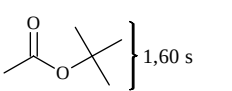
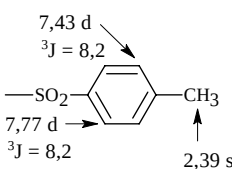
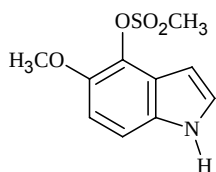
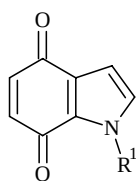
N°	-R ¹	-H ²	-H ³	-R ⁴	-H ⁵	-H ⁶	-R ⁷
76	-H 11,24 sé	7,18 t $^3J = ^3J' = 2,8$	6,36 dd $^3J = 2,8$ $^4J = 2,0$	-CH ₃ 3,84 ^{*1} s	6,36 ^{*2} d $^3J = 8,2$	6,52 ^{*2} d $^3J = 8,2$	-CH ₃ 3,89 ^{*1} s
77	H 11,29 sé	7,21 t $^3J = ^3J' = 2,8$	6,49 dd $^3J = 2,8$ $^4J = 2,1$	7,30-7,60 m  5,18 ^{*1} s	6,44 ^{*2} d $^3J = 8,5$	6,61 ^{*2} d $^3J = 8,5$	7,30-7,60 m  5,22 ^{*1} s
78	-CH ₃ 3,99 s	7,12 d $^3J = 3,1$	6,37 d $^3J = 3,1$	-CH ₃ 3,83 ^{*1} s	6,36 ^{*2} d $^3J = 8,2$	6,54 ^{*2} d $^3J = 8,2$	-CH ₃ 3,86 ^{*1} s
79	7,11-7,35 m  5,60 s	7,11-7,35 m	6,46 d $^3J = 3,1$	-CH ₃ 3,78 ^{*1} s	6,40 ^{*2} d $^3J = 8,2$	6,55 ^{*2} d $^3J = 8,2$	-CH ₃ 3,84 ^{*1} s
80		7,54 d $^3J = 3,6$	6,65 d $^3J = 3,6$	-CH ₃ 3,82 ^{*1} s	6,67 ^{*2} d $^3J = 8,4$	6,83 ^{*2} d $^3J = 8,4$	-CH ₃ 3,84 ^{*1} s
81		7,52 d $^3J = 3,6$	6,65 d $^3J = 3,6$	-CH ₃ 3,85 ^{*1} s	6,70 ^{*2} d $^3J = 8,5$	6,82 ^{*2} d $^3J = 8,5$	-CH ₃ 3,86 ^{*1} s
82		7,80 d $^3J = 3,7$	6,80 d $^3J = 3,7$	-CH ₃ 3,62 ^{*1} s	6,66 ^{*2} d $^3J = 8,6$	6,73 ^{*2} d $^3J = 8,6$	-CH ₃ 3,84 ^{*1} s

Tableau V : Méthanesulfonate de 5-méthoxyindol-4-yle



N°	-H ¹	-H ²	-H ³	-SO ₂ CH ₃	-OCH ₃	-H ⁶	-H ⁷
83	11,26 sé	7,41dd ³ J = ³ J' = 2,8	6,43 t ³ J = 2,8 ⁴ J = 2,1	3,43 s	3,87 s	7,06 d ³ J = 8,9	7,37 d ³ J = 8,9

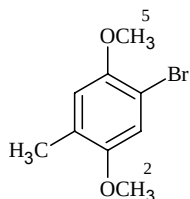
Tableau VI : Dérivés d'indole-4,7-quinones

RMN (250 MHz) du ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-R ¹	-H ²	-H ³	-H ⁵	-H ⁶
84	-CH ₃ 3,35 s	7,33 d ³ J = 2,4	6,54 d ³ J = 2,4	6,64 ^{*1} d ³ J = 10,4	6,68 ^{*1} d ³ J = 10,4
85		7,78 d ³ J = 3,3	6,73 d ³ J = 3,3	6,77 ^{*1} d ³ J = 10,4	6,82 ^{*1} d ³ J = 10,4
86		7,77 d ³ J = 3,3	6,70 d ³ J = 3,3	6,75 ^{*1} d ³ J = 10,0	6,81 ^{*1} d ³ J = 10,0
87		8,05 d ³ J = 3,1	6,85 d ³ J = 3,1	6,69 ^{*1} d ³ J = 10,4	6,76 ^{*1} d ³ J = 10,4
88	-H 12,80 sé	7,30 t ³ J = ³ J' = 2,8	6,57 dd ³ J = 2,8 ⁴ J = 2,1	6,65 ^{*1} d ³ J = 10,4	6,70 ^{*1} d ³ J = 10,4

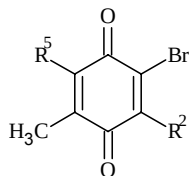
2 / Intermédiaires de synthèse et dérivés de la benzoquinone

Tableau VII : 4-Bromo-2,5-diméthoxytoluène

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	-CH ₃	-OCH ₃ ²	-H ³	-OCH ₃ ⁵	-H ⁶
89	2,17 s	3,80 ^{*1} s	7,14 s	3,78 ^{*1} s	7,01 s

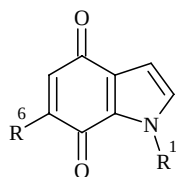
Tableau VIII : Dérivés de benzo-1,4-quinones

RMN (250 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), δ (ppm) multiplicité, J(Hz) :

N°	R ²	-CH ₃	R ⁵
90	-H 7,57 s	2,14 t ³ J = 1,8	-H 7,00 q ³ J = 1,8
91		1,89 s	

3 / 6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones

Tableau IX :

RMN (400 MHz) du ^1H (DMSO- d_6), $\delta(\text{ppm})$ multiplicité, J(Hz) :

N°	-R ¹	H ²	H ³	H ⁵	-R ⁶
92		8,07 d $^3J = 3,2$	6,75 d $^3J = 3,2$	5,67 s	
93		8,05 d $^3J = 3,2$	6,73 d $^3J = 3,2$	5,19 s	
94		8,05 d $^3J = 3,2$	6,71 d $^3J = 3,2$	5,24 s	
95		8,04 d $^3J = 3,2$	6,71 d $^3J = 3,2$	5,09 s	

Tableau IX (suite) :

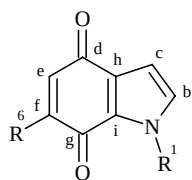
N°	-R ¹	H ²	H ³	H ⁵	-R ⁶
----	-----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------

97	-H 12,71 s	7,29 sé	6,43 sé	5,07 s	
98	-H 12,69 s	7,28 sé	6,41 sé	5,10 s	
99	-H 12,71 s	7,28 sé	6,41 sé	4,97 s	

C / RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE

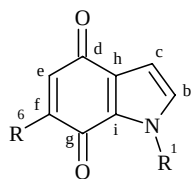
Tous les spectres ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AVANCE 400, dans le DMSO -d₆.

6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones :

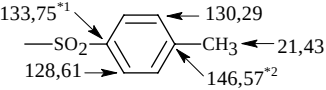
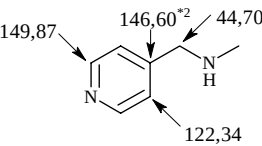
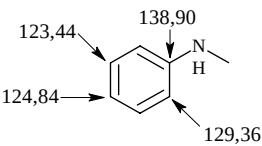
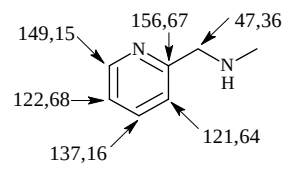


N°	92	93
R ¹		
C ^b	132,29	132,40
C ^c	108,11	108,43
C ^d	180,93	180,10
C ^e	97,99	96,66
C ^f	146,37 ^{*2}	148,62
R ⁶		
C ^g	170,26	170,10
C ^h	126,81	126,74
C ⁱ	133,05 ^{*1}	133,62 ^{*1}

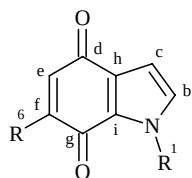
6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones (suite) :



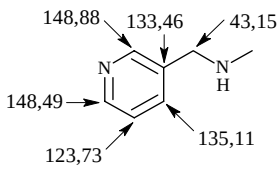
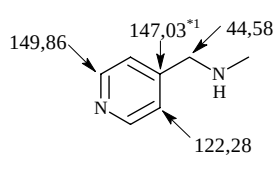
N°	95	96	97
----	----	----	----

R¹		-H	-H
C^b	132,41	127,99	128,35
C^c	108,46	107,56	107,70
C^d	180,24	182,89	182,06
C^e	96,79	99,18	97,49
C^f	149,83	145,80	148,51
R⁶			
C^g	170,14	172,29	172,03
C^h	133,69* ¹	128,39* ¹	128,20* ¹
Cⁱ	126,92* ¹		

6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones (suite) :



N°	98	99
R¹	-H	-H

C^b	128,25	128,30
C^c	107,61	107,66
C^d	182,03	182,08
C^e	97,35	97,61
C^f	148,44	148,62 ^{*1}
R⁶		
C^g	172,07	172,05
C^h	128,53	128,52
Cⁱ		

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A / EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTITUMORALE

L'activité pharmacologique des composés issus de nos travaux de synthèse a été évaluée par un test d'inhibition de la protéine kinase cytosolique Src.

La technique utilisée est celle décrite par Susa *et al.*⁹² L'activité inhibitrice des composés étudiés a été effectuée *in vitro*, à différentes concentrations (10 μ M et 1 μ M) par les Laboratoires Servier.

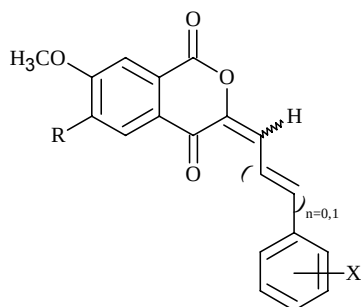
⁹² M. Susa *et al.*, *Protein Expression and Purification*, **2000**, 19, 99-106

B / RESULTATS

L'inhibition de la protéine kinase Src induite par les composés est exprimée en pourcentage. Tous les résultats sont présentés sous forme de tableaux récapitulatifs.

I / Série des naphtoquinones

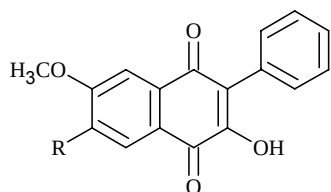
Tableau I : Dérivés 3-benzylidèneisochromane-1,4-diones



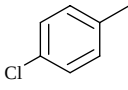
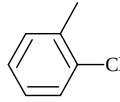
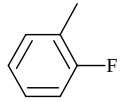
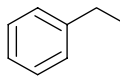
N°	n	X	R	Src % Inh. 10 μ M	Src % Inh. 1 μ M
53	0	-H		60,5	14,5
54	0	-H		ND*	ND*
55	0	-H		28	34,5
56	0	-H		17,8	6,8
57	1	4-F		50	30
58	1	4-F		23	19

ND* : Non Déterminé

Tableau II : Dérivés 3-aryl-2-hydroxynaphto-1,4-quinones



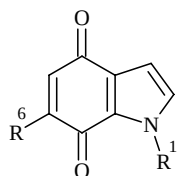
N°	R	Src % Inh. 10 μ M	Src % Inh. 1 μ M
----	---	--------------------------	-------------------------

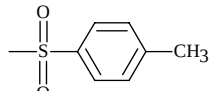
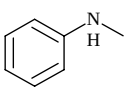
61		66,8	-42,5
62		ND*	ND*
63		29	35,5
64		62,5	-20,4

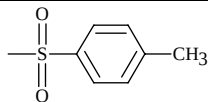
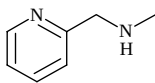
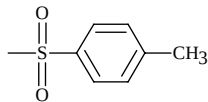
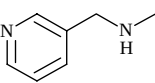
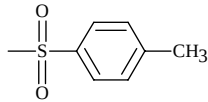
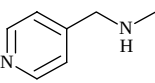
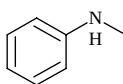
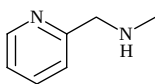
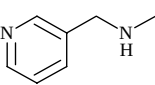
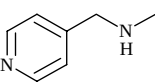
ND* : non déterminé

II / Série des indolequinones

Tableau III : 6-(Hétéro)arylaminoindole-4,7-quinones



N°	R ¹	R ⁶	Src % Inh. 10 µM	Src % Inh. 1 µM
92			60	5,5

93			48	14,5
94			67,5	-2,5
95			35	-3,5
96	-H		43	2,5
97	-H		50,5	8
98	-H		NA**	
99	-H		NA**	

NA** : Non Actif à 10 μ M

C / DISCUSSION

Les résultats pharmacologiques sur l'inhibition de la protéine kinase Src sont décevants, car ils n'ont pas permis d'isoler de "tête de série" parmi nos composés.

En série naphtoquinonique, les composés les plus actifs **60** et **64** provoquent une inhibition de l'ordre de 60% à 10 μ M. L'activité recherchée disparaît lorsque le test pharmacologique est effectué à une dose égale à 1 μ M. En effet, ces composés ne sont plus des inhibiteurs mais des activateurs de Src.

Globalement, l'activité antitumorale des composés en série naphtoquinonique est semblable à celle des analogues en série isochromane-1,4-dione.

Dans la série isochromane-1,4-dione, nous avons étudié l'incidence de l'insertion d'un chaînon vinylique entre le noyau benzoquinonique et le 4-fluorophényle. En effet pour des composés monocycliques de type benzoquinone antérieurement développés au laboratoire, l'enchaînement 4-fluorophénylvinyle avait montré un effet favorable avec le positionnement du cycle 4-fluorophényle dans la poche hydrophobe. Cependant, il s'est avéré pour l'instant, que ce chaînon ne semble pas améliorer l'activité dans la série bicyclique de type isochromane-1,4-dione.

Parallèlement aux tests pharmacologiques, des études de modélisation moléculaire réalisées en collaboration avec les Laboratoires Servier sur le composé **64** ont mis en évidence, d'une part, l'occupation du groupement phényle dans la poche hydrophobe spécifique et, d'autre part, une perte d'interaction fondamentale impliquant la Met341, acide aminé assurant l'ancrage du substrat dans le site de liaison à l'ATP de Src, et la fonction carbonyle CO¹. L'interaction fondamentale entre la Glu339 et le groupement hydroxylé ²OH est quant à elle

présente. Une interaction supplémentaire est observée entre la Thr338, acide aminé spécifique à Src, et l'hydroxyle ^2OH (schéma 1).

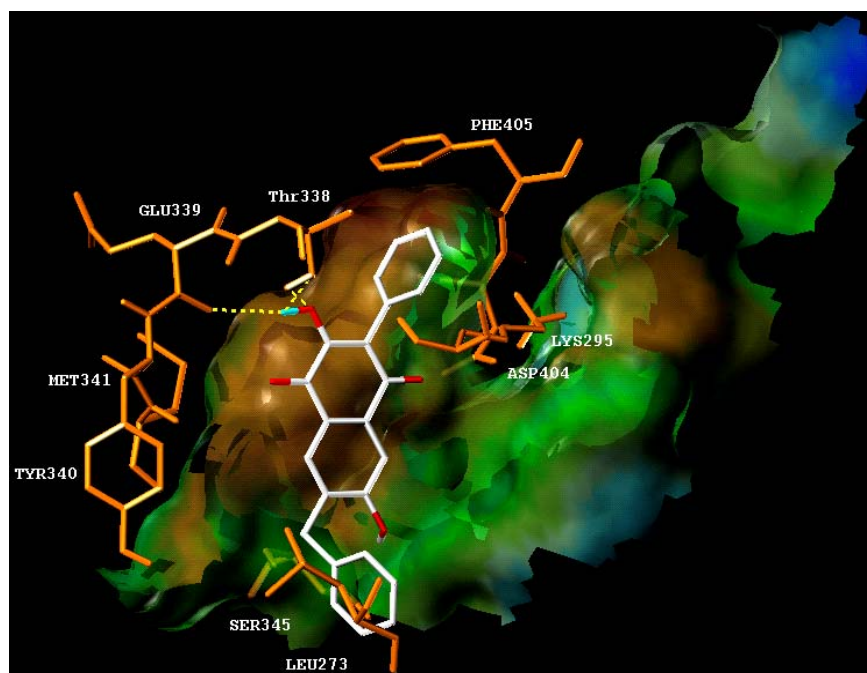


Schéma 1 – 7-benzyl-2-hydroxy-6-méthoxy-3-phénylnaphto-1,4-quinone **64** modélisée dans le site de liaison à l'ATP de Src.

Malgré ces interactions, l'activité inhibitrice modeste à 10 μM (activité agoniste à 1 μM) de ce composé laisse supposer que ce dernier adopterait une mode de fixation différent que celui exercé dans le site de liaison à l'ATP de Src.

Ces études préliminaires suggèrent des modifications structurales afin que les naphtoquinones interagissent plus spécifiquement dans le site de liaison à l'ATP de Src.

En série indolequinonique, les 6-(hétéro)arylamino-1-tosylindole-4,7-quinones sont globalement plus actifs que les analogues non tosylés sur l'azote indolique : le composé le plus actif **94** provoque une inhibition de l'ordre de 67% à 10 μM . Comme dans la série naphtoquinonique, l'activité recherchée devient insignifiante lorsque les composés sont testés à une dose égale à 1 μM .

De même, pour cette série, des études de modélisation moléculaire ont également été réalisées. Les dérivés indolequinoniques aminés en position 6 interagissent :

- d'une part, par deux liaisons hydrogène : deux interactions fondamentales retrouvées avec la Thr338 et la Met341 ;
- d'autre part, par l'occupation du cycle pyridine dans la poche hydrophobe spécifique, où la position de l'azote ne semble pas exercer d'influence sur l'activité (schéma 2).

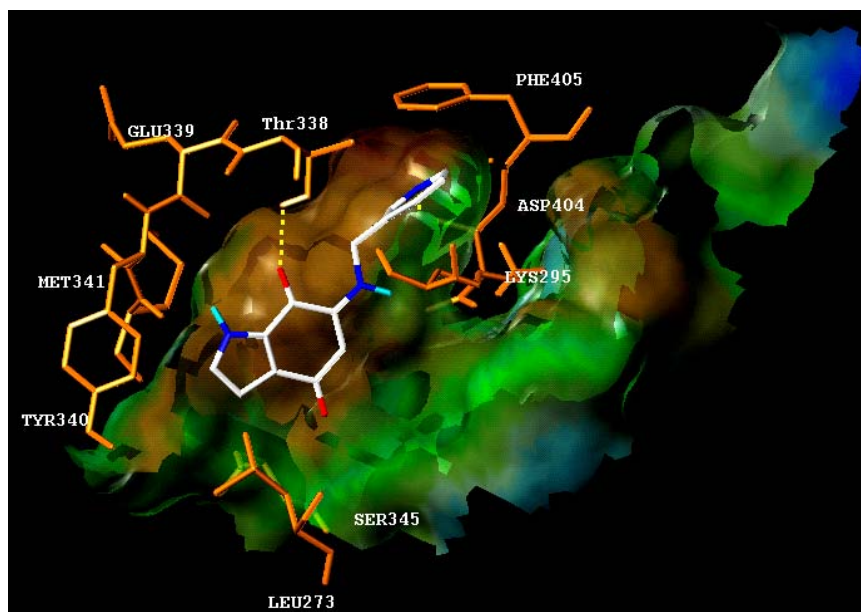


Schéma 2 – 6-[(Pyridin-2-ylméthyl)amino]indole-4,7-quinone 97 modélisée dans le site de liaison à l'ATP de Src.

Malgré ces interactions, l'activité inhibitrice modeste de ce composé laisse penser que la molécule choisirait, du fait de sa petite taille, plusieurs conformations ne permettant pas une fixation optimale du ligand dans le site de liaison à l'ATP de Src.

L'introduction de divers substituants à différents sommets de l'indolequinone aminée en position 6 permettrait d'optimiser l'ancrage du substrat dans le site de liaison à l'ATP de Src.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

- 1 Centre international de recherche sur le cancer, World Cancer Report, 2003, <http://www.iarc.fr/WCR/>
- 2 Commission d'orientation sur le cancer, Rapport de la commission d'orientation sur le cancer, 2003, <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/>
- 3 La ligue contre le cancer, Les traitements des cancers, 2002, http://www.ligue-cancer.asso.fr/IMG/pdf/traitement_.pdf
- 4 Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers, *Traité de Chimie Thérapeutique*, 2003, Vol 6, Ed. TEC & DOC
- 5 Cours de Cancérologie fondamentale, <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/division-cellulaire/Divis-5.htm>
- 6 J.K. Buoloamwini, Novel anticancer drug discovery, *Cur. Op. Chem. Biol.*, 1999, 3, 500-509
- 7 C. Lebel, R.J. Wellinger, Structure terminale des chromosomes : le "capuchon télomérique", *Médecine Sciences*, 2004, 20(2), 207-212
- 8 (a) M.J. Morin, From oncogene to drug : development of small molecule tyrosine kinase inhibitors and anti-tumor and anti-angiogenic agents, *Oncogene*, 2000, 19, 6574-6583
 (b) M.Y. Kim, M. Gleason-Guzman, E. Izbicka, D. Nishioka et L.H. Hurley, The different biological effects of telomestatin and TMPyP4 can be attributed to their selectivity for interaction with intramolecular or intermolecular g-quadruplex structures, *Cancer Res.*, 2003, 63, 3247-3246
- 9 Manipulating Apoptosis : Biotech companies which have developed therapeutics based on apoptotic pathways, <http://www.biotechjournal.com/Journal/Dec2002/Contents.htm>
- 10 T. Hunter, Signaling-2000 and Beyond, *Cell*, 2000, 100, 113-127
- 11 P.M. Fischer, The design of drug candidate molecules as selective inhibitors of therapeutically relevant protein kinases, *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 1563-1583
- 12 G. Manning, D.B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter et S. Sudarsanam, The protein kinase complement of the human genome, *Science*, 2002, 298, 1912-1934

- 13 D. Fabbro, S. Ruetz, E. Buchdunger, S.W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, J. Liebetanz, J. Mestan, T. O'Reilly, P. Traxler, B. Chaudhuri, H. Frentz, J. Zimmermann, T. Meyer, G. Caravatti, P. Furet et P.W. Manley, Protein kinases as targets for anticancer agents : from inhibitors to useful drugs, *Pharm. Ther.*, 2002, 93, 79-98
- 14 M.E.M. Noble, J.A. Endicott et L.N. Johnson, Protein kinase inhibitors : Insight into drug design from structure, *Science*, 2004, 303, 1800-1805
- 15 G.S. Martin, The hunting of the Src, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2001, 2, 467-475
- 16 Le cycle cellulaire, http://virologie.free.fr/11-Cycle_cellulaire/Cycle_cellulaire.htm
- 17 C. Benson, S. Kaye, P. Workman, M. Garrett, M. Walton et J. de Bono, Clinical anticancer drug development : targeting the cyclin-dependent kinases, *Cancer Res.*, 2005, 92, 7-12
- 18 (a) E. Tzahar Y. Yarden, The ErbB-2/HER2 oncogenic receptor of adenocarcinomas : from orphanhood to multiple stromal ligands, *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, 1377, M25-M37
 (b) P.O. Hackel, E. Zwick, N. Prenzel et A. Ullrich, Epidermal growth factor receptors: critical mediators of multiple receptor pathways, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1999, 11, 184-189
 (c) J. Bange, E. Zwick et A. Ullrich, Molecular targets for breast cancer therapy and prevention, *Nat. Med.*, 2001, 7, 548-552
 (d) Y. Yarden, M.X. Sliwkowski, Untangling the ErbB signaling network, *Nat. Rev. Mol. Cell. Bio*, 2001, 2, 127-137
- 19 S.M. Thomas et J.R. Grandis, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation, *Cancer Treat. Rev.*, 2004, 30(3), 255-268
- 20 (a) T.A.T. Fong, L.K. Shawver, L. Sun, C Tang, H. App, T.J. Powell, Y.H. Kim, R. Schreck, X. Wang, W. Risau, A. Ullrich, K.P Hirth et G. McMahon, SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types, *Cancer Res.*, 1999, 59, 99-106
 (b) M.J. Morin, From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents, *Oncogene*, 2000, 19, 6574-6583
- 21 B.J. Druker et N.B. Lydon, Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia, *J. Clin. Invest.*, 2000, 105(1), 3-7
- 22 A.D. Levinson, S.A. Courtneidge et J.M. Bishop, Structural and functional domains of the rous sarcoma virus transforming protein (pp60^{src}), *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1981, 78(3), 1624-1628
- 23 (a) R. Roskoski, Src protein-tyrosine kinase structure and regulation, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 2004, 324, 1155-1164
 (b) D.P. Leslie et G.E. Gallick, Src family Kinases as regulators of angiogenesis : therapeutic implications, *Curr. Cancer Ther. Rev.*, 2005, 1, 45-50
- 24 M.C. Frame, Src in cancer : deregulation and consequences for cell behaviour, *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1602, 114-130
- 25 P.A. Cole, K. Shen, Y. Qiao et D. Wang, Protein tyrosine kinases Src and Csk : a tail's tale, *Curr. Op. Chem. Biol.*, 2003, 7, 580-585
- 26 R. Roskoski, Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, 2005, 331, 1-14
- 27 G. Alonso, M Koegl, N. Mazurenko et S.A. Courtneidge, Sequence requirements for binding of Src family tyrosine kinases to activated growth factor receptors, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 9840-9848

- 28 M.B. Calalb, T.R. Polte, S.K. Hanks et M.B. Calalb, Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase at sites in the catalytic domain regulates kinase activity : a role for Src family kinases, *Mol. Cell. Biol.*, 1995, 15(2), 954-963
- 29 J.A. Cooper, K.L. Gould, C.A. Cartwright, et T. Hunter, Tyr 527 is phosphorylated in pp60 c-Src : implications for regulation, *Science*. 1986, 231, 1431-1434
- 30 S.A. Courtneidge, Protein tyrosine kinases, with emphasis on the Src family Semin, *Cancer Biol.*, 1994, 5, 239-246
- 31 J.S. Biscardi, M.C. Maa, D.A. Tice, M.E Cox, T.H. Leu et S.J. Parsons, c-Src-mediated phosphorylation of the epidermal growth factor receptor on Tyr845 and Tyr1101 is associated with modulation of receptor function, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274(12), 8335-8343
- 32 M. Susa, M. Missbach et J. Green, Drugs for treatment of osteoporosis, cancer or both ?, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2000, 21, 489-495
- 33 N. Rosen, J.B. Bolen, A.M. Schwartz, P. Cohen, V. DeSeau, Analysis of pp60c-Src protein kinase activity in human tumor cell lines and tissues, *J. Biol. Chem.*, 1986, 261(29), 13754-13759
- 34 A. E. Ottenhoff-Kalff, G. Rijksenm, E.A. van Beurden, A. Hennipman, A.A. Michels, et G.E. Staal, Characterization of protein tyrosine kinases from human breast cancer involvement of the c-Src oncogene product, *Cancer Res.*, 1992, 52, 4773-4778,
- 35 W. Mao, R. Irby, D. Coppola, L. Fu, M. Wloch, J. Turner, H. Yu, R. Garcia, R. Jove et T.J. Yeatman, Activation of c-Src by receptor tyrosine kinases in human colon cancer cells with high metastatic potential, *Oncogene*, 1997, 15(25), 3083-3090
- 36 M.P. Lutz, I.B. Esser, B.B. Flossmann-Kast, R. Vogelmann, H. Luhrs, H. Friess, M.W. Buchler, et G. Adler, Overexpression and activation of the tyrosine kinase Src in human pancreatic carcinoma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 243, 503-508
- 37 N.J. Donato, J.Y. Wu, J. Stapley, G. Gallick, H. Lin, R. Arlinghaus et M. Talpaz, BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571, *Blood*, 2003, 101(2), 690-698
- 38 T.K. Sawyer, R.S. Bohacek, C.A. Metcalf III, W.C. Shakespeare, Y. Wang, R. Sundaramoorthi, T. Keenan, S. Narula, M. Weigele et D.C. Dalgarno, Novel protein kinase inhibitors : smart drug design technology, *Structure-Guided Drug Discov.*, 2003, 34, S2-S15
- 39 J. Waltenberger, A. Uecker, J. Kroll, H. Frank, U. Mayr, J.D. Bjorge, D. Fujita, A. Gazit, V. Hombach, A. Levitzki et F.D. Böhrer, A dual inhibitor of platelet-derived growth factor β -receptor and Src kinase activity potently interferes with motogenic and mitogenic responses to PDGF in vascular smooth muscle cells : a novel candidate for prevention of vascular remodeling, *Circ. Res.*, 1999, 85, 12-22
- 40 M.S. Duxbury, H. Ito, M.J. Zinner, S.W. Ashley et E.E. Whang, Inhibition of Src tyrosine kinase impairs inherent and acquired gemcitabine resistance in human pancreatic adenocarcinoma cells, *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, 2307-2318
- 41 M.V. Yezhelyev, G. Koehl, M. Guba, T. Brabletz, K.W. Jauch, A. Ryan, A. Barge, T. Green, M. Fennell et C.J. Bruns, Inhibition of Src tyrosine kinase as treatment for human pancreatic cancer growing orthotopically in nude mice, *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, 8028-8036
- 42 P.A. Plé, T.P. Green, L.F. Hennequin, J. Curwen, M. Fennell, J. Allen, C. Lambert-van der Brempt et G. Costello, Discovery of a new class of anilinoquinazoline inhibitors with high affinity and specificity for the tyrosine kinase domain of c-Src, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 871-887
- 43 (a) J. M. Golas, K. Arndt, C. Etienne, J. Lucas, D. Nardin, J. Gibbons, P. Frost, F. Ye, D. H. Boschelli, et F. Boschelli, SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl Kinases, is a potent

antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice, *Cancer Res.*, 2003, 63, 375-381

(b) J.M. Golas, J. Lucas, C. Etienne, J. Golas, C. Discafani, L. Sridharan, E. Boghaert, K. Arndt, F. Ye, D.H. Boschelli, F. Li, C. Titsch, C. Huselton, I. Chaudhary et F. Boschelli, SKI-606, a Src/Abl inhibitor with *in vivo* activity in colon tumor xenograft models, *Cancer Res.*, 2005, 65, 5358-5364

44 L.J. Lombardo, F.Y. Lee, P. Chen, D. Norris, J.C. Barrish, K. Behnia, S. Castaneda, L.A.M. Cornelius, J. Das, A.M. Doweiko, C. Fairchild, J.T. Hunt, I. Inigo, K. Johnston, A. Kamath, D. Kan, H. Klei, P. Marathe, S. Pang, R. Peterson, S. Pitt, G.L. Schieven, R.J. Schmidt, J. Tokarski, M.L. Wen, J. Wityak et R.M. Borzilleri, Discovery of *N*-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-[6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl-amino]thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661

45 M.P. Goetz, D.O. Toft, M.M. Ames et C. Erlichman, The Hsp90 chaperone complex as a novel target for cancer therapy, *Annals of Oncology*, 2003, 14, 1169-1176

46 R.K. Ramanathan, D.L. Trump, J.L. Eiseman, C.P. Belani, S.S. Agarwala, E.G. Zuhowski, J. Lan, D.M. Potter, S.P. Ivy, S. Ramalingam, A.M. Brufsky, M.K.K. Wong, S. Tutchko et M.J. Egorin, Phase I Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Study of 17-(Allylamino)-17-Demethoxygeldanamycin (17AAG, NSC 330507), a novel inhibitor of heat shock protein 90, in patients with refractory advanced cancers, *Clin. Cancer Res.*, 2005, 11, 3385-3391

47 B. Zhang, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, I. Royo, D. Vilella, M.T. Diez, F. Pelaez, C. Ruby, R.L. Kendall, X. Mao, P. Griffin, J. Calaycay, J.R. Zierath, J.V. Heck, R.G. Smith et D.E. Moller, Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice, *Science*, 1999, 284, 974-977

48 G. Jones, P. Willet, R. Glen, A. Leach et R. Taylor, Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *J. Mol. Biol.* 1997, 267, 727-748

ETUDE CHIMIQUE

49 A. Bakaert, J. Andrieux, M. Plat et J.D Brion, A convenient synthesis of monpain trimethylether, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4219-4220

50 A. Martinez, J.C. Estévez, R.J. Estévez et L. Castedo, 1,2 and 1,4-Naphthoquinones : general synthesis of benzo[*b*]naphtho[2,3-*d*]furan-6,11-diones, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2365-2367

51 (a) C. Brisson et P. Brassard, Regiospecific reactions of some vinylogous ketene acetals with haloquinones and their regioselective formation by dienolization, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1810-1814
(b) L. Boisvert et P. Brassard, Regiospecific addition of monooxygenated dienes to haloquinones, *J. Org. Chem.*, **1988**, 52, 4052-4059

52 I.K. Anokhina, N.G. Fedorova, L.P. Zalukaev et M.Y. Krysin, Spiroepoxy ketones. 2. Thermal transformations of 2-benzylidene-1,3-diones epoxide, *Khim. Geterotsickl. Soedin.*, **1988**, 7, 881-884

53 (a) L. Marius et W.T. Nauta, Pharmacochemistry of 2-diarylmethyl-1,3-indandiones, *Eur. J. Med. Chem.*, **1977**, 12(2), 125-130

- (b) E.M. Afsah, H.A. Etman, W.S. Hamama et A.F. Sayed-Ahmed, A study on the reaction of 1,3-indandione with Schiff bases : synthesis of new 1,3-indandiones with expected psychopharmacological and anticoagulant activity, *Boll. Chim. Farm.*, **1998**, 137(7), 244-248
- 54 M. Weigele, J.P. Teng, S. De Bernardo, R. Czajkowski et W. Leimgruber, *J. Org. Chem.*, Fluorometric reagents for primary amines. Synthesis of 2-alkoxy- and 2-acyloxy-3-(2H)-furanones, **1976**, 41(2), 388-389
- 55 J.C. Barcia, J. Cruces, J.C. Estévez, R.J. Estévez et L. Castedo, Palladium-catalyzed synthesis of *o*-acetylbenzoic acids : a new, efficient genral route to 2-hydroxy-3-phenylnaphthoquinones and indolo[2,3-*b*]naphthalene, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5141-5144
- 56 H.J. Lohrsh, H. Schmidt et W. Stegligh, Synthese von terphenylchinonen durch methoxid-katalysierte umlagerung von grevillin-derivaten, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 195-204
- 57 G. Sartori, F. Bigi, R. Maggi, D. Baraldi et G. Casnati, Acylation of aroyl chlorides via template Friedel-Crafts process : synthesis of indan-1,3-diones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1992**, 2985-2988
- 58 D.R. Buckle, N.J. Morgan, J.W. Ross, H. Smith et B.A. Spicer, Antiallergic activity of 2-nitroindan-1,3-diones, *J. Med. Chem.*, **1973**, 16(12), 125-130
- 59 J. Nowicki, Claisen, Cope and related rearrangements in the synthesis of flavour and fragrance compounds, *Molecules*, **2000**, 5, 1033-1050
- 60 T. Mizoroki, K. Mori et A. Ozaki, Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581
- 61 R.F. Heck et J.P. Nolley, Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320-2322
- 62 A. Spencer, A highly efficient version of the palladium-catalysed arylation of alkenes with aryl bromides, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 258, 101-108
- 63 P.A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blacky Academic and Professional : London, **1998**
- 64 M. Larhed et A. Hallberg, Microwave-promoted palladium-catalyzed coupling reactions, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9582-9584
- 65 I.P. Beletskaya et A.V. Cheprakov, The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009-3066
- 66 W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi et S. Penco, α -Regioselectivity in palladium-catalyzed arylation of acyclic enol ether, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3558-3563
- 67 N.A. Bugamin et V. Bykov, Ligandless palladium catalyzed reactions of arylboronic acids and sodium tetraphenylborate with aryl halides in aqueous media, *Tetrahedron*, **1997**, 53(42), 14437-14450
- 68 M. Moreno-Manas et M. Péretz Roser Pleixats, Palladium catalyzed Suzuki type self coupling of arylboronic acids. A mechanistic study, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61(7), 2346-2351
- 69 A. Sophie Rebstock, F. Mongin, F. Trécourt et G. Quéguiner, Synthesis and metallation of 2-(pyridyl)benzoic acids and ethyl 2-(pyridyl)benzoates : a new route to azafluorenones, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4973-4977
- 70 R. Griera, M. Armengol, A. Reyes, M. Alvarez, A. Palomer, F. Cabré, J. Pascual, M.L. Garcia, D. Mauleon, Synthesis and pharmacological evaluation of new cysLT₁ receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.*, **1997**, 32, 547-570
- 71 S. Chowdhury et P.E. Georghiou, Palladium catalyzed cross-coupling between phenyl- or naphthylboronic acids and benzylic bromides, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7599-7603

- 72 K.Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi et T. Horaguchi, Halogenation of aromatic compounds by *N*-chloro, *N*-bromo, *N*-iodosuccinimide, *Chem. Lett.*, **2003**, 32(10), 932-933
- 73 M.V. Adhikari et S.D. Samant, Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid-*N*-bromosuccinimide, *Ultrason. Sonochem.*, **2003**, 9, 107-111
- 74 K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi et T. Horaguchi, A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using *N*-bromosuccinimide catalyzed by ammonium acetate, *Chem. Comm.*, **2004**, 470-471
- 75 Y.A. Jackson, A.D. Billimoria, E.V. Sadanandan et M.P. Cava, Regioselective amination of indole-4,7-quinones, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3543-3545
- 76 (a) R.J Sundberg, "The Chemistry of Indoles", *Academic Press*, New York, **1996**
(b) G.W Gribble, "Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 1045-1075
- 77 A.K. Sinhababu et R.T. Borchardt, Silica gel reductive cyclization of alkoxy-2- β -dinitrostyrenes to alkoxyindoles, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48(19), 3347-3349
- 78 Y. Fukuyama, C. Iwatsuki et M. Kodama, Antimicrobial indolequinones from the mid-intestinal gland of the muricid gastropod *druppella fragum*, *Tetrahedron*, **1998**, 54(34), 10007-10016
- 79 H.J. Knölker et K. Hartmann, Indolequinones, Part 1 : synthesis of 4,7-dibenzyloxyindole and selective transformations to 4,7-indolequinones, *Synlett*, **1993**, 755-757
- 80 H.D. Hollis Showalter et G. Polhamann, An improved synthesis of 4,7-dimethoxy-1*H*-indole, *G. Org. Proc. Int.*, **1992**, 484-488
- 81 S. Rajeswari, K.J. Drost et M.P. Cava, A convenient reductive cyclisation of 2-nitro- β -nitrostyrenes to indoles, *Heterocycles*, **1989**, 29, 415-418
- 82 W.J. Houlihan, *Indoles Part 1 , in the chemistry of heterocyclic compounds*, R.K. Brown, Wiley Intersciences : New York, London, **1972**, 479-484
- 83 L.S. Hegedus, G.F. Allen, J.J. Bozell et E.L. Waterman, Palladium-assisted intramolecular amination of olefins. Synthesis of nitrogen heterocycles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5800-5807
- 84 L.S. Hegedus, T.A. Mulhern et A. Mori, Palladium(0)-catalyzed syntheses of indolequinones, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4282-4288
- 85 F. Mu, E. Hamel, D.J. Lee, D.E. Pryor et M. Cushman, Synthesis, anticancer activity, and inhibition of tubulin polymerization by conformationally restricted analogues of lavendustin A, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1670-1682
- 86 L. Rubenstein, Substitution in derivatives of quinol ethers, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 1998-2004
- 87 V. Bénéteau et T. Besson, Synthesis of novel pentacyclic pyrrolothiazolobenzoquinolinones, analogs of natural marine alkaloids, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 2673-2676
- 88 F.A. Luzzio, The Henry reaction : recent exemples, *Tetrahedron*, **2001**, 57(6), 915-945
- 89 Y. Tanoue et A Terada, Synthesis of naphthoquinone derivatives. Part 7. The 2- or 6-(α -hydroxyalkyl- and α -oxoalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinones from the oxidative demethylation of 2-(α -hydroxyalkyl- and α -oxoalkyl)-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalenes with cerium(IV) ammonium nitrate, and the further demethylations to naphthazarins, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61(6), 2039-2045
- 90 M. Cherif, P. Cotellet et J.P. Catteau, General synthesis of 2,3-substituted 5-membered heterocyclic quinones, *Heterocycles*, **1992**, 34(9), 1749-1758

- 91 (a) L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski et Z. Szulc, An improved synthesis of benzo- and naphthoquinones from hydroquinone dimethyl ethers, *Synthesis*, **1979**, 521-522
(b) Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata et A. Kubo, Synthesis of 4,7-indolequinones. The oxidative demethylation of 4,7-dimethoxyindoles with cerium ammonium nitrate, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33(5), 2122-2128
- 92 H. Tohma, H. Morioka, Y. Harayama, M. Hashizume et Y. Kita, Novel and efficient synthesis of *p*-quinones in water via oxidative demethylation of phenol ethers using hypervalent iodine (III) reagents, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6899-6902
- 93 H.J. Knölker, K.R. Reddy et A. Wagner, Palladium-catalyzed total synthesis of the potent lipid peroxidation inhibitor carbazoquinocin C, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8267-8270
- 94 E.D Edstrom et Z. Jones, Regioselective oxidative amination of 3-carbomethoxyindole-4,7-quinones, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(39), 7039-7042
- 95 R. Baltzly et E. Lorz, The addition of dimethylamine to benzoquinone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70(2), 861-862
- 96 S. Patai et Ed. Wiley, *The Chemistry of the Quinoid Compounds*, New York, **1974**, 900-916
- 97 R. Standridge, H.G. Howell, J.A. Gylys, R.A. Partyka et A.T. Shulgin, Phenylalkylamines with potential psychotherapeutic utility. 1. 2-Amino-1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)butane, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19(12), 1400-1404
- 98 G. Malesani, F. Galiano, M.G. Ferlin et S. Masiero, Synthesis of 4,7-dimethoxyindoles bearing substituents at the C-5 and C-6 positions and studies on their demethylation products, *J. Het. Chem.*, **1980**, 17, 563-569
- 99 A.S. Cotterill, C.J. Moody et J.R.A. Roffey, An improved synthesis of the indolequinones anticancer agent E09, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7223-7230
- 100 J.M. Wagner, C.J. McElhinny, A.H. Lewin et F.I. Carroll, Stereospecific synthesis of amphetamines, *Tetrahedron Assym.*, **2003**, 2119-2125
- 101 A. Tomatsu, S. Takemura, K. Hashimoto et M. Nakata, Synthesis of quinones from hydroquinone dimethyl ethers. Oxidative demethylation with cobalt(III) fluoride, *Synlett*, **1999**, 1474-1477

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

- 102 M. Susa, N-H. Luong-Nguyen, J. Crespo, R. Maier, M. Missbach et G. McMaster, Active recombinant human tyrosine kinase c-Yes : expression in baculovirus system, purification, comparison to c-Src, and inhibition by a c-Src inhibitor, *Protein Expression and Purification*, **2000**, 19, 99-106

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

Année de soutenance : 2006

Titre de la thèse : Synthèse et évaluation pharmacologique de naphthoquinones et d'indolequinones à visée antitumorale

Title : Synthesis and pharmacological evaluation of naphthoquinones and indolequinones as anticancer agents

Résumé :

Les travaux récents réalisés dans notre laboratoire dans le domaine des anticancéreux nous ont conduit à envisager des pharmacomodulations en série quinonique à structure bicyclique analogues de la déméthylasterriquinone L783,281, petite molécule naturelle, découverte après screening, pour ses propriétés anticancéreuses et antidiabétiques.

L'accès à ces structures a été envisagé à partir des isochromane-1,4-diones *via* des *ortho*acétylbenzoates de méthyle en série naphthoquinonique et à partir de dérivés indoliques, produits provenant de la cyclisation réductrice des 2,β-dinitrostyrènes en série indolequinonique.

Les composés synthétisés ont été évalués sur l'inhibition de la protéine kinase cytosolique Src.

Abstract :

Recent works in our laboratory in the field of anticancer agents led us to consider pharmacomodulations in quinoid series with bicyclic structure analogues of demethylasterriquinone L-783,281, small natural molecule, discovered by screening, as an anticancer and antidiabetic agent.

The access to these structures was envisaged from isochromane-1,4-diones *via* methyl *ortho*acetylbenzoates in naphthoquinonic series and from indolic derivatives, products of reductive cyclization of 2,β-dinitrostyrenes in indolequinonic series.

Our synthesized compounds were evaluated on Src kinase inhibition.

Discipline : Pharmacie
Spécialité doctorale : Chimie thérapeutique

Mots clés : Anticancéreux, Déméthylasterriquinone, Indolequinones, Naphthoquinones, Src