



Développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse de spirotétrahydro- β -carboline

Marc Baron

► To cite this version:

Marc Baron. Développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse de spirotétrahydro- β -carboline. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT: 2014LYO10002 . tel-00985371

HAL Id: tel-00985371

<https://theses.hal.science/tel-00985371>

Submitted on 29 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre **2-2014**

Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

**Développement de nouvelles méthodologies
pour la synthèse de spirotétrahydro- β -carboline.**

soutenue publiquement le 9 janvier 2014

par

Marc BARON

*Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)*

Directeur de thèse : Pr. Florence POPOWYCZ

JURY :

Pr. Thierry CONSTANTIEUX	Université d'Aix-Marseille
Dr. Jean Noël DENIS	Université Joseph Fourier de Grenoble
Pr. Micheline DRAYE	Université de Savoie
Pr. Marc LEMAIRE	Université Lyon1
Dr. Estelle METAY	Université Lyon1
Pr. Florence POPOWYCZ	INSA de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Je remercie tout d'abord mes directrices de thèse, Florence Popowycz et Estelle Métay. Merci pour votre encadrement, votre confiance, vos conseils, les discussions scientifiques, le temps que vous m'avez consacré et vos encouragements tout au long de ma thèse.

Mes remerciements vont aussi au Professeur Marc Lemaire pour m'avoir accueilli dans son laboratoire durant ces trois ans.

Je remercie également le Professeur Thierry Constantieux (Université d'Aix-Marseille), le Docteur Jean Noël Denis (Directeur de recherche à l'université Joseph Fourier de Grenoble), le Professeur Micheline Draye (Université de Savoie) et le Professeur Marc Lemaire (Université Lyon1) pour avoir examiné mes travaux et participé à mon jury de thèse.

Je tiens à remercier toutes les personnes du laboratoire CASYEN passées et présentes, pour leur aide, leurs conseils et leur bonne humeur. Merci à vous tous :

-les membres permanents et non-permanents Wissam, Annick, Eric, Romain, Julien, Marie-Christine.

-mes collègues de bureau Roxan et Carole. Merci pour votre soutien, vos conseils et les discussions scientifiques et non-scientifiques.

-mes autres collègues doctorants : Adrien, Charlotte, Alaa et Antoine ainsi que les anciens doctorants : Marco, Leyla, Clément, Stéphane, Emilie et Yin-Jie.

-et les nombreux stagiaires et techniciens : Magalie, Etienne, Stéphanie, Simon, Etienne, Nan, Nicolas, Sara, Tharwat, Yan-Yan, Boris et Elsa. Je remercie plus particulièrement Maxime qui a travaillé avec moi durant son stage de Master 2.

Je remercie également tous les autres membres de l'ICBMS, des services de spectroscopie de masse (Florian Albrieux, Christian Duchamp et Nathalie Henriques) et de RMN (Anne Baudouin, Caroline Toppan, Bernard Fenet et Christophe Gilbert). Merci aussi à Bastien Doumèche (équipe GEMBAS) pour les analyses IR.

Je tiens aussi à remercier tous ceux avec qui j'ai travaillé au cours de mon monitorat : Didier Bouyssi, Eric Framery, Catherine Goux-Henry, David Gueyrard, Caroline Félix, Nicolas Duguet, Florence Popowycz, Laurent Copey et Guillaume Raffa.

Merci aussi à toute ma famille et ma belle famille, et surtout mes parents qui m'ont permis de suivre mes études jusqu'à aujourd'hui.

Enfin je remercie ma femme Laure et notre fille Sélène qui m'ont supporté et soutenu durant ces trois ans.

Merci à tous.

LISTE DES ABREVIATIONS

●)))	Ultrasons
Δ	Activation thermique
Ac	Acétyle
AIBN	Azoisobisbutyronitrile
aq.	Aqueux
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
[C]	Concentration mol.L ⁻¹
Cat.	Catalytique
CPME	Méthoxycyclopentane
DABCO	1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane
DEC	Carbonate de diéthyle
DMF-DMA	Diméthylacétal- <i>N,N</i> -diméthylformamide
DME	Diméthoxyéthane
DMC	Carbonate de diméthyle
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
e.e.	Excès énantiomérique
e.d.	Excès diastéréomérique
éq	Equivalent
GEA	Groupelement électro-attracteur
GED	Groupelement électro-donneur
IR	Infrarouges
LDA	Amidure de diisopropyle de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
2-MeTHF	2-Méthyltétrahydrofurane
NBSacc	<i>N</i> -bromosaccharine
NCSacc	<i>N</i> -chlorosaccharine
NISacc	<i>N</i> -iodosaccharine
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Ph	Phényle
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
Quant.	Quantitatif
Rdt.	Rendement
RMN	Résonance Nucléaire Magnétique
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
TBAC	Chlorure de tétrabutylammonium
TBAHS	Hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THBC	Tétrahydro- β -carboline
THF	Tétrahydrofurane
THBQ	Tétrahydro- β -quinoléine
TfOH	Acide triflique
TMDS	Tétraméthylidisiloxane
Ts	Tosylate
μ O	Microondes

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 ADDITION DE MICHAEL SUR LE 3-(2-NITROVINYL)INDOLE	7
1. Positionnement du projet	9
2. Bibliographie.....	9
2.1. Addition de Michael	9
2.2. Addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole	12
2.3. Bilan de l'état de l'art	18
3. Résultats et discussion	18
3.1. Synthèse du 3-(2-nitrovinyl)indole.....	18
3.2. Optimisation des conditions de la réaction de Michael	19
3.3. Extension de la méthodologie à différents donneurs de Michael	24
3.4. Autres additions 1,4 sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole	30
3.5. Application des glucosamines comme organocatalyseurs chiraux potentiels.	35
4. Conclusion	38
5. Experimental part.....	38
5.1. General procedure for Michael addition.....	39
CHAPITRE 2 REDUCTION AVEC LES HYPOPHOSPHITES	49
1. Introduction.....	51
2. Bibliographie.....	51
2.1. Réduction des groupements nitro aliphatiques en amines.....	51
2.2. L'hypophosphite de sodium	58
2.3. Réactions de compétition avec la réduction de la fonction nitro.....	60
2.4. Conclusion.....	62
3. Résultats et discussion	63
3.1. Premiers essais avec les méthodes classiques de réduction des nitro en amines.....	63
3.2. Optimisation de la réduction avec l'hypophosphite de sodium.....	67
3.1. Etudes mécanistiques.....	81
4. Conclusion sur la réduction des nitro en amines	85
5. Bibliographie concernant les réactions de désoxygénation	86
6. Résultats et discussions.....	89
6.1. Optimisation des conditions	89

6.2.	Extension de la réaction.....	96
6.3.	Limitations de la méthode	101
6.4.	Réactions d'échange avec D ₂ O.....	102
7.	Conclusion	103
8.	Experimental part.....	104
8.1.	General procedures for reduction	104
8.2.	General procedures for deoxygenation.....	111
	CHAPITRE 3 VERS LA SYNTHÈSE DE TETRAHYDRO-β-CARBOLINES	117
1.	Positionnement du projet	119
2.	Bibliographie sur la réaction de Pictet-Spengler	119
2.1.	Généralités.....	119
2.2.	Synthèse de spirotétrahydro-β-carbolines	122
3.	Résultats et discussion	126
3.1.	Optimisation de la méthodologie de synthèse des spirotétrahydro-β-carbolines	126
3.2.	Extension de la méthodologie de la réaction de Pictet-Spengler.....	127
3.3.	Réactions de Sandmeyer.....	129
3.4.	Proposition de fonctionnalisation directe du motif isatine	130
4.	Bibliographie sur le motif isatine.....	130
4.1.	Les synthèses classiques des isatines.....	131
4.2.	Les différentes voies de fonctionnalisation de la position 5.....	132
5.	Résultats et discussion	135
5.1.	Faisabilité de la réaction de diazotation	135
5.1.	Substitutions du motif 5-aminoisatine par les réactions de Sandmeyer	137
5.2.	Optimisation et application de la réaction de Heck-Matsuda.....	139
5.3.	Bilan sur la synthèse des isatines.....	145
6.	Synthèse de nouvelles familles de spirotétrahydro-β-carbolines.....	145
6.1.	Réactions à partir de différentes tryptamines non naturelles.....	145
6.2.	Résultats des tests biologiques	148
7.	Conclusion	148
8.	Experimental part.....	149
8.1.	General procedure for the Pictet-Spengler reaction	149
8.2.	General procedure for substitution of isatins.....	155
	CONCLUSION GENERALE	161

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé,¹ en 2010, entre 157 et 289 millions de cas de paludisme et environ 660 000 décès associés ont été recensés dans le monde. Le paludisme ou malaria est une maladie due à un parasite transmis à l'homme par des piqures de moustiques (anophèles) infectés. Cette pandémie se concentre sur 99 pays, principalement localisés en Afrique, Asie du Sud-Est et Amérique du Sud. Les zones pauvres et rurales sont les plus touchées par la malaria. Le paludisme humain existe sous quatre types : *Plasmodium falciparum* (souche du parasite à la fois la plus mortelle et la plus répandue), *Plasmodium virax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*. La lutte contre cette maladie est donc primordiale, d'autant plus que les traitements perdent de leur efficacité. La résistance aux antipaludiques est un problème qui a déjà fortement impacté la lutte contre la malaria dans les années 1970 et 1980, où des résistances à la chloroquine **1** et à la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine (Figure 1) s'étaient généralisées. Ainsi, les monothérapies utilisant l'artémisinine (principal traitement, Figure 1) sont retirées progressivement du marché pour être remplacées par des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA), mais là aussi les premiers cas de résistance ont été observés. Le développement de nouveaux traitements inédits est donc primordial.

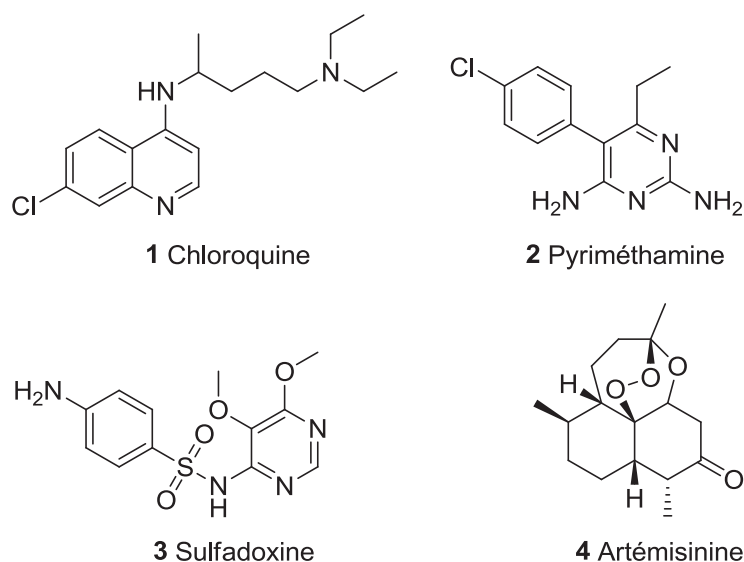


Figure 1. Traitements antipaludiques.

¹ Résumé du rapport 2012 sur le paludisme dans le monde, OMS, 2012.
http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_summary_and_keypoint_fr.pdf

C'est dans ce contexte que l'Institut Novartis des Maladies Tropicales a réalisé un criblage visant la prolifération de la souche de *plasmodium falciparum*.² Cette étude a mené à l'identification du composé **5** (Figure 2) modérément actif contre 2 souches du parasite dont une souche résistante à la chloroquine. Sur le modèle murin, cette molécule (en version racémique) a permis de réduire de 96% l'activité du parasite en une seule dose de 100 mg/kg.

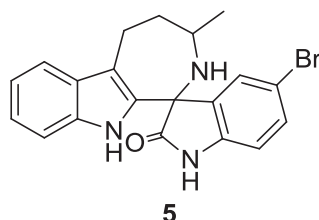


Figure 2. Hit Novartis.

Après avoir réalisé une étude de relation structure-activité, une nouvelle classe de composés efficaces *in vivo* a été obtenue. Les composés **6** et **NITD609**, les plus actifs énantiomériquement purs (Figure 3) possèdent des IC₅₀ de 0,2 nM et 0,5 nM, et des caractéristiques pharmacocinétiques très prometteuses (faibles clairances hépatiques murine et humaine, pas de cytotoxicité, et potentiellement peu cardiotoxique et génotoxique). Ces types de composés ont un mécanisme d'action nouveau qui leur permettent d'être efficace sur les souches de paludisme résistantes à la Chloroquine **1**. Ces résultats ont permis d'aboutir à un développement clinique actuellement en phase IIa (**NITD 609**).³

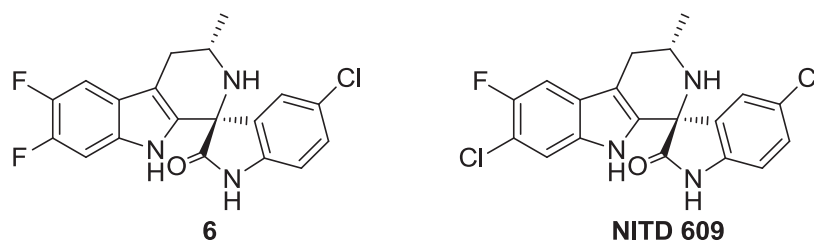


Figure 3. Composés les plus actifs développés par Novartis.

² a) B. K. S. Yeung, B. Zou, M. Rottmann, S. B. Lakshminarayana, S. H. Ang, S. Y. Leong, J. Tan, J. Wong, S. Keller-Maerki, C. Fischli, A. Goh, E. K. Schmitt, P. Krastel, E. Francotte, K. Kuhen, D. Plouffe, K. Henson, T. Wagner, E. A. Winzeler, F. Petersen, R. Brun, V. Dartois, T. T. Diagana, T. H. Keller, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155–5164. b) M. Rottmann, C. McNamara, B. K. S. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. González-Páez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H.-P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science*, **2010**, *329*, 1175–1180. c) T. H. Keller, P. Y. Shi, Q. Y. Wang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 529–533.

³ a) J. C. van Pelt-Koops, H. E. Pett, W. Graumans, M. van der Vegte-Bolmer, G. J. van Gemert, M. Rottmann, B. K. S. Yeung, T. T. Diagana, R. W. Sauerweina, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3544–3548. b) N. J. Spillman, R. J. W. Allen, C. W. McNamara, B. K. S. Yeung, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, K. Kirk, *Cell Host Microbe*, **2013**, *13*, 227–237. c) E. L. Flannery, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7761–7771.

Toute une famille de spiro tétrahydro- β -carbolines a été synthétisée *via* une méthode en quatre étapes (Schéma 1). La formylation de l'indole **7** se fait par réaction de Vilsmeier-Hack, suivie par la condensation du nitroéthane en présence d'acétate d'ammonium afin d'obtenir le nitrovinyl indole **9**. La réduction complète de la double liaison et du groupement nitro est obtenue par réaction du tétrahydroaluminate de lithium. La tryptamine **10** ainsi synthétisée est condensée avec la 5-chloroisatine **11** en présence d'acide *para*-toluènesulfonique par une réaction de Pictet-Spengler. Les spiro tétrahydro- β -carbolines finales synthétisées à partir de l'indole sont obtenues avec des rendements globaux de l'ordre de 20% et les différents énantiomères du mélange racémique sont séparés par HPLC chirale préparative.

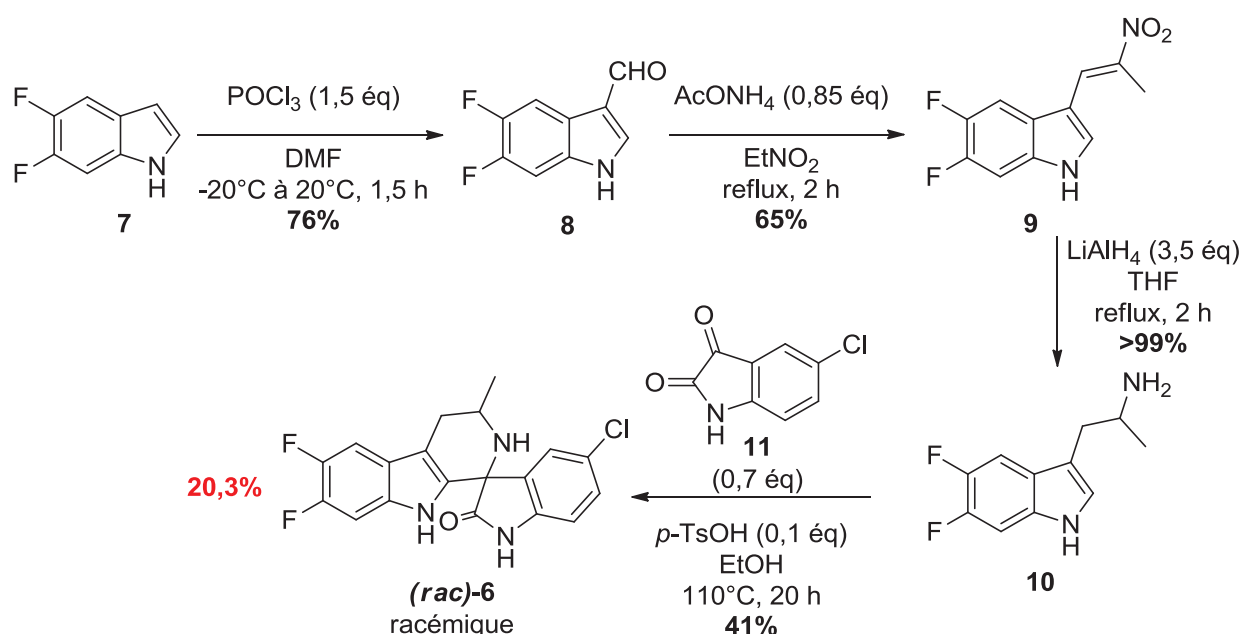


Schéma 1. Voie de synthèse des spiro tétrahydro- β -carbolines développées par Novartis.

L'étude des spiro tétrahydro- β -carbolines s'est principalement limitée à des variations sur les positions 5 et 6 de l'indole qui sont, selon les auteurs, des positions sensibles sujettes à l'oxydation métabolique (clairance élevée) et par conséquent ont été substituées par des fluors (Figure 4). Les isatines utilisées pour la réaction de Pictet-Spengler sont restreintes aux chloroisatines (5 ; 5,6 ; 5,7) et à la 5,6-diméthylisatine. Les substitutions sur la position en alpha de l'amine se sont limitées au propyle, CH₂OH, CO₂Me et CF₃ qui ont toutes données de moins bons résultats que le groupement méthyle (d'un facteur de 100 à plus de 1000).

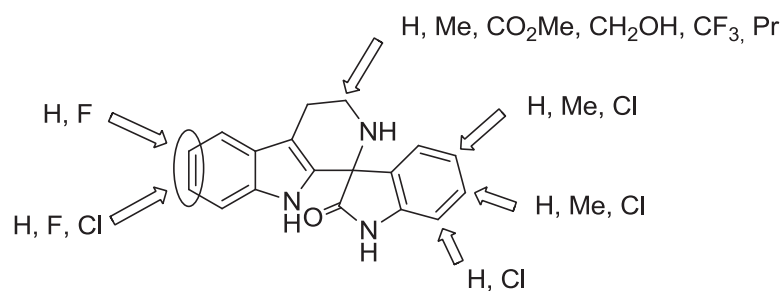


Figure 4. Structures synthétisées.

Et finalement la position en alpha de l'indole n'a pas été étudiée alors que la substitution par un méthyle sur la position voisine (R₄ ; R₅, Figure 5) semble primordiale, le brevet déposé par Novartis ne protège pas cette position. Les structures substituées sur cette position ne sont donc pas brevetées (CH₂, Figure 5).⁴

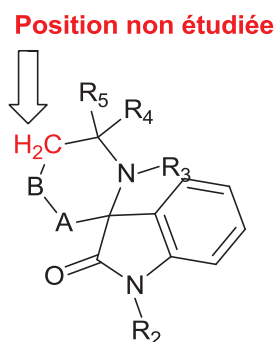


Figure 5. Structures revendiquées.

Ce projet a pour objectif la synthèse originale de spiro tétrahydro-β-carbolines substituées en alpha de l'indole afin de moduler et d'améliorer les activités anti-paludiques en conservant les propriétés pharmacocinétiques existantes. L'activité biologique des spiro tétrahydro-β-carbolines synthétisées au cours de ces travaux sera testée sur le *Plasmodium falciparum*.

La molécule finale sera obtenue par réaction de Pictet-Spengler entre une isatine et une tryptamine substituée, celle-ci étant elle-même obtenue par réduction de la fonction nitro de l'adduit de Michael correspondant. La fonctionnalisation est alors introduite par addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole **13**, lui-même synthétisé par condensation du nitrométhane sur l'indole-3-carboxaldéhyde **12** (Schéma 2).

⁴ S. H. Ang, P. Krastel, S. Y. Leong, J. Tan, J. Wong, B. K. S. Yeung, B. Zu, US2009/0275560 A1, Novartis AG (Basel).

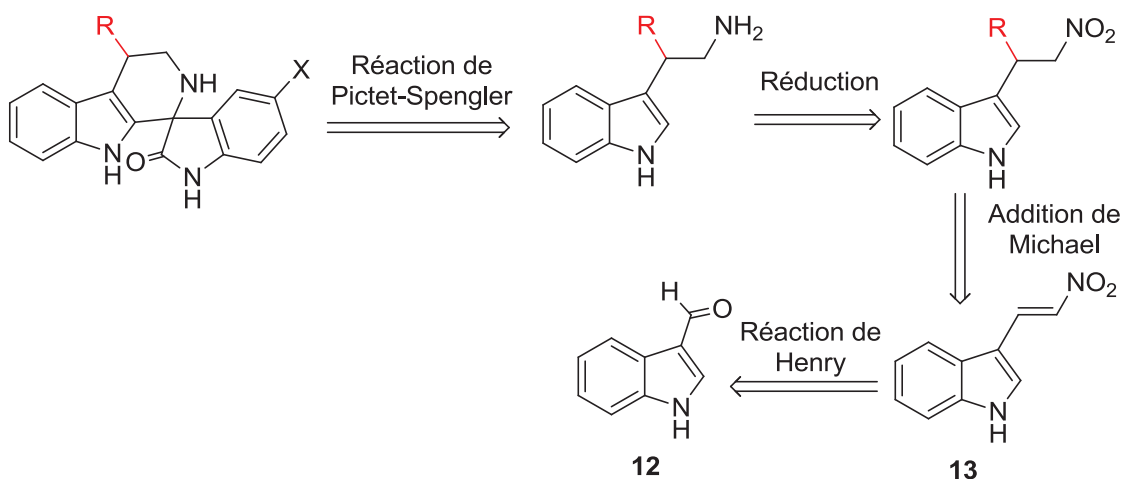


Schéma 2. Rétrosynthèse proposée.

Les isatines qui sont utilisées lors de la réaction de Pictet-Spengler sont substituées en position C-5 car les meilleures activités biologiques des spirotétrahydro-β-carbolines développées par Novartis ont été observées avec ces motifs.² Elles sont soit commerciales soit synthétisées par réaction de Heck-Matsuda sur l'aminoisatine **15** obtenue par réduction de la nitroisatine **14** (Schéma 3). La synthèse est donc convergente avec la séquence linéaire la plus longue en 4 étapes.

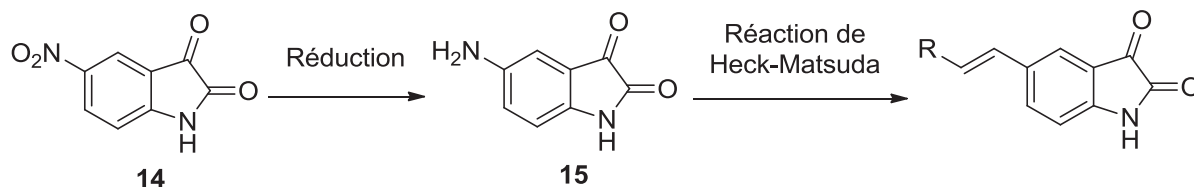


Schéma 3. Voie de synthèse des isatines.

Les différentes méthodes de synthèse développées sont détaillées dans ce manuscrit, en respectant l'ordre de la synthèse des composés cibles. Dans un premier temps les conditions mises au point pour l'addition de Michael seront discutées avant d'aborder l'étape de réduction. La réaction de Pictet-Spengler et la synthèse des isatines seront enfin présentées. La conclusion et les perspectives liées à l'ensemble de ce travail seront finalement abordées.

CHAPITRE 1

ADDITION DE MICHAEL

SUR LE 3-(2-NITROVINYL)INDOLE

1. Positionnement du projet	9
2. Bibliographie.....	9
2.1. Addition de Michael	9
2.1.1. Généralités.....	9
2.1.2. Addition sur les dérivés (2-nitrovinyl)aromatiques	11
2.2. Addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole	12
2.2.1. Addition de Michael en catalyse basique	12
2.2.2. Addition de Michael en présence de bases fortes.....	14
2.2.3. Addition d'organométalliques sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole	16
2.3. Bilan de l'état de l'art	18
3. Résultats et discussion	18
3.1. Synthèse du 3-(2-nitrovinyl)indole.....	18
3.2. Optimisation des conditions de la réaction de Michael	19
3.3. Extension de la méthodologie à différents donneurs de Michael	24
3.4. Autres additions 1,4 sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole	30
3.4.1. Addition de la 4-hydroxycoumarine	30
3.4.2. Réaction de Friedel-Crafts	33
3.4.3. Addition d'organomagnésiens.....	34
3.5. Application des glucosamines comme organocatalyseurs chiraux potentiels.	35
4. Conclusion	38
5. Experimental part.....	38
5.1. General procedure for Michael addition.....	39

1. Positionnement du projet

L'addition de Michael intervient dans la première étape de la stratégie de synthèse présentée. Cette réaction n'a jamais été développée sur le 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé **13**, malgré un grand nombre de méthodes existantes pour cette addition. L'objectif est de mettre au point une méthode sur le dérivé non protégé afin d'économiser les étapes de protection et déprotection, et ainsi réaliser une économie de temps, de réactifs, d'énergie et de déchets. Les adduits de Michael ainsi synthétisés constitueront une nouvelle classe de molécules inédites. Les substitutions introduites lors de cette première étape de la synthèse permettront aussi d'obtenir, après les étapes de réduction et réactions de Pictet-Spengler, des molécules finales originales portant des groupements fonctionnels très variés, dont l'activité biologique pourra être évaluée (Schéma 4).

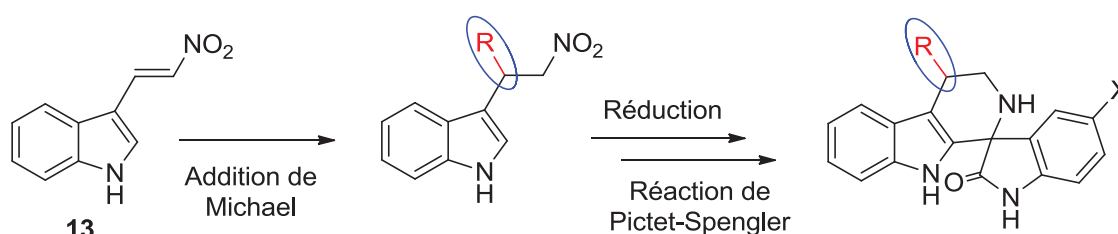


Schéma 4. Stratégie de synthèse.

2. Bibliographie

2.1. Addition de Michael

2.1.1. Généralités

L'addition de Michael ou addition 1,4 est un outil de synthèse pour former des liaisons carbone-carbone,⁵ mais aussi des liaisons carbone-azote (aza-Michael⁶), carbone-oxygène (oxa-Michael⁷) et carbone-soufre (sulfa-Michael⁸). Cette réaction, le plus souvent catalysée par une base (ou un agent de transfert de phase), nécessite deux partenaires de synthèse : un donneur de Michael possédant un caractère nucléophile et un accepteur de Michael, généralement un système α,β -insaturé.

⁵ P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

⁶ A. Y. Rulev, *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 197-218.

⁷ C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988-999.

⁸ D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis* **2007**, 959-980.

Cette addition tient son nom d'Arthur Michael, qui en 1887, a décrit la réaction entre le malonate de diéthyle **14** et le cinnamate d'éthyle **15**, en présence d'éthanolate de sodium (Schéma 5).⁹

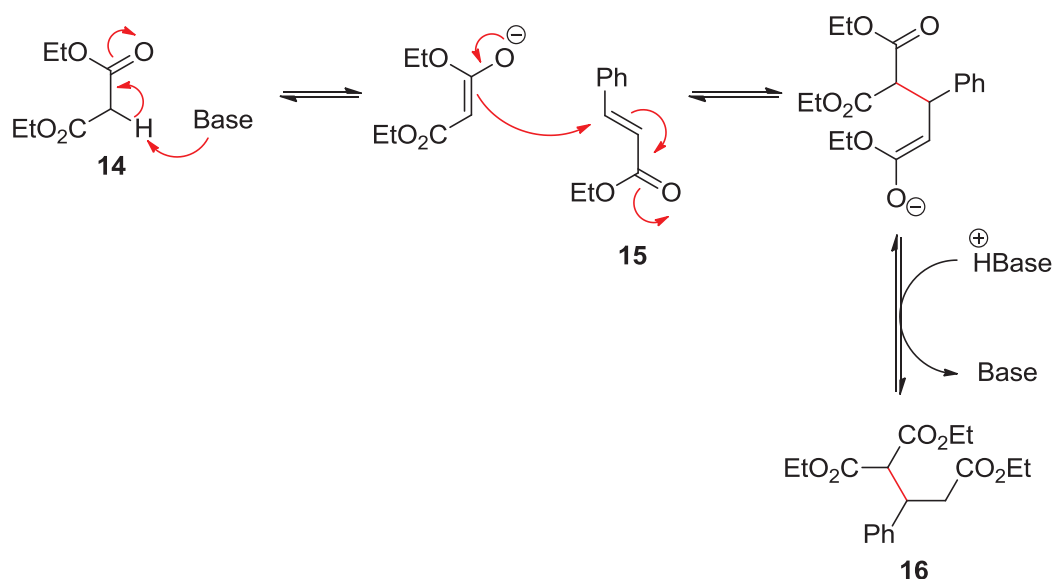
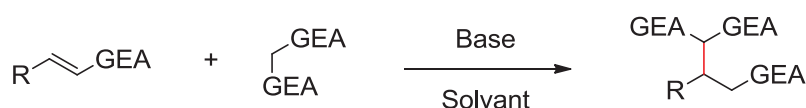


Schéma 5. Mécanisme décrit de l'addition de Michael.

Les accepteurs de Michael sont composés d'une double liaison conjuguée avec un groupement électro-attracteur : nitrile, nitro, cétone, ester...¹⁰

Les donneurs de Michael à caractère nucléophile, sont en général des substrats portant des méthylènes activés par un ou plusieurs groupements électro-attracteurs, leur conférant ainsi un caractère acide (Schéma 6).¹⁰



R = Ar, Alk.

GEA = CN, NO₂, SO₂R, CO₂R, C(O)NRR', C(O)H, C(O)R.

Schéma 6. Addition de Michael.

⁹ a) A. Michael, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1887**, 35, 349-356. b) T. Tokoroyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009-2016.

¹⁰ L. Kürtis, B. Csakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press; 2005; pp 286-287.

Dans le mécanisme (Schéma 5), le malonate de diéthyle en équilibre basique vient alors attaquer la double liaison activée du cinnamate d'éthyle. Par réaction acido-basique, la base est régénérée et l'adduit de Michael **16** formé.

Pour cette transformation, une grande variété de bases peut être utilisée, aussi bien organiques (pipéridine, Et₃N...) qu'inorganiques (NaOH, NaOEt...). De même, pour les solvants, la réaction supporte très bien les solvants protiques, aprotiques, polaires ou apolaires (MeOH, EtOH, THF, MeCN, toluène...).¹⁰

L'organocatalyse¹¹ permet de développer des versions énantiosélectives d'addition de Michael selon deux types de mécanismes : covalent ou non covalent. Les organocatalyseurs chiraux largement utilisés dérivent de la proline,¹² des ammoniums quaternaires,¹³ des urées ou thiourées,¹⁴ des dérivés de la quinine¹⁵ ou plus simplement des amines.¹⁶

2.1.2. Addition sur les dérivés (2-nitrovinyl)aromatiques

En particulier, les composés nitrovinyliques, excellents accepteurs de Michael ont été étudiés dans des additions 1,4 racémiques ou énantiosélectives. Les conditions communément utilisées en version racémique sont :

- des donneurs de Michael de type nitro, malononitrile, malonate ou dicétone,¹⁷
- des bases de type KOH,¹⁸ DABCO,¹⁹ Et₃N ou K₂CO₃,²⁰
- des solvants variés CH₂Cl₂, MeOH, DMF, MeCN ou DMSO.

En version énantiosélective, des organocatalyseurs à base de proline,²¹ amine,²² diamine (en présence de nickel,²³ ou de ruthénium²⁴), quinine²⁵ ou plus couramment

¹¹ S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.

¹² a) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975-2978. b) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 425-428. c) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4321-4332.

¹³ T. Ooi, S. Takada, S. Fujioka, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5143-5146.

¹⁴ a) Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4032-4035. b) T. Inokuma, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9413-9419.

¹⁵ H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9906-9907.

¹⁶ a) S. Mossé, M. Laars, K. Kriis, T. Kanger, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2559-2562. b) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2559-2561.

¹⁷ S. Narayanaperumal, R. C. da Silva, K. Santos Feu, A. F. de la Torre, A. G. Corrêa, M. W. Paixão, *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 793-798.

¹⁸ G. Srihari, M. M. Murthy, *Synthetic Commun.* **2009**, 39, 896-906.

¹⁹ P. Jakubec, D. M. Cockfield, M. Helliwell, J. Raftery, D. J. Dixon, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 567-578

²⁰ M. P. Derri Alcántara, F. C. Escribano, A. Gómez-Sánchez, M. J. Diáñez, M. D. Estrada, A. López-Castro, S. Pérez-Garrido, *Synthesis* **1996**, 64-70.

²¹ a) Y.-Y. Yan, R.-J. Lu, J.-J. Wang, Y.-N. Xuan, M. Yan, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6123-6130. b) P. Kotrusz, S. Toma, H.-G. Schmalz, A. Adler, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1577-1583.

²² a) P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2905-2910. b) T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9117-9120.

²³ a) R. Jin, K. Liu, D. Xia, Q. Qian, G. Liu, H. Lia, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3265-3274. b) K. M. Steward, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2426-2429.

thiourée²⁶ ont été utilisés. Par contre, le 3-(2-nitrovinyl)indole n'a suscité que peu d'intérêt et seulement quelques publications décrivent l'addition de Michael sur ce substrat. De plus, la plupart de ces réactions met en jeu un indole protégé, supposant des étapes supplémentaires, ce qui rend cette stratégie moins attractive.

2.2. Addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole

2.2.1. *Addition de Michael en catalyse basique*

Dans les études d'addition de Michael sur des motifs 3-(2-nitrovinyl)indole, des bases en quantité catalytique ont été utilisées, en versions racémique ou énantiosélective.

Les premières additions de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole ont été décrites en 1994 par le groupe de Mahboodi.²⁷ Le nitrométhane est utilisé comme donneur de Michael en excès (3 équivalents) en présence de Triton B qui joue à la fois le rôle de base et d'agent de transfert de phase. La réaction donne de mauvais rendements avec les substrats protégés mais de très bons rendements avec le substrat non protégé : 80% du produit **17** isolé par réaction du nitrométhane sur le 3-(2-nitrovinyl)indole (Schéma 7). Maillard *et al.* avaient déjà utilisé le Triton B au cours de l'addition de Michael, étape-clé dans la synthèse de 2-amino-4-(2-benzofuryl)-Δ1-pyrrolines qui présente une activité anti-arythmique.²⁸

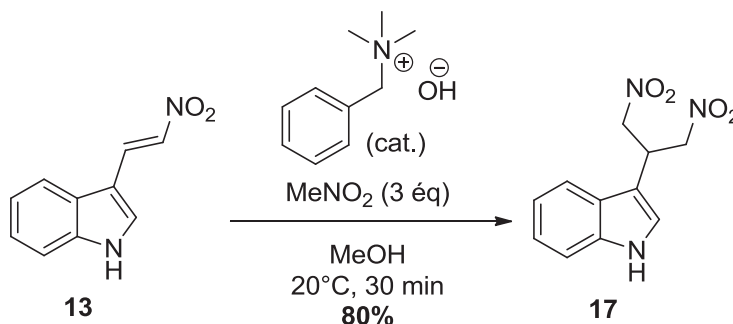


Schéma 7. Addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole catalysée par le triton B.

²⁴ M. Watanabe, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148-11149.

²⁵ a) F.-X. Chen, C. Shao, Q. Wang, P. Gong, D.-Y. Zhang, B.-Z. Zhanga, R. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8456-8459. b) W. E. Siew, C. Ates, A. Merschaerta, A. G. Livingston, *Green Chem.* **2013**, *15*, 663-674.

²⁶ a) J.-M. Liu, X. Wang, Z.-M. Ge, Q. Sun, T.-M. Cheng, R.-T. Li, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 636-640. b) A. G. Nigmatov, I. V. Kuchurov, D. E. Siyutkin, S. G. Zlotin, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3502-3505. c) P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563-4566.

²⁷ a) S. Mahboodi, G. Grothus, W. Meindl, *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 105-114. b) S. Mahboodi, G. Grothus, E. von Angerer, *Arch. Pharm.* **1994**, *327*, 481-492. c) S. Mahboodi, T. Burgemeister, F. Kastner, *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 29-38. d) S. Mahboodi, S. Kuhr, *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 45-52.

²⁸ J. Maillard, M. Langlois, T. Vo Van, C. Guillonnet, J. Legeai, M. Benharkate, M. Blozovski, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1983**, *18*, 353-358.

D'autres procédés sont décrits, utilisant des amines tertiaires comme la diisopropyléthylamine (non catalytique, en présence de TiCl_4),²⁹ ou la triéthylamine (au cours de réaction intramoléculaire).³⁰

Les thiourées, et plus généralement les organocatalyseurs chiraux portant une amine tertiaire, sont couramment utilisés dans les additions de Michael énantiosélectives (Figure 6).

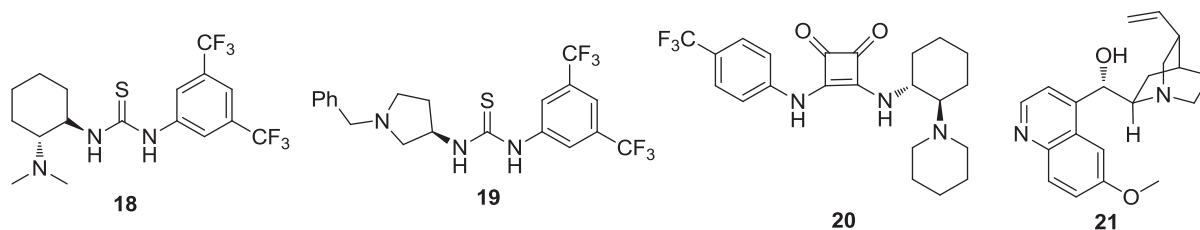


Figure 6. Organocatalyseurs chiraux utilisés pour des additions de Michael sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole.

Ainsi à l'aide de ces organocatalyseurs, des additions sur des motifs 3-(2-nitrovinyl)indole protégés sous forme sulfonamide **22**³¹ et carbamate **23**,³² ont été réalisées avec succès (Figure 7). Le 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé conduit à des adduits énantiomériquement enrichis avec de bons résultats en présence d'un donneur classique (composé **24**),³³ mais aussi pour une réaction de phospho-Michael (composé **25**).³⁴ Cependant la réaction de sulfa-Michael aboutit à un rendement modeste de 50%, sans induction de chiralité (composé **26**).³⁵

De telles méthodes ont pu trouver une application dans la synthèse de β -acides aminés, avec l'utilisation en 2012, d'un dérivé tétraaminophosphonium.³⁶

²⁹ M. Brenner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 2365-2379.

³⁰ a) F. Yamada, T. Hasegawa, M. Wakita, M. Sugiyama, M. Somei, *Heterocycles* **1986**, 24, 1223-1226. b) M. Masakatsu; W. Nobuko, *Heterocycles* **1987**, 26, 1743-1746.

³¹ T. Ohino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119-125.

³² A. R. Choudhury, S. Mukherjee, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7313-7320.

³³ W. Raimondi, O. Basl, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 563-568.

³⁴ Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153-156.

³⁵ R. Kowalczyk, A. E. Nowak, J. Skarzewski *Tetrahedron : Asymmetry* **2013**, 24, 505-514.

³⁶ D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 842-845.

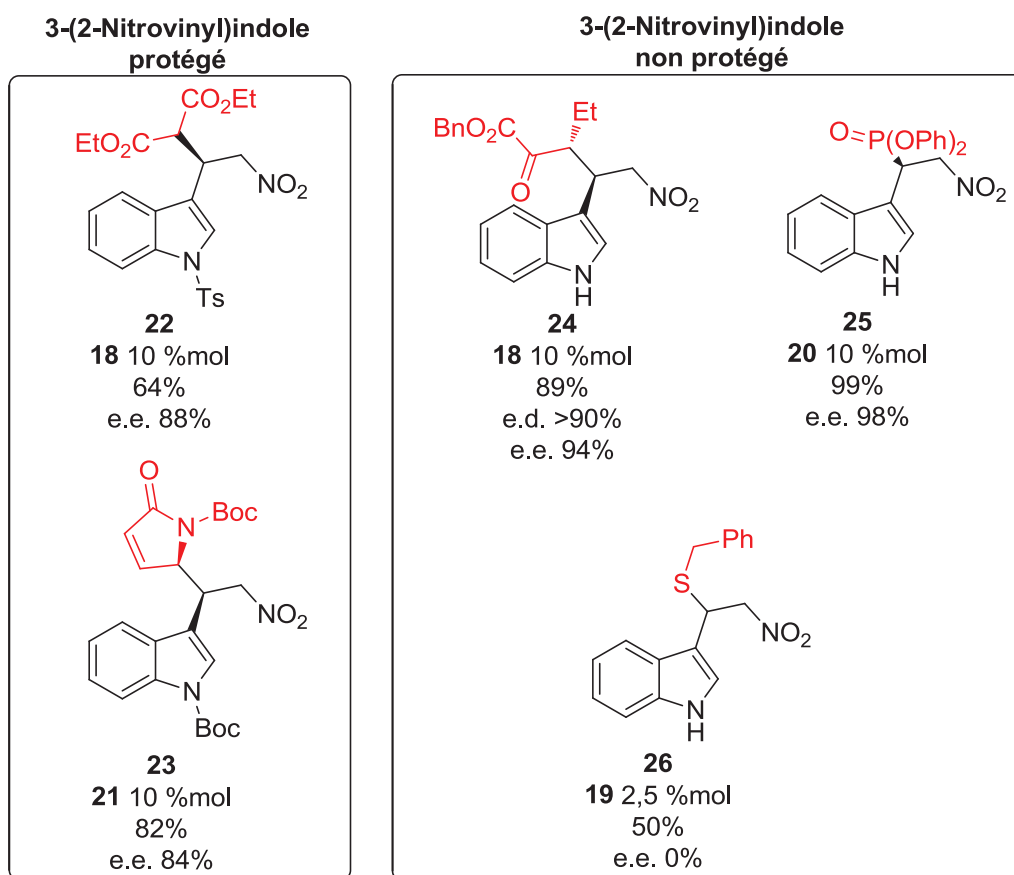


Figure 7. Adduits de Michael issus des réactions énantiosélectives.

2.2.2. Addition de Michael en présence de bases fortes

Dans les cas classiques de l'addition de Michael, la base exalte le donneur de Michael par réaction acide-base, (le réactif est un pronucléophile). Cependant, dans certains cas, l'addition de bases fortes en quantité stœchiométrique est indispensable (Schéma 8).

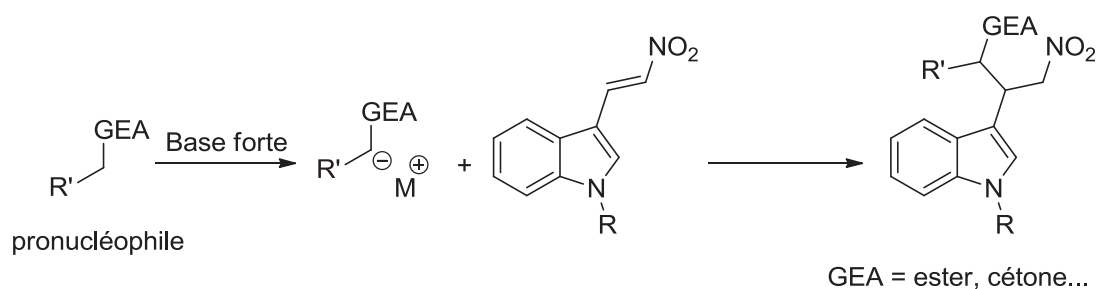


Schéma 8. Préformation de donneurs de Michael activés.

L'addition du pyrrolidate **28** sur le 3-(2-nitrovinyl)indole protégé **27** par un groupement Boc a été étudiée par le groupe de Braña,³⁷ à -78°C en présence d'un excès de

³⁷ a) M. F. Braña, M. Garranzo, J. Pérez-Castells, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6569-6572. b) M. F. Braña, M. Garranzo, B. de Pascual-Teresa, J. Pérez-Castells, M. R. Torres, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4825-4836.

LiHMDS (Schéma 9). Dans une autre étude, le méthylate de sodium déprotone l'ester de pyrrolidone **30** qui vient réagir sur le 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé **13** avec un rendement en composé **31** de 59% (Schéma 9).³⁸

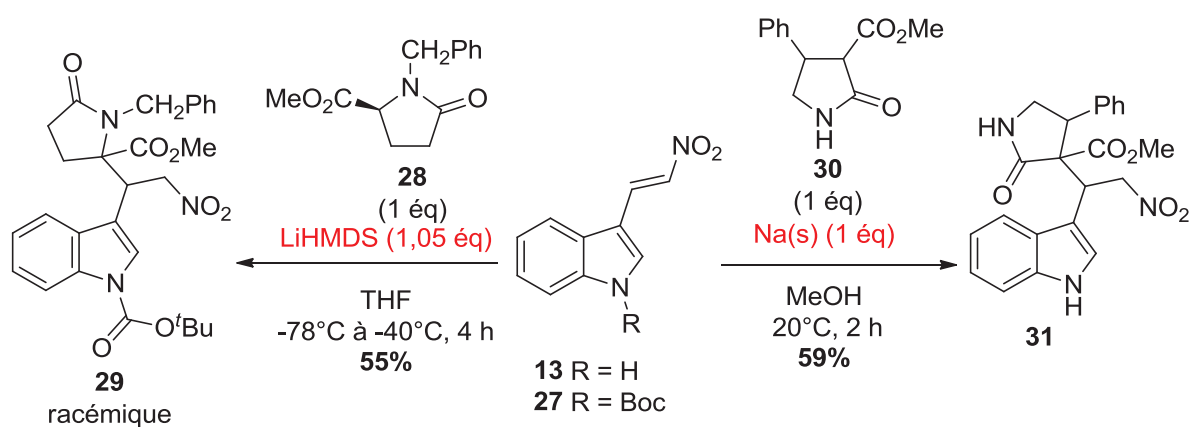


Schéma 9. Addition de Michael avec des motifs pyrrolidinone et pyroglutamate.

En présence de diisopropylamidure de lithium (LDA) en excès à -78°C , l'oxazolinone **33** s'additionne sur le composé 2-(3-nitrovinyl)indole protégé **32** par un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM) (Schéma 10).³⁹ L'utilisation de LDA sur le dérivé **35** non protégé a permis la réaction avec un rendement médiocre de 10% en composé **36** (Schéma 10).⁴⁰

³⁸ A. A. Nikonorov, E. S. Ostroglyadov, O. S. Vasil'ev, V. M. Berestovitskaya, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1681-1690.

³⁹ D. R. Witty, G. Walker, J. H. Bateson, P. J. O'Hanlon, R. Cassels, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1375-1380.

⁴⁰ S. Mahboobi, E. Eibler, M. Koller, S. Kumar KC, A. Popp, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4697-4704.

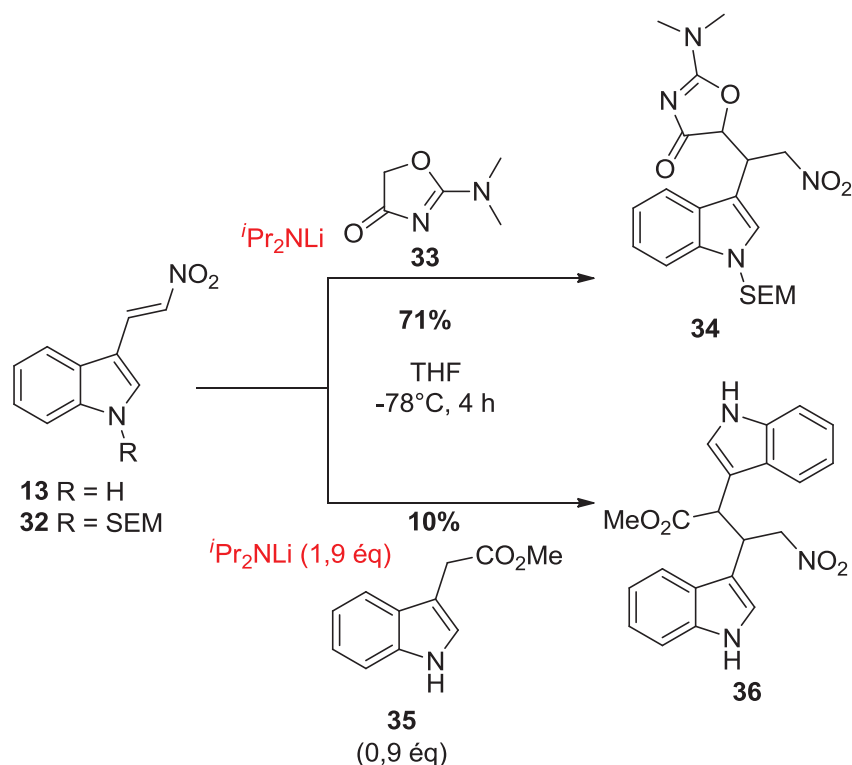


Schéma 10. Addition de Michael en présence de LDA.

Des réactions d'oxa-Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole protégé sous forme N-OMe, ont été réalisées en présence de NaH et de différents alcools aliphatiques avec d'excellents rendements (81 à 92%).⁴¹

Ces additions de Michael utilisant des bases en quantité sur-stœchiométrique donnent des rendements modestes (de 10% à 71%), et comportent de nombreux inconvénients. En plus de l'utilisation d'un excès de base, des basses températures sont nécessaires pour les bases lithiées (-78°C), ainsi qu'une étape de préactivation du pronucléophile. Cependant, l'utilisation d'un groupement protecteur n'est pas systématiquement indispensable.

2.2.3. Addition d'organométalliques sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole

Les composés organométalliques sont des nucléophiles capables de s'additionner sur des doubles liaisons activées pour former une liaison carbone-carbone et plus particulièrement sur les composés nitrovinyles.⁴²

L'addition d'organomagnésiens sur la double liaison du 2-(3-nitrovinyl)indole **37** est possible sans protection. Un excès de nucléophile est cependant nécessaire car la première réaction est la déprotonation du NH par réaction acido-basique (Schéma 11).⁴³

⁴¹ a) K. Yamada, T. Izumi, F. Yamada, M. Somei, *Heterocycles* **2005**, 66, 583-594. b) K. Yamada, F. Yamada, M. Somei, *Heterocycles* **2002**, 57, 1231-1234.

⁴² C.-F. Yao, K.-H. Kao, J.-T. Liu, C.-M. Chu, Y. Wang, W.-C. Chen, Y.-M. Lin, W.-W. Lin, M.-C. Yan, J.-Y. Liu, M.-C. Chuang, J.-L. Shiue, *Tetrahedron* **1998**, 54, 791-822.

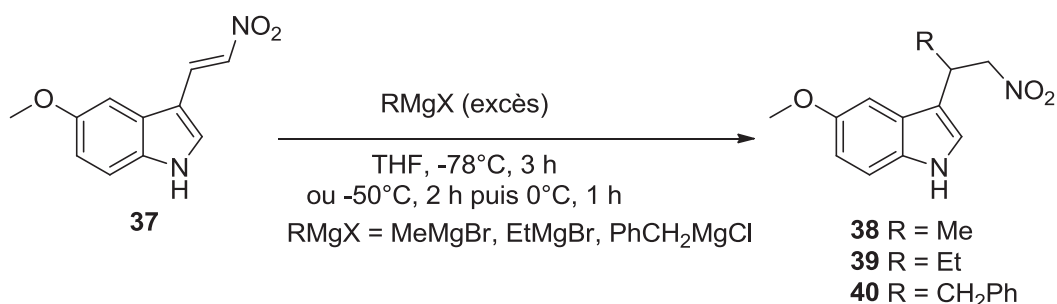


Schéma 11. Réaction des organomagnésiens sur un nitrovinylindole.

Des organozinciques formés *in situ* à partir d'organomagnésiens ou d'organolithiens et en présence de chlorure de zinc, sont additionnés sur les motifs 3-(2-nitrovinyl)indole protégés **41** et **42** portant une fonction ester (Schéma 12).⁴⁴ L'avantage d'utiliser des zinciques est la chimiosélectivité observée sur la double liaison vis-à-vis de l'ester, ce qui n'est pas le cas des organomagnésiens et organolithiens.

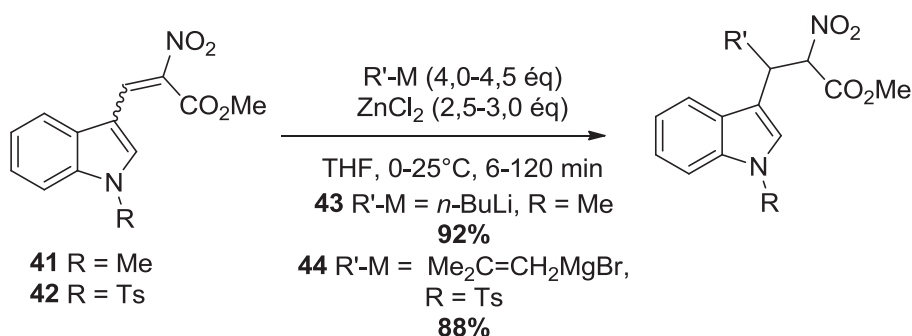


Schéma 12. Addition d'un organozincique préparé *in situ*.

L'utilisation d'un cuprate de zinc a été décrite par Strekowski *et al.* pour la synthèse d'analogues de l'acide lysergique (LSD).⁴⁵ Une version énantiosélective de l'addition de Michael sur un squelette 3-(2-nitrovinyl)indole a aussi été décrite en présence de diéthyle de zinc.⁴⁶

⁴³ J. I. Trujillo, M. J. Meyers, D. R. Anderson, S. Hegde, M. W. Mahoney, W. F. Vernier, I. P. Buchler, K. K. Wu, S. Yang, S. J. Hartmann, D. B. Reitz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 4657-4663.

⁴⁴ a) R. S. Fornicola, J. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 40, 8337-8341. b) C. M. Griffiths-Jones, D. W. Knight, *Tetrahedron* **2011**, 67, 8515-8528.

⁴⁵ L. Strekowski, K. Van Aken, Y. Gulevich, *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1495-1499.

⁴⁶ a) B. M. Trost, J. Hitce, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4572-4573. b) B. M. Trost, S. Hisaindee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6003-6005. c) B. M. Trost, K. Hirano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6480-6483.

2.3. Bilan de l'état de l'art

Les additions 1,4 ont été peu étudiées sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole. La majorité des méthodes employées présentent des inconvénients : l'utilisation d'un groupement protecteur qui suppose deux étapes supplémentaires, la présence de bases lithiées en quantités sur-stœchiométriques, des basses températures requises dans certaines conditions, des temps de réaction longs et des rendements modestes. Le 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé n'est employé que comme exemple ponctuel et il n'existe aucune méthode générale sur ce substrat.

Pour pallier ces limitations, nos efforts se sont concentrés sur la mise au point de conditions de réaction de l'addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé applicables à une grande variété de substrats.

3. Résultats et discussion

3.1. Synthèse du 3-(2-nitrovinyl)indole

Il existe principalement deux méthodes de synthèse du 3-(2-nitrovinyl)indole, soit linéaire, soit convergente. La stratégie linéaire débute par la formylation de l'indole en position 3 par réaction de Vilsmeier-Haack (DMF, POCl₃ puis une solution aqueuse de NaOH). Le 3-(2-nitrovinyl)indole **13** est alors obtenu par réaction de Henry entre l'indole-3-carboxaldéhyde **12** et le nitrométhane en présence d'acétate d'ammonium (Schéma 13, voie A). Cette voie de synthèse est très décrite avec de bons rendements à partir de l'aldéhyde (70 à 98%).⁴⁷

La seconde méthode, convergente, passe par la synthèse du réactif de Severin (Schéma 13, voie B).⁴⁸ Le *N,N*-diméthylaminonitroéthylène **47** (ou réactif de Severin) peut être synthétisé en chauffant un mélange équimolaire de nitrométhane et de DMF-DMA **46**.⁴⁹ Cette méthode de préparation est très économe en atomes, car aucun solvant de réaction n'est nécessaire et le seul traitement consiste à concentrer le milieu réactionnel afin d'éliminer le méthanol (seul sous-produit de la réaction). Le réactif de Severin par réaction avec l'indole en présence de TFA à 0°C conduit au dérivé attendu **13**.⁵⁰

⁴⁷ a) J. H. Markgraph, M. Finkelstein, J. R. Cort, *Tetrahedron* **1996**, 52, 461-470. b) M. Soledade, C. Pedras, D. P. O. Okinyo, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 51-54. c) G. J. T. Kuster, R. H. J. Steeghs, H. W. Scheeren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 553-560. d) J. M. Rodriguez, M. D. Pujol, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2629-2632. e) J. McNulty, J. A. Steere, S. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8013-8016.

⁴⁸ T. Severin, B. Brück, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3847-3853.

⁴⁹ K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, X. Huang, K. B. Simonsen, A. E. Koumbis, A. Bigot, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10162-10173.

⁵⁰ J. M. Lopchuck, G. W. Gribble, *Heterocycles* **2011**, 82, 1617-1631.

Dans le cadre de ce projet, le 3-(2-nitrovinyl)indole a été synthétisé *via* ces deux méthodes de synthèse respectivement avec 50 et 51% de rendement (Schéma 13). Les deux voies de synthèse étant équivalentes en termes de rendement, la voie A a été préférée à la B pour plusieurs raisons : l'indole-3-carboxaldéhyde obtenu par réaction de Vilsmeier-Haack est un produit commercial, et la synthèse de ce produit était l'étape limitante de la voie A. De plus, la réaction de condensation donne un excellent rendement et la purification se fait par recristallisation dans le méthanol.

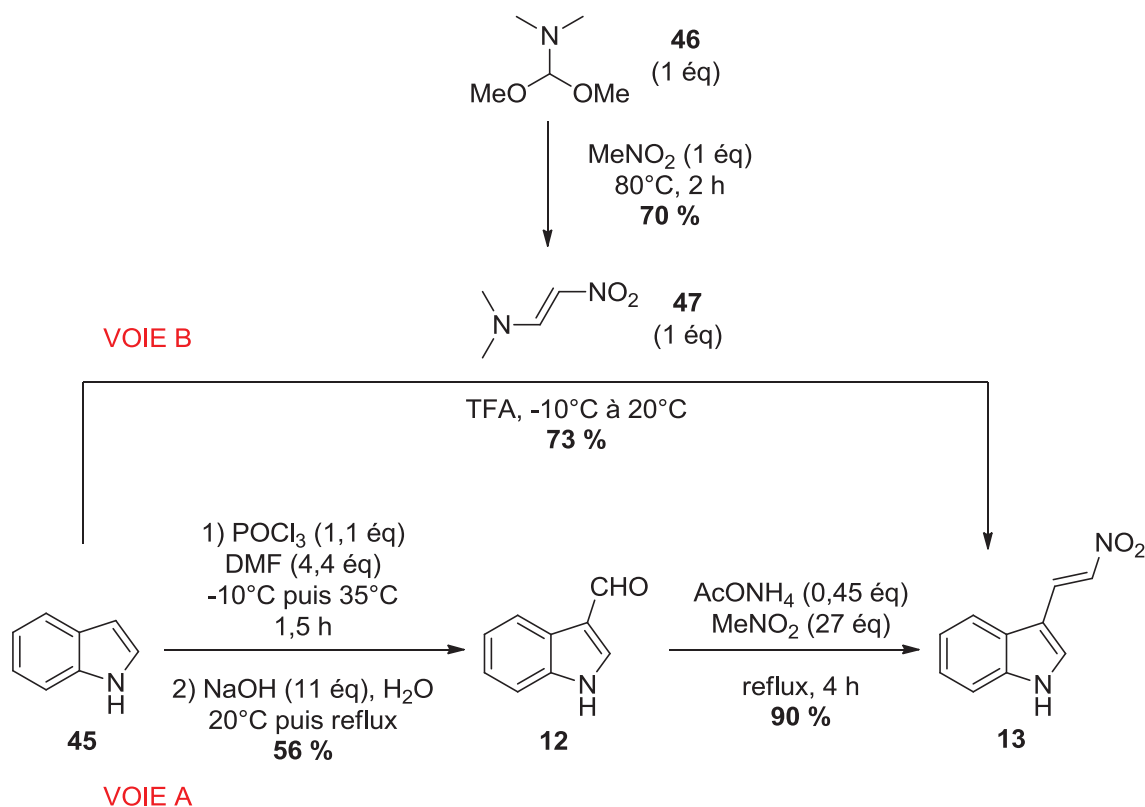


Schéma 13. Deux voies de synthèse du 3-(2-nitrovinyl)indole.

3.2. Optimisation des conditions de la réaction de Michael

L'optimisation de l'addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole a été réalisée avec le nitrométhane comme donneur de Michael. Ce substrat présente l'avantage d'être bon marché, liquide (aucun solvant de réaction additionnel nécessaire) et donne après réaction un produit simple (pas de mélange de diastéréomères).

Dans la synthèse de l'indolizidine 167B racémique développée au laboratoire, l'addition de Michael du nitroéthane sur l'acrylate de benzyle était l'étape-clé de la stratégie

de synthèse.⁵¹ Une étude d'optimisation visant à éliminer la formation du sous-produit issu de la double addition de Michael a permis d'identifier les meilleures conditions réactionnelles (7 équivalents de nitroéthane, sans solvant additionnel, en présence de carbonate de potassium, sous activation ultrasons, en seulement 1 heure) permettant d'obtenir un rendement de 90%. L'utilisation des ultrasons a notamment permis d'éviter la réaction secondaire de double addition et d'améliorer le rendement de la réaction (Schéma 14).

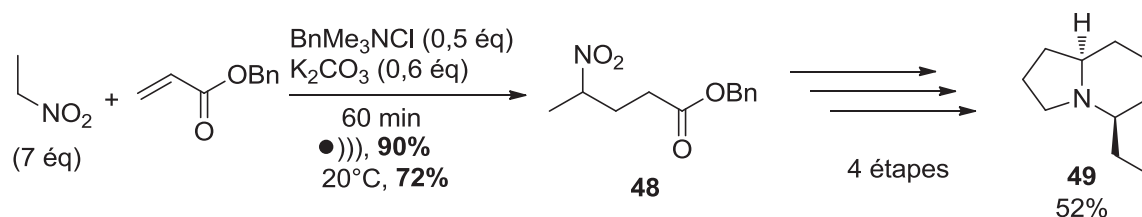
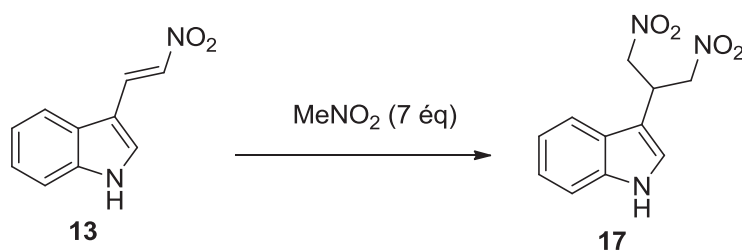


Schéma 14. Synthèse de l'indolizidine 167B.

Ces conditions ont servi de point de départ pour l'optimisation de l'addition de Michael du nitrométhane sur le 3-(2-nitrovinyl)indole. Dans un premier temps, en présence de 7 équivalents de nitrométhane dans le toluène, de carbonate de potassium et dans des conditions de catalyse par transfert de phase solide/liquide (utilisation de chlorure de triméthylbenzylammonium), une dégradation complète du 3-(2-nitrovinyl)indole **13** est observée (Tableau 1, entrée 1). L'hydroxyde de tétraméthylammonium jouant le rôle de base et d'agent de transfert de phase permet d'obtenir le dérivé **17** avec 34% de rendement après 18 heures à 110°C (Tableau 1, entrée 2). Des conditions similaires utilisées sous activation sonochimique conduisent à un rendement de 70% en seulement 1 h (Tableau 1, entrée 3). L'effet des ultrasons va dans le même sens que les travaux précédents de l'équipe publiés sur la synthèse racémique de l'indolizidine **49**.⁵¹ L'utilisation d'autres solvants comme l'acétonitrile (Tableau 1, entrée 4) ou le méthanol (Tableau 1, entrée 5) ne permet pas d'améliorer la réaction de façon significative.

⁵¹ S. Gracia, R. Jerpan, S. Pellet-Rostaing, F. Popowycz, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6290-6293.

Tableau 1. Optimisation de l'addition de Michael.



Entr\u00e9e	Activation	Base (0,6 \u00e9q)	Solvants [C]	Temps (h)	Rdt ^c (%)
1 ^b	110\u00b0C	K ₂ CO ₃	tolu\u00e8ne	24	0
2	110\u00b0C	Me ₄ NOH.5 H ₂ O	tolu\u00e8ne	18	34
3	•)))	Me ₄ NOH 5% MeOH	tolu\u00e8ne	1	70
4	•)))	Me ₄ NOH.5 H ₂ O	MeCN	1	79
5	•)))	Me ₄ NOH 5% MeOH	-	0,5	59

^[a] R\u00e9actions men\u00e9es sur 1 mmol. ^[b] Additif : Me₃NBnCl (0,5 \u00e9q). ^[c] Rendements isol\u00e9s.

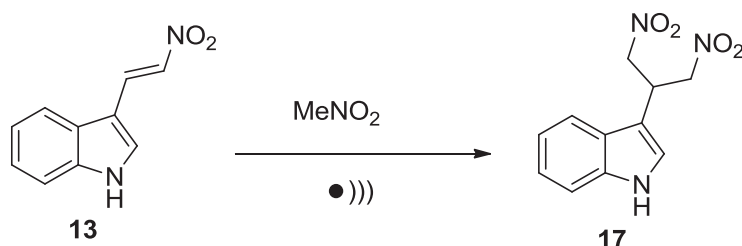
L'int\u00e9r\u00eat du mode d'activation ultrasons choisi dans cette synth\u00e8se sera d\u00e9taill\u00e9 et fera l'objet d'une \u00e9tude approfondie dans le chapitre suivant.

Les r\u00e9sultats les plus prometteurs ayant \u00e9t\u00e9 obtenus par activation sonochimique, une \u00e9tude d'optimisation d'autres param\u00e8tres (nature de l'agent de transfert de phase, de la base, du ratio donneur / accepteur de Michael, ...) a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e.

Dans un premier temps, l'hydroxyde de t\u00e9tram\u00e9thylammonium (Tableau 2, entr\u00e9e 1) est compar\u00e9 au triton B (Tableau 2, entr\u00e9e 2) : les r\u00e9sultats obtenus sont identiques en 30 minutes. Mais la conversion n'\u00e9tant pas totale et le rendement isol\u00e9 \u00e9tant seulement de 60%, le temps de r\u00e9action est doubl\u00e9 (Tableau 2, entr\u00e9e 3), ce qui permet une augmentation significative du rendement \u00e0 94%. Pour \u00e9valuer les effets de la base et de l'agent de transfert de phase, l'ammonium de trim\u00e9thyle et de benzyle, qui est le cation correspondant du triton B, a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 sous sa forme chlorure, sans base dans la r\u00e9action (Tableau 2, entr\u00e9e 4). Dans ces conditions, aucune r\u00e9action n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. Dans ces m\u00eames conditions, l'utilisation de carbonate de potassium seul sans agent de transfert de phase (Tableau 2, entr\u00e9e 5) m\u00e8ne au m\u00eame r\u00e9sultat que le triton B \u00e0 savoir un excellent rendement de 95%. Donc, il n'est pas n\u00e9cessaire d'ajouter un agent de transfert de phase dans la r\u00e9action, mais la pr\u00e9sence de la base est indispensable. Finalement, la quantit\u00e9 de nitrom\u00e9thane utilis\u00e9e dans la r\u00e9action est

diminuée, sans baisse de rendement en passant de 7 à 5 équivalents (Tableau 2, entrée 6). Néanmoins, avec 3 équivalents, le rendement chute à 86% (Tableau 2, entrée 7).

Tableau 2. Optimisation de la nature de la base et de l'agent de transfert de phase



Entrée	Base (0,6 éq)	Additif (0,5 éq)	MeNO ₂ (éq)	Temps (h)	Rdt ^b (%)
1	Me ₄ NOH, 5% MeOH	-	7	0,5	59
2	Triton B 40% MeOH	-	7	0,5	60
3	Triton B 40% MeOH	-	7	1	94
4	-	Me ₃ NBnCl	7	1	0
5	K ₂ CO ₃	-	7	1	95
6	K₂CO₃	-	5	1	97
7	K ₂ CO ₃	-	3	1	86

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

L'étude menée au laboratoire a été réalisée dans un bain Bransonic®, Branson 2510EMT, sans contrôle de température, ni répartition homogène du phénomène ultrasons, ce qui a conduit à une augmentation de la température jusqu'à 60°C en fin de réaction. En collaboration avec Pr. Micheline Draye (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement) à l'Université de Savoie, des tests sur sonde ultrasons (20 kHz) thermostatée ont été réalisés afin de découpler les effets sonochimiques des effets thermiques (Figure 8).



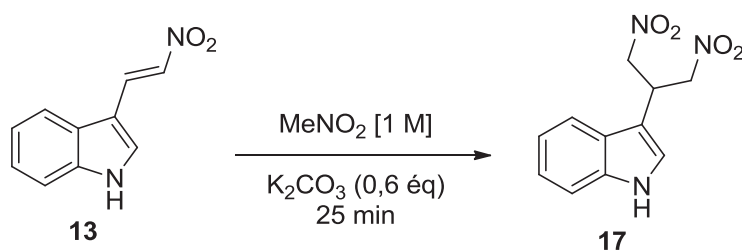
Figure 8. Sonde ultrasons 20 kHz et Appareillage Ultra-Turrax®

Lors de la première addition réalisée avec la sonde ultrasons 20 kHz, la réaction est non thermostatée et le milieu réactionnel atteint 60°C : une conversion complète est observée en seulement 25 minutes (Tableau 3, entrée 1). Dans ces mêmes conditions, en thermostatant le milieu à 20°C (Tableau 3, entrée 2), puis à 5°C (Tableau 3, entrée 3), la conversion est toujours complète en 25 minutes. Les mêmes conditions appliquées aux ultrasons 42 kHz (conditions similaires à celles réalisées dans le cadre de nos expériences) à 5°C permettent d'obtenir le même résultat (Tableau 3, entrée 4).

La réaction menée à 60°C sous cavitation mécanique au moyen d'un Ultra-Turrax® (Tableau 3, entrée 5) conduit aussi à une conversion complète. L'utilisation d'un Ultra-Turrax® (Figure 8) permet d'avoir une cavitation mécanique qui mime l'agitation des ultrasons sans cavitation acoustique (génération de points chauds).

Les mêmes conditions seulement sous activation thermique à 60°C (Tableau 3, entrée 6) donne une conversion complète. Cependant, cette même réaction menée à 20°C (Tableau 3, entrée 7), conduit à une conversion nulle en adduit de Michael **17**.

Tableau 3. Comparaison des modes d'activation.



Entrée ^b	Activation	Température (°C)
1	●)), 20 kHz	60
2	●)), 20 kHz	20
3	●)), 20 kHz	5
4	●)), 42 kHz	5
5	Ultra-Turrax®	60
6	Δ	60
7	Δ	20

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions calculées par RMN ¹H, toutes les conversions sont >99% à l'exception de l'entrée 7 : conversion de 0%.

Cette étude montre que l'effet des ultrasons sur la réaction ne se limite pas à leur action thermique, car même thermostatée à 5°C, la réaction est complète. Mais ici, nous ne pouvons pas éclaircir le rôle spécifique des ultrasons : cavitation, agitation ou augmentation de la surface spécifique de la base (par réduction de la taille des particules de carbonate de potassium). Des études complémentaires devront être réalisées.

L'étude d'optimisation menée sur l'addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole a permis d'identifier les conditions finales suivantes : 0,6 équivalent de carbonate de potassium, 5 équivalents de donneur de Michael, 60 minutes sous activation ultrasons (42 kHz), à 60°C.

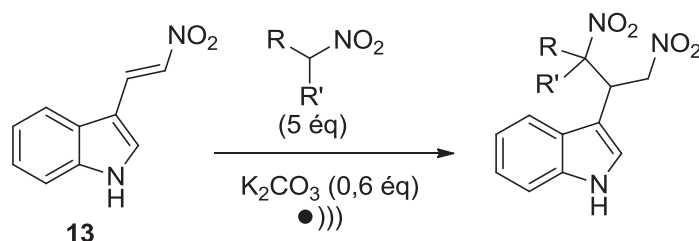
3.3. Extension de la méthodologie à différents donneurs de Michael

Les conditions optimales ayant été déterminées, la réaction est testée avec différents donneurs de Michael.

Les nitro aliphatiques étant de bons donneurs de Michael, la réaction a été effectuée sur le nitrométhane, le nitroéthane et le 2-nitropropane (Tableau 4). Le nitroéthane donne en 2 heures de réaction un rendement isolé de 99% sous la forme d'un mélange de diastéréomères (e.d = 12%, Tableau 4, entrée 2). Le 2-nitropropane réagit en seulement 50 minutes et un excellent rendement de 95% est obtenu (Tableau 4, entrée 3). L'encombrement stérique par

les 2 groupements méthyle portés par le méthylène activé ne semble pas gêner la réactivité du composé, et forme très facilement un carbone quaternaire.

Tableau 4. Extension de la réaction aux composés nitro.



Entrée	Substrat	Temps (min)	Produit	Rdt. ^b (%)
1		60		17 97
2		120		50 99 e.d 12%
3		50		51 95

^[a] Réactions menées sur 0,5 mmol. ^[b] Rendements isolés.

Les donneurs de Michael portant un groupement nitro permettant de confirmer la méthodologie développée avec d'excellents rendements, l'addition de Michael a été testée en présence d'une large variété de méthylènes activés, généralement porteurs de 2 groupements électro-attracteurs : nitrile, ester, cétone ou amide (Tableau 5).

La réaction étant réalisée initialement sans solvant additionnel, il a été nécessaire pour les donneurs de Michael solides de réaliser la réaction dans un mélange dichlorométhane/toluène 3/2. L'acide *N,N*-diméthylbarbiturique donne un excellent rendement avec un temps de réaction d'une heure (Tableau 5, entrée 1). Les réactions sur les malonates d'éthyle et dérivés ont donné de bons résultats (Tableau 5, entrées 2 à 4). Le malonate de diméthyle donne un rendement de 89% en seulement 1 heure de réaction (Tableau 5, entrée 2). Dans le

cas des malonates portant des groupements électro-donneurs, un temps de réaction plus long est nécessaire. Ainsi le méthoxymalonate de diméthyle atteint un rendement de 69% en 90 minutes (Tableau 5, entrée 3) et pour l'acétamidomalonate de diéthyle, moins électro-donneur que le méthoxy, 2 heures de réaction sont nécessaires mais le rendement reste excellent (Tableau 5, entrée 4). Le malononitrile ne conduit à aucune consommation du 3-(2-nitrovinyl)indole en 2 heures, mais à une conversion complète du donneur de Michael. La dimérisation de ce composé est décrite en présence de K_2CO_3 et conduit au 2-amino-1,1,3-tricyanopropène **52** (Schéma 15).⁵² En remplaçant K_2CO_3 par de l'acétate de sodium, la réaction conduit au composé **57** en 2 heures avec un rendement de 89% (Tableau 5, entrée 5).

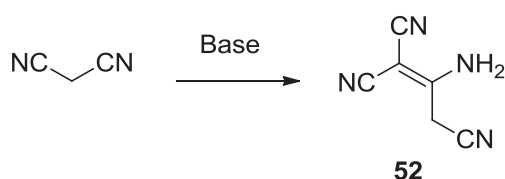
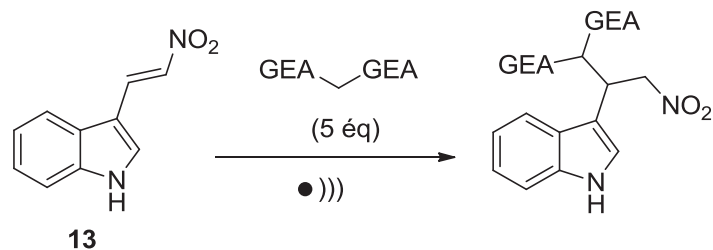


Schéma 15. Dimérisation du malononitrile en 2-amino-1,1,3-tricyanopropène.

L'acide de Meldrum, donne en 2 heures de réaction un très bon rendement en présence de carbonate de potassium. L'utilisation d'acétate de sodium comme base requiert un temps réactionnel plus long, tout en conduisant à un rendement plus modeste (Tableau 5, entrée 6).

⁵² R. B. Kelly, G. Slomp, E. L. Caron, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1036-1038.

Tableau 5. Extension de l'addition à des substrats symétriques.



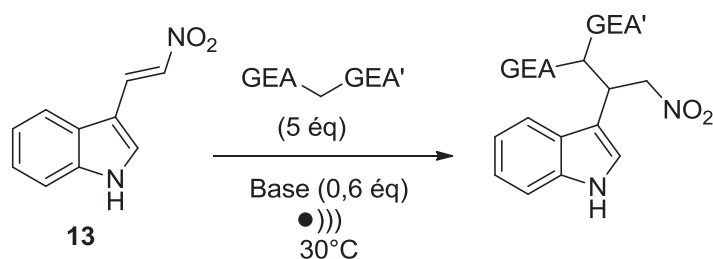
Entrée	Substrat	Base	Temps (h)	Produit	Rdt. ^b (%)
1 ^c		K ₂ CO ₃	1		84
2	MeO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Me	K ₂ CO ₃	1		89
3	MeO ₂ C-CH(OMe)-CO ₂ Me	K ₂ CO ₃	1,5		69
4 ^c	EtO ₂ C-CH(NHAc)-CO ₂ Et	K ₂ CO ₃	2		93
5 ^c	NC-CH ₂ -CN	K ₂ CO ₃	2		Pas de réaction
		AcONa	2		89
6 ^c		K ₂ CO ₃	2		96
		AcONa	6		75

^[a] Réactions menées sur 0,5 mmol. ^[b] Rendements isolés. ^[c] Ajout de solvant CH₂Cl₂/ toluène : 3/2.

L'addition de Michael a ensuite été testée en présence de méthylènes activés aboutissant à des structures plus complexes (création de centres stéréogènes, mélanges de diastéomères).

L'addition de nitroacétate de méthyle en présence de K_2CO_3 et de AcONa donne de bons rendements en seulement 1 heure et un excès diastéréomérique de 10% (Tableau 6, entrée 1). Le *N,N*-diméthyl-3-oxobutanamide donne un excellent rendement avec un temps de réaction de 45 minutes (Tableau 6, entrée 2). L'acétoacétate de méthyle et son équivalent cyclique le 2-oxopentancarboxylate d'éthyle ont conduit à de très bons rendements avec une inversion de l'excès diastéréomérique suivant la nature de la base utilisée, le diastéréoisomère majoritaire obtenu avec K_2CO_3 correspondant au minoritaire avec AcONa. Des excès identiques de 10% sont obtenus pour le composé **61** (Tableau 6, entrée 3), pour le composé **62** les excès sont de 70% avec K_2CO_3 , et de 18% avec AcONa (Tableau 6, entrée 4). Finalement la réaction réalisée avec l'acétone conduit au produit attendu **63** avec un faible rendement (Tableau 6, entrée 5), accompagné de nombreux sous-produits (non identifiés) et un temps de réaction long. Aucune conversion n'est observée en présence d'acétate de sodium.

Tableau 6. Extension à d'autres méthylènes activés.



Entrée	Substrat	Base	Temps (h)	Produit	Rdt. ^b (%)
1	<chem>MeO2C-CH2-NO2</chem>	<chem>K2CO3</chem>	1		98 e.d. 10%
		<chem>AcONa</chem>	1		83% e.d. 10%
2 ^c		<chem>K2CO3</chem>	0,75		60 91% e.d. n.d.
3	<chem>MeO2C-CH2-C(=O)Me</chem>	<chem>K2CO3</chem>	2		79 e.d. 10%
		<chem>AcONa</chem>	3		96 e.d. 10%
4		<chem>K2CO3</chem>	2		81 e.d. 70%
		<chem>AcONa</chem>	2		62 99 e.d. 18%
5		<chem>K2CO3</chem>	5		55
		<chem>AcONa</chem>	5		63 0

^[a] Réactions menées sur 0,5 mmol. ^[b] Rendements isolés, mesure des excès diastéréomériques par ¹H RMN. ^[c] Ajout de solvant CH2Cl2/ toluène : 3/2.

Au cours de cette étude, il a parfois été observé une réaction secondaire de rétro-Michael, lors d'une élévation de la température du milieu réactionnel. La température a donc été contrôlée et maintenue à un maximum de 30°C durant toutes les réactions.

La réaction a été généralisée sur une quinzaine de donneurs de Michael portant des groupements nitro, nitrile, ester, amide et cétone, mais pour certains méthylènes activés le produit d'addition de Michael n'est pas observé (Figure 9). Ces substrats feront l'objet d'une étude particulière, dans le cadre d'une collaboration avec la Prof. Micheline Draye (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement) à l'Université de Savoie.

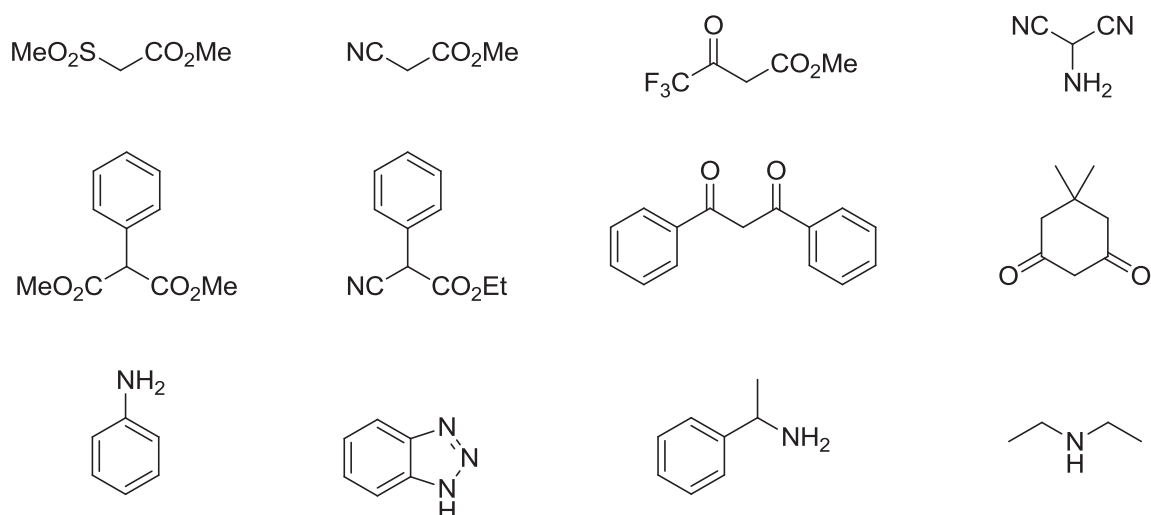


Figure 9. Substrats non réactifs.

3.4. Autres additions 1,4 sur le motif 3-(2-nitrovinyl)indole

3.4.1. *Addition de la 4-hydroxycoumarine*

Dans les conditions optimisées précédemment mises au point, l'addition de la 4-hydroxycoumarine conduit à la récupération du produit de départ. En 1985, l'addition de la 4-hydroxycoumarine **64** sur la 3-butèn-2-one est réalisée en présence de diméthylamine.⁵³ Dans cette addition, une base de Mannich intermédiaire est formée par réaction de l'amine avec la 3-butèn-2-one. Les réactions ont été menées avec ou sans préformation de la base de Mannich et conduisent à des résultats similaires (85-87% vs 82%) (Schéma 16).

⁵³ P. Bravo, C. Ticozzi, G. Cavichio, *Synthesis* **1985**, 894-896.

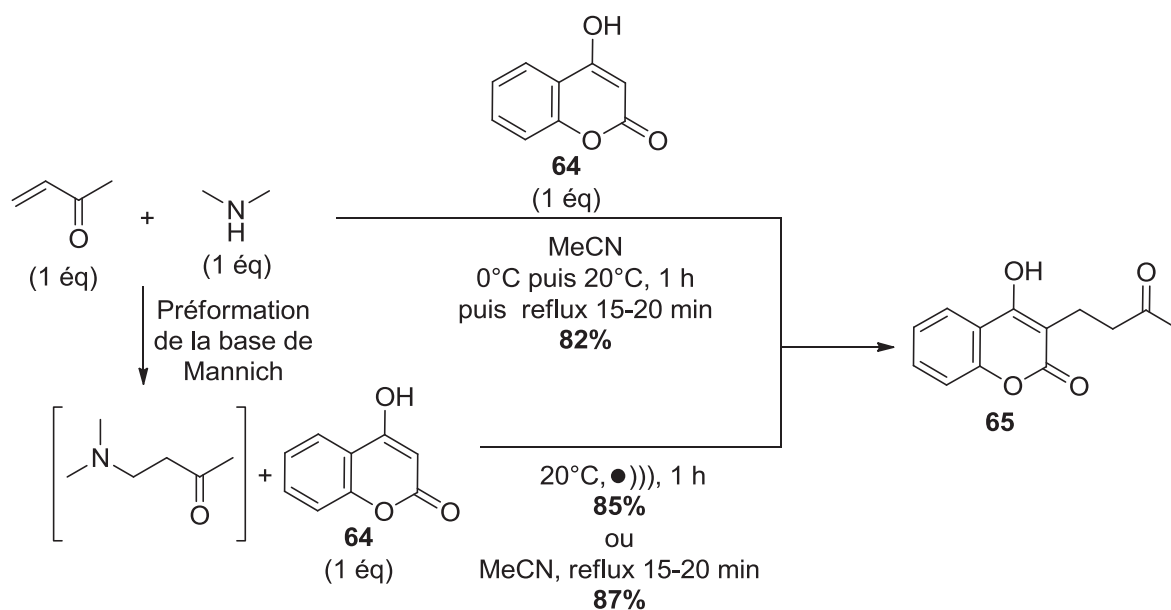
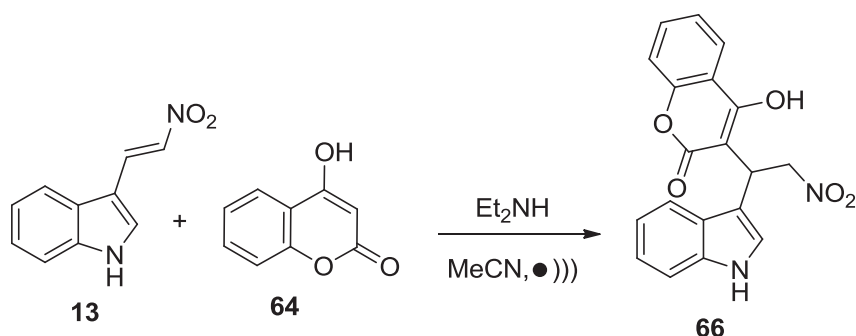


Schéma 16. Addition de la 4-hydroxycoumarine sur la 3-butèn-2-one.

Cette réaction a été testée sur notre substrat dans différentes conditions modifiées. En effectuant la réaction, en monotope sans préformation de la base de Mannich, sous activation ultrasons, la réaction conduit à une dégradation complète en 2 heures (Tableau 7, entrée 1). La quantité de base est alors diminuée mais un rendement de seulement 35% est alors obtenu (Tableau 7, entrée 2). Une modification du ratio **64/13** à 1,5 permet d'augmenter le rendement à 49% (Tableau 7, entrée 3). Par comparaison, la réaction menée à température ambiante sans ultrasons conduit à un rendement plus faible avec un temps de réaction de 19 heures (Tableau 7, entrée 4). La diminution de la quantité de base à 25 %mol et 10 %mol engendre une baisse du rendement (Tableau 7, entrées 5 et 6). L'augmentation de la quantité de 4-hydroxycoumarine à 3 équivalents ne semble pas favoriser la réaction (Tableau 7, entrée 7), mais avec 0,5 équivalent de diéthylamine un rendement de 59% est finalement obtenu (Tableau 7, entrée 8).

Tableau 7. Optimisation de l'addition de la 4-hydroxycoumarine.



Entrée	Ratio 64/13	Et ₂ NH (éq)	Temps (h)	Rdt. ^b (%)
1	1	1	2	dégradation
2	1	0,5	2	35
3	1,5	0,5	2	49
4 ^a	1,5	0,5	19	39
5	1,5	0,25	1,5	47
6	1,5	0,1	1,5	38
7	3	0,1	2	41
8	3	0,5	2	59

^[a] Réaction menée à 20°C, sans ultrasons. ^[b] Rendements isolés.

Ces résultats étant peu satisfaisants malgré les essais d'amélioration menés afin d'augmenter le rendement, une autre approche a été envisagée en s'inspirant des résultats publiés sur les 2-hydroxy-1,4-naphtoquinones, structurellement très proches du noyau 4-hydroxycoumarine en terme de réactivité.⁵⁴

Dans cet exemple, le composé **67** réagit avec l'hydroxynaphtoquinone **68** dans l'eau à 80°C (Schéma 17). L'addition n'est donc possible que grâce à l'action de l'eau qui va former des liaisons hydrogènes à la fois avec le groupement nitro de l'accepteur et le groupement hydroxyle de la naphtoquinone.

⁵⁴ D. K. Barange, V. Kavala, B. R. Raju, C-W. Kuo, C. Tseng, Y.-C. Tu, C-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5116-5119.

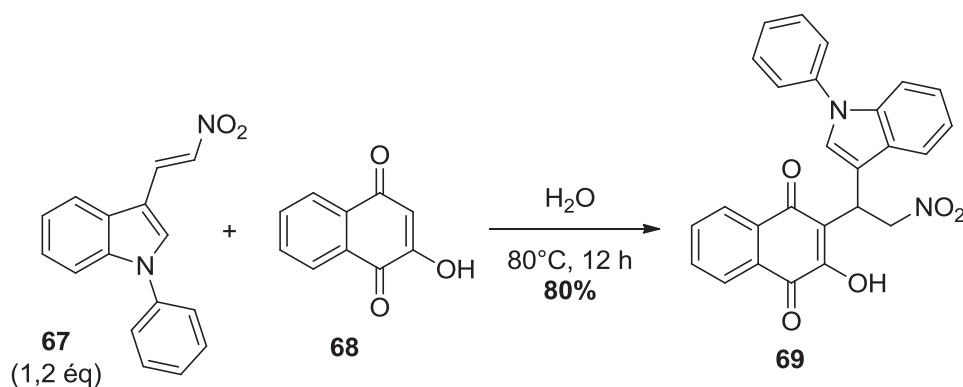


Schéma 17. Addition d'une hydroxynaphtoquinone sur le 3-(2-nitrovinyl)-1-phénylindole.

Dans des conditions modifiées, un mélange équimolaire de 3-(2-nitrovinyl)indole **13** et de 4-hydroxycoumarine **64** est mis en réaction dans l'eau sous activation ultrasons. La conversion est complète en 18 heures et le traitement consiste simplement à filtrer le milieu réactionnel permettant l'obtention d'un solide pur avec un rendement de 75% (Schéma 18).

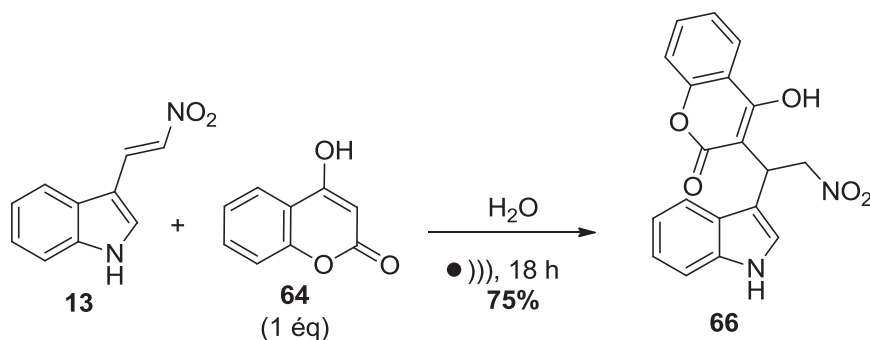


Schéma 18. Addition de la 4-hydroxycoumarine sur le composé 3-(2-nitrovinyl)indole.

3.4.2. Réaction de Friedel-Crafts

Afin de compléter cette étude et d'obtenir une plus grande variété de composés pour la suite du projet, d'autres additions 1,4 ont été testées sur le 3-(2-nitrovinyl)indole. Parmi les diversités structurales qui pourraient être réalisées, l'introduction d'un autre noyau indole a été envisagée.

Une des réactions permettant la formation de liaisons carbone-carbone sur les 3-(2-nitrovinyl)indoles est la réaction de Friedel-Crafts. En 2001, cette réaction a été développée par Chakrabarty *et al.* sur gel de silice (sans solvant) par activation thermique ou microondes avec de bons rendements (69 à 86 %) et des temps réactionnels très courts (7 à 10 minutes)⁵⁵

⁵⁵ a) M. Chakrabarty, R. Basak, N. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3913-3915. b) M. Chakrabarty, R. Basak, N. Ghosh, Y. Harigaya, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1941-1949.

conduisant à une structure de type vibrindole (le 2,2'-bis(indolyl)nitroéthane **70**) (Schéma 19). D'autres conditions utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique comme catalyseur, au reflux de l'acétonitrile, permettent d'obtenir également les motifs bis-indoliques avec des rendements excellents. Un autre procédé similaire remplaçant l'acide *para*-toluènesulfonique par du *N*-bromosuccinimide a aussi été décrit.⁵⁶

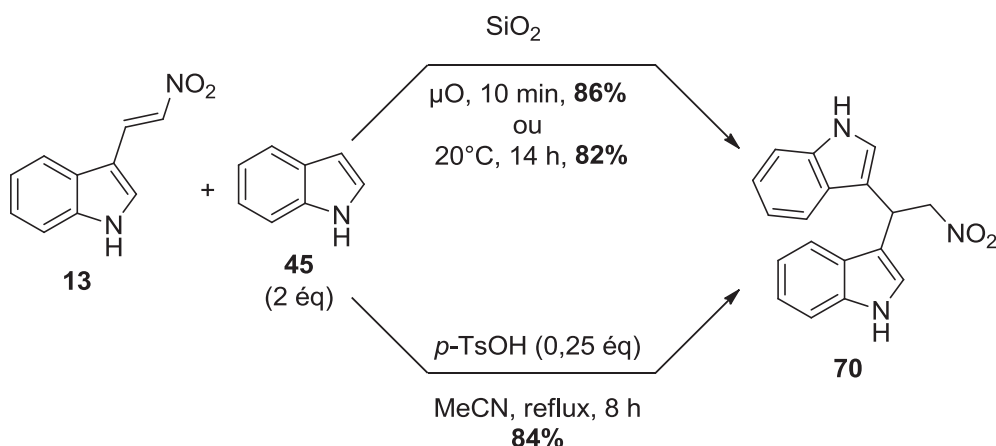


Schéma 19. Réaction de Friedel-Crafts sur le 3-(2-nitrovinyl)indole.

L'addition de l'indole **45** sur le 3-(2-nitrovinyl)indole est réalisée dans les conditions décrites précédemment (mais avec 1 équivalent d'indole), en présence d'acide *para*-toluènesulfonique, au reflux de l'acétonitrile. Le composé **70** est alors obtenu avec un rendement quasi-quantitatif (Schéma 20).

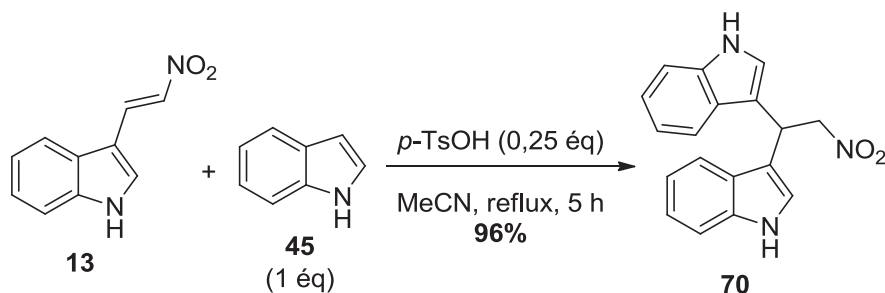


Schéma 20. Réaction de Friedel-Crafts entre l'indole et le 3-(2-nitrovinyl)indole.

3.4.3. Addition d'organomagnésiens

L'addition d'organomagnésiens a, quant à elle, été réalisée en présence de 3 équivalents d'organomagnésien dans le THF anhydre à -45°C. Le bromure de phénylmagnésien et le bromure de méthylmagnésien conduisent aux produits **71** et **72** attendus avec des rendements respectifs de 83% et 96% (Schéma 21).

⁵⁶ C.-W. Kuo, C.-C. Wang, H.-L. Fang, B. R. Raju, V. Kavala, P. M. Habib, C.-F. Yao, *Molecules* **2009**, *14*, 3952-3963.

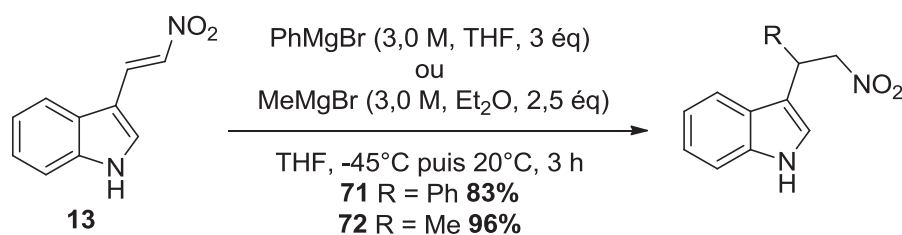


Schéma 21. Réaction de Grignard sur le nitrovinylindole.

3.5. Application des glucosamines comme organocatalyseurs chiraux potentiels.

La méthode en version racémique donnant de très bons résultats, le développement d'une version énantiosélective a donc été envisagé. Les organocatalyseurs chiraux les plus utilisés sont des prolines, des urées et thiourées, des quinine ou des amines chirales (Paragraphe 2.1.2, p 11).

Les organocatalyseurs à base de sucres utilisés lors d'addition de Michael sur les 2-nitrovinyles donnent des résultats très variables en terme de rendements (0 à 98%) et d'excès énantiomériques et diastéréomériques (e.d. 32 à 99% et e.e. 0 à 99%) (Schéma 22). Ainsi, des dérivés à base de D-glucose protégés, sous forme furanose **75**⁵⁷ ou pyranose **76**⁵⁸ ont permis de catalyser l'addition de cétones. Les dérivés du D-altrose **73** et **74** portant un aza éther couronne a abouti à l'addition énantiosélective de l'acétamidomalonate de diéthyle avec des rendements et des excès énantiomériques modestes (41 à 67%, e.e. 0 à 80%).⁵⁹

Ces inducteurs chiraux à base de sucres ayant montré une certaine efficacité pour l'addition de Michael énantiosélective. Notre intérêt s'est porté sur ce type d'organocatalyseurs, qui ne sont que très peu utilisés pour l'addition de Michael. De plus, la diversité des sucres (allose, altrose, mannose, glucose...) ouvre un potentiel inestimable dans l'induction de chiralité.

⁵⁷ L. Wang, J. Liu, T. Miao, W. Zhou, P. Li, K. Ren, X. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2571-2578.

⁵⁸ J. Agarwal, R. K. Peddinti, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 117-121.

⁵⁹ Z. Rapi, P. Bakó, G. Keglevich, Á. Szöllösy, L. Drákos, L. Hegedűs, *Carbohydr. Res.* **2013**, 365, 61-68.

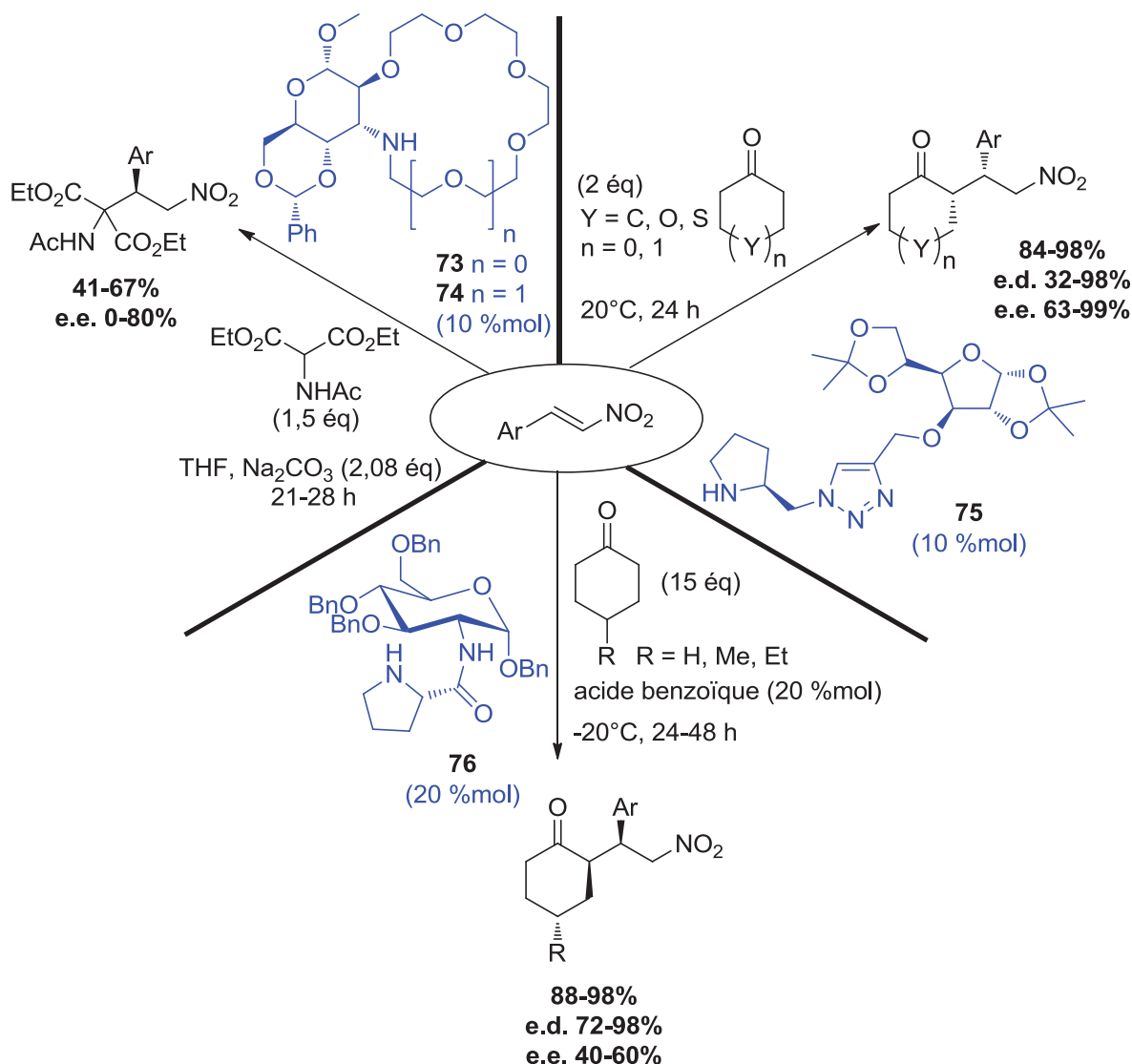


Schéma 22. Addition de Michael utilisant des ligands à base de sucres.

En collaboration avec le Dr. Eric Framery, les dérivés glucosamines synthétisés par la Dr. Karolina Wojcik (groupe du Pr. Bruno Andrioletti) peuvent représenter des organocatalyseurs potentiels pouvant être évalués en version énantiosélective de l'addition de Michael. Dans un premier temps, la réaction modèle choisie pour l'évaluation de ces glucosamines est l'addition de Michael du nitrométhane sur la *trans*-chalcone **77**. La première réaction a consisté à répéter une addition décrite dans la littérature et à la comparer avec le mode d'activation ultrasons (Schéma 23).⁶⁰

⁶⁰ B. Vakulya, S. Varga, T. Soós, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3475-3480.

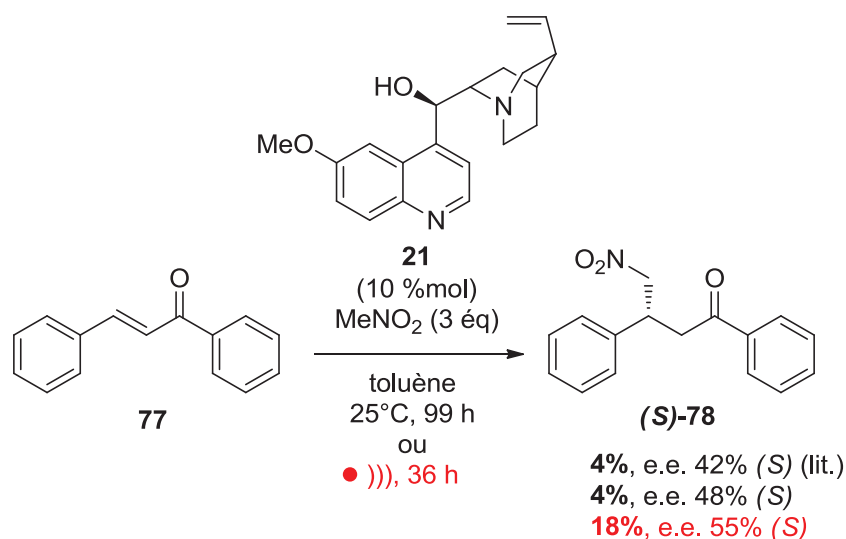


Schéma 23. Addition de Michael du nitrométhane sur la *trans*-chalcone catalysée par la quinine.

L'addition de nitrométhane sur la *trans*-chalcone catalysée par la quinine **21** a donné le même rendement de 4% et un excès énantiomérique similaire sous conditions thermiques. L'activation ultrasonique permet d'augmenter sensiblement le rendement sans perte d'excès énantiomérique. Cet essai a permis de valider la méthode HPLC (Chiralpak, 254 nm, 95/5 heptane/isopropanol, 0,5 mL/min) et servir de témoin pour les autres ligands à tester.⁶¹

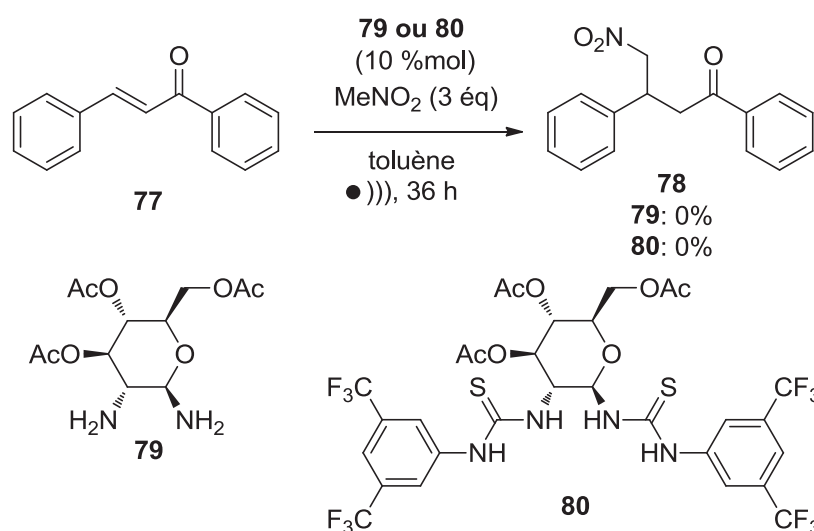


Schéma 24. Addition de Michael catalysées par des ligands glucosamines.

Le 2,3-diaminotriacétylglucose **79** et son équivalent dithiourée **80** ont été testés, et comparés aux résultats obtenus avec la quinine. Les deux glucosamines testées (**79** et **80**) n'ont pas permis de réaliser l'addition du nitrométhane sur la *trans*-chalcone (Schéma 24),

⁶¹ Méthode HPLC développée par la Dr. Catherine Goux-Henry.

aucune conversion n'ayant été observée. Dans le cas de l'organocatalyseur **79**, la présence d'une amine primaire semble être le problème : une solution à envisager serait de diméthyliser les amines afin de conserver la basicité du ligand tout en diminuant la nucléophilie de l'amine. Dans le cas de la glucosamine **80**, l'absence de réactivité peut s'expliquer par le manque de basicité de la molécule.

4. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité du 3-(2-nitrovinyl)indole non protégé lors d'additions 1,4 a été étudiée. Cette méthodologie permet d'éviter la séquence réactionnelle de protection-déprotection, et est donc économe en étapes, temps, énergie et atomes. Une réaction catalysée par du carbonate de potassium ou de l'acétate de sodium (0,6 équivalent), sous activation ultrasons avec des temps de réaction courts (2 heures en moyenne) a été développée, avec un mélange de solvants dichlorométhane / toluène seulement pour les donneurs de Michael solides. Cette méthode permet d'obtenir des bruts réactionnels propres grâce à l'utilisation des ultrasons.

La réaction mise en place permet de faire réagir sur le 3-(2-nitrovinyl)indole des donneurs de Michael variés portant des fonctions nitro, ester, cétone, amide ou nitrile. Pour la 4-hydroxycoumarine, deux solutions ont été envisagées et ont donné de bons résultats. D'autres molécules ont été synthétisées par addition 1,4 sur le 3-(2-nitrovinyl)indole. Ainsi une structure vibrindole a pu être obtenue par réaction de Friedel-Crafts avec l'indole, catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique avec un excellent rendement. L'addition de deux organomagnésiens a aussi permis d'obtenir des structures substituées par des alkyles ou des aryles.

Les résultats de ce chapitre ont fait l'objet d'une publication.⁶²

5. Experimental part

The commercially available reagents and solvents were used without further purification. The reactions were monitored by TLC plates (detection by UV light). The NMR spectra of all the compounds were recorded on Bruker ALS 300, DRX 300, DRX 400, and AV 500 MHz spectrometers in CDCl₃ or DMSO-*d*₆. Chemical shifts were assigned relatively to the reference solvent in ppm. Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Thermo Finnigan LCQ Advantage mass. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Finnigan Mat 95xL mass spectrometer using electrospray. Infra-red analyses were recorded on a Nicolet iS10 Smart ITR spectrometer equipped with an ATR

⁶² M. Baron, E. Métay, M. Lemaire, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3598-3603.

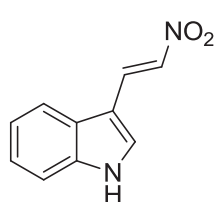
diamond (ν_{max} is registered in cm^{-1}). Purifications were carried out by flash chromatography on silica gel (230–400 mesh; 40–63 μm). The reactions were carried out in a manual thermostated (25–30 $^{\circ}\text{C}$) ultrasonic cleaning bath (Bransonic, Branson 2510EMT) at 42 kHz frequency.

5.1. General procedure for Michael addition

A : In a round bottom flask, a mixture of 3-(2-nitrovinyl)indole (**13**) (1 eq), K_2CO_3 (0.6 eq) and the corresponding substrate (5.0 eq) was activated by sonication at room temperature. The reaction mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with water (100 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated. The crude residue was purified, if necessary, by column chromatography on silica gel to give the desired compound.

B : In a round bottom flask, a mixture of 3-(2-nitrovinyl)indole (**13**) (1 eq), AcONa (0.6 eq) and the corresponding substrate (5.0 eq) was activated by sonication at room temperature. The reaction mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with water (100 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated. The crude residue was purified, if necessary, by column chromatography on silica gel to give the desired compound.

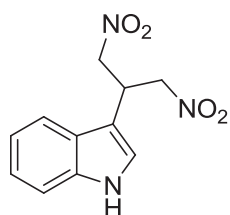
3-(2-Nitrovinyl)-1H-indole (**13**):



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$
188,18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask, indole-3-carboxaldehyde (3.92 g, 27 mmol, 1.0 eq) and ammonium acetate (939 mg, 12.2 mmol, 0.45 eq) suspended in nitromethane (44.5 g, 72.9 mmol, 27 eq), were heated to reflux during 4 hours. The reaction mixture was washed with water (100 mL) and, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated. The crude residue was recrystallised in MeOH to provide compound **13** as a yellow solid (4.25 g, 84%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 7.21–7.30 (m, 2 H, H_{arom}), 7.52 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.95 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, H_{arom}), 8.01 (d, 1 H, J = 13.3 Hz, CHNO_2), 8.25 (s, 1 H, H_{arom}), 8.42 (d, 1 H, J = 13.3 Hz, CH), 12.26 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 108.3 (C_q), 112.8 (CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 121.9 (CH_{arom}), 123.4 (CH_{arom}), 124.6 (C_q), 131.1 (CH), 134.8 (CH), 136.4 (CH_{arom}), 137.7 (C_q).

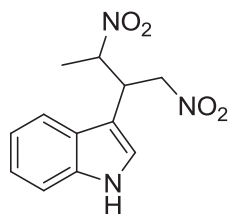
3-[2-Nitro-1-(nitromethyl)ethyl]-1H-indole (**17**):



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$
249,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and nitromethane (153 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour to give **17** as a brown solid (120 mg, 96%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 4.63 (q, 1 H, J = 6.6 Hz, CH), 4.86 (dd, 4 H, J = 7.1 Hz, J = 2.2 Hz, CH_2NO_2), 7.05 (d, 1 H, J = 2.4 Hz, H_{arom}), 7.17–7.28 (m, 2 H, H_{arom}), 7.37 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, H_{arom}), 7.57 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, H_{arom}), 8.23 (s, 1 H, H_{arom}).

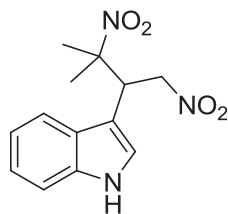
3-(2-Nitro-1-nitromethyl-propyl)-1*H*-indole (50):



$C_{12}H_{13}N_3O_4$
263,25 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and nitroethane (188 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour to give **50** as a brown solid (130 mg, 99%) : mp 90.2-92.2°C (dec, CH_2Cl_2); IR 3411, 1553, 1534, 1341, 1233, 1128, 852, 742, 550 cm^{-1} ; 2 diastereoisomers **a** (minor, 44%) and **b** (major, 56%), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.50 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, CH_3 dia **a**), 1.58 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CH_3 dia **b**), 4.35 (td, J = 4.7 Hz, J = 9.2 Hz, CH dia **a**), 4.44 (m, 1 H, CH dia **b**), 4.72 (dd, 1 H, J = 4.7 Hz, J = 12.7 Hz, CH dia **a**), 4.85 (dd, 1 H, J = 7.5 Hz, J = 13.6 Hz, CH dia **b**), 4.90 (dd, 1 H, J = 9.4 Hz, J = 12.8 Hz, CH dia **a**), 5.03 (dd, 1 H, J = 6.8 Hz, J = 13.6 Hz, CH dia **b**), 5.10 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 7.03 (d, 1 H, J = 2.6 Hz, CH dia **a**), 7.10 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, CH dia **b**), 7.17-7.26 (m, 3 H_{arom} dia **a+b**), 7.38 (dd, 1 H, J = 3.6 Hz, J = 7.7 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.58 (dd, 1 H, J = 4.4 Hz, J = 7.5, H_{arom} dia **a+b**), 8.30 (bs, 1 H, NH dia **a+b**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 16.7 (CH_3 dia **a**), 18.3 (CH_3 dia **b**), 39.4 (CH dia **b**), 40.5 (CH dia **a**), 76.2 (CH_2 dia **b**), 76.6 (CH_2 dia **a**), 83.8 (CH dia **b**), 84.4 (CH dia **a**), 108.3 (C_q dia **b**), 108.5 (C_q dia **a**), 111.8 (CH_{arom} dia **b**), 112.0 (CH_{arom} dia **a**), 118.1 (CH_{arom} dia **b**), 118.3 (CH_{arom} dia **a**), 120.7 (CH_{arom} dia **b**), 120.7 (CH_{arom} dia **a**), 122.5 (CH_{arom} dia **b**), 123.2 (CH_{arom} dia **a**), 123.2 (CH_{arom} dia **b**), 123.5 (CH_{arom} dia **a**), 125.6 (C_q dia **a**), 126.5 (C_q dia **b**), 136.1 (C_q dia **b**), 136.5 (C_q dia **a**). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{12}H_{13}N_3O_4Na$: 286.0798; found: 286.0786.

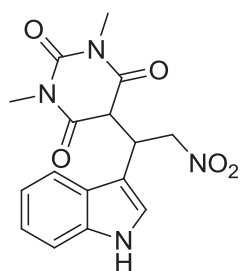
3-(3-Methyl-1,3-dinitrobutan-2-yl)-1*H*-indole (51):



$C_{13}H_{15}N_3O_4$
277,28 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and 2-nitropropane (223 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour to give **51** as a brown solid (132 mg, 95%) : mp 108.1-111.0°C (CH_2Cl_2); IR 3411, 1545, 1457, 1423, 1380, 1357, 1102, 741 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.64 (s, 3 H, CH_3), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 4.54 (dd, 1 H, J = 4.5 Hz, J = 10.6 Hz, CH), 4.89 (dd, 1 H, J = 4.5 Hz, J = 13.0 Hz, $CHNO_2$), 5.00 (dd, 1 H, J = 10.6 Hz, J = 13.0 Hz, $CHNO_2$), 7.08 (d, 1 H, J = 2.7 Hz, H_{arom}), 7.20 (m, 2 H, H_{arom}), 7.37 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.62 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, H_{arom}), 8.25 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 23.2 (CH_3), 26.4 (CH_3), 43.5 (CH), 76.9 (CH_2), 90.9 (C_q), 109.0 (C_q), 111.7 (CH_{arom}), 118.6 (CH_{arom}), 120.5 (CH_{arom}), 122.8 (CH_{arom}), 123.0 (CH_{arom}), 127.3 (C_q), 135.9 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{13}H_{15}N_3O_4Na$: 300.0955; found: 300.0951.

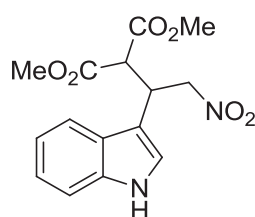
5-(1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitroethyl)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**53**):



$C_{16}H_{16}N_4O_5$
344,32 g.mol⁻¹

Compound **13** (470 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol, 0.6 eq) and 1,3-dimethylbarbituric acid (1.95 g, 12.5 mmol, 5.0 eq) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) and toluene (750 μ L), were reacted according to general procedure A during 1 hour. The reaction mixture was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (20 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and evaporated to provide compound **53** as a brown solid (722 mg, 84 %) : mp 79.2-81.1°C (dec, MeOH); IR 3393, 2919, 1667, 1550, 1457, 1422, 1376, 1120, 744 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 2.68 (s, 3 H, NCH_3), 2.93 (s, 3 H, NCH_3), 4.00 (d, 1 H, J = 3.2 Hz, CH), 4.62 (ddd, 1 H, J = 3.2 Hz, J = 6.8 Hz, J = 9.2 Hz, CH), 5.15 (dd, 1 H, J = 9.2 Hz, J = 13.9 Hz, $CHNO_2$), 5.45 (dd, 1 H, J = 6.8 Hz, J = 13.9 Hz, $CHNO_2$), 7.00 (td, J = 0.8 Hz, J = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.08 (m, 1 H, H_{arom}), 7.16 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, H_{arom}), 7.31 (dd, 2 H, J = 2.9 Hz, J = 7.9 Hz, H_{arom}), 11.13 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 28.4 (CH_3), 28.6 (CH_3), 38.1 (CH), 51.5 (CH), 76.4 (CH_2), 108.8 (C_q), 111.7 (CH), 118.7 (CH), 120.6 (CH), 122.4 (CH), 123.3 (CH), 125.6 (C_q), 135.8 (C_q), 150.8 (C_q), 167.5 (C_q), 167.6 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{16}H_{16}N_4O_5Na$: 367.1013; found: 367.1008.

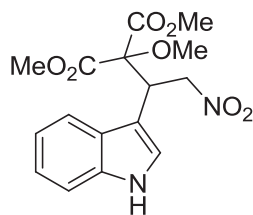
2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-malonic acid dimethyl ester (**54**):



$C_{15}H_{16}N_2O_6$
320,30 g.mol⁻¹

Compound **13** (500 mg, 2.66 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol, 0.6 eq) and dimethyl malonate (1.76 g, 13.3 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 3/7) to give compound **54** as a yellow oil (757 mg, 89%) : IR 3402, 1729, 1551, 1458, 1434, 1243, 1150, 1012, 742, 543 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.59 (s, 3 H, CH_3), 3.72 (s, 3 H, CH_3), 4.10 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, $CHCO_2Me$), 4.60 (td, 1 H, J = 5.3 Hz, J = 8.0 Hz, CH), 4.97 (dd, 1 H, J = 5.3 Hz, J = 12.8 Hz, $CHNO_2$), 5.05 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, J = 12.8 Hz, $CHNO_2$), 7.13 (d, 1 H, J = 2.5 Hz, H_{arom}), 7.14-7.23 (m, 2 H, H_{arom}), 7.34 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.61 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, H_{arom}), 8.17 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 34.9 (CH), 53.0 (2 CH_3), 54.3 (CH), 77.3 (CH_2), 111.0 (C_q), 111.6 (CH_{arom}), 118.4 (CH_{arom}), 120.3 (CH_{arom}), 122.8 (CH_{arom}), 123.0 (CH_{arom}), 126.0 (C_q), 136.1 (C_q), 167.9 (C_q), 168.4 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{16}N_2O_6Na$: 343.0901; found: 343.0900.

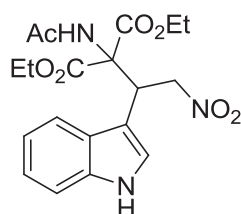
2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-2-methoxy-malonic acid dimethyl ester (**55**):



C₁₆H₁₈N₂O₇
350,32 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and dimethyl methoxy malonate (405 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 3/7) to give compound **55** as a yellow solid (120 mg, 69%). mp 133.0-135.0°C (CH₂Cl₂); IR 3374, 1742, 1721, 1545, 1449, 1434, 1266, 1246, 1187, 1133, 1104, 1014, 971, 742 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.82 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.80 (m, 2 H), 5.29 (AB system, 1 H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 10.2 Hz), 7.09-7.15 (m, 2 H, H_{arom}), 7.23 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz, H_{arom}), 7.28 (m, 1 H, H_{arom}), 7.63 (dd, 1 H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, H_{arom}), 8.23 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 40.6 (CH), 52.4 (CH₃), 53.0 (CH₃), 56.3 (CH₃), 77.3 (CH₂), 86.2 (C_q), 109.9 (C_q), 111.3 (CH_{arom}), 118.9 (CH_{arom}), 120.1 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 124.3 (CH_{arom}), 126.8 (C_q), 135.6 (C_q), 168.1 (C_q), 168.4 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈N₂O₇Na : 373.1006; found: 373.1017.

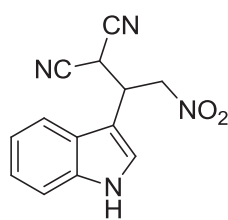
2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-2-acetamido-malonic acid diethyl ester (**56**):



C₁₉H₂₃N₃O₇
405,40 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and diethyl acetamido malonate (543 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) in CH₂Cl₂ (250 μL) and toluene (150 μL), were reacted according to general procedure A during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (Et₂O/ethyl acetate: 3/7 to 100 %) to give compound **56** as a yellow solid (189 mg, 93 %). mp 153.0-154.5°C (CH₂Cl₂); IR 3382, 1734, 1672, 1554, 1490, 1368, 1301, 1258, 1213, 1114, 1027, 1011, 742 cm⁻¹, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.12 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 2.08 (s, 3 H, NHCOCH₃), 3.70-3.79 (m, 1 H, CH₂CH₃), 3.97-4.05 (m, 1 H, CH₂CH₃), 4.20-4.35 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.72 (dd, 1 H, *J* = 12.1 Hz, *J* = 13.1 Hz, CH), 5.10 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 12.1 Hz, CHNO₂), 5.56 (dd, 1 H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 13.1 Hz, CHNO₂), 6.86 (s, 1H, NH), 7.07-7.13 (m, 2 H, H_{arom}), 7.16 (dd, 1 H, *J* = 1.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, H_{arom}), 7.27 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.57 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 8.37 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 23.2 (CH₃), 40.9 (CH), 62.8 (CH₂), 63.6 (CH₂), 67.8 (C_q), 78.0 (CH₂), 108.8 (C_q), 111.6 (CH), 118.9 (CH), 120.1 (CH), 122.6 (CH), 123.3 (CH), 126.7 (C_q), 135.9 (C_q), 166.2 (C_q), 166.9 (C_q), 170.4 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₃N₃O₇Na : 428.1428; found: 428.1427.

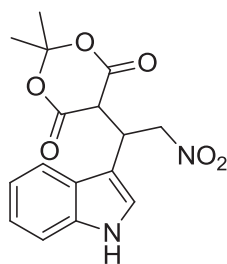
2-[1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-malononitrile (**57**) :



$C_{13}H_{10}N_4O_2$
254,24 g.mol⁻¹

Compound **13** (188 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq), AcONa (49 mg, 0.6 mmol, 0.6 eq) and malononitrile (330 mg, 5.0 mmol, 5.0 eq) in CH_2Cl_2 (500 μ L) and toluene (300 μ L), were reacted according to general procedure B during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane: 4/6) to give compound **57** as a yellow liquid (227 mg, 89%): IR 3411, 2916, 1552, 1459, 1424, 1379, 1339, 1230, 1107, 1011, 744 cm^{-1} , 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.50-4.57 (m, 2 H, CH), 4.94-5.05 (m, 2 H, CH_2NO_2), 7.24 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H_{arom}), 7.31 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H_{arom}), 7.38 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz, H_{arom}), 7.44 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.61 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 8.41 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 27.7 (CH), 36.7 (CH), 75.2 (CH_2), 107.2 (C_q), 111.0 (C_q), 111.2 (C_q), 121.1 (CH_{arom}), 117.9 (CH_{arom}), 121.3 (CH_{arom}), 122.9 (CH_{arom}), 123.9 (CH_{arom}), 125.4 (C_q), 136.1 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{13}H_{10}N_4O_2Na$: 277.0701; found: 277.0686.

5-(1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitroethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**58**):

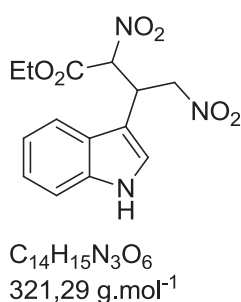


$C_{16}H_{16}N_2O_6$
332,31 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and Meldrum's acid (360 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) in CH_2Cl_2 (250 μ L) and toluene (150 μ L), were reacted according to general procedure A during 5 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 3/7 to 100 %) to give compound **58** as a yellow solid (146 mg, 96 %).

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), AcONa (25 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and Meldrum's acid (360 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) in CH_2Cl_2 (250 μ L) and toluene (150 μ L), were reacted according to general procedure B during 6 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether/cyclohexane 1/1 to 100 %) to give compound **58** as a yellow solid (125 mg, 75 %). mp 138.5-140.0 $^{\circ}C$ (dec, CH_2Cl_2); IR 3369, 1781, 1737, 1557, 1545, 1429, 1387, 1330, 1316, 1200, 1112, 1068, 849, 740 cm^{-1} , 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.45 (s, 3 H, CH_3), 1.71 (s, 3 H, CH_3), 4.08 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz, CH), 4.91 (dd, 1 H, $J = 6.0$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $CHNO_2$), 5.02-5.07 (m, 1 H), 5.43 (dd, 1 H, $J = 9.8$ Hz, $J = 13.4$ Hz, $CHNO_2$), 7.17-7.25 (m, 3 H, H_{arom}), 7.34 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H_{arom}), 7.75 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 8.29 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 27.6 (CH_3), 28.2 (CH_3), 33.6 (CH), 48.5 (CH), 76.5 (CH_2), 105.9 (C_q), 110.3 (C_q), 111.4 (CH), 119.1 (CH), 120.6 (CH), 123.1 (CH), 124.1 (CH), 126.3 (C_q), 135.6 (C_q), 164.3 (C_q), 165.5 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_6Na$: 355.0901; found: 355.0912.

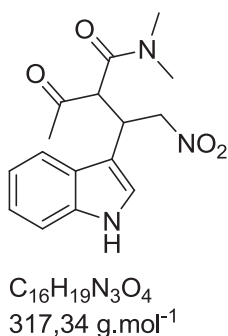
Ethyl 3-(1*H*-indol-3-yl)-2,4-dinitrobutanoate (**59**):



Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and ethyl nitro acetate (332 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether/cyclohexane 2/8 to 100%) to give compound **59** as a yellow oil (158 mg, 98 %) : 2 diastereoisomers **a** (minor, 45%) and **b** (major, 55%).

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), AcONa (25 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and ethyl nitro acetate (332 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane 3/7 to 100%) to give compound **59** as a yellow oil (134 mg, 83 %) : 2 diastereoisomers **a** (minor, 45%) and **b** (major, 55%). IR 3419, 1743, 1552, 1423, 1375, 1187, 1103, 1012, 856, 742 cm^{-1} , 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.08 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3 dia **b**), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3 dia **a**), 4.13 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3 dia **b**), 4.22-4.32 (m, 2 H, CH_2CH_3 dia **a**), 4.86-4.91 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 4.94-5.01 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 5.04-5.10 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 5.71 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, CH dia **b**), 5.78 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, CH dia **b**), 7.07 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H_{arom} dia **b**), 7.13 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H_{arom} dia **a**), 7.17-7.24 (m, 2 H, H_{arom} dia **a+b**), 7.34 (dd, 1 H, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.60 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H_{arom} dia **a+b**), 8.30 (s, 1 H, NH dia **a+b**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 13.6 (CH_3 dia **b**), 13.8 (CH_3 dia **a**), 36.1 (CH dia **b**), 36.3 (CH dia **a**), 63.8 (CH_2 dia **b**), 63.9 (CH_2 dia **a**), 75.8 (CH_2 dia **a**), 76.0 (CH_2 dia **b**), 88.5 (CH dia **a**), 88.9 (CH dia **b**), 107.4 (C_q dia **b**), 107.7 (C_q dia **a**), 111.9 (CH dia **b**), 111.9 (CH dia **a**), 117.9 (CH dia **a**), 117.9 (CH dia **b**), 120.7 (CH dia **a**), 120.7 (CH dia **b**), 123.2 (CH dia **b**), 123.2 (CH dia **a**), 123.4 (CH dia **b**), 123.6 (CH dia **a**), 125.5 (C_q dia **a**), 125.6 (C_q dia **b**), 136.0 (C_q dia **a**), 136.1 (C_q dia **b**), 162.8 (C_q dia **b**), 163.2 (C_q dia **a**). HMRS-ESI: m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{14}H_{15}N_3O_6Na$: 344.0853; found: 344.0864.

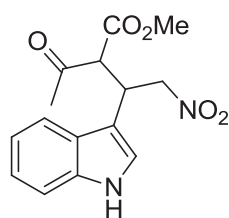
2-Acetyl-3-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethyl-4-nitrobutanamide (**60**) :



Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and *N,N*-dimethylacetoacetamide (332 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 1 hour, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane) to give compound **60** as a grey solid (145 mg, 91 %). mp 163.0-164.5°C (CH_2Cl_2); IR 3257, 2919, 1703, 1626, 1547, 1432, 1353, 1222, 1185, 1112, 1011, 749 cm^{-1} , 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 2.01 (s, 3 H, CH_3), 3.03 (s, 3 H, NCH_3), 3.06 (s, 3 H, NCH_3), 4.52 (d, 1 H, $J = 10.1$ Hz, CH), 4.68 (m, 1 H, CH), 4.80 (dd, 1 H, $J = 4.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $CHNO_2$), 4.84 (dd, 1 H, $J = 6.1$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $CHNO_2$), 7.02 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H_{arom}), 7.15-7.25 (m, 2 H, H_{arom}), 7.36 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 7.62 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 8.23 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 26.7 (CH_3), 35.3 (CH), 36.5 (CH_3), 37.9 (CH_3), 59.7 (CH), 78.3 (CH_2), 110.6 (C_q), 111.8 (CH), 118.1 (CH), 120.5

(CH), 123.0 (CH), 123.3 (CH), 126.1 (C_q), 136.2 (C_q), 166.9 (C_q), 203.0 (C_q). HMRS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₉N₃O₄Na : 340.1268; found: 340.1273.

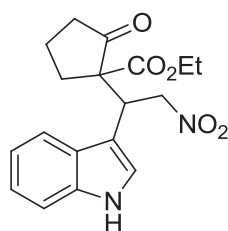
Methyl 2-acetyl-3-(1*H*-indol-3-yl)-4-nitrobutanoate (**61**):



C₁₅H₁₆N₂O₅
304,30 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and methyl acetoacetate (290 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (diethyl ether/cyclohexane : 2/8 to 100%) to give compound **61** as an orange oil (120 mg, 79 %) : 2 diastereoisomers **b** (minor, 45%) and **a** (major, 55%). Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), AcONa (25 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and methyl acetoacetate (290 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure B during 3 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane: 2/8 to 100%) to give compound **61** as an orange oil (146 mg, 96%) : 2 diastereoisomers **a** (minor, 45%) and **b** (major, 55%), IR 3407, 1337, 1712, 1548, 1430, 1380, 1358, 1339, 1146, 1101, 742 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.05 (s, 3 H, CH₃ dia **b**), 2.26 (s, 3 H, CH₃ dia **a**), 3.53 (s, 3 H, CH₃ dia **a**), 3.75 (s, 3 H, CH₃ dia **b**), 4.28 (d, 1 H, *J* = 9.6 Hz, CH dia **b**), 4.35 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, CH dia **a**), 4.53-4.60 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 4.86-4.96 (m, 2 H, CH₂NO₂ dia **a+b**), 7.01 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_{arom} dia **b**), 7.04 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_{arom} dia **a**), 7.13-7.23 (m, 2 H, H_{arom} dia **a+b**), 7.32 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.60 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 8.31 (s, 1 H, NH dia **a+b**). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.1 (CH₃ dia **b**), 30.6 (CH₃ dia **a**), 34.2 (CH dia **a**), 34.9 (CH dia **b**), 52.9 (CH dia **a**), 53.0 (CH dia **b**), 60.9 (CH₃ dia **b**), 61.3 (CH₃ dia **a**), 77.5 (CH₂ dia **a**), 77.8 (CH₂ dia **b**), 110.5 (C_q dia **b**), 111.0 (C_q dia **a**), 111.7 (CH_{arom} dia **a**), 111.8 (CH_{arom} dia **b**), 118.2 and 118.3 (CH_{arom} dia **a+b**), 120.2 (CH_{arom} dia **a**), 120.3 (CH_{arom} dia **b**), 122.8 (CH_{arom} dia **a + b**), 123.4 (CH_{arom} dia **a + b**), 125.7 (C_q dia **b**), 125.9 (C_q dia **a**), 136.1 (C_q dia **b**), 136.2 (C_q dia **a**), 168.1 (C_q dia **a**), 168.6 (C_q dia **b**), 201.3 (C_q dia **b**), 202.2 (C_q dia **a**). HMRS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₆N₂O₅Na : 327.0951; found: 327.0963.

Ethyl-1-[1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-2-oxocyclopentanecarboxylate (**62**):

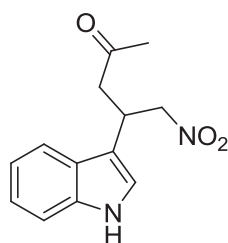


C₁₈H₂₀N₂O₅
344,36 g.mol⁻¹

Compound **13** (188 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (84 mg, 0.6 mmol, 0.6 eq) and ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (780 mg, 5.0 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 2/8) to give compound **62** as a yellow oil (276 mg, 81%) : 2 diastereoisomers **b** (minor, 15%) and **a** (major, 85%). Compound **1** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), AcONa (25 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (370 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure B during 2 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (diethylether/cyclohexane : 1/1 to 100 %) to give compound **62** as a yellow oil (200 mg, quant.) : 2 diastereoisomers **a** (minor, 15%) and **b** (major, 85%), IR 3435, 1738, 1719, 1551, 1382, 1242, 1228, 1144, 1107, 1009, 859, 751 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH₃ dia **a+b**), 1.46-1.53 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 1.74-1.96 (m, 2 H, CH dia **a+b**), 2.01-2.12 (m, 1 H, CH dia **a+b**), 2.31-2.45 (m, 2 H, CH dia **a+b**), 4.11-4.34 (m, 2 H, CH₂CH₃ dia **a+b**), 4.50 (dd, 1 H, *J* = 4.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, CH dia **a**), 4.59 (dd, 1 H, *J* = 3.7 Hz, *J* = 11.1 Hz, CH dia **b**), 4.88 (dd, 1 H, *J* = 3.7 Hz, *J* = 13.0 Hz, CH dia **b**), 5.02 (dd, 1 H, *J* = 10.4 Hz, *J* = 13.1 Hz, CH dia **a**), 5.19 (dd, 1 H, *J* = 4.3 Hz, *J* = 13.1 Hz, CH dia **a**), 5.39 (dd, 1 H, *J* = 11.1 Hz, *J* = 13.0 Hz, CH dia **b**), 7.00 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.13-7.22 (m, 2 H, H_{arom} dia **a+b**), 7.32 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.64 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 8.26 (s, 1 H, NH dia **a+b**). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.2 (CH₃), 19.8 (CH₂), 34.2 (CH₂), 38.2 (CH), 39.6 (CH₂), 62.3 (CH₂), 63.1 (C_q), 77.6 (CH₂), 110.7 (C_q), 111.5 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 120.4 (CH_{arom}), 122.8 (CH_{arom}), 123.2 (CH_{arom}), 128.1 (C_q), 135.8 (C_q), 171.6 (C_q), 216.6 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₀N₂O₅Na : 367.1264; found: 367.1260.

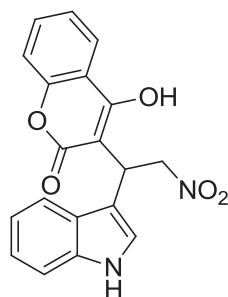
4-(1*H*-Indol-3-yl)-5-nitropentan-2-one (**63**):



C₁₃H₁₄N₂O₃
246,26 g.mol⁻¹

Compound **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), K₂CO₃ (42 mg, 0.3 mmol, 0.6 eq) and acetone (145 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq) were reacted according to general procedure A during 5 hours, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane 1/1 to 100%) to give compound **63** as an orange liquid (67 mg, 55 %). IR 3408, 1709, 1543, 1422, 1377, 1360, 1339, 1165, 1101, 740 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.13 (s, 3 H, CH₃), 3.06 (dd, 2 H, *J* = 4.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 4.33 (quint, 1 H, *J* = 6.8 Hz, CH), 4.77 (d, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 7.08 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_{arom}), 7.16 (td, 1 H, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.23 (td, 1 H, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.61 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 8.08 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 30.5 (CH₃), 31.4 (CH), 45.7 (CH₂), 79.0 (CH₂), 111.8 (CH), 113.5 (C_q), 118.5 (CH), 120.2 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (CH), 125.8 (C_q), 136.5 (C_q), 206.4 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₄N₂O₃Na : 269.0897; found: 269.0890.

4-Hydroxy-3-[1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-chromen-2-one (**64**):

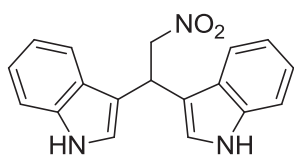


C₁₉H₁₄N₂O₅
350,32 g.mol⁻¹

In a round bottom flask, 3-(2-nitrovinyl)indole **13** (856 mg, 4.55 mmol, 1.0 eq) and 4-hydroxycoumarin (738 mg, 4.55 mmol, 1.0 eq) suspended in water (20 mL), were activated by sonication at room temperature during 18 hours. The reaction mixture was filtrated and recrystallised in CH₂Cl₂ (20 mL) to provide compound **64** as a white solid (1.21 g, 75 %) : mp 198.3-199.2°C (CH₂Cl₂); IR 3438, 3227, 1673, 1625, 1399, 1384, 1219, 1147, 1090, 745, 603 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 5.38 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 12.5 Hz, CH₂NO₂), 5.51 (dd, 1 H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 12.5 Hz, CH₂NO₂), 5.59 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 8.7 Hz, CH), 6.98 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz, H_{arom}), 7.06 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz, H_{arom}), 7.32-7.38 (m, 4 H), 7.58 (td, 1 H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}), 7.64 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_{arom}), 8.06 (dd, 1 H, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}), 11.00 (d, 1 H, *J* = 1.0 Hz, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 30.9 (CH), 76.8 (CH₂), 104.1 (C_q), 111.2 (C_q), 111.6 (CH),

116.0 (C_q), 116.3 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 121.2 (CH), 123.3 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 126.4 (C_q), 132.3 (CH), 135.8 (C_q), 152.2 (C_q), 161.5 (C_q), 161.6 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₄N₂O₅Na : 373.0795; found: 373.0798.

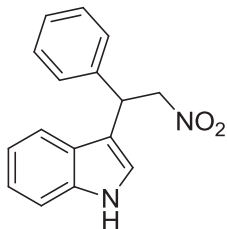
2,2-Bis(3'-indolyl)nitroethane (70):



C₁₈H₁₅N₃O₂
305,33 g.mol⁻¹

In a round bottom flask, 3-(2-nitrovinyl)indole **13** (94 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), indole (59 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) and *p*-TsOH (24 mg, 0.13 mmol, 0.25 eq) in MeCN (5 mL) were refluxed during 5 hours. After completion of the reaction the medium was dissolved in ethyl acetate (20 mL), washed with a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to provide compound **70** as a brown solid (147 mg, 96%). IR 3438, 1673, 1625, 1611, 1545, 1399, 1384, 1206, 1147, 1090, 745, 603 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.10 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, CH₂NO₂), 5.51 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, CH), 7.07-7.11 (m, 4 H, H_{arom}), 7.21 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.60 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 8.04 (bs, 2 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.9 (CH), 79.3 (CH₂), 111.6 (2 CH_{arom}), 114.5 (2 C_q), 119.2 (2 CH_{arom}), 120.0 (2 CH_{arom}), 122.5 (2 CH_{arom}), 122.7 (2 CH_{arom}), 126.3 (2 C_q), 136.7 (2 C_q).

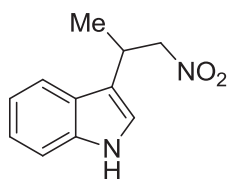
3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-1*H*-indole (71):



C₁₆H₁₄N₂O₂
266,29 g.mol⁻¹

To a solution of 3-(2-nitrovinyl)indole **13** (470 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) in THF (8 mL) at -78°C was added dropwise a solution of phenylmagnesium bromide in THF (3.0 M) (2.5 mL, 7.5 mmol, 3.0 eq), the solution was warmed from -45°C to room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride (20 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to provide compound **71** as a brown liquid (556 mg, 83%) : IR 3419, 1545, 1492, 1456, 1420, 1376, 1101, 741, 700, 585 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.95 (dd, 1 H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 12.6 Hz, CH₂NO₂), 5.07 (dd, 1 H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 12.6 Hz, CH₂NO₂), 5.20 (dd, 1 H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, CH), 7.04 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz, H_{arom}), 7.07 (dt, 1 H, *J* = 1 Hz, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.19 (dt, 1 H, *J* = 1 Hz, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.22-7.37 (m, 7 H, H_{arom}), 7.45 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 8.10 (s, 1 H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 41.7 (CH), 79.7 (CH₂), 111.5 (CH), 114.6 (C_q), 119.1 (CH_{arom}), 120.1 (CH_{arom}), 121.7 (CH_{arom}), 122.9 (CH_{arom}), 126.3 (C_q), 127.7 (CH_{arom}), 127.9 (2 CH_{arom}), 129.1 (2 CH_{arom}), 136.7 (C_q), 139.3 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₅N₂O₂ : 267.1128; found: 267.1120.

3-(1-Methyl-2-nitro-ethyl)-1*H*-indole (**72**):



$C_{11}H_{12}N_2O_2$
204,23 g.mol⁻¹

To a solution of 3-(2-nitrovinyl)indole **13** (660 mg, 3.5 mmol, 1.0 eq) in THF (8 mL) at -45°C was added dropwise a solution of methylmagnesium bromide in Et₂O (3.0 M) (2.9 mL, 8.75 mmol, 2.5 eq), the solution was slowly warmed to room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride (20 mL). The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to provide compound **72** as an orange liquid (680 mg, 96%) : IR 3407, 1542, 1456, 1418, 1378, 1337, 1097, 1011, 739 cm⁻¹ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.51 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz), 3.98 (m, 1 H, CH), 4.49 (dd, 1 H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 11.8 Hz, CHNO₂), 4.74 (dd, 1 H, *J* = 5.9 Hz, *J* = 11.8 Hz, CHNO₂), 7.06 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz, H_{arom}), 7.14-7.24 (m, 2 H, H_{arom}), 7.39 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_{arom}), 7.66 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, H_{arom}), 8.09 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 18.2 (CH₃), 30.8 (CH), 81.6 (CH₂), 111.7 (CH), 116.0 (C_q), 118.7 (CH_{arom}), 120.0 (CH_{arom}), 121.2 (CH_{arom}), 122.7 (CH_{arom}), 126.0 (C_q), 136.6 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂Na : 227.0791; found: 227.0784.

CHAPITRE 2

REDUCTION AVEC LES HYPOPHOSPHITES

1. Introduction.....	51
2. Bibliographie.....	51
2.1. Réduction des groupements nitro aliphatiques en amines.....	51
2.1.1. Réduction des nitro aliphatiques en amines par hydrogénation catalytique	51
2.1.2. Réduction des nitro en amines par les réductions de type Béchamp.....	52
2.1.3. Réduction des nitro aliphatiques en amines par les hydrures classiques	53
2.1.4. Réduction des nitro aromatiques et aliphatiques par les hydrosilanes et hydrosiloxanes	55
2.1.5. Réductions des nitroaromatiques et aliphatiques par d'autres méthodes de transfert d'hydrogène	56
2.2. L'hypophosphite de sodium	58
2.2.1. Structure et propriétés	58
2.2.2. Utilisation des propriétés de donneur d'hydrogène en réduction.....	59
2.3. Réactions de compétition avec la réduction de la fonction nitro.....	60
2.3.1. Réaction de Nef, vers la formation d'oximes.....	60
2.3.2. Coupure de la fonction nitro.....	62
2.4. Conclusion.....	62
3. Résultats et discussion	63
3.1. Premiers essais avec les méthodes classiques de réduction des nitro en amines.....	63
3.2. Optimisation de la réduction avec l'hypophosphite de sodium.....	67
3.2.1. Optimisation du mode d'activation et du solvant.....	67
3.2.2. Optimisation de l'acidité de la réaction.....	68
3.2.3. Optimisation de la quantité de catalyseur	69
3.2.4. Optimisation des quantités de réducteur	70
3.2.1. Généralités sur les ultrasons.....	70
3.2.2. Mesure de la puissance acoustique.....	73
3.2.3. Rôle des ultrasons dans la réduction	73
3.2.4. Synthèse de tryptamines non naturelles	76
3.2.5. Extension aux nitro aliphatiques	78
3.2.6. Extension aux nitro aromatiques	79

3.2.7.	Extension aux nitroarènes halogénés	80
3.1.	Etudes mécanistiques.....	81
3.1.1.	Réactivité de la 4-nitroacétophénone	84
4.	Conclusion sur la réduction des nitro en amines	85
5.	Bibliographie concernant les réactions de désoxygénation	86
6.	Résultats et discussions.....	89
6.1.	Optimisation des conditions	89
6.1.1.	Optimisation sur la 4-méthoxyacétophénone	89
6.1.2.	Optimisation sur le 4-acétylbenzoate de méthyle.....	91
6.1.3.	Cinétique de la réaction.....	95
6.1.4.	Tests de recyclage	95
6.2.	Extension de la réaction.....	96
6.2.1.	Extension aux acétophénones.....	96
6.2.2.	Extension aux cétones aromatiques polycycliques	98
6.2.3.	Extension aux cétones α -substituées	99
6.2.4.	Extension aux cétones hétérocycliques	100
6.3.	Limitations de la méthode	101
6.4.	Réactions d'échange avec D ₂ O.....	102
7.	Conclusion	103
8.	Experimental part.....	104
8.1.	General procedures for reduction	104
8.2.	General procedures for deoxygenation.....	111

1. Introduction

L'objectif de cette seconde partie a consisté à mettre au point une méthode de synthèse pour réduire les nitro aliphatiques en amines correspondantes, permettant l'accès à des tryptamines non naturelles à partir des adduits de Michael (Schéma 25). Les difficultés de cette réduction sont liées à la formation d'autres produits pouvant provenir : de la réaction de Nef (conversion en aldéhyde ou cétone), de la coupure du nitro en alcane, ou de réductions partielles (obtention d'oxime ou d'hydroxylamine). Les méthodes de réduction des nitro en amines décrites sont parfois coûteuses ou contraignantes, peu économes en atomes ou génératrices de sels et/ou de produits toxiques. L'évaluation des méthodes existantes a conduit au développement d'une nouvelle méthode de réduction des nitro en amines qui sera détaillée. La réactivité des cétones vis-à-vis de ce système de réduction a conduit à l'étude d'une réaction de désoxygénation de cétones aromatiques qui sera détaillée dans une seconde partie.

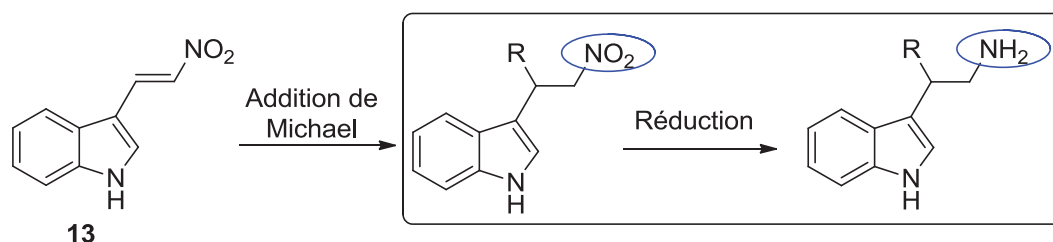


Schéma 25. Synthèse des tryptamines.

2. Bibliographie

2.1. Réduction des groupements nitro aliphatiques en amines

Les réactions de réduction des nitro aliphatiques et aryliques sont nombreuses et variées.⁶³ Les méthodes réduisant les nitro aliphatiques, plus difficiles à réduire, sont généralement applicables aux aromatiques. Ici, il ne sera donc détaillé que les méthodes s'appliquant aux nitro aliphatiques. Parmi les réductions ont été décrites : les hydrogénations, les réactions de type Béchamp, les réductions utilisant les hydrures, silanes ou siloxanes et les autres méthodes de transfert d'hydrogène.

2.1.1. Réduction des nitro aliphatiques en amines par hydrogénation catalytique

La méthode la plus commune pour la réduction des nitro aliphatiques en amines est l'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de métal. Celle-ci est généralement

⁶³ R. C. Larock, in *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparation*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp 821-828.

réalisée en catalyse hétérogène, dans des solvants protiques (EtOH) ou polaires (AcOEt). Les métaux les plus utilisés sont le palladium (Pd/C),⁶⁴ le nickel (Ni(Ra)),⁶⁵ le platine (Pt/C,⁶⁶ PtO₂⁶⁷) et le ruthénium (RuCl₂(PPh₃)₃).⁶⁸ Cette méthode est très économe en atomes (recyclage des catalyseurs hétérogènes, utilisation d'hydrogène moléculaire et pas de génération de sels) mais requiert des installations dédiées pour l'utilisation du dihydrogène.

L'obtention de tryptamines a bénéficié de ce processus de réduction. Ainsi en 1985, Repke décrit la synthèse de la méthoxytryptamine **82** (dérivé de la sérotonine) par réduction du 3-(2-nitroéthyl)indole **81** en présence de palladium sur charbon, sous pression de dihydrogène dans l'éthanol comme solvant, avec un bon rendement de 85% (Schéma 26). Cependant la chimiosélectivité de la méthode n'a pas été étudiée.⁶⁴

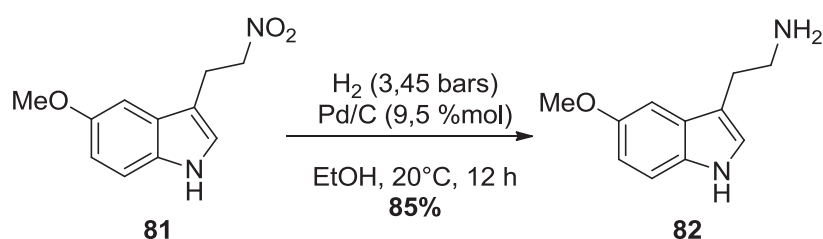


Schéma 26. Synthèse de tryptamines par hydrogénation catalysée par du Pd/C.

2.1.2. Réduction des nitro en amines par les réductions de type Béchamp

Les conditions classiques de Béchamp⁶⁹ se font avec du fer en milieu acide (acétique ou chlorhydrique). Le zinc peut aussi remplacer le fer mais dans ce cas la réaction est moins chimiosélective. Ces réactions ont des inconvénients importants : l'utilisation d'un large excès de métal (au minimum 3 équivalents pour le zinc), la génération de sels de métaux solubles dans l'eau et la nécessité d'un milieu acide incompatible avec certaines fonctions (Schéma 27).

⁶⁴ D. B. Repke, D. B. Grotjahn, A.T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 892-896.

⁶⁵ S. P. Hollinshead, M. L. Trudell, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1062-1069.

⁶⁶ J. Lehmann, N. Jiang, A. Behncke, *Arch. Pharm.* **1993**, 326, 813-818.

⁶⁷ J. A. Secrist, M. W. Logue, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 335-336.

⁶⁸ J. F. Knifton, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 519-520.

⁶⁹ a) A. J. Béchamp, *Ann. Chim. Phys.* **1854**, 42, 186-196. b) V. Popat, N. Padhiyar, *Int. J. Chem. Eng. Appl.* **2013**, 4, 401-406.



Schéma 27. Principe de la réaction de Béchamp.

Les réductions de type Béchamp ont été utilisées pour la synthèse de tryptamines et de phényléthylamines. En présence d'acide chlorhydrique, le fer réduit efficacement les groupements nitro avec un excès modéré de métal (Schéma 28, exemple (1)),⁷⁰ et le zinc en très large excès (jusqu'à 24 équivalents, Schéma 28, exemple (2)). Mais la réaction a l'avantage d'être chimiosélective, seul le groupement nitro du composé **83** est réduit en amine **84**, sans modification de la fonction nitrile (Schéma 28, exemple (2)).⁷¹ Malgré des réducteurs efficaces, ces méthodes présentent des inconvénients majeurs : l'utilisation de métaux en quantité sur-stœchiométrique (formation d'une quantité importante de sels métalliques) et d'un milieu très acide (difficultés de traitement des effluents).

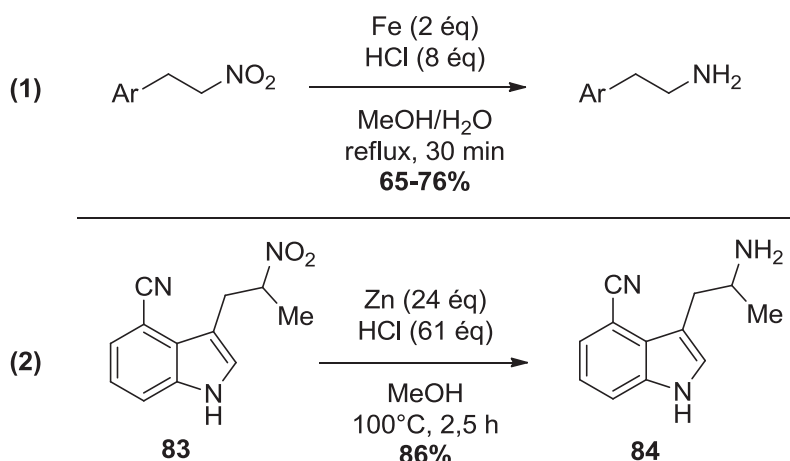


Schéma 28. Réduction dans les conditions de Béchamp.

2.1.3. Réduction des nitro aliphatiques en amines par les hydrures classiques

Les hydrures de bore et d'aluminium (NaBH_4 , LiBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, LiAlH_4 , DIBAL, Red-Al[®]) sont aussi très utilisés en réduction. Le tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH_4) est un réducteur très puissant pour le groupement nitro mais il est peu chimiosélectif vis-à-vis des fonctions carbonyles, esters, acides carboxyliques, amides et nitriles. LiAlH_4 a été utilisé pour la synthèse de la tryptamine **86** à partir du nitro **85**, un très

⁷⁰ P. K. Pradhan, S. Dey, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 913-922.

⁷¹ M. Somei, M. Wakida, T. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1162-1168.

large excès de réducteur est utilisé et le rendement est moyen (Schéma 29). De plus les réactions à base de LiAlH_4 produisent une quantité importante de sels d'aluminium et de lithium ce qui rend le produit difficile à isoler.⁷²

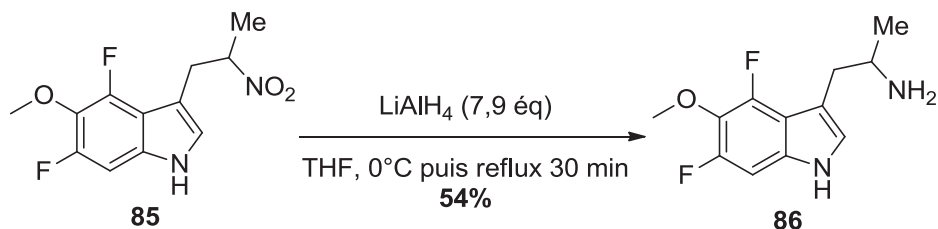


Schéma 29. Réduction avec LiAlH_4 .

Le tétrahydruborate de sodium (NaBH_4) est aussi capable de réduire les nitro aliphatiques mais l'assistance d'un métal (NiCl_2 ⁷³ ou Pd/C ⁷⁴) est nécessaire ainsi qu'un large excès de réducteur. Pour la synthèse de la tryptamine (**S**)-**87** (Schéma 30), 5 équivalents de réducteur sont requis, en présence d'une quantité stœchiométrique de métal. La réaction présente l'avantage d'être complète dans des temps courts, à température ambiante et sans épimérisation du centre stéréogène en β du groupement nitro.⁷³ Cependant l'inconvénient majeur de cette réaction est l'utilisation d'une quantité importante de NiCl_2 qui est un sel toxique, cancérogène.

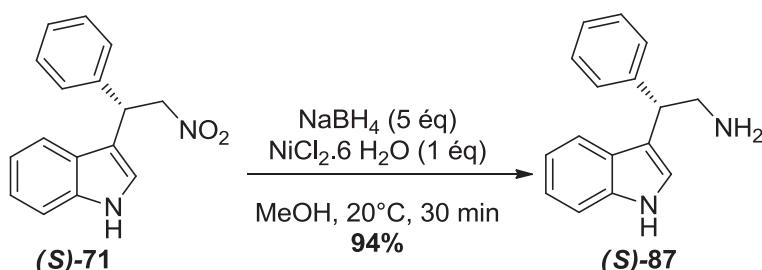


Schéma 30. Réduction des nitro avec NaBH_4 .

Dans le second exemple, du palladium sur charbon en quantité catalytique associé à NaBH_4 (2,5 éq) permet de réduire efficacement le nitro aliphatique **88** en amine **89** avec un rendement de 82%, mais la réaction secondaire de débromation n'a pas pu être évitée avec cette méthode (Schéma 31).⁷⁴ Par contre, cette transformation est chimiosélective vis-à-vis des fonctions nitrile et chlore, et a été appliquée aux nitro aliphatiques et aromatiques.

⁷² H.-J. C. Chen, T. Applewhite, B. Jayachandran, K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 41-44.

⁷³ J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4016-4018.

⁷⁴ M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *Synthesis* **1987**, 713-714.

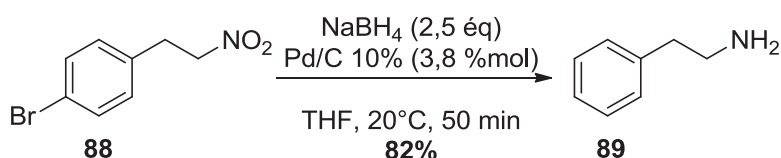


Schéma 31. Réduction des nitro avec NaBH_4 .

Les hydrures de bore et de lithium réduisent efficacement les nitro aliphatiques, mais ces méthodes comportent des inconvénients comme l'utilisation d'un large excès de réducteur, le manque de chimiosélectivité et la production d'importantes quantités de sels. De plus, les hydrures et plus particulièrement LiAlH_4 , nécessitent un traitement très particulier et contraignant.⁷⁵ En effet, ce dernier produit une quantité importante d'effluent contenant des sels de lithium et d'aluminium qui sont supposés être impliqués dans la maladie de Parkinson.⁷⁶

2.1.4. Réduction des nitro aromatiques et aliphatiques par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

Les hydrosilanes et hydrosiloxanes réduisent les groupements nitro, mais leur champ d'action est limité aux composés aromatiques. La 4-méthoxyaniline **91** est obtenue à partir du 4-méthoxynitrobenzène **90**, en présence d'un excès de PMHS associé à du fluorure de potassium, et à une quantité catalytique d'acétate de palladium (Schéma 32).⁷⁷ La réaction est rapide, donne de bons rendements et est chimiosélective vis-à-vis des carbonyles, esters, nitriles et amides à l'exception des dérivés chlorés. Cependant cette méthode ne s'applique pas à la réduction des nitro aliphatiques en amines.

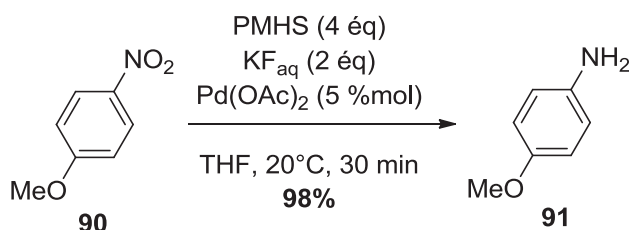


Schéma 32. Réduction des nitro avec du PMHS.

Pour les nitro aliphatiques, les hydrosilanes (Et_3SiH en excès) conduisent à une réduction partielle en hydroxylamine en présence d'une quantité catalytique d'acétate de

⁷⁵ L. A. Paquette, T. Ollevier, V. Desyroy, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, 2004, DOI: 10.1002/047084289X.rl036.pub2.

⁷⁶ E. C. Hirsch, J.-P. Brandel, P. Galle, F. Javoy-Agid, Y. Agid, *J. Neurochem.* **1991**, 56, 446-451.

⁷⁷ R. J. Rahaim, Jr, R. E. Maleczka, Jr. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5087-5090.

palladium. Le composé **92** est réduit en hydroxylamine **93** en milieu aqueux THF/eau, avec un rendement moyen de 58% (Schéma 33). Cette méthode utilise un solvant hydrosoluble et un catalyseur homogène (non recyclable). La réduction des nitro aliphatiques ne conduit pas à l'amine mais s'arrête à l'hydroxylamine.

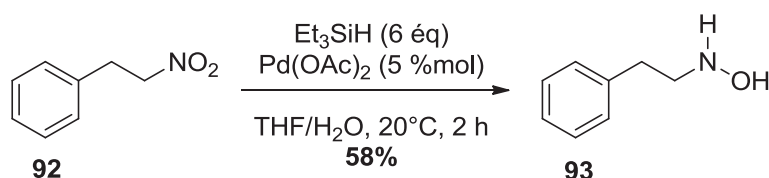


Schéma 33. Réduction des nitro aliphatiques en hydroxylamines.

Plus récemment au laboratoire, durant les travaux de thèse du Dr. Leyla Pehlivan, la réduction des nitroarènes, catalysée au fer a été menée en présence de TMDS (Schéma 34).⁷⁸ Les anilines formées ont été isolées sous forme de sels de chlorhydrate avec de bons rendements. La chimiosélectivité est bonne, sauf vis-à-vis de l'aldéhyde qui est réduit en alcool. Les composés dinitro peuvent être réduits sélectivement en mono ou diamines. Cette méthode valorisant un co-produit de l'industrie du silicone comme réducteur, utilise avec efficacité un catalyseur homogène non toxique. Cependant, cette réaction n'a pas permis de réduire les nitro aliphatiques qui génèrent des amines secondaires par réaction des nitroso formés *in situ*.^{78b}

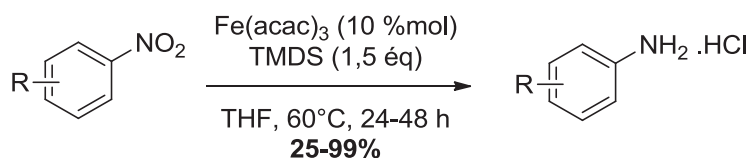


Schéma 34. Réduction des nitroarènes avec du TMDS.

2.1.5. Réductions des nitroaromatiques et aliphatiques par d'autres méthodes de transfert d'hydrogène

L'acide formique et ses dérivés (HCOONa, HCOONH₄, HCOOH/Et₃N) sont les donneurs d'hydrogène les plus utilisés en réduction. Ces composés sont aussi utilisables pour réduire les fonctions nitro aliphatiques et aromatiques en amines ou anilines, le plus souvent en présence d'un métal. En 1988, une réduction à l'aide de formiate d'ammonium en présence

⁷⁸ a) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1939-1941. b) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1971-1976.

de palladium sur charbon a été décrite par le groupe de Barrett (Schéma 35).⁷⁹ La réaction catalysée avec du palladium sur charbon, se fait dans un mélange THF/méthanol à température ambiante, avec un excès de réducteur, conduisant à l'aminoalcool **86** avec un rendement de 61%. Cette méthode de réduction sans épimérisation a été employée pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique,⁸⁰ de dérivés d'acides aminés,⁸¹ et plus récemment pour la détermination d'excès énantiomériques de 3-(2-nitroéthyl)indoles chiraux, par passage aux tryptamines correspondantes.⁸²

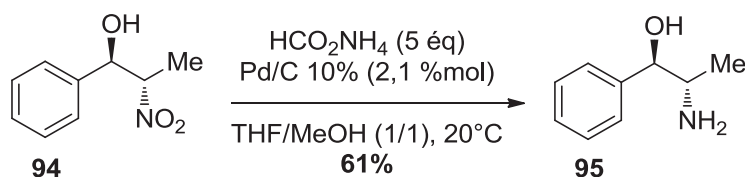


Schéma 35. Réduction avec le formiate d'ammonium.

Le groupe de Gowda a mené en 2000 deux études sur la réduction des composés nitro en utilisant le formiate d'ammonium comme réducteur. Deux systèmes catalytiques l'un avec du Pt/C⁸³ et l'autre avec du Ni(Ra)⁸⁴ ont permis de réduire efficacement le 4-méthylnitrobenzène **96** en 4-méthylaniline **97** avec des rendements similaires (Schéma 36). Une étude comparative entre le Pd/C et le Pt/C, en présence de formiate de triéthylammonium avait été menée en 1977 par le groupe de Heck.⁸⁵ Le catalyseur de platine a l'avantage de ne pas déhalogéner contrairement au Pd/C dans les mêmes conditions. Ces différentes réactions ne permettent pas de réduire les nitro aliphatiques (à l'exception du nickel de Raney), mais donnent des anilines avec une chimiosélectivité excellente.

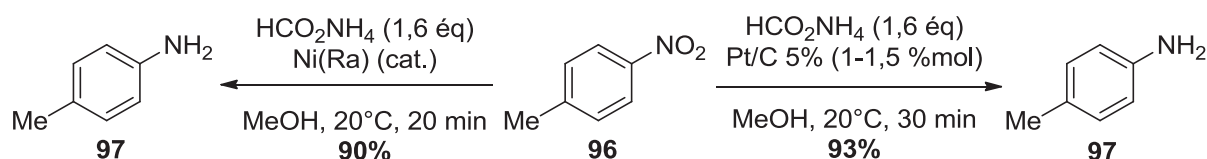


Schéma 36. Réduction des nitroarènes en présence de formiate d'ammonium.

⁷⁹ A. G. N. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5733-5734.

⁸⁰ R. J. Heffner, M. M. Jouillé, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7021-7024.

⁸¹ C. J. MacNevin, R. L. Moore, D. C. Liotta, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1264-1269.

⁸² R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576-6579.

⁸³ C. D. Gowda, B. Mahesh, *Synthetic Commun.* **2000**, 30, 3639-3644.

⁸⁴ D. C. Gowda, A. S. P. Gowda, A. R. Baba, S. Gowda, *Synthetic Commun.* **2000**, 30, 2889-2895.

⁸⁵ N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3491-3494.

Les différentes méthodes utilisant l'acide formique et le formiate d'ammonium, ont de nombreux avantages comme:

- L'utilisation de catalyseurs hétérogènes.
- L'utilisation de réducteurs peu coûteux en comparaison des hydrures ou des silanes.
- Des rendements élevés.
- De très bonnes chimiosélectivités vis-à-vis des fonctions : ester, amide, nitrile et carbonyle.
- Les déchets ultimes de l'acide formique sont le CO_2 et l' H_2 ce qui facilite le traitement des réactions.

L'acide formique et ses dérivés (HCOONa et HCOONH_4) ont été très étudiés en réduction pour leur propriété de donneurs d'hydrogène. Malgré les avantages de ces réductions, peu d'exemples de réduction de nitro aliphatiques ont été décrits. Nous nous sommes intéressés à d'autres réducteurs ayant des propriétés similaires, beaucoup moins utilisés, qui présenteraient une alternative intéressante.

2.2. L'hypophosphite de sodium

Contrairement aux dérivés de l'acide formique, les hypophosphites (NaH_2PO_2 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_2)_2$, $\text{NH}_4(\text{H}_2\text{PO}_2)$, etc.), qui possèdent des capacités de transfert d'hydrogène ont été beaucoup moins étudiés.

2.2.1. *Structure et propriétés*

Les hypophosphites et l'acide hypophosphoreux (Schéma 37) sont des dérivés inorganiques du phosphore très utilisés pour le dépôt électrolytique de métaux (propriétés anticorrosives).⁸⁶ Les ions hypophosphites sont aussi connus pour leurs propriétés de donneurs d'hydrogène,⁸⁷ et peuvent donc être utilisés pour la réduction de fonctions organiques. L'hypophosphite de sodium (NaH_2PO_2) enregistré par REACH en 2010 comme substance non dangereuse,⁸⁸ bénéficie d'un coût et d'une toxicité limités.⁸⁹ Malgré ces avantages, jusqu'à présent il a été peu valorisé en synthèse organique. Il n'existe que quelques exemples d'utilisation des sels d'hypophosphites et de l'acide hypophosphoreux.

⁸⁶ M. Kunitomo, T. Shimada, S. Odagiri, H. Nakai, T. Homma, *J. Electrochem. Soc.* **2011**, 158, 585-589.

⁸⁷ a) V. I. Yudelevich, L. B. Sokolov, B. I. Ionin, *Russ. Chem. Rev.* **1980**, 49, 46-58. b) M. C. F. Oliveira, *Electrochim. Acta* **2003**, 48, 1829-1835. c) R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129-170.

⁸⁸ <http://www.cecachemicals.com/en/media/news/press-release/Sodium-Hypophosphite-REACH-registration-dossier-filed-by-FEBEX-accepted-by-ECHA/>

⁸⁹ Fiche produit Merck Millipore : 104646 Sodium phosphinate monohydraté.

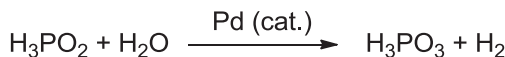
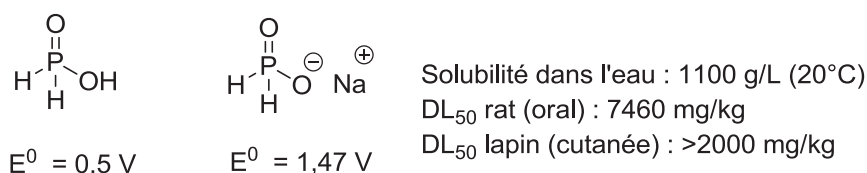


Schéma 37. Structures et propriétés des hypophosphites.

2.2.2. Utilisation des propriétés de donneur d'hydrogène en réduction

Les hypophosphites sont capables de réduire de nombreuses fonctions, et sont généralement associés à d'autres réactifs ou métaux. Les transformations suivantes sont décrites dans la littérature : débenzylation en phénols⁹⁰ et en amines,⁹¹ coupures d'éthers aromatiques,⁹² réductions des alcènes en alcanes,⁹⁰ des alcynes en alcènes ou alcanes,⁹³ réactions d'hydrodéhalogénéation,⁹⁴ réductions des acides carboxyliques en aldéhydes,⁹⁵ des cétones et aldéhydes en alcools,⁹⁶ des époxydes en alcools,^{96b} azotures en amines,^{96b} des nitriles en aldéhydes,^{96c,97} et réactions de dédiazotation.⁹⁸

La première réduction de nitro avec des hypophosphites décrite par Mailhe en 1910 utilise une quantité sur-stœchiométrique de sulfate de cuivre, en présence d'hypophosphite de sodium, sur des nitro aliphatiques et aromatiques.⁹⁹ Cette méthode efficace en terme de rendement avait l'inconvénient majeur de ne pas être catalytique, une étape de préformation d'hydrure de cuivre en présence d'hypophosphite étant nécessaire.

Plus tard, Jonhstone a réalisé une étude sur la réduction des nitroarènes catalysée par du palladium sur charbon, avec de l'hypophosphite de sodium.¹⁰⁰ Cette méthode a permis la

⁹⁰ R. Sala, G. Doria, C. Passarotti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4565-4568.

⁹¹ B. M. Adger, C. O'Farrell, N. J. Lewis, M. B. Mitchell, *Synthesis* **1987**, 53-55.

⁹² a) B. J. Hussey, R. A. W. Johnstone, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3775-3781. b) R. A. W. Johnstone, P. J. Price, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1069-1076. c) A. F. Brigas, R. A. W. Johnstone, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7735-7746.

⁹³ R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3667-3670.

⁹⁴ a) D. V. Davydov, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 575-579. b) C. A. Marques, M. Selva, P. Tundo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 529-533. c) C.-M. Hu, M.-H. Tu, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 55, 101-103. d) S. K. Boyer, J. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3677-3680.

⁹⁵ L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2002**, 836-837.

⁹⁶ a) H. B. Henbest, T. R. B. Mitchell, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 785-791. b) S. K. Boyer, J. Bach, J. McKenna, E. J. Jagdmann Jr, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3408-3411. c) B. T. Khai, A. Arcelli, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 949-953.

⁹⁷ O. G. Backeberg, B. Staskun, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3961-3963.

⁹⁸ a) R. C. Larock, in *Comprehensive Organic Transformations : a guide to functional group preparation*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp 25-25. b) H. Mitsunashi, T. Kawakami, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5567-5569. c) M. C. Davis, *Synthetic Commun.* **2009**, 39, 1100-1108.

⁹⁹ M. A. Mailhe, A. Murat; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1910**, 4, 952-955.

¹⁰⁰ I. D. Entwistle, A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, R. P. Telford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 6, 443-444.

réduction du composé dichloré **98** en aniline correspondante **99**, avec un excellent rendement, sans réaction secondaire de déchloration (Schéma 38). D'autres exemples plus ponctuels utilisent l'hypophosphite de sodium pour la réduction des nitroarènes en anilines.¹⁰¹

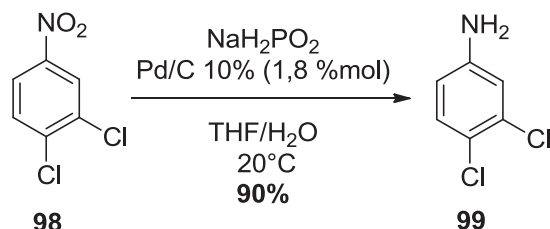


Schéma 38. Réduction des nitroarènes.

L'acide hypophosphoreux permet de réaliser le réarrangement de Bamberger à partir du nitrobenzène **100** en présence de palladium, afin d'obtenir le *para*-aminophénol **101** (Schéma 39), précurseur du paracétamol.¹⁰² La réaction se fait avec une très faible quantité de palladium (0,0045 %mol) pour s'arrêter à l'hydroxylamine, cette fonction étant nécessaire pour le réarrangement.

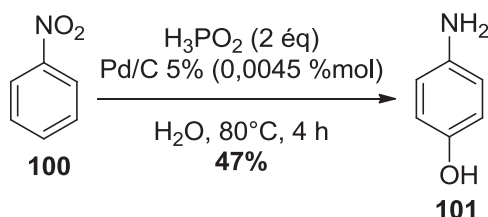


Schéma 39. Réarrangement de Bamberger avec l'acide hypophosphoreux.

2.3. Réactions de compétition avec la réduction de la fonction nitro

2.3.1. Réaction de Nef, vers la formation d'oximes

Des réactions de compétition avec la réduction de la fonction nitro peuvent intervenir, une attention particulière a été portée sur l'étude de ces réactions ainsi qu'à leurs sous-produits.

Lors de la réduction, la réaction de Nef permet la conversion d'un groupement nitro aliphatique en carbonyle.¹⁰³ Le composé nitro est mis en présence d'une base forte puis traité par un acide (H₂SO₄), ce qui permet un accès rapide à une cétone ou aldéhyde

¹⁰¹ a) K. Boyer, G. Fitchett, J. W. F. Wasley, G. Zaunius, *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 833-835. b) I. D. Entwistle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 555-558. c) P. Battistoni, P. Bruni, G. Fava, *Synthesis* **1979**, 220-221. d) J. L. Hicks, *J. Labelled. Compd. Rad.* **1995**, 36, 1029-1035. e) E. A. Parfenov, L. D. Smirnov, *Chem. Heterocyclic Comp.* **1992**, 28, 274-278.

¹⁰² A. Zoran, O. Khodzhaev, Y. Sasson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2239-2240.

¹⁰³ W. E. Noland, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 137-155.

intermédiaire.¹⁰⁴ En présence de certains métaux (TiCl₃, VCl₂, CrCl₂...), le nitro est transformé en oxime puis en carbonyle après traitement (Schéma 40).^{103,105} Les oximes peuvent aussi être obtenues à partir des nitro par réaction avec du thiophénol en présence de Sn (II) et de triéthylamine.¹⁰⁶ Le nitro traité par du NaNO₂ en présence d'un acide donne un mélange d'oxime et de cétone.¹⁰⁷

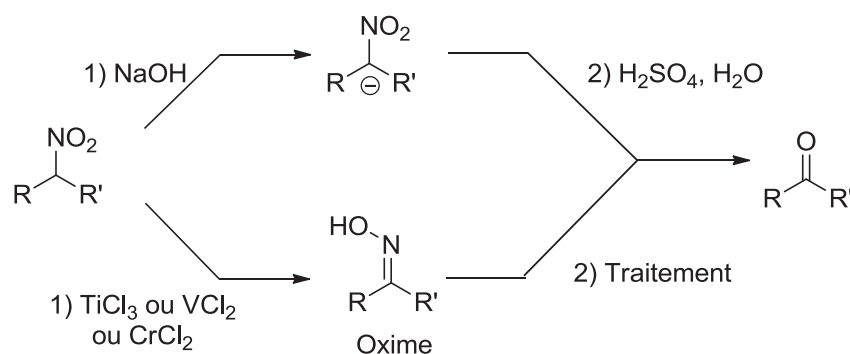


Schéma 40. Réaction de Nef.

Mais plus important pour notre étude, la formation d'oxime, a déjà été observée dans les conditions d'hydrogénation, sur des nitro.¹⁰⁸ Cette réduction partielle du nitro **102** en oxime **103** avec un excellent rendement, est assurée par une faible quantité de Pd/C, associée une faible pression d'hydrogène (1 bar), dans un solvant aprotique (Schéma 41).¹⁰⁹

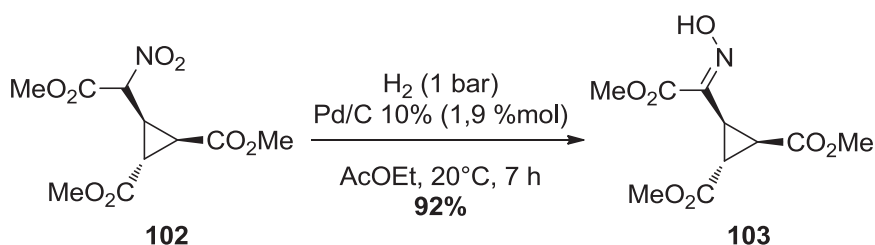


Schéma 41. Formation d'une oxime par hydrogénation partielle.

¹⁰⁴ C.-F. Chang, C.-Y. Huang, Y.-C. Huang, K.-Y. Lin, Y.-J. Lee, C.-J. Wang, *Synthetic Commun.* **2010**, 40, 3452-3466.

¹⁰⁵ C. Milne, A. Powell, J. Jim, M. Al Nakeeb, C. P. Smith, J. Micklefield, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11250-11259.

¹⁰⁶ M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 587-594.

¹⁰⁷ A. Gissot, S. N'Gouela, C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8997-9001.

¹⁰⁸ A. C. Cod, G. Desimoni, A. G. Invernizzi, P. P. Righetti, P. F. Seneci, G. Tacconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, 115, 111-117.

¹⁰⁹ Y. K. Yun, K. Godula, Y. Cao, W. A. Donaldson, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 901-910.

2.3.2. Coupure de la fonction nitro

Les réactions de coupure de nitro, par clivage de liaisons carbone-azote, sont généralement opérées par des réactions radicalaires (AIBN + Bu₃SnH)¹¹⁰ ou par action du triéthylsilane en présence d'un acide de Lewis (AlCl₃ ou SnCl₄).¹¹¹ Il existe des méthodes de coupure des nitro en α d'une double liaison en présence de Pd(PPh₃)₄ associé à un ligand phosphine comme PPh₃ ou dppe et à un réducteur (HCO₂NH₄, NaBH₃CN ou NaBH₄).¹¹² Carreira *et al.* ont développé une méthode, le nitro **104** en présence d'hydrogène moléculaire et d'hydroxyde de palladium, est réduit en composé (**S**)-**105**, avec un très bon rendement de 80%, sans racémisation (Schéma 42).¹¹³ La réaction est rapide, mais un excès de palladium est nécessaire.

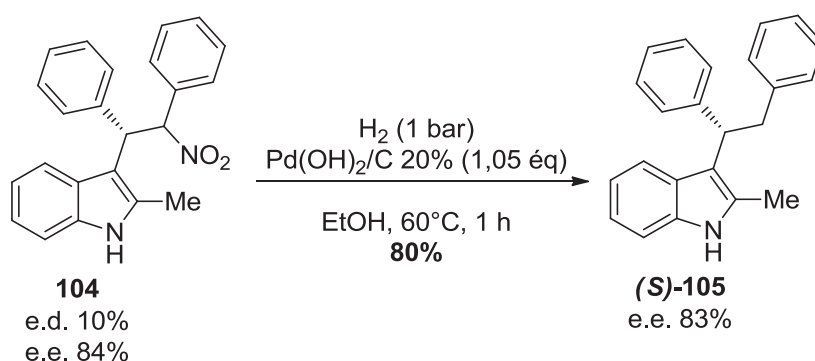


Schéma 42. Réaction de coupure du nitro.

2.4. Conclusion

Il existe de nombreux outils permettant de réduire la fonction nitro en amine. Le réducteur de choix serait le dihydrogène d'un point de vue économie d'atomes. Cependant, les résultats obtenus en appliquant ces méthodes aux adduits de Michael ainsi que l'analyse de la littérature ont conduit à la recherche d'une méthode alternative.

Les hypophosphites sont des donneurs d'hydrogène permettant de réduire de nombreuses fonctions, avec une bonne chimiosélectivité en fonction du métal associé au cours de la réaction. Ils ont été notamment utilisés pour la réduction de nitro aromatiques menant aux anilines correspondantes. Cette méthode de réduction est cependant peu utilisée, et jamais aucune étude complète n'a été menée sur leur réactivité vis-à-vis des nitro aliphatiques.

Pour pallier ces limitations, nos efforts se sont concentrés sur la mise au point de la réduction de nitro aliphatiques en amines, applicable sur une grande variété de nitro à la fois

¹¹⁰ R. C. Larock, in *Comprehensive Organic Transformations : a guide to functional group preparation*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp 26.

¹¹¹ N. Ono, T. Hashimoto, T. X. Jun, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2277-2280.

¹¹² N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3734-3736.

¹¹³ T. C. Fessard, H. Motoyoshi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2078-2081.

aromatiques et aliphatiques. Une attention particulière a été portée à la recherche de réactions secondaires et réductions partielles.

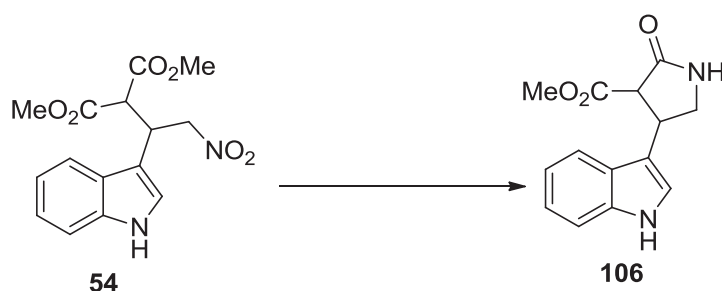
3. Résultats et discussion

3.1. Premiers essais avec les méthodes classiques de réduction des nitro en amines

Au commencement de l'étude, la réduction des adduits de Michael a été testée avec des méthodes décrites dans la littérature. Ainsi, différents substrats ont été testés dans les conditions de Béchamp, d'hydrogénation, en présence d'acide formique, de PMHS (polyméthylhydrosiloxane) ou de TMDS (tétraméthyldihydrosiloxane).

Les premiers essais de réduction ont été menés sur le dérivé malonate **54**. Les conditions de Béchamp ont permis d'obtenir une conversion complète du produit de départ en un mélange complexe (Tableau 8, entrée 1). Des conditions proches de la réaction de Clemmensen menée avec un large excès de zinc dans l'acide acétique (Tableau 8, entrée 2) ou dans l'acide trifluoroacétique (Tableau 8, entrée 3) ont permis d'observer le produit de réduction qui est obtenu sous forme de lactame **106**, résultant de la cyclisation de l'amine formée *in situ* sur l'ester. La réaction dans l'acide acétique aboutit à un mélange complexe, qui après purification donne le lactame avec un rendement de 25% (présence probable de sous-produits issus de réductions partielles). L'utilisation d'un acide plus fort comme l'acide trifluoroacétique permet d'arriver à une conversion complète en lactame. Ces réactions posent de nombreux problèmes : élimination des sels de métaux et neutralisation du milieu réactionnel. La réduction par le tétrahydruroborate de sodium en présence d'une quantité stœchiométrique de chlorure de nickel conduit à la conversion complète du nitro en produit attendu (Tableau 8, entrée 4), mais celui-ci n'a pu être isolé en raison des sels de bore et de nickel (très difficilement séparables lors du traitement). L'hydrogénation testée en présence d'une quantité catalytique de nickel de Raney est menée avec un rendement quasi quantitatif de 96% (Tableau 8, entrée 5). Après avoir démontré la faisabilité de la réduction sur ce composé avec des réactions classiques, nous nous sommes intéressés à des méthodes de réductions alternatives, plus innovantes et économiquement et écologiquement compatibles.

Tableau 8. Premiers tests de réduction.



Entrée	Système réducteur	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^b (%)	Rdt. ^c (%)
1	HCl [0,4 M]/ Fe (2 éq)	MeOH/H ₂ O	60	14	>99	NI ^d
2	AcOH [0,4 M]/ Zn (5,3 éq)	-	60	18	>99	25
3	TFA [0,67 M]/ Zn (5 éq)	-	60	4,5	>99	>99
4	NaBH ₄ (5 éq)/ NiCl ₂ (1 éq)	MeOH	-15	0,25	>99	NI ^d
5	H ₂ (10 bars)/ Ni(Ra)	MeOH	20	20	>99	96

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Rendements isolés. ^[d] Non isolé.

En présence d'acide formique associé à du nickel de Raney ou à une quantité sur-stœchiométrique de zinc, ces réactions n'ont conduit qu'à la récupération du produit de départ sans aucune trace de réduction.

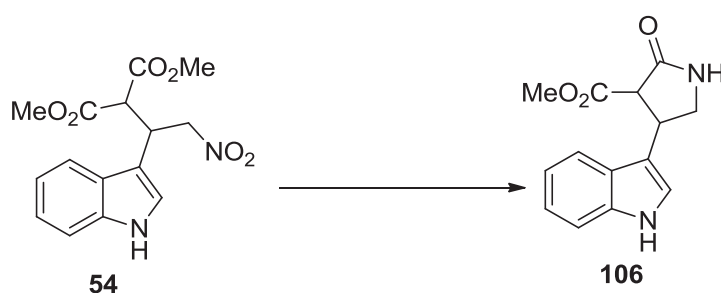
Des réductions mettant en jeu des silanes et hydrosiloxanes ont été testées. Dans le laboratoire, des réducteurs de type silanes et hydrosiloxanes déjà utilisés en réduction, nous ont intéressés pour leur réactivité lors de la réduction de nitro aliphatiques. Le triéthylsilane en présence d'acétate de palladium catalytique dans un mélange THF/eau, aboutit à un mélange complexe et à un rendement isolé en produit attendu **106** de 62% (Tableau 9, entrée 1). La réaction du triéthylsilane catalysée par le tribromure d'indium¹¹⁴ ne donne aucune conversion en lactame. Les réductions avec le TMDS menées en présence d'acétylacétonate de fer (III) catalytique,⁷⁸ de tétraisopropoxide de titane (IV) stœchiométrique¹¹⁵ ou de

¹¹⁴ L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4689-4693.

¹¹⁵ S. Laval, W. Dayoub, L. Pehlivan, E. Métay, A. Favre-Réguillon, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4072-4075.

triisopropoxide d'oxyde de vanadium (V) catalytique,¹¹⁶ n'ont donné aucune conversion du produit de départ **54**. Par contre, le dioxo diacétylacétonate de molybdène (VI) catalytique en présence d'oxyde de triphénylphosphine¹¹⁶ conduit à une conversion complète du réactif en 3-(2-nitrovinyl)indole, provenant d'une réaction de rétro-Michael (Tableau 9, entrée 2). Face à ces résultats peu satisfaisants, le PMHS, polymère d'hydrosiloxane a été testé en présence d'acétate de palladium (Tableau 9, entrée 3) ou de fluorure de tétrabutylammonium (Tableau 9, entrée 4) mais ces réactions n'ont pas conduit au composé attendu. Ces deux cas ont mené respectivement au composé nitroso (hypothèse la plus probable : ce produit serait issu de la réduction partielle du nitro, l'ion moléculaire a été observé par spectrométrie de masse) et à la dégradation complète du milieu.

Tableau 9. Réduction avec du silane, des hydrosiloxanes.



Entrée	Réducteur	Métal (éq)	Additifs	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^b (%)	Rdt ^c (%)
1	Et ₃ SiH (6 éq)	Pd(OAc) ₂ (0,1 éq)	-	THF/H ₂ O	20	2	>99	62
2	TMDS (2 éq)	MoO ₂ (acac) ₂ (0,01 éq)	OPPh ₃ (0,05 éq)	toluène	60	24	>99	49 ^d
3	PMHS (6 éq)	Pd(OAc) ₂ (0,05 éq)	-	THF/H ₂ O	60	24	>99	49 ^e
4	PMHS (3 éq)	-	TBAF (0,2 éq)	THF	60	72	>99	deg.

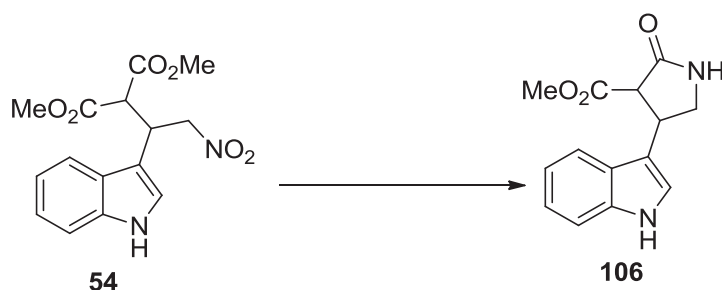
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Rendements isolés. ^[d] Obtention du nitrovinylindole. ^[e] Identification du nitroso par MS (ESI).

L'ensemble des réactions testées ayant abouti à des rendements faibles et des difficultés à isoler le produit attendu, nous nous sommes intéressés à l'hypophosphite de sodium pour la réduction du composé **54**. Dans des conditions proches de celles utilisées par

¹¹⁶ L. Pehlivan, E. Métaay, S. Laval, W. Dayoub, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7400-7406.

Johnstone pour réduire les nitroarènes,¹⁰⁰ 5 équivalents d'hypophosphite de sodium sont mis à réagir avec le nitro en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon. Après 16 heures de réaction à 60°C dans un mélange THF/eau, le nitro est converti en lactame **106** et isolé avec un rendement de 72% (Tableau 10, entrée 1). Face à ce résultat préliminaire très intéressant, des solvants non hydrosolubles ont été testés en présence d'un agent de transfert de phase comme l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Dans le toluène, la réduction ne se fait pas et seul le produit de départ **54** est observé (Tableau 10, entrée 2). Par contre dans le cas du 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF), la conversion est totale en composé **106** (Tableau 10, entrée 3).

Tableau 10. Réduction avec l'hypophosphite de sodium.



Entrée	Réducteur	Métal (éq)	Additifs	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^b (%)	Rdt ^c (%)
1	NaH ₂ PO ₂ (5 éq)	Pd/C 5% (0,1 éq)	-	THF/H ₂ O	50	16	>99	72
2	NaH ₂ PO ₂ (5 éq)	Pd/C 5% (0,1 éq)	TBAHS (0,1 éq)	toluène/H ₂ O	50	48	0	-
3	NaH ₂ PO ₂ (5 éq)	Pd/C 5% (0,1 éq)	TBAHS (0,1 éq)	2-MeTHF/H ₂ O	50	24	>99	NI ^d

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Rendements isolés. ^[d] Non isolé.

L'hypophosphite de sodium semble être, pour notre étude, le meilleur réducteur. Du point de vue de la réactivité, il représente aussi une alternative intéressante à l'hydrogénation catalytique. La faisabilité de la réaction avec ce système de réduction ayant été prouvée, les conditions de la transformation ont été évaluées.

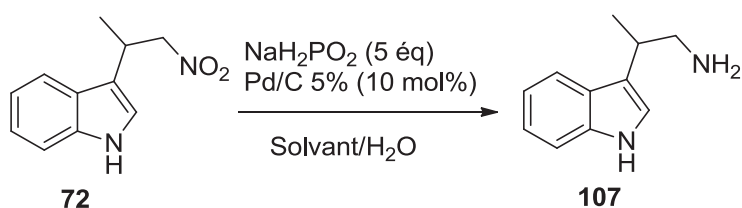
3.2. Optimisation de la réduction avec l'hypophosphite de sodium

3.2.1. *Optimisation du mode d'activation et du solvant*

Le 3-(1-méthyl-2-nitro-éthyl)-1*H*-indole **72**, a été choisi comme substrat d'optimisation pour éviter la cyclisation du substrat **54**. Dans cette première partie, l'optimisation s'est portée principalement sur le mode d'activation et le système de solvants utilisé.

Pour cette première étude, la réaction est catalysée avec 10% de palladium sur charbon en présence de 5 équivalents d'hypophosphite de sodium. En milieu aqueux, à 60°C pendant 120 heures, la réaction aboutit à une conversion complète du produit de départ sous la forme d'un mélange très complexe (Tableau 11, entrée 1). L'ajout d'un solvant organique comme le toluène en présence d'un agent de transfert de phase (le TBAHS), conduit à une conversion de 22% en 24 heures à 60°C (Tableau 11, entrée 2). En présence de THF sans additif, la réaction est complète en 72 heures à 60°C. Dans ces mêmes conditions, l'activation par les ultrasons permet d'obtenir une conversion de 36% en seulement 3 heures (Tableau 11, entrée 3), les ultrasons semblent augmenter considérablement la vitesse de réaction. Au cours de la réaction, une diminution du pH a été observée (pH allant de 5 en début de réaction à 3,5 en fin de réaction). Pour tamponner le pH du milieu l'ajout d'un équivalent d'hydroxyde de sodium en conditions thermiques permet d'arriver à une conversion complète en 18 heures (Tableau 11, entrée 4). Le 2-MeTHF, structurellement proche du THF, qui a l'avantage d'être non miscible à l'eau, a ensuite été envisagé. En présence d'un agent de transfert de phase, la réaction donne une conversion très faible en conditions thermiques, tandis que sous activation sonochimique, 28% de conversion sont observés en 3 heures (Tableau 11, entrée 5). L'ajout d'une base associée à l'agent de transfert de phase fournit d'excellents résultats en ultrasons avec une conversion de 38% en 3 heures et une réaction complète en 7 heures (Tableau 11, entrée 6). Finalement, la seule présence de la base permet une conversion de 50% en 48 heures à 60°C (24% en 18 h), alors que sous activation ultrasonique la conversion est complète en 7 heures (70% en 4 h) (Tableau 11, entrée 7). Ce dernier résultat prouve dans le même temps l'efficacité des ultrasons par rapport au chauffage, et l'inutilité d'un agent de transfert de phase dans cette réaction. Généralement le rôle de l'agent de transfert de phase est de transférer les ions présents dans la phase aqueuse (ici les ions hypophosphites) vers la phase organique, où se trouvent les réactifs (ici le Pd/C et le composé nitro). Mais les ultrasons qui provoquent une très forte agitation ont probablement facilité les échanges entre les 2 phases, rendant ainsi inutile le TBAHS.

Tableau 11. Optimisation du solvant et de l'activation.



Entrée	Solvant	Additif	Activation			
			Thermique 60°C		Ultrasons 42 kHz	
			Temps (h)	Conversion ^b (%)	Temps (h)	Conversion ^b (%)
1	-	-	120	>99	-	-
2	Toluène	TBAHS ^c	24	22	-	-
3	THF	-	72	>99	3	36
4		NaOH (1 éq)	18	>99	-	-
5		TBAHS ^c	24	<10	3	28
6	2-MeTHF	TBAHS ^c			3	38
		NaOH (1 éq)	-	-	7	>99
7		NaOH (1 éq)	18	24	4	70
		48	50	7	>99	

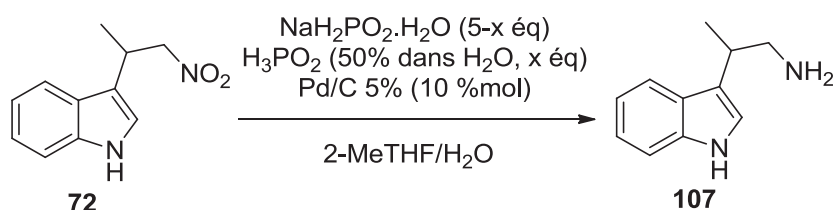
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] 10 %mol

3.2.2. Optimisation de l'acidité de la réaction

Le mode d'activation et le solvant ayant été fixés, nous nous sommes intéressés à l'importance du pH dans cette réaction.

La réaction de Nef pouvant se produire en milieu basique *via* la formation de nitronates (paragraphe 2.3.1), il était préférable pour la suite de l'étude de s'affranchir de ces conditions. L'efficacité du système réducteur a donc été évaluée en milieu acide. En remplaçant l'hypophosphite de sodium par son acide conjugué (l'acide hypophosphoreux), la réaction est complète en 7 heures (Tableau 12, entrée 1), mais avec seulement un équivalent d'acide (la quantité en « hypophosphites » restant la même) la réaction est plus rapide et une conversion totale est observée en 5 heures (Tableau 12, entrée 2). Par comparaison, le même résultat avec l'activation thermique est obtenu, mais 24 heures de réaction sont nécessaires (Tableau 12, entrée 3). L'hypophosphite de sodium est un meilleur réducteur que l'acide hypophosphoreux (paragraphe 2.2.1), mais le système NaH₂PO₂/H₃PO₂ est plus efficace que les conditions basiques, car le milieu acide permet probablement de protoner l'amine **107** formée *in situ*, qui passe alors en phase aqueuse ce qui est un moyen de favoriser la réaction.

Tableau 12. Optimisation du pH.



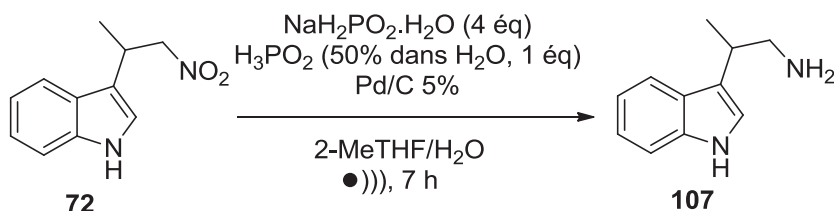
Entrée	Pd/C (%mol)	x (éq)	Activation	Conv. ^b (%)	Temps (h)	Rdt ^c (%)
1	10	5	●)))	>99	7	>99
2	10	1	●)))	>99	5	>99
3	10	1	Δ, 60°C	>99	24	>99

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN ^[c] Rendements isolés

3.2.3. Optimisation de la quantité de catalyseur

La proportion d'acide ayant été fixée, la quantité de catalyseur a ensuite été diminuée : la réaction test sans catalyseur conduit à la récupération du produit de départ (Tableau 13, entrée 1). La réaction reste complète en 7 heures avec 2,5% et 1% de palladium sur charbon (Tableau 13, entrées 2 et 3). Par contre, à partir de 0,5% en catalyseur, la conversion n'est plus que de 50% (Tableau 13, entrée 4).

Tableau 13. Optimisation de la quantité de catalyseur.



Entrée	Pd/C (%mol)	Conversion ^b (%)	Rendement ^c (%)
1	0	0	-
2	2,5	>99	>99
3	1	>99	>99
4	0,5	50	-

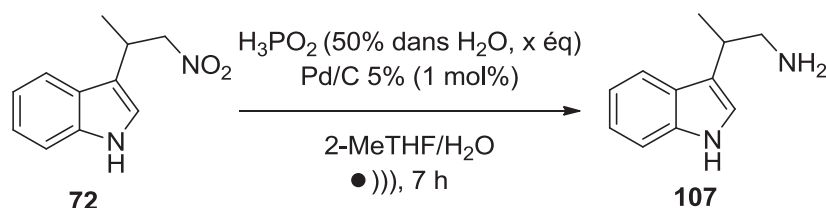
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN ^[c] Rendements isolés

La quantité de catalyseur retenue est donc 1 %mol de palladium sur charbon. D'autres catalyseurs ont été testés avec cette méthode mais n'ont donné aucune conversion (Ru/C, Ir/C, Rh/C et Pt/C).

3.2.4. Optimisation des quantités de réducteur

Pour finir l'optimisation de la réaction, la quantité de réducteur a été étudiée dans les conditions 2-MeTHF, Pd/C 1 %mol. Afin de s'affranchir du paramètre ratio acide/base conjuguée, les réactions ont été menées seulement en présence d'acide hypophosphoreux. Avec 5 et 4 équivalents d'acide, la réaction est complète (Tableau 14, entrées 1 et 2), mais en passant à 3 équivalents, seulement 37% de conversion est observée (Tableau 14, entrée 3). En conclusion, 4 équivalents d'ion hypophosphite (ici sous la forme d'acide hypophosphoreux) sont nécessaires. La réaction a également été testée avec un ratio acide/base conjuguée dans le rapport 1/3 menant là aussi à une réaction totale (Tableau 14, entrée 4).

Tableau 14. Optimisation de la quantité de réducteur.



Entrée	x (éq)	Conversion ^b (%)	Rendement ^c (%)
1	5	>99	99
2	4	>99	99
3	3	37	-
4	1 + 3 éq NaH_2PO_2	>99	99

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ^1H RMN. ^[c] Rendements isolés

L'étude d'optimisation sur la réduction du 3-(1-méthyl-2-nitro-éthyl)-1*H*-indole **72** nous a permis d'avoir les conditions finales suivantes : 1 équivalent d'acide hypophosphoreux, 3 équivalents d'hypophosphite de sodium, 1 %mol de Pd/C 5%, dans un milieu biphasique 2-MeTHF/ H_2O , pendant 7 heures sous activation ultrasons.

Les ultrasons semblant avoir une grande influence sur la réaction, la suite de l'étude s'est portée sur la compréhension du rôle joué par des ultrasons au cours de la réduction.

3.2.1. Généralités sur les ultrasons

Les ultrasons sont des ondes élastiques qui possèdent les propriétés générales des ondes sonores telles que la déformation du milieu dans lequel elles se propagent. Les deux principaux paramètres pour la caractérisation d'une onde de pression alternative sont la fréquence f (entre 16 Hz et 200 MHz) et l'amplitude P . Dans le milieu liquide, l'action des

ultrasons repose essentiellement sur le phénomène de cavitation. La cavitation est définie comme une perturbation du milieu liquide continu sous l'effet de contraintes excessives, accompagnée par la formation, l'expansion et finalement l'implosion violente de bulles créées par cette perturbation. La cavitation décrit l'oscillation non linéaire d'une bulle de gaz et/ou de vapeur dans un liquide. La variation de pression responsable de la croissance de la bulle peut être provoquée par un champ acoustique de forte puissance. On parle dans ce cas de cavitation acoustique,¹¹⁷ phénomène à l'origine des transformations chimiques observées. En s'effondrant sur elles-mêmes, ces microbulles de cavitation libèrent d'importantes quantités d'énergie sous forme d'une intense chaleur locale, comparable à la température à la surface du Soleil, de très haute pression, des ondes de choc, des microcourants acoustiques et des microjets.¹¹⁸ Si les ondes ultrasonores périodiques sont suffisamment intenses, elles provoquent, dans les zones de dilatation, une pression locale inférieure à la pression ambiante, créant des microcavités dont le diamètre peut atteindre plusieurs dizaines de micromètres. Quand la pression oscillante imposée redevient « positive », ces cavités subissent un très bref effondrement et implosent en moins d'une microseconde, induisant localement, au sein de la bulle, des températures d'environ 5000 K et des pressions proches de 1000 bars, des vitesses de réchauffement et de refroidissement supérieures à 1000 K.s⁻¹, des chocs divergents au voisinage immédiat et des jets liquides violents à proximité des parois solides avoisinant la bulle, d'une vitesse de l'ordre de 100 m.s⁻¹. Les conséquences de ces variations brutales sur le milieu soumis aux ultrasons sont mises en évidence par l'élévation de température du milieu liquide et la formation de radicaux libres entraînant des modifications chimiques de ce dernier.¹¹⁹ L'ensemble de ces considérations sont regroupées sous le nom de « théorie du hot spot » (pour « théorie du point chaud »). Les ultrasons sont donc dits « de puissance » (par opposition aux ultrasons « de diagnostic ») lorsqu'ils modifient le milieu dans lequel ils se propagent. Leur action dépend de la nature de ce milieu : les principaux effets sont de type mécanique, thermique et/ou chimique. Les conditions ambiantes d'un système réactionnel peuvent fortement influencer sur l'intensité de la cavitation acoustique qui affecte alors directement la vitesse ou le rendement de la réaction chimique. L'apparition de la cavitation acoustique dans le milieu liquide dépend d'un grand nombre de paramètres comme la puissance et la fréquence des ultrasons, la pression ambiante, la nature du solvant, la

¹¹⁷ a) M. Draye, J. Estager, M. Malacria, J.-P. Goddard, C. Ollivier, *Techniques de l'Ingénieur*, **2009**, T1142, Ref. 42493210. b) C. Pétrier, N. Gondrexon, P. Boldo, *Techniques de l'Ingénieur*, **2010**, T1142, Ref. 42493210. c) T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 443-451.

¹¹⁸ K. S. Suslick, D. A. Hammerton, D. E. Cline, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5641-5645.

¹¹⁹ T. J. Mason, D. Peters, *Practical Sonochemistry: Power Ultrasound Uses and Applications*, Woodhead Publishing, 2nd ed., 2002, p 166.

température, la présence d'impuretés solides ou de gaz dissous, ou encore la forme du réacteur sonochimique.¹²⁰

Actuellement, bien que l'ensemble des mécanismes ne soit pas totalement élucidé, il est couramment admis que, dans l'eau, les fréquences comprises entre 20 et 80 kHz, basses fréquences, permettent l'obtention de bulles de cavitation transitoire relativement peu nombreuses mais de dimensions élevées, conduisant à des effets physiques prédominants sur les effets chimiques. Les hautes fréquences ultrasonores, 150 à 2000 kHz, quant à elles, sont à l'origine de nombreuses bulles de cavitation transitoire de plus faible diamètre, favorisant la production de radicaux hydroxyles et donc, des réactions d'oxydation radicalaire de solutés organiques hydrophiles. A haute fréquence, les bulles possèdent des temps d'expansion et de collapsus plus faibles qu'à basse fréquence. Il est schématiquement possible de distinguer deux grandes familles d'applications des ultrasons, basées soit sur les actions sonophysiques (fausse sonochimie), soit sur les actions sonochimiques (vraie sonochimie).¹²¹

En milieu biphasique, ce phénomène, est extrêmement intéressant. En effet, à l'interface entre les deux liquides, les bulles de cavitation sont déformées et des « microjets » de liquide sont projetés d'une phase à l'autre à de très grandes vitesses. Un transfert de matière très efficace se met en place, et une émulsion très fine et stable est obtenue. Ce phénomène vaut aux ultrasons la définition d'agents physiques de transfert de phase.

Dans le cadre de notre collaboration avec Pr. Micheline Draye (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement) à l'Université de Savoie, les mêmes outils que pour l'étude précédente ont été utilisés afin de comprendre le rôle des ultrasons. La température du milieu réactionnel sous ultrasons est régulée par un système à circulation d'eau réfrigérée afin d'étudier l'effet de la température, indépendamment des celui des ultrasons. Les effets mécaniques des ultrasons sont comparés à ceux d'un homogénéiseur disperseur Ultra-Turrax®. Par la haute vitesse de son rotor, le liquide est aspiré dans la tête de dispersion et comprimé ensuite à travers les fentes du système rotor/stator. Le matériel est ainsi soumis à de très hautes forces de cisaillement et de poussée. De la cavitation hydrodynamique est générée. La cavitation hydrodynamique traduit l'apparition de bulles de vapeur dans un liquide dont la vitesse d'écoulement est brutalement accélérée, par exemple lors de son passage à travers un orifice ou à travers un rétrécissement de sa section de passage. Une fois l'obstacle passé, le fluide retrouve ses conditions de pression initiales, et les bulles de vapeur implosent. Ce mécanisme d'implosion très violent est à l'origine de phénomènes d'érosion des éléments

¹²⁰ G. Chatel, thèse de Doctorat de l'Université de Savoie **2012**.

¹²¹ T. J. Mason, *Ultrason. Sonochem.* **2003**, *10*, 175-179.

solides à proximité de l'écoulement et d'un mélange optimal de la suspension comme il est observé dans le cas de l'utilisation des ultrasons, sans que soient produites d'espèces radicalaires réactives détectables.

3.2.2. *Mesure de la puissance acoustique*

La définition de la puissance d'un équipement ultrasonore est rarement évidente pour les chimistes non spécialistes. Souvent, seule la consommation de l'alimentation électrique est indiquée dans les publications. Cependant, d'énormes différences entre la puissance électrique consommée ($P_{\text{élec}}$) par l'équipement et la puissance réellement dissipée dans le fluide sont constatées. C'est pourquoi la majorité des chimistes estime que la méthode d'évaluation de la puissance acoustique (P_{acous}) par mesure calorimétrique est satisfaisante et pratique.¹²²

Au dessus du seuil de cavitation, une partie de l'énergie acoustique est convertie en chaleur par absorption. Si la masse de liquide soumis aux ultrasons m (g) et sa capacité calorifique massique c_p ($\text{J.g}^{-1}.\text{K}^{-1}$) sont connues, l'élévation de température initiale par unité de temps $((dT/dt)_{t_0}, \text{K.s}^{-1})$ induite par les ultrasons peut facilement être convertie en apport d'énergie, en utilisant l'équation 1:

$$P = m \times C_p \times \frac{dT}{dt}$$

Equation 1. Puissance acoustique

Généralement, la puissance acoustique est rapportée à un volume et est alors exprimée en puissance acoustique volumique, $P_{\text{acous.vol}}$ donnée en W.L^{-1} .

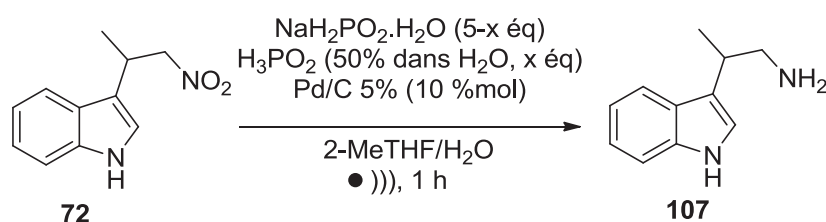
3.2.3. *Rôle des ultrasons dans la réduction*

La réaction a d'abord été menée dans des conditions basiques, en milieu biphasique à différentes températures. A 20°C, en présence de 2 équivalents de NaOH (Tableau 15, entrée 1), aucune conversion n'est observée, mais à 60°C, 9% du produit de départ **72** sont convertis en amine **107** (Tableau 15, entrée 2). Dans des conditions acides à 63°C la conversion est de 51% (Tableau 15, entrée 3). Avec la sonde ultrasons, sans thermostatier le milieu réactionnel, la montée en température ne prend que quelques minutes. Ainsi le milieu réactionnel est préchauffé à 60°C pour étudier l'influence du gradient de température sur la réaction. Mais cette expérience donne exactement le même résultat avec ou sans préchauffage (Tableau 15,

¹²² H. Guéguen, *Ann. Chim.* **1963**, 8, 667-713.

entrée 3). L'ajout de l'hypophosphite par portions dans ces mêmes conditions ne permet pas d'améliorer la réaction (Tableau 15, entrée 4), montrant ainsi que les faibles conversions observées ici ne sont pas dues à la dégradation rapide de l'hypophosphite. Afin de vérifier si les ultrasons ont un effet spécifique sur l'activation de la surface, sur le catalyseur (donc augmentation de la surface de réaction ou décapage de la surface), le palladium sur charbon est placé sous activation ultrasonore avant la réaction. Mais aucune amélioration n'est observée (Tableau 15, entrée 5). A puissance acoustique supérieure (2,02 W), aucune conversion n'est observée lorsque le milieu réactionnel est thermostaté à 11 et 23°C, (Tableau 15, entrées 6 et 7). Finalement, l'effet de la fréquence est étudié et la réaction est réalisée dans un réacteur à ultrasons à $f = 500$ kHz. En effet, à haute fréquence, les effets chimiques dus à la présence d'espèces radicalaires sont favorisés ; mais dans ces conditions, le produit se dégrade, ce qui exclue la possibilité d'un mécanisme de réduction mettant en jeu la vraie sonochimie (Tableau 15, entrée 8).

Tableau 15. Etude du rôle des ultrasons.



Entrée	x (éq)	Fréquence, Puissance acoustique	Temp. (°C)	Conv. ^b (%)	
1 ^c	0	20 kHz 1,01 W	20	0	
2 ^c			60	9	
3			63	51 ^e	
4			56	43 ^d	
5	1	20 kHz 2,02 W	63	51 ^f	
6	1		11	0	
7			23	0	
8	1	500 kHz, 4,6 W	51	deg.	

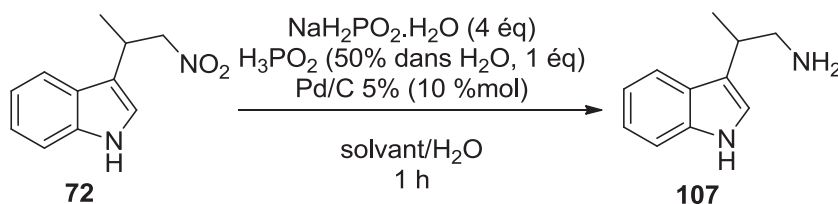
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Ajout de 2 équivalents de NaOH. ^[d] Ajout de l'hypophosphite par portions (une portion toutes les 10 minutes). ^[e] Avec ou sans préchauffage à 60°C de la réaction, conversion de 46% en remplaçant le 2-MeTHF par du THF. ^[f] Pré-sonication du catalyseur.

Ces expériences montrent que le mécanisme réactionnel met en jeu la fausse sonochimie, et que la température joue un rôle important. Pour comprendre l'influence de la température sur la réaction, le milieu réactionnel a été soumis à une activation par micro-

ondes. A 50 W et 58°C, l'utilisation des microondes n'aboutit à aucune conversion que ce soit en 6 ou 33 minutes (incluant chacun 3 minutes de montée en température), (Tableau 16, entrées 1 et 2). L'augmentation de la puissance à 70 W est nécessaire pour obtenir une très faible conversion de 8% en 33 minutes de réaction (Tableau 16, entrée 3). Ainsi, la température n'est pas le seul paramètre important dans la réaction.

L'importance des effets mécaniques des ultrasons a donc été étudiée, en excluant les effets chimiques grâce à l'utilisation de l'Ultra-Turrax®. Dans ces conditions, les résultats montrent que dans le 2-MeTHF et à 60°C, la conversion est de 60%, (Tableau 16, entrée 4). Les résultats sont similaires à ceux obtenus dans les mêmes conditions avec la sonde ultrasons. Toujours à 60°C mais avec du THF comme solvant (Tableau 16, entrée 5), la réaction est complète, ainsi qu'à 40°C (Tableau 16, entrée 6). Cependant, si la température est maintenue à 20°C, alors seul le produit de départ est récupéré (Tableau 16, entrée 7).

Tableau 16. Rôle des ultrasons.



Entrée	Solvant	Puiss. (W)	Temp. (°C)	Activation	Conv. ^b (%)
1	2-MeTHF	50	58	μO	0 (6 min) ^c
2			58		0 (33 min) ^c
3		70	68		8 (33 min) ^c
4	THF	-	60	Ultra-	60
5			60	Turrax®	>99
6			40	24000	>99
7			20	tr/min	0

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] 2,5 %mol de Pd/C.

Cette étude montre que la réaction étudiée ne tire avantage que des effets physiques des ultrasons qui sont à l'origine d'un transfert de matière très efficace entre les deux phases facilitant ainsi la réaction. D'autre part, l'augmentation de la température du solvant sous ultrasons, en diminuant toutes les interactions (forces de Van der Waals, liaisons hydrogène, attractions dipolaires, etc) améliore les phénomènes de diffusion ; ceci, même si la cavitation

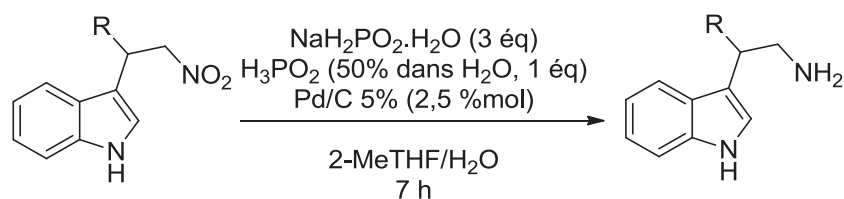
est plus facilement atteinte à de faibles températures, quand la puissance ultrasonore du générateur reste constante.¹²³

3.2.4. *Synthèse de tryptamines non naturelles*

Les conditions optimales ayant été déterminées, la réaction a été étendue à différents substrats afin d'obtenir une nouvelle famille de tryptamines non naturelles. La réaction menée sur le 3-(2-nitro-éthyl)-1*H*-indole **108** donne un excellent rendement de 94% (Tableau 17, entrée 1), les 3-(2-nitro-éthyl)indoles substitués en position 1' par des aromatiques aboutissent à de bons résultats respectivement 85% pour le phényle **87** et 76% pour l'indole **110** (Tableau 17, entrées 2 et 3). L'amine substituée par le motif 4-hydroxycoumarine **111** a été obtenue avec un rendement de 85% à partir du nitro **66** (Tableau 17, entrée 4).

¹²³ T. J. Mason, *Sonochemistry*, Chemistry Primers, Oxford, 2000, p.68.

Tableau 17. Synthèse de tryptamines.

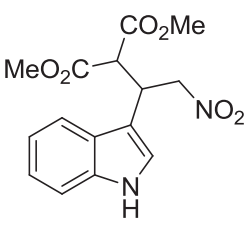
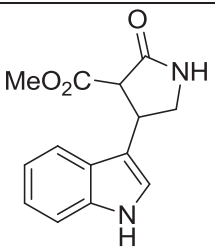
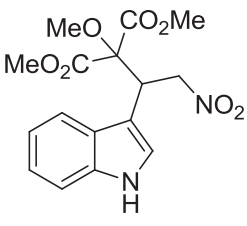
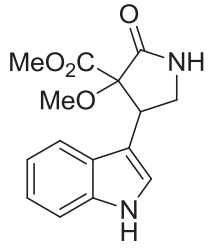
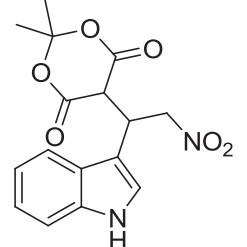
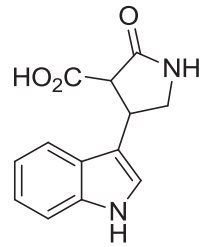


Entrée	Substrat	Produit	Rendement ^b (%)
1	108	109	94
2	71	87	85
3	70	110	76
4	66	111	85

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés

Les conditions réactionnelles ont été appliquées aux dérivés porteurs du motif malonique. Des lactames sont alors formés directement avec des rendements moyens à bons (Tableau 18, entrées 1 à 3). Le substrat **58** portant l'acide de Meldrum s'hydrolyse dans le milieu pour conduire à l'acide carboxylique **113**. Ce composé a été identifié par estérification (réalisée sur le brut réactionnel) en présence de SOCl_2 dans le MeOH, ce qui a permis d'obtenir le produit **106** (Tableau 18, entrée 1).

Tableau 18. Réduction des dérivés malonates.

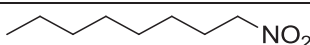
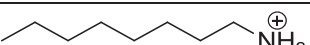
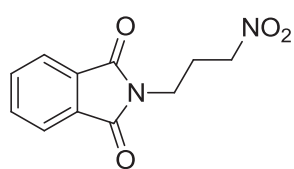
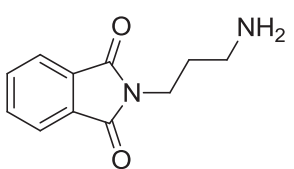
Entrée	Substrat	Produit	Rendement ^b (%)
1	 54	 106	78
2	 55	 112	62
3	 58	 113	63

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

3.2.5. Extension aux nitro aliphatiques

La réaction a aussi été étendue à des nitro aliphatiques comme le 1-nitrononane réduit et isolé sous forme de sel de chlorhydrate **115** avec un rendement de 68% (Tableau 19, entrée 1). La 2-(3-aminopropyl)isoindoline-1,3-dione **117** a été obtenue avec un excellent rendement de 98% (Tableau 19, entrée 2).

Tableau 19. Réduction de nitro aliphatiques.

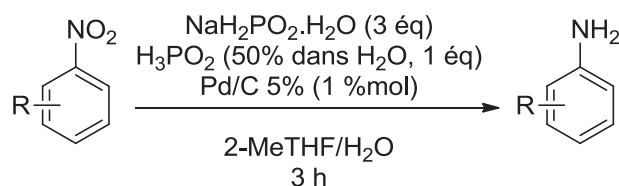
Entrée	Substrat	Produit	Rendement ^b (%)
1	 114	 115	68
2	 116	 117	98

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

3.2.6. Extension aux nitro aromatiques

La réduction des nitro aromatiques a également été évaluée dans les mêmes conditions avec seulement 1 %mol de Pd/C en 3 heures de réaction. L'aniline **118** est obtenue avec un rendement de 85% (Tableau 20, entrée 1). Le 1,4-dinitrobenzène **119** conduit à la diamine **120** avec un rendement quasi quantitatif en doublant la quantité d'hypophosphite (Tableau 20, entrée 2). Les nitrobenzènes *para*-substitués par des groupements électro-attracteurs sont réduits efficacement et chimiosélectivement vis-à-vis du nitrile, l'acide carboxylique et de l'ester, avec de bons à très bons rendements (Tableau 20, entrées 3 à 5). Les dérivés *méta* et *ortho* du nitrobenzoate de méthyle donnent d'excellents résultats. Aucune différence de réactivité n'a été observée entre les différentes positions de la fonction ester (Tableau 20, entrées 6 et 7). Les nitro aromatiques *para*-substitués par des groupements électro-donneurs sont convertis en anilines de façon quantitative. La réaction est donc indépendante des propriétés électro-donneur ou électro-attracteur des substituants (Tableau 20, entrées 8 et 9). Finalement la 2-aminopyridine **133** est obtenue avec un rendement de 85%, sans réduction secondaire du noyau pyridine ou empoisonnement du catalyseur (Tableau 20, entrée 10).

Tableau 20. Extension aux nitroarènes.



Entrée	Substrat		Produit		Rendement ^b (%)
1		100		118	85
2		119		120	99
3		121		122	98
4		123		124	72
5		125		126	94
6		127		128	98
7		129		130	91
8		131		101	92
9		90		91	95
10		132		133	85

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

3.2.7. Extension aux nitroarènes halogénés

La chimiosélectivité vis-à-vis des halogènes représente un challenge par rapport aux méthodes classiques.⁷⁴ Ainsi, des dérivés nitroarènes halogénés ont été engagés dans les conditions de réduction. Le 4-fluoronitrobenzène est réduit et isolé sous forme de sel d'aniline **125** avec un rendement de 88% (Tableau 21, entrée 1). Dans le cas des halogéno-2-nitropyridines **136** et **137**, la réduction du nitro est observée ainsi que la déhalogénéation des

molécules pour obtenir la 2-aminopyridine **133** (Tableau 21, entrées 2 et 3). Suite à ces résultats, la quantité de catalyseur est diminuée pour éviter la déhalogénéation : dans le cas du dérivé bromé **138**, la conversion est très faible avec 0,1 %mol de catalyseur, mais avec 0,25 %mol, la 4-bromoaniline **129** est obtenue avec un rendement de 52% en 9 heures de réaction (Tableau 21, entrée 4). La réduction du 4-chloro-nitrobenzène **140** avec 0,1 %mol de palladium mène à la 4-chloroaniline **141** avec un rendement de 94% mais avec un temps de réaction de 7 heures (Tableau 21, entrée 5). Aucune conversion du 4-iodonitrobenzène **142** n'est observée à 0,1 ou 1 %mol de palladium (Tableau 21, entrée 6).

Tableau 21. Réduction des nitroarènes halogénés.

Entrée	Substrat		Produit		Rendement ^b (%)
1		134		135	88
2		136		133a	67
3		137		133	>99
4		138		139	52 ^c
5		140		141	94 ^d
6		142		143	0

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés. ^[c] 0,25 %mol de Pd/C. ^[d] 0,1 %mol de Pd/C.

3.1. Etudes mécanistiques

Pour étudier l'influence des effets électroniques des groupements, des réactions de compétition ont été menées dans les conditions réactionnelles optimisées. Un mélange équimolaire de nitrobenzène **100** et de 4-hydroxynitrobenzène **131** est mis en réaction dans les

conditions optimisées. La réduction est arrêtée au bout d'une heure et analysée par HPLC.¹²⁴ Seul le nitrobenzène a été réduit complètement en aniline **118** (Schéma 43, exemple (1)). Pour le mélange de nitrobenzène et de 4-nitrobenzoate de méthyle **125** (CO_2Me : $\sigma_p = 0,45$),¹²⁵ le mélange est plus complexe mais le produit majoritaire est le 4-aminobenzoate de méthyle **126** (OH : $\sigma_p = -0,37$)¹²⁵ (Schéma 43, exemple (2)). Ainsi, cela confirme que l'enrichissement ou l'appauvrissement en électron du groupement nitro, a comme effet respectif de décroître ou d'augmenter sa réactivité.

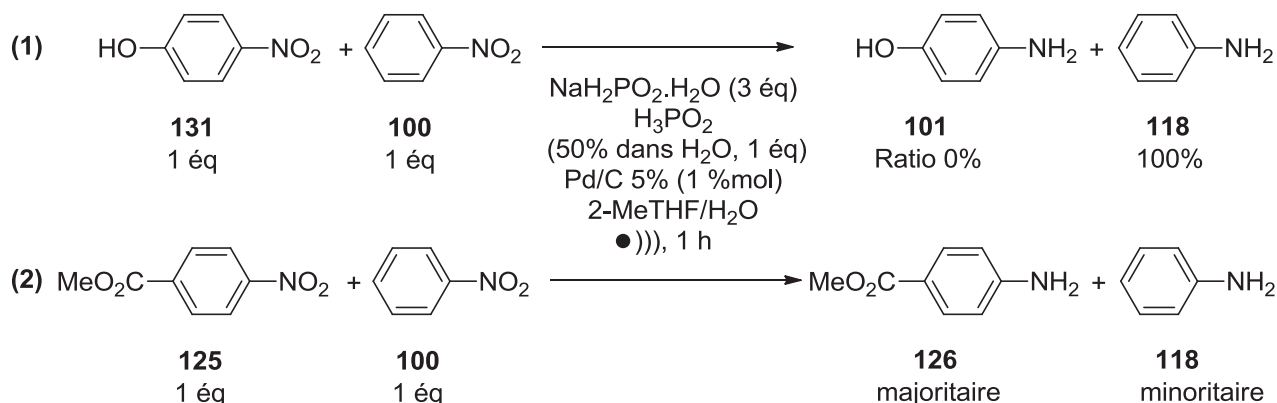


Schéma 43. Réactions de compétition.

Dans la réduction des nitroarènes, plusieurs voies sont possibles (Schéma 44).¹²⁶ La route directe est celle où le nitrobenzène est réduit en nitroso (**A**) puis en hydroxylamine (**B**) et finalement en aniline. Dans la seconde voie, si la réduction du nitroso en hydroxylamine ou la réduction de l'hydroxylamine en amine est lente, alors le nitroso et l'hydroxylamine se condense pour donner l'azoxybenzène (**C**), qui est réduit en azobenzène (**D**) lui-même réduit en hydrazobenzène (**E**) et finalement donne l'aniline. Dans le cadre de l'utilisation des hypophosphites, il a été démontré que la voie préférentielle lors de la réduction des nitro est la route directe.

¹²⁴ Méthode HPLC développée par Roxan Joncour.

¹²⁵ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165-195.

¹²⁶ A. Corma, P. Concepción, P. Serna, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7266-7269.

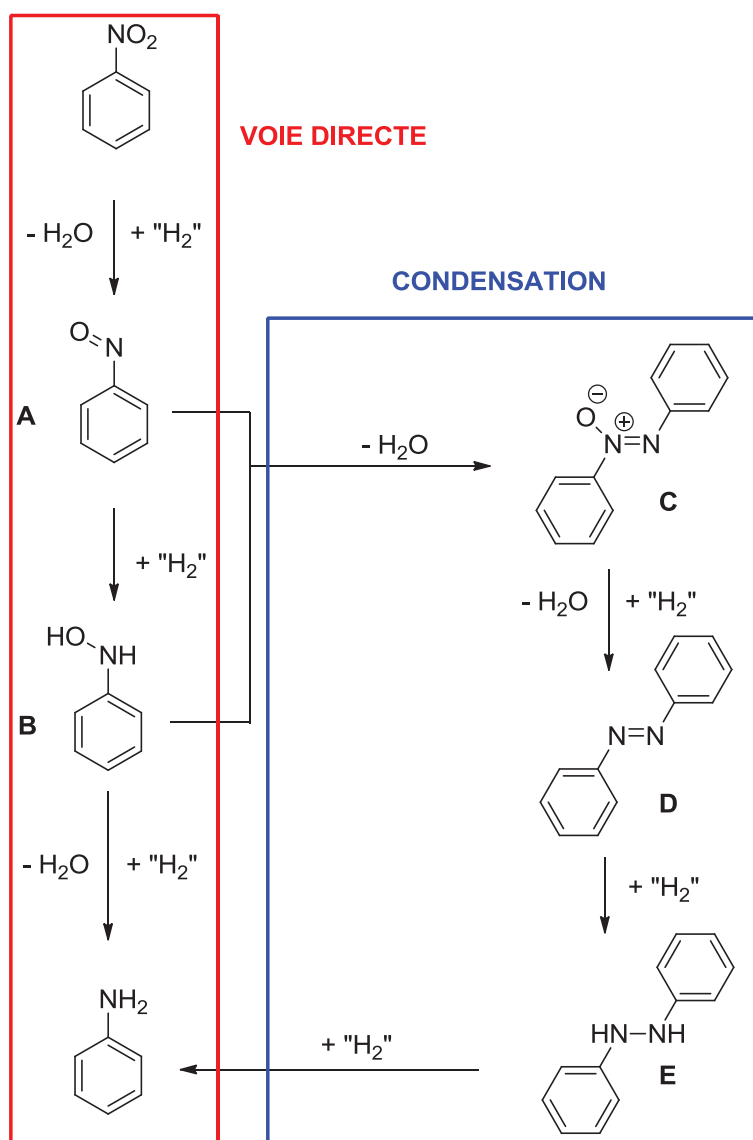


Schéma 44. Mécanisme de la réduction.

Dans les conditions optimisées, lors de la réduction de dérivés nitro aromatiques aucun intermédiaire réactionnel n'a pu être observé. Seuls le substrat de départ et le produit final ont été identifiés lors des suivis réactionnels. Ainsi, la réduction du nitrobenzène a été suivie en HPLC afin d'identifier les intermédiaires réactionnels. Au bout de 15 minutes de réaction, le milieu réactionnel contient 50% d'aniline et 50% de nitrobenzène. Aucun autre produit n'est observé, et après 45 minutes de réaction, seule l'aniline est détectée. Cette première observation est en faveur de la route directe, car si aucun intermédiaire n'est observé, cela signifie que la réduction du nitroso et de l'hydroxylamine est très rapide, évitant ainsi leur condensation l'un avec l'autre, ou que cette condensation est très lente.

Pour valider cette hypothèse, les intermédiaires **A**, **B**, **C**, **D**, **E** ont été mis en réaction dans les conditions optimisées. Les composés **A** et **B**, intermédiaires de la route directe, conduisent à l'obtention de l'aniline, tandis que les composés **C**, **D** et **E** ne conduisent qu'à des traces d'aniline, détectées par HPLC. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une réduction par la route directe et non par la condensation.

3.1.1. Réactivité de la 4-nitroacétophénone

La chimiosélectivité de la réduction de la 4-nitroacétophénone **144** a montré un caractère particulier et sera donc traité à part en comparaison avec le paragraphe 3.2.6. Dans cet exemple, une réactivité singulière a été observée (Schéma 45). Ainsi avec 2,5 %mol de Pd/C, la réaction de réduction conduit à la 4-aminoacétophénone **145**, accompagnée du produit minoritaire **146** (3%) correspondant à la réaction de désoxygénation de la cétone en alcane. Et lorsque la réduction est menée avec 1 %mol de palladium, seul le produit de désoxygénation est observé.

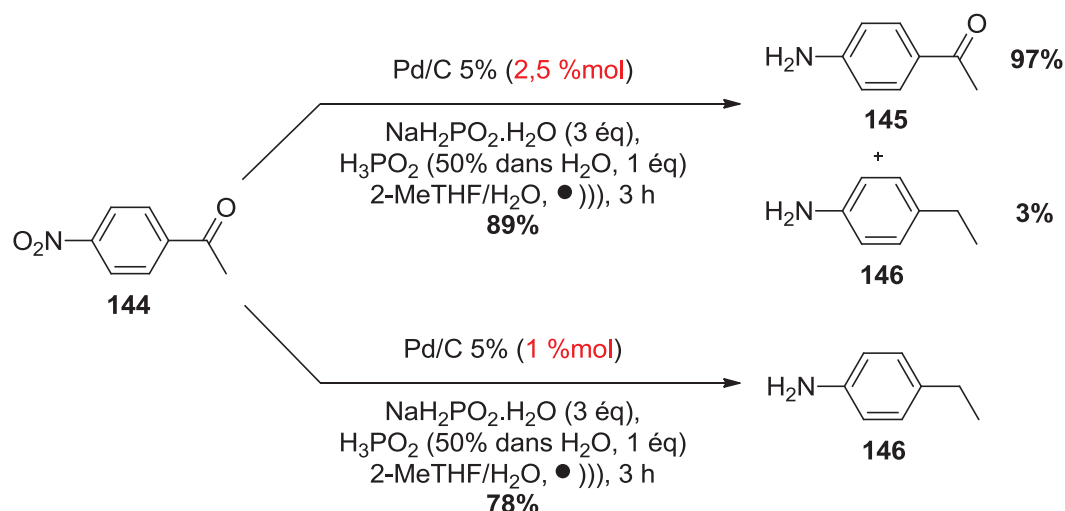


Schéma 45. Réduction de la 4-nitroacétophénone.

Afin de comprendre cette réaction, la réduction a été menée sur la 4-aminoacétophénone, mais aucune conversion de la cétone n'est observée avec 1 ou 2,5 %mol de palladium (Schéma 46). Donc, une fois que le nitro est réduit en amine, dans nos conditions expérimentales, la cétone ne peut plus réagir. Ainsi, avec 2,5 %mol de palladium, le nitro est réduit en premier en amine donnant la 4-aminoacétophénone **145** majoritairement. Avec 1 %mol de palladium, c'est d'abord la cétone qui est réduite (en alcool ou directement en alcane) puis le nitro en amine, pour former la 4-éthylaniline **146**.

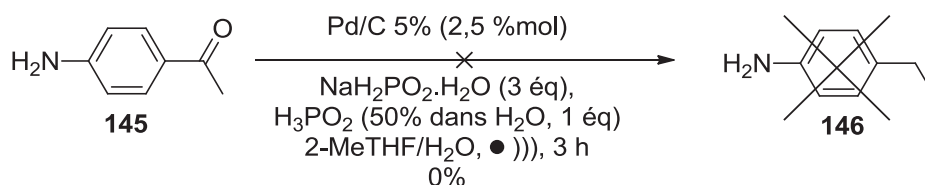


Schéma 46. Essai de réduction de la 4-aminoacétophénone.

4. Conclusion sur la réduction des nitro en amines

Dans cette première partie, la réduction des groupements nitro avec l'hypophosphite de sodium et acide hypophosphoreux, a été étudiée en présence de palladium sur charbon. Un système réducteur $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_2$ en milieu biphasique 2-MeTHF/ H_2O a été développé. Cette méthode a permis l'obtention d'une large gamme d'amines aliphatiques et aromatiques dans des conditions avantageuses : avec l'utilisation d'un solvant non hydrosoluble, d'un catalyseur hétérogène et de réactifs non-dangereux.

L'étude de la réaction a permis de poser des hypothèses sur la voie mécanistique empruntée lors de la réduction (route directe), et de comprendre le rôle de l'activation ultrasons (couplage des effets mécaniques et thermiques).

Il serait intéressant de tester la recyclabilité du catalyseur, afin de pouvoir le réutiliser pour des préoccupations économiques et écologiques.

La réactivité singulière de la 4-nitroacétophénone a conduit à l'étude d'une réaction de désoxygénation des cétones qui sera détaillée dans la seconde partie de ce chapitre.

5. Bibliographie concernant les réactions de désoxygénation

Suite aux résultats obtenus lors de la réduction de la 4-nitroacétophénone qui ont conduit à l'identification d'une réaction secondaire de désoxygénation, il a été décidé de compléter l'étude sur la réactivité des hypophosphites en mettant au point une nouvelle méthode de désoxygénation des cétones.

Classiquement, cette réaction se fait par les réductions de Clemmensen¹²⁷ (Zn + AcOH), de Wolff-Kishner¹²⁸ (hydrazine + KOH) et de Mozingo¹²⁹ (formation d'un thioacétal suivie d'une hydrogénolyse en présence de nickel de Raney). D'autres méthodes alternatives décrivent la réduction de cétones en alcanes avec :

- l'hydrogène moléculaire en présence de métaux¹³⁰ (Pd/C,^{130a} Pt,^{130b} Co,^{130c} Cu^{130d} et Ru^{130e}),
- des hydrures¹³¹ (NaCNBH₃ + ZnI₂,^{131b} NaBH₄ + AlCl₃,^{131c} *t*BuNH₂.BH₃ + AlCl₃^{131d}),
- des silanes¹³² ou des hydrosiloxanes¹³³ associés à un complexe métallique (InCl₃,^{132a} InBr₃,^{132b} ZnI₂,^{132c} Ga(OTf)₃,^{132d} FeCl₃,^{133a} Pd(OAc)₂^{133b} et B(C₆F₅)₃^{133c})
- de l'isopropanol¹³⁴ (en présence de MgO,^{134a} Pt/Pd^{134b} ou Ni^{134c})
- une combinaison de formiate d'ammonium et de Pd¹³⁵
- du sélénium en présence de monoxyde de carbone et d'eau.¹³⁶

¹²⁷ a) E. Clemmensen, *Chem. Ber.* **1913**, 46, 1837-1843. b) W. P. Reeves, J. A. Murry, D. W. Willoughby, W. J. Friedrich, *Synthetic. Commun.* **1988**, 18, 1961-1966.

¹²⁸ A) N. J. Kishner, *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, 43, 582. b) L. Wolff, R. Krüche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 23-59.

¹²⁹ R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. J. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1013-1016.

¹³⁰ a) W. H. Hartung, F. S. Crossley, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 158-159; b) M. A. Alotaibi, E. F. Kozhevnikova, I. V. Kozhevnikov, *J. Catal.* **2012**, 293, 141-144; c) I. Wender, H. Greenfield, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2656-2658; d) F. Zaccheria, N. Ravasio, M. Ercoli, P. Allegrini, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7743-7745; e) D. Taher, M. E. Thibault, D. Di Mondo, M. Jennings, M. Schlaf *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10132-10143.

¹³¹ a) J. Seyden-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd Ed.; Wiley-VCH, NY; 1997, p. 40. b) C. K. Lau, C. Dufresne, P. C. Bélanger, S. Piétre, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1956**, 51, 3038-3043. c) A. Ono, N. Suzuki, J. Kamimura, *Synthesis* **1987**, 736-738. d) C. K. Lau, S. Tardif, C. Dufresne, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 491-494.

¹³² a) T. Miyai, M. Ueba, A. Baba, *Synlett* **1999**, 182-184. b) N. Sakai, K. Nagasawa, R. Ikeda, Y. Nakaike, T. Konakahara, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3133-3136. c) Z. Li, G. Deng, Y.-C. Li, *Synlett* **2008**, 3053-3057. d) G. K. S. Prakash, C. Do, T. Mathew, G. A. Olah, *Catal. Lett.* **2011**, 141, 507-511.

¹³³ a) C. D. Zotto, D. Virieux, J.-M. Campagne, *Synlett* **2009**, 276-278. b) R. J. Rahaim Jr., R. E. Maleczka Jr., *Org. Lett.* **2011**, 13, 584-587. c) S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy, B. N. Babu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9080-9082.

¹³⁴ a) J. Kijeński, M. Gliński, J. Czarnecki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1695-1698. b) M. J. Gracia, J. M. Campelo, E. Losada, R. Luque, J. M. Marinas, A. A. Romero, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4821-4824. c) D. R. Zuidema, S. L. Williams, K. J. Wert, K. J. Bosma, A. L. Smith, R. C. Mebane, *Synthetic Commun.* **2011**, 41, 2927-2931.

¹³⁵ S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3741-3744.

¹³⁶ Y. Nishiyama, S. Hamanaka, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1326-1329.

Toutefois, les principaux inconvénients de ces méthodes sont liés à l'utilisation de réactifs dangereux ou coûteux, et difficiles à manipuler.¹³⁷ C'est probablement pour ces raisons que peu d'exemples de désoxygénation de cétones ou d'aldéhydes sont mentionnés dans des procédés industriels à grande échelle.¹³⁸

Les hypophosphites ont été très peu employés pour la désoxygénation des cétones. L'utilisation de diiode catalytique associé à l'acide hypophosphoreux, en milieu acide acétique, a été décrite pour désoxygéner les cétones diaryliques (Schéma 47).¹³⁹ Cette réaction limitée aux cétones diaryliques conduit à de bons rendements en alcane.

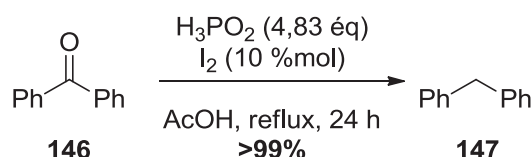


Schéma 47. Désoxygénation avec l'acide hypophosphoreux catalysée avec du diiode.

Des conditions similaires utilisent de l'acide hypophosphoreux ou de l'hypophosphite de sodium en présence d'iodure de sodium ou d'acide bromhydrique.¹⁴⁰ Ces méthodes présentent des inconvénients majeurs, comme la génération *in situ* de HI et la limitation à la réduction des benzophénones. Demopoulos a mis au point une méthode de désoxygénation de glyoxalates de pyrrolyle **149** et d'indolye **148**.¹⁴¹ Ces cétones sont très activées et la désoxygénation se fait en présence d'hypophosphite de sodium, catalysée par du palladium sur charbon, avec des rendements respectifs de 54% et 87% (Schéma 48). Cependant, cette méthodologie est très spécifique et se limite exclusivement aux dérivés de pyrrole et d'indole (noyaux riches en électrons), substitués par des α -cétoesters¹⁴² ou α -cétoamides¹⁴³ (échec des réactions sur le 2- et 3-acétylpyrrole).

¹³⁷ Kuethe, J. T.; Childers, K. G.; Peng, Z.; Journet, M.; Humphrey, G. R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 576-580.

¹³⁸ Magano, J.; Dunetz, J. R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156-1184.

¹³⁹ L. D. Hicks, J. K. Han, A. J. Fry, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7817-7820.

¹⁴⁰ G. G. Wu, F. X. Chen, D. LaFrance, Z. Liu, S. G. Greene, Y.-S. Wong, J. Xie, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5220-5223.

¹⁴¹ V. J. Demopoulos, *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 2585-2594.

¹⁴² a) C. Villarreal, R. Martínez, *Synthesis* **2010**, 3346-3352. b) K. Kai, J. Horita, K. Wakasa, H. Miyagawa, *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 1651-1663. c) J. F. P. Andrews, P. M. Jackson, C. J. Moody, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7353-7372.

¹⁴³ a) R. S. Al-awar, J. E. Ray, K. A. Hecker, S. Joseph, J. Huang, C. Shih, H. B. Brooks, C. D. Spencer, S. A. Watkins, R. M. Schultz, E. L. Considine, M. M. Faul, K. A. Sullivan, S. P. Kolis, M. A. Carr, F. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3925-3928. b) M. M. Faul, T. A. Engler, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, M. T. Clayton, M. J. Martinelli, J. M. Pawlak, M. LeTourneau, D. S. Coffey, S. W. Pedersen, S. P. Kolis, K. Furness, S. Malhotra, R. S. Al-awar, J. E. Ray, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2967-2975.

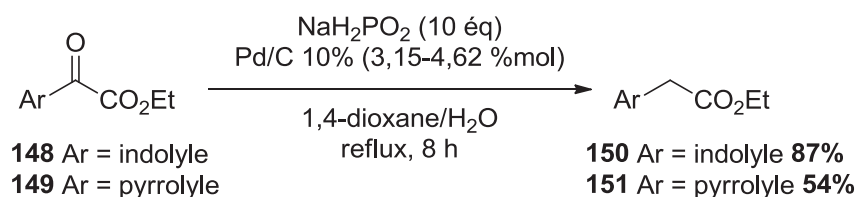


Schéma 48. Méthode de désoxygénation de cétoesters avec des hypophosphites.

La réaction de désoxygénation de cétones aromatiques avec les hypophosphites a également été observée en tant que réaction secondaire, lors de la réduction des cétones en alcools, mais cette transformation n'a jamais été optimisée.¹⁴⁴ L'hypophosphite de sodium en présence de palladium sur charbon réduit les cétones aromatiques en un mélange d'alcool **153** et d'alcane **154** (Schéma 49).

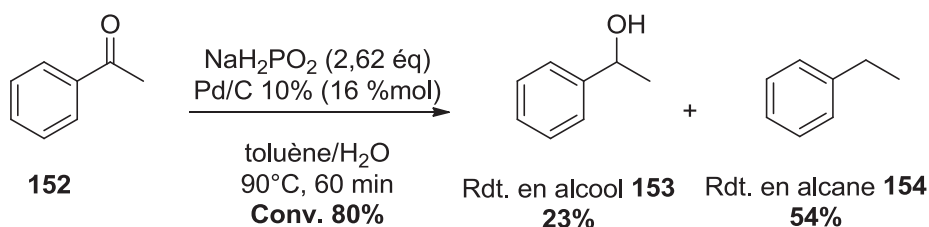


Schéma 49. Sur-réduction des cétones en alcanes.

En s'appuyant sur nos résultats obtenus pour la réduction des nitro, une nouvelle méthode de désoxygénation des cétones aromatiques a été mise au point. En parallèle, la réduction sélective en alcool a été mise en place par Carole Guyon (thèse 2011-2014). La combinaison des 2 stratégies permettra d'offrir une méthode commutative afin d'obtenir sélectivement soit des alcools, soit des alcanes, à partir des mêmes cétones aromatiques.

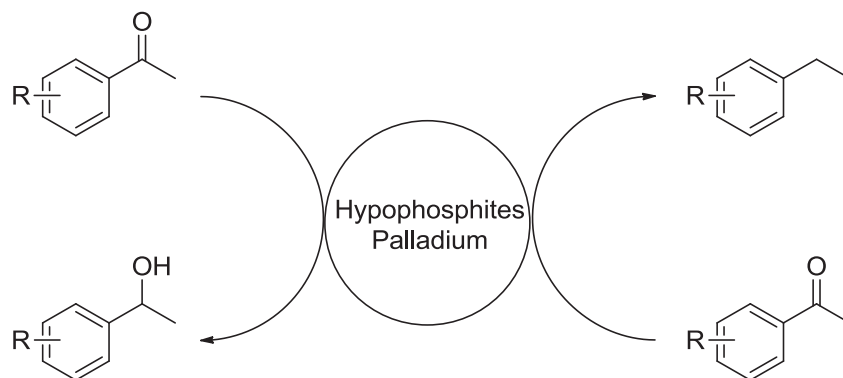


Schéma 50. Méthodes commutatives de réduction sélective des cétones aromatiques.

¹⁴⁴ a) A. F. Brigas, C. S. C. Fonseca, R. A. W. Johnstone, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 246, 100-108; b) B. T. Khai, A. Arcelli, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2265-2268.

6. Résultats et discussions

6.1. Optimisation des conditions

6.1.1. Optimisation sur la 4-méthoxyacétophénone

Dans les conditions de la réduction des nitro, la 4-aminoacétophénone ne réagissait pas, alors que de la désoxygénation était observée sur la 4-nitroacétophénone (Schéma 51).

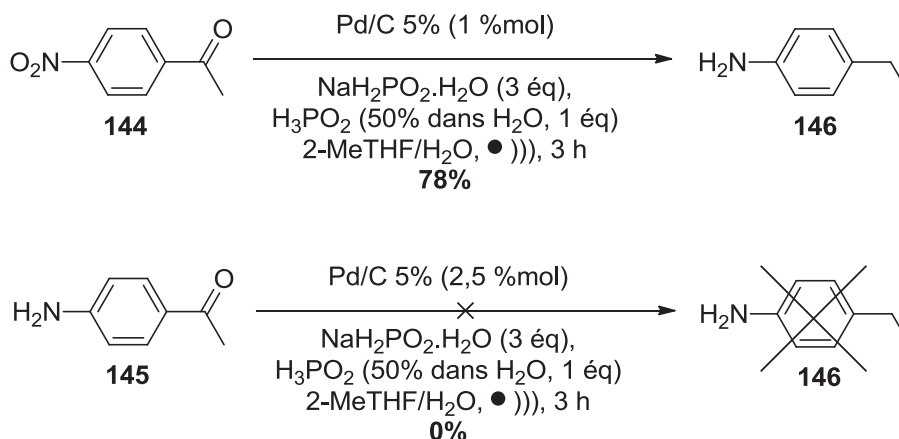


Schéma 51. Réduction de la 4-nitroacétophénone et de la 4-aminoacétophénone.

Ces observations expérimentales laissent penser que la 4-aminoacétophénone **145** empoisonne le palladium pour la réaction de désoxygénation, ce qui rend ce substrat inapproprié pour le reste de l'étude. A cela s'ajoute également la combinaison d'effets électroniques opposés en fonction du pH du milieu réactionnel.

L'étude des effets des groupements R (Schéma 52) est importante, car, en fonction de leurs propriétés électroniques, ils devraient favoriser ou désavantager l'une ou l'autre des 2 étapes de la réaction : soit la réduction en alcool, soit la désoxygénation en alcane.

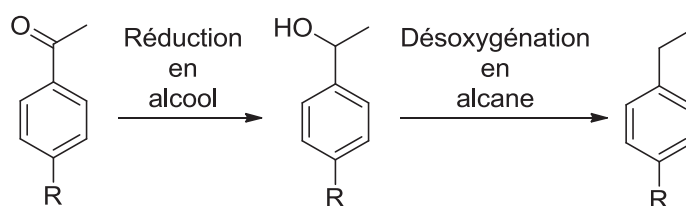
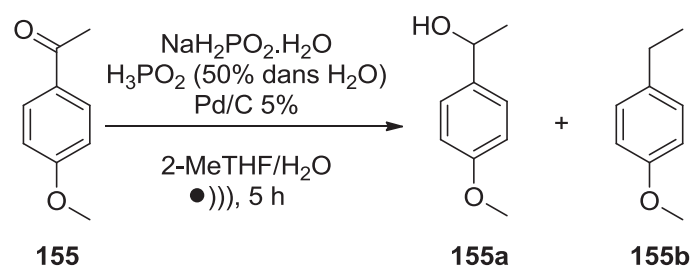


Schéma 52. Etapes de la désoxygénation des cétones.

Les premiers essais de l'étude d'optimisation de la désoxygénation et de la réduction en alcool (partie réduction réalisée par Carole Guyon (thèse 2011-2014)) ont été menées sur la 4-méthoxyacétophénone **155**, la présence d'un groupement méthoxy rendant difficile l'obtention sélective de l'alcool par rapport à l'alcane. L'étude d'optimisation de la désoxygénation a ensuite été menée sur le 4-acétylbenzoate de méthyle **156**, substrat difficile à désoxygéner.

L'efficacité de la désoxygénation a été évaluée par la conversion du substrat et la sélectivité en produits obtenus alcool/alcane **155a/155b** par analyse RMN ^1H . La réaction a d'abord été testée dans les conditions optimisées de la réduction des nitro : un système réducteur $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_2$ en milieu biphasique 2-MeTHF/ H_2O , en présence de Pd/C. Le premier essai conduit à une faible conversion (Tableau 22, entrée 1). Il n'a pas été amélioré par l'ajout d'un agent de transfert de phase (Tableau 22, entrée 2). Lorsque la quantité de palladium est doublée à 5 %mol afin d'augmenter la vitesse de réaction, la réaction est complète avec une sélectivité totale en faveur de l'alcane (Tableau 22, entrée 3). Avec 10 %mol de Pd/C, en seulement 2 heures, la réaction est complète en alcane (Tableau 22, entrée 4), tandis que sous activation thermique en 5 heures la sélectivité pour l'alcane n'est que de 81%, avec une conversion complète du produit de départ (Tableau 22, entrée 5). Ainsi, les ultrasons semblent favoriser la formation de l'alcane par rapport à l'alcool. L'impact du pH a ensuite été étudié, l'acidité pourrait favoriser le départ de l'hydroxyle, le contrôle de ce paramètre devrait donc être déterminant pour la sélectivité de la transformation. Pour valider cette hypothèse, la réaction a été menée sans acide (4 équivalents d'hypophosphite de sodium), la transformation est complète et sélective en alcane, seule la cinétique de la réaction diminue (Tableau 22, entrée 6). En conditions basiques (ajout de 4 équivalents d'hydroxyde de sodium), la conversion n'est que de 74% en 5 heures, mais dans ce cas la sélectivité est complète en faveur de l'alcool (Tableau 22, entrée 7).

Tableau 22. Optimisation de la désoxygénation sur la 4-méthoxyacétophénone.



Entrée	Pd/C (%mol)	$\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_2$ (éq)/(éq)	Additif	Conv. (%)	Ratio a/b
1	2,5	1/3	-	<10	-
2	2,5	1/3	TBAC (7,5 %mol)	<10	-
3	5	1/3	-	>99	0/100
4	10	1/3	-	>99 (2 h)	0/100
5	10	1/3	-	>99 ^b	19/81
6	10	0/4	-	>99 (3 h)	0/100
7	10	0/4	NaOH (4 éq)	74	100/0

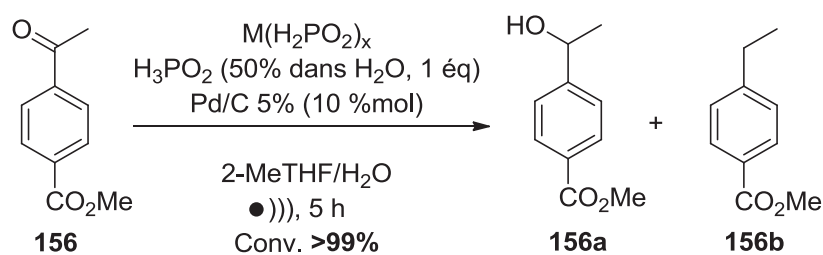
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Activation thermique à 60°C dans ce cas.

Un milieu acide semble donc indispensable pour avoir une bonne sélectivité pour la réaction de désoxygénation : l'acidité favorisant le départ de l'hydroxyle de l'alcool intermédiaire. Les meilleures conditions de désoxygénation sont donc : 5 ou 10 %mol de Pd/C, dans un milieu biphasique 2-MeTHF/eau, avec un ratio hypophosphite de sodium/acide hypophosphoreux de 3 pour 1. La désoxygénation ayant donné de bons résultats avec un groupement électro-donneur, la réaction a été testée sur le 4-acétylbenzoate de méthyle, substrat qui devrait être plus difficile à désoxygéner, et qui nécessite certainement de réaffiner les conditions mises au point.

6.1.2. Optimisation sur le 4-acétylbenzoate de méthyle

Dans un premier temps, les résultats obtenus avec l'hypophosphite de sodium ont été comparés à ceux obtenus avec l'hypophosphite de calcium, de fer et d'ammonium sur le 4-acétylbenzoate de méthyle, en reprenant les meilleures conditions obtenues avec la 4-méthoxyacétophénone. Les sels de sodium, de calcium et de fer donnent des résultats extrêmement proches, entre 73% et 74% d'alcane sont observés (Tableau 23, entrées 1 à 3). Mais avec l'hypophosphite d'ammonium seulement 47% d'alcane sont formés au cours de la réaction (Tableau 23, entrée 4). Dans le cas de l'hypophosphite d'ammonium, le contre ion semble avoir un rôle primordial. En effet celui-ci a pu agir comme un agent de transfert de phase (qui favorise la sélectivité pour l'alcool, méthode mise au point par Carole Guyon), ou encore modifier l'acidité du milieu ou même empoisonner le catalyseur.

Tableau 23. Optimisation de la désoxygénation sur le 4-acétylbenzoate de méthyle.



Entrée	$M(H_2PO_2)_x$ (éq)	Ratio a/b
1	NaH_2PO_2 (3 éq)	27/73
2	$Ca(H_2PO_2)_2$ (1,5 éq)	27/73
3	$Fe(H_2PO_2)_3$ (1 éq)	26/74
4	$NH_4H_2PO_2$ (3 éq)	53/47

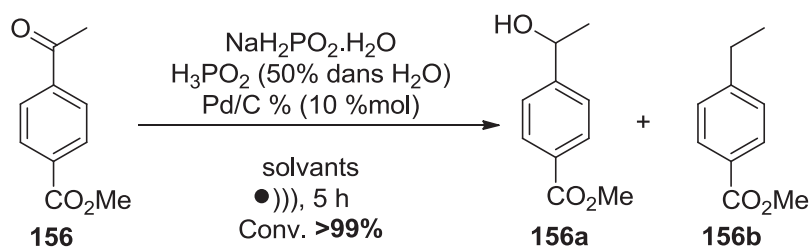
^[a] Réactions menées sur 1 mmol.

Les facteurs importants de la réaction dégagés lors de l'optimisation sur la 4-méthoxyacétophénone, ont été étudiés : acidité, solvants et quantité de palladium.

En reprenant les meilleures conditions obtenues avec la 4-méthoxyacétophénone, la réaction est complète mais la sélectivité pour l'alcane n'est que de 27%, avec 5 %mol de Pd/C (Tableau 24, entrée 1). En doublant la quantité de palladium à 10 %mol, l'alcane est obtenu à 73% (Tableau 24, entrée 2). Dans ces conditions, la proportion d'acide est augmentée (la quantité de réducteur reste la même) afin d'améliorer la sélectivité en faveur de l'alcane, mais seul 50% du composé **156b** sont obtenus (Tableau 24, entrée 3), ce résultat peut s'expliquer par la variation du potentiel de réduction en présence de l'acide hypophosphoreux. L'influence des solvants a ensuite été étudiée. En remplaçant le 2-MeTHF par le THF, la sélectivité de la réaction est inversée, puisque 23% d'alcane sont obtenus (Tableau 24, entrée 4). Avec l'acétate d'éthyle et le carbonate de diméthyle une faible sélectivité pour la désoxygénation est observée, avec des résultats similaires, respectivement 58% et 57% d'alcane (Tableau 24, entrées 5 et 6). L'utilisation de carbonate de diéthyle, améliore sensiblement la réaction, avec la formation de 92% d'alcane, dans le but d'arriver à sélectivité complète, le temps réactionnel est allongé de 3 heures, mais aucun changement n'est observé (Tableau 24, entrée 7). La totalité du réducteur ayant peut être été consommée ou dégradée au cours de la transformation, la réaction est menée avec un équivalent d'hypophosphite supplémentaire, mais la sélectivité pour l'alcane n'est pas augmentée (Tableau 24, entrée 8). L'utilisation de triméthoxypropane (TMP, synthèse développée par Marc Sutter durant ses travaux de thèse (2010-2013))¹⁴⁵ inverse la sélectivité de la réaction, donnant 83% d'alcool (Tableau 24, entrée 9). Avec le méthoxycyclopentane (CPME) comme solvant de réaction, une sélectivité totale pour l'alcane est observée (Tableau 24, entrée 10). Les meilleures conditions de désoxygénation sont donc 10 %mol de Pd/C, dans un milieu CPME/eau, en présence d'hypophosphite de sodium et de son acide conjugué dans un ratio 3/1, en 5 heures sous activation ultrasons.

¹⁴⁵ M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire, *ChemCatChem*. **2013**, 5, 283-2904.

Tableau 24. Désoxygénation dans différents solvants.



Entrée	Solvant	H ₃ PO ₂ /NaH ₂ PO ₂ (ég)/(ég)	Ratio a/b
1	2-MeTHF/H ₂ O	1/3	73/27 ^b
2	2-MeTHF/H ₂ O	1/3	27/73
3	2-MeTHF/H ₂ O	2/2	50/50
4	THF/H ₂ O	1/3	77/23
5	AcOEt/H ₂ O	1/3	42/58
6	DMC/H ₂ O	1/3	43/57
7	DEC/H ₂ O	1/3	8/92 (8/92) ^c
8	DEC/H ₂ O	1/4	7/93
9	TMP/H ₂ O	1/3	83/17
10	CPME/H₂O	1/3	0/100

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Réaction menée avec 5 %mol de Pd/C. ^[c] 8 heures de réaction dans ce cas.

Seules les solubilités mutuelles des solvants et de l'eau semblent fortement différer.¹⁴⁶ En 2006, Brigas *et al.* ont mesuré les isothermes d'adsorption du benzaldéhyde sur le palladium sur charbon dans différents solvants, et les ont ensuite mis en relation avec les résultats de la réduction du benzaldéhyde en présence d'hypophosphite de sodium.^{144a} Il ressort plusieurs informations de cette étude (Schéma 53) :

i) le solvant peut s'adsorber à la surface du catalyseur, et entre alors en compétition avec l'adsorption des réactifs, et peut donc défavoriser la réaction de réduction.

ii) l'ion hypophosphite D (donneur d'hydrogène) a généralement une constante d'adsorption beaucoup plus élevée que celle du substrat A (accepteur d'hydrogène). Dans ce cas, l'hypophosphite occupe une grande partie des sites à la surface du catalyseur, et la réduction est lente car le substrat est alors difficilement adsorbé. Mais dans le cas où la concentration en hypophosphite est faible, alors le substrat peut s'adsorber et la réduction se fait ($K_D = [D]_{ad}/[D]_{sol}$; $K_A = [A]_{ad}/[A]_{sol}$).

¹⁴⁶ a) K. Watanabe, N. Yamagiwa, Y. Torisawa, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 251-258. b) R. Stephenson, J. Stuart, *J. Chem. Eng. Data* **1986**, *31*, 56-70. c) R. Stephenson, *J. Chem. Eng. Data* **1992**, *37*, 80-95.

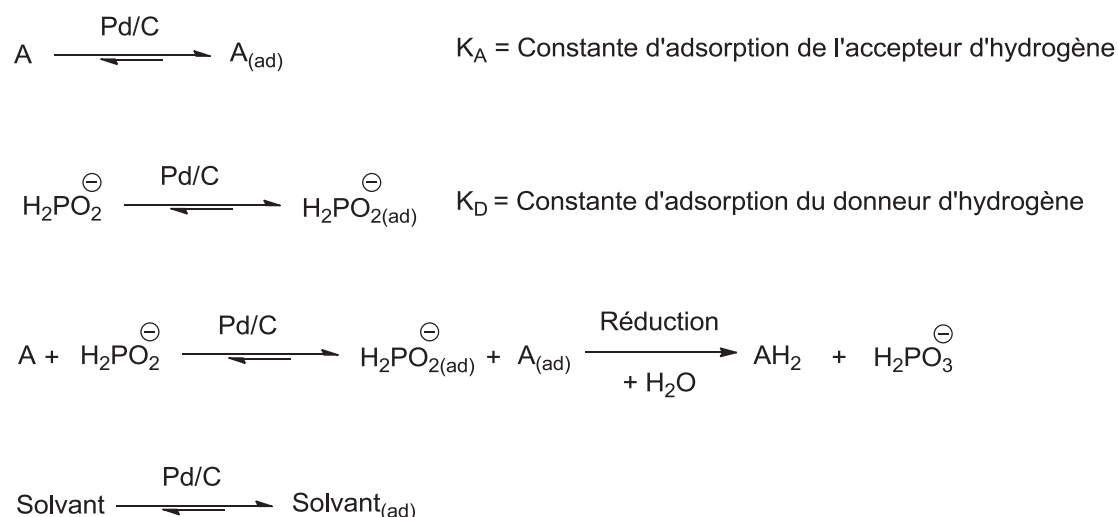


Schéma 53. Adsorptions des différentes espèces lors de la réduction.

Dans la présente étude, les solvants fortement hydrophobes (en terme de solubilité de l'eau dans le solvant) contiennent très peu d'eau, et par conséquent la concentration en hypophosphites dans ces solvants est très faible (dans les conditions utilisées, le palladium est présent dans le solvant organique, il est donc supposé que la réaction se fait en phase organique). Sont alors adsorbés à la surface du catalyseur à la fois de l'hypophosphite (qui a une très grande constante d'adsorption) et l'accepteur d'hydrogène (qui est concentré dans le solvant). Ainsi le CPME et le DEC qui sont les solvants les plus hydrophobes (solubilité de l'eau dans ces solvants extrêmement faibles : respectivement 2,58 et 8,72 mL/L) donnent les meilleurs résultats en désoxygénation avec respectivement 100% et 92% de sélectivité pour l'alcane. Le tétrahydrofurane très hydrophile défavorise la désoxygénation (23%), l'acétate d'éthyle et le DMC qui ont des hydrophobies proches (respectivement 25,9 et 27,9 mL/L) donnent des sélectivités en alcane comparables (57 à 58%). Par contre le 2-MeTHF donne de meilleurs résultats pour la désoxygénation que l'acétate d'éthyle, alors que le 2-MeTHF est plus hydrosoluble (37,4 mL/L), cela peut s'expliquer par la faible capacité d'adsorption du THF (et par extension du 2-MeTHF) sur le Pd/C par rapport à l'acétate d'éthyle, ce qui permet une réaction plus efficace avec le 2-MeTHF (83%), qui n'entre pas en compétition sur les sites actifs du catalyseur.

Dans les conditions optimisées, les capacités en réduction d'autres métaux ($\text{Fe}(\text{OAc})_2$, FeBr_3 , $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Co}(\text{acac})_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuBr , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $\text{V}(\text{O})(\text{O}^i\text{Pr})_3$, oxyde de Mn(II-III), oxydes de Co-Mo/ Al_2O_3 , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, Pt/C , PtO_2 , Ir/C , Ru/C , Rh/C , Ni/SiO_2 et Cu .) ont été testées mais aucune conversion n'a été observée. Seule l'utilisation de l'acétate de palladium et de nickel de Raney a donné une très faible conversion.

6.1.3. Cinétique de la réaction

Afin de mieux comprendre le rôle du catalyseur, la réaction a été suivie dans les conditions optimisées à 5 et 10 %mol de Pd/C sur le 4-acétylbenzoate de méthyle. La première observation faite au cours de l'étude, est que la réduction de la cétone en alcool (première étape de la réaction), est très rapide (absence de cétone après 60 minutes de réaction avec 5 %mol de Pd/C), donc l'étape limitante de la réaction pour ce substrat est la transformation de l'alcool en alcane. Ainsi, la vitesse globale de la désoxygénation de la cétone en alcane dépend essentiellement de la vitesse de cette étape limitante (Schéma 54). Il a aussi été observé que le temps de réaction jusqu'à conversion totale est deux fois plus élevé avec 5 %mol qu'avec 10 %mol de Pd/C. La désoxygénation ne dépend donc pas de la concentration en substrat (cinétique d'ordre 0), mais de la surface de catalyseur qui fixe la vitesse de réaction (critère de Koros-Nowak $k/[cat.] = \text{constante}$).¹⁴⁷ En catalyse hétérogène, les réactions de cinétique d'ordre 0 correspondent à des réactions se faisant à la surface du catalyseur avec un des réactifs fortement adsorbé.

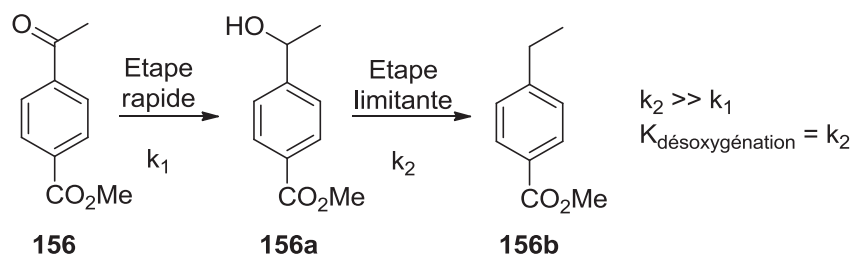


Schéma 54. Les étapes de la désoxygénation du 4-acétylbenzoate de méthyle.

La réaction de désoxygénation opère donc à la surface du palladium et l'hypophosphite présent dans le solvant est très fortement adsorbé, ce qui est en accord avec les hypothèses précédentes.

Il serait intéressant d'étudier le rôle des ultrasons (influence probable sur le transfert de matière entre les 2 phases dans la réaction) en utilisant les mêmes outils que pour l'étude de la réduction des nitro (Ultra-Turrax® et sonde ultrasons).

6.1.4. Tests de recyclage

Des tests de recyclage du palladium ont été menés sur la réaction. La désoxygénation a été mise en œuvre sur la 4-méthoxyacétophénone dans les conditions optimisées. Après filtration et lavage du Pd/C, la manipulation a pu être répétée 4 fois. La conversion reste

¹⁴⁷ R. M. Koros, E. J. Nowak, *Chem. Eng. Sci.* **1967**, 22, 470-470. b) R. J. Madon, M. Boudart, *Ind. Eng. Chem. Fundam.* **1982**, 21, 438-447.

complète sur les 5 essais mais la sélectivité est totale sur les 4 premiers essais et décroît légèrement à 95% au cinquième essai (Schéma 55).

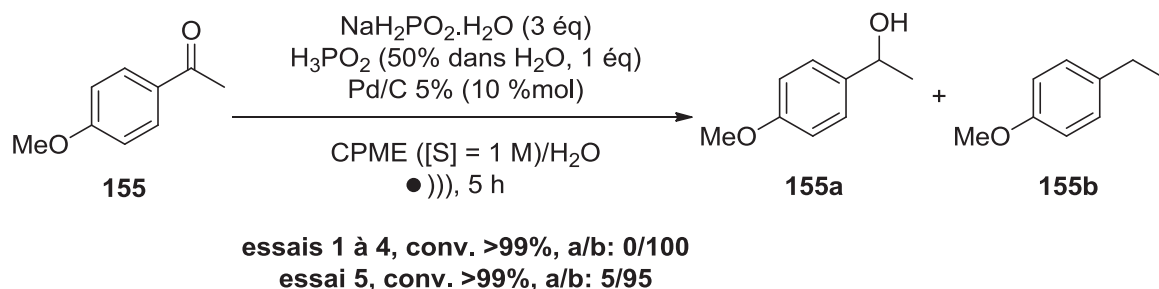


Schéma 55. Tests de recyclage du palladium.

6.2. Extension de la réaction

6.2.1. *Extension aux acétophénone*s

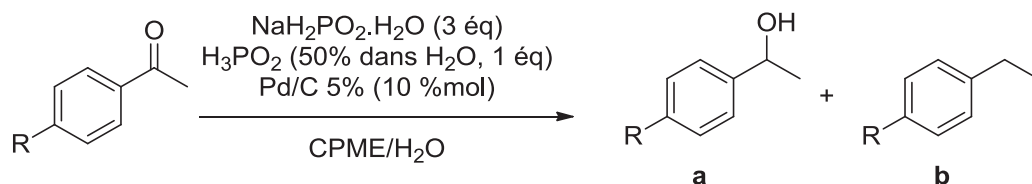
Avec les conditions optimisées, la réaction a été étendue à plusieurs acétophénone *para*-substituées. Les composés comportant des groupements électro-donneurs sont désoxygénés avec de bonnes sélectivités et d'excellents rendements (Tableau 25, entrées 1 à 4). La *N,N*-diméthylaminoacétophénone **159** ne réagissant pas dans les conditions classiques, l'activation ultrasons est alors remplacée par une activation thermique à 100°C pendant 16 heures (méthode B), et conduit à une conversion de 67% (sélectivité totale en faveur de l'alcane **159b**). Pour une conversion totale, la réaction est menée en tube scellé à 100°C pendant 16 heures (méthode C) (Tableau 25, entrée 5), ce substrat a probablement empoisonné le catalyseur, ce qui a réduit son efficacité. Avec des substituants électro-attracteurs, la réaction est complète et chimiosélective par rapport à l'ester et l'acide carboxylique (Tableau 25, entrées 6 et 7). Dans le cas du 4-acétylbenzonitrile **161**, des mélanges complexes sont obtenus avec les méthodes A et B (réductions partielles, formation d'imine...). La chimiosélectivité par rapport au nitrile est beaucoup plus difficile à obtenir et le produit de réduction totale des 2 fonctions a été isolé sous la forme d'un sel de chlorhydrate **161b** avec un rendement de 67% (méthode C), (Tableau 25, entrée 8). La réduction du composé **162** portant un CF_3 aboutit à un mélange complexe avec la méthode A, mais est complète et sélective avec la méthode B (Tableau 25, entrée 9). La réaction n'est pas chimiosélective vis-à-vis du groupement nitro, ainsi la 4-nitroacétophénone est totalement réduite en 4-éthylaniline (Tableau 25, entrée 10). En conclusion, pour désoxygéner efficacement les acétophénone substituées, 3 méthodes ont été utilisées :

-la méthode A : $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 éq)/ H_3PO_2 (1 éq), Pd/C 5% (10 %mol), $\text{H}_2\text{O}/\text{CPME}$, 5 h sous activation ultrasons.

-la méthode B : $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 éq)/ H_3PO_2 (1 éq), Pd/C 5% (10 %mol), $\text{H}_2\text{O}/\text{CPME}$, 16 h sous activation thermique à 100°C .

-la méthode C : méthode B en tube scellé.

Tableau 25. Extension de la réaction aux cétones aromatiques.



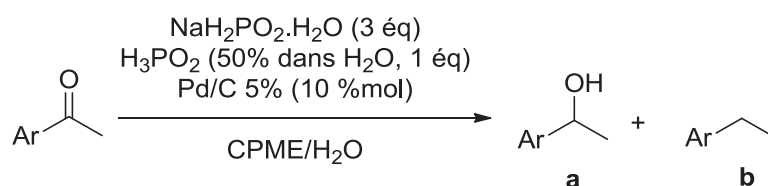
Entrée	Substrat	Produit	Méthode	Conv. (%)	Ratio a/b	Rdt. ^b (%)
1			A	>99	0/100	88
2			A	>99	0/100	83
3			A	>99	0/100	86
4			A	>99	0/100	95
5			A B C	0 67 >99	- 0/100 0/100	- N.I 72
6			A	>99	0/100	80
7			A	>99	0/100	90
8			A ^c B ^c C ^d	>99 >99 >99	- - 0/100	- - 67
9			A B	>99 >99	- 0/100	- 80
10			A	>99	0/100	N.I

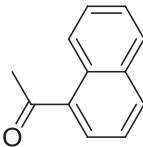
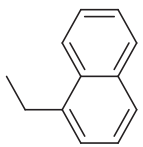
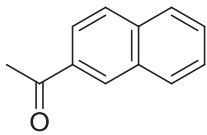
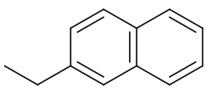
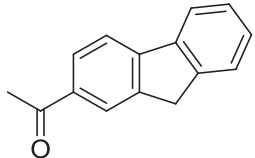
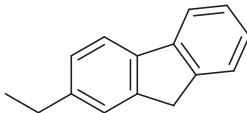
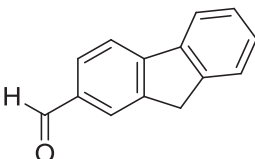
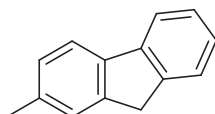
Méthode A: $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 éq)/ H_3PO_2 (1 éq), Pd/C 5% (10 %mol), $\text{H}_2\text{O}/\text{CPME}$, (●), 5 h; Méthode B: $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 éq)/ H_3PO_2 (1 éq), Pd/C 5% (10 %mol), $\text{H}_2\text{O}/\text{CPME}$ 100°C , 16 h. Méthode C: Méthode B en tube scellé. ^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés. ^[c] Mélange complexe. ^[d] Quantité de réducteur doublée.

6.2.2. *Extension aux cétones aromatiques polycycliques*

La réaction a été étendue à des cétones aromatiques polycycliques. Ainsi la 1-acétonaphtone **163** ne conduit qu'à une conversion de 83% avec une sélectivité de 66% en faveur de l'alcane **163b** (méthode A). Pour une sélectivité totale, la réaction est menée sous activation thermique pendant 16 heures (méthode B) et une conversion incomplète de 89% est observée dans ce cas (Tableau 26, entrée 1). Dans le cas de la 2-acétonaphtone **164**, la conversion est complète sous activation ultrasons ou thermique, mais la sélectivité envers l'alcane n'est totale qu'en conditions thermiques, l'activation ultrasons ayant conduit à une proportion importante de 41% en alcool (Tableau 26, entrée 2). Le 2-acétylfluorène **165** et l'aldéhyde correspondant **166**, sont désoxygénés efficacement sous activation thermique, menant à des conversions complètes et des sélectivités en alcane totale, la 2-acétylfluorène **165** ayant conduit à un mélange complexe sous activation ultrasons (Tableau 26, entrées 3 et 4). La différence de réactivité entre ces composés polycycliques et les acétophénone, peut s'expliquer par une gêne stérique plus importante ayant conduit à rendre la fonction cétone moins accessible aux sites actifs du catalyseur, ce qui a ralenti la réaction. L'utilisation de la méthode thermique plus longue a permis de contourner le problème et d'obtenir de bonnes conversions et sélectivités en alcanes.

Tableau 26. Extension de la réaction aux cétones aromatiques polycycliques.



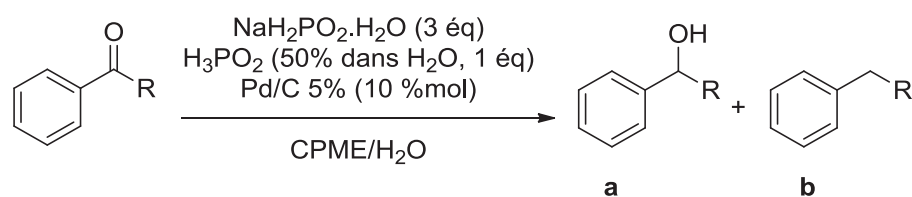
Entrée	Substrat	Produit	Méthode	Conv. (%)	Ratio a/b	Rdt. ^b (%)
1			A	83	34/66	N.I
			B	89	0/100	75
2			A	>99	41/59	N.I
			B	>99	0/100	90
3			A	75	-	-
			B	>99	0/100	91
4			B	>99	0/100	85

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

6.2.3. Extension aux cétones α -substituées

La réaction menée sur la benzophénone **167** conduit à une sélectivité totale en alcane, associée à une conversion complète sous activations thermique ou ultrasons (Tableau 27, entrée 1). La réaction sur le composé cétoester **168** aboutit à une sélectivité totale pour le méthylène, la conversion est complète mais le rendement est affecté par une hydrolyse partielle de l'ester (environ 45%) au cours de la réaction (Tableau 27, entrée 2). Par contre, la présence d'un groupement CF_3 en α de la cétone **169** entraîne une inversion de la sélectivité, qui est totale et en faveur de l'alcool **169a**. La présence du CF_3 vicinal fortement électro-attracteur, a pu empêcher le départ du groupement hydroxyle (Tableau 27, entrée 3). La réaction sur la *trans*-chalcone **77** conduit à la réduction non chimiosélective de la double liaison et de la cétone, mais une sélectivité complète en alcane **77b** avec un rendement de 92% est observée (Tableau 27, entrée 4).

Tableau 27. Extension de la réaction aux cétones aromatiques α -substituées.



Entrée	Substrat	Produit	Méthode	Conv. (%)	Ratio a/b	Rdt. ^b (%)
1			A	>99	0/100	77
			B	>99	0/100	83
2			B	>99	0/100	55
3			B	>99	100/0	79
4			B	>99	0/100	92

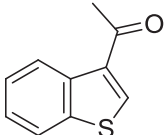
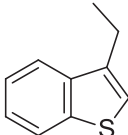
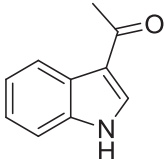
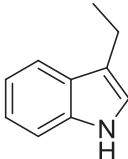
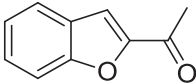
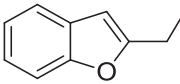
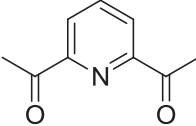
^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

6.2.4. Extension aux cétones hétérocycliques

La réaction a été étendue à des cétones hétéroaromatiques. La réaction menée sur le 3-acétylbenzo[*b*]thiophène **170** conduit à des conversions incomplètes quelque soit la méthode utilisée, mais la sélectivité est toujours en faveur de l'alcane **170b**. La méthode C, en tube scellé, permet d'obtenir l'alcane avec un rendement de 41% (Tableau 28, entrée 1). Le 3-acétylindole **171** est réduit avec une bonne sélectivité en alcane sous activations ultrasons ou thermique (respectivement méthodes A et B), mais les conversions sont incomplètes (Tableau 28, entrée 2). Ces 2 composés ont probablement empoisonné le catalyseur, les composés soufrés et azotés pouvant jouer le rôle de poison, ce qui explique les plus faibles conversions observées avec ces substrats. Le 2-acétylbenzo[*b*]furane **172** est désoxygéné en conditions thermiques avec une conversion complète, mais la sélectivité pour l'alcane **172b** n'est que de 75% (Tableau 28, entrée 3). La 2,5-diacétylpyridine **173** mise en réaction sous activations ultrasonique ou thermique aboutit à une transformation non chimiosélective, avec des réductions partielles du cycle aromatique et des fonctions cétones, conduisant à l'obtention

d'un mélange complexe de cétones, alcools et alcanes, sur un cycle aromatique ou aliphatique (Tableau 28, entrée 4).

Tableau 28. Extension de la réaction aux cétones hétéroaromatiques.

Entrée	Substrat	Produit	Méthode	Conv. ^b (%)	Ratio ^c a/b	Rdt. ^d (%)
1			A	16	24/76	N.I
			B	28	0/100	N.I
			C	50	0/100	41
2			A	83	5/95	60
			B	82	7/93	N.I
3			B	>99	25/75	62
4		-	A	-	-	-
			B	-	-	-

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Ratios mesurés par ¹H RMN. ^[d] Rendements isolés.

6.3. Limitations de la méthode

La réactivité sur les cétones aromatiques ayant été prouvée, les conditions optimisées ont été testées sur les cétones aliphatiques, mais aucune désoxygénation n'a pu être observée avec les différents substrats testés. Ainsi la 4-phénylbutan-2-one et son équivalent alcool n'ont donné aucune conversion, ni la 2-dodécanone, et finalement les deux cyclohexénones n'ont conduit à aucun produit de réduction ou de désoxygénation (Figure 10).

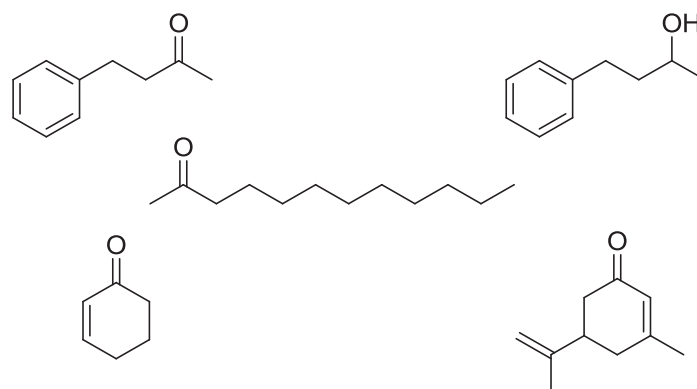


Figure 10. Substrats aliphatiques testés en réduction.

6.4. Réactions d'échange avec D₂O

Afin d'approfondir l'étude de la réaction, des expériences en présence de D₂O ont été menées. L'objectif premier était de voir comment les hydrogènes étaient transférés sur les substrats, la réduction à l'aide d'hypophosphite nécessitant une molécule d'eau. Des réactions d'échange entre les hypophosphites et le D₂O, et les équilibres céto-énoliques des cétones ont conduit à des composés portant un groupement éthyle complètement deutérié (Schéma 56). Cependant cela ne permet pas d'expliquer le mécanisme de la réduction. Les 3 hydrogènes du méthyle sont probablement échangés lors de l'équilibre céto-énolique avec les deutériums du D₂O. L'échange hydrogène-deutérium peut se faire directement entre l'hypophosphite et le D₂O, ou lors de l'insertion du palladium sur la liaison P-H (mais aussi une fois la réaction terminée car il est connu que le palladium peut « transférer » des deutériums du D₂O sur des alkyles).¹⁴⁸

Pour éviter toute contamination avec de l'eau non deutériée, du Pd/C sec a été utilisé ainsi que de l'hypophosphite de calcium (non hydraté). Les composés deutériés sont obtenus avec de bons rendements. Ce résultat inattendu est intéressant, car classiquement les *d*₅-éthylbenzènes sont synthétisés à partir des acétophénones correspondantes à l'aide de LiAlD₄ ou de D₂ en présence de Pd/C dans un solvant deutérié,¹⁴⁹ ces réactifs étant plus coûteux que D₂O.

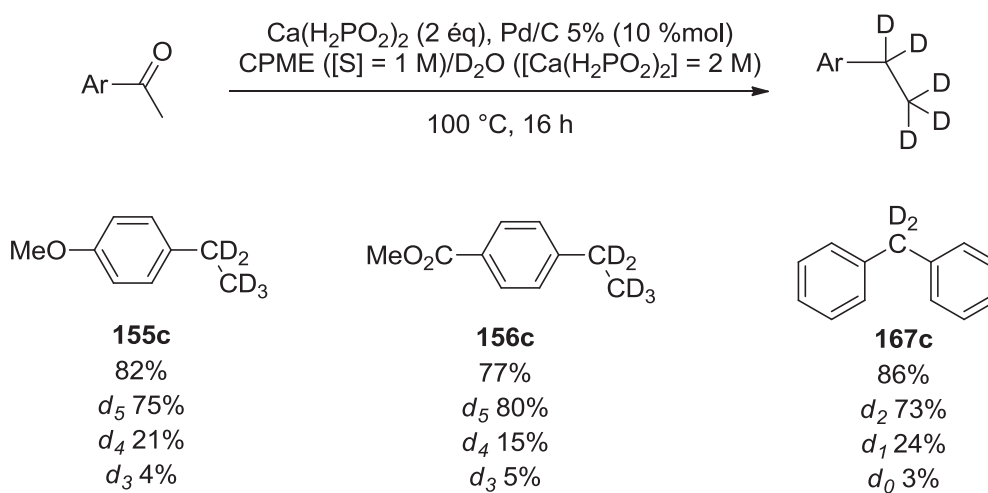


Schéma 56. Réactions de deutération.

¹⁴⁸ a) E. R. Bernstein, H.-S. Im, M. A. Young, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6059-6063. b) T. Kurita, F. Aoki, T. Mizumoto, T. Maejima, H. Esaki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3371-3379.

¹⁴⁹ a) K. Ofosu-Asante, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2939-2941. b) K. Ofosu-Asante, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3409-3410.

7. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité de l'hypophosphite vis-à-vis des nitro aliphatiques et aromatiques ainsi que des cétones aromatiques a été étudiée avec un système réducteur Pd/C/H₃PO₂/NaH₂PO₂.

Les optimisations menées ont permis de développer 2 systèmes catalytiques, l'un pour la réduction des nitro aromatiques et aliphatiques en amines et l'autre pour la désoxygénation des cétones aromatiques.

Des solvants non-hydrosolubles ont été utilisés : le 2-MeTHF pour la réduction des nitro, et le méthoxycyclopentane pour la désoxygénation des cétones. L'activation par les ultrasons a été employée avec ces 2 systèmes permettant d'améliorer le transfert de matière dans le milieu biphasique.

Le système de réduction des nitro a permis de réduire efficacement les composés aliphatiques et aromatiques avec respectivement 2,5 et 1 %mol de Pd/C, dans un système biphasique 2-MeTHF/H₂O. La réduction est chimiosélective vis-à-vis des esters, des acides carboxyliques, des nitriles, ainsi que des halogènes. Les réactions de déhalogénéation ont été observées mais l'utilisation de 0,1 et 0,25 %mol de Pd/C associé à un temps de réaction plus long permettent d'éviter ces réactions secondaires. La réduction de la 4-nitroacétophénone a conduit sélectivement à l'obtention de la 4-aminoacétophénone en présence de 2,5 %mol de Pd/C et au produit de désoxygénation la 4-éthylaniline avec 1 %mol de Pd/C. Ce résultat a conduit au développement d'une nouvelle méthode de désoxygénation des cétones aromatiques.

Deux systèmes commutatifs de réduction/désoxygénation des cétones aromatiques ont permis de réduire une large gamme de cétones non-activées (acétophénones), α -substituées ou hétéroaromatiques, en alcools (méthode développée par Carole Guyon) ou alcanes correspondants (Schéma 57), avec l'avantage d'avoir un champ d'application étendu contrairement aux exemples décrits dans la littérature qui se limitent principalement aux cétones activées.

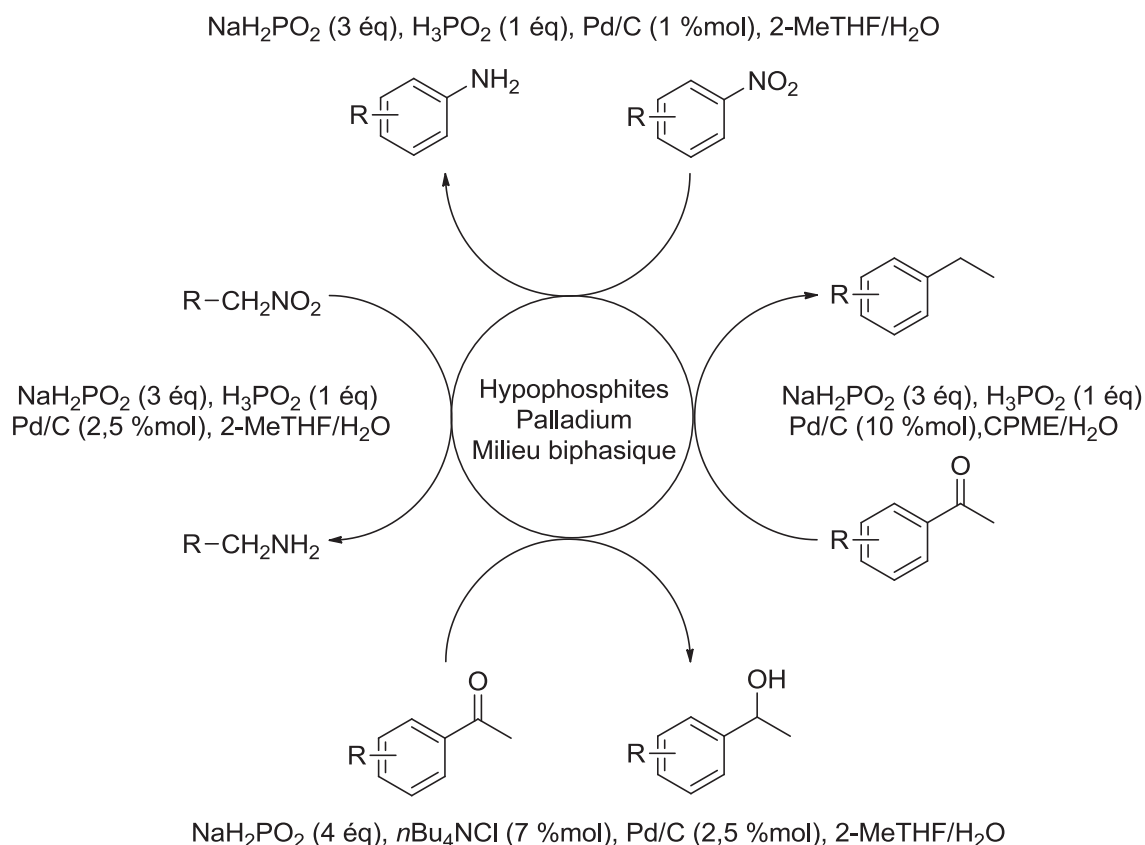


Schéma 57. Systèmes de réduction catalytiques utilisant les hypophosphites.

8. Experimental part

8.1. General procedures for reduction

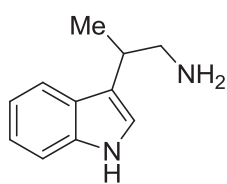
General procedure A

In a round bottom flask, to a solution of nitro-compound (1 mmol) and Pd/C 5 % wt (50% in water) (53 mg, 25 μmol , 2.5 mol%) in 2-MeTHF (1 mL) was added a mixture of sodium hypophosphite monohydrate (3 mmol), hypophosphorous acid 50% in water (1 mmol) in water (2 mL). The reaction mixture was sonicated during 7 hours. Reaction treatment was carried out by dilution in EtOAc (10 mL), washed with 1 M NaOH solution (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Only compound **112** was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure B (applied to aromatic nitro derivatives)

The sole changes lays in the load of catalyst with only Pd/C 5% wt (50% in water) (21 mg, 10 μmol , 1 mol%) and the shorter reaction time with sonication in 3 hours. No supplementary purification was necessary.

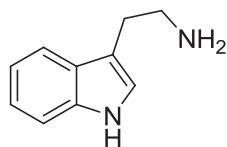
2-(1*H*-Indol-3-yl)propylamine (107):



$C_{11}H_{14}N_2$
174,24 g.mol⁻¹

Substrate: 3-(1-methyl-2-nitro-ethyl)-1*H*-indole **72**; Procedure A; Compound **107**: brown solid (173 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 1.27 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 2.65 (dd, 1 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 12.3 Hz, CH₂NH₂), 2.84 (dd, 1 H, *J* = 6.1 Hz, *J* = 12.3 Hz, CH₂NH₂), 2.95 (m, 1 H), 6.95 (t, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.04 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 7.08 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_{arom}), 7.33 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.54 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 10.78 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 18.7 (CH₃), 34.0 (CH), 48.6 (CH₂), 111.6 (CH_{arom}), 118.2 (CH_{arom}), 118.4 (C_q), 118.8 (CH_{arom}), 120.9 (CH_{arom}), 121.4 (CH_{arom}), 126.7 (C_q), 136.6 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₅N₂: 175.1230; found: 175.1234.

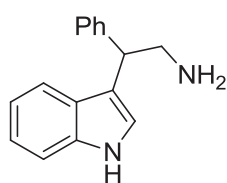
Tryptamine [61-54-1] (109):



$C_{10}H_{12}N_2$
160,21 g.mol⁻¹

Substrate: 3-(2-nitroethyl)indole **108**; Procedure A; Compound **109**: brown solid (151 mg, 94%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 1.65 (bs, 2H, NH₂), 2.76-2.90 (m, 4 H, 2 CH₂), 6.99 (td, 1 H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1 Hz, H_{arom}), 7.09 (td, 1 H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1 Hz, H_{arom}), 7.15 (s, 1 H, H_{arom}), 7.38 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.55 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 11.93 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 29.6 (CH₂), 42.8 (CH₂), 111.3 (CH), 112.6 (C_q), 118.1 (CH), 118.3 (CH), 120.8 (CH), 122.6 (CH), 127.4 (C_q), 136.3 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₃N₂: 161.1073; found: 161.1066.

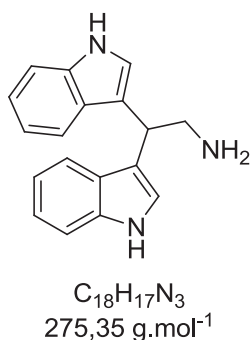
2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-ethylamine (87):



$C_{16}H_{16}N_2$
236,31 g.mol⁻¹

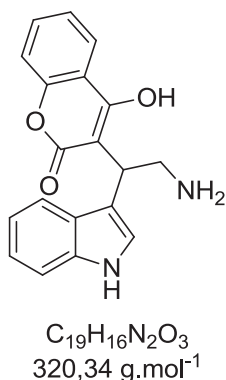
Substrate: 3-(2-nitro-1-phenylethyl)-1*H*-indole **71**; Procedure A; Compound **87**: brown solid (200 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.42 (m, 1 H, CH₂NH₂), 3.57 (m, 1 H, CH₂NH₂), 4.58 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, CH), 6.92 (td, 1 H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1 Hz, H_{arom}), 7.05 (td, 1 H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1 Hz, H_{arom}), 7.21 (t, 1 H, *J* = 7.1 Hz, H_{arom}), 7.29-7.46 (m, 3 H, H_{arom}), 7.38 (bs, 2 H, H_{arom}), 7.40 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, H_{arom}), 7.45 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, H_{arom}), 8.07 (bs, 2 H, NH₂), 10.15 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 40.2 (CH), 42.9 (CH₂), 111.5 (CH), 113.8 (C_q), 118.3 (CH), 118.5 (CH), 121.2 (CH), 122.6 (CH), 126.2 (C_q), 126.7 (CH), 127.8 (2 CH), 128.5 (2 CH), 136.4 (C_q), 141.6 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₇N₂: 237.1386; found: 237.1381.

2,2-Di(1*H*-indol-3-yl)ethanamine (110):



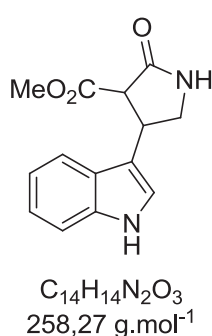
Substrate: 2,2-bis(3'-indolyl)nitroethane **70**; Procedure A; Compound **110**: brown solid (209 mg, 76%). ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 3.43 (d, 2 H, *J* = 7.4 Hz, CH₂NH₂), 4.63 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, CH), 6.89 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 7.02 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.07 (s, 2 H, H_{arom}), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.48 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 36.8 (CH), 46.0 (CH₂), 112.4 (2 CH), 116.5 (2 C_q), 119.7 (2 CH), 119.9 (2 CH), 122.5 (2 CH), 123.5 (2 CH), 128.0 (2 C_q), 138.4 (2 C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₈N₃: 276.1495; found: 276.1489.

3-(2-Amino-1-[1-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-hydroxy-2*H*-chromen-2-one (111):



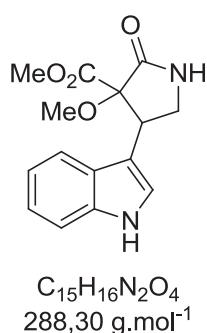
Substrate: 4- hydroxy-3-[1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-chromen-2-one **66**; Procedure A; Compound **111**: brown solid (272 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 3.36 (m, 1 H, CH), 3.76 (dd, 1 H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 12.2 Hz, CH), 5.12 (m, 1 H, CH), 6.95 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_{arom}), 7.02 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.13-7.19 (m, 3 H, H_{arom}), 7.26 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.40 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.65 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.96 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 32.8 (CH), 43.8 (CH₂), 101.6 (C_q), 112.3 (CH), 114.1 (C_q), 116.9 (CH), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 122.3 (CH), 123.5 (C_q), 124.0 (CH), 124.6 (CH), 125.8 (CH), 128.1 (C_q), 131.9 (CH), 138.1 (C_q), 154.7 (C_q), 168.9 (C_q), 176.1 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇N₂O₃: 321.1234; found: 321.1231.

Methyl 4-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylate (106):



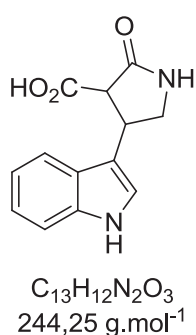
Substrate: 2-[1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-malonic acid dimethyl ester **66**; Procedure A; Compound **106**: brown solid (218 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.35 (masked, 1 H, CH), 3.59-3.63 (m + s, 4 H, CH+CH₃), 3.70 (dt, 1 H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, CH), 4.15 (dt, 1 H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 10.6 Hz, CH), 6.98 (dt, 1 H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, H_{arom}), 7.08 (dt, 1 H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, H_{arom}), 7.31 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_{arom}), 7.35 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.51 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 8.19 (s, 1 H, NH), 11.00 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 37.0 (CH), 46.3 (CH₂), 52.1 (CH₃), 55.0 (CH), 111.7 (CH), 113.1 (C_q), 118.4 (CH), 118.7 (CH), 121.3 (CH), 122.3 (CH), 126.2 (C_q), 136.5 (C_q), 170.8 (C_q), 171.6 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₄N₂O₃Na: 281.0897; found: 281.0897.

Methyl 4-(1*H*-indol-3-yl)-3-methoxy-2-oxopyrrolidine-3-carboxylate (**112**):



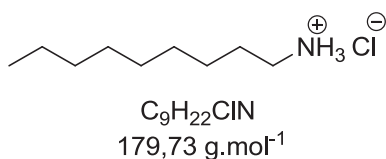
Substrate: 2-[1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitro-ethyl]-2-methoxymalonic acid dimethyl ester **55**; Procedure A; Purification: flash chromatography (EtOAc 100% to EtOAc /MeOH 9/1) Compound **112** : brown solid (179 mg, 62%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.42 (s, 3 H, CH₃), 3.74 (s, 3 H, CH₃), 3.80 (m, 2 H, CH₂), 4.23 (t, 1 H, *J* = 8.5 Hz, CH), 6.57 (bs, 1 H, NH), 7.05 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H_{arom}), 7.11-7.23 (m, 2 H, H_{arom}), 7.34 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.72 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 8.22 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 42.6 (CH), 43.9 (CH₂), 52.3 (CH₃), 54.6 (CH₃), 87.4 (C_q), 110.9 (C_q), 111.3 (CH), 119.7 (CH), 120.1 (CH), 122.0 (CH), , 122.7 (CH), 127.2 (C_q), 136.2 (C_q), 168.7 (C_q), 172.7 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₁₆N₂O₄Na: 311.1002; found: 311.0988.

4-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (**113**):



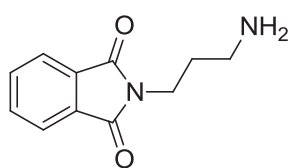
Substrate: 5-(1-(1*H*-indol-3-yl)-2-nitroethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione **58**; Procedure A; extraction with HCl 0.5 M; Compound **113**: clear brown solid (78 mg, 63%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.32 (masked, 1 H, CH), 3.47 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, CH), 3.67 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz, CH), 4.11 (apparent q, 2 H, *J* = 9.6 Hz, CH), 6.97 (t, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.08 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.28 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz, H_{arom}), 7.35 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.54 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 8.10 (s, 1 H, NH), 10.97 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 37.0 (CH), 46.4 (CH₂), 55.4 (CH), 111.8 (CH_{arom}), 113.7 (C_q), 118.7 (CH_{arom}), 118.8 (CH_{arom}), 121.4 (CH_{arom}), 122.3 (CH_{arom}), 126.3 (C_q), 136.6 (C_q), 171.7 (C_q), 172.4 (C_q). HRMS-ESI: *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₂N₂O₃Na: 267.0740; found: 267.0739.

1-Nonylamine hydrochloride [2016-39-9] (**115**):



Substrate: 1-nitrononane **114**; Procedure A; Purification: the organic layer was treated with Et₂O/HCl 2 M (0.8 ml) Compound **115**: hydrochloride salt, white solid (112 mg, 68%). ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.25-1.35 (m, 12 H, 6 CH₂), 1.66 (m, 2 H, CH₂), 2.93 (t, 2 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂NH₃⁺). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-*d*₄) δ (ppm) = 14.4 (CH₃), 23.7 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 33.0 (CH₂), 40.8 (CH₂). HRMS-ESI: *m/z* [M]⁺ calcd for C₉H₂₂N: 144.1747 ; found: 144.1742.

2-(3-Aminopropyl)isoindoline-1,3-dione (117):

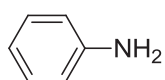


$C_{11}H_{12}N_2O_2$
204,22 g.mol⁻¹

Substrate: 2-(3-nitropropyl)isoindoline-1,3-dione **116**; Procedure A; Compound **117**: brown oil (200 mg, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 1.84 (quint, 2 H, *J* = 6.0 Hz, CH₂), 3.58 (t, 2 H, *J* = 5.8 Hz, CH₂), 3.80 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz, CH₂), 7.73 (dd, 2 H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, H_{arom}), 7.84 (dd, 2 H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 31.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 59.1 (CH₂), 123.5 (2 CH), 132.1 (2 C_q), 134.3 (2 CH), 169.1 (2 C_q).

HRMS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₃N₂O₂: 205.0964; found: 205.0972.

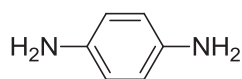
Aniline [62-53-3] (118):



C_6H_7N
93,13 g.mol⁻¹

Substrate: nitrobenzene **100**; Procedure B; Compound **118**: colorless oil (80 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.41 (bs, 2 H, NH₂), 6.69 (dd, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, H_{arom}), 6.74-6.79 (m, 1 H, H_{arom}), 7.14-7.18 (m, 2 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 114.9 (2 CH), 118.2 (CH), 129.1 (2 CH), 146.4 (C_q). MS (ESI) *m/z* 94.1 [M+H]⁺.

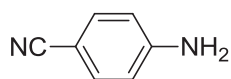
1,4-Phenylenediamine [106-50-3] (120):



$C_6H_8N_2$
108,14 g.mol⁻¹

Substrate: 1,4-dinitrobenzene **119**; Procedure B; Compound **13**: brown solid (107 mg, 99%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.32 (bs, 4 H, NH₂), 6.57 (s, 4 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 116.8 (4 CH), 138.7 (2 C_q). MS (ESI) *m/z* 109.1 [M+H]⁺, 141.0 [M+Na]⁺.

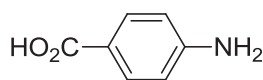
4-Aminobenzonitrile [873-74-5] (122):



$C_7H_6N_2$
118,14 g.mol⁻¹

Substrate: 4-nitrobenzonitrile **121**; Procedure B; Compound **14**: pink solid (116 mg, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.20 (bs, 2 H, NH₂), 6.64 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}), 7.41 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 100.1 (C_q), 114.5 (2 CH), 120.3 (C_q), 133.8 (2 CH), 150.6 (C_q). MS (ESI) *m/z* 119.1 [M+H]⁺.

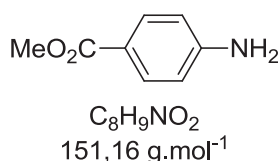
4-Aminobenzoic acid [150-13-0] (124):



$C_7H_7NO_2$
137,14 g.mol⁻¹

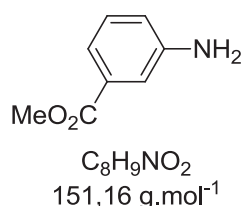
Substrate: 4-nitrobenzoic acid **123**; Procedure B; Compound **124**: brown solid (99 mg, 72%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 5.87 (bs, 2 H, NH₂), 6.54 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 7.61 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 11.95 (bs, 1 H, CO₂H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 112.6 (2 CH), 117.1 (C_q), 131.4 (2 CH), 153.2 (C_q), 167.7 (C_q). MS (ESI) *m/z* 279.1 [dimer+Na]⁺.

Methyl 4-aminobenzoate [18469-52-8] (126):



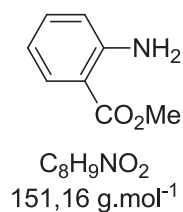
Substrate: methyl 4-nitrobenzoate **125**; Procedure B; Compound **126**: brown oil (142 mg, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.84 (s, 3 H, CH₃), 4.04 (bs, 2 H, NH₂), 6.64 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom}), 7.85 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 51.7 (CH₃), 113.8 (2 CH), 119.6 (C_q), 131.7 (2 CH), 151.0 (C_q), 167.3 (C_q). MS (ESI) *m/z* 152.1 [M+H]⁺.

Methyl 3-aminobenzoate [4518-10-9] (128):



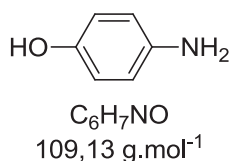
Substrate: methyl 3-nitrobenzoate **127**; Procedure B; Compound **128**: brown oil (137 mg, 91%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.65 (bs, 2 H, NH₂), 3.87 (s, 3 H, CH₃), 6.83 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.19 (t, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.34 (s, 1 H, H_{arom}), 7.40 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 52.1 (CH₃), 115.8 (CH), 119.5 (CH), 119.7 (CH), 129.3 (CH), 131.1 (C_q), 146.6 (C_q), 167.4 (C_q). MS (ESI) *m/z* 152.1 [M+H]⁺.

Methyl 2-aminobenzoate [134-20-3] (130):



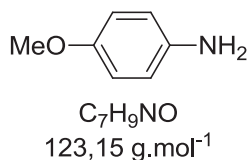
Substrate: methyl 2-nitrobenzoate **129**; Procedure B; Compound **130**: brown oil (148 mg, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.77 (s, 3 H, CH₃), 5.56 (bs, 2 H, NH₂), 6.52-6.57 (m, 2 H, H_{arom}), 7.16 (td, 1 H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, H_{arom}), 7.76 (dd, 1 H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 51.5 (CH₃), 110.8 (C_q), 116.3 (CH), 116.7 (CH), 131.3 (CH), 134.1 (CH), 150.5 (C_q), 168.6 (C_q). MS (ESI) *m/z* 151.9 [M+H]⁺.

4-Aminophenol [123-30-8] (101):



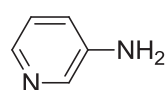
Substrate: 4-nitrophenol **131**; Procedure B; Compound **101**: brown solid (100 mg, 92%) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 4.37 (bs, 2 H, NH₂), 6.44 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 6.51 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 8.39 (bs, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 115.4 (2 CH), 115.7 (2 CH), 140.7 (C_q), 148.4 (C_q). MS (ESI) *m/z* 110.1 [M+H]⁺.

4-Methoxyaniline [104-94-9] (91):



Substrate: 4-nitroanisole **90**; Procedure B; Compound **91**: white solid (117 mg, 95%) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.42 (bs, 2 H, NH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 6.62-6.68 (m, 2 H, H_{arom}), 6.73-6.78 (m, 2 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.8 (OCH₃), 114.9 (2 CH), 116.5 (2 CH), 140.0 (C_q), 152.9 (C_q). MS (ESI) *m/z* 124.1 [M+H]⁺.

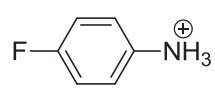
3-Aminopyridine [462-08-8] (133):



$C_5H_6N_2$
94,11 g.mol⁻¹

Substrate: 3-nitropyridine **132**; Procedure B; Compound **133**: white solid (80 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.74 (bs, 2 H, NH₂), 6.92 (dd, 1 H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, H_{arom}), 7.03 (dd, 1 H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 3.8 Hz, H_{arom}), 7.97 (d, 1 H, *J* = 3.8 Hz, H_{arom}) 8.05 (d, 1 H, *J* = 1.1 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 121.5 (CH), 123.8 (CH), 137.4 (CH), 139.9 (CH), 142.7 (C_q). MS (ESI) *m/z* 95.1 [M+H]⁺.

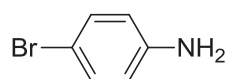
4-Fluoroaniline hydrochloride [2146-07-8] (135):



C_6H_7ClFN
147,58 g.mF

Substrate: 4-fluoronitrobenzene **134**; Procedure B; Purification: the organic layer was treated with Et₂O/HCl 2 M (0.6 ml) Compound **23**: hydrochloride salt, white solid (128 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, MeOD-*d*₄ + D₂O) δ (ppm) = 7.25 (dd, 2 H, *J* = 8.9 Hz, *J*_{H,F} = 8.5 Hz, H_{arom}), 7.46 (ddd, 2 H, *J* = 8.9 Hz, *J*_{H,F} = 4.5 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-*d*₄ + D₂O) δ (ppm) = 117.9 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4 Hz, 2 CH), 126.3 (d, ³*J*_{C-F} = 8.7 Hz, 2 CH), 127.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz, C_q), 163.6 (d, ¹*J*_{C-F} = 245 Hz, C_q). MS (ESI) *m/z* 112.1 [M+H]⁺.

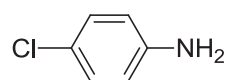
4-Bromoaniline [106-40-1] (139):



C_6H_6BrN
172,02 g.mol⁻¹

Substrate: 4-bromonitrobenzene **138**; Procedure B (Pd/C 5% wt; 0.1%); Compound **139**: white solid (180 mg, 52%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 5.24 (bs, 2 H, NH₂), 6.59 (dt, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 7.12 (dt, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 106.0 (C_q), 115.7 (2 CH), 131.3 (2 CH), 148.1 (C_q). MS (ESI) *m/z* 172.1 [M+Cl]⁺.

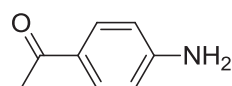
4-Chloroaniline [106-47-8] (141):



C_6H_6ClN
127,57 g.mol⁻¹

Substrate: 4-chloronitrobenzene **140**; Procedure B (Pd/C 5% wt; 0.1%); Compound **141**: yellow solid (600 mg, 94%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.66 (bs, 2 H, NH₂), 6.59 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 7.12 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 116.3 (2 CH), 123.0 (C_q), 129.1 (2 CH), 145.0 (C_q). MS (ESI) *m/z* 128.1 [M+H]⁺.

4-Aminoacetophenone [99-92-3] (145):



C_8H_9NO
135,16 g.mol⁻¹

Substrate: 4-nitroacetophenone **144**; Procedure A; Compound **145**: white solid (120 mg, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.50 (s, 3 H, CH₃), 4.11 (bs, 2 H, NH₂), 6.63 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}), 7.78 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 26.2 (CH₃), 113.8 (2 CH), 127.9 (C_q), 130.9 (2 CH), 151.3 (C_q), 196.6 (C_q). MS (ESI) *m/z* 136.1 [M+H]⁺, 157.9 [M+Na]⁺.

8.2. General procedures for deoxygenation

General procedure A

In a round bottom flask, to a solution of ketone (1 mmol) and Pd/C 5 % wt (50% in water) (212 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) in CPME (1 mL) was added a mixture of sodium hypophosphite monohydrate (3 mmol), hypophosphorous acid 50% in water (1 mmol) in water (2 mL). The reaction mixture was sonicated between 2 and 5 hours. After dilution in CH₂Cl₂ (10 mL), water (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel can be necessary.

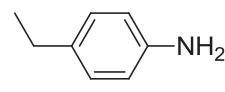
General procedure B

The same procedure was followed replacing the sonochemical activation (5 hours) by a thermic activation at 100°C during 16 hours.

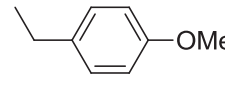
General procedure C

Procedure B in sealed tube.

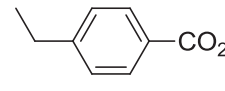
4-Ethylaniline [589-16-2] (145b):


C₈H₁₁N
121,18 g.mol⁻¹
Substrate: 4-aminoacetophenone **145**; Procedure B; reaction time: 4 h; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **145b**: brown liquid (105 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 2.57 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 3.51 (bs, 2H, NH₂), 6.66 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.02 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.0 (CH₃), 28.1 (CH₂), 115.3 (2 CH), 128.7 (2 CH), 134.5 (C_q), 144.1 (C_q).

1-Ethyl-4-methoxybenzene [1515-95-3] (155b):

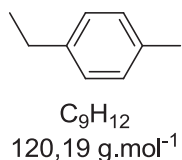

C₉H₁₂O
136,19 g.mol⁻¹
Substrate: 4-methoxyacetophenone **155**; Procedure B; reaction time: 2 h; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **155b**: colorless liquid (121 mg, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 2.66 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.89 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_{arom}), 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.0 (CH₃), 28.1 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 113.8 (2 CH), 128.8 (2 CH), 136.5 (C_q), 157.7 (C_q).

Methyl 4-ethylbenzoate [7364-20-7] (156b):


C₁₀H₁₂O₂
164,20 g.mol⁻¹
Substrate: methyl 4-acetylbenzoate **156**; Procedure B; reaction time: 5 h; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **156b**: colorless liquid (131 mg, 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.24 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 2.68 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_{arom}), 7.95 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR

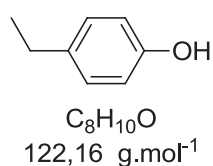
(75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.3 (CH₃), 29.0 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 127.7 (C_q), 127.9 (2 CH), 129.8 (2 CH), 149.8 (C_q), 167.2 (C_q).

1-Ethyl-4-methylbenzene [622-96-8] (157b):



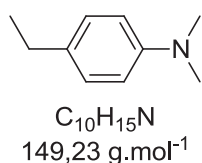
Substrate: 4-methylacetophenone **157**; Procedure B; reaction time 5 h; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **157b**: GC yield with internal standard: dodecane (83%). GC: ZB-5-MS (30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25 μ m), H₂ (40 mL/min), N₂ (400 mL/min), injection temperature: 250°C, detection temperature: 280°C, column temperature: 70-280°C at 15°C/min, retention time: 4.80 min.

4-Ethylphenol [123-07-9] (158b):



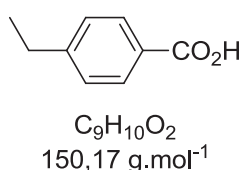
Substrate: 4-hydroxyacetophenone **158**; Procedure B; reaction time: 1.5 h; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **158b**: brown solid (116 mg, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.22 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 2.59 (q, 2 H, J = 7.5 Hz, CH₂), 5.17 (bs, 1 H, OH), 6.77 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.08 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 16.0 (CH₃), 28.1 (CH₂), 115.3 (2 CH), 129.0 (2 CH), 136.7 (C_q), 153.4 (C_q).

4-Ethyl-*N,N*-dimethylaniline [4150-37-2] (159b):



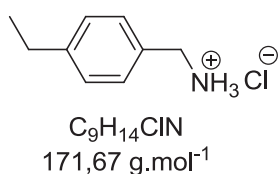
Substrate: 4-*N,N*-dimethylaminoacetophenone **159**; Procedure C in sealed tube; time: 16 h, conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; purification: flash chromatography (pentane 100%); Compound **159b**: clear liquid (107 mg, 72%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 1.12 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 2.47 (q, 2 H, J = 7.5 Hz, CH₂), 2.83 (s, 6 H, CH₃), 6.65 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, H_{arom}), 7.01 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 16.1 (CH₃), 27.2 (CH₂), 40.5 (2 CH₃), 112.8 (2 CH), 128.1 (2 CH), 131.5 (C_q), 148.8 (C_q).

4-Ethylbenzoic acid [619-64-7] (160b):



Substrate: 4-acetylbenzoic acid **160**; Procedure B; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **160b**: white solid (135 mg, 90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.27 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 2.73 (q, 2 H, J = 7.5 Hz, CH₂), 7.30 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_{arom}), 8.03 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 15.3 (CH₃), 29.2 (CH₂), 127.0 (C_q), 128.2 (2 CH), 130.5 (2 CH), 151.0 (C_q), 172.6 (C_q).

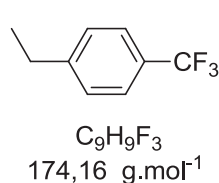
4-Ethylbenzylammonium chloride (161b):



Substrate: 4-acetylbenzonitrile **161**; Procedure C in sealed tube with NaH₂PO₂ (6 equiv) and H₃PO₂ (2 equiv); time: 16 h, conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; purification: precipitation with HCl (2 M) in Et₂O (2 mL); Compound **161b**: white solid (111 mg, 65%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ (ppm) = 1.22 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₃), 2.66

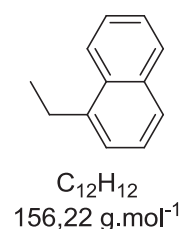
(q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 4.09 (s, 2 H, CH_2), 5.02 (br s, 3 H, NH_3^+), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ (ppm) = 16.1 (CH_3), 29.5 (CH_2), 44.1 (CH_2), 129.6 (2 CH), 130.2 (2 CH), 131.7 (C_q), 146.7 (C_q).

1-Ethyl-4-trifluoromethylbenzene [27190-69-8] (162b):



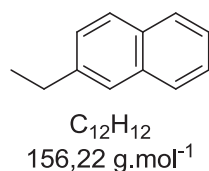
Substrate: 4-(trifluoromethyl)acetophenone **162**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b 0/100; Compound **162b**: pale yellow oil (139 mg, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.18 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 2.62 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.4 (CH_3), 28.9 (CH_2), 124.6 (q, $J = 280$ Hz, CF_3), 125.3 (q, $J = 4.4$ Hz, 2 CH), 128.2 (q, $J = 31.4$ Hz, C_q), 128.3 (2 CH), 148.4 (C_q). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -62.74 (CF_3).

1-Ethyl-naphthalene [1127-76-0] (163b):



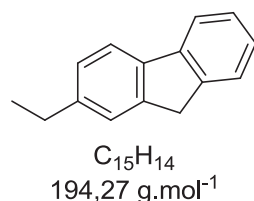
Substrate: 1-acetonaphthone **163**; Procedure C; conversion: 89%; ratio a/b: 0/100; purification: flash chromatography (pentane 100%); Compound **163b**: clear liquid (117 mg, 75%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.24 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.96 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 7.18-7.36 (m, 4 H, H_{arom}), 7.56 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.70 (m, 1 H, H_{arom}), 7.92 (m, 1 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.2 (CH_3), 26.0 (CH_2), 123.8 (CH), 125.0 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (2 CH), 126.5 (CH), 128.9 (CH), 131.9 (C_q), 134.0 (C_q), 140.4 (C_q).

2-Ethyl-naphthalene [939-27-5] (164b):



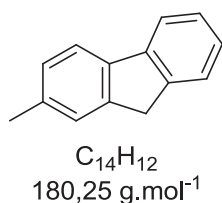
Substrate: 2-acetonaphthone **164**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **164b**: liquid (141 mg, 90%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.20 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.67 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 7.21 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, H_{arom}), 7.24-7.32 (m, 2 H, H_{arom}), 7.49 (s, 1 H, H_{arom}), 7.61-7.68 (m, 3 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 15.7 (CH_3), 29.2 (CH_2), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 132.1 (C_q), 133.8 (C_q), 141.9 (C_q).

2-Ethyl-9H-fluorene [1207-16-5] (165b):



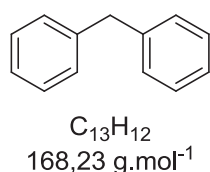
Substrate: 1-(9H-fluoren-3-yl)ethanone **165**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **165b**: yellow solid (176 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.27 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 2.70 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 3.83 (s, 2 H, CH_2), 7.17 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 7.24 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 7.33 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H_{arom}), 7.35 (s, 1 H, H_{arom}), 7.48 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 7.66 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 7.72 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 16.1 (CH_3), 29.2 (CH_2), 36.9 (CH_2), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 124.6 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 139.5 (C_q), 141.9 (C_q), 143.2 (C_q), 143.3 (C_q), 143.6 (C_q).

2-Methyl-9H-fluorene [2523-39-9] (166b):



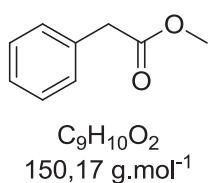
Substrate: 9H-fluorene-2-carbaldehyde **166**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **166b**: yellow solid (153 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.54 (s, 3 H, CH₃), 3.94 (s, 2 H, CH₂), 7.29 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.36-7.50 (m, 3 H, H_{arom}), 7.62 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, H_{arom}), 7.77 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.85 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 21.7 (CH₃), 36.8 (CH₂), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (CH), 136.6 (C_q), 139.2 (C_q), 141.9 (C_q), 143.2 (C_q), 143.6 (C_q).

Diphenylmethane [101-81-5] (167b):



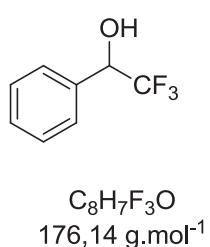
Substrate: benzophenone **167**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b: 0/100; Compound **167b**: white solid (139 mg, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.04 (s, 2 H, CH₂), 7.23-7.27 (m, 6 H, H_{arom}), 7.31-7.37 (m, 4 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 42.1 (CH₂), 126.2 (2 CH), 128.6 (4 CH), 129.1 (4 CH), 141.2 (2 C_q).

Methyl 2-phenylacetate [101-41-7] (168b):



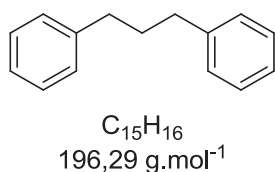
Substrate: methyl 2-oxo-2-phenylacetate **168**; Procedure C; conversion: >99%; ratio a/b 0/100; Compound **168b**: grey solid (83 mg, 55%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.66 (s, 2 H, CH₂), 3.71 (s, 3 H, CH₃), 7.26-7.38 (m, 5 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 41.3 (CH₂), 52.1 (CH₃), 127.2 (CH), 128.7 (2 CH), 129.4 (2 CH), 134.1 (C_q), 172.1 (C_q).

2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol [340-04-5] (169a):



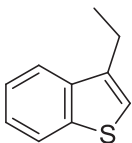
Substrate: 2,2,2-trifluoro acetophenone **169**; Procedure A; reaction time: 3 h; conversion: >99%; ratio a/b: 100/0; Compound **169a**: oil (138 mg, 79%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.63 (br. s, 1 H, OH), 5.03 (q, 1 H, *J* = 6.8 Hz, CH-OH), 7.40-7.49 (m, 5 H, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 72.8 (q, *J* = 32 Hz, CH), 124.4 (q, *J* = 282 Hz, CF₃), 127.6 (CH), 128.7 (2 CH), 129.6 (2 CH), 134.2 (C_q).

1,2-Diphenylethane [1081-75-0] (77b):



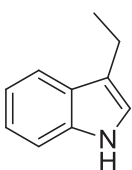
Substrate: *trans* chalcone **77**; Procedure B; conversion 100%; ratio a/b 0/100; Compound **77b**: (167 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.88-1.98 (m, 2 H, CH₂), 2.62 (t, 4 H, *J* = 7.5 Hz, CH₂Ph), 7.12-7.17 (m, 6 H, H_{arom}), 7.25 (t, 4 H, *J* = 7.1 Hz, H_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 33.1 (CH₂), 35.5 (2 CH₂), 125.9 (2 CH), 128.4 (4 CH), 128.6 (4 CH), 142.4 (2 C_q).

3-Ethylbenzo[*b*]thiophene [31283-14-4] (170b):


 $C_{10}H_{10}S$
 $162,25 \text{ g.mol}^{-1}$

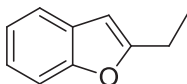
Substrate: 3-acetylbenzo[*b*]thiophene **170**; Procedure B in sealed tube; conversion: 50%; ratio a/b: 0/100; purification: flash chromatography (pentane 100%); Compound **170b**: white solid (67 mg, 41%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.41 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.90 (qd, 2 H, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 7.11 (s, 1 H, H_{arom}), 7.34-7.44 (m, 2 H, H_{arom}), 7.78 (dd, 1 H, $J = 1.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H_{arom}), 7.88 (dd, 1 H, $J = 1.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.5 (CH_3), 21.8 (CH_2), 120.3 (CH), 121.8 (CH), 123.0 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 138.8 (C_q), 139.1 (C_q), 140.7 (C_q).

3-Ethylindole [1484-19-1] (171b):


 $C_{10}H_{11}N$
 $145,20 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrate: 3-acetylindole **171**; Procedure B; reaction time: 5 h; conversion: 83%; ratio a/b: 5/95; purification: flash chromatography (pentane/ CH_2Cl_2 9/1); Compound **171b**: white solid (87 mg, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.31 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.76 (qd, 2 H, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 6.88 (t, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H_{arom}), 7.09 (td, 1 H, $J = 7.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 7.16 (td, 1 H, $J = 7.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 7.27 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 7.59 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H_{arom}), 7.70 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.6 (CH_3), 18.5 (CH_2), 111.2 (CH), 118.9 (C_q), 119.1 (CH), 119.2 (CH), 120.6 (CH), 122.0 (CH), 127.5 (C_q), 136.5 (C_q).

2-Ethylbenzo[*b*]furan [3131-63-3] (172b):

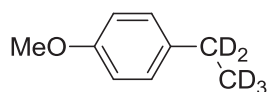

 $C_{10}H_{10}O$
 $146,19 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrate: 2-acetylbenzo[*b*]furan **172**; Procedure B; conversion: >99%; ratio a/b: 25/75; purification: flash chromatography (pentane 100%); Compound **172b**: white solid (92 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.34 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 2.80 (qd, 2 H, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 6.37 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H_{arom}), 7.17 (td, 1 H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, H_{arom}), 7.20 (td, 1 H, $J = 1.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, H_{arom}), 7.41 (m, 1 H, H_{arom}), 7.48 (m, 1 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.0 (CH_3), 21.9 (CH_2), 101.1 (CH), 110.8 (CH), 120.3 (CH), 122.5 (CH), 123.2 (CH), 129.1 (C_q), 154.8 (C_q), 161.1 (C_q).

General procedure for deuteration

In a round bottom flask, to a solution of ketone (1 mmol) and dry Pd/C 5 % (212 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) in CPME (1 mL) was added a mixture of anhydrous calcium hypophosphite (2 mmol) in D_2O (2 mL). The reaction mixture was heated at 100°C during 16 hours. After dilution in CH_2Cl_2 (10 mL), water (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated.

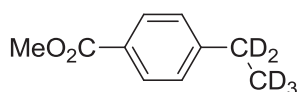
1-Ethyl-*d*₅-4-methoxybenzene (**155c**):



$C_9H_7D_5O$
 $141,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrate: 4-methoxyacetophenone **155**; procedure for deuteration; reaction time: 16 h; conversion: >99%; Compound **155c**: white solid (116 mg, 82%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 6.86 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, H_{arom}), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 15.0 (sept, $J = 18.9$ Hz, CD_3), 28.1 (quint, $J = 21.7$ Hz, CD_2), 55.4 (OCH_3), 113.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 136.4 (C_q), 157.7 (C_q). MS (QTOF) m/z $[M]^+$ 141.1 (5 2H , 75%), 140.1 (4 2H , 21%), 139.1 (3 2H , 4%).

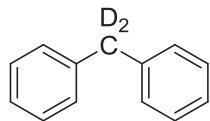
Methyl 1-ethyl-*d*₅-4-benzoate (**156c**):



$C_{10}H_7D_5O_2$
 $169,23 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrate: methyl 4-acetylbenzoate **156**; procedure for deuteration; reaction time: 16 h; conversion: >99%; Compound **156c**: white solid (131 mg, 77%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, H_{arom}), 7.95 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 14.5 (sept, $J = 19.9$ Hz, CD_3), 28.0 (quint, $J = 20.9$ Hz, CD_2), 51.9 (OCH_3), 127.7 (C_q), 127.9 (2 CH), 129.7 (2 CH), 149.7 (C_q), 167.2 (C_q). MS (QTOF) m/z $[M]^+$ 169.2 (5 2H , 80%), 168.2 (4 2H , 15%), 167.2 (3 2H , 5%).

Diphenylmethane-*d*₂ [3947-98-6] (**167c**):



$C_{13}H_{10}D_2$
 $170,25 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrate: benzophenone **167**; procedure for deuteration; reaction time: 16 h; conversion: >99%; Compound **167c**: white solid (146 mg, 86%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.13-7.17 (m, 6 H, H_{arom}), 7.21-7.25 (m, 4 H, H_{arom}). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 41.3 (quint, $J = 19.3$ Hz, CD_2), 126.2 (2 CH), 128.6 (4 CH), 129.1 (2 CH), 141.1 (2 C_q). MS (QTOF) m/z $[M]^+$ 170.1 (2 2H , 73%), 169.1 (1 2H , 24%), 168.1 (0 2H , 3%).

CHAPITRE 3

VERS LA SYNTHÈSE DE TETRAHYDRO- β -CARBOLINES

1. Positionnement du projet	119
2. Bibliographie sur la réaction de Pictet-Spengler	119
2.1. Généralités	119
2.2. Synthèse de spiro tétrahydro- β -carbolines	122
3. Résultats et discussion	126
3.1. Optimisation de la méthodologie de synthèse des spiro tétrahydro- β -carbolines	126
3.2. Extension de la méthodologie de la réaction de Pictet-Spengler.....	127
3.3. Réactions de Sandmeyer.....	129
3.4. Proposition de fonctionnalisation directe du motif isatine	130
4. Bibliographie sur le motif isatine.....	130
4.1. Les synthèses classiques des isatines.....	131
4.2. Les différentes voies de fonctionnalisation de la position 5.....	132
4.2.1. Les substitutions électrophiles aromatiques.....	132
4.2.2. Les réactions pallado-catalysées sur des dérivés 5-halogénoisatines.....	133
4.2.3. Réactions via les sels de diazonium d'isatines.....	134
5. Résultats et discussion	135
5.1. Faisabilité de la réaction de diazotation	135
5.1. Substitutions du motif 5-aminoisatine par les réactions de Sandmeyer	137
5.2. Optimisation et application de la réaction de Heck-Matsuda.....	139
5.3. Bilan sur la synthèse des isatines.....	145
6. Synthèse de nouvelles familles de spiro tétrahydro- β -carbolines.....	145
6.1. Réactions à partir de différentes tryptamines non naturelles.....	145
6.2. Résultats des tests biologiques	148
7. Conclusion	148
8. Experimental part.....	149
8.1. General procedure for the Pictet-Spengler reaction	149
8.2. General procedure for substitution of isatins.....	155

1. Positionnement du projet

Dans ce chapitre, la condensation de tryptamines non-naturelles et d'isatines conduira à des spiro tétrahydro- β -carbolines (spiroTHBC) inédites par réaction de Pictet-Spengler (Schéma 58). Cette transformation est très intéressante car elle crée plusieurs liaisons (liaisons carbone-azote puis carbone-carbone), et permet de synthétiser des structures difficilement accessibles par d'autres voies. Cette réaction a fait l'objet de nombreuses études, mais peu de publications décrivent la réactivité entre tryptamines et isatines. Un des objectifs de ce chapitre est de trouver la meilleure méthode pour obtenir les spiro tétrahydro- β -carbolines potentiellement anti-paludiques. Dans un second temps, la substitution directe de la 5-aminoisatine **15** sera étudiée pour accéder à une plus large diversité fonctionnelle, indispensable pour l'accès à une grande variété de nouvelles spiro tétrahydro- β -carbolines.

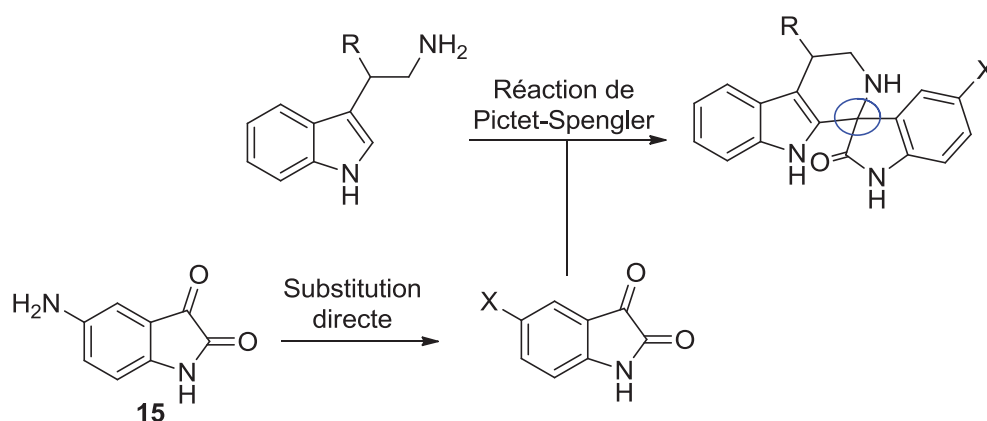


Schéma 58. Stratégie d'obtention des spiroTHBC.

2. Bibliographie sur la réaction de Pictet-Spengler

2.1. Généralités

La réaction de Pictet-Spengler est une des méthodes les plus employées pour la synthèse de tétrahydro- β -isoquinoléines (THBQ) et de tétrahydro- β -carbolines (THBC)¹⁵⁰ à partir d'une β -éthylamine aromatique (ou d'une tryptamine dans le cas des tétrahydro- β -carbolines) et d'un composé carbonylé. Elle tient son nom de A. Pictet et T. Spengler qui en 1911 ont décrit la synthèse de la tétrahydro- β -isoquinoléine **175** par réaction de la β -phényléthylamine **174** sur le diméthoxyméthane en milieu acide (Schéma 59).¹⁵¹ La première

¹⁵⁰ a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842. b) S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532-547. c) K. Pulka, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, 13, 669-684.

¹⁵¹ A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.

synthèse de THBC **176** a été décrite par G. Tatsui en 1928, à partir de la tryptamine **109** en présence d'acétaldéhyde dans l'acide sulfurique (Schéma 59).¹⁵²

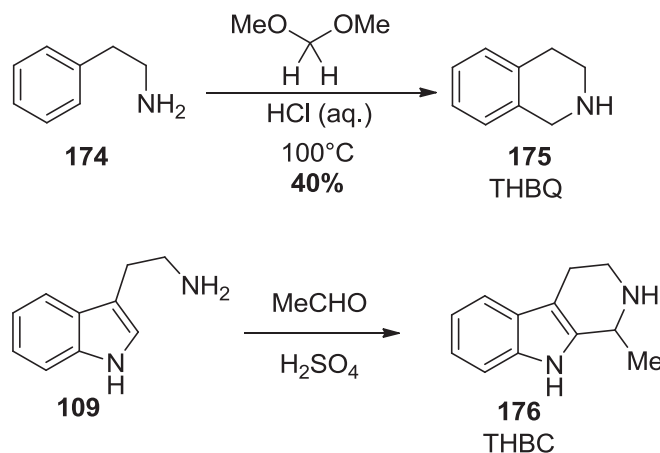


Schéma 59. Premières réactions de Pictet-Spengler.

Dans le mécanisme classique, l'amine et le carbonyle se condensent sous forme d'imine. Puis par réaction acido-basique un iminium est obtenu à partir de l'imine correspondante, ce qui entraîne une cyclisation de type substitution électrophile aromatique (Schéma 60).^{150a} L'efficacité de la réaction de Pictet-Spengler dépend donc de la densité électronique du noyau aromatique. Dans le cas des indoles, composés riches en électrons, la position 2 est nucléophile, et la cyclisation peut s'effectuer facilement. Tandis que pour la synthèse des tétrahydro-β-isoquinoléines (THBQ), qui se fait à partir de noyaux aromatiques pauvres en électrons, la réaction de Pictet-Spengler requiert généralement l'utilisation d'un solvant protique en présence d'un acide de Brønsted (HCl, H₂SO₄, CH₃CO₂H, CF₃CO₂H, CH₃SO₃H, CF₃SO₃H, *p*-TsOH...) ¹⁵³ ou d'un acide de Lewis (AlCl₃,^{154,154a} TiCl₄,^{154b} Yb(OTf)₃,^{154c} InCl₃,^{154a} Zn(OTf)₂,^{154a} LiBr,^{154d} BF₃.OEt₂^{154e} ...).

¹⁵² G. Tatsui, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, 48, 92.

¹⁵³ M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3341-3370.

¹⁵⁴ a) N. Srinivasan, A. Ganesan, *Chem. Commun.* **2003**, 916-917. b) Y. Horiguchi, H. Kodama, M. Nakamura, T. Yoshimura, K. Hanezi, H. Hamada, T. Saitoh, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 253-257. c) K. Manabe, D. Nobutou, S. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5154-5158. d) A. G. Myers, D. W. Kung, B. Zhong, M. Movassaghi, S. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8401-8402. e) C. Gremmen, M. J. Wanner, G.-J. Koomen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8885-8888.

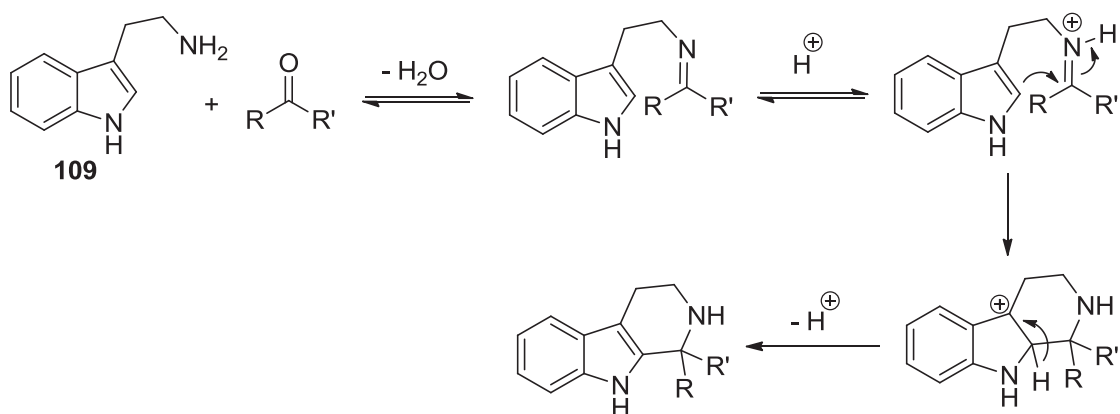


Schéma 60. Mécanisme de la réaction de Pictet-Spengler pour la synthèse de THBC.

Cette réaction a aussi été développée en version asymétrique pour la synthèse de THBC : utilisation de sulfinyles (auxiliaires chiraux),¹⁵⁵ des dérivés d'acides phosphoriques chiraux¹⁵⁶ ou de thiourées chirales¹⁵⁷ (une version asymétrique a aussi été décrite pour la cyclisation de *N*-hydroxytryptamine).¹⁵⁸

La réactivité du processus peut être accrue par la réaction d'acyl-Pictet-Spengler qui passe par un ion *N*-acyliminium.¹⁵⁹ Cette réaction peut être menée à partir de *N*-acyltryptamines,¹⁶⁰ d'imines¹⁶¹ ou de tryptamines.^{162,161b} Une version énantiosélective développée avec un organocatalyseur chiral **178**, permet l'obtention de *N*-acyl-THBC (**S**)-**180** à partir de la tryptamine **109** (par préformation de l'imine **177**) avec un bon rendement de 70% et un excès énantiomérique de 93% (Schéma 61).^{161b}

¹⁵⁵ C. Gremmen, B. Willemse, M. J. Wanner, G. J. Koomen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1955-1958.

¹⁵⁶ a) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086-1087. b) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7629-7631. c) N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6405-6408. d) M. J. Wanner, R. N. A. Boots, B. Eradus, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2579-2581. e) M. J. Wanner, E. Claveau, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13680-13683. f) B. Herlé, M. J. Wanner, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8907-8912.

¹⁵⁷ a) R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 887-890. b) I. P. Kerschgens, E. Claveau, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12243-12245.

¹⁵⁸ H. Yamada, T. Kawate, M. Matsumizu, A. Nishida, K. Yamagushi, M. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6348-6354.

¹⁵⁹ J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2311-2352.

¹⁶⁰ A. Boumendjel, J.-M. Nuzillard, G. Massiot, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9033-9036.

¹⁶¹ a) X. Zhang, W. Jiang, Z. Sui, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4523-4526. b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558-10559.

¹⁶² K. Takasu, T. Shimogama, C. Saiin, H.-S. Kim, Y. Wataya, R. Brun, M. Ihara, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 653-661.

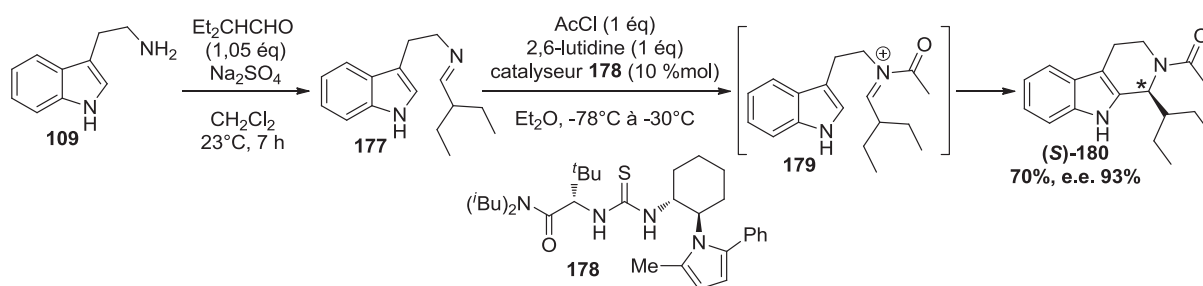


Schéma 61. Réaction de *N*-acyl-Pictet-Spengler énantiosélective.

D'autres familles d'hétérocycles ont été explorées pour la réaction de Pictet-Spengler, comme le benzo[*b*]furane^{163a} ou le benzo[*b*]thiophène.^{163b} Au laboratoire, les noyaux pyrroles¹⁶⁴ et benzo[*b*]thiophènes¹⁶⁵ ont fait l'objet d'études approfondies et plus particulièrement la réaction décrite dans le schéma 62 a conduit à la synthèse d'analogues d'azatoxines **182**. Afin de déplacer l'équilibre, un agent desséchant est nécessaire pour piéger l'eau produite au cours de la formation de l'imine. La cyclisation est réalisée dans des conditions durcies par rapport au noyau indole (température, temps de réaction et quantité d'acide importante) avec des rendements modérés, principalement du fait de la position 2 du benzo[*b*]thiophène qui est beaucoup moins nucléophile que celle de l'indole (Schéma 62).¹⁶⁶

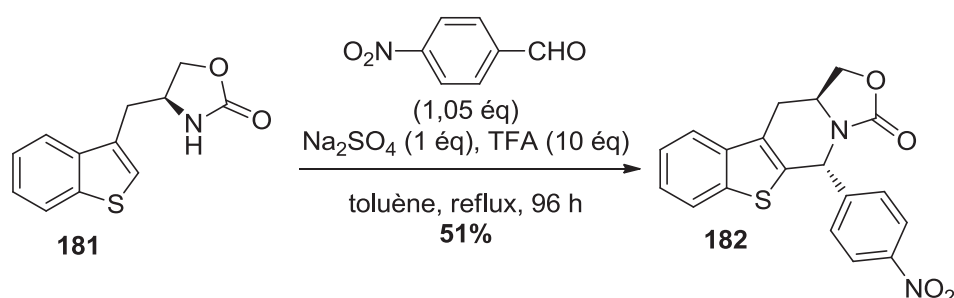


Schéma 62. Réaction de Pictet-Spengler appliquée à la synthèse de dérivés de l'azatoxine.

2.2. Synthèse de spirotétrahydro- β -carboline

Seule la littérature concernant la réaction de Pictet-Spengler entre des tryptamines et des isatines a été traitée dans la suite du chapitre.

¹⁶³ a) E. McCoy, M. C. Galan, S. E. O'Connor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2475-2478. b) V. S. Tolkunov, A. B. Eresko, A. V. Mazepa, S. V. Tolkunov, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**, 47, 1170-1175.

¹⁶⁴ S. Gracia, J. Schulz, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Synlett*, **2008**, 1852-1856.

¹⁶⁵ a) E. David, C. Rangheard, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Synlett*, **2006**, 2016-2020. b) E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8999-9006. c) E. David, J. Lejeune, S. Pellet-Rostaing, J. Schulz, M. Lemaire, J. Chauvin, A. Deronzier, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1860-1864.

¹⁶⁶ S. Gracia, C. Marion, J. Rey, F. Popowycz, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3165-3168.

Le premier exemple de réaction de Pictet-Spengler avec une isatine a été décrit en 1972 pour la synthèse de tétrahydro- β -isoquinoléines, les réactions sont alors menées en présence d'acide chlorhydrique concentré au reflux d'un mélange benzène/eau.¹⁶⁷

En 1995 les spiro tétrahydro- β -carboline **185** ont été synthétisées pour l'étude de leurs propriétés analgésiques. La synthèse se fait dans l'acide acétique à 80°C avec un léger excès d'isatine **184** (Schéma 63).¹⁶⁸ Cette méthode de synthèse donne des rendements moyens et nécessite une purification supplémentaire en raison de l'excès d'isatine utilisé. Par contre, elle est utilisable avec des tryptamines fonctionnalisées et supporte très bien la présence de fonctions amides et esters. Des conditions similaires ont été décrites en présence d'acide acétique,¹⁶⁹ d'acide *para*-toluènesulfonique¹⁷⁰ ou d'acide sulfurique.¹⁷¹ Les rendements obtenus sont moyens (54 à 60%).

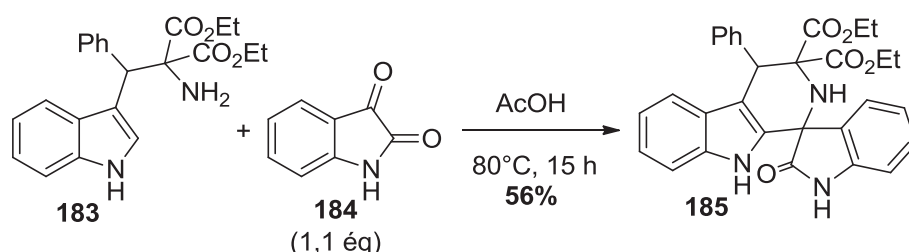


Schéma 63. Synthèse d'une spiro tétrahydro- β -carboline dans l'acide acétique.

La synthèse de THBC **186** peut aussi être réalisée à partir d'un mélange équimolaire de tryptamine **109** et d'isatine **184** en présence d'un excès de triméthylchlorosilane dans la pyridine à 100°C (Schéma 64).¹⁷² L'inconvénient majeur de cette réaction bien qu'elle soit efficace (mélange équimolaire de réactifs, rendements élevés et temps de réaction court) est l'utilisation de TMSCl qui est corrosif et toxique.

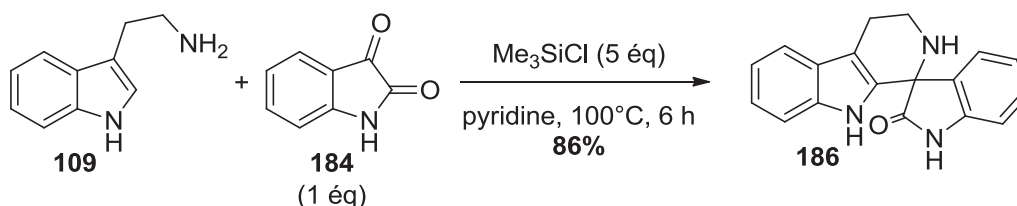


Schéma 64. Synthèse d'une spiro THBC en présence de triméthylchlorosilane.

¹⁶⁷ W. G. Brouwer, W. A. Craig, J. A. D. Jeffreys, A. Munro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1972**, 124-129.

¹⁶⁸ T. Nagy, L. Jeannin, J. Sapol, J. Y. Laronze, P. Renard, B. Pfeifferz, J. G. Bizot-Espiard, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 575-586.

¹⁶⁹ J. B. Bremner, W. Sengpracha, B. W. Skelton, *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 1931-1939.

¹⁷⁰ J. Levy, J. Y. Laronze, M. Devissaguet, 1991 EP 04665448 A1, Adir et Compagnie (Courbevoie).

¹⁷¹ B. B. Semenov, K. A. Novikov, A. N. Spitsin, V. N. Azev, V. V. Kachala, *Chem. Nat. Compd.* **2004**, *40*, 585-590.

¹⁷² S. V. Ryabukhin, D. M. Panov, A. S. Plaskon, A. A. Tolmachev, R. V. Smaliy, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1507-1517.

En version asymétrique, la 5-méthoxytryptamine **82** associée à un léger excès d'isatine **184**, à température ambiante en présence d'un catalyseur chiral de type acide phosphorique **(R)-187** conduit à la THBC **(S)-188** avec un excès énantiomérique de 82% (Schéma 65).¹⁷³ Différentes structures ont été préparées selon ces conditions, les résultats obtenus dépendant de la nature de l'isatine. D'autres dérivés d'acides phosphoriques chiraux ont également été étudiés pour cette même transformation.¹⁷⁴

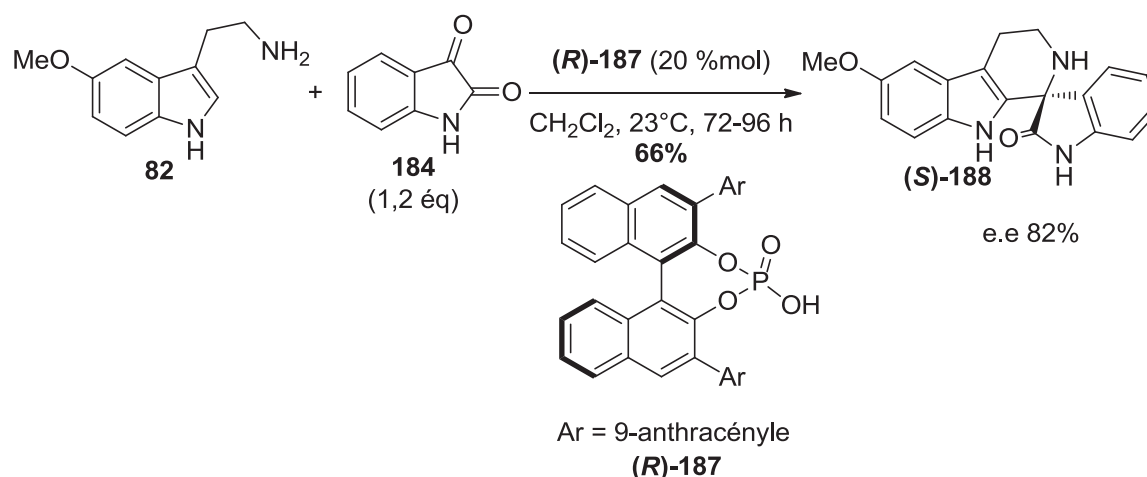
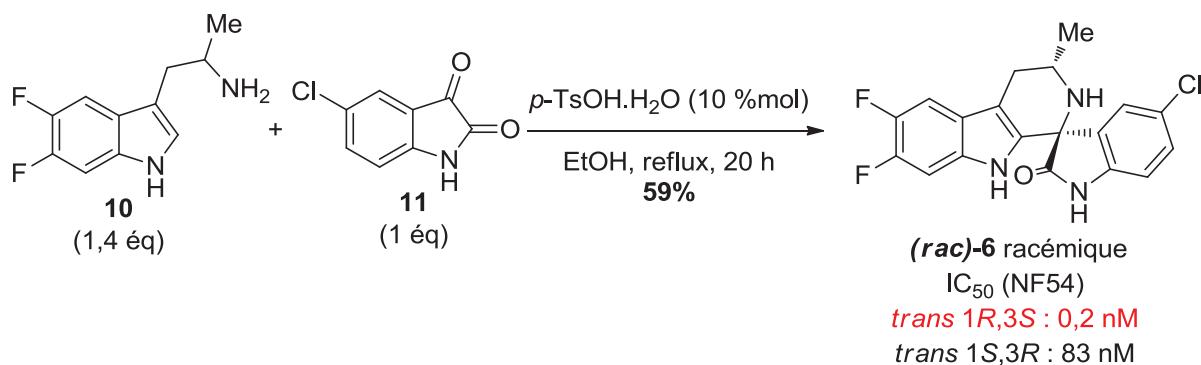


Schéma 65. Synthèse énantiosélective d'une spiro tétrahydro-β-carboline.

La société Novartis a synthétisé à l'échelle de la centaine de grammes des composés spiroTHBC antipaludiques, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique, au reflux de l'éthanol pendant 20 h (Schéma 66).^{2,4} Le rendement en THBC **(rac)-6** est moyen (59%) et les temps réactionnels sont longs, mais cette méthode a l'avantage d'être applicable à de nombreux composés avec une grande variété de tryptamines et d'isatines. La réaction est hautement diastéréosélective : un seul diastéréomère est obtenu et ses énantiomères sont séparés par HPLC chirale préparative. Les auteurs ont tiré avantage de cette diastéréosélectivité pour synthétiser directement un énantiomère actif (1*R*,3*S*), à l'aide de la tryptamine énantiopure correspondante (issue de D-tryptophanol).

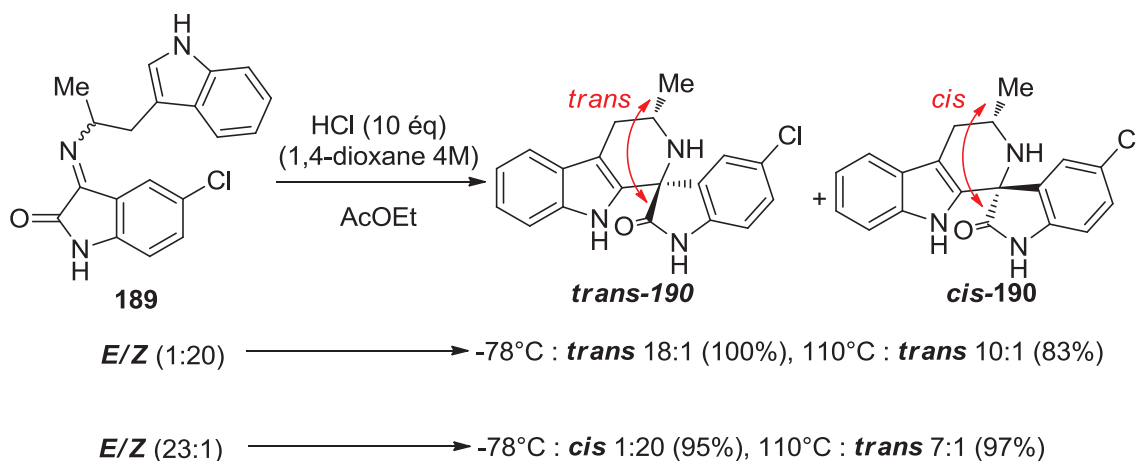
¹⁷³ J. J. Badillo, A. Silva-García, B. H. Shupe, J. C. Fettingier, A. K. Franz, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5550-5553.

¹⁷⁴ a) J. P. MacDonald, J. J. Badillo, G. E. Arevalo, A. Silva-García, A. K. Franz, *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 285-293. b) S. Duce, F. Pesciaoli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 860-864.



Sch\u00e9ma 66. Synth\u00e8se d'une spiroTHBC d\u00e9velopp\u00e9e par Novartis.

La diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la cyclisation entre des tryptamines et des isatines avait fait l'objet de plusieurs \u00e9tudes.¹⁷⁵ Plus particuli\u00e8rement, suite aux r\u00e9sultats obtenus par Novartis, Zou *et al.* se sont int\u00e9ress\u00e9s au contr\u00f4le de la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action entre l' α -m\u00e9thyltryptamine et la 5-chloroisatine **11**.¹⁷⁶ Apr\u00e8s pr\u00e9formation des imines *E* et *Z*, la cyclisation est men\u00e9e \u00e0 diff\u00e9rentes temp\u00e9ratures (-78\u00b0C (1 h), 20\u00b0C (25 min) et 110\u00b0C (10 min)). A basse temp\u00e9rature l'imine **Z-189** conduit au produit *trans*-**190** et la **E-189** au *cis*-**190**, mais avec l'augmentation de temp\u00e9rature, l'imine *E* et *Z* conduisent majoritairement au produit *trans*. Cette m\u00e9thode permet l'obtention s\u00e9lective des diast\u00e9roisom\u00e8res *trans* ou *cis*, le contr\u00f4le de la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 s'effectue \u00e0 la fois par la st\u00e9rochimie de l'imine et par la temp\u00e9rature (Sch\u00e9ma 67).



Sch\u00e9ma 67. Etude de la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9 de la cyclisation des imines en spiroTHBC.

¹⁷⁵ a) B. B. Semenov, K. A. Novikov, V. N. Azev, V. V. Kachala, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 988-991.

b) A. M. A. Shumaila, V. G. Puranik, R. S. Kusurkar, *ARKIVOC*, **2011**, (ii), 41-56.

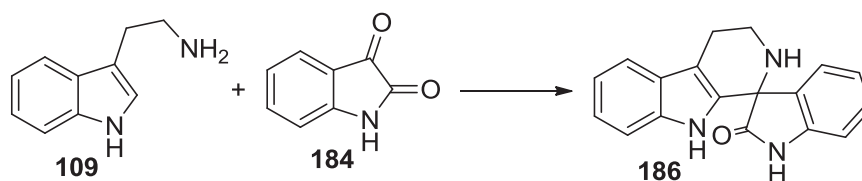
¹⁷⁶ B. Zou, P. Yap, L.-S. Sonntag, S. Y. Leong, B. K. S. Yeung, T. H. Keller, *Molecules* **2012**, *17*, 10131-10141.

3. Résultats et discussion

3.1. Optimisation de la méthodologie de synthèse des spirotétrahydro- β -carbolines

Pour accéder aux composés cibles au laboratoire, les résultats de la littérature et notamment ceux obtenus par Novartis ont servi de point de départ à cette étude.^{2,4} La tryptamine **109** et l'isatine **184** ont été mélangées en présence d'un équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique, au reflux de l'éthanol avec un excès d'isatine. La THBC **186** est obtenue avec seulement 33% de rendement, alors que la conversion est complète (forte dégradation) (Tableau 29, entrée 1). L'utilisation d'une quantité catalytique d'acide à 100°C permet après 17 heures de réaction en tube scellé, d'isoler le produit **186** avec un rendement de 80% (Tableau 29, entrée 2). L'utilisation de l'acide triflique, au reflux du méthanol, conduit à un rendement quantitatif, sans qu'aucun excès en isatine ne soit alors nécessaire (Tableau 29, entrée 3). D'autres acides ont été utilisés en quantités catalytiques ou stœchiométriques. Avec une quantité catalytique d'Amberlyst 35 (acide sulfonique hétérogène), en 16 heures de réaction, au reflux du méthanol, le rendement en THBC diminue à 74% (Tableau 29, entrée 4). En présence d'acide acétique (1 équivalent) à 20°C, la réaction aboutit à la formation de l'imine, le produit de cyclisation ne se formant pas dans ces conditions (Tableau 29, entrée 5). Au reflux de l'éthanol, la conversion est de 94% en produit **186** en seulement 5 heures (Tableau 29, entrée 6). Finalement, dans l'acide acétique utilisé comme solvant, un mélange équimolaire de tryptamine et d'isatine, chauffé à 80°C pendant 16 heures, aboutit à un rendement quantitatif sans aucune purification supplémentaire (recristallisation ou séparation par chromatographie sur colonne) (Tableau 29, entrée 7), ce qui permet d'identifier les meilleures conditions réactionnelles de Pictet-Spengler pour nos substrats.

Tableau 29. Optimisation de la réaction de Pictet-Spengler entre l'isatine et la tryptamine.



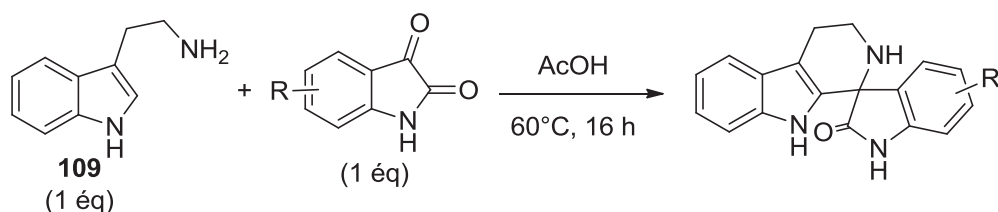
Entrée	184 (éq)	Solvant	Acide	Temp. (°C)	Temps (h)	Conv. ^b (%)	Rdt ^c (%)
1	1,1	EtOH	<i>p</i> -TsOH (1 éq)	reflux	9	>99	33
2	1,1	EtOH	<i>p</i> -TsOH (0,1 éq)	100 ^d	17	>99	80
3	1	MeOH	TfOH (0,1 éq)	reflux	6	>99	>99
4	1,1	MeOH	Amberlyst 35 (0,5 éq)	reflux	16	>99	74
5	1,1	EtOH	AcOH (1 éq)	20	3	>99	57
6	1,1	EtOH	AcOH (1 éq)	reflux	5	94	N.I
7	1		AcOH	80	17	>99	>99

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Conversions mesurées par ¹H RMN. ^[c] Rendements isolés. ^[d] Réaction en tube scellé.

3.2. Extension de la méthodologie de la réaction de Pictet-Spengler

Différentes spiroTHBC ont été synthétisées à partir d'un mélange équimolaire de tryptamine **109** et de quatre isatines commerciales (l'isatine, la 5-chloroisatine, la 5,7-diméthylisatine et la 5-nitroisatine). Les THBC **186a-d** correspondant au couplage de la tryptamine avec les quatre isatines ont été obtenues avec d'excellents rendements allant de 89 à 99% sans purification supplémentaire (Tableau 30, entrées 1 à 4).

Tableau 30. Réaction de Pictet-Spengler à partir de la tryptamine.



Entrée	R	Produit	Rdt. ^b (%)
1	H		186a 99
2	5-Cl		186b 98
3	5,7-diMe		186c 89
4	5-NO ₂		186d 97

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

Pour accéder à d'autres THBC différemment substituées, il est apparu que peu d'isatines commerciales étaient disponibles ou peu onéreuses. Ainsi, seules les isatines substituées par un (ou plusieurs) halogène, nitro, alkoxy ou alkyle seraient envisageables dans le cas de notre synthèse (en terme de disponibilité et de prix). Pour pallier cette absence de diversité fonctionnelle, une stratégie de substitution « directe » des THBC est envisagée. Un moyen simple d'aboutir à une grande variété de fonctions serait de passer par un sel de diazonium à partir de l'aminoTHBC correspondante (elle-même obtenue par réduction du nitro du composé **186d**). Les sels de diazonium ont été décrits pour la première fois par T. Sandmeyer,¹⁷⁷ ils permettent l'accès entre autres aux fonctions Cl,^{177a,178} Br,¹⁷⁸ I,¹⁷⁹ F

¹⁷⁷ a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 1633-1635. b) H. Zollinger, *Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1994**.

¹⁷⁸ T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2650-2653.

¹⁷⁹ P. Griess, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 137, 39-91.

(réaction de Balz-Schiemann),¹⁸⁰ OH,¹⁸¹ CN,^{177,178} triazène,^{177c} cétone (réaction de Meerwein),¹⁸² phosphine¹⁸³ CF₃¹⁸⁴ ou encore alcène, alcyne ou aromatique par réactions pallado-catalysées.¹⁸⁵

3.3. Réactions de Sandmeyer

Afin de tester la faisabilité de cette stratégie, la diazotation et les réactions de type « Sandmeyer » sont testées sur l'amino-THBC **186e**. L'amine **186e** est d'abord préparée par réduction de la nitro-THBC **186d**, par une méthode classique de réduction utilisant 20 bars d'hydrogène en présence de nickel de Raney. La transformation, pouvant être menée à l'échelle du gramme, s'effectue avec un excellent rendement de 93% (Schéma 68).

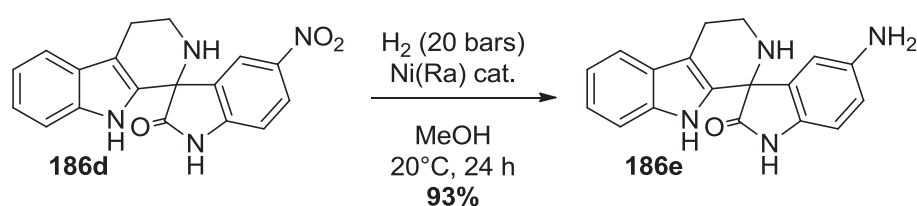


Schéma 68. Formation de l'amine **186e** par réduction du composé nitro **186d**.

Différentes réactions de substitution des sels de diazonium sont testées sur le composé **186e**. Malheureusement, aucune des conditions expérimentées n'a abouti aux THBC substituées voulues, seule la dégradation du produit de départ est observée. Dans les conditions classiques de diazotation (NaNO₂/HX ou d'autres agents promoteurs d'ions nitrosyle tel que NOBF₄), les réactions d'halogénéation, de cyanation, d'hydroxylation ou encore de couplage azoïque n'ont permis d'obtenir, dans aucun des cas, les produits attendus.

L'étape de diazotation semble être le facteur limitant de la réaction certainement à cause de la présence de 3 fonctions azotées sur la molécule **186e**, qui peuvent entrer en compétition dans la première étape de diazotation formant les sels de *N*-nitrosammonium correspondants (en particulier avec l'amine secondaire du cycle pipéridine). Ces sels peuvent se protoner et aboutir à des *N*-nitrosamines ou alors se décomposer sous l'action de la chaleur, ce qui donne généralement un mélange complexe de produits. C'est probablement cette

¹⁸⁰ G. Balz, G. Schiemann, *Ber.* **1927**, *60*, 1186-1190.

¹⁸¹ D. E. Horning, D. A. Ross, J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2347-2348.

¹⁸² C. Molinaro, J. Mowat, F. Gosselin, P. D. O'Shea, J. F. Marcoux, R. Angélaud, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1856-1858.

¹⁸³ R. Berrino, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, P. Stabile, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4518-4520.

¹⁸⁴ G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7972-7975.

¹⁸⁵ K. Cheng, B. Zhao, S. Hu, X.-M. Zhang, C. Qi, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6211-6214.

décomposition qui est observée lors des réactions sur la THBC **186e**. Suite à ces mauvais résultats, cette voie de synthèse a été abandonnée.

Pour obtenir ces THBC substituées, la fonctionnalisation sera introduite en amont de la synthèse, avant la réaction de Pictet-Spengler, directement sur le motif isatine.

3.4. Proposition de fonctionnalisation directe du motif isatine

Une stratégie de substitution directe des isatines *via* la formation d'un sel de diazonium issu de la 5-aminoisatine **15** a donc été étudiée (Schéma 69). Cette nouvelle méthode de fonctionnalisation des isatines est intéressante car ces motifs sont très étudiés en chimie médicinale : ils possèdent de nombreuses propriétés biologiques.¹⁸⁶ Des études ont notamment été menées sur leurs propriétés d'inhibition de phosphatases,¹⁸⁷ leurs applications potentielles en tant qu'anti-fongiques,¹⁸⁸ anti-viraux,¹⁸⁹ ou anti-parasitaires¹⁹⁰ ou encore leur propriété de stimulation sur la croissance des plantes.¹⁹¹

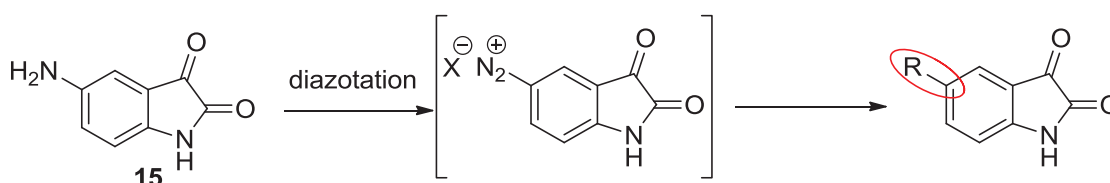


Schéma 69. Stratégie de fonctionnalisation d'isatines substituées en position 5.

4. Bibliographie sur le motif isatine

Différentes méthodologies sont décrites pour synthétiser les isatines visées. Après avoir décrit les voies d'accès aux isatines, la fonctionnalisation en position 5 sera détaillée.

¹⁸⁶ G. S. Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.

¹⁸⁷ a) P. Kumar, *Enzyme*, **1979**, *24*, 152-157. b) P. Audin, M. E. Sarciron, J. Paris, A. F. Petavy, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 285-289.

¹⁸⁸ M. S. Gil-Turnes, M. E. Hay, W. Fenical, *Science* **1989**, *246*, 116-118.

¹⁸⁹ S. E. Webber, J. Tikhe, S. T. Worland, S. A. Fuhrman, T. F. Hendrickson, D. A. Matthews, R. A. Love, A. K. Patick, J. W. Meador, R. A. Ferre, E. L. Brown, D. M. DeLisle, C. E. Ford, S. L. Binford, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5072-5082.

¹⁹⁰ I. Delabre-Defayolle, M. E. Sarciron, P. Audin, C. Gabrion, T. Duriez, J. Paris, A. F. Petavy, *J. Antimicrob. Chemother.* **1989**, *23*, 237-245.

¹⁹¹ R. Kaur-Sawhney, P. B. Applewhite, A. W. Galston, *Plant Growth Regul.* **1996**, *18*, 191-199.

4.1. Les synthèses classiques des isatines

La méthodologie de Sandmeyer¹⁹² et la procédure de Stollé¹⁹³ sont les voies les plus fréquentes pour l'accès aux isatines (Schéma 70). Ces deux méthodes requièrent 2 étapes à partir d'une aniline : - et d'hydrate de chloral associé à du chlorure d'hydroxylammonium et du sulfate de sodium pour former l'isonitrosoacétanilide **191** dans le cas de la méthodologie de Sandmeyer.

- et de chlorure d'oxalyle pour aboutir à l'intermédiaire **192** dans le cas de la procédure de Stollé.

La seconde étape est dans les deux cas une cyclisation, en présence d'un acide de Brønsted (H₂SO₄) ou Lewis (AlCl₃, BF₃.Et₂O). Les rendements de ces voies de synthèse sont généralement inférieurs à 75%. Cependant, ces synthèses ne sont pas applicables aux aminophénols en raison de la compétition de réactivité entre le OH et le NH₂.¹⁹⁴ La réactivité des composés dépend de la substitution du noyau aromatique.¹⁹⁵

¹⁹² T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 234-242.

¹⁹³ a) R. Stollé, *Ber. dt. Chem. Ges.* **1913**, 46, 3915-3916. b) R. Stollé, R. Bergdoll, M. Luther, A. Auerhahn, W. Wacker, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 128, 1-43. c) W. C. Sumpter, *Chem. Rev.* **1944**, 34, 393-434. d) I. V. P. Raj, T. M. Shaikh, A. Sudalai, *Acta Chim. Slov.* **2010**, 57, 466-469.

¹⁹⁴ a) M. R. Pavia, W. H. Moos, F. M. Hershenson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 560-564. b) L. W. Deady, J. Desneves, A. J. Kaye, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 445-452. c) S. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1967-1970. d) M. C. Pirrung, S. V. Pansare, K. D. Sarma, K. A. Keith, E. R. Kern, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3045-3050. e) Y. Ferandin, K. Bettayeb, M. Kritsanida, O. Lozach, P. Polychronopoulos, P. Magiatis, A. L. Skaltsounis, L. Meijer, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4638-4649. f) N. Kaila, K. Janz, S. DeBernardo, P. W. Bedard, R. T. Camphausen, S. Tam, D. H. H. Tsao, J. C. Keith, Jr., C. Nickerson-Nutter, A. Shilling, R. Young-Sciame, Q. Wang, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 21-39. g) D. A. Clark, G. P. Lahm, B. K. Smith, J. D. Barry, D. G. Clagg, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3163-3170. h) V. Pawar, D. Lokwani, S. Bhandari, D. Mitra, S. Sabde, K. Bothara, A. Madgulkar, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3198-3211. i) A. Nakhai, B. Stensland, P. H. Svensson, J. Bergman, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6588-6599.

¹⁹⁵ a) T. GÜNGÖR, Y. Chen, R. Golla, Z. Ma, J. R. Corte, J. P. Northrop, B. Bin, J. K. Dickson, T. Stouch, R. Zhou, S. E. Johnson, R. Seethala, J. H. M. Feyen, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2440-2455. b) A. H. Zhang, N. Jiang, W. Gu, J. Ma, Y. R. Wang, Y. C. Song, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14479-14485.

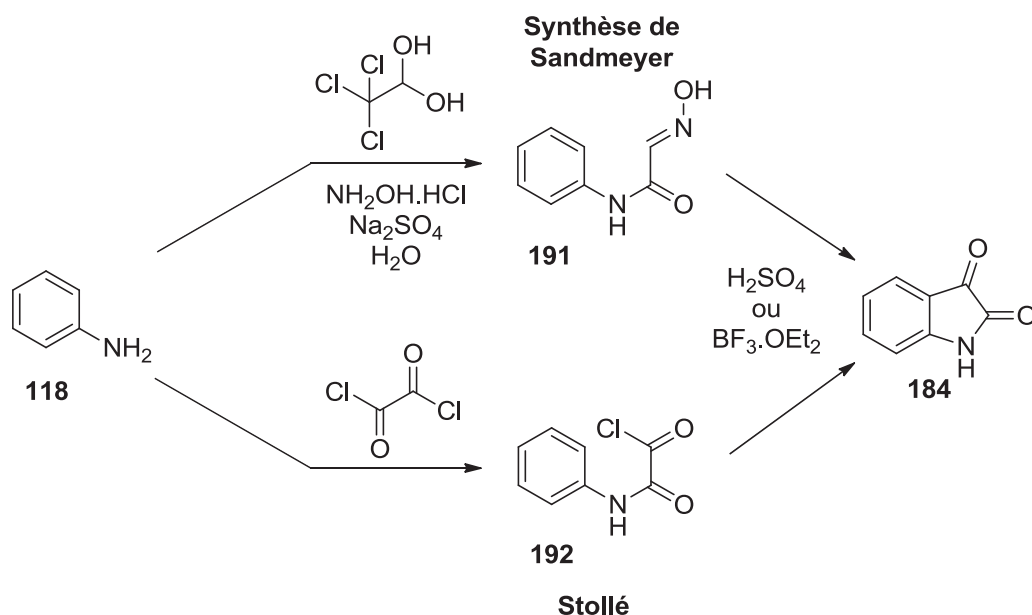


Schéma 70. Méthodologies de Sandmeyer et de Stollé pour la synthèse d'isatines.

4.2. Les différentes voies de fonctionnalisation de la position 5

4.2.1. *Les substitutions électrophiles aromatiques*

La substitution directe de la position 5 de l'isatine a suscité beaucoup d'intérêt. Les réactions de nitration ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$),¹⁹⁶ de sulfonation ($\text{HSO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$),¹⁹⁷ de chloration (Cl_2/AcOH , NCS , $\text{NCSacc}/\text{SiO}_2$, acide trichloroisocyanurique/ H_2SO_4 , SCl_2/I_2),¹⁹⁸ de bromation (Br_2/AcOH , NBS , $\text{NBSacc}/\text{SiO}_2$),^{199,198c} ou encore d'iodation (ICl/HCl , ICl/KCl ,

¹⁹⁶ a) H. O. Calvery, C. R. Noller, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3058-3060. b) N. Siddiqui, M. S. Alam, J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2236-2242. c) C. C. Hughes, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2528-2529. d) K. L. Vine, J. M. Locke, M. Ranson, S. G. Pyne, J. B. Bremner, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 931-938. e) P. J. Montoya-Pelaez, Y. S. Uh, C. Lata, M. P. Thompson, R. P. Lemieux, C. M. Crudden, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5921-5929. f) A. Beauchard, H. Laborie, H. Rouillard, O. Lozach, Y. Ferandin, R. Le Guével, C. Guguen-Guillouzo, L. Meijer, T. Besson, V. Thiéry, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6257-6263.

¹⁹⁷ K. Kopka, A. Faust, P. Keul, S. Wagner, H.-J. Breyholz, C. Hölte, O. Schober, M. Schäfers, B. Levkau, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6704-6715.

¹⁹⁸ a) N. M. Ribeiro, B. V. Da Silva, F. de Almeida Violante, C. M. Rezende, A. C. Pinto, *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 265-267. b) D. G. Tsedere, B. A. Grinberg, A. S. Roska, L. M. Zorin, G. I. Zhungietu, A. A. Prikulis, *Pharm. Chem. J.* **1984**, *18*, 304-307. c) S. P. L. de Souza, J. F. M. da Silva, M. C. S. de Mattos, *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 31-34. d) F. Leulier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1924**, *35*, 1328-1330. e) J. Gray, D. R. Waring, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 65-67. f) F. Varano, D. Catarzi, V. Colotta, F. R. Calabri, O. Lenzi, G. Filacchioni, A. Galli, C. Costagli, F. Deflorian, S. Moro, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5536-5549. g) B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 149-153.

¹⁹⁹ a) W. Borsche, W. Jacobs, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 354-363. b) N. P. Buu-Hoï, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1954**, *73*, 197-201.

NISacc/SiO₂)^{200,198c} ont été réalisées sur le motif isatine. Ces substitutions électrophiles aromatiques se font préférentiellement sur la position 5.

4.2.2. Les réactions pallado-catalysées sur des dérivés 5-halogénoisatines

Les isatines substituées par des aromatiques, alkyles, alcènes, alcynes ou esters, ont fait l'objet d'un intérêt particulier en chimie médicinale. Ces motifs ont été synthétisés par des réactions pallado-catalysées à partir des halogénoisatines correspondantes.

Les réactions pallado-catalysées comme les couplages de Sonogashira,²⁰¹ Suzuki,²⁰² Stille,²⁰³ Heck²⁰⁴ ou la réaction de carbonylation (synthèse de la 5-isatinoate de méthyle)¹⁸⁹ ont été décrites sur la 5-bromo ou 5-iodoisatine. Le couplage de Sonogashira sur la 5-iodoisatine **193** a permis de synthétiser un dérivé d'isatine **195** ayant des propriétés d'agoniste des récepteurs *N*-méthyl-D-aspartate. La réaction catalysée par du Pd (II) et du iodure de cuivre se fait en présence d'un excès d'alcyne **194**, à température ambiante pendant 16 h dans un mélange triéthylamine et *N,N*-diméthylformamide comme solvant. Le rendement de la transformation est faible, avec seulement 26% de produit de couplage (Schéma 71).

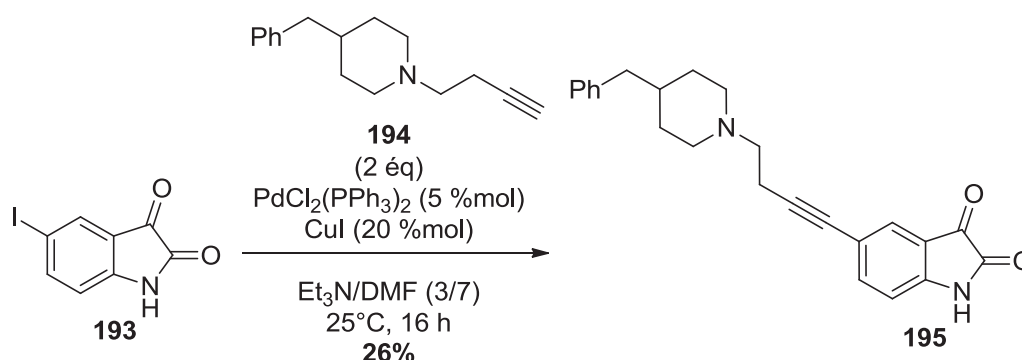


Schéma 71. Couplage de Sonogashira sur la 5-iodoisatine **193** non protégée.

²⁰⁰ a) W. Borsche, H. Weußmann, A. Fritzsche, *Chem. Ber.* **1924**, 57, 1770-1775. b) C. S. Hicks, *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, 127, 771-776. c) C. S. Hicks *J. Chem. Soc.* **1926**, 643-645. d) S. J. Garden, J. C. Torres, S. C. de Souza Melo, A. S. Lima, A. C. Pinto, E. L. S. Lima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2089-2092.

²⁰¹ J. L. Wright, T. F. Gregory, S. R. Kesten, P. A. Boxer, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, L. D. Wise, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3408-3419.

²⁰² a) A. L. Gérard, V. Lisowski, S. Rault, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6082-6087. b) N. Kaila, K. Janz, A. Huang, A. Moretto, S. DeBernardo, P. W. Bedard, S. Tam, V. Clerin, J. C. Keith, Jr., D. H. H. Tsao, N. Sushkova, G. D. Shaw, R. T. Camphausen, R. G. Schaub, Q. Wang, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 40-64. c) J. H. Porada, J. Neudörfl, D. Blunk, *Cryst. Growth Des.* **2011**, 11, 3648-3652.

²⁰³ G. D. Zhu, V. B. Gandhi, J. Gong, Y. Luo, X. Liu, Y. Shi, R. Guan, S. R. Magnone, V. Klinghofer, E. F. Johnson, J. Bouska, A. Shoemaker, A. Oleksijew, K. Jarvis, C. Park, R. D. Jong, T. Oltersdorf, Q. Li, S. H. Rosenberg V. L. Giranda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3424-3429.

²⁰⁴ H. N. Bramson, J. Corona, S. T. Davis, S. H. Dickerson, M. Edelstein, S. V. Frye, R. T. Gampe, Jr., P. A. Harris, A. Hassell, W. D. Holmes, R. N. Hunter, K. E. Lackey, B. Lovejoy, M. J. Luzzio, V. Montana, W. J. Rocque, D. Rusnak, L. Shewchuk, J. M. Veal, D. H. Walker, L. F. Kuyper, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4339-4358.

Un des seuls exemples de couplage de Heck a été réalisé en flux continu sous les conditions modifiées de Jeffery (en présence d'iodure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase).²⁰⁵ Un ligand $t\text{Bu}_3\text{P} \cdot \text{HBF}_4$ très riche en électrons est requis. Il prévient l'agrégation et la précipitation du catalyseur homogène. Cette réaction a l'avantage d'insérer l'éthylène sur la 5-iodoisatine **193**, avec un excellent rendement en présence d'une faible quantité de catalyseur (Schéma 72).²⁰⁶

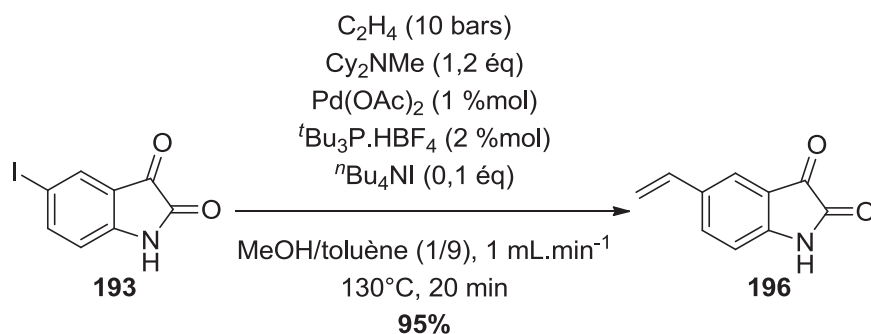


Schéma 72. Couplage de Heck sur la 5-iodoisatine **193** en flux continu.

4.2.3. Réactions via les sels de diazonium d'isatines.

Un autre type de réaction a été utilisé pour la fonctionnalisation d'isatines en position 5 : des méthodes de substitution *via* la formation de sels de diazonium. Cette stratégie n'a fait, à notre connaissance, l'objet que de deux exemples dans la littérature. Le premier exemple décrit la synthèse de l'azoture **198** à partir de la 5-aminoisatine protégée en position C₃ par un acétal **197**. Cette réaction en 2 étapes procède par : 1) la diazotation en présence de NaNO_2/HCl qui permet de générer le sel de diazonium, suivie par 2) le traitement *in situ* avec l'azoture de sodium avec un bon rendement global de 71% (Schéma 73).²⁰⁷

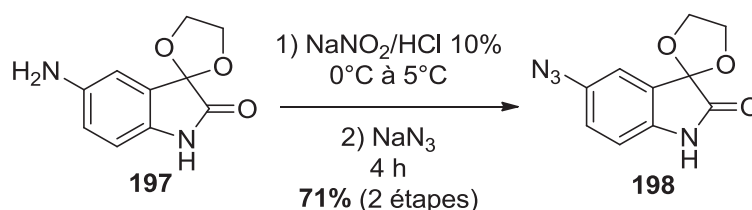


Schéma 73. Synthèse d'un azoture d'isatine protégée à partir de l'amine, *via* le sel de diazonium.

²⁰⁵ T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.

²⁰⁶ S. L. Bourne, M. O'Brien, S. Kasinathan, P. Koos, P. Tolstoy, D. X. Hu, R. W. Bates, B. Martin, B. Schenkel, S. V. Ley, *ChemCatChem* **2013**, 5, 159-172.

²⁰⁷ B. N. M. Silva, B. V. Silva, F. C. Silva, D. T. G. Gonzaga, V. F. Ferreira, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 179-183.

Dans le second exemple, la désamination du composé **199** est réalisée à partir d'un large excès de $t\text{BuONO}$, la réaction est menée dans le DMF à 60°C , avec un rendement faible de 24% en composé **200** (Schéma 74).²⁰⁸ Cette méthodologie fait partie d'une stratégie classique qui consiste à utiliser un groupement nitro ou amine pour orienter une substitution sur un noyau aromatique, et qui après réaction élimine ce groupement.

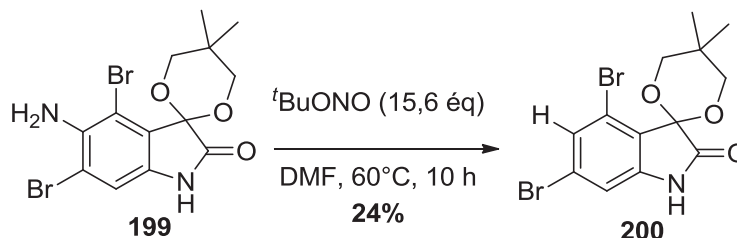


Schéma 74. Déamination d'une aminoisatine protégée.

Dans ces deux exemples, l'inconvénient majeur est l'usage d'une isatine protégée (ajout d'étapes). Ces réactions n'ont jamais fait l'objet de recherches plus approfondies. L'absence de méthode générale utilisant les sels de diazonium pour fonctionnaliser les isatines a montré la nécessité de développer une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation des isatines en s'appuyant sur la stratégie de Sandmeyer donnant accès à une grande variété de fonctionnalisations (OH, CN...). De surcroît, les sels de diazonium peuvent également remplacer les dérivés halogénés dans les couplages pallado-catalysés,¹⁸⁵ ce qui rend cette stratégie d'autant plus intéressante en terme de divergence fonctionnelle (alcène, alcyne, aromatique...).

5. Résultats et discussion

5.1. Faisabilité de la réaction de diazotation

L'étude de faisabilité des réactions de Sandmeyer sur le motif isatine a d'abord été réalisée en s'inspirant des exemples précédents : sur un substrat protégé par un acétal en C-3. La 5-aminoisatine protégée **202** est préparée à partir de la 5-nitroisatine **14** *via* une séquence réactionnelle de protection/réduction.²⁰⁸ La protection de la 5-nitroisatine catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique a été menée dans le toluène en présence de propane-1,3-diol avec un très bon rendement en acétal de 95%. La réduction du groupement nitro a été réalisée par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C en conditions classiques. Le rendement de la synthèse est de 93% (Schéma 75).

²⁰⁸ G. K. Jnaneshwar, V. H. Deshpande, *J. Chem. Research (S)* **1999**, 632-633.

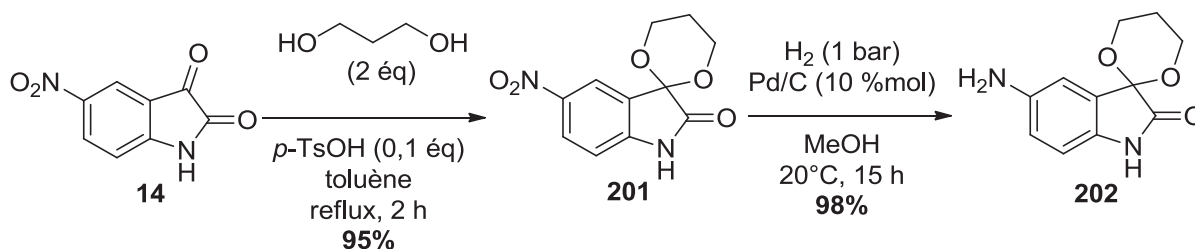


Schéma 75. Synthèse de la 5-aminoisatine protégée **202**.

La substitution par un chlore : diazotation par NaNO_2/HCl , suivie par l'ajout de chlorure de cuivre (I) et (II), donne la chloroisatine **11** avec un excellent rendement de 95%, la déprotection de l'acétal se faisant en milieu acide au cours de la réaction (Schéma 76).

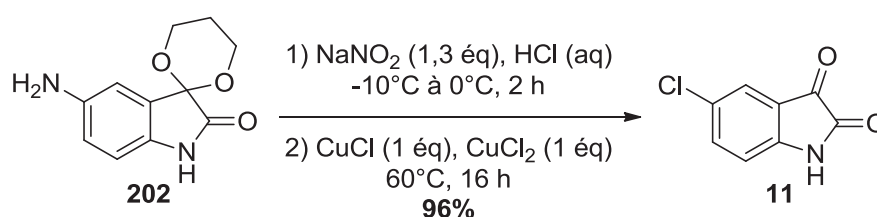


Schéma 76. Test de réaction de chloration sur une aminoisatine en version protégée.

Compte tenu des conditions acides aboutissant au clivage de l'acétal, d'autres conditions sans acide ont été étudiées, l'introduction notamment d'une fonction nitrile (réaction incompatible avec un milieu acide). L'utilisation de tétrafluoroborate de nitrosonium dans l'acétonitrile à -45°C pendant 2 h, suivi de l'ajout de CuCN et de KCN à 60°C pendant 16 h a permis l'obtention de **203** avec un faible rendement de 33% (Schéma 77). Le produit majoritaire de la réaction est l'isatine protégée non-substituée **204** issue de la réaction parasite de dé-diazotation (62%). La faible sélectivité de la réaction envers la substitution peut s'expliquer par la solubilité limitée des ions cyanures dans l'acétonitrile et la difficulté qui en résulte de dissocier KCN .

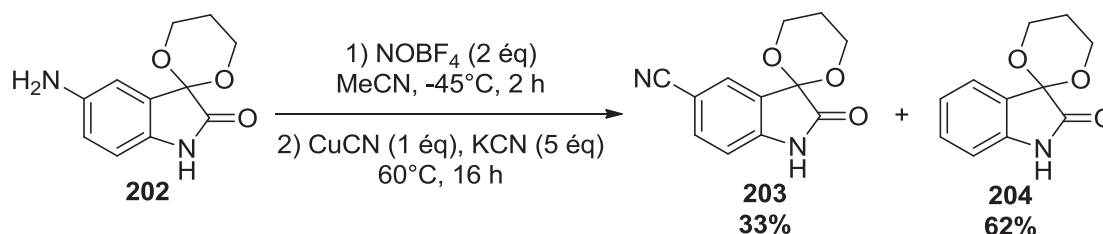


Schéma 77. Test de réaction de cyanation sur une aminoisatine en version protégée.

5.1. Substitutions du motif 5-aminoisatine par les réactions de Sandmeyer

Les réactions de substitution du sel de diazonium par la fonction nitrile et le chlore ayant donné des premiers résultats intéressants, les réactions classiques de Sandmeyer ont donc été testées sur les 5-aminoisatines **15** (non protégée) et **197** (protégée). La 5-aminoisatine **15** a été synthétisée, avec un rendement de 83%, par réduction de la 5-nitroisatine **14** dans les conditions de Béchamp (Schéma 78).²⁰⁹ D'autres méthodes de réduction ont été testées (hydrogénation, hypophosphite, SnCl_2 ...) mais aucune n'a menée à la réduction chimiosélective de la fonction nitro.

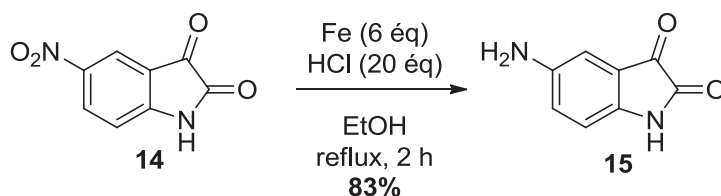
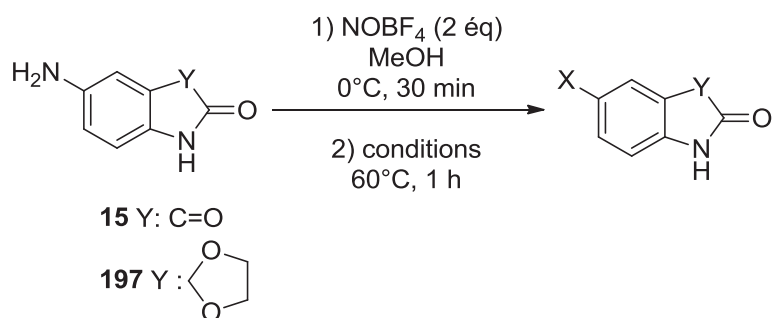


Schéma 78. Réduction de la 5-nitroisatine en 5-aminoisatine dans les conditions de Béchamp.

Pour la suite de l'étude le groupement protecteur 1,3-dioxane a été remplacé par un 1,3-dioxolane afin de simplifier les analyses RMN. Les 5-halogénoisatines (chloro, bromo, iodo) non protégées et protégées ont été synthétisées en utilisant les méthodes classiques de substitution, l'étape de diazotation étant menée en présence de 2 équivalents de NOBF_4 à 0°C . Les dérivés chlorés **11** et **205** sont obtenus avec d'excellents rendements par réaction d'un mélange $\text{CuCl}/\text{CuCl}_2$ sur le sel de diazonium formé *in situ* (Tableau 31, entrées 1 et 2). La réaction de substitution par le brome est menée en présence de CuBr et CuBr_2 , avec tout autant d'efficacité (respectivement 98 et 87%) (Tableau 31, entrées 3 et 4). Pour la synthèse des dérivés iodés, CH_2I_2 utilisé comme réactif et solvant, a permis d'obtenir la 5-iodoisatine **193** et sa version protégée **208** avec des rendements respectifs de 56% et 75% (Tableau 31, entrées 5 et 6).

²⁰⁹ a) A. Beauchard, Y. Ferandin, S. Frère, O. Lozach, M. Blairvacq, L. Meijer, V. Thiéry, T. Besson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6434-6443. b) R. Romagnoli, P. G. Baraldi, O. Cruz-Lopez, D. Preti, J. Bermejo, F. Estévez, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, 1668-1676.

Tableau 31. Application de la méthodologie aux réactions de Sandmeyer.



Entrée	Conditions	Produit	Rdt. ^b (%)
1	CuCl (1 éq) CuCl ₂ (1 éq)		11 86
2			205 87
3	CuBr (1 éq) CuBr ₂ (1 éq)		206 98
4			207 87
5	CH ₂ I ₂ (solvant)		193 56
6			208 75

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés.

D'autres méthodes de substitution ont été testées notamment pour obtenir des dérivés fluorés (conditions de Balz–Schiemann, HFpy) phénols (H₂SO_{4(aq.)} + Δ) ou nitrile (le produit de substitution de la 5-aminoisatine **15** n'est pas observé), mais les résultats se sont avérés mauvais : manque de réactivité, peu de conversion, difficulté de séparation, absence de reproductibilité. D'autres réactions permettant de substituer le sel de diazonium ont donc été envisagées. Les réactions pallado-catalysées, et plus particulièrement le couplage de Heck qui

a été réalisé sur la 5-iodoisatine, sera étudié à partir du sel de diazonium de l'isatine (couplage de Heck-Matsuda).

5.2. Optimisation et application de la réaction de Heck-Matsuda

La réaction de Heck-Matsuda est un couplage pallado-catalysé permettant de former une liaison carbone-carbone entre un sel de diazonium aromatique et un alcène, aboutissant à des structures de type styrène.²¹⁰ D'un point de vue mécanistique (Schéma 79), une espèce cationique de palladium est générée lors de l'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison carbone-azote, libérant dans le même temps du diazote. Ce mécanisme postulé par Matsuda,²¹⁰ a pu être vérifié et confirmé grâce à l'observation de l'espèce cationique du palladium en spectrométrie de masse.²¹¹ La régiosélectivité de la réaction s'explique par les 2 intermédiaires possibles lors de l'étape d'insertion : α ou β . L'insertion en position α est favorisée par des groupements R électro-donneurs et aboutira à la formation d'un alcène terminal, au contraire la position β est favorisée par des groupements électro-attracteurs. L'alcène est obtenu après une étape de β -H élimination, la réaction est stéréosélective en faveur de l'isomère *E*, la formation de l'isomère *Z* étant stériquement défavorable. L'espèce active Pd(0) est finalement régénérée à partir du Pd(II) en présence de la base.

Une des modifications la plus courante est la version acide de la réaction, la base est alors remplacée par un acide et la diazotation se fait en présence d'un nitrite (RONO).²¹² Cette version acide a l'avantage de générer *in situ* le sel de diazonium à partir de l'aniline ce qui permet d'avoir une réaction monotope, contrairement aux méthodes classiques qui utilisent le sel de diazonium comme produit de départ. L'acide catalytique intervient lors de la formation du sel de diazonium et est régénéré après l'étape de β -H élimination (l'acide n'est pas piégé comme dans le mécanisme basique).

²¹⁰ A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622-4643.

²¹¹ a) A. A. Sabino, A. H. L. Machado, C. R. D. Correia, M. N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514-2518. b) A. A. Sabino, A. H. L. Machado, C. R. D. Correia, M. N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4389.

²¹² a) F.-X. Felpin, E. Fouquet, C. Zakrib, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2559-2565. b) F. Le Callonnec, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2646-2649. c) N. Susperregui, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, F. Le Callonnec, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7210-7218.

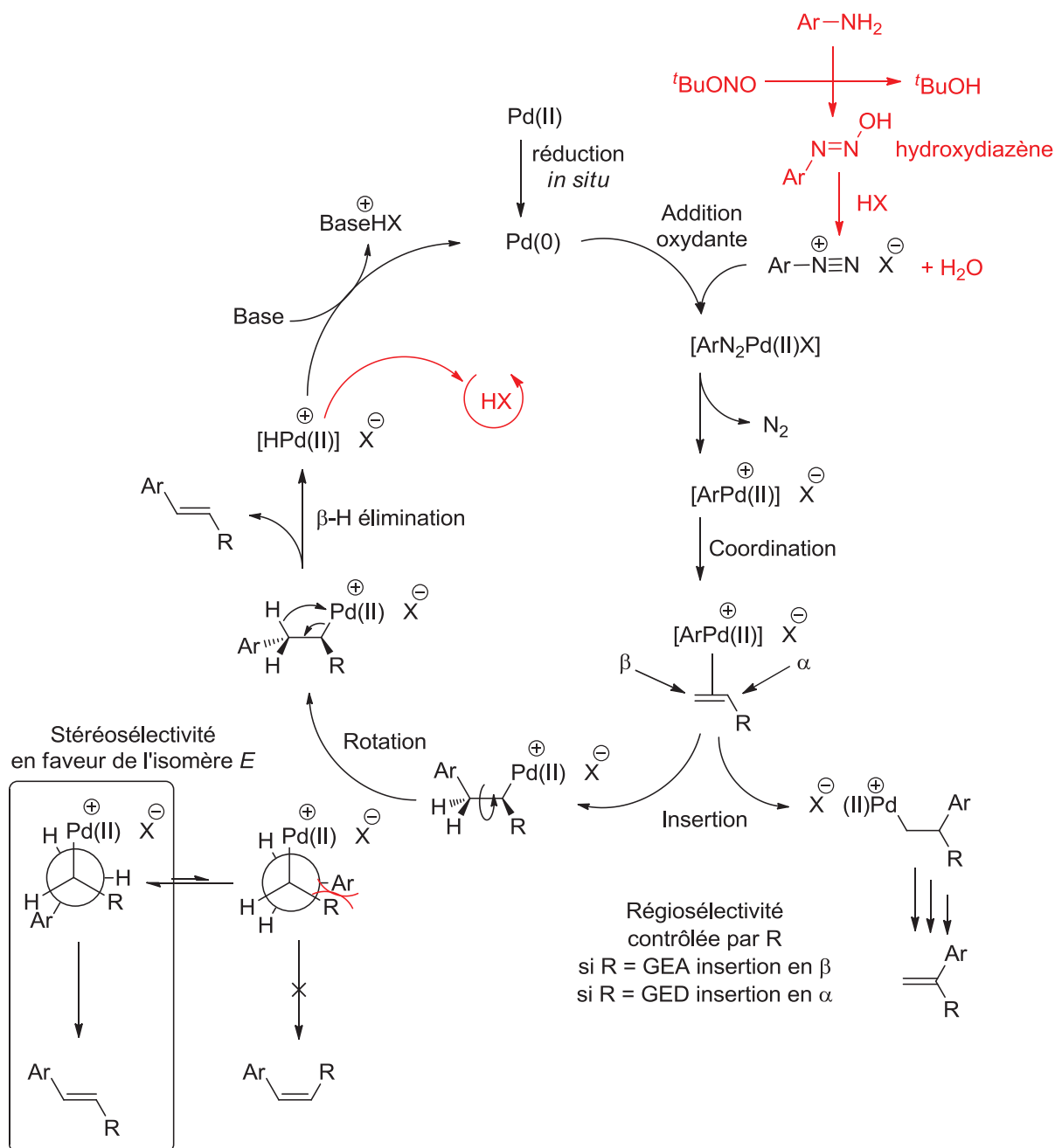
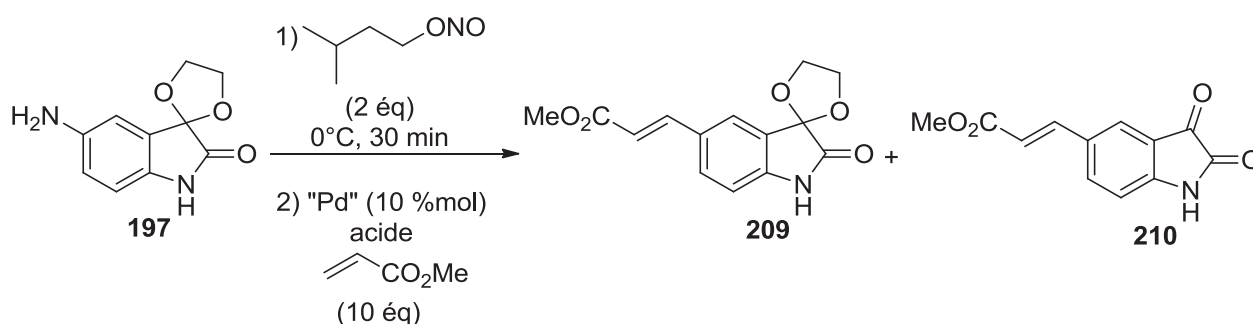


Schéma 79. Mécanisme de la réaction de Heck-Matsuda.

Dans un premier temps la réaction a été optimisée sur la 5-aminoisatine protégée **197**. La réaction a été testée en milieu acide, en utilisant le nitrite d'amyle, avec 10 %mol d'acétate de palladium, dans le MeOH (le méthanol assure la solubilité des sels de diazonium), à température ambiante pendant 96 heures. Le produit de couplage est alors obtenu avec un rendement de 25% sous forme déprotégée **210** (Tableau 32, entrée 1). Avec un temps réactionnel moins long (2 h) mais avec un chauffage à 60°C, la déprotection de l'acétal n'est pas observée et le composé **209** est obtenu avec un faible rendement de 23% (Tableau 32, entrée 2). Dans la réaction de Heck-Matsuda, l'espèce active du palladium est générée *in situ*

sous la forme de Pd(0). La réaction a donc été testée directement en présence de tétrakis-(triphénylphosphine)-palladium : Pd(PPh₃)₄. Cependant le rendement reste identique (Tableau 32, entrée 3). En s'inspirant d'autres conditions acides décrites par Harmata *et al.*,²¹³ l'utilisation de TFA a été testée. En quantité sur-stœchiométrique d'acide, dans le dichlorométhane comme solvant, le composé **209** est obtenu avec un rendement de 53% (Tableau 32, entrée 4). Finalement, la modification de la température n'apporte aucune amélioration à la réaction : l'augmentation de la température à 80°C aboutit à un rendement de 33%, dû à une importante dégradation. La diminution à 40°C mène aussi à une baisse de rendement à 13%, dû au fort ralentissement de la réaction. L'influence du solvant a aussi été testée. En présence de : MeCN, THF, DCE, DME et CPME, la réaction a conduit systématiquement à l'observation d'une dégradation plus importante dans le milieu, en comparaison avec le MeOH ou le dichlorométhane. Les sels de diazonium sont des composés très instables. Il est possible que, dans ces conditions, le sel de diazonium de l'isatine soit déstabilisé (acidité ou contre-ions), ce qui expliquerait les résultats observés (faibles rendements et dégradation). Une autre hypothèse est qu'en l'absence de base l'étape de β-H élimination n'est pas favorisée, et devient alors l'étape limitante du processus.

Tableau 32. Optimisation de la réaction en conditions acides.



Entrée	Solvant	Pd	Temps (h)	Temp. (°C)	Acide	Rdt. ^b (%)
1	MeOH	Pd(OAc) ₂	96	20	MeSO ₃ H (20 %mol)	25 (210) ^c
2	MeOH	Pd(OAc) ₂	2	60	MeSO ₃ H (20 %mol)	23
3	MeOH	Pd(PPh ₃) ₄	2	60	MeSO ₃ H (20 %mol)	24
4	CH ₂ Cl ₂	Pd(OAc) ₂	2	60	CF ₃ CO ₂ H (2,1 éq)	53

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés. ^[c] Obtention du produit non protégé **210**.

Les conditions acides ayant abouti à des résultats décevants, la réaction a ensuite été testée dans les conditions basiques pour se rapprocher du mécanisme classique du couplage de Heck-Matsuda. Deux méthodes de diazotation ont été comparées en présence d'acétate de

²¹³ M. Harnata, X. Hong, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1290-1296.

sodium. Avec le nitrite d'amyle, le composé **209** est obtenu avec un bon rendement de 72%, mais avec NOBF₄, un meilleur résultat de 82% est observé (Schéma 80). Cette augmentation de rendement est sans doute due à une diazotation plus efficace avec NOBF₄ qui est un puissant agent nitrosant. Il est aussi possible que NOBF₄ fournisse un contre ion stabilisant le sel de diazonium²¹⁴ ou les espèces chargées intervenant au cours du mécanisme de la réaction.

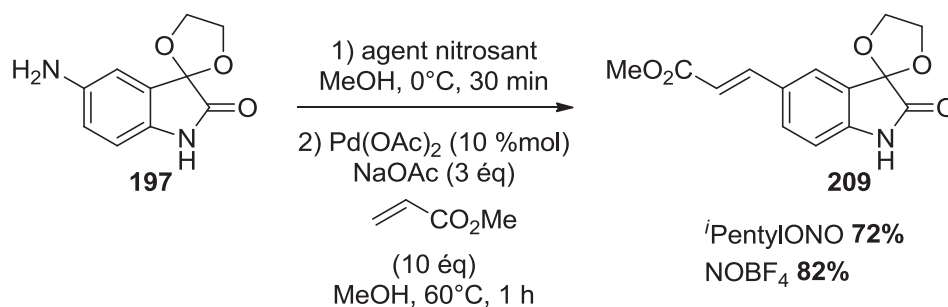
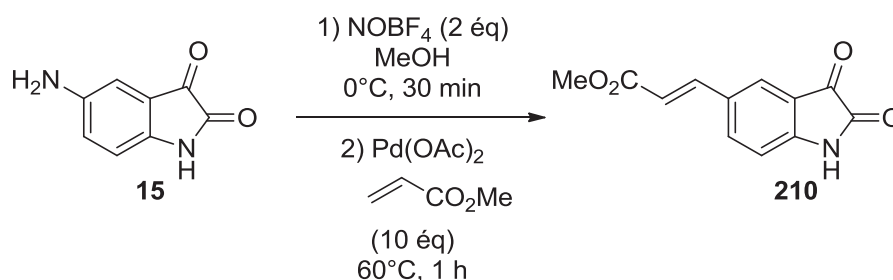


Schéma 80. Comparaison des méthodes de diazotation en milieu basique.

Dans les conditions précédentes (Schéma 80), en utilisant NOBF₄ comme agent de diazotation, le couplage se réalise avec un excellent rendement de 89% (Tableau 33, entrée 1). En milieu neutre, le rendement augmente à 97%, montrant ainsi que la base n'est pas nécessaire pour ce couplage (Tableau 33, entrée 2). La charge de catalyseur est abaissée à 5 %mol, ce qui aboutit à une légère diminution du rendement à 67% (Tableau 33, entrée 3). Finalement, en abaissant la quantité de catalyseur à 2,5 %mol, le produit de couplage n'est pas observé mais seulement un mélange complexe de produits secondaires (Tableau 33, entrée 4).

²¹⁴ D. T. Flood, *Org. Synth.* **1943**, 2, 295-298.

Tableau 33. Optimisation de la réaction sur la 5-aminoisatine.



Entrée	Pd (%mol)	Base	Rdt. ^b (%)
1	10	AcONa (3 éq)	89
2	10	-	97
4	5	-	67
5	2,5	-	0

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés

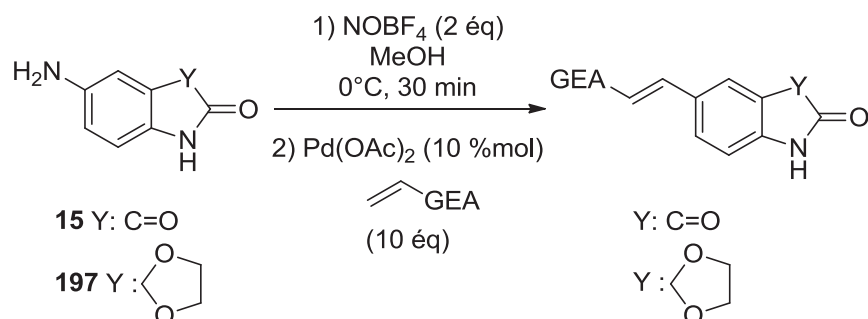
L'étude d'optimisation menée sur le couplage de Heck-Matsuda sur les 5-aminoisatines protégée **197** et non protégée **15**, a permis d'identifier les conditions finales suivantes : 1) préformation du sel de diazonium avec 2 équivalents de NOBF_4 dans le méthanol à 0°C . 2) addition de 10 équivalents d'alcène, 10 %mol d'acétate de palladium, à 60°C pendant 60 minutes.

La méthode a été étendue à différents alcènes par couplage avec les 5-aminoisatine protégée ou non protégée. L'acrylate de méthyle conduit à un meilleur rendement en version non protégée **210**. De plus, la réaction est terminée en seulement 5 minutes contre 60 pour le dérivé protégé **209** (Tableau 34, entrées 1 et 2). L'acrylate de *tert*-butyle, plus encombré, aboutit à un mélange complexe (réactions secondaires probables de saponification²¹⁵ et transestérification). Afin d'obtenir un produit pur (produit de saponification) une faible quantité d'acétate de sodium est alors ajoutée (0,1 équivalent). Dans ces conditions basiques, la réaction mène au dérivé acide carboxylique **211** correspondant avec un rendement de 98% (Tableau 34, entrée 3). Pour le couplage avec l'acrylate de diméthylamide, les conditions basiques ont été conservées, la réaction de couplage ne se faisant pas en milieu neutre (la base qui intervient dans l'étape de régénération de l'espèce active de $\text{Pd}(0)$, doit probablement éviter dans ce cas l'agrégation et la précipitation du catalyseur). Une baisse de température à 20°C a aussi été nécessaire pour éviter la polymérisation de l'acrylate de diméthylamide. Les produits de couplages **212** et **213** issus respectivement des 5-aminoisatines non protégée **15** et protégée **197**, sont obtenus avec de bons rendements (97% et 62%) (Tableau 34, entrées 4 et

²¹⁵ V. Lanke, K. R. Prabhu, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2818-2821.

5). Le méthacrylate de méthyle n'a pas conduit au produit de couplage, la totalité de l'alcène ayant polymérisé, et ce avec ou sans chauffage en milieu basique ou neutre.

Tableau 34. Extension du couplage de Heck-Matsuda avec des acrylates.



Entrée	Alcène	Produit	Temps (min)	Temp. (°C)	Rdt. ^b (%)
1			5	60	97
2			60	60	65
3 ^c			60	20	98
4 ^{c,d}			60	20	97
5 ^{c,d}			60	20	62

^[a] Réactions menées sur 1 mmol. ^[b] Rendements isolés. ^[c] Ajout de NaOAc (0,1 éq). ^[d] Réactions menées à 20°C.

Après avoir mené le couplage de Heck-Matsuda avec des alcènes activés, la réactivité d'alcènes riches en électrons a été étudiée. Les composés testés à savoir : le *p*-méthoxystyrène, le prop-2-èn-1-ol, le 1-(allyloxy)butane n'ont fourni aucune conversion en produit de couplage.

Le couplage en présence de styrène aboutit à un produit pur inconnu, les analyses réalisées semblent indiquer que la molécule obtenue n'est pas un produit issu du couplage de Heck-Matsuda. L'étude et l'identification de ce composé sont en cours.

5.3. Bilan sur la synthèse des isatines

Dans ce chapitre, la réaction de Heck-Matsuda a été étudiée sur des 5-aminoisatines. La méthodologie développée utilisant du NOBF₄ (2 équivalents) comme agent de diazotation, de l'acétate de palladium (10 %mol) dans le méthanol, à 60°C pendant 1 heure, a permis la fonctionnalisation d'isatines par une méthode applicable aussi bien en version protégée qu'en version non protégée. La réaction a été appliquée à des oléfines portant des groupements électro-attracteurs. Par contre les alcènes riches en électrons n'ont pas abouti aux produits de couplage. Une nouvelle étude pourra être menée pour mieux comprendre cette limitation. Les 5-halogénoisatines ont aussi été synthétisées en utilisant la méthode de diazotation développée. D'autres réactions pallado-catalysées (Suzuki-Miyaura, Sonogashira, réaction de carbonylation...) pourront être testées et développées sur la 5-aminoisatine, avec la même stratégie diazotation/réaction. Finalement, les isatines synthétisées dans ce chapitre devront être employées au cours de la réaction de Pictet-Spengler afin d'obtenir des familles complètes de THBC, dont l'activité biologique devra être testée sur le *Plasmodium falciparum*.

6. Synthèse de nouvelles familles de spiro tétrahydro-β-carbolines

6.1. Réactions à partir de différentes tryptamines non naturelles

La réaction de Pictet-Spengler ayant prouvé son efficacité pour la synthèse de spiroTHBC à partir de la tryptamine et des isatines commerciales, la synthèse de spiroTHBC à plus haute valeur ajoutée a donc été considérée. L'objectif formulé dans l'introduction générale est de synthétiser des nouveaux motifs spiro tétrahydro-β-carbolines, avec l'introduction de nouvelles fonctionnalisations provenant d'une part de la tryptamine (R, Figure 11) et d'autre part de l'isatine (X, Figure 11). L'influence de ces substitutions, qui sont 2 paramètres importants pour l'activité anti-paludique devra être évaluée séparément. Dans un premier temps, la synthèse des THBC se fera entre les tryptamines synthétisées dans le chapitre précédent et des isatines commerciales, dans les conditions mises au point précédemment : mélange équimolaire de tryptamine et d'isatine, dans l'acide acétique à 60°C.

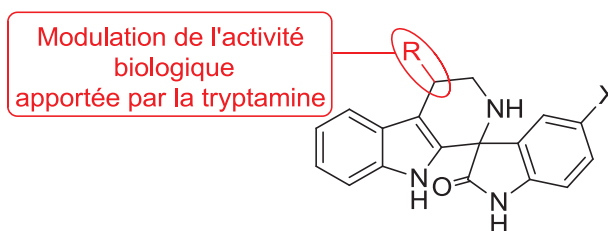


Figure 11. Structures anti-paludiques visées.

Les spiroTHBC fonctionnalisées ont été obtenues avec des rendements plus faibles que les composés simples **186a-d**. Quatre familles de spiroTHBC ont été ainsi synthétisées provenant chacune d'une tryptamine non-naturelle (Schéma 81). La famille indole **214a-d** a été obtenue avec des rendements compris entre 41 et 45% et celle avec le groupement phényle **215a-d** avec des rendements compris entre 51 et 66%. La tryptamine portant un méthyle n'a été testée qu'en présence de la 5-nitroisatine, et le rendement isolé en THBC **217** s'élève à 82%. La THBC **216** issue de la réaction entre le composé hydroxycoumarine et l'isatine nue, est obtenue avec 40% de rendement. Ces résultats sont moyens mais peuvent s'expliquer par la présence de groupements faiblement électro-donneurs en β de l'amine abaissant l'électrophilie de l'imine et amenant une gêne stérique. En effet le méthyle qui est le groupement le moins encombrant aboutit au meilleur rendement (82% vs. 40-66%). La diastéréosélectivité doit aussi être contrôlée par ce paramètre. Les spiroTHBC **214a-b**, **215a-b** et **216** portant des groupements encombrants sont obtenues sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le composé **217** qui porte un méthyle, est quant à lui formé d'un mélange 70/30 de diastéréoisomères. Les composés obtenus majoritairement sont probablement les diastéréoisomères *trans* qui sont favorisés au cours de la réaction (des analyses NOESY sont en cours).¹⁷¹

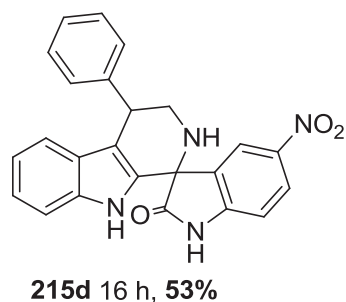
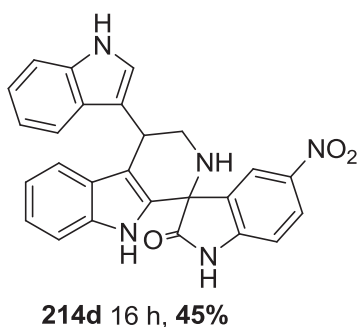
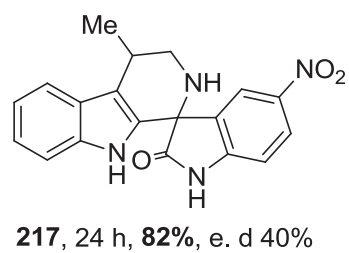
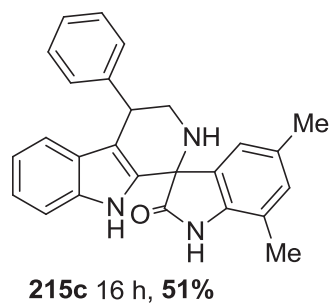
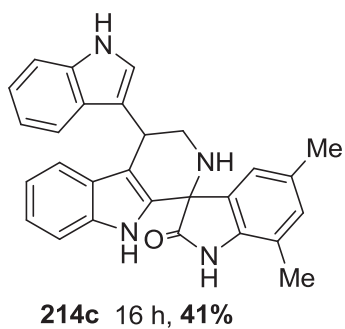
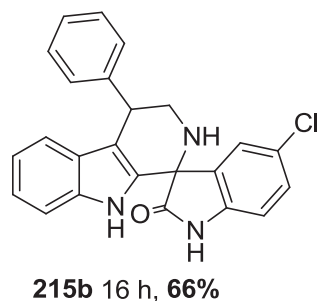
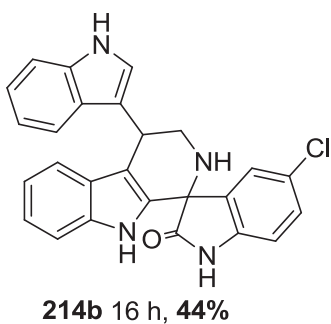
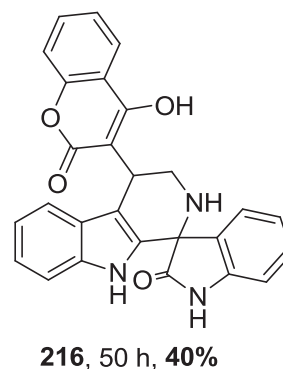
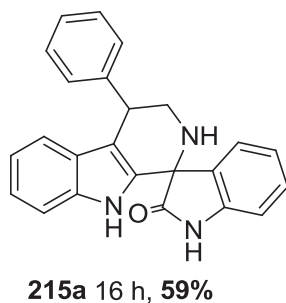
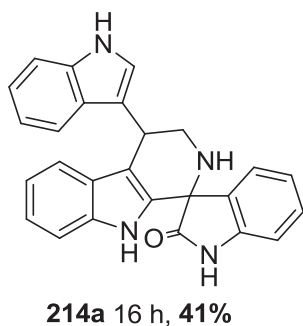
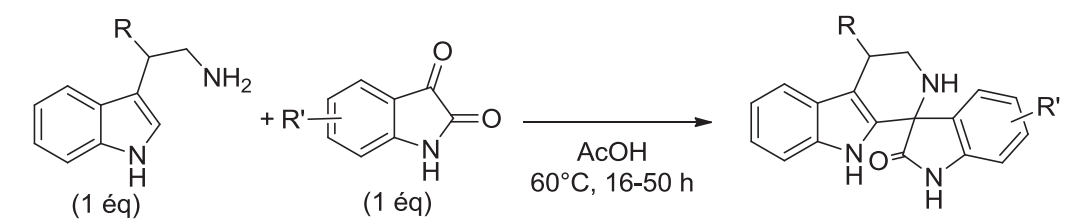


Schéma 81. Spirotétrahydro- β -carboline synthétisées à partir de tryptamines non-naturelles.

6.2. Résultats des tests biologiques

Les composés spiroTHBC ainsi synthétisés ont été testés sur une souche de *Plasmodium falciparum* par Dr. Morten Nielsen (Centre for Medical Parasitology, Danemark). Afin de vérifier si le test biologique était comparable à celui réalisé par Novartis, le composé **186b** a servi de témoin. Les constantes d'inhibition mesurées et celles rapportées par Novartis sont du même ordre de grandeur (différence de 15% mais les résultats sont reproductibles), les inhibitions mesurées sur nos produits pourront donc être comparées avec celles obtenues par Novartis. Seul le composé **217**, correspondant à la réaction de la tryptamine substituée par un méthyle sur la 5-nitroisatine a donné des résultats intéressants, avec un IC_{50} mesuré à 89 nM (Figure 12). Ce résultat est très encourageant, mais a été obtenu sur un mélange racémique contenant 4 stéréoisomères, et non sur un produit énantiopur. Il serait donc intéressant de faire de la déconvolution pour définir l'énantiomère le plus actif. Ces premiers résultats montrent aussi que la substitution de la tryptamine par un méthyle donne les meilleurs résultats. L'objectif sera d'abord d'évaluer différents groupements alkyles (éthyle, *iso*-propyle, *tert*-butyle...) et d'introduire différentes substitutions au niveau de l'isatine.

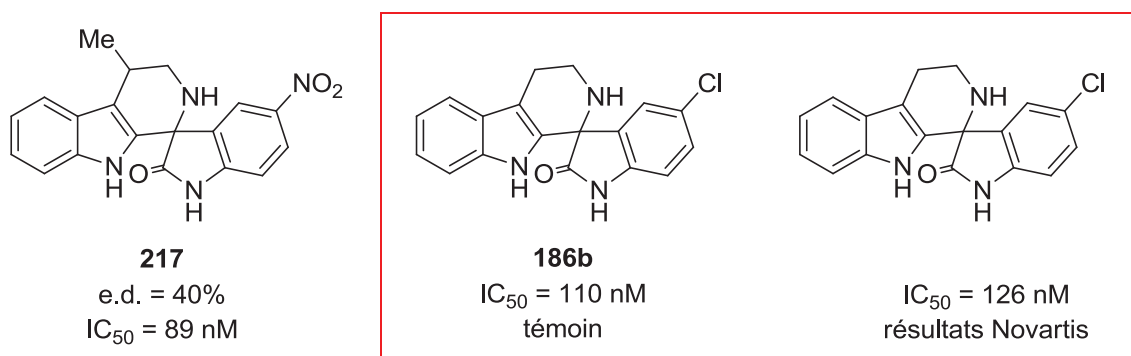


Figure 12. Résultats d'inhibition sur le *plasmodium falciparum*.

7. Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse des spiroTHBC par réaction de Pictet-Spengler a été étudiée. Les spiroTHBC ont pu être obtenues efficacement (40 à 99%) dans les conditions suivantes : mélange équimolaire d'isatine (commerciale) et de tryptamine (synthétique), dans l'acide acétique comme solvant à 60°C, mais avec des temps de réaction compris entre 16 et 50 h.

Ces conditions ont permis la synthèse de spiroTHBC différemment substituées, issues des tryptamines synthétisées dans le chapitre 2. Ces spiroTHBC ont été testées sur le

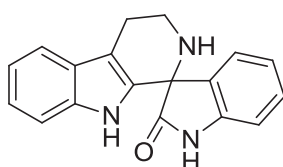
Plasmodium falciparum et un premier résultat très encourageant a été obtenu. Afin d'étendre l'étude des familles de ces composés, une nouvelle méthode de fonctionnalisation des isatines a aussi été mise au point, et a permis de synthétiser une famille d'isatines *via* le sel de diazonium provenant de la 5-aminoisatine. Ces motifs isatines ont été fonctionnalisés par des alcènes substitués et ont été obtenus avec de bons rendements (53 à 98%). Ces composés devront être utilisés pour la synthèse de nouvelles spiroTHBC de la même famille que le composé **217** ayant donné les meilleurs résultats biologiques.

8. Experimental part

8.1. General procedure for the Pictet-Spengler reaction

In a thick walled glass tube, a solution of tryptamine **X** (1 eq) and isatine **Y** (1 eq) in acetic acid (4 mL), were heated at 60°C. The reaction mixture was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), and evaporated. Purification by silica gel column chromatography by elution with ethyl acetate/dichloromethane (1/9 to 4/6) can be necessary.

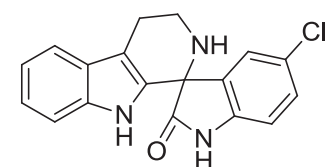
2,3,4,9-Tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (186a).



C₁₈H₁₅N₃O
289,33 g.mol⁻¹

Substrates: tryptamine, isatine; time: 16 h; beige solid; yield = 99% : mp 171.2-172.4°C (Et₂O, dec); IR 3252, 1705, 1617, 1470, 1453, 1232, 1204, 1181, 1111, 745, 699, 681 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 2.72-2.86 (m, 2 H), 2.88 (bs, 1H, NH); 3.14 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 6.90-6.95 (m, 2 Hz, H_{arom}), 6.98 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 7.03 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.08 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 7.17 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.26 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 7.46 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 10.43 (s, 1 H, NH), 10.47 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 21.8 (CH₂), 39.2 (CH₂), 61.2 (C_q), 109.9 (CH), 110.3 (C_q), 111.2 (CH), 117.8 (CH), 118.4 (CH), 121.1 (CH), 121.7 (CH), 124.6 (CH), 126.6 (C_q), 129.0 (CH), 131.8 (C_q), 133.0 (C_q), 136.1 (C_q), 142.4 (C_q), 178.4 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₆N₃O : 290.1288; found: 290.1291.

5'-Chloro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (186b).

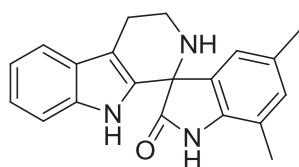


C₁₈H₁₄N₃OCl
323,78 g.mol⁻¹

Substrates: tryptamine, chloroisatine; time: 16 h; beige solid; yield = 98% : mp > 260°C (Et₂O, dec); IR 1716, 1615, 1478, 1449, 1299, 1201, 821, 749, 558, 536 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 2.72 (m, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 3.09-3.12 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}), 6.98 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.04 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.08 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H_{arom}), 7.17 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 7.32 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.9 Hz, H_{arom}), 7.46 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H_{arom}), 10.49 (s, 1 H, NH), 10.58 (s, 1 H,

NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 21.6 (CH_2), 39.0 (CH_2), 61.3 (C_q), 110.6 (C_q), 111.1 (CH), 111.3 (CH), 117.9 (CH), 118.4 (CH), 121.3 (CH), 124.6 (CH), 125.6 (C_q), 126.5 (C_q), 128.9 (CH), 131.0 (C_q), 134.8 (C_q), 136.1 (C_q), 141.4 (C_q), 178.1 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$: 324.0898; found: 324.0895.

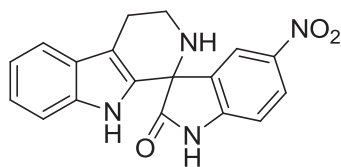
5'-7'-Dimethyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-one (186c).



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$
317,38 g.mol $^{-1}$

Substrates: tryptamine, chloroisatine; time: 16 h; beige solid; yield = 89% : mp > 260°C (Et_2O , dec); IR 3145, 1724, 1704, 1623, 1481, 1448, 1297, 1214, 1173, 857, 746, 607 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 2.17 (s, 3 H, CH_3), 2.27 (s, 3 H, CH_3), 2.74-2.86 (m, 2 H, CH_2), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H, H_{arom}), 6.90 (s, 1 H, H_{arom}), 6.97-7.05 (m, 2 H, H_{arom}), 7.18 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.47 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, H_{arom}), 10.39 (s, 1 H, NH), 10.41 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 16.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 21.8 (CH_2), 39.2 (CH_2), 61.5 (C_q), 110.1 (C_q), 111.2 (CH), 117.7 (CH), 118.3 (CH), 118.8 (C_q), 121.1 (CH), 122.5 (CH), 126.7 (C_q), 130.5 (C_q), 130.7 (CH), 132.1 (C_q), 132.8 (C_q), 136.1 (C_q), 138.4 (C_q), 178.8 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$: 318.1606; found: 318.1609.

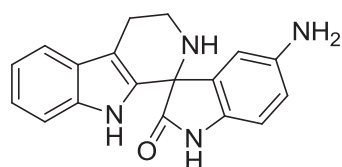
5'-Nitro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-one (186d).



$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$
334,33 g.mol $^{-1}$

Substrates: tryptamine, nitroisatine; time: 16 h; orange solid; yield = 97% : mp >260 °C (Et_2O , dec.); IR 3370, 1739, 1602, 1518, 1319, 1302, 1161, 1074, 740, 727, 707, 559 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 2.76 (m, 1 H), 2.86-2.92 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 7.01 (t, 1 H, J = 7.5 Hz, H_{arom}), 7.06 (t, 1 H, J = 7.5 Hz, H_{arom}), 7.15 (d, 1 H, J = 8.5 Hz, H_{arom}), 7.19 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, H_{arom}), 7.50 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, H_{arom}), 7.90 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, H_{arom}), 8.28 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, H_{arom}), 10.59 (s, 1 H, NH), 11.17 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 21.5 (CH_2), 39.0 (CH_2), 61.0 (C_q), 110.2 (CH), 111.0 (C_q), 111.2 (CH), 118.0 (CH), 118.6 (CH), 120.1 (CH), 121.5 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (C_q), 130.2 (C_q), 133.7 (C_q), 136.1 (C_q), 142.2 (C_q), 149.3 (C_q), 178.9 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$: 335.1066; found: 335.1068.

5'-Amino-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-one (186e).

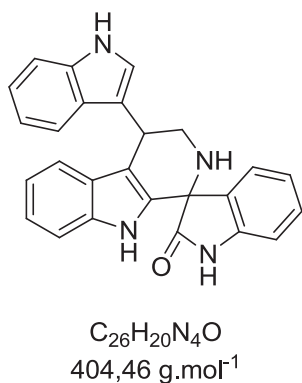


$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$
304,35 g.mol $^{-1}$

5'-Nitro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-one (850 mg, 2.55 mmol, 1 eq) (**186d**) in methanol (10 mL) was stirred in presence of Raney Nickel (0.8 g) under 20 bars of H_2 at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was filtered on celite, and rinsed with methanol (4 x 10 mL). The solvent was evaporated to provide (**186e**) as a pure pink solid (715 mg, 93 %). mp >260 °C (Et_2O , dec.); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 2.69-2.84 (m, 2 H + 1 NH), 3.11 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 4.65 (bs, 2 NH), 6.41 (s, 1 H, H_{arom}), 6.46 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H_{arom}), 6.63 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H_{arom}), 6.93-7.04 (m, 2 H,

H_{arom}), 7.18 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H_{arom}), 7.43 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 10.08 (s, 1 H, NH), 10.38 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 21.9 (CH_2), 39.2 (CH_2), 61.5 (C_q), 109.9 (C_q), 110.1 (CH), 111.1 (CH), 111.7 (CH), 113.6 (CH), 117.6 (CH), 118.2 (CH), 121.0 (CH), 126.6 (C_q), 131.7 (C_q), 132.4 (C_q), 133.8 (C_q), 136.1 (C_q), 143.9 (C_q), 177.9 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$: 305.1324; found: 305.1397.

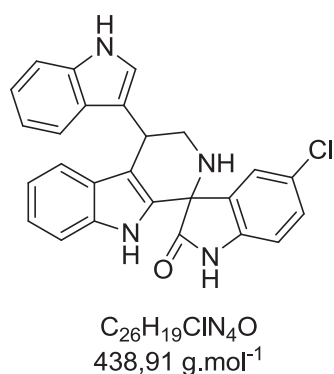
4-(3''-Indolyl)-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (214a).



Substrates: 2,2-bis-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamine **110**, isatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 41% : mp 207-209 °C (Et_2O , dec.); IR 1716, 1617, 1470, 1455, 1335, 1185, 1093, 739, 533 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 3.34 (m, 1H), 3.73 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 6.67 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 6.82 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 6.92 (m, 2 H, H_{arom}), 6.97 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, H_{arom}), 7.05 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H_{arom}), 7.09 (s, 1 H, H_{arom}), 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 7.29 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H_{arom}), 7.36 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.65 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H_{arom}), 10.50 (s, 1 H, NH), 10.59 (s, 1 H, NH), 10.83 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz,

$\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 31.2 (CH), 46.7 (CH_2), 61.4 (C_q), 110.0 (CH), 111.1 (CH), 111.4 (CH), 113.5 (C_q), 116.4 (C_q), 118.0 (CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 119.1 (CH), 120.8 (2 CH), 121.8 (CH), 123.4 (CH), 124.6 (CH), 126.2 (C_q), 126.6 (C_q), 129.1 (CH), 131.9 (C_q), 132.8 (C_q), 136.2 (C_q), 136.6 (C_q), 142.4 (C_q), 178.3 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$: 405.1710; found: 405.1704.

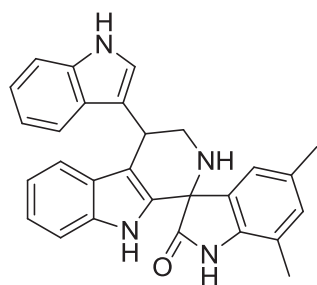
4-(3''-Indolyl)-5'-chloro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (214b).



Substrates: 2,2-bis-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamine **110**, chloroisatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 44% : mp 211.8-213.2 °C (Et_2O , dec.); IR 1715, 1618, 1470, 1455, 1335, 1186, 1093, 739, 533 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 3.28 (dd, 1 H, $J = 5.1$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 3.77 (dd, 1 H, $J = 7.6$ Hz, $J = 12.6$ Hz), 4.61 (dd, 1 H, $J = 5.1$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 6.66 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 6.80 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H_{arom}), 6.86 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H_{arom}), 6.92 (td, 1 H, $J = 1$ Hz, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}), 6.99 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.03 (td, 1 H, $J = 7.9$ Hz, $J = 0.6$

Hz, H_{arom}), 7.13 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H_{arom}), 7.16 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, H_{arom}), 7.20 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H_{arom}), 7.37 (m, 2 H, H_{arom}), 7.61 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 10.56 (s, 1 H, NH), 10.71 (s, 1 H, NH), 10.84 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 31.3 (CH), 46.6 (CH_2), 61.5 (C_q), 111.1 (CH), 111.4 (CH), 111.5 (CH), 113.9 (C_q), 116.2 (C_q), 118.1 (2 CH), 118.9 (CH), 119.2 (CH), 120.8 (CH), 120.9 (CH), 123.4 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (C_q), 126.2 (C_q), 126.6 (C_q), 129.0 (CH), 131.2 (C_q), 134.6 (C_q), 136.3 (C_q), 136.6 (C_q), 141.4 (C_q), 178.1 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}$: 439.1320; found: 439.1310.

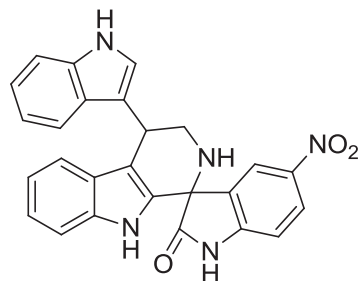
4-(3''-Indolyl)-5',7'-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (214c)



$C_{28}H_{24}N_4O$
432,52 g.mol⁻¹

Substrates: 2,2-bis-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamine **110**, 5,7-dimethylisatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 41% : mp 216.1-216.9°C (Et₂O, dec); IR 3405, 1710, 1623, 1483, 1455, 1211, 1173, 1093, 858, 739, 537 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 2.19 (s, 3 H, CH₃), 2.28 (s, 3 H, CH₃), 3.35 (dd, 1 H, *J* = 4.8 Hz, *J* = 12.9 Hz), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, *J* = 12.9 Hz), 4.61 (dd, 1 H, *J* = 4.8 Hz, *J* = 6.9 Hz), 6.68 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 6.83-6.92 (m, 5 H, H_{arom}), 7.06 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.08 (s, 1 H, H_{arom}), 7.16 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.37 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.66 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 10.48 (s, 1 H, NH), 10.54 (s, 1 H, NH), 10.84 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 16.6 (CH₃), 20.6 (CH₃), 31.2 (CH), 46.8 (CH₂), 61.7 (C_q), 111.1 (CH), 111.5 (CH), 113.4 (C_q), 116.5 (C_q), 118.0 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 119.0 (C_q), 119.1 (CH), 120.8 (CH), 120.9 (CH), 122.6 (CH), 123.5 (CH), 126.2 (C_q), 126.6 (C_q), 130.7 (C_q), 130.8 (CH), 132.3 (C_q), 132.6 (C_q), 136.3 (C_q), 136.6 (C_q), 138.4 (C_q), 178.7 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₂₅N₄O : 433.2023; found: 433.2015.

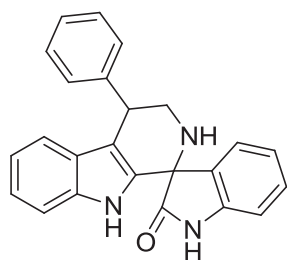
4-(3''-Indolyl)-5'-nitro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (214d).



$C_{26}H_{19}N_5O_3$
449,46 g.mol⁻¹

Substrates: 2,2-bis-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamine **110**, nitroisatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 45%: mp 235,7-236,8°C (Et₂O, dec); IR 3409, 1715, 1622, 1516, 1449, 1337, 1317, 1187, 1095, 834, 739, 593 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.27 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.67 (dd, 1 H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 7.9 Hz), 6.66 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_{arom}), 6.77 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 6.84 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_{arom}), 6.92 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.03 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H_{arom}), 7.16 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.20 (m, 2 H, H_{arom}), 7.36 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.59 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 8.00 (s, 1 H, H_{arom}), 8.31 (dd, 1 H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, H_{arom}), 10.65 (s, 1 H, NH), 10.87 (s, 1 H, NH), 11.29 (s, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 31.6 (CH), 46.6 (CH₂), 61.0 (C_q), 110.3 (CH), 111.1 (CH), 111.5 (CH), 114.4 (C_q), 115.8 (C_q), 118.1 (CH), 118.2 (CH), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 120.3 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 123.4 (CH), 126.2 (C_q), 126.6 (CH + C_q), 130.4 (C_q), 133.4 (C_q), 136.3 (C_q), 136.6 (C_q), 142.3 (C_q), 149.4 (C_q), 178.8 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₀N₅O₃ : 450.1561; found: 450.1553.

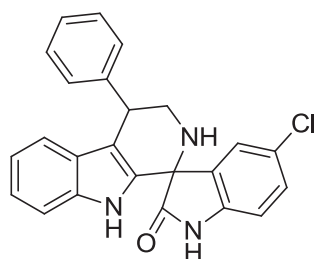
4-(Phenyl)-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (215a).



$C_{24}H_{19}N_3O$
365,43 g.mol⁻¹

Substrates: 2-phenyl-(indol-3-yl)-ethylamine **87**, isatine; time: 16 h; flash chromatography; pink solid; yield = 59% : mp 182.2-184.3°C (Et₂O, dec.); IR 3302, 1705, 1614, 1469, 1321, 1206, 1115, 742, 613, 573 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.05 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 4.32 (dd, 1 H, *J* = 5.3 Hz, *J* = 7.6 Hz), 6.63 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 6.72 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H_{arom}), 6.91-6.97 (m, 3 H, H_{arom}), 7.13 (d, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H_{arom}), 7.17 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.21-7.35 (m, 6 H, H_{arom}), 10.55 (s, 1 H, NH), 10.56 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 40.2 (CH), 48.4 (CH₂), 61.0 (C_q), 109.9 (CH), 111.2 (CH), 112.8 (C_q), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 120.9 (CH), 121.8 (CH), 124.6 (CH), 125.8 (C_q), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.2 (CH), 132.5 (C_q), 132.8 (C_q), 136.3 (C_q), 142.5 (C_q), 143.9 (C_q), 178.1 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₀N₃O : 366.1601; found: 366.1602.

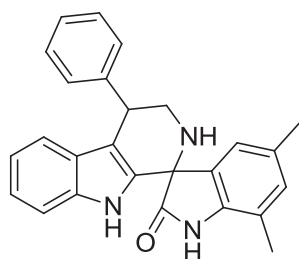
4-(Phenyl)-5'-Chloro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (215b).



$C_{24}H_{18}ClN_3O$
399,87 g.mol⁻¹

Substrates: 2-phenyl-(indol-3-yl)-ethylamine **87**, chloroisatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 66% : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.28 (m, 1 H + NH), 3.56 (m, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 6.62 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.73 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.96 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.97 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 7.25 (m, 1 H, H_{arom}), 7.29-7.34 (m, 5 H, H_{arom}), 10.63 (s, 1 H, NH), 10.71 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 40.2 (CH), 48.3 (CH₂), 61.2 (C_q), 111.3 (CH), 111.4 (CH), 113.2 (C_q), 118.3 (CH), 118.9 (CH), 121.1 (CH), 124.8 (CH), 125.8 (C_q), 125.8 (C_q), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.1 (CH), 132.1 (C_q), 134.3 (C_q), 136.3 (C_q), 141.5 (C_q), 143.8 (C_q), 177.9 (C_q). HMRS-ESI: *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉ClN₃O : 400.1211 ; found: 400.1213.

4-(Phenyl)-5'-7'-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β -carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (215c).

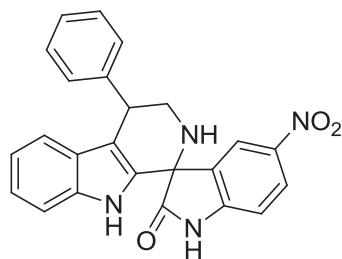


$C_{26}H_{23}N_3O$
393,48 g.mol⁻¹

Substrates: 2-phenyl-(indol-3-yl)-ethylamine **87**, 5,7-dimethylisatine; time: 50 h; flash chromatography; pink solid; yield = 51%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.27 (s, 3 H, CH₃), 2.97 (bs, NH), 3.30 (dd, 1 H, *J* = 5.2 Hz, *J* = 12.8 Hz), 3.52 (m, 1 H), 4.31 (dd, 1 H, *J* = 5.2 Hz, *J* = 7.5 Hz), 6.63 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.72 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.79 (s, 1 H, H_{arom}), 6.92-6.95 (m, 2 H, H_{arom}), 7.17 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.24 (m, 1 H, H_{arom}), 7.29-7.33 (m, 4 H, H_{arom}), 10.51 (s, 1 H, NH), 10.52 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 16.5 (CH₃), 20.5 (CH₃), 40.3 (CH), 48.5 (CH₂), 61.3 (C_q), 111.2 (CH), 112.6 (C_q), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 118.9 (C_q), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 125.9 (C_q), 126.3 (CH), 128.2 (2 CH),

128.3 (2 CH), 130.6 (C_q), 130.8 (CH), 132.3 (C_q), 133.1 (C_q), 136.3 (C_q), 138.5 (C_q), 144.0 (C_q), 178.6 (C_q). HMRS-ESI: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₄N₃O : 394.1914 ; found: 394.1902.

4-(Phenyl)-5'-Nitro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (215d).

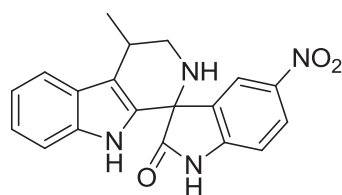


C₂₄H₁₈N₄O₃
410,42 g.mol⁻¹

Substrates: 2-phenyl-(indol-3-yl)-ethylamine **87**, nitroisatine; time: 16 h; flash chromatography; orange solid; yield = 53% : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.27 (m, 1 H), 3.59 (m, 1 H + NH), 4.37 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H_{arom}), 6.73 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 6.96 (dd, 1 H, H_{arom}), 7.17 (d, 2 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom}), 7.25 (m, 1 H, H_{arom}), 7.33 (m, 4 H, H_{arom}), 7.97 (s, 1 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.8 Hz, H_{arom}), 8.30 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}), 10.71 (s, 1 H, NH), 11.28 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 40.4 (CH), 48.2 (CH₂), 60.8 (C_q), 110.3 (CH), 111.3 (CH), 113.7 (C_q), 118.4 (CH), 119.1

(CH), 120.3 (CH), 121.3 (CH), 125.7 (C_q), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 131.4 (C_q), 133.2 (C_q), 136.3 (C_q), 142.2 (C_q), 143.6 (C_q), 149.4 (C_q), 178.7 (C_q). HMRS-ESI: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₉N₄O₃ : 411.1452 ; found: 411.1451.

4-Methyl-5'-nitro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'H)-one (217).



C₁₉H₁₆N₄O₃
348,36 g.mol⁻¹

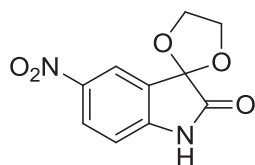
Substrates: 2-(1*H*-Indol-3-yl)propylamine **107**, nitroisatine; time: 24 h; flash chromatography; orange solid; yield = 82%; **a** minor ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 1.37 (d, 1 H, *J* = 6.3 Hz, CH₃ dia **b**), 1.45 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃ dia **a**), 2.75 (dd, 1 H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 13.0 Hz, CH dia **a**), 3.08-3.24 (m, 2 H, CH dia **a+b**), 3.41 (bs, 1 H, NH dia **a+b**), 3.65 (dd, 1 H, *J* = 4.5 Hz, *J* = 13.0 Hz, CH dia **a**), 6.96-7.06 (m, 2 H, H_{arom} dia **a+b**), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.17 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 7.54 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H_{arom} dia **a**), 7.63 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H_{arom} dia **b**), 7.81 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz, H_{arom} dia **a**), 7.84 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, H_{arom} dia **b**), 8.27 (td, 1 H, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, H_{arom} dia **a+b**), 10.56 (s, 1 H, NH dia **a**), 10.58 (s, 1 H, NH dia **b**), 11.13 (s, 1 H, NH dia **a**), 11.19 (s, 1 H, NH dia **b**). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 18.6 (CH₃ dia **b**), 20.2 (CH₃ dia **a**), 26.7 (CH dia **a**), 27.9 (CH dia **b**), 45.8 (CH₂ dia **a**), 47.1 (CH₂ dia **b**), 60.9 (C_q dia **a**), 61.0 (C_q dia **b**), 110.2 (CH dia **a+b**), 111.28 (CH dia **a**), 111.31 (CH dia **b**), 115.9 (C_q dia **b**), 116.2 (C_q dia **a**), 118.3 (CH dia **a**), 118.5 (CH dia **b**), 118.6 (CH dia **a**), 119.3 (CH dia **b**), 120.1 (CH dia **a+b**), 121.2 (CH dia **b**), 121.4 (CH dia **a**), 125.96 (C_q dia **a**), 126.00 (C_q dia **b**), 126.5 (CH dia **a+b**), 129.8 (C_q dia **a**), 130.1 (C_q dia **b**), 133.6 (C_q dia **a**), 133.7 (C_q dia **b**), 136.2 (C_q dia **b**), 136.3 (C_q dia **a**), 142.11 (C_q dia **a**), 142.13 (C_q dia **b**), 149.3 (C_q dia **b**), 149.5 (C_q dia **a**), 178.8 (C_q dia **b**), 179.0 (C_q dia **a**). HMRS-ESI: m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇N₄O₃ : 349.1295; found: 349.1304.

8.2. General procedure for substitution of isatins

A : In a round bottom flask, a mixture of 5-aminoisatine or 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine (1 eq) and NOBF₄ (2 eq) were dissolved in dry methanol at 0°C. Corresponding alkene (10 eq), Pd(OAc)₂ (10 mol%) and AcONa (0.1 eq) were added to the medium. After 1 hour of reaction, the reaction mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), washed with water (50 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. The crude residue was purified, if necessary, by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂ 100% to EtOAc 100%) to give the desired compound.

B : In a round bottom flask, a mixture of 5-aminoisatine or 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine (1 eq) and NOBF₄ (2 eq) were dissolved in dry methanol at 0°C. Corresponding reagents were added to the medium. After 1 hour of reaction, the reaction mixture was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), washed with water (50 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated. The crude residue was purified, if necessary, by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂ 100% to EtOAc 100%) to give the desired compound.

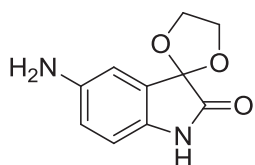
5-Nitro-spiro[1',3']dioxolane-isatine [75822-55-8] (**14'**)



C₁₀H₈N₂O₅
236,18 g.mol⁻¹

In a round bottom flask, a mixture of 5-nitroisatine **14** (1 eq, 1.92 g) and ethylene glycol (2 eq, 1.24 g) were suspended in toluene (35 mL) with *p*-TsOH.H₂O (0.1 eq, 0.19 g). The reaction was refluxed using a Dean-Starck apparatus during 4 hours. The reaction mixture was evaporated, and the solid was washed with water (10 mL) and saturated NaHCO₃ (10 mL) to provide **14'** as an orange solid (2.05 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 4.35 (m, 4 H, 2 CH₂), 7.05 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, H_{arom}), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, H_{arom}), 8.29 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, H_{arom}), 11.19 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 66.0 (2 CH₂), 100.7 (C_q), 111.1 (CH), 120.6 (CH), 125.7 (C_q), 128.6 (CH), 142.2 (C_q), 149.0 (C_q), 174.6 (C_q).

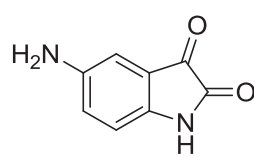
5-Amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine (**197**)



C₁₀H₁₀N₂O₃
206,20 g.mol⁻¹

5-Nitro-spiro[1',3']dioxolane-isatine **15'**, (2.05 g, 8.7 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL) and stirred with Pd/C 5% (1.8 g, 0.87 mmol, 0.1 eq) under H₂ atmosphere, during 8 hours. The mixture was filtered in Celite and evaporated to provide **197** as a pur white solid (1.75 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 4,16-4.35 (m, 4 H, 2 CH₂), 4.92 (bs, 2 H, NH₂), 6.52 (d, 2 H, *J* = 1.3 Hz, H_{arom}), 6.60 (s, 1 H, H_{arom}), 9.98 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 65.3 (2 CH₂), 102.2 (C_q), 110.8 (CH), 111.6 (CH), 116.1 (CH), 125.2 (C_q), 132.1 (C_q), 144.2 (C_q), 174.2 (C_q).

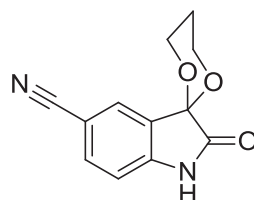
5-Aminoisatin [42816-53-5] (15)



$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$
 $162,14 \text{ g.mol}^{-1}$

5-Nitroisatin **14** (1.92 g, 10 mmol) was dissolved in ethanol at 60°C (100 mL), and reduced iron powder (3.36 g, 60 mmol) was added. Concentrated hydrochloric acid (10 mL) was added. After 1 hour of reaction, the reaction mixture was treated with a saturated solution of sodium carbonate NaHCO_3 to pH 8 and extracted with EtOAc (5 x 200 mL). The combined organic layers were dried (MgSO_4) and evaporated to provide **15** as violet solid (1.34 g, 83%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 5.07 (bs, 2 H, NH_2), 6.63 (d, 1 H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 6.71 (d, 1 H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 6.82 (dd, 1 H, $J = 2.3 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 10.59 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 110.0 (CH), 113.4 (CH), 118.5 (C_q), 124.5 (CH), 141.5 (C_q), 145.1 (C_q), 160.0 (C_q), 185.9 (C_q).

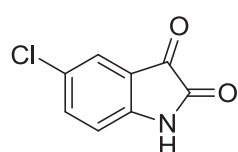
5'-Cyanospiro[1,3-dioxane-2,3'-indol]-2'(1'H)-one (203):



$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$
 $230,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrates: 5-aminoisatin **202**, CuCN (1 eq), KCN (5 eq); Procedure B in MeCN at 60°C for 17 hours. The crude residue was recrystallised in cyclohexane/ CH_2Cl_2 (8/2) to provide compound **203** as an orange solid (74 mg, 33 %): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 1.70 (m, 1 H, CH_2), 2.09-2.18 (m, 1 H, CH_2), 3.97 (ddd, 2 H, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 11.4 \text{ Hz}$, OCH_2), 4.68 (td, 1 H, $J = 2.8 \text{ Hz}$, $J = 11.4 \text{ Hz}$, OCH_2), 6.98 (dd, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 0.5 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7.80 (dd, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7.82 (d, 1 H, $J = 1.7 \text{ Hz}$, H_{arom}), 10.98 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 24.7 (CH_2), 60.4 (2 CH_2), 92.6 (C_q), 104.4 (C_q), 111.2 (CH), 118.8 (C_q), 127.9 (CH), 128.2 (C_q), 136.3 (CH), 145.6 (C_q), 172.5 (C_q). HMRS-ESI: m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$: 229.0619; found: 229.0619.

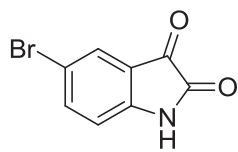
5-Chloroisatin [17630-76-1] (11):



$\text{C}_8\text{H}_4\text{ClNO}_2$
 $181,58 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrates: 5-aminoisatin **15**, CuCl (1 eq), CuCl_2 (1 eq); Procedure B; Compound **11**: red solid (158 mg, 86%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 6.91 (d, 1 H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7.55 (s, 1 H, H_{arom}), 7.60 (dd, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, H_{arom}), 11.13 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 113.9 (CH), 119.1 (C_q), 124.1 (CH), 126.8 (CH), 137.3 (C_q), 149.2 (C_q), 159.2 (C_q), 183.4 (C_q).

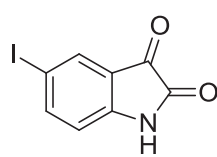
5-Bromoisatin [87-48-9] (206):



$\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_2$
 $226,03 \text{ g.mol}^{-1}$

Substrates: 5-aminoisatin **15**, CuBr (1 eq), CuBr_2 (1 eq); Procedure B; Compound **206**: red solid (222 mg, 98%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 6.86 (d, 1 H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7.64 (d, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7.72 (dd, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 11.13 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 114.3 (CH), 114.3 (C_q), 119.7 (CH), 124.9 (CH), 140.0 (C_q), 149.6 (C_q), 159.0 (C_q), 183.2 (C_q).

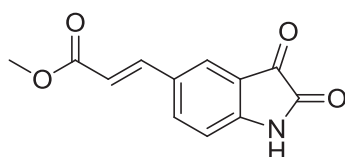
5-Iodoisatin [20780-76-1] (193):



$C_8H_4INO_2$
273,03 g.mol⁻¹

Substrates: 5-aminoisatin **15**, CH_2I_2 (1 M); Procedure B; flash chromatography, Compound **193**: yellow solid (153 mg, 56%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 6.75 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, H_{arom}), 7.75 (d, 1 H, J = 1.9 Hz, H_{arom}), 7.87 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, J = 8.3 Hz, H_{arom}), 11.11 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 85.5 (C_q), 114.6 (CH), 119.8 (C_q), 132.4 (CH), 145.8 (CH), 149.9 (C_q), 158.6 (C_q), 183.1 (C_q).

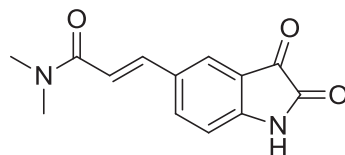
(*E*)-Methyl 3-(2,3-dioxoindolin-5-yl)acrylate (210):



$C_{12}H_9NO_4$
231,20 g.mol⁻¹

Substrates: 5-aminoisatin **15**, methyl vinyl ketone; Procedure A; Compound **210**: red solid (224 mg, 97%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 3.71 (s, 3 H, CH₃), 6.62 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, CH), 6.93 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, H_{arom}), 7.65 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, CH), 7.91 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, H_{arom}), 7.94 (dd, 1 H, J = 8.1 Hz, J = 1.7 Hz, H_{arom}), 11.26 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 51.5 (CH₃), 112.5 (CH), 116.8 (CH), 118.5 (C_q), 124.5 (CH), 128.9 (C_q), 138.1 (CH), 143.5 (CH), 151.9 (C_q), 159.6 (C_q), 166.7 (C_q), 183.9 (C_q). HMRS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₉NO₄Na: 254.0424; found: 254.0428.

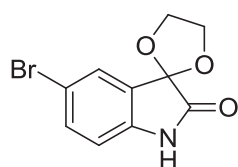
(*E*)-3-(2,3-dioxoindolin-5-yl)-*N,N*-dimethylacrylamide (212):



$C_{13}H_{12}N_2O_3$
244,25 g.mol⁻¹

Substrates: 5-aminoisatin **15**, *N,N*-dimethylacrylamide; Procedure A; Compound **212**: yellow solid (237 mg, 97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 2.92 (s, 3 H, CH₃), 3.15 (s, 3 H, CH₃), 6.91 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, CH), 7.18 (d, 1 H, J = 15.4 Hz, H_{arom}), 7.44 (d, 1 H, J = 15.4, CH), 7.87 (dd, 1 H, J = 1.5 Hz, J = 8.2 Hz, H_{arom}), 7.98 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, H_{arom}), 11.19 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 34.4 (CH₃), 25.4 (CH₃), 112.3 (CH), 117.7 (CH), 118.5 (C_q), 123.7 (CH), 130.2 (C_q), 138.3 (CH), 139.8 (CH), 151.0 (C_q), 159.6 (C_q), 165.5 (C_q), 184.2 (C_q). HMRS-ESI: m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₂N₂O₃Na: 244.0848; found: 244.0846.

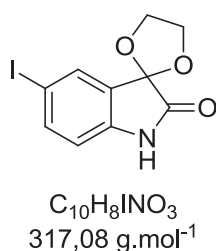
5'-Bromospiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one (207):



$C_{10}H_8BrNO_3$
270,08 g.mol⁻¹

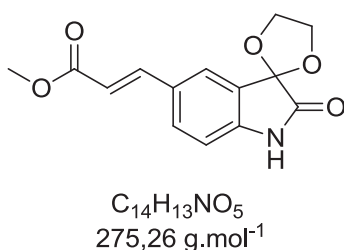
Substrates: 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine **197**, CuBr (1 eq), CuBr₂ (1 eq); Procedure B; Compound **207**: red solid (235 mg, 87%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 4.28-4.31 (m, 4 H, CH₂), 6.80 (d, 1 H, J = 7.9 Hz, H_{arom}), 7.49-7.53 (m, 2 H, H_{arom}), 10.60 (bs, 1 H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 65.7 (2 CH₂), 101.7 (C_q), 112.6 (CH), 114.0 (C_q), 127.2 (C_q), 127.8 (CH), 134.3 (CH), 142.0 (C_q), 173.9 (C_q).

5'-Iodospiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one [34058-27-0] (208):



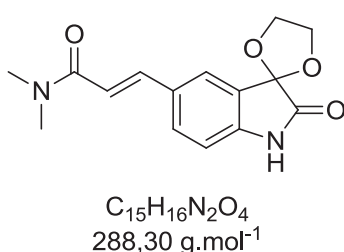
Substrates: 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine **197**, CH_2I_2 (1 M); Procedure B; flash chromatography, Compound **208**: yellow solid (238 mg, 75%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 4.24-4.34 (m, 4 H, CH_2), 6.68 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 7.64 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H_{arom}), 7.65 (dd, 1 H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, H_{arom}), 10.57 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 65.7 (2 CH_2), 85.1 (C_q), 101.1 (C_q), 113.0 (CH), 127.3 (C_q), 133.2 (CH), 140.0 (CH), 142.5 (C_q), 173.7 (C_q).

(E)-Methyl 3-(2'-oxospiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-5'-yl)acrylate (209):



Substrates: 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine **197**, methyl acrylate; Procedure A; flash chromatography, Compound **209**: red solid (179 mg, 65%). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 3.71 (s, 3 H, CH_3), 4.28-4.35 (m, 4 H, CH_2), 6.60 (d, 1 H, $J = 16.1$ Hz, CH), 6.87 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.62 (d, 1 H, $J = 16.1$, CH), 7.67 (dd, 1 H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.80 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H_{arom}), 10.70 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 51.4 (CH_3), 65.7 (2 CH_2), 101.2 (C_q), 110.8 (CH), 115.9 (CH), 124.5 (CH), 125.8 (C_q), 128.8 (C_q), 133.0 (CH), 144.1 (CH), 144.7 (C_q), 166.9 (C_q), 174.4 (C_q).

(E)-N,N-Dimethyl-3-(2'-oxospiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-5'-yl)acrylamide (213):



Substrates: 5-amino-spiro[1',3']dioxolane-isatine **197**, dimethyl acrylamide; Procedure A; flash chromatography, Compound **213**: yellow solid (178 mg, 62%). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 2.92 (s, 3 H, CH_3), 3.15 (s, 3 H, CH_3), 4.29-4.37 (m, 4 H, CH_2), 6.85 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.13 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, CH), 7.42 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H_{arom}), 7.62 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, CH), 7.78 (s, 1 H, H_{arom}), 10.64 (bs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 35.4 (CH_3), 35.4 (CH_3), 65.6 (2 CH_2), 101.5 (C_q), 110.7 (CH), 116.7 (CH), 123.9 (CH), 125.4 (C_q), 130.0 (C_q), 132.7 (CH), 140.6 (CH), 143.8 (C_q), 165.7 (C_q), 174.5 (C_q).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse de spirotétrahydro- β -carboline anti-paludiques. Une stratégie en trois étapes à partir du 3-(2-nitrovinyl)indole a été élaborée avec la séquence linéaire suivante : addition de Michael, réduction de la fonction nitro en amine et cyclisation de Pictet-Spengler. En parallèle une méthode de fonctionnalisation des isatines intervenant lors de la réaction de Pictet-Spengler a été étudiée (Schéma 82).

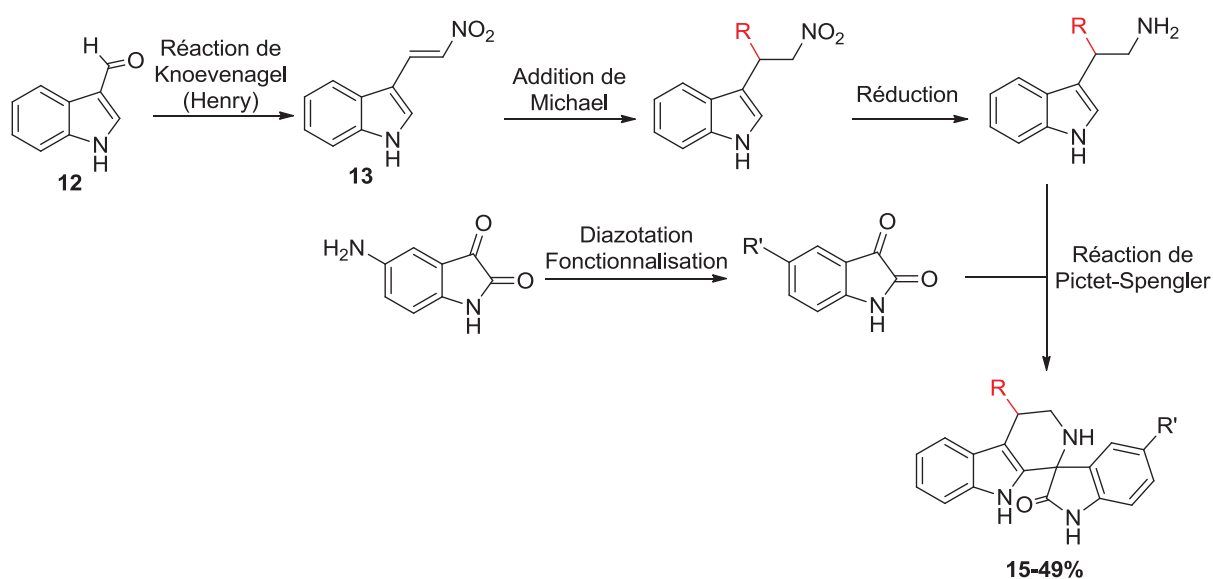


Schéma 82. Stratégie développée pour la synthèse de spirotétrahydro- β -carboline.

Dans un premier temps, l'addition de Michael sur le 3-(2-nitrovinyl)indole a été étudiée. Après optimisation des conditions, la réaction est réalisée sans protection préalable du noyau indole, en présence d'une base catalytique et sous activation ultrasons. Ces conditions ont permis l'addition de différents méthylènes activés avec des rendements compris entre 55% et 99% (Schéma 83). D'autres additions 1,4 ont été explorées telles que la réaction de Friedel-Crafts ou l'addition d'organomagnésiens. Cette méthodologie n'est cependant pas applicable à certains substrats encombrés ou à la réaction d'aza-Michael.

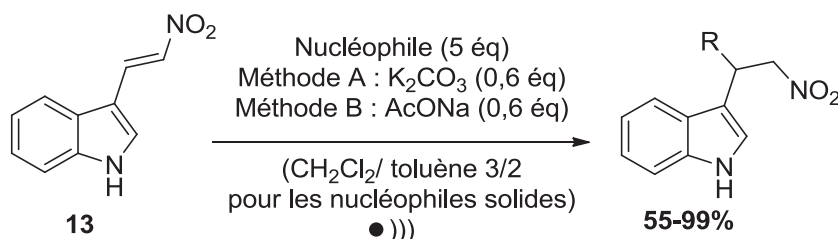


Schéma 83. Conditions de l'addition de Michael.

Dans un second temps, une nouvelle méthode de réduction de la fonction nitro en amine a été mise au point pour la synthèse de tryptamines non-naturelles. Après un travail d'optimisation un nouveau système réducteur utilisant les hypophosphites associés à du palladium sur charbon a été développé (Schéma 84). Cette méthode est applicable à la réduction des fonctions nitro aliphatiques et aromatiques. Au cours de cette étude, la désoxygénation des cétones aromatiques a été identifiée comme réaction secondaire de la réduction. Cette transformation a fait l'objet d'un développement approfondi et après optimisation, les conditions ont permis de désoxygéner des cétones aromatiques et hétéroaromatiques. Cependant la méthodologie n'est pas chimiosélective vis-à-vis des fonctions nitro et nitrile, et n'est pas applicable aux cétones aliphatiques.

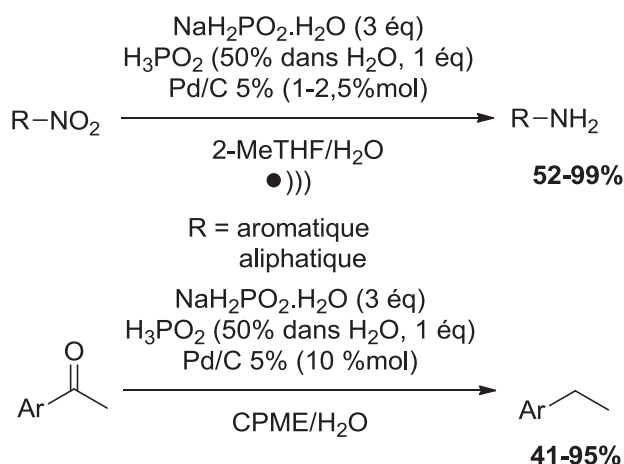


Schéma 84. Conditions de la réduction de la fonction nitro en amine et de la réaction de désoxygénation.

Pour la synthèse des spirotétrahydro-β-carbolines deux réactions ont été étudiées. La réaction de Pictet-Spengler entre les tryptamines et les isatines a permis de synthétiser des spirotétrahydro-β-carbolines avec des rendements compris entre 40% et 99% (Schéma 85), cependant l'efficacité de la méthode décroît quand des tryptamines substituées sont utilisées.

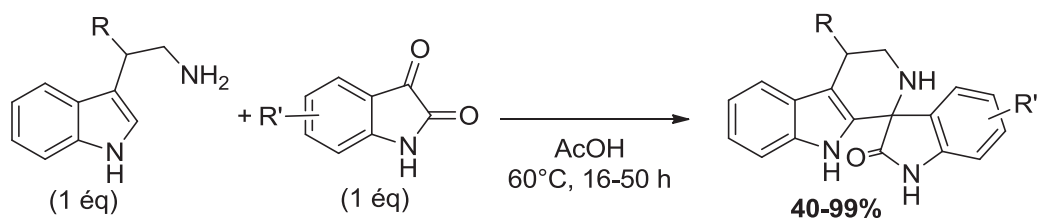


Schéma 85. Conditions de la réaction de Pictet-Spengler.

Afin d'accéder à des isatines variées, indispensables pour la synthèse de spiro-tétrahydro-β-carbolines, une nouvelle voie de fonctionnalisation des isatines en position C-5 *via* une méthode de substitution des sels de diazonium a été mise au point. La réaction de Heck-Matsuda a été plus particulièrement étudiée, et après optimisation a permis la synthèse d'isatines protégées et non protégées fonctionnalisées avec des rendements compris entre 62% et 98% (Schéma 86). La méthode est efficace en présence d'oléfines activées mais n'est pas applicable aux alcènes riches en électrons.

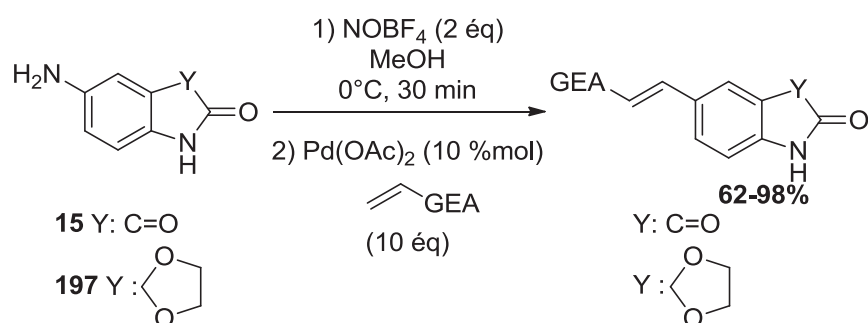


Schéma 86. Conditions de la réaction de Heck-Matsuda.

La séquence réactionnelle développée présente d'excellents rendements globaux allant de 15 à 49%, et un premier composé actif **217** a été synthétisé, l'IC₅₀ mesuré est excellent (89 nM) (Figure 13). D'autres molécules appartenant à la même famille que le produit **217** pourront être synthétisées à partir des isatines fonctionnalisées par réaction de Heck-Matsuda.

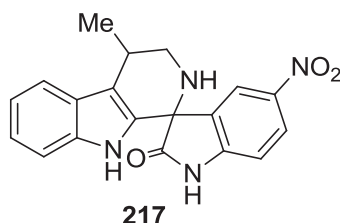
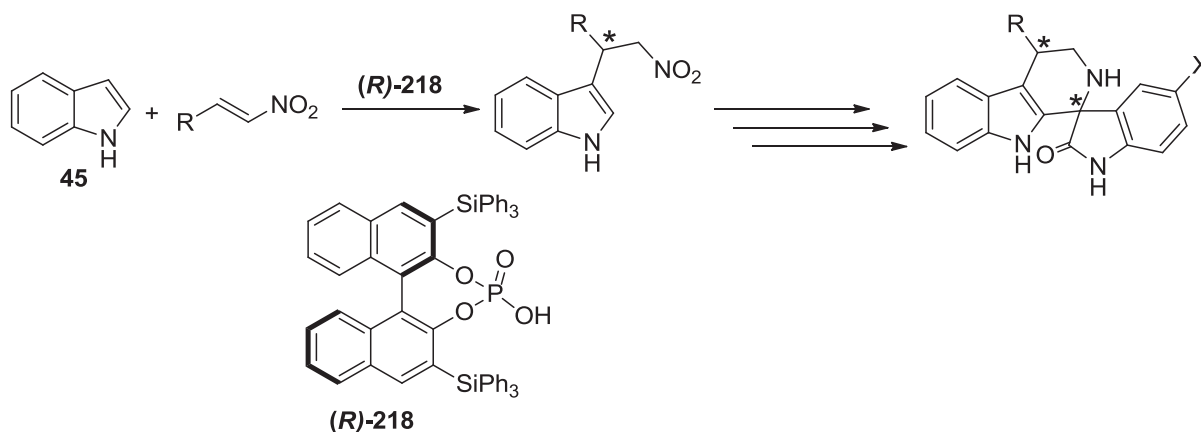


Figure 13. Composé **217**, actif contre le *Plasmodium falciparum*.

Ce travail pourra faire l'objet de développements futurs, ainsi lorsque l'énantiomère actif du composé **217** aura été identifié une version énantiosélective de la synthèse pourrait être développée. Les deux carbones asymétriques sont créés lors de l'addition de Michael et lors de la réaction de Pictet-Spengler. L'étude d'une réaction de Michael énantiosélective pourra être poursuivie en utilisant d'autres thiourées chirales par exemple (Chapitre 1, paragraphe 3.5 : Application des glucosamines comme organocatalyseurs chiraux potentiels.). C'est surtout l'addition énantiosélective du groupement méthyle (la spiroTHBC **217** étant la plus active) qui serait la plus intéressante à étudier. Cependant l'addition 1,4 énantiosélective d'organomagnésiens sur des dérivés (2-nitrovinyl)aromatiques est peu décrite, plus particulièrement l'addition énantiosélective d'un méthyle reste difficile (excès énantiomérique nul).²¹⁶ Une autre alternative serait l'alkylation de Friedel-Crafts énantiosélective de l'indole **45** avec des nitrooléfines.²¹⁷ Cette réaction a été décrite, et plusieurs méthodes permettent l'obtention de substituants aliphatiques (R, Schéma 87), par exemple un dérivé d'acide phosphorique (**R**)-**218** a été utilisé comme catalyseur chiral (Schéma 87).^{217a} Pour la suite de la synthèse, un intérêt particulier devra alors être porté à la diastéréosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler, ce qui devrait permettre d'obtenir des spiroTHBC énantiomériquement purs.^{2,175,176}



Ces travaux ont consisté à optimiser une voie de synthèse des spiro tétrahydro- β -carboline. Une stratégie en trois étapes à partir du 3-(2-nitrovinyl)indole a été élaborée avec la séquence linéaire suivante : addition de Michael, réduction de la fonction nitro en amine et cyclisation de Pictet-Spengler. L'addition de Michael a été développée sans protection préalable de l'indole sous activation ultrasons. La réduction de la fonction nitro en amine a été menée en présence d'hypophosphites. Au cours de cette étude, la désoxygénation des cétones aromatiques a été identifiée comme réaction secondaire de la réduction et a fait l'objet d'un développement approfondi. Une nouvelle voie d'accès à des isatines fonctionnalisées en position C-5 par substitution des sels de diazonium a été mise au point notamment par la réaction de Heck-Matsuda qui a fait l'objet d'une étude plus complète. La réaction finale de Pictet-Spengler entre tryptamines et isatines aboutit aux spiroindolones. Finalement, l'activité biologique des dérivés spiro tétrahydro- β -carboline synthétisés a été évaluée et l'un d'entre eux a montré une très bonne activité envers le *Plasmodium falciparum*.

Development of new methodologies for the synthesis of spiro tetrahydro- β -carboline.

The aim of this work was to optimize a new way of synthesis of spiro tetrahydro- β -carboline. A three-steps strategy from the 3-(2-nitrovinyl)indole was elaborated with the following linear sequence : Michael addition, reduction of the nitro function into amine and Pictet-Spengler cyclisation. Michael addition was developed without protection of the indole under sonication activation. Reduction of the nitro function into amine was carried out with hypophosphites. During this study, desoxygenation of aromatic ketones has been identified as a side reaction of the reduction and has been the subject of specific development. A new synthetic pathway to functionalized isatins on C-5 position *via* substitution of diazonium salts was developed, and Heck-Matsuda reaction has been more particularly studied. The final Pictet-Spengler reaction between tryptamines and isatins led to tetrahydro- β -carboline. Finally, biological activity of spiro tetrahydro- β -carboline was evaluated and one of these compounds showed good activity against *Plasmodium falciparum*.

DISCIPLINE : CHIMIE

MOTS-CLES : Addition de Michael, ultrasons, réduction, nitro, hypophosphite, palladium, désoxygénation, cétones, réaction de Heck-Matsuda, réaction de Pictet-Spengler, *Plasmodium falciparum*.

KEY-WORDS : Michael addition, ultrasounds, reduction, nitro, hypophosphite, palladium, deoxygenation, ketones, Heck-Matsuda reaction, Pictet-Spengler reaction, *Plasmodium falciparum*.

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)

Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)

UMR 5246 CNRS – Université Claude Bernard Lyon 1

Domaine scientifique de la Doua – Bât. CPE (Curien 308) – 2^{ème} et 3^{ème} étage

43 Boulevard du 11 Novembre 1918 – F-69622 Villeurbanne Cédex