

Méthodes de synthèse de quinoléines et d'indoles polysubstitués :

« La chimie traditionnelle modernisée »

*Par*

Cynthia Crifar

Département de Chimie

Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du  
grade de *Philosophiæ doctor* (Ph.D.) en chimie

Mars 2020

© Cynthia Crifar, 2020

Université de Montréal

Département de Chimie  
Faculté des Arts et Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Méthodes de synthèse de quinoléines et d'indoles polysubstitués :  
« La chimie traditionnelle modernisée »**

*Présentée par*

**Cynthia Crifar**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Andreea R. Schmitzer**

Président-rapporteur

**William D. Lubell**

Directeur de recherche

**Stephen Hanessian**

Membre du jury

**André Beauchemin**

Examineur externe

## Résumé

La chimie des hétérocycles est un des domaines les plus importants en chimie organique. En effet, 65% de la littérature en chimie organique traite des hétérocycles. Ils sont largement présents dans la nature, essentiels à la vie et leurs applications sont infinies. Parmi eux, les structures dites privilégiées, attirent une attention particulière. Ces structures privilégiées, dont font partie les quinoléines et les indoles, jouent un rôle central dans la chimie médicinale, pour la production de bibliothèques de cibles thérapeutiques. De ce fait, le développement de nouvelles méthodes de synthèse de structures privilégiées, simples, efficaces et sensibles à l'impact environnemental reste un défi pour les chimistes. De nombreuses méthodes de synthèse requièrent l'emploi de dérivés d'anilines acylées en position ortho, mais ces substrats sont peu disponibles.

La réaction d'addition en cascade, catalysée au cuivre, d'un réactif de Grignard sur l'antranilate de méthyle permet l'obtention d'une aniline acylée en position ortho, jamais reportée au préalable, avec un rendement quantitatif. Cette dernière servira alors de substrat de départ pour la synthèse de plusieurs hétérocycles privilégiés dont les quinoléines et les indoles.

La réaction de Friedlander est utilisée depuis plusieurs siècles mais souffre de l'emploi de conditions réactionnelles extrêmes et nocives pour l'environnement. Elle a donc été modernisée pour donner accès à une série de huit quinoléines trisubstituées, sans solvant, ni acide fort, ni hautes températures.

Par ailleurs, le procédé de Heumann consiste en la synthèse d'indoles substitués en position par alkylation d'anilines acylées en position ortho, suivie d'une étape de saponification et de cyclisation intramoléculaire. Breveté par l'entreprise B.A.S.F., en 1895, ce procédé est rapidement devenu obsolète dû à de faibles rendements et des conditions réactionnelles difficiles. La chimie en flux continu a alors permis la renaissance de ce procédé grâce à l'élaboration d'un protocole plus efficace et plus sécuritaire.

Somme toute, les travaux présentés dans cette thèse contribuent au développement de méthodologies simples, efficaces, sensibles aux enjeux environnementaux et menant à des structures plus complexes.

**Mots-clés** : quinoléines, indoles, hétérocycles, structures privilégiées, anthranilate de méthyle, addition en cascade, Friedlander, Heumann.

## Abstract

The heterocycle chemistry is one of the most important fields in organic chemistry. Indeed, 65% of the literature in organic chemistry is about heterocycles. They are widely present in nature, essential to life and their applications are endless. Among them, the so-called privileged structures, attract particular attention. Privileged structures, of which quinolines and indoles are a part, play a crucial role in medicinal chemistry, for the production of libraries of therapeutic targets. Therefore, the development of new synthetic methods, simple, efficient and sensitive to environmental impact remains a challenge for chemists. Many synthetic methods require the use of *o*-acylated anilines, but these substrates are not easily available.

The copper catalyzed addition reaction of a Grignard reagent on methyl anthranilate allows to form an *o*-acylated aniline, never reported before, with a quantitative yield. The latter will then serve as starting material for the synthesis of several privileged heterocycles including quinolines and indoles.

The Friedlander reaction has been used for several centuries but suffers from the use of extreme reaction conditions which are harmful to the environment. It has therefore been modernized to give access to a series of eight trisubstituted quinolines, without solvent, strong acid or high temperatures.

Furthermore, Heumann's process consists of the synthesis of indoles substituted in position by *o*-acylated anilines alkylation, followed by saponification and intramolecular cyclization steps. Patented by B.A.S.F. in 1895, this process quickly became obsolete due to low yields and difficult reaction conditions. Continuous flow chemistry has resurrected this process through the development of a more efficient and safer protocol.

All in all, the work presented in this thesis contributes to the development of simple, effective methodologies, sensitive to environmental issues and leading to increasingly complex structures.

**Keywords:** quinolines, indoles, heterocycles, preferred structures, methyl anthranilate, cascade addition, Friedlander, Heumann

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract .....	5
Table des matières.....	6
Liste des tableaux .....	9
Liste des figures .....	10
Liste des schémas .....	12
Liste des sigles et abréviations.....	19
Remerciements.....	22
Chapitre 1 : Introduction .....	25
1. Vue d'ensemble sur les hétérocycles.....	25
1.1. Origine et définition des hétérocycles.....	25
1.2. Intérêt des hétérocycles dans la nature et en chimie organique.....	27
a) Présence dans la nature .....	27
b) Applications .....	29
2. Les structures privilégiées .....	33
3. Les quinoléines, un motif privilégié en chimie organique .....	37
3.1 Vue d'ensemble sur les quinoléines.....	37
3.2 Méthodes de synthèse.....	38
a) Méthodes de synthèse traditionnelles de quinoléines substituées.....	38
b) Méthodes de synthèse modernes de quinoléines substituées .....	42
4. Importance des indoles en chimie organique et méthodes de synthèse .....	48
4.1 Généralités sur les indoles.....	48
4.2 Méthodes de synthèse.....	49

a) Méthodes de synthèse d'indoles par cyclisation d'un seul substituant directement sur une aniline, hydrazine ou dérivés.....	49
b) Méthodes de synthèse d'indoles à partir d'un précurseur substitué en position ortho	53
4.3 Le procédé de Heumann.....	58
5. Addition en cascade catalysée par du cuivre sur les carboxylates .....	61
6. Description de la thèse .....	66
Bibliographie du Chapitre 1.....	68
Chapitre 2 : Synthèse de dérivés de quinoléines tri-substituées en position 2, 3 et 4 .....	87
1. Mise en contexte : Développement d'une voie de synthèse de quinoléines disubstituées en présence de métaux de transition.....	87
2. Article : « Copper-Catalyzed Cascade Addition Route to 2,3,4- Trisubstituted Quinolines Derivatives » .....	93
Bibliographie du Chapitre 2.....	100
Chapitre 3 : Synthèse d'indoles substitués en position 3 par le procédé de Heumann .....	104
1. La chimie en flux continu .....	104
1.1 Généralités.....	104
a) Équipement associé à la chimie en flux continu .....	105
b) Comparaison de la chimie en flux continu avec la chimie classique.....	108
1.2 Développement d'une voie de synthèse en chimie en flux continu d'indoles substitués en position 3 .....	116
2. Article: « Heumann Indole Flow Chemistry Process » .....	122
Bibliographie du Chapitre 3.....	133
Chapitre 4 : Développement de voies de synthèse d'alkoxyindoles, d'aminoindoles et d'indoles disubstitués en position 2 et 3.....	140
1. Introduction.....	140
2. Synthèse de 3- aminoindoles.....	140

3. Synthèse de 3-alkoxyindoles.....	144
4. Synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3 .....	146
Bibliographie du Chapitre 4.....	150
Chapitre 5 : Application du procédé de Heumann .....	154
1. Introduction.....	154
2. Modification de la fonction carbonyle des indoles 5.2a-c et 5.3 .....	158
2.1 La réaction de Strecker .....	158
2.2 Modification de la réaction de Strecker.....	159
Bibliographie du Chapitre 5.....	160
Chapitre 6 : Conclusions et Perspectives.....	165
1. Conclusions.....	165
2. Perspectives Générales.....	168
Bibliographie du Chapitre 6.....	172
Annexes.....	175
1. Partie expérimentale du Chapitre 2 .....	175
2. Partie expérimentale du Chapitre 3 .....	196
3. Partie expérimentale du Chapitre 4.....	231
4. Partie expérimentale du Chapitre 5 .....	254



## Liste des tableaux

Tableau 2.1 Conditions testées pour la synthèse de la tert-butyl (4-(4-(but-3-èn-1-yl)quinoléin-2-yl)phényle)carbamate <b>2.15</b> .....	90
Tableau 2.2 Conditions testées pour la synthèse de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine <b>2.11</b> selon les conditions développées par l'équipe du Pr Li .....	91
Tableau 2.3 Tentative de synthèse de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine <b>2.11</b> en présence de zinc .....	92
Tableau 2.4 Solvent-free Friedlander synthesis of trisubstituted quinolines.....	100
Tableau 3.1 Optimisation des conditions de synthèse de l'acide (2-(pent-4-énoyl)phényl)glycine <b>3.26</b> "en ligne" à partir de l'aminocétone <b>3.24</b> .....	119
Tableau 3.2 Alkylation of aniline <b>1a</b> in batch .....	126
Tableau 3.3 Alkylation of aniline <b>1a</b> in flow.....	128

## Liste des figures

Figure 1.1 Exemples des premiers hétérocycles isolés entre 1821 et 1890 .....	26
Figure 1.2 Structures de la chlorophylle <b>1.11</b> et de l'hème <b>1.12</b> .....	27
Figure 1.3 Structure des acides nucléiques et de la Puromycine.....	27
Figure 1.4 Structures de différentes vitamines possédant un squelette hétérocyclique .....	28
Figure 1.5 Structure du D,L-Tryptophane <b>1.23</b> .....	29
Figure 1.6. Structures de pyridines populaires en agrochimie.....	30
Figure 1.7. Dérivés d'hétérocycles à cinq membres utilisés en agrochimie.....	30
Figure 1.8. Exemples d'hétérocycles d'origine naturelle employés comme cibles pharmaceutiques .....	31
Figure 1.9. Top 10 des médicaments de marque .....	31
Figure 1.10. Structure Générale de la benzodiazépinone <b>1.45</b> .....	33
Figure 1.11. Hétérocycles "privilégiés" présents dans la nature.....	34
Figure 1.12. Exemples de cibles thérapeutiques dérivées d'hétérocycles privilégiés. ....	35
Figure 1.13. Exemples de cibles thérapeutiques dérivées de pyrrolidines, isoquinoléines, quinoléines et indoles. ....	35
Figure 1.14 Structure et numérotation de la quinoléine.....	37
Figure 1.15. Exemples de produits naturels porteurs du motif quinoléine et présentant des activités biologiques.....	37
Figure 1.16. Structures de la Quinine et de la Chloroquine .....	38
Figure 1.17. Structure du hexafluorophosphate <b>1.88</b> et du tétrafluoroborate de 1-héxyl-3-méthylimidazolium <b>1.89</b> .....	45
Figure 1.18. Structure d'un indole .....	48
Figure 1. 19. Produits naturels et pharmaceutiques possédant un motif indolique .....	48
Figure 2.1 Relevant examples of biologically active 4-substituted quinolines.....	97
Figure 3.1 Système simplifié de flux continu.....	105
Figure 3.2 Photographie d'un mélangeur en Y .....	107
Figure 3.3 Photographies des différents types de réacteurs .....	107

Figure 3.4 Photographie d'un régulateur de pression.....	108
Figure 3.5 Photographie d'un collecteur de fractions automatisé de la marque Vapourtech®....	108
Figure 3.6 Représentation graphique d'un évaporateur conique EVAPOR® de la marque OKAWARA destinée à l'industrie agro-alimentaire et pharmaceutique (photographie issue du site internet de l'entreprise Okawara).....	120
Figure 3.7 Représentation graphique du système d'évaporateur développé par le laboratoire du Pr Ley .....	121
Figure 3.8 Heumann indole process general reaction sequence and representative products ...	124
Figure 4.1 Quindoline, $\delta$ -carboline et cryptolépine .....	140
Figure 4.2 Exemples d'alkoxyindoles utiles en chimie organique .....	144
Figure 4.3 Exemples d'indoles disubstitués en position 2 et 3, importants en chimie thérapeutique .....	146
Figure 5.1 Différences entre les squelettes des $\alpha$ , $\beta_2$ et $\beta_3$ peptides. ....	155
Figure 5.2 Variations possibles des structures peptidiques .....	155
Figure 5.3 Structures du $\alpha$ -L-méthyltryptophane <b>5.7</b> et du $\alpha$ -L-homotryptophane <b>5.8</b> .....	157
Figure 6.1 Acides aminés non protéinogéniques communément retrouvés en chimie organique et dans la nature .....	168
Figure 6.2 Exemples d'acides aminés non protéinogéniques .....	169

## Liste des schémas

Schéma 1.1 Synthèse de l'alloxan 1.2 par oxydation de l'acide urique, selon Brugnatelli .....	25
Schéma 1.2. Schéma général de la réaction de Skraup .....	39
Schéma 1.3. Réaction de Doebner-Von Miller .....	39
Schéma 1.4. Réaction de Conrad-Limpach .....	40
Schéma 1.5. Réaction de Combes .....	40
Schéma 1.6. Réaction de Friedlander .....	41
Schéma 1.7. Réaction de Pfitzinger .....	41
Schéma 1.8. Exemple de synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4, catalysée à l'indium .....	42
Schéma 1.9. Exemple de synthèse de quinoléines par irradiation micro-ondes à partir de 2-aminoarylcétones <b>1.73</b> .....	43
Schéma 1.10. Cyclisation photochimique d'isocyanures <b>1.75</b> en présence de diiode .....	43
Schéma 1.11. Synthèse de quinoléines substituées en milieu aqueux, catalysée par de la benzylamine .....	44
Schéma 1.12. Synthèse de quinoléines substituées en présence de liquides ioniques .....	45
Schéma 1.13. Méthode de synthèse de quinoléines employant des liquides ioniques basiques en milieu aqueux .....	45
Schéma 1.14. Couplage A3 : Méthode de synthèses moderne de quinoléines substituées .....	46
Schéma 1.15. Mécanisme proposé du couplage A3 pour la synthèse de quinoléines substituées .....	47
Schéma 1.16 Synthèse de quinoléines substituées à partir de 2-aminoarylcétones et d'alcynes en présence de métaux de transition .....	47
Schéma 1.17. Synthèse d'indoles de Fischer .....	49
Schéma 1.18. Modification de la réaction de Fischer par Buchwald .....	49
Schéma 1.19. Modification de la réaction de Fischer par Japp-Klingeman .....	50
Schéma 1.20. Réaction de Bischler .....	50
Schéma 1.21. Réaction de Hemetsberger-Knittel .....	51
Schéma 1.22. Réarrangement de Neber .....	51

Schéma 1.23. Réaction de Nenitzescu.....	51
Schéma 1.24. Mécanisme de la réaction de Bartoli .....	52
Schéma 1.25. Réaction de Reissert.....	53
Schéma 1.26. Réaction de Leimgruber- Batcho.....	54
Schéma 1.27. Réaction de Madelung .....	54
Schéma 1.28. Réaction de Fürstner .....	54
Schéma 1.29. Réaction de Castro .....	55
Schéma 1.30. Modification de la réaction de Castro par Ma.....	56
Schéma 1.31. Synthèse de Larock.....	56
Schéma 1.32. Fonctionnalisation de la liaison C-H d'arènes et d'alcènes, catalysée par du rhodium et menant à des indoles et pyrroles .....	57
Schéma 1.33. Synthèse de Mori-Ban.....	57
Schéma 1.34. Synthèse de Hegedus.....	57
Schéma 1.35. Synthèse de l'indigo par Karl Heumann .....	58
Schéma 1.36. Mécanisme proposé pour le procédé de Heumann.....	59
Schéma 1.37. Exemples représentatifs de l'utilisation du procédé de Heumann dans la littérature .....	59
Schéma 1.38. Méthodes alternatives développées pour la synthèse d'arylglycines.....	60
Schéma 1.39. Synthèse et pureté énantiomérique de la $\alpha$ -hydroxyvaline <b>1.189</b> .....	61
Schéma 1.40. Synthèse de sérines dialkylées en $\beta$ .....	62
Schéma 1.41. Addition en cascade catalysée au cuivre sur l'ester de méthyle de la N-(Boc)serine <b>1.185a</b> .....	63
Schéma 1.42. Mécanisme proposé pour l'addition en cascade catalysée au cuivre .....	63
Schéma 1.43 .Synthèse du tert-butyl (2-(pent-4-enoyl)phenyl)carbamate <b>1.203</b> et 1-(2-aminophenyl)pent-4-en-1-one <b>1.204</b> à partir du méthylantranilate <b>1.201</b> par addition en cascade catalysée par du cuivre.....	64
Schéma 1.44. Les différents hétérocycles accessibles à partir de la 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one <b>1.204</b> .....	65

Schéma 2.1 Synthèse de la 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one à partir de l'antranilate de méthyle .....	89
Schéma 2.2 Projet de synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4 en présence d'alcynes terminaux et de métaux de transition. ....	90
Schéma 2.3 Synthèse régiosélective de quinoléines substituées en présence de trichlorure d'Indium .....	88
Schéma 2.4 Tentative de synthèse de la 4-méthyl-2-(p-tolyl)quinoléine selon les conditions de l'équipe du Dr Singh .....	88
Schéma 2.5 Synthèse de la 4-méthyl-2-(p-tolyl)quinoléine <b>2.10</b> et de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine <b>2.11</b> en présence de trichlorure d'Indium .....	89
Schéma 2.6 Synthèse de quinoléines substituées en position 2 via une addition et cyclisation en cascade.....	91
Schéma 2.7 Mécanisme proposé pour la synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4 en présence d'iodure de cuivre .....	90
Schéma 2.8 Synthèse de quinoléines disubstituées à partir d'aminoaldéhydes ou aminocétones, d'alcynes terminaux et d'aniline .....	90
Schéma 2.9 Préparation de quinoléines trifluorométhylées en position 4.....	92
Schéma 2.10 Copper-catalyzed cascade addition on methylanthranilate .....	98
Schéma 2.11 Reaction of aniline 2 and 4-ethynyltoluene 3 using $\text{InCl}_3$ .....	98
Schéma 2.12 Olefin functionalization.....	100
Schéma 3.1 Acylation de Friedel-Crafts sur l'isobutyle de benzène suivie d'un réarrangement de Favorskii.....	110
Schéma 3.2 Comparaison des temps de réaction entre la chimie "batch" et la chimie en flux continu pour la trifluorométhylation de la coumarine. ....	111
Schéma 3.3 Comparaison des temps de réaction entre la chimie "batch" et la chimie en flux continu pour la trifluorométhylation du thiophénol.....	111
Schéma 3.4 Addition en cascade catalysée au cuivre sur l'ester de méthyle de la N-(Boc)sérine.....	112
Schéma 3.5 Monoaddition d'un phényllithien sur l'oxalate de diéthyle en chimie en flux continu .....	113

Schéma 3.6 Exemple de synthèse de Fischer en flux continu.....	113
Schéma 3.7 Synthèse d'indoles substitués en position 3, par le procédé de Heumann, en chimie en flux continu .....	114
Schéma 3.8. Estérification d'acides carboxyliques par des amines en chimie en flux continu. ....	114
Schéma 3.9. Synthèse du 1-carboxylate de tert-utyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole <b>3.29</b> à partir de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one <b>3.24</b> en chimie « batch ».....	116
Schéma 3.10. Synthèse "en ligne" du 1-carboxylate de tert-utyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole <b>3.29</b> .....	117
Schéma 3.11. Synthèse "en ligne" du 1-(3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indol-1-yl)éthan-1-one <b>3.27</b> .....	118
Schéma 3.12. Tentative de synthèse "en ligne" de l'Indole <b>3.27</b> .....	119
Schéma 3.13. Batch synthesis of N-acetyl-3-(but-3-enyl)indole <b>4a</b> .....	127
Schéma 3.14. Heumann indole flow chemistry process.....	129
Schéma 3.15. Synthesis of 4-bromophényl)glycinate <b>2d</b> .....	130
Schéma 3.16. Diversification of 3-(but-3'ényl)indoles <b>4</b> .....	132
Schéma 4.1. Synthèse d'alkoxyindoles, d'aminoindoles et d'indoles disubstitués en position 2 et 3 via le procédé de Heumann .....	140
Schéma 4.2 Méthodes de synthèse de 3-aminoindoles selon les stratégies de Gevorgyan, Beller, Miura et Liu .....	141
Schéma 4.3 Plan de synthèse de 3-aminoindoles via le procédé de Heumann en flux continu ...	142
Schéma 4.4 Tentative de synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone <b>4.28</b> à partir du N-(2-aminobenzoyl)benzotrizole <b>4.20</b> .....	142
Schéma 4.5 Tentative de synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone <b>4.28</b> à partir du chlorure d'acyle <b>4.22</b> .....	142
Schéma 4.6 Synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone <b>4.28</b> à partir de l'acide isatoïque <b>4.23</b> .....	143
Schéma 4.7 Tentative de synthèse de la (2-(morpholine-4-carbonyl)phényl)glycinate de méthyle <b>4.24</b> .....	143
Schéma 4.8 Proposition de synthèse alternative du 1-(3-morpholino-1H-indol-1-yl)éthan-1-one <b>4.28</b> .....	143

Schéma 4.9 Synthèse d'esters d'antranilate 4.32 à partir de l'acide anthranilique <b>4.19</b> .....	144
Schéma 4.10 . Esters d'antranilate synthétisés .....	145
Schéma 4.11 Alkylation d'esters d'antranilate <b>4.32</b> en chimie en flux continu .....	145
Schéma 4.12 Projet de saponification des esters <b>4.34</b> .....	146
Schéma 4.13 Synthèse du 2-phényl-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indole <b>4.42</b> à partir du 8-amino-3,4-dihydronaphthalèn-1(2H)-one <b>4.39</b> , selon le procédé de Heumann .....	147
Schéma 4.14 Projet de synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3, en chimie en flux continu, selon le procédé de Heumann .....	147
Schéma 4.15 Conversion de la phénylalanine en bromure d'acide.....	147
Schéma 4.16 Synthèse du 1-(2-benzyl-3-méthyl-1H-indol-1-yl)ethan-1-one <b>4.52</b> selon le procédé de Heumann en chimie en flux continu .....	148
Schéma 4.17 Déprotection de la fonction acétamide .....	148
Schéma 5.1 Oxydation de la double liaison de l'indole <b>5.1</b> en aldéhyde <b>5.2</b> et en cétone <b>5.3</b> .....	154
Schéma 5.2 Voie de synthèse de la kynurénine à partir du tryptophane.....	156
Schéma 5.3 Synthétiser des dérivés d'homotryptophane <b>5.9</b> et <b>5.10</b> à partir des composés carbonylés <b>5.2</b> et <b>5.3</b> .....	157
Schéma 5.4 Réaction de Strecker .....	158
Schéma 5.5 Application des conditions traditionnelles de la réaction de Strecker .....	158
Schéma 5.6 Synthèse du 4-(1-acétyl-5-(4-méthoxyphényle)-1H-indol-3-yl)-2-amino-2-méthylbutanenitrile <b>5.16c</b> par la réaction de Strecker modifiée.....	159
Schéma 5.7 Application des conditions de la réaction de Strecker modifiée sur les composés carbonylés <b>5.2b</b> et <b>5.3b</b> .....	159
Schéma 6.1 Synthèse de quinoléines trisubstituées selon une modification de la réaction de Friedlander.....	165
Schéma 6.2 Diversification de la fonction alcène .....	166
Schéma 6.3 Renaissance de la réaction de Heumann .....	166
Schéma 6.4 Développement d'une voie de synthèse d'alkoxyindoles et d'aminoindoles via le procédé de Heumann.....	167
Schéma 6.5 Oxydation de la fonction alcène des indoles <b>6.14</b> , <b>6.15</b> et <b>6.16</b> .....	167



Schéma 6.6 Modification de la réaction de Strecker sur les composés carbonylés <b>6.21</b> et <b>6.22</b> .	167
Schéma 6.7 Conversion enzymatique de composés nitriles en acides carboxyliques et amides optiquement actifs. ....	169
Schéma 6.8 Modification de la réaction de Strecker par Bucherer-Bergs.....	170
Schéma 6.9 Hydrolyse enzymatique de la méthylmercaptoéthylhydantoïne <b>6.37</b> .....	170
Schéma 6.10 Schéma général de la réaction de Ugi.....	170
Schéma 6.11 Application possible de la réaction de Ugi.....	170
Schéma 6.12 Hydrolyse ou couplage sur l'isocyanure <b>6.47</b> .....	171



## Liste des sigles et abréviations

°C: degré Celsius

2-MeTHF : 2-méthyltétrahydrofurane

A.P.I. : Active Pharmaceuticals Ingredients

A.R.N. : Acide Ribonucléique

atm: atmosphère

Boc<sub>2</sub>O : di-*tert*-butyl dicarbonate

DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DDT : 1,1-bis (p-chlorophényl) -2,2,2-trichloroéthane

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DME : diméthoxyéthane

DMF : diméthylformamide

DMFDMA : diméthyle acétal formamide de diméthyle

FDA : Food and Drug Administration

h : heure

H.P.L.C. : High Performance Liquid Chromatography

IDO : indoléamine-2,3-dioxygénase

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

LED : Light Emitting Diode

MeCN : acétonitrile

MePh : toluène

min : minute

mm : millimètre

mmol : millimole

NaIO<sub>4</sub> : sodium périodate

nm : nanomètre

OsO<sub>4</sub> : osmium tétraoxyde

PFA : perfluoroalkoxy alcane

rpm : rotation par minute

rt : temps de rétention

ta : température ambiante

TBHP : *tert*-butyl hydroperoxide

*t*-BuOMe : *tert*-butyléther de méthyle

TDO : tryptophane-2,3- dioxygénase

TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl

THF : tétrahydrofurane

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

*« These h\*\*\* just hate to give me credit, it's all good, baby, I'll take the debit »*

*The City Girls, Intro (#FREEJT) lyrics © Universal Music Publishing Group*

## Remerciements

Enfin nous achevons ces années de dur labeur...

Je tiens à remercier en premier lieu les femmes de ma famille, modèles de force et de ténacité, elles ont toujours eu de grands rêves pour moi et ont toujours cru en moi, surtout les jours où l'énergie n'était plus là. Sachez que c'est grâce à vous toutes que je continue à franchir tous les obstacles de la vie.

Je salue également le « groupe de la Bâtardie » : Dr Aisha, Dr Malick, Anatole, Davy, Yourgo, Florent, Selma, Zoé et Maxime (aka Marmoud, le petit dernier). Vous me manquez !!!!! J'ai pu compter sur vous à toute heure, en dépit du décalage horaire. Vous représentez mon système de support, à distance, dans ce pays étranger. Une amitié telle est très rare, sachez que je remercie le Ciel tous les jours.

Merci aux nouvelles amitiés liées et aux expériences vécues à Montréal. En effet, cette ville m'a permis d'être à la fois maquilleuse professionnelle, modèle, assistante de direction chez Harricana et doctorante en chimie organique. Ce n'est pas possible partout...

Un grand merci à mes stagiaires, Mlle Fenja Dücker et Mr Sacha Nguyen, ainsi que tous les étudiants croisés lors des nombreuses démonstrations que j'ai données. Vous représentez une grande part de ma formation.

Merci aux membres du groupe de Pr Charette (Kévin et Dr Morgane), de très gentils voisins, généreux, qui m'ont rendu d'énormes services pendant les périodes de disette au sein de mon propre groupe. De même, merci à Julie Vatté pour avoir accepté de m'aider et d'avoir patiemment relu ce document. J'ai eu la chance de trouver du soutien dans les autres groupes de recherche, merci à : Guillaume R., Gary, Scarlett, Sofiane, Jérémie, Pierre, Margaux, Corentin, Yohann, Clémentine, Guillaume L., Eric, Dr Antoine, Dr Shawn « Jr », Dr Eric L, etc.

Ces années de thèse n'auraient pas été les mêmes sans les employés de l'administration, les membres des équipes de RMN et de spectroscopie de masse, ni sans Vanessa Kairouz, qui a été d'une grande aide en chimie en flux continu. Je suis également reconnaissante de la disponibilité

de Kevin Delorme, Lorraine Phang et Gaëtan Caron lors des tâches de démonstration. Enfin merci aux membres de l'atelier mécanique pour toutes les réparations (de mes plaques chauffantes à ma « ring light » personnelle, mes « selfies » vous disent merci !)

Vu que je n'ai pas eu l'occasion de le faire de vive voix, je remercie le Pr Collins de sa compassion et de son soutien dès ma « sortie » de l'UQAM, soutien qui a persisté jusque dans les derniers moments.

Une attention particulière pour le Pr Schmitzer, qui a accepté de prendre de son temps pour répondre à mes questions et m'indiquer la voie à suivre. Je remercie également les professeurs Hannessian et Beauchemin d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

En dernier lieu, merci à mon superviseur et son groupe de recherche.





# Chapitre 1 : Introduction

## 1. Vue d'ensemble sur les hétérocycles

### 1.1. Origine et définition des hétérocycles

La chimie est la science de la matière et des changements que celle-ci peut subir. Dans certains cas, les matières premières de la Terre, comme le pétrole ou les minerais, sont prises pour produire d'autres matériaux, tels que les combustibles pétroliers et le fer pour l'acier. En résumé, « les chimistes pourraient récolter le ciel, prendre l'azote de l'atmosphère et le convertir en engrais »<sup>1</sup>. La chimie était une discipline non-divisée jusque dans les années 1840<sup>2</sup>. Ce n'est qu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle qu'il a fallu dessiner des frontières plus nettes entre les divers domaines de la chimie telle que la chimie organique, chimie inorganique et la chimie physique<sup>2</sup>. Avec les années et l'avancée des découvertes, bien que très dépendants les uns des autres, chacun de ces domaines a été de nouveau subdivisé. Ce n'est qu'à la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, qu'apparaît officiellement la chimie des hétérocycles<sup>3</sup>.

On appelle hétérocycle, tout composé chimique dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (hétéroatomes). Les hétéroatomes les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre, mais il existe de nombreux hétérocycles constitués d'autres éléments du tableau périodique. D'ailleurs, l'Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) a reconnu, en 1983, quinze éléments issus des groupes II à IV du tableau périodique, capables de former des structures cycliques avec le carbone<sup>4</sup>.

Les premiers hétérocycles ont été isolés dès l'apparition de la chimie organique. Par exemple, en 1818, le Pr Brugnatelli a isolé l'alloxan **1.2** par oxydation de l'acide urique **1.3**<sup>5</sup> (Schéma 1.1).

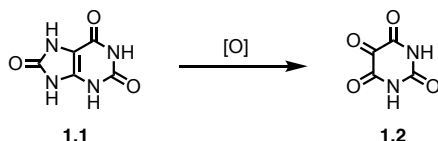
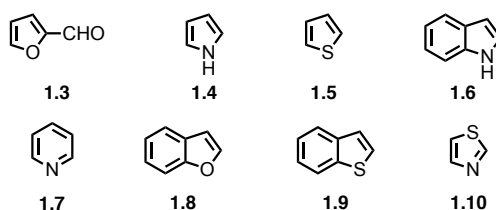


Schéma 1.1 Synthèse de l'alloxan **1.2** par oxydation de l'acide urique, selon Brugnatelli

En 1821, le furfural **1.3**, dérivé du furane, est isolé par traitement de sucres ou d'amidon par de l'acide sulfurique <sup>6,7</sup>. Entre 1834 et 1890, de nouveaux squelettes ont été isolés tels que le pyrrole **1.4**, dont la formule empirique a été établie par Anderson en 1858 <sup>3</sup>, le thiophène **1.5**, qui a été isolé à partir du charbon <sup>8</sup>, tout comme le benzofurane **1.8**, par Perkin <sup>9</sup>. La découverte du squelette indolique **1.6**, a permis l'explosion du marché de l'indigo synthétique <sup>3</sup>. La pyridine **1.7** a été isolée à partir « d'huile d'os » <sup>10</sup>, commercialisée sous le nom « d'Émouchine forte » <sup>11</sup> (c'est un insecticide). Le benzothiophène **1.9** a été découvert sous le nom de « Thionaphtène » <sup>10</sup> mais ce n'est qu'après 1906, quand Friedlander a synthétisé le thioindigo, que l'analogie avec l'indole a été explorée <sup>3</sup>. Enfin Hantzsch a reporté la synthèse de dérivés de thiazoles tels que le composé **1.10** <sup>12</sup>. De toute évidence, de nombreux hétérocycles étaient connus dès les premiers jours de la chimie organique (Figure 1.1), mais étaient considérés comme marginaux car leur réactivité et leurs propriétés sortaient de l'ordinaire <sup>3</sup>. Ce n'est qu'après la Seconde Guerre Mondiale que la chimie des hétérocycles a réellement explosé <sup>3</sup>.



**Figure 1.1 Exemples des premiers hétérocycles isolés entre 1821 et 1890**

Les hétérocycles couvrent 65% de la littérature en chimie organique <sup>13</sup>. De nombreux pigments, fongicides, pesticides, herbicides, colorants et plastiques présents dans la nature, sont des composés hétérocycliques. Par ailleurs, plus de 70% des composés pharmaceutiques en usage clinique sont également des hétérocycles. En effet, l'insertion d'hétéroatomes dans un carbocycle améliore la biodisponibilité de la molécule en raison de l'électronégativité plus élevée de l'hétéroatome par rapport au carbone, et ainsi affiche une augmentation significative des propriétés biodynamiques <sup>14</sup>. Les hétérocycles azotés sont largement distribués dans la nature et bon nombre d'entre eux sont également présents en tant que sous-unités dans divers produits naturels et présentent diverses activités pharmacologiques <sup>14</sup>.

## 1.2. Intérêt des hétérocycles dans la nature et en chimie organique

### a) Présence dans la nature

Les hétérocycles sont parfois considérés comme « base de la vie » car la majorité des macromolécules constituant un organisme vivant contient un hétérocycle.

Par exemple, la chlorophylle **1.11** et l'hème **1.12** (Figure 1.2), qui permettent le transport de l'oxygène des plantes et des animaux respectivement, sont deux molécules dérivées de la porphyrine <sup>15</sup>. La porphyrine est un macrocycle hétérocyclique constitué de quatre sous-unités de pyrrole jointes sur les carbones  $\alpha$  par quatre ponts méthine (dans le cas de l'hème). Dans le cas de la chlorophylle, le macrocycle est constitué de trois sous-unités pyrrole et d'une sous-unité pyrroline, ces dernières sont également liées entre elles par des ponts méthines.

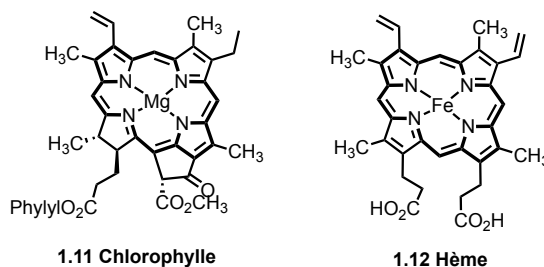
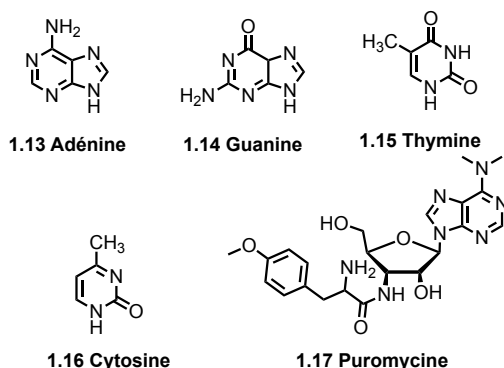


Figure 1.2 Structures de la chlorophylle **1.11** et de l'hème **1.12**

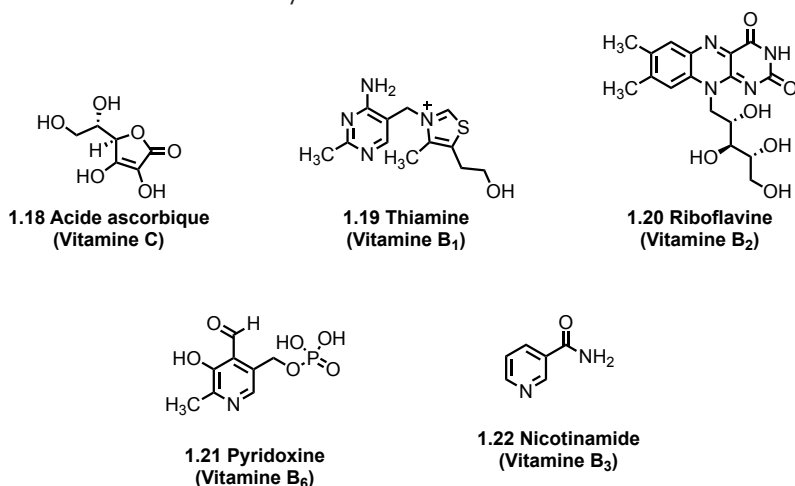
On retrouve également des structures hétérocycliques parmi les acides nucléiques. Les acides nucléiques sont « des molécules d'origine naturelle qui jouent un rôle fondamental dans la vie et la reproduction des cellules animales, végétales et microbiennes » <sup>16</sup>. Par exemples les bases adénine **1.13** et guanine **1.14**, dérivées de purines, ainsi que de thymine **1.15** et cytosine **1.16**, dérivées de pyrimidines sont capitales au mécanisme de réplication de l'ADN (Figure 1.3).

Certains antibiotiques sont dérivés de purines ou de pyrimidines, comme par exemple, la Puromycine **1.17**<sup>17</sup>. Ces derniers interfèrent avec la synthèse de l'ADN <sup>17</sup>.



**Figure 1.3 Structure des acides nucléiques et de la Puromycine**

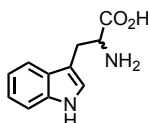
Certains éléments essentiels à notre régime alimentaire sont des hétérocycles, par exemple les vitamines. Une vitamine est une substance organique active, vitale, indispensable en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme. Certaines vitamines ne peuvent pas être synthétisées pas ce dernier <sup>18</sup>. Par exemple, la vitamine C ou acide ascorbique **1.18** (Figure 1.4) est très importante au fonctionnement du corps humain. En effet, elle est impliquée dans de nombreuses réactions de synthèse de collagène, lors du processus de guérison des plaies. La vitamine C est également un antioxydant contre les radicaux libres et le stress oxydatif <sup>19</sup>. Les vitamines B<sub>1</sub> **1.19** (thiamine), B<sub>2</sub> **1.20** (riboflavine), B<sub>6</sub> **1.21** (pyridoxine), B<sub>3</sub> **1.22** (nicotinamide) sont des exemples supplémentaires d'hétérocycles.



**Figure 1.4 Structures de différentes vitamines possédant un squelette hétéroclique**

Par ailleurs, une autre catégorie de substances organiques actives et vitales comprend quelques hétérocycles : les acides aminés. Les acides aminés sont de petites molécules qui entrent dans la composition de protéines. Ils possèdent à la fois une fonction acide (COOH) et une fonction amine (NH<sub>2</sub>) et se distinguent par leur chaîne latérale. Les scientifiques ont découvert à ce jour plus de

500 acides aminés mais seulement 20 d'entre eux participent à la traduction de l'ARN et à la synthèse de protéines. L'être humain est capable de synthétiser ces acides aminés sauf neuf d'entre eux. Ces derniers sont appelés acides aminés essentiels et sont fournis par notre alimentation. Le tryptophane **1.23** est un de ces acides aminés essentiels et possède un squelette indolique (Figure 1.5). Le tryptophane est par ailleurs un précurseur important dans la synthèse de la sérotonine, de la vitamine B<sub>3</sub> et de l'acide nicotinique.



**1.23 D,L-Tryptophane**

**Figure 1.5 Structure du D,L-Tryptophane 1.23**

Bien entendu, la présence des hétérocycles dans la nature ne s'arrête pas aux quelques exemples cités ci-dessus, la liste est infinie. L'omniprésence des hétérocycles ouvre la porte à de nombreuses applications.

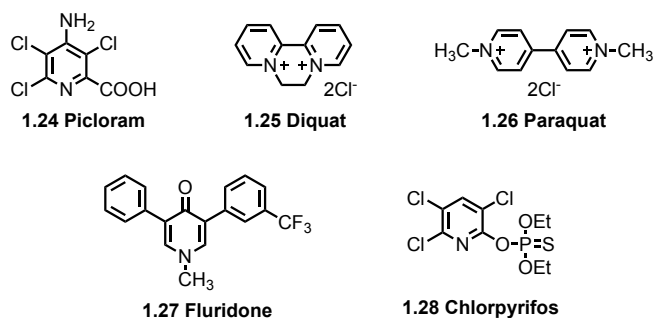
## b) Applications

La nature utilise les hétérocycles pour leur implication dans un grand nombre de réactions. Dépendamment du pH de la réaction, les hétérocycles peuvent réagir en tant que base ou acide, former des anions ou des cations et réagir avec des électrophiles et/ou des nucléophiles. Certains hétérocycles vont s'oxyder rapidement mais résister à des conditions réductrices. D'autres, au contraire, vont être aisément hydrogénés mais impossible à oxyder. De surcroit, de nombreux hétérocycles ont la possibilité de former des complexes métalliques stables. Toutes ces propriétés ont inspiré les scientifiques dans le développement d'applications pour les hétérocycles.

Parmi la liste infinie d'applications, on retrouve les hétérocycles en tant que conducteurs organiques, semi-conducteurs, colorants textiles, sensibilisateurs et développeurs en photographie ou encore en tant qu'antioxydants dans l'industrie du caoutchouc <sup>20</sup>.

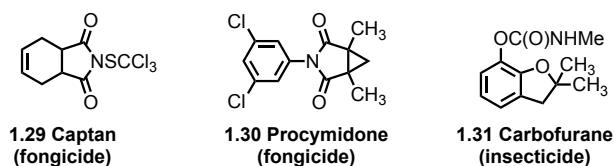
Les deux principaux domaines d'application des hétérocycles sont l'agrochimie et la chimie pharmaceutique <sup>21,22</sup>.

En agrochimie, de nombreux hétérocycles sont utilisés comme pesticides, insecticides, herbicides ou encore fongicides <sup>22</sup>. Depuis la découverte dans les années 1940 d'insecticides puissants, tel que le 1,1-bis (p-chlorophényl) -2,2,2-trichloroéthane (DDT), la recherche sur les pesticides et les régulateurs de croissance des plantes est devenue une activité majeure parmi de nombreuses entreprises et les hétérocycles occupent une place importante <sup>23, 24</sup>. Certains de ces composés chimiques ont été synthétisés au début des années 1850, mais n'ont été commercialisés qu'après les années 1950 à cause des effets négatifs du DDT (1,1-bis (p-chlorophényl) -2,2,2-trichloroéthane) chez les humains et les animaux <sup>23, 25</sup>. Les composés les plus vendus sont tous des dérivés de la pyridine car ils présentent une variété d'activités biochimiques. Par exemple, le piclorame **1.24** <sup>26</sup>, le diquat **1.25** <sup>27</sup>, le paraquat **1.26** <sup>28</sup> et la fluridone **1.27** <sup>29</sup> sont des herbicides tandis que le chlorpyrifos **1.28** <sup>30</sup> est un insecticide (Figure 1.6).



**Figure 1.6. Structures de pyridines populaires en agrochimie**

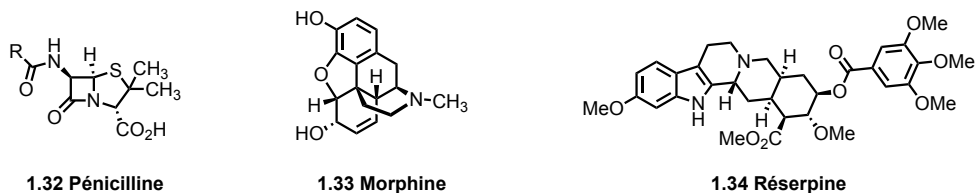
Ces vingt dernières années, plusieurs hétérocycles à cinq membres ont été introduits en agrochimie <sup>31-33</sup> (Figure 1.7).



**Figure 1.7. Dérivés d'hétérocycles à cinq membres utilisés en agrochimie**

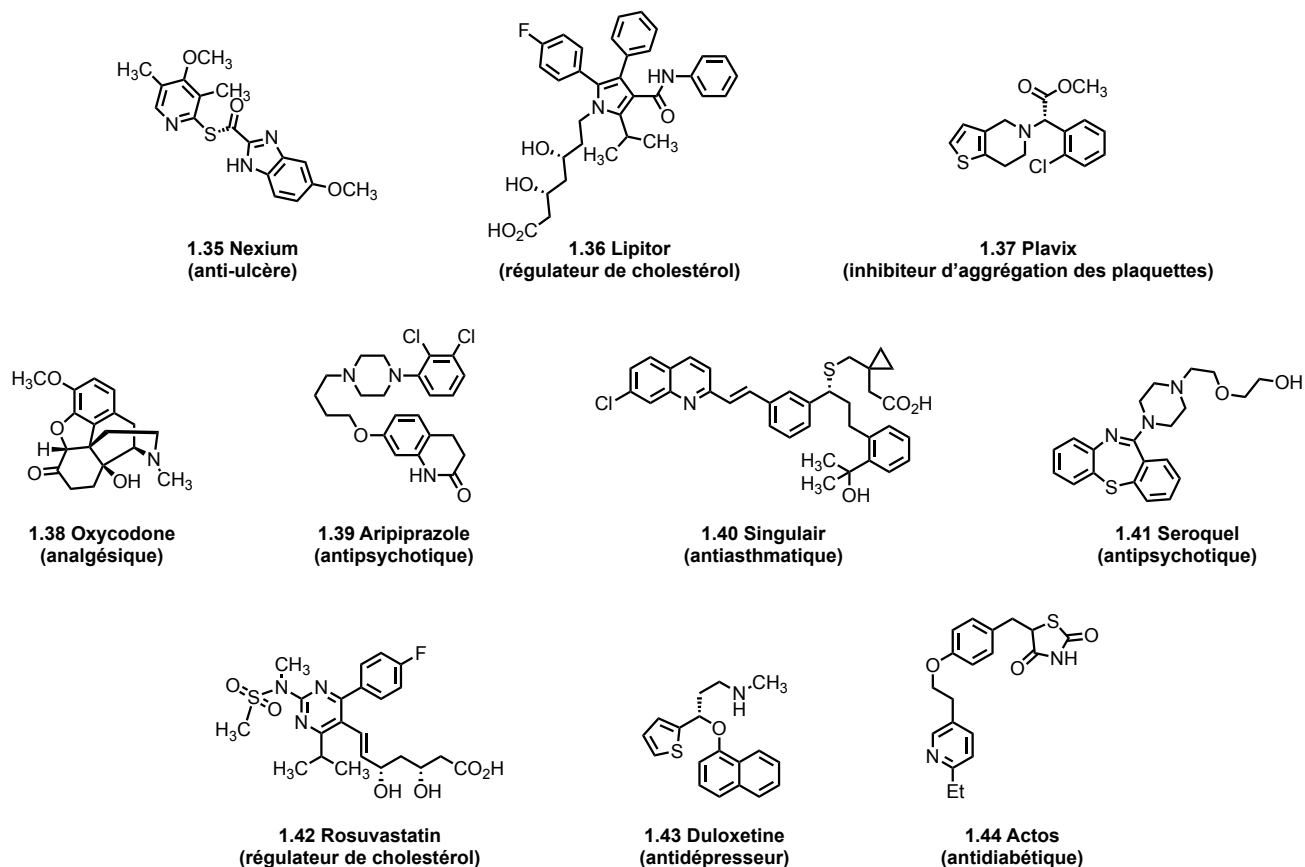
Le domaine qui demande le plus d'hétérocycles est le domaine de la chimie pharmaceutique. Environ 70% des composés pharmaceutiques commercialisés sont des hétérocycles <sup>14</sup>. Parmi ces cibles thérapeutiques, de nombreuses sont des produits naturels tels que la pénicilline **1.32**

(antibiotique), la morphine **1.33** (analgésique) ou la réserpine **1.34** (agent contre l'hypertension) (Figure 1.8).



**Figure 1.8. Exemples d'hétérocycles d'origine naturelle employés comme cibles pharmaceutiques**

En réalité, une grande majorité des médicaments et des molécules biologiquement actives possèdent un hétérocycle comme fragment central <sup>34</sup>. On retrouve des hétérocycles dans les structures des 10 premiers médicaments de marque <sup>34</sup> (Figure 1.9).



**Figure 1.9. Top 10 des médicaments de marque**

En résumé, les hétérocycles jouent un rôle central dans la conception des molécules thérapeutiques. Par ailleurs, la reconnaissance des propriétés des hétérocycles et leur

manipulation minutieuse, en vue de synthétiser des cibles thérapeutiques plus puissantes, plus sélectives et moins toxiques, reste la tâche la plus ardue pour les chimistes.

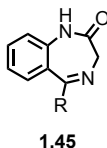
Dans cette optique, au cours de ces 30 dernières années, le concept de structure privilégiée est devenu une approche intéressante pour la découverte de nouvelles molécules biologiquement actives. Les structures privilégiées sont des hétérocycles possédant de nombreuses propriétés, permettant de fournir des ligands puissants et sélectifs pour une gamme de cibles biologiques différentes grâce à la modification des groupements fonctionnels <sup>35</sup>.



## 2. Les structures privilégiées

Plus de 30 millions de molécules sont reportées dans Chemical Abstracts, une grande majorité d'entre elles sont des hétérocycles<sup>36</sup>, dont environ 70% servent à la recherche pharmaceutique. Depuis les années 1980, de nombreuses revues, traitant de la création de bibliothèques de composés en vue d'améliorer la découverte de médicaments, ont été publiées<sup>37-39</sup>. Certains hétérocycles ont démontré une richesse d'activités biologiques, en plus de propriétés similaires à celles des médicaments et sont plus représentés que d'autres. On les considère comme des structures privilégiées<sup>35</sup>.

À la même époque, il a été observé que certains fragments moléculaires sont récurrents au sein de diverses cibles thérapeutiques<sup>35,40</sup>. Mais ce n'est qu'en 1988 que le Pr Evans et son équipe de recherche introduisent la notion de « structure privilégiée »<sup>41</sup>. Lors d'un projet en collaboration avec l'entreprise Merck, ils ont observé que le fragment 1,4-benzodiazépinone **1.45** (Figure 1.10) était retrouvé au sein de plusieurs ligands pour un grand nombre de récepteurs tels que les récepteurs de la sérotonine, muscariniques, angiotensine I, etc<sup>35,42</sup>.



**Figure 1.10. Structure Générale de la benzodiazépinone 1.45**

Pour appuyer cette observation, le Pr Murko a révélé que 50% des cibles thérapeutiques répertoriées étaient construites à partir d'un nombre réduit de squelettes moléculaires<sup>43</sup>. L'IUPAC a donc établi la définition officielle suivante : « Substructural feature which confers desirable (often drug-like) properties on compounds containing that feature. Often consists of a semi-rigid scaffold which is able to present multiple hydrophobic residues without undergoing hydrophobic collapse »<sup>44</sup>. Cette définition peut être traduite par : « fragments caractéristiques qui confèrent des propriétés convoitées (souvent liées à la recherche d'agents thérapeutiques) aux molécules qui possèdent ces substructures. Il s'agit souvent de squelettes semi-rigides possédant divers résidus hydrophobes sans pour autant être affectés par une décomposition hydrophobe ».

Aujourd'hui, la définition de « structures privilégiées » est moins stricte et s'applique à toute structure rigide possédant des groupements fonctionnels variables. Toute modification sous-structurale d'une structure privilégiée au sein d'une cible thérapeutique peut conduire à de nouvelles propriétés ou une altération de l'efficacité de cette dernière.

L'emploi de structures privilégiées est donc devenu la stratégie de choix dans la découverte de nouveaux médicaments <sup>45-49</sup>.

Parmi les squelettes considérés comme « privilégiés », certains hétérocycles souvent présents dans la nature attirent une plus grande attention <sup>50</sup>. Parmi ces derniers, il est possible de retrouver les systèmes 1,4-benzopyrone **1.46**, isoflavone **1.47**, coumarine **1.48**, isoquinoléine **1.49**, pyrrolidine **1.50**, quinoléine **1.51** et indole **1.52** (Figure 1.11).

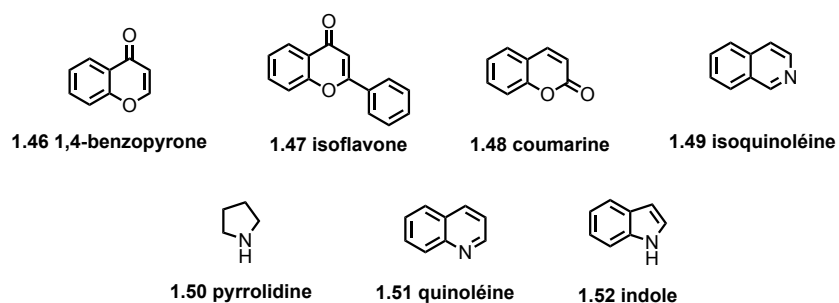


Figure 1.11. Hétérocycles « privilégiés » présents dans la nature

Les 1,4-benzopyrones **1.46**, isoflavones **1.47** et coumarines **1.48** font partie d'un groupe de molécule appelé « chromones » <sup>51,52</sup>. De récentes études ont révélé que les dérivés de chromones ont un large éventail d'activités pharmacologiques. Ils sont retrouvés en tant qu'agents anticancéreux, anti-VIH, antioxydants, antituberculeux, antiinflammatoire, analgésique, antihistaminique, antipaludique, etc... <sup>51-54</sup>. Par exemple, la structure 1,4-benzopyrone est présente au sein de la Cromolyne **1.53**, utile contre l'asthme et les conjonctivites allergiques <sup>52</sup>. Le Flavoxate **1.54**, anticholinergique, possède un squelette isoflavone <sup>52</sup>.

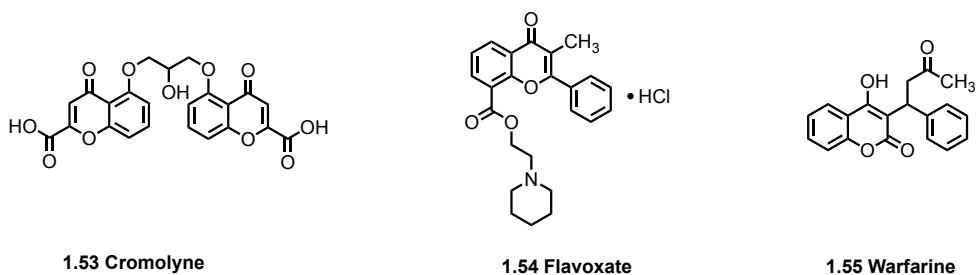


Figure 1.12. Exemples de cibles thérapeutiques dérivées d'hétérocycles privilégiés.

Enfin, la Warfarine **1.55**, anticoagulant, est une cible thérapeutique dérivée des coumarines <sup>54</sup> (Figure 1.12). De nombreux neurotransmetteurs, agents de déacétylation d'histones, d'agents de transcriptions, agents anti-VIH, sont dérivés de pyrrolidine <sup>55, 56</sup>. L'application de la structure isoquinoléine en chimie thérapeutique couvre les domaines des maladies oculaires, du cancer, du diabète et bien d'autres... <sup>57</sup>. Les exemples présentés sont un antagoniste du récepteur de dopamine **1.56** <sup>55</sup> et la Papaverine **1.57**, qui est un alcaloïde présent dans l'opium, utilisé en tant que myorelaxant et vasodilatateur cérébral <sup>58</sup>. Les quinoléines et les indoles sont des hétérocycles utiles au développement de nouveaux médicaments depuis plusieurs siècles. Un exemple populaire est la Quinine **1.58**, un agent antipaludique utilisé depuis 1633, servant également au traitement de certains troubles musculaires. L'Eletriptan **1.59**, quant à lui, est un indole traitant les troubles de la migraine développé par l'entreprise Pfizer <sup>59</sup> (Figure 1.13).

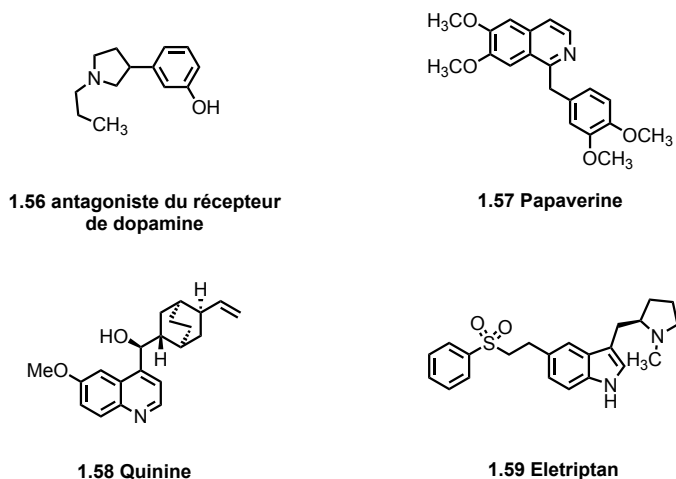


Figure 1.13. Exemples de cibles thérapeutiques dérivées de pyrrolidines, isoquinoléines, quinoléines et indoles.

En résumé, la majorité de la littérature en chimie organique traite des hétérocycles car ils sont omniprésents. Certains sont d'ailleurs si récurrents en chimie pharmaceutique qu'ils accèdent au statut de privilégié. Au sein de cette dissertation, nous étudierons le développement de nouvelles méthodes de synthèse de deux classes d'hétérocycles privilégiés : les quinoléines et les indoles.

### 3. Les quinoléines, un motif privilégié en chimie organique

#### 3.1 Vue d'ensemble sur les quinoléines

Les hétérocycles azotés jouent un rôle déterminant dans la recherche pharmaceutique et la découverte de nouveaux médicaments. Le motif quinoléine attire particulièrement l'attention des chimistes et des biologistes dû à sa présence récurrente dans de nombreux produits naturels et médicaments <sup>60-66</sup>.

La quinoléine est un produit naturel isolé pour la première fois, par Friedlieb Ferdinand Runge en 1834, à partir de goudron (Figure 1.14). Le goudron reste toujours la source principale de quinoléines commerciales.

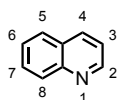


Figure 1.14 Structure et numérotation de la quinoléine

Parmi les quinoléines les plus courantes, la quinine a été utilisée depuis plus de 400 ans comme antipyrétique <sup>67</sup>. Plusieurs quinoléines naturelles présentent des activités biologiques, telles que la camphotecin, la luotonin A, la graveolinine et la cryptolepine, qui possèdent des activités anti-tumorales, antituberculeuses, et anti-cancéreuses, respectivement <sup>68</sup> (Figure 1.15).

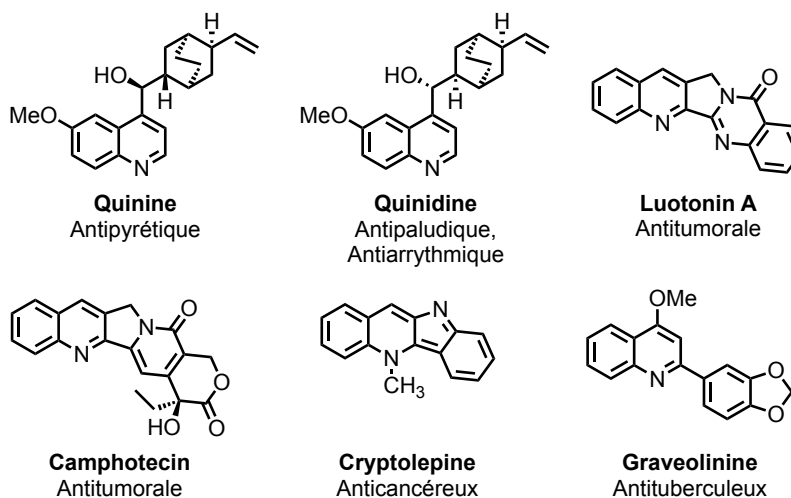


Figure 1.15. Exemples de produits naturels porteurs du motif quinoléine et présentant des activités biologiques

La pléthore d'activités biologiques montrées par les quinoléines inclue aussi l'activité anti-arythmique, anti-malaria, et antipaludique. Par conséquent, plusieurs stratégies de synthèse ont été développées dans le but d'obtenir diverses quinoléines substituées qui pourraient démontrer de nouvelles activités biologiques.

Cette dissertation portera plus particulièrement sur les quinoléines substituées en position 4, telle que la Quinine. Il s'agit du remède le plus communément prescrit contre la malaria, spécialement chez les femmes enceintes <sup>69, 70</sup>, cependant il a été reporté une augmentation de la résistance au parasite de la malaria et pourrait causer une inflammation des tissus chez les souris mâles <sup>70</sup>. La Chloroquine (Figure 1.16), qui a un mécanisme similaire à la Quinine, a été découverte en 1934 par Hans Andersag, employé chez Bayer en Allemagne. Elle s'est avérée de suite plus populaire que le composé parent <sup>71</sup> car moins dispendieuse. Cependant, elle est bannie en Afrique à cause de la pandémie de cas de résistance au parasite Plasmodium <sup>72</sup>.

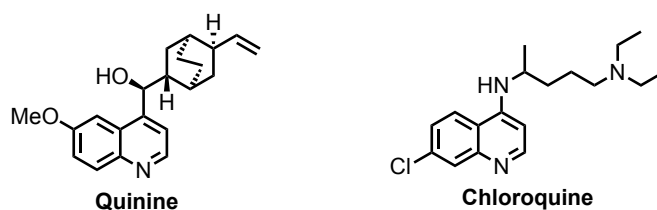


Figure 1.16. Structures de la Quinine et de la Chloroquine

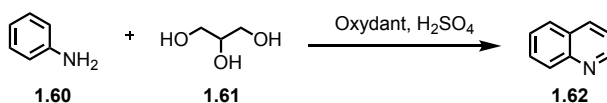
## 3.2 Méthodes de synthèse

### a) Méthodes de synthèse traditionnelles de quinoléines substituées

Des méthodes de synthèses de quinoléines substituées en position 4, dites traditionnelles, ont été développées depuis la fin du XIXe siècle <sup>73</sup>. Ces méthodes incluent les réactions de Skraup <sup>74, 75</sup>, de Doebner-Von Miller <sup>76-78</sup>, de Pfitzinger <sup>79</sup>, de Combes <sup>78, 80</sup>, de Conrad-Limpack <sup>81, 82</sup> ou encore la réaction de Friedlander <sup>83, 84</sup>. Toutes ces réactions consistent en première étape de cyclocondensation d'aniline, ou dérivé, en présence d'un composé carbonylé, suivie d'une étape d'aromatisation par déshydratation ou oxydation.

La réaction de Skraup, reportée pour la première fois en 1880 <sup>74</sup>, consiste en la synthèse de quinoléines à partir d'anilines **1.60**, de glycérol **1.61** et d'un agent oxydant, dans l'acide sulfurique

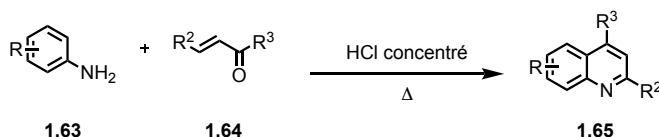
concentré (Schéma 1.2). Elle est très versatile car presque toutes les anilines sont supportées par cette réaction, toutefois, elle ne fournit pas toujours de bons rendements <sup>85</sup>.



**Schéma 1.2. Schéma général de la réaction de Skraup**

De plus, cette réaction est très exothermique et incontrôlable <sup>86, 87</sup>. De nombreuses modifications ont donc été reportées pour améliorer les conditions réactionnelles. Par exemple, des additifs tels que l'acide acétique, acide borique, thorium, vanadium ou oxydes de fer, ont permis de réduire l'exothermicité de la réaction <sup>88, 89</sup>. De nos jours, il est possible de remplacer l'acide sulfurique concentré par des acides protiques <sup>90</sup> (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> <sup>91, 92</sup>, TsOH <sup>93</sup>, HClO<sub>4</sub> <sup>93</sup>) ou des acides de Lewis <sup>90, 93</sup> (InCl<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub> et ZnCl<sub>2</sub>). La modification la plus populaire est celle apportée par les professeurs Doebner et Miller <sup>76, 77</sup>.

La réaction de Doebner-Von Miller <sup>76-78</sup>, initialement reportée en 1881, emploie un composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -insaturé **1.64** pour remplacer le glycérol et l'acide sulfurique est substitué par de l'acide chlorhydrique <sup>94</sup> (Schéma 1.3). Il est ainsi possible de former des quinoléines substituées à partir d'anilines **1.63** (et dérivés).



**Schéma 1.3. Réaction de Doebner-Von Miller**

Cependant, il a été reporté que la nature et la position des substituants sur l'aniline de départ influent directement sur la sélectivité de la réaction ainsi que son rendement. Les anilines portant des groupements électrodonneurs mènent aux quinoléines désirées avec un meilleur rendement tandis que celles portant des groupements électroattracteurs, ne conduisent à aucune conversion<sup>95</sup>. De même, si les substituants sont en position ortho- ou para- de la fonction amine de l'aniline, il est possible de synthétiser quinoléines substituées en positions six- et huit-

respectivement <sup>96</sup>. Les anilines substituées en méta- par un groupement ortho- ou para-orienteur, conduisent à un mélange de quinoléines substituées en positions cinq et sept, mais avec de faibles rendements <sup>97</sup>. Ce mélange est difficilement séparable. Quelques modifications de cette réaction ont été reportées afin d'améliorer les rendements et améliorer les conditions réactionnelles, tel que l'ajout d'iode en quantité catalytique <sup>98-101</sup>, ou un mélange de sulfate de fer et d'acide borique <sup>102</sup>.

Les réactions de Conrad-Limpach <sup>81,82</sup> et de Combes <sup>78,80</sup> nécessitent également des anilines **1.63** comme substrat de départ. La réaction de Conrad-Limpach fut reportée en 1887, et consiste en la synthèse de 4-quinolones qui s'isomérisent en 4-hydroxyquinolines, via une condensation thermique de l'amine primaire de **1.63** sur la fonction carbonyle du β-cétoester **1.66**. Cette étape est suivie d'une cyclisation de la base de Schiff **1.67** formée (Schéma 1.4).

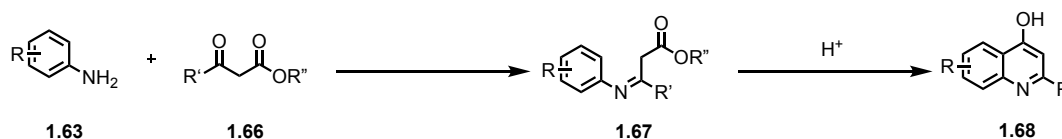


Schéma 1.4. Réaction de Conrad-Limpach

À l'instar de la réaction de Doebner-Von Miller, la réaction de Conrad-Limpach est sensible aux groupements présents sur l'aniline de départ. En effet, la présence d'un groupement électro-attracteur sur le cycle aromatique de l'aniline rend la cyclisation plus difficile <sup>103-105</sup>.

La synthèse de Combes consiste en la synthèse de quinoléines disubstituées en positions 2 et 4 via la condensation d'une aniline (ou dérivé) **1.63** sur une β-dicétone **1.69**, suivie d'une étape de cyclisation en présence d'acide sulfurique (Schéma 1.5).

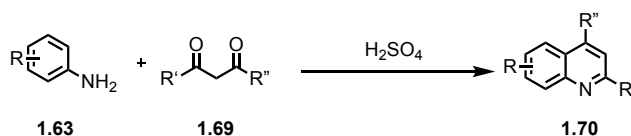


Schéma 1.5. Réaction de Combes



Outre la grande acidité du milieu, le principal inconvénient de la réaction de Combes est le manque de régiosélectivité. Les anilines substituées en position *mé*ta- ou disubstituées en position 3 et 4 conduisent à un mélange de régioisomères difficiles à séparer. L'emploi de dicétones **1.69** asymétriques ( $R' \neq R''$ ) limite l'obtention de produits purs <sup>106</sup>.

La synthèse de quinoléines de Friedlander a été découverte en 1882 <sup>83, 84</sup>, et consiste en la condensation d'une *o*-cétoaniline **1.71** et d'un composé carbonylé possédant un groupement méthylène en  $\alpha$  **1.72**, suivi par une cyclodéshydratation <sup>107</sup> (Schéma 1.6). Cette réaction est généralement catalysée par une base ou un acide.

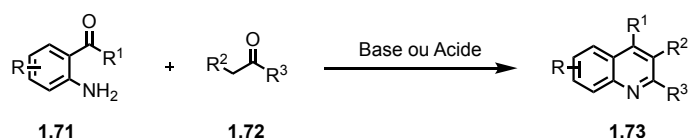


Schéma 1.6. Réaction de Friedlander

Les principaux désavantages de cette réaction sont l'emploi de bases ou d'acides possiblement nocifs <sup>107</sup>, de catalyseurs dispendieux et rares <sup>107</sup> et dans le cas de protocoles sans catalyseurs, des températures pouvant atteindre 200°C et plus <sup>108</sup>. De plus, l'étendue de la réaction se trouve limitée à cause du manque de disponibilité des *o*-cétoanilines de départ <sup>109</sup>.

Enfin, en 1886, est reportée la réaction de Pfitzinger <sup>79</sup>. Elle se différencie des autres méthodes traditionnelles par le choix du substrat de départ. Des quinoléines substituées en position 2 ou disubstituées en position 2 et 3, sont formées par condensation entre un composé carbonylé énolisable **1.72** et un dérivé d'isatine **1.74**, en milieu basique (Schéma 1.7).

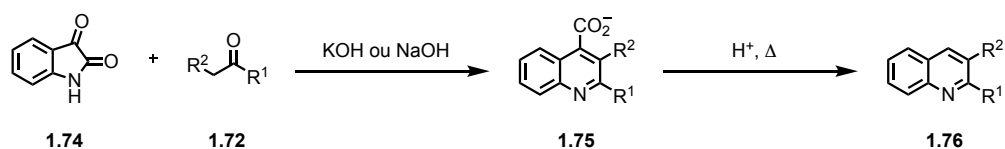


Schéma 1.7. Réaction de Pfitzinger

L'inconvénient principal de cette réaction est l'encombrement stérique sur le composé carbonylé. Par exemple, les phénylbenzophénones conduisent à une faible conversion <sup>110</sup>. Quelques efforts ont toutefois été fournis <sup>111, 112</sup> pour obtenir de meilleurs rendements, comme l'emploi du micro-onde <sup>113</sup>.

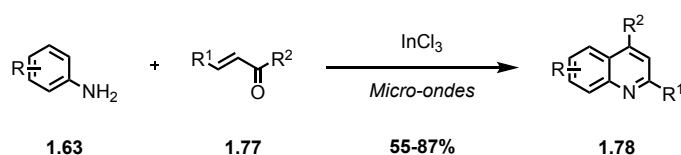
Bien que ces méthodes conventionnelles soient encore souvent employées, elles sont peu sensibles aux enjeux environnementaux. En effet, elles nécessitent des bases ou acides forts, de hautes températures et de longs temps de réaction <sup>68</sup>. De surcroît, elles produisent beaucoup de déchets. Ainsi, ces dernières années, le développement de voies de synthèses alternatives et écologiques est devenu le défi principal des chimistes.

## b) Méthodes de synthèse modernes de quinoléines substituées

Dans le but développer des méthodes de synthèses plus écologiques, différentes voies ont été empruntées. Certaines méthodes se concentrent sur l'emploi de nouvelles sources d'énergie, d'autres optent pour l'élimination des solvants toxiques ou leur remplacement par des solvants moins néfastes ou recyclables. Enfin, il existe également des méthodes remplaçant les catalyseurs toxiques par des catalyseurs dits « verts ».

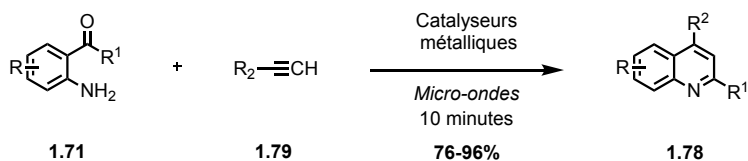
### 1) Méthodes de synthèse de quinoléines employant de nouvelles sources d'énergie.

Il est possible de former des quinoléines substituées par irradiation au micro-ondes ou par photocatalyse.



**Schéma 1.8. Exemple de synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4, catalysée à l'indium**

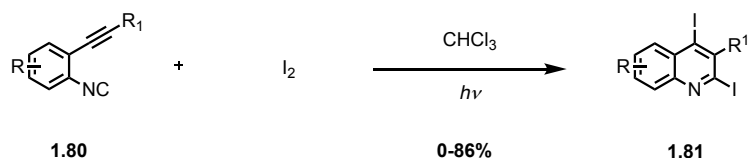
Dans cet exemple, l'équipe du Pr Jana a développé une synthèse de quinoléines catalysée à l'indium par irradiations micro-ondes <sup>114</sup>. Quinze quinoléines disubstituées ont été synthétisées en quelques minutes, avec de bons rendements, à partir de dérivés d'anilines **1.63** (Schéma 1.8).



**Schéma 1.9. Exemple de synthèse de quinoléines par irradiation micro-ondes à partir de 2-aminoarylcétones 1.73**

L'irradiation par micro-ondes permet la formation de nombreuses quinoléines en dix minutes à partir de 2-aminoarylcétones **1.73**, via cyclocondensation avec des alcynes **1.74** (Schéma 1.9) <sup>115</sup>, <sup>116</sup>. Les substituants en position 2 et 4 sont nombreux mais limités aux groupements aryles et méthyles.

Une autre source d'énergie est devenue populaire pour synthétiser des quinoléines substituées <sup>117</sup>. La photo irradiation des isocyanures **1.75** en présence d'iode induit une cyclisation intramoléculaire et donne des 2,4-diiodoquinolines **1.81** avec de bons rendements (Schéma 1.10). Les 2,4-diiodoquinolines peuvent être utilisées dans la réaction de couplage croisé catalysée par les métaux de transition.



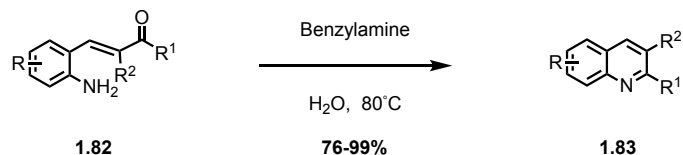
**Schéma 1.10. Cyclisation photochimique d'isocyanures 1.75 en présence de diiode**

Tous ces protocoles promettent une formation de quinoléines sélective, pratique et des rendements élevés. Les temps de de réactions sont courts, les conditions douces avec un faible impact environnemental.

2) *Méthodes de synthèse de quinoléines employant des solvants moins néfastes (eau ou polyéthylène glycol), ou recyclables (liquides ioniques).*

Les méthodes de synthèse de quinoléines traditionnelles représentent un défi sur le point écologique. En effet, des solvants organiques nocifs, des bases ou acides forts ou des réactifs dispendieux sont souvent nécessaires <sup>118</sup>. Afin de remédier à ces inconvénients, plusieurs équipes de recherche ont développé des alternatives. Par exemple, ces dernières décennies, l'utilisation

de l'eau comme solvant devient de plus en plus populaire <sup>119-121</sup>. En effet, l'eau est abondante, peu chère et facilement disponible (Schéma 1.11).



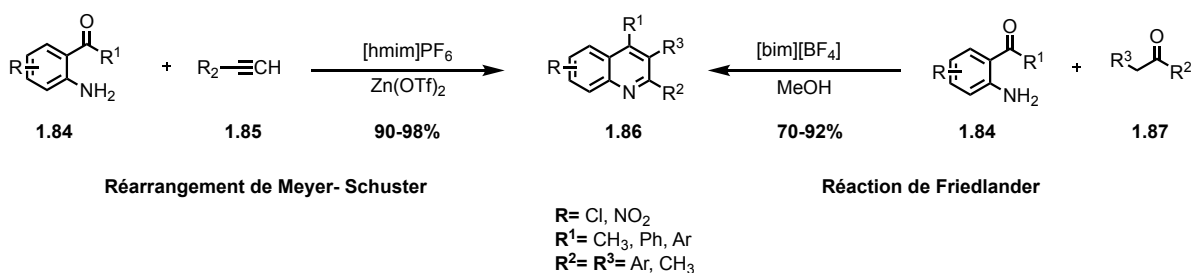
**Schéma 1.11. Synthèse de quinoléines substituées en milieu aqueux, catalysée par de la benzylamine**

Dans cet exemple, la synthèse de quinoléines substituées, en milieu aqueux, à partir de dérivés de 2-aminochalcones, a été développée en utilisant la benzylamine comme catalyseur nucléophile. Diverses 2-aminochalcones peuvent être appliquées à ce protocole et les quinoléines résultantes sont isolées avec d'excellents rendements par simple filtration. Ce protocole a plusieurs avantages, tels qu'un protocole simple, une large portée de substrats, une bonne tolérance de groupements fonctionnels, une isolation facile du produit, le recyclage du catalyseur et la possibilité de synthèses à l'échelle du gramme <sup>121</sup>.

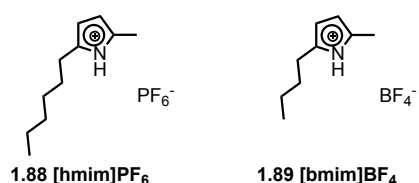
Cependant l'eau peut aussi être un problème car la faible solubilité des composés organique dans des médias aqueux influe généralement sur l'efficacité de la réaction <sup>122</sup>.

Le polyéthylène glycol suscite également l'attention de nos pairs dû à son faible coût, sa faible toxicité et le fait qu'il soit recyclable <sup>123, 124</sup>.

Enfin, les liquides ioniques sont définis comme des sels se comportant comme des liquides lorsque la température est inférieure à 100°C. Ils représentent une nouvelle classe de solvants <sup>125</sup> et présentent l'avantage d'avoir une faible viscosité, ainsi qu'une haute stabilité chimique et thermique <sup>126</sup>. De plus, ils sont non volatiles, ce qui pourrait réduire le risque d'émissions toxiques. Depuis les années 1990, leur utilisation ne cesse de croître, avec succès en tant que solvant mais aussi catalyseur <sup>125</sup>. Par exemple, l'emploi de hexafluorophosphate <sup>118</sup> ou tétrafluoroborate de 1-héxyl-3-méthylimidazolium <sup>127</sup> ([himm]PF<sub>6</sub> ou (bmim)BF<sub>4</sub>) (Figure 1.17) a permis de remettre au goût du jour les réactions de Friedlander et de Meyer-Schuster (Schéma 1.12), avec de meilleurs rendements et moins de sous-produits toxiques.

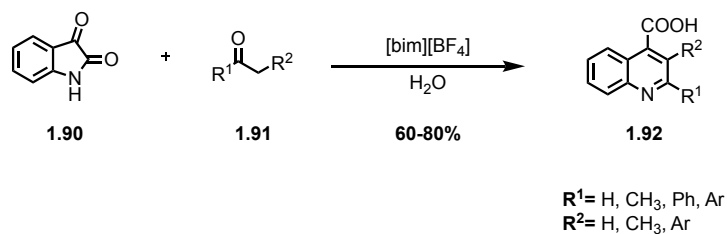


**Schéma 1.12. Synthèse de quinoléines substituées en présence de liquides ioniques**



**Figure 1.17. Structure du hexafluorophosphate 1.88 et du tétrafluoroborate de 1-héxyl-3-méthylimidazolium 1.89**

Une dizaine de quinoléines di et trisubstituées ont pu être synthétisées avec de bons rendements. Les liquides ioniques ont également démontré leur efficacité en milieu basique. Le protocole employant le 1-butyl-3-méthylimidazolium hydroxyde, en tant que catalyseur et co-solvant, dans l'eau, permet une synthèse efficace de quinoléines trisubstituées en position 2, 3 et 4 d'après la réaction de Pfitzinger <sup>128</sup>(Schéma 1.13).



**Schéma 1.13. Méthode de synthèse de quinoléines employant des liquides ioniques basiques en milieu aqueux.**

Néanmoins, de nombreux doutes émergent au sein de la communauté <sup>129, 130</sup>, quant au véritable impact écologique des liquides ioniques. En effet, de nouvelles études demandent de prendre en

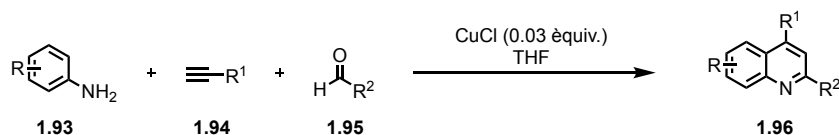
compte le « cycle de vie » complet d'un composé pour le considérer « vert ». Autrement dit, il est nécessaire de considérer toutes les étapes, depuis sa synthèse jusqu'à sa dégradation. Par conséquent, en prenant en compte les étapes menant à leur obtention, des améliorations sont à pourvoir afin d'indéniablement considérer les liquides ioniques comme bénéfiques <sup>131-134</sup>.

3) *Méthodes de synthèse de quinoléines employant des catalyseurs dits « verts » pouvant être recyclés.*

Les quinoléines polysubstituées sont omniprésentes, les chercheurs sont donc constamment à la recherche de nouvelles voies de synthèse efficaces <sup>135</sup>. Ces dernières années, la chimie des métaux de transition en tant que catalyseurs, pour donner accès à diverses quinoléines a explosé. Les avantages de ces catalyseurs métalliques sont : une grande tolérance face à divers groupements fonctionnels et une économie d'atomes <sup>136</sup>. Récemment, la synthèse des quinoléines, disubstituées en position 2 et 4, notamment, a été grandement explorée. Il y est reporté l'emploi de catalyseurs de cuivre <sup>76, 137-142</sup>, de fer <sup>143-146</sup>, de zinc <sup>147</sup>, d'argent <sup>148</sup>, d'or <sup>136</sup> ou de métaux plus rares comme l'iridium <sup>149</sup>, l'ytterbium <sup>150</sup> ou le tungstène <sup>151</sup>.

La catalyse à l'argile <sup>152-156</sup> est aussi utilisée dans la synthèse de quinoléines plus complexes. Ces méthodes ont l'avantage de fournir des quinoléines disubstituées par des groupements aryles avec de bons rendements, à partir de substrats de départ disponibles.

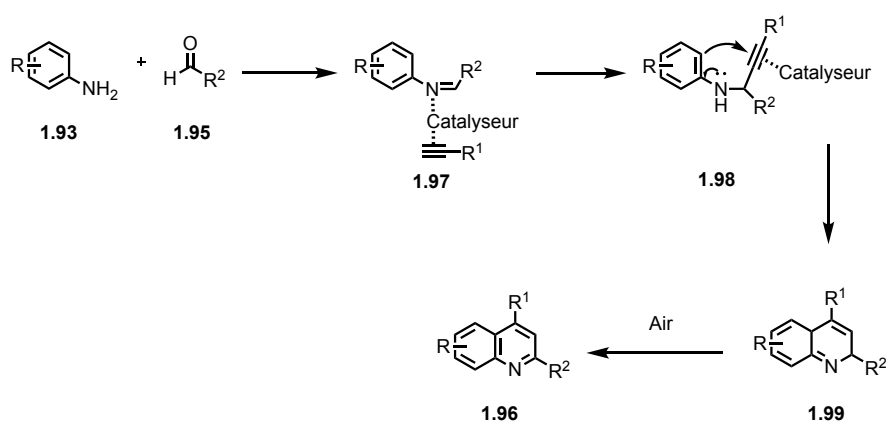
Deux stratégies de synthèse se sont popularisées ces dernières années, en premier lieu, le principe du couplage A3 <sup>157</sup>. Cette nouvelle stratégie de synthèse attire l'attention par son économie d'atomes, sa haute sélectivité et son efficacité en une seule étape (« one-pot »). La réaction se produit entre un aldéhyde, une amine et un alcyne, d'où A3 (Schéma 1.14).



**Schéma 1.14. Couplage A3 : Méthode de synthèses moderne de quinoléines substituées**

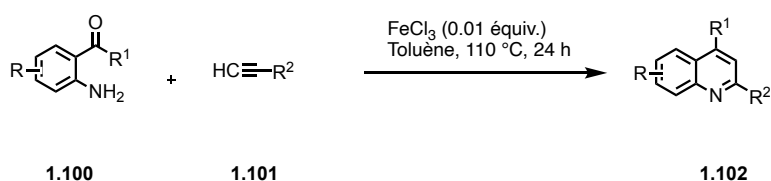
Ainsi trois nouvelles liaisons sont créées : deux liaisons C-C et une liaison C-N, pour aboutir à des quinoléines disubstituées en position 2 et 4, et de l'eau comme unique produit secondaire. Le mécanisme de la réaction est bien connu et reporté dans la littérature <sup>158</sup>. La première étape est

la formation d'une imine par condensation de l'aniline **1.93** et de l'aldéhyde **1.95**. L'alcyne est activé par le catalyseur puis se complexe à l'imine pour former l'intermédiaire **1.97**. L'imine est ensuite attaquée par l'alcyne et on aboutit à la propylargylamine **1.98**. La position ortho de l'aniline étant nucléophile, la cyclisation est donc possible. L'intermédiaire **1.99** sera oxydé en quinoléine disubstituée (Schéma 1.15).



**Schéma 1.15. Mécanisme proposé du couplage A3 pour la synthèse de quinoléines substituées**

Puis en second lieu, la synthèse de quinoléines à partir d'anilines ortho-acylé d'alcynes et de métaux de transitions a été aussi reportée <sup>115, 116, 159-162</sup> (Schéma 1.16).



**Schéma 1.16 Synthèse de quinoléines substituées à partir de 2-aminoarylcétone et d'alcynes en présence de métaux de transition**

Les différents mécanismes proposés pour cette transformation (addition 1,4, mécanisme radicalaire, cyclisation intramoléculaire) sont peu clairs et nécessitent de plus amples recherches.

Malgré tous les avantages cités précédemment, quelques inconvénients viennent ternir le succès de ces méthodes modernes. Par exemple les catalyseurs ne sont pas tous disponibles. De plus, l'étendue de la réaction est réduite. Quelle que soit la stratégie mécanistique choisie, la position 4 est majoritairement substituée par un groupement méthyle, phényle ou au mieux aromatique <sup>163</sup>.

## 4. Importance des indoles en chimie organique et méthodes de synthèse

### 4.1 Généralités sur les indoles

Le motif indolique (Figure 1.18) est omniprésent dans la nature et en chimie médicinale <sup>38, 164</sup>. Son nom provient de l'indigo car il a été isolé pour la première fois en 1869, après traitement de l'indigo par de l'acide sulfurique fumant (l'oléum) <sup>165</sup>.

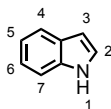


Figure 1.18. Structure d'un indole

L'étendue des applications des indoles est indéniable. En 2014, il a été reporté que 59% des petites molécules acceptées comme médicaments, par la FDA américaine, étaient des hétérocycles azotés. Parmi eux, les indoles représentent la 9<sup>e</sup> position (sur 24 classes d'hétérocycles) avec dix-sept médicaments recensés possédant un motif indolique <sup>164</sup>. Les indoles méritent leur statut de structure privilégiée <sup>166</sup>, vu leur présence dans le traitement de maladies endocriniennes (Etodolac) <sup>167</sup>, de maladies liées au système nerveux central (Vilazodone, Mélatonine, Rizatripan) <sup>168-170</sup>, de troubles du système respiratoire (Zafirlukast) <sup>171</sup> ou encore le traitement de troubles du métabolisme (Tegaserod) <sup>172</sup> (Figure 1.19). Les indoles sont également retrouvés dans de nombreux produits naturels tels que le tryptophane (une acide aminé essentiel) ou la sérotonine (hormone du « bonheur »).

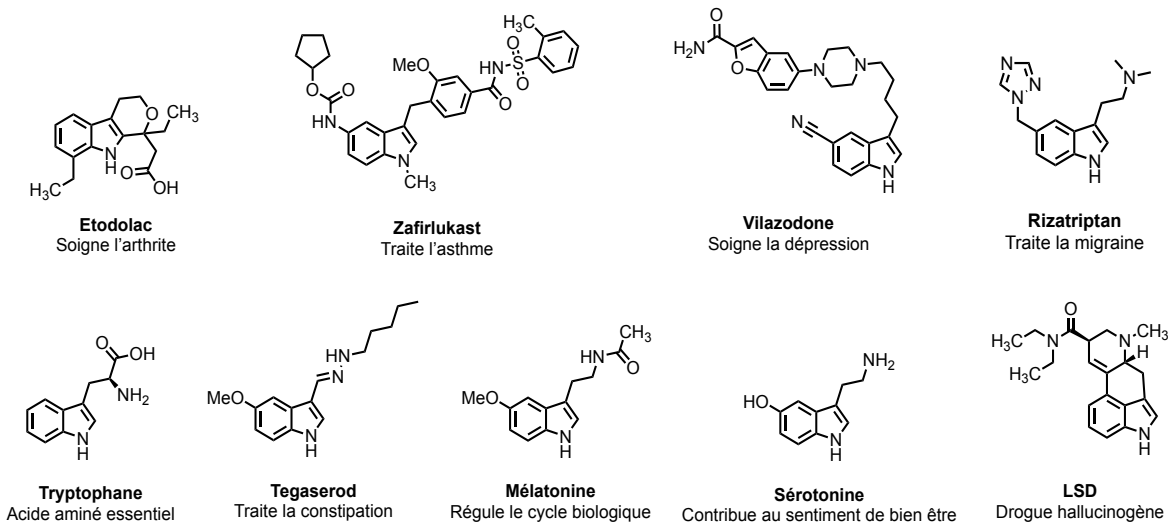


Figure 1.19. Produits naturels et pharmaceutiques possédant un motif indolique



Vu la fréquence du motif indolique dans la littérature et la nature, il est difficile de donner une liste exhaustive de toutes ses activités <sup>38</sup>, c'est pourquoi l'intérêt de développer de nouvelles méthodes de synthèse simples, menant à des structures complexes, est constant.

## 4.2 Méthodes de synthèse

Mises à part quelques exceptions <sup>173, 174</sup>, la plupart des méthodes de synthèse d'indoles consiste en la construction d'un anneau à cinq membres sur un benzène déjà substitué <sup>175</sup>. Ces méthodes peuvent être divisées en deux catégories : la première consiste en la cyclisation d'un seul substituant directement sur une aniline, une hydrazine ou un dérivé et la seconde méthode, la plus courante, nécessite un précurseur substitué en ortho.

### a) Méthodes de synthèse d'indoles par cyclisation d'un seul substituant directement sur une aniline, hydrazine ou dérivés

La méthode la plus couramment utilisée, encore à ce jour, est la synthèse d'indoles de Fischer. Découverte par Herman Emil Fischer en 1883 <sup>176, 177</sup>, cette méthode consiste en la cyclisation d'une phénylhydrazone **1.104**, formée à partir d'aldéhydes ou de cétones, et d'une hydrazine **1.103**, pour aboutir à l'indole polysubstitué **1.105** correspondant (Schéma 1.17).

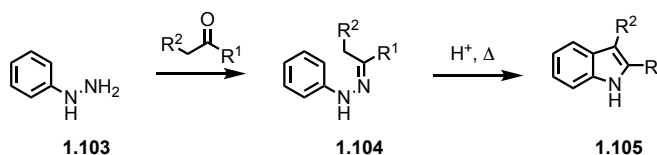


Schéma 1.17. Synthèse d'indoles de Fischer

Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis ou un acide de Brønsted. Parmi les méthodes de synthèses d'indoles, la réaction de Fischer reste la plus étudiée <sup>175</sup>. Si l'hydrazone ne peut être synthétisée selon ces conditions, la modification de Buchwald s'avère utile <sup>178</sup>.

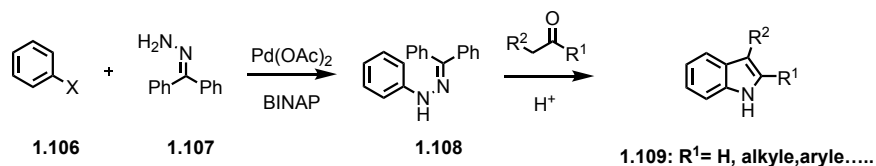
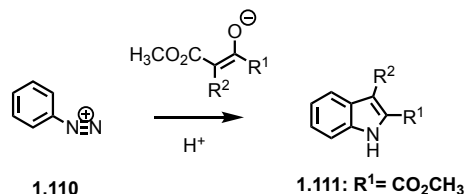


Schéma 1.18. Modification de la réaction de Fischer par Buchwald

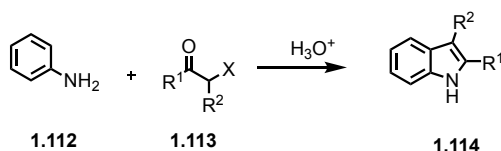
Elle consiste en un couplage croisé catalysé au palladium d'un halogénure d'aryle **1.106** et d'une hydrazone, pour donner la *N*-arylhydrazone **1.108** (Schéma 1.18). Le principal inconvénient de la modification de Buchwald est la stabilité des arylhydrazones formées, ce qui rend ce protocole impossible à adapter à l'échelle industrielle <sup>178</sup>. La formation d'arylhydrazones peut être évitée grâce à la réaction de Japp-Klingeman <sup>179-181</sup>. Selon ce protocole, la synthèse d'arylhydrazone se fait directement à partir de sels d'aryldiazonium **1.110** et un  $\beta$ -cétoester ou cétoacide <sup>182</sup> (Schéma 1.19).



**Schéma 1.19. Modification de la réaction de Fischer par Japp-Klingeman**

Vu le nombre de méthodes reportées pour la synthèse d'indoles de Fischer, cette réaction présente une large étendue réactionnelle, cependant les principaux désavantages sont le manque de régiosélectivité, le manque de tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels sensibles aux conditions acides et l'impossibilité de synthétiser des indoles substitués en position 3 lorsque l'azote est protégé <sup>183</sup>.

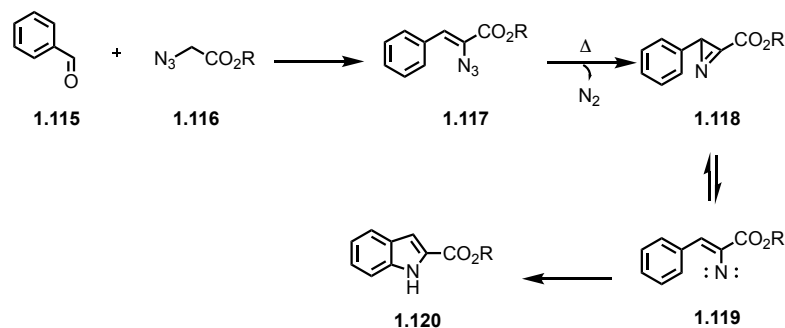
La réaction de Bischler, reportée en 1892, implique l'alkylation d'une aniline **1.112** par un cétohalogénure **1.113**, suivie d'une fermeture de cycle catalysée par un acide <sup>184</sup>. À l'instar de la réaction de Fischer, de nombreuses méthodes ont été développées afin de rendre la réaction de Bischler accessible à un grand nombre de groupements fonctionnels (Schéma 1.20). La cétone peut être remplacée par un aldéhyde ou un alcyne grâce à l'emploi de catalyseurs de ruthénium <sup>185</sup> ou de zinc <sup>186</sup>.



**Schéma 1.20. Réaction de Bischler**

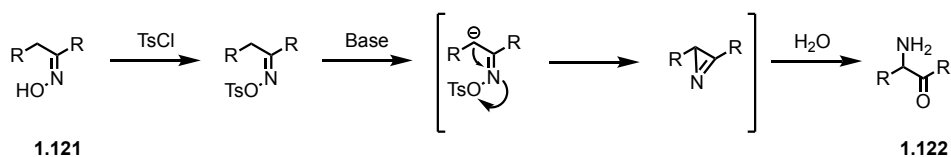
Il est également possible de synthétiser des indoles par décomposition d'un azoture de styrène **1.117**, qui mènera à l'azirine **1.118** en équilibre avec le nitrène de vinyle correspondant **1.119**.

L'indole sera alors formé par cyclisation thermique. Cette réaction est connue sous le nom de : la réaction d'Hemetsberger-Knittel <sup>187</sup> (Schéma 1.21).



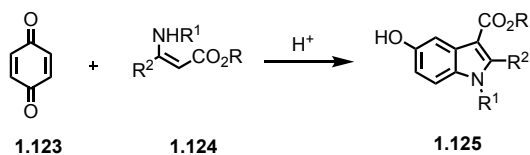
**Schéma 1.21. Réaction de Hemetsberger-Knittel**

Malgré les risques causés par la manipulation d'azotures, cette réaction a tout de même été appliquée à l'échelle industrielle, pour la synthèse de la rhoéramine <sup>188</sup>. Afin d'éviter de hautes températures, plusieurs alternatives ont été développées, telles que l'emploi de catalyseurs de rhodium <sup>189</sup> ou de fer <sup>190</sup>, ou encore la chimie en flux continu <sup>191</sup>. Enfin, le réarrangement de Neber <sup>192, 193</sup> (réarrangement permettant la conversion d'une cétooxime **1.121** en aminocétone **1.122**) permet l'accès aux indoles substitués en position 3 (Schéma 1.22).



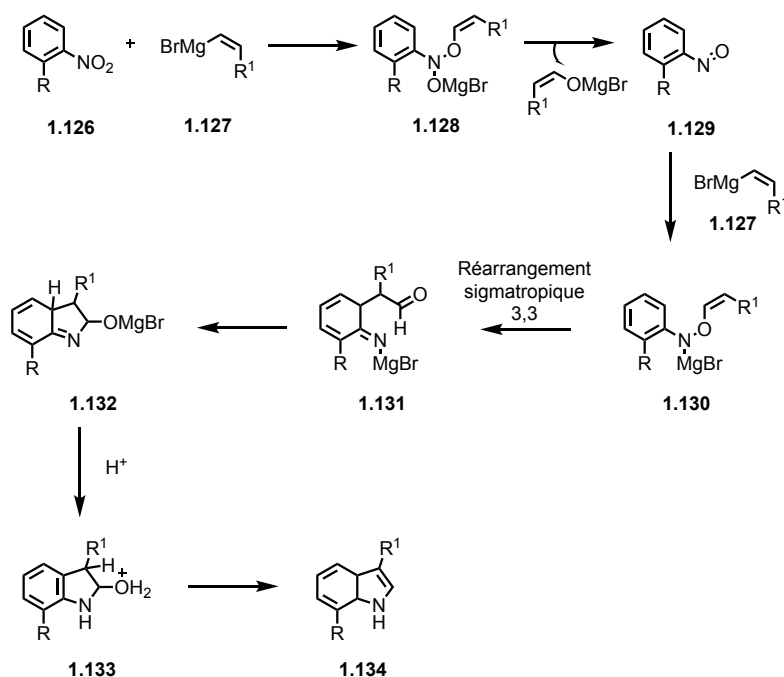
**Schéma 1.22. Réarrangement de Neber**

Une méthode de synthèse, plus rare, d'indoles complexes à visée thérapeutique, a été reportée à l'échelle du kilogramme <sup>194, 195</sup>, la synthèse de Nenitzescu. Elle consiste en l'addition de Michael d'une énamine **1.124** sur une quinone **1.123**, suivie d'une attaque nucléophile et d'une élimination. On obtient alors le 5-hydroxyindole **1.125** substitué en position 3 par une fonction ester (Schéma 1.23).



**Schéma 1.23. Réaction de Nenitzescu**

Plus récemment, le groupe du Pr Bartoli a publié une méthode de synthèse simple, à partir de nitrobenzènes **1.126** et d'un réactif de Grignard **1.127**, donnant alors accès à des indoles substitués <sup>196</sup> (Schéma 1.24).



Un équivalent de réactif de Grignard **1.127** va attaquer le nitroarène **1.126** pour former un premier intermédiaire **1.128**. Ce dernier va spontanément se décomposer en nitrosoarène **1.129** et un sel de magnésium sera libéré. L'attaque d'un second équivalent de réactif de Grignard sur le nitrosoarène aboutit au second intermédiaire **1.130**. Le réarrangement sigmatropique 3,3, favorisé par l'encombrement stérique en position ortho, donne accès au carbonyle **1.131**. Après cyclisation et tautomérisation, un troisième équivalent de réactif de Grignard attaque l'indoline **1.132** pour donner un sel **1.133**. Un parachèvement aqueux permet l'obtention de l'indole désiré <sup>197</sup>.

D'autres méthodes de synthèse d'indoles à partir d'anilines monosubstituées (ou dérivés) ont été développées ces dernières années, telles que la cyclisation oxydative d'énamines <sup>198-204</sup>, le traitement d'anilides avec du diazoacétate d'éthyle <sup>205</sup>, ou encore le traitement d'anilines avec de l'éthylène glycol <sup>206, 207</sup>.

## b) Méthodes de synthèse d'indoles à partir d'un précurseur substitué en position ortho

La méthode de synthèse la plus courante emploie un arène disubstitué comme substrat de départ. Ici aussi, il est possible de différencier deux méthodologies : les méthodes traditionnelles et les méthodes nécessitant un métal de transition.

### 1) Méthodes traditionnelles

Parmi les méthodes traditionnelles, on peut citer les réactions de Reissert et de Leimgruber-Batcho. Toutes deux consistent en la cyclisation réductrice de nitrobenzènes substitués en position ortho. Ces procédés ont l'avantage d'être fiables à l'échelle industrielle et le nitrotoluène et ses dérivés sont disponibles facilement commercialement.

En 1897, Arnold Reissert profite du fait que la réduction de la fonction nitro en fonction amine soit aisée et que la réaction de condensation entre une amine et un composé carbonylé soit rapide <sup>208-211</sup> (Schéma 1.25).

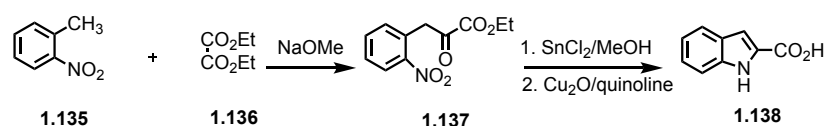


Schéma 1.25. Réaction de Reissert

Cette réaction consiste en la condensation du nitrotoluène **1.135** et du diéthyle d'oxalate **1.136**, catalysée par une base, pour aboutir à l'acide *o*-nitrophénylpyruvique **1.137**. Ce dernier est aisément réduit en amine en présence de sulfate de fer et d'ammoniaque. Enfin, l'acide 2-indole carboxylique **1.138** est obtenu après cyclisation. Il est possible de décarboxyler la position 2 sous conditions thermiques <sup>211</sup>. Toujours utilisée actuellement, la réaction de Reissert a permis de fournir plusieurs cibles thérapeutiques <sup>212-214</sup>. Bien que cette réaction tolère un grand nombre de substituants sur le nitrotoluène, la synthèse d'indoles substitués en position 3, par cette méthode, reste un défi.

La réaction de Leimgruber-Batcho nécessite également un nitrotoluène comme substrat de départ. Le nitrotoluène **1.135** est converti en énamine **1.140** en présence de diméthyle acétal formamide de diméthyle (DMFDMA) **1.139**, puis le groupement nitro est réduit. Enfin l'énamine est cyclisée

en indole **1.141** (Schéma 1.26). L'ajout d'une base lors de la première étape (le plus souvent la pyrrolidine) rend l'acétal plus réactif <sup>215</sup>.

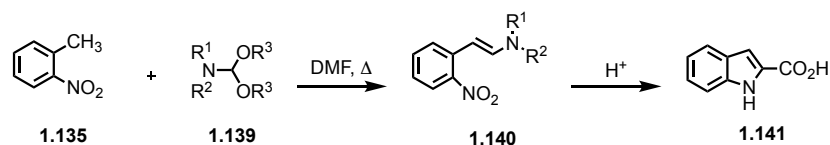


Schéma 1.26. Réaction de Leimgruber- Batcho

Ce procédé a été breveté dans les années 1970 <sup>216-218</sup> et largement exploité en industrie, notamment en chimie pharmaceutique <sup>219-222</sup>. Il n'a été publié dans les journaux scientifiques que dix ans plus tard <sup>223, 224</sup>, cependant, quelques inconvénients sont à mentionner. L'étape de cyclisation nécessite de hautes températures et des temps de réaction longs et la substitution en position 2 ou 3 est possible mais peu développée. L'utilisation de cette méthode est d'ailleurs en déclin <sup>57</sup>.

La réaction de Madelung ne nécessite pas non plus de catalyseurs métalliques. Elle consiste en la cyclisation d'un alkylarylamide substitué en ortho **1.142** en présence d'un alcoolate. L'indole disubstitué **1.143** est ensuite formé, par cyclisation, à hautes températures <sup>225-227</sup> (Schéma 1.27).

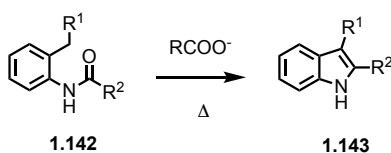


Schéma 1.27. Réaction de Madelung

De nombreux efforts ont été fournis pour améliorer conditions, rendements et étendue de la réaction <sup>228-231</sup>.

Enfin, en 1991, la réaction de Fürstner est reportée pour la première fois <sup>232, 233</sup>, on la retrouve quelques fois sous le nom de « couplage d'oxoamides » <sup>233</sup> ou de « réaction zipper » <sup>234, 235</sup> (Schéma 1.28).

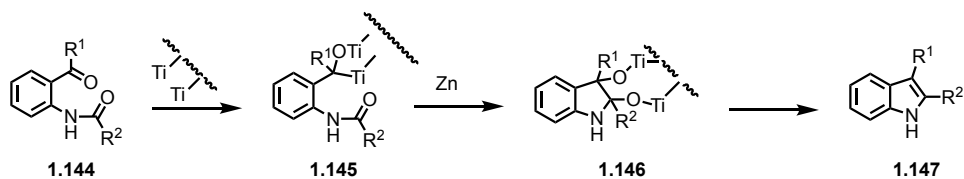


Schéma 1.28. Réaction de Fürstner

Le trichlorure de titane est ajouté au milieu réactionnel et forme un complexe avec l'oxoamide **1.144**. Le zinc sert à activer le titane et induire « l'alkylidénation » des deux fonctions carbonyles adjacentes <sup>236</sup> du composé intermédiaire **1.145**. Cette réaction a permis la synthèse de molécules d'intérêt à l'échelle du gramme <sup>237, 238</sup>.

## 2) Méthodes modernes via catalyse organométallique

Les anilines substituées en position 2 par un alcyne peuvent être cyclisées en indoles par de nombreux protocoles. Les anilines substituées en position 2 par un alcyne sont souvent générées par couplage de Sonogashira entre une aniline halogénée et un alcyne.

La synthèse de Castro a été publiée pour la première fois en 1966 <sup>4, 239</sup>, elle consiste en un couplage entre un aniline halogénée en position 2 **1.149** et un alcyne monosubstitué. Ce couplage est suivi par une cyclisation intramoléculaire. L'ensemble des étapes est catalysé par du cuivre (Schéma 1.29).

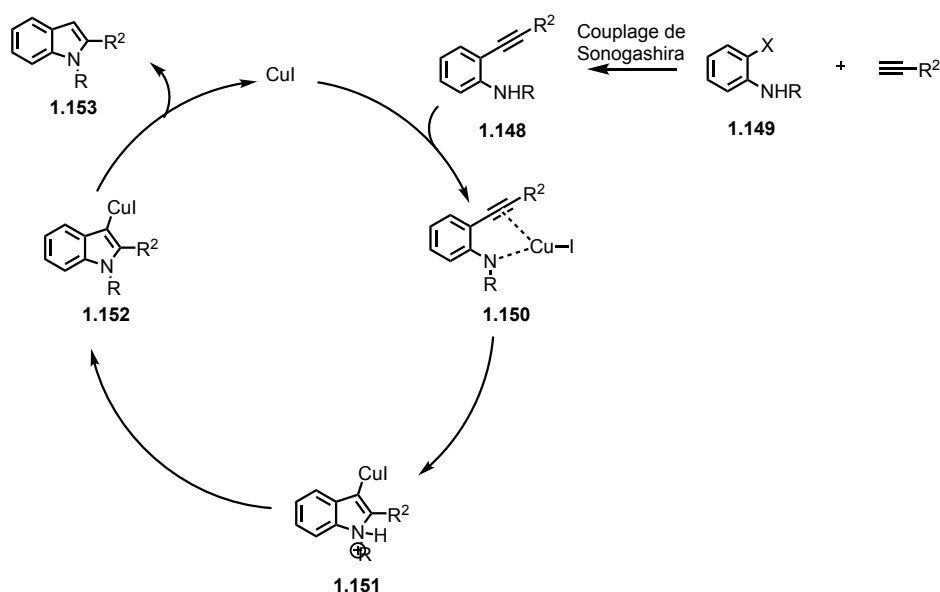


Schéma 1.29. Réaction de Castro

Elle est considérée comme une alternative de la réaction de Fischer car particulièrement efficace pour la synthèse d'indoles substitués en position 2 <sup>239</sup>. La synthèse de Castro promet également de bons rendements et une haute économie d'atomes. La réaction de Castro a été grandement étudiée et donc plusieurs protocoles alternatifs ont été développés. Parmi eux, la réaction de

Cacchi <sup>240, 241</sup>, elle génère l'aniline orthosubstituée *in-situ*. Ainsi, par rapport à la réaction de Castro, le cuivre est remplacé par du palladium, plus dispendieux, mais cette voie de synthèse permet d'économiser une étape.

L'accès aux indoles substitués en position 3 est rendu possible grâce à la modification de Ma <sup>242</sup>, où les alcynes sont remplacés par des  $\beta$ -cétoesters et les anilines halogénées par des trifluoroacétanilides **1.154** (Schéma 1.30).

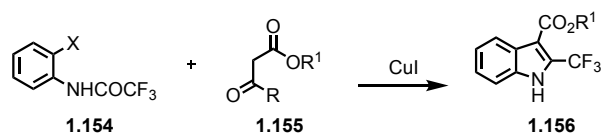


Schéma 1.30. Modification de la réaction de Castro par Ma

L'hétéroannélation de Larock sert de modèle pour la synthèse d'indoles à partir de métaux de transition <sup>243-245</sup>. Il s'agit de la condensation, catalysée au palladium, d'une aniline halogénée en position 2 **1.157** et d'un alcyne **1.158** (Schéma 1.31).

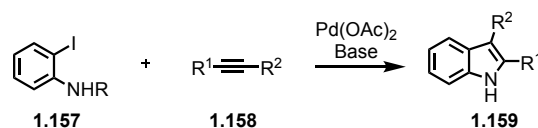


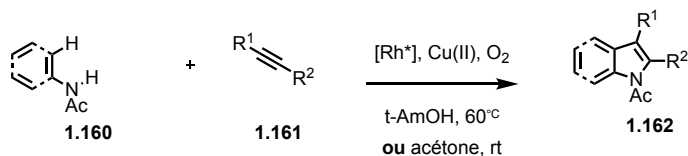
Schéma 1.31. Synthèse de Larock

Cette réaction mène à des structures complexes en une seule étape, avec de bons rendements <sup>246</sup>. La synthèse de Larock reste très populaire pour la synthèse de molécules bioactives <sup>247</sup> car elle est hautement régiosélective et reproductible à l'échelle industrielle <sup>246</sup>. Cependant, l'inconvénient majeur de cette réaction est l'activation préalable du substrat de départ, qui cause une perte de temps, et donc d'argent, lors d'une séquence synthétique <sup>243</sup>.

Plus récemment, une méthode permettant une plus grande économie d'atomes a été développée, elle repose sur l'activation de la liaison C-H catalysée par un métal de transition. Divers catalyseurs ont été utilisés pour cette méthode, tels que le palladium <sup>200, 248-250</sup>, le cuivre <sup>251-253</sup> ou le rhodium <sup>254-267</sup> pour aboutir à divers hétérocycles (isocoumarines <sup>251, 252</sup>, indolines <sup>250</sup>, pyrroles <sup>256</sup>, isoquinolines <sup>257-259</sup>, isoquinolones et pyridones <sup>260-264</sup> entre autres <sup>265-267</sup>) dont les indoles <sup>200, 248, 249, 253, 254</sup>. Ce type de réaction requiert toutefois de hautes températures (>100°C), des quantités

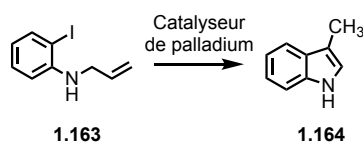


stœchiométriques d'oxydant métallique et une tolérance limitée vis-à-vis de certains alcynes <sup>243</sup>. Le groupe de recherche du Pr Fagnou se démarque donc par la publication d'une méthode douce et générale pour la synthèse d'indoles via une annulation oxydative d'acétanilides **1.160**, en présence d'alcynes **1.161** et catalysée par un complexe de rhodium <sup>243</sup>. Les conditions développées dans l'acétone ou le 2-méthylbutan-2-ol (*tert*-AmOH pour *tert*-Amyl alcohol) ont donné accès à plus de cinquante exemples (Schéma 1.32).

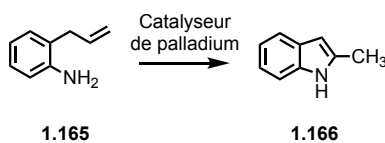


**Schéma 1.32. Fonctionnalisation de la liaison C-H d'arènes et d'alcènes, catalysée par du rhodium et menant à des indoles et pyrroles**

Enfin, Mori-Ban <sup>268</sup> et Hegedus <sup>269</sup> ont tous deux reportés un couplage de Heck intramoléculaire, catalysé au palladium et menant à des indoles <sup>270, 271</sup>. La différence entre ces deux protocoles réside dans le choix du substrat de départ. La réaction de Mori-Ban emploie une 2-iodoaniline où l'azote est substitué par une chaîne alkyle **1.163** <sup>272</sup>, alors que la réaction de Hegedus emploie une aniline alkylée en ortho **1.165** <sup>271</sup> (Schémas 1.33 et 1.34).



**Schéma 1.33. Synthèse de Mori-Ban**



**Schéma 1.34. Synthèse de Hegedus**

Les indoles font partie des hétérocycles les plus abondants dans la nature. Vu leur présence récurrente au sein d'acides aminés, de structures biologiquement complexes et actives, ainsi qu'en chimie des matériaux, de nombreuses méthodes ont été développées, au cours du dernier siècle,

pour leur synthèse. Bien qu'efficaces, ces protocoles présentent quelques inconvénients répétitifs. Ces réactions sont souvent peu stéréosélectives (synthèse de Larock), requièrent des quantités sub-stœchiométriques de réactifs nocifs et/ou dispendieux (réaction de Bartoli, synthèse de Larock, synthèse de Fagnou) ou la substitution en position 3 est difficile (synthèse de Leimgruber-Batcho, réactions de Castro et Cacchi). La communauté est donc toujours en quête de méthodes de synthèse simples menant à des structures complexes.

### 4.3 Le procédé de Heumann

La chimie de l'indole a explosé à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle grâce à l'industrie de l'indigo. Ce colorant textile fut longtemps considéré comme de « l'or bleu ». Extrait des feuilles de *Ingofera tinctoria*, plante provenant d'Inde, le marché d'importation de l'indigo atteignait 100 millions de dollars américain <sup>273</sup>. L'industrie chimique a donc investi dans la production d'indigo synthétique et c'est le marché allemand qui s'est distingué <sup>274</sup>. En 1890, Karl Heumann a reporté la production d'indigo par cyclisation d'une N-phénylglycine **1.168** en indole, **1.170**, possédant un acide carboxylique en position 2. Après décarboxylation, la molécule d'indigo **1.171** est formée par oxydation par l'air (Schéma 1.35) <sup>275, 276</sup>.

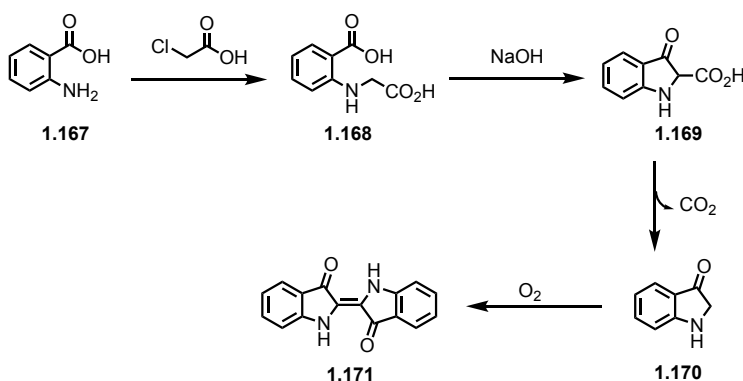


Schéma 1.35. Synthèse de l'indigo par Karl Heumann

Ce procédé a été breveté en 1895 <sup>277</sup>, mais modifié et commercialisé après la mort de Karl Heumann, en 1897 <sup>278</sup>. Le mécanisme de cette réaction n'a été publié qu'en 1960 <sup>279</sup> (Schéma 1.36).

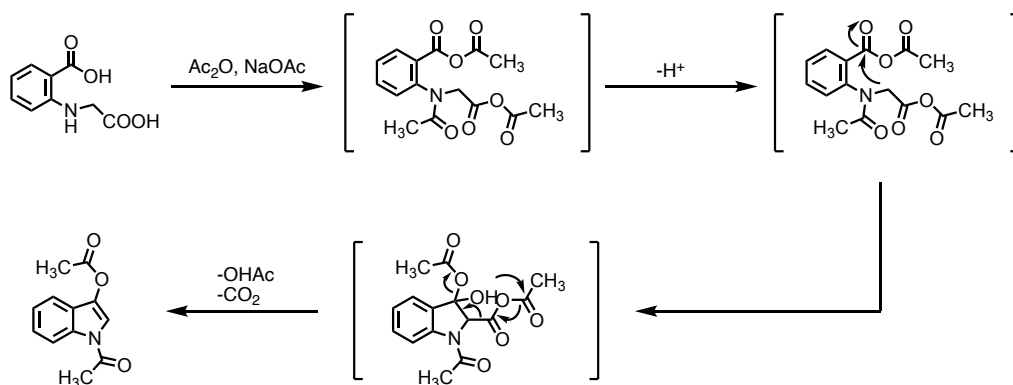


Schéma 1.36. Mécanisme proposé pour le procédé de Heumann

Il consiste en premier lieu, en la formation d'un anhydride mixte **1.173** en présence d'anhydride acétique. Puis la base dans le milieu vient déprotoner le proton le plus labile. L'anion **1.174** ainsi formé vient attaquer la fonction carbonyle en ortho de l'azote pour donner le bicyclic **1.175**. Après décarboxylation et perte d'acide acétique, nous obtenons l'indole désiré **1.176**.

La modification du procédé de Heumann la plus récente provient du Pr Raileanu, qui a remplacé l'acétate de sodium par de la triéthylamine <sup>280</sup>. Depuis, le procédé de Heumann est quelque peu tombé dans l'oubli. En effet, la littérature contemporaine ne compte que très peu d'exemples d'indoles formés par le procédé de Heumann <sup>280-288</sup> (Schéma 1.37).

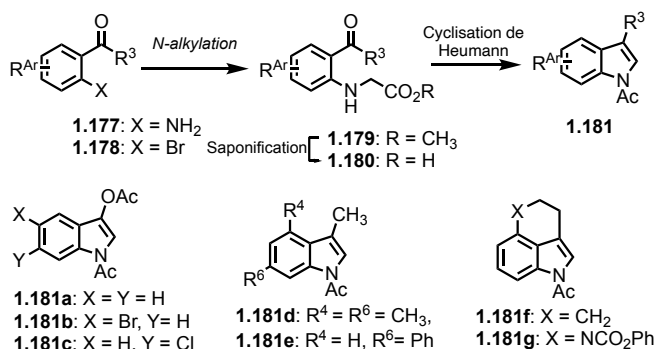


Schéma 1.37. Exemples représentatifs de l'utilisation du procédé de Heumann dans la littérature

Il a été utilisé en chimie bioorganique pour la synthèse de récepteurs de kinases <sup>284</sup>, d'antagonistes <sup>287</sup> et de régulateurs cellulaires <sup>286</sup>, en chimie organique <sup>281</sup> et en chimie des matériaux <sup>285</sup>.

Le procédé de Heumann a donc un fort potentiel mais présente un inconvénient principal. En effet la première étape d'alkylation consistant à former la glycine **1.179** est une réaction peu favorable. D'ailleurs, dans la littérature ce problème a été évité de diverses manières afin de former la glycine plus efficacement (Schéma 1.38). Dans le but de synthétiser du pigment pourpre, l'équipe du Pr Frimer<sup>289</sup> s'est tournée vers une condensation de Ullmann<sup>290, 291</sup> afin de synthétiser ses arylglycines efficacement. La condensation de Ullmann est un couplage croisé entre un halobenzoate **1.182** et un dérivé de glycine. Une autre alternative employée est l'amination réductrice de dérivés d'acide anthranilique **1.183** avec du glyoxalate d'éthyle<sup>286</sup>. Toujours en partant de dérivés d'acide anthranilique **1.183**, une alkylation d'halogénures d'acétate a permis d'obtenir l'arylglycine **1.179** avec un bon rendement<sup>292</sup>. Enfin, l'accès aux arylglycines a également été possible par déplacement *ipso* d'un fluorobenzonitrile et d'esters de glycine<sup>293</sup>.

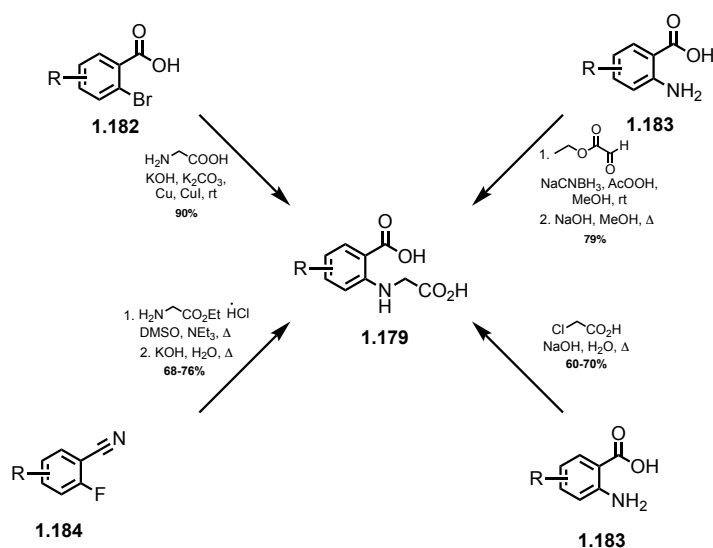


Schéma 1.38. Méthodes alternatives développées pour la synthèse d'arylglycines

Surmonter le défi de l'alkylation directe d'anilines orthosubstituées par des méthodes alternatives n'est pas une mauvaise idée et permet de synthétiser les arylglycines désirées avec un bon rendement. Cependant, il serait intéressant de résoudre ce problème synthétique en utilisant des techniques modernes, comme par exemple la chimie en flux continu.

## 5. Addition en cascade catalysée par du cuivre sur les carboxylates

En 2003, le groupe du Pr Lubell, très porté sur la synthèse de peptides, s'est intéressé à la synthèse de la  $\beta$ -hydroxyvaline énantiopure **1.189**<sup>294</sup>. La  $\beta$ -hydroxyvaline est un rare exemple d'acide aminé  $\alpha$  substitué en  $\beta$  par une chaîne dialkyle et un groupement hydroxyle. Elle a été isolée pour la première fois à partir d'un antibiotique peptidique, la zorbamycin<sup>295</sup>. Depuis, elle est retrouvée dans de nombreuses molécules biologiquement actives<sup>296-301</sup>, telles que l'aureobasidin<sup>297</sup> (antibiotique) ou la luzopeptine<sup>298, 299</sup> (anti-VIH). La  $\beta$ -hydroxyvaline sert également d'intermédiaire dans la synthèse d'antibiotiques monobactames<sup>300, 301</sup>. Les méthodes de synthèses proposées jusque-là impliquent de nombreuses étapes et des substrats de départ dispendieux et toxiques. De plus, l'application de ces synthèses sur grande échelle est fastidieuse et donc la production de cette molécule est limitée<sup>294</sup>. Afin de satisfaire leur besoin en  $\beta$ -hydroxyvaline énantiopure **1.189**, pour un projet de synthèse de peptide antimicrobien, le groupe du Pr Lubell a développé une méthode de synthèse en deux étapes menant à l'acide aminé  $\alpha$  substitué en  $\beta$  par un groupement hydroxyle (Schéma 1.39)<sup>294</sup>. Le méthyle bromure de magnésium est additionné à la L-sérine **1.185**, protégée par un groupement ester de méthyle, à -78°C, pour aboutir au diol **1.187** et à la cétone **1.186**. Le diol **1.187** est ensuite oxydé par du TEMPO pour donner la  $\beta$ -hydroxyvaline correspondante avec de très bons rendements (Schéma 1.39).

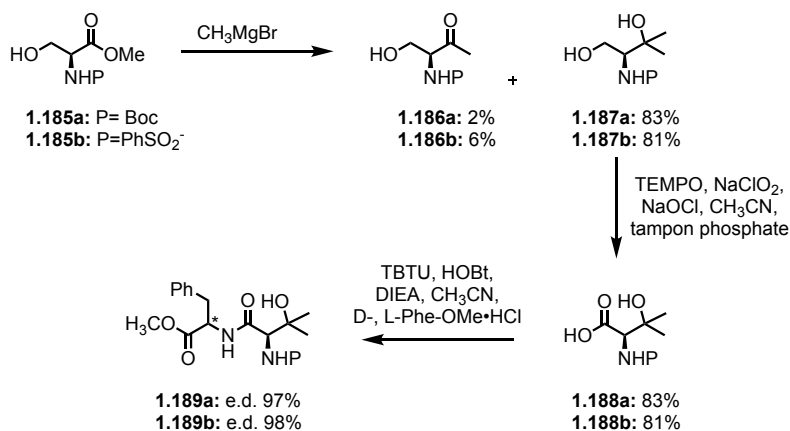
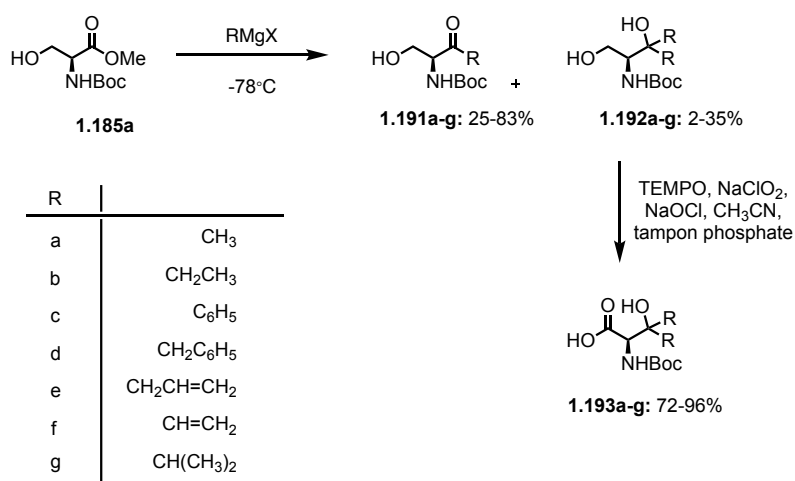


Schéma 1.39. Synthèse et pureté énantiomérique de la  $\beta$ -hydroxyvaline **1.189**

Cet article a alors inspiré la synthèse d'une série de sérines dialkylées en  $\beta$ , énantiomériquement pures et protégées par un groupement carbamate<sup>302</sup>. Les sérines dialkylées en  $\beta$  font partie de

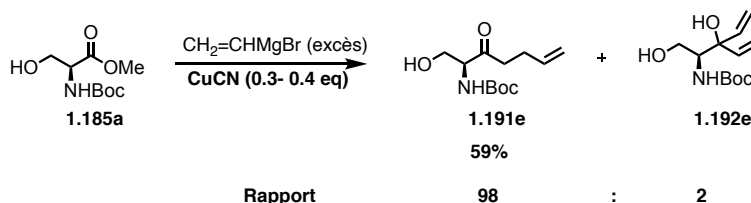
plusieurs peptides biologiquement actifs et servent de substrats de départs pour la synthèse de divers hétérocycles ou de dérivés d'acides aminés <sup>294, 303-315</sup>. Bien que de nombreuses méthodes existent pour la préparation de sérines monosubstituées en  $\beta$ , peu de voies de synthèse ont été explorées pour la synthèse de sérines disubstituées en  $\beta$  <sup>294, 312-315</sup>. Selon le même protocole décrit au schéma 1.39, différents réactifs de Grignard ont été additionnés sur l'ester méthylique de la N-(Boc)sérine **1.185a**, puis le diol formé **1.192** est oxydé pour donner les dérivés de sérine **1.193a-g**, avec des rendements entre 72 et 96% (Schéma 1.40).



**Schéma 1.40. Synthèse de sérines dialkylées en  $\beta$**

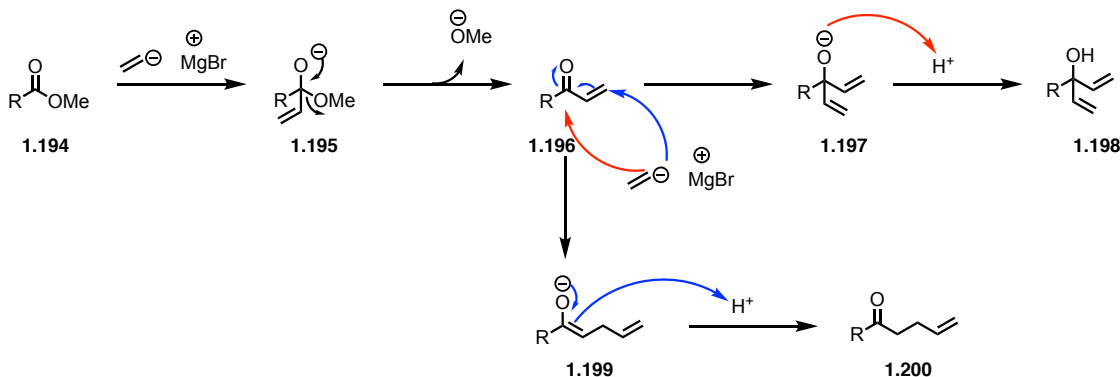
La cétone **1.191** formée après la première étape, dans le cas de réactifs de Grignard possédant une chaîne alkyle « courte », est un simple sous-produit et n'apparaît qu'en très faible quantité (entre 2 et 4% de rendement). Dans le cas de l'allyl- et l'isopropylbromure de magnésium, la cétone est formée avec des rendements de 16 et 19% respectivement. Enfin, dans le cas d'addition de vinylbromure de magnésium, la cétone homoallylique est formée avec 35% de rendement. La formation de ce produit secondaire s'est avérée intéressante pour le groupe du Pr Lubell. Les cétones homoallyliques sont en effet des composés souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de produits naturels <sup>316, 317</sup>, d'alcane cycliques <sup>318</sup>, de composés thérapeutiques <sup>319</sup>, de macrocycles <sup>318</sup> et d'hétérocycles <sup>318</sup>. Il est possible d'accéder aux cétones  $\gamma,\delta$ -insaturées par réarrangement de Carroll et de Claisen <sup>320</sup>, par addition conjuguée 1,4 de réactifs organométalliques sur des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées <sup>318</sup>, par allylation de cétones ainsi que par couplage croisé d'oléfinés et de dérivés d'acétylènes <sup>321</sup>, métallo- <sup>322-324</sup> ou organocatalysés <sup>323</sup>, sur des dérivés de cétones.

Ces méthodes sont toutefois limitées dues au prix et à la toxicité des réactifs et des conditions <sup>321</sup>. En contre partie, l'addition de réactifs de Grignard sur des dérivés d'acides carboxyliques encombrés, catalysée par du cyanure de cuivre, donne accès à un plus grand nombre de composés en utilisant des conditions relativement douces et non toxiques <sup>318</sup>. Cette réaction a été publiée par le Dr Hansford en 2004 <sup>318</sup> (Schéma 1.41).



**Schéma 1.41. Addition en cascade catalysée au cuivre sur l'ester de méthyle de la N-(Boc)serine 1.185a**

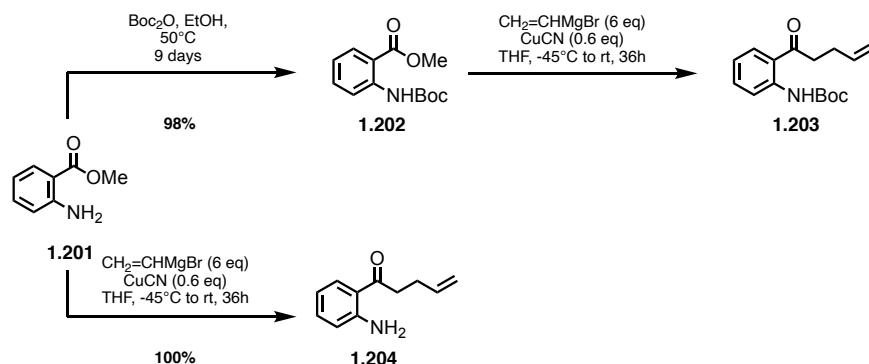
Le mécanisme proposé est le suivant : la cétone  $\gamma,\delta$ -insaturée est formée par attaque du réactif de Grignard sur la fonction ester, suivie de la formation d'un intermédiaire tétraédrique **1.195** qui va donner la cétone allylique **1.196**, après expulsion de l'anion méthoxylate (Schéma 1.42). L'ajout de sels de cuivre favorise la deuxième addition en 1,4 du réactif de Grignard en excès et donc la formation de la cétone  $\gamma,\delta$ -insaturée **1.200** <sup>321</sup>. Plusieurs sels de cuivre ont été étudiés mais le cyanure de cuivre (I) a donné les meilleurs résultats <sup>318</sup>.



**Schéma 1.42. Mécanisme proposé pour l'addition en cascade catalysée au cuivre**

Parmi les esters explorés, le 2-méthylaminobenzoate **1.201** et ses dérivés sont couramment utilisés dans la synthèse d'arômes alimentaires, cosmétiques ou en parfumerie <sup>325-327</sup>. De plus, l'accès à la cétone 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one **1.20**, permet de surmonter l'un des inconvénients de la synthèse d'hétérocycles à partir d'anilines orthoacylées, qui est leur manque de disponibilité <sup>175</sup>.

En s'inspirant des travaux précédents <sup>318</sup>, l'addition en cascade catalysée par du cuivre a été effectuée sur le 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)benzoate de méthyle **1.202** pour aboutir au *tert*-butyl (2-(pent-4-enoyl)phenyl)carbamate **1.203** avec un rendement modéré de 43% (Schéma 1.43).



**Schéma 1.43. Synthèse du *tert*-butyl (2-(pent-4-enoyl)phenyl)carbamate **1.203** et 1-(2-aminophenyl)pent-4-en-1-one **1.204** à partir du méthylantranilate **1.201** par addition en cascade catalysée par du cuivre**

Bien que l'étape de protection de l'antranilate de méthyle par un carbamate soit très efficace (98% de rendement), elle reste très longue <sup>328</sup>. De plus, il possède déjà une fonction carbamate à caractère vinylogue qui est un groupement protecteur suffisant. Ainsi, il a été décidé de procéder à l'addition en cascade sur l'antranilate de méthyle déprotégé <sup>329</sup>. L'aminocétone correspondante **1.204** a alors été obtenue avec un rendement quantitatif. Il est même possible d'obtenir le même résultat à grande échelle (10 g). L'addition en cascade catalysée par du cuivre sur l'antranilate de méthyle a donc ouvert la porte à de nombreux hétérocycles tels que des pyrroles substitués <sup>328</sup>, des benzodiazépinones <sup>328</sup>, des pyrrolobenzodiazépinones <sup>330</sup>, des triazépinones <sup>330</sup>, des pyrroloquizolinones <sup>328</sup>, des quinoléines <sup>329</sup> et des indoles <sup>331</sup> (Schéma 1.44).



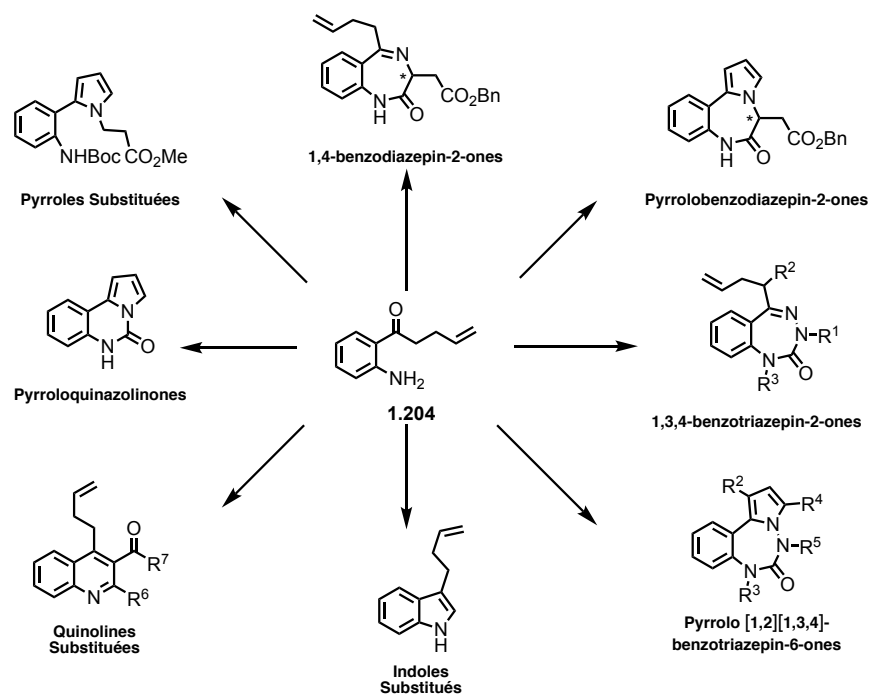


Schéma 1.44. Les différents hétérocycles accessibles à partir de la 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one 1.204

## 6. Description de la thèse

Les hétérocycles représentent 65% de la littérature en chimie organique, ils sont même considérés comme « base de la vie » car la majorité des macromolécules constituant un organisme vivant contient un hétérocycle. Les quinoléines et les indoles, considérés comme structures privilégiées, sont omniprésents en chimie organique. Ainsi, le développement de stratégies de synthèses simples, efficaces, sensibles aux enjeux environnementaux et menant à des structures de plus en plus complexes, est en constante demande.

Dans le cadre de cette thèse, le deuxième chapitre décrit une modification de la réaction de Friedlander, sans emploi de catalyseurs métalliques dispendieux, ni de conditions extrêmes (hautes températures, solvants nocifs, etc...), donnant alors accès à des quinoléines trisubstituées. L'importance de ce chapitre est le développement d'une méthode de synthèse donnant accès à des quinoléines possédant une fonction alcène en position 4, motif peu reporté dans la littérature. La diversification possible de ces dernières est également mise en évidence, par le biais de réactions d'oxydation et de thioéthérisation.

Premièrement développé pour la synthèse de dérivés d'indigo, le procédé de Heumann a été rapidement délaissé par nos pairs en raison des nombreux inconvénients qu'il présente, comme de faibles rendements, des temps de réactions longs et des conditions réactionnelles peu sensibles aux défis environnementaux. Dans le troisième chapitre, il est démontré que l'emploi de la chimie en flux continu donne un « nouveau souffle » au procédé de Heumann. De plus en plus populaire dans les laboratoires de recherches académiques et industriels, la chimie en flux continu est un outil de choix pour surmonter divers défis synthétiques. Dans ce chapitre, elle a permis la synthèse d'indoles substitués en position 3 via le procédé de Heumann avec de meilleurs rendements, des temps de réactions plus courts et une plus grande pureté, par rapport à la chimie « batch ».

Le procédé de Heumann doit également son manque de popularité à son étendue réduite. La faible disponibilité des anilines orthoacylées limite le nombre de substrats de départ disponibles pour ce procédé. Le quatrième chapitre décrit alors, en premier lieu, le développement de méthodes de synthèse donnant accès à des 2-amidoanilines et des esters anthraniliques, puis leur introduction dans le procédé de Heumann en chimie en flux continu. Ce chapitre décrit également le

développement d'une méthode de synthèse, basée sur le procédé de Heumann, donnant accès à des indoles disubstitués en position 2 et 3.

Enfin, dans le cinquième chapitre, est présentée une perspective sur l'application des indoles synthétisés au sein du chapitre 3. Les résultats obtenus dans ce chapitre, via une modification de la réaction de Strecker, nous rapprochent d'une nouvelle méthode de synthèse de dérivés d'acides aminés.

En résumé, ces travaux de thèse ont contribué à l'avancement des méthodes de synthèses de quinoléines et d'indoles. De plus, l'emploi de techniques modernes, telle que la chimie en flux continu, a permis la « renaissance » d'un procédé quelque peu obsolète. Ces travaux contribuent à l'élargissement des connaissances fondamentales et appliquées dans le domaine de la chimie des hétérocycles.

## Bibliographie du Chapitre 1

1. Atkins, P., Where would we be without chemistry? *Chem. Int.* **2011**, 33 (2), 4-9.
2. Brock, W. H., *The History of Chemistry: A Very Short Introduction*. Oxford University Press: 2016.
3. Campagne, E., Adrien Albert and the rationalization of heterocyclic chemistry. *J. Chem. Educ.* **1986**, 63 (10), 860-863.
4. Quin, L. D.; Tyrell, J. A., *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. Wiley: 2010.
5. Brugnatelli, G., Sopra i cangiamenti che awengono nell'ossurico (ac. urico) trattato coll'ossisettonoso (ac. nitroso). *G Fis Chim* **1818**, 117, 117-129.
6. Stenhouse, J., On the oils produced by the action of sulphuric acid upon various classes of vegetables. *Abstracts of the Papers Communicated to the Royal Society of London* **1851**, 5, 939-941.
7. Döbereiner, J. W., Ueber die medicinische und chemische Anwendung und die vortheilhafte Darstellung der Ameisensäure. *Annalen der Pharmacie* **1832**, 3 (2), 141-146.
8. Meyer, V., Benzene from various sources. *Ber.* 15, 2893-2894.
9. Perkin, W. H., On some new bromine derivatives of coumarin. *J. Chem. Soc., Trans.* **1870**, 23, 368-371.
10. Gattermann, L.; Lockhart, A. E., Thionaphthens. *Ber.* 26, 2808-2809.
11. <https://ravene.com/produit/emouchine-forte/>.
12. Hantzsch, A.; Weber, J. H., Thiazole compounds. *Ber.* 20, 3118-32; 3336-3337.
13. Barmade, M. A.; Ghuge, R. B., Chapter 1 - Vicinal Diaryl Heterocyclic System: A Privileged Scaffold in the Discovery of Potential Therapeutic Agents. In *Vicinal Diaryl Substituted Heterocycles*, Yadav, M. R.; Murumkar, P. R.; Ghuge, R. B., Eds. Elsevier: 2018; pp 1-20.
14. Ji Ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R., Chapter 1 - Introduction. In *The Chemistry of Heterocycles*, Ji Ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R., Eds. Elsevier: 2019; pp 1-3.
15. Wigmore, A., *The Hippocrates Diet and Health Program*. Avery Publishing Group: 1984.
16. Universalis, E.; Articles, L. G., *Acides nucléiques: Les Grands Articles d'Universalis*. Encyclopaedia Universalis: 2015.
17. Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D., Importance of heterocyclic chemistry: A review. *Int. J. Pharm. Sci.* **2012**, 3 (9), 2947-2955.
18. Philippsborn, H., *Elsevier's Dictionary of Vitamins and Pharmacology*. Elsevier Science: **2006**.
19. Padayatty, S. J.; Katz, A.; Wang, Y.; Eck, P.; Kwon, O.; Lee, J.-H.; Chen, S.; Corpe, C.; Dutta, A.; Dutta, S. K.; Levine, M., Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* **2003**, 22 (1), 18-35.
20. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R., *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. Wiley: **2011**.
21. Lamberth, C.; Dinges, J. r., *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals*. John Wiley & Sons: **2012**.
22. Lamberth, C.; Dinges, J., *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*. Wiley: **2012**.

23. Aktar, M. W.; Sengupta, D.; Chowdhury, A., Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol* **2009**, *2* (1), 1-12.
24. Dunlap, T., *DDT, Scientists, Citizens, and Public Policy*. **2014**.
25. Nicolopoulou-Stamati, P.; Maipas, S.; Kotampasi, C.; Stamatis, P.; Hens, L., Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Front Public Health* **2016**, *4*, 148-148.
26. National Research Council of Canada. Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental, Q., *Picloram: the Effects of Its Use as a Herbicide on Environmental Quality*. National Research Council of Canada: **1974**.
27. Young, R. G.; New Zealand. Dept. of, C., *Impacts of diquat herbicide and mechanical excavation on spring-fed drains in Marlborough, New Zealand*. Dept. of Conservation: **2004**.
28. United States. Congress. House. Committee on the Judiciary. Subcommittee on, C., *Eradication of Marijuana with Paraquat: Hearings Before the Subcommittee on Crime of the Committee on the Judiciary, House of Representatives, Ninety-eighth Congress, First Session ... October 5 and November 17, 1983*. U.S. Government Printing Office: **1985**.
29. Pfeuffer, R. J.; South Florida Water Management District. Water Quality, D., *Herbicide Monitoring Program for N-Methylformamide and Fluridone [Sonar(R)]*. South Florida Water Management District, Department of Research and Evaluation, Water Quality Division: **1990**.
30. Odenkirchen, E. W.; Eisler, R.; Fish, U. S.; Wildlife, S., *Chlorpyrifos Hazards to Fish, Wildlife, and Invertebrates: A Synoptic Review*. Fish and Wildlife Service, U.S. Department of the Interior: **1988**.
31. Yin, G.; Wang, Z.; Chen, A.; Gao, M.; Wu, A.; Pan, Y., A New Facile Approach to the Synthesis of 3-Methylthio-Substituted Furans, Pyrroles, Thiophenes, and Related Derivatives. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3377-3383.
32. Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F., An Extremely Facile Synthesis of Furans, Pyrroles, and Thiophenes by the Dehydrative Cyclization of Propargyl Alcohols. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4624-4627.
33. Baker, A. D.; Betteridge, D.; Kemp, N. R.; Kirby, R. E., Application of photoelectron spectrometry to pesticide analysis. Photoelectron spectra of five-membered heterocycles and related molecules. *Anal. Chem.* **1970**, *42* (9), 1064-1073.
34. Gomtsyan, A., Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7-10.
35. DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A., Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2004**, *7* (5), 473-493.
36. Katritzky, A. R.; Drum, C. A., 1.03 - Review Literature of Heterocycles\*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon: Oxford, 1984; pp 47-82.
37. Guo, T.; Hobbs, D. W., Privileged Structure-Based Combinatorial Libraries Targeting G Protein-Coupled Receptors. *ASSAY Drug Dev. Techn.* **2003**, *1* (4), 579-592.
38. Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L., The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (3), 893-930.
39. Müller, G., Medicinal chemistry of target family-directed masterkeys. *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (15), 681-691.

40. Andrews, P. R.; Lloyd, E. J., Molecular conformation and biological activity of central nervous system active drugs. *Med. Res. Rev.* **1982**, *2* (4), 355-393.
41. Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; et, a., Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (12), 2235-2246.
42. Yet, L., Introduction. *Privileged Structures in Drug Discovery* **2018**, 1-14.
43. Bemis, G. W.; Murcko, M. A., The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (15), 2887-2893.
44. Anon, Glossary of terms used in combinatorial chemistry. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2* (6), 562-578.
45. Costantino, L.; Barlocco, D., Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13* (1), 65-85.
46. Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7* (11), 1108-1119.
47. Patchett, A. A.; Nargund, R. P., Chapter 26. Privileged structures - an update. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289-298.
48. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R., Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 347-361.
49. Zhao, H.; Dietrich, J., Privileged scaffolds in lead generation. *Expert Opin. Drug Discovery* **2015**, *10* (7), 781-790.
50. Jakubczyk, D.; Pfau, R.; Encinas, A.; Roesch, E.; Gil, C.; Masters, K.; Gläser, F.; Kramer, C. S.; Newman, D.; Albericio, F., *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*. Royal Society of Chemistry: **2015**.
51. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F., Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2014**, *114* (9), 4960-4992.
52. Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G., Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340-374.
53. Singh, M.; Kaur, M.; Silakari, O., Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 206-239.
54. Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A., Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. *Molecules* **2018**, *23* (2), 250-284.
55. Sweeney, J. B.; Doulcet, J.; Thapa, B., Synthesis of 3-Substituted Pyrrolidines via Palladium-Catalyzed Hydroarylation. *iScience* **2018**, *9*, 328-336.
56. Kuhnert, M.; Blum, A.; Steuber, H.; Diederich, W. E., Privileged Structures Meet Human T-Cell Leukemia Virus-1 (HTLV-1): C2-Symmetric 3,4-Disubstituted Pyrrolidines as Nonpeptidic HTLV-1 Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (11), 4845-4850.
57. Roesch, E. S., Chapter 7 Isoquinolines. In *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*, The Royal Society of Chemistry: **2016**; 147-213.
58. *Annalen der Chemie und Pharmacie: vereinigte Zeitschrift des Neuen Journals der Pharmacie für Ärzte, Apotheker und Chemiker u. des Magazins für Pharmacie und Experimentalkritik*. Winter: **1848**.
59. *Good Housekeeping*. International Magazine Company: **2006**.

60. Eswaran, S.; Adhikari, A. V.; Shetty, N. S., Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (11), 4637-4647.
61. Keri, R. S.; Patil, S. A., Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomed. Pharmacother.* **2014**, *68* (8), 1161-1175.
62. LaMontagne, M. P.; Blumbergs, P.; Strube, R. E., Antimalarials. 14. 5-(Aryloxy)-4-methylprimaquine analogs. A highly effective series of blood and tissue schizonticidal agents. *J. Med. Chem.* **1982**, *25* (9), 1094-1097.
63. Li, H.; Wang, C.; Huang, H.; Xu, X.; Li, Y., Silver-catalyzed cascade reaction of o-aminoaryl compounds with alkynes: an aniline mediated synthesis of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (10), 1108-1111.
64. Muruganantham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T., Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives. *Biol Pharm Bull* **2004**, *27* (10), 1683-1687.
65. Simoes, J. B.; de Fatima, A.; Sabino, A. A.; Almeida Barbosa, L. C.; Fernandes, S. A., Efficient synthesis of 2,4-disubstituted quinolines: calix[n]arene-catalyzed Povarov-hydrogen-transfer reaction cascade. *RSC Adv.* **2014**, *4* (36), 18612-18615.
66. Strekowski, L.; Mokrosz, J. L.; Honkan, V. A.; Czarny, A.; Cegla, M. T.; Wydra, R. L.; Patterson, S. E.; Schinazi, R. F., Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl or heteroaryl)quinolin-4-amines, a new class of anti-HIV-1 agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (5), 1739-1746.
67. Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N.; Rosenthal, P. J.; D'Alessandro, U., Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar. J.* **2011**, *10*, 144-155.
68. Bräse, S., *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*. Royal Society of Chemistry: **2015**.
69. Desai, M.; ter Kuile, F. O.; Nosten, F.; McGready, R.; Asamo, K.; Brabin, B.; Newman, R. D., Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *The Lancet Infectious Diseases* **2007**, *7* (2), 93-104.
70. Abolghasemi, E.; Moosa-Kazemi, S. H.; Davoudi, M.; Reisi, A.; Satvat, M. T., Comparative study of chloroquine and quinine on malaria rodents and their effects on the mouse testis. *Asian Pac J Trop Biomed* **2012**, *2* (4), 311-314.
71. Bhattacharjee, M. K., *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer International Publishing: **2016**.
72. Hadiza, A. M., Taura D.W., Mohammed B., Antiplasmodial activity of nanoparticles enhanced chloroquine on Plasmodium berghei In-vivo. *BAJOPAS* **2018**, *11* (1), 27-32.
73. Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D., Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Adv.* **2014**, *4* (47), 24463-24476.
74. Skraup, Z. H., Eine Synthese des Chinolins. *Monatsh. Chem.* **1880**, *1* (1), 316-318.
75. Manske, R. H. F.; Kulka, M., The Skraup Synthesis of Quinolines. *Org. React.* **2011**, 59-98.
76. Doebner, O.; v. Miller, W., Ueber eine dem Chinolin homologe Base. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 2812-2817.
77. Doebner, O.; von Miller, W., Quinaldine bases. *Ber.* **1883**, *16*, 2464-2472.
78. Bergstrom, F. W., Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77-277.

79. Pfitzinger, W., Chinolinderivate aus Isatinsäure. *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33 (1), 100-100.
80. Combes, A., Sur les synthèses dans la série quinoléique au moyen de l'acétylacétone et de ses dérivés. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1888**, 49, 89-92.
81. Conrad, M.; Limpach, L., Ueber das  $\gamma$ -Oxychinaldin und dessen Derivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 948-959.
82. Conrad, M.; Limpach, L., Synthese von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24 (2), 2990-2992.
83. Friedländer, P.; Gohring, C. F., Ueber eine Darstellungsmethode im Pyridinkern substituierter Chinolinderivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16 (2), 1833-1839.
84. Friedlaender, P., Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15 (2), 2572-2575.
85. Skraup Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 2603-2608.
86. Conlon, D. A.; Drahus-Paone, A.; Ho, G.-J.; Pipik, B.; Helmy, R.; McNamara, J. M.; Shi, Y.-J.; Williams, J. M.; Macdonald, D.; Deschênes, D.; Gallant, M.; Mastracchio, A.; Roy, B.; Scheiget, J., Process Development and Large-Scale Synthesis of a PDE4 Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10 (1), 36-45.
87. Manske, R. H. F.; Kulka, M., The Skraup synthesis of quinolines. *Org. React. (N. Y.)* **1953**, VII, 59-98.
88. Clarke, H. T.; Davis, A. W., Quinoline. *Org. Synth.* **1922**, II, 79-83.
89. Darzens, G.; Delaby, R.; Hiron, J., Preparation of quinoline by the Skraup reaction. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1930**, 47, 227-232.
90. Wu, Y.-C.; Liu, L.; Li, H.-J.; Wang, D.; Chen, Y.-J., Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis Revisited: Reversal of the Regiochemistry for  $\gamma$ -Aryl-  $\beta$ ,  $\gamma$  -unsaturated  $\alpha$ -Ketoesters. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (17), 6592-6595.
91. Yale, H. L.; Bernstein, J., The Skraup Reaction with Acrolein and its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (1), 254-254.
92. Frisch, K. C.; Silverman, M.; Bogert, M. T., Unexpected rearrangement in the application of the Skraup reaction to 3-nitro-4-aminoveratrole. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2432-2434.
93. Denmark, S. E.; Venkatraman, S., On the Mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (4), 1668-1676.
94. Doebner-Miller Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 924-929.
95. Dzhemilev, U. M.; Selimov, F. A.; Tolstikov, G. A., Metal complex catalysis in a synthesis of pyridine bases. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2001**, (9), 85-116.
96. Dzhemilev, U. M.; Selimov, F. A.; Khusnutdinov, R. A.; Fatykhov, A. A.; Khalilov, L. M.; Tolstikov, G. A., Synthesis of substituted quinolines via condensation of anilines with aliphatic and aromatic aldehydes effected by catalysts based on transition and rare earth elements. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1991**, (6), 1407-1413.
97. Campbell, K. N.; Sommers, A. H.; Kerwin, J.; Campbell, B. K., Studies in the Quinoline Series. III. The Preparation of Some 8-( $\iota$ -Alkylaminoalkylamino)-quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 (8), 1556-1559.
98. Kym, P. R.; Kort, M. E.; Coghlan, M. J.; Moore, J. L.; Tang, R.; Ratajczyk, J. D.; Larson, D. P.; Elmore, S. W.; Pratt, J. K.; Stashko, M. A.; Falls, H. D.; Lin, C. W.; Nakane, M.; Miller, L.; Tyree, C. M.; Miner, J. N.; Jacobson, P. B.; Wilcox, D. M.; Nguyen, P.; Lane, B. C., Nonsteroidal



Selective Glucocorticoid Modulators: The Effect of C-10 Substitution on Receptor Selectivity and Functional Potency of 5-Allyl-2,5-dihydro-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]quinolines. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (6), 1016-1030.

99. Coghlan, M. J.; Kym, P. R.; Elmore, S. W.; Wang, A. X.; Luly, J. R.; Wilcox, D.; Stashko, M.; Lin, C.-W.; Miner, J.; Tyree, C.; Nakane, M.; Jacobson, P.; Lane, B. C., Synthesis and Characterization of Non-Steroidal Ligands for the Glucocorticoid Receptor: Selective Quinoline Derivatives with Prednisolone-Equivalent Functional Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (18), 2879-2885.

100. Zhi, L.; Tegley, C. M.; Kallel, E. A.; Marschke, K. B.; Mais, D. E.; Gottardis, M. M.; Jones, T. K., 5-Aryl-1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinolines: A Novel Class of Nonsteroidal Human Progesterone Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (3), 291-302.

101. Hamann, L. G.; Higuchi, R. I.; Zhi, L.; Edwards, J. P.; Wang, X.-N.; Marschke, K. B.; Kong, J. W.; Farmer, L. J.; Jones, T. K., Synthesis and Biological Activity of a Novel Series of Nonsteroidal, Peripherally Selective Androgen Receptor Antagonists Derived from 1,2-Dihydropyridono[5,6-g]quinolines. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (4), 623-639.

102. Hamada, Y.; Takeuchi, I., Syntheses of nitrogen-containing heterocyclic compounds. 26. Reaction of benzo [f or h] quinolines and their N-oxides with methylsulfinyl carbanion. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (26), 4209-4213.

103. Coffey, S.; Thomson, J. K.; Wilson, E. J., Ethyl esters of  $\beta$ -arylaminoacetic acids. *J. Chem. Soc.* **1936**, 856-859.

104. Carmack, M.; Von, I., 2-Nitro-4-methoxyacetanilide. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1809-1809.

105. Misani, F.; Bogert, M. T., The search for superior drugs for tropical diseases. II. Synthetic studies in the quinoline and phenanthroline series. Skraup and Conrad-Limpach-Knorr reactions. *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 347-365.

106. Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M., Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (2), 141-161.

107. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. d. C.; Soriano, E., Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2652-2671.

108. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J., The Friedländer Synthesis of Quinolines. *Org. React.* **2005**, 37-201.

109. Muchowski, J. M.; Maddox, M. L., Concerning the mechanism of the Friedländer quinoline synthesis. *Can. J. Chem.* **2004**, *82* (3), 461-478.

110. Pfitzinger Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 2188-2192.

111. Lackey, K.; Sternbach, D. D., Synthesis of substituted quinoline-4-carboxylic acids. *Synthesis* **1993**, (10), 993-997.

112. Lackey, K.; Besterman, J. M.; Fletcher, W.; Leitner, P.; Morton, B.; Sternbach, D. D., Rigid Analogs of Camptothecin as DNA Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (6), 906-911.

113. El Ashry, E. S.; Ramadan, E. S.; Abdel Hamid, H.; Hagar, M., Microwave-assisted synthesis of quinoline derivatives from isatin. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (17), 2243-2250.

114. Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U., Microwave-assisted simple synthesis of quinolines from anilines and alkyl vinyl ketones on the surface of silica gel in the presence of indium(III) chloride. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (4), 531-533.

115. Praveen, C.; DheenKumar, P.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T., Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indolyl)methanes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (24), 7292-7296.
116. Mohammadpoor-Baltork, I.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mirkhani, V.; Anvar, S.; Mirjafari, A., Microwave-Promoted Alkynylation-Cyclization of 2-Aminoaryl Ketones: A Green Strategy for the Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines. *Synlett* **2010**, *2010* (20), 3104-3112.
117. Mitamura, T.; Ogawa, A., Synthesis of 2,4-Diiodoquinolines via the Photochemical Cyclization of o-Alkynylaryl Isocyanides with Iodine. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1163-1166.
118. Sarma, R.; Prajapati, D., Ionic Liquid - an Efficient Recyclable System for the Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines via Meyer-Schuster Rearrangement. *Synlett* **2008**, *2008* (19), 3001-3005.
119. Maji, M.; Chakrabarti, K.; Panja, D.; Kundu, S., Sustainable synthesis of N-heterocycles in water using alcohols following the double dehydrogenation strategy. *J. Catal.* **2019**, *373*, 93-102.
120. Li, B.; Dixneuf, P. H., sp<sup>2</sup> C-H bond activation in water and catalytic cross-coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (13), 5744-5767.
121. Lee, S. Y.; Cheon, C.-H., On-Water Synthesis of 2-Substituted Quinolines from 2-Aminochalcones Using Benzylamine as the Nucleophilic Catalyst. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (21), 13036-13044.
122. Kitanosono, T.; Masuda, K.; Xu, P.; Kobayashi, S., Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 679-746.
123. Karnakar, K.; Narayana Murthy, S.; Ramesh, K.; Satish, G.; Nanubolu, J. B.; Nageswar, Y. V. D., Polyethylene glycol (PEG-400): an efficient and recyclable reaction medium for the synthesis of pyrazolo[3,4-b]quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (23), 2897-2903.
124. Nainwal, L. M.; Tasneem, S.; Akhtar, W.; Verma, G.; Khan, M. F.; Parvez, S.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M. M., Green recipes to quinoline: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121-170.
125. Wasserscheid, P.; Keim, W., Ionic Liquids—New “Solutions” for Transition Metal Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (21), 3772-3789.
126. Scott, M. E.; Lautens, M., Total Synthesis of (-)-(α)-Kainic Acid via a Diastereoselective Methylene cyclopropane Ring Expansion. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3045-3047.
127. Heravi, M. R. P., An efficient synthesis of quinolines derivatives promoted by a room temperature ionic liquid at ambient conditions under ultrasound irradiation via the tandem addition/annulation reaction of o-aminoaryl ketones with α-methylene ketones. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16* (3), 361-366.
128. Kowsari, E.; Mallakmohammadi, M., Ultrasound promoted synthesis of quinolines using basic ionic liquids in aqueous media as a green procedure. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18* (1), 447-454.
129. Costa, S. P. F.; Azevedo, A. M. O.; Pinto, P. C. A. G.; Saraiva, M. L. M. F. S., Environmental Impact of Ionic Liquids: Recent Advances in (Eco)toxicology and (Bio)degradability. *ChemSusChem* **2017**, *10* (11), 2321-2347.
130. Earle, M. J.; Esperanca, J. M. S. S.; Gilea, M. A.; Canongia Lopes, J. N.; Rebelo, L. P. N.; Magee, J. W.; Seddon, K. R.; Widegren, J. A., The distillation and volatility of ionic liquids. *Nature (London, U. K.)* **2006**, *439* (7078), 831-834.

131. Harjani, J. R.; Abraham, T. J.; Gomez, A. T.; Garcia, M. T.; Singer, R. D.; Scammells, P. J., Sonogashira coupling reactions in biodegradable ionic liquids derived from nicotinic acid. *Green Chem.* **2010**, *12* (4), 650-655.
132. Chiappe, C.; Marra, A.; Mele, A., Synthesis and Applications of Ionic Liquids Derived from Natural Sugars. In *Carbohydrates in Sustainable Development II*, Rauter, A. P.; Vogel, P.; Queneau, Y., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2010**; pp 177-195.
133. e Silva, F. A.; Siopa, F.; Figueiredo, B. F. H. T.; Gonçalves, A. M. M.; Pereira, J. L.; Gonçalves, F.; Coutinho, J. A. P.; Afonso, C. A. M.; Ventura, S. P. M., Sustainable design for environment-friendly mono and dicationic cholinium-based ionic liquids. *Ecotoxicol. Environ.* **2014**, *108*, 302-310.
134. Jordan, A.; Haiß, A.; Spulak, M.; Karpichev, Y.; Kümmerer, K.; Gathergood, N., Synthesis of a series of amino acid derived ionic liquids and tertiary amines: green chemistry metrics including microbial toxicity and preliminary biodegradation data analysis. *Green Chem.* **2016**, *18* (16), 4374-4392.
135. Sharma, R.; Kour, P.; Kumar, A., A review on transition-metal mediated synthesis of quinolines. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (6), 73.
136. Khusnutdinov, R. I.; Bayguzina, A. R.; Dzhemilev, U. M., Metal complex catalysis in the synthesis of quinolines. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *768*, 75-114.
137. Mondal, R. R.; Khamarui, S.; Maiti, D. K., CuBr–ZnI<sub>2</sub> Combo-Catalysis for Mild CuI–CuIII Switching and sp<sup>2</sup> C–H Activated Rapid Cyclization to Quinolines and Their Sugar-Based Chiral Analogues: A UV–Vis and XPS Study. *ACS Omega* **2016**, *1* (2), 251-263.
138. Kumar, B. N.; Venkatesham, A.; Nagaiah, K.; Babu, N. J., Synthesis of New Pyrano[2',3': 5,6]chromeno[4,3-b]quinolin-4-ones via Aza-Diels-Alder Reaction. *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98* (3), 417-426.
139. Rajasekar, M.; Mohan Das, T., Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Fluorescein-Based Quinoline Glycoconjugates. *J. Carbohydr. Chem.* **2014**, *33* (3), 137-151.
140. Syeda Huma, H. Z.; Halder, R.; Singh Kalra, S.; Das, J.; Iqbal, J., Cu(I)-catalyzed three component coupling protocol for the synthesis of quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (36), 6485-6488.
141. Meyet, C. E.; Larsen, C. H., One-Step Catalytic Synthesis of Alkyl-Substituted Quinolines. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (20), 9835-9841.
142. Chen, W.-L.; Gao, Y.-R.; Mao, S.; Zhang, Y.-L.; Wang, Y.-F.; Wang, Y.-Q., Palladium-Catalyzed Intermolecular C<sub>3</sub> Alkenylation of Indoles Using Oxygen as the Oxidant. *Organic Lett.* **2012**, *14* (23), 5920-5923.
143. Symeonidis, T. S.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E., Synthesis through three-component reactions catalyzed by FeCl<sub>3</sub> of fused pyridocoumarins as inhibitors of lipid peroxidation. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (3), 642-647.
144. Zhang, Y.; Li, P.; Wang, L., Iron-catalyzed tandem reactions of aldehydes, terminal alkynes, and primary amines as a strategy for the synthesis of quinoline derivatives. *J. Het. Chem.* **2011**, *48* (1), 153-157.
145. Cao, K.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.-T.; Fan, C.-A., Iron(III)-Catalyzed and Air-Mediated Tandem Reaction of Aldehydes, Alkynes and Amines: An Efficient Approach to Substituted Quinolines. *Chem. Eur.* **2009**, *15* (26), 6332-6334.

146. Yao, C.; Qin, B.; Zhang, H.; Lu, J.; Wang, D.; Tu, S., One-pot solvent-free synthesis of quinolines by C–H activation/C–C Bond formation catalyzed by recyclable iron(III) triflate. *RSC Adv.* **2012**, *2* (9), 3759-3764.
147. Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S., Zn(OTf)<sub>2</sub>-mediated CH activation: An expeditious and solvent-free synthesis of aryl/alkyl substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (51), 5753-5756.
148. Wang, X.-S.; Zhou, J.; Zhang, M.-M.; Wang, W.; Li, Y.-L., A highly selective method for the synthesis of 1,3-diarylbenzo[f]quinoline derivatives catalyzed by silver triflate. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143* (6), 935-938.
149. Chen, S.-j.; Lu, G.-p.; Cai, C., Synthesis of Quinolines from Allylic Alcohols via Iridium-Catalyzed Tandem Isomerization/Cyclization Combined with Potassium Hydroxide. *Synthesis* **2015**, *47* (07), 976-984.
150. De, S. K.; Gibbs, R. A., A mild and efficient one-step synthesis of quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (10), 1647-1649.
151. Anvar, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mirkhani, V.; Khosropour, A. R.; Kia, R., Efficient and environmentally-benign three-component synthesis of quinolines and bis-quinolines catalyzed by recyclable potassium dodecatungstocobaltate trihydrate under microwave irradiation. *RSC Adv.* **2012**, *2* (23), 8713-8720.
152. Kulkarni, A.; Török, B., Microwave-assisted multicomponent domino cyclization–aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolines. *Green Chem.* **2010**, *12* (5), 875-878.
153. Kaur, N.; Kishore, D., Montmorillonite: an efficient, heterogeneous and green catalyst for organic synthesis. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4* (2), 991-1015.
154. Huang, T.-k.; Wang, R.; Shi, L.; Lu, X.-x., Montmorillonite K-10. An efficient and reusable catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives in water. *Catal. Commun.* **2008**, *9* (6), 1143-1147.
155. Kumar, B. S.; Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani, K., K10 montmorillonite clays as environmentally benign catalysts for organic reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4* (8), 2378-2396.
156. Chen, X.-L.; Zhang, J.-M.; Shang, W.-L.; Lu, B.-Q.; Jin, J.-A., Microwave promoted one-pot preparation of fluorinated propargylamines and their chemical transformation. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 139-145.
157. Naidoo, S.; Jeena, V., Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinoline Derivatives via A<sup>3</sup>-Coupling: An EcoScale Evaluation. *Synthesis* **2017**, *49* (12), 2621-2631.
158. Xiao, F.; Chen, Y.; Liu, Y.; Wang, J., Sequential catalytic process: synthesis of quinoline derivatives by AuCl<sub>3</sub>/CuBr-catalyzed three-component reaction of aldehydes, amines, and alkynes. *Tetrahedron* **2008**, *64* (12), 2755-2761.
159. Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M., Synthesis of Substituted 1,2-Dihydroquinolines and Quinolines from Aromatic Amines and Alkynes by Gold(I)-Catalyzed Tandem Hydroamination–Hydroarylation under Microwave-Assisted Conditions. *Org. Lett.* **2007**, *9* (14), 2645-2648.
160. Li, H.; Xu, X.; Yang, J.; Xie, X.; Huang, H.; Li, Y., Iron-catalyzed cascade reaction of ynone with o-aminoaryl compounds: a Michael addition–cyclization approach to 3-carbonyl quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (4), 530-533.

161. Xu, X.; Zhang, X.; Liu, W.; Zhao, Q.; Wang, Z.; Yu, L.; Shi, F., Synthesis of 2-substituted quinolines from alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (24), 3790-3792.
162. Hu, W.; Yang, W.; Yan, T.; Cai, M., An efficient heterogeneous gold(I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 2-aminoaryl carbonyls and internal alkynes leading to polyfunctionalized quinolines. *Synth. Commun.* **2019**, *49* (6), 799-813.
163. Jiang, K.-M.; Kang, J.-A.; Jin, Y.; Lin, J., Synthesis of substituted 4-hydroxyalkyl-quinoline derivatives by a three-component reaction using CuCl/AuCl as sequential catalysts. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (3), 434-441.
164. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T., Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257-10274.
165. Baeyer, A.; Emmerling, A., Synthese des Indols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2* (1), 679-682.
166. Fernando Rodrigues de Sa, A.; Eliezer, J. B.; Carlos Alberto Manssour, F., From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a Privileged Structure. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9* (7), 782-793.
167. Laurans, L.; Venteclef, N.; Haddad, Y.; Chajadine, M.; Alzaid, F.; Metghalchi, S.; Sovran, B.; Denis, R. G. P.; Dairou, J.; Cardellini, M.; Moreno-Navarrete, J.-M.; Straub, M.; Jegou, S.; McQuitty, C.; Viel, T.; Esposito, B.; Tavitian, B.; Callebert, J.; Luquet, S. H.; Federici, M.; Fernandez-Real, J. M.; Burcelin, R.; Launay, J.-M.; Tedgui, A.; Mallat, Z.; Sokol, H.; Taleb, S., Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat. Med.* **2018**, *24* (8), 1113-1120.
168. Mondell, B. E., A review of the effects of almotriptan and other triptans on clinical trial outcomes that are meaningful to patients with migraine. *Clin. Ther.* **2003**, *25* (2), 331-341.
169. Lin, Z.; Neamati, N.; Zhao, H.; Kiryu, Y.; Turpin, J. A.; Aberham, C.; Strebler, K.; Kohn, K.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Debyser, Z.; De Clercq, E.; Rice, W. G.; Pommier, Y.; Burke, T. R., Chicoric Acid Analogues as HIV-1 Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (8), 1401-1414.
170. Song, L.; Liu, Y.; Liu, F.; Zhang, R.; Ji, H.; Jia, Y., Vilazodone for major depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, (9).
171. Dunn, C. J.; Goa, K. L., Zafirlukast. *Drugs* **2001**, *61* (2), 285-315.
172. Beattie, D. T.; Smith, J. A. M.; Marquess, D.; Vickery, R. G.; Armstrong, S. R.; Pulido-Rios, T.; McCullough, J. L.; Sandlund, C.; Richardson, C.; Mai, N.; Humphrey, P. P. A., The 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, tegaserod, is a potent 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonist in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *143* (5), 549-560.
173. Jackson, P. M.; Moody, C. J., Diels–Alder reactions of 2,3-dimethylenepyrrole analogues; a new synthesis of indoles. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, (7), 2156-2158.
174. Vedejs, E.; Monahan, S. D., Competing Pathways in the Azomethine Ylide Route to Indoloquinones: An Improved Procedure for the Generation of a Transient 4-Oxazoline from the Oxazolium Salt. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (14), 4763-4769.
175. Inman, M.; Moody, C. J., Indole synthesis – something old, something new. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (1), 29-41.
176. Fischer, E.; Jourdan, F., Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 2241-2245.

177. Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Miura, T.; Hirasawa, H.; Kamimura, Y.; Izaki, M., p-Toluenesulfonic acid and cation-exchange resin in aprotic solvent: valuable catalysts for Fischer indolization. *Heterocycles* **1984**, 22 (5), 1211-1216.
178. Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L., A Palladium-Catalyzed Strategy for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (26), 6621-6622.
179. Japp, F. R.; Klingemann, F., Ueber sogenannte »gemischte Azoverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20 (2), 3398-3401.
180. Japp, F. R.; Klingemann, F., Ueber Benzolazo- und Benzolhydrazofettsäuren. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20 (2), 2942-2944.
181. Phillips, R. R., The Japp-Klingemann Reaction. *Org. React.* **2011**, 143-178.
182. Prabhakar, C.; Kumar, N. V.; Reddy, M. R.; Sarma, M. R.; Reddy, G. O., Process Research and Development of Melatonin. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3 (3), 155-160.
183. Çelebi-Ölçüm, N.; Boal, B. W.; Hutters, A. D.; Garg, N. K.; Houk, K. N., Why do some Fischer indolizations fail? *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (15), 5752-5755.
184. Bischler, A.; Fireman, P., Zur Kenntniss einiger  $\alpha$ - $\beta$ - Diphenylindole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26 (2), 1336-1349.
185. Tokunaga, M.; Ota, M.; Haga, M.-a.; Wakatsuki, Y., A practical one-pot synthesis of 2,3-disubstituted indoles from unactivated anilines. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (23), 3865-3868.
186. Kumar, M. P.; Liu, R.-S., Zn(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Cyclization of Proparyl Alcohols with Anilines, Phenols, and Amides for Synthesis of Indoles, Benzofurans, and Oxazoles through Different Annulation Mechanisms. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (13), 4951-4955.
187. Hemetsberger, H.; Knittel, D., Synthese und Thermolyse von  $\alpha$ -Azidoacrylestern. *Monatsh. Chem.* **1972**, 103 (1), 194-204.
188. Reddy, M. S.; Cook, J. M., The synthesis of roeharmine and (-)-1,2,3,4-tetrahydroroeharmine. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (30), 5413-5416.
189. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G., Intramolecular C-H Amination Reactions: Exploitation of the Rh<sub>2</sub>(II)-Catalyzed Decomposition of Azidoacrylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (24), 7500-7501.
190. Jana, S.; Clements, M. D.; Sharp, B. K.; Zheng, N., Fe(II)-Catalyzed Amination of Aromatic C-H Bonds via Ring Opening of 2H-Azirines: Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Org. Lett.* **2010**, 12 (17), 3736-3739.
191. Ranasinghe, N.; Jones, G. B., Extending the versatility of the Hemetsberger-Knittel indole synthesis through microwave and flow chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23 (6), 1740-1742.
192. Neber, P. W.; Friedolsheim, A. V., Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 449 (1), 109-134.
193. Li, X.; Du, Y.; Liang, Z.; Li, X.; Pan, Y.; Zhao, K., Simple Conversion of Enamines to 2H-Azirines and Their Rearrangements under Thermal Conditions. *Org. Lett.* **2009**, 11 (12), 2643-2646.
194. Li, J. J., Nenitzescu indole synthesis. In *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications Fifth Edition*, Li, J. J., Ed. Springer International Publishing: Cham, **2014**; pp 432-433.

195. Rönn, M.; McCubbin, Q.; Winter, S.; Veige, M. K.; Grimster, N.; Alorati, T.; Plamondon, L., Expedient Synthesis of MLN1251, A CCR5 Antagonist for Treatment of HIV. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11* (2), 241-245.
196. Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R., The reaction of vinyl grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (16), 2129-2132.
197. Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Palmieri, G.; Petrini, M., Mechanistic studies on the reaction of nitro- and nitrosoarenes with vinyl Grignard reagents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, (5), 657-663.
198. Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E., Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (9), 1365-1367.
199. Sakakibara, T.; Tanaka, Y.; Yamasaki, S.-i., PALLADIUM-PROMOTED AROMATIC ANNELENATION WITH ACETYLENE DICARBOXYLATES. *Chem. Lett.* **1986**, *15* (5), 797-800.
200. Würtz, S.; Rakshit, S.; Neumann, J. J.; Dröge, T.; Glorius, F., Palladium-Catalyzed Oxidative Cyclization of N-Aryl Enamines: From Anilines to Indoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (38), 7230-7233.
201. Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Würtz, S.; Glorius, F., Exploring the Oxidative Cyclization of Substituted N-Aryl Enamines: Pd-Catalyzed Formation of Indoles from Anilines. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (26), 7298-7303.
202. Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C., Intramolecular cyclization of enamines involving arylpalladium complexes. Synthesis of carbazoles. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (15), 2938-2942.
203. Guan, Z.-H.; Yan, Z.-Y.; Ren, Z.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M., Preparation of indoles via iron catalyzed direct oxidative coupling. *Chem. Comm.* **2010**, *46* (16), 2823-2825.
204. Yu, W.; Du, Y.; Zhao, K., PIDA-Mediated Oxidative C-C Bond Formation: Novel Synthesis of Indoles from N-Aryl Enamines. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2417-2420.
205. Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-G., Synthesis of Indoles via Domino Reaction of N-Aryl Amides and Ethyl Diazoacetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (41), 13526-13527.
206. Cho, C. S.; Kim, J. H.; Shim, S. C., Ruthenium-catalyzed synthesis of indoles from anilines and trialkylammonium chlorides in an aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (11), 1811-1814.
207. Tursky, M.; Lorentz-Petersen, L. L. R.; Olsen, L. B.; Madsen, R., Iridium- and ruthenium-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles from anilines and vicinal diols. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (24), 5576-5582.
208. Reissert, A., Reactions of ethylic orthonitrobenzylmalonate. I. Alkaline hydrolysis; synthesis of new indole derivatives. *Ber.* **1896**, *29*, 639-65.
209. Reissert, A., Effect of Oxalic ester and sodium ethylate on Nitrotoluole. Synthesis of nitrated Phenylpyruvic acids. [machine translation]. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1897**, *30*, 1030-1053.
210. Reissert, A.; Scherk, J., Effect of oxalic ester and sodium-ethylate on substituted Nitrotoluol. [machine translation]. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1898**, *31*, 387-97.
211. Holzapfel, C.; Dasilva, E.; Den Drijver, L.; Bredenkamp, T., Hydroformylation of 2-alkynylanilines: toward an alternative methodology for the synthesis of 3-substituted indoles. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8* (18), 2912-2915.
212. Prasad, J. V. N. V., Synthesis of Heterocyclic Thiosulfonates. *Org. Lett.* **2000**, *2* (8), 1069-1072.

213. Piscitelli, F.; La Regina, G.; Silvestri, R., An improved synthesis of ethyl 5-chloro-4-fluoro-1H-indole-2-carboxylate. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40* (2), 204-208.
214. Katayama, S.; Ae, N.; Nagata, R., Synthesis of Tricyclic Indole-2-carboxylic Acids as Potent NMDA-Glycine Antagonists. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (10), 3474-3483.
215. Wawer, I.; Osek, J., Proton NMR study of the kinetics of the reaction of N,N-dialkylformamide dimethyl acetals with secondary amines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, (6), 993-996.
216. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. Indole derivatives and their intermediates. DE2057840A, **1971**.
217. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. Intermediates for indoles. US3976639A, **1976**.
218. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. Synthesis of tryptophans. US4137404A, **1979**.
219. Witty, D. R.; Walker, G.; Bateson, J. H.; O'Hanlon, P. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C., Synthesis of conformationally restricted analogues of the tryptophanyl tRNA synthetase inhibitor indolmycin. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (17), 3067-3070.
220. Adams, D. R.; Bentley, J. M.; Benwell, K. R.; Bickerdike, M. J.; Bodkin, C. D.; Cliffe, I. A.; Dourish, C. T.; George, A. R.; Kennett, G. A.; Knight, A. R.; Malcolm, C. S.; Mansell, H. L.; Misra, A.; Quirk, K.; Roffey, J. R. A.; Vickers, S. P., Pyrrolo(iso)quinoline derivatives as 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (3), 677-680.
221. Gaisina, I. N.; Gallier, F.; Ougolkov, A. V.; Kim, K. H.; Kurome, T.; Guo, S.; Holzle, D.; Luchini, D. N.; Blond, S. Y.; Billadeau, D. D.; Kozikowski, A. P., From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (7), 1853-1863.
222. Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Jona, H.; Honma, T.; Morishima, H., Practical synthesis of indolopyrrolocarbazoles. *Tetrahedron* **1996**, *52* (24), 8099-8112.
223. Hengartner, U.; Batcho, A. D.; Blount, J. F.; Leimgruber, W.; Larscheid, M. E.; Scott, J. W., New syntheses of racemic tryptophans. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (22), 3748-52.
224. Batcho, A. D.; Leimgruber, W., Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole (1H-indole, 4-(phenylmethoxy)-). *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214-25.
225. Madelung, W. Indole substituted in the  $\alpha$ -position. DE262327, **1912**.
226. Madelung, W., Indole Syntheses. II. Preparation of  $\alpha$ -Indolecarboxylic Acid and 2,3-Dihydroxyquinoline from Oxalo-o-toluidic Acid. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *45*, 3521-3527.
227. Madelung, W., A new indigo synthesis. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 58-95.
228. Tyson, F. T., Indole preparation. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2024-2025.
229. Clark, R. D.; Muchowski, J. M.; Souchet, M.; Repke, D. B., Synthesis of protected indoles from N-(tert-butoxycarbonyl)-2-alkylanilines. *Synlett* **1990**, (4), 207-208.
230. Lee, H. W.; Lee, I. Y. C., Synthesis of the C14-C27 fragment of tetronasin. *Synlett* **1991**, (12), 871-872.
231. Wacker, D. A.; Kasireddy, P., Efficient solid-phase synthesis of 2,3-substituted indoles. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (29), 5189-5191.
232. Fuerstner, A.; Jumbam, D. N.; Weidmann, H., Titanium-induced syntheses of furans and indoles. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (46), 6695-6.



233. Fuerstner, A.; Hupperts, A., Carbonyl Coupling Reactions Catalytic in Titanium and the Use of Commercial Titanium Powder for Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (16), 4468-75.
234. Fürstner, A.; Ptock, A.; Weintritt, H.; Goddard, R.; Krüger, C., Titanium-Induced Zipper Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (6), 678-681.
235. Gribble, G. W., Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications. *J. Chem. Sci. Perkin Trans. 1* **2000**, (7), 1045-1075.
236. Fuerstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E., "Site Selective" Formation of Low-Valent Titanium Reagents: An "Instant" Procedure for the Reductive Coupling of Oxo Amides to Indoles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (18), 5215-5229.
237. Fuerstner, A., Low-valent transition metal induced C-C bond formations: stoichiometric reactions evolving into catalytic processes. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70* (5), 1071-1076.
238. Fürstner, A.; Domostoj, M. M.; Scheiper, B., Total Syntheses of the Telomerase Inhibitors Dictyodendrin B, C, and E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (24), 8087-8094.
239. Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C., Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper(I) Acetylides. *J. Org. Chem.* **1966**, *31* (12), 4071-4078.
240. Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G., The Aminopalladation/Reductive Elimination Domino Reaction in the Construction of Functionalized Indole Rings. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (16), 2671-2681.
241. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M., 2-Aryl and 2-Heteroaryl Indoles from 1-Alkynes and o-Iodotrifluoroacetanilide through a Domino Copper-Catalyzed Coupling–Cyclization Process. *Org. Lett.* **2003**, *5* (21), 3843-3846.
242. Chen, Y.; Wang, Y.; Sun, Z.; Ma, D., Elaboration of 2-(Trifluoromethyl)indoles via a Cascade Coupling/Condensation/Deacylation Process. *Org. Lett.* **2008**, *10* (4), 625-628.
243. Stuart, D. R.; Alsabeh, P.; Kuhn, M.; Fagnou, K., Rhodium(III)-Catalyzed Arene and Alkene C-H Bond Functionalization Leading to Indoles and Pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (51), 18326-18339.
244. Larock, R. C.; Yum, E. K., Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (17), 6689-6690.
245. Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D., Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7652-7662.
246. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T., Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2875-2911.
247. Platon, M.; Amardeil, R.; Djakovitch, L.; Hierso, J.-C., Progress in palladium-based catalytic systems for the sustainable synthesis of annulated heterocycles: a focus on indole backbones. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (10), 3929-3968.
248. Shi, Z.; Zhang, C.; Li, S.; Pan, D.; Ding, S.; Cui, Y.; Jiao, N., Indoles from Simple Anilines and Alkynes: Palladium-Catalyzed C<sub>sp2</sub>-H Activation Using Dioxygen as the Oxidant. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (25), 4572-4576.
249. Tan, Y.; Hartwig, J. F., Palladium-Catalyzed Amination of Aromatic C-H Bonds with Oxime Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (11), 3676-3677.
250. Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagnon, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I., Distinct Reactivity of Pd(OTf)<sub>2</sub>: The Intermolecular Pd(II)-Catalyzed 1,2-Carboamination of Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (31), 10066-10067.

251. Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M., An Efficient Waste-Free Oxidative Coupling via Regioselective C-H Bond Cleavage: Rh/Cu-Catalyzed Reaction of Benzoic Acids with Alkynes and Acrylates under Air. *Org. Lett.* **2007**, *9* (7), 1407-1409.
252. Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M., Rhodium- and Iridium-Catalyzed Oxidative Coupling of Benzoic Acids with Alkynes via Regioselective C-H Bond Cleavage. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (14), 5362-5367.
253. Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S., Copper-Catalyzed C-C Bond Formation through C-H Functionalization: Synthesis of Multisubstituted Indoles from N-Aryl Enaminones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (43), 8078-8081.
254. Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M. g.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K., Indole Synthesis via Rhodium Catalyzed Oxidative Coupling of Acetanilides and Internal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (49), 16474-16475.
255. Chen, J.; Song, G.; Pan, C.-L.; Li, X., Rh(III)-Catalyzed Oxidative Coupling of N-Aryl-2-aminopyridine with Alkynes and Alkenes. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5426-5429.
256. Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F., Pyrrole Synthesis via Allylic sp<sup>3</sup> C-H Activation of Enamines Followed by Intermolecular Coupling with Unactivated Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (28), 9585-9587.
257. Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D., An Efficient Low-Temperature Route to Polycyclic Isoquinoline Salt Synthesis via C-H Activation with [Cp\*<sub>2</sub>MCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir). *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12414-12419.
258. Guimond, N.; Fagnou, K., Isoquinoline Synthesis via Rhodium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling/Cyclization of Aryl Aldimines and Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (34), 12050-12051.
259. Fukutani, T.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., Rhodium-catalyzed oxidative coupling of aromatic imines with internal alkynes via regioselective C-H bond cleavage. *Chem. Comm.* **2009**, (34), 5141-5143.
260. Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K., Rhodium(III)-Catalyzed Isoquinolone Synthesis: The N-O Bond as a Handle for C-N Bond Formation and Catalyst Turnover. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6908-6909.
261. Mochida, S.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., Rhodium-catalyzed Oxidative Coupling/Cyclization of Benzamides with Alkynes via C-H Bond Cleavage. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (7), 744-746.
262. Hyster, T. K.; Rovis, T., Rhodium-Catalyzed Oxidative Cycloaddition of Benzamides and Alkynes via C-H/N-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (30), 10565-10569.
263. Song, G.; Chen, D.; Pan, C.-L.; Crabtree, R. H.; Li, X., Rh-Catalyzed Oxidative Coupling between Primary and Secondary Benzamides and Alkynes: Synthesis of Polycyclic Amides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7487-7490.
264. Su, Y.; Zhao, M.; Han, K.; Song, G.; Li, X., Synthesis of 2-Pyridones and Iminoesters via Rh(III)-Catalyzed Oxidative Coupling between Acrylamides and Alkynes. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5462-5465.
265. Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., Rhodium-Catalyzed Oxidative Coupling/Cyclization of 2-Phenylindoles with Alkynes via C-H and N-H Bond Cleavages with Air as the Oxidant. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2068-2071.

266. Wang, F.; Song, G.; Li, X., Rh(III)-Catalyzed Tandem Oxidative Olefination-Michael Reactions between Aryl Carboxamides and Alkenes. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5430-5433.
267. Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M., Fluorescent Naphthyl- and Anthrylazoles from the Catalytic Coupling of Phenylazoles with Internal Alkynes through the Cleavage of Multiple C-H Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (21), 4019-4022.
268. Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y., The reactions and syntheses with organometallic compounds. V. A new synthesis of indoles and isoquinolines by intramolecular palladium-catalyzed reactions of aryl halides with olefinic bonds. *Tetrahedron Lett.* **1977**, (12), 1037-40.
269. Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L., Palladium assisted intramolecular amination of olefins. A new synthesis of indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (9), 2674-2676.
270. Taber, D. F.; Tirunahari, P. K., Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron* **2011**, *67* (38), 7195-7210.
271. Hegedus Indole Synthesis. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 1358-1362.
272. Li, J. J., Mori-Ban indole synthesis. In *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications Fifth Edition*, Li, J. J., Ed. Springer International Publishing: Cham, **2014**; 415-416.
273. Fernelius, W. C.; Renfrew, E. E., Indigo. *J. Chem. Ed.* **1983**, *60* (8), 633.
274. Decelles, C., The story of dyes and dyeing. *J. Chem. Ed.* **1949**, *26* (11), 583.
275. Heumann Indigo Process. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 1399-1402.
276. Heumann, K., Synthesis of indigo and allied dyes. *Ber.* *23*, 3043-5.
277. Heumann, K. ARTIFICIAL INDIGO WHITE. US534560A, **1895**.
278. Curme, G. O., Synthetic Organic Chemistry in Industry. *Ind. Eng. Chem.* **1933**, *25* (5), 582-589.
279. Su, H. C. F.; Tsou, K. C., Synthesis of Bromo-substituted Indoxyl Esters for Cytochemical Demonstration of Enzyme Activity1. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (5), 1187-1189.
280. Tighineanu, E.; Chiraleu, F.; Răileanu, D., Double cyclisation of phenylglycine-o-carboxylic acids—I: New stable mesoionic oxazolones. *Tetrahedron* **1980**, *36* (10), 1385-1397.
281. Greshock, T. J.; Funk, R. L., Synthesis of Indoles via  $6\pi$ -Electrocyclic Ring Closures of Trienecarbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (15), 4946-4947.
282. Heumann, K., Neue Synthesen des Indigos und verwandter Farbstoffe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23* (2), 3431-3435.
283. Wang, Z., *Comprehensive organic name reactions and reagents*. Hoboken, N.J. : John Wiley and Sons, Inc.: **2009**.
284. Yan, L.; Lai, F.; Chen, X.; Xiao, Z., Discovery of novel indirubin-3'-monoxime derivatives as potent inhibitors against CDK2 and CDK9. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (11), 2447-2451.
285. Klimovich, I. V.; Leshanskaya, L. I.; Troyanov, S. I.; Anokhin, D. V.; Novikov, D. V.; Piryazev, A. A.; Ivanov, D. A.; Dremova, N. N.; Troshin, P. A., Design of indigo derivatives as environment-friendly organic semiconductors for sustainable organic electronics. *J. Mat. Chem.* **2014**, *2* (36), 7621-7631.
286. Jung, D.-W.; Hong, Y. J.; Kim, S.-Y.; Kim, W.-H.; Seo, S.; Lee, J.-E.; Shen, H.; Kim, Y.-C.; Williams, D. R., 5-Nitro-5'-hydroxy-indirubin-3'-oxime Is a Novel Inducer of Somatic Cell Transdifferentiation. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2014**, *347* (11), 806-818.

287. Nirogi, R. V. S.; Deshpande, A. D.; Kambhampati, R.; Badange, R. K.; Kota, L.; Daulatabad, A. V.; Shinde, A. K.; Ahmad, I.; Kandikere, V.; Jayarajan, P.; Dubey, P. K., Indole-3-piperazinyl derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 346-349.
288. Friedländer, P.; Bruckner, S.; Deutsch, G., Über Brom- und Methoxyderivate des Indigos. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *388* (1), 23-49.
289. Wolk, J. L.; Frimer, A. A., A simple, safe and efficient synthesis of Tyrian purple (6,6'-dibromoindigo). *Molecules* **2010**, *15*, 5561-5580.
290. Ullmann, F., Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36* (2), 2382-2384.
291. Ullmann, F., A new path for preparing phenyl ether salicylic acid. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-854.
292. Kumar, D.; Shekar, K.; Mishra, B.; Kumar, A.; Akamatsu, K.; Kusaka, E.; Ito, T., A facile synthesis and cytotoxicity of a novel porphyrin-cryptolepine conjugate. *J. Chem. Biol.* **2012**, *2*, 114-121.
293. Gandy, M. N.; Byrne, L. T.; Stubbs, K. A., A simple and robust preparation of N-acetylindoxyls: precursors for indigogenic substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (3), 905-908.
294. Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D., Serine as Chiral Educt for the Practical Synthesis of Enantiopure N-Protected  $\beta$ -Hydroxyvaline. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (1), 177-179.
295. Ohashi, Y.; Abe, H.; Ito, Y., Chemistry of the antibiotic YA-56. II.  $\beta$ -Hydroxy-L-valine and 4-amino-3,6-dihydroxy-2-methylhexanoic acid, constitutional amino acids of the antibiotic YA-56. *Agr. Biol. Chem.* **1973**, *37* (10), 2283-2287.
296. Buston, H. W.; Churchman, J.; Bishop, J., Synthetic  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyvaleric acids. *J. Biol. Chem.* **1953**, *204*, 665-668.
297. Takesako, K.; Ikai, K.; Haruna, F.; Endo, M.; Shimanaka, K.; Sono, E.; Nakamura, T.; Kato, I.; Yamaguchi, H., Aureobasidins, new antifungal antibiotics. Taxonomy, fermentation, isolation, and properties. *J. Antibiot.* **1991**, *44* (9), 919-924.
298. Konishi, M.; Ohkuma, H.; Sakai, F.; Tsuno, T.; Koshiyama, H.; Naito, T.; Kawaguchi, H., Structures of BBM-928 A, B, and C. Novel antitumor antibiotics from *Actinomadura luzonensis*. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (5), 1241-1243.
299. Ciufolini, M. A.; Swaminathan, S., Synthesis of a model depsipeptide segment of luzopeptins (BBM 928), potent antitumor and antiretroviral antibiotics. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (23), 3027-3028.
300. Hanson, R. L.; Singh, J.; Kissick, T. P.; Patel, R. N.; Szarka, L. J.; Mueller, R. H., Synthesis of L- $\beta$ -hydroxyvaline from  $\alpha$ -keto- $\beta$ -hydroxyisovalerate using leucine dehydrogenase from *Bacillus* species. *Bioorg. Chem.* **1990**, *18* (2), 116-130.
301. Slusarchyk, W. A.; Dejneka, T.; Gougoutas, J.; Koster, W. H.; Kronenthal, D. R.; Malley, M.; Perri, M. G.; Routh, F. L.; Sundeen, J. E.;  $\alpha$ -Lactam synthesis: chemospecific sulfonation and cyclization of the  $\beta$ -hydroxyvaline nucleus. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (25), 2789-2792.
302. Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D., Diversity-oriented synthesis of enantiopure N-protected  $\beta$ , $\beta$ -dialkylserines. *Can. J. Chem.* **2004**, *82* (2), 318-324.
303. Hruby, V. J.; Li, G.; Haskell-Luevano, C.; Shenderovich, M., Design of peptides, proteins, and peptidomimetics in chi space. *Biopolymers* **1997**, *43* (3), 219-266.

304. Wakamiya, T.; Shimbo, K.; Shiba, T.; Nakajima, K.; Neya, M.; Okawa, K., Synthesis of threo-3-methylcysteine from threonine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55* (12), 3878-3881.
305. Xiong, C.; Wang, W.; Hruby, V. J., A General Asymmetric Synthesis of syn- and anti- $\beta$ -Substituted Cysteine and Serine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (10), 3514-3517.
306. Sato, K.; Kozikowski, A. P., Construction of optically pure tryptophans from serine derived aziridine-2-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (31), 4073-4076.
307. Hofmann, B.; Dauban, P.; Biron, J.-P.; Potier, P.; Dodd, R. H., Synthesis of conformationally restrained,  $\beta$ -substituted derivatives of L-tryptophan via Lewis acid-catalyzed reaction of 2,3-aziridino- $\beta$ -D-lyxo-furanosides with 1-(trialkylsilyl)indoles. *Heterocycles* **1997**, *46*, 473-488.
308. Wade, T. N.; Gaymard, F.; Guedj, R., A new synthesis of 3-fluoro phenylalanine esters. *Tetrahedron Lett.* **1979**, (29), 2681-2682.
309. Nakajima, K.; Neya, M.; Yamada, S.; Okawa, K., Studies on 2-aziridinecarboxylic acid. VI. Synthesis of  $\beta$ -alkoxy- $\alpha$ -amino acids via ring-opening reaction of aziridine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55* (9), 3049-3050.
310. Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robinson, N. G., Nucleophilic ring opening of aziridine-2-carboxylates with Wittig reagents; an enantioefficient synthesis of unsaturated amino acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, (3), 153-155.
311. O'Donnell, M. J.; Cooper, J. T.; Mader, M. M., Acyclic Stereoselective Boron Alkylation Reactions for the Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Substituted  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2370-2371.
312. Blaskovich, M. A.; Evindar, G.; Rose, N. G. W.; Wilkinson, S.; Luo, Y.; Lajoie, G. A., Stereoselective Synthesis of Threo and Erythro  $\beta$ -Hydroxy and  $\beta$ -Disubstituted- $\beta$ -Hydroxy  $\alpha$ -Amino Acids. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (11), 3631-3646.
313. Schoellkopf, U.; Nozulak, J.; Groth, U., Asymmetric syntheses via heterocyclic intermediates. XV. Enantioselective synthesis of (R)-(-)- $\beta$ -hydroxyvaline using L-valine or (S)-O,O-dimethyl- $\alpha$ -methyldopa as chiral auxiliary reagents. *Synthesis* **1982**, (10), 868-870.
314. Schoellkopf, U.; Hartwig, W.; Pospischil, K. H.; Kehne, H., Asymmetric synthesis via heterocyclic intermediates: VII. Enantioselective synthesis of (R)- $\alpha$ -amino acids using (S)-O,O-dimethyl- $\alpha$ -methyldopa as a chiral auxiliary reagent. *Synthesis* **1981**, (12), 966-969.
315. Belokon, Y. N.; Kochetkov, K. A.; Ikonnikov, N. S.; Strelkova, T. V.; Harutyunyan, S. R.; Saghyan, A. S., A new synthesis of enantiomerically pure syn-(S)- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino acids via asymmetric aldol reactions of aldehydes with a homochiral Ni(II)-glycine/(S)-BPB Schiff base complex. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (3), 481-485.
316. Berhal, F.; Takechi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M., Catalytic Asymmetric Amination of N-Nonsubstituted  $\alpha$ -Alkoxy-carbonyl Amides: Concise Enantioselective Synthesis of Mycestericin F and G. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17* (6), 1915-1921, S1915/1-S1915/49.
317. Line, N. J.; Witherspoon, B. P.; Hancock, E. N.; Brown, M. K., Synthesis of ent-[3]-Ladderanol: Development and Application of Intramolecular Chirality Transfer [2+2] Cycloadditions of Allenic Ketones and Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (41), 14392-14395.
318. Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D., One-Pot Synthesis of Homoallylic Ketones from the Addition of Vinyl Grignard Reagent to Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **2003**, *5* (25), 4887-4890.

319. Mandal, P. K.; Freiter, E. M.; Bagsby, A. L.; Robertson, F. M.; McMurray, J. S., Efficient synthesis of apricoxib, CS-706, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and evaluation of inhibition of prostaglandin E2 production in inflammatory breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (20), 6071-6073.
320. Castro, A. M. M., Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2004**, *104* (6), 2939-3002.
321. Douchez, A.; Geranurimi, A.; Lubell, W. D., Applications of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated Ketones Synthesized by Copper-Catalyzed Cascade Addition of Vinyl Grignard Reagents to Esters. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (10), 2574-2588.
322. Gomez-Suarez, A.; Gasperini, D.; Vummaleti, S. V. C.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., Highly Efficient and Eco-Friendly Gold-Catalyzed Synthesis of Homoallylic Ketones. *ACS Catal.* **2014**, *4* (8), 2701-2705.
323. Mastracchio, A.; Warkentin, A. A.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C., Direct and enantioselective  $\alpha$ -allylation of ketones via singly occupied molecular orbital (SOMO) catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107* (48), 20648-20651, S20648/1-S20648/8.
324. Ferrer, S.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M., Towards the Ideal Synthesis of Homoallylic Ketones. *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7* (2), 228-229.
325. Opdyke, D. L. J., Monographs on fragrance raw materials. Dimethyl anthranilate. *Food Cosmet. Toxicol.* **1975**, *13*, Suppl., 791-792.
326. Opdyke, D. L. J., Monographs on fragrance raw materials. Cyclamenaldehyde methylantranilate. *Food Cosmet. Toxicol.* **1979**, *17* (3), 269.
327. Dondela, B.; Chrzastek, L., Selected flavoring essential esters used in cosmetics. *Pr. Nauk. - Akad. Jana Dlugosza, Chem. Ochr. Srodowiska* **2009**, *13*, 29-34.
328. Dörr, A. A.; Lubell, W. D., Aminophenylpyrrole synthesis and application to pyrrolo[1,2-c]quinazolinone synthesis. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1149-1161.
329. Crifar, C.; Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Copper-catalyzed cascade addition route to 2,3,4-trisubstituted quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3451-3453.
330. Douchez, A.; Lubell, W. D., Chemoselective Alkylation for Diversity-Oriented Synthesis of 1,3,4-Benzotriazepin-2-ones and Pyrrolo[1,2][1,3,4]benzotriazepin-6-ones, Potential Turn Surrogates. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6046-6049.
331. Crifar, C.; Dücker, F. L.; Nguyen Thanh, S.; Kairouz, V.; Lubell, W. D., Heumann Indole Flow Chemistry Process. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 10929-10937.

## Chapitre 2 : Synthèse de dérivés de quinoléines tri-substituées en position 2, 3 et 4

### 1. Mise en contexte : Développement d'une voie de synthèse de quinoléines disubstituées en présence de métaux de transition

Au sein du Chapitre 1, il a été démontré que les quinoléines sont une classe de molécules privilégiées, grandement utilisées dans la synthèse de produits naturels et de cibles thérapeutiques.<sup>1-7</sup> Néanmoins, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes de synthèse de quinoléines. Les chimistes organiciens sont donc en constante quête de stratégies de synthèses simples, efficaces, sensibles aux enjeux environnementaux et menant à des structures de plus en plus complexes.<sup>8</sup>

Le Chapitre 1.5 traite de l'addition de vinylbromure de magnésium, en cascade et catalysée au cuivre sur l'antranilate de méthyle. Ce procédé permet d'obtenir l'aminocétone **2.2** avec un rendement quantitatif et sur grande échelle (10 g)<sup>9,10</sup> (Schéma 2.1).

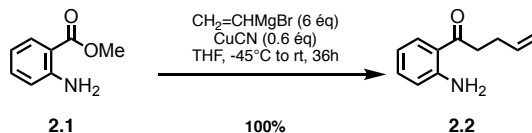
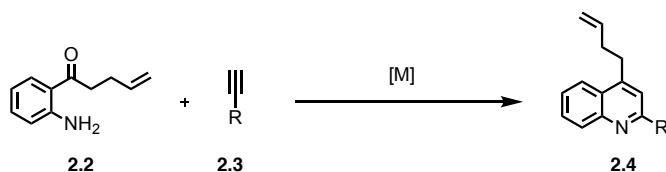


Schéma 2.1 Synthèse de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one à partir de l'antranilate de méthyle

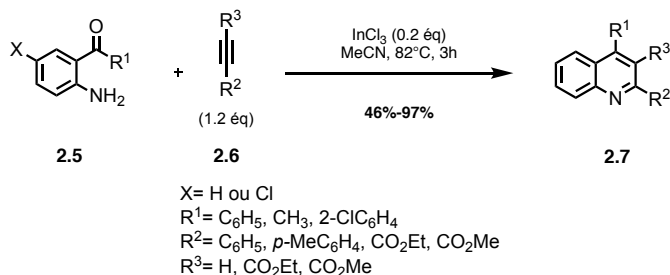
La 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **2.2** est devenue alors, au sein du groupe du Pr Lubell, un réactif d'intérêt pour la synthèse de divers hétérocycles azotés, notamment les quinoléines substituées.<sup>9-24</sup>

Le but premier de ce chapitre est la synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4 à partir de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **2.2**, en présence d'alcynes terminaux et de catalyseurs métalliques (Schéma 2.2).



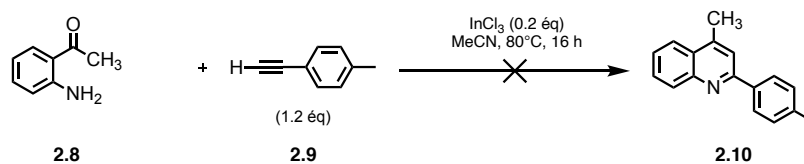
**Schéma 2.2** Projet de synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4 en présence d'alcynes terminaux et de métaux de transition.

En 2012, l'équipe du Dr Singh a publié la première synthèse de quinoléines substituées en présence de trichlorure d'Indium<sup>25</sup> (Schéma 2.3). Ils ont reporté la synthèse de onze quinoléines avec des rendements allant de 46 à 97%. Bien que la réaction supporte une assez grande variété de groupements fonctionnels présents sur l'alcyne de départ (aryle, ester), les substituants en position 4 se limitent aux groupements méthyle et aryle.



**Schéma 2.3** Synthèse régiosélective de quinoléines substituées en présence de trichlorure d'Indium

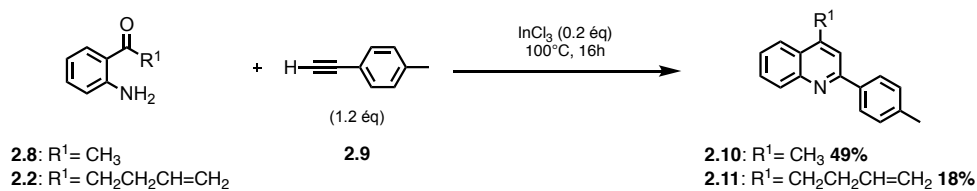
La synthèse de la 4-méthyl-2-(*p*-tolyl)quinoléine **2.10** a ainsi été essayée à partir de la 2-aminoacétophénone commerciale **2.8** et de l'alcyne **2.9**, selon les mêmes conditions reportées par le Dr Singh<sup>25</sup>(Schéma 2.4).



**Schéma 2.4** Tentative de synthèse de la 4-méthyl-2-(*p*-tolyl)quinoléine selon les conditions de l'équipe du Dr Singh

Toutefois, aucune conversion n'a pu être observée. Une annulation de Friedlander, sans solvant, en présence de trichlorure d'Indium, à 100°C est également décrite dans ce même article. Dans ces conditions, après 16 h, bien que la réaction ne soit pas arrivée à complétion, 49% du produit final **2.10** a pu être isolé. En parallèle, ces mêmes conditions ont été testées sur la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **2.2**, et la quinoléine **2.11** a pu être isolée avec un rendement de 18% (Schéma 2.5).

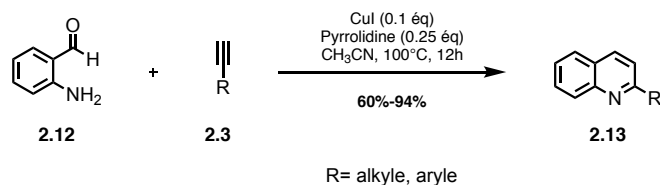




**Schéma 2.5 Synthèse de la 4-méthyl-2-(p-tolyl)quinoléine 2.10 et de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine 2.11 en présence de trichlorure d'Indium**

Bien que l'emploi du trichlorure d'Indium permette la formation de quinoléines d'intérêt, des stratégies alternatives ont pu être envisagées afin d'obtenir de meilleurs rendements.

L'équipe du Pr Raut a publié au sein du *Journal of Organic Chemistry*, une réaction de Friedlander catalysée par de l'iodure de cuivre, en présence de pyrrolidine.<sup>26</sup> Douze quinoléines ont été synthétisées avec des rendements allant de 60 à 94% (Schéma 2.6).

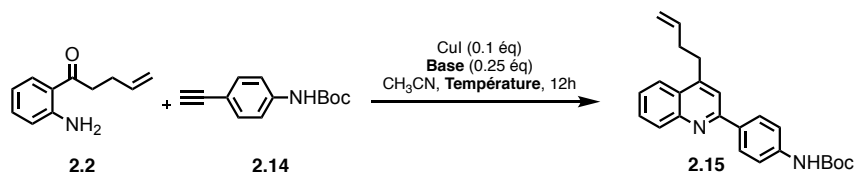


**Schéma 2.6 Synthèse de quinoléines substituées en position 2 via une addition et cyclisation en cascade**

Une fois de plus, une grande diversité est observée au niveau de l'alcyne de départ, ce dernier portant des groupements alkyle, aryles, vinyliques ainsi que des hétérocycles. Cependant, ce protocole n'a été développé que sur des 2-aminobenzaldéhydes 2.12.

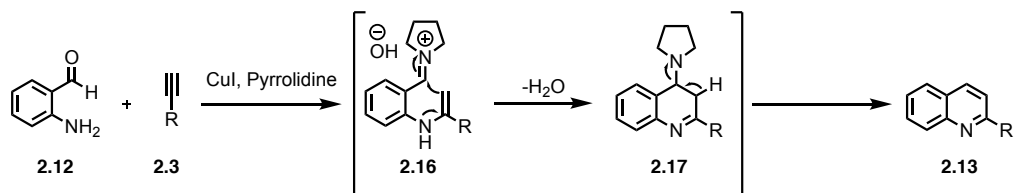
Ces mêmes conditions ont donc été appliquées à la 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one 2.2, à température ambiante, puis à 100°C, avec la pyrrolidine, puis le benzimidazole, moins basique. (Tableau 2.1). Aucune conversion n'a pu être observée.

**Tableau 2.1 Conditions testées pour la synthèse de la tert-butyl (4-(4-(but-3-èn-1-yl)quinoléin-2-yl)phényle)carbamate 2.15**



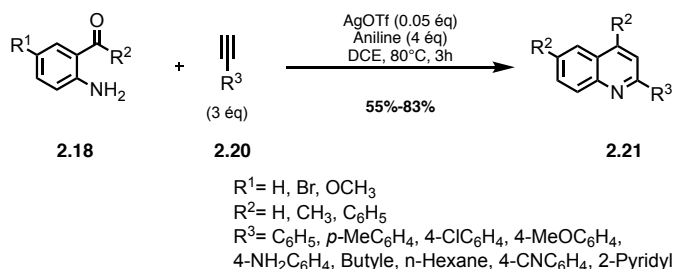
Entrée	Base	Température	Résultat
1	Pyrrolidine	25°C	
2	Pyrrolidine	100°C	Réactif de départ
3	Benzimidazole	100°C	

Le mécanisme, proposé par l'équipe du Pr Raut<sup>26</sup> (Schéma 2.7), permet de supposer que la cétone 2.2 ne serait pas assez réactive pour former un ion iminium comme 2.16, limitant ainsi les étapes d'addition et de cycloisomérisation.



**Schéma 2.7 Mécanisme proposé pour la synthèse de quinoléines disubstituées en position 2 et 4 en présence d'iodure de cuivre**

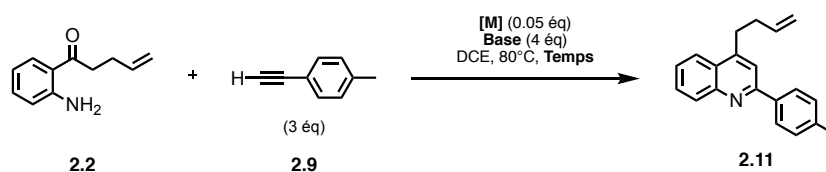
Une réaction en cascade d'hydroamination-cyclisation d'alcynes et d'aminoaldéhydes ou aminocétones, catalysée par du triflate d'argent et assistée par la présence d'aniline a été reportée en 2011, par le groupe de recherche du Pr Li<sup>27</sup> (Schéma 2.8).



**Schéma 2.8 Synthèse de quinoléines disubstituées à partir d'aminoaldéhydes ou aminocétones, d'alcynes terminaux et d'aniline**

Cette méthode a permis la synthèse de treize quinoléines disubstituées avec des rendements entre 55% et 83%. Une nouvelle fois, on peut observer que le choix des 2-aminocétones est réduit à la 2-aminobenzophénone et à la 2'-aminoacétophénone. L'application de ces conditions sur la 1-(2-aminophenyl)pent-4-èn-1-one **2.2** n'a donné aucune conversion. En se basant sur la table d'optimisation reportée dans l'article, plusieurs catalyseurs métalliques ont été essayés, ainsi que différentes bases et des temps de réactions plus longs (Tableau 2.2), cependant aucune conversion n'a été observée.

**Tableau 2.2 Conditions testées pour la synthèse de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine **2.11** selon les conditions développées par l'équipe du Pr Li**



Entrée	Catalyseur métallique	Base	Temps réactionnel	Résultat
1	AgOTf	Aniline	4h	
2	AgOTf	Aniline	16h	
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	Aniline	16h	
4	ZnOTf	Aniline	16h	Réactif de départ
5	AgOTf	Pyrrolidine	4h	
6	AgOTf	Pyrrolidine	16h	
7	CuI	Aniline	4h	

Enfin, une méthode de synthèse « one-pot » de dérivés de quinoléines substituées en position 4 par un groupement trifluorométhyle a été reportée par l'équipe du Pr Si.<sup>28</sup> Une réaction d'alkynylation suivie d'une cyclisation, catalysée par des sels de zinc (II) et de la triéthylamine, a

permis d'obtenir dix quinoléines disubstituées en position 2 et 4, avec de bons rendements (de 38% à 82%) (Schéma 2.9).

L'article démontre que le remplacement du triflate de zinc par du dichlorure de zinc donne de meilleurs rendements.

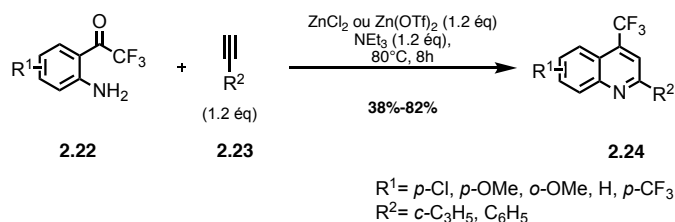


Schéma 2.9 Préparation de quinoléines trifluorométhylées en position 4

Dans notre cas, aucun de ces catalyseurs ne nous a conduit au produit désiré (Tableau 2.3).

Tableau 2.3 Tentative de synthèse de la 4-(but-3-èn-1-yl)-2-(p-tolyl)quinoléine 2.11 en présence de zinc

Entrée	Catalyseur métallique	Résultat
1	ZnCl <sub>2</sub>	Réactif de départ
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	

La littérature ne reporte que très peu de synthèses de 2-aryl-4-alkylquinoléines, en effet, dans la plupart des protocoles décrits, la diversité de la position 4 n'a pas été explorée ou n'a pas donné de résultats concluants.<sup>3</sup>

En conclusion, le développement d'une voie de synthèse de quinoléines disubstituées en présence de métaux de transition, à partir de la 1-[2-aminophenyl]pent-4-èn-1-one **2.2**, a démontré de faibles chances de succès. Nous avons tout de même réussi à synthétiser huit différentes quinoléines grâce à une modification de la réaction de Friedlander. Nous décrivons cette méthode dans la suite de ce chapitre.

## 2. Article : « Copper-Catalyzed Cascade Addition Route to 2,3,4-Trisubstituted Quinolines Derivatives »

La synthèse de quinoléines, disubstituées en position 2 et 4, catalysée par des métaux de transition n'a pas abouti aux résultats escomptés. L'adaptation d'une méthode traditionnelle aux besoins actuels a donc été explorée et publiée au sein de *Tetrahedron Letters*, sous forme de « Communication ». <sup>9</sup>

Dans cet article, la synthèse de diverses quinoléines substituées est présentée. L'addition en cascade catalysée au cuivre sur l'antranilate de méthyle **1** par du bromure de vinylmagnésium a abouti à la 1-[2-aminophenyl]pent-4-èn-1-one **2**. Par la suite, la réaction « one-pot » de Friedlander a permis d'obtenir huit quinoléines. La présence d'une double liaison en position 4 est un avantage qui a été exploité par des réactions d'oxydation et de thioéthérification. Enfin, cet article présente une méthode efficace et simple, permettant l'accès à une classe de molécules importante.

# Copper-Catalyzed Cascade Addition Route to 2,3,4-Trisubstituted Quinolines Derivatives

Cynthia Crifar, Aurélie A. Dörr, William D. Lubell\*

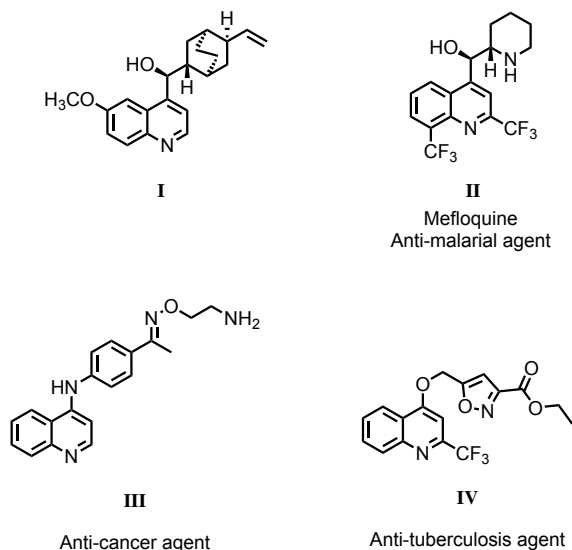
Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec H3C 3J7, Canada

[william.lubell@umontreal.ca](mailto:william.lubell@umontreal.ca)

**ABSTRACT:** In honor of the memory of Professor Harry H. Wassermann, we present the synthesis of various substituted quinolines. The copper-catalyzed cascade addition of vinylmagnesium bromide on methyl anthranilate **1** provided quantitatively 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one **2**. Although attempts to annulate the pyridine ring on this *o*-acyl aniline using transition metal catalysis with acetylenes were unsuccessful, a one-pot, solvent-free Friedlander synthesis provided 8 quinolines. In light of the potential for the double bond to serve in diversification chemistry as well as the importance of 4-substituted quinolines, this method offers effective access to a valuable class of medicinally relevant targets.

The quinoline nucleus is a common heterocyclic scaffold, which garners significant attention among chemists as well as biologists, because of its presence in biologically active natural products and medicines<sup>29-35</sup>. Since quinine **I** (Figure 2.1) was employed for its antipyretic activity nearly 400 years ago<sup>36</sup>, 4-substituted quinolines have remained important therapeutics and have been targeted against a variety of receptors for the conception of various drugs, including anti-malarial (e.g., **II**)<sup>37</sup>, anti-tuberculosis (e.g., **IV**)<sup>38</sup>, and anti-cancer agents (e.g., **III**)<sup>39</sup>, enzyme<sup>40,41</sup>, and efflux-pump inhibitors<sup>42</sup>, as well as receptor ligands.<sup>43-45</sup>

Moreover, at the dawn of the 19<sup>th</sup> century, quinoline dyes, such as ethyl red and pinacyanol, were used in the first photographic plates.<sup>46</sup>

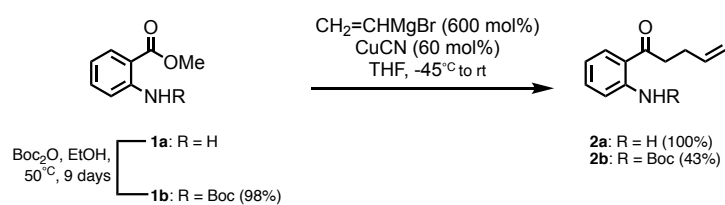


**Figure 2.1** Relevant examples of biologically active 4-substituted quinolines

Methods for the effective preparation of quinoline derivatives have accordingly been pursued with success since the late 1800s.<sup>47</sup> Furthermore, the recent literature has seen the growth of reports on transition metal mediated syntheses of quinolines<sup>25, 26, 28, 48-52</sup>. Many of these methods suffer however from harsh conditions, the use of environmentally polluting reagents, and narrow scope. For example, most quinoline syntheses provide a limited diversity of 4-position substituents, which have been typically, hydroxyl, amine, methyl, and aryl groups. Although the hydroxyl and amino substituents have offered handles for introducing additional functionality at the 4-position, we have pursued the generation of quinolines possessing a butenyl group to explore alternative strategies for diversification. A two-step process to access quinoline scaffolds has thus been developed that offers potential for adding substituents to the 2-, 3-, and 4- positions.

1-[2-*N*-(Boc)aminophenyl]pent-4-en-1-one **2b** was previously synthesized from methyl anthranilate **1a** in 43% yield by a two-step procedure featuring nitrogen protection by heating anthranilate and excess di-*tert*-butyl dicarbonate in ethanol at 50°C for nine days, followed by a copper-catalyzed cascade addition of vinylmagnesium bromide (Schéma 2.10).<sup>13</sup>

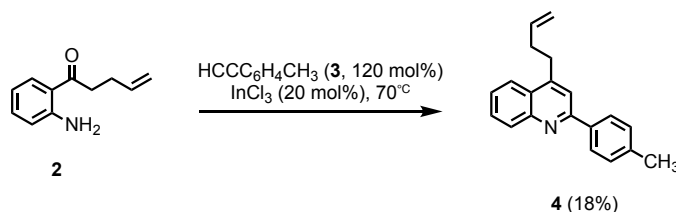
Previously, various aliphatic, aromatic, and amino acid derived esters have reacted effectively with vinylmagnesium bromide and catalytic copper to provide  $\gamma,\delta$ -unsaturated ketones.<sup>22</sup> The latter have been used in various syntheses, including substituted pyrroles<sup>11-13, 16-18, 23, 24, 53</sup>, prodigiosins<sup>24</sup>, comonomers for  $\pi$ -conjugated polymers<sup>23</sup>, diazepines<sup>19, 20</sup>, hydroxyethylene dipeptide isosteres<sup>21, 54</sup>, and  $\pi$ -deficient phenylalanine derivatives. Considering the vinylogous carbamate nature of the aniline in methyl anthranilate, we have now explored the copper-catalyzed cascade reaction of vinyl magnesium bromide on **1a** without prior amine protection. We report now that 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one **2a** can be synthesized by this direct route in quantitative yield on a multi-gram scale. For example, treatment of ester **1a** (10 g) with vinylmagnesium bromide (600 mol%) in the presence of 60 mol% of CuCN at  $-45^{\circ}\text{C}$  followed by stirring at room temperature, aqueous work-up, and chromatography gave the corresponding homoallylic ketone **2** in quantitative yield.



**Schéma 2.10 Copper-catalyzed cascade addition on methylanthranilate**

With 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one **2** in hand, our first strategy was to form 2,4-disubstituted quinolines using arylacetylenes and transition metals employing the different processes described in the recent literature.<sup>47, 49</sup> Although such processes have been reported to be effective using *o*-aminobenzophenone and *o*-aminoacetophenone, starting material was only recovered from attempts to employ aniline **2** and 4-ethynyltoluene **3** in the presence of copper iodide<sup>26</sup>, zinc triflate, zinc chloride, and silver triflate.<sup>28</sup>

At best using indium chloride<sup>47, 49</sup>, 4-[but-3-enyl]-2-*p*-tolylquinoline **4** was obtained in 18% yield (Schéma 2.11). Apparently, the remote olefin in pentanone **2** is sufficient to inhibit such reactions.



**Schéma 2.11 Reaction of aniline 2 and 4-ethynyltoluene 3 using  $\text{InCl}_3$**

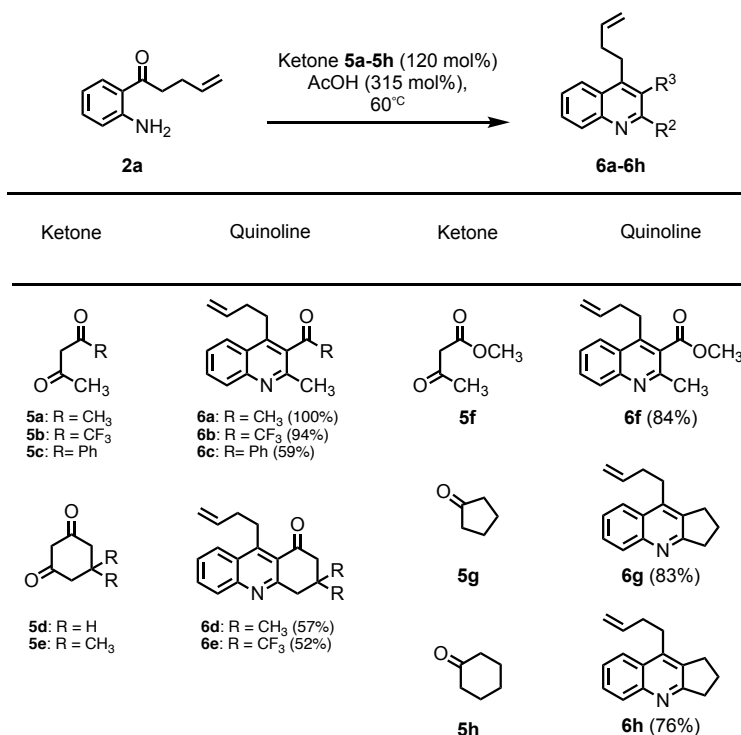


On the other hand, quinolines were successfully synthesized by employing aminophenylketone **2** under the conditions of the Friedlander reaction.<sup>55</sup> Initially, attempts to use mineral acids (e.g., 12N HCl, and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) in the Friedlander condensation caused olefin hydration. Alternatively, treatment of ketone **2** with acetylacetone (120 mol%) in the presence of acetic acid (315 mol%) at 60°C resulted in the formation of 2-methyl-3-aceto-4-butene quinoline **6a** in quantitative yield. Employing similar conditions with various linear  $\beta$ -ketoketones as well as methyl acetoacetate provided quinolines **6b-6h** in 52-100% yield (Tableau 2.4).

Only a single regioisomer was observed on examination of the crude material from condensations of ketone **2** with acetylacetophenone and trifluoroacetylacetone, and was respectively assigned to quinolines **6b** and **6c** based on analogy with the literature reports.<sup>51, 56</sup> Furthermore, attempts to see a long-range magnetization transfer between the aromatic, methyl, and methylene protons of **6c** using NOESY spectroscopy observed NOE between the aromatic and methyl protons but not between the methylene and methyl protons. Cyclic  $\beta$ -ketones provided lower yields of quinolines (57% and 52% for **6d** and **6e**, respectively); however, cyclic ketones gave 83% and 76% yields for **6g** and **6h**, respectively.

Linear ketones such as acetone, acetophenone and 3-methyl-2-butanone, all failed to afford quinoline and the starting material was recovered.

Tableau 2.4 Solvent-free Friedlander synthesis of trisubstituted quinolines



To demonstrate the utility of the olefin for the synthesis of other analogs, oxidation of quinoline **6f** was performed using a mixture of OsO<sub>4</sub>•NaIO<sub>4</sub> and 2,6-lutidine in dioxane/water. Aldehyde **7** was obtained in 75% yield after chromatography on silica gel.<sup>13</sup> Moreover, olefin **6f** reacted with benzyl mercaptan (**8**, 100 mol%) in distilled methanol (3 mL) at reflux overnight to provide thioester **9** in 37% yield after flash chromatography. (Schéma 2.12).

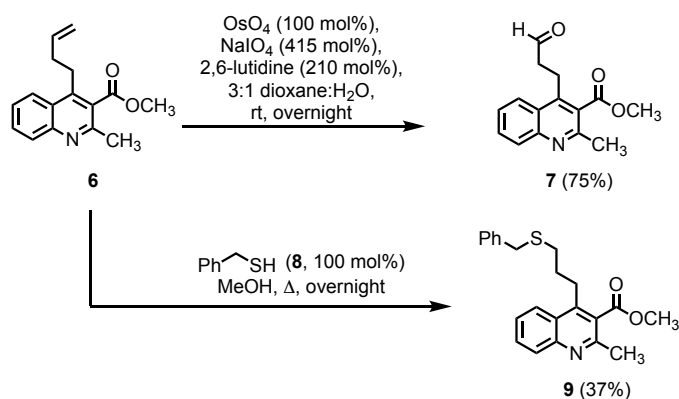


Schéma 2.12 Olefin functionalization

In conclusion, we have demonstrated that the copper-catalyzed cascade addition of vinylmagnesium bromide on methyl anthranilate without amine protection provided ketone **2** in quantitative yield. Although metal catalyzed reactions of ketone **2** and acetylenes were unsuccessful, a set of quinolines was obtained in 52-100% yield employing the Friedlander

reaction. Functionalization of the double bond of quinoline **6f** by oxidation to its corresponding aldehyde and thiol addition demonstrate that further modification of this olefin handle may be used to install various functional groups at the quinoline 4-position. Considering the utility of 4-substituted quinolines, this method may have important utility for the synthesis of various targets.

### **Acknowledgment**

The authors are grateful for support from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors thank Dr. Alexandra Fürtos, Karine Venne and Marie-Christine Tang (Université de Montréal) for HR-MS analyses, and Mr Antoine Douchez for advice on experimental conditions.

## Bibliographie du Chapitre 2

1. Xu, X.; Zhang, X.; Liu, W.; Zhao, Q.; Wang, Z.; Yu, L.; Shi, F., Synthesis of 2-substituted quinolines from alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (24), 3790-3792.
2. Hu, W.; Yang, W.; Yan, T.; Cai, M., An efficient heterogeneous gold(I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 2-aminoaryl carbonyls and internal alkynes leading to polyfunctionalized quinolines. *Synth. Commun.* **2019**, *49* (6), 799-813.
3. Jiang, K.-M.; Kang, J.-A.; Jin, Y.; Lin, J., Synthesis of substituted 4-hydroxyalkyl-quinoline derivatives by a three-component reaction using CuCl/AuCl as sequential catalysts. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (3), 434-441.
4. Friedländer, P.; Gohring, C. F., Ueber eine Darstellungsmethode im Pyridinkern substituierter Chinolinderivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 1833-1839.
5. Friedlaender, P., Ueber o-Amidobenzaldehyd. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15* (2), 2572-2575.
6. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. d. C.; Soriano, E., Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2652-2671.
7. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J., The Friedländer Synthesis of Quinolines. *Org. React.* **2005**, 37-201.
8. Sharma, R.; Kour, P.; Kumar, A., A review on transition-metal mediated synthesis of quinolines. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (6), 73.
9. Crifar, C.; Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Copper-catalyzed cascade addition route to 2,3,4-trisubstituted quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3451-3453.
10. Douchez, A.; Geranurimi, A.; Lubell, W. D., Applications of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated Ketones Synthesized by Copper-Catalyzed Cascade Addition of Vinyl Grignard Reagents to Esters. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (10), 2574-2588.
11. Doerr, A. A.; Lubell, W. D., Homoallylic ketones and pyrroles by way of copper-catalyzed cascade additions of alkyl-substituted vinyl Grignard reagents to esters. *Can. J. Chem.* **2007**, *85* (11), 1006-1017.
12. Doerr, A. A.; Lubell, W. D., Synthesis and peptide coupling of protected 2-pyrrolylalanine. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (17), 2159-2161.
13. Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Aminophenylpyrrole synthesis and application to pyrrolo[1,2-c]quinazolinone synthesis. *Heterocycles* **2014**, *88* (2), 1149-1161.
14. Dorr, A. A.; Lubell, W. D.,  $\gamma$ -Turn Mimicry with Benzodiazepinones and Pyrrolobenzodiazepinones Synthesized from a Common Amino Ketone Intermediate. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3592-3595.
15. Douchez, A.; Lubell, W. D., Chemoselective Alkylation for Diversity-Oriented Synthesis of 1,3,4-Benzotriazepin-2-ones and Pyrrolo[1,2][1,3,4]benzotriazepin-6-ones, Potential Turn Surrogates. *Org Lett* **2015**, *17* (24), 6046-6049.
16. Mbyas Saroukou, M. S.; Skalski, T.; Skene, W. G.; Lubell, W. D., Conjugated C3 symmetric aryl tripyrroles and aryl bipyrrroles: synthesis, optical and electronic properties. *Tetrahedron* **2014**, *70* (2), 450-458.
17. Dörr, A. A.; Lubell, W. D., Synthesis of Protected 2-Pyrrolylalanine for Peptide Chemistry and Examination of Its Influence on Prolyl Amide Isomer Equilibrium. *J Org. Chem.* **2012**, *77* (15), 6414-6422.

18. Dörr, A. A.; Lubell, W. D. In *Synthesis and Peptide Coupling of Protected Pyrrolylalanine, Peptides for Youth*, New York, NY, 2009//; Valle, S. D.; Escher, E.; Lubell, W. D., Eds. Springer New York: New York, NY, **2009**; 217-218.
19. Iden, H. S.; Lubell, W. D., 1,3,5-Tri- and 1,3,4,5-Tetra-Substituted 1,4-Diazepin-2-one Solid-Phase Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10* (5), 691-699.
20. Iden, H. S.; Lubell, W. D., 1,4-Diazepinone and Pyrrolodiazepinone Syntheses via Homoallylic Ketones from Cascade Addition of Vinyl Grignard Reagent to  $\alpha$ -Aminoacyl- $\beta$ -amino Esters. *Org. Lett.* **2006**, *8* (16), 3425-3428.
21. Lama, T.; Del Valle, S. E.; Genest, N.; Lubell, W. D., Alcohols as Replacements of the Central Amide in  $\beta$ -Turns, Synthesis of Pro-Aib Hydroxyethylene Isostere and Analysis in Model  $\beta$ -Turn Peptides. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13* (1), 355-366.
22. Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D., One-Pot Synthesis of Homoallylic Ketones from the Addition of Vinyl Grignard Reagent to Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **2003**, *5* (25), 4887-4890.
23. Hansford, K. A.; Perez Guarin, S. A.; Skene, W. G.; Lubell, W. D., Bis(pyrrol-2-yl)arylenes from the Tandem Bidirectional Addition of Vinyl Grignard Reagent to Aryl Diesters. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (20), 7996-8000.
24. Jolicoeur, B.; Lubell, W. D., 4-Alkoxy- and 4-Amino-2,2'-bipyrrole Synthesis. *Org. Lett.* **2006**, *8* (26), 6107-6110.
25. Chanda, T.; Verma, R. K.; Singh, M. S., InCl<sub>3</sub>-Driven Regioselective Synthesis of Functionalized/Annulated Quinolines: Scope and Limitations. *Chem. Asian J.* **2012**, *7* (4), 778-787.
26. Patil, N. T.; Raut, V. S., Cooperative Catalysis with Metal and Secondary Amine: Synthesis of 2-Substituted Quinolines via Addition/Cycloisomerization Cascade. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (20), 6961-6964.
27. Li, H.; Wang, C.; Huang, H.; Xu, X.; Li, Y., Silver-catalyzed cascade reaction of o-aminoaryl compounds with alkynes: an aniline mediated synthesis of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (10), 1108-1111.
28. Jiang, B.; Si, Y.-G., Zn(II)-Mediated Alkynylation-Cyclization of o-Trifluoroacetyl Anilines: One-Pot Synthesis of 4-Trifluoromethyl-Substituted Quinoline Derivatives. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (26), 9449-9451.
29. Eswaran, S.; Adhikari, A. V.; Shetty, N. S., Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (11), 4637-4647.
30. Muruganantham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T., Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives. *Biol Pharm Bull* **2004**, *27* (10), 1683-1687.
31. Strekowski, L.; Mokrosz, J. L.; Honkan, V. A.; Czarny, A.; Cegła, M. T.; Wydra, R. L.; Patterson, S. E.; Schinazi, R. F., Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl or heteroaryl)quinolin-4-amines, a new class of anti-HIV-1 agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (5), 1739-1746.
32. LaMontagne, M. P.; Blumbergs, P.; Strube, R. E., Antimalarials. 14. 5-(Aryloxy)-4-methylprimaquine analogs. A highly effective series of blood and tissue schizonticidal agents. *J. Med. Chem.* **1982**, *25* (9), 1094-1097.

33. Li, H.; Wang, C.; Huang, H.; Xu, X.; Li, Y., Silver-catalyzed cascade reaction of o-aminoaryl compounds with alkynes: an aniline mediated synthesis of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (10), 1108-1111.
34. Keri, R. S.; Patil, S. A., Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomed. Pharmacother.* **2014**, *68* (8), 1161-1175.
35. Simoes, J. B.; de Fatima, A.; Sabino, A. A.; Almeida Barbosa, L. C.; Fernandes, S. A., Efficient synthesis of 2,4-disubstituted quinolines: calix[n]arene-catalyzed Povarov-hydrogen-transfer reaction cascade. *RSC Adv.* **2014**, *4* (36), 18612-18615.
36. Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N.; Rosenthal, P. J.; D'Alessandro, U., Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar. J.* **2011**, *10*, 144.
37. Hwang, J. Y.; Kawasuji, T.; Lowes, D. J.; Clark, J. A.; Connelly, M. C.; Zhu, F.; Guiguemde, W. A.; Sigal, M. S.; Wilson, E. B.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K., Synthesis and Evaluation of 7-Substituted 4-Aminoquinoline Analogues for Antimalarial Activity. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (20), 7084-7093.
38. Lilienkampf, A.; Mao, J.; Wan, B.; Wang, Y.; Franzblau, S. G.; Kozikowski, A. P., Structure–Activity Relationships for a Series of Quinoline-Based Compounds Active against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (7), 2109-2118.
39. Chen, Y.-W.; Chen, Y.-L.; Tseng, C.-H.; Liang, C.-C.; Yang, C.-N.; Yao, Y.-C.; Lu, P.-J.; Tzeng, C.-C., Discovery of 4-Anilino-furo[2,3-b]quinoline Derivatives as Selective and Orally Active Compounds against Non-Small-Cell Lung Cancers. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4446-4461.
40. Kravchenko, D. V.; Kuzovkova, Y. A.; Kysil, V. M.; Tkachenko, S. E.; Maliarchouk, S.; Okun, I. M.; Balakin, K. V.; Ivachtchenko, A. V., Synthesis and Structure–Activity Relationship of 4-Substituted 2-(2-Acetyloxyethyl)-8-(morpholine-4-sulfonyl)pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones as Potent Caspase-3 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (11), 3680-3683.
41. Milner, E.; Gardner, S.; Moon, J.; Grauer, K.; Auschwitz, J.; Bathurst, I.; Caridha, D.; Gerena, L.; Gettayacamin, M.; Johnson, J.; Kozar, M.; Lee, P.; Leed, S.; Li, Q.; McCalmont, W.; Melendez, V.; Roncal, N.; Sciotti, R.; Smith, B.; Sousa, J.; Tungtaeng, A.; Wipf, P.; Dow, G., Structure–Activity Relationships of 4-Position Diamine Quinoline Methanols as Intermittent Preventative Treatment (IPT) against Plasmodium falciparum. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (18), 6277-6285.
42. Sabatini, S.; Gosetto, F.; Manfroni, G.; Tabarrini, O.; Kaatz, G. W.; Patel, D.; Cecchetti, V., Evolution from a Natural Flavones Nucleus to Obtain 2-(4-Propoxyphenyl)quinoline Derivatives As Potent Inhibitors of the S. aureus NorA Efflux Pump. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (16), 5722-5736.
43. Höglund, I. P. J.; Silver, S.; Engström, M. T.; Salo, H.; Tauber, A.; Kyyrönen, H.-K.; Saarenketo, P.; Hoffrén, A.-M.; Kokko, K.; Pohjanoksa, K.; Sallinen, J.; Savola, J.-M.; Wurster, S.; Kallatsa, O. A., Structure–Activity Relationship of Quinoline Derivatives as Potent and Selective  $\alpha$ 2C-Adrenoceptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (21), 6351-6363.
44. Hoekstra, W. J.; Patel, H. S.; Liang, X.; Blanc, J.-B. E.; Heyer, D. O.; Willson, T. M.; Iannone, M. A.; Kadwell, S. H.; Miller, L. A.; Pearce, K. H.; Simmons, C. A.; Shearin, J., Discovery of Novel Quinoline-Based Estrogen Receptor Ligands Using Peptide Interaction Profiling. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (6), 2243-2247.
45. Huang, A.; Moretto, A.; Janz, K.; Lowe, M.; Bedard, P. W.; Tam, S.; Di, L.; Clerin, V.; Sushkova, N.; Tchernychev, B.; Tsao, D. H. H.; Keith, J. C.; Shaw, G. D.; Schaub, R. G.; Wang, Q.; Kaila, N., Discovery of 2-[1-(4-Chlorophenyl)cyclopropyl]-3-hydroxy-8-(trifluoromethyl)quinoline-

4-carboxylic Acid (PSI-421), a P-Selectin Inhibitor with Improved Pharmacokinetic Properties and Oral Efficacy in Models of Vascular Injury. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (16), 6003-6017.

46. Mikeska, L. A.; Haller, H. L.; Adams, E. Q., SYNTHESIS OF PHOTOSENSITIZING DYES (II), DICYANINE A.1. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42* (11), 2392-2394.

47. Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D., Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Adv.* **2014**, *4* (47), 24463-24476.

48. Lekhok, K. C.; Prajapati, D.; Boruah, R. C., Indium(III) Trifluoromethanesulfonate: An Efficient Reusable Catalyst for the Alkynylation-Cyclization of 2-Aminoaryl Ketones and Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines. *Synlett* **2008**, *2008* (05), 655-658.

49. Enholm, E. J.; Hastings, J. M.; Edwards, C., Hydrogen-Bonded Arrays Coupled by Cross-Metathesis. *Synlett* **2008**, *2008* (02), 203-206.

50. Mohammadpoor-Baltork, I.; Tangestaninejad, S.; Moghadam, M.; Mirkhani, V.; Anvar, S.; Mirjafari, A., Microwave-Promoted Alkynylation-Cyclization of 2-Aminoaryl Ketones: A Green Strategy for the Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines. *Synlett* **2010**, *2010* (20), 3104-3112.

51. Zolfigol, M. A.; Salehi, P.; Ghaderi, A.; Shiri, M.; Tanbakouchian, Z., An eco-friendly procedure for the synthesis of polysubstituted quinolines under aqueous media. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *259* (1), 253-258.

52. De, S. K.; Gibbs, R. A., A mild and efficient one-step synthesis of quinolines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (10), 1647-1649.

53. Hansford, K. A.; Zanzarova, V.; Doerr, A.; Lubell, W. D., Three-step solution-phase combinatorial access to 1,2-disubstituted and 1,2,5-trisubstituted pyrroles from carboxylic esters. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6* (6), 893-898.

54. Dörr, A.; Lubell, W. D., Synthesis of a new  $\pi$ -deficient phenylalanine derivative from a common 1,4-diketone intermediate and study of the influence of aromatic density on prolyl amide isomer population. *Pept. Sci.* **2007**, *88* (2), 290-299.

55. Enugala, R.; Nuvvula, S.; Kotra, V.; Varala, R.; Adapa, S. R., Green approach for the efficient synthesis of quinolines promoted by citric acid. *Heterocycles* **2008**, *75* (10), 2523-2533.

56. Arcadi, A.; Chiarini, M.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F., A new green approach to the Friedlaender synthesis of quinolines. *Synlett* **2003**, (2), 203-206.

# Chapitre 3 : Synthèse d'indoles substitués en position 3 par le procédé de Heumann

## 1. La chimie en flux continu

### 1.1 Généralités

La chimie en flux continu est utilisée dans tous les secteurs de la chimie. Les entreprises se tournent de plus en plus vers cette méthode de synthèse, qui assure une sécurité de manipulation élevée, une qualité accrue des produits obtenus et une rentabilité globale du processus.<sup>1-6</sup> Bien que cette technique ait été développée dès les années 1990<sup>2</sup>, les laboratoires de synthèse organique n'y ont vraiment porté intérêt qu'au cours des dix dernières années.<sup>3-6</sup> La chimie en flux continu diffère fondamentalement de la chimie traditionnelle, dite en « batch », car le ballon y est remplacé par des tuyaux, des pompes et des réacteurs. Un procédé en flux continu consiste à diriger des flux de divers réactifs vers un tuyau ou un microréacteur, où une réaction peut avoir lieu. Un flux de produit de la réaction est ensuite recueilli à la sortie.

La chimie en flux continu présente plusieurs avantages, comparée à la chimie en « batch ». Premièrement, ce système permet de réaliser certaines réactions nécessitant des conditions difficilement applicables en chimie fine traditionnelle. Par exemple, certaines réactions endothermiques ont besoin d'être menées à de hautes températures. Grâce au système de flux continu, il est possible de contrôler les transferts de chaleur et de réguler la pression afin de travailler au-dessus du point d'ébullition du solvant choisi.

De plus, la reproductibilité des réactions en flux continu est assurée par le contrôle des conditions réactionnelles, ainsi que par l'homogénéité de la réaction. En effet, les molécules sont dispersées dans de faibles volumes le long des tuyaux, permettant de les retrouver dans des conditions réactionnelles similaires tout au long du parcours réactionnel. Les paramètres, soit la température, l'agitation, la pression, sont définis avec précision, ce qui limite les variations d'une réaction à une autre, parfois constatées dans la chimie en « batch ».



Par ailleurs, le contrôle précis des transferts de chaleurs et l'utilisation de petits volumes réactionnels, indépendamment de la quantité de produit à synthétiser, en font un système bien plus sécuritaire que la chimie en ballon.

La fonctionnalité de ce système de chimie en flux continu repose sur l'association de plusieurs équipements permettant la bonne cohésion du montage.

### a) Équipement associé à la chimie en flux continu

Dans un système de chimie en flux continu, cinq modules sont à prendre en considération : l'injection, le mélange, la zone de réaction (le réacteur), le système de régulation de pression et la collection (Figure 3.1).

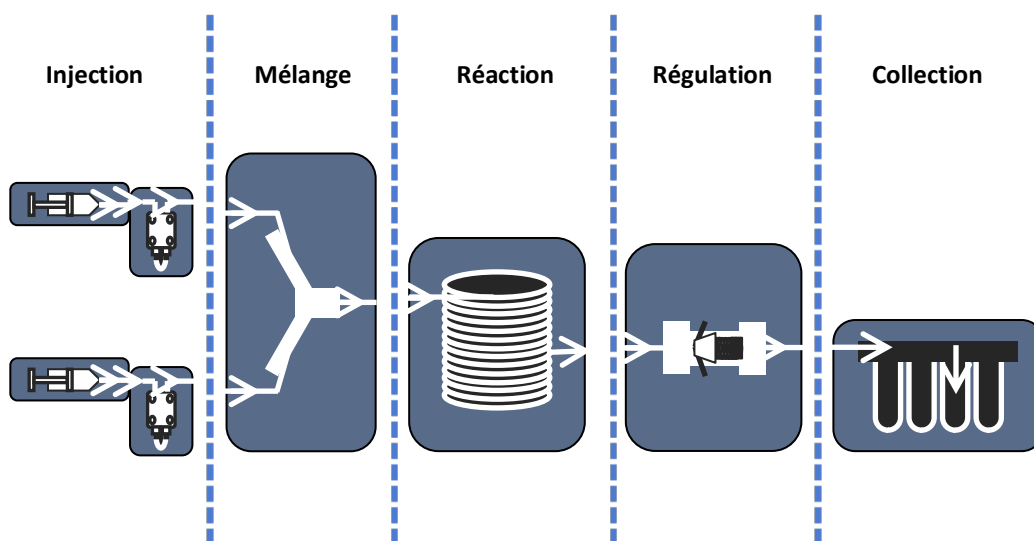


Figure 3.1 Système simplifié de flux continu

Il est possible d'ajouter des modules supplémentaires selon les besoins de la réaction. La chimie en flux continu peut ainsi s'adapter à différents procédés. Un exemple commun est l'ajout de systèmes de purification « en ligne ». <sup>7-9</sup> Pour la synthèse totale en flux continu de principes actifs (API, *Active Pharmaceuticals Ingredients*) complexes, par exemple, des modules de purification en ligne sont nécessaires entre chaque étape pour assurer la pureté du produit final.

Les techniques de purifications employées s'appuient sur les méthodes conventionnelles, telle que l'extraction liquide/liquide, qui en flux continu procède séparation par membranes. <sup>10</sup> Ici, le solvant d'extraction est injecté dans le système puis la solution biphasée résultante passe à travers le

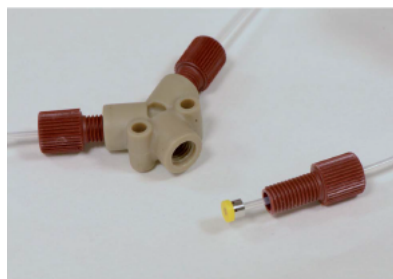
module d'extraction. Le module constitué d'une membrane hydrophobe laisse passer la phase organique et la sépare de la phase aqueuse. Les deux phases peuvent être récupérées séparément pour la suite du processus. Un autre procédé de séparation possible est l'utilisation de cartouches pré-remplies (ces cartouches sont généralement pré-remplies par de la résine, plusieurs options de résines sont disponibles selon les besoins).<sup>11</sup> Positionnées de façon stratégiques le long du courant de flux continu, elles permettent d'enlever les sous-produits, les impuretés ou l'excès de réactifs.

Le premier module d'un système en flux continu est le système d'injection, constitué d'une boucle d'injection et d'une pompe que l'on retrouve généralement sur les chromatographes liquide à haute pression (HPLC). Dans le cas d'une synthèse organique, les réactifs de départ sont mis en solution, sous agitation, puis injectés dans la boucle d'injection via une seringue. Une boucle d'injection est un « tuyau » en Téflon très fin (environ 6 mm de diamètre). En modifiant la longueur de ce « tuyau », le volume de la boucle d'injection peut facilement être adapté à l'échelle de la réaction. Une « pompe à piston » permet ensuite d'induire un courant fluide dans une direction donnée. D'autres systèmes de pompes existent en fonction des conditions de temps, de température et de pression, tel que le « pousse-seringue ».

Le « pousse-seringue » consiste en un chariot qui est poussé mécaniquement contre le piston d'une seringue, permettant alors l'injection des réactifs dans le système. Il existe également des modèles automatisés sur lesquels le débit est programmé en fonction du diamètre et du volume de la seringue. Ces modèles ont l'avantage d'être simples d'utilisation et peu dispendieux, de ce fait, ils sont souvent utilisés pour initier les étudiants à la chimie en flux continu dans les laboratoires d'enseignement.<sup>12</sup> En revanche, ce type de pompe est réservé aux procédés lents et à basse pression.

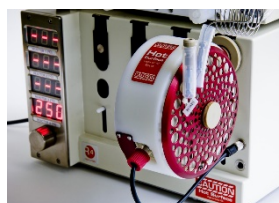
Enfin, le dernier élément de ce module est la valve à 6 voies. Elle est utile lors de procédés automatisés pour diriger les réactifs vers le réacteur au moment opportun.

Le second module correspond à la zone de mélange. Elle n'est pas indispensable pour chaque concept réactionnel. Il est en effet possible d'ajouter un mélangeur afin d'améliorer le contact entre les réactifs<sup>13</sup> (Figure 3.2).



**Figure 3.2 Photographie d'un mélangeur en Y**

La zone de réaction, comme son nom l'indique, est l'endroit où a lieu la réaction. Le ballon réactionnel est ainsi remplacé par une bobine de tuyaux en Téflon ou en acier inoxydable, des microréacteurs, ou encore des cartouches (Figure 3.3).



Réacteurs "bobine" en Téflon et acier inoxydable



Réacteurs de type  
cartouche



Microréacteur

**Figure 3.3 Photographies des différents types de réacteurs**

Le type de réacteur dépend de la réaction. Dans le cadre de ce projet, des réacteurs « bobines » en Téflon et en acier inoxydable, ont été utilisés. Le choix du matériau composant ce dernier dépend de la température à laquelle est effectuée la réaction. Les réacteurs en Téflon supportent des températures allant jusqu'à 150°C, alors que les réacteurs en acier inoxydable permettent d'atteindre 250°C.

Le temps passé par chaque molécule au sein du réacteur est appelé temps de résidence. Dicté par le débit réactionnel et le volume du réacteur, le temps de résidence peut être optimisé en modifiant ces mêmes paramètres.

Le quatrième module est la zone de régulation de pression. Grâce à cette zone, les réactions peuvent être conduites à des températures plus élevée que le point d'ébullition du solvant choisi, sans risque de surpression. Le régulateur de pression (Figure 3.4) permet alors le retour des molécules gazeuses à l'état liquide en imposant au système une pression fixe.



**Figure 3.4 Photographie d'un régulateur de pression**

Enfin, le produit final est récupéré soit entièrement dans un contenant de collection, soit par fraction via un collecteur de fractions automatisé.



**Figure 3.5 Photographie d'un collecteur de fractions automatisé de la marque Vapurtech®**

#### b) Comparaison de la chimie en flux continu avec la chimie classique

Comme mentionné précédemment, ces dernières années, l'emploi de la chimie en flux, dans le domaine académique et dans le domaine industriel, s'est considérablement répandu car elle permet un contrôle ainsi qu'un suivi précis des paramètres de réaction. Les temps réactionnels peuvent être nettement réduits, tout en obtenant de meilleurs rendements et une meilleure sélectivité. De plus, les manipulations à risques peuvent être mieux gérées. Enfin, l'automatisation

possible des procédés réactionnels et l'ajout de modules permettant une caractérisation des produits formés en temps réel en font un outil efficace pour les chimistes. Quelques exemples seront présentés ci-dessous afin de mettre en évidence les divers avantages qu'offre la chimie en flux continu.

- *Un contrôle précis des paramètres réactionnels*

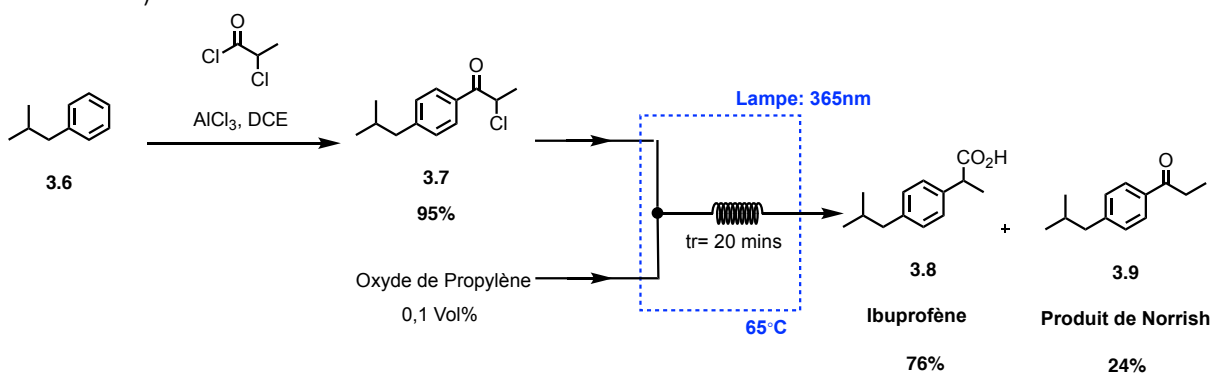
La chimie en flux continu permet un contrôle et un suivi précis des paramètres de réaction. Cette technique permet de s'adapter à différents types de réaction. Tout d'abord, la température et la pression sont efficacement contrôlées en chimie en flux continu. La conception de ce procédé favorise un bon transfert de chaleur et surtout de plus faibles variations de température sur l'ensemble du système, par rapport à la chimie en ballon. De plus, comme mentionné plus haut, le module de régulation de pression permet d'accéder, en toute sécurité, à des conditions de pression extrêmes, comparées à la chimie en « *batch* ». Tout solvant peut donc être porté à une température plus élevée que son point d'ébullition, voire au-delà de son point critique.<sup>14</sup> Il est, en conséquence, possible d'abaisser le niveau des barrières énergétiques et améliorer la cinétique de certains procédés (loi d'Arrhénius<sup>15</sup>), sans être limité par l'utilisation des solvants polaires, peu volatiles et souvent peu soucieux de l'environnement (DMF, *N*-méthyl-2-pyrrolidone...).

D'autre part, dans le cas de réactions très rapides, appelées « Flash Chemistry » ou chimie éclair, le temps de réaction est de l'ordre de la seconde ou encore de la milliseconde. Par conséquent, il est très difficile de les réaliser et d'assurer leur suivi en chimie « *batch* ». <sup>16</sup> L'emploi de la chimie en flux continu, plus particulièrement de microréacteurs, permet de contrôler la vitesse de mélange afin de l'adapter à celle de la réaction, en la réduisant à l'ordre de la milliseconde. La vitesse de mélange étant accélérée, le contact entre les réactifs est amélioré et, par conséquent, limite le risque de réactions secondaires.

D'autres types de réaction peuvent également profiter des avantages de la chimie en flux continu : les réactions photochimiques. La photochimie consiste en l'activation de molécules par la lumière. En chimie en « *batch* », il est difficile de contrôler l'exposition à la lumière sur l'ensemble du milieu réactionnel. Une verrerie spécifique et dispendieuse est requise, ce qui peut parfois devenir problématique, notamment à grande échelle. Dans un ballon, le flux de photons n'est efficace que

sur une faible surface (quelques mm<sup>2</sup>).<sup>17</sup> La conception des microréacteurs permet un rapport surface/volume important et donc une irradiation homogène et efficace sur toute la surface du réacteur. Le temps d'exposition à la lumière peut être défini précisément grâce au contrôle du débit. De même, les systèmes de microréacteurs peuvent être installés en série et faciliter l'accès à des procédés à plus grande échelle.<sup>18</sup>

Par exemple, le groupe du professeur Baumann<sup>19</sup> a achevé la synthèse de l'ibuprofène **3.8** via un réarrangement photochimique de Favorskii, en deux étapes, à partir de l'isobutylbenzène **3.6** (Schéma 3.1).



**Schéma 3.1** Acylation de Friedel-Crafts sur l'isobutyle de benzène suivie d'un réarrangement de Favorskii

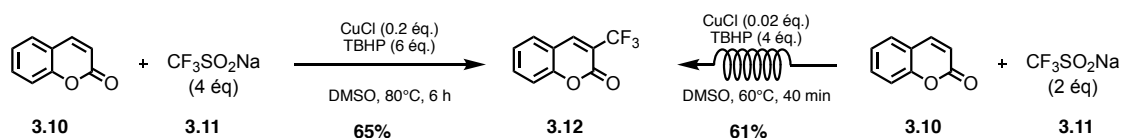
L'intermédiaire **3.7** est formé par une acylation de Friedel-Crafts du chlorure de chloropropionyle sur l'isobutyle de benzène **3.6**. L'intermédiaire chloré et l'oxyde de propylène sont conduits au réacteur, irradiés par une lampe de 365 nm de longueur d'onde et aboutissent après 20 minutes de temps de résidence à l'obtention de l'ibuprofène **3.8** avec 76% de rendement. Un sous-produit est également formé : le produit de Norrish **3.9** (24% de rendement).

L'Université de Montréal développe également des procédés de photochimie en flux continu. Par exemple, le groupe du Pr. Collins a développé un protocole pour une expérience effectuée dans les laboratoires d'enseignement,<sup>12</sup> afin d'introduire nos bacheliers aux concepts de chimie verte, photochimie et de chimie en flux continu. Dans cet article, une alkylation de thiols par irradiation dans le domaine du visible y est décrite.

- Réduction des temps de réaction

La chimie en flux continu ne modifie pas la cinétique d'une réaction chimique mais peut permettre de diminuer les temps de réactions. L'optimisation du mélange améliore la conversion et la sélectivité de la réaction.<sup>1</sup> La littérature présente quelques exemples où la chimie en flux continu a permis d'atteindre un taux de conversion similaire à la chimie en « batch », en un temps de réaction plus court.

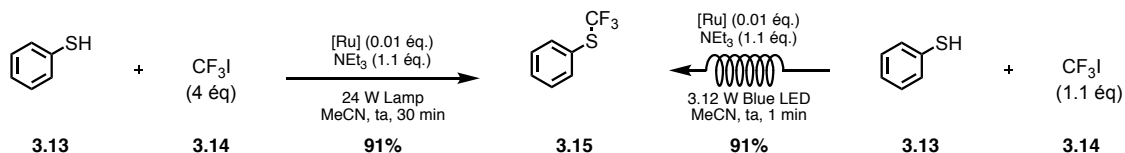
Par exemple, l'équipe du Pr Buchwald a reporté l'emploi du réactif de Langlois **3.11**, source moins dispendieuse de trifluorométhane, pour la trifluorométhylation de dérivés de coumarines<sup>20</sup> (Schéma 3.2).



**Schéma 3.2 Comparaison des temps de réaction entre la chimie « batch » et la chimie en flux continu pour la trifluorométhylation de la coumarine.**

En chimie « batch », le procédé nécessite quatre équivalents de trifluorométhanesulfonate de sodium **3.11**. Le maximum de rendement (65%) est atteint après six heures de réaction. En contrepartie, en flux continu, des rendements similaires sont observés en seulement 40 minutes, tout en réduisant la quantité de réactifs de départ, ainsi qu'en diminuant la température.

De même, Straathof *et al.* ont démontré qu'il était possible de diminuer le temps de la réaction de trifluorométhylation des thiols<sup>21</sup> (Schéma 3.3).



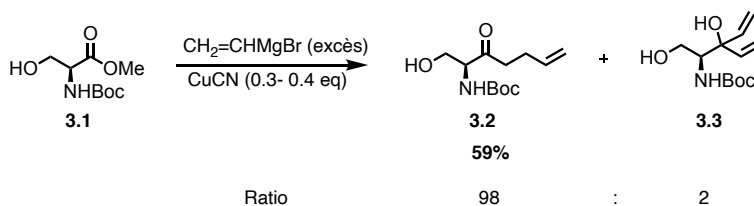
**Schéma 3.3 Comparaison des temps de réaction entre la chimie « batch » et la chimie en flux continu pour la trifluorométhylation du thiophénol**

En effet, en présence d'iodure de trifluorométhane et d'un photocatalyseur de ruthénium, le phényl(trifluorométhyl)sulfane **3.15** est formé à partir du thiophénol **3.13**, en une minute en flux

continu, avec un rendement de 91%. En chimie « batch », les mêmes résultats sont obtenus en 30 minutes et en utilisant un plus grand excès d'iodure de trifluorométhane.

- *Amélioration du rendement et de la sélectivité*

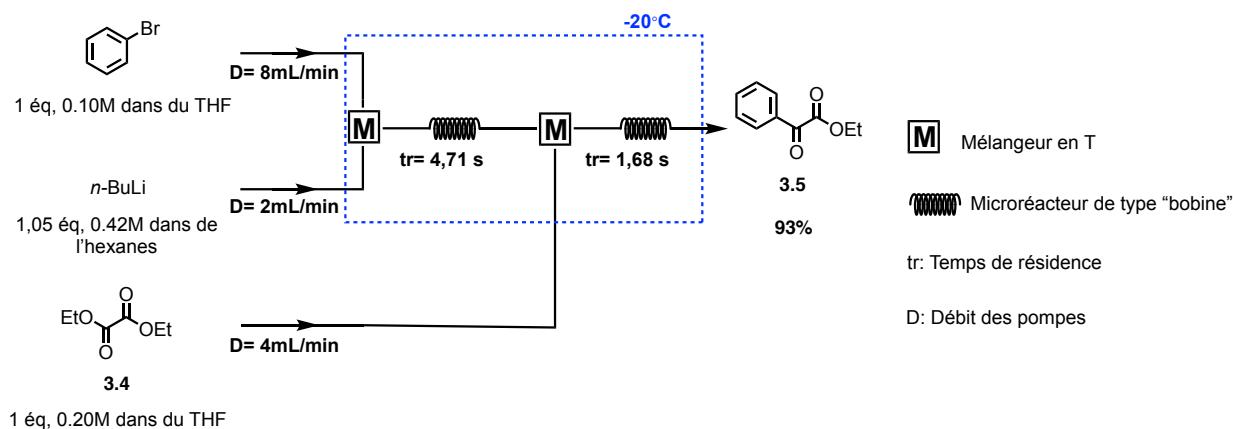
L'utilité de la chimie en flux continu a également été illustrée de nombreuses fois par nos pairs, afin de limiter les réactions secondaires pouvant avoir lieu.<sup>22-27</sup> Cela permet d'obtenir de meilleurs rendements en augmentant la sélectivité des réactions. Un exemple, vu précédemment (Chapitre 1.5), est l'addition de bromure de vinyle de magnésium sur l'ester de méthyle dérivé de la sérine **3.1**, menant à la cétone  $\gamma, \delta$  insaturée correspondante **3.2** ainsi qu'à la formation du produit de double addition **3.3** (Schéma 3.4).<sup>28</sup>



**Schéma 3.4** Addition en cascade catalysée au cuivre sur l'ester de méthyle de la N-(Boc)sérine

En effet, lors de l'addition d'un réactif de Grignard sur un ester, la cétone formée est plus réactive que l'ester de départ, ce qui rend la monoaddition impossible en chimie en « batch ». Le groupe du professeur Yoshida a remédié à ce problème grâce à la chimie en flux continu (Schéma 3.5).<sup>29</sup> Ils ont réussi à synthétiser sélectivement des  $\alpha$ -cétoesters, dans des microréacteurs de flux continu, par addition d'organolithiens substitués sur du dioxalate de diéthyle.



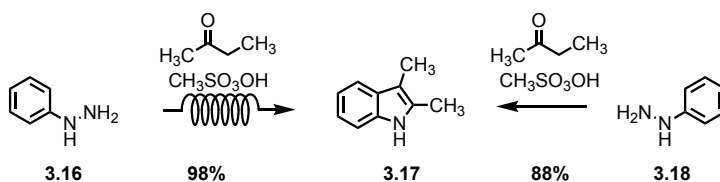


**Schéma 3.5 Monoaddition d'un phényllithien sur l'oxalate de diéthyle en chimie en flux continu**

Dans cet exemple, le phényllithien est généré par un échange halogène- métal entre le bromure de benzène et du butyllithium, à  $-20^{\circ}\text{C}$ , au niveau du premier réacteur. Puis ce dernier sera additionné sur l'oxalate de diéthyle **3.4**, toujours à  $-20^{\circ}\text{C}$ , dans le second réacteur, pour donner le produit de monoaddition avec 93% de rendement. À la même température, la réaction en « batch » équivalente ne donne que 55% de rendement. L'utilisation des débits plus bas, autrement dit, des temps de résidence plus longs, conduisent à l'obtention des taux de conversions plus faibles.<sup>29</sup>

De plus, la chimie en flux continu promet un meilleur mélange des réactifs et un meilleur transfert de chaleur<sup>1</sup>, ces deux avantages justifiant l'obtention de meilleurs rendements et de moins de sous-produits.<sup>24</sup>

Par exemple, quelques protocoles ont été rapportés pour la synthèse d'indoles en flux continu.<sup>30-36</sup> Les deux principales méthodes de synthèse d'indoles décrites sont la réaction de Fischer<sup>9, 30-34</sup> et la réaction de Hemetsberger-Knittel.<sup>36</sup> La chimie en flux continu a permis dans ces exemples d'améliorer les rendements des réactions, tout en obtenant une meilleure sélectivité (Schémas 3.6 et 3.7).



**Schéma 3.6 Exemple de synthèse de Fischer en flux continu.**

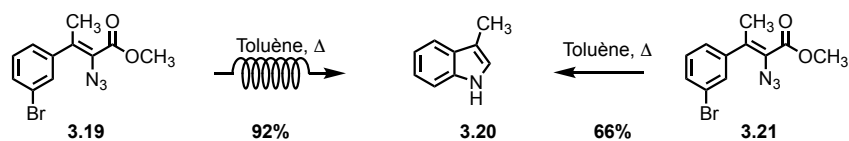


Schéma 3.7 Synthèse d'indoles substitués en position 3, par le procédé de Heumann, en chimie en flux continu

- Gestion des manipulations à risques :

La chimie en flux continu permet d'effectuer la recherche dans des conditions plus sécuritaires. Le système est fermé, il est donc possible d'injecter ou de générer des intermédiaires dangereux et de les faire réagir *in situ* très rapidement.<sup>3</sup> Par exemple, le groupe du Pr. Lebel a développé la synthèse de composés diazoïques en chimie en flux continu, qui servent d'intermédiaires dans des réactions d'estérifications.<sup>37-38</sup>

Ici, l'acide carboxylique **3.23** est à la fois le substrat et le réactif qui va permettre à la réaction de diazotisation d'avoir lieu (Schéma 3.8).

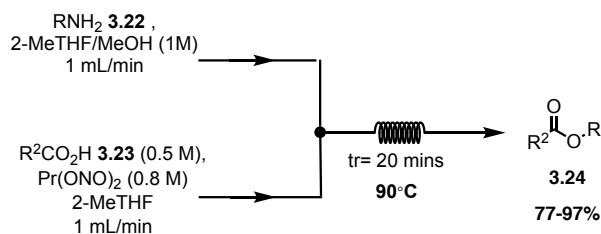


Schéma 3.8. Estérification d'acides carboxyliques par des amines en chimie en flux continu.

Une solution d'amine **3.22** dans un mélange 2-méthyltetrahydrofurane/méthanol est ajoutée à une solution de propyldinitrite et d'acide carboxylique **3.23** dans du 2-méthyltetrahydrofurane. Le temps de résidence est de 20 minutes à 90°C. L'intermédiaire diazoïque est donc formé *in situ* et réagit immédiatement avec le substrat. Ce procédé a permis la synthèse de quatre esters avec des rendements allant de 77 à 97%.<sup>37</sup> Le fait de faire réagir l'intermédiaire diazoïque *in situ*, dans un système fermé, évite sa manipulation à l'air libre. Ces composés sont connus pour être instables thermiquement et sensibles à la friction et au choc.<sup>39</sup> Leur mauvaise manipulation est responsable de nombreux incidents dans les laboratoires industriels ou académiques.<sup>40</sup>

- *Synthèses multi-étapes (automatisation) :*

La chimie en flux continu donne accès à une synthèse rapide de principes actifs. En effet, le développement d'outils d'analyse et de purification permet de réaliser des synthèses multi-étapes en un seul procédé continu.<sup>41</sup> Un des pionniers dans ce domaine est le Pr. Ley, en 2006, qui a réalisé, en flux continu, la synthèse en sept étapes de l'oxomaritidine.<sup>42</sup> Grâce à l'utilisation de réactifs sur support solides, il a été possible de former des produits purs à chaque étape. De nombreux exemples de réactions multi-étapes ont été décrits depuis, notamment pour la synthèse de cibles thérapeutiques.<sup>5, 43-45</sup> L'une des découvertes les plus impressionnantes dans ce domaine est l'élaboration de plateformes miniatures de synthèse de principes actifs par le Pr Jamison.<sup>46</sup> Grâce à des unités mobiles et aussi grandes qu'un réfrigérateur, il est possible de synthétiser, à la demande, différentes cibles thérapeutiques.<sup>41, 47</sup> L'automatisation des procédés permet alors à l'industrie de faire des économies d'espace, de produits chimiques et de main-d'œuvre.

## 1.2 Développement d'une voie de synthèse en chimie en flux continu d'indoles substitués en position 3

Comme mentionné dans le chapitre 1, le motif indolique est l'un des plus importants et récurrents en chimie organique, biologique ou même dans la nature. Dans le but d'élaborer une nouvelle méthode de synthèse simple menant à des indoles hautement substitués, nous avons optimisé le procédé de chimie en « batch » pour la synthèse en cinq étapes du 1-carboxylate de *tert*-butyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole **3.29** à partir de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **3.24** (Schéma 3.9).

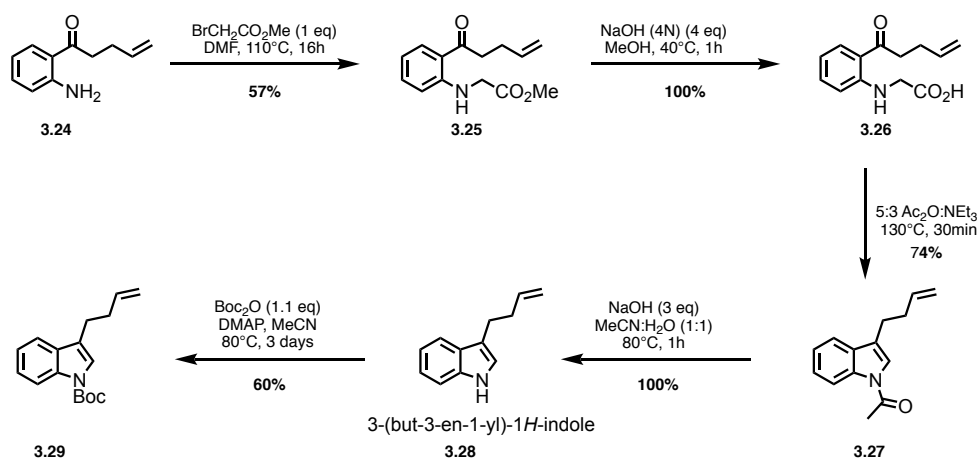
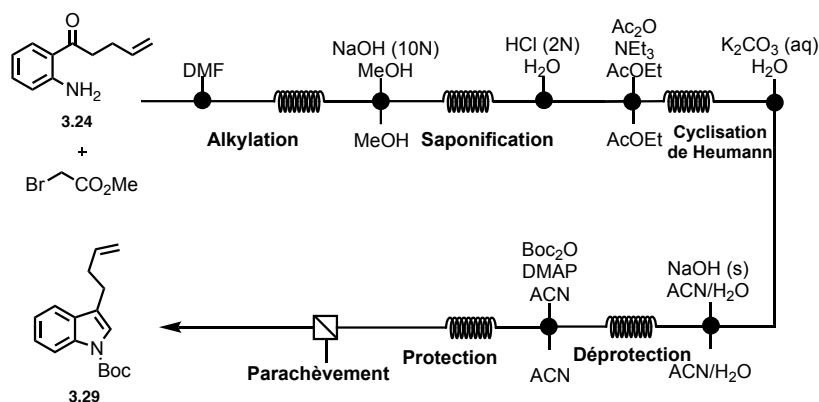


Schéma 3.9. Synthèse du 1-carboxylate de *tert*-butyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole **3.29** à partir de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **3.24** en chimie « batch »

Les détails d'optimisation de cette synthèse sont décrits dans le Chapitre 3.2. La 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **3.24** est alkylée par un équivalent de bromoacétate de méthyle dans du DMF à  $110^\circ\text{C}$  pendant 16 h. L'ester de glycine **3.25** est ainsi formé avec 57% de rendement après purification sur gel de silice. L'ester **3.25** est ensuite saponifié quantitativement en acide **3.26**, en 1 h, par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N dans du méthanol, à  $40^\circ\text{C}$ . Le solide **3.26** est traité par un mélange anhydride acétique/triéthylamine (5/3), à  $130^\circ\text{C}$ , pendant 30 minutes. Ensuite, la fonction acétamide est clivée en présence de trois équivalents d'hydroxyde de sodium en pastilles dans un mélange acétonitrile/eau. La protection de la fonction amine libre par un *tert*-butoxycarbone est très longue et donne un rendement modéré. En effet,

le 1-carboxylate de *tert*-butyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole **3.29** est synthétisé à partir du 3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indole **3.28** avec un rendement de 60%, après trois jours de réaction. Cette synthèse est modérément efficace, le rendement global sur les cinq étapes est de 25%. De plus elle requiert des temps de réactions longs et des étapes de purifications fastidieuses (les produits formés sont sensibles à la silice). Nous expliquons d'ailleurs au sein de l'article ci-dessous <sup>48</sup> que la première étape d'alkylation de la 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **3.24** par du bromoacétate de méthyle est un défi permanent en chimie fine traditionnelle.

Inspirés alors par les avantages qu'apportent la chimie en flux continu, ainsi que par les travaux des groupes des Pr Ley <sup>42</sup> et Pr Jamison <sup>46</sup>, nous nous sommes proposés d'optimiser une synthèse, en chimie en flux continu, d'indoles substitués en position 3 et protégés par un carbamate (Schéma 3.10). À partir des résultats obtenus en « batch » (Schéma 3.9), le montage suivant a donc été envisagé pour la synthèse « en flux continu » (Schéma 3.10).



**Schéma 3.10.** Synthèse « en ligne » du 1-carboxylate de *tert*-butyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole **3.29**

La 1-(2-aminophényl)pent-4-èn-1-one **3.24**, est alkylée en présence de bromoacétate de méthyle dans du DMF, l'ester formé in situ est alors directement saponifié par une solution 10N d'hydroxyde de sodium dans du méthanol. L'excès de base est ensuite hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'eau, puis cyclisé selon le procédé de Heumann en présence d'anhydride acétique et de triéthylamine dans de l'acétate d'éthyle. Après ajout d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de potassium qui sert à neutraliser l'excès d'anhydride acétique, la déprotection de la fonction acétamide est réalisée en présence d'hydroxyde de sodium dans un

mélange d'acétonitrile/eau. Enfin, le 1-carboxylate de *tert*-butyl 3-(but-3-èn-1-yl)-1H d'indole **3.29** est formé par protection de la fonction amine par un *tert*-butoxycarbonyle, après une étape de parachèvement. Cette dernière étape de protection est catalysée par la 4-diméthylaminopyridine (DMAP).

La première limitation de ce procédé est l'équipement. En effet, cette synthèse en cinq étapes nécessite cinq différents réacteurs soit environ deux ou trois appareils Vapourtech® et onze pompes externes soient six appareils Syrris® (modules de pompes à piston externes que l'on peut ajouter). Afin de simplifier ce procédé, seules les trois premières étapes, c'est-à-dire l'alkylation, la saponification et la cyclisation de Heumann, ont été adaptées en flux continu. Il sera ainsi possible d'optimiser la synthèse du 1-(3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indol-1-yl)éthan-1-one **3.27**. (Schéma 3.11).

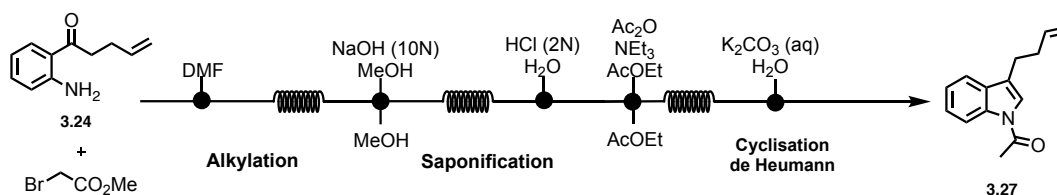
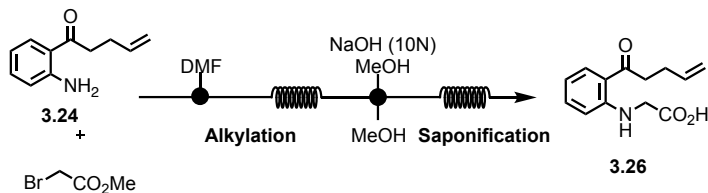


Schéma 3.11. Synthèse "en ligne" du 1-(3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indol-1-yl)éthan-1-one **3.27**

Une première voie de synthèse fut étudiée afin d'obtenir l'acide (2-(pent-4-énoyl)phényl)glycine **3.26** (Tableau 3.1).

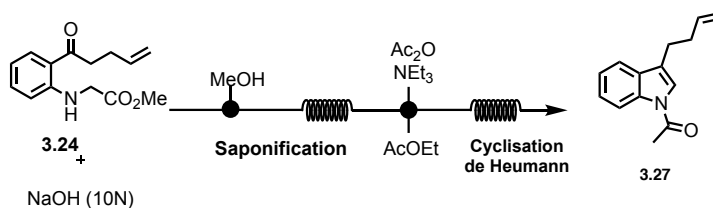
**Tableau 3.1 Optimisation des conditions de synthèse de l'acide (2-(pent-4-énoyl)phényl)glycine 3.26 "en ligne" à partir de l'aminocétone 3.24**



Entrée	Volume d'injection	Volume du réacteur	Conversion (%)
1	1 mL	10 mL	100
2	5 mL	10 mL	58
3	10 mL	10 mL	Pas de conversion

De nombreux montages ont été imaginés, conçus et testés (augmentation du nombre de réacteurs, changement de l'ordre d'addition des réactifs via l'emploi de plusieurs boucles d'injection). Ces différentes expériences ont permis de constater qu'un volume d'injection trop élevé, autrement dit une concentration en réactif trop faible, menait à une faible conversion.

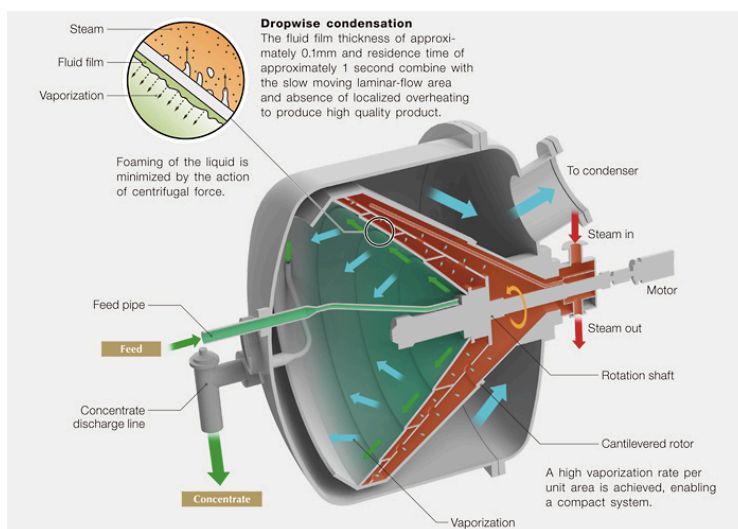
La synthèse de l'indole 3.27 à partir de l'ester de glycine 3.25, en ligne, a été réalisée en flux continu (Schéma 3.12), bien que l'indole pur n'ait pas été isolé, mais observé en RMN.



**Schéma 3.12. Tentative de synthèse "en ligne" de l'Indole 3.27**

Le deuxième défi rencontré dans la synthèse d'indoles substitués en position 3 via le procédé de Heumann en chimie en flux continu fut lié aux solvants utilisés, ainsi qu'au manque de solubilité des intermédiaires réactionnels.<sup>49</sup> Il s'agit, en effet, d'un défi récurrent en synthèse multi-étapes en chimie en flux continu. Les solvants doivent être compatibles d'une étape à l'autre, tout en permettant la solubilisation de chacun des composés formés.<sup>50</sup> Les grosses compagnies agroalimentaires et pétrochimiques emploient déjà de nouvelles techniques tels que des

évaporateurs coniques, pour éviter le manque de miscibilité ou les risques d'interférences entre les solvants lors des étapes contiguës. (Figure 3.6).<sup>51-52</sup>



**Figure 3.6 Représentation graphique d'un évaporateur conique EVAPOR<sup>®</sup> de la marque OKAWARA destinée à l'industrie agro-alimentaire et pharmaceutique (photographie issue du site internet de l'entreprise Okawara).**

Il n'y a que peu d'exemples de dispositifs de changement de solvants en synthèse organique.<sup>11, 50, 53-55</sup> Ces derniers sont principalement utilisés pour des débits lents et des solvants ayant un point d'ébullition assez bas. De plus, ils ne sont pas disponibles dans le commerce, il s'agit plus souvent de montages « artisanaux » qui dépendent de l'équipement disponible et de la créativité de l'équipe de recherche.<sup>50</sup> Par exemple, l'équipe du Pr Ley a développé un prototype d'évaporateur, compatible avec un système de chimie en flux continu (Figure 3.7).<sup>50</sup>

En s'inspirant des techniques d'ionisation par « electrospray », ils ont conçu un système qui permet l'évaporation des solvants par désolvatation sous flux d'azote. Les résultats sont excellents pour les solvants à bas point d'ébullition tels que l'éther diéthylique, l'acétone, le dichlorométhane. Toutefois, pour les solvants moins volatiles tel que le DMF, le système ne permet de se débarrasser que de 56% de la quantité injectée, et ce même en chauffant à 80°C.





**Figure 3.7** Représentation graphique du système d'évaporateur développé par le laboratoire du Pr Ley

Le troisième défi à surmonter dans cette méthode de synthèse est la formation d'intermédiaires solides. Dans le cas de la synthèse du 1-(3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indol-1-yl)éthan-1-one **3.27** (Schéma 3.12), la seconde étape de saponification mène à l'obtention d'un solide, **3.26**, qui bouche le système. La littérature propose quelques solutions.<sup>49</sup> Par exemple, une dilution du milieu a été envisagée<sup>56</sup>, mais l'une des conséquences a été une diminution du taux de conversion. De plus, l'utilisation de plus de solvants serait contre-productif du point de vue de l'impact environnemental. Certains groupes de recherche ont étudié des réactions dans des milieux plus volumineux<sup>57</sup>, mais cela a un effet sur le mélange, le transfert de chaleur et donc sur l'efficacité du procédé. Enfin, l'ajout d'équipements externes tels que les bains à ultra-sons peuvent être une solution à envisager pour la suite de ce projet.<sup>58-59</sup>

## 2. Article: « Heumann Indole Flow Chemistry Process »

La synthèse multi-étape contigüe du 1-(3-(but-3-èn-1-yl)-1H-indol-1-yl)éthan-1-one **3.27** ne fut pas concluante, cependant l'optimisation de chaque étape séparément en chimie en flux continu a permis la publication de mes travaux au sein du *Journal of Organic Chemistry*, sous la forme d'un article.<sup>48</sup>

La synthèse d'indoles via le procédé de Heumann a été améliorée grâce à la chimie en flux continu. Les indoles substitués en position 3 ont été préparés en trois étapes successives avec un meilleur rendement et un temps de réaction plus court par rapport à la chimie « batch ». De nouveaux indoles substitués en position 3 ont été synthétisés à partir des aminocétone et aminoesters correspondants, par une alkylation, sans base, du bromoacétate de méthyle dans du DMF, suivie d'une saponification et d'une cyclisation, en présence d'anhydride acétique et de triéthylamine.

**NOTE** : La structure du composé **4f** reste à ce jour incertaine, des analyses plus poussées seront effectuées ultérieurement.

# Heumann Indole Flow Chemistry Process

Cynthia Crifar, Fenja L. Dücker, Sacha Nguyen Thanh, Vanessa Kairouz and William D. Lubell\*

Department of Chemistry, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec H3C 3J7

[william.lubell@umontreal.ca](mailto:william.lubell@umontreal.ca)

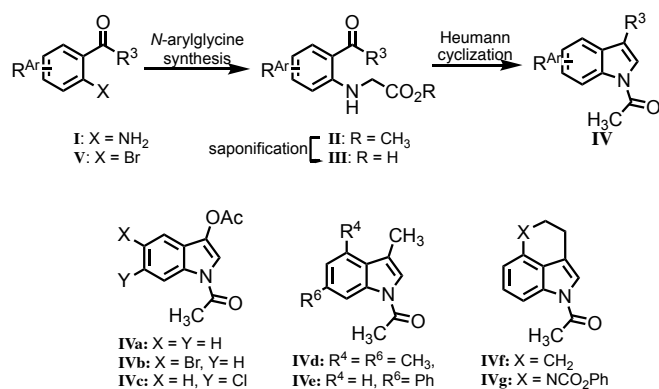
**ABSTRACT:** Continuous flow chemistry has improved efficiency in the Heumann indole process. 3-substituted indoles were prepared by three flow steps performed in succession in better overall yield and shorter reaction times relative to their batch counterparts. Novel 3-alkyl and 3-methoxyindoles were synthesized from their corresponding amino ketone and ester precursors by flow sequences featuring base-free alkylation with methyl bromoacetate in DMF, saponification, and cyclization with acetic anhydride and Et<sub>3</sub>N.

## INTRODUCTION

Indole is ubiquitous among heterocycle ring systems in natural products, agrochemicals, medicines, dyes and materials.<sup>60</sup> Indoles are frequently used as pharmaceuticals components, and found in anti-inflammatory, antihypertensive, anti-tumor, anti-HIV, and antimigraine agents.<sup>61-62</sup> Intense worldwide use of indoles, particularly 3-substituted derivatives (e.g. tryptophan), dictates need for effective synthetic methods.

Strategies for indole synthesis are usually categorized according to the aromatic precursors.<sup>63-64</sup> For example, the Fischer protocol employs aryl hydrazine derivatives and is a mainstay for indole synthesis in spite of issues of regiocontrol<sup>65-66</sup>, which have been addressed by alternative methods which use *o*-iodo aniline<sup>67-68</sup> and *o*-nitrotoluene precursors.<sup>69</sup> The spectrum of indole products impels continued search for safe cost-effective methods employing alternative starting materials and mild conditions with minimal waste.<sup>60, 70-72</sup>

Lessons in the challenges of indole derivatives synthesis are epitomized in research towards an industrial process to make the important dyestuff, indigo. In spite the harsh conditions of heating *N*-phenylglycine and sodium amide at ca. 200°C<sup>73</sup>, the Heumann-Pfleger process supplanted a relatively milder reaction sequence from anthranilic acid and remains viable today. The discarded process, the so-called Heumann indole process consisted of heating *N*-(2-carboxyphenyl)glycine **III** with acetic anhydride and sodium acetate to provide indoxyl after work-up and hydrolysis of acetate **IV** ( $R^{Ar} = H$ ,  $R^3 = OAc$ ).<sup>74-75</sup> Nearly forgotten, due likely in part to challenges in preparing *N*-arylglycine precursors (e.g., **II** and **III**), the Heumann indole process has been occasionally used to prepare substituted indoles (e.g., **IVa-g**) with regiocontrol (Figure 3.8).<sup>63, 76-81</sup>



**Figure 3.8 Heumann indole process general reaction sequence and representative products**

For example, employing 2-acyl arylglycines **III**, indoles with 2-, 4-, and 6- position substituents were synthesized in 50-78% yields.<sup>63, 79, 82</sup>

In our research oriented on homologues of tryptophan<sup>83-84</sup>, 3-(but-3'-enyl)indole (**5a**) was considered as a versatile precursor from which different analogs could be obtained from olefin diversification chemistry. Substituted 3-(but-3'-enyl)indoles have been used in carbazole synthesis, and prepared by conjugate additions of indole onto vinyl ketones and subsequent Wittig reaction with methyl triphenylphosphonium bromide.<sup>85</sup> The parent 3-(but-3'-enyl)indole has also been obtained from indole precursors. For example, treatment of indole with methyl magnesium chloride and 4-bromotoluene in benzene gave **5a** in 41% yield.<sup>86</sup> Moreover, indole-3-carbaldehyde reacted in an indium-mediated allylation with allyl bromide in the presence of Hantzsch's ester to

provide **5a** in 77% yield.<sup>87</sup> Notably, 3-(but-3'-enyl)indole has been employed as substrate in cross-metathesis chemistry<sup>88</sup>, as well as starting material for the synthesis of 3-substituted indole fluoroalkanes<sup>89</sup>, pyrroloindolines<sup>90</sup>, a pentacyclic strychnos alkaloid skeleton<sup>91</sup>, and hexahydrocarbazole alanine.<sup>86</sup> To the best of our knowledge, 3-(but-3'-enyl)indole has however never been synthesized from an aromatic precursor. Previously, 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one (**1a**, R<sup>Ar</sup>= H, R<sup>3</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) has been prepared quantitatively from methyl anthranilate using a copper catalyzed cascade addition of vinyl Grignard reagent<sup>92</sup>, and used as an effective starting material for syntheses of pyrroles<sup>93</sup>, quinazolinones<sup>93</sup>, quinolines<sup>92</sup>, benzodia- and triazepinones<sup>94-96</sup>, and pyrrolobenzodi- and trizepinones.<sup>97</sup> The Heumann indole process from amino ketone **1a** was thus pursued to effectively prepare 3-(but-3'-enyl)indole (**5a**).

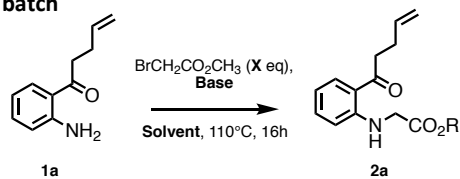
In exploring the Heumann indole process to make 1-acetyl-3-(but-3'-enyl)indole (**4a**), the use of flow chemistry was found to give significant enhancements in reaction rates and yields relative to the corresponding batch processes. Continuous flow chemistry is known to improve specific synthetic processes through controlled reagent mixing, enabling safer and more reliable scale-up<sup>1</sup>. Moreover, effective Fischer and Hemetsberger-Knittel syntheses have been adapted to flow processes to give convenient access to certain indoles products.<sup>30-35, 88, 98</sup> In the flow Heumann indole process, the yields of aniline alkylation and Heumann cyclization steps, both were significantly augmented compared to the batch counterparts likely due to better substrate mixing. Examining the flow method on a set of other substrates, certain 3-substituted indoles as well as 3-methoxyindole were effectively synthesized.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the Heumann indole process<sup>75</sup>, the construction of the arylglycine component has been a traditional challenge, often plagued by low yields, and pursued using various protocols: e.g., alkylation of anthranilate with haloacetates<sup>82</sup>, reductive amination with ethylglyoxalate<sup>78</sup>, copper-catalyzed cross-couplings of halobenzoates (e.g., **V**) with glycine derivatives<sup>77, 99</sup>, as well as ipso-displacement of fluorobenzonitrile with glycines<sup>100</sup>. In our hands, attempts at *N*-alkylation of aniline **1a** using bromoacetic acid caused product degradation as detected by thin-layer chromatography. On the contrary, methyl bromoacetate reacted with **1a** at 110°C under various

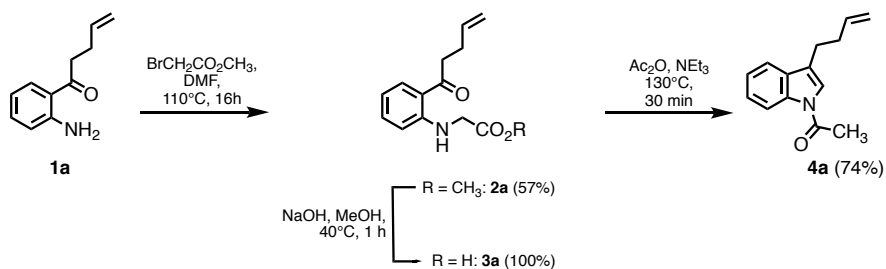
conditions (Tableau 3.2).<sup>63, 101</sup> In the presence of potassium carbonate in DMF, alkylation with methylbromoacetate (6 eq.) gave arylglycine **2a** in only 20% yield (entry 1).<sup>63</sup> In the absence of base, the reaction improved to 57% yield (entry 2), which was also obtained using stoichiometric amounts of alkyl halide (entry 3). Alternative solvents, (MeCN and MePh) were less effective (entries 4 and 5), and use of Hünig's base gave no improvement in yield (entry 6).

**Tableau 3.2 Alkylation of aniline 1a in batch**



Entry	Solvent	Base	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me (eq)	Yield (%)
1	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	20
2	DMF	None	6	57
3	DMF	None	1.1	57
4	Acetonitrile	None	1.1	no rxn
5	Toluene	None	1.1	37
6	DMF	DIPEA	1.1	56

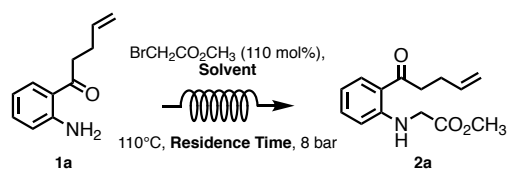
Saponification gave quantitatively arylglycine **3a** from heating N-arylglucinate **2a** in 4n NaOH at 40°C for 1 h (Scheme 3.13). The Heumann cyclization performed best in batch using acetic anhydride (100 eq.) and triethylamine at 130°C for 30 min to afford indoles **4a** in 74% yield<sup>63</sup>. Increasing the amount of acetic anhydride in the batch cyclization process from 1 to 10 to 100 equivalents improved the yield from 33 to 41 to 74%.



**Scheme 3.13. Batch synthesis of *N*-acetyl-3-(but-3-enyl)indole **4a****

The synthesis of 1-acetyl-3-(but-3-enyl)indole **4a** from aniline **1a** gave 42% over all yield using a route featuring three batch reactions: amine alkylation with methyl bromoacetate, saponification and annulation (Schéma 3.12). In batch, the alkylation and cyclization steps gave moderate yields, and required relatively long reaction times, high temperature and purification of the reaction mixture using column chromatography. To overcome these obstacles, we reasoned that efficient heat transfer and rapid mixing in a continuous flow microreactor may enable shorter residence times to improve product purity and yields.

Initially, the alkylation of aniline **1a** was examined by adopting the batch conditions. Aniline **1a** and methyl bromoacetate were safely mixed in DMF at room temperature, introduced into a Vapourtec<sup>®</sup> system through an injection loop and flowed through and heated in a perfluoroalkoxy alkane (PFA, 110<sup>°</sup>C) reactor equipped with a back-pressure regulator. After 90 min, glycine **2a** was obtained quantitatively without chromatography (Tableau 3.3). Lower conversion was obtained using a shorter residence time. A longer residence time gave poorer yields of **2a** due in part to formation of dialkylated and degradation products. Poorer yields were also obtained in attempts to replace DMF with more environmentally benign solvents such as ethyl acetate and *tert*-butyl methyl ether (Tableau 3.3, entries 4 and 5).

**Tableau 3.3 Alkylation of aniline 1a in flow**

Entry	Solvent	Residence Time (min)	Temp.	Yield (%)
1	DMF	120	110	61
2	DMF	90	110	100
3	DMF	60	110	80
4	EtOAc	90	110	12
5	<i>t</i> -BuOMe	90	110	no rxn

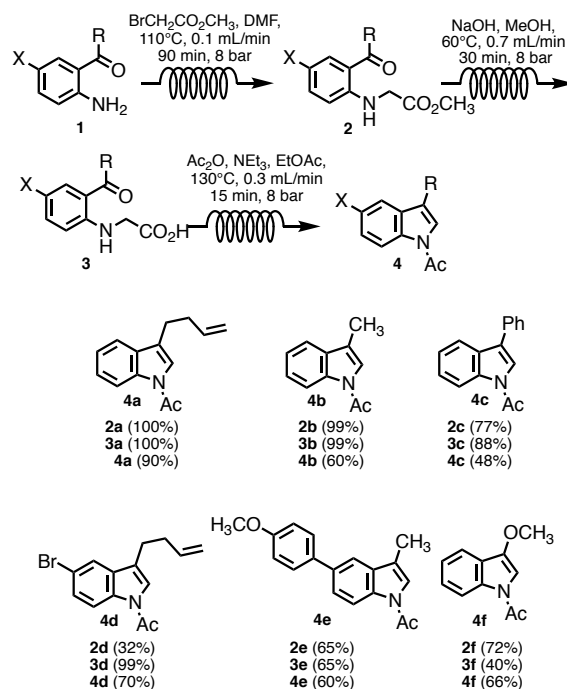
Saponification of ester **2a** was accomplished quantitatively using both the batch and flow conditions; however, the latter were more expedient, N-arylglycinate **2a** was dissolved in methanol and treated with sodium Hydroxide (10 N) at rt, introduced into the injection loop and heated in the PFA reactor at 60°C for a residence time of 15 min. Acid **3a** was quantitatively afforded as a white solid by quenching the excess of NaOH with 2N HCL (4.1 eq.) followed by extraction into DCM, and evaporation of the volatiles under vacuum (Schéma 3.14).

The Heumann cyclization was performed in flow by passing the reaction mixture through a 5-mL stainless-steel reactor. The relatively viscous acetic anhydride was diluted with ethyl acetate to avoid reactor clogging. Indole **4a** was obtained in 90% yield by reacting N-arylglycine **3a** with excess acetic anhydride and triethylamine in ethyl acetate for 15 min at 130°C in the stainless-steel reactor with methanol. Compared to the batch reaction sequence, the three flow-step synthesis of indole **4a** was achieved in shorter reaction times with more than twofold improvement in overall yield.

The best flow conditions for the Heumann indole flow chemistry process to synthesize 3-(but-3'-enyl)indole **4a** were subsequently examined on the corresponding *o*-aminophenyl methyl



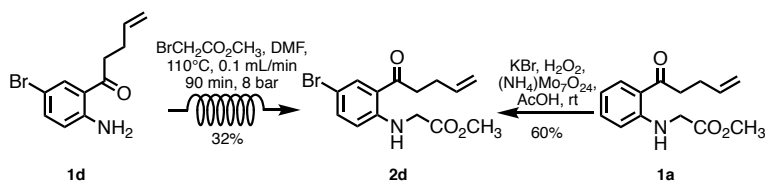
and phenyl ketones **1b** and **1c**, and provided the corresponding 3-methyl and 3-phenyl indoles **4b** and **4c** in 59% and 33% overall yields (Scheme 3.14, isolated individual yields are shown for glycinate **2** and **3**, and indole **4**).



**Scheme 3.14. Heumann indole flow chemistry process**

The influence of aromatic ring substituents in the flow protocol for Heumann indole synthesis was examined using 1-[2-amino-5-bromophenyl]pent-4-en-1-one **1d** and methyl 2-amino-5-(*p*-methoxyphenyl)phenyl ketone **1e**. The latter was synthesized from 1-(2-amino-5-bromophenyl)ethan-1-one in 62% yield by Suzuki cross-coupling with methoxyphenylboronate using catalytic Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and sodium carbonate in 4:1 toluene/methanol at 120°C<sup>102</sup>.

Attempts to use continuous flow chemistry to alkylate 5-bromoaniline **1d** gave only 32% yield of bromophenylglycinate **2d**, likely due to diminished aniline nucleophilicity from the electron withdrawing bromide. Improved access to ester **2d** resulted on bromination of *N*-arylglycinate **2a** using potassium bromide (1 eq.), hydrogen peroxide (2 eq.) and ammonium molybdate tetrahydrate (0.01 eq.) which gave **2d** in 60% yield (Scheme 3.15).



**Scheme 3.15. Synthesis of 4-bromophenylglycinate 2d**

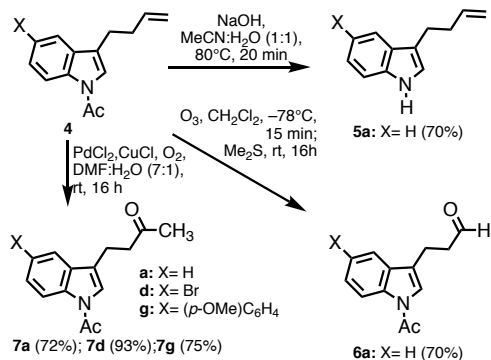
Saponification of bromophenylglycinate **2d** and Heumann cyclization under flow conditions gave 1-acetyl-5-bromo-3-(but-3-enyl)indole **4d** in 70% yield over two steps. Employing conditions optimized for the flow synthesis of **4a**, alkylation of aniline **1e** (65%), saponification of ester **2e** (65%) and Heumann cyclization of acid **3e** (60%) provided 3,5-disubstituted indole **4e**. Notably, Suzuki cross-coupling of 5-bromoindole **4d** with *p*-methoxyphenylboronate using the same conditions mentioned above gave *N*-acetyl 3-(but-3-en-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indole **4g** in 76% yield.

The flow process gave consistently better yields than the batch counterpart likely due to multiple factors. For example, the small dimensions of the flow reactor have been shown to enhance heat transfer and to accelerate mixing, diminishing diffusion times and variations in temperature, which may avoid side reactions encountered in batch chemistry.<sup>1</sup> A set of experiments were performed to analyze further the differences between the flow and batch processes in the alkylation and indole synthesis steps. The yields for the synthesis of glycinate **2b** and **2c** in batch and flow were respectively 70% and 63% vs 99% and 77%. The batch alkylation failed to go to completion after 16 h, such that chromatography was essential to obtain pure glycinate **2b**. Notably, batch mixing influenced the rate at which starting aniline **1b** was consumed, which varied from 70% to 90% to 99% after 1.5 h as the stirring speed changed from 0 to ca. 750 rpm to 1500 rpm. In the batch alkylation reaction to **2b**, a molecular ion corresponding to a dimer ( $m/z = 368$ ) was observed to increase in aliquots removed over time and analyzed by mass spectrometry<sup>103</sup>. After the batch reaction, glycinate **2b** was separated from decomposition products by elution on a medium-pressure liquid chromatography column using a gradient of 0-100% ethyl acetate in hexanes. Glycinate **2b** was shown however to be unstable to the purification conditions on silica gel by reinjection of pure sample, which was recovered in 60% yield. In the corresponding flow reaction, enhanced heat transfer and rapid mixing accelerate likely the alkylation reaction, such that after a shorter reaction time, pure sample was obtained after aqueous work-up without chromatography.

Although consumption of starting material was observed and pure indole **4** was isolated from the flow Heumann cyclization after aqueous work-up, the mass balance was not 100%. After the flow reaction and elution of indole **4b**, washing of the stainless-steel reactor using methanol acidified with 1% concentrated HCl eluded a colored impurity, which exhibited a molecular ion ( $m/z=392$ ) consistent with the bis-sodium salt of a dimer of the starting glycine **3b** in the mass spectrometric analysis.<sup>103</sup> Slow elution of this impurity may account for the high purity of the indole product. Notably, attempts failed to prepare indole **4b** by cyclization of glycinate **3b** in batch; instead, a colored residue was obtained likely due to the formation of similar by-products. In addition, attempts to perform the Heumann cyclization in batch failed to provide indoles **4c** and **4f**, but gave **4d** using a 1 h reaction time in 70% yield after chromatography.

3-Methoxyindole **4f** was synthesized by employing methyl anthranilate **1f** in the 3-step flow Heumann synthesis. Alkylation of **1f** was significantly more effective using flow compared to batch conditions (72% vs 6% yield). Saponification of glycinate **2f** gave selectively acid **3f**, which was difficult to isolate due to its aqueous solubility (40%). Although longer reaction times were necessary, Heumann cyclization of acid **3f** under the flow conditions gave 3-methoxyindole **4f** in 66% yield (vs 26% in batch, Scheme 3.5). 3-Alkoxy indoles have previously been pursued due to their wide range of biological activities; however, their synthesis has generally required multiple steps and expensive metal catalysis.<sup>104-106</sup> The ability to obtain 3-alkoxy indoles directly from the corresponding anthranilates enriches the utility of the flow Heumann chemistry.

In addition to arylation of indole bromide **4d**, the utility of 3-(but-3'-enyl)indoles **4a**, **4d** and **4g** was demonstrated by modification of the amine and olefin groups (Scheme 3.16). Liberation of the indole nitrogen by acetamide removal was achieved by flowing **4a** together with sodium hydroxide in acetonitrile for 20 min at 80°C to afford 3-(but-3'-enyl)indole **5a** in 70% yield; similar yield was obtained in batch in 1h. Olefin oxidation was examined to provide the corresponding aldehyde **6** and ketone **7**. Aldehyde **6a** was obtained quantitatively by treating olefin **4a** with ozone in DCM. Ketones **7** were respectively obtained in 72-93% yields by Wacker oxidation of indoles **4a**, **4d** and **4g** using palladium dichloride and copper chloride under 1 atm of oxygen in DCM/water. Applications of aldehyde **6a** and ketones **7** in syntheses of other 3-substituted indole products are under investigation and will be presented in due time.



**Schéma 3.16. Diversification of 3-(but-3-enyl)indoles 4**

Flow chemistry has enhanced the utility of the Heumann indole process. A set of 3-substituted indoles were synthesized by three successive flow steps in typically higher yields and shorter reaction times compared to the corresponding batch processes. Products were obtained in high purity without silica gel purification. Novel 3-alkyl and 3-methoxyindoles were prepared effectively for the first time. Considering the need for effective means to prepare substituted indoles and the potential to diversify groups such as the bromide and olefin of 3-(but-3-enyl)indole **4**, this novel flow method offers interesting utility for procuring this important class of heterocycle structures.

## Bibliographie du Chapitre 3

1. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11796-11893.
2. Merrifield, B., *Life During a Golden Age of Peptide Chemistry*. ACS: **1993**; 297.
3. Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J. K. E. T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V., Taming hazardous chemistry by continuous flow technology. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (18), 4892-4928.
4. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F., Deciding whether to go with the flow: evaluating the merits of flow reactors for synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7502-7519, S7502/1-S7502/3.
5. Britton, J.; Raston, C. L., Multi-step continuous-flow synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (5), 1250-1271.
6. Newman, S. G.; Jensen, K. F., The role of flow in green chemistry and engineering. *Green Chem.* **2013**, *15* (6), 1456-1472.
7. Oerkenyi, R.; Eles, J.; Faigl, F.; Vincze, P.; Prechl, A.; Szakacs, Z.; Koti, J.; Greiner, I., Continuous Synthesis and Purification by Coupling a Multistep Flow Reaction with Centrifugal Partition Chromatography. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (30), 8742-8745.
8. Russell, M. G.; Jamison, T. F., Seven-Step Continuous Flow Synthesis of Linezolid Without Intermediate Purification. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (23), 7678-7681.
9. Zhang, P.; Weeranoppanant, N.; Thomas, D. A.; Tahara, K.; Stelzer, T.; Russell, M. G.; O'Mahony, M.; Myerson, A. S.; Lin, H.; Kelly, L. P.; Jensen, K. F.; Jamison, T. F.; Dai, C.; Cui, Y.; Briggs, N.; Beingessner, R. L.; Adamo, A., Advanced continuous flow platform for on-demand pharmaceutical manufacturing. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24* (11), 2776-2784.
10. Wang, K.; Luo, G., Microflow extraction: A review of recent development. *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *169*, 18-33.
11. Hartman, R. L.; Naber, J. R.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F., Multistep Microchemical Synthesis Enabled by Microfluidic Distillation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (5), 899-903, S899/1-S899/15.
13. Bannock, J. H.; Krishnadasan, S. H.; Heeney, M.; de Mello, J. C., A gentle introduction to the noble art of flow chemistry. *Mater. Horiz.* **2014**, *1* (4), 373-378.
14. Adeyemi, A.; Bergman, J.; Brånalt, J.; Sävmarker, J.; Larhed, M., Continuous Flow Synthesis under High-Temperature/High-Pressure Conditions Using a Resistively Heated Flow Reactor. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (7), 947-955.
15. Arrhenius, S., To the theory of the chemical reaction rate. [machine translation]. *Z. physik. Ch.* **1899**, *28*, 317-335.
16. Yoshida, J.-i.; Takahashi, Y.; Nagaki, A., Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch. *Chem. Comm.* **2013**, *49* (85), 9896-9904.
17. Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noel, T., Photochemical transformations accelerated in continuous-flow reactors: Basic concepts and applications. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (34), 10562-10589.
18. Shvydkiv, O.; Gallagher, S.; Nolan, K.; Oelgemoller, M., From Conventional to Microphotochemistry: Photodecarboxylation Reactions Involving Phthalimides. *Org. Lett.* **2010**, *12* (22), 5170-5173.

19. Baumann, M.; Baxendale, I. R., Continuous photochemistry: the flow synthesis of ibuprofen via a photo-Favorskii rearrangement. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1* (2), 147-150.
20. Zhang, X.; Huang, P.; Li, Y.; Duan, C., A mild and fast continuous-flow trifluoromethylation of coumarins with the CF<sub>3</sub> radical derived from CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na and TBHP. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (44), 10917-10922.
21. Straathof, N. J. W.; Tegelbeckers, B. J. P.; Hessel, V.; Wang, X.; Noël, T., A mild and fast photocatalytic trifluoromethylation of thiols in batch and continuous-flow. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (12), 4768-4773.
22. Chigondo, F.; Zeelie, B.; Watts, P., Selective Direct Synthesis of Trialkoxysilanes in a Packed Bed Flow Tubular Reactor. *ACS Sus. Chem.Eng.* **2016**, *4* (11), 6237-6243.
23. Lee, H.-J.; Kim, H.; Yoshida, J.-i.; Kim, D.-P., Control of tandem isomerizations: flow-assisted reactions of o-lithiated aryl benzyl ethers. *Chem. Comm.* **2018**, *54* (5), 547-550.
24. Yoshida, J.; Nagaki, A.; Iwasaki, T.; Suga, S., Enhancement of Chemical Selectivity by Microreactors. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28* (3), 259-266.
25. Hu, X.; Zhu, N.; Fang, Z.; Guo, K., Continuous flow ring-opening polymerizations. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2* (1), 20-26.
26. Harsanyi, A.; Conte, A.; Pichon, L.; Rabion, A.; Grenier, S.; Sandford, G., One-Step Continuous Flow Synthesis of Antifungal WHO Essential Medicine Flucytosine Using Fluorine. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (2), 273-276.
27. Yu, E.; Mangunuru, H. P. R.; Telang, N. S.; Kong, C. J.; Verghese, J.; Gilliland Iii, S. E.; Ahmad, S.; Dominey, R. N.; Gupton, B. F., High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 583-592.
28. Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D., One-Pot Synthesis of Homoallylic Ketones from the Addition of Vinyl Grignard Reagent to Carboxylic Esters. *Org. Lett.* **2003**, *5* (25), 4887-4890.
29. Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J.-i., Reactions of organolithiums with dialkyl oxalates. A flow microreactor approach to synthesis of functionalized  $\alpha$ -keto esters. *Chem. Comm.* **2013**, *49* (31), 3242-3244.
30. Wahab, B.; Ellames, G.; Passey, S.; Watts, P., Synthesis of substituted indoles using continuous flow micro reactors. *Tetrahedron* **2010**, *66* (21), 3861-3865.
31. Tricotet, T.; O'Shea, D. F., Automated Generation and Reactions of 3-Hydroxymethylindoles in Continuous-Flow Microreactors. *Chem. Eur.* **2010**, *16* (22), 6678-6686.
32. Rueping, M.; Bootwicha, T.; Sugiono, E., Continuous-flow catalytic asymmetric hydrogenations: Reaction optimization using FTIR inline analysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 300-307.
33. Pagano, N.; Heil, M. L.; Cosford, N. D. P., Automated multistep continuous flow synthesis of 2-(1H-indol-3-yl)thiazole derivatives. *Synthesis* **2012**, *44* (16), 2537-2546.
34. Gutmann, B.; Gottsponer, M.; Elsner, P.; Cantillo, D.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O., On the Fischer Indole Synthesis of 7-Ethyltryptophol-Mechanistic and Process Intensification Studies under Continuous Flow Conditions. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (2), 294-302.
35. Shore, G.; Morin, S.; Mallik, D.; Organ, M. G., Pd PEPPSI-IPr-mediated reactions in metal-coated capillaries under MACOS: The synthesis of indoles by sequential aryl amination/Heck coupling. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14* (4), 1351-1356.

36. Ranasinghe, N.; Jones, G. B., Extending the versatility of the Hemetsberger–Knittel indole synthesis through microwave and flow chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (6), 1740-1742.
37. Audubert, C.; Gamboa Marin, O. J.; Lebel, H., Batch and Continuous-Flow One-Pot Processes using Amine Diazotization to Produce Silylated Diazo Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (22), 6294-6297.
38. Audubert, C.; Lebel, H., Mild Esterification of Carboxylic Acids via Continuous Flow Diazotization of Amines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (16), 4407-4410.
39. Sheng, M.; Frurip, D.; Gorman, D., Reactive Chemical Hazards of Diazonium Salts. *J. Loss Prev. Process Ind.* **2015**, *38*.
40. Urben, P., *Bretherick's handbook of reactive chemical hazards*. Elsevier: **2017**.
41. Bogdan, A. R.; Dombrowski, A. W., Emerging Trends in Flow Chemistry and Applications to the Pharmaceutical Industry. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (14), 6422-6468.
42. Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K., A flow process for the multi-step synthesis of the alkaloid natural product oxomaritidine: a new paradigm for molecular assembly. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2006**, (24), 2566-2568.
43. Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A., Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (1), 2-25.
44. Gerardy, R.; Emmanuel, N.; Toupay, T.; Kassin, V.-E.; Tshibalonza, N. N.; Schmitz, M.; Monbaliu, J.-C. M., Continuous Flow Organic Chemistry: Successes and Pitfalls at the Interface with Current Societal Challenges. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (20-21), 2301-2351.
45. Ziegler, R. E.; Desai, B. K.; Jee, J.-A.; Gupton, B. F.; Roper, T. D.; Jamison, T. F., 7-Step Flow Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (24), 7181-7185.
46. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J.-C. M.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P., On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science (Washington, DC, U. S.)* **2016**, *352* (6281), 61-67.
47. Dai, C.; Snead, D. R.; Zhang, P.; Jamison, T. F., Continuous-flow synthesis and purification of atropine with sequential in-line separations of structurally similar impurities. *J. Flow Chem.* **2015**, *5* (3), 133-138.
48. Crifar, C.; Ducker, F. L.; Nguyen Thanh, S.; Kairouz, V.; Lubell, W. D., Heumann Indole Flow Chemistry Process. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 10929-10937.
49. Akwi, F. M.; Watts, P., Continuous flow chemistry: where are we now? Recent applications, challenges and limitations. *Chem. Comm.* **2018**, *54* (99), 13894-13928.
50. Deadman, B. J.; Battilocchio, C.; Sliwinski, E.; Ley, S. V., A prototype device for evaporation in batch and flow chemical processes. *Green Chem.* **2013**, *15* (8), 2050-2055.
51. Chen, H.; Jebson, R. S.; Campanella, O. H., Determination of Heat Transfer Coefficients in Rotating Cone Evaporators: Part I. *Food Bioprod. Process.* **1997**, *75* (1), 17-22.
52. <http://www.okawara-mfg.com/english/products/183/>.
53. Hartman, R. L.; Sahoo, H. R.; Yen, B. C.; Jensen, K. F., Distillation in microchemical systems using capillary forces and segmented flow. *Lab Chip* **2009**, *9* (13), 1843-1849.
54. Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V., A flow-based synthesis of Imatinib: the API of Gleevec. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2010**, *46* (14), 2450-2452.

55. Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V., An expeditious synthesis of imatinib and analogues utilizing flow chemistry methods. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (11), 1822-1839.
56. White, T. D.; Alt, C. A.; Cole, K. P.; Groh, J. M.; Johnson, M. D.; Miller, R. D., How to Convert a Walk-in Hood into a Manufacturing Facility: Demonstration of a Continuous, High-Temperature Cyclization to Process Solids in Flow. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (11), 1482-1491.
57. Tsaoulidis, D.; Angeli, P., Effect of channel size on mass transfer during liquid-liquid plug flow in small scale extractors. *Chem. Eng. J. (Amsterdam, Neth.)* **2015**, *262*, 785-793.
58. Dong, Z.; Yao, C.; Zhang, X.; Xu, J.; Chen, G.; Zhao, Y.; Yuan, Q., A high-power ultrasonic microreactor and its application in gas-liquid mass transfer intensification. *Lab Chip* **2015**, *15* (4), 1145-1152.
59. Scheiff, F.; Agar, D., Solid Particle Handling in Microreaction Technology: Practical Challenges and Application of Microfluid Segments for Particle-Based Processes. **2014**; 103-148.
60. Vicente, R., Recent advances in indole syntheses: New routes for a classic target. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (19), 6469-6480.
61. Sotriffer, C. A.; Ni; McCammon, J. A., Active Site Binding Modes of HIV-1 Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (22), 4109-4117.
62. Mondell, B. E., A review of the effects of almotriptan and other triptans on clinical trial outcomes that are meaningful to patients with migraine. *Clin. Ther.* **2003**, *25* (2), 331-341.
63. Greshock, T. J.; Funk, R. L., Synthesis of Indoles via  $6\pi$ -Electrocyclic Ring Closures of Trienecarbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (15), 4946-4947.
64. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T., Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2875-2911.
65. Fischer, E.; Jourdan, F., Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 2241-2245.
66. Chadha, N.; Silakari, O., Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159-184.
67. Larock, R. C.; Yum, E. K., Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (17), 6689-6690.
68. Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D., Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7652-7662.
69. Batcho, A. D.; Leimgruber, W., Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole (1H-indole, 4-(phenylmethoxy)-). *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214-225.
70. Barluenga, J.; Valdés, C., Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems. *Modern Heterocyclic Chemistry* **2011**, 377-531.
71. Guo, S.; Li, Y.; Wang, Y.; Guo, X.; Meng, X.; Chen, B., Iron-Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling (CDC) of Indoles and Benzylic C-H Bonds. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (5), 950-954.
72. Jain, R.; Sharma, K.; Kumar, D. In *Eco-benign synthesis of indole derivatives employing diverse heterogeneous catalysts*, CRC Press: **2015**; 49-66.
73. Steingruber, E., Indigo and Indigo Colorants. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2004**.
74. Heumann, K., Neue Synthesen des Indigos und verwandter Farbstoffe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23* (2), 3431-3435.



75. Wang, Z., *Comprehensive organic name reactions and reagents*. Hoboken, N.J. : John Wiley and Sons, Inc.: **2009**.
76. Yan, L.; Lai, F.; Chen, X.; Xiao, Z., Discovery of novel indirubin-3'-monoxime derivatives as potent inhibitors against CDK2 and CDK9. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (11), 2447-2451.
77. Klimovich, I. V.; Leshanskaya, L. I.; Troyanov, S. I.; Anokhin, D. V.; Novikov, D. V.; Piryazev, A. A.; Ivanov, D. A.; Dremova, N. N.; Troshin, P. A., Design of indigo derivatives as environment-friendly organic semiconductors for sustainable organic electronics. *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2* (36), 7621-7631.
78. Jung, D.-W.; Hong, Y. J.; Kim, S.-Y.; Kim, W.-H.; Seo, S.; Lee, J.-E.; Shen, H.; Kim, Y.-C.; Williams, D. R., 5-Nitro-5'-hydroxy-indirubin-3'-oxime Is a Novel Inducer of Somatic Cell Transdifferentiation. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2014**, *347* (11), 806-818.
79. Nirogi, R. V. S.; Deshpande, A. D.; Kambhampati, R.; Badange, R. K.; Kota, L.; Daulatabad, A. V.; Shinde, A. K.; Ahmad, I.; Kandikere, V.; Jayarajan, P.; Dubey, P. K., Indole-3-piperazinyl derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 346-349.
80. Friedländer, P.; Bruckner, S.; Deutsch, G., Über Brom- und Methoxyderivate des Indigos. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *388* (1), 23-49.
81. Tighineanu, E.; Chiraleu, F.; Răileanu, D., Double cyclisation of phenylglycine-*o*-carboxylic acids—I: New stable mesoionic oxazolones. *Tetrahedron* **1980**, *36* (10), 1385-1397.
82. Kumar, D.; Shekar, K.; Mishra, B.; Kumar, A.; Akamatsu, K.; Kusaka, E.; Ito, T., A facile synthesis and cytotoxicity of a novel porphyrin-cryptolepine conjugate. *J. Chem. Biol.* **2012**, *2*, 114-121.
83. Snyder, H. R.; Pilgrim, F. J., A Synthesis of dl-Homotryptophan. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (5), 1962-1963.
84. Ma, C.; Liu, X.; Li, X.; Flippen-Anderson, J.; Yu, S.; Cook, J. M., Efficient Asymmetric Synthesis of Biologically Important Tryptophan Analogues via a Palladium-Mediated Heteroannulation Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (13), 4525-4542.
85. Kong, A.; Han, X.; Lu, X., Highly Efficient Construction of Benzene Ring in Carbazoles by Palladium-Catalyzed endo-Mode Oxidative Cyclization of 3-(3'-Alkenyl)indoles. *Org. Lett.* **2006**, *8* (7), 1339-1342.
86. Daniels, B. E.; Ni, J.; Reisman, S. E., Synthesis of Enantioenriched Indolines by a Conjugate Addition/Asymmetric Protonation/Aza-Prins Cascade Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (10), 3398-3402.
87. Colombo, F.; Cravotto, G.; Palmisano, G.; Penoni, A.; Sisti, M., Three-component indium-mediated domino allylation of 1H-indole-3-carbaldehyde with electron-rich (hetero)arenes: highly efficient access to variously functionalized indolylbutenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (16), 2801-2807, S2801/1-S2801/15.
88. Xu, J.; Yu, J.; Jin, Y.; Li, J.; Yu, Z.; Lv, Y., A continuous flow microwave-assisted Fischer indole synthesis of 7-Ethyltryptophol. *Chem. Eng. Process.* **2017**, *121*, 144-148.
89. Huchet, Q. A.; Carreira, E. M.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Kratochwil, N. A.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Müller, K., Fluorination Patterning: A Study of Structural Motifs That Impact Physicochemical Properties of Relevance to Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (22), 9041-60.

90. Wang, Y.-N.; Li, T.-R.; Zhang, M.-M.; Cheng, B.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J.; Xiao, W.-J., Formal [3 + 2] Cycloadditions via Indole Activation: A Route to Pyrroloindolines and Furoindolines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (21), 10491-10498.
91. Wang, Z.; Chen, L.; Yao, Y.; Liu, Z.; Gao, J.-M.; She, X.; Zheng, H., Dearomatization of Indole via Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition: Access to the Pentacyclic Skeleton of Strychnos Alkaloids. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4439-4443.
92. Crifar, C.; Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Copper-catalyzed cascade addition route to 2,3,4-trisubstituted quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3451-3453.
93. Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Aminophenylpyrrole synthesis and application to pyrrolo[1,2-c]quinazolinone synthesis. *Heterocycles* **2014**, *88* (2), 1149-1161.
94. Dorr, A. A.; Lubell, W. D.,  $\gamma$ -Turn Mimicry with Benzodiazepinones and Pyrrolobenzodiazepinones Synthesized from a Common Amino Ketone Intermediate. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3592-3595.
95. Douchez, A.; Lubell, W. D., Chemoselective Alkylation for Diversity-Oriented Synthesis of 1,3,4-Benzotriazepin-2-ones and Pyrrolo[1,2][1,3,4]benzotriazepin-6-ones, Potential Turn Surrogates. *Org Lett* **2015**, *17* (24), 6046-6049.
96. Douchez, A.; Billard, E.; Hebert, T. E.; Chatenet, D.; Lubell, W. D., Design, Synthesis, and Biological Assessment of Biased Allosteric Modulation of the Urotensin II Receptor Using Achiral 1,3,4-Benzotriazepin-2-one Turn Mimics. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (23), 9838-9859.
97. Douchez, A.; Geranurimi, A.; Lubell, W. D., Applications of  $\gamma,\delta$ -Unsaturated Ketones Synthesized by Copper-Catalyzed Cascade Addition of Vinyl Grignard Reagents to Esters. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (10), 2574-2588.
98. Ranasinghe, N.; Jones, G. B., Flow and Microwave Assisted Synthesis of Medicinally Relevant Indoles. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2* (1), 66-76.
99. Wolk, J. L.; Frimer, A. A., A simple, safe and efficient synthesis of Tyrian purple (6,6'-dibromoindigo). *Molecules* **2010**, *15*, 5561-5580.
100. Gandy, M. N.; Byrne, L. T.; Stubbs, K. A., A simple and robust preparation of N-acetyloxylys: precursors for indigogenic substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (3), 905-908.
101. Ilangovan, A.; Satish, G., Direct Amidation of 2'-Aminoacetophenones Using I2-TBHP: A Unimolecular Domino Approach toward Isatin and Iodoisatin. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (11), 4984-4991.
102. Andersen, H. S.; Olsen, O. H.; Iversen, L. F.; Sorensen, A. L. P.; Mortensen, S. B.; Christensen, M. S.; Branner, S.; Hansen, T. K.; Lau, J. F.; Jeppesen, L.; Moran, E. J.; Su, J.; Bakir, F.; Judge, L.; Shahbaz, M.; Collins, T.; Vo, T.; Newman, M. J.; Ripka, W. C.; Moller, N. P. H., Discovery and SAR of a novel selective and orally bioavailable nonpeptide classical competitive inhibitor class of protein-tyrosine phosphatase 1B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (20), 4443-4459.
103. Wiklund, P.; Romero, I.; Bergman, J., Products from dehydration of dicarboxylic acids derived from anthranilic acid. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (19), 3396-3403.
104. Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Stabler, S. R.; Weikert, R. J.; Carethers, M. E.; Kennedy, J. A.; Thueson, D. O.; Chestnut, J. C.; Adolphson, R. L.; Conroy, M. C., Novel indolecarboxamidotetrazoles as potential anti-allergy agents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (6), 1360-1366.
105. Gowan, M.; Caille, A. S.; Lau, C. K., Synthesis of 3-alkoxyindoles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization of N-alkyl-ortho-(siloxyallyl)anilines. *Synlett* **1997**, (11), 1312-1314.

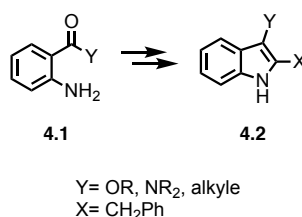
106. Kettle, J. G.; Faull, A. W.; Fillery, S. M.; Flynn, A. P.; Hoyle, M. A.; Hudson, J. A., Facile synthesis of 3-alkoxyindoles via rhodium(II)-catalyzed diazoindole O-H insertion reactions. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (35), 6905-6907.

# Chapitre 4 : Développement de voies de synthèse d'alkoxyindoles, d'aminoindoles et d'indoles disubstitués en position 2 et 3

## 1. Introduction

Le but de ce chapitre est d'étudier l'étendue du procédé de Heumann en chimie en flux continu. Il n'existe, en effet, que peu d'exemples du procédé de Heumann dans la littérature.<sup>1-7</sup> À notre connaissance, aucun exemple du procédé de Heumann en chimie en flux continu n'a été reporté au préalable.<sup>8</sup>

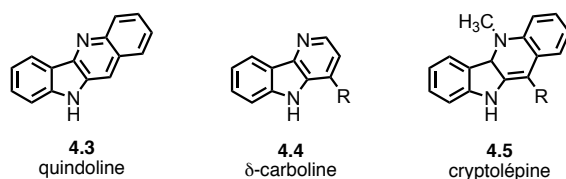
L'un des principaux défis de la synthèse d'indoles en position 3 à partir d'anilines orthoacylées est le manque de disponibilité de celles-ci.<sup>9</sup> Les résultats obtenus précédemment, présentés au sein du chapitre 3, permettent d'envisager la synthèse de 3-aminoindoles, 3-alkoxyindoles et d'indoles disubstitués en position 2 et 3, via le procédé de Heumann, en chimie en flux continu (Schéma 4.1).



**Schéma 4.1. Synthèse d'alkoxyindoles, d'aminoindoles et d'indoles disubstitués en position 2 et 3 via le procédé de Heumann**

## 2. Synthèse de 3- aminoindoles

Les aminoindoles sont reconnus pour leurs activités anti- malariale<sup>10</sup>, anticancéreuse<sup>11</sup>, antiglycémique<sup>11</sup> et antivirale.<sup>12</sup> Ils possèdent bien d'autres activités<sup>13</sup>, cependant la synthèse de ces motifs est très peu étudiée, mise à part quelques exceptions telles que les quindolines<sup>12,14</sup> **4.3**,  $\delta$ -carbolines<sup>12,15,16</sup> **4.4** et cryptolépines<sup>12,17,18</sup> **4.5**, qui sont dérivées de plantes (Figure 4.1).



**Figure 4.1 Quindoline,  $\delta$ -carboline et cryptolépine**

Les méthodes de synthèse reportées sont efficaces mais peu nombreuses et nécessitent des catalyseurs métalliques dispendieux ou des substrats de départ peu disponibles (Schéma 4.2). La méthode de Gevorgyan consiste en un couplage catalysé au cuivre entre un 2-aminobenzaldéhyde protégé **4.6**, un alcyne terminal **4.7** et une amine secondaire **4.8**, pour aboutir à un 3-aminoindole avec un rendement de 83%.<sup>19</sup> Le Pr Beller a opté pour une hydroamination d'arylhazirine **4.9**, en présence d'alcynes terminaux **4.10** et promu par du zinc. L'indole sera ensuite formé par une étape de cyclisation intramoléculaire.<sup>11</sup> Les deux autres stratégies partent de produits de départ similaires, des *o*-alkynylanilines protégées (**4.11** et **4.13**). L'équipe du Pr Miura a opté pour une amination cyclisante catalysée au cuivre<sup>19</sup>, tandis que le Pr Liu s'est penché sur une cyclisation en cascade suivie d'une amidation catalysée au rhodium<sup>20</sup>, pour obtenir les 3-aminoindoles correspondants avec des rendements respectifs de 93% et 85%.

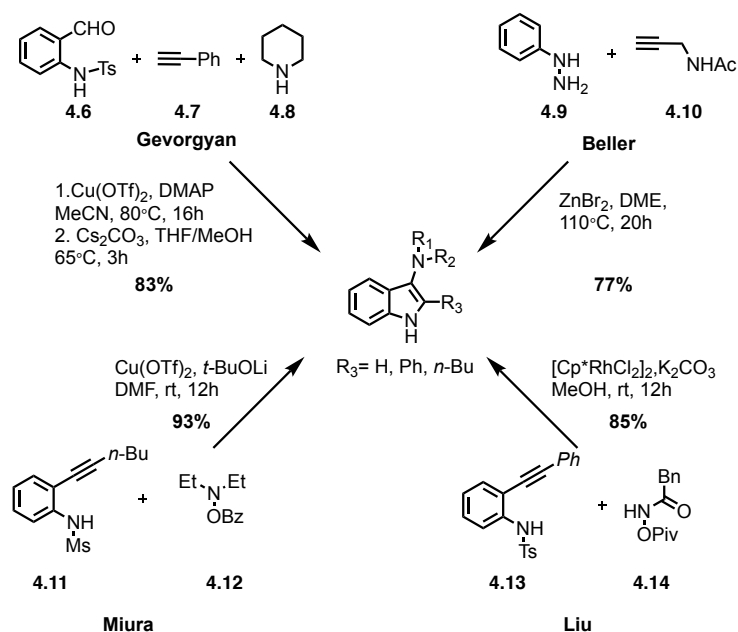


Schéma 4.2 Méthodes de synthèse de 3-aminoindoles selon les stratégies de Gevorgyan, Beller, Miura et Liu

Étant donné le peu de méthodologies disponibles, le procédé de Heumann peut être envisagé afin d'accéder aux 3-aminoindoles, à partir de substrats de départ simples et abordables (Schéma 4.3).

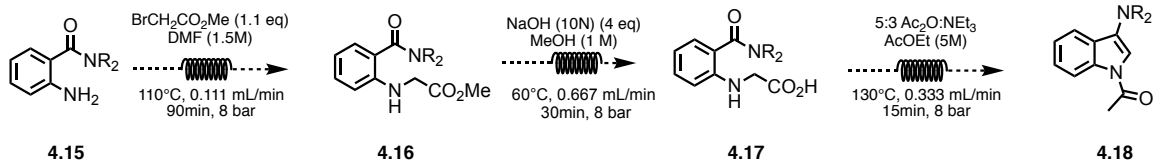


Schéma 4.3 Plan de synthèse de 3-aminoindoles via le procédé de Heumann en flux continu

Le premier défi est alors de synthétiser les *o*-amidoanilines **4.15**. Une première voie de synthèse consiste à former le N-(2-aminobenzoyl)benzotriazole **4.20**, selon le protocole publié par l'équipe du Pr Çelik.<sup>21</sup> Préparé à partir l'acide anthranilique **4.19**, il s'agit un intermédiaire stable et versatile, réputé pour mener à des *o*-amidoacides anthraniliques<sup>22</sup>, des esters<sup>23</sup> ou encore des hétérocycles<sup>24</sup> (Schéma 4.4). Cependant, après plusieurs tentatives, le (2-aminophényl)(morpholino)méthanone **4.21** n'est pas obtenu.

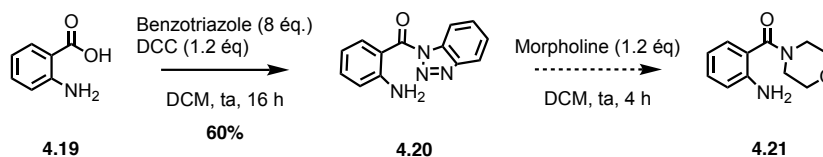


Schéma 4.4 Tentative de synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone **4.21** à partir du N-(2-aminobenzoyl)benzotriazole **4.20**

Une seconde stratégie, proposée par le groupe du Pr Narasimhan, propose de former le chlorure d'acyle **4.22** à partir de l'acide anthranilique **4.19** et d'ajouter la morpholine (Schéma 4.5).<sup>25</sup> Cependant, cette dernière étape ne permet pas d'obtenir le composé **4.21** désiré.

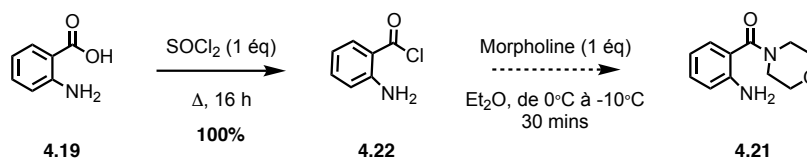
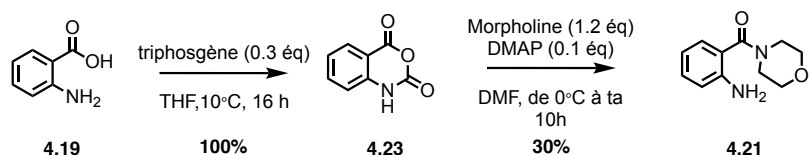


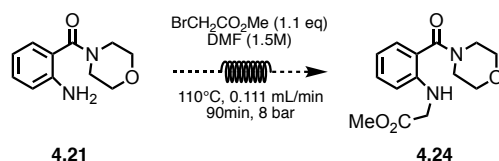
Schéma 4.5 Tentative de synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone **4.21** à partir du chlorure d'acyle **4.22**

Une troisième voie de synthèse est alors développée, passant cette fois ci par la synthèse de l'acide isatoïque **4.23** et permettant d'obtenir la 2-amidoaniline **4.21** escomptée avec un rendement de 30% (Schéma 4.6).<sup>26</sup>



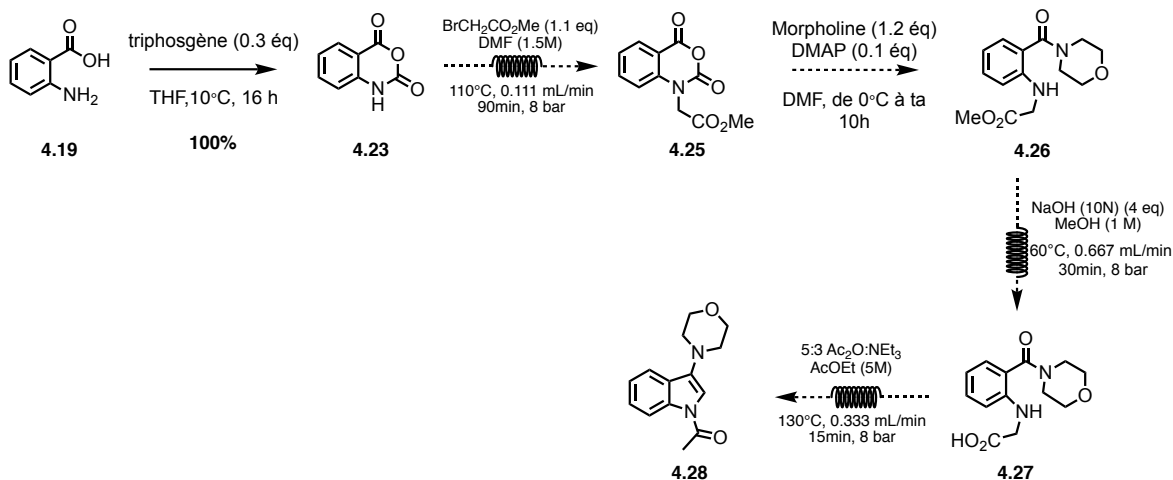
**Schéma 4.6 Synthèse de la (2-aminophényl)(morpholino)méthanone 4.21 à partir de l'acide isoïque 4.23**

La (2-aminophényl)(morpholino)méthanone 4.21 peut alors être utilisée pour entreprendre le procédé de Heumann en commençant par la N-alkylation de l'aniline. Aucune conversion en chimie en flux continu ainsi qu'en chimie classique n'est constatée (Schéma 4.7).



**Schéma 4.7 Tentative de synthèse de la (2-(morpholine-4-carbonyl)phényl)glycinate de méthyle 4.24**

Une alternative possible serait d'alkyler l'acide isoïque 4.23 pour ensuite ouvrir l'acétate 4.25 formé, par de la morpholine. On obtiendrait alors notre ester de glycine 4.26 qui pourra être saponifié puis cyclisé en 3-aminoindole 4.28 (Schéma 4.8).



**Schéma 4.8 Proposition de synthèse alternative du 1-(3-morpholino-1H-indol-1-yl)éthan-1-one 4.28**

### 3. Synthèse de 3-alkoxyindoles

Les alkoxyindoles sont d'importants motifs, souvent retrouvés en chimie des colorants textiles. Par exemple, l'indican **4.29** est un précurseur de l'indigo <sup>27, 28</sup> (Figure 4.2). Ils sont aussi présents en chimie médicinale, en tant qu'anti-histaminiques **4.30** <sup>29, 30</sup>, ou récepteurs au sein du système nerveux central **4.31**. <sup>31</sup>

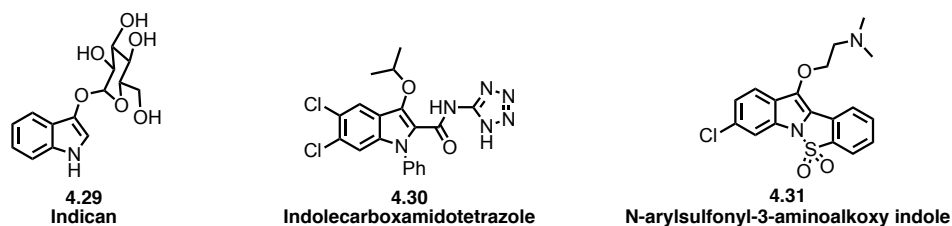


Figure 4.2 Exemples d'alkoxyindoles utiles en chimie organique

Dans le but de développer leur synthèse par la séquence de Heumann, la première étape est la formation de dérivés d'esters anthraniliques (Schéma 4.9). Une première stratégie est alors de synthétiser l'acide isatoïque **4.23**. L'acide anthranilique **4.19** est traité par 0.3 équivalents de triphosgène, à 45 °C, pendant 16h, pour aboutir à l'acide isatoïque avec un rendement quantitatif. Ensuite, l'alcool est additionné à 80 °C, en présence catalytique de diméthylamino pyridine. Bien que cette méthode soit la plus répandue pour former des esters d'anthranilate <sup>32</sup>, elle s'avère bien moins efficace lorsque l'on emploie des alcools encombrés, secondaires ou tertiaires. <sup>33</sup> En effet, dans ce cas, seul le benzyl 2-aminobenzoate **4.32a** peut être synthétisé efficacement par cette stratégie.

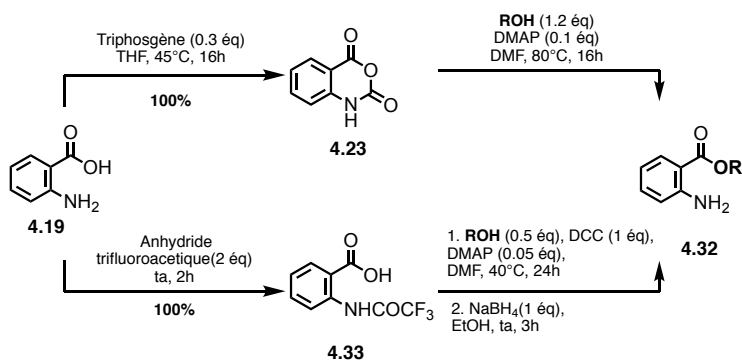


Schéma 4.9 Synthèse d'esters d'anthranilate **4.32** à partir de l'acide anthranilique **4.19**



Pour les autres alcools, les synthèses se sont inspirées des travaux du Pr Savage.<sup>33</sup> Il s'agit de former l'acide N-(trifluoroacétyl) anthranilique **4.33** à partir d'acide anthranilique **4.19** et d'anhydride trifluoroacétique, avec un rendement quantitatif. Puis, l'estérification de l'amide **4.33** est activée par du DCC et du DMAP. Enfin, une réduction au borohydrure de sodium donne accès à l'ester d'anthranilate correspondant<sup>34</sup> (Schéma 4.9). Six esters d'anthranilate **4.32b-f** sont donc synthétisés, avec des rendements allant de 12 à 82 % (Schéma 4.10).

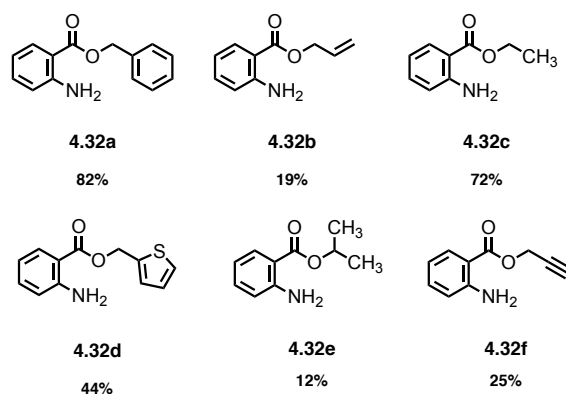


Schéma 4.10 . Esters d'anthranilate synthétisés

Cette synthèse se poursuit par la N-alkylation de la fonction aniline des aminoesters **4.32** en chimie en flux continu. À partir des conditions développées au sein du chapitre 3, six esters d'anthranilate sont alkylés avec des rendements allant de 23% à 99% (Schéma 4.11).

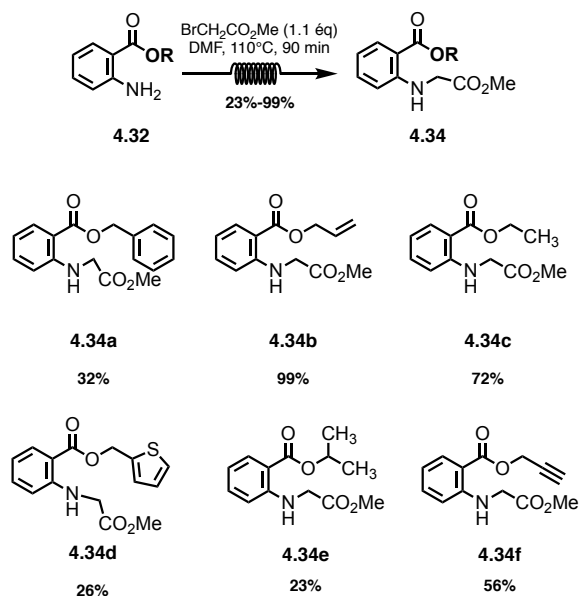


Schéma 4.11 Alkylation d'esters d'anthranilate **4.32** en chimie en flux continu

La prochaine étape est alors la saponification de l'ester de glycine, en chimie en flux continu, en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10N, à 60°C pendant 15 minutes. Toutefois, l'ester désiré n'est pas obtenu sélectivement. (Schéma 4.12).

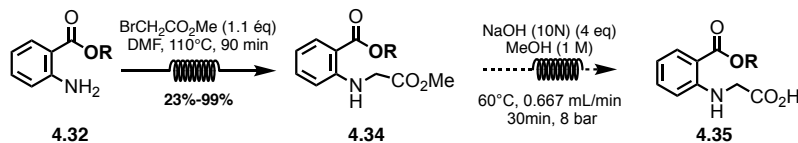


Schéma 4.12 Projet de saponification des esters 4.34

Il serait intéressant de développer une méthode de saponification sélective et compatible avec la chimie en flux continu.

#### 4. Synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3

Les indoles disubstitués en position 2 et 3 sont prédominants en chimie thérapeutique<sup>35-38</sup> (Figure 4.3). Par exemple, le bazedoxifène **4.36** est utilisé comme traitement contre l'ostéoporose liée à la ménopause<sup>39</sup>, la fluvastatin **4.37**, commercialisée sous le nom de Lexol®, est un traitement qui permet une réduction de la production de cholestérol par le foie.<sup>40</sup> Enfin, le LY311727 **4.38** est un inhibiteur de la phospholipase A<sub>2</sub>, impliquée dans différentes pathologies telles que la pancréatite, le choc toxique, etc.<sup>37</sup>

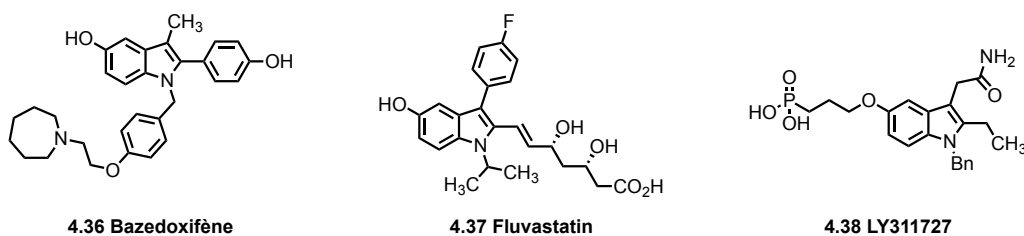
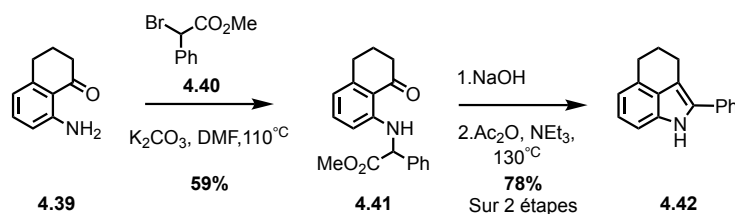


Figure 4.3 Exemples d'indoles disubstitués en position 2 et 3, importants en chimie thérapeutique

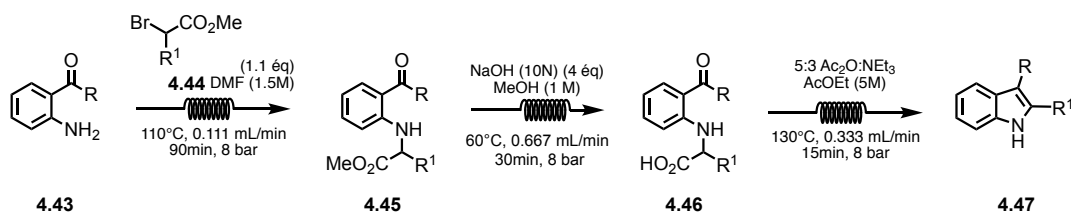
De nombreuses méthodes de synthèse existent déjà<sup>9, 41-51</sup>, mais les principaux inconvénients soulevés par la littérature sont : le manque de sélectivité et l'emploi de métaux de transition dispendieux.<sup>35, 37, 38</sup>

En parallèle l'équipe du Pr Funk a réalisé la synthèse du 2-phényl-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indole **4.42**, à partir de l'aniline **4.39** et du 2-bromo-2-phénylacétate de méthyle **4.40**, selon le procédé de Heumann, avec un rendement global de 46% sur trois étapes <sup>1</sup> (Schéma 4.13).



**Schéma 4.13 Synthèse du 2-phényl-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indole **4.42** à partir de l'aniline **4.39** et du 2-bromo-2-phénylacétate de méthyle **4.40**, selon le procédé de Heumann**

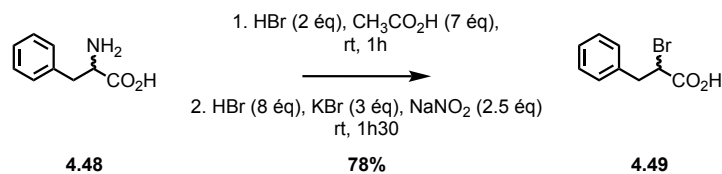
Inspirés alors par les travaux décrits au sein du chapitre 3 <sup>8</sup>, la synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3 est développée, à partir d'anilines orthoacylées **4.43** et d'esters de bromure **4.44**, selon le procédé de Heumann, en chimie en flux continu (Schéma 4.14).



**Schéma 4.14 Projet de synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3, en chimie en flux continu, selon le procédé de Heumann**

Ces travaux constituent le sujet de stage de Mr Sacha Nguyen. Les réactions décrites ci-dessous ont été réalisées par ses soins, sous ma supervision, l'année précédant l'obtention de son diplôme de baccalauréat en chimie organique.

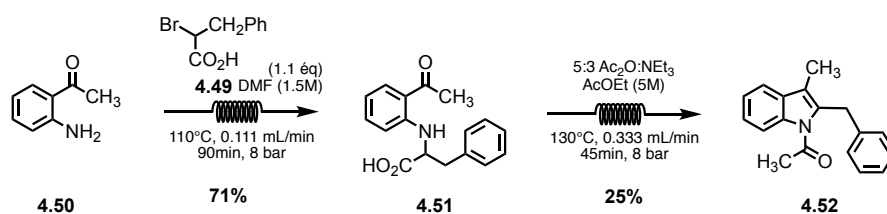
Le bromure d'acide **4.49** est synthétisé par conversion de la D,L-phénylalanine, commerciale, selon un protocole développé par le Pr Raporport <sup>52</sup>, avec un rendement de 78% (Schéma 4.15).



**Schéma 4.15 Conversion de la phénylalanine en bromure d'acide**

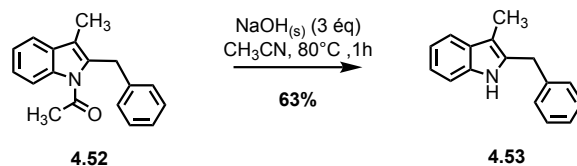
Ce composé **4.49** est ensuite intégré au procédé de Heumann, sans protection de l'acide, permettant ainsi d'économiser l'étape de saponification (Schéma 4.16).

La 2-aminoacétophénone **4.50**, disponible commercialement, est alkylée selon les conditions développées dans le chapitre précédent <sup>8</sup>, en présence de l'acide 2-bromo-3-phénylpropanoïque **4.49**, avec un rendement de 71%. La glycine **4.51** est ensuite cyclisée en présence d'anhydride acétique et de triéthylamine, pour former l'indole **4.52**, disubstitué en position 2 et 3 avec un rendement de 25%. Après 45 minutes de temps de résidence, la conversion de la glycine en indole n'est pas totale, et des temps de réaction plus longs n'ont aucune influence sur le rendement.



**Schéma 4.16 Synthèse du 1-(2-benzyl-3-méthyl-1H-indol-1-yl)éthan-1-one 4.52 selon le procédé de Heumann en chimie en flux continu**

La fonction acétamide de l'indole **4.52** conduit à la formation de rotamères, ce qui rend l'interprétation du spectre RMN plus ardue. En effet, ces rotamères provoquent des dédoublements ou encore des déplacements de pics. Afin de passer outre cet inconvénient, cette fonction acétamide est hydrolysée, en chimie « batch », en présence d'hydroxyde de sodium solide, dans de l'acétonitrile. L'indole, **4.53**, a été récupéré avec un rendement de 63% (Schéma 4.17).



**Schéma 4.17 Déprotection de la fonction acétamide**

Il était prévu, au sein de ce chapitre, de surmonter un nouvel inconvénient rendant le procédé de Heumann peu populaire. En effet, le manque de disponibilité des anilines orthoacylées limite l'étendue de cette réaction. Des méthodes de synthèse donnant accès à des 2-amidoanilines et

des dérivés d'esters anthraniliques ont été développées avec succès, afin de garantir un accès à une plus grande variété d'anilines orthoacylées. Cependant, des modifications restent à apporter au protocole développé antérieurement, afin de synthétiser efficacement des 3-aminoindoles et 3-alkoxyindoles.

Quant à la synthèse d'indoles disubstitués en position 2 et 3, les résultats obtenus sont prometteurs. Toutefois, il est possible d'observer une moins bonne réactivité avec des bromures d'acides plus encombrés. De plus, la conversion d'acides aminés en bromure d'acides n'est pas optimale pour tous les acides aminés, ce qui limite l'étendue de la réaction.

## Bibliographie du Chapitre 4

1. Greshock, T. J.; Funk, R. L., Synthesis of Indoles via  $6\pi$ -Electrocyclic Ring Closures of Trienecarbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (15), 4946-4947.
2. Yan, L.; Lai, F.; Chen, X.; Xiao, Z., Discovery of novel indirubin-3'-monoxime derivatives as potent inhibitors against CDK2 and CDK9. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (11), 2447-2451.
3. Klimovich, I. V.; Leshanskaya, L. I.; Troyanov, S. I.; Anokhin, D. V.; Novikov, D. V.; Piryazev, A. A.; Ivanov, D. A.; Dremova, N. N.; Troshin, P. A., Design of indigo derivatives as environment-friendly organic semiconductors for sustainable organic electronics. *J. Mat. Chem. C* **2014**, *2* (36), 7621-7631.
4. Jung, D.-W.; Hong, Y. J.; Kim, S.-Y.; Kim, W.-H.; Seo, S.; Lee, J.-E.; Shen, H.; Kim, Y.-C.; Williams, D. R., 5-Nitro-5'-hydroxy-indirubin-3'-oxime Is a Novel Inducer of Somatic Cell Transdifferentiation. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2014**, *347* (11), 806-818.
5. Nirogi, R. V. S.; Deshpande, A. D.; Kambhampati, R.; Badange, R. K.; Kota, L.; Daulatabad, A. V.; Shinde, A. K.; Ahmad, I.; Kandikere, V.; Jayarajan, P.; Dubey, P. K., Indole-3-piperazinyl derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 346-349.
6. Friedländer, P.; Bruckner, S.; Deutsch, G., Über Brom- und Methoxyderivate des Indigos. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *388* (1), 23-49.
7. Tighineanu, E.; Chiraleu, F.; Răileanu, D., Double cyclisation of phenylglycine-*o*-carboxylic acids—I: New stable mesoionic oxazolones. *Tetrahedron* **1980**, *36* (10), 1385-1397.
8. Crifar, C.; Ducker, F. L.; Nguyen Thanh, S.; Kairouz, V.; Lubell, W. D., Heumann Indole Flow Chemistry Process. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 10929-10937.
9. Inman, M.; Moody, C. J., Indole synthesis – something old, something new. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (1), 29-41.
10. Lisgarten, J. N.; Coll, M.; Portugal, J.; Wright, C. W.; Aymami, J., The antimalarial and cytotoxic drug cryptolepine intercalates into DNA at cytosine-cytosine sites. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, *9* (1), 57-60.
11. Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Schmöle, A.-C.; Ortinau, S.; Frech, M. J.; Rolfs, A.; Beller, M., A new facile synthesis of 3-amidoindole derivatives and their evaluation as potential GSK-3 $\beta$  inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (5), 1149-1153.
12. Arzel, E.; Rocca, P.; Grellier, P.; Labaeïd, M.; Frappier, F.; Guéritte, F.; Gaspard, C.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G., New Synthesis of Benzo- $\delta$ -carbolines, Cryptolepines, and Their Salts: In Vitro Cytotoxic, Antiplasmodial, and Antitrypanosomal Activities of  $\delta$ -Carbolines, Benzo- $\delta$ -carbolines, and Cryptolepines. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (6), 949-960.
13. Kumar, A.; Sharma, S.; Bajaj, K.; Sharma, S.; Panwar, H.; Singh, T.; Srivastava, V. K., Some new 2, 3, 6-trisubstituted quinazolinones as potent anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (23), 5293-5299.
14. Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Pieters, L.; Claeys, M.; Vlietinck, A., New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (10), 1703-1706.
15. Queiroz, M.-J. R. P.; Castanheira, E. M. S.; Pinto, A. M. R.; Ferreira, I. C. F. R.; Begouin, A.; Kirsch, G., Synthesis of the first thieno- $\delta$ -carboline: Fluorescence studies in solution and in lipid vesicles. *J. Photoch. Photobio. A: Chem.* **2006**, *181* (2), 290-296.

16. Ryabova, S. Y.; Alekseeva, L. M.; Lisitza, E. A.; Shashkov, A. S.; Chernyshev, V. V.; Tichomirova, G. B.; Goyzman, M. S.; Granik, V. G., New approach to the functionalization of  $\delta$ -carboline derivatives. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50* (8), 1449-1456.
17. Olajide, O. A.; Ajayi, A. M.; Wright, C. W., Anti-inflammatory properties of cryptolepine. *Phytother. Res.* **2009**, *23* (10), 1421-1425.
18. Wright, C. W.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Goekcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L., Synthesis and Evaluation of Cryptolepine Analogues for Their Potential as New Antimalarial Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (19), 3187-3194.
19. Chernyak, D.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V., Efficient and General Synthesis of 3-Aminoindolines and 3-Aminoindoles via Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (6), 961-966.
20. Hu, Z.; Tong, X.; Liu, G., Rhodium(III)-Catalyzed Cascade Cyclization/Electrophilic Amidation for the Synthesis of 3-Amidoindoles and 3-Amidofurans. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 2058-2061.
21. Kökten, Ş.; Çelik, İ., N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole mediated and t-BuOK promoted synthesis of 2-substituted quinolone 3-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (45), 6254-6256.
22. Kaniskan, N.; Kokten, S.; Celik, I., A new protocol for the synthesis of primary, secondary and tertiary anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylacyl)benzotriazoles. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2012**, (8), 198-213.
23. Kokten, S.; Celik, I., A simple, mild, and practical method for the esterification and thioesterification of anthranilic acid utilizing N-(2-aminobenzoyl)benzotriazole. *Synthesis* **2013**, *45* (18), 2551-2556.
24. Chaturvedi, A. K.; Rastogi, N., Formal Acylamination of Nitroalkenes in Aqueous Medium for the Synthesis of 2-Aryl-3-nitro-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones. *Synthesis* **2015**, *47* (2), 249-255.
25. Mahiwal, K.; Kumar, P.; Narasimhan, B., Synthesis, antimicrobial evaluation, ot-QSAR and mt-QSAR studies of 2-amino benzoic acid derivatives. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21* (3), 293-307.
26. Shaaban, S.; Roller, A.; Maulide, N., Visible-Light, Metal-Free  $\alpha$ -Amino C(sp<sup>3</sup>)-H Activation through 1,5-Hydrogen Migration: A Concise Method for the Preparation of Bis(indolyl)alkanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (35), 7643-7647.
27. Lee, E.; Kim, I.; Cho, G., Visual sensibility evaluation of Korean traditional indigo-dyed lyocell fabrics. *Color. Technol.* **2018**, *134* (4), 275-283.
28. Funakoshi, Y.; Azuma, A.; Ishikawa, M.; Itsuki, S.; Tamura, Y.; Kanemaru, K.; Hirai, S.; Oyama, Y., Cytometrical analysis of the adverse effects of indican, indoxyl, indigo, and indirubin on rat thymic lymphocytes. *Toxicol. Res. (Cambridge, U. K.)* **2018**, *7* (3), 513-520.
29. Poon, R.; Hinberg, I. H., Indican interference with six commercial procedures for measuring total bilirubin. *Clin. Chem. (Winston-Salem, N. C.)* **1985**, *31* (1), 92-94.
30. Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Stabler, S. R.; Weikert, R. J.; Carethers, M. E.; Kennedy, J. A.; Thueson, D. O.; Chestnut, J. C.; Adolphson, R. L.; Conroy, M. C., Novel indolecarboxamidotetrazoles as potential antiallergy agents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (6), 1360-1366.
31. Nirogia, R. V. S.; Kambhampati, R.; Daulatabad, A. V.; Gudla, P.; Shaikh, M.; Achanta, P. K.; Shinde, A. K.; Dubey, P. K., Design, synthesis and pharmacological evaluation of

conformationally restricted N-arylsulfonyl-3-aminoalkoxy indoles as a potential 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26* (3), 341-349.

32. Staiger, R. P.; Miller, E. B., Isatoic Anhydride. IV. Reactions with Various Nucleophiles. *The J. Org. Chem.* **1959**, *24* (9), 1214-1219.

33. Barker, D.; McLeod, M. D.; Brimble, M. A.; Savage, G. P., A high yielding synthesis of anthranilate esters from sterically hindered alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (9), 1785-1788.

34. Neises, B.; Steglich, W., Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17* (7), 522-524.

35. Dou, X.; Yao, W.; Wen, S.; Lu, Y., Facile regiospecific synthesis of 2,3-disubstituted indoles from isatins. *Chem. Comm.* **2014**, *50* (67), 9469-9472.

36. Kagawa, N.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., Palladium-Catalyzed-Allylation of 2,3-Disubstituted Indoles. *Organic Lett.* **2008**, *10* (12), 2381-2384.

37. Pawlak, J. M.; Khau, V. V.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J., A Practical, Nenitzescu-Based Synthesis of LY311727, the First Potent and Selective s-PLA<sub>2</sub> Inhibitor. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (25), 9055-9059.

38. Ulikowski, A.; Furman, B., Schwartz Reagent-Mediated Regiospecific Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from Isatins. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 149-151.

39. Goldberg, T.; Fidler, B., Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *P T* **2015**, *40* (3), 178-182.

40. Sikorski, J. A., 6.20 - Atherosclerosis/Lipoprotein/Cholesterol Metabolism. In *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Taylor, J. B.; Trigg, D. J., Eds. Elsevier: Oxford, **2007**; 459-494.

41. Taber, D. F.; Tirunahari, P. K., Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron* **2011**, *67* (38), 7195-7210.

42. Vicente, R., Recent advances in indole syntheses: New routes for a classic target. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (19), 6469-6480.

43. Cacchi, S.; Fabrizi, G., Update 1 of: Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2011**, *111* (5), PR215-PR283.

44. Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; Nardi, M., Applications of Bartoli indole synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (13), 4728-4750.

45. Robinson, B., Studies on the Fischer indole synthesis. *Chem. Rev.* **1969**, *69* (2), 227-250.

46. Robinson, B., Fischer indole synthesis. *Chem. Rev.* **1963**, (4), 373-401.

47. Larock, R. C.; Yum, E. K., Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (17), 6689-6690.

48. Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D., Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7652-7662.

49. Zeni, G.; Larock, R. C., Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed oxidative addition. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2006**, *106* (11), 4644-4680.

50. Zhao, D.; Shi, Z.; Glorius, F., Indole synthesis by rhodium(III)-catalyzed hydrazine-directed C-H activation: redox-neutral and traceless by N-N bond cleavage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (47), 12426-12429.

51. Shi, Z.; Glorius, F., Efficient and Versatile Synthesis of Indoles from Enamines and Imines by Cross-Dehydrogenative Coupling. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (37), 9220-9222.

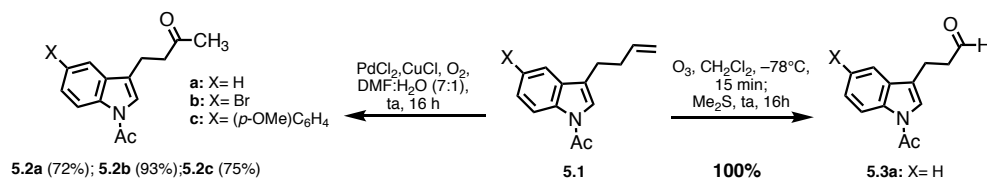


52. Dener, J. M.; Zhang, L. H.; Rapoport, H., An effective chiroselective synthesis of (+)-pilocarpine from L-aspartic acid. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (5), 1159-1166.

# Chapitre 5 : Application du procédé de Heumann

## 1. Introduction

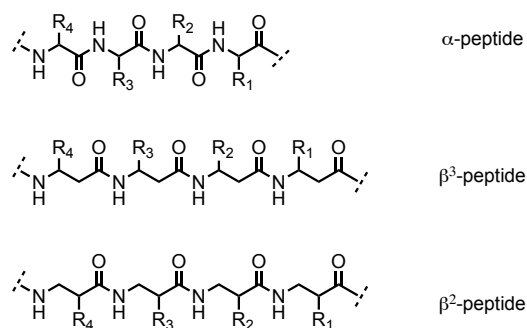
À la fin du chapitre 3, l'oxydation de la fonction alcène de l'indole **5.1** a été explorée, afin de former les aldéhydes et cétones correspondants <sup>1</sup> (Schéma 5.1).



**Schéma 5.1 Oxydation de la double liaison de l'indole 5.1 en aldéhyde 5.2 et en cétone 5.3**

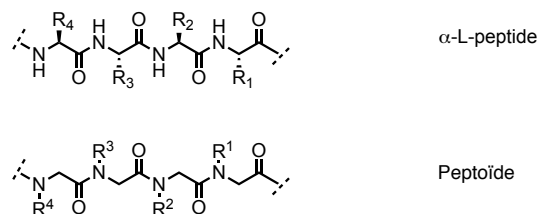
Il est alors possible d'imaginer avoir accès à des composés, dérivés de produits naturels, potentiellement actifs biologiquement, comme des dérivés d'acides aminés et à priori former des peptides. Les peptides sont omniprésents dans les mécanismes biologiques. C'est pourquoi, ils constituent une classe d'agents thérapeutiques de choix, possédant les avantages d'avoir une faible toxicité et une excellente activité. <sup>2</sup> L'insuline, par exemple, est le premier peptide synthétique commercialisé en 1982 <sup>3</sup>, et est impliquée dans la régulation des substrats énergétiques tels que le glucose. Elle constitue aujourd'hui un traitement antidiabétique courant. Le marché du médicament peptidique est, en effet, en pleine expansion depuis ces dernières années. <sup>4</sup> Cependant l'utilisation de peptides comme agents thérapeutiques doit faire face à plusieurs contraintes majeures. Les peptides se métabolisent rapidement et possèdent une pauvre biodisponibilité. Ils ont la possibilité d'interagir avec plusieurs sous-types de récepteurs et engendrer divers effets secondaires. Ainsi, plusieurs modifications de peptides sont possibles.

L'une des modifications les plus populaires est l'utilisation d'acides  $\beta$ -aminés. <sup>5</sup> Mis au point par Seebach <sup>6</sup> et Gellman <sup>7</sup> dans les années 1990, ces composés ont pour caractéristique la présence d'un groupe méthylène supplémentaire entre les carbones portant les fonctions acide carboxylique et amine. On peut également différencier les analogues  $\beta^2$  et  $\beta^3$ , où la chaîne latérale sera soit en  $\alpha$  de la fonction acide carboxylique, soit en  $\alpha$  de la fonction amine (Figure 5.1).



**Figure 5.1 Différences entre les squelettes des  $\alpha$ ,  $\beta^2$  et  $\beta^3$  peptides.**

Une des propriétés prometteuses des  $\beta$ -peptides est leur stabilité vis-à-vis des protéases, *in vivo* et *in vitro*.<sup>8</sup> De plus, ils ont la capacité de former des structures secondaires stables telles que des hélices  $\alpha$  ou les feuillets  $\beta$ .<sup>5,9-11</sup> Par exemple, en 2000, l'équipe du Pr Porter a décrit la synthèse d'un  $\beta$ -peptide de 17 résidus, démontrant des activités similaires au peptide parent.<sup>12,13</sup> L'emploi de peptoïdes est aussi un moyen de modifier le squelette peptidique. La chaîne latérale est liée à l'atome d'azote de la liaison amide et non au carbone en  $\alpha$ <sup>14</sup> (Figure 5.2). Les peptoïdes ont été développés dans le but de produire des cibles thérapeutiques plus stables vis-à-vis des protéases car leur structure est plus résistante aux solvants et à la dénaturation d'origine chimique ou thermique. Ils sont utilisés, de nos jours, dans le domaine des nanotechnologies.<sup>15</sup> L'absence de l'atome d'hydrogène sur la fonction amide empêche les liaisons hydrogènes et modifie la structure secondaire du peptide. En revanche, la structure tridimensionnelle de celui-ci va pouvoir être ajustée selon la chaîne latérale choisie. Elle pourra alors former des interactions électrostatiques ou stériques spécifiques favorisant des structures stables telles que les hélices.<sup>16</sup>

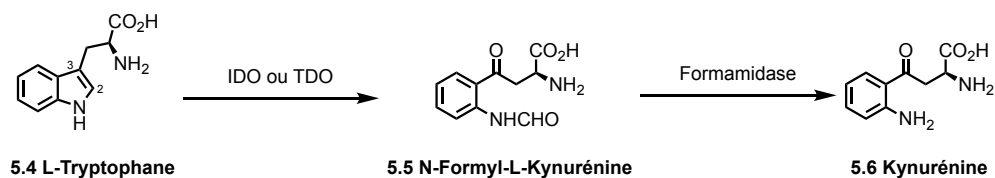


**Figure 5.2 Variations possibles des structures peptidiques**

Il est également possible de modifier un peptide en remplaçant les acides aminés naturels, appelés acides aminés L, par des acides aminés non naturels, appelés D (Figure 5.2). Cette modification mène à des composés plus stables lors de la digestion et de la dégradation.<sup>17</sup> En 2004, l'équipe du Pr Korsmeyer a publié la synthèse d'un peptide, actif biologiquement, uniquement constitué

d'acides aminés non naturels. Mème de la protéine BCL2, qui régule l'apoptose, ce peptide a démontré qu'il activait sélectivement l'apoptose de cellules leucémiques et limitait la prolifération de cellules leucémiques humaines, sur un modèle de xéno greffe.<sup>17</sup> La substitution du C $\alpha$  par un autre groupement que l'hydrogène, peut être une modification possible du squelette peptidique. L'exemple le plus populaire est l' $\alpha$ -L-méthyltryptophane **5.4** (Figure 5.3), il a démontré une efficacité pour l'inhibition de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) et pour le traitement de cancers et infections.<sup>18</sup> Enfin, une autre altération possible est la modification de la chaîne latérale des acides aminés constituant le peptide. Dans notre cas, nous nous intéressons au tryptophane car, en plus d'être un acide aminé essentiel, il est présent dans de nombreux peptides et est impliqué dans le mécanisme de production de la sérotonine<sup>19</sup> (neurotransmetteur du système nerveux central impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques telles que le sommeil, le comportement alimentaire, la dépression....) et dans le métabolisme de kynurénine<sup>20</sup> (métabolite du tryptophane utilisé dans la synthèse de la vitamine B<sub>3</sub>).

Des dérivés de tryptophane portant une chaîne latérale modifiée seraient une cible intéressante. Imitant des structures peptidiques existantes, ces composés pourraient reproduire leur activité tout en améliorant leur stabilité. Ces dernières années, le métabolisme de kynurénine suscite un grand intérêt à cause des effets liés à ses métabolites.<sup>21</sup> L'accumulation de ces métabolites dans les cellules provoque une hypotension chez la souris<sup>22</sup>, ou encore une apoptose des lymphocytes.<sup>23</sup> La première étape de catabolisme du tryptophane nécessite la présence de l'indoléamine- ou de la tryptophane 2,3-dioxygénase (IDO ou TDO respectivement). Ces deux enzymes peuvent catalyser le clivage oxydatif de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> du noyau indolique<sup>24</sup> (Schéma 5.2).



**Schéma 5.2 Voie de synthèse de la kynurénine à partir du tryptophane**

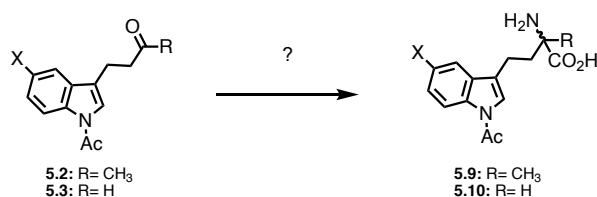
L'IDO est une des cibles de choix car on observe souvent une surexpression de cette enzyme dans le cas d'inflammation de tissus<sup>25, 26</sup> et d'un grand nombre de tumeurs.<sup>25-31</sup> Cette surexpression mène à de bas niveaux en tryptophane et une accumulation de catabolites aux propriétés

immunosuppressives.<sup>24</sup> Afin de prévenir cette surexpression, de nombreux efforts ont été fournis pour développer des inhibiteurs de l'indoléamine 2,3-dioxygénase. Des dérivés de tryptophane, tels que l' $\alpha$ -L-méthyltryptophane **5.7** ou  $\alpha$ -L-homotryptophane **5.8** (Figure 5.3), ont été reportés comme de puissants inhibiteurs<sup>32</sup>.

**Figure 5.3 Structures du  $\alpha$ -L-méthyltryptophane **5.7** et du  $\alpha$ -L-homotryptophane **5.8****

Comparé au tryptophane, la chaîne latérale de l' $\alpha$ -L-homotryptophane **5.5** possède un groupement méthylène supplémentaire. Le prix du mélange racémique D,L-homotryptophane est exorbitant<sup>33</sup> (10.500\$ par mmol). De plus, peu de méthodes de synthèse ont été publiées.<sup>34-37</sup>

Il serait donc intéressant de développer une méthodologie efficace pour synthétiser des dérivés d'homotryptophane **5.6** et **5.7** à partir des composés carbonylés **5.2** et **5.3** synthétisés au sein du chapitre 3 (Schéma 5.3).



**Schéma 5.3 Synthétiser des dérivés d'homotryptophane **5.9** et **5.10** à partir des composés carbonylés **5.2** et **5.3****

Ces travaux ont fait partie du sujet de stage de fin de maîtrise du Dr Fenja Dücker, les réactions développées ci- dessous ont, en partie, été réalisées par ses soins, sous ma supervision.

## 2. Modification de la fonction carbonyle des indoles 5.2a-c et 5.3

### 2. 1 La réaction de Strecker

En 1850, Adolph Strecker publie la première synthèse d' $\alpha$ -aminonitriles par réaction d'acétaldéhydes et de cyanure d'hydrogène, dans une solution d'ammoniaque. Il obtient l'adduit aminonitrile **5.13** appelé « intermédiaire de Strecker », avec un bon rendement.

Celui-ci sera ensuite hydrolysé en conditions acides pour conduire à l'acide aminé correspondant **5.14** sous forme de mélange racémique<sup>38</sup> (Schéma 5.4).

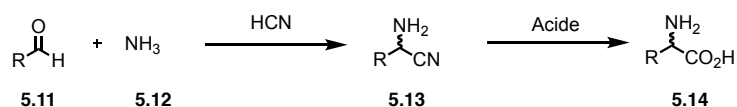


Schéma 5.4 Réaction de Strecker

Depuis plusieurs années, la réaction de Strecker a été reconnue comme la plus ancienne réaction de condensation multi-composantes et la voie la plus directe pour synthétiser des acides aminés à partir d' $\alpha$ -aminonitriles.<sup>39, 40</sup> Même après presque deux siècles, la réaction de Strecker reste très populaire pour la synthèse de nombreux médicaments, tels que des agents antiplaquettaires<sup>41</sup>, des analgésiques<sup>42-44</sup>, ou encore des agents anti-VIH.<sup>45</sup> Les adduits de Strecker ont aussi été employés dans la synthèse d'alcaloïdes, porteurs du motif indolique et d'intérêt pharmaceutique, comme la reserpine<sup>46</sup>, l'hirsutine<sup>47</sup> ou l'eburnaminine.<sup>48</sup> Ces derniers agiraient comme des agents contre l'hypertension.<sup>39</sup>

Ainsi, avec pour but de synthétiser des dérivés d'homotryptophane, la stratégie est donc de convertir les composés carbonylés **5.2a-c** et **5.3** en composés aminonitriles correspondants et de procéder ensuite à une hydrolyse acide pour libérer la fonction acide aminé. Les conditions traditionnelles de Strecker<sup>49</sup> ont été testées sur la cétone **5.2b** (Schéma 5.5).

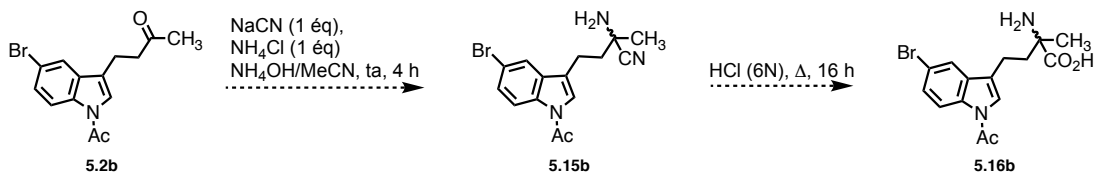
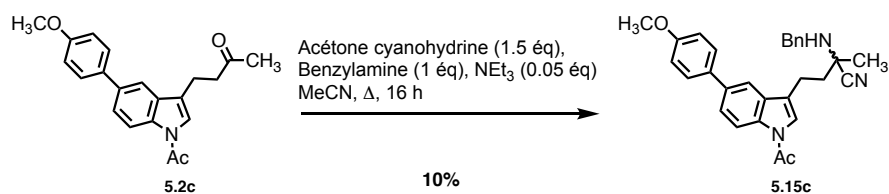


Schéma 5.5 Application des conditions traditionnelles de la réaction de Strecker

Les produits désirés n'ont pas été obtenus, le substrat de départ étant entièrement retrouvé après la première étape.

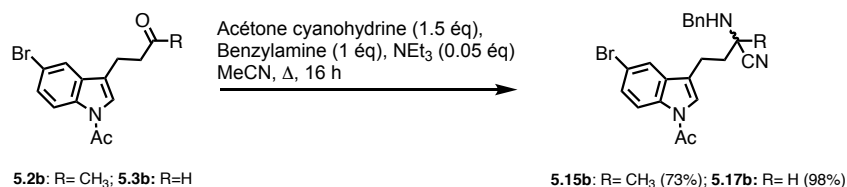
## 2.2 Modification de la réaction de Strecker

Un protocole alternatif publié par le Pr Paraskar a ensuite été testé sur la cétone **5.2c**.<sup>50</sup> Le cyanure de sodium est remplacé par de l'acétone cyanohydrine, le chlorure d'ammonium par de la benzylamine et la présence d'une base, ici la triéthylamine, est requise. À température ambiante, la conversion est très lente, après 40h, la réaction a été arrêtée et seulement 10% du produit désiré a été obtenu (Schéma 5.6).



**Schéma 5.6 Synthèse du 4-(1-acétyl-5-(4-méthoxyphényle)-1H-indol-3-yl)-2-amino-2-méthylbutanenitrile 5.16c par la réaction de Strecker modifiée.**

Afin d'améliorer le rendement, la température a été fixée à 90 °C et le temps de réaction à 16 h, de meilleurs rendements ont alors été obtenus pour la cétone **5.2b** et l'aldéhyde **5.3b** (Schéma 5.7).



**Schéma 5.7 Application des conditions de la réaction de Strecker modifiée sur les composés carbonylés 5.2b et 5.3b**

Les résultats obtenus permettent de se rapprocher de la synthèse de dérivés d'homotryptophane. Il reste à explorer l'étape d'hydrolyse, peut être en conditions basiques car les conditions acides testées se sont avérées infructueuses.

## Bibliographie du Chapitre 5

1. Crifar, C.; Ducker, F. L.; Nguyen Thanh, S.; Kairouz, V.; Lubell, W. D., Heumann Indole Flow Chemistry Process. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (17), 10929-10937.
2. He, R.; Finan, B.; Mayer, J. P.; DiMarchi, R. D., Peptide Conjugates with Small Molecules Designed to Enhance Efficacy and Safety. *Molecules* **2019**, *24* (10), 1855.
3. Keefer, L. M.; Piron, M. A.; De Meyts, P., Human insulin prepared by recombinant DNA techniques and native human insulin interact identically with insulin receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1981**, *78* (3), 1391-1395.
4. Henninot, A.; Collins, J. C.; Nuss, J. M., The Current State of Peptide Drug Discovery: Back to the Future? *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (4), 1382-1414.
5. Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F.,  $\beta$ -Peptides: From Structure to Function. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (10), 3219-3232.
6. Seebach, D.; Gademann, K.; Schreiber, J. R. V.; Matthews, J. L.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H., "Mixed"  $\beta$ -peptides: A unique helical secondary structure in solution. Preliminary communication. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80* (7), 2033-2038.
7. Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H., Synthesis and Characterization of trans-2-Aminocyclohexanecarboxylic Acid Oligomers: An Unnatural Helical Secondary Structure and Implications for  $\beta$ -Peptide Tertiary Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (26), 6206-6212.
8. Frackenhohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. r. V.; Seebach, D., The Outstanding Biological Stability of  $\beta$ - and  $\gamma$ -Peptides toward Proteolytic Enzymes: An In Vitro Investigation with Fifteen Peptidases. *Chem. Bio. Chem.* **2001**, *2* (6), 445-455.
9. Seebach, D.; Overhand, M.; Kuehnle, F. N. M.; Martinoni, B.,  $\beta$ -Peptides. Synthesis by Arndt-Eistert homologation with concomitant peptide coupling. Structure determination by NMR and CD spectroscopy and by x-ray crystallography. Helical secondary structure of a  $\beta$ -hexapeptide in solution and its stability towards pepsin. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79* (4), 913-941.
10. Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Jaun, B., Pleated sheets and turns of  $\beta$ -peptides with proteinogenic side chains. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38* (11), 1595-1597.
11. Daura, X.; Gademann, K.; Schaefer, H.; Jaun, B.; Seebach, D.; van Gunsteren, W. F., The  $\beta$ -Peptide Hairpin in Solution: Conformational Study of a  $\beta$ -Hexapeptide in Methanol by NMR Spectroscopy and MD Simulation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (10), 2393-2404.
12. Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H., Mimicry of host-defense peptides by unnatural oligomers: antimicrobial  $\beta$ -peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (25), 7324-7330.
13. Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H.-S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H., Antibiotics: Non-hemolytic  $\beta$ -amino-acid oligomers. *Nature (London)* **2000**, *404* (6778), 565.
14. Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckermann, R. N.; Huebner, V. D.; Jewell, D. A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; et, a., Peptoids: a modular approach to drug discovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89* (20), 9367-9371.
15. Nam, K. T.; Shelby, S. A.; Choi, P. H.; Marciel, A. B.; Chen, R.; Tan, L.; Chu, T. K.; Mesch, R. A.; Lee, B.-C.; Connolly, M. D.; Kisielowski, C.; Zuckermann, R. N., Free-floating ultrathin two-dimensional crystals from sequence-specific peptoid polymers. *Nat. Mater.* **2010**, *9* (5), 454-460.



16. Kirshenbaum, K.; Barron, A. E.; Goldsmith, R. A.; Armand, P.; Bradley, E. K.; Truong, K. T. V.; Dill, K. A.; Cohen, F. E.; Zuckermann, R. N., Sequence-specific polypeptoids: a diverse family of heteropolymers with stable secondary structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95* (8), 4303-4308.
17. Walensky, L. D.; Kung, A. L.; Escher, I.; Malia, T. J.; Barbuto, S.; Wright, R. D.; Wagner, G.; Verdine, G. L.; Korsmeyer, S. J., Activation of Apoptosis in Vivo by a Hydrocarbon-Stapled BH3 Helix. *Science (Washington, DC, U. S.)* **2004**, *305* (5689), 1466-1470.
18. Ganapathy, V. Alpha-methyl-tryptophan as an inhibitor of indoleamine dioxygenase and its use in treatment of cancer and infections. WO2011100295A2, 2011.
19. Höglund, E.; Øverli, Ø.; Winberg, S., Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front. Endocrinol.* **2019**, *10*, 158.
20. Davis, I.; Liu, A., What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother* **2015**, *15* (7), 719-721.
21. Ma, C.; Liu, X.; Li, X.; Flippen-Anderson, J.; Yu, S.; Cook, J. M., Efficient Asymmetric Synthesis of Biologically Important Tryptophan Analogues via a Palladium-Mediated Heteroannulation Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (13), 4525-4542.
22. Wang, Y.; Liu, H.; McKenzie, G.; Witting, P. K.; Stasch, J.-P.; Hahn, M.; Changsirivathanathamrong, D.; Wu, B. J.; Ball, H. J.; Thomas, S. R.; Kapoor, V.; Celermajer, D. S.; Mellor, A. L.; Keaney, J. F.; Hunt, N. H.; Stocker, R., Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* **2010**, *16* (3), 279-285.
23. Nguyen, N. T.; Kimura, A.; Nakahama, T.; Chinen, I.; Masuda, K.; Nohara, K.; Fujii-Kuriyama, Y.; Kishimoto, T., Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (46), 19961.
24. Henrottin, J.; Zervosen, A.; Lemaire, C.; Sapunaric, F.; Laurent, S.; Van den Eynde, B.; Goldman, S.; Plenevaux, A.; Luxen, A., N1-Fluoroalkyltryptophan analogues: Synthesis and in vitro study as potential substrates for indoleamine 2,3-dioxygenase. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6* (3), 260-265.
25. Wainwright, D. A.; Balyasnikova, I. V.; Chang, A. L.; Ahmed, A. U.; Moon, K.-S.; Auffinger, B.; Tobias, A. L.; Han, Y.; Lesniak, M. S., IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18* (22), 6110-6121.
26. Munn, D. H.; Mellor, A. L., Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* **2013**, *34* (3), 137-143.
27. Adams, S.; Braidy, N.; Bessede, A.; Brew, B. J.; Grant, R.; Teo, C.; Guillemin, G. J., The Kynurenine Pathway in Brain Tumor Pathogenesis. *Cancer Res.* **2012**, *72* (22), 5649-5657.
28. Uyttenhove, C.; Pilotte, L.; Theate, I.; Stroobant, V.; Colau, D.; Parmentier, N.; Boon, T.; Van den Eynde, B. J., Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat. Med. (N. Y., NY, U. S.)* **2003**, *9* (10), 1269-1274.
29. Kwidzinski, E.; Bechmann, I., IDO expression in the brain: a double-edged sword. *J Mol Med (Berl)* **2007**, *85* (12), 1351-9.
30. Muller, A. J.; Prendergast, G. C., Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr. Cancer Drug Targets* **2007**, *7* (1), 31-40.
31. Juhasz, C.; Nahleh, Z.; Zitron, I.; Chugani, D. C.; Janabi, M. Z.; Bandyopadhyay, S.; Ali-Fehmi, R.; Mangner, T. J.; Chakraborty, P. K.; Mittal, S.; Muzik, O., Tryptophan metabolism in

- breast cancers: molecular imaging and immunohistochemistry studies. *Nucl. Med. Biol.* **2012**, *39* (7), 926-932.
32. James, D. R.; Ware, W. R., The photophysics of homotryptophan. *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *120* (4-5), 450-4.
33. <https://www.scbt.com/p/d-l-homotryptophan-26988-87-4>.
34. Snyder, H. R.; Pilgrim, F. J., Synthesis of DL-homotryptophan. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1962-1963.
35. Ma, C.; Yu, S.; He, X.; Liu, X.; Cook, J. M., Efficient asymmetric synthesis of important tryptophan analogs for biological research via the Schollkopf chiral auxiliary. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (16), 2781-2785.
36. Goswami, K.; Paul, S.; Bugde, S. T.; Sinha, S., Synthesis of optically active homotryptophan and its oxygen and sulfur analogues. *Tetrahedron* **2012**, *68* (1), 280-286.
37. Do, Q. T.; Nguyen, G. T.; Celis, V.; Phillips, R. S., Inhibition of Escherichia coli tryptophan indole-lyase by tryptophan homologues. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2014**, *560*, 20-26.
38. Strecker, A., Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75* (1), 27-45.
39. Kouznetsov, V. V.; Galvis, C. E. P., Strecker reaction and  $\alpha$ -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron* **2018**, *74* (8), 773-810.
40. Herrera, R. P.; Marqués-López, E., *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. Wiley: **2015**.
41. Wang, L.; Shen, J.; Tang, Y.; Chen, Y.; Wang, W.; Cai, Z.; Du, Z., Synthetic Improvements in the Preparation of Clopidogrel. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11* (3), 487-489.
42. Feldman, P. L.; Brackeen, M. F., A novel route to the 4-anilido-4-(methoxycarbonyl)piperidine class of analgetics. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (13), 4207-4209.
43. Feldman, P. L.; James, M. K.; Brackeen, M. F.; Bilotta, J. M.; Schuster, S. V.; Lahey, A. P.; Lutz, M. W.; Johnson, M. R.; Leighton, H. J., Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (7), 2202-2208.
44. Walz, A. J.; Hsu, F.-L., Synthesis of 4-anilinopiperidine methyl esters, intermediates in the production of carfentanil, sufentanil, and remifentanil. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (2), 501-502.
45. Zhang, F.-G.; Zhu, X.-Y.; Li, S.; Nie, J.; Ma, J.-A., Highly enantioselective organocatalytic Strecker reaction of cyclic N-acyl trifluoromethylketimines: synthesis of anti-HIV drug DPC 083. *Chem. Comm.* **2012**, *48* (94), 11552-11554.
46. Stork, G., The stereospecific synthesis of reserpine. In *Pure and Applied Chemistry*, **1989**; Vol. 61, 439.
47. Lounasmaa, M.; Miettinen, J.; Hanhinen, P.; Jokela, R., Short synthesis of ( $\pm$ )-hirsutine: direct addition of dimethyl malonate anion to a 1,4-conjugate iminium salt of appropriate 3-ethylindolo[2,3-a]quinolizidine. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (8), 1455-1458.
48. Goes, A. D. S.; Ferroud, C.; Santamaria, J., Regioselective single electron transfer photocatalytic synthesis of 2-cyano-3-ethylidenepiperidines. New route to the total synthesis of ( $\pm$ )-cis-eburnamonine. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (13), 2235-2238.
49. Sakulsombat, M.; Vongvilai, P.; Ramstroem, O., Efficient Asymmetric Synthesis of 1-Cyano-tetrahydroisoquinolines from Lipase Dual Activity and Opposite Enantioselectivities in  $\alpha$ -Aminonitrile Resolution. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (36), 11322-11325.

50. Paraskar, A. S.; Sudalai, A., Cu(OTf)<sub>2</sub> or Et<sub>3</sub>N-catalyzed three-component condensation of aldehydes, amines, and cyanides: a high yielding synthesis of  $\alpha$ -amino nitriles. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (32), 5759-5762.

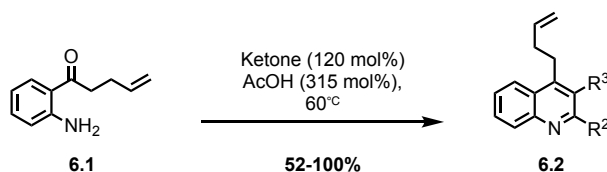


# Chapitre 6 : Conclusions et Perspectives

## 1. Conclusions

Les travaux réalisés au cours de cette thèse de doctorat ont permis la modernisation de protocoles traditionnels dans le but de synthétiser des quinoléines et des indoles hautement substitués à partir d'un substrat de départ abordable. Ces classes de molécules considérées comme privilégiées <sup>1</sup>, sont en constante demande que ce soit dans l'industrie pharmaceutique <sup>2</sup>, agroalimentaire <sup>3</sup>, textile <sup>4</sup>, etc, par conséquent, l'élaboration de méthodologies simples, efficaces, sensibles aux enjeux environnementaux et menant à des structures de plus en plus complexes, est grandement convoitée. <sup>5</sup>

Au sein du chapitre 2, nous avons démontré que la chimie organométallique moderne se trouve rapidement limitée, quant à la synthèse de quinoléines substituées en position 4, face à des groupements fonctionnels autres que des chaînes alkyles ou des groupements aryles. <sup>6</sup> En parallèle, une adaptation de la réaction de Friedlander aux besoins actuels a conduit à huit nouvelles structures avec des rendements allant de 52 à 100% (Schéma 6.1). <sup>7</sup>



**Schéma 6.1 Synthèse de quinoléines trisubstituées selon une modification de la réaction de Friedlander.**

En effet, le développement d'un protocole sans solvant et en présence d'un acide faible, répond en partie aux inconvénients environnementaux souvent reprochés à la réaction de Friedlander. Enfin, l'utilité de la fonction alcène en position 4 des quinoléines a été explorée. La double liaison a, en premier lieu, été oxydée en aldéhyde avec un rendement de 75% grâce à une oxydation de Lemieux- Johnson. La thioéthérification de l'alcène a aussi été possible avec un rendement de 37% (Schéma 6.2).

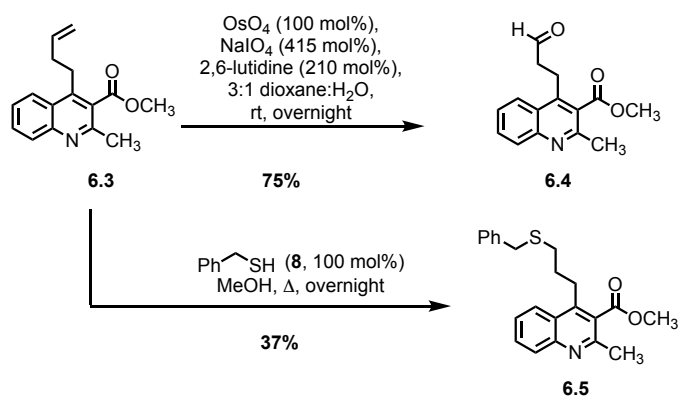


Schéma 6.2 Diversification de la fonction alcène

Le chapitre 3 traite de la « renaissance » du procédé de Heumann. Quelque peu négligé par nos pairs dû à la difficulté d'alkyler les anilines de départ <sup>8-13</sup>, le procédé de Heumann reste un outil intéressant pour accéder aux indoles substitués en position 3. <sup>8, 14-17</sup> L'utilisation de la chimie en flux continu a permis de surmonter les principaux défis imposés par ce procédé en chimie *batch*, tels que les faibles rendements, les temps de réactions longs et des étapes de purification fastidieuses. Huit indoles, dont six nouvelles entités, ont été synthétisés via une séquence de trois étapes impliquant l'alkylation d'anilines orthoacylées, suivie d'une saponification de l'ester de glycine formé pour finir par une cyclisation intramoléculaire pour former l'indole correspondant (Schéma 6.3). <sup>18</sup>

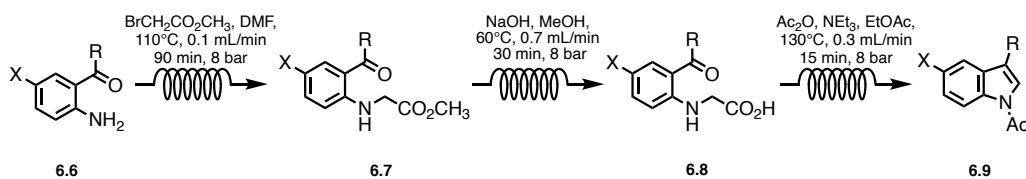
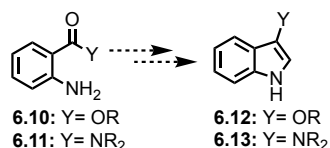


Schéma 6.3 Renaissance de la réaction de Heumann

Le principal désavantage du procédé de Heumann a été démontré dans le chapitre 4 mais n'a pu être surmonté. Le manque de disponibilité des anilines orthoacylées limite l'étendue de la réaction de Heumann. Bien que dans ce chapitre la synthèse d'amidoanilines et d'esters d'antranilate a été développée et a permis l'obtention d'intermédiaires de choix, il a été impossible de former les aminoindoles et alkoxyindoles correspondants (Schéma 6.4).



**Schéma 6.4 Développement d'une voie de synthèse d'alkoxyindoles et d'ainoindoles via le procédé de Heumann**

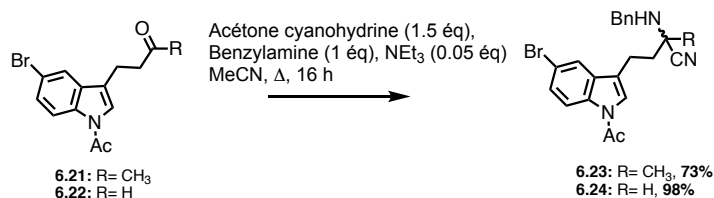
Il serait intéressant de mener, à l'avenir, une nouvelle optimisation de ce procédé afin de l'adapter à de plus vastes groupements fonctionnels.

Le chapitre 5 introduit les applications possibles des indoles synthétisés au cours des chapitres précédents. Les indoles **6.14**, **6.15** et **6.16**, possèdent une fonction alcène qui a pu être oxydée en cétones et en aldéhyde avec des rendements respectifs de 72%, 93%, 75% et 70% (Schéma 6.5).



**Schéma 6.5 Oxydation de la fonction alcène des indoles 6.14, 6.15 et 6.16**

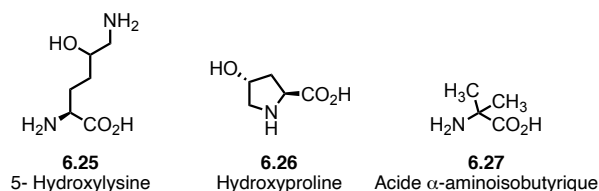
Les résultats préliminaires de l'adaptation de la réaction de Strecker sur les carbonyles **6.21** et **6.22** permettent d'envisager l'accès à des dérivés d'acides aminés (Schéma 6.6).



**Schéma 6.6 Modification de la réaction de Strecker sur les composés carbonylés 6.21 et 6.22**

## 2. Perspectives Générales

Somme toute, ces travaux de thèse pourraient servir au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'acides aminés non-protéinogéniques. On appelle acide aminé non-protéinogénique, ou non codé, une molécule organique possédant à la fois une fonction amine et une fonction acide mais dont la chaîne latérale diffère des vingt-deux acides aminés constituant le code génétique.<sup>19</sup> Ils sont peu connus mais bien présents dans la nature, souvent issus de métabolites de bactéries, de champignons, de plantes ou encore d'organismes marins.<sup>20</sup> Les acides aminés non protéinogéniques sont également présents dans de nombreuses protéines. Il existe par exemple, l'hydroxylysine **6.25** et l'hydroxyproline **6.26**, présentes dans le collagène, ou encore l'acide  $\alpha$ -aminoisobutyrique **6.27**, qui est le plus petit acide aminé non codé connu, et a tendance à former des peptides avec une structure  $\alpha$  ou hélicoïdale<sup>21</sup> (Figure 6.1).

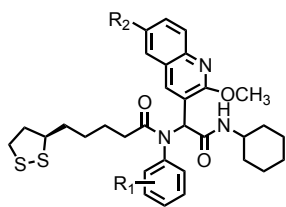


**Figure 6.1 Acides aminés non protéinogéniques communément retrouvés en chimie organique et dans la nature**

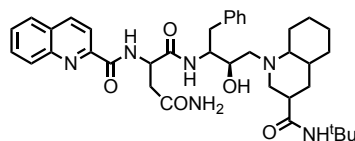
Les acides aminés sont indispensables à la chimie thérapeutique moderne car ils apportent de nombreux avantages dans la découverte de médicaments, comme l'introduction de centres chiraux<sup>20</sup>, ce qui pourrait augmenter le nombre de cibles approuvées par la FDA (64% des médicaments approuvés par la FDA possèdent au moins un centre chiral<sup>22</sup>). La production de nouveaux acides aminés est en constante demande vu leur présence dans les petites molécules, peptides et protéines, qui sont les principales classes de médicaments.<sup>23</sup>

Des acides aminés non-protéinogéniques porteurs de cycles quinoléines et indoliques ont déjà été reportés.<sup>20</sup> Ainsi, les acides aminés présentés sur la figure 6.2 présentent des activités anti-oxydante et anti-bactérienne<sup>24</sup> **6.28**, anti-VIH<sup>25</sup> **6.29** et fluorescente<sup>26</sup> **6.30**. L'indole **6.31** présente des activités similaires à la sérotonine.

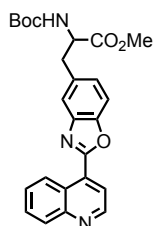




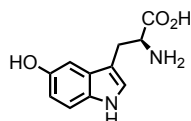
**6.28**  
Présente des activités antimicrobiale  
et antioxydante



**6.29**  
Présente une activité inhibitrice du HIV



**6.30**  
Présente une activité fluorescente

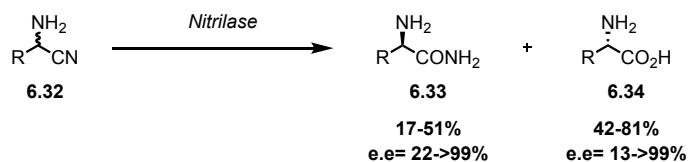


**6.31**  
Supprime la prise de nourriture  
chez les rats stressés

**Figure 6.2 Exemples d'acides aminés non protéinogéniques**

On a pu observer au sein du chapitre 5, que l'hydrolyse acide de la fonction nitrile n'aboutit pas aux résultats escomptés. Il serait donc intéressant de tourner vers des méthodes alternatives.

Par exemple, ces dernières décennies, il a été possible de convertir des composés nitriles en acides carboxyliques grâce à des enzymes, telles que les nitrilases.<sup>27-29</sup> Ces dernières sont dérivées de bactéries, levures ou encore de plantes.<sup>27</sup> Ces méthodes permettent alors l'accès, à grande échelle, à des acides aminés non usuels et optiquement actifs (Schéma 6.7).



**Schéma 6.7 Conversion enzymatique de composés nitriles en acides carboxyliques et amides optiquement actifs.**

Une autre modification de la modification de Strecker est grandement présente dans la littérature, la réaction de Bucherer-Bergs.<sup>30-34</sup> La modification de la réaction de Strecker par Bucherer-Bergs consiste en la formation d'hydantoïnes **6.36**, à partir de cyanohydrines **6.35**, en présence de carbonate d'ammonium ou d'oxyde de barium (Schéma 6.8).<sup>35</sup>

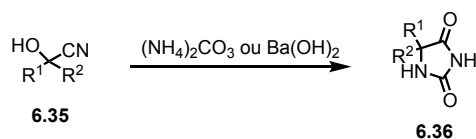


Schéma 6.8 Modification de la réaction de Strecker par Bucherer-Bergs

L'hydantoïne **6.36** peut ensuite être hydrolysée en acide aminé en milieu aqueux ou enzymatique. La L-méthionine **6.38** a d'ailleurs été obtenue par ce protocole à partir de l'hydantoïne correspondante **6.37** avec 93% de rendement (Schéma 6.9).<sup>36</sup>

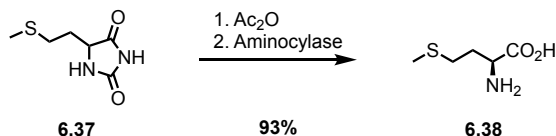


Schéma 6.9 Hydrolyse enzymatique de la méthylmercaptoéthylhydantoïne **6.37**

Enfin, il est envisageable d'engager les carbonyles **6.4**, **6.5** et **6.17** à **6.22** dans une autre réaction à multi-composante, comme la réaction de Ugi, reportée pour la première fois en 1958.<sup>37</sup> Elle consiste en une réaction « domino » entre un composé carbonylé **6.39**, une amine **6.40**, un acide carboxylique **6.41** et un isocyanure **6.43** pour former  $\alpha$ -acylamino amide **6.44** (Schéma 6.10).<sup>38</sup>

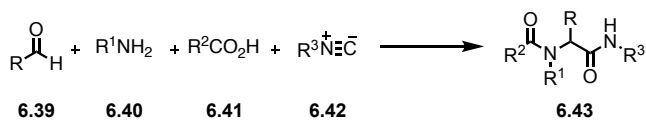


Schéma 6.10 Schéma général de la réaction de Ugi

Dans le cadre de cette thèse, le composé carbonylé serait les aldéhydes et cétones **6.4**, **6.5** et **6.17** à **6.22**, l'amine choisie serait le formate d'ammonium **6.44**, qui servirait également d'acide et enfin, les isocyanures seraient dérivés d'acides aminés **6.45**<sup>39, 40</sup> (Schéma 6.11).

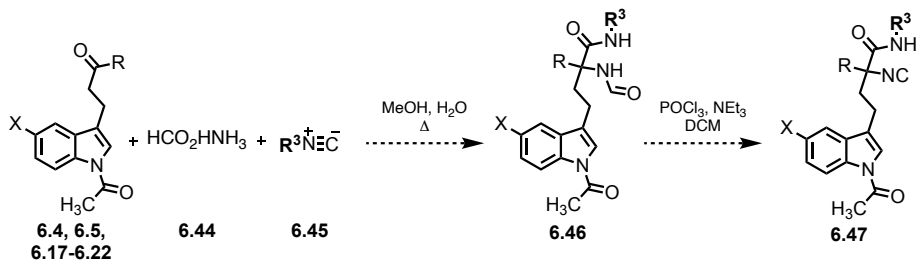
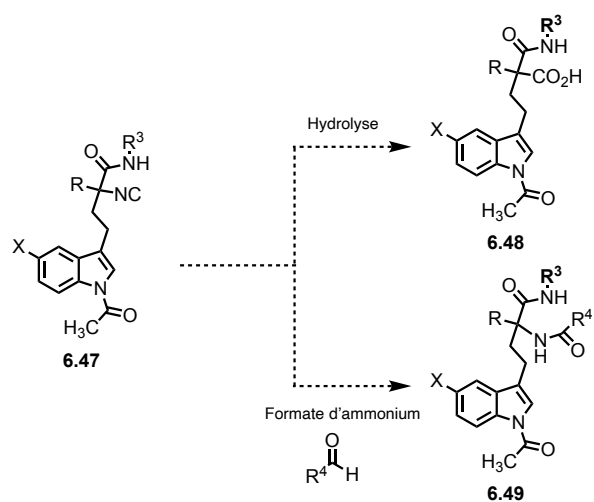


Schéma 6.11 Application possible de la réaction de Ugi

Il serait alors possible d'envisager l'obtention du formamide **6.46**, qui, après traitement par du chlorure de phosphate et de la triéthylamine dans du dichlorométhane, serait transformé en

isocyanure **6.47**. Ensuite, le composé **6.47** pourrait être soit hydrolysé, pour libérer l'acide carboxylique correspondant ou couplé à nouveau <sup>40</sup> (Schéma 6.12).



**Schéma 6.12 Hydrolyse ou couplage sur l'isocyanure 6.47**

Ces composés pourraient alors s'insérer dans les autres objectifs de recherche du Pr Lubell. En effet, le groupe du Pr Lubell explore depuis plusieurs années la synthèse de peptidomimétiques dans l'optique de traiter diverses maladies. <sup>41-44</sup>

## Bibliographie du Chapitre 6

1. Jakubczyk, D.; Pfau, R.; Encinas, A.; Roesch, E.; Gil, C.; Masters, K.; Gläser, F.; Kramer, C. S.; Newman, D.; Albericio, F., *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry: Design, Synthesis, Evaluation*. R. Soc. Chem.: **2015**.
2. Lamberth, C.; Dinges, J. r., *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals*. John Wiley & Sons: **2012**.
3. Lamberth, C.; Dinges, J., *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*. Wiley: **2012**.
4. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R., *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*. Wiley: **2011**.
5. Sharma, R.; Kour, P.; Kumar, A., A review on transition-metal mediated synthesis of quinolines. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130* (6), 73.
6. Jiang, K.-M.; Kang, J.-A.; Jin, Y.; Lin, J., Synthesis of substituted 4-hydroxyalkyl-quinoline derivatives by a three-component reaction using CuCl/AuCl as sequential catalysts. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5* (3), 434-441.
7. Crifar, C.; Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Copper-catalyzed cascade addition route to 2,3,4-trisubstituted quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3451-3453.
8. Jung, D.-W.; Hong, Y. J.; Kim, S.-Y.; Kim, W.-H.; Seo, S.; Lee, J.-E.; Shen, H.; Kim, Y.-C.; Williams, D. R., 5-Nitro-5'-hydroxy-indirubin-3'-oxime Is a Novel Inducer of Somatic Cell Transdifferentiation. *Archiv der Pharmazie* **2014**, *347* (11), 806-818.
9. Wolk, J. L.; Frimer, A. A., A simple, safe and efficient synthesis of Tyrian purple (6,6'-dibromoindigo). *Molecules* **2010**, *15*, 5561-5580.
10. Ullmann, F., Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36* (2), 2382-2384.
11. Ullmann, F., A new path for preparing phenyl ether salicylic acid. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853-854.
12. Kumar, D.; Shekar, K.; Mishra, B.; Kumar, A.; Akamatsu, K.; Kusaka, E.; Ito, T., A facile synthesis and cytotoxicity of a novel porphyrin-cryptolepine conjugate. *Chem. Biol. Int.* **2012**, *2*, 114-121.
13. Gandy, M. N.; Byrne, L. T.; Stubbs, K. A., A simple and robust preparation of N-acetylxindoxyls: precursors for indigogenic substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (3), 905-908.
14. Greshock, T. J.; Funk, R. L., Synthesis of indoles via 6pi-electrocyclic ring closures of trienecarbamates. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (15), 4946-4947.
15. Yan, L.; Lai, F.; Chen, X.; Xiao, Z., Discovery of novel indirubin-3'-monoxime derivatives as potent inhibitors against CDK2 and CDK9. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (11), 2447-2451.
16. Klimovich, I. V.; Leshanskaya, L. I.; Troyanov, S. I.; Anokhin, D. V.; Novikov, D. V.; Piryazev, A. A.; Ivanov, D. A.; Dremova, N. N.; Troshin, P. A., Design of indigo derivatives as environment-friendly organic semiconductors for sustainable organic electronics. *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2* (36), 7621-7631.
17. Nirogi, R. V. S.; Deshpande, A. D.; Kambhampati, R.; Badange, R. K.; Kota, L.; Daulatabad, A. V.; Shinde, A. K.; Ahmad, I.; Kandikere, V.; Jayarajan, P.; Dubey, P. K., Indole-3-piperazinyl derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 346-349.

18. Crifar, C.; Dücker, F. L.; Nguyen Thanh, S.; Kairouz, V.; Lubell, W. D., Heumann Indole Flow Chemistry Process. *J. Org. Chem.* **2019**.
19. Pizzarello, S., Non-Protein Amino Acids. In *Encyclopedia of Astrobiology*, Gargaud, M.; Amils, R.; Quintanilla, J. C.; Cleaves, H. J.; Irvine, W. M.; Pinti, D. L.; Viso, M., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2011**; 1128-1132.
20. Blaskovich, M. A. T., Unusual Amino Acids in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (24), 10807-10836.
21. Alonso, J. L.; Peña, I.; López, J. C.; Alonso, E. R.; Vaquero, V., The Shape of the Simplest Non-proteinogenic Amino Acid  $\alpha$ -Aminoisobutyric Acid (Aib). *Chem. Eur.* **2019**, *25* (9), 2288-2294.
22. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C., Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (21), 6752-6756.
23. Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D., The Future of Peptide-based Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81* (1), 136-147.
24. Thangaraj, M.; Gengan, R. M.; Ranjan, B.; Muthusamy, R., Synthesis, molecular docking, antimicrobial, antioxidant and toxicity assessment of quinoline peptides. *J. Photoch. Photobio. B: Biology* **2018**, *178*, 287-295.
25. Roberts, N. A.; Martin, J. A.; Kinchington, D.; Broadhurst, A. V.; Craig, J. C.; Duncan, I. B.; Galpin, S. A.; Handa, B. K.; Kay, J.; Krohn, A.; al, e., Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* **1990**, *248* (4953), 358.
26. Guzow, K.; Szmigiel, D.; Wróblewski, D.; Milewska, M.; Karolczak, J.; Wiczak, W., New fluorescent probes based on 3-(2-benzoxazol-5-yl)alanine skeleton—Synthesis and photophysical properties. *J. Photoch. Photobio A: Chemistry* **2007**, *187* (1), 87-96.
27. Gong, J.-S.; Lu, Z.-M.; Li, H.; Shi, J.-S.; Zhou, Z.-M.; Xu, Z.-H., Nitrilases in nitrile biocatalysis: recent progress and forthcoming research. *Microb. cell fact.* **2012**, *11* (1), 142.
28. Yasukawa, K.; Hasemi, R.; Asano, Y., Dynamic kinetic resolution of  $\alpha$ -aminonitriles to form chiral  $\alpha$ -amino acids. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (13), 2328-2332.
29. Wang, M.-X.; Lin, S.-J., Practical and convenient enzymatic synthesis of enantiopure  $\alpha$ -amino acids and amides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (18), 6542-6545.
30. Haroutounian, S. A.; Georgiadis, M. P.; Polissiou, M. G., Stereochemistry of the Bucherer-Bergs reaction and a modified Strecker reaction on tetrahydro-2H-pyran-3-ones. *J. Het. Chem.* **1989**, *26* (5), 1283-1287.
31. Wermuth, U.; Jenkins, I.; Bott, R.; Byriel, K.; Smith, G., Some Stereochemical Aspects of the Strecker Synthesis and the Bucherer-Bergs Reaction. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*.
32. Chubb, F. L.; Edward, J. T.; Wong, S. C., Simplex optimization of yields in the Bucherer-Bergs reaction. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (12), 2315-2320.
33. Edward, J. T.; Jitrangsri, C., Stereochemistry of the Bucherer- Bergs and Strecker Reactions of 4-tert-Butylcyclohexanone. *Can. J. Chem.* **1975**, *53* (22), 3339-3350.
34. Gaudry, R., THE SYNTHESIS OF D, L- $\alpha$ -AMINO- $\epsilon$ -HYDROXYCAPROIC ACID AND A NEW SYNTHESIS OF D, L-LYSINE. *Can. J. Res.* **1948**, *26* (4), 387-392.
35. Bucherer-Bergs Hydantoin Synthesis. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 557-561.
36. Drauz, K.; Grayson, I.; Kleemann, A.; Krimmer, H.-P.; Leuchtenberger, W.; Weckbecker, C., Amino Acids. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2007**.
37. Ugi, I.; Meyr, R., New method of preparing isonitriles. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.

38. Ugi Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* **2010**, 2830-2837.
39. Wang, M.; Liu, X.; He, P.; Lin, L.; Feng, X., Enantioselective synthesis of 1, 2, 4-triazolines by chiral iron (ii)-complex catalyzed cyclization of  $\alpha$ -isocyano esters and azodicarboxylates. *Chem. Comm.* **2013**, *49* (25), 2572-2574.
40. Mir, F. M.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Lubell, W. D., Isolated  $\alpha$ -turn and incipient  $\gamma$ -helix. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (28), 6908-6914.
41. Turcotte, S. p.; Mellal, K.; Chingle, R.; Mulumba, M.; Omri, S.; Dif-Yaiche, L.; Chemtob, S.; Ong, H.; Lubell, W. D., Azasulfurylpeptide Modulation of CD36-Mediated Inflammation Without Effect on Neovascularization. *Biomedicines* **2018**, *6* (4), 98.
42. Zhang, J.; Mulumba, M.; Ong, H.; Lubell, W. D., Diversity- oriented synthesis of cyclic azapeptides by A3-macrocyclization provides high-affinity CD36-modulating peptidomimetics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (22), 6284-6288.
43. Ahsanullah; Chingle, R.; Ohm, R. G.; Chauhan, P. S.; Lubell, W. D., Aza-propargylglycine installation by aza-amino acylation: Synthesis and Ala-scan of an azacyclopeptide CD36 modulator. *Pept. Sci.* **2019**, *111* (1), 24102.
44. Chingle, R.; Mulumba, M.; Chung, N. N.; Nguyen, T. M. D.; Ong, H.; Ballet, S.; Schiller, P. W.; Lubell, W. D., Solid-Phase Azopeptide Diels-Ålder Chemistry for Aza-pipecolyl Residue Synthesis To Study Peptide Conformation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (10), 6006-6016.

# Annexes

## 1. Partie expérimentale du Chapitre 2

Copper-Catalyzed Cascade Addition to 2,3,4- Trisubstituted quinoline Derivatives

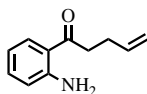
Cynthia Crifar, Aurélie A. Dörr, and William D. Lubell\*

Department of Chemistry, University of Montreal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec H3C 3J7

[william.lubell@umontreal.ca](mailto:william.lubell@umontreal.ca)

**General Methods.** <sup>1</sup> Anhydrous conditions refer to reactions performed in flame-dried glassware under a positive pressure of argon using dry solvent transferred by syringe. Vinylmagnesium bromide reagent was freshly prepared <sup>2</sup> as a solution in THF from magnesium turnings (Sigma-Aldrich; 99.98% purity) and vinyl bromide (Sigma-Aldrich; 98% purity). The Grignard reagent was titrated against menthol and 2,2'-dipyridyl. Copper(I) cyanide was used as supplied (Sigma-Aldrich; 99% purity). Anhydrous THF was obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). Final isolated compounds, all were purified by flash column chromatography on silica gel (230-400 mesh)<sup>3</sup>. Thin layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel plates. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were measured in CDCl<sub>3</sub> (7.27 and 77.2 ppm) at 400MHz and 75MHz, respectively. The Mass Spectrometry Facility at the Université de Montréal performed HRMS measurements on a LC-MSD TOF (Agilent) mass analyzer.

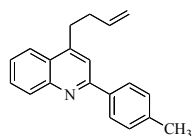
### 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one 2



A flask containing CuCN (355 mg, 39.7 mmol, 60 mol%) was briefly flame-dried under a stream of argon, and charged with dry THF (80 mL). The suspension was cooled to -45°C under argon atmosphere and treated via syringe with a freshly prepared solution of vinylmagnesium bromide in THF (1.3 M, 305.5 mL, 397.2 mmol, 600 mol%). The slurry was stirred for 2h at -45°C, and treated dropwise with a solution of methyl ester **1a** (10 g, 66.2 mmol, 100 mol%) in dry THF (120 mL). The resultant mixture was stirred for 1h at -45°C, warmed to 0°C, stirred for 1 h, and allowed to warm

up to room temperature with stirring for 36h. After completion of the reaction, the solution was cooled to 0 °C, quenched with 1M aqueous NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> solution (400 mL) and diluted with Et<sub>2</sub>O (100 mL). The biphasic solution was vigorously stirred at 0°C until apparition of a white precipitate. The layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 × 400 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (3 × 400 mL), brine (2 × 400 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (5% EtOAc/hexanes) to afford 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one **2** as yellow oil. (11.6 g, 100%); Rf 0.50 (10% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.30 (br s, 2H), 5.99- 5.89 (m, 1H), 5.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.8, 150.4, 137.6, 134.4, 131.1, 117.9, 117.4 115.8, 115.1, 38.3, 28.6; HRMS (ESI) Calcd m/z for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H<sup>+</sup>] 176.1070, found 176.1073.

#### 4-[But-3-enyl]-2-*p*-tolylquinoline **4**.

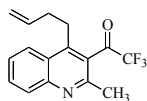


A mixture of 1-[2-aminophenyl]pent-4-en-1-one (**2**, 200 mg, 1.14 mmol, 100 mol%) and 4-ethynyltoluene (**3**, 174 μL, 1.37 mmol, 120 mol%) was treated with InCl<sub>3</sub> (50.4 mg, 0.23 mmol, 20 mol%), heated to 100°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (10 mL), and the aqueous phase was separated and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated to a residue, that was purified on silica gel (5% EtOAc/hexanes) to afford quinoline **4** as dark brown oil (55.2 mg, 18%); Rf 0.40 (10% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.04 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.03- 5.90 (m, 1H), 5.15 (dt J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (dt, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0, 148.5, 148.0, 139.3,



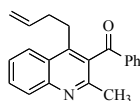
137.4, 137.1 130.5, 129.5, 129.2, 127.4, 126.4, 125.9, 123.2, 118.6, 115.6, 34.0, 31.8, 21.4; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $C_{20}H_{20}NO$   $[M+H^+]$  274.1590, found 274.1602.

#### 1-[4-[But-3-enyl]-2-methylquinolin-3-yl]-2,2,2-trifluoroethanone **6b**.



Aminoketone **2** (100 mg, 0.57 mmol) and 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione (104.8 mg, 0.68 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with  $NaHCO_3$  (3 × 5 mL) and brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (15% EtOAc/hexanes) to afford **6b** as brown oil (157.3 mg, 94%);  $R_f$  0.40 (20% EtOAc/hexanes);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.89- 5.79 (m, 1H), 5.05 (dt,  $J = 16, 1.6$  Hz, 1H), 5.00 (dt,  $J = 12, 1.8$  Hz, 1H), 2.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.47 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  200.8, 166.4, 136.7, 136.0, 133.3, 132.3, 129.7, 127.2, 127.0, 115.6, 92.1, 40.4, 29.7, 28.1, 20.6, 14.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $C_{16}H_{15}F_3NO$   $[M+H^+]$  294.1100, found 294.1109.

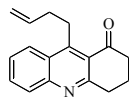
#### [4-[But-3-enyl]-2-methylquinolin-3-yl] [phenyl]methanone **6c**.



Aminoketone **2** (60 mg, 0.34 mmol) and 1-phenyl-1,3-butanedione (66.5 mg, 0.41 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the

aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes) to afford **6c** as dark oil (60.9 mg, 59%); R<sub>f</sub> 0.30 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67- 7.56 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.85- 5.72 (m, 1H), 4.98 (dt, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (dt, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (m 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.4, 183.6, 154.4, 147.8, 144.6, 137.1, 134.3, 132.8, 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 126.5, 125.2, 123.7, 115.3, 34.7, 29.4, 24.0; HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO [M+H<sup>+</sup>] 302.1539, found 302.1552.

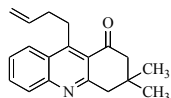
#### 9-[But-3-enyl]-3,4-dihydroacridin-1[2H]-one **6d**.



Aminoketone **2** (200 mg, 1.14 mmol) and 1,3-cyclohexanedione (153.6 mg, 1.37 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes) to afford **6d** as light yellow oil (163.8 mg, 57%); R<sub>f</sub> 0.67 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.07- 5.97 (m, 1H), 5.14 (dt, *J* = 16.3, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.57 (t, *J*

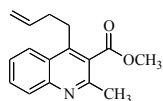
= 8.1 Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.43 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.18 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.1, 162.3, 153.2, 148.3, 137.8, 131.5, 129.4, 126.8, 126.5, 125.3, 124.6, 115.1, 41.2, 34.9, 34.7, 28.3, 21.3; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 252.1383, found 252.1393.

#### 9-[But-3-enyl]-3,3-dimethyl-3,4-dihydroacridin-1[2H]-one **6e**.



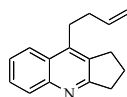
Aminoketone **2** (200 mg, 1.14 mmol) and dimedone (192 mg, 1.37 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at  $60^\circ\text{C}$  overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc ( $3 \times 5$  mL). The combined organic layers were washed with  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 5$  mL) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes) to afford **6e** as dark brown oil (164.8 mg, 52%);  $R_f$  0.67 (10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.78 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.10-5.90 (m, 1H), 5.16 (dt  $J = 16.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.65 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.45 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.15 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.5, 188.0, 161.6, 153.4, 149.0, 138.2, 131.8, 129.7, 127.2, 126.9, 125.7, 123.8, 115.5, 55.2, 49.0, 35.1, 32.4, 28.6, 28.5; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 280.1696, found 280.1702.

#### Methyl 4-[but-3-enyl]-2-methylquinoline-3-carboxylate **6f**.



Aminoketone **2** (1 g, 5.7 mmol) and methyl acetoacetate (0.73 mL, 6.8 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes) to afford **6f** as brown oil (1.22 g, 84%); R<sub>f</sub> 0.30 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 5.99-5.86 (m, 1H), 5.12 (dt, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (dt, *J* = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (q, *J* = 7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6, 154.5, 147.6, 145.3, 137.2, 130.1, 129.5, 127.4, 126.4, 124.8, 123.9, 115.4, 52.4, 34.7, 29.7, 23.8; HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 256.1332, found 256.1341.

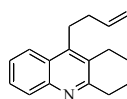
#### 9-[But-3-en-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta-[β]-quinoline **6g**.



Aminoketone **2** (200 mg, 1.14 mmol) and cyclopentanone (121 μL, 1.37 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO<sub>3</sub> (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford **6g** as a dark brown oil (211.2 mg, 83%); R<sub>f</sub> 0.20 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04

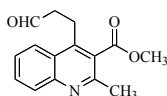
(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.97- 5.87 (m, 1H), 5.09 (dt,  $J = 17.0, 3.2$  Hz, 1H), 5.03 (dt,  $J = 10.2, 1.4$  Hz, 1H), 3.18 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 3.13- 3.05 (m, 4H), 2.42 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.21 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 147.9, 141.7, 137.5, 133.8, 129.4, 128.0, 126.1, 125.3, 123.2, 115.4, 35.1, 33.6, 29.5, 28.8, 23.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  224.1434, found 224.1444.

#### 9-[But-3-enyl]-1,2,3,4-tetrahydroacridine 6h.



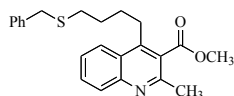
Aminoketone **2** (100 mg, 0.57 mmol) and cyclohexanone (71  $\mu\text{L}$ , 0.68 mmol) were heated in glacial acetic acid (1 mL) at 60°C overnight, cooled to room temperature, treated with water (2 mL) and EtOAc (2 mL), followed by drop-wise addition of NaOH 10M until pH 6, when the aqueous layer became clear. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed with  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$  5 mL) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (5% MeOH/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to afford **6h** as dark brown oil (102.2 mg, 76%);  $R_f$  0.44 (40% EtOAc/hexanes);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.01- 5.91 (m, 1H), 5.14 (dt,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.06 (dt,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 3.16- 3.10 (m, 4H), 2.94 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.35 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.98- 1.90 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 147.9, 141.7, 137.5, 133.8, 129.4, 128.0, 126.1, 125.3, 123.2, 115.4, 45.9, 35.1, 33.6, 29.5, 28.8, 23.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  238.1590, found 238.1595.

#### Methyl 2-methyl-4-(3-oxopropyl)quinoline-3-carboxylate 7.



A solution of methyl 4-[but-3-enyl]-2-methylquinoline-3-carboxylate **6f**, (500 mg, 100 mol%) in 3:1 dioxane: H<sub>2</sub>O (15 mL) was treated with 2,6-lutidine (0.5 mL, 210 mol%), OsO<sub>4</sub> (2.5 wt. % in *tert*-butanol, 0.5mL, 2 mol%) and NaIO<sub>4</sub> (1.74 g, 415 mol%), stirred overnight at room temperature, and portioned between water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified on silica gel (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford **5** as a dark brown oil (378.2 mg, 75%); R<sub>f</sub> 0.59 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.9, 169.3, 154.6, 147.6, 144.1, 130.3, 129.7, 127.5, 126.8, 124.4, 123.4, 52.6, 44.4, 23.9, 22.2; HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 258.1125, found 258.1117.

#### Methyl 4-(4-(benzylthio)butyl)-2-methylquinoline-3-carboxylate **9**.



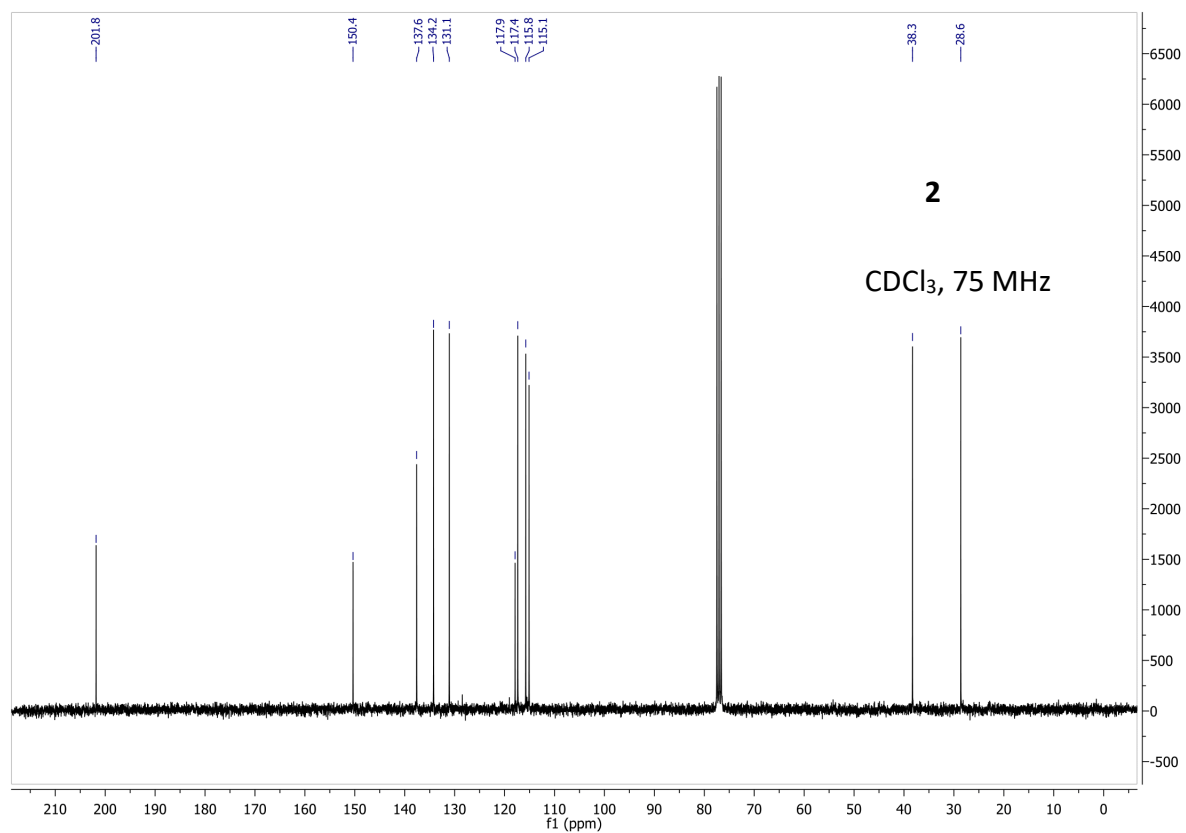
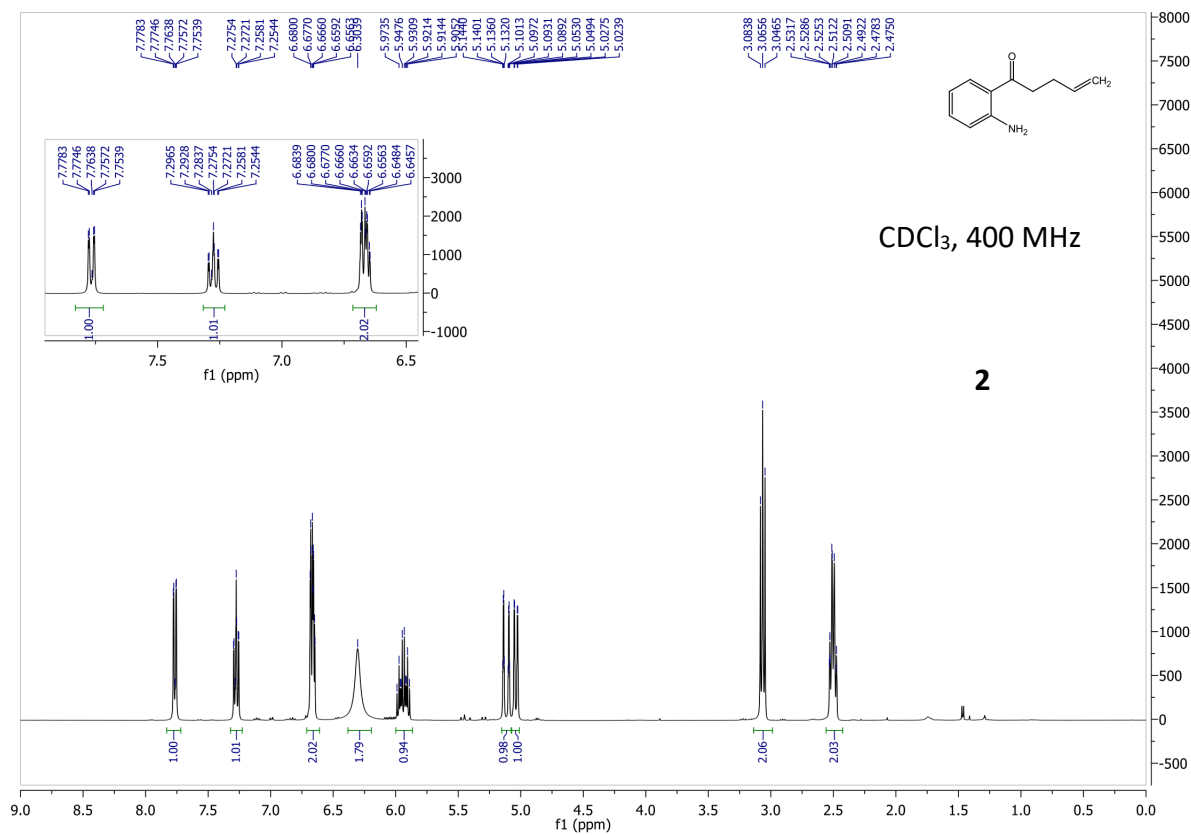
Benzyl mercaptan (97.3 mg, 100 mol%) in distilled methanol (3 mL) was treated with olefin **6f** (200 mg, 100 mol%), heated at a reflux and stirred overnight. After cooling to room temperature, the solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and the residue was purified on silica gel (5% EtOAc/hexanes) to afford **9** as yellow oil (109.3 mg, 37%); R<sub>f</sub> 0.30 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.2 Hz, 5H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83- 1.68 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6, 154.4, 147.7, 145.6, 138.5, 130.0 129.5,

128.8, 128.5, 127.3, 127.0, 126.4, 124.8, 124.0, 52.5, 36.3, 30.9, 29.8, 29.7, 29.3, 23.8; HRMS (ESI)

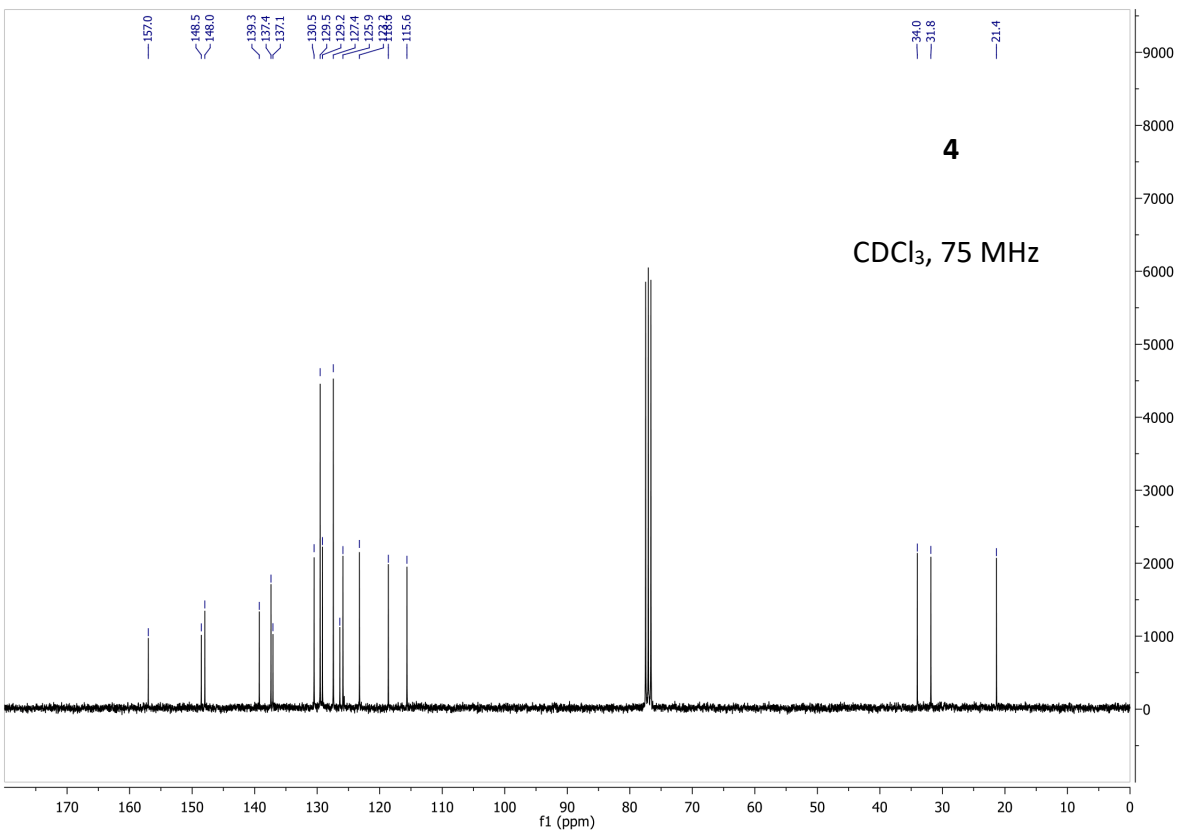
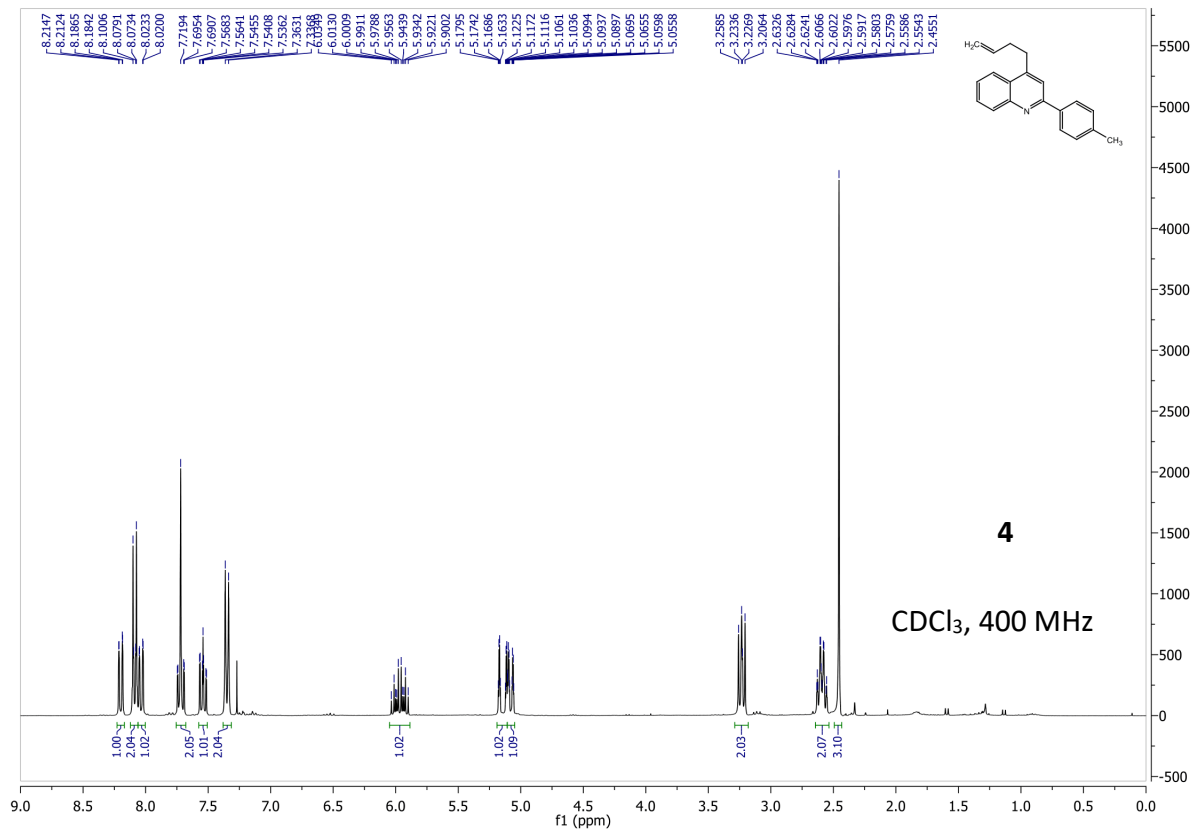
Calcd  $m/z$  for  $C_{23}H_{26}NO_2S$   $[M+H^+]$  380.1679, found 380.1689.

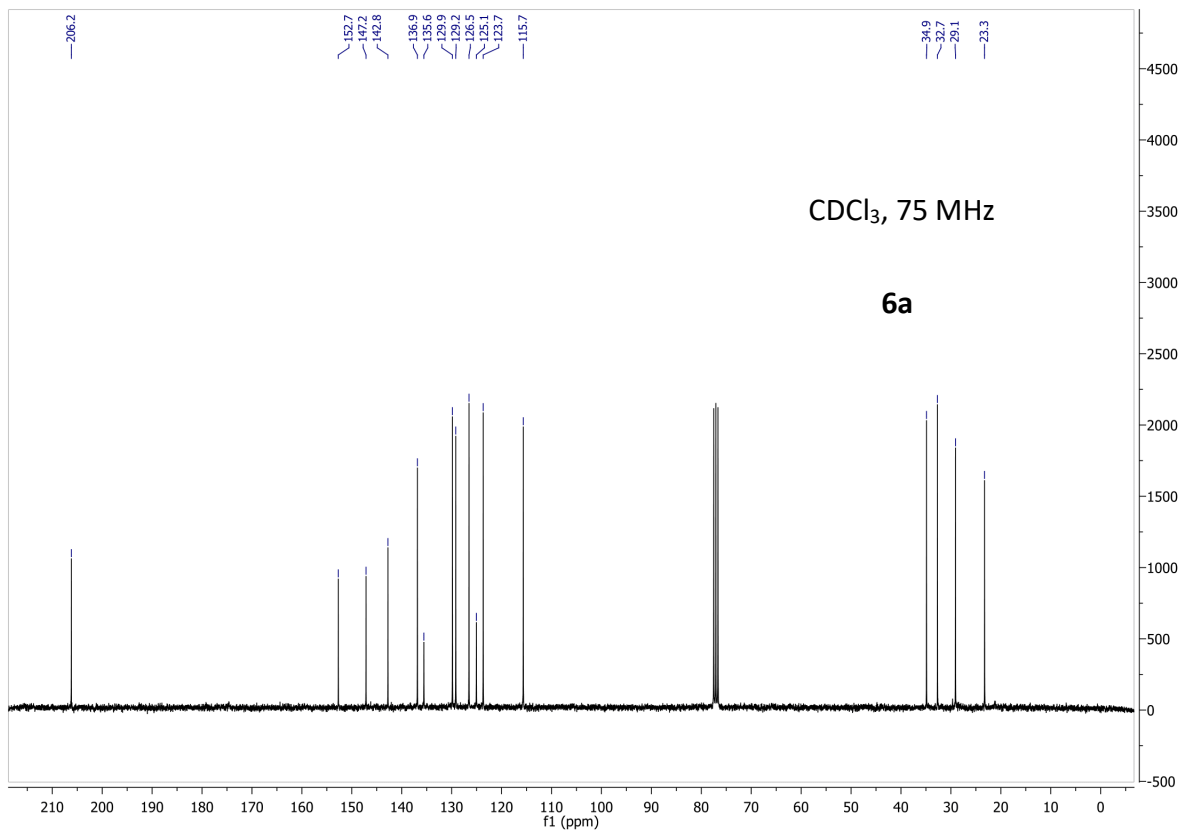
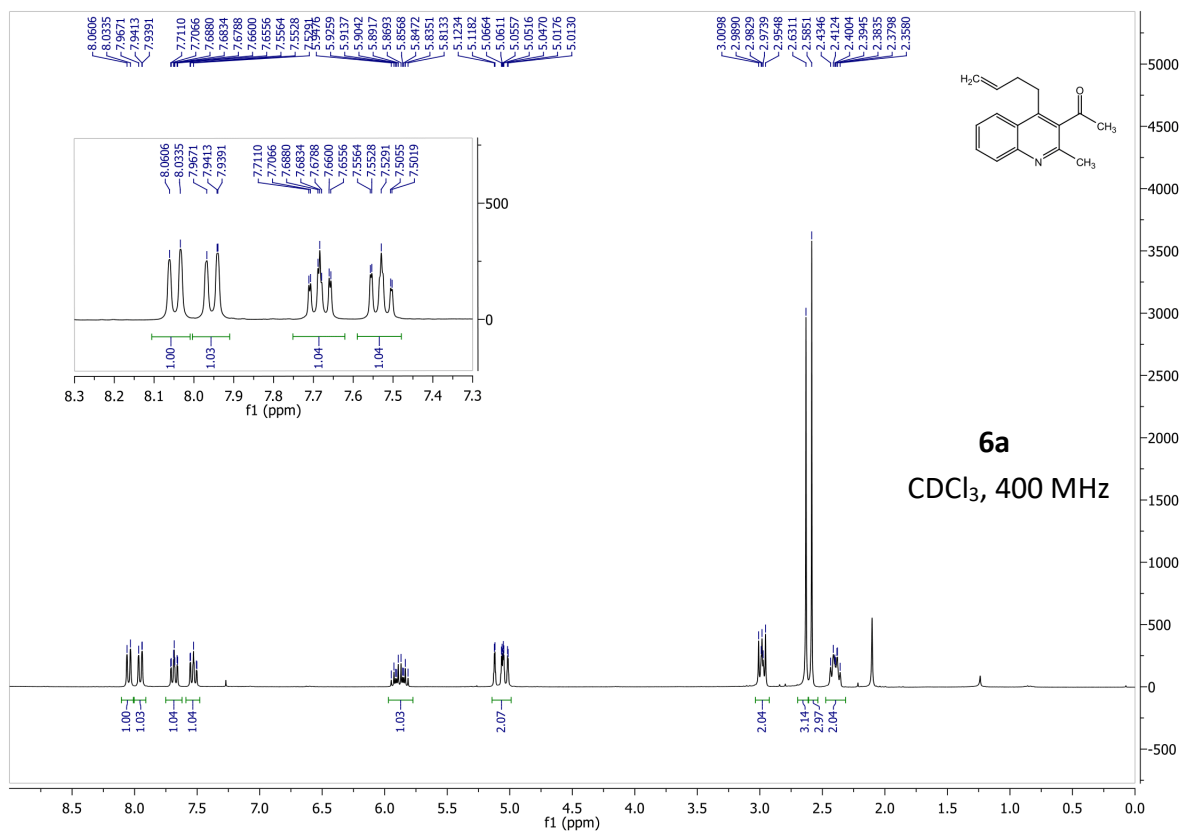
## References

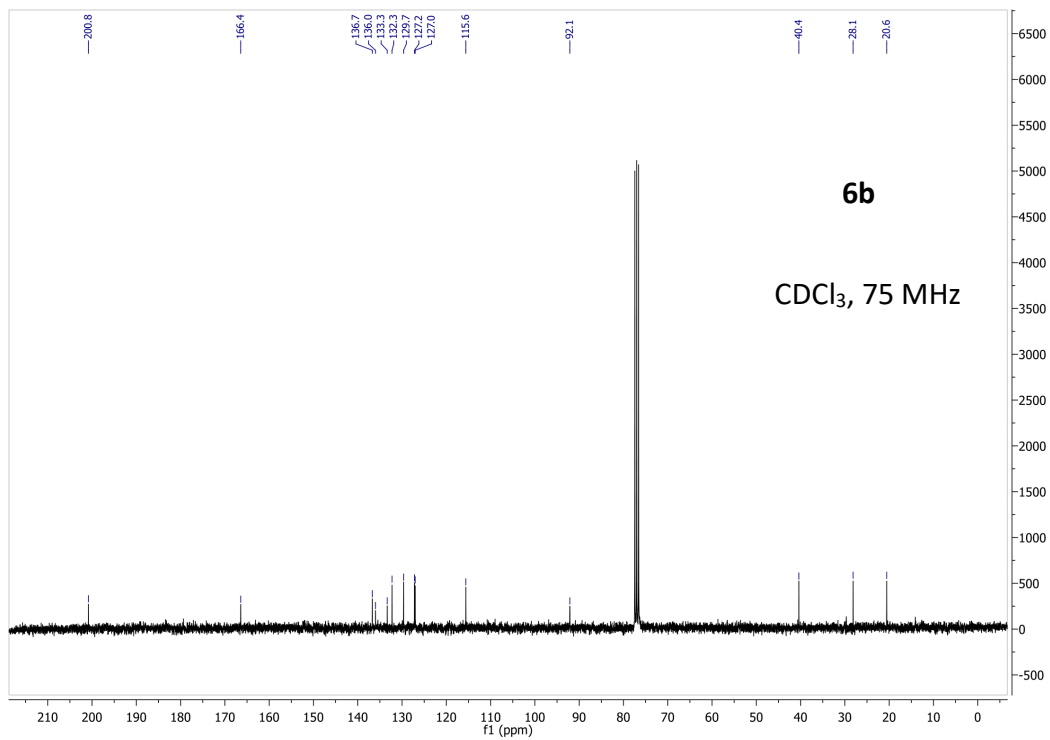
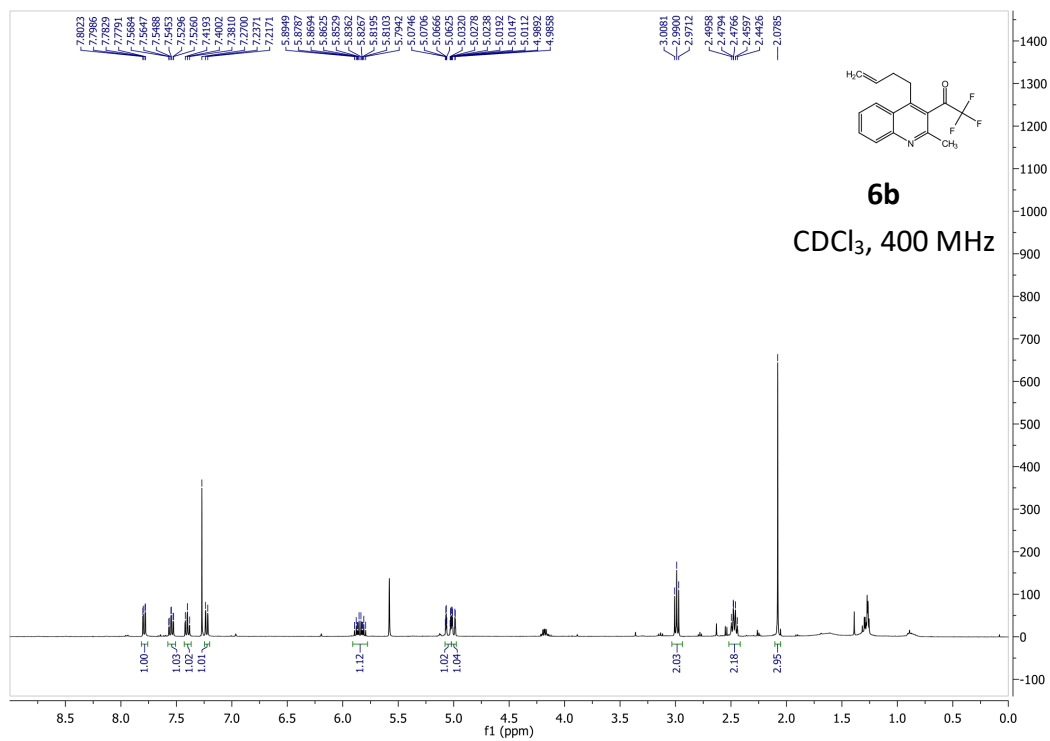
1. Hansford, K. A.; Perez, G. S. A.; Skene, W. G.; Lubell, W. D. *J Org Chem* **2005**, *70*, 7996.
2. Vogel, A. I. *Vogel's textbook of practical organic chemistry, including qualitative organic analysis*; 4th ed. / rev. by the following members of the School of Chemistry, Thames (formerly Woolwich) polytechnic, B. S. Furniss ...[et al.].. ed.; London; Longman, New York: London; New York, 1978.
3. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

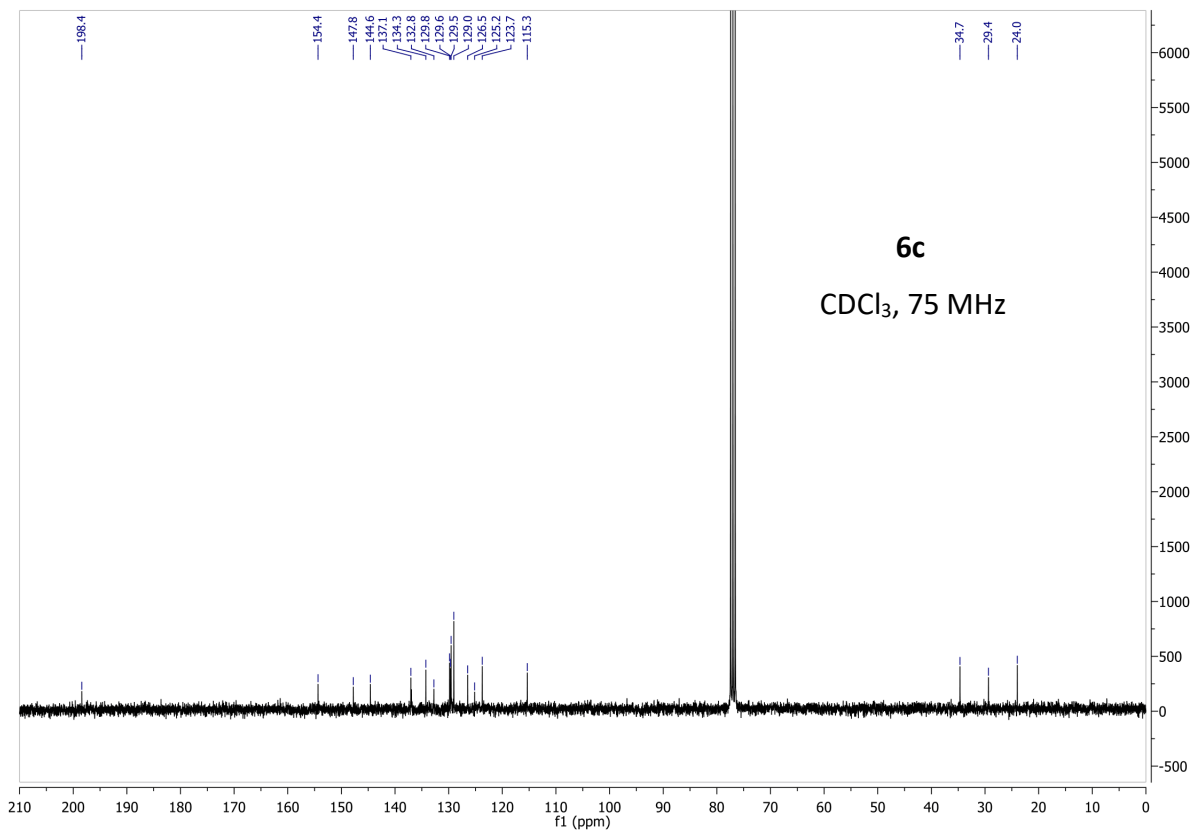
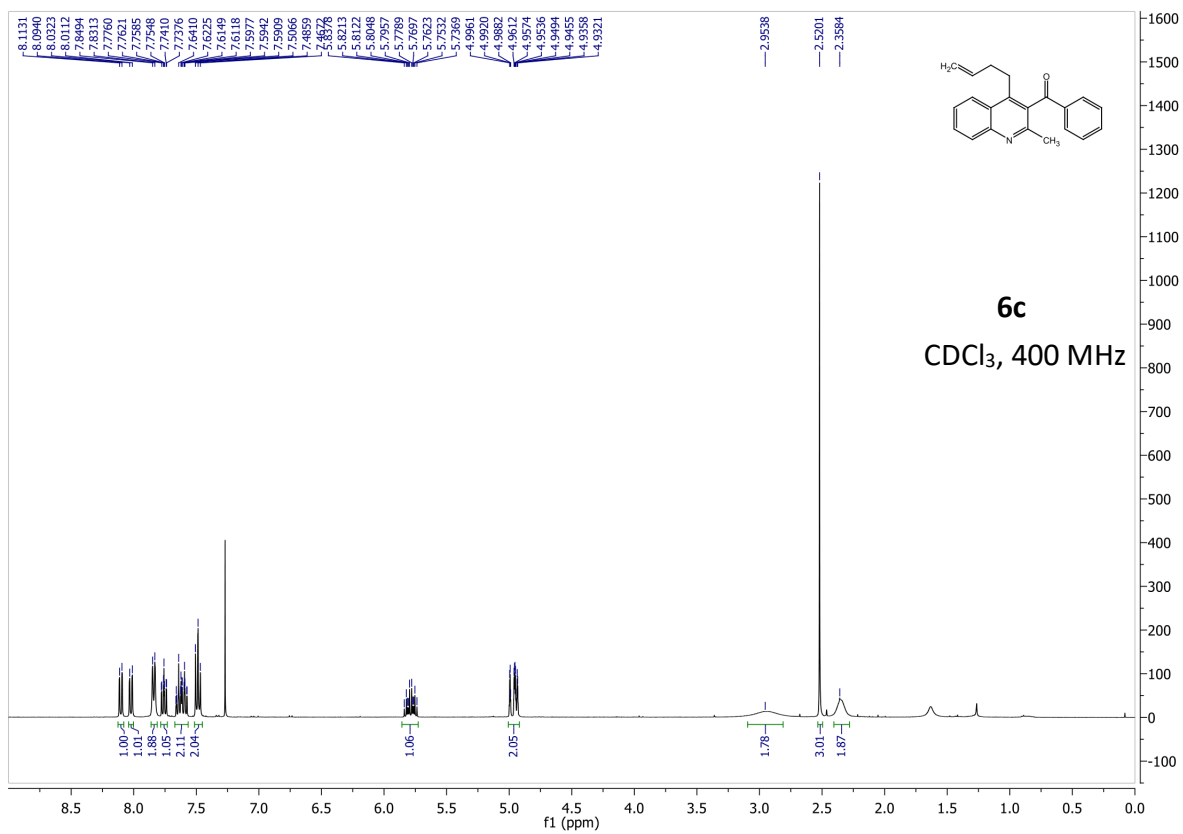


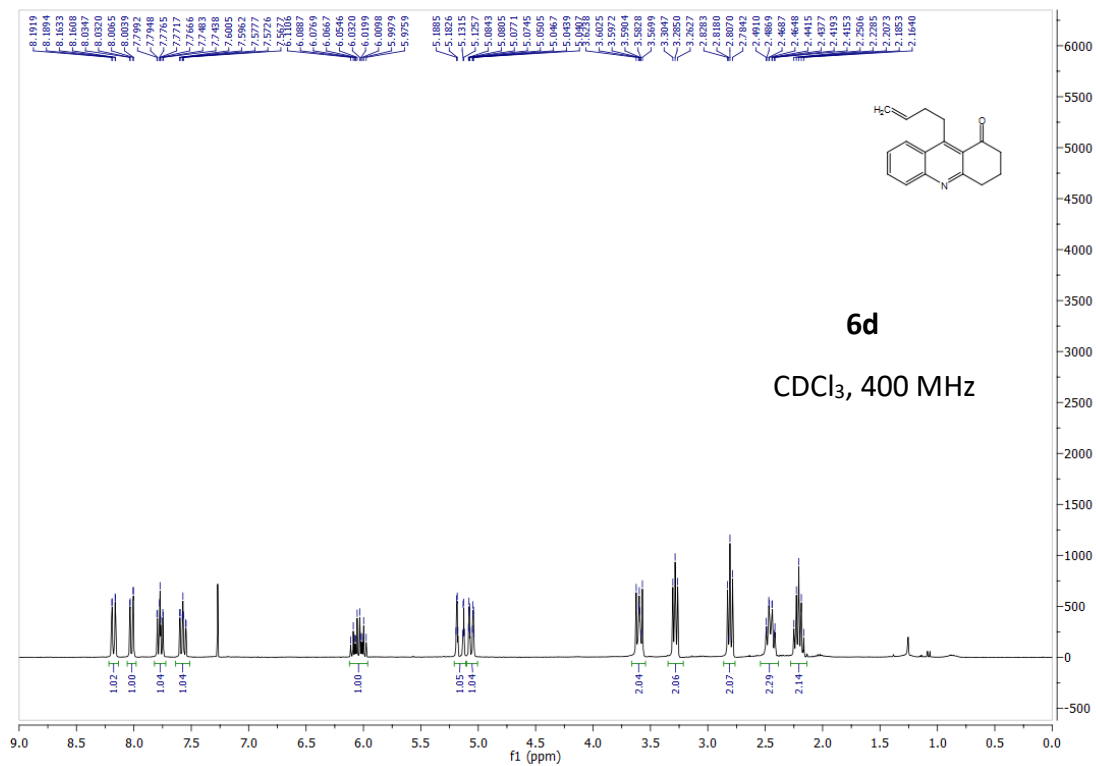


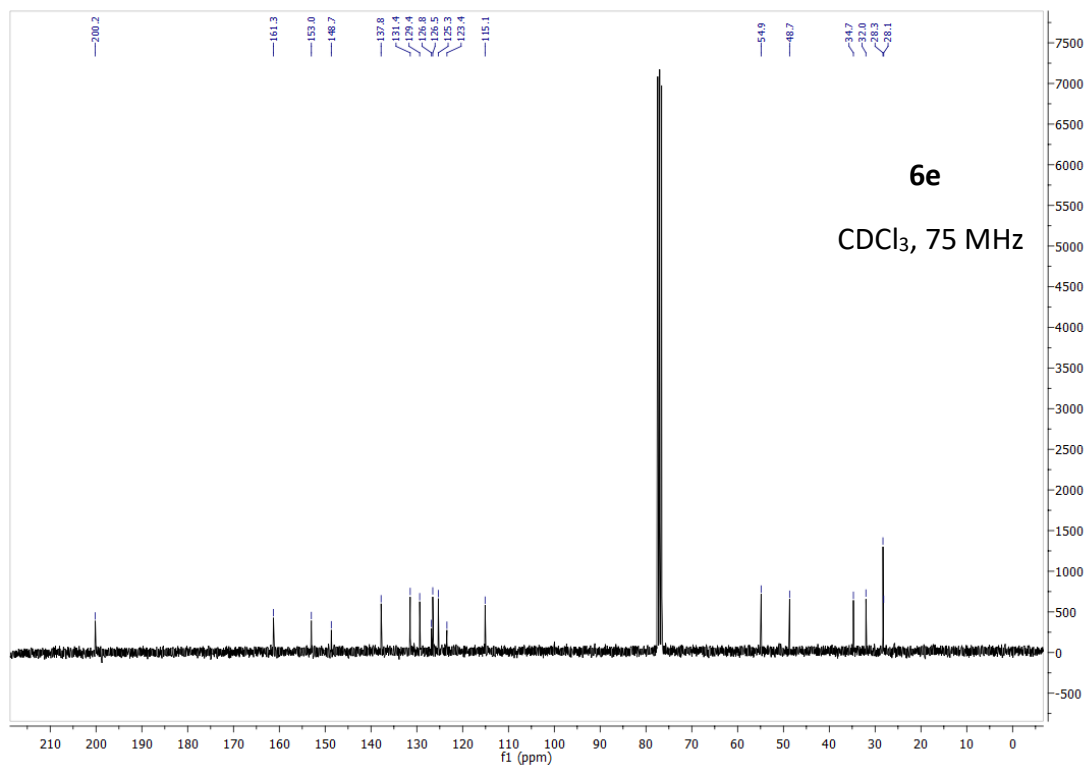
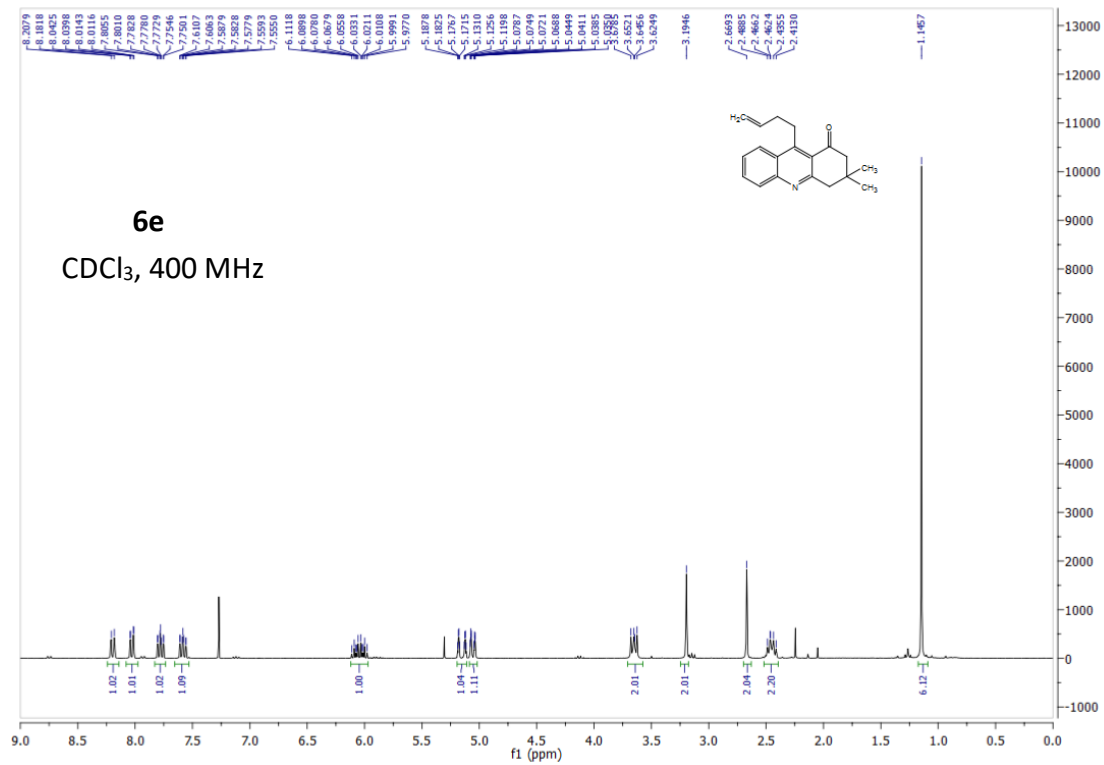


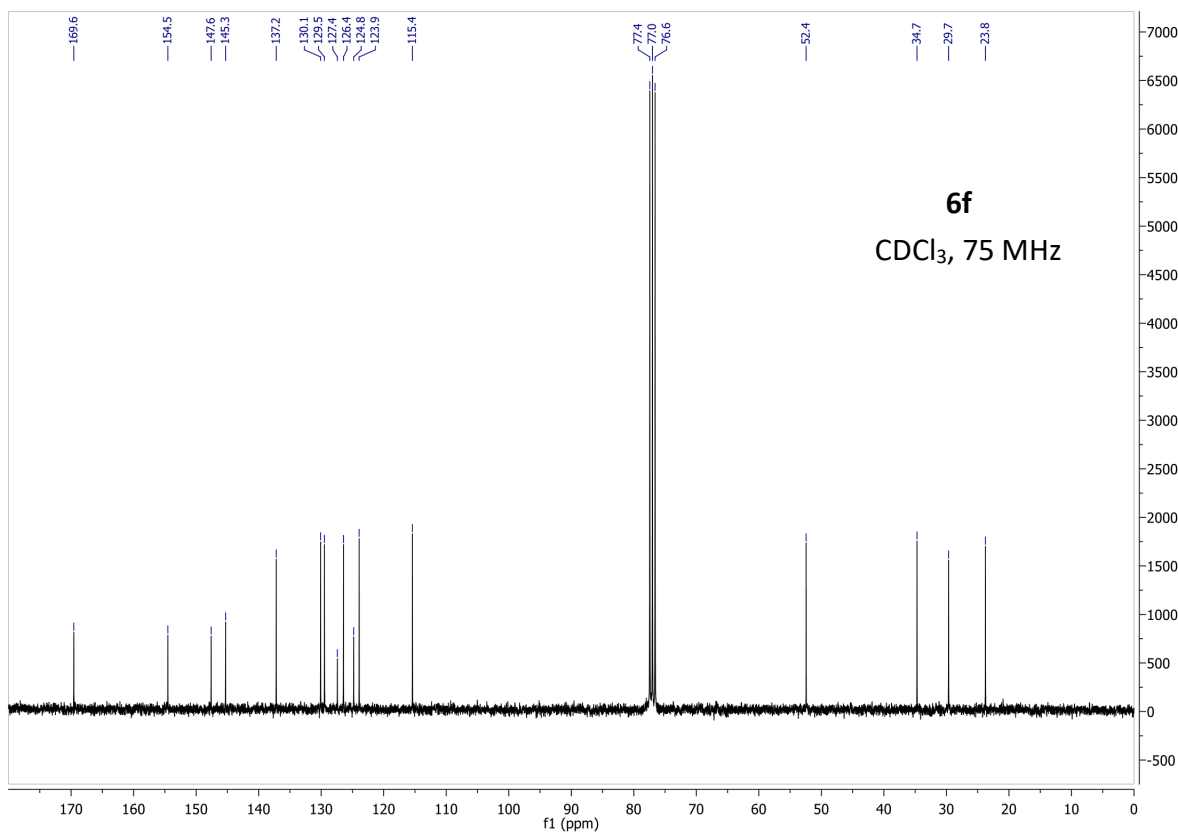
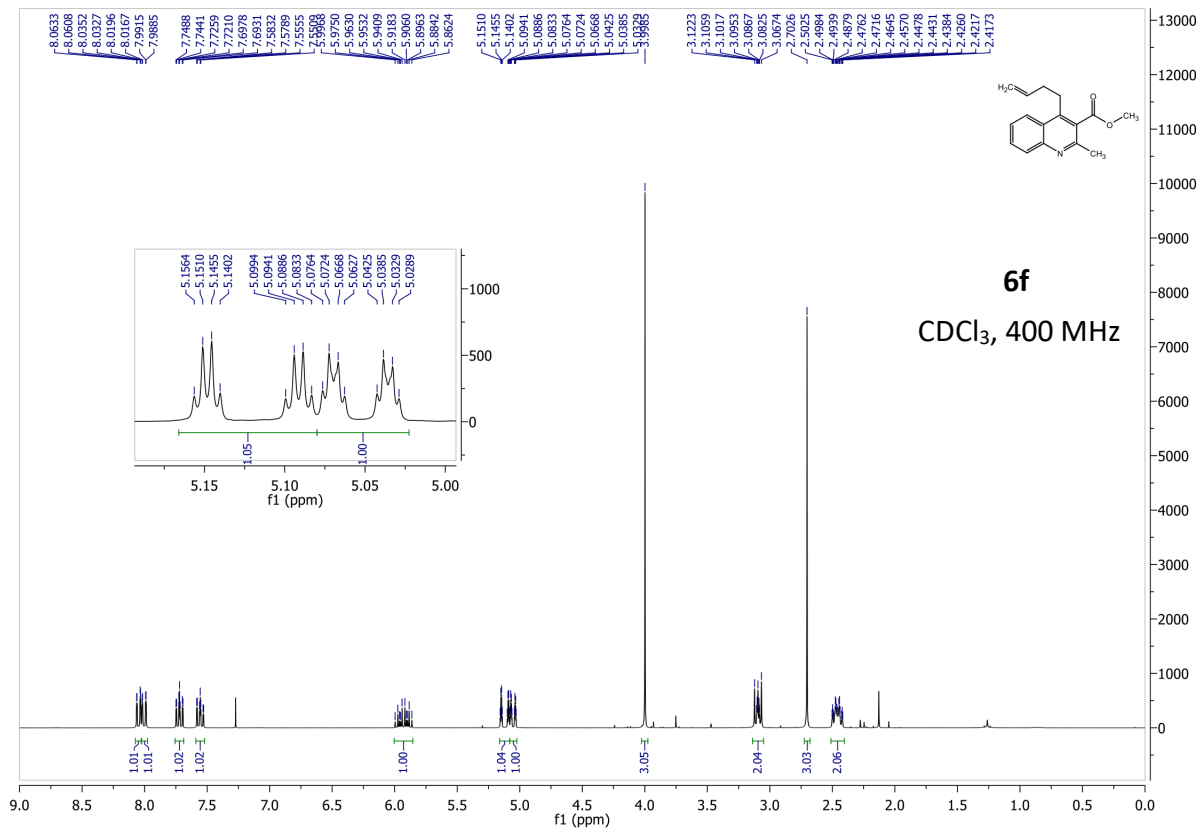


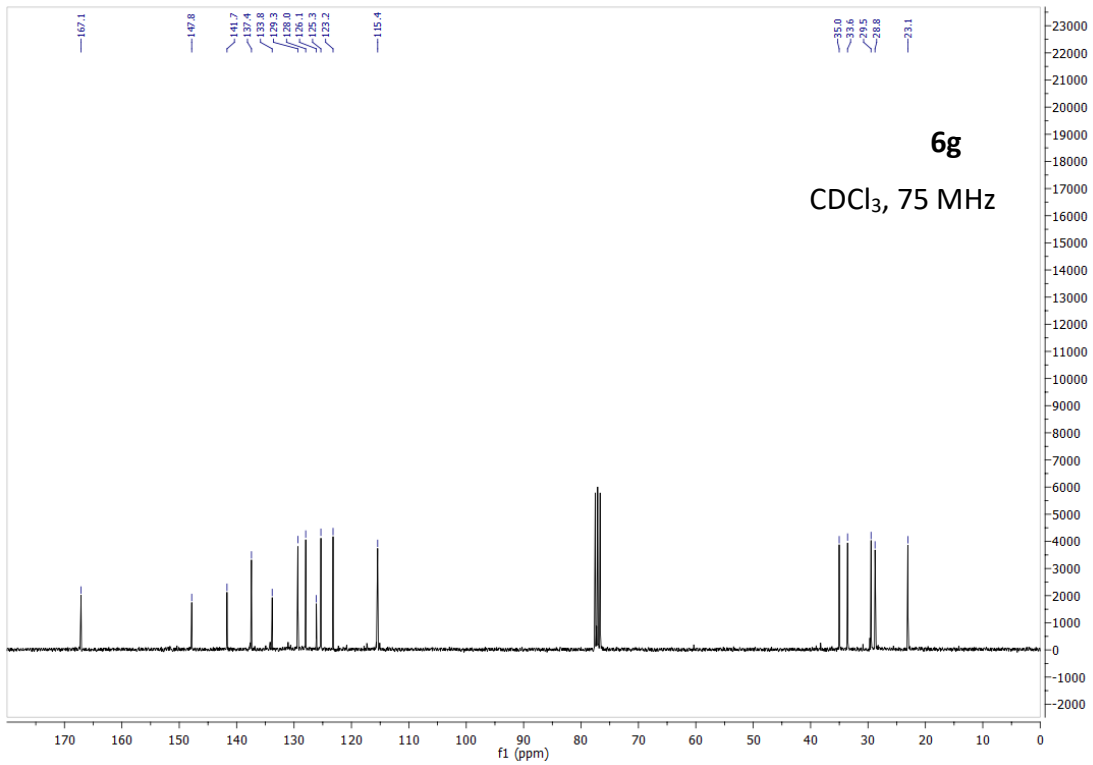
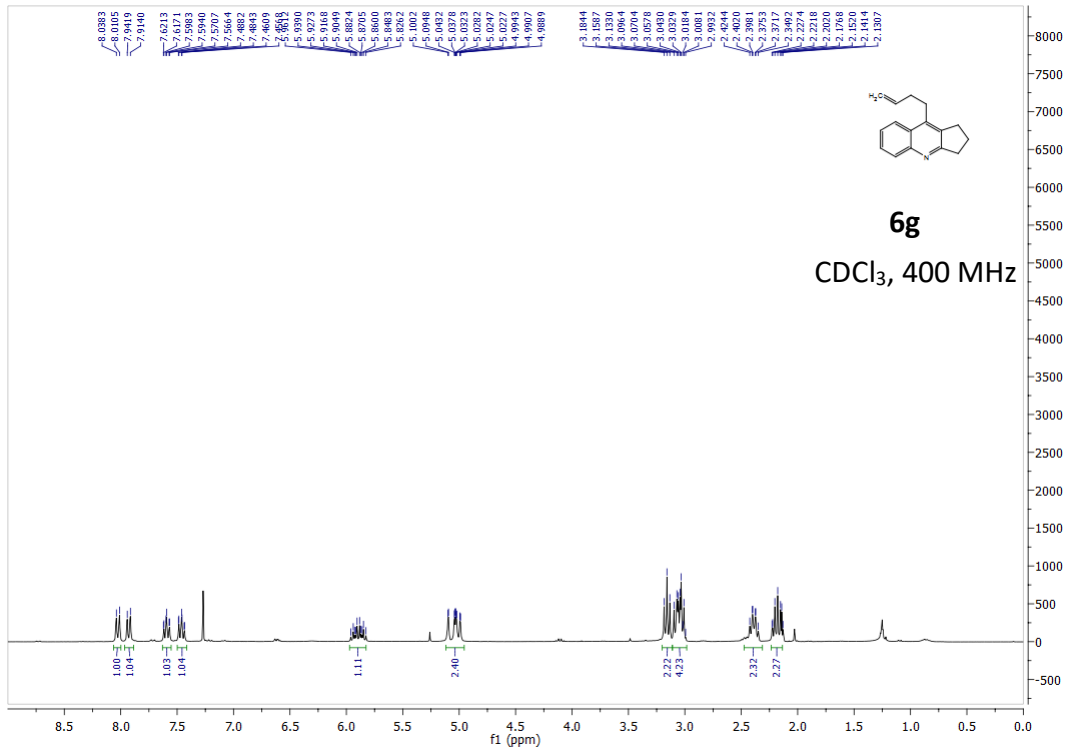




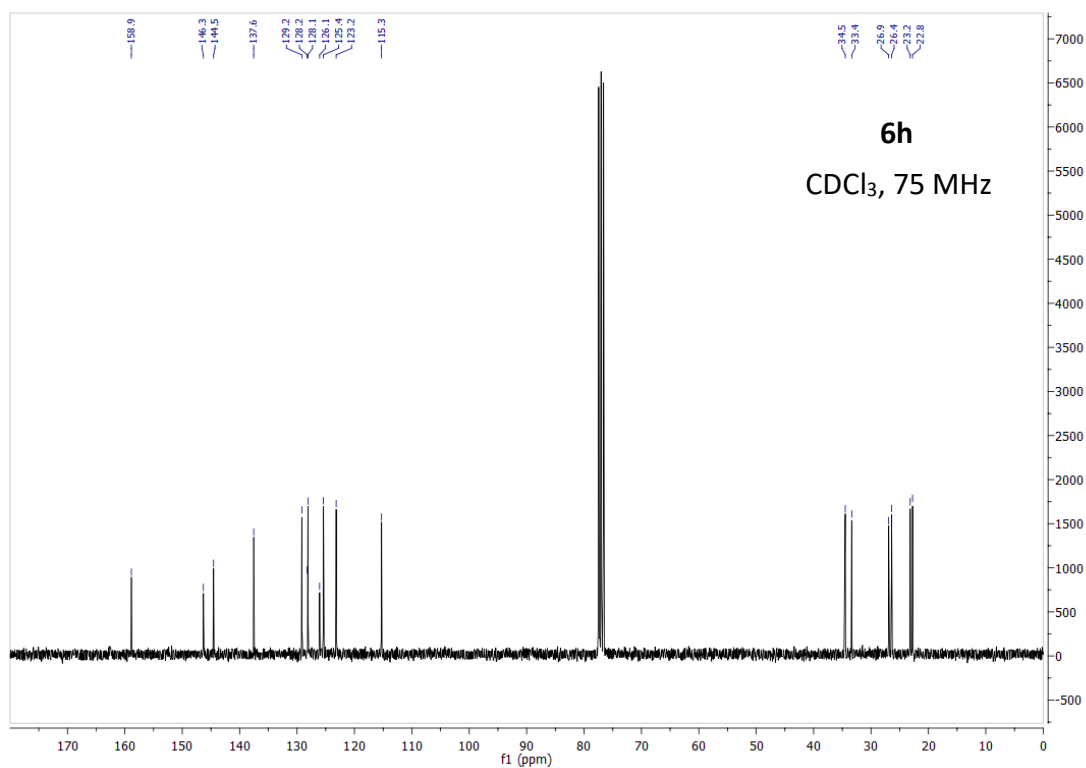
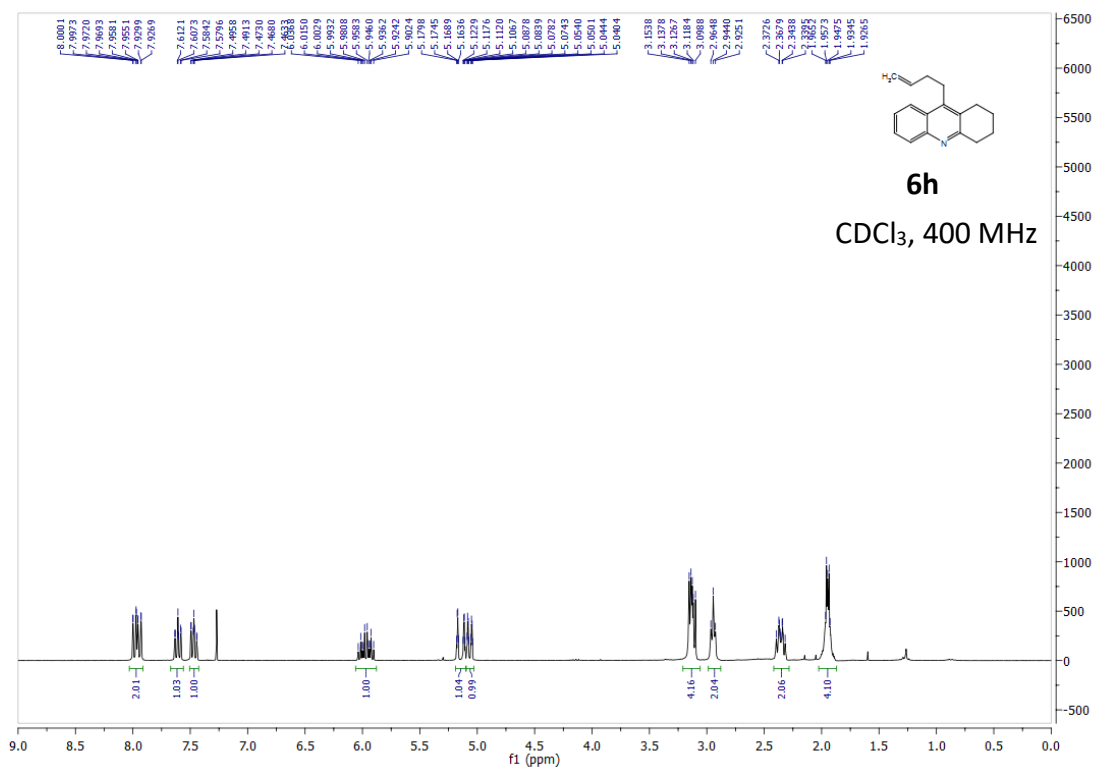


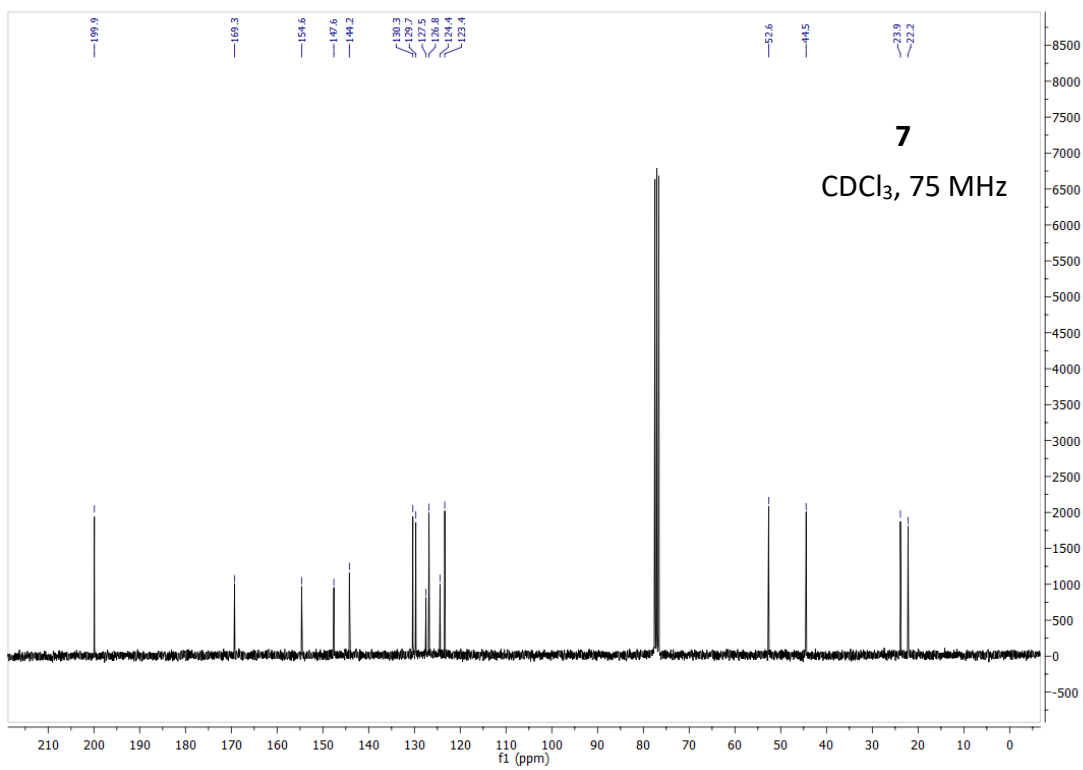
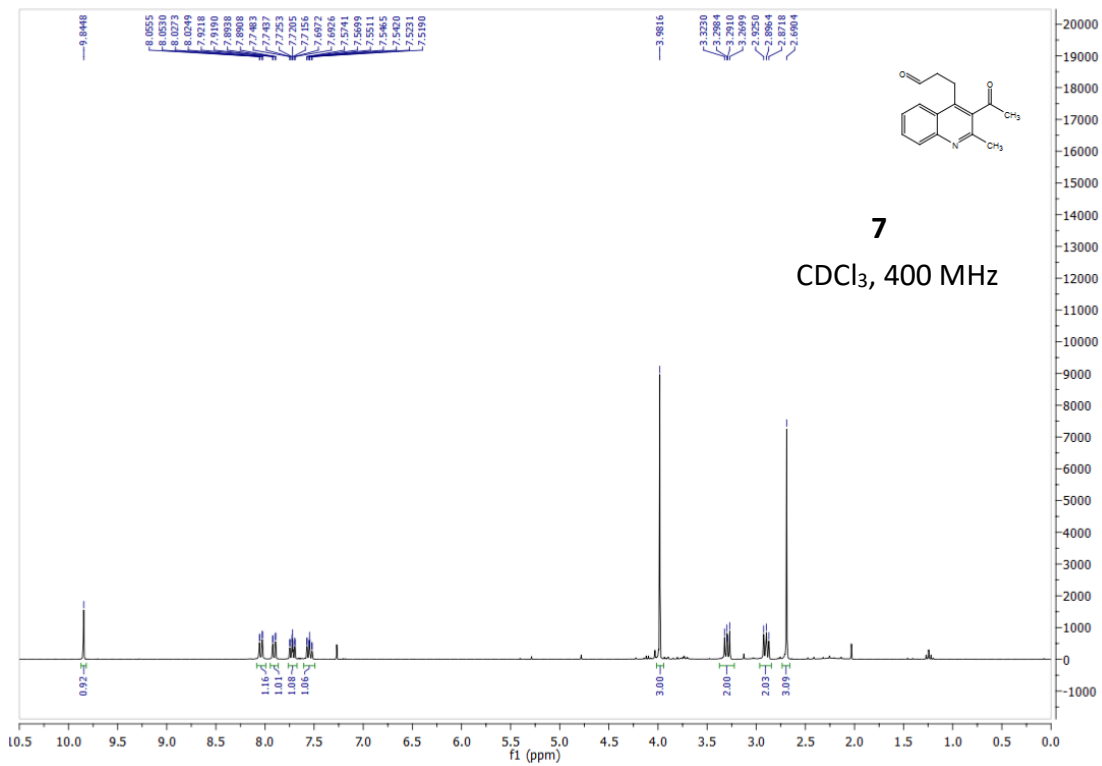


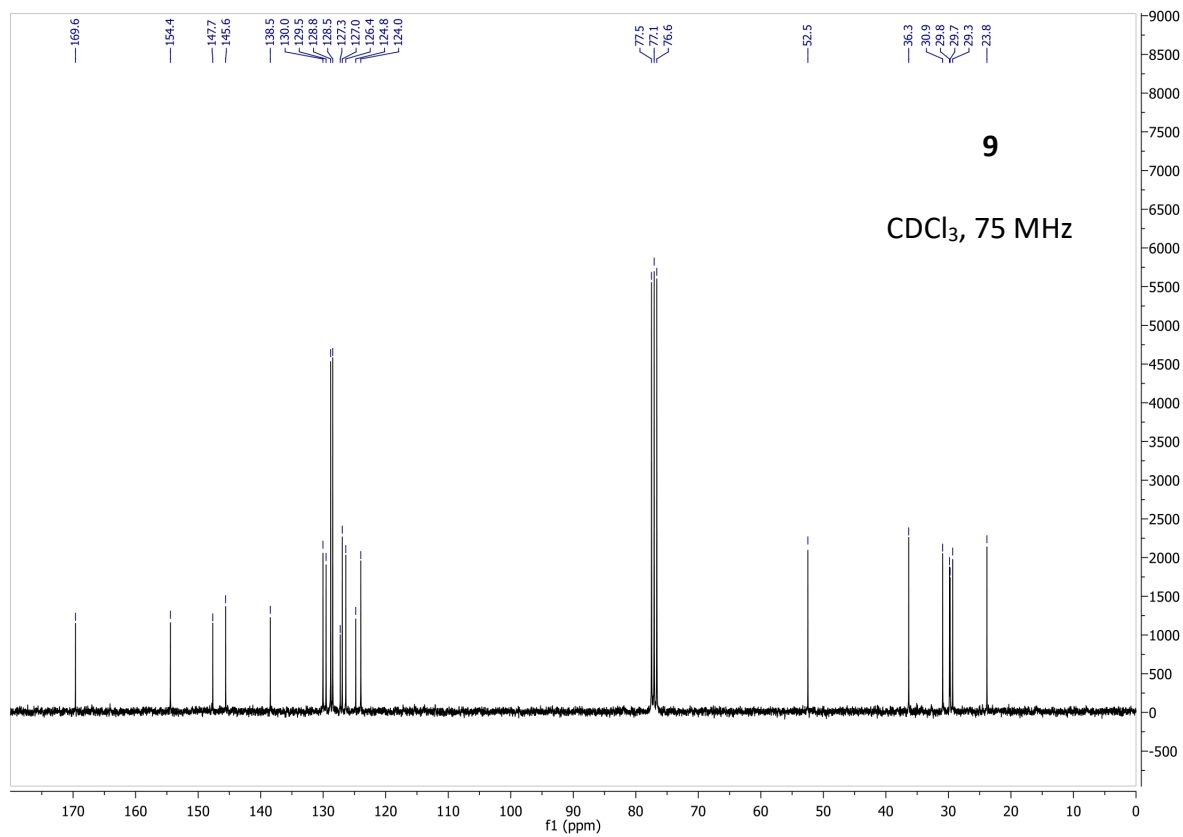
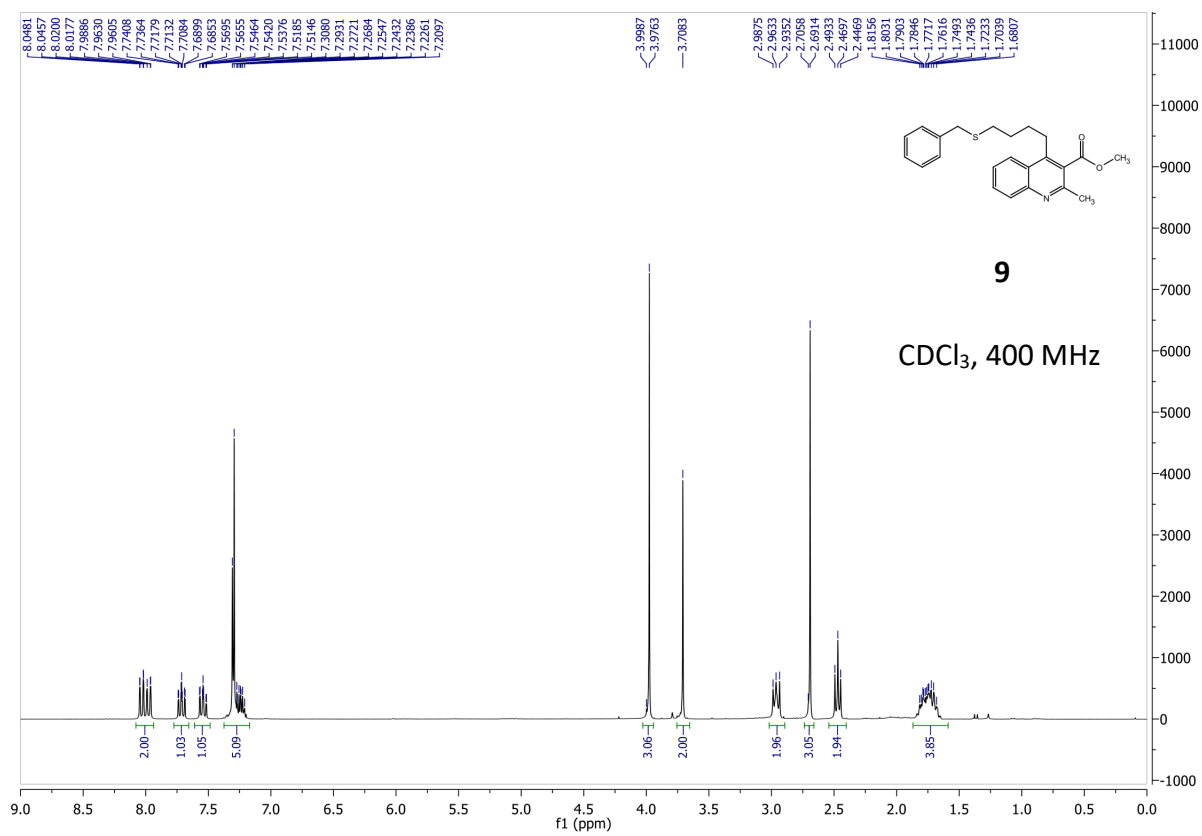












## 2. Partie expérimentale du Chapitre 3

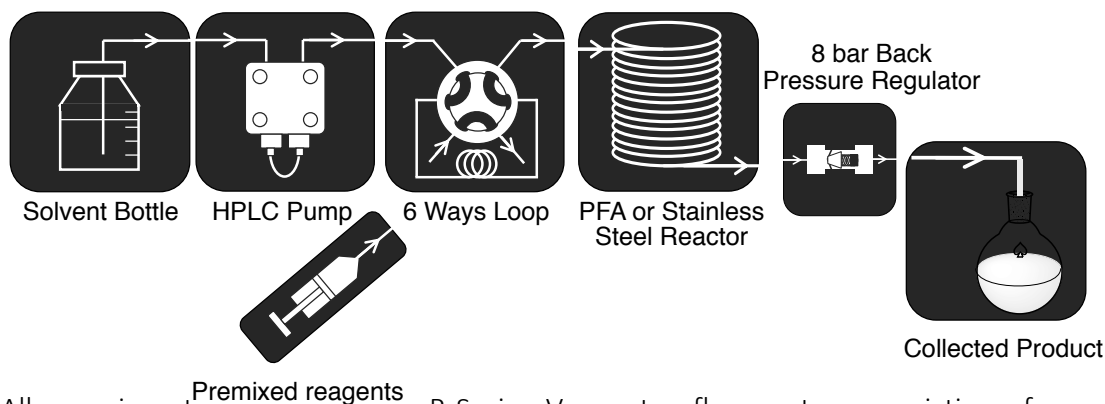
Heumann Indole Flow Chemistry Process

Cynthia Crifar, Fenja L. Dücker, Sacha Nguyen Thanh, Vanessa Kairouz and William D. Lubell\*

Department of Chemistry, University of Montreal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville, Montreal, Quebec H3C 3J7

william.lubell@umontreal.ca

Continuous flow system set-up



All experiments were run on a R-Series Vapourtec flow system consisting of one pump, one injection loop (from 1 mL to 10 mL), a 5 to 10 mL heated reactor (PFA or Stainless Steel) and 8 bar back-pressure regulator, in that order.

**General Methods.** Anhydrous conditions refer to reactions performed in flame-dried glassware under a positive pressure of argon using dry solvent transferred by syringe. Methyl bromoacetate was purchased from Sigma- Aldrich and filtered on a silica plug prior to use. 1-[2-Aminophenyl]pent-4-en-1-one (**1a**) was synthesized according to the literature<sup>1</sup>. Anhydrous THF and DMF were obtained by passage through solvent filtration systems (GlassContour, Irvine, CA). Flash column chromatography was performed using 230-400 mesh silica gel<sup>2</sup>. Thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel-coated glass-backed plates (Merck 60 F254). Batch processes were performed on an IKA RCT Basic stirring plate with a speed range from 50 to

1500 rpm. The stir bar sized was 12.7 x 8mm.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  (7.27 and 77.2 ppm) at 400 MHz and 75 MHz, respectively. The Mass Spectrometry Facility at the Université de Montréal performed HRMS measurements on a LC-MSD TOF (Agilent) mass analyzer

**Methyl (2-(pent-4-enoyl)phenyl)glycinate (2a).** In a 20 mL-vial, aminoketone **1a** (175.3 mg, 1.0 mmol) and methyl bromoacetate (0.1 mL, 1.1 mmol) were premixed in DMF (1.4 mL, 0.71M). The mixture was injected into a 2 mL-loop that flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at 110°C with a back-pressure regulator at 8 bar. The reaction was run with a residence time of 90 min (flow rate of 111  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) and DMF was used as the elution solvent. The crude mixture was collected in an opened flask and co-evaporated with toluene. The reduced volume was partitioned between water (5 mL) and DCM (5 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (4 x 5 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 5 mL) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, evaporated and dried under vacuum to afford glycinate **2a** as yellow oil (247 mg, 99%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.82 (dd,  $J = 6.3, 1.4$  Hz, 1H), 7.36 (td,  $J = 6.3, 1.4$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.95- 5.89 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.49 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.2, 170.9, 150.1, 137.8, 135.1, 131.9, 118.2, 115.3, 111.8, 52.5, 44.9, 38.5, 29.8, 28.8; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  248.1280, found 248.1272.

**Methyl (2-acetylphenyl)glycinate (2b).** Glycinate **2b** was synthesized from 2'-aminoacetophenone (**1b**, 500 mg, 3.7 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **2a**, which afforded a yellow oil (767 mg, 99%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz 1H), 6.68 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.1, 170.8, 150.0, 135.2, 132.9, 118.6, 115.3, 111.6, 52.5, 44.8, 28.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 208.0968, found 208.0972.

**Methyl (2-benzoylphenyl)glycinate (2c).** Glycinate **2c** was synthesized from 2'-aminobenzophenone (**1c**, 546.5 mg, 2.8 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **2a**, which afforded an orange oil (574.4 mg, 77%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 7.67- 7.61 (m, 2H), 7.56- 7.50 (m, 2H), 7.49- 7.38 (m, 3H), 6.67- 6.60 (m, 2H), 4.09 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  199.5, 170.8, 150.6, 140.3, 135.6, 135.1, 131.1, 129.3, 128.2, 118.3, 115.1, 111.6, 52.5, 45.0; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 270.1125, found 270.1121.

**Methyl (4-bromo-2-(pent-4-enoyl)phenyl)glycinate (2d).** Glycinate **2d** was synthesized from 1-(2-amino-5-bromophenyl)pent-4-en-1-one (**1d**, 384.0 mg, 1.51 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **2a**, which afforded a dark brown oil (147.0 mg, 32%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.27 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.01 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (dt,  $J$  = 8.6, 6.3 Hz, 2H), 2.56-2.42 (dt, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.1, 170.4, 148.9, 137.5, 137.4, 134.1, 119.5, 115.5, 113.7, 106.7, 52.6, 44.8, 38.5, 28.5; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 326.0386, found 326.0396.

**Methyl (3-acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphen-4-yl)glycinate (2e).** Glycinate **2e** was synthesized from 1-(4-amino-4'-methoxy-1,1'-biphen-3-yl)ethan-1-one (**1e**, 173.3 mg, 0.72 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **2a**, which afforded a dark brown oil (146.6 mg, 65%);  $\delta$  9.23 (br s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.2, 170.8, 158.8, 148.9, 133.7, 133.2, 130.8, 128.3, 127.5, 118.7,

114.4, 112.1, 55.5, 52.5, 44.9, 28.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $C_{18}H_{20}NO_4$   $[M+H^+]$  314.1387, found 314.1395.

**Methyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate (2f).** Glycinate **2f** was synthesized from methyl 2-aminobenzoate (**1f**, 1 g, 6.61 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **2a**, which afforded a yellow solid (1.06 g, 72%);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.66 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.5, 0.7$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H);  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.0, 168.9, 149.9, 134.7, 131.8, 115.7, 111.2, 111.0, 52.4, 51.7, 44.9; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $C_{11}H_{14}NO_4$   $[M+H^+]$  224.0917, found 224.0923.

**(2-(Pent-4-enoyl)phenyl)glycine (3a).** In a 20 mL-vial, glycinate **2a** (500 mg, 2.02 mmol) and a 10N aqueous NaOH (0.8 mL, 8.09 mmol) solution were mixed in MeOH (9 mL, 0.22M). The reaction mixture was injected into a 10 mL-loop and flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at 60°C maintaining a regulated back-pressure of 8 bar. The reaction was run with a residence time of 15 min (flow rate of 667  $\mu$ L/min) using MeOH as elution solvent. The mixture was collected in an opened flask, acidified with 2M HCl (4.1 mL, 8.3 mmol) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered and evaporated to afford the carboxylic acid **3a** as yellow solid (466.6 mg, 99%), which was employed in the next step without further purification: HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $C_{13}H_{15}NO_3$   $[M+H^+]$  234.1125, found 234.1122.

**1-Acetyl-3-(but-3'-enyl)indole (4a).** In a 20 mL-vial, glycine **3a** (150 mg, 0.64 mmol), acetic anhydride (6 mL, 64.3 mmol) and triethylamine (1 mL, 7.04 mmol) were premixed in EtOAc (3 mL, 0.21 M). The reaction mixture was injected into a 10 mL-loop and flowed through a 5 mL-stainless steel reactor preheated at 130°C maintaining a back-pressure regulated at 8 bar. The reaction was run with a residence time of 15 min (flow rate of 333  $\mu$ L/min) using EtOAc as the elution solvent.

The mixture was collected in an opened flask and co-evaporated with MeOH to afford **4a** as yellow oil (123 mg, 90%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (brs, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.9$ , Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.6$ , 1.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.99-5.87 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 2.82 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.50 (dt,  $J = 14.0$ , 7.0 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 137.9, 136.0, 130.7, 125.2, 123.4, 122.5, 121.8, 118.9, 116.7, 115.3, 33.1, 24.4, 24.0; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 214.1235, found 214.1226.

**1-Acetyl-3-(methyl)indole (4b)**. Indole **4b** was synthesized from glycinate **2b** (767 mg, 3.67 mmol) following the protocols for the saponification to prepare glycine **3a** (99% yield of **3b**) and the Heumann reaction to prepare **4a** (60% yield of **4b**), which afforded a dark brown oil (39 mg, 59% from glycine **2b**);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 136.0, 131.6, 125.3, 123.5, 122.3, 119.0, 118.5, 116.7, 24.1, 9.8; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 174.0913, found 174.0920.

**1-Acetyl-3-(phenyl)indole (4c)**. Indole **4c** was synthesized from glycinate **2c** (574.4 mg, 2.2 mmol) following the protocols for the saponification to prepare glycine **3a** (88% yield of **3c**) and the Heumann reaction to prepare **4a** (48% yield of **4c**), which afforded a dark brown oil (28 mg, 42% from glycine **2c**);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 6H), 2.71 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 136.3, 133.3, 129.0, 128.9, 128.0, 127.6, 125.5, 124.1, 123.9, 122.0, 119.9, 116.8, 24.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 270.1125, found 270.1121.

**1-Acetyl-3-(but-3'-enyl)-5-bromoindole (4d)**. Indole **4d** was synthesized from glycinate **2d** (147.0 mg, 0.48 mmol) following the protocols for the saponification to prepare glycine **3a** (99% yield of



**3d**) and the Heumann reaction to prepare **4a** (70% yield of **4d**), which afforded a light yellow oil (110 mg, 69% from glycine **2d**):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.97- 5.83 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 2.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (dt,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 137.7, 134.7, 132.6, 128.1, 123.0, 121.9, 121.8, 118.2, 116.9, 115.7, 33.1, 24.4, 24.0; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 292.0332, found 292.0319.

**1-Acetyl-3-methyl-5-(4-methoxy)phenylindole (4e)**. Indole **4e** was synthesized from glycinate **2e** (146.6 mg, 0.47 mmol) following the protocols for the saponification to prepare glycine **3a** (65% yield of **3e**) and the Heumann reaction to prepare **4a** (60% yield of **4e**). Indole **4e** was obtained as a yellow oil (20 mg, 40% from glycine **2e**):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (br s, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 159.1, 136.6, 135.0, 134.3, 132.1, 128.5, 124.4, 122.9, 120.9, 118.7, 117.0, 114.4, 55.5, 29.8, 24.1, 9.9. HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 280.1332, found 280.1329

**1-Acetyl-3-methoxyindole (4f)**. Indole **4f** was synthesized from glycinate **2f** (1.06 g, 4.76 mmol) following the protocols for the saponification to prepare glycine **3a** (40% yield of **3f**) and the Heumann reaction to prepare **4a** (66% yield of **4f**) with residence time of 30 min. Indole **4f** was obtained as light translucent oil (60 mg, 26% from glycine **2f**):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.44-7.38 (t, 1H), 7.36-7.28 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 168.0, 134.8, 133.0, 126.4, 123.9, 117.6, 116.8, 113.4, 24.1, 21.2. HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 189.0790, found 189.0767.

**3-(But-3'-enyl)indole (5a).** In a 20 mL vial, NaOH pellets (56.4 mg, 1.41 mmol) were dissolved in 1 mL of water and treated with indole **4a** (100 mg, 0.47 mmol) in MeCN (1.6 mL, 0.88M). The heterogenous reaction mixture was injected into a 2 mL-loop and flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at 80°C maintaining a back-pressure regulated at 8 bar. The reaction was run with a residence time of 20 min (flow rate of 500  $\mu$ L/min) using MeCN as the elution solvent. The mixture was collected in an opened flask, treated with 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5 mL,) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford the indole **5a** as a yellow oil (57.1 mg, 71%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 (br s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.50 (dt, *J* = 14.9, 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.9, 136.4, 122.0, 121.3, 119.3, 119.1, 116.4, 114.8, 111.2, 34.4, 29.8, 24.9. HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N [M+H<sup>+</sup>] 172.1121, found 172.1124.

#### Batch Processes

**1-(2-Amino-5-bromophenyl)pent-4-en-1-one (1d).** Aniline **1d** was synthesized according to the procedure used to make bromide **2d** described below using 1-(2-aminophenyl)pent-4-en-1-one **1a** (1 g, 7.4 mmol). After silica gel column chromatography (5% EtOAc/hexanes), **1d** was isolated as orange oil (1.33 g, 71%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (dt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  200.9, 149.3, 137.4, 137.0, 133.3, 119.3, 119.2, 115.5, 106.9, 38.4, 28.5. HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrNO [M+H<sup>+</sup>] 254.0175, found 254.0167.

**1-(2-Amino-5-bromophenyl)ethan-1-one (1h).** Aniline **1h** was synthesized according to the procedure used to make bromide **2d** described below using 1-(2-aminophenyl)ethan-1-one (**1b**, 1 g, 7.4 mmol). After silica gel column chromatography (30% EtOAc/hexanes), **1h** was isolated as brown solid (1.31 g, 83%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.72- 6.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.9, 150.4, 134.5, 132.2, 118.4, 117.3, 115.9, 28.0. The spectral corresponded to that previously reported<sup>3</sup>.

**1-(2-Amino-5-(4-methoxyphenyl)phenyl)ethan-1-one (1e).** In a 25-mL round bottom flask, a solution of 4-methoxyphenylboronic acid (297.4 mg, 1.96 mmol) in dry MeOH (1.1 mL) was added to a suspension of aniline **1h** (300 mg, 1.40 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (48.5 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sat.) (1.6 mL) in toluene (4.3 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 4 h, cooled to room temperature and diluted with water (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed with water, sodium carbonate and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated to a residue, which was purified on silica gel column chromatography (40% EtOAc/hexanes). Aniline **1e** was obtained as orange solid (207 mg, 61%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 5.2, 2.6 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.0, 158.8, 149.3, 133.3, 133.2, 130.0, 128.9, 127.5, 118.5, 117.9, 114.4, 55.5, 28.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 242.1176, found 242.1180.

**Methyl (2-(pent-4-enoyl)phenyl)glycinate (2a).** Aminoketone **1a** (500 mg, 2.85 mmol) and methyl bromoacetate (300  $\mu\text{L}$ , 3.14 mmol) were heated in DMF (1 mL, 2.85M) at 110°C overnight, in a 20-mL sealed vial. After cooling to room temperature, DMF was co-evaporated three times with toluene and the reduced volume was partitioned between water (5 mL) and DCM (5 mL). The

aqueous layer was extracted with DCM (4 × 5 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes) to afford **2a** as yellow oil (409 mg, 57%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above.

**Methyl (2-acetylphenyl)glycinate (2b).** Employing 2-aminoacetophenone (500 mg, 3.7 mmol) and methyl bromoacetate (390  $\mu$ L, 4.07 mmol) in DMF (2 mL, 1.85M) in the batch protocol described above for **2a**, followed by silica gel column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes), glycinate **2b** was obtained as brown oil (537 mg, 70%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above.

**Methyl (2-benzoylphenyl)glycinate (2c).** Employing 2-aminobenzophenone (200 mg, 1.01 mmol) and methyl bromoacetate (110  $\mu$ L, 1.12 mmol) in DMF (2 mL, 0.51 M) in the batch protocol described above for **2a** followed by silica gel column chromatography (10-20% EtOAc/hexanes), glycinate **2c** was obtained as a pale yellow oil (173 mg, 63%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above.

**Methyl (2-(pent-4-enoyl)-4-bromophenyl)glycinate (2d).** In a 50-mL round bottom flask, potassium bromide (341 mg, 2.87 mmol) and (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>•4 H<sub>2</sub>O (36 mg, 28.7  $\mu$ mol) were added to a solution of homo-allylic ketone **2a** (500 mg, 2.87 mmol) in acetic acid (8 mL), followed dropwise with 30% hydrogen peroxide (440  $\mu$ L, 4.31 mmol) at room temperature. The solution was stirred overnight, treated with saturated sodium carbonate, and extracted with EtOAc. The organic layer

was washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat.) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After chromatography (95:5 hexane:EtOAc), bromide **2d** was obtained as orange oil (439 mg, 60%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 8.6, 6.3 Hz, 2H), 2.54- 2.43 (m, 2H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.1, 170.4, 148.9, 137.5, 137.4, 134.1, 119.5, 115.5, 113.7, 106.7, 52.6, 44.8, 38.5, 28.5; HRMS (ESI) Calcd *m/z* for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 326.0386, found 326.0396.

**(2-(Pent-4-enoyl)phenyl)glycine (3a)**. To a solution of glycinate **2a** (200 mg, 0.81 mmol) in MeOH (5 mL, 0.16M), 4M aqueous NaOH (0.81 mL, 3.24 mmol) was added. The mixture was stirred at 40°C for an hour, in a 20-mL sealed vial. The resulting solution was acidified with 2M HCl (1.66 mL, 3.32 mmol) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to afford the crude carboxylic acid as a yellow solid (189 mg, 100%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above, and was used without further purification.

**1-Acetyl-3-(but-3'-enyl)indole (4a)**. Carboxylic acid **3a** (200 mg, 0.85 mmol) was added to a solution of acetic anhydride (8.02 mL, 85 mmol) and triethylamine (1.30 mL, 9.35 mmol), and heated to 130°C for 30 min, in a 20-mL sealed vial. The mixture was co-evaporated with MeOH to a residue, that was partitioned between EtOAc (2 mL) and 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with water (3 × 5 mL) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc/hexanes) to afford **4a** as yellow oil (134 mg, 74%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above.

**1-Acetyl-3-(but-3'-enyl)-5-bromoindole (4d).** Carboxylic acid **3d** (167 mg, 0.54 mmol) was dissolved in acetic anhydride (3 mL) and triethylamine (1.3 mL, 0.59 mmol), in a 20-mL sealed vial, and the solution was heated at reflux (130°C bath temperature) for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, the volatiles were evaporated and the residue was purified by silica gel column chromatography (10% EtOAc/hexanes) to afford **4d** as light-yellow oil (110 mg, 70%), which exhibited identical physical and spectral characterization as material that was obtained from the corresponding flow chemistry protocol above.

**1-Acetyl-3-methoxyindole (4f).** Indole **4f** was synthesized from glycinate **2f** (100 mg, 0.48 mmol) following the batch protocols for the saponification to prepare glycine **3a** and the Heumann reaction to prepare **4a**. Indole **4f** was obtained as light translucent oil (24 mg, 26% from the glycine **2f**):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.44-7.38 (t, 1H), 7.36-7.28 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 168.0, 134.8, 133.0, 126.4, 123.9, 117.6, 116.8, 113.4, 24.1, 21.2. HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  189.0790, found 189.0767.

**1-Acetyl-3-(but-3'-enyl)-5-(4-methoxy)phenylindole (4g).** Indole **4g** was synthesized according to the cross-coupling procedure used to make biphenyl **1e** using 1-acetyl-3-(but-3'-enyl)-5-bromoindole (**4d**, 40 mg, 0.14 mmol), and obtained after purification by silica gel column chromatography (5 to 10% EtOAc/hexanes) as yellow oil (33 mg, 76%). In the proton-NMR spectrum, a mixture of amide isomers was observed. The signals of the major isomers are as follows.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 7.40 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.01- 5.87 (m, 1H), 5.16- 5.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (dt,  $J = 13.9, 6.9$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1, 138.0, 136.6, 134.3, 128.5, 124.5, 122.9, 122.5, 122.0, 121.8, 117.0, 115.5, 114.4, 114.2, 55.5, 44.8, 34.4, 33.3, 24.6, 24.1; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 320.1645, found 320.1646.

**3-(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)propanal (6a)**. A solution of indole **4a** (84.3mg, 0.39 mmol) in DCM (4 mL) in a 20-mL sealed vial was treated with ozone stream at -78°C until a blue color persisted, purged with a stream of argon bubbles, treated with dimethyl sulfide (144  $\mu$ L, 1.95 mmol), and stirred overnight, after which time, the bath had warmed to room temperature. Removal of the volatiles by rotary evaporation gave a residue, which was purified by column chromatography on silica gel (2% MeOH/DCM) to provide aldehyde **6a** as yellow oil (84 mg, 100%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.43 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.06 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.2, 168.3, 135.9, 130.1, 125.4, 123.5, 122.2, 121.1, 118.6, 116.8, 43.0, 24.0, 17.4; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 216.1019, found 216.1024.

**4-(1-Acetyl-1H-indol-3-yl)butan-2-one (7a)**. In a 25-mL round bottom flask containing 2 mL of a 7:1 DMF/H<sub>2</sub>O solution, PdCl<sub>2</sub> (24.8 mg, 0.14 mmol) and CuCl (71.3 mg, 0.72 mmol) were dissolved. The vessel was evacuated and filled three times with oxygen before stirring under O<sub>2</sub> (1 atm) for 1 h. Indole **4a** (102.4 mg, 0.48 mmol) in 2 mL of a 7:1 DMF/H<sub>2</sub>O solution was then added to the reaction mixture and stirred under oxygen atmosphere overnight at room temperature. The vessel was purged with nitrogen and treated with a solution of 10% aq. HCl (4 mL). The aqueous layer was separated and extracted with EtOAc (3  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed with water and brine, filtered over Celite™, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to a residue, that was purified by silica gel column chromatography (40% EtOAc/hexanes) to afford ketone **7a** as a

dark oil (79 mg, 72%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.8, 168.5, 136.1, 130.4, 125.5, 123.6, 122.4, 121.8, 118.8, 116.9, 43.0, 30.2, 24.2, 19.0; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  230.117, found 230.1176.

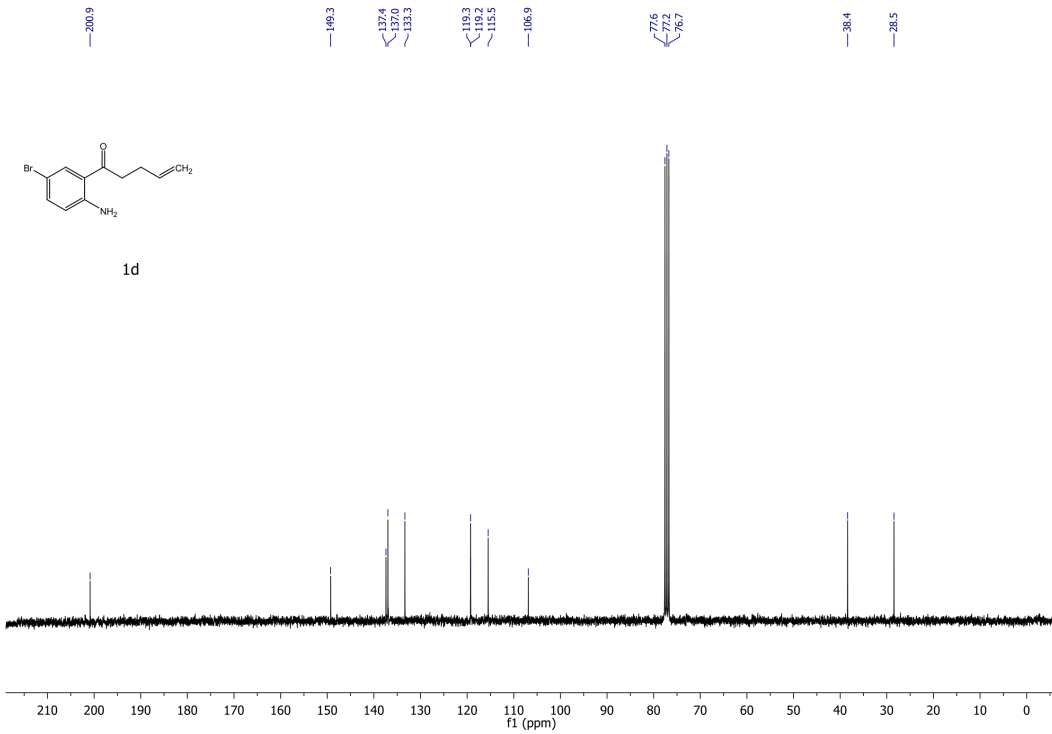
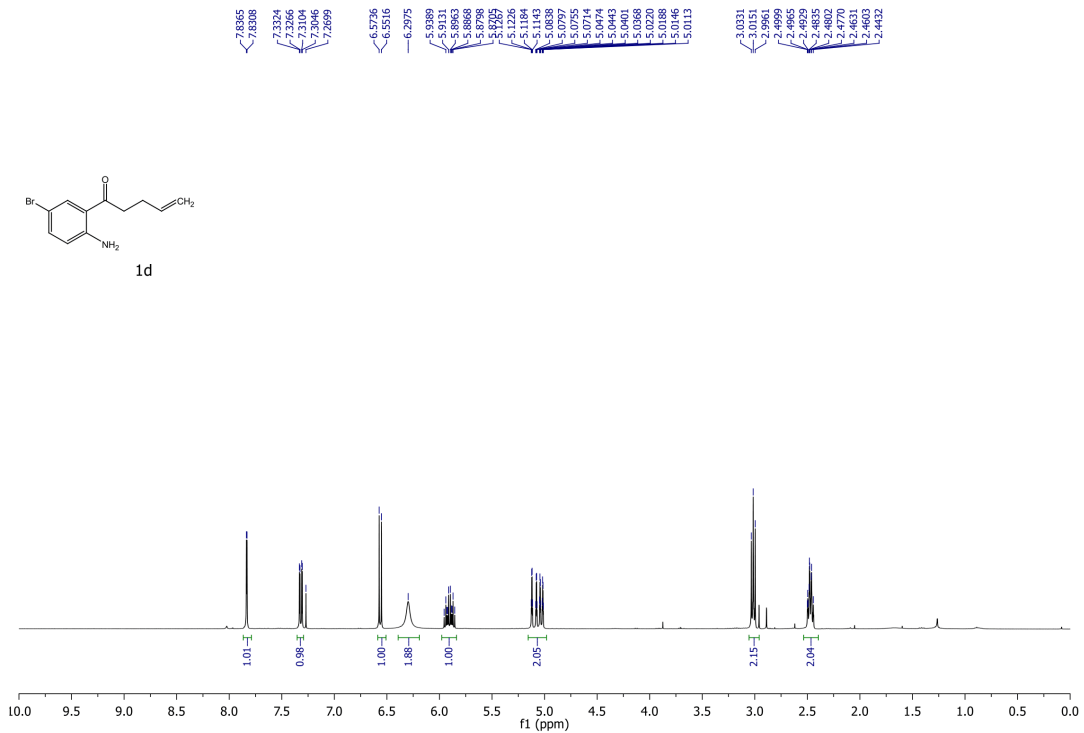
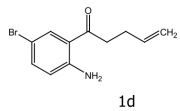
**4-(1-Acetyl-5-bromo-1H-indol-3-yl)butan-2-one (7d)**. Bromoindole **7d** was synthesized according to the protocol described to prepare ketone **7a** using 1-(5-bromo-3-(but-3-en-1-yl)-1H-indol-1-yl)ethan-1-one **4d** (85 mg, 0.29 mmol). After purification by silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexanes), ketone **7d** was isolated as white solid (83 mg, 93%): mp 118-125°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.4, 168.4, 132.2, 128.3, 123.6, 121.6, 121.0, 117.0, 104.0, 42.8, 30.2, 24.0, 18.7; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  308.0281, found 308.0275.

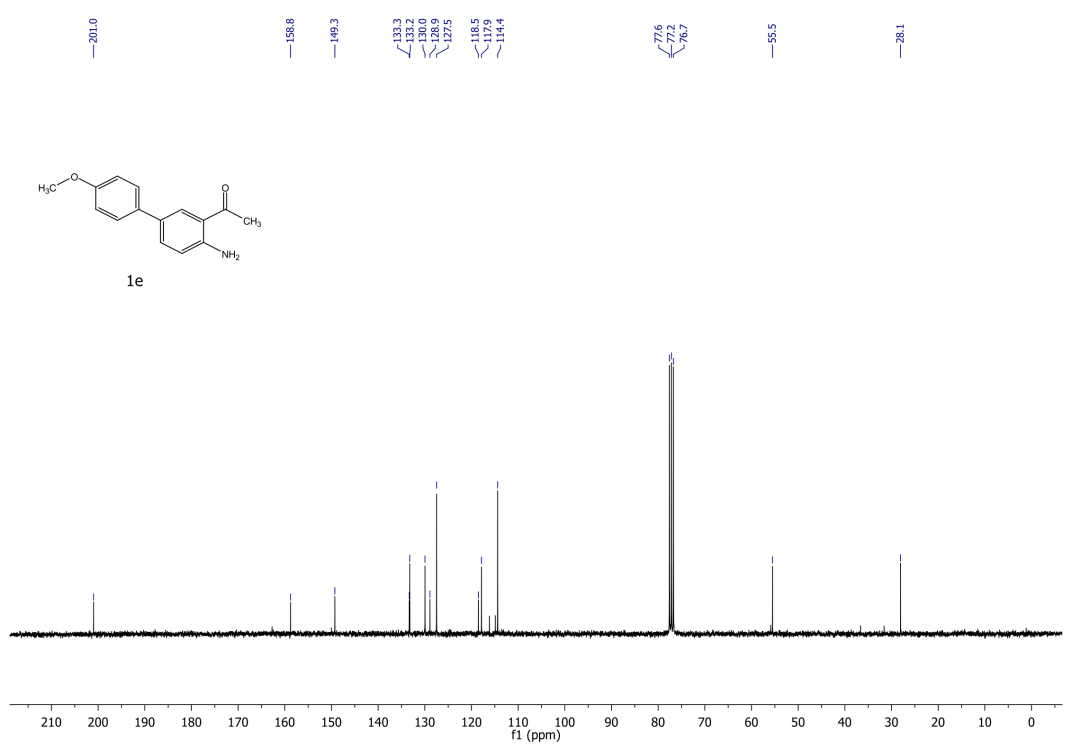
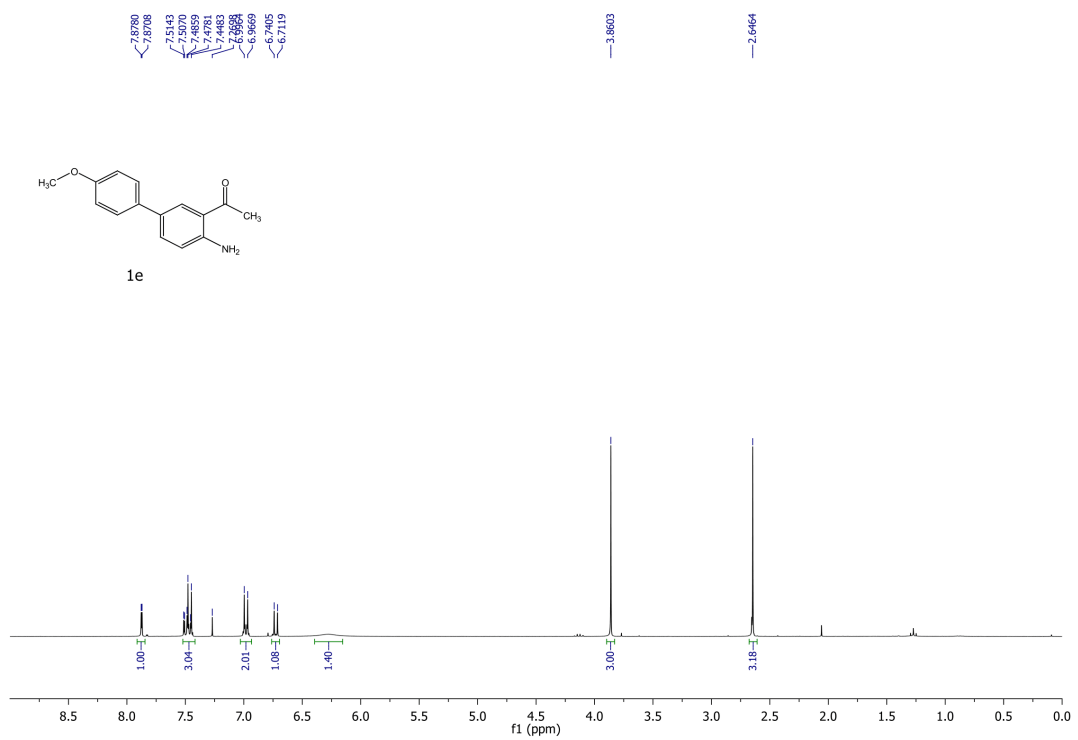
**4-(1-acetyl-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl)butan-2-one (7g)**. Indole **7g** was synthesized according to the protocol described to prepare ketone **7a** using 1-(3-(but-3-en-1-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-yl)ethan-1-one **4g** (40 mg, 0.13 mmol). After purification by silica gel column chromatography (50% EtOAc/hexanes) ketone **7g** was isolated as white oil (33 mg, 75%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (br d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.8, 168.4, 159.2, 136.7, 135.1, 134.1, 131.0, 128.5, 127.8, 124.6, 122.9, 121.9, 116.7, 114.4, 55.5, 43.0, 30.2, 24.1, 18.9; HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  336.1521, found 336.1597.

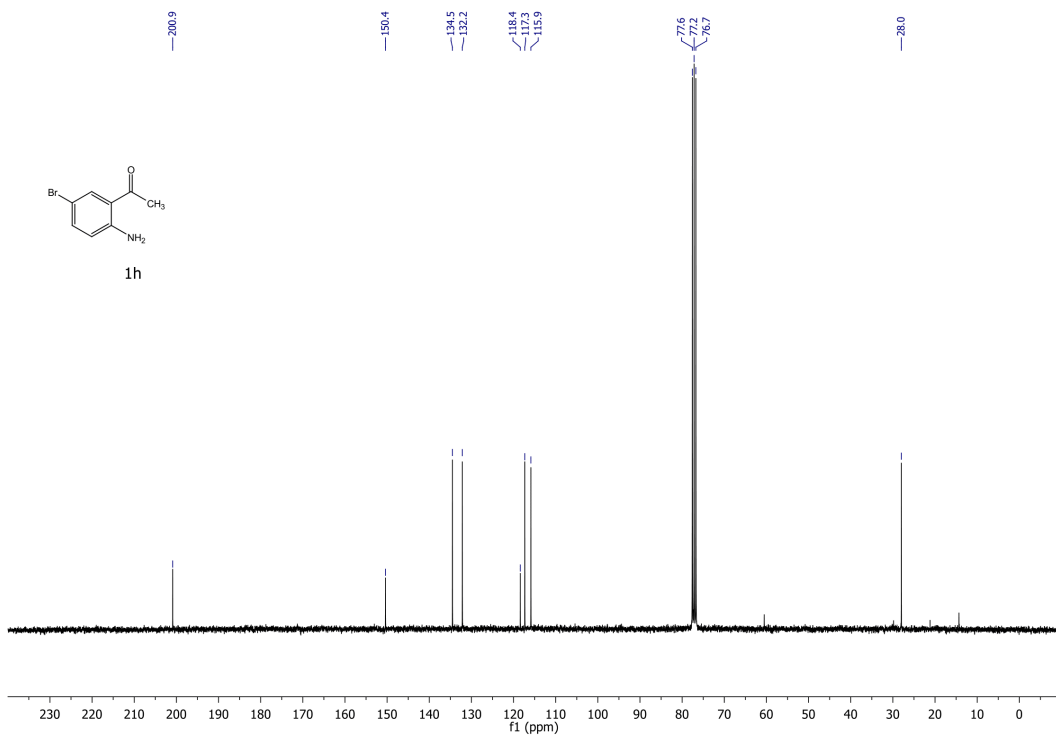
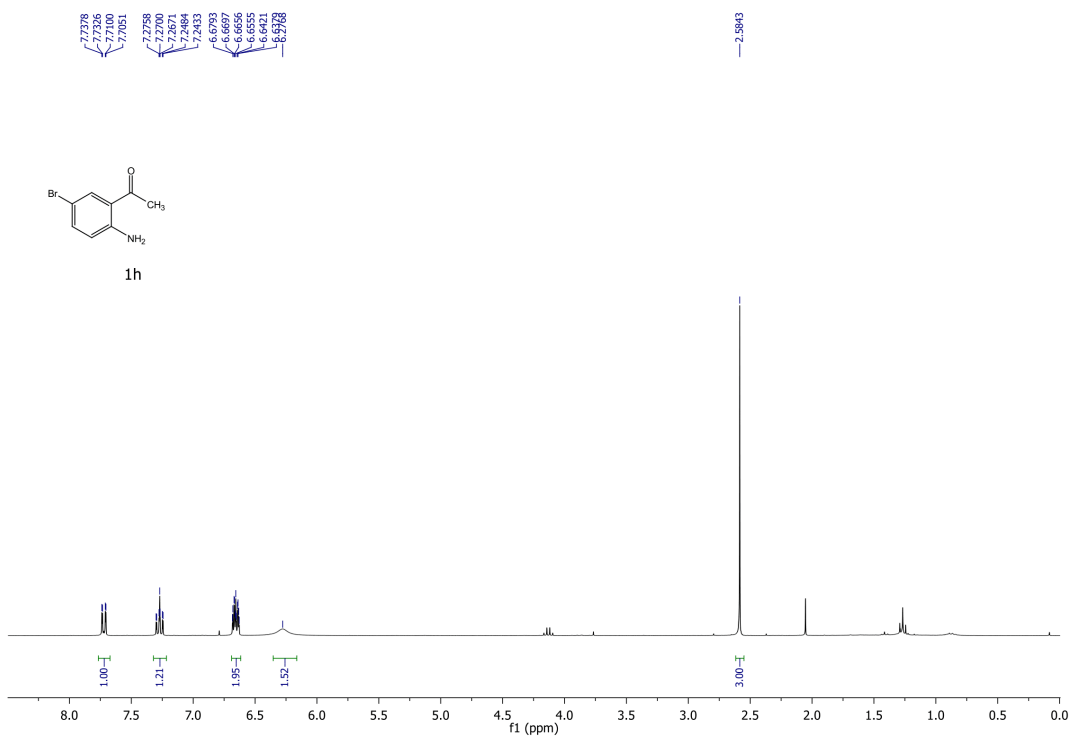


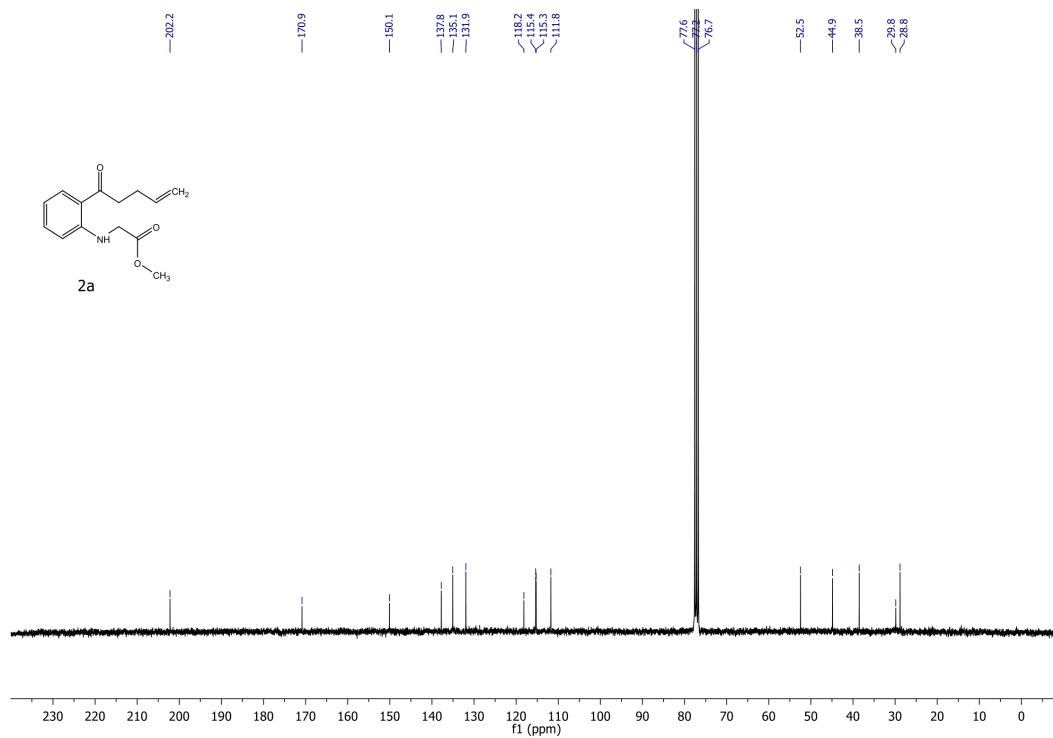
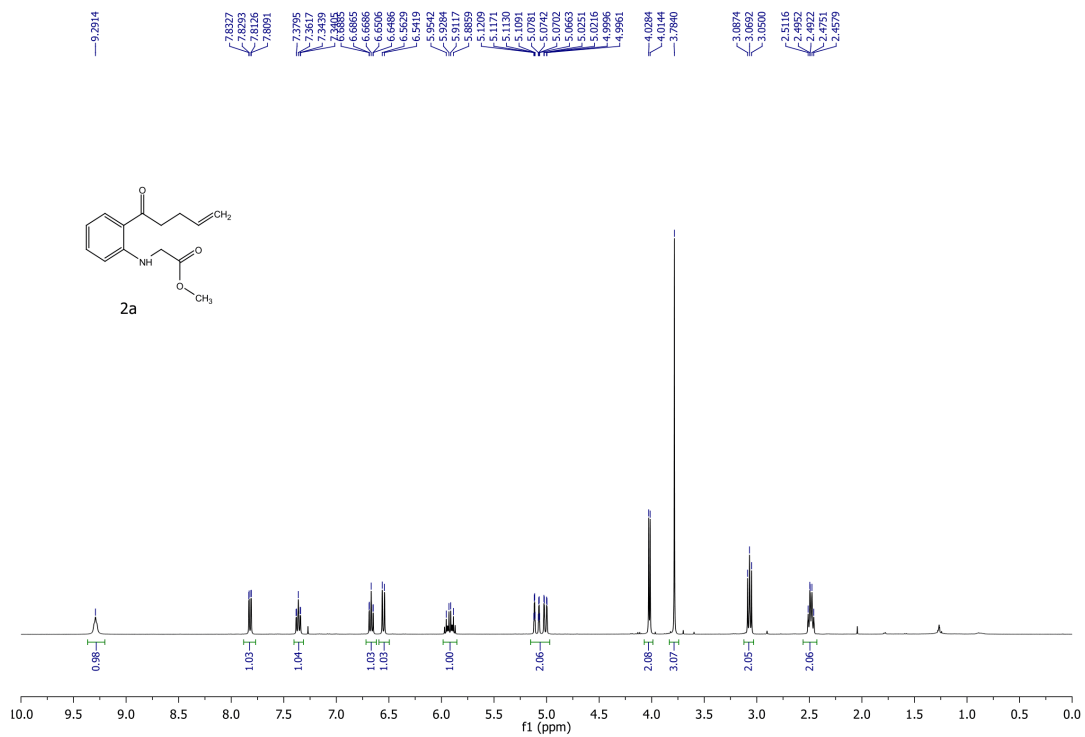
## References

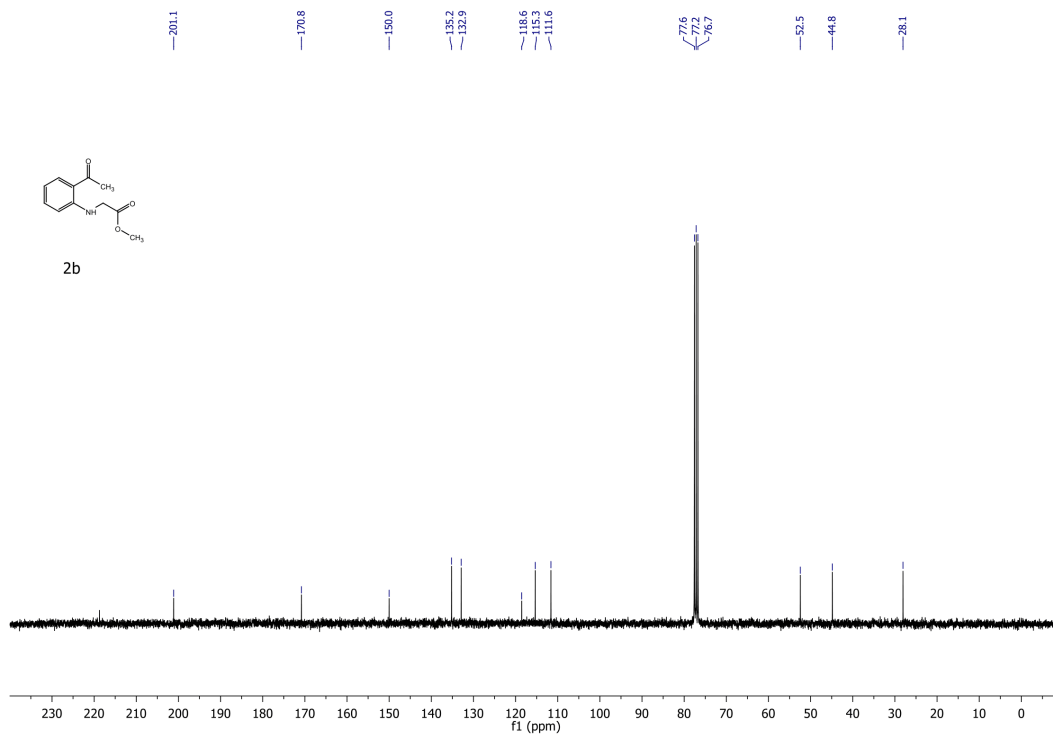
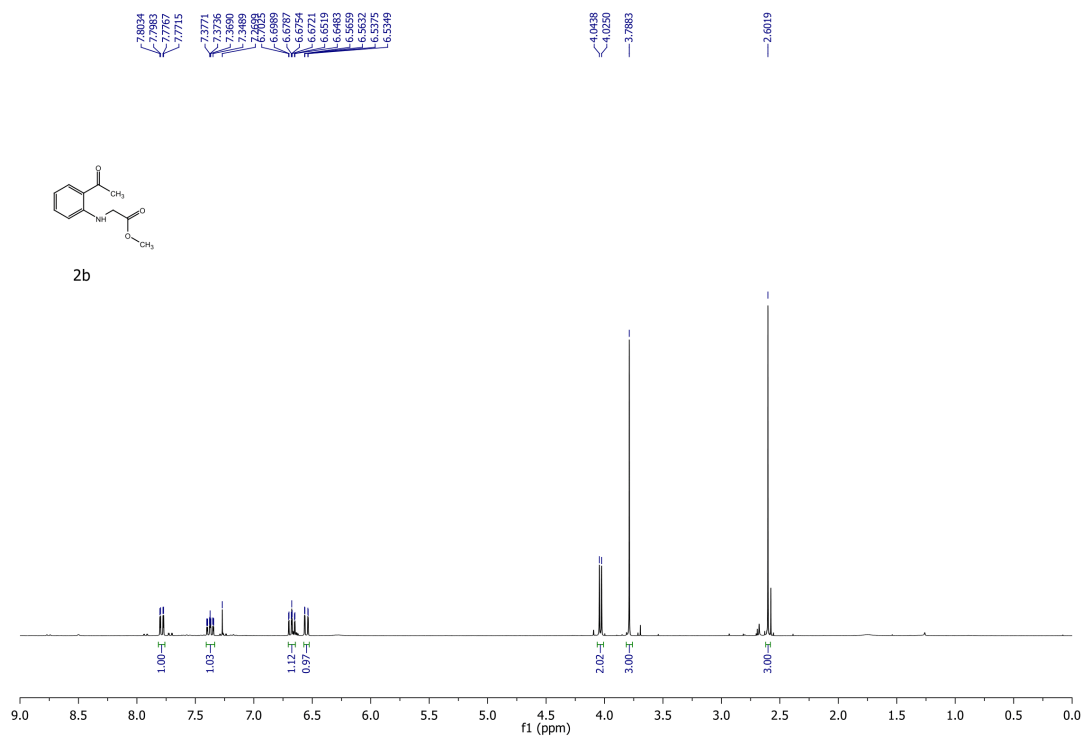
1. Crifar, C.; Dorr, A. A.; Lubell, W. D., Copper-catalyzed cascade addition route to 2,3,4-trisubstituted quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (23), 3451-3453.
2. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923-5.
3. Zhu, L.; Miao, Z.; Sheng, C.; Guo, W.; Yao, J.; Liu, W.; Che, X.; Wang, W.; Cheng, P.; Zhang, W., Trifluoromethyl-promoted homocamptothecins: Synthesis and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (7), 2726-2732.

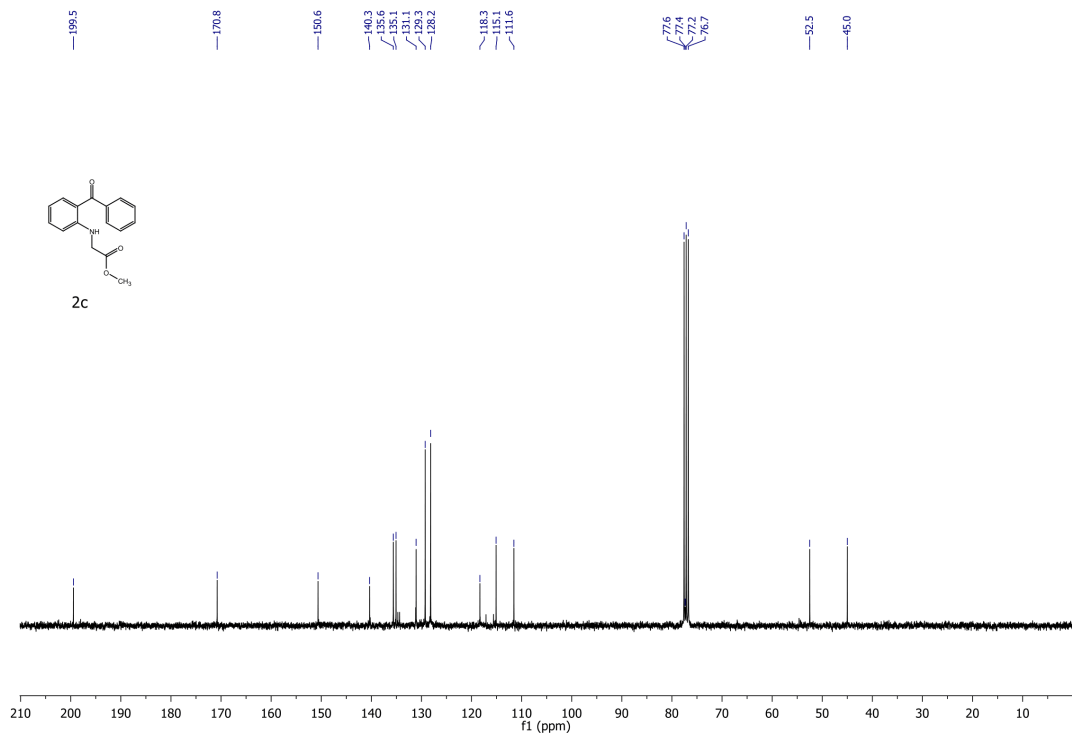
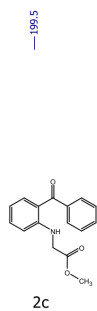
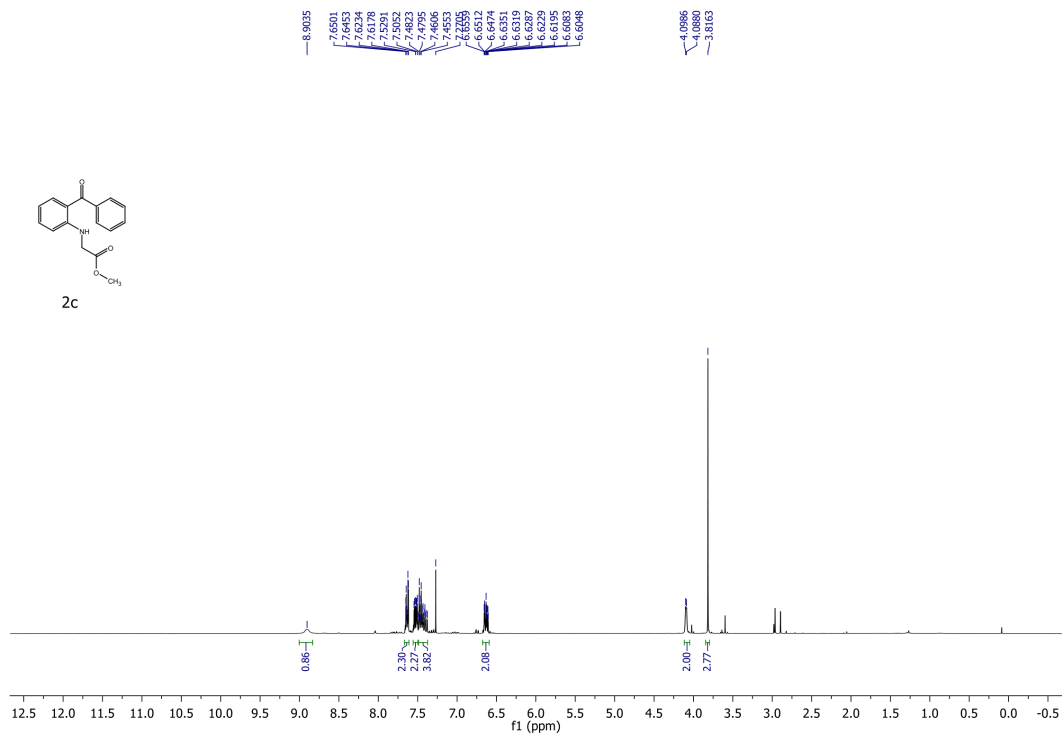
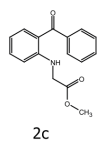


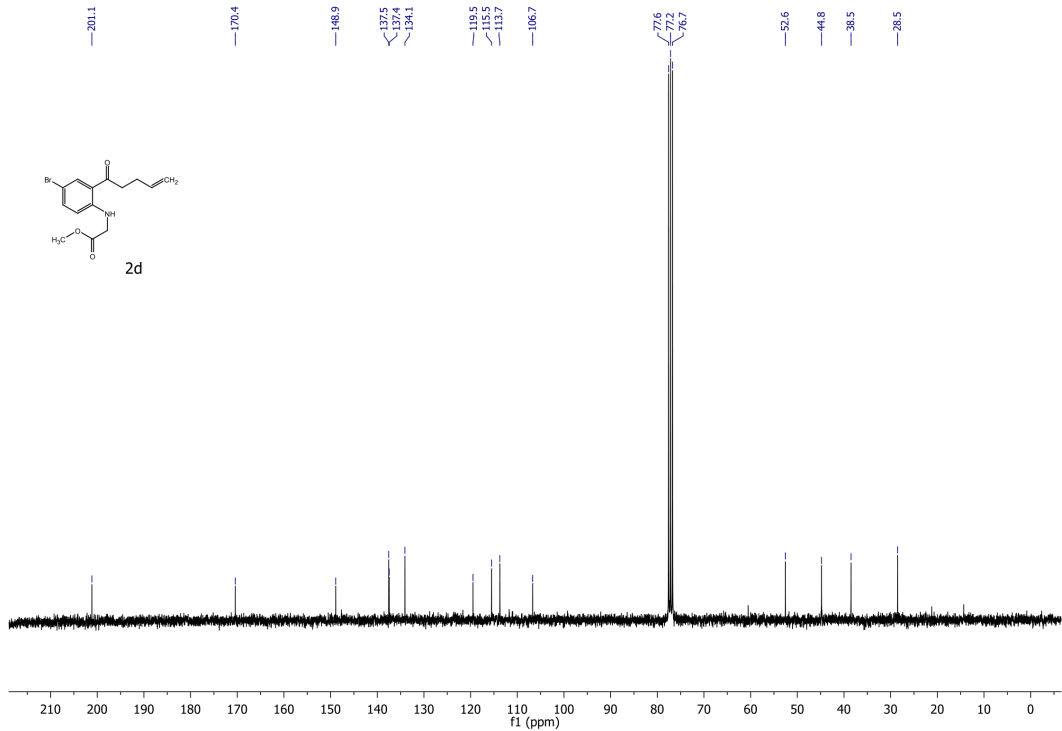
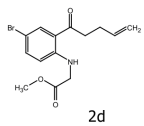
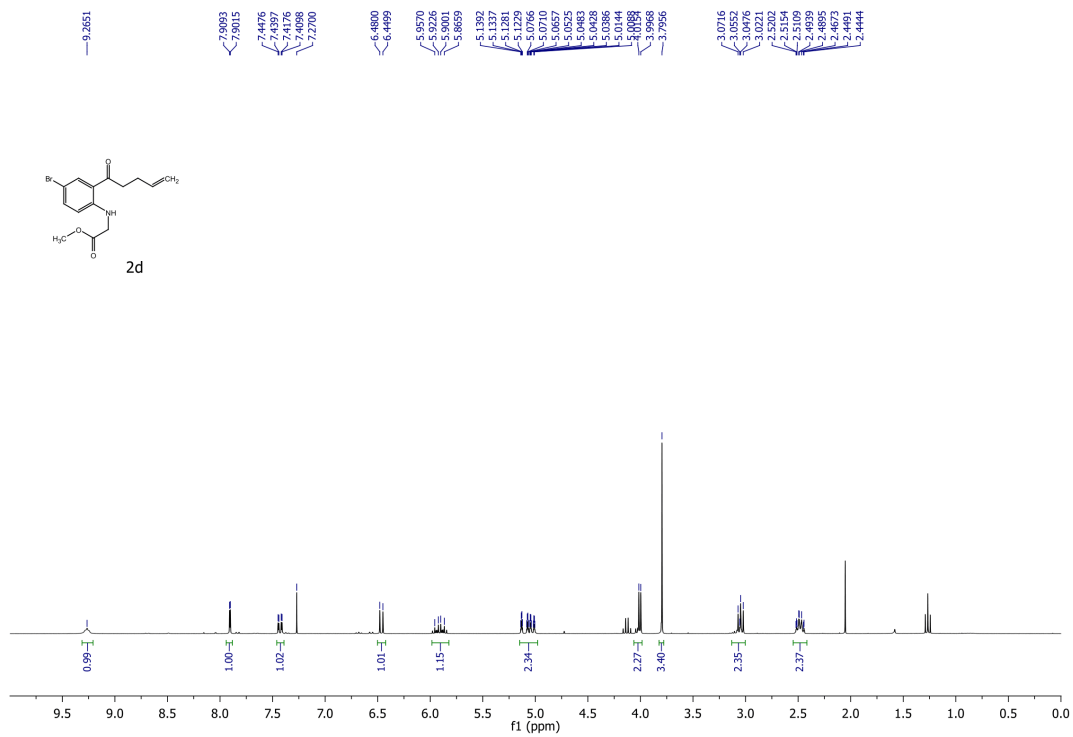
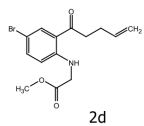




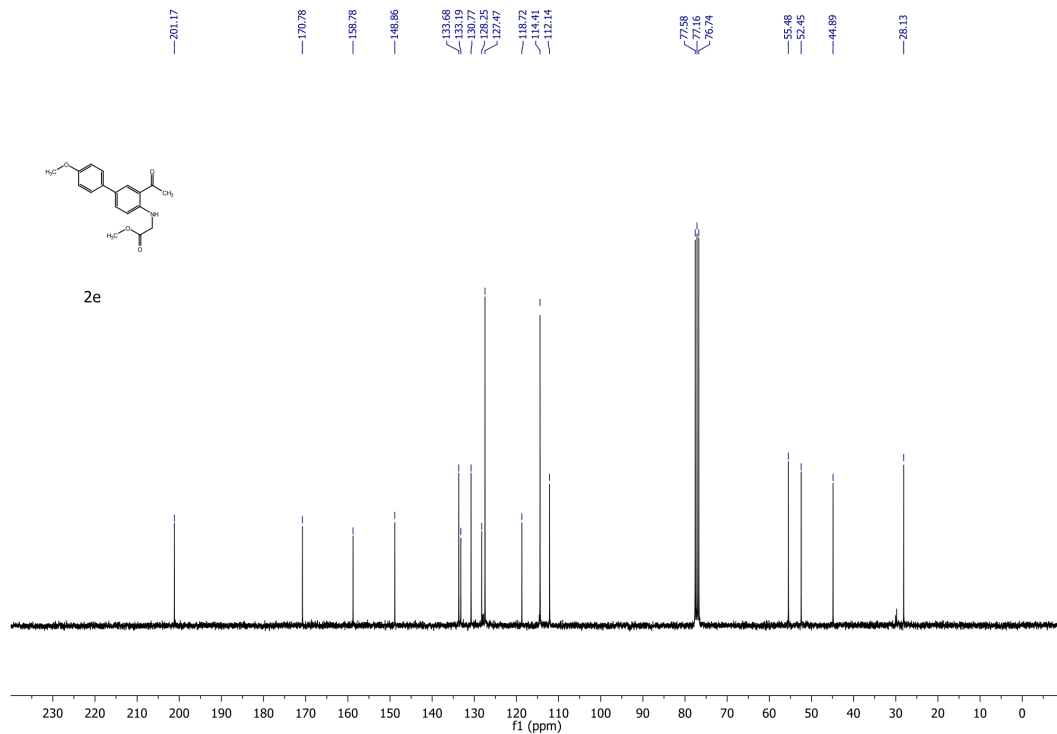
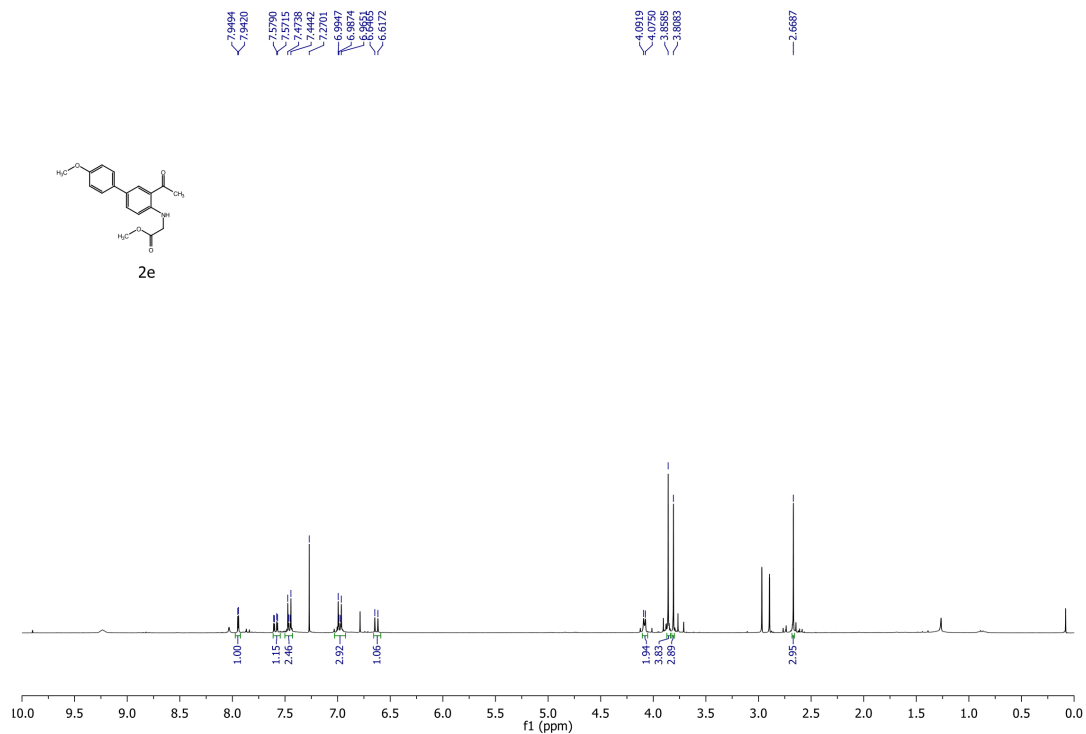


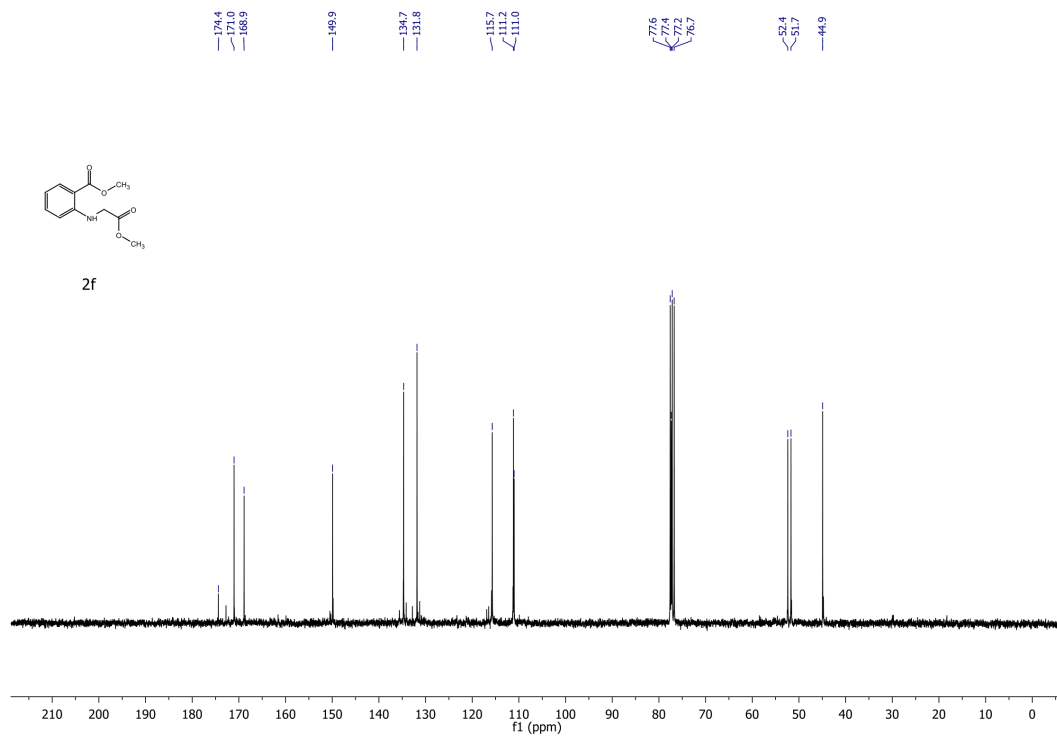
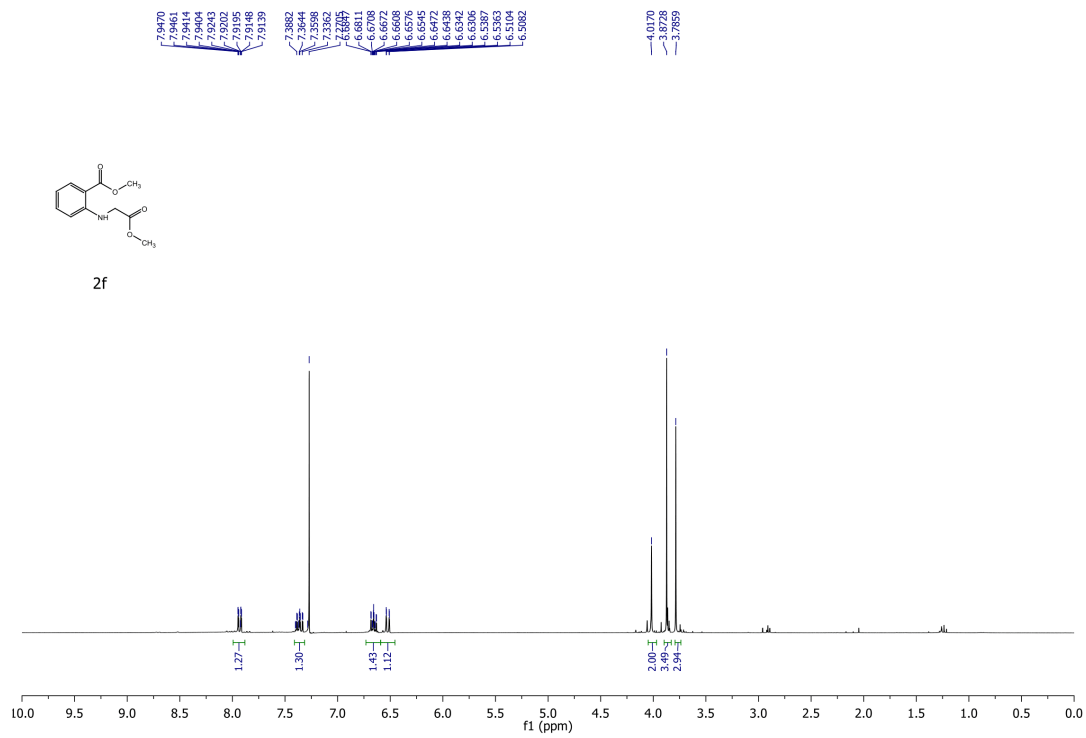


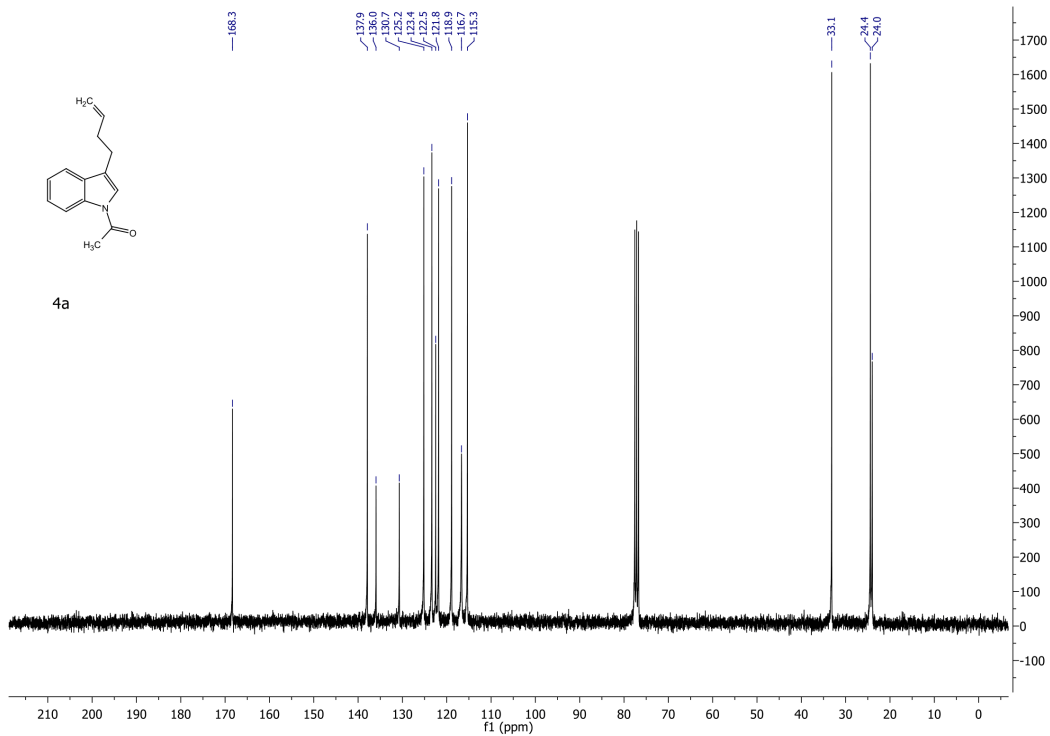
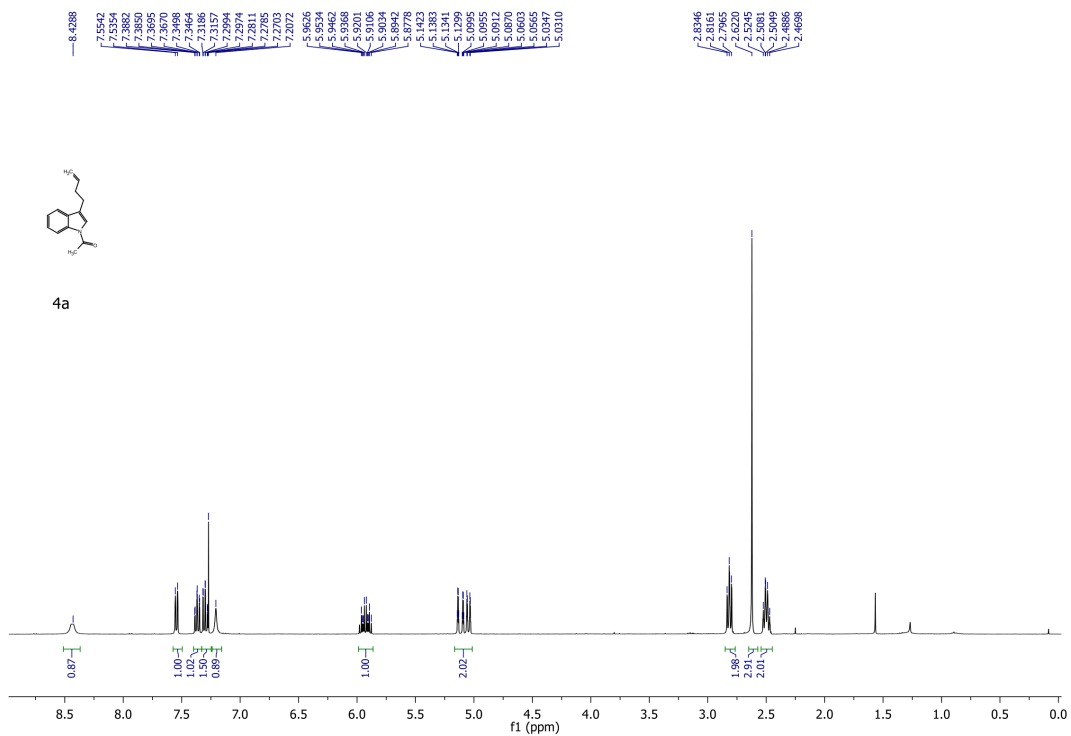


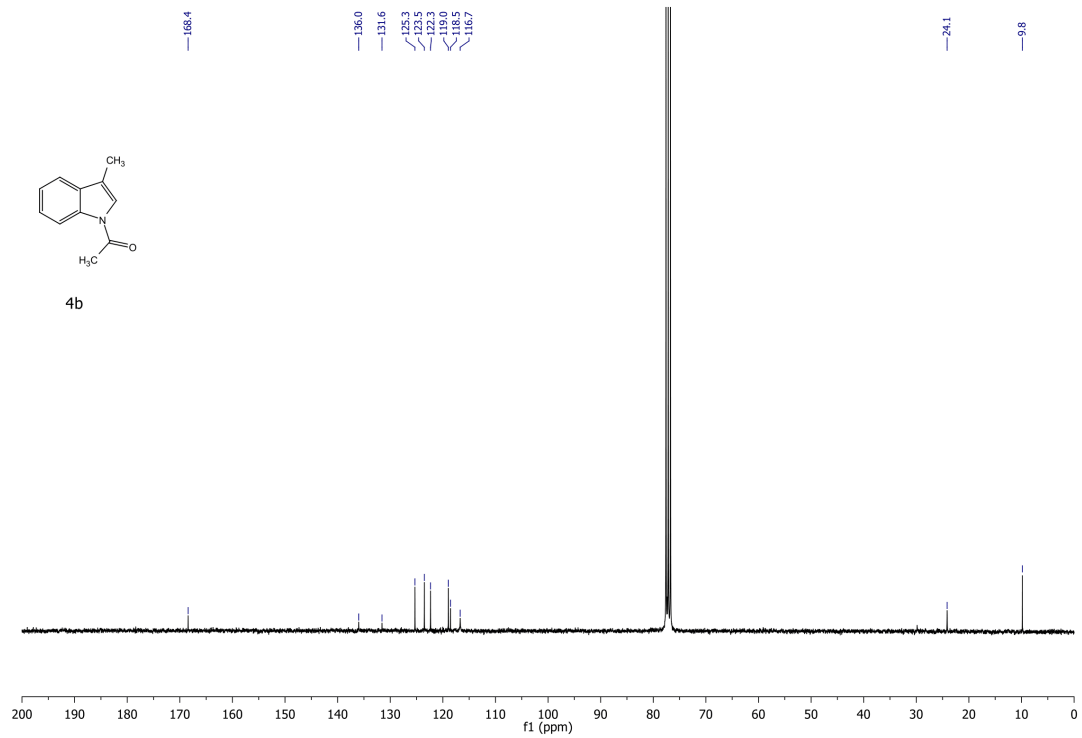
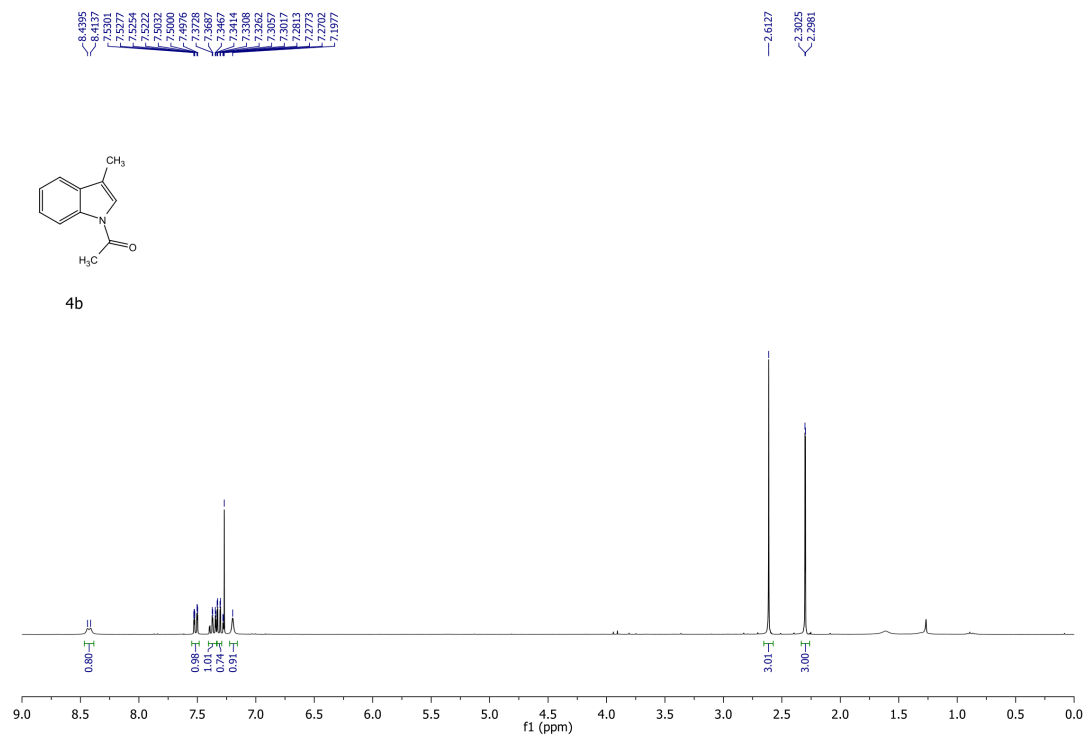




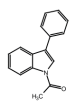




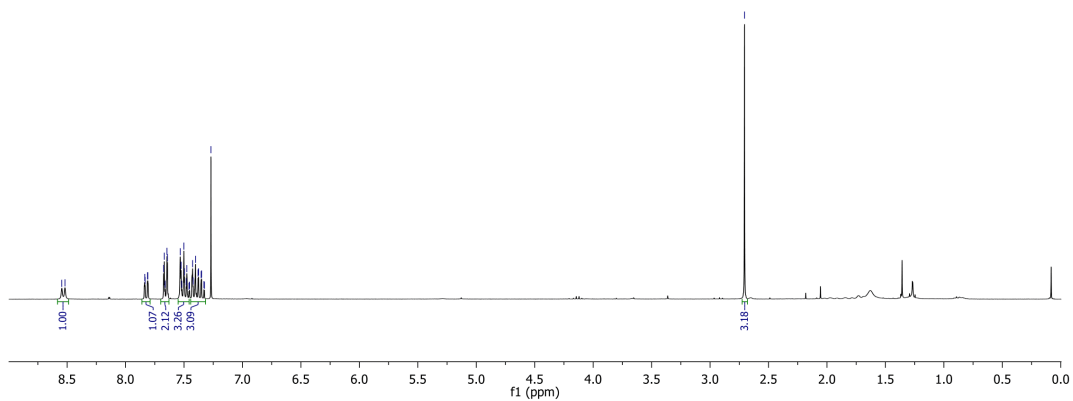




8.5496  
8.5180  
7.8335  
7.8326  
7.8093  
7.8093  
7.6742  
7.6693  
7.6606  
7.6606  
7.6422  
7.5323  
7.5251  
7.5172  
7.5101  
7.4963  
7.4805  
7.4758  
7.4651  
7.4571  
7.4267  
7.4222  
7.4017  
7.3955  
7.3755  
7.3538  
7.3501  
7.3295  
7.2896  
2.7056



4c



168.6

136.3

133.3

129.0

128.0

127.6

125.5

124.1

123.9

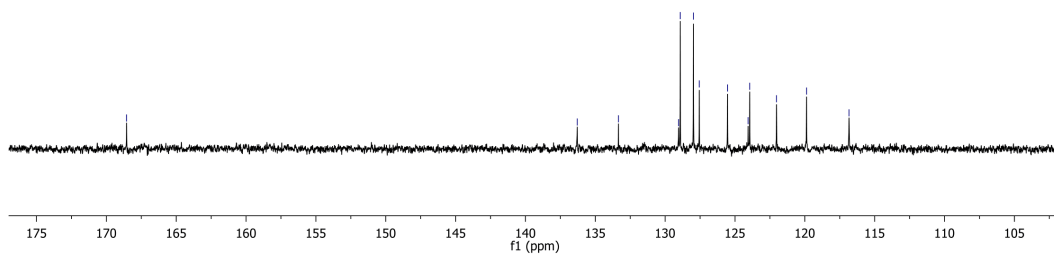
122.0

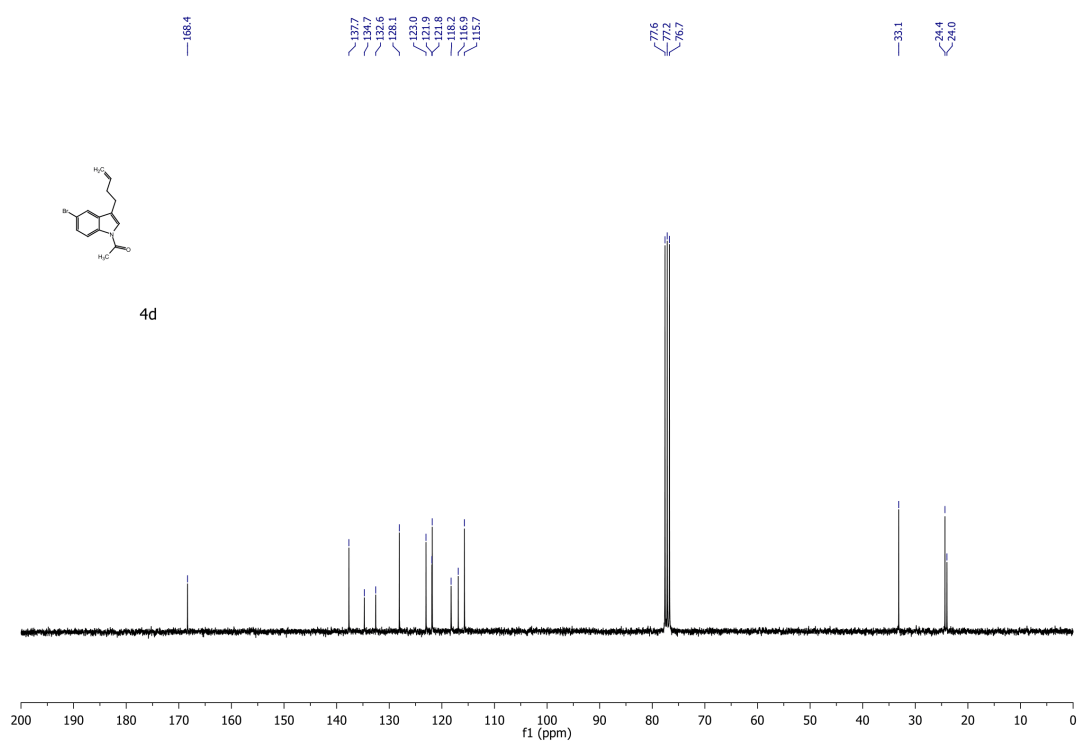
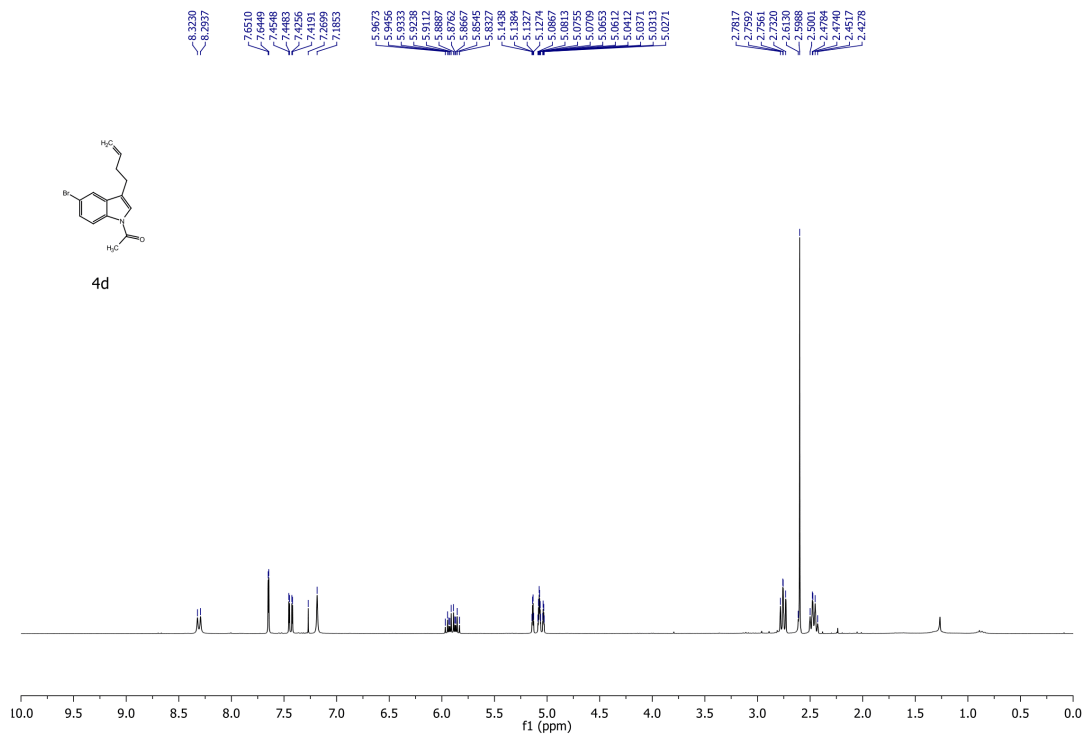
119.9

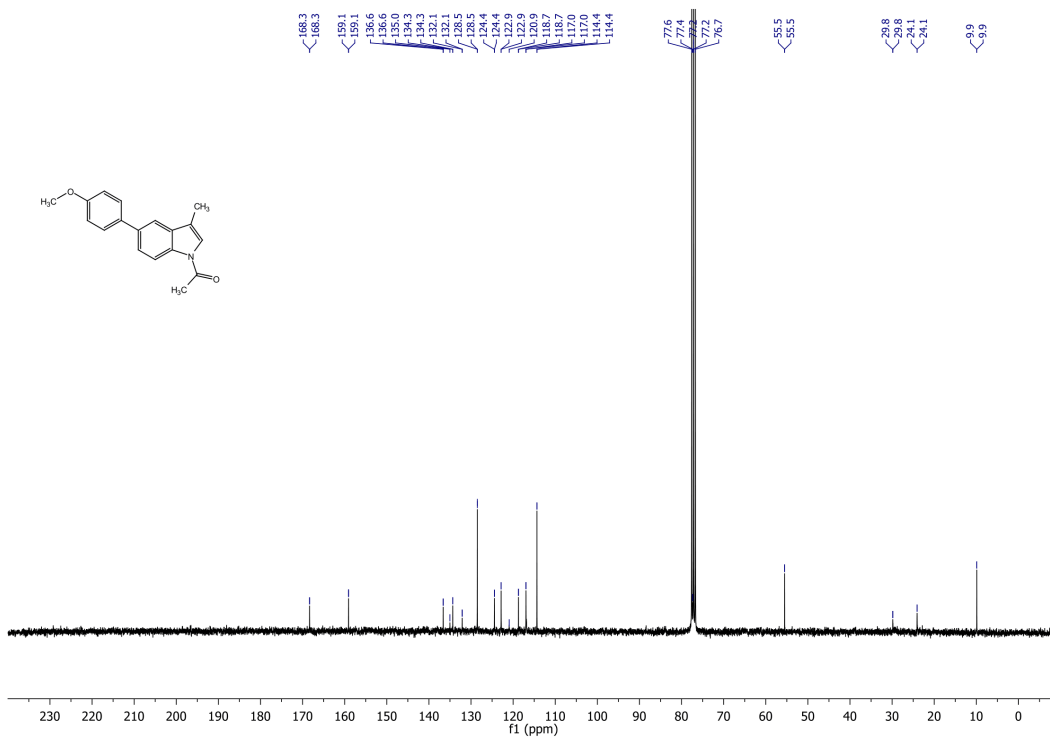
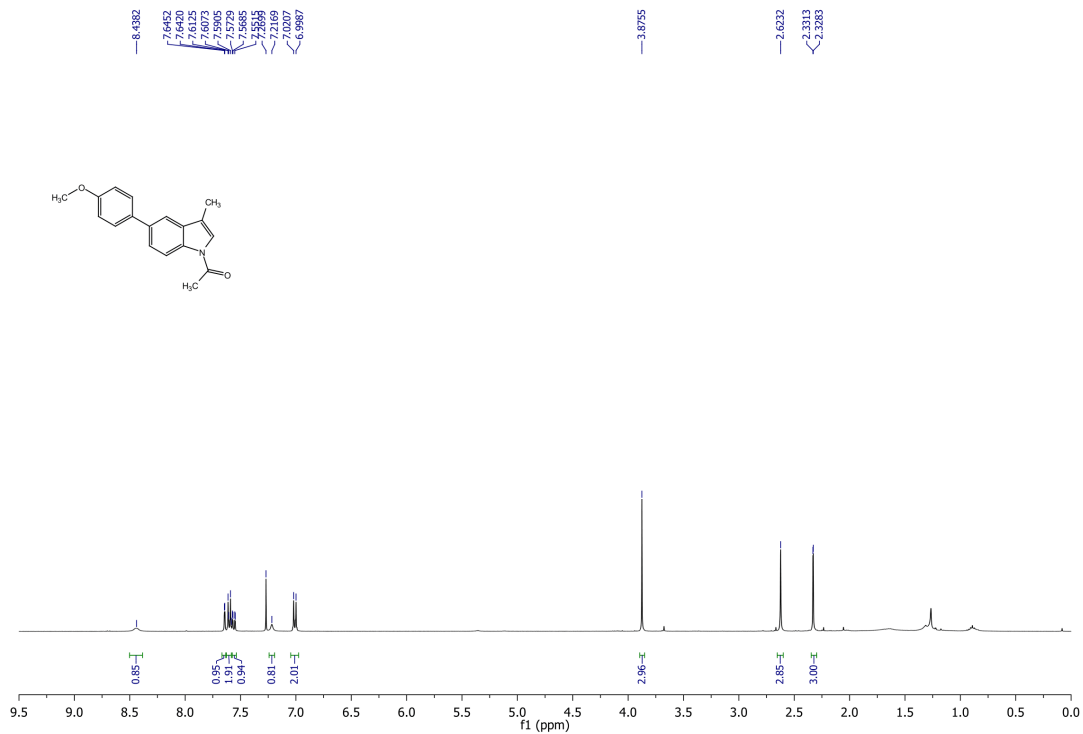
116.8

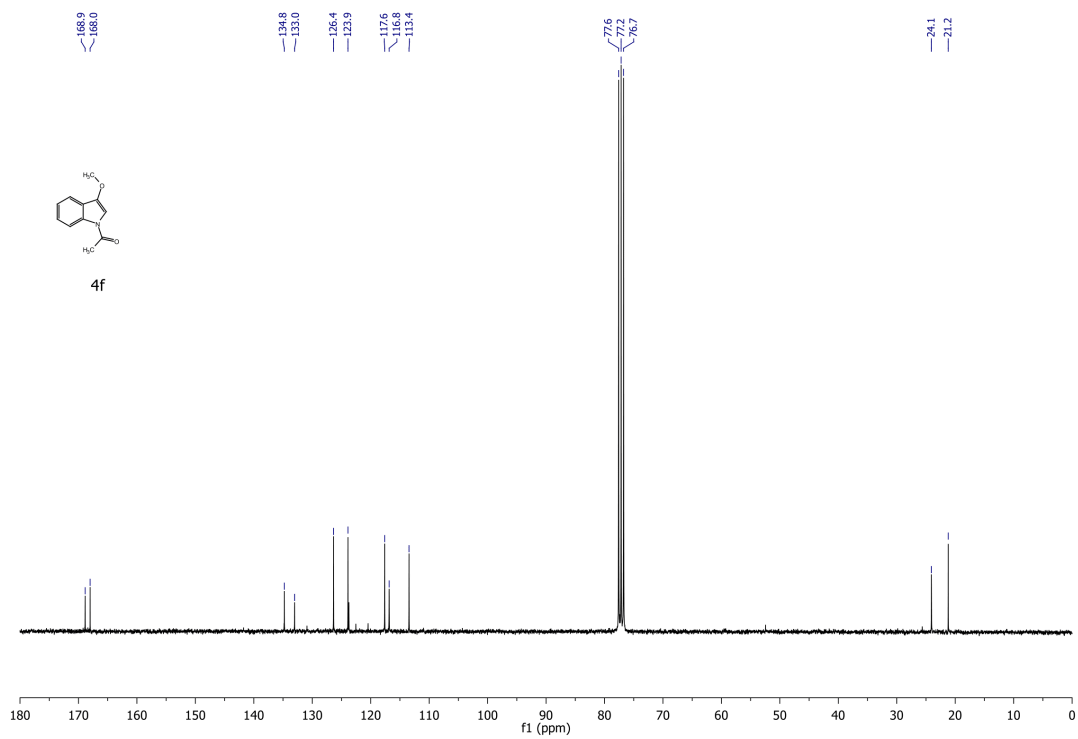
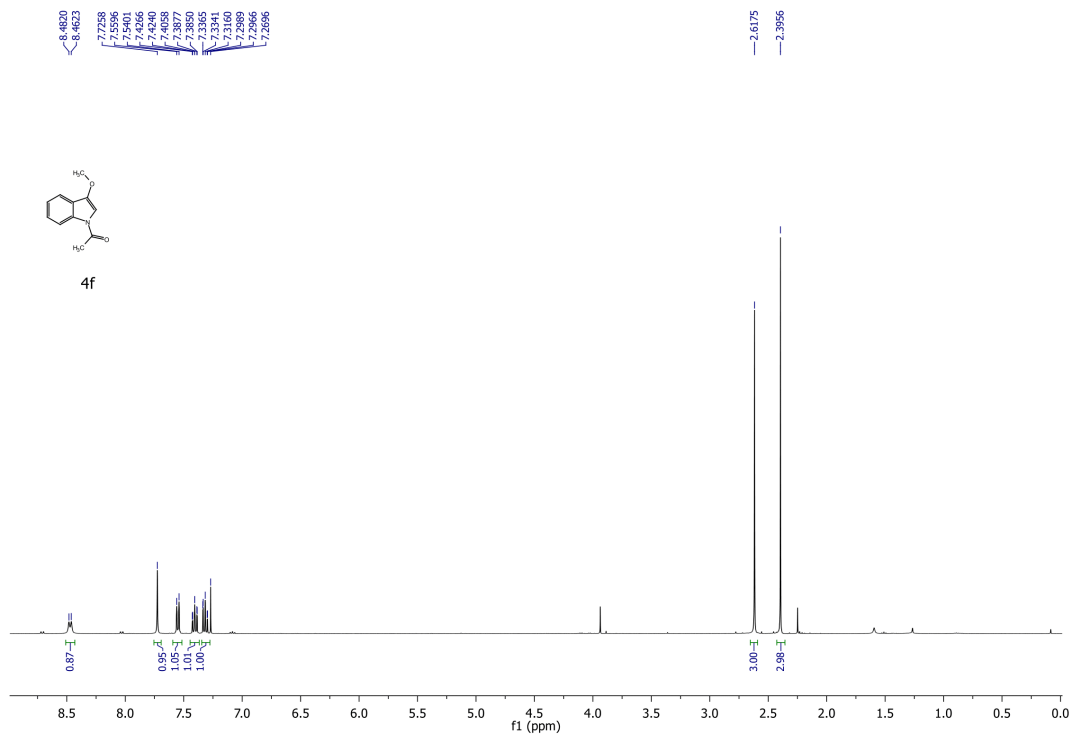


4c

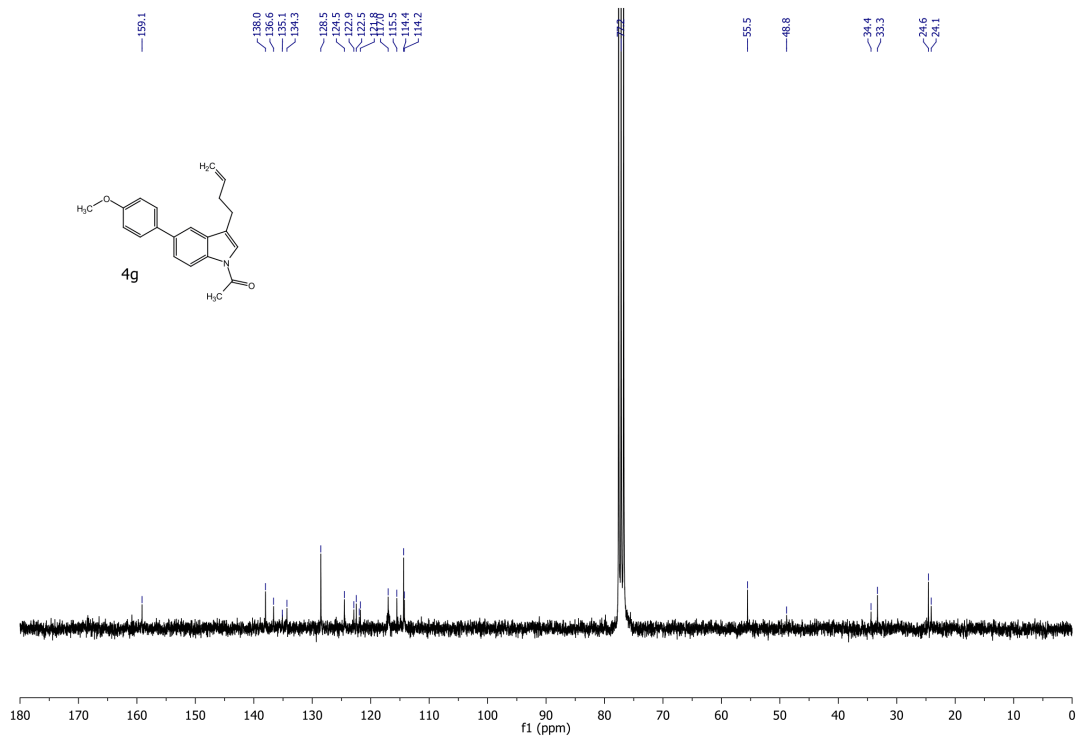
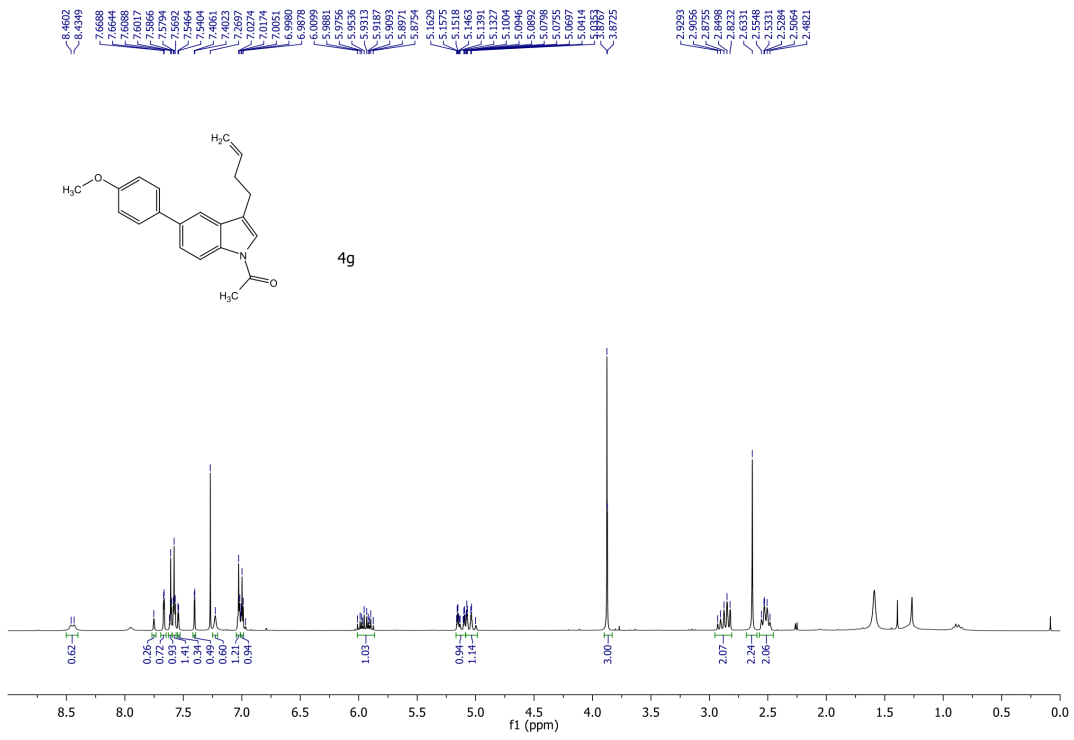


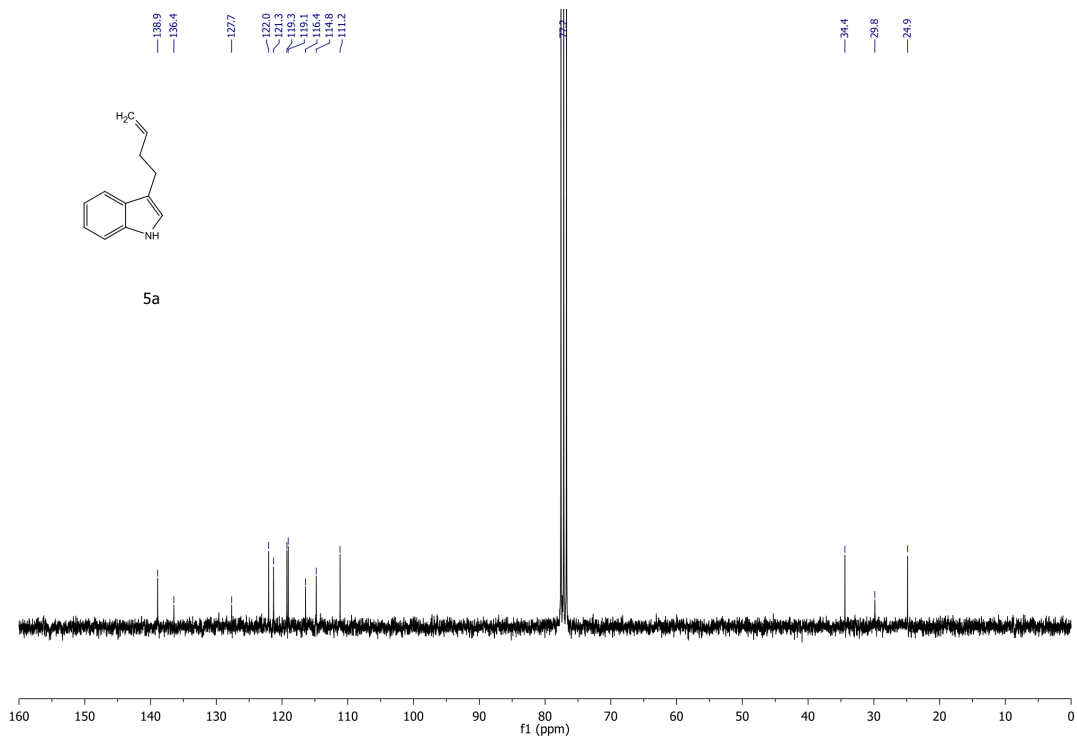
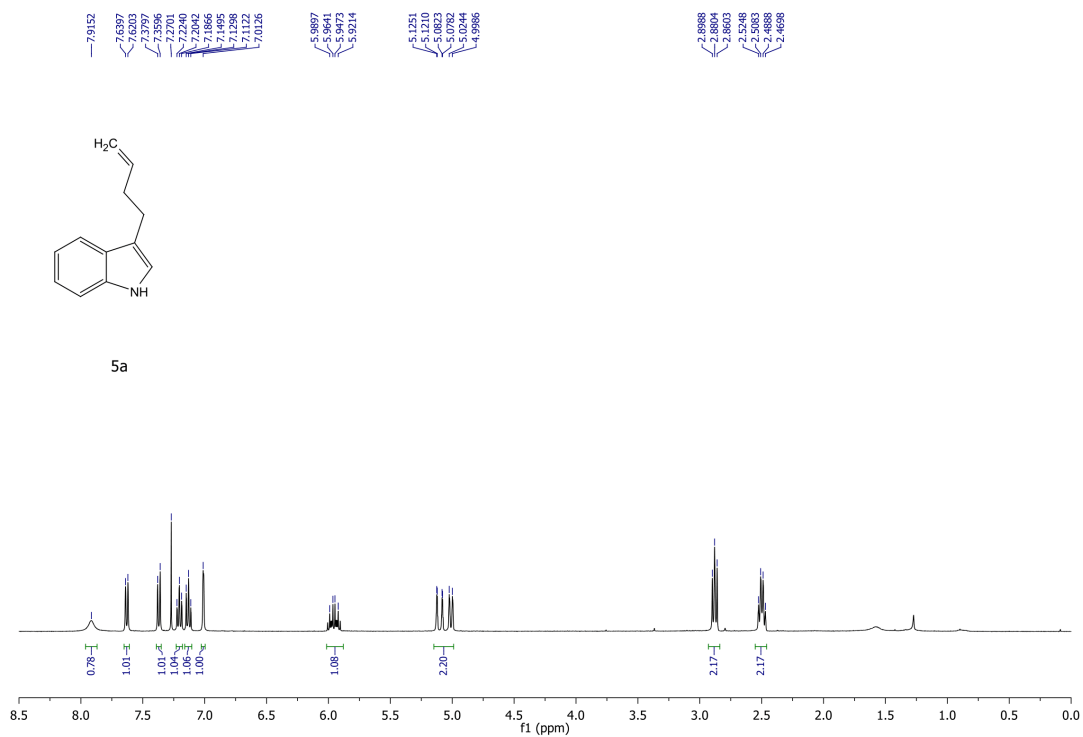


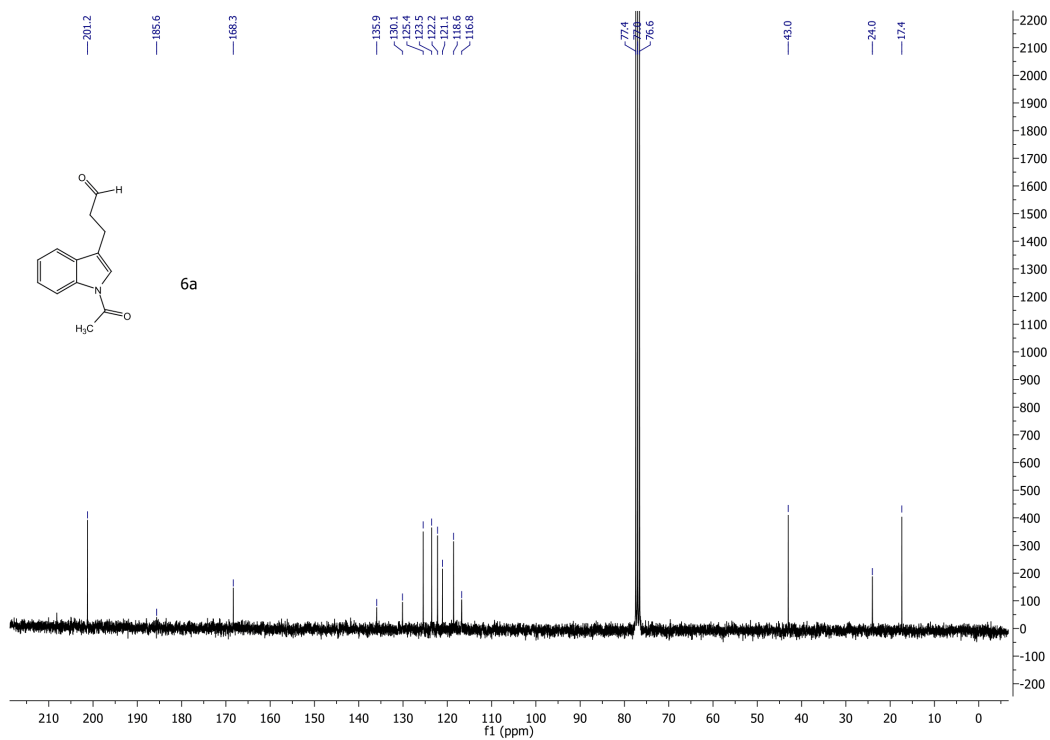
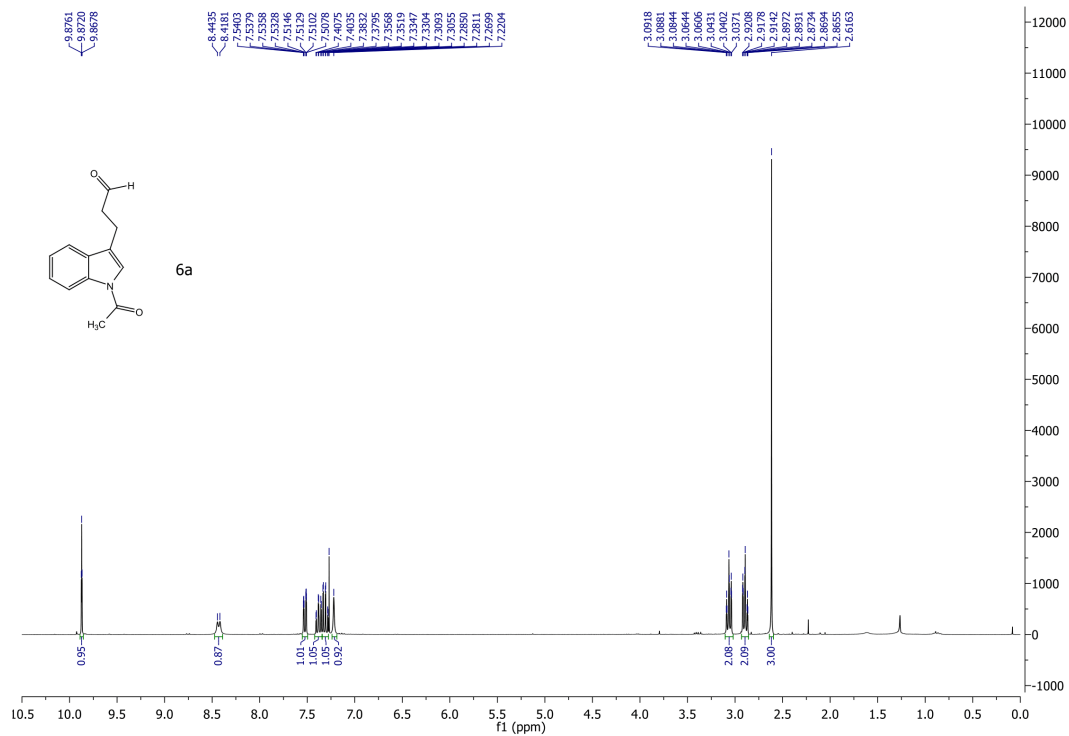


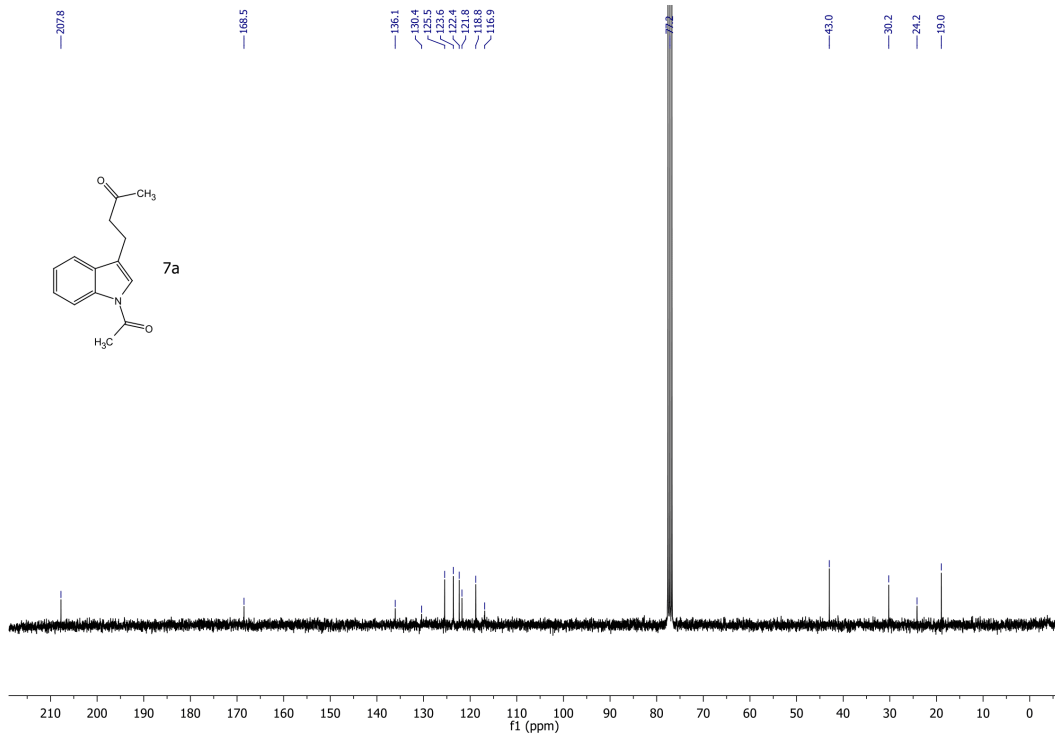
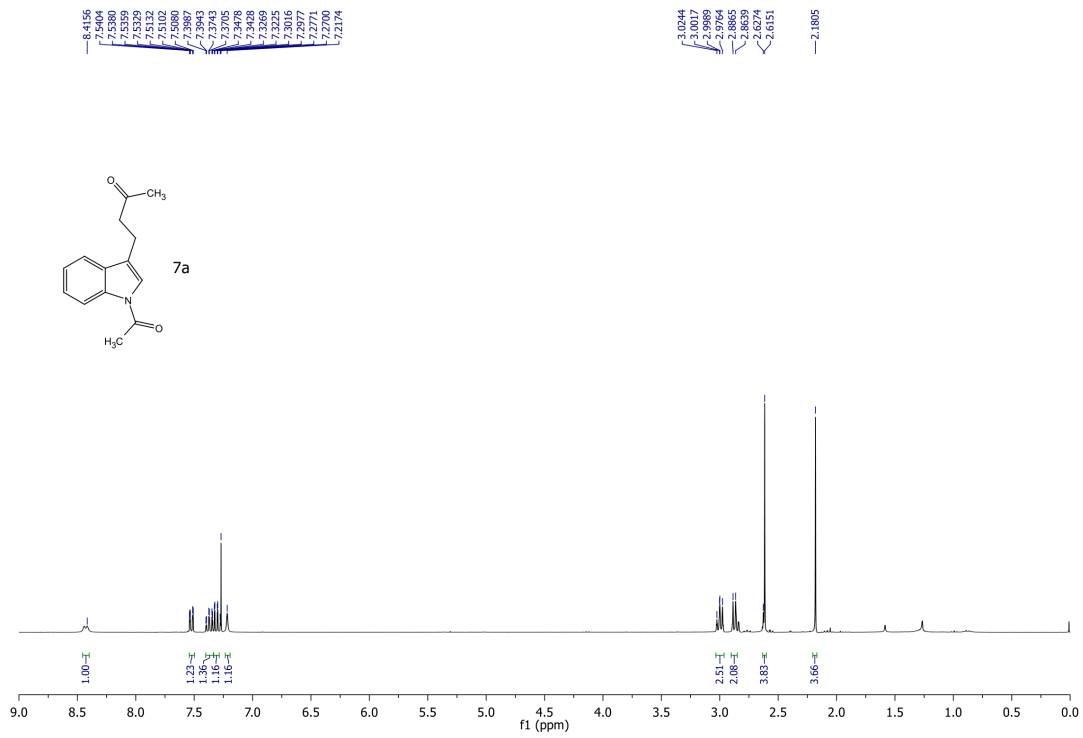


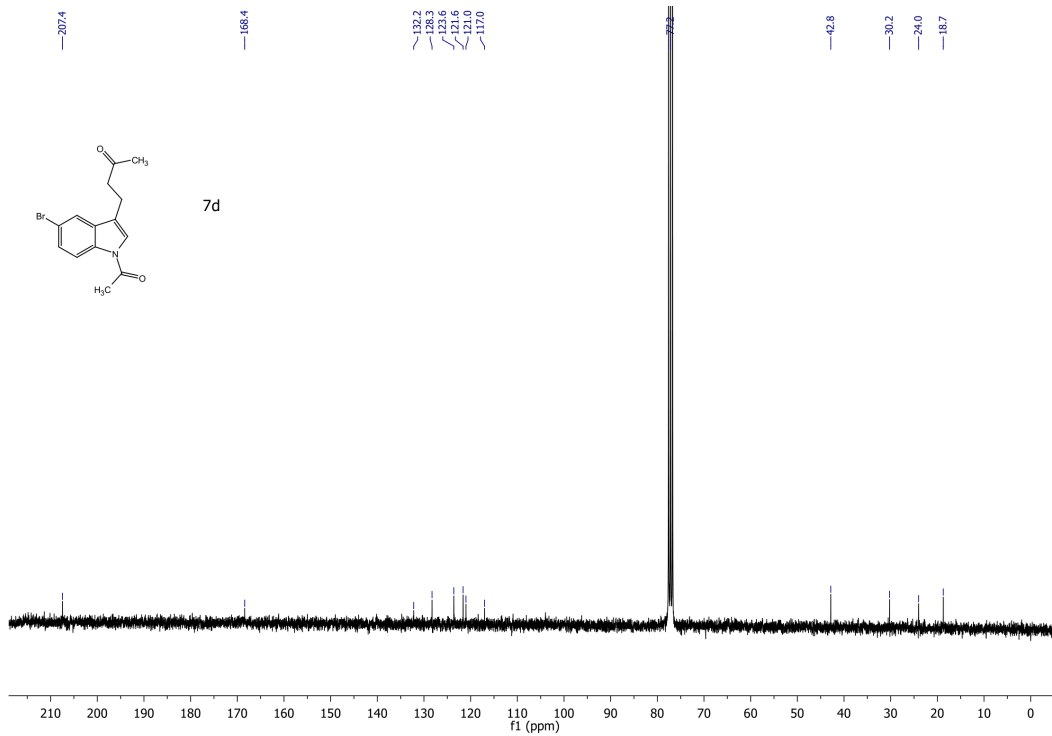
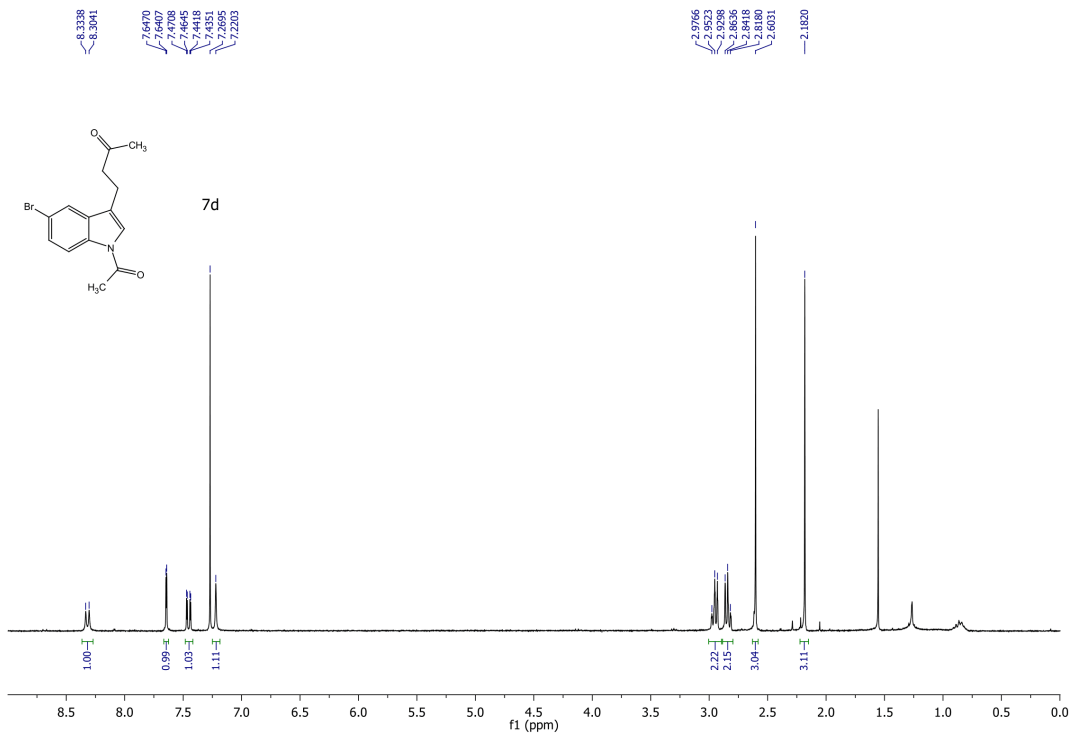


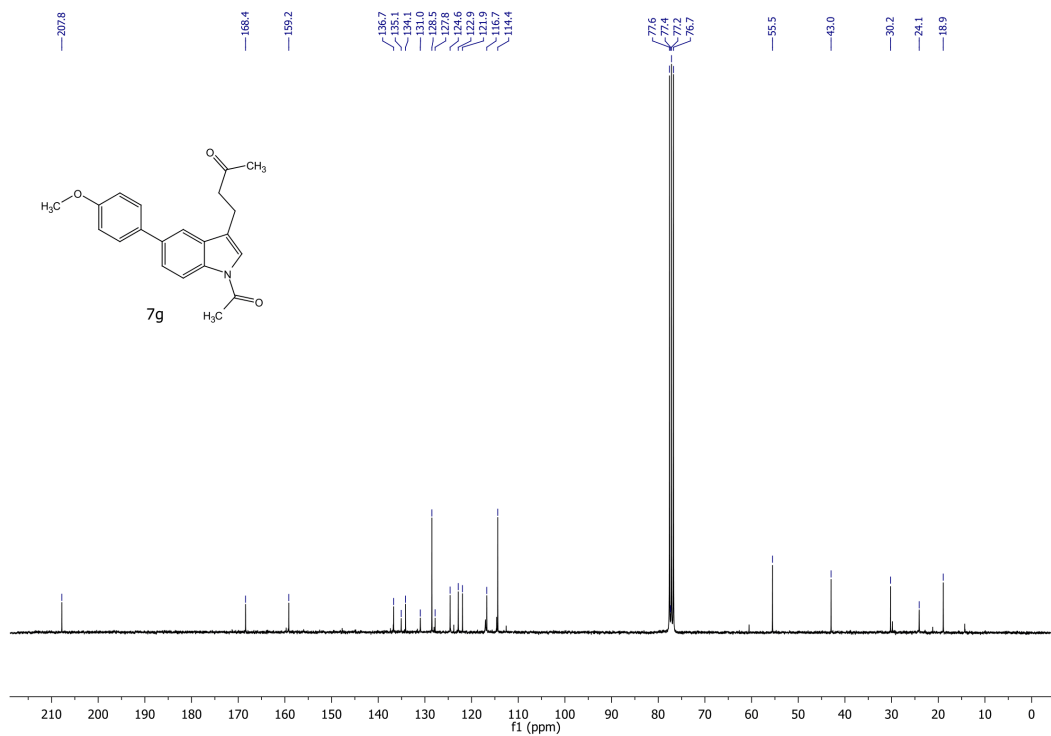
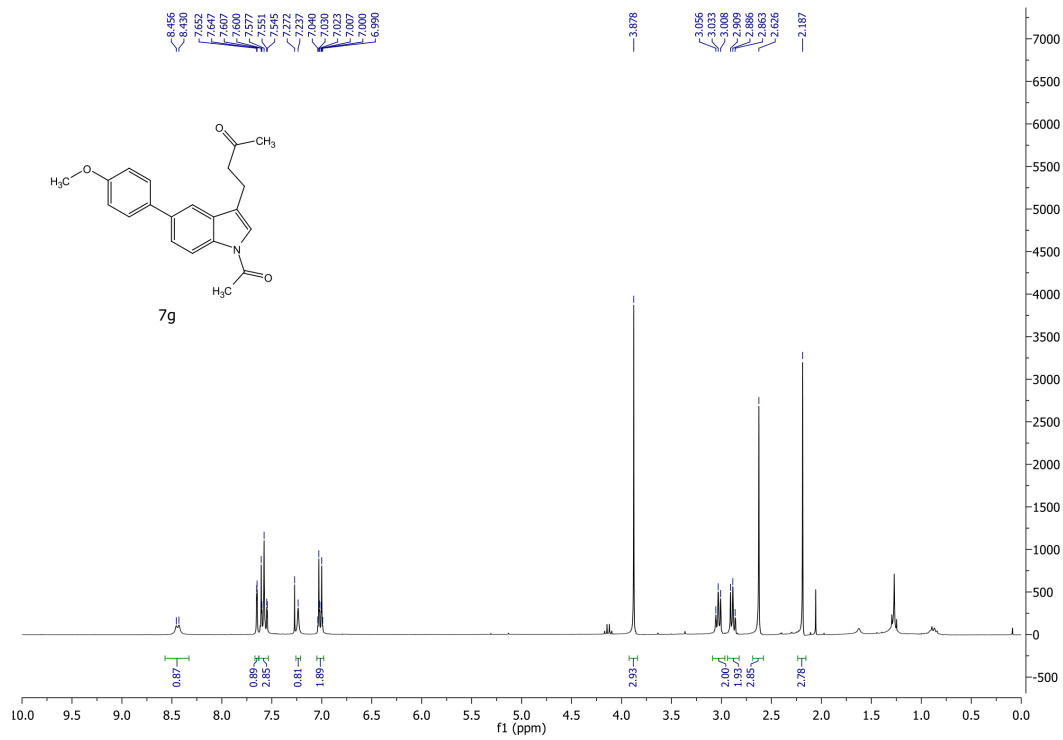






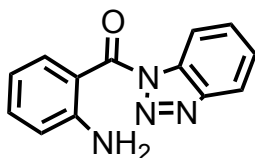






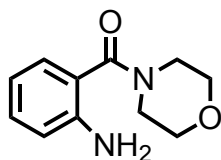
### 3. Partie expérimentale du Chapitre 4

#### (2-aminophenyl)(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)methanone 4.20



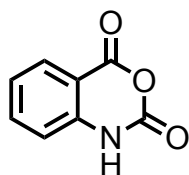
A mixture of anthranilic acid (1 g, 7.29 mmol), benzotriazole (695 mg, 5.83 mmol) and DCC (1.79g, 8.68 mmol) was stirred in dichloromethane (10 mL) overnight at room temperature. After completion of the reaction, the solvent was removed under reduced pressure. After purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane), the benzotriazole **4.20** was obtained in 60% yield as a yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.68 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (7,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.82-6.77 (m, 2H), 5.79 (brs, 2H); Spectral data is in accordance with the literature<sup>1</sup>

#### (2-aminophenyl)(morpholino)methanone 4.21



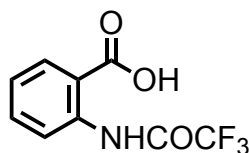
To a solution of isatoic anhydride **4.23** (200 mg, 1.23 mmol) in DMF (5.0 mL) was added morpholine (0.13 mL, 128.1 mg, 1.47 mmol) in the presence of DMAP (15 mg, 0.12 mmol) at 0 °C. After 2 h at 0°C the reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 24 h, diluted with water, and extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by Combiflash to provide the desired product **4.21** in 30% yield. Spectral data is in accordance with the literature<sup>2</sup>.

#### Isatoic Acid 4.23



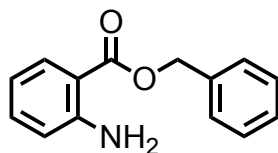
2-aminobenzoic acid (1g, 7.29 mmol) was dissolved in dry THF (15mL) before triphosgene (0.74 g, 2.48 mmol) was added. The mixture was heated overnight at 45°C. The solvent was removed and an off-white solid was obtained in quantitative yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); Spectral data is in accordance with the literature<sup>3</sup>

### 2-trifluoroacetamidobenzoic acid 4.33



To externally cooled trifluoroacetic anhydride (4.1 mL, 6.13 g, 29.2 mmol) was added anthranilic acid (2 g, 14.6 mmol) in portions over 15 min. The resulting suspension was stirred for 2 h at room temperature. During this time, a clear solution formed, which was poured into a mixture of ice and water (1:1) under vigorous stirring. The formed precipitate was filtered off and washed with ice-cold water (50 mL) to remove free trifluoroacetic acid. After drying in vacuo, the crude product was recrystallized from a mixture of ethanol (20 mL) and water (20 mL) to give the desired compound in quantitative yield as yellowish needles. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.23–7.31 (m, 1H), 7.58–7.66 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H, *J* = 1.4, 7.9 Hz), 8.54 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 155.0, 139.4, 136.1, 132.1, 124.9, 120.8, 114.9; Spectral data is in accordance with the literature.<sup>4</sup>

### Benzyl 2-aminobenzoate 4.32a

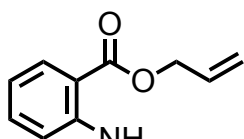


To a stirred solution of isatoic anhydride (200 mg, 1.2 mmol) and DMAP (14.7 mg, 0.12 mmol) in DMF (2 mL), benzyl alcohol (0.15 mL, 159 mg, 1.47 mmol) was added under argon atmosphere. The mixture was stirred at 80°C overnight. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate (1:1, 10 mL). The aqueous phase was further extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine twice (2 × 10



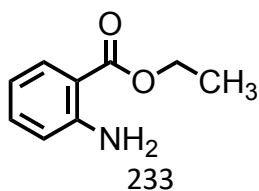
mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduce pressure and the desired product was obtained after purification on silica gel (8/2 hexane/ethyl acetate) in 79% yield as a yellow oil (221.6 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.27-7.16 (m, 1H), 6.61 (dd,  $J = 7.6, 5.1$  Hz, 2H), 5.53 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.66 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 150.7, 136.4, 134.3, 134.2, 131.4, 131.3, 128.7, 128.2, 128.1, 116.8, 116.4, 110.7, 66.1, 51.6.

#### Allyl 2-aminobenzoate 4.32b



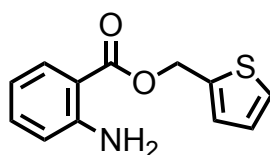
To a solution of allyl alcohol (0.16 mL, 129.2 mg, 2.15 mmol), N-(trifluoroacetyl)anthranilic acid (1 g, 4.30 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (25.6 mg, 0.22 mmol) in acetonitrile (10.5 ml) was added dicyclohexylcarbodiimide (885.2 mg, 4.30 mmol) and the mixture was stirred, under an atmosphere of nitrogen, at 40°C for 24 h. After this time the mixture was cooled, filtered and the filtrate evaporated to dryness. The crude reaction mixture was then dissolved in dichloromethane (20 ml), washed with aq. sodium bicarbonate (20 mL) and brine (20 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated in vacuo to leave the crude N-(trifluoroacetyl)anthranilate ester. This was suspended in absolute ethanol (21 ml), sodium boro-hydride (162.3 mg, 4.30 mmol) was added, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction was quenched by the addition of water (10 ml) and the volatile solvent removed in vacuo. The remaining aqueous solution was then extracted with ethyl acetate (2x30 ml) and the organic layer washed with brine (50 ml), dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated in vacuo to leave the crude product which was purified by flash chromatography (8/2 hexane/ethyl acetate) to afford the anthranilate ester **4.32b** with 19% yield as a dark brown oil.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.05 (ddt,  $J = 17.1, 10.7, 5.5$  Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.41 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 150.7, 134.3, 132.6, 131.4, 118.0, 116.8, 116.4, 110.8, 65.0.

#### Ethyl 2-aminobenzoate 4.32c



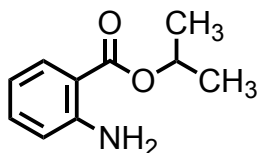
Anthranilic ester **4.32c** was synthesized according to the procedure used to make bromide **4.32b** described above using ethanol (0.06 mL, 49.4 mg, 1.07 mmol). After silica gel column chromatography (15% EtOAc/hexanes), **4.32c** was isolated as a light yellow oil in 72% yield;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91- 7.86 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.1, 6.8$  Hz, 2H), 5.57 (bs, 1H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 150.6, 134.1, 131.4, 116.8, 116.4, 111.2, 60.4, 14.5.

#### Thiophen-2-ylmethyl 2-aminobenzoate **4.32d**



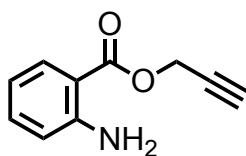
Anthranilic ester **4.32d** was synthesized according to the procedure used to make bromide **4.32b** described above using thiophen-2-ylmethanol (0.2 mL, 244.8 mg, 2.15 mmol). After silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes), **4.32d** was isolated as a light-yellow oil in 44% yield;

#### Isopropyl 2-aminobenzoate **4.32e**



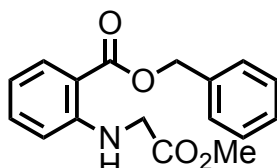
Anthranilic ester **4.32e** was synthesized according to the procedure used to make bromide **4.32b** described above using 2-propanol (0.16 mL, 129.2 mg, 2.15 mmol). After silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes), **4.32e** was isolated as a light brown oil in 12% yield;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 9.3, 6.7$  Hz, 2H), 6.65 (dd,  $J = 8.1, 6.8$  Hz, 1H), 5.65 (bs, 1H), 5.23 (dt,  $J = 12.5, 6.2$  Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 150.4, 133.9, 131.2, 116.7, 116.2, 111.5, 67.6, 22.0.

#### Prop-2-yn-1-yl 2-aminobenzoate **4.32f**



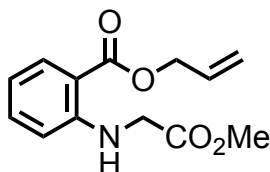
Anthranilic ester **4.32f** was synthesized according to the procedure used to make bromide **4.32b** described above using prop-2-yn-1-ol (0.12 mL, 120.5 mg, 2.15 mmol). After silica gel column chromatography (20% EtOAc/hexanes), **4.32f** was isolated as a brown oil in 25% yield;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 6.64 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.87 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.1, 167.3, 150.9, 134.6, 131.4, 116.8, 116.4, 110.0, 78.2, 76.7, 74.8, 51.9, 31.0.

#### Benzyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34a**



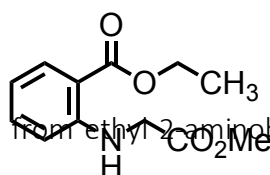
In a 20 mL-vial, anthranilic ester **4.32a** (201 mg, 0.88 mmol) and methyl bromoacetate (0.09 mL, 0.97 mmol) were premixed in DMF (1.5 mL). The mixture was injected into a 2 mL-loop that flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at 110°C with a back-pressure regulator at 8 bars. The reaction was run with a residence time of 90 min (flow rate of 111  $\mu\text{L}/\text{min}$ ) and DMF was used as the elution solvent. The crude mixture was collected in an opened flask and co-evaporated with toluene. The reduced volume was partitioned between water (5 mL) and DCM (5 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (4  $\times$  5 mL). The combined organic layers were washed with water (3  $\times$  5 mL) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, evaporated and dried under vacuum. After purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane), the glycinate **4.34a** was obtained as an orange oil (32%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 7H), 6.66 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J = 7.9$  Hz), 5.36 (s, 2H), 4.04 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 168.2, 150.2, 136.4, 134.9, 132.0, 128.7, 128.2, 128.2, 115.8, 111.1, 111.0, 66.2, 52.4, 45.0.

#### Allyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34b**



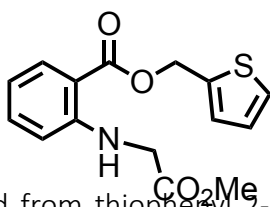
Glycinate **4.34b** was synthesized from allyl 2-aminobenzoate (**4.32b**, 41.2 mg, 0.23 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **4.34a**, which afforded a light yellow oil (98%), after purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.0 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 5.28 (dd,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.03 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 168.1, 150.1, 134.8, 132.6, 131.9, 118.1, 115.8, 111.2, 111.05, 65.2, 52.4, 45.0.

#### Ethyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34c**



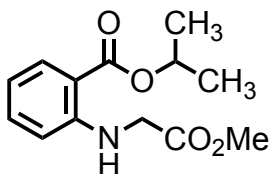
Glycinate **4.34c** was synthesized from ethyl 2-aminobenzoate (**4.32c**, 234.4 mg, 1.42 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **4.34a**, which afforded a light yellow solid (32%), after purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 6.58-6.47 (m, 1H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 168.5, 150.0, 134.6, 131.9, 115.6, 111.2, 60.5, 52.4, 45.0, 14.4

#### Thiophen-2-ylmethyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34d**



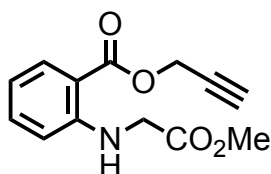
Glycinate **4.34d** was synthesized from thiophenyl 2-aminobenzoate (**4.32d**, 222.5 mg, 0.95 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **4.34a**, which afforded a light-yellow solid (26%), after purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane);

#### Isopropyl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34e**



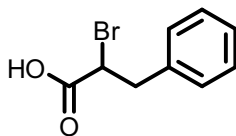
Glycinate **4.34e** was synthesized from isopropyl 2-aminobenzoate (**4.32e**, 31.9 mg, 0.18 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **4.34c**, which afforded a dark brown solid (23%), after purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.03 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), ;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.1, 168.0, 150.0, 134.5, 132.0, 115.7, 111.9, 111.2, 67.9, 52.4, 45.1, 22.2.

#### Prop-2-yn-1-yl 2-((2-methoxy-2-oxoethyl)amino)benzoate **4.34f**



Glycinate **4.34f** was synthesized from prop-2-yn-1-yl 2-aminobenzoate (**4.32f**, 54.5 mg, 0.31 mmol) following the protocol for the synthesis of ester **4.32a**, which afforded a light brown oil (56%), after purification on Combiflash (10 to 20% ethyl acetate in hexane);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 11.1, 6.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 11., 4.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.9, 167.6, 150.3, 135.2, 132.1, 115.9, 111.2, 110.3, 52.5, 52.1, 45.0, 29.8.

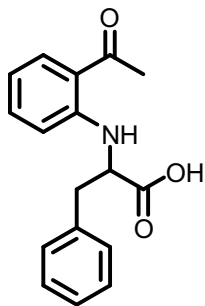
#### 2-bromo-3-phenylproanoic acid **4.49**



In a 50 mL flask, phenylalanine (1g, 6 mmol) is added to a solution of hydrobromic acid 48% (1,23 mL, 10 mmol) and acetic acid (2,46 mL). The mixture stirred for an hour at room temperature, a yellow solution is obtained. The excess of hydrobromic acid is evaporated and the mixture is lyophilized for few hours. The resulted salt is dissolved in aqueous hydrobromic acid 2.5 M (20 ml/mmol), then the solution is cooled to  $-10^\circ\text{C}$ . To this solution, are slowly added potassium bromide (2.14 g, 18 mmol) and sodium nitrite (1.04 g, 15 mmol) over an hour and a half. The mixture stirred for 2 hours. The aqueous phase was extracted three times with 20 mL of ethyl acetate. The organic phases were collected, washed with brine, dried over magnesium sulfate

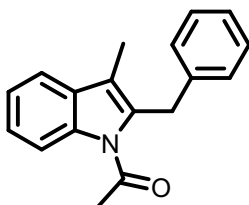
filtered and reduced to obtain a transparent oil (1.37 g, 78%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 6.65 (ddd,  $J = 20.3, 18.1, 8.2$  Hz, 2H);  $R_f = 0,30$  (30/70 ethyl acetate/hexane).

#### (2-acetylphenyl)phenylalanine **4.51**



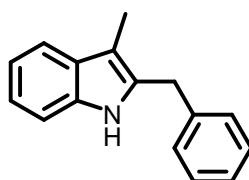
In a 20 mL-vial, 2-aminoacetophenone **4.50** (370 mg, 1.62 mmol) and 2-bromo-3-phenylproanoic acid **4.49** (0.18 mL, 0.97 mmol) were premixed in DMF (1.5 mL). The mixture was injected into a 2 mL-loop that flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at  $110^\circ\text{C}$  with a back-pressure regulator at 8 bars. The reaction was run with a residence time of 90 min (flow rate of  $111\ \mu\text{L}/\text{min}$ ) and DMF was used as the elution solvent. The crude mixture was collected in an opened flask and co-evaporated with toluene. The reduced volume was partitioned between water (5 mL) and DCM (5 mL). The aqueous layer was extracted with DCM ( $4 \times 5$  mL). The combined organic layers were washed with water ( $3 \times 5$  mL) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, evaporated and dried under vacuum. The glycinate **4.51** was obtained as a brown oil (71%) without further purification;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 6H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 4.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).  $R_f = 0,4$  (30/70 ethyl acetate/hexane). Spectral data is in accordance with the literature<sup>5</sup>.

#### 1-(2-benzyl-3-methyl-1H-indol-1-yl)ethan-1-one **4.52**



In a 20 mL-vial, glycine **4.51** (200 mg, 0.70 mmol), acetic anhydride (6,6 mL, 77 mmol) and triethylamine (1,1 mL, 7.7 mmol) were premixed in EtOAc (2 mL). The reaction mixture was injected into a 10 mL-loop and flowed through a 5 mL-stainless steel reactor preheated at 130°C maintaining a back-pressure regulated at 8 bar. The reaction was run with a residence time of 45 mins (flow rate of 333  $\mu$ L/min) using EtOAc as the elution solvent. The mixture was collected in an opened flask and co-evaporated with MeOH to afford **4.52** as a white solid (12 mg, 25%);  $R_f$  =0,36 (30/70 ethyl acetate/hexane).

### 2-benzyl-3-methyl-1H-indole **4.53**



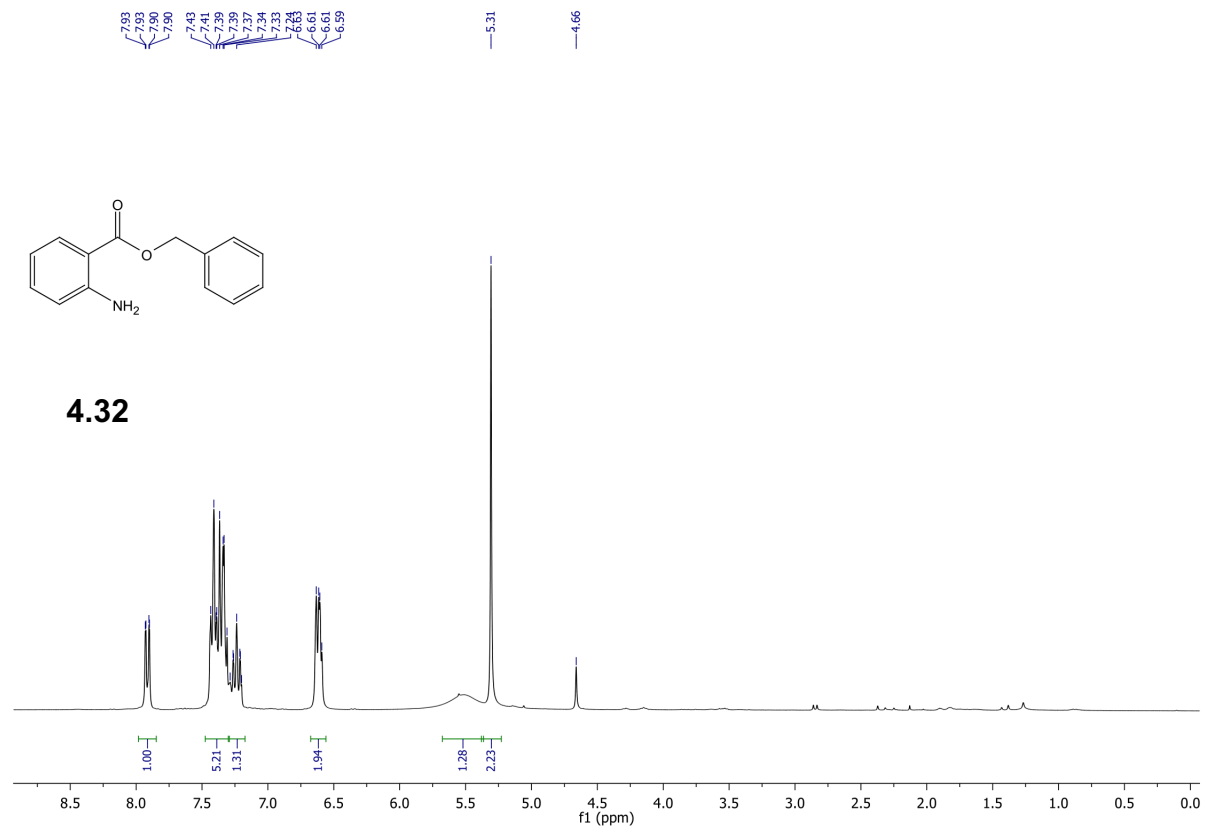
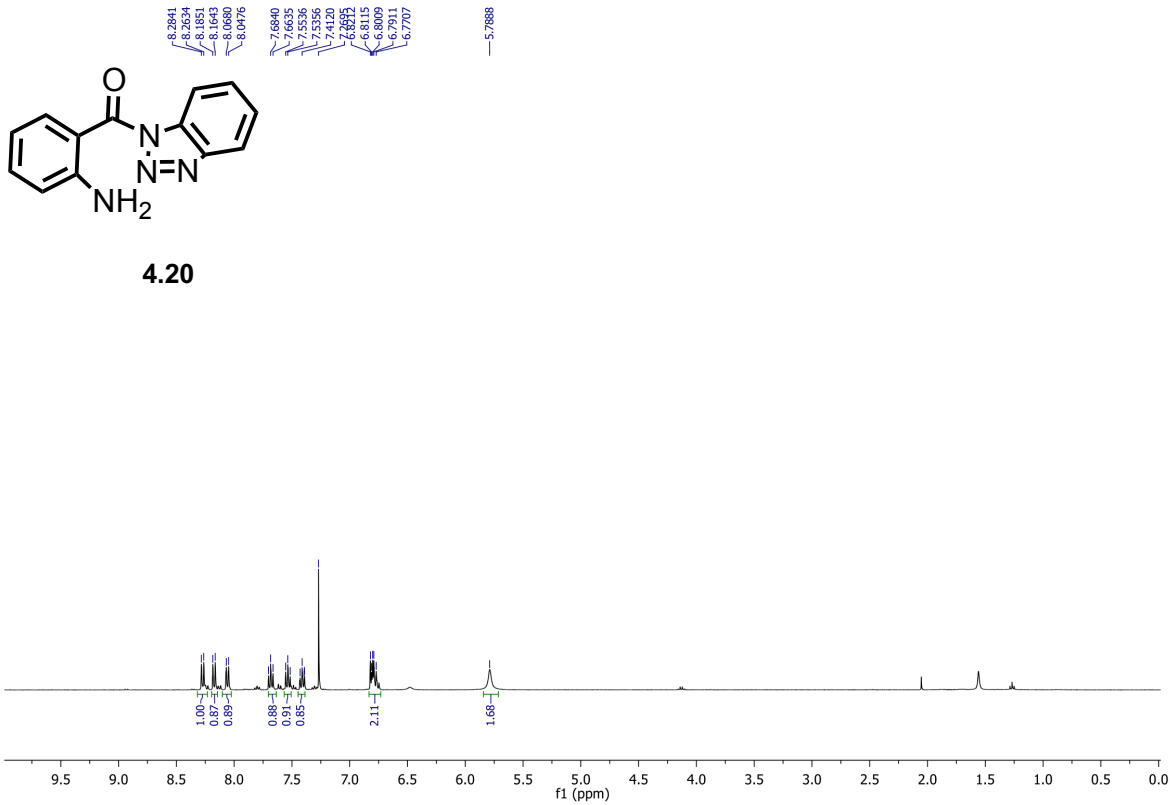
In a 20 mL vial, NaOH pellets (6 mg, 0.15 mmol) were dissolved in 1 mL of water and treated with indole **4.52** (11 mg, 0.05 mmol) in MeCN (1 mL). The heterogenous reaction mixture was injected into a 2 mL-loop and flowed into a 10 mL PFA reactor preheated at 80°C maintaining a back-pressure regulated at 8 bar. The reaction was run with a residence time of 20 min (flow rate of 500  $\mu$ L/min) using MeCN as the elution solvent. The mixture was collected in an opened flask, treated with 1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (5 mL,) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated to afford the indole **4.53** as a white solid (6.2 mg, 63%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 – 7.28 (m, 10H), 4.89 – 4.39 (m, 2H), 2.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).  $R_f$  =0,36 (30/70 ethyl acetate/hexane).

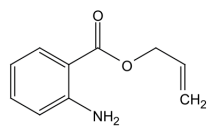
### References

1. Kaniřkan, N.; Kkten, ř.; řelik, İ., A new protocol for the synthesis of primary, secondary and tertiary anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylacyl) benzotriazoles. *Arkivoc* **2012**, *8*, 198-213.
2. Huang, F.-Q.; Dong, X.; Qi, L.-W.; Zhang, B., Visible-light photocatalytic  $\alpha$ -amino C(sp<sup>3</sup>)-H activation through radical translocation: a novel and metal-free approach to  $\alpha$ -alkoxybenzamides. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57* (14), 1600-1604.

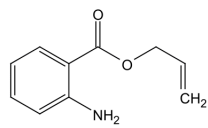
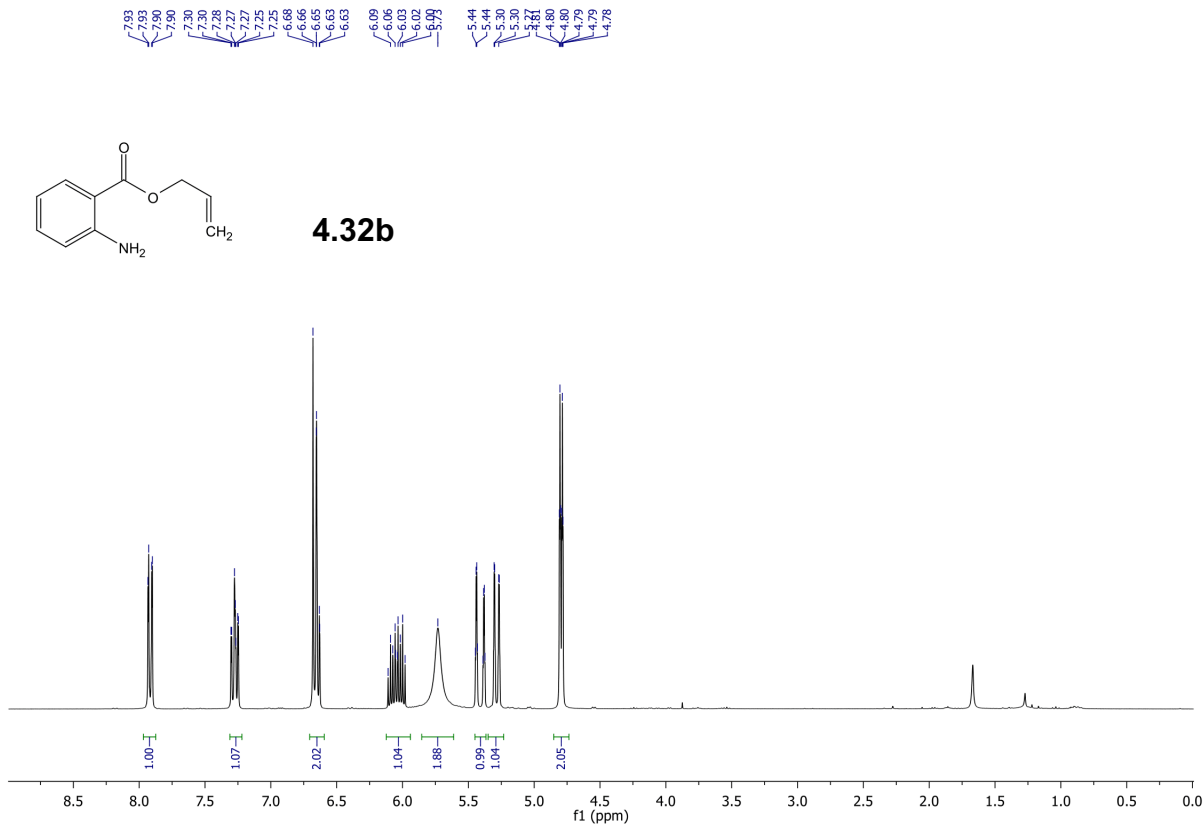
3. Wehle, S.; Espargaró, A.; Sabaté, R.; Decker, M., Investigation into the stability and reactivity of the pentacyclic alkaloid dehydroevodiamine and the benz-analog thereof. *Tetrahedron* **2016**, *72* (20), 2535-2543.
4. Barker, D.; McLeod, M. D.; Brimble, M. A.; Savage, G. P., A high yielding synthesis of anthranilate esters from sterically hindered alcohols. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (9), 1785-1788.
5. Nirogi, R. V. S.; Deshpande, A. D.; Kambhampati, R.; Badange, R. K.; Kota, L.; Daulatabad, A. V.; Shinde, A. K.; Ahmad, I.; Kandikere, V.; Jayarajan, P.; Dubey, P. K., Indole-3-piperazinyl derivatives: Novel chemical class of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (1), 346-349.



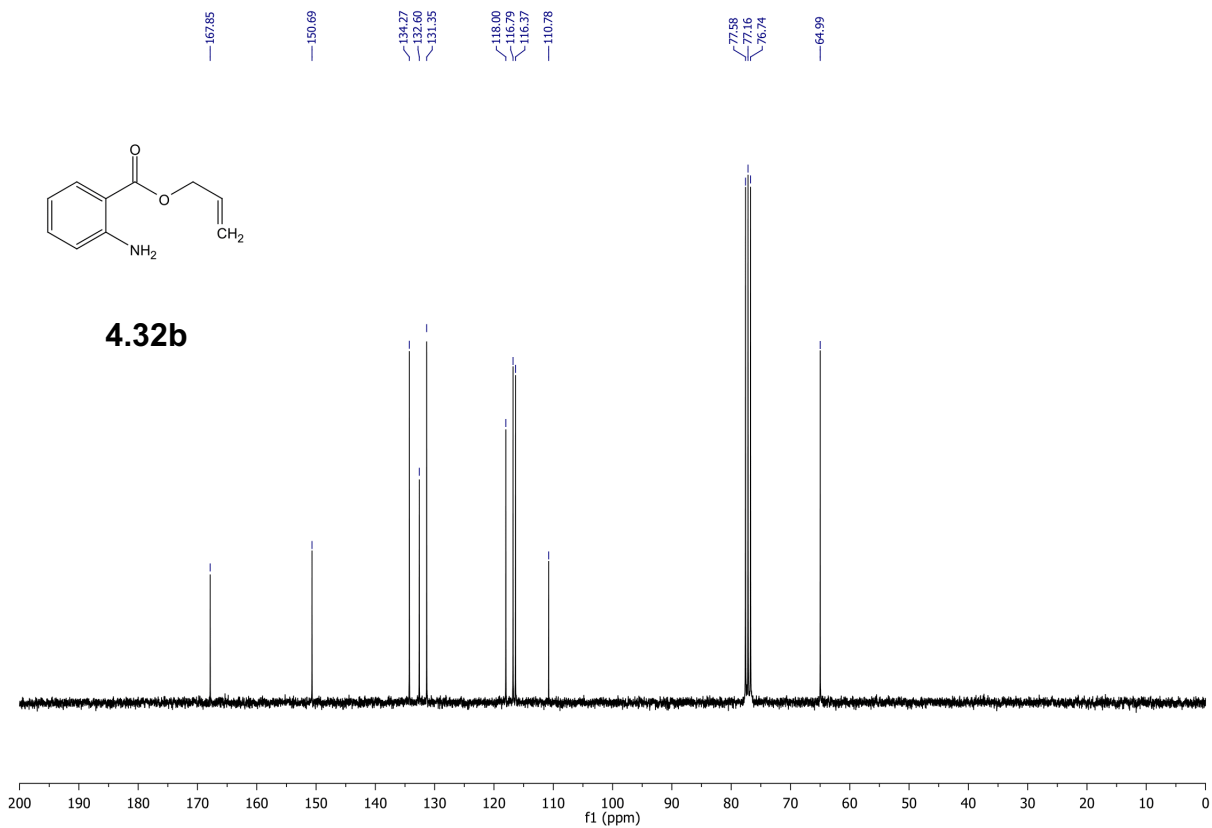


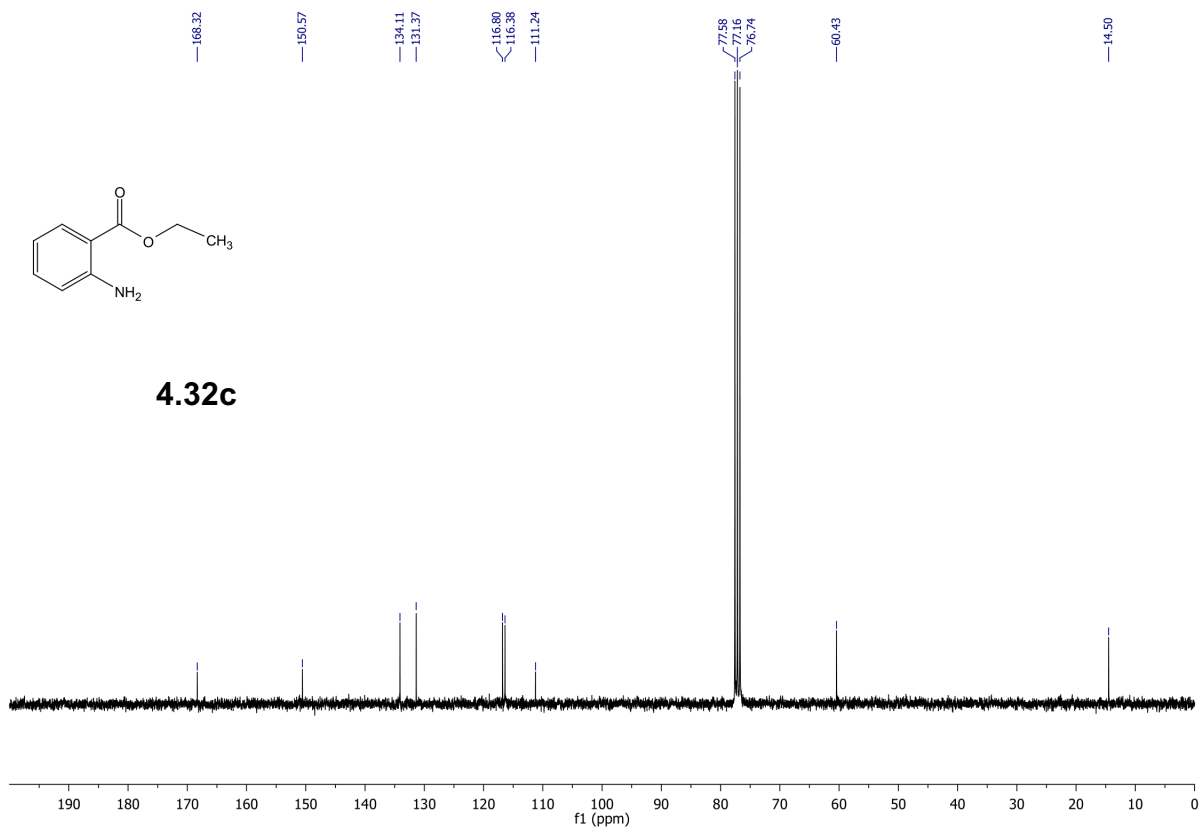
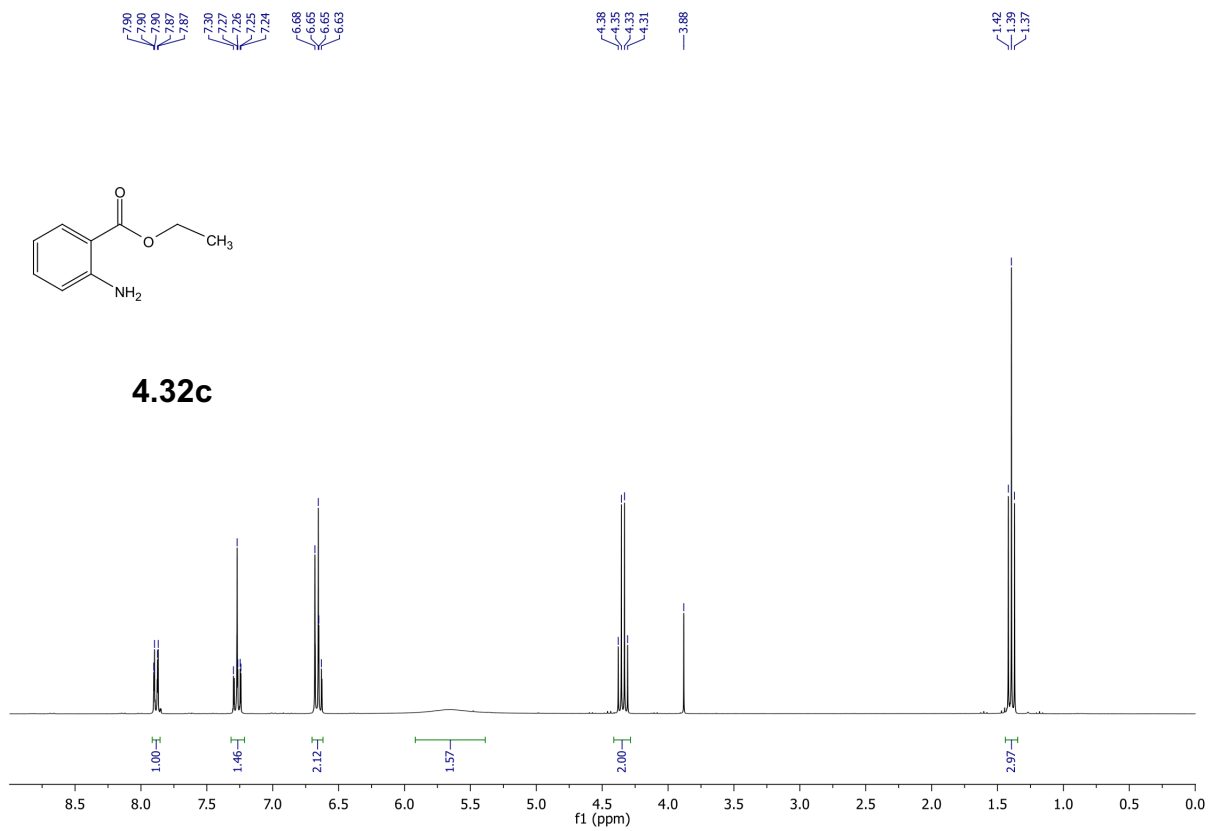


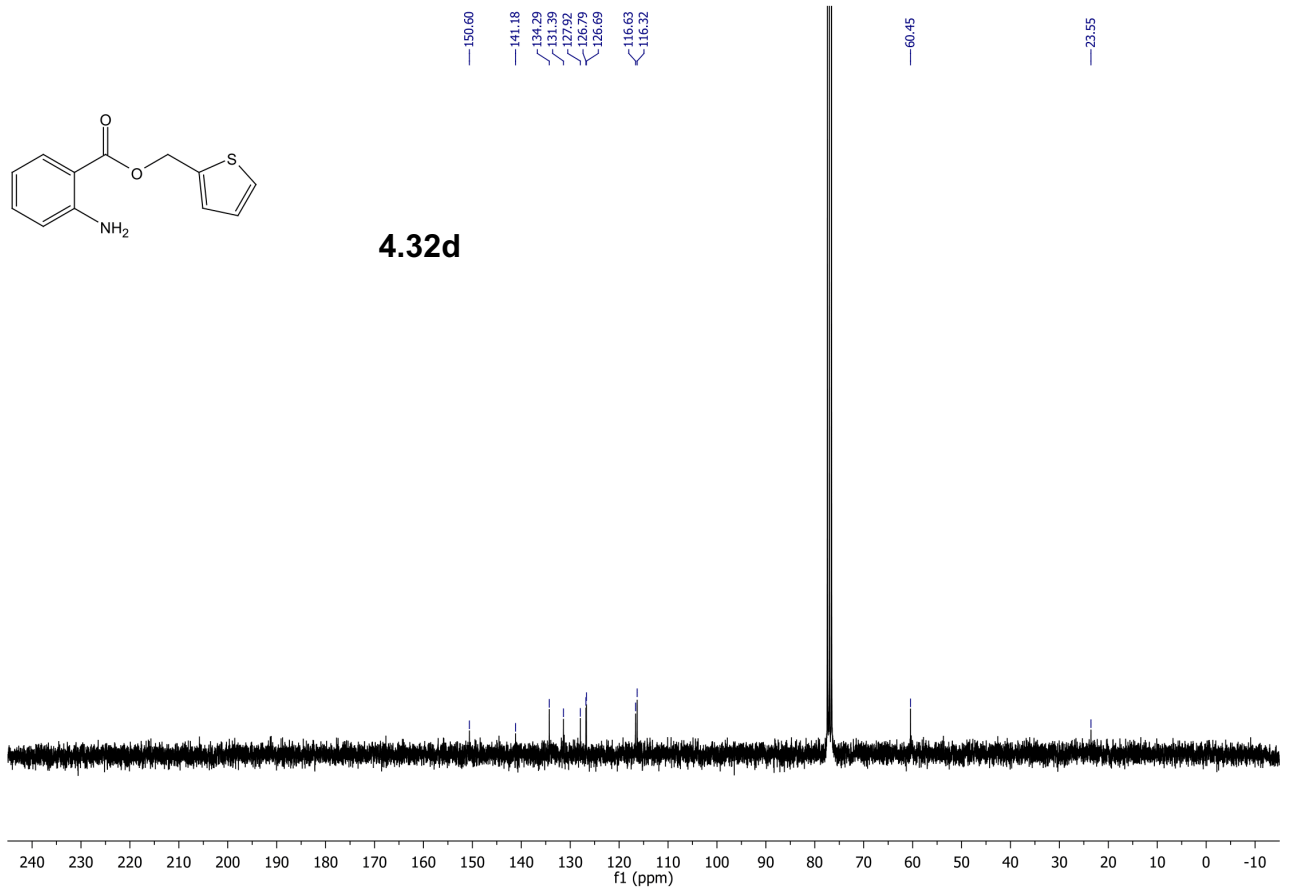
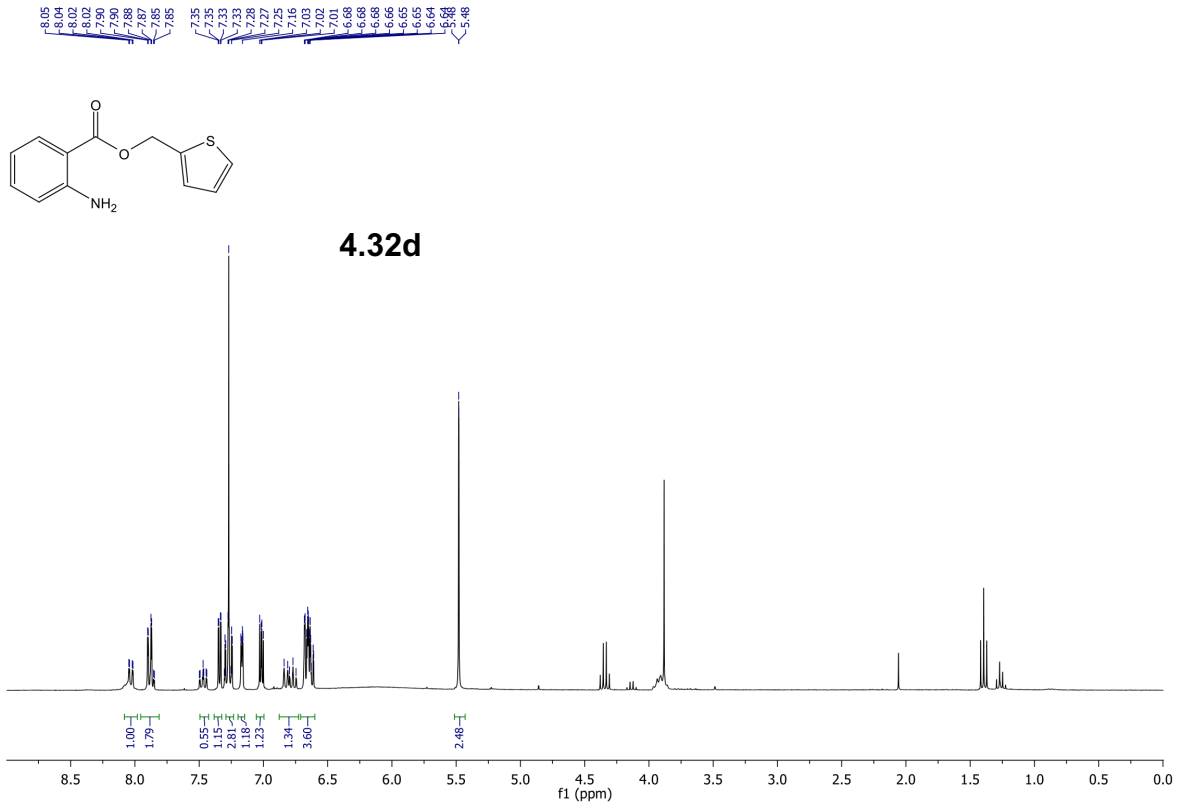
**4.32b**

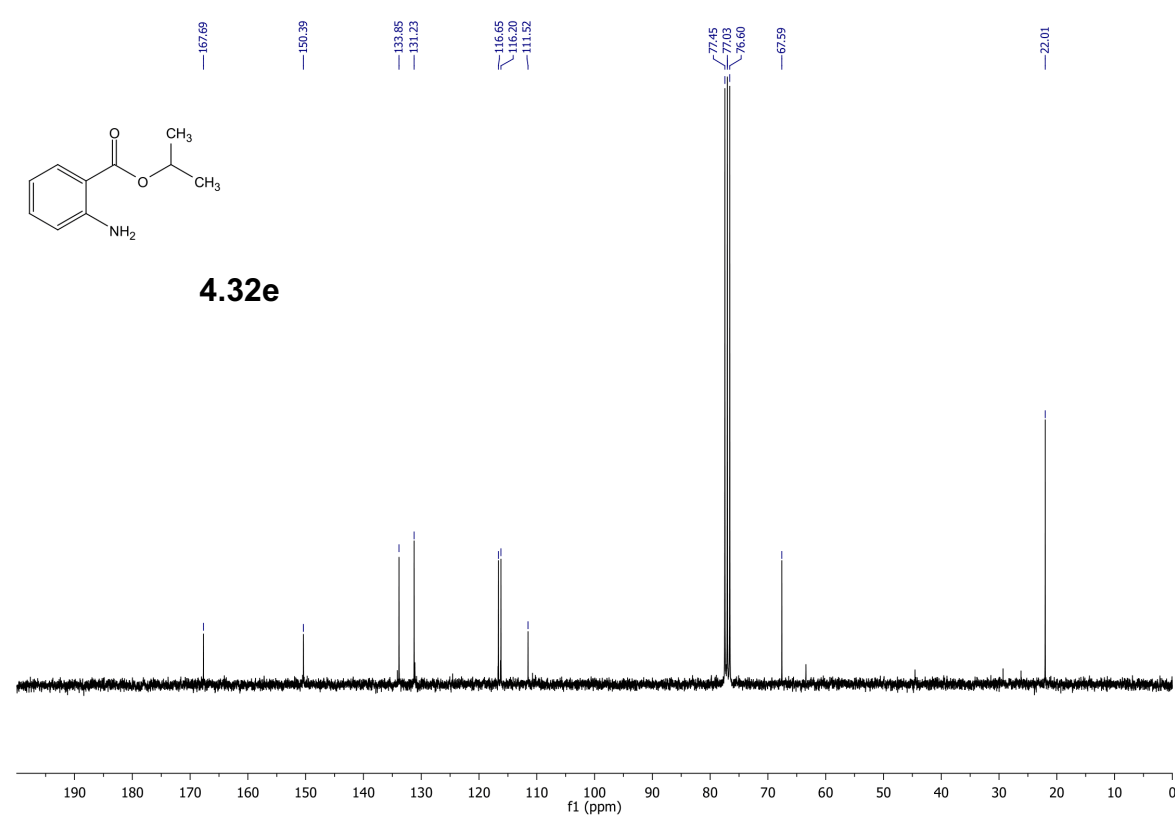
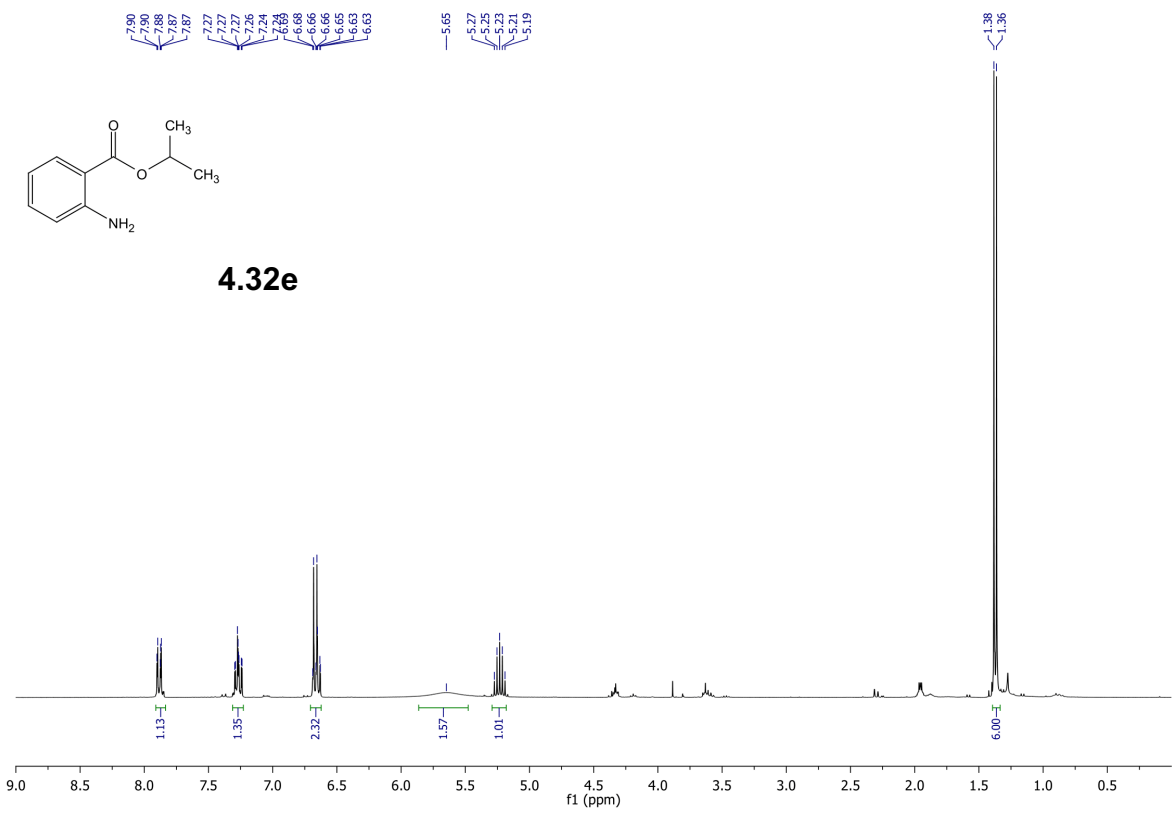


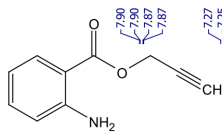
**4.32b**



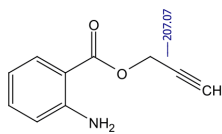
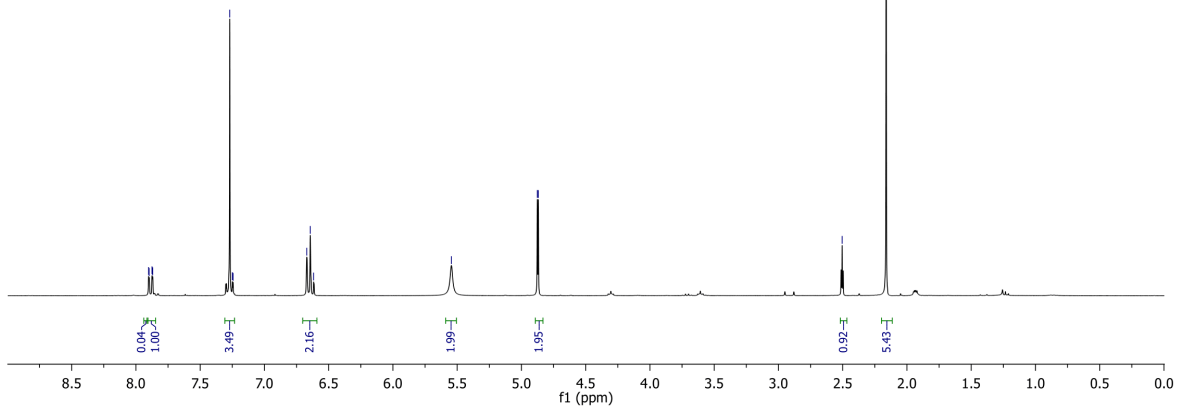




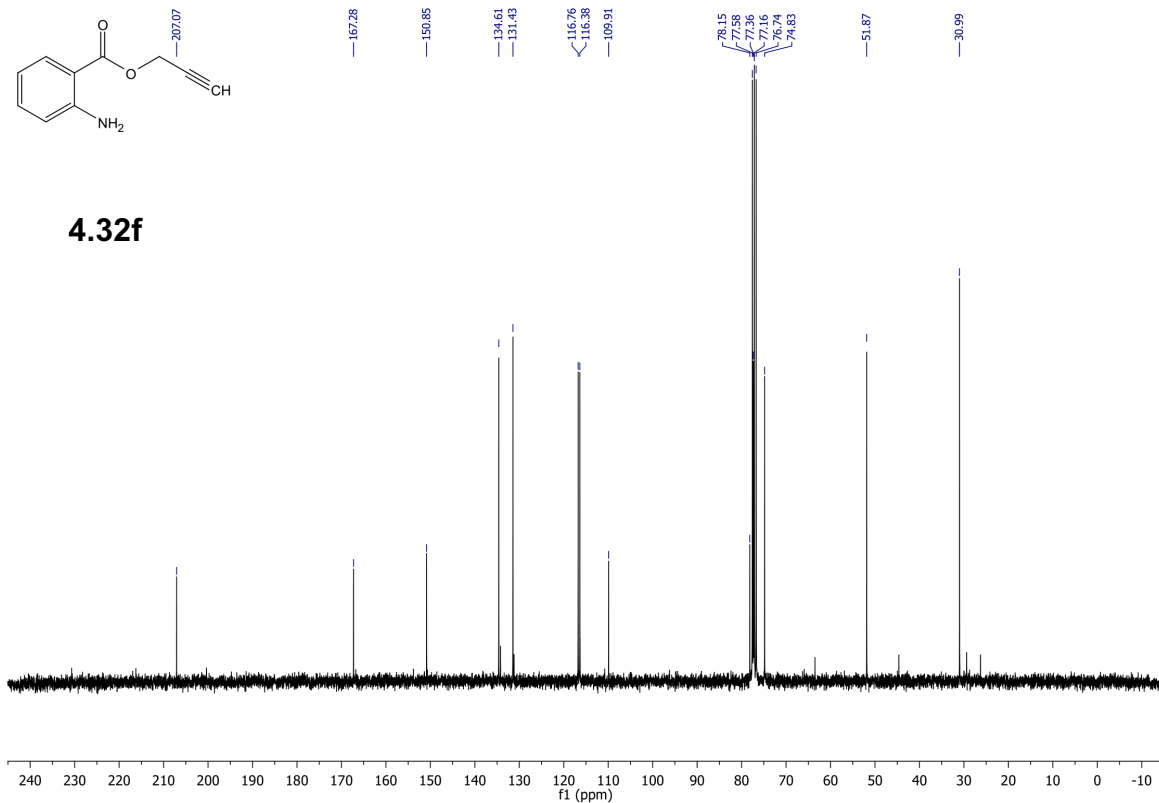


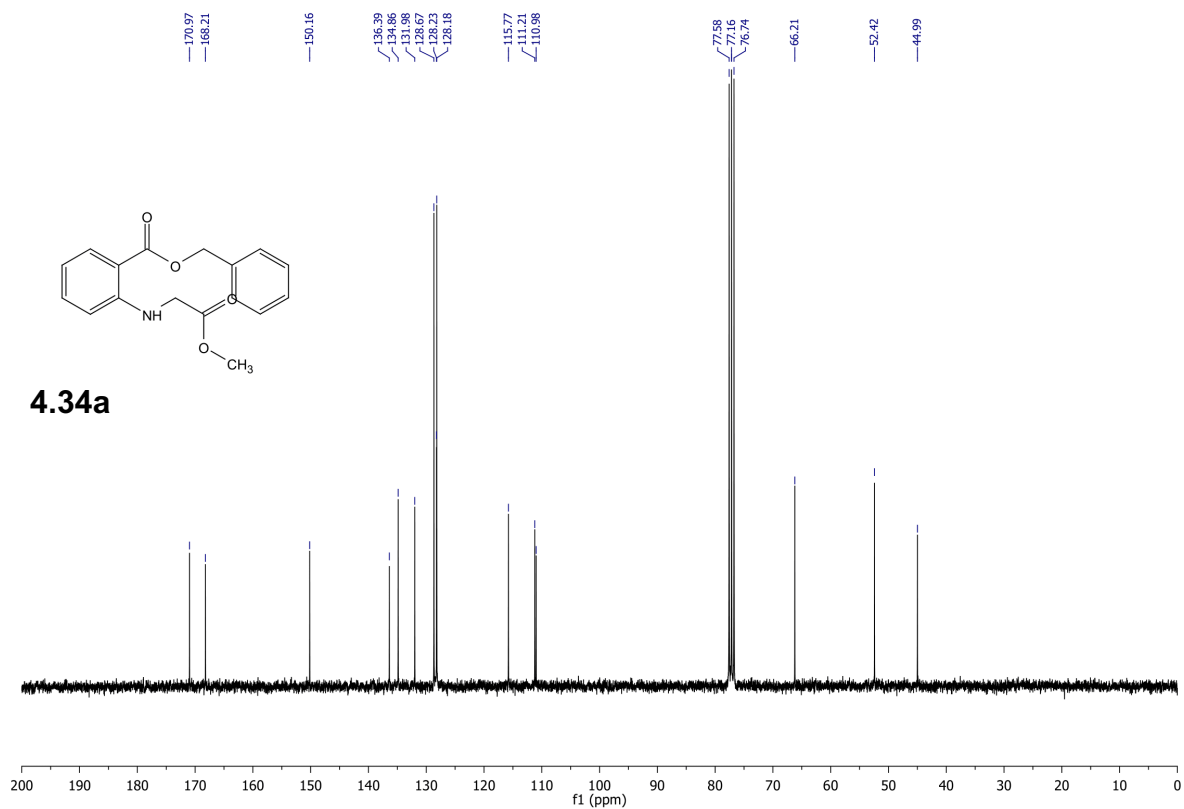
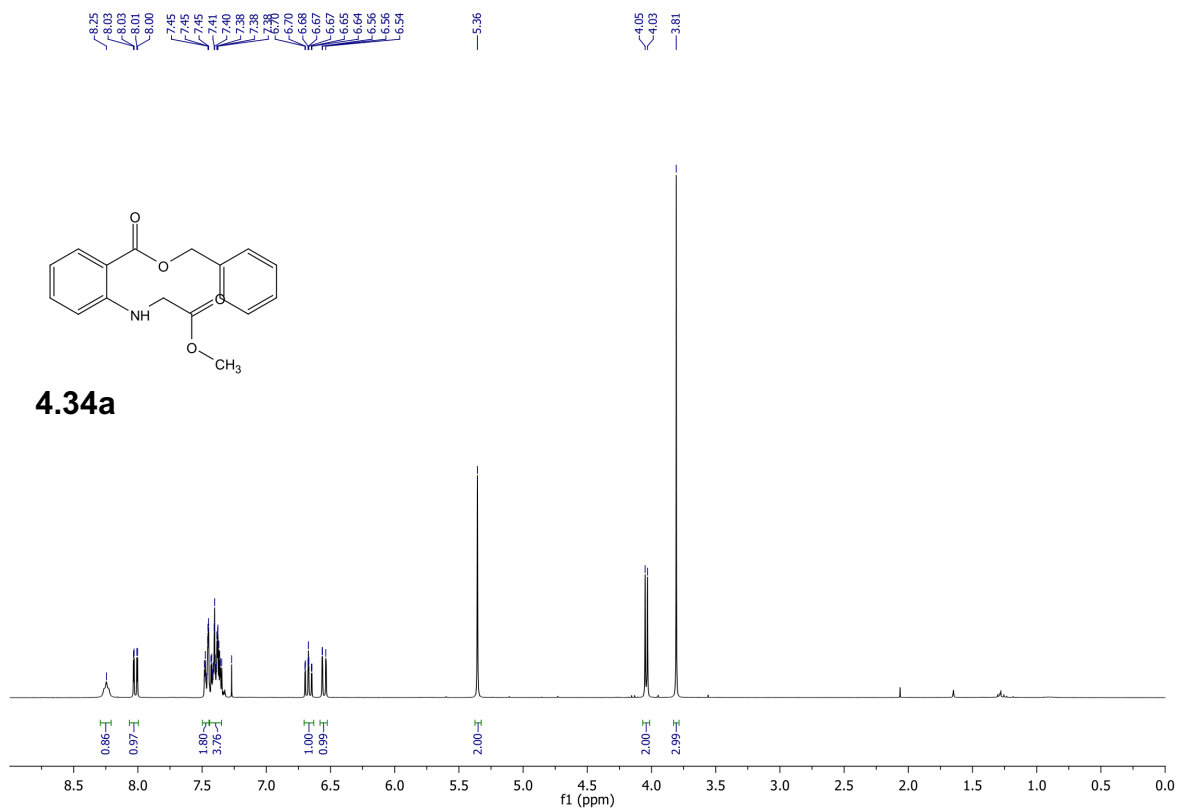


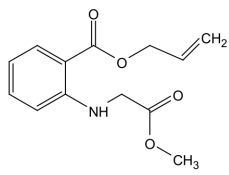
4.32f



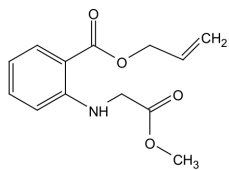
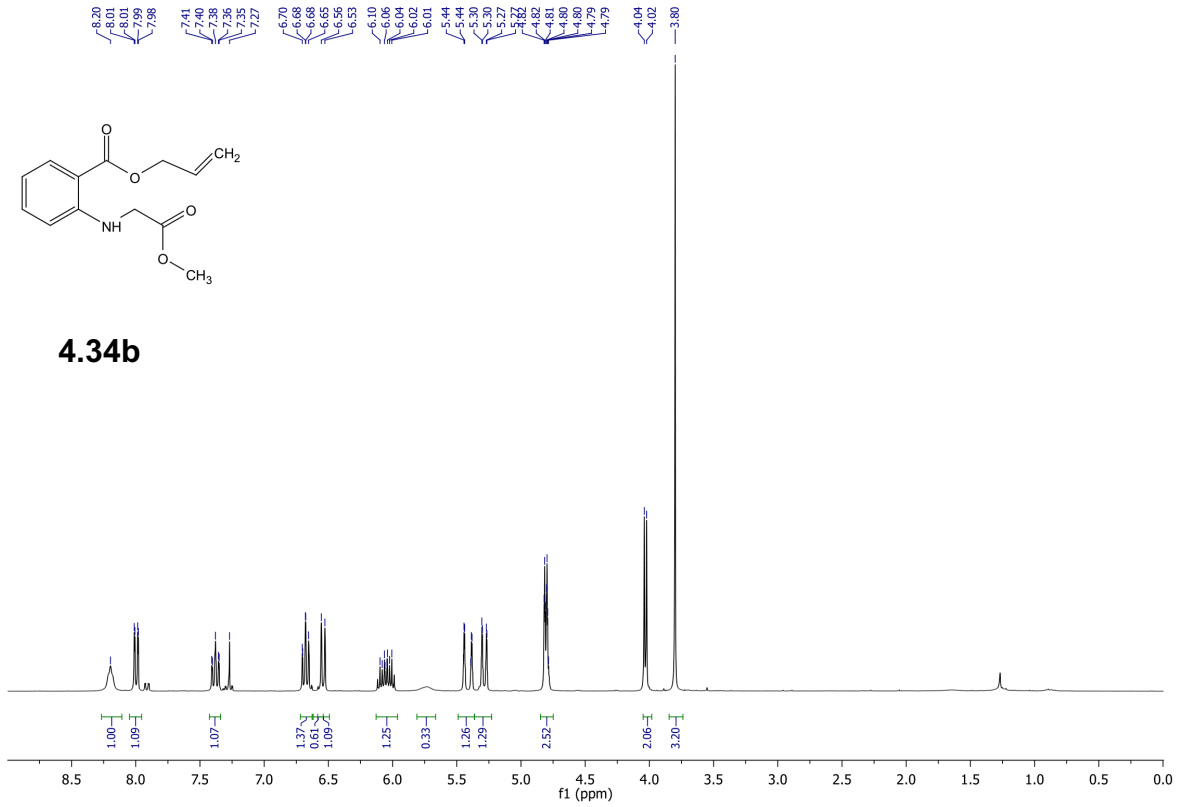
4.32f



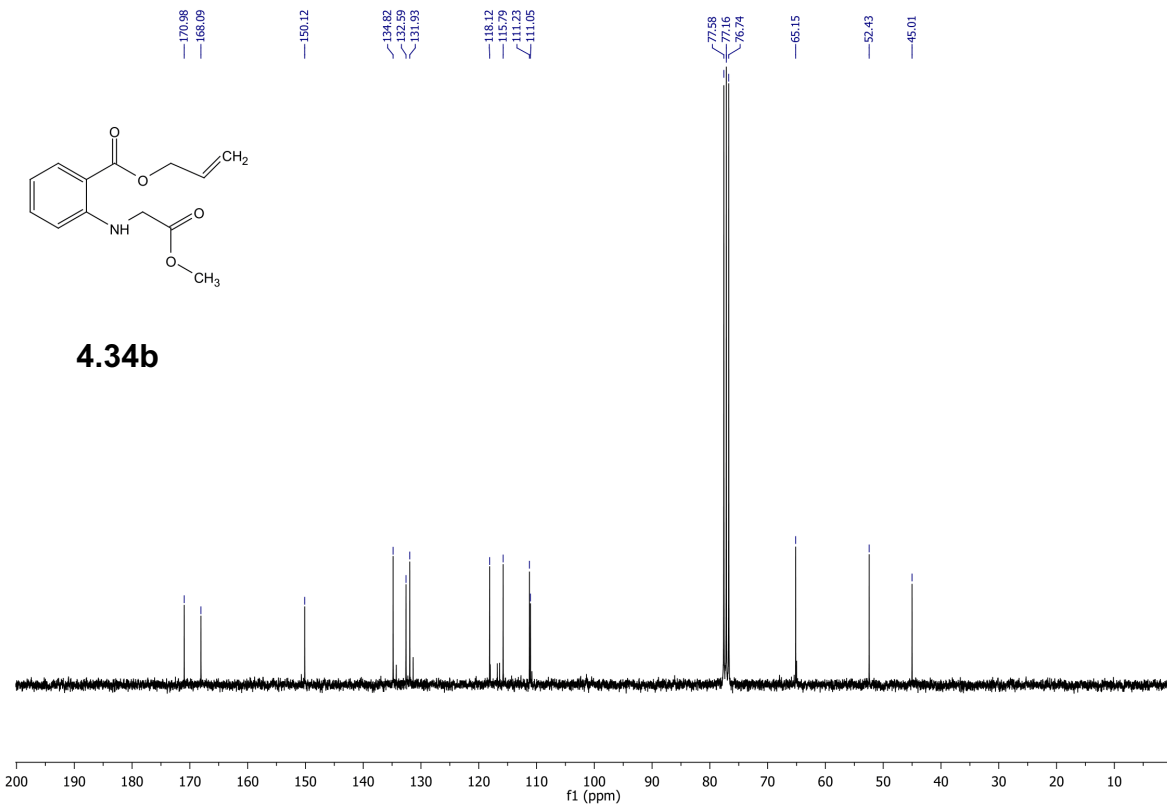




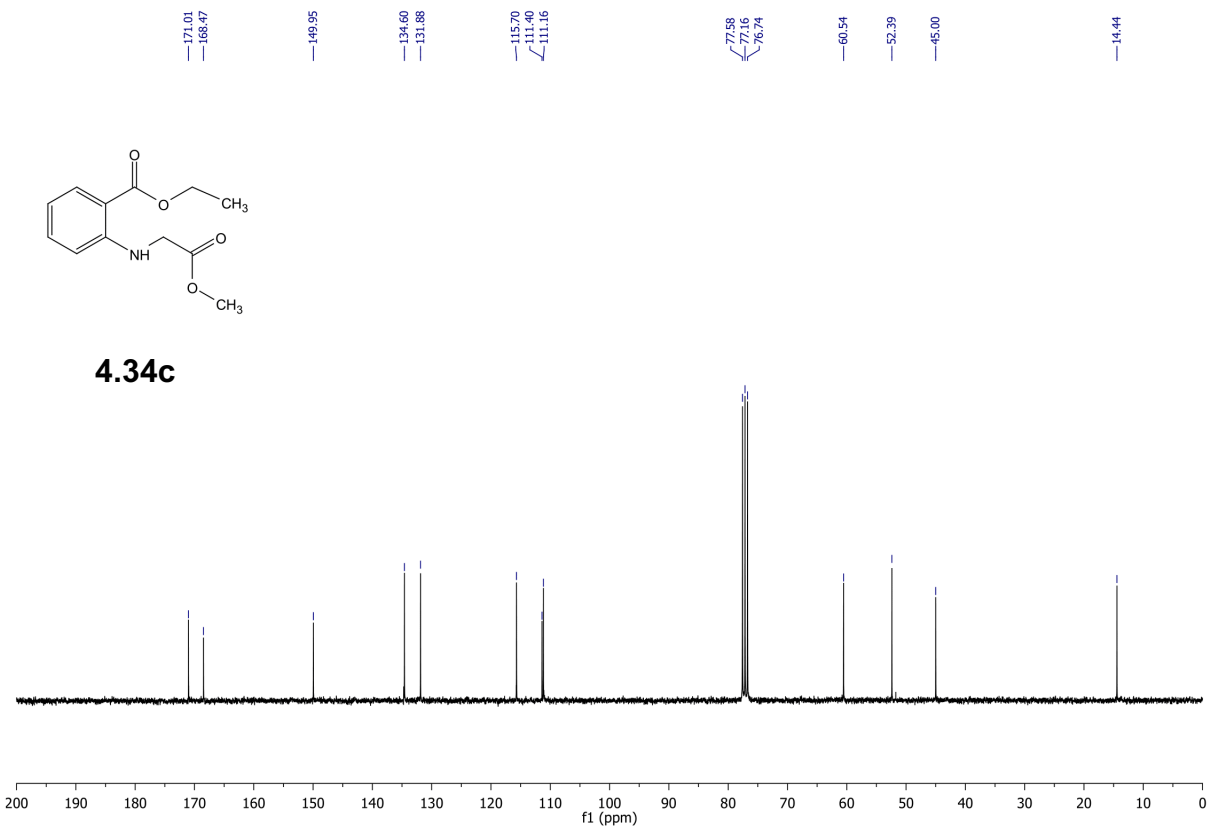
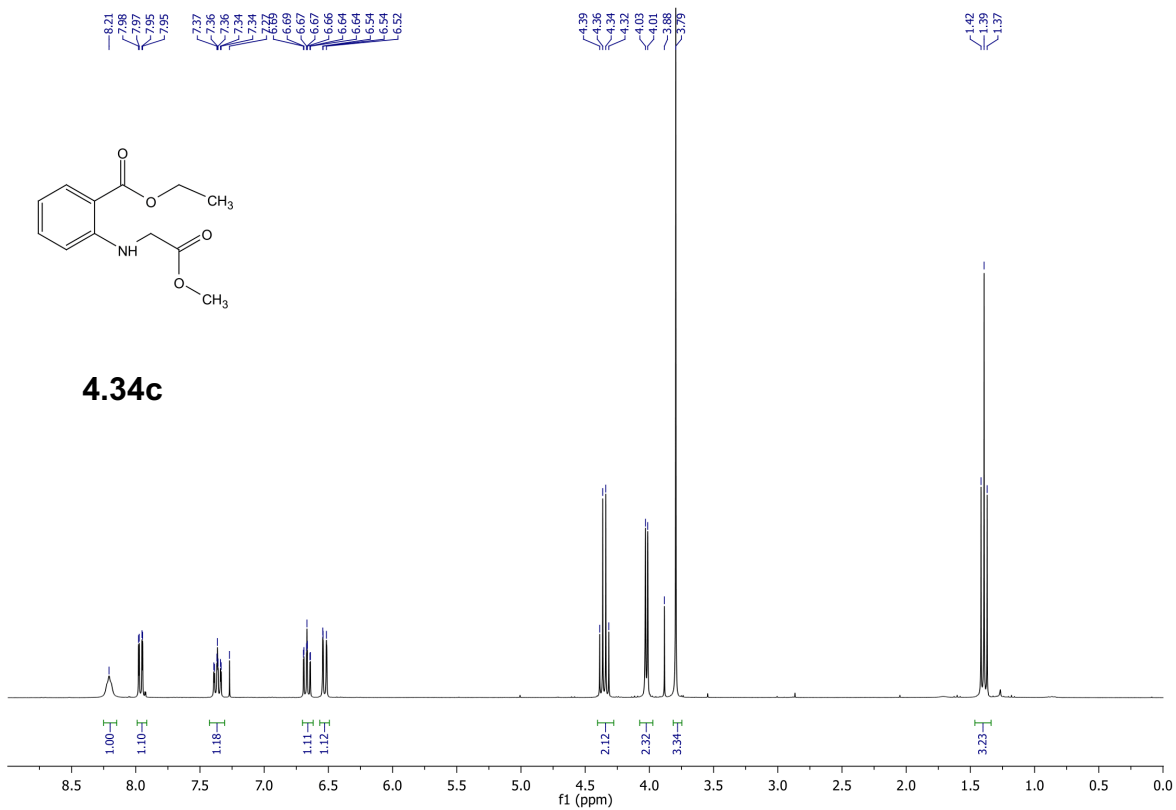
4.34b

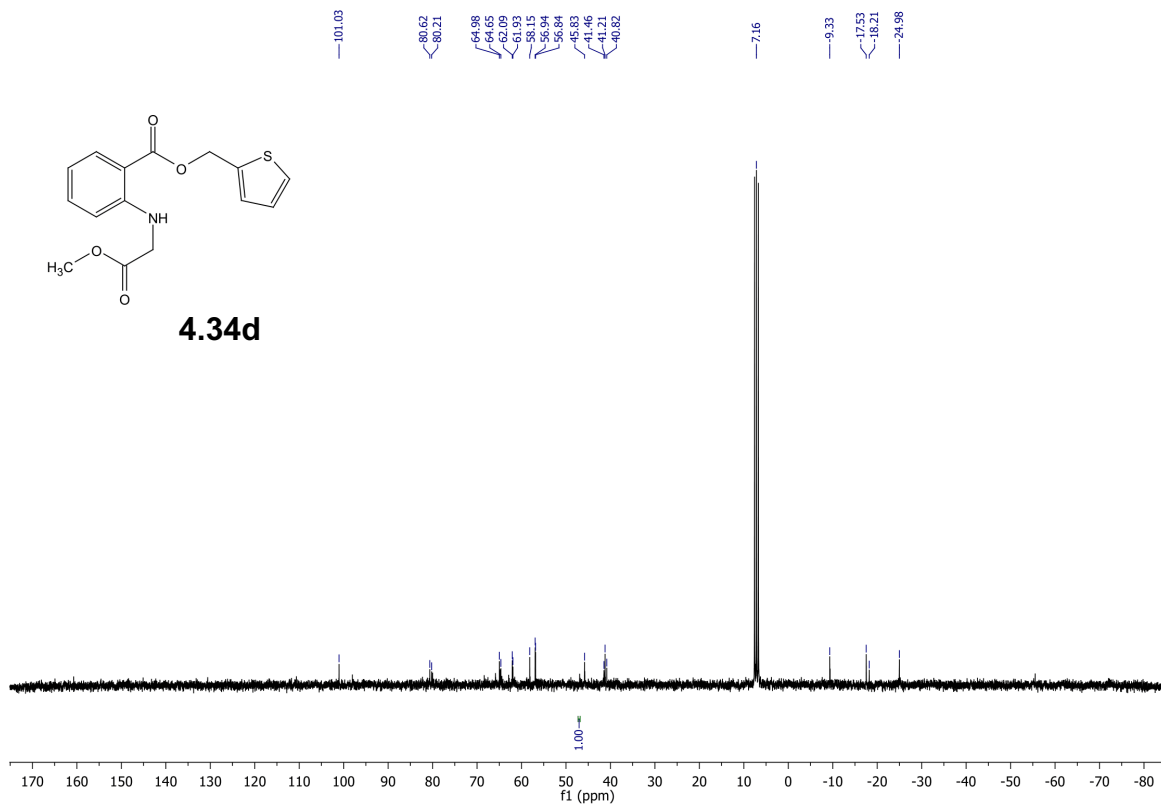
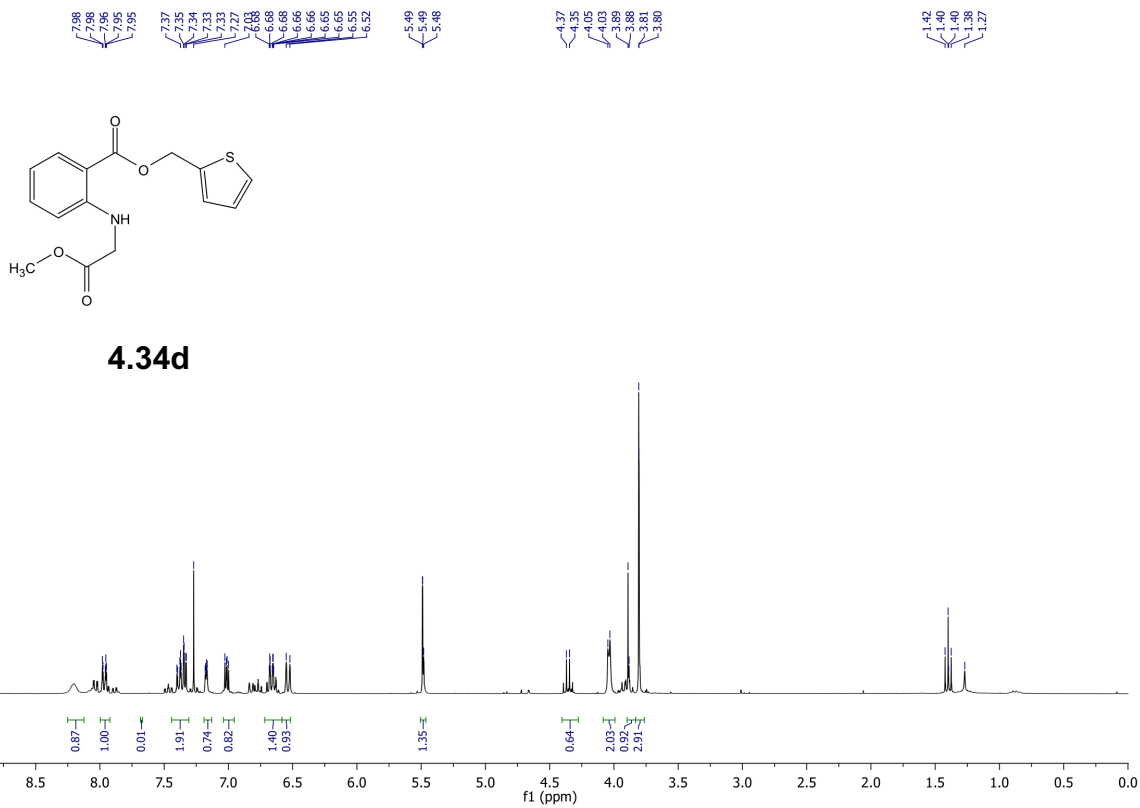


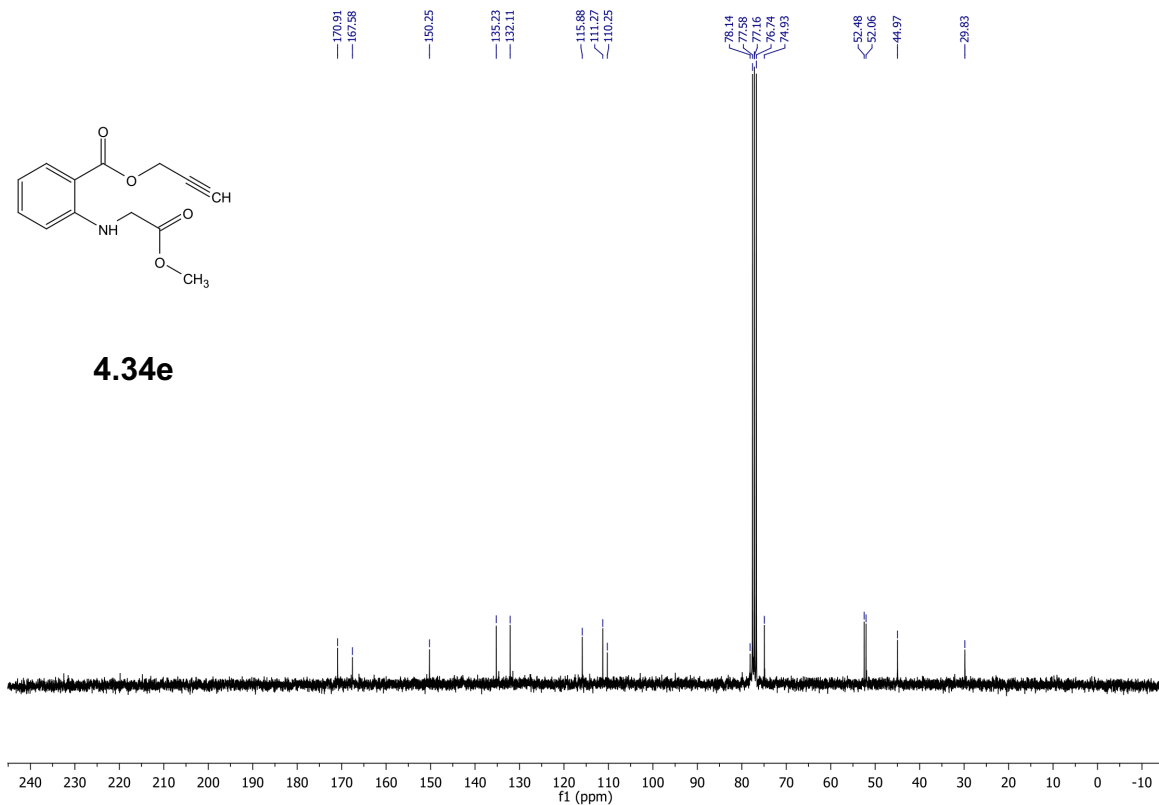
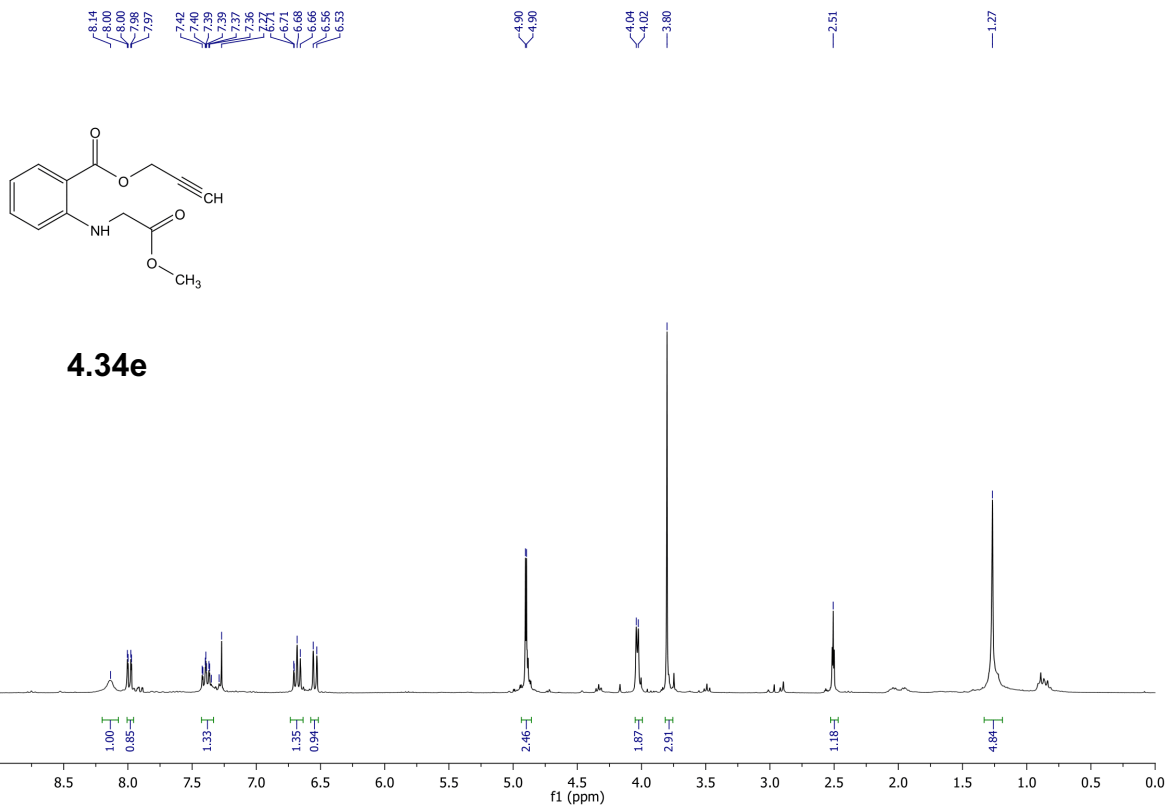
4.34b



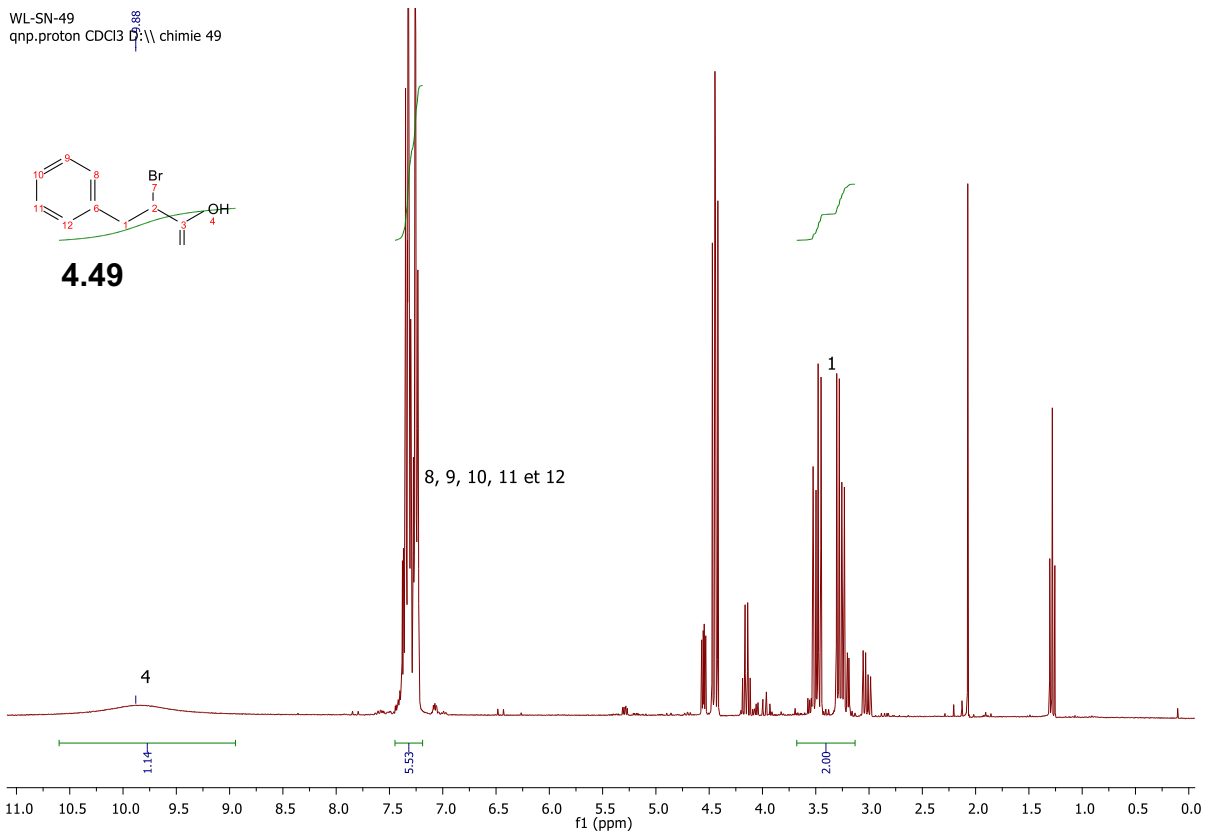




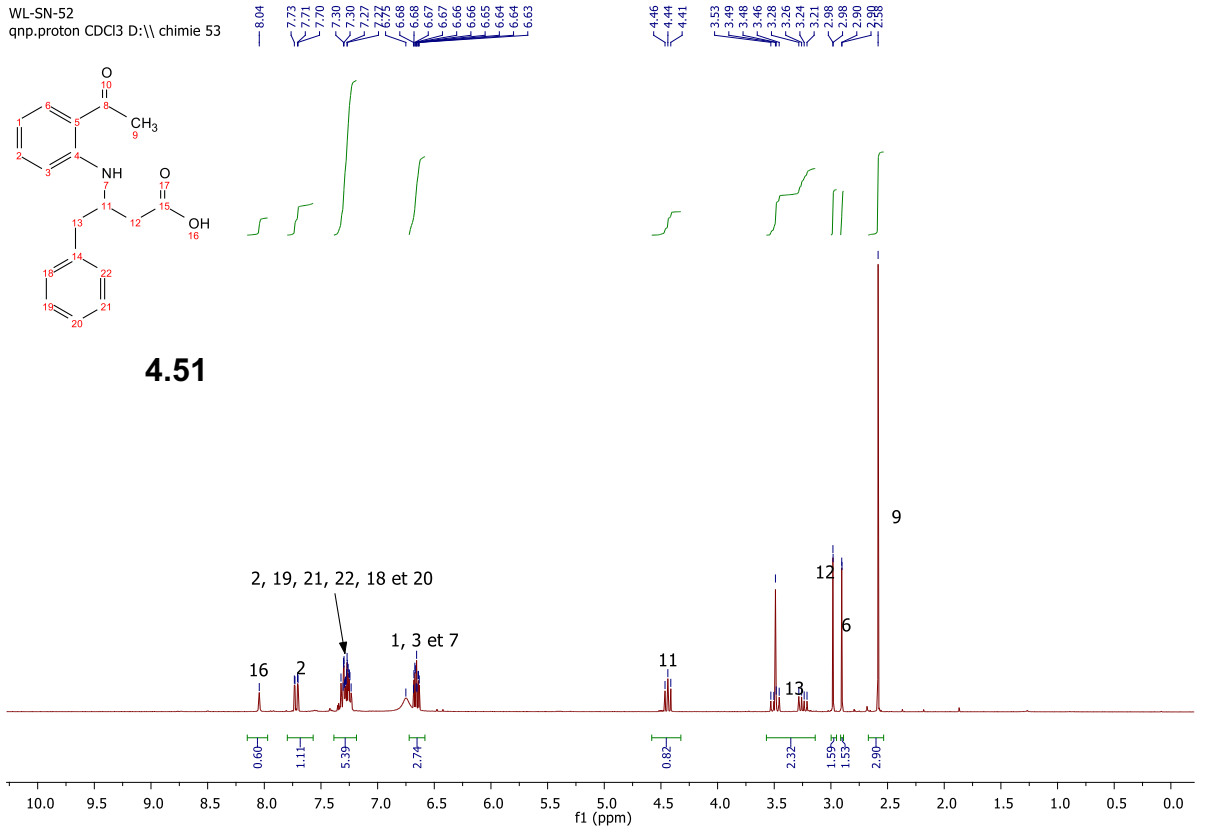




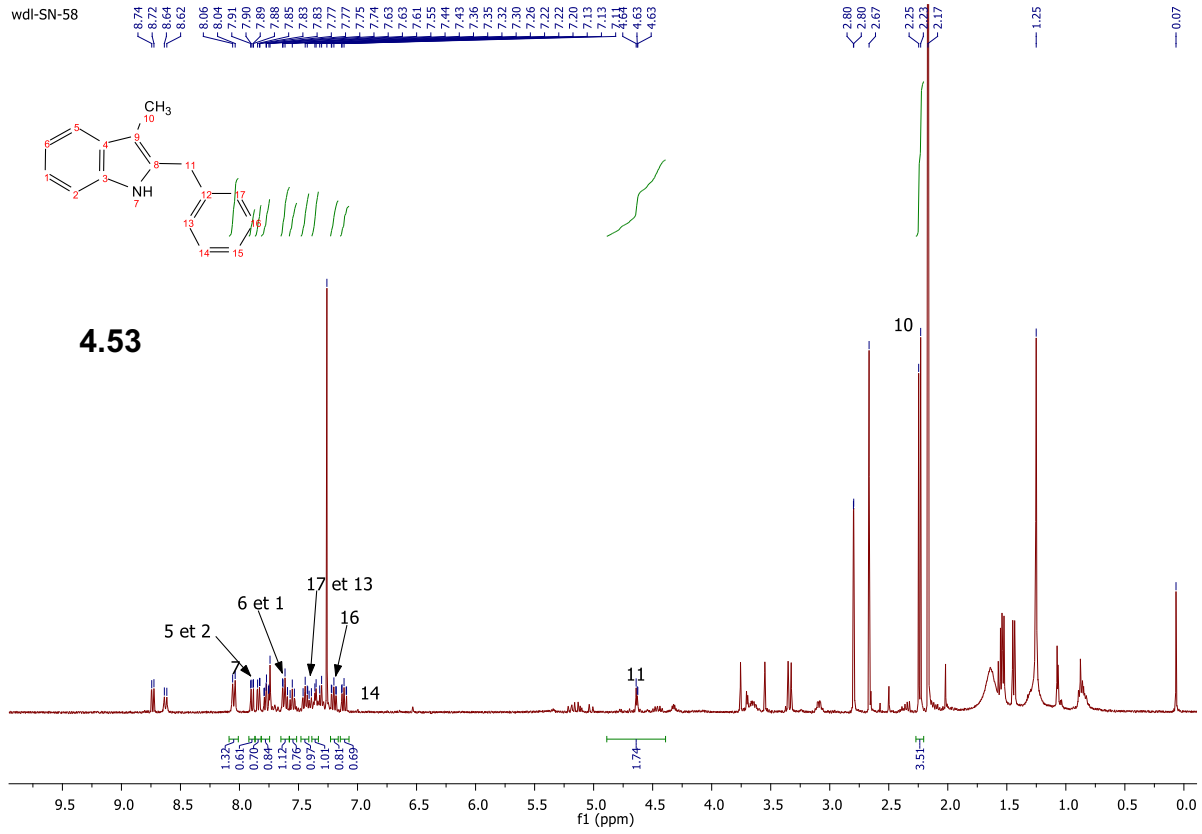
WL-SN-49  
qnp.proton CDCl3 \\ chimie 49



WL-SN-52  
qnp.proton CDCl3 D:\\ chimie 53

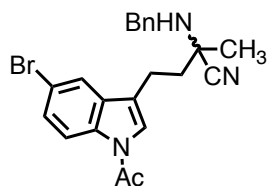


wdl-SN-58



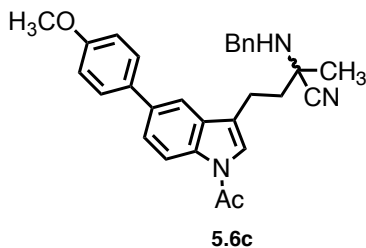
## 4. Partie expérimentale du Chapitre 5

### 4-(1-acetyl-5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-amino-2-methylbutanenitrile 5.6b



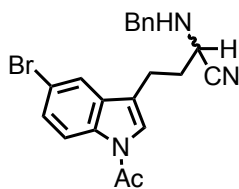
To a solution of ketone **5.2b** (95 mg, 0.283 mmol) in acetonitrile (2.5 mL) were added benzylamine (46  $\mu$ L, 0.425 mmol), acetone cyanohydrin (39  $\mu$ L, 0.425 mmol) and triethylamine (1.5  $\mu$ L, 14  $\mu$ mol). The reaction mixture was refluxed overnight, cooled to room temperature and then diluted with water. It was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was removed before purification by silica gel column chromatography to afford product **5.6b** (100 mg, 83 %) as yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 4H), 7.19 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 2.99 – 2.73 (m, 2H), 2.58 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.62 ppm (s, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 25  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 168.3, 139.0, 134.8, 132.0, 128.8, 127.7, 123.6, 123.0, 122.0, 121.6, 120.6, 118.4, 117.1, 55.8, 49.5, 39.2, 25.0, 24.0, 19.6 ppm. HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$  [(M + H) $^+$ ] 424.1019, found 424.1025;  $R_f$  = 0.28 (60:40 hexane / EtOAc).

### 4-(1-acetyl-5-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl)-2-amino-2-methylbutanenitrile 5.6c



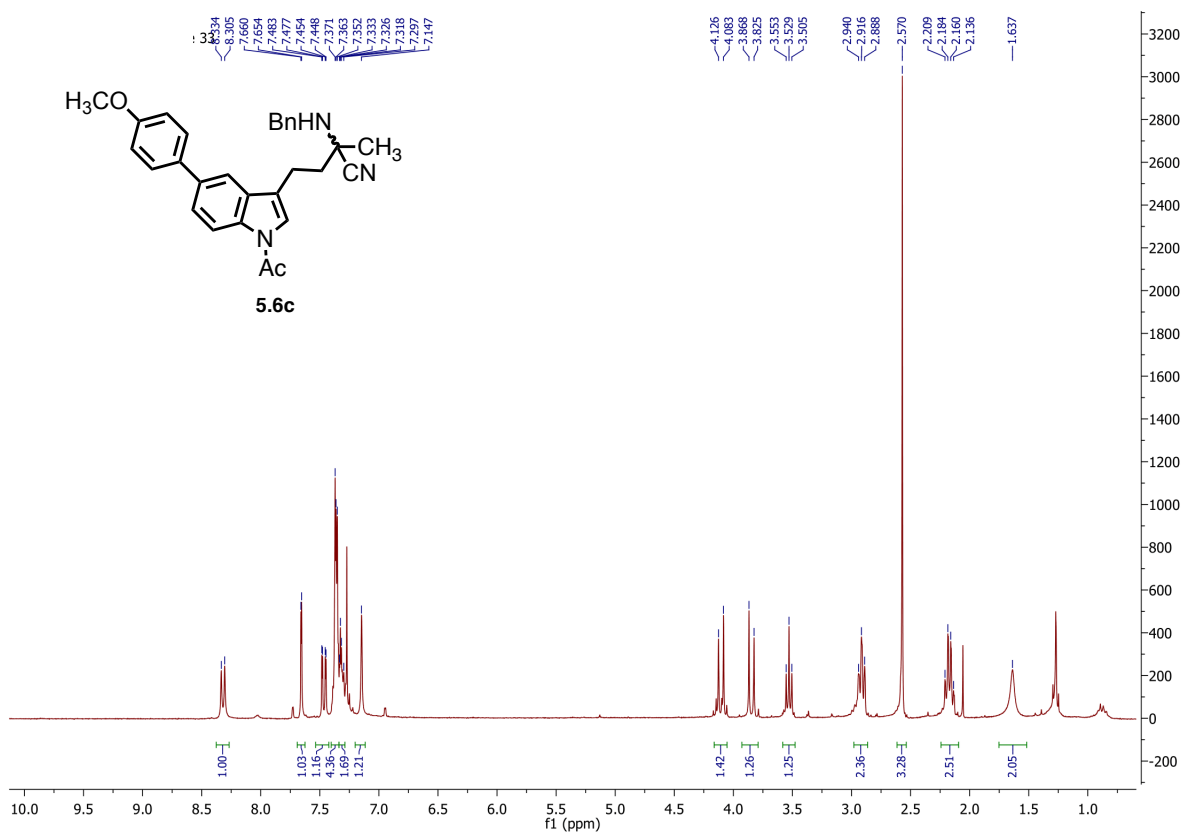
To a solution of ketone **5.2c** (20 mg, 0.06 mmol) in acetonitrile (2.5 mL) were added benzylamine (6.5  $\mu$ L, 0.06 mmol), acetone cyanohydrin (5.5  $\mu$ L, 0.06 mmol) and triethylamine (0.3  $\mu$ L, 3  $\mu$ mol). The reaction mixture was stirred at room temperature. When TLC still showed starting material after more than 40 hours, the reaction was stopped and diluted with water. It was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was removed before purification by silica gel column chromatography to afford product **5.6c** (3 mg, ~10 %) as yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (1000 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8.50 – 8.38 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.43 – 7.19 (m, 7H), 7.00 (dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz, 2H), 3.95 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.59 ppm (s, 3H). HRMS (ESI) Calcd  $m/z$  for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[(\text{M} + \text{Na})^+]$  474.2152, found 474.2186;  $[(\text{M} + \text{H})^+]$  452.2333, found 452.2339.

#### 4-(1-acetyl-5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-aminobutanenitrile **5.7b**



To a solution of aldehyde **5.3b** (25 mg, 0.085 mmol) in acetonitrile (1 mL) were added benzylamine (14  $\mu$ L, 0.128 mmol), acetone cyanohydrin (12  $\mu$ L, 0.128 mmol) and triethylamine (0.6  $\mu$ L, 4.25  $\mu$ mol). The reaction mixture was refluxed overnight, cooled down to room temperature and then diluted with water. It was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The solvent was removed before purification by silica gel column chromatography to afford product **5.7b** (36 mg, 98 %) as yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.40– 7.27 (m,

5H), 7.14 (s, 1H), 4.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.02 – 2.76 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.16 (qd, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 1.63 ppm (s, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (2000 MHz, CDCl<sub>3</sub>; 25 °C): δ 168.3, 138.3, 134.8, 132.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 123.5, 121.7, 120.1, 120.0, 118.4, 117.1, 51.8, 49.0, 33.1, 24.0, 21.1 ppm. HRMS (ESI) Calcd m/z for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O [(M + Na)+] 432.0682, found 432.0682; [(M + H)+] 410.0863, found 410.0875; R<sub>f</sub> = 0.39 (60:40 hexane/EtOAc).





E

