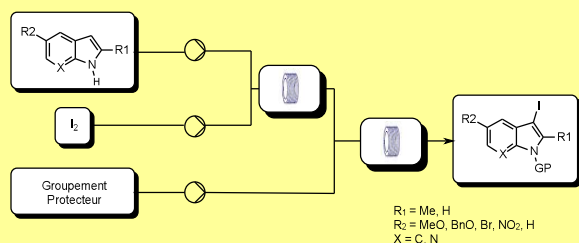


I- Introduction

L'indole est un hétérocycle présent dans de nombreuses structures d'alcaloïdes naturels et au sein d'une multitude de composés biologiquement et pharmacologiquement actifs.¹ A titre d'exemple, on le trouve comme cœur structural de médiateurs de la signalisation telle que la sérotonine ou d'hormones telle que la mélatonine.²

Devant l'intérêt qu'a suscité cet hétérocycle, il n'est donc pas étonnant que des accès rapides et efficaces à des dérivés d'indoles soient un enjeu majeur. Afin de fonctionnaliser l'indole et ces dérivés, nous nous sommes intéressés à une nouvelle technologie pour la synthèse en chimie organique, la « chimie en flux continu », qui présente l'avantage de faire des réactions plus propres, plus rapides et avec moins de solvant.³ Ce système permet également de travailler en toute sécurité (pas d'exposition aux substances chimiques) et permet d'obtenir, lors de conception de candidats médicaments, les quantités de matière nécessaires pour mettre en œuvre des études précliniques sur petits animaux. Enfin cette technique permet d'augmenter la durée de rentabilité sur la production des produits désirés.

La finalité de notre étude sera de synthétiser une librairie de molécules dérivés de l'indole par réaction en flux continu.



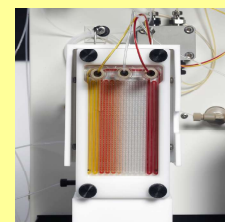
II- Qualification

La synthèse en flux continu fait intervenir une technologie caractérisée par une introduction en continue de réactifs. Par ailleurs, elle permet également un meilleur contrôle thermique de la réaction. Ainsi, il est essentiel de qualifier ces appareils afin d'avoir une connaissance technologique qui sera la garantie d'une reproductibilité et d'une extrapolation d'échelle.

Paramètres qualifiés et vérifiés :

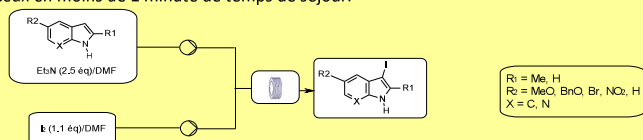
- Les débits des pompes entre 0,02 et 10 ml/min avec différents solvants
- Les capteurs de température
- La validité des temps de séjour
- Les boucles d'injection
- La répétabilité et la reproductibilité
- La Collecte d'échantillon

Cette étape de qualification nous a démontré que l'appareil (UNIQUIS) est conforme aux attentes et est donc validé.



III- Iodation en position 3

Une étude comparative de la iodation en position C-3 entre la méthode conventionnelle et la méthode en flux continu a été réalisée sur 7 dérivés d'indole. Nous avons démontré que cette dernière permet d'obtenir les produits finaux avec des rendements équivalents et ceux en moins de 1 minute de temps de séjour.

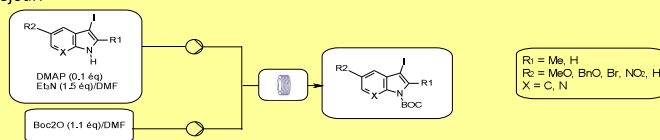


Produits	Rdt (%) Flux ^a (Tps de réaction 1 min)	Rdt (%) « ballon » ^a (Tps de réaction en min)
	87	85 (45)
	87	90 (35)
	93	98 (35)
	84	91 (76)
	84	97 (35)
	98	94 (55)
	100	99 (55)

^aProduit purifié sur colonne

IV- N-Protection

L'étude comparative de la protection des dérivés des iodoindoles donne les mêmes conclusions que précédemment. Nous avons obtenus les produits protégés avec les mêmes rendements que la méthode conventionnelle en seulement 1 minute de temps de séjour.



Produits	Rdt (%) Flux ^a (Tps de réaction 1 min)	Rdt (%) « ballon » ^a (Tps de réaction en min)
	91	100 (20)
	48	97 (30)
	89	83 (60)
	85	99 (30)
	93	90 (60)
	83	94 (30)
	93	96 (30)

^aProduit purifié sur colonne

Conclusion et perspectives

Cette technique nous a permis de produire des indoles fonctionnalisés en un temps court, en jouant sur le débit, le temps de séjour, la température et les concentrations en réactifs, tout en conservant une meilleure maîtrise des échanges thermiques. Plus précisément, le but de notre étude a été de synthétiser des dérivés indoliques iodés en position C-3 et protégés en position N-1 en flux continu. Ces composés seront utilisés par la suite comme intermédiaires clés pour la synthèse de composés pharmaceutiques à propriétés anticancéreuses.

La prochaine étape est de synthétiser en *one pot*, les molécules cibles. Le problème rencontré lors de ces différents essais est l'interaction des impuretés engendrées lors de la première étape, et qui ralentissent la réaction suivante. Notre but sera d'optimiser les différents paramètres, afin d'obtenir le produit désiré dans les meilleures conditions.

Références :

- 1 D.F. Taber, P.K. Tirunahari. *Tetrahedron* 2011, 67, 7195.
- 2 E. Merkul, F. Klukac, D. Dorsch, U. Grädler, H.E. Greiner and T.J.J. Müller. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 5129.
- 3 B.P. Mason, K.E. Price, J.L. Steinbacher, A.R. Bogdan and D.T. McQuade. *Chem. Rev.* 2007, 107, 2300.