UNIVERSITE PAUL VERLAINE-METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du

GRADE DE DOCTEUR
DE L'UNIVERSITE
PAUL VERLAINE-METZ
Mention : Chimie Moléculaire

Par

Fabien DUFOUR

SYNTHESE EN SERIE CARBAZOLIQUE, ANALOGUES D'ELLIPTICINE, ET DIHYDROCARBAZOLOCARBAZOLES

Soutenue le 25/10/2007 devant la commission d'examen

Monsieur B. JOSEPH, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1 (Rapporteur)
Monsieur J.-Y. MEROUR, Professeur Emérite à l'Université d'Orléans (Rapporteur)

Monsieur E. BISAGNI, Directeur de Recherche Emérite à l'Institut Curie d'Orsay (Examinateur)
Monsieur G. KIRSCH, Professeur à l'Université de Metz (Directeur de thèse)
Monsieur M. LEMAIRE, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1 (Examinateur)
Monsieur J. SAPI, Professeur à l'Université de Reims (Examinateur)



AVERTISSEMENT

Cette thèse est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et disponible à l'ensemble de la communauté universitaire élargie.
Elle est soumise à la propriété intellectuelle de l'auteur au même titre que sa version papier. Ceci implique une obligation de citation, de référencement dans la rédaction de tous vos documents.
D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites entraînent une poursuite pénale.
Enfin, l'autorisaton de diffusion a été accordée jusqu' à nouvel ordre.

- Contact SCD Metz : daniel.michel@scd.univ-metz.fr

Ecrire au doctorant:

Code de la Proriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Proriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Résumé

L'**ellipticine**, alcaloïde tétracyclique naturel au squelette **6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole** et certains de ses dérivés possèdent des propriétés antitumorales.

L'objectif de ce travail a été, d'une part de trouver une méthode de synthèse de deux types d'intermédiaires précis non décrits à notre connaissance (dérivés du **carbazole** et de la **pyridine**), puis de synthétiser des analogues d'ellipticine possédant un cycle saturé supplémentaire, ces modifications structurales pouvant être intéressantes du point de vue de l'activité biologique.

Initialement envisagée à partir de dérivés du **furane** par ouverture en milieu acide, les dérivés carbazoliques 10-méthyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one **26a**, 1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b**, 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**, et 11-méthyl-1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c** ont finalement été obtenus grâce à la **synthèse indolique de Fischer**, puis réaction de **Friedel-Crafts** pour la première molécule et **réduction par les métaux dissous**, **oxydation par la DDQ** pour les trois suivantes.

Les seconds intermédiaires ciblés, au squelette **5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine** ou 6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[c]pyridine, en particulier la 3-chloro-7,8-dihydro-6*H*-isoquinoléin-5-one **31a**, n'ont pas été obtenus.

Enfin, un des dérivés carbazoliques synthétisés nous a fourni par la méthode d'Eloy et Deryckere des analogues de l'ellipticine contenant un cycle saturé supplémentaire à six chaînons, molécules au squelette **1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole**, le produit final possédant une chaîne polyaminée, considérée comme utile pour obtenir une activité biologique.

D'autres systèmes hétérocycliques ont été synthétisés à partir des intermédiaires carbazoliques, notamment des nouveaux dihydrocarbazolocarbazoles.

Mots-clés

6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole, ellipticine, furane, carbazole, synthèse indolique de Fischer, Friedel-Crafts, réduction par les métaux dissous, oxydation par la DDQ, 5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine, 1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole, dihydrocarbazolocarbazoles

Remerciements

Je remercie tout d'abord le Professeur Gilbert Kirsch, directeur du Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon doctorat au sein de son laboratoire sur un sujet captivant, pour la confiance qu'il m'a donnée, pour sa disponibilité, ses conseils, et tout ce qu'il m'a appris, tant scientifiquement qu'humainement.

Je suis très reconnaissant à Monsieur B. Joseph, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1, et Monsieur J.-Y. Mérour, Professeur Emérite à l'Université d'Orléans, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger, ainsi qu'à Monsieur E. Bisagni, Directeur de Recherche Emérite à l'Institut Curie d'Orsay, Monsieur M. Lemaire, Professeur à l'Université Claude Bernard - Lyon 1, Monsieur J. Sapi, Professeur à l'Université de Reims, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Pierre Seck, du Centre Universitaire de Luxembourg pour la bonne humeur permanente qu'il a apporté au laboratoire, et le Professeur Denise Bagrel, pour sa gentillesse et sa précieuse aide lors de l'obtention de ma bourse de la Ligue Contre le Cancer. Je remercie également le Docteur Michel Untereiner, Président du comité de Moselle de la Ligue Contre le Cancer, et le comité de Moselle de cette association pour l'aide financière qu'elle m'a allouée.

Je ne peux pas oublier de remercier mes collègues chercheurs du LIMBP, anciens et nouveaux, les Maîtres de Conférences Alain Comel et Stéphanie Hesse, les Docteurs Estelle Banaszak, Henri Bekolo, Dan Bernardi, Michael Denancé, Stéphanie Etienne, Jérôme Husson, Evelyne Migianu, Geoffroy Sommen, Juan-Carlos Rodríguez-Domínguez (pour les cours d'espagnol), les doctorants Ismail Abdillahi, Aïcha Ba, Agathe Begouin, Elodie-Denise Chenot, Cyril Herbivo, Thomas Kaminski (pour les games et le fifty), Eric Perspicace, Louis-Pergaud Sandjo, David Thomae (pour le Risk), sans oublier les stagiaires de DEA (M2) qui ont effectué leur stage au LIMBP : Jeanne-Marie Begouin, Stéphane Cadra, Sébastien Dautrey, Marco Delgado, Rizlaine Aougaci, Jean-Philippe Herfeld, Stéphanie Renaudin, Claude Szalata (pour la piscine), et les autres stagiaires en particulier Claire Umber, Michael Ingrassia, Samira Kacemi, merci également à Véronique Poddig, merci à tous pour l'ambiance et tous les bons moments passés. Je remercie également tous les collègues de l'IPEM, trop nombreux pour tous les citer, pour leur sympathie, je pense notamment aux footballeurs de l'IPEM.

Je souhaite exprimer un grand merci à mes parents, ma sœur, et toute ma famille, pour m'avoir supporté pendant ces quelques années et m'avoir encouragé.

Merci enfin à tous mes amis, de Lorraine et d'ailleurs pour leur soutient continu.

« Le chimiste me paraît être un voyageur qui gravit une montagne sans limite, des nuages masquent sa perspective, il croit de loin voir le but en ces arbres, ces paysages grandioses au-delà desquels rien ne se dessine. Mais à peine est-il arrivé près d'eux et a-t-il franchi le brouillard que derrière cet horizon d'autres se dressent toujours enveloppés de la brume trompeuse. Et il lui vient un désir fou d'aller toujours plus loin, d'arriver là où il n'y aura plus rien que lui contemplant les splendeurs qu'il a laissées en arrière. D'ailleurs cette téméraire et orgueilleuse ascension lui permet de voir tant de merveilles, qu'elle le captive. Il se perd à rêver ce qui pourrait être au-delà et son intuition ne le trompe pas. »

Georges Darzens, *Initiation Chimique*

SOMMAIRE

INTRODUCTION **1**

CHAPITRE I : GENERALITES **4**

I.1. LA FAMILLE DES ELLIPTICINES 4
I.1.1) Première obtention *4*
I.1.2) Structure et nomenclature *4*
I.1.3) Découverte des propriétés antitumorales *5*
I.2. SYNTHESES D'ELLIPTICINES 5
I.2.1) Synthèse historique *5*
I.2.2) Classification des synthèses de 6H-pyrido[4,3-b]carbazoles et revue *6*
I.2.2)a) Classification 6
I.2.2)b) Synthèses de type B 7
I.2.3) Illustrations *11*
I.2.4) Autres analogues *18*
I.3. DERIVES SYNTHETIQUES, AMELIORATIONS D'ACTIVITES ET ETUDES DU MODE D'ACTION 18
I.3.1) Modes d'action des ellipticines *18*
I.3.2) Modifications ayant guidés notre projet *19*

CHAPITRE II : CIBLES ET STRATEGIES ENVISAGEES **25**

II.1. STRUCTURES CHOISIES 25
II.2. STRATEGIE 26
II.2.1) Schéma général de rétrosynthèse *26*
II.2.2) Voies de synthèse choisies *27*
II.2.3) Voie D1 ..... *28*
II.2.4) Rétrosynthèse de l'intermédiaire carbazolique clé *29*
II.2.5) Voie C1 ..... *30*
II.2.6) Rétrosynthèse de l'intermédiaire pyridinique clé *31*

CHAPITRE III : INTERMEDIAIRE CARBAZOLIQUE CLE **32**

III.1. ESSAI D'UTILISATION DES PROPRIETES D'OUVERTURE DES FURANES EN MILIEU ACIDE 32
III.1.1) Emploi de l'hétérocycle furane en synthèse *32*
III.1.2) Synthèse des matières premières 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]furan-4-one et indoles N-protégés *33*
III.1.2) a) Réaction de Feist et Benary 33
III.1.2) b) Protection de l'indole *34*
III.1.3) Etude préliminaire *35*
III.1.4) Application à la synthèse des dérivés carbazoliques *36*
III.2. EXTENSION DE TRAVAUX DE JUNJAPPA ET COLL. 39
III.2.1) Approche *39*
III.2.2) Synthèses *40*
III.3. SEQUENCE AU DEPART DU TRYPTOFOL 42
Ici, tout comme dans notre précédente approche, le motif carbazolique est construit d'après la voie 2 du Schéma 17. 42
III.4. SYNTHESE PAR COUPLAGE AU DEPART DE LA 5-AMINOTETRALONE 44
III.4.1) Voie de rétrosynthèse 3 ..... *44*
III.4.2) Synthèse de la 5-aminotétralone *46*
III.4.3) Réaction de couplage au palladium sur la 5-aminotétralone *47*

III.5. REACTION DE FRIEDEL-CRAFTS INTRAMOLECULAIRE 48
III.5.1) Analyse de rétrosynthèse *48*
III.5.2) 9H-Carbazole et 2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazole en tant que produits de départ *49*
III.5.3) Synthèses indoliques de Fischer *50*
III.5.3)a) Généralités sur la synthèse indolique de Fischer 50
III.5.3)b) Synthèse des matières premières pour la réaction de Friedel-Crafts 51
III.5.4) Résultats des réactions de Friedel-Crafts *53*
III.6. OBTENTION DES DERIVES CARBAZOLIQUES POSSEDANT UN CYCLE SATURE A 6 CHAINONS 54
III.6.1) Synthèse des précurseurs dans la littérature *55*
III.6.2) Premier essai *57*
III.6.3) Nouvelle synthèse du 2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[a]carbazole *57*
III.6.4) Oxydation du 2,3,4,11-tétrahydro-1H-benzo[a]carbazole *59*
III.6.5) Obtention du dérivé N-méthylé *60*

CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE 1 62

IV.1. CONSIDERATIONS GENERALES 62
IV.2. MODES OPERATOIRES 63
IV.2.1) Synthèse de la 4,5,6,7-tétrahydrobenzofuran-4-one **36** 63
IV.2.2) Synthèse du 1-benzènesulfonylindole **37** 64
IV.2.3) Synthèse du 1-paratoluènesulfonylindole **38** 65
IV.2.3) Synthèse du 1-benzylindole **39** 66
IV.2.4) Synthèse de la 3-(bis-méthylsulfanyl-méthylène)-pentane-2,4-dione **47** 67
IV.2.5) Synthèse de l'indol-3-ylacétonitrile **51** 68
IV.2.6) Synthèse du (1-méthylindol-3-yl)acétate de méthyle **52** 69
IV.2.7) Synthèse du (1-méthylindol-3-yl)acétonitrile **53** 70
IV.2.8) Synthèse du 3-(2-bromoéthyl)indole **54** 71
IV.2.9) Synthèse du 2-(2-(indol-3-yl)-éthyl)acétoacétate d'éthyle **55** 72
IV.2.10) Synthèse du tryptofol **57** 73
IV.2.11) Synthèse du 1,5-diméthoxycyclohexane-1,4-diène **58** 74
IV.2.12) Synthèse de l'oxime de l'α-tétralone **61** 75
IV.2.13) Synthèse de la 1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*b*]azépin-2-one **62** 76
IV.2.14) Synthèse du chlorhydrate de l'acide 4-(2-aminophényl)butyrique **63** 77
IV.2.15) Synthèse de l'acide 4-(2-benzoylaminophényl)butyrique **64** 78
IV.2.16) Synthèse de la 5-aminotétralone **65** 79
IV.2.17) Synthèse du 1-bromo-2-iodobenzène **66** 80
IV.2.18) Synthèse de la 5-(2-bromophénylamino)tétralone **67** 81
IV.2.19) Synthèse du 9-(1-pyrrolidinylméthyl)-9*H*-carbazole **72** 82
IV.2.20) Synthèse du 1-bromo-9*H*-carbazole **73** 83
IV.2.21) Synthèse de la nitrosamine de la méthylphénylamine **74** 84
IV.2.22) Synthèse de la 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** (méthode 1) 85
IV.2.23) Synthèse de la 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** (méthode 2) 86
IV.2.24) Synthèse du 3-(2-oxocyclohexyl)propionitrile **76a** 87
IV.2.25) Synthèse du 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b** 88
IV.2.26) Synthèse de la 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one **77** 89
IV.2.27) Synthèse de l'acide 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionique **78** 90
IV.2.28) Synthèse du 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **79** 91

IV.2.29) Synthèse du 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **80**..... 92
IV.2.30) Synthèse du 3-(9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **81** 93
IV.2.31) Synthèse du 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **82**..... 94
IV.2.32) Synthèse de l'acide 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionique **83** 95
IV.2.33) Synthèse de l'acide 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionique **84**..... 96
IV.2.34) Synthèse de la 4,5-dihydro-6*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one **85**..... 97
IV.2.35) Synthèse de la 10-méthyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one **26a** 98
IV.2.36) Synthèse du 6,11-dihydro-5*H*-benzo[*a*]carbazole **87** 99
IV.2.37) Synthèse du 11*H*-benzo[*a*]carbazole **88** 100
IV.2.38) Synthèse du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a** 101
IV.2.39) Synthèse de la 1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b** et de la 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89** 102
IV.2.40) Synthèse du 11-méthyl-*11H*-benzo[*a*]carbazole **90** 104
IV.2.41) Synthèse du 11-méthyl-2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **91** 105
IV.2.42) Synthèse de la 11-méthyl-1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c** 106

CHAPITRE V : INTERMEDIAIRE PYRIDINIQUE..... 107

V.1. INTRODUCTION..... 107
V.2. ESSAI AU DEPART DU 2-CYCLOHEXYLIDENEMALONONITRILE..... 107
V.3. ESSAI A PARTIR DE LA 5,6,7,8-TETRAHYDRO-3(2*H*)ISOQUINOLEINONE 110
V.4. BIBLIOGRAPHIE SUR L'OXYDATION DU SYSTEME HETEROCYCLIQUE 5,6,7,8-TETRAHYDROISOQUINOLEINE 112
V.5. FONCTIONNALISATION DE LA 5-BROMO-2-CHLOROPYRIDINE ET TENTATIVES DE COUPLAGE 114
V.5.1) Synthèse de la 5-bromo-2-chloropyridine 114
V.5.3) Tentative de couplage sur le 5-bromo-2-chloroisonicotinate d'éthyle 115
V.5.4) Tentative de cyclisation radicalaire intramoléculaire 116

CHAPITRE VI : PARTIE EXPERIMENTALE 2..... 118

VI.1. Synthèse du 2-cyclohexylidènemalononitrile **93** 118
VI.2. Synthèse de la 3-chloro-4-cyano-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **92** 119
VI.3. Synthèse de la 3-chloro-4-carboxamide-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **94** ... 120
VI.4. Synthèse du 2-cyclohexylidènecyanoacétate d'éthyle **97**..... 121
VI.5. Synthèse du 2-cyclohexylidènecyanoacétate de méthyle **98** 122
VI.6. Synthèse de la 2-hydroxyméthylènecyclohexanone **99** 123
VI.7. Synthèse de la 2-aminométhylènecyclohexanone **100**..... 124
VI.8. Synthèse de la 3-hydroxy-4-cyano-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **101** 125
VI.9. Synthèse du 5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléin-3-ol **102**..... 126
VI.10. Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine **104**..... 127
VI.11. Synthèse de la 5-bromo-2-chloropyridine **105**..... 128
VI.12. Synthèse de l'acide 5-bromo-2-chloroisonicotinique **106** 129
VI.14. Synthèse du 5-bromo-2-chloroisonicotinate de méthyle **108** 131
VI.15. Synthèse du 1-(2-chloropyridin-4-yl)prop-2-én-1-ol **109**..... 132

CHAPITRE VII : SYNTHESE D'ANALOGUES D'ELLIPTICINE ET D'AUTRES DERIVES DU CARBAZOLE SIMILAIRES..... 133

VII.1. BIBLIOGRAPHIE SUR LA METHODE D'ELOY ET DERYCKERE..... 133
VII.1.1) Généralités..... 133

VII.1.2) Application à la synthèse d'analogues de l'ellipticine *135*
VII.2. SYNTHESE D'ANALOGUES DE L'ELLIPTICINE 136
VII.3. SYNTHESE DE 5,12-DIHYDROCARBAZOLO[2,1-*A*]CARBAZOLES 139
VII.3.2) Nouvelle synthèse du 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-a]carbazole *141*
VII.3.3) Synthèses de 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-a]carbazoles et 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-a]carbazoles *1*
VII.4. SYNTHESE DU 13,14-DIHYDROCARBAZOLO[1,2-*A*]CARBAZOLE 145
VII.5. SYNTHESE DES 13-METHYLINDOLO[2',3':3,4]CYCLOPENTANO[1,2-*A*]CARBAZOLE 146

CHAPITRE VIII : PARTIE EXPERIMENTALE 3 147

VIII.1. Synthèse de la 12-méthyl-1,2,3,5-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110** 147
VIII.2. Synthèse du 6-chloro-12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole **111** 149
VIII.3. Synthèse de la N^1,N^1-diéthyl-N^3-(12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6-yl)-1,3-propanediamine **112** 150
VIII.4. Méthode générale pour la synthèse des 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **119a-d** 151
VIII.5. Méthode générale pour la synthèse des 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **115a-f** 153
VIII.6. Synthèse du 5,6,13,14-tétrahydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **120** 156
VIII.7. Synthèse du 13,14-dihydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **121** 157
VIII.8. Synthèse du 13-méthyl-12,13-dihydro-7*H*-indolo[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-*a*]carbazole **122** 158

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 159

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 161

ABREVIATIONS ET ACRONYMES UTILISES 168

STRUCTURES DES PRODUITS DECRITS 170

ABSTRACT 175

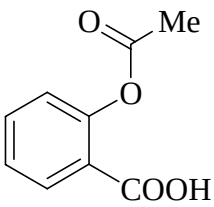
INTRODUCTION

Depuis les temps les plus reculés, l'homme utilise les éléments de la nature pour se soigner. Après avoir dans un premier temps isolé les substances actives de certains végétaux et autres organismes vivants, il s'est mis à les fabriquer lui-même, puis à inventer de nouvelles molécules médicinales qui ne se trouvent pas dans la nature. La date de naissance de la synthèse organique généralement acceptée est 1828, l'année de préparation de l'urée par l'Allemand Wöhler.[1]

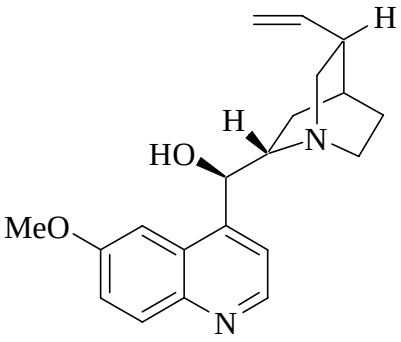
A partir de ce moment, des millions de molécules organiques ont été synthétisées parmi lesquelles on compte de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui. Il y a par exemple l'aspirine ou acide acétylsalicylique **1** (Figure 1), analgésique et antipyrétique bien connu, synthétisé pour la première fois en 1853 par le Français Gerhardt,[2] qui est un dérivé de la salicine isolée du saule (*Salix alba*) au début du XIXème siècle. La quinine **2** (Figure 1), extraite en 1820 de *Cinchona officinalis* et synthétisée en 1944[3] est encore utilisée dans le traitement du paludisme. La pénicilline G **3** (Figure 1), aux propriétés antibiotiques, découverte par Flemming en 1928 à partir du champignon *Penicillium notatum*, est la première de la famille des pénicilines qui a marqué une révolution dans la lutte contre les infections bactériennes. La première synthèse d'une pénicilline est celle de la pénicilline V **4** (Figure 1) par Sheehan en 1957.[4] Le L-DOPA **5** (Figure 1) isolé en 1913 de *Vicia faba*, et dont la première synthèse du mélange racémique date de 1911,[5] est utilisé depuis près de 40 ans pour traiter les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. La morphine **6** (Figure 1) obtenue pure par Sertürner à partir de *Papaver somniferum* au début du XIXème siècle, synthétisée en 1952,[6] est un analgésique beaucoup plus puissant que l'aspirine, et utilisé entre autres pour calmer les sévères douleurs des malades en phase terminale de cancer. L'artémisinine **7** (Figure 1) isolée en 1972 de *Artemisia annua* et synthétisée en 1983[7] est très utile dans le traitement du paludisme, notamment dans les cas où le parasite est résistant aux autres traitements. Nombreux sont les autres exemples que l'on peut citer.

---

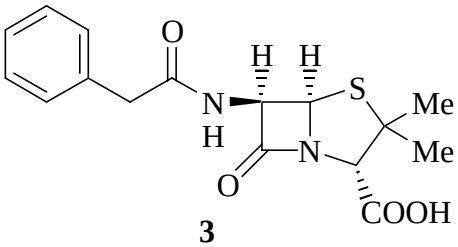
[1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253
[2] C. F. Gerhardt, *Ann. Chem.* **1853**, *87*, 149
[3] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849
[4] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262
[5] C. Funk, *J. Chem. Soc.* **1911**, *99*, 554
[6] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109
[7] G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624



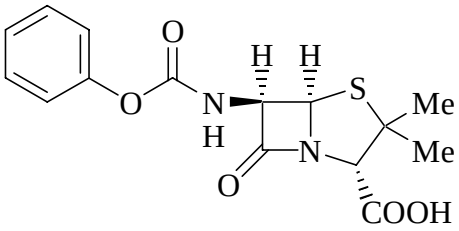
1



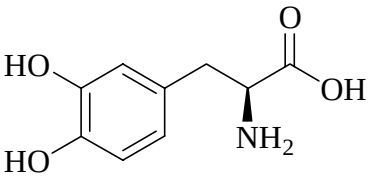
2



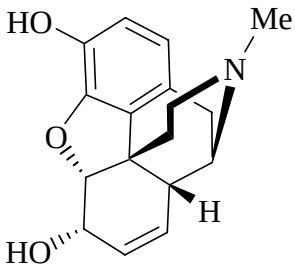
3



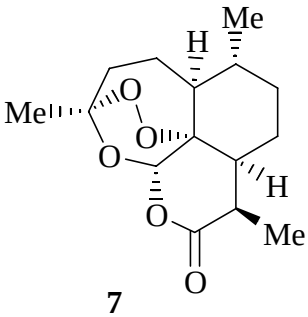
4



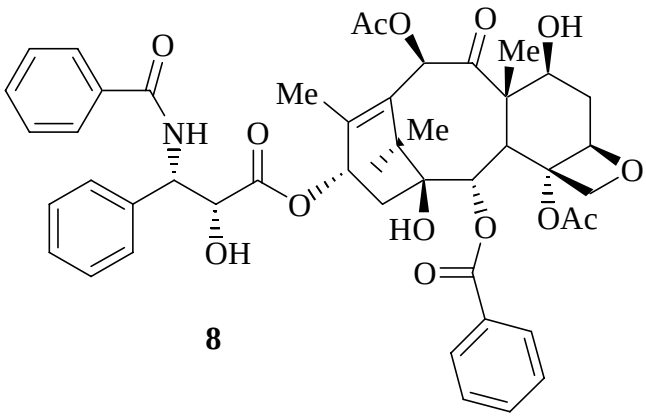
5



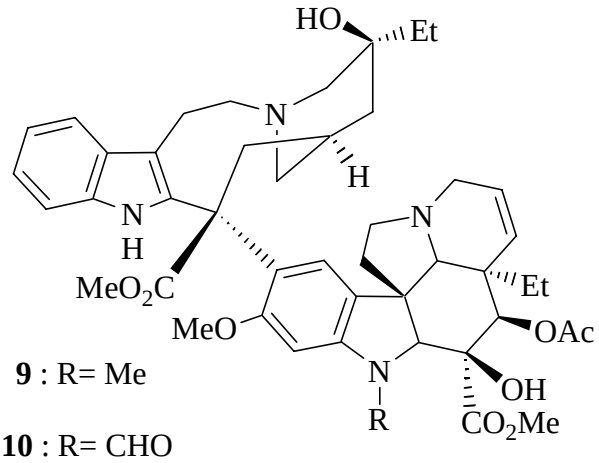
6



7

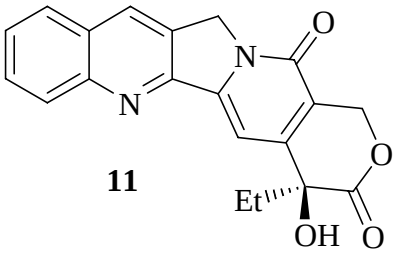


8



9 : R= Me

10 : R= CHO



11

Figure 1

Et les scientifiques ne cessent d'explorer les règnes végétal et animal à la recherche de nouvelles substances pour combattre les pathologies qui n'ont pas encore aujourd'hui de remède efficace. En particulier dans la lutte contre le cancer, qui est la seconde cause de mortalité en France, les végétaux constituent une source considérable en substances qui enrichissent la pharmacopée actuelle. C'est ainsi que le paclitaxel **8** (isolé de l'if *Taxus baccata* en 1971 et synthétisé totalement en 1994[8]), la vinblastine **9** et la vincristine **10** (isolées de la pervenche de Madagascar *Cataranthus roseus* en 1958[9] et 1961[10] et synthétisées en 1979[11]), la camptothécine **11** (isolée en 1966 de *Camptotheca acuminata* et synthétisée en 1971[12]) (Figure 1) ont toutes les quatre (ou certains de ses dérivés pour la camptothécine) de grandes applications dans le traitement actuel du cancer.

Le produit naturel relatif à ce mémoire est l'ellipticine (Figure 2), molécule isolée en 1959 de l'espèce *Ochrosia elliptica* Labill., synthétisée chimiquement la même année, et dont l'intérêt croissant a depuis suscité la synthèse de centaines d'analogues à travers le monde.
Dans ce travail, nous avons choisi de synthétiser de nouveaux analogues contenant un cycle saturé supplémentaire, afin que par la suite des études biologiques sur ces composés puissent être réalisées.
Après un chapitre de revue sur les ellipticines, seront présentées les structures des analogues que nous avons visés, ainsi que les différentes stratégies envisagées pour leurs obtentions. Un troisième chapitre exposera la première voie de synthèse, plus particulièrement le premier intermédiaire carbazolique clé synthétisé, suivi du chapitre des protocoles expérimentaux correspondants. Ensuite suivront la deuxième voie de synthèse puis ses protocoles expérimentaux. Le septième chapitre présentera les dérivés d'ellipticine et autres hétérocycles semblables obtenus, il sera suivi de la partie expérimentale correspondante et enfin d'une conclusion générale et de perspectives.

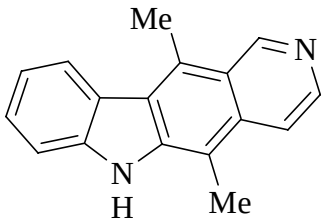
[8] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, H. Suzuki, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 1597
[9] R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882
[10] G. H. Svoboda, *Lloydia* **1961**, *24*, 173
[11] P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2243
[12] G. Stork, A. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074

CHAPITRE I : GENERALITES

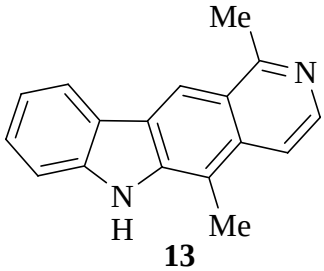
I.1. La famille des ellipticines

I.1.1) Première obtention

L'ellipticine **12** (Figure 2) est isolée en 1959 par Goodwin et coll. au début de l'année 1959.[13] Ils obtiennent l'alcaloïde sous forme d'un solide jaune pâle à partir de la plante tropicale *Ochrosia elliptica* Labill. Le rendement d'extraction à partir de la plante est de 0,004%. Néanmoins ils ne peuvent assigner de formule au produit de manière certaine, faute de méthodes d'analyses. C'est la publication de Woodward et coll. au milieu de la même année,[14] décrivant la première synthèse de la molécule, qui va attribuer la structure correcte au produit. L'olivacine **13** (Figure 2), isomère de position de l'ellipticine, fut isolée en 1958,[15] et synthétisée pour la première fois en 1960.[16]



12

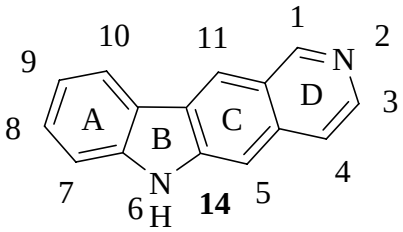


13

Figure 2

I.1.2) Structure et nomenclature

Les deux isomères possèdent le squelette tétracyclique 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole **14**, préparé et connu depuis 1950[17] et dont la numérotation des atomes commence à la position 1 du motif isoquinoléine (Figure 3), ainsi selon cette nomenclature, ellipticine et olivacine sont nommées respectivement 5,11-diméthyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole et 1,5-diméthyl-6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole.



14

Figure 3

[13] S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903
[14] R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4434
[15] J. Schmutz, F. Hunziker, *Pharmac. Acta Helv.* **1958**, *33*, 341
[16] J. Schmutz, H. Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 793
[17] R. H. F. Manske, M. Kulka, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4997

Bien que l'olivacine fut isolée un an avant l'ellipticine, on parlera plus volontiers de dérivés de l'ellipticine pour tous les analogues du squelette 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole synthétiques et naturels.

I.1.3) Découverte des propriétés antitumorales

Les propriétés antitumorales de l'ellipticine et de son dérivé naturel la 9-méthoxyellipticine sont mises en évidence à la fin des années 1960,[18, 19] par la suite des essais cliniques furent entrepris mais vite abandonnés à cause d'apparition d'effets secondaires notables, en particulier des troubles cardiovasculaires. C'est à partir de ce moment que les synthèses de l'alcaloïde se multiplient dans la littérature et que les chercheurs préparent un grand nombre d'analogues, essayant d'obtenir ainsi des composés utilisables au niveau clinique.

I.2. Synthèses d'ellipticines

I.2.1) Synthèse historique

C'est Woodward et coll. qui en 1959 reportent la première synthèse de l'ellipticine,[14] en trois étapes à partir de produits de départ simples (indole et 3-acétylpyridine), avec un rendement global d'environ 2% (Schéma 1).

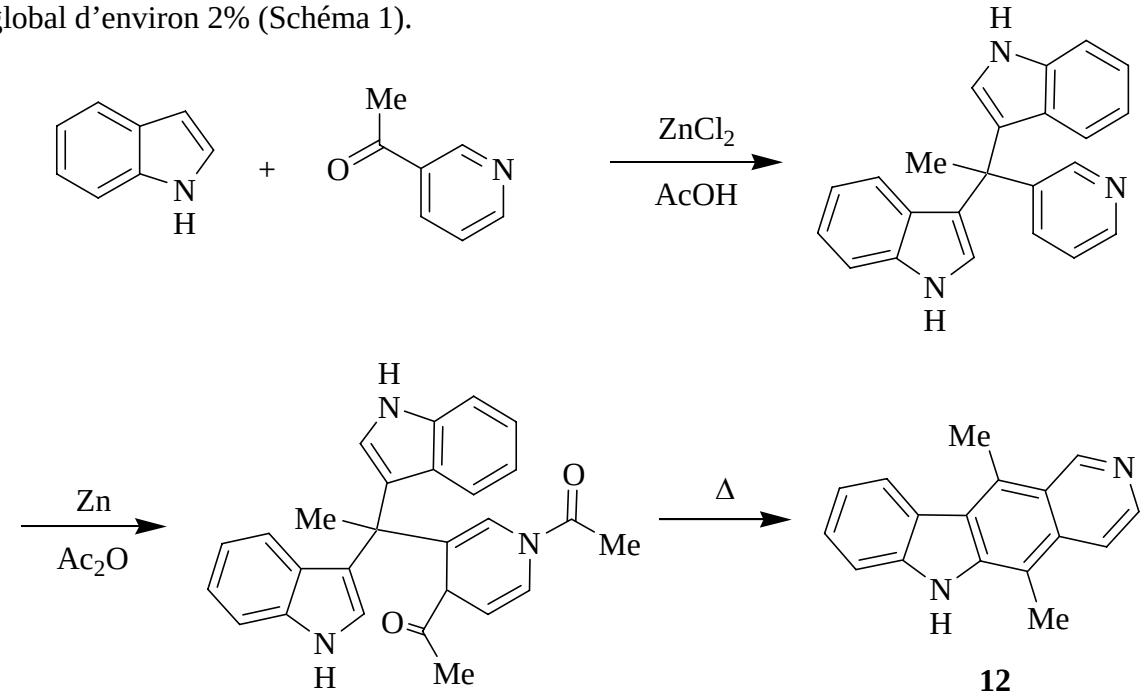


Schéma 1

[18] L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715

[19] G.H. Svoboda, G. A. Poore, M. L. Monfort, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1720

I.2.2) Classification des synthèses de 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazoles et revue

I.2.2)a) Classification

Dans la première revue sur le sujet datant de 1977,[20] Sainsbury classe ingénieusement en trois groupes les synthèses d'ellipticines (type B, C, ou D), en fonction du dernier cycle de la molécule qui est construit. De fait, la synthèse de Woodward et coll. précédente fait partie des synthèses de type C. La seconde grande revue sur les synthèses d'ellipticines est de Gribble et Saulnier,[21] et couvre la période 1977-novembre 1984. Ces auteurs utilisent une autre classification, plus détaillée, en 8 sections, reproduite sur la Figure 4, et où apparaissent en pointillés les formations de liaisons clés.

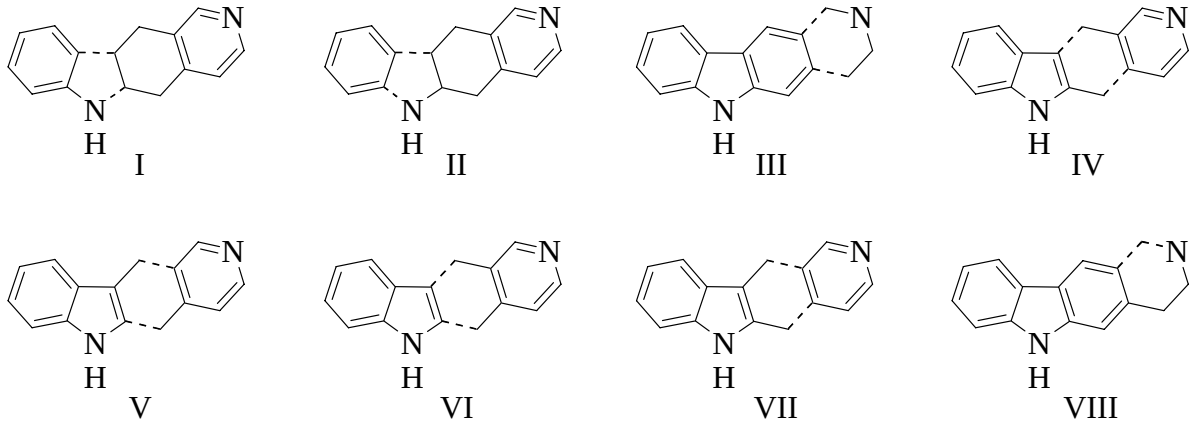


Figure 4

On constate que l'on trouve des déconnections simples ou doubles lorsque l'on considère la rétrosynthèse du tétracycle 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole. Une analyse poussée de toutes les déconnections possibles faite grâce à un logiciel informatique et publiée par une équipe marseillaise[22] en 1981 donne 253 solutions. Certaines n'ont jamais été appliquées en synthèse et ne le seront probablement jamais comme par exemple une construction du cycle A (il n'existe pas de synthèses de type A décrites dans la littérature).

D'autres revues apparaissent dans les années 1980, comme celles de Hewlins et coll. en 1984,[23] de Kansal et Potier en 1986,[24] et de Bisagni en 1990.[25]

---

[20] M. Sainsbury, *Synthesis* **1977**, *7*, 437
[21] G. Gribble, M. G. Saulnier, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1277
[22] R. Barone, M. Chanon, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1357
[23] M. J. E. Hewlins, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *Synthesis* **1984**, 289
[24] V. K. Kansal, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2389
[25] E. Bisagni, *Actual. Chim. Thér. – 17e série* **1990**, 33

S'il existe un grand nombre de synthèses du squelette 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole, la classification originale de Sainsbury permet de se limiter à trois types (sauf rares exceptions où deux cycles sont construits simultanément[26-28]). Dans les trois paragraphes suivants, nous en faisons une revue.

Ce qui varie beaucoup en réalité sont les intermédiaires hétérocycliques utilisés dans les synthèses, qui se préparent de manières diverses.

I.2.2)b) Synthèses de type B

Dans les synthèses de type B, un dérivé de l'isoquinoléine (cycles C et D) diversement substitué est d'abord synthétisé puis la synthèse du cycle indolique se fait

- par synthèse indolique de Fischer[29-32]
- par cyclisation thermique de nitrènes[33, 34]
- couplage au palladium[35]
- cyclisation thermique de benzotriazoles[36]

[26] R. Boese, A. P. Van Sickle, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis* **1994**, 1374
[27] S. Blechert, R. Knier, H. Schroers, T. Wirth, *Synthesis* **1995**, 592
[28] J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, A. J. Fletcher, P. J. Lovell, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10615
[29] R. N. Stillwell, *Thèse de Doctorat, Université d'Harvard* **1964**
[30] S. N. Rastogi, J. S. Bindra, S. N. Rai, *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 673
[31] A. Gouyette, R. Reynaud, J. Sadet, M. Baillage, C. Gansser, S. Cros, F. Le Goffic, J.-B. Le Pecq, C. Paoletti, C. Viel, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **1980**, *15*, 503
[32] S. Archer, B. S. Ross, L. Pica-Mattoccia, D. Cioli, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1204
[33] S. Miyake, A. Sasaki, T. Ohta, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5815
[34] R. B. Miller, S. Dugar, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 297
[35] R. B. Miller, T. Moock, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3319
[36] R. B. Miller, J. G. Stowell, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 886

I.2.2)c) Synthèses de type C

Dans ce type de synthèse, une partie indole et une partie pyridine sont assemblées pour former le cycle C du squelette 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole :

- par réaction entre un centre électrophile et un centre nucléophile[14, 31, 32, 37-88] (substitution électrophile aromatique, addition nucléophile, etc.)
- par cyclisations thermiques[89-92] ou photochimiques[93-96]
- par réaction de Diels et Alder[76, 97-107]

---

[37] F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1972**, *274*, 2008
[38] K. N. Kilminster, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc,. Perkin Trans. I* **1972**, 2264
[39] F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3357
[40] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1974**, *2*, 71
[41] M. Sainsbury, W. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1580
[42] M. Sainsbury, W. Webb, R. F. Shinazi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 289
[43] M. Sainsbury, R. F. Schinazi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 540
[44] R. Besselièvre, C. Thal, H. P. Husson, P. Potier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 90
[45] Y. Langlois, N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 955
[46] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1975**, *3*, 401
[47] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 413
[48] S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 818
[49] M. Sainsbury, R. F. Schinazi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1155
[50] A. P. Kozikowski, N. M. Hasan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2039
[51] S. Takano, K. Yuta, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 369
[52] M. Driver, I. T. Matthews, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2506
[53] D. A. Taylor, M. M. Baradarani, S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 387
[54] D. A. Taylor, M. M. Baradarani, S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Res., Miniprint* **1979**, 4801
[55] D. A. Taylor, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 642
[56] M. Watanabe, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.*. **1980**, *102*, 1457
[57] W. R. Ashcroft, M. G. Beal, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 994
[58] M. M. Cooper, G. J. Hignett, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 3008
[59] D. Dolman, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2119
[60] J. P. Kutney, M. Noda, N. G. Lewis, B. Monteiro, D. Mostowitcz, B. R. Worth, *J. Can. Chem.* **1982**, *60*, 2426
[61] M. Sainsbury, D. K. Weerasinghe, D. Dolman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 587
[62] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2810
[63] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Heterocycles* **1982**, *17*, 59
[64] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2295
[65] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3831
[66] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3673
[67] D. D. Weller, D. W. Ford, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2105
[68] D. M. Ketcha, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451
[69] J. A. Obaza-Nutaitis, G. W. Gribble, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 449

I.2.2)d) Synthèses de type D

La synthèse du motif isoquinoléine se fait à partir de dérivés carbazoliques :

- par la réaction de Pomeranz et Fritsch[108-138]
- par la réaction de Bischler et Napieralski[16, 17, 139-150]
- par la réaction de Pictet et Spengler[151, 152]
- par la méthode d'Eloy et Deryckere pour obtenir une isoquinoléin-1-one[153]
- par réaction entre un dérivé iminophosphorane du carbazole et un isocyanate[154]
- via un sel de pyrilium[155]

[70] B. S. Ross, S. Archer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5343
[71] A. J. Ratcliffe, M. Sainsbury, A. D. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1988**, 2933
[72] E. Bisagni, M. Rautureau, C. Huel, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1671
[73] S. P. Modi, T. McComb, A.-H. Zayed, R. C. Oglesby, S. Archer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5555
[74] S. P. Modi, J. J. Carey, S. Archer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5845
[75] I. Praly-Deprez, C. Rivalle, C. Huel, J. Belehradek, C. Paoletti, E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1991**, 3165
[76] G. W. Gribble, *Synlett* **1991**, 289
[77] S. P. Modi, M. A. Michael, S. Archer, J. J. Carey, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6539
[78] J. C. Ruckdeschel, S. P. Modi, W. El-Hamouly, E. Portuese, S. Archer, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4854
[79] F. Marsais, P. Pineau, F. Nivolliers, M. Mallet, A. Turck, A. Godard, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 565
[80] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, J. A. Obaza-Nutaitis, D. M. Ketcha, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5891
[81] J.-R. Dormoy, A. Heymes, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2885
[82] J.-R. Dormoy, A. Heymes, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2915
[83] A. T. Boogaard, U. K. Pandit, G.-J. Koomen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4811
[84] Y. Miki, Y. Tada, N. Yanase, H. Hachiken, K. Matsushita, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7753
[85] Y. Miki, Y. Tada, K. Matsushita, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1593
[86] Y. Miki, H. Hachiken, N. Yanase, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2213
[87] Y. Miki, Y. Tsuzaki, H. Hibino, Y. Aoki, *Synlett* **2004**, 2206
[88] Y. Miki, Y. Aoki, Y. Tsuzaki, M. Umemoto, H. Hibino, *Heterocycles* **2005**, *65*, 2693
[89] J. Bergman, R Carlsson, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4663
[90] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2979
[91] S. Kano, E. Sugino, S. Hibino, *Heterocycles* **1982**, *19*, 1673
[92] S. Hibino, E. Sugino, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1751
[93] M. Ishikura, T. Yaginuma, I. Agata, Y. Miwa, R. Yanada, T. Taga, *Synlett* **1997**, 214
[94] M. Ishikura, A. Hino, N. Katagiri, *Heterocycles* **2000**, *53*, 11
[95] M. Ishikura, A. Hino, T. Yaginuma, I. Agata, N. Katagiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 193
[96] M.-L. Bennasar, T. Roca, F. Ferrando, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9077

[97] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 926
[98] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, M. P. Sibi, J. A. Obaza-Nutaitis, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4518
[99] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1988**, 247
[100] D. A. Davis, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1081
[101] G. W. Gribble, D. J. Keavy, D. A. Davis, M. G. Saulnier, B. Pelcman, T. C. Barden, M. P. Sibi, E. R. Olson, J. J. BelBruno, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5878
[102] C.-K. Sha, J.-F. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10645
[103] N. Haider, K. Mereiter, R. Wanko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1445
[104] M. T. Díaz, A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *Synlett* **1998**, 157
[105] M. T. Díaz, A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4543
[106] N. Haider, J. Käferböck, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6495
[107] D. Mal, B. Senapati, P. Pahari, *Synlett* **2005**, 994
[108] P. A. Cranwell, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482
[109] P. A. Cranwell, J. E. Saxton, *Chem. & Ind.* **1962**, 45
[110] L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715
[111] A. J. Birch, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 2190
[112] R. W. Guthrie, A. Brossi, F. A. Mennona, J. G. Mullin, R. W. Kierstead *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 755
[113] P. R. Jenkins, *Thèse de Doctorat, University College of Wales, Cardiff* **1976**
[114] A. H. Jackson, P. R. Jenkins, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1698
[115] D. Rousselle, J. Gilbert, C. Viel, *Compt. Rend.* **1977**, *284C*, 377
[116] J.-Y. Lallemand, P. Lemaitre, L. Beeley, P. Lesca, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *15*, 1261
[117] J. Gilbert, D. Rousselle, C. Gansser, C. Viel, *J. Heterocycl. Chem.***1979**, *16*, 7
[118] C. Gansser, C. Viel, C. Malvy, S. Cros, *Farm. Ed. Sci.* **1980**, *35*, 887
[119] M. J. E. Hewlins, A. H. Jackson, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2906
[120] M. J. E. Hewlins, A. H. Jackson, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *Chem. Ind.* **1981**, 338
[121] G. N. Taylor, *J. Chem. Res., S* **1981**, 332
[122] C. Gansser, X. Leveque, M. Plat, C. Viel, C. Merienne, C. Malvy, S. Cros, *Farm. Ed. Sci.* **1982**, *37*, 283
[123] Y. Murakami, Y. Yokoyama, N. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2189
[124] N. S. Narasimhan, S. M. Gokhale, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 86
[125] M. Sainsbury, A. D. Smith, K. K. Vong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 2945
[126] I. Hogan, P. Jenkins, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6505
[127] T. R. Kasturi, L. Mathew, J. A. Sattigeri, *Indian J. Chem.* **1990**, *29B*, 1004
[128] R. J. Hall, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Res., M* **1990**, 2501
[129] Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1319
[130] I. Hogan, P. D. Jenkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2943
[131] R. J. Hall, P. Dharmasena, J. Marchant, A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. R. P. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon , *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1879
[132] W. K. Anderson, A. Gopalsamy, P. S. Reddy, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1955
[133] A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 133

I.2.3) Illustrations

Voici plusieurs exemples illustrant chacun de ces points (Schémas 2 à 14) :

Archer et coll.[32] (type B, synthèse indolique de Fischer) :

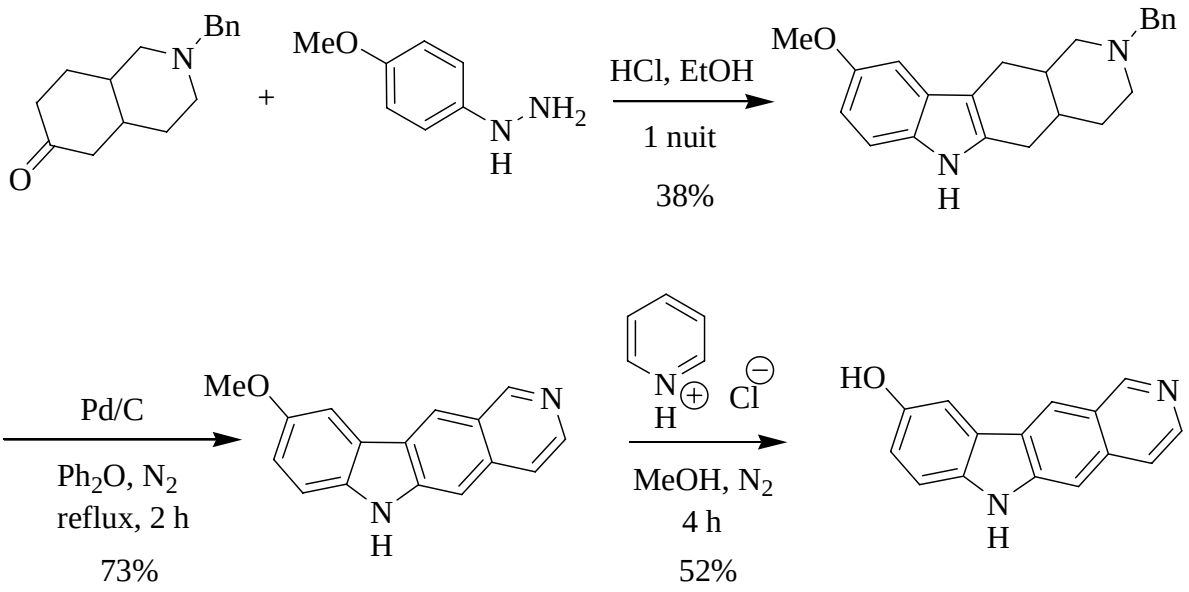


Schéma 2

---

[134] P. Dharmasena, A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon, C. M. Webb, *J. Chem. Res., S* **1997**, 398

[135] A. G. Mustafin, I. N. Khalilov, V. M. Sharafutdinov, D. I. D'yachenko, I. B. Abdrakhmanov, G. A. Tolstikov, *Russian Chem. Bull*. **1997**, *46*, 608

[136] Y. Ergün, S. Patir, G. Okay, *J. Heterocycl. Chem*. **1998**, *35*, 1445

[137] A. G. Mustafin, I. N. Khalilov, R. R. Ismagilov, Z. M. Baimetov, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, G. A. Tolstikov, *Russian Chem. Bull*. **1999**, *48*, 2121

[138] Y. Ergün, S. Patir, G. Okay, *Synth. Commun*. **2004**, *34*, 435

[139] E. Wenkert, K. G. Dave, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 94

[140] T. R. Govindachari, S. Rajappa, V. Sundarasanam, *Indian J. Chem*. **1963**, *1*, 247

[141] C. W. Mosher, O. P. Crews, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Med. Chem*. **1966**, *9*, 237

[142] M. J. Winchester, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem*. **1975**, 547

[143] J. P. Kutney, D. S. Grierson, *Heterocycles* **1975**, *3*, 171

[144] Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1479

[145] T. Naito, N. Iida, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 44

[146] Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Heterocycles* **1981**, *15*, 207

[147] Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1606

[148] J.-E. Bäckvall, N. A. Plobeck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4528

[149] R. Jasztold-Howorko, C. Landras, A. Pierré, G. Atassi, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, Y. Rolland, J.-F. Prost, E. Bisagni, *J. Med. Chem*. **1994**, *37*, 2445

[150] C. Landras, R. Jasztold-Howorko, A. Pierré, S. Léonce, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, C. Guillonneau, Y. Rolland, G. Atassi, E. Bisagni, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2169

[151] R. Besselièvre, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1873

Miller et coll.[34] (type B, cyclisation thermique de nitrène) :

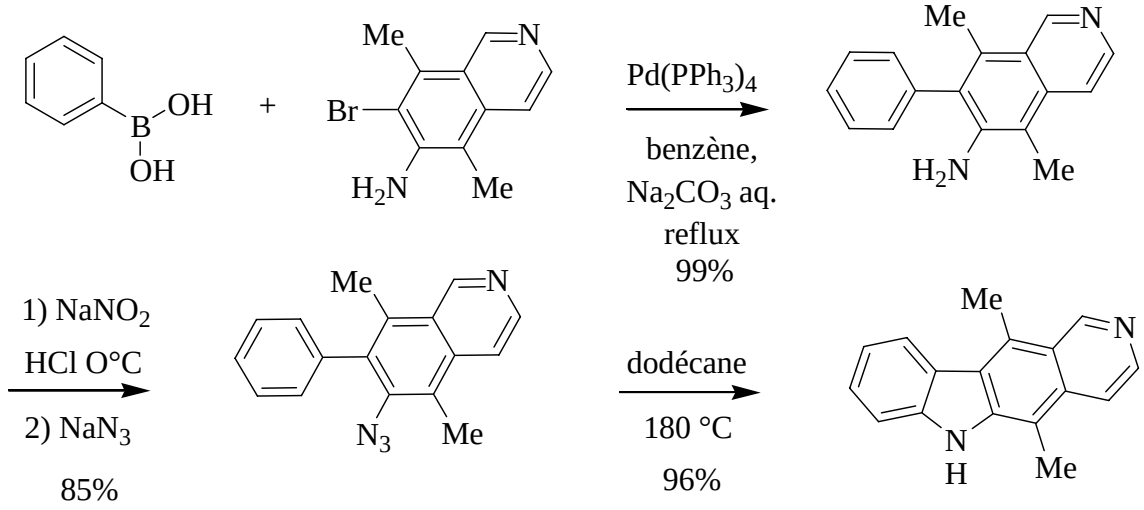


Schéma 3

Miller et coll.[35] (type B, couplage au palladium) :

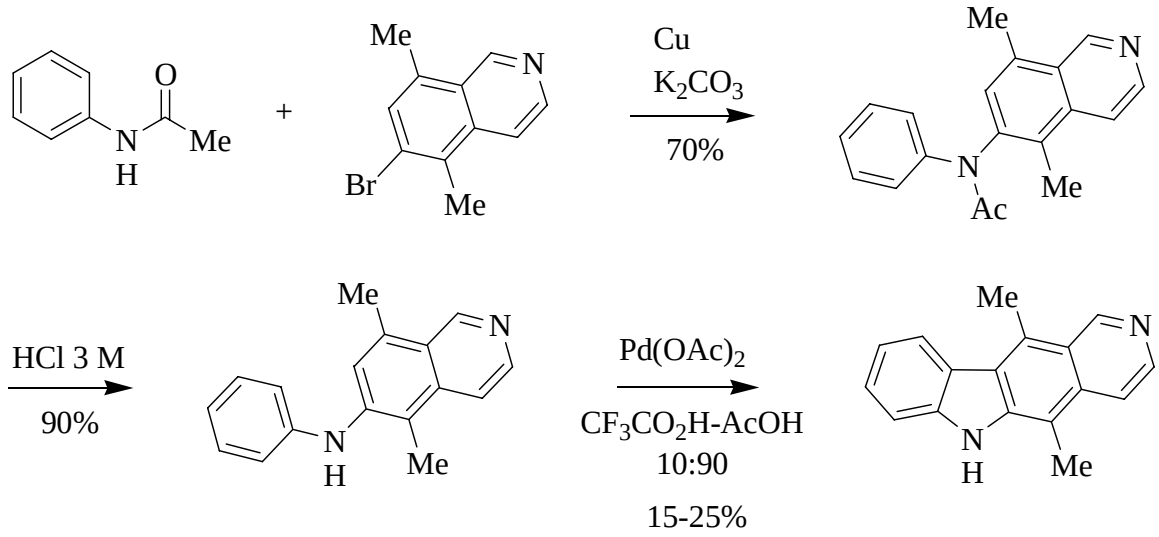


Schéma 4

[152] R. Besselièvre, H.-P. Husson, *Tetrahedron Supl. No1* **1981**, *37*, 241
[153] E. Bisagni, C. Ducrocq, J.-M. Lhoste, C. Rivalle, A. Civier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1706
[154] P. Molina, P. M. Fresneda, P. Almendros, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1223
[155] A. V. Kibal'nyi, O. I. Kharaneko, V. I. Dulenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 1310

Miller et coll.[36] (type B, cyclisation thermique de benzotriazole) :

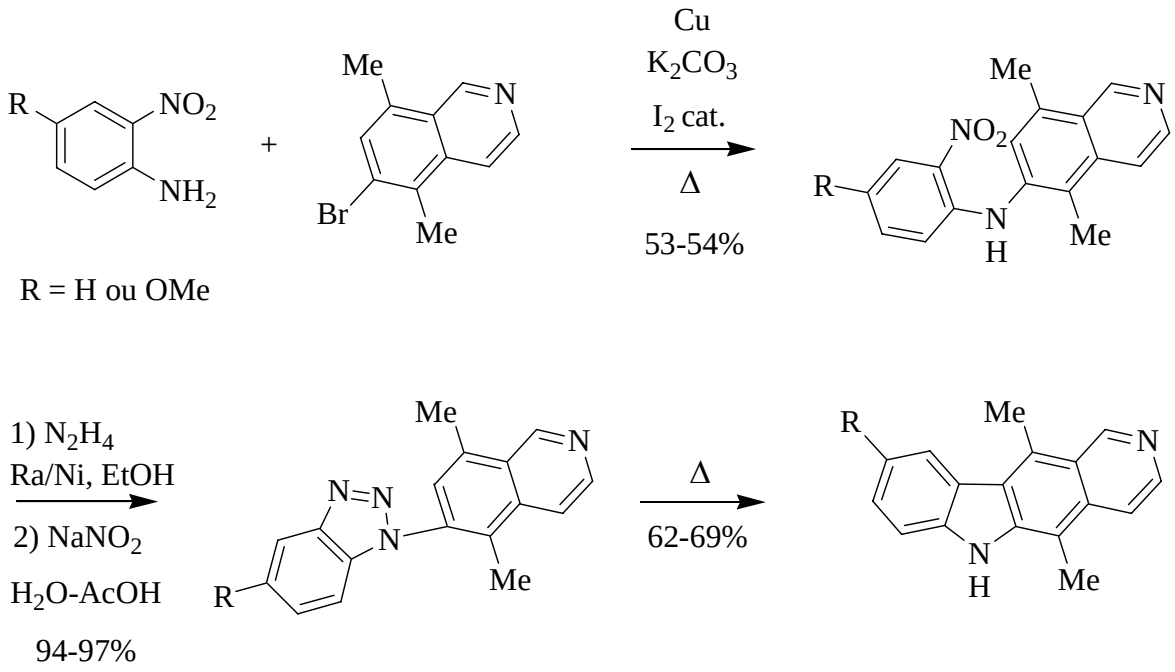


Schéma 5

Bisagni et coll.[72] (type C, réaction entre un centre électrophile et un centre nucléophile) :

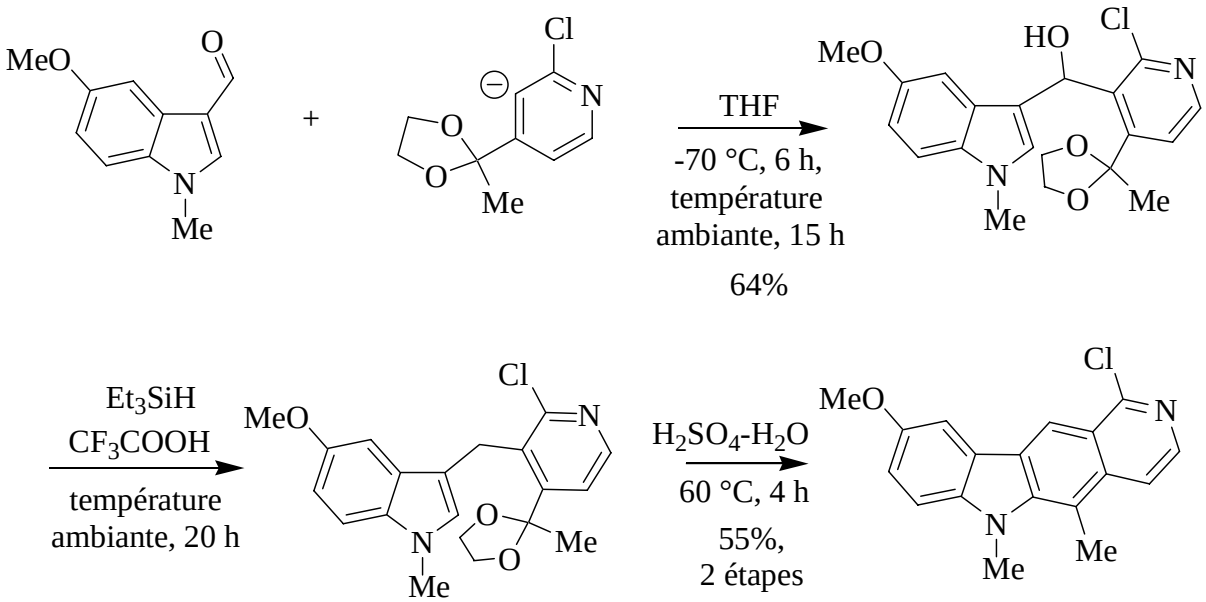


Schéma 6

Bergman et Carlsson[89] (type C, cyclisation thermique) :

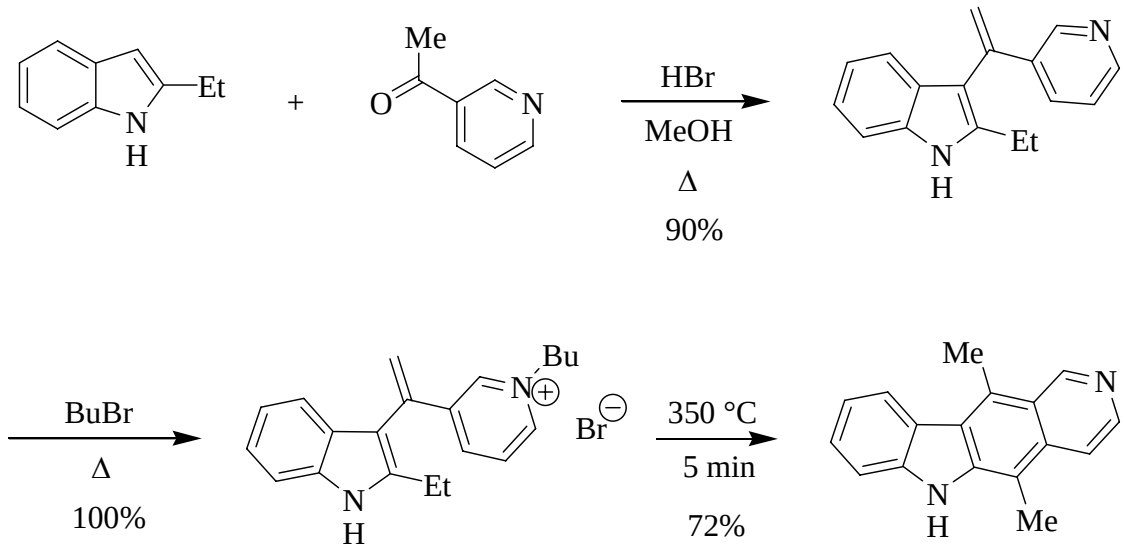


Schéma 7

Gribble et coll.[101] (type C, réaction de Diels et Alder) :

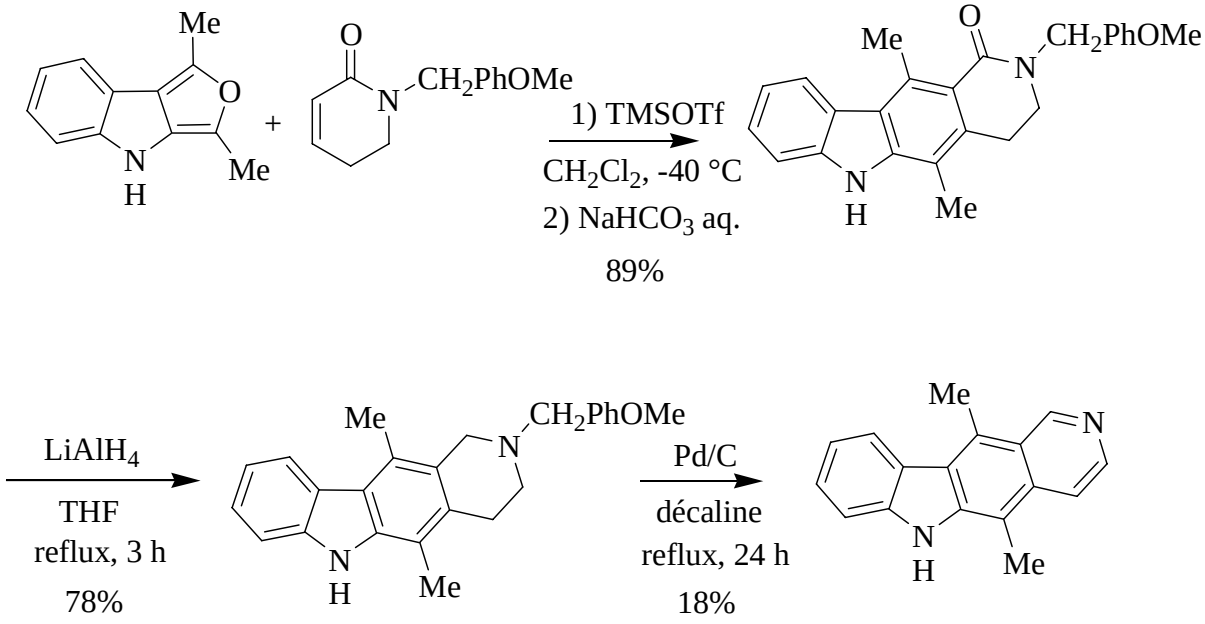


Schéma 8

Cranwell et Saxton[108, 109] (type D, réaction de Pomeranz et Fritsch) :

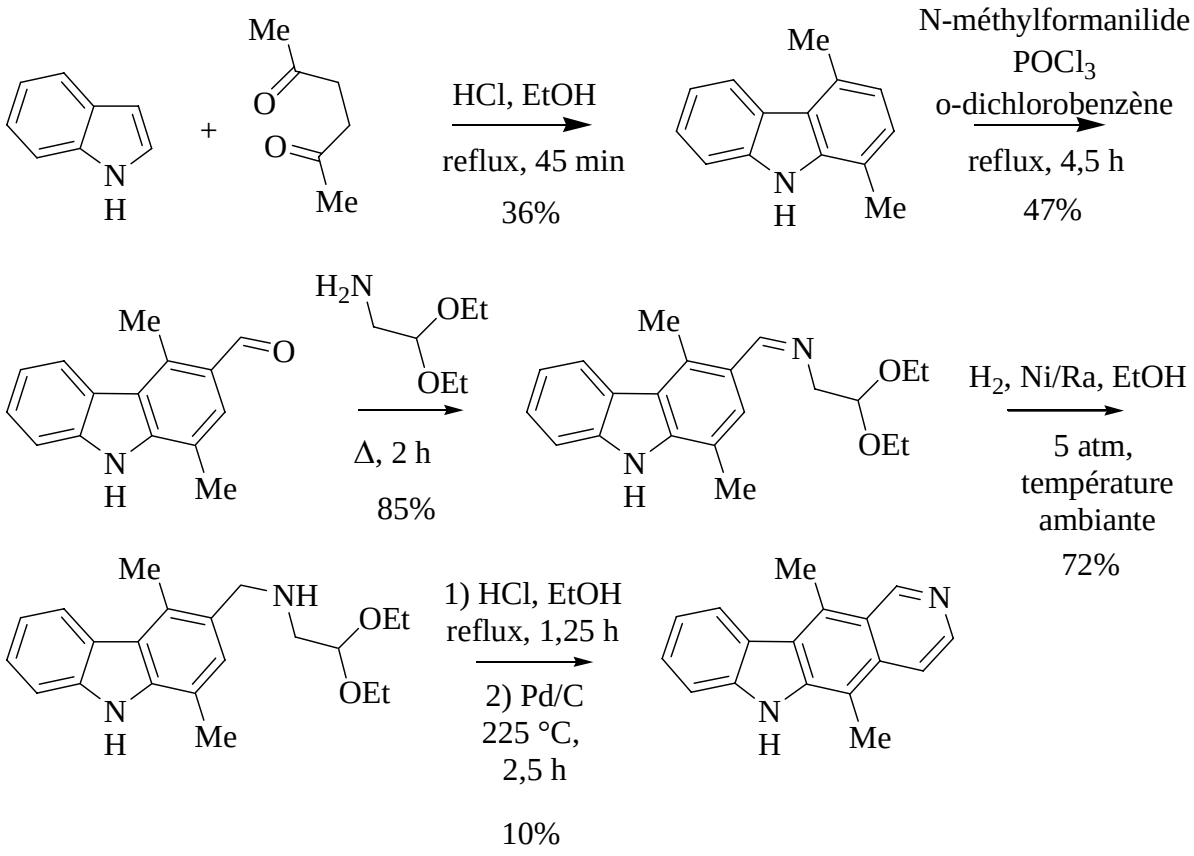


Schéma 9

Schmutz et Wittwer[16] (type D, réaction de Bischler et Napieralski) :

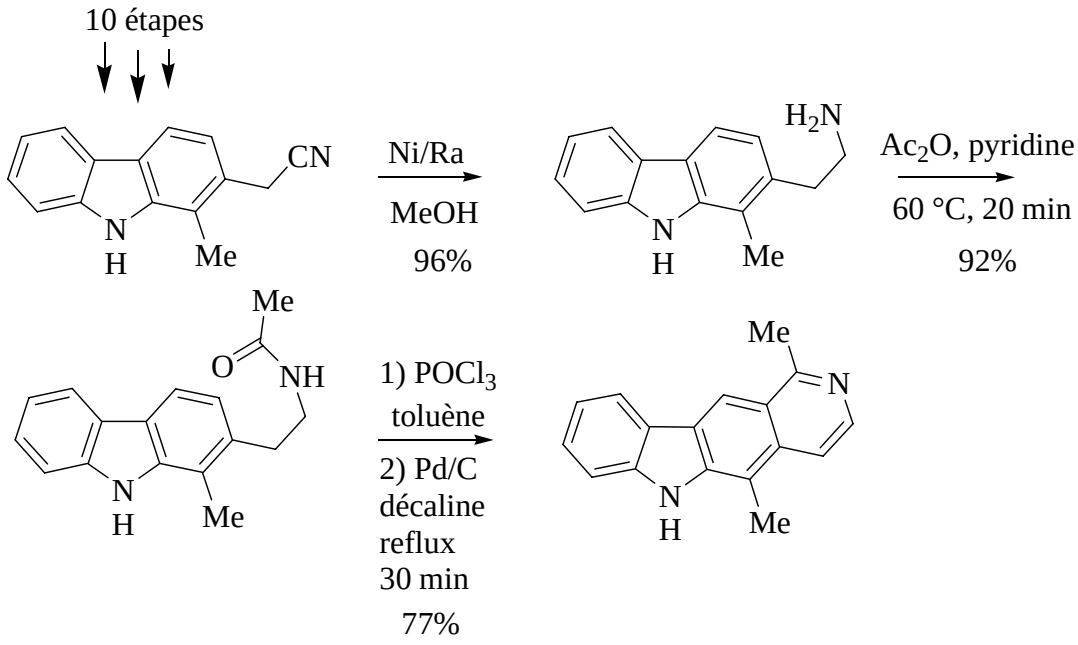


Schéma 10

Besselièvre et Husson[152] (type D, réaction de Pictet et Spengler):

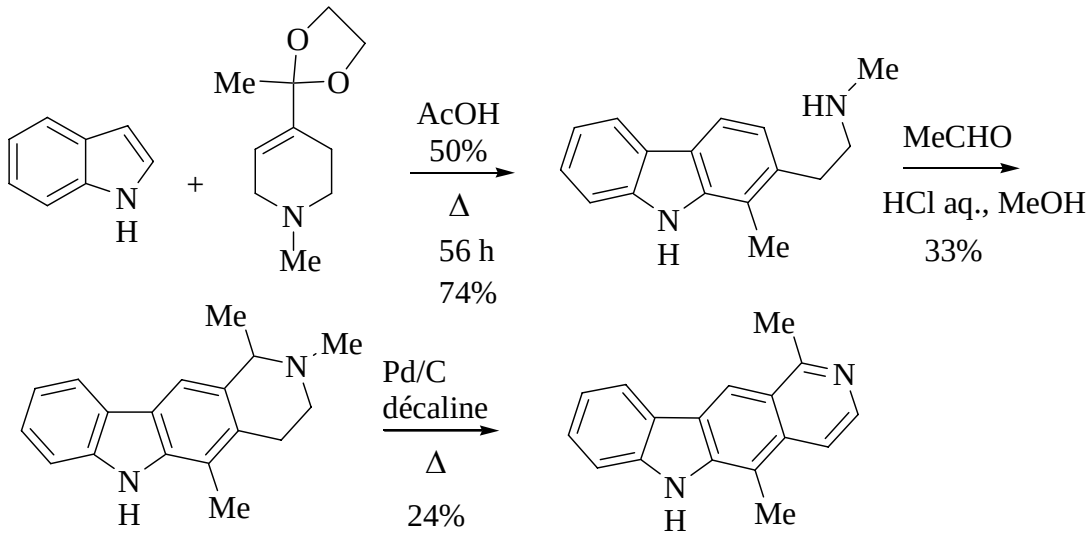


Schéma 11

Bisagni et coll.[153] (type D, méthode d'Eloy et Deryckere) :

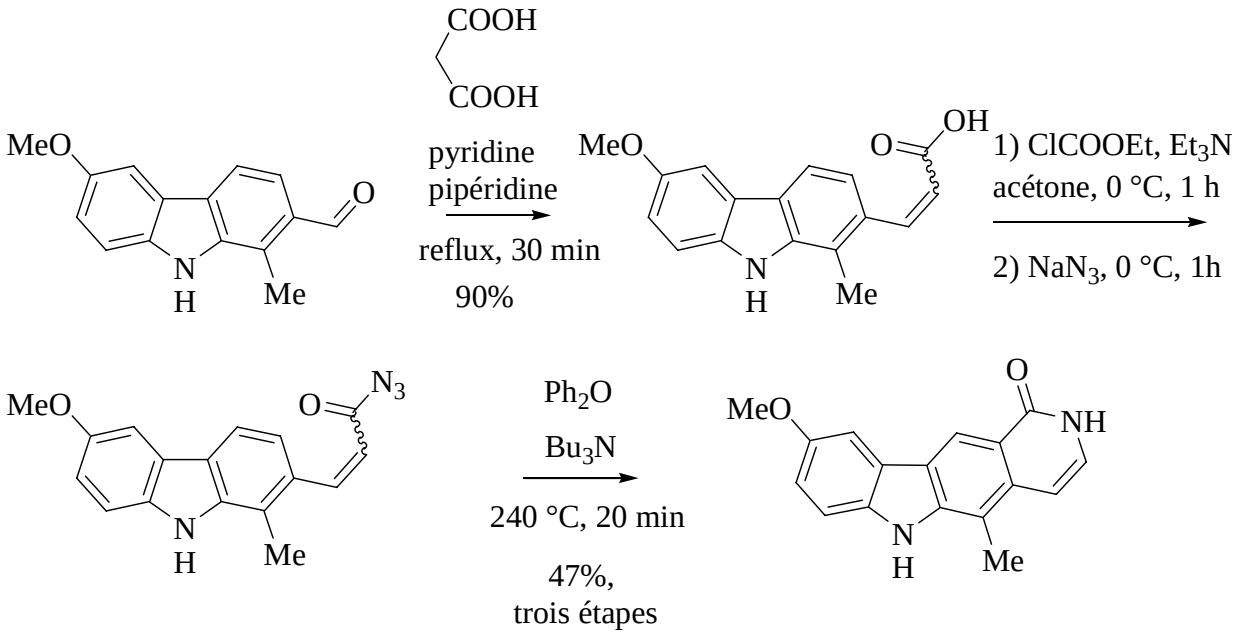


Schéma 12

Molina et coll.[154] (type D, réaction entre un dérivé iminophosphorane du carbazole et un isocyanate) :

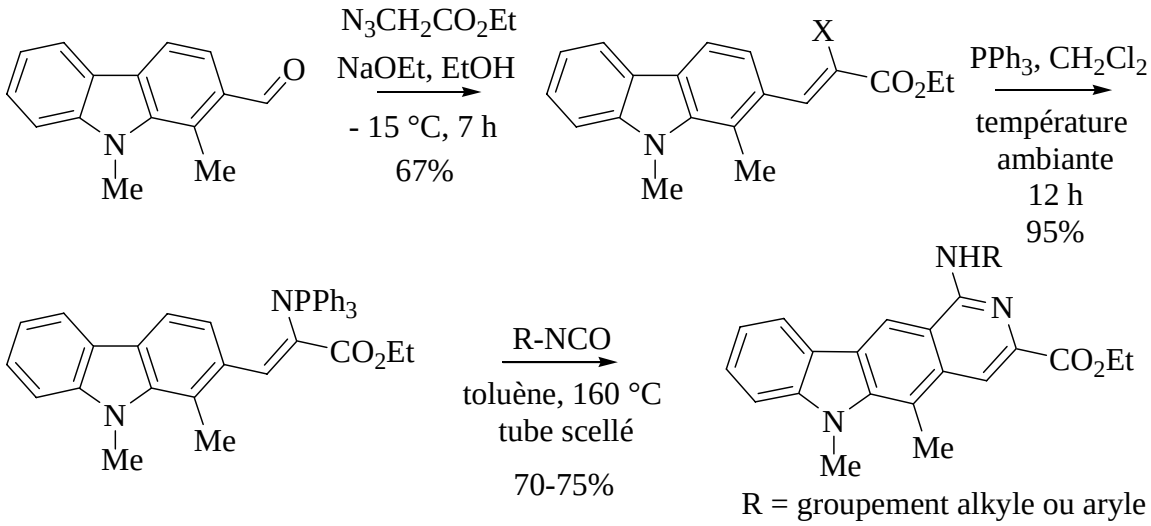


Schéma 13

Kibal'nyi et coll.[155] (via un sel de pyrilium) :

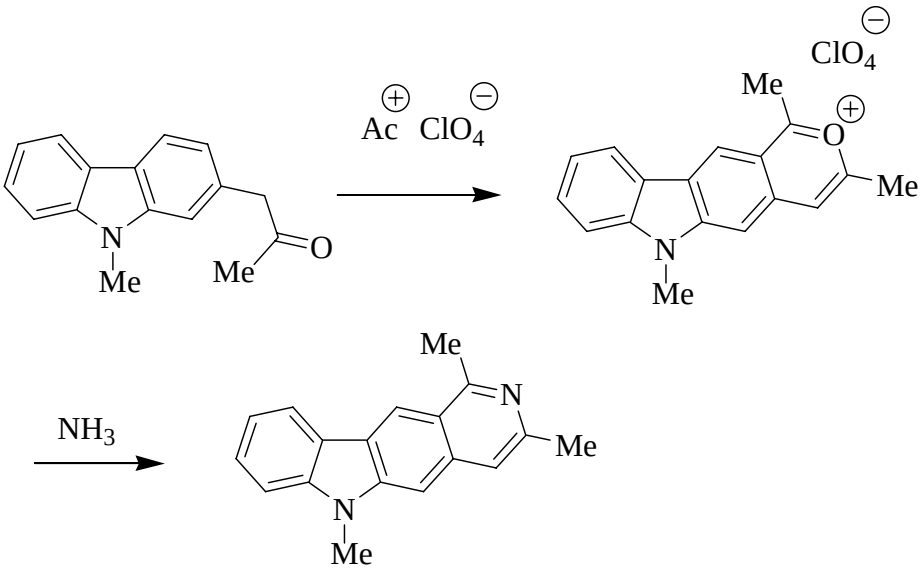


Schéma 14

De manière générale, les synthèses de types B sont les moins intéressantes des points de vue rendement, accès aux matières premières, et possibilité d'obtention de nombreux dérivés. Les suites réactionnelles de type C sont les plus variées et sont efficaces (particulièrement la synthèse de Bergman et Carlsson du Schéma 7). Dans la synthèse de type D, une fois la synthèse du dérivé carbazolique adéquat achevée, la construction du cycle pyridinique se fait généralement facilement et rapidement.

I.2.4) Autres analogues

A côté des composés conservant le squelette 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole, des analogues divers et variés ont été élaborés dans le but d'en étudier les propriétés biologiques :

- isomères où l'azote pyridinique change de position
- isomères angulaires
- analogues hétérocycliques divers
- composés comportant un cycle en moins ou un cycle supplémentaire

Ces deux derniers points seront développés plus précisément dans les paragraphes suivants car ils sont à l'origine de notre projet.

I.3. Dérivés synthétiques, améliorations d'activités et études du mode d'action

I.3.1) Modes d'action des ellipticines

Parmi les modes d'actions des molécules anticancéreuses en général, le paclitaxel, la vinblastine et la vincristine (Figure 1 page 2) font partie de la classe des poisons du fuseau qui agissent pendant la mitose sur la tubuline, tandis que la camptothécine appartient aux inhibiteurs de l'enzyme topoisomérase I qui agissent pendant la phase S du cycle cellulaire. Ces composés ont un mode d'action unique, ce qui n'est pas le cas pour les composés de la famille de l'ellipticine, pour lesquels diverses propriétés ont été mises en évidence au fil du temps :

- 1971 : intercalation entre les paires de bases de l'ADN[156]
- 1981 et 1983 : bioactivation et formation d'espèces réactives alkylantes[157, 158]
- 1982 : inhibition de la topoisomérase II[159]
- 2005 : inhibition de tyrosines kinases (c-Kit)[160]

Ainsi, la manière dont un dérivé d'ellipticine précis agit pour donner son effet antitumoral n'est pas connue avec précision, et les recherches sont importantes sur ce sujet.
A noter que le métabolite principal,[161, 162] la 9-hydroxyellipticine **15** (Figure 5) est plus actif que l'ellipticine elle-même[163] et que l'acétate de son dérivé quaternisé par un groupement méthyle sur la position 1 (céliptium **16**, Figure 5) a été utilisé jadis comme médicament anticancéreux.

I.3.2) Modifications ayant guidés notre projet

Après la vue d'ensemble sur les synthèses d'ellipticines, voyons à présent ce qui a initié notre projet. Il s'agit plus particulièrement des recherches du groupe de Bisagni qui a travaillé intensément sur le sujet de 1975 à 1999.
Depuis le céliptium (acétate de 2-méthyl-9-hydroxyellipticinium) **16** développé par Le Pecq et coll.,[164, 165] utilisé comme médicament en France dans les années 1980,[166, 167] plusieurs autres molécules (**18** à **20** Figure 5) synthétisées par l'équipe de Bisagni ont révélé d'importantes

[156] B. Festy, J. Poisson, C. Paoletti, *FEBS Letters* **1971**, *17*, 321
[157] C. Auclair, C. Paoletti, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 289
[158] J. Bernardou, G. Meunier, C. Paoletti, B. Meunier, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 574
[159] L. A. Zwelling, S. Michaels, D. Kerrigan, Y. Pommier, K. W. Kohn, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 3261
[160] J. Vendôme, S. Létard, F. Martin, F. Svinarchuk, P. Dubreuil, C. Auclair, M. Le Bret, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6194
[161] V. Rheinhold, L. Bittman, R. Bruni, K. Thrun, D. Silveria, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1975**, *16*, 135
[162] P. Lesca, P. Lecointe, C. Paoletti, D. Mansuy, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **1976**, *282*, 1457
[163] J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat-Xuong, C. Paoletti, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D*. **1973**, *277*, 2289
[164] J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. D. Xuong, C. Paoletti, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **1975**, *281*, 1365
[165] P. Juret, A. Tanguy, A. Girard, J. Y. Le Talaer, J. S. Abbatucci, N. D. Xuong, J. B. Le Pecq, C. Paoletti, *Eur. J. Cancer* **1978**, *14*, 205
[166] P. Juret, J. F. Heron, J. E. Couette, T. Delozier, J. Y. Le Taaler, *Cancer Treat. Rep.* **1982**, *66*, 1909
[167] J. Rouesse, T. Le Chevallier, P. Caillé, J. Mondésir, H. Saucho-Garnier, F. May-Levin, M. Spielmann, R. De Jager, J.-L. Amiel, *Cancer Treat. Rep.* **1985**, *69*, 707

propriétés antitumorales sur les modèles animaux, puis ont fait l'objet d'essais cliniques. Toutefois, pour des raisons différentes suivant les cas, aucun d'entre eux n'est devenu un médicament d'usage courant.

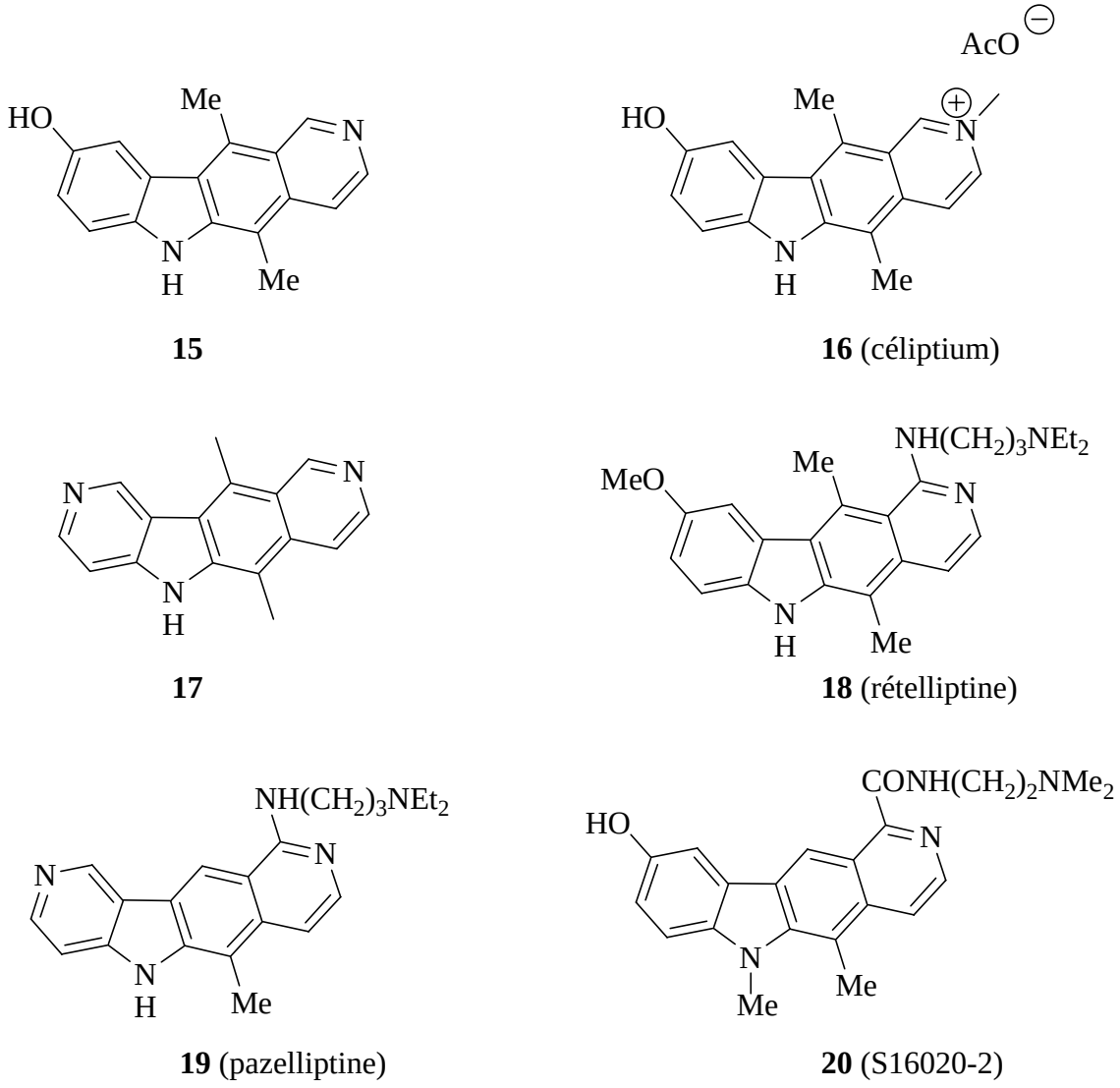


Figure 5

- La première modification structurale du groupe de Bisagni a été de remplacer l'atome de carbone numéro 9 par un atome d'azote pour obtenir la 9-azaellipticine **17**.[168] Ce faisant, on s'attendait à une meilleure affinité du dérivé pour l'ADN avec éventuellement une attraction électrostatique avec les groupes phosphates supposés intervenir dans une liaison hydrogène

[168] C. Rivalle, C. Ducrocq, E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 138

avec le groupement hydroxyle de la 9-hydroxyellipticine[169]. Une activité au moins égale à l'ellipticine et au céliptium a été observée.[170]

- L'abandon du céliptium, consécutif aux difficultés de manipulation, à sa faible solubilité et à sa toxicité, n'est sans doute pas étranger au fait que son oxydation en quinone-imine est particulièrement favorable,[157,158] générant ainsi une entité très réactive capable d'additionner tous les composés nucléophiles présents au voisinage de l'endroit où il est généré.

- Les exemples de la quinacrine et de la chloroquine, deux antipaludéens connus pour agir par intercalation dans l'ADN, ont amené Bisagni et son groupe à ajouter à leurs composés une chaîne latérale diaminée. Les synthèses des molécules **18**, **19**, puis plus tard **20** ont été achevées (Figure 5), et l'ajout de cette chaîne latérale en position s'est avéré très intéressant puisqu'il a permis d'obtenir des composés encore plus actifs que leurs équivalents ne possédant pas la chaîne.

- En ce qui concerne la rételliptine **18**, les études sur les souris avaient révélé des activités exceptionnellement élevées, qui n'ont pas été retrouvées chez l'homme.[171] Toutefois, le composé actif in vivo était sans doute son métabolite déméthylé en position 9 effectivement retrouvé chez la souris après administration de **18**. Et, fait remarquable, ce même métabolite n'a pas été mis en évidence lors des essais cliniques chez l'homme. D'ailleurs, ce dérivé avait été synthétisé et il avait démontré des activités cytotoxiques et antitumorales importantes. Cependant, pour des raisons conjoncturelles liées à l'abandon, au cours de la décennie 80, des recherches sur les antitumoraux par la société SANOFI, et peut-être également du fait des inconvénients rencontrés par la même société avec le céliptium (qui est 6-NH et 9-OH), son étude clinique n'a pas été continuée alors que la rételliptine avait été très bien supportée par les malades, même à des doses nettement plus importantes que celles initialement prévues.[171]

- Le composé **19** (pazelliptine) décrit par ailleurs comme inhibiteur de la topoisomérase II,[172, 173] a conduit à des premiers résultats cliniques encourageants lorsqu'il était administré aux malades sous la forme de son maléate. Toutefois, ces mêmes résultats cliniques n'ont pas été retrouvés avec le chlorhydrate de la même base.

---

[169] J. B. Le Pecq, N. D. Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 5078

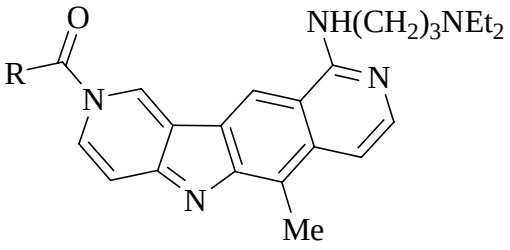
[170] J. C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle, E. Bisagni, *C. R. Hebd. Acad. Sci., Ser D* **1977**, *285*, 945

[171] J. Kattan, M. Durand, J. P. Droz, M. Mahjoubi, J. P. Marino, M. Azab, *Am. J. Clin. Oncol.* **1994**, *17*, 242

[172] M. J. Vilarem, J.-F. Riou, E. Multon, M.-P. Gras, C.-J. Larsen, *Biochem. Pharmacol*. **1986**, *35*, 2087

[173] V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1404

Cela permet de supposer que l'acide maléique ayant servi à la salification pourrait avoir donné lieu à une « amidification » partielle ou totale de la pazelliptine, en donnant un composé de type **21** (Figure 6), difficile à distinguer du véritable maléate correspondant.
Cela pourrait rendre compte de la distorsion des résultats cliniques enregistrés suivant qu'il s'agit du « trimaléate » ou du trichlorhydrate de **19**. De plus, il a été découvert que sur les cellules en culture traitées par **19** puis par une faible dose de rayons X, les effets enregistrés sont supra-additifs,[174] ce qui pourrait être très utile dans certains traitements par radiothérapie.
- Le composé **20** (S16020-2)[175, 176] lui-même très actif sur une large palette de modèles animaux[149] avait été conçu en fonction de ces données. Ce composé possède des activités (IC_{50}) de l'ordre du nanomolaire sur certaines lignées de tumeurs. Malheureusement, des réactions cutanées et des douleurs locales intenses totalement inattendues et imprévisibles ont été constatées chez les quelques malades en ayant reçu. Ces inconvénients majeurs ont conduit à l'abandon des essais cliniques phase I.



21

Figure 6

Malgré son intérêt potentiel révélé, la série d'ellipticines apparemment prometteuse du groupe de Bisagni n'a pas encore donné lieu à de réelles applications au bénéfice des malades.

[174] J. Balosso, N. Giocanti, V. Favaudon, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 3204
[175] A. Pierre, G. Atassi, M. Devissaguet, E. Bisagni, *Drugs of the future* **1997**, *22*, 51
[176] C. Guillonneau, A. Pierre, Y. Charton, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, A. Michel, E. Bisagni, G. Atassi, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2191

En 1986, Bisagni et Chi Hung émettent une hypothèse de bioactivation des ellipticines[177] (Schéma 15) :

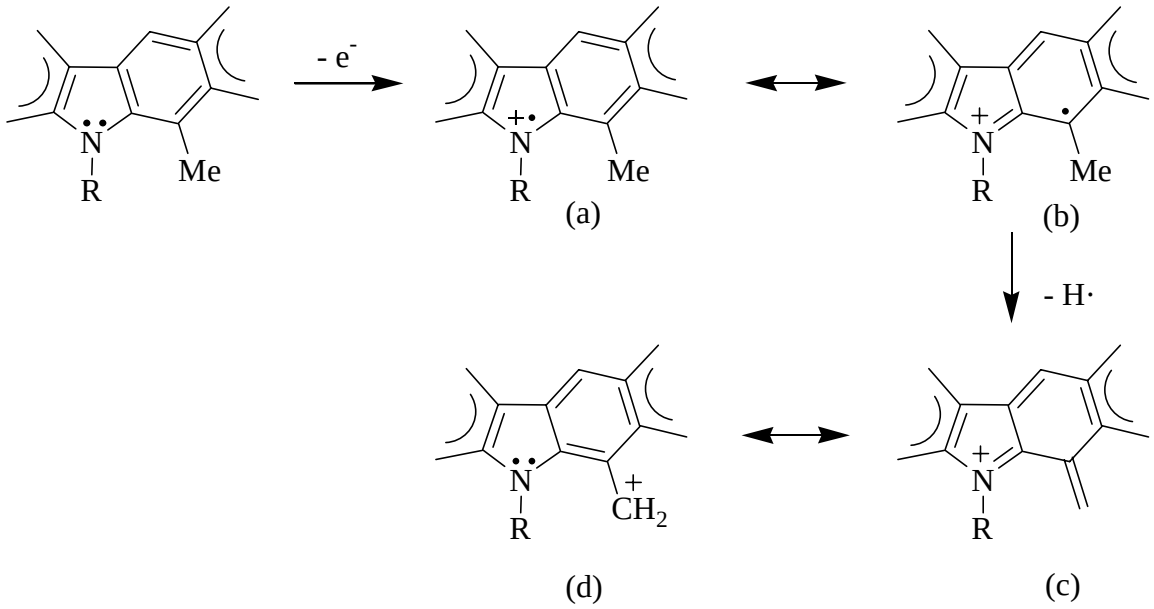
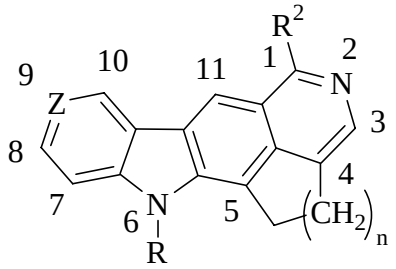


Schéma 15

Après avoir supposé une oxydation à un électron au niveau de l'azote pyrrolique, puis une perte d'hydrogène radicalaire, l'intermédiaire (c) et sa forme limite (d) pourraient être des espèces réactives et être une explication de la cytotoxicité des ellipticines de manière générale.

Ce groupement méthyle est en effet essentiel dans l'activité des ellipticines.

D'autre part, à notre connaissance aucune modulation autour des substituants des positions 4 et 5 à la fois n'a été effectuée en série ellipticine, en particulier aucune modification concernant un cycle saturé entre les positions 4 et 5 (Figure 7) n'a jamais été accomplie.



Z = N, C-H, C-OH ou C-OMe
R = H, Me, ou groupe protecteur
R^2 = Cl, ou chaîne polyaminée
n = 1 ou 2

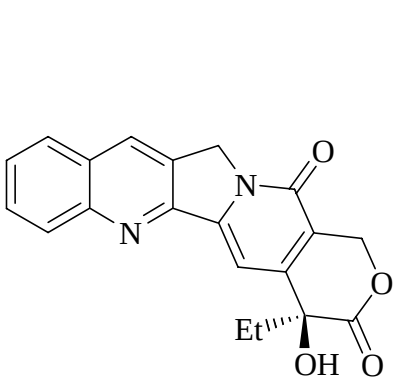
22

Figure 7

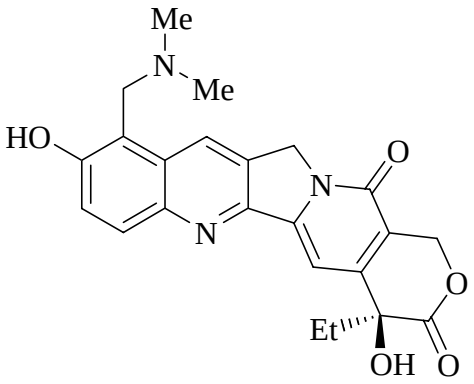
[177] E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2311

Cela est susceptible d'augmenter l'affinité de ces molécules pour l'ADN et peut-être leur effet inhibiteur de topoisomérase.

En se référant à ce qui a été réalisé concernant par exemple la camptothécine, où les applications concrètes ont émergé bien longtemps après la découverte de ses propriétés et après la synthèse de dérivés inédits et moins toxiques ou plus actifs (un exemple est présenté à la Figure 8 avec le topotécan), et incités par les recherches de Bisagni, nous nous proposons de réaliser de nouvelles études sur la famille des ellipticines, en y apportant des modifications structurales originales, théoriquement positives puisque tenant compte de nombreuses observations et connaissances accumulées.



camptothécine



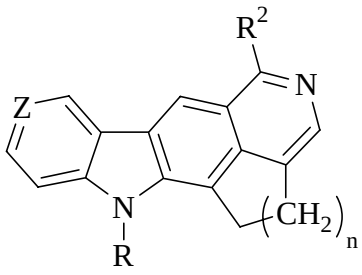
topotécan

Figure 8

CHAPITRE II : CIBLES ET STRATEGIES ENVISAGEES

II.1. Structures choisies

Les structures que nous avons donc décidés d'obtenir, de formule générale **22** sont exposées à la Figure 9.

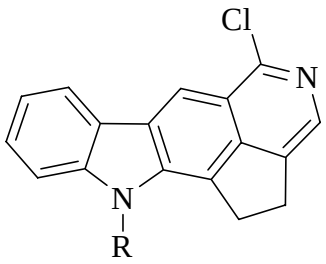


22

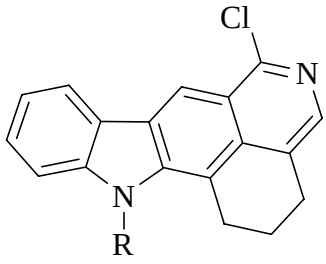
Z = N, C-H, C-OH ou C-OMe
R = H, Me, ou groupe protecteur
R^2 = Cl, ou chaîne polyaminée
n = 1 ou 2

Figure 9

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux molécules les plus simples, c'est-à-dire les moins substituées (**23** et **24** Figure 10) possédant respectivement un cycle E insaturé à 5 et à 6 chaînons, afin de mettre au point une méthode générale de synthèse. Le remplacement de l'atome de chlore par une chaîne polyaminée est décrit dans la littérature.[178]



23



24

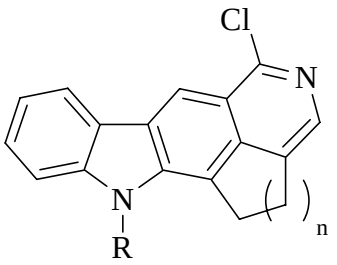
Figure 10

[178] C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle, J.-M. Lhoste, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 142

II.2. Stratégie

II.2.1) Schéma général de rétrosynthèse

Nous représentons les molécules **23** et **24** par la formule générale **25** (Figure 11) où n varie de 1 à 2 respectivement.



25

Figure 11

Sur le schéma 16 suivant, nous représentons les différentes voies de synthèses de type B, C ou D, que nous jugeons les plus simples et envisageables pour l'obtention des molécules de formule **25**.

En premier lieu, on trouve les synthèses B1, B2 et B3, où le cycle indolique serait construit. Dans les trois synthèses suivantes (C1 à C3) une partie indole et une partie pyridine annelée seraient assemblées pour former le produit désiré. Enfin, les synthèses de type D supposent la synthèse du cycle isoquinoléine en dernier. En résumé, on retrouve les trois types de synthèses d'ellipticines présentées précédemment.

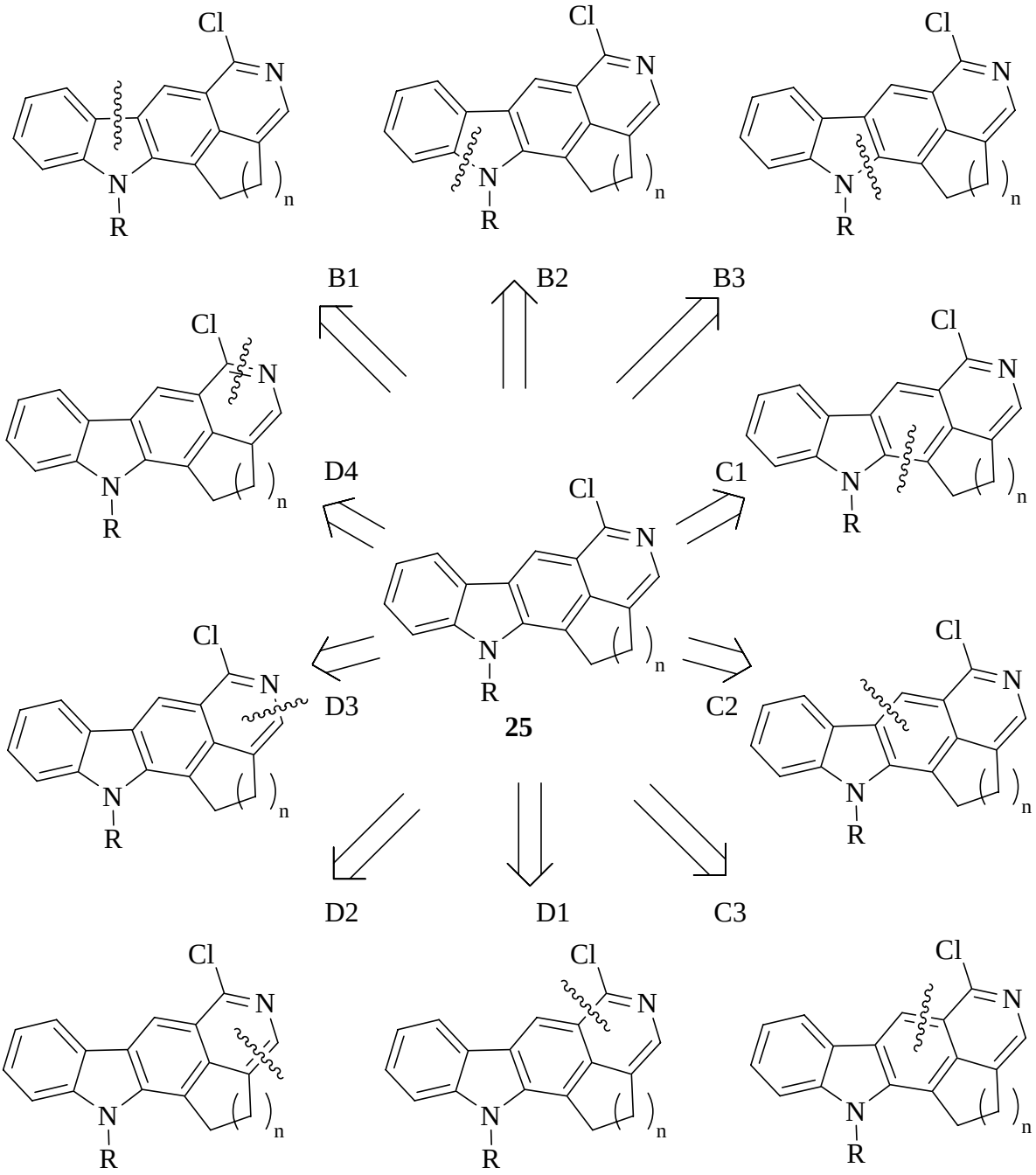


Schéma 16

II.2.2) Voies de synthèse choisies

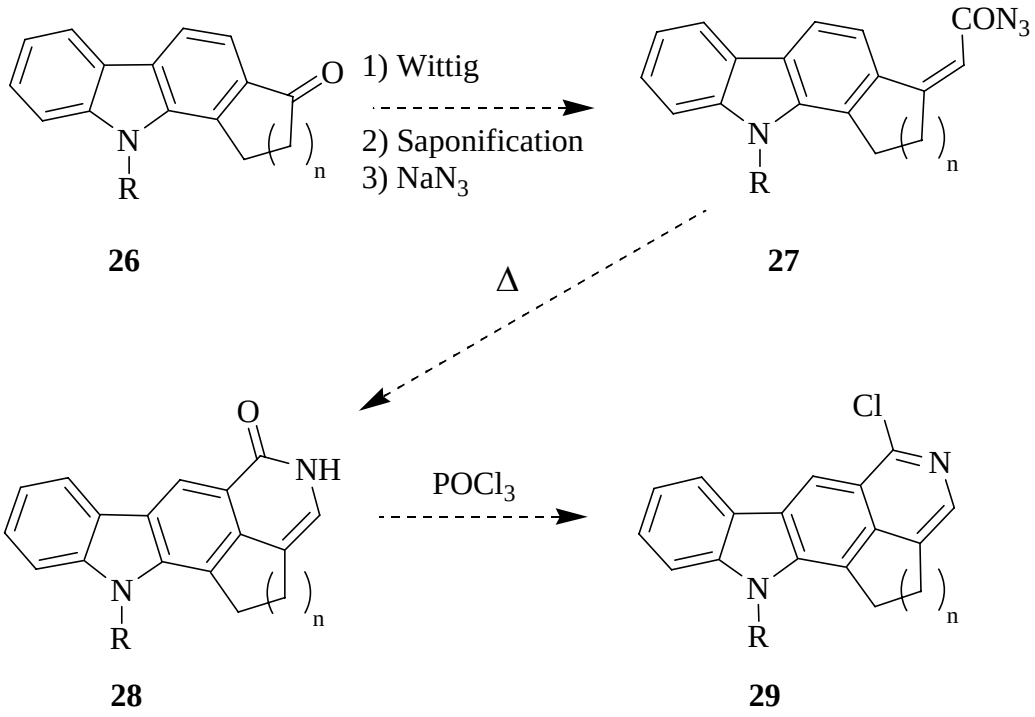
Parmi toutes ces possibilités, nous avons choisi les chemins C1 et D1, impliquant des intermédiaires de structures simples, non décrits dans la littérature, qui seront détaillés dans les paragraphes suivants. Une fois ces intermédiaires préparés et une méthode générale de

synthèse mise au point, nous nous attacherons à synthétiser le maximum d'analogues **25** puis de produits finaux contenant une chaîne polyaminée en position 1 à la place de l'atome de chlore.

La voie B1 a été envisagée mais non mise en œuvre suite à quelques observations (voir paragraphes III.4.3).

II.2.3) Voie D1

La première voie de synthèse choisie, ayant été le point de départ du projet, consiste en l'obtention du nouveau carbazole de formule générale **26** (Schéma 17), la synthèse du motif isoquinoléin-1-one par la méthode d'Eloy et Derycker [179] (utilisée dans la synthèse d'ellipticines par Bisagni et coll. pour la première fois en 1979[153]) et la transformation de **28** en **29** par l'oxychlorure de phosphore.



26 **27** **28** **29**

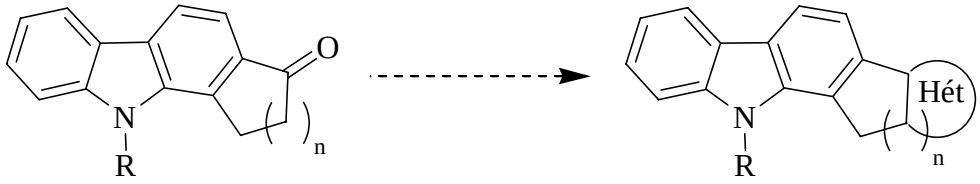
Schéma 17

La synthèse de **26**, que nous désignerons par dérivé carbazolique clé, est donc la préoccupation de la première partie du travail.

En outre, ces intermédiaires carbazoliques **26** permettraient l'accès à de nouveaux hétérocycles variés contenant le motif carbazole de formule générale **30** (Schéma 18). La

[179] F. Eloy, A Deryckere, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1755

partie Hét pourrait être un indole (via la synthèse indolique de Fischer), un thiophène (réaction de Gewald par exemple), un furane, un sélénophène, un thiazole, un sélénazole, un thiadiazole, un sélénadiazole, un pyrrazole, une pyridine, de manière semblable aux travaux de Joseph[180] réalisés au laboratoire à partir de la 1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-carbazol-1-one.

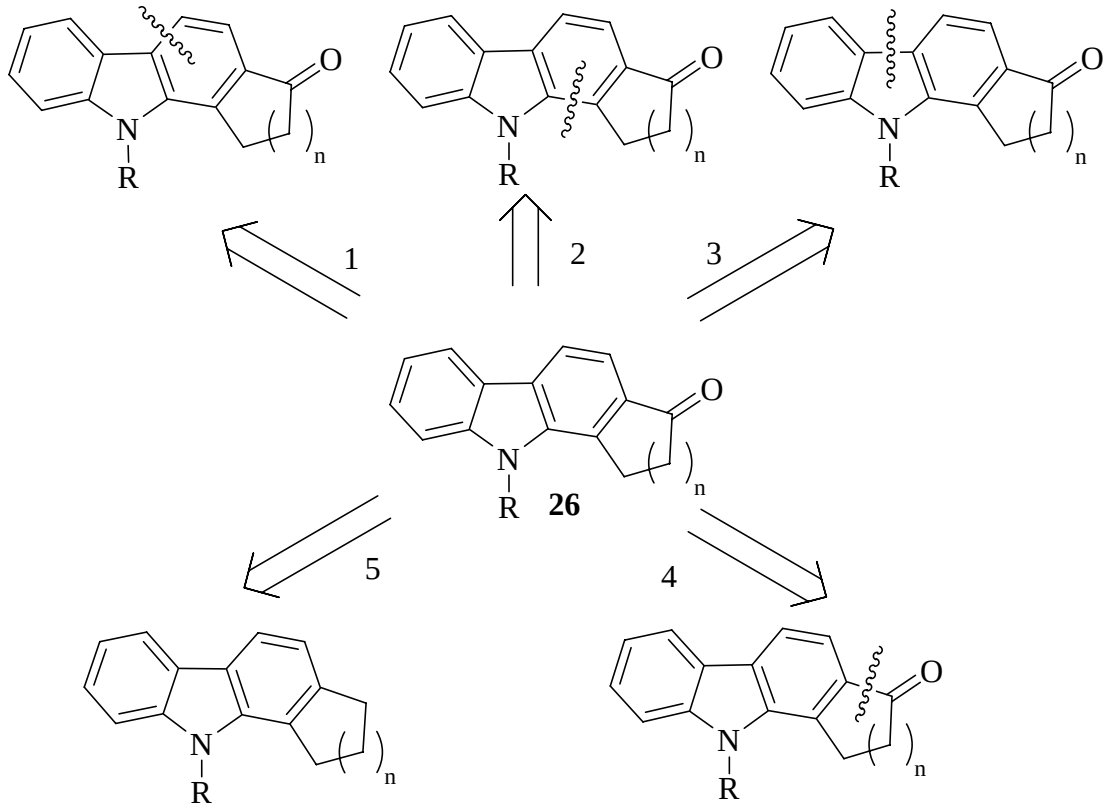


26 **30**

Schéma 18

II.2.4) Rétrosynthèse de l'intermédiaire carbazolique clé

Nous avons utilisé différentes stratégies qui seront détaillées dans le chapitre suivant, et dont notre analyse rétrosynthétique est présentée sur le Schéma 19.



26

Schéma 19

[180] D. Joseph, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **1995** ; D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, *J. Chem. Res., M* **1995**, 2001

Comme on peut le voir sur le schéma précédent, nous avons expérimenté 5 voies principales pour l'obtention des dérivés carbazoliques **26** : substitution électrophile aromatique sur les positions 3, ou 2 de l'indole (déconnexions 1 et 2), couplage au palladium pour la formation du cycle pyrrolique (déconnexion 3), substitution électrophile aromatique sur la position 2 du carbazole (déconnexion 4), oxydation en position benzylique (voie 5).

II.2.5) Voie C1

Dans notre deuxième voie synthétique (C1) (Schéma 20), inspirée de travaux de Bisagni et coll.[72] (voir Schéma 6 page 13), interviennent également des intermédiaires non-décrits à notre connaissance, les pyridines annelées de formule générale **31**, que nous appellerons intermédiaires pyridiniques clés. La partie 3-formylindole N-protégé **33** est accessible facilement d'après la littérature.[72]

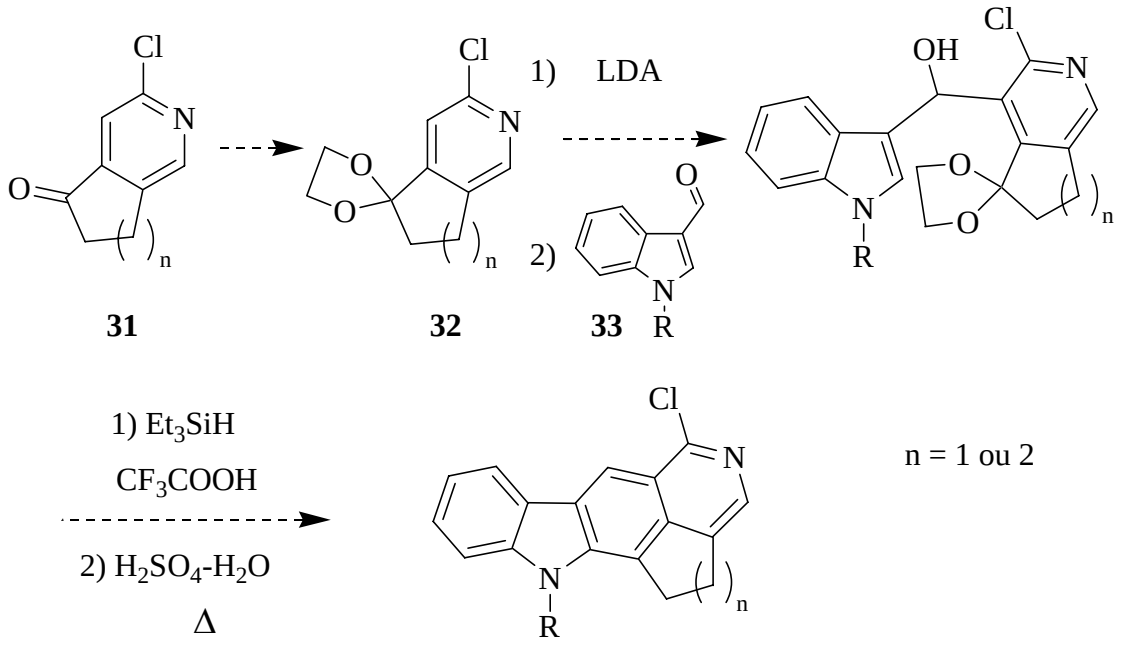


Schéma 20

II.2.6) Rétrosynthèse de l'intermédiaire pyridinique clé

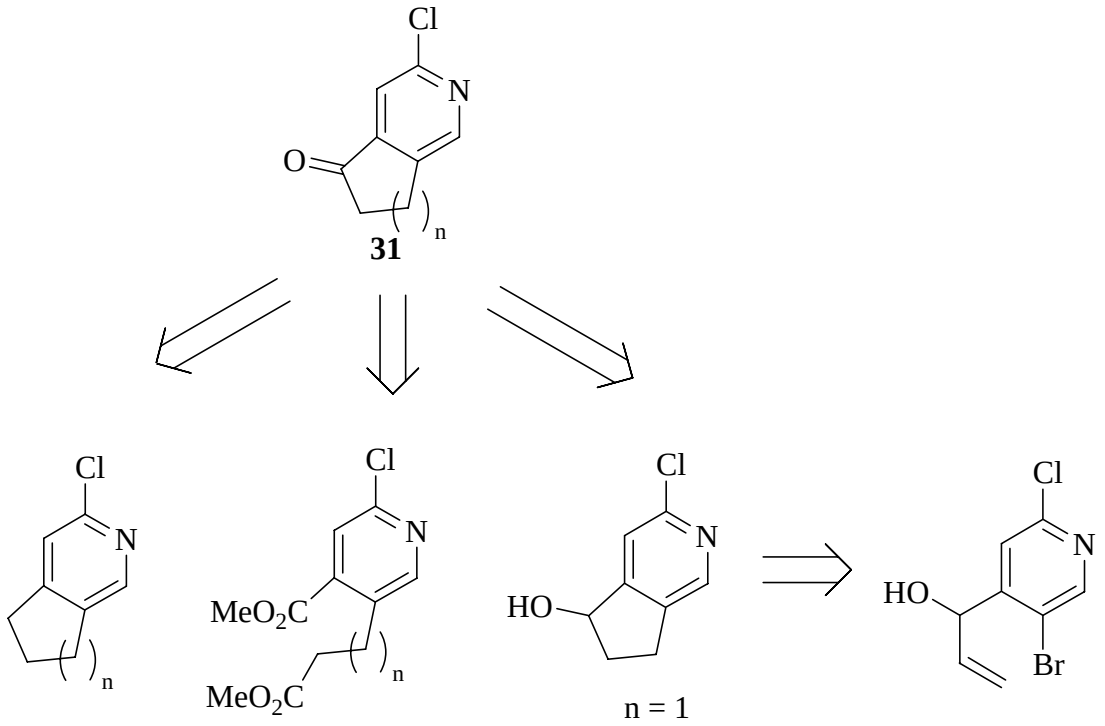


Schéma 21

L'obtention de la cétone **31** a d'abord été envisagée par oxydation, puis par réaction de Dieckmann, enfin via l'alcool correspondant, lui-même obtenu par réaction de cyclisation intramoléculaire.

Dans les différentes parties, nous avons cherché à trouver une méthode générale de synthèse, en commençant tantôt avec n = 1 tantôt avec n = 2, suivant la facilité d'accès des produits.

D'autre part, la synthèse de ces intermédiaires pyridiniques **31** permettrait tout comme les intermédiaires carbazoliques clés l'accès à de nombreux dérivés hétérocycliques fonctionnalisables grâce à l'atome de chlore (Schéma 22) :

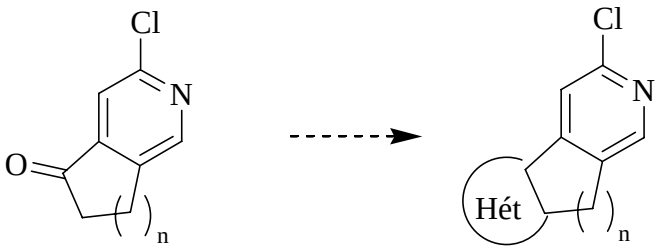
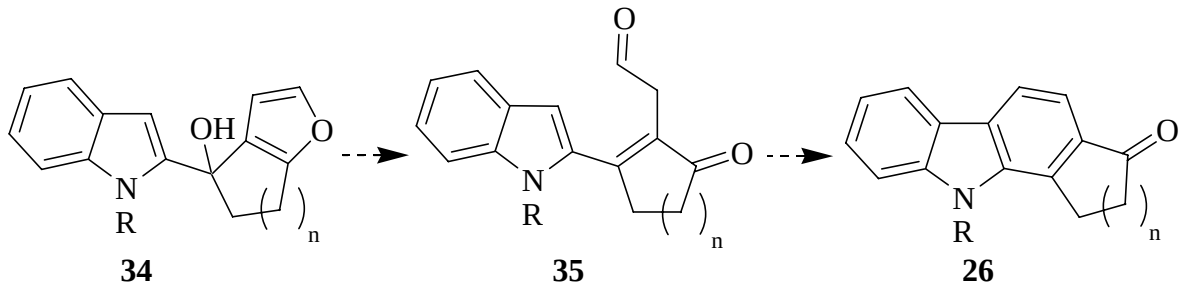


Schéma 22

CHAPITRE III : INTERMEDIAIRE CARBAZOLIQUE CLE

III.1. Essai d'utilisation des propriétés d'ouverture des furanes en milieu acide

Le point de départ du projet est la volonté d'utiliser le potentiel synthétique des dérivés furaniques pour la construction des dérivés carbazoliques **26** (Schéma 23) :



34 **35** **26**

Schéma 23

III.1.1) Emploi de l'hétérocycle furane en synthèse

L'utilité du noyau furanique en synthèse est certaine : les réactions de Diels-Alder (intermoléculaires et intramoléculaires) fournissent des cycles insaturés et saturés à 6 chaînons, les oxydations donnent accès à des lactones ou des dérivés d'acide maléique, et les réactions d'ouverture en milieu acide donnent des systèmes 1,4-dicarbonylés[181, 182] (Schéma 24) :

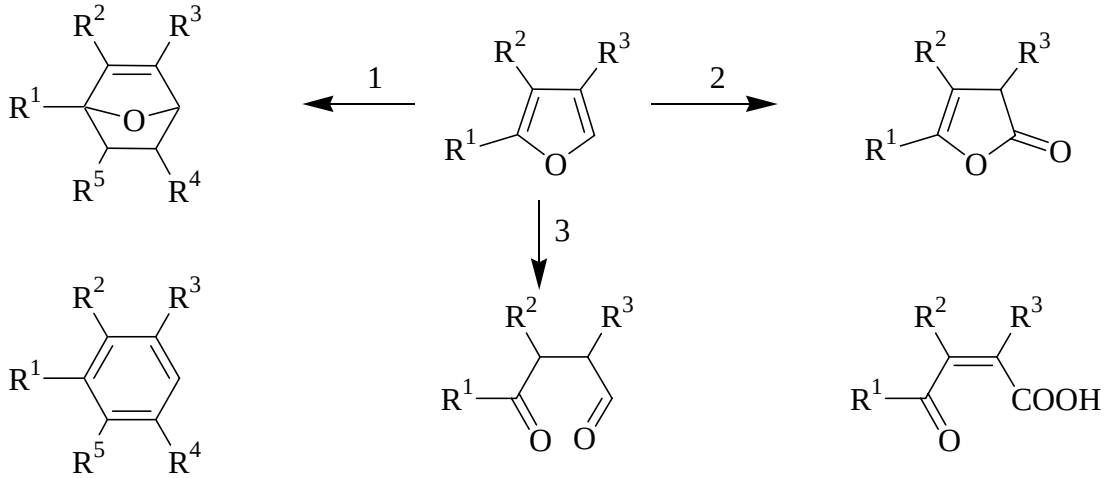


Schéma 24

[181] T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1978**, *10*, 469
[182] B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795

C’est cette dernière propriété que nous avons cherchée à exploiter pour la synthèse des dérivés carbazoliques clés **26** (Schéma 23).

III.1.2) Synthèse des matières premières 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]furan-4-one et indoles N-protégés

III.1.2) a) Réaction de Feist et Benary

En 1902 et 1911, ces deux chimistes reportent une méthode de synthèse de furanes à partir de cétones α-halogénées et de composés 1,3-dicarbonylés[183,184], dont le mécanisme généralement accepté[185] est représenté sur le schéma 25.

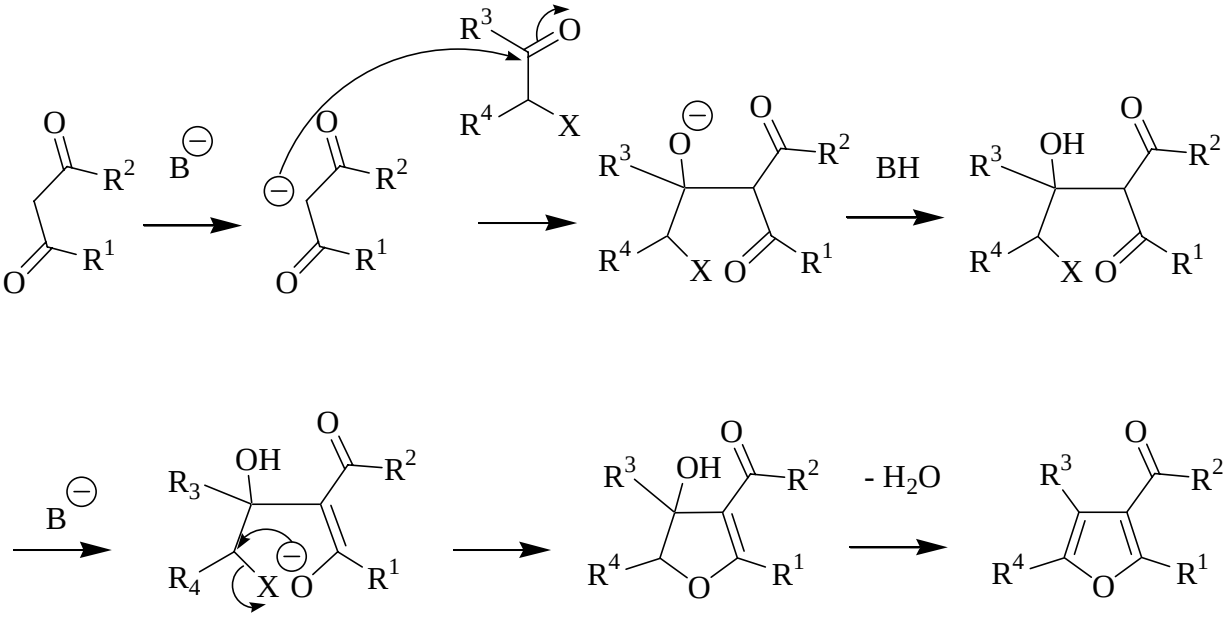


Schéma 25

Par cette réaction, nous avons synthétisé la 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]furan-4-one **36** conformément aux travaux de Bisagni et coll.[186] (Schéma 26).

[183] F. Feist, *Ber.* **1902**, *35*, 1539
[184] E. Benary, *Ber*. **1911**, *44*, 489
[185] G. F. Wright, H. Gilman, *Ind. Eng. Chem.* **1948**, *40*, 1517
[186] E. Bisagni, J.-P. Marquet, J.-D. Bourzat, J.-J. Pépin, J. Andre-Louisfert, *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1971**, 4041

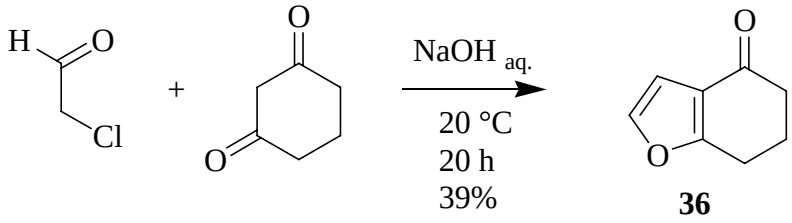


Schéma 26

III.1.2) b) Protection de l'indole

La déprotonation de l'azote indolique par le BuLi dans le THF à -78 °C, puis l'action du carbanion sur le chlorure de benzènesulfonyle ou de paratoluènesulfonyle permet l'accès aux 1-benzènesulfonylindole **37** et 1-paratoluènesulfonylindole **38**[187] (Schéma 27) de manière quasi quantitative.

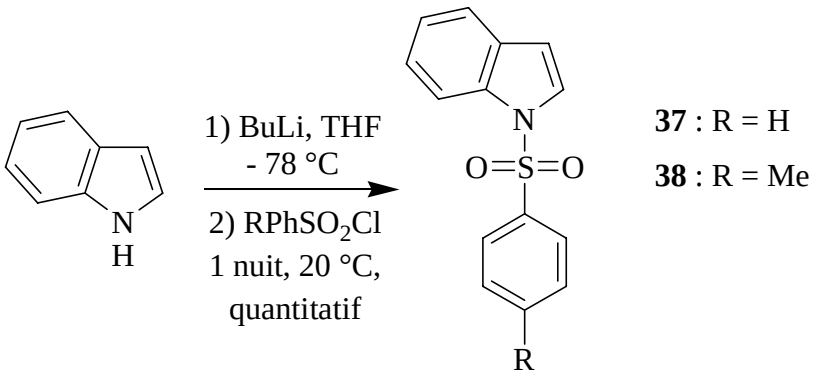


Schéma 27

Le dérivé 1-benzylindole **39** a également été préparé selon un protocole de la littérature[188] (Schéma 28), cependant les essais de fonctionnalisation en position 2 de ce dernier par lithiation (LDA ou BuLi) puis action d'électrophile ont par la suite échoué, ne donnant que le produit de départ, cela montre que dans ce cas le proton en position 2 du N-benzylindole n'est pas suffisamment acide pour être arraché par les deux bases précédentes.

[187] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757
[188] Y. Kikugawa, Y. Miyake, *Synthesis* **1981**, 461

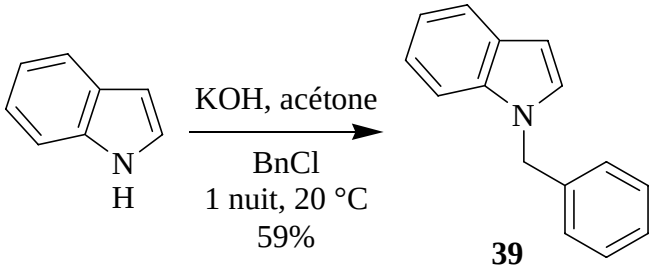


Schéma 28

III.1.3) Etude préliminaire

Une étude préliminaire effectuée lors de mon stage de DEA avait montré la faisabilité de la séquence de réactions pour obtenir un dérivé de 1,2,3,4-tétrahydrochrysén-1-one (Schéma 29) :

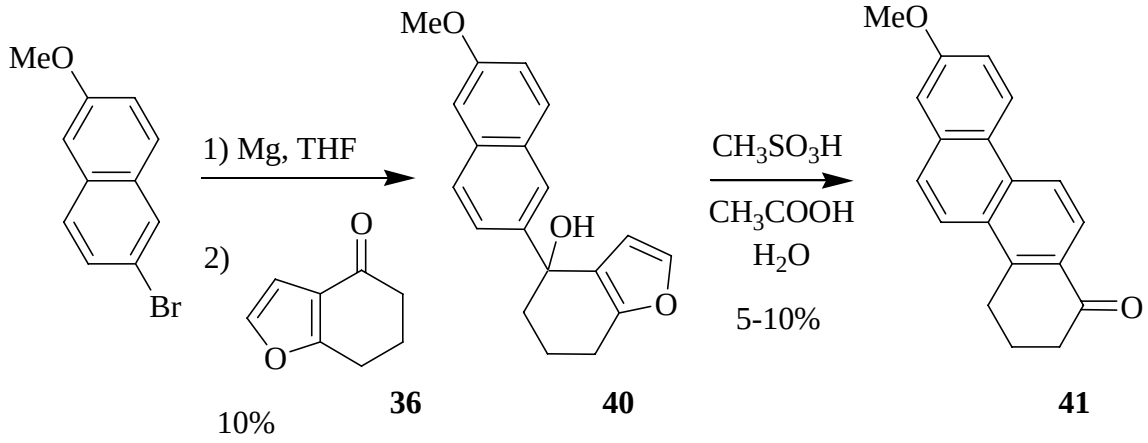
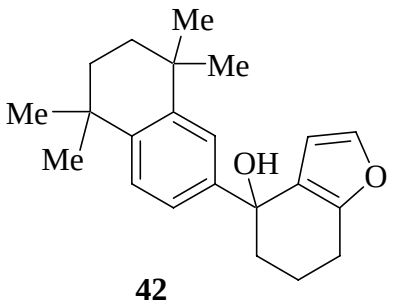


Schéma 29

Après avoir préparé le magnésien du 2-bromo-6-méthoxynaphtalène commercial, nous l'avions fait réagir sur la 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]furan-4-one **36**. L'alcool **40** a été obtenu avec 10% de rendement, après cristallisation de l'huile brute dans l'éthanol. A noter que lorsque nous avons essayé de purifier le produit brut sur colonne de silice, une partie du produit s'est déshydraté, résultat visible en RMN ^{1}H par l'apparition d'un proton éthylénique.

Par ailleurs, l'alcool **42**, similaire à **40**, trouvé dans la littérature[189] (Figure 12) ne se déshydrate pas sur colonne de silice d'après les auteurs.



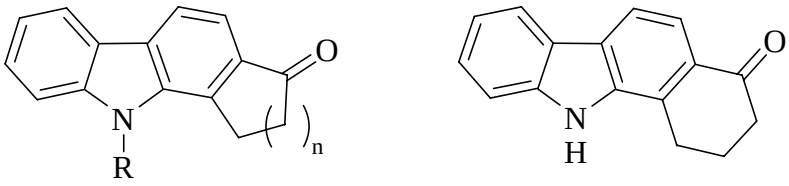
42

Figure 12

Enfin, la transformation de l'alcool **40** en 8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrochrysén-1-one **41** a été effectuée en une étape grâce à CH_3SO_3H 10% dans un mélange acide acétique-eau 90:10.

III.1.4) Application à la synthèse des dérivés carbazoliques

Compte tenu des résultats précédents, nous avons appliqué la même méthode dans le but de construire le carbazole annelé **26a** (Figure 13).



26 **26a**

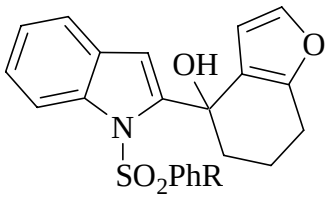
Figure 13

[189] C. D. Haffner, J. M. Lenhard, A. B. Miller, D. L. McDougald, K. Dwornik, O. R. Ittoop, R. T. Gampe, H. E. Xu, S. Blanchard, V. G. Montana, T. G. Consler, R. K. Bledsoe, A. Ayscue, D. Croom, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2010

Une lithiation des N-sulfonylarylindole **37** et **38** suivie d'une addition nucléophile sur la 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]furan-4-one **36** fournit après traitement, dans les deux cas, un mélange à environ 50% des molécules de départ et d'un produit semblant être l'alcool attendu **34** (RMN ^{1}H). L'utilisation de TMEDA comme co-solvant chélatant n'améliore pas ce rapport et les conversions restent identiques.

Les tentatives de cristallisation de cet alcool avec les solvants courants ont échoué.

Ensuite, la séparation sur colonne de silice a également échoué car les produits ont sensiblement la même polarité, et de plus une déshydratation complète du produit a lieu.



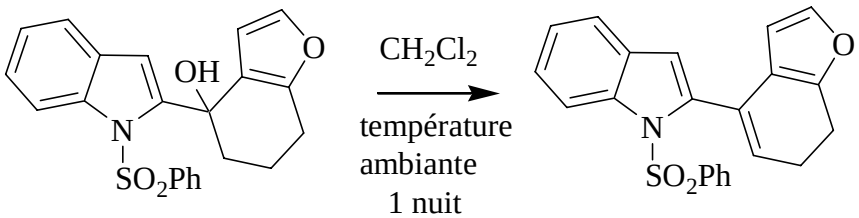
34

34a : R=H

34b : R=Me

Figure 14

Cette déshydratation a lieu spontanément lorsque l'alcool obtenu par l'attaque du carbanion du benzènesulfonylindole sur 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*b*]furan-4-one est agité dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 30). Après une colonne de silice, on parvient à isoler le produit **43** mais le rendement chute considérablement.



34a **43**

Schéma 30

Par ailleurs nous avons observé que ce produit **43** est peu stable en solution : un tube RMN ^{1}H refait 48 heures plus tard montre une dégradation totale du produit.

Ensuite, les tentatives d'ouverture du cycle furanique en milieu acide sur le produit brut précédent n'ont rien donné si ce n'est la dégradation des produits (spectres RMN ^1H contenant de très nombreux signaux).

Nous avons tenté les réactions d'ouverture de furane dans les conditions précédemment citées sur les alcènes **43** et également sur l'alcool correspondant **34a** brut, sans pouvoir isoler aucun produit (Schéma 31).

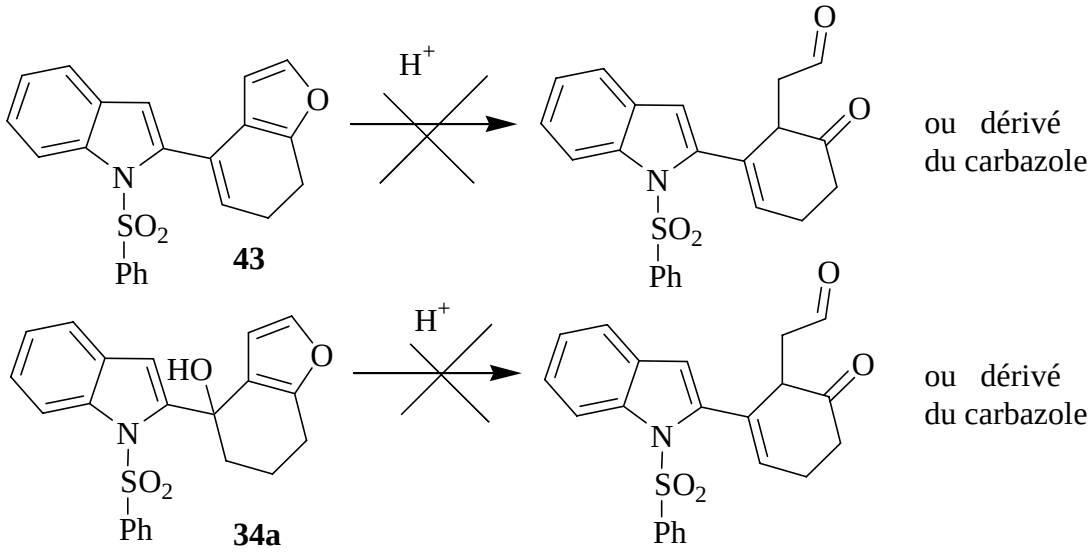


Schéma 31

Il y a assurément une dégradation des produits de départ dans ces réactions. La double liaison conjuguée aux deux parties hétéroaromatiques est très probablement à l'origine de l'instabilité des produits.

Nous avons pensé réduire cette double liaison, en utilisant BH_3-THF ou le BMS, en vain.

La réaction suivante de réduction de la fonction alcool sur **34a** a également été tentée (Schéma 32) :

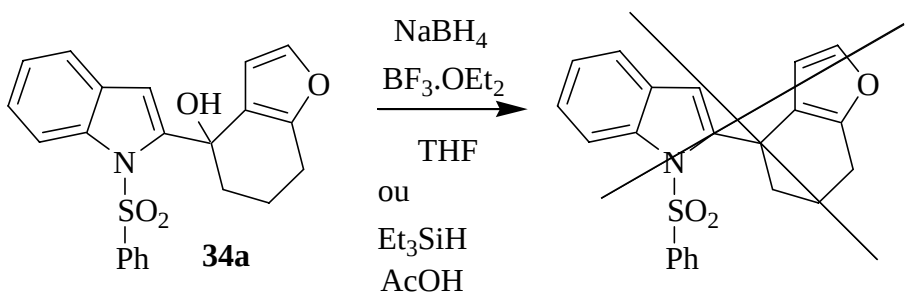


Schéma 32

Face aux difficultés rencontrées, et l'instabilité des molécules, nous nous sommes naturellement dirigés vers des alternatives pour synthétiser les dérivés carbazoliques clés.

III.2. Extension de travaux de Junjappa et coll.

III.2.1) Approche

La deuxième approche que nous avons choisie pour la synthèse des carbazoles annelés **26** nous a été inspirée de travaux sur les cétènes-dithioacétals de l'équipe indienne de Junjappa[190] (Schéma 33).

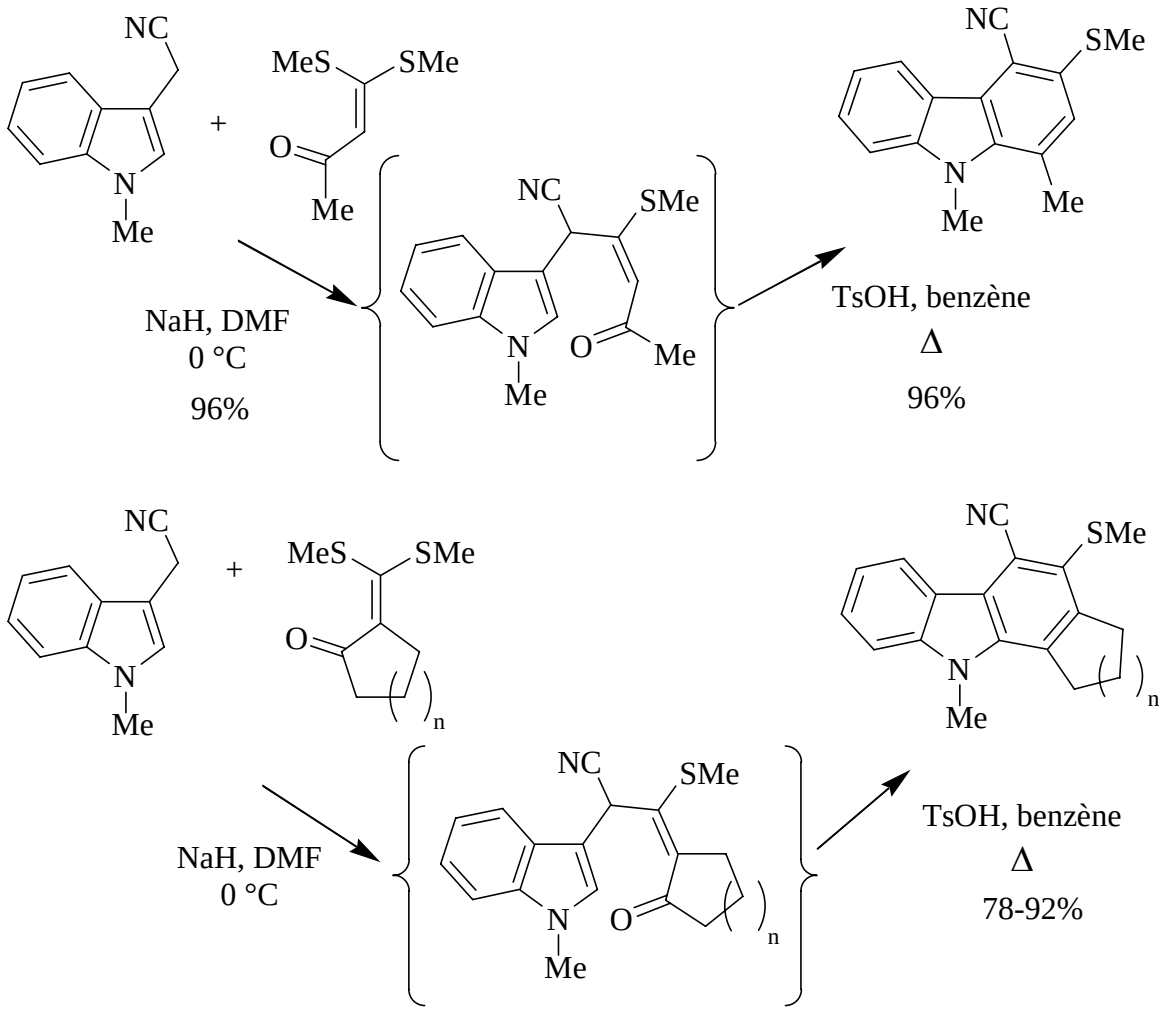
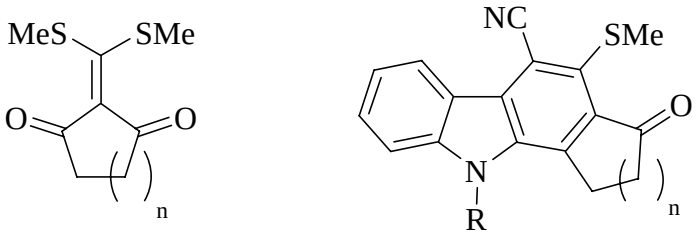


Schéma 33

[190] P. K. Patra, J. R. Suresh, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3119

En utilisant un cétène-dithioacétal symétrique de type **44** nous pensions pouvoir obtenir les dérivés **45** qui après hydrolyse, décarboxylation, et désulfuration nous donneraient les carbazoles annelés **26** désirés. (Figure 15)

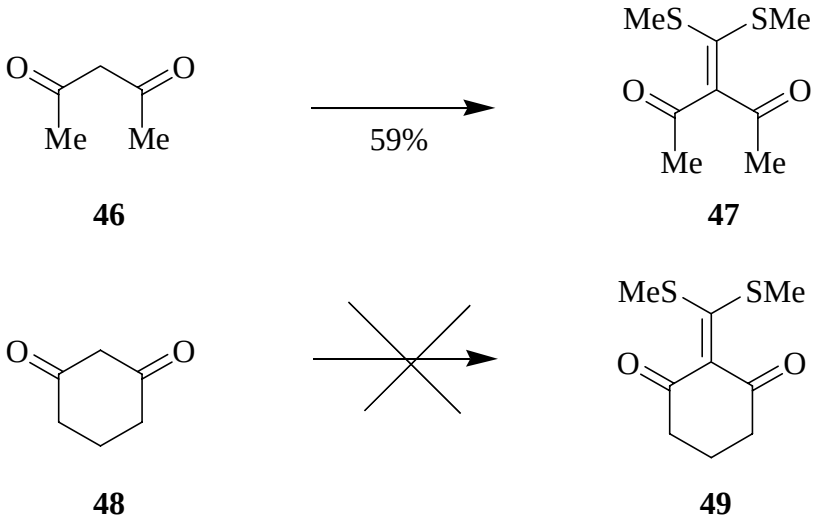


44 **45**

Figure 15

III.2.2) Synthèses

Notre laboratoire possédant un certain savoir-faire dans la synthèse et l'application de cétènes dithioacétals,[191] nous avons d'abord réalisé les deux essais suivants :



46 **47**

48 **49**

conditions : 1) K_2CO_3, DMF 2) CS_2 3) MeI 4) H_2O

Schéma 34

[191] G. Sommen, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **2003**

La préparation du cétène-dithioacétal **47**, s'est faite conformément à la littérature,[192] toutefois dans les mêmes conditions, à partir de la cyclohexane-1,3-dione **48**, nous n'avons pas isolé le produit désiré **49**. Par ailleurs nous n'avons pas trouvé ce dernier dans la littérature. Le produit principal de la réaction semble être le 2,6-dihydroxybenzaldéhyde par RMN ^{1}H, mais nous n'avons pas confirmé cela par d'autres analyses.

Pour étudier la faisabilité de la réaction, nous avons travaillé avec le cétène-dithioacétal **47** et essayé les séquences de réactions suivantes (Schéma 35) :

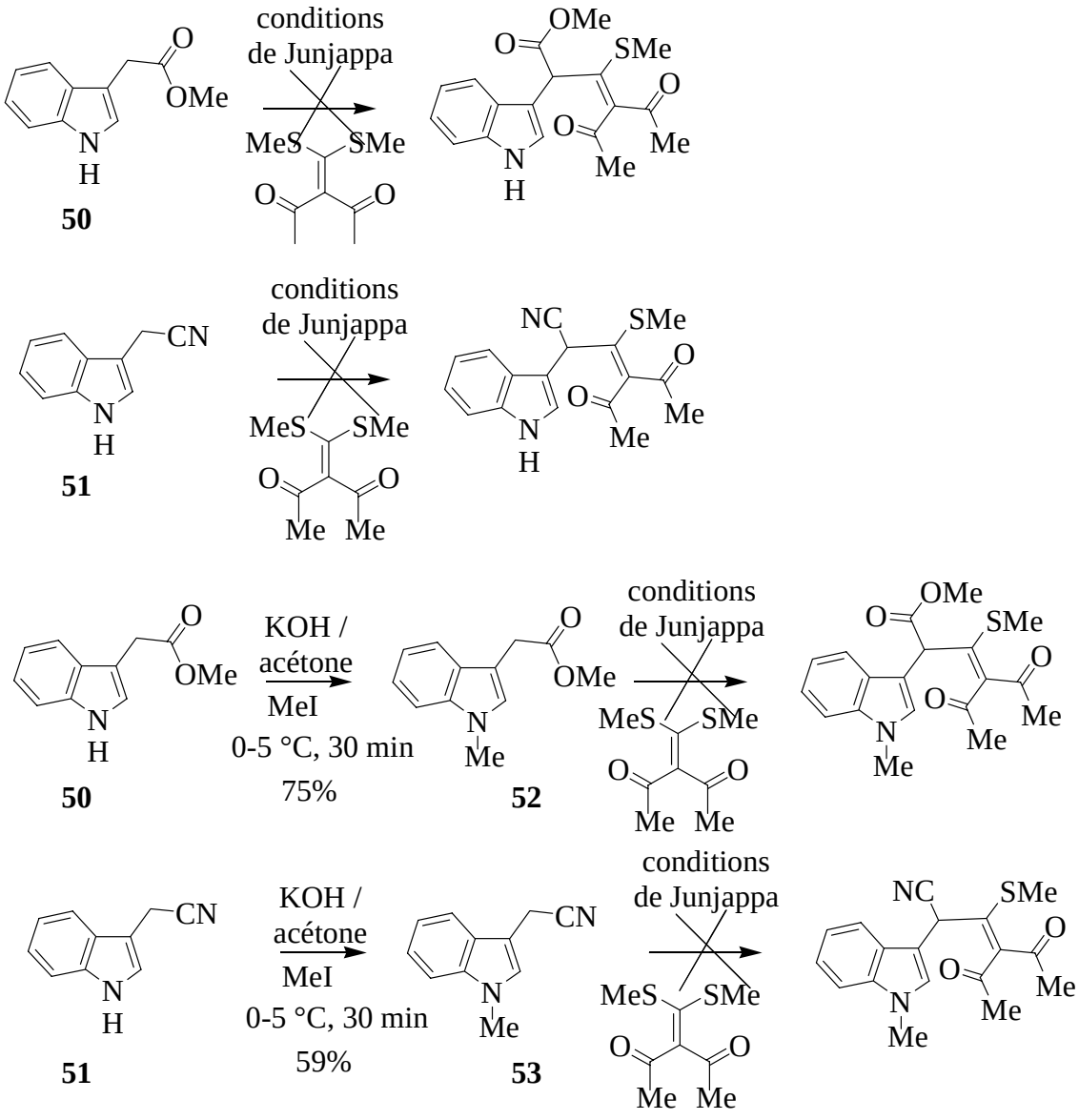


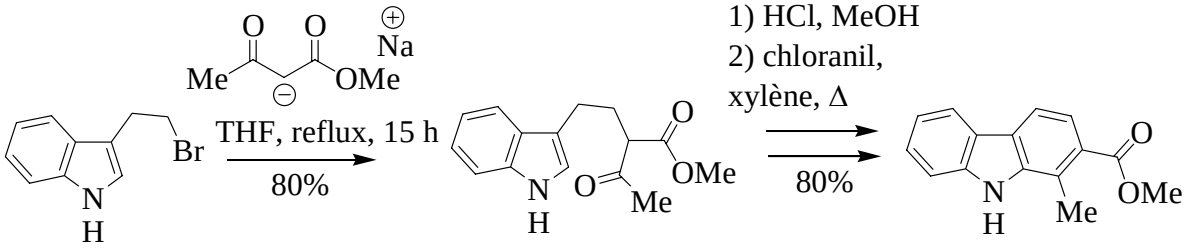
Schéma 35

[192] G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch, *Synthesis* **2003**, 735

L'indol-3-ylacétate de méthyle **50** utilisé est commercial, l'indol-3-ylacétonitrile **51** a été préparé à partir de la gramine.[193] D'autre part, la méthylation des azotes indoliques a été effectuée d'après une méthode de la littérature.[194] Les tentatives de réactions de ces quatre indoles avec l'hydrure de sodium puis le cétène-dithioacétal préparé précédemment en utilisant des conditions identiques à l'équipe de Junjappa se sont soldées par des échecs. Dans les deux premiers cas, les produits de départ restent inchangés, dans les deux autres cas on obtient des produits non-identifiés n'étant ni le produit attendu ni le dérivé du carbazole final.
La présence d'un deuxième groupe acyle sur le cétène-dithioacétal change donc la réactivité au regard de l'attaque nucléophile des carbanions de ces dérivés indoliques.
Face à ces difficultés, nous avons également entrepris une synthèse légèrement différente de la précédente.

III.3. Séquence au départ du tryptofol

En 1975, Kutney et Grierson synthétisent le 1-méthyl-2-carbéthoxy-9*H*-carbazole **56**[143] avec un très bon rendement par la séquence du Schéma 36 dans le but de synthétiser l'olivacine par une synthèse de type D :



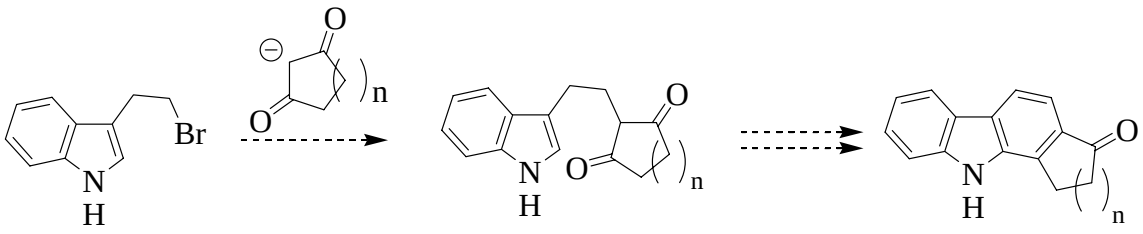
54 **55** **56**

Schéma 36

Ici, tout comme dans notre précédente approche, le motif carbazolique est construit d'après la voie 2 du Schéma 17.

[193] T. A. Geissman, A. Armen, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3916
[194] Y. Kikugawa, Y. Miyake, *Synthesis* **1981**, 461

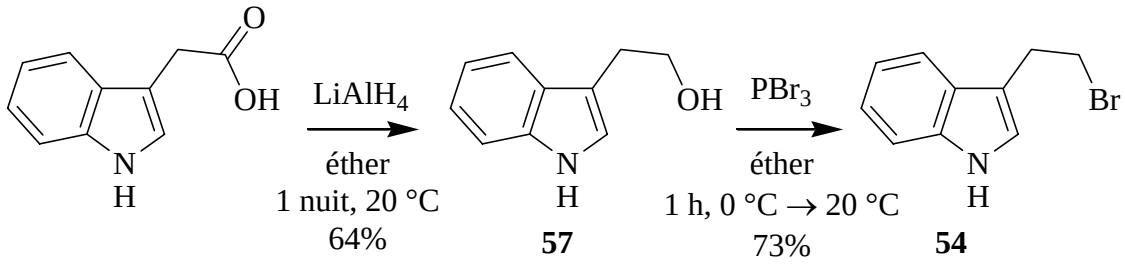
Notre idée était de remplacer l'acétoacétate d'éthyle par la cyclohexane-1,3-dione ou la cyclopentane-1,3-dione pour effectuer la substitution nucléophile sur le 3-(2-bromoéthyl)indole **54** (Schéma 37).



54 **26**

Schéma 37

Le 3-(2-bromoéthyl)indole[195] **54** est accessible à partir du tryptofol **57**, lui-même synthétisé à partir de l'acide indol-3-ylacétique commercial (Schéma 38).



57 **54**

Schéma 38

Dans un premier temps nous avons reproduit la réaction de substitution nucléophile du Schéma 36 avec un rendement de 70%. Lorsque nous avons tenté une purification sur colonne de silice, un mélange du carbazole **56** et de son analogue 3,4-dihydro a été obtenu.

Nous avons donc ensuite entrepris la substitution de l'atome de brome par le carbanion de la cyclohexane-1,3-dione, en utilisant les mêmes conditions réactionnelles, c'est-à-dire action de l'hydrure de sodium sur la dione, puis reflux dans le THF avec le 3-(2-bromoéthyl)indole **54**. La réaction ne nous a pas fourni le produit attendu, mais un mélange de 3-(2-bromoéthyl)indole de départ et d'impuretés.

[195] E. Wenkert, R. A. Massy-Westropp, R. G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3732

La littérature indique en effet la difficulté des C-alkylations sur la cyclohexane-1,3-dione[196] et propose une alternative intéressante[196] : la déprotonation du 1,5-diméthoxycyclohexane-1,4-diène **58** par le tBuLi fournit un carbanion qui substitue l'atome d'halogène sur des halogénures d'alkyles divers, puis après hydrolyse, des dérivés 2-substitués de la cyclohexane-1,3-dione sont obtenus (Schéma 39).

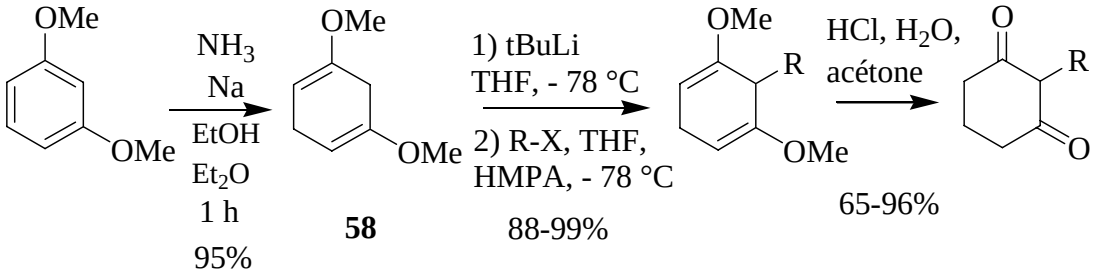


Schéma 39

Nous avons donc synthétisé le 1,5-diméthoxycyclohexane-1,4-diène **58**, toutefois nous n'avons pas obtenu le produit de substitution nucléophile avec le 3-(2-bromoéthyl)indole, mais un mélange de produits de départ et d'impuretés.

La voie 2 de rétrosynthèse des dérivés carbazoliques clés (Schéma 17 page 22) a donc été stoppée sans résultats et la voie 3 commencée.

III.4. Synthèse par couplage au départ de la 5-aminotétralone

III.4.1) Voie de rétrosynthèse 3

La déconnexion 3 est rappelée sur le Schéma 40.

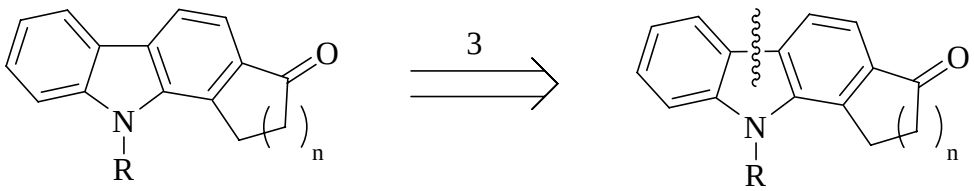


Schéma 40

[196] E. Piers, J. R. Grierson, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3755

En analysant cette déconnexion, nous avons tout d'abord pensé logiquement à la synthèse indolique de Fischer faite aux dépens de la décaline-1,5-dione.

Nous avons trouvé dans la littérature le rapport d'une telle réaction,[197, 198] dans lequel les dérivés du carbazole **59** et **60** sont isolés parmi les produits avec des rendements très faibles (Schéma 41).

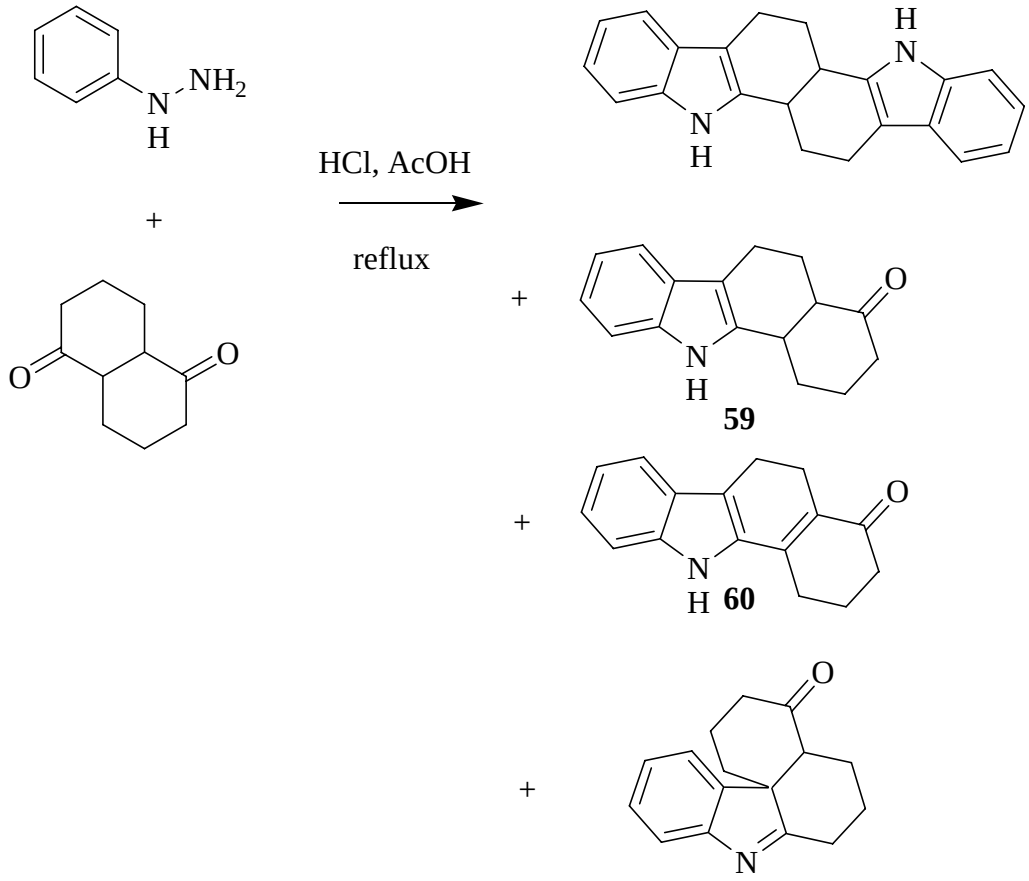


Schéma 41

D'autre part, on trouve dans la littérature plusieurs synthèses de carbazoles utilisant pour cette déconnexion le couplage au palladium, comme l'illustre la revue de Knölker et Reddy[199] avec par exemple l'utilisation de 1-bromo-2-iodobenzène[200] (Schéma 42).

Plusieurs thiénocarbazoles ont été préparés par cette technique de couplage au palladium en 2003.[201]

[197] G. V. Bhide, N. R. Pai, N. L. Tikotkar, B. D. Tilak, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 423
[198] G. V. Bhide, N. L. Tikotkar, B. D. Tilak, *Tetrahedron* **1960**, *10*, 230
[199] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303
[200] T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1505
[201] I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737

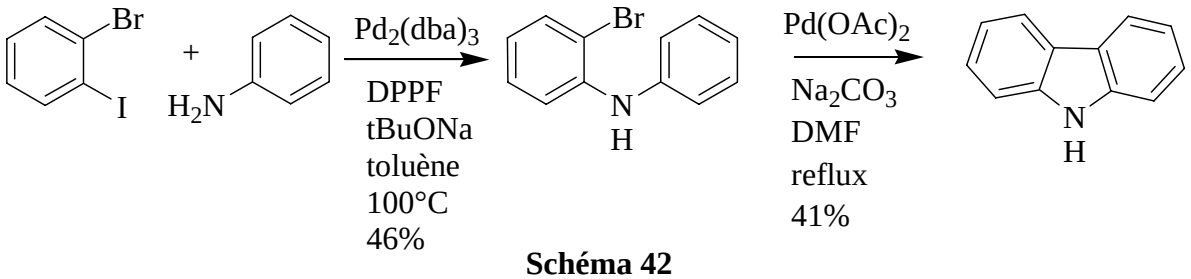


Schéma 42

Nous avons alors synthétisé le précurseur adéquat (5-aminotétralone) dans le but d'obtenir un des dérivés carbazoliques que nous cherchons.

III.4.2) Synthèse de la 5-aminotétralone

Cette synthèse peut être réalisée par réduction de la 5-nitrotétralone, mais cette dernière n'est pas accessible facilement car la nitration de la tétralone (ou de l'indanone pour le cycle à 5 chaînons) donne un mélange d'isomères difficilement séparables dont le majoritaire est celui que nous ne désirons pas.[202, 203] Nous avons donc opté pour une autre préparation en 5 étapes[204] :

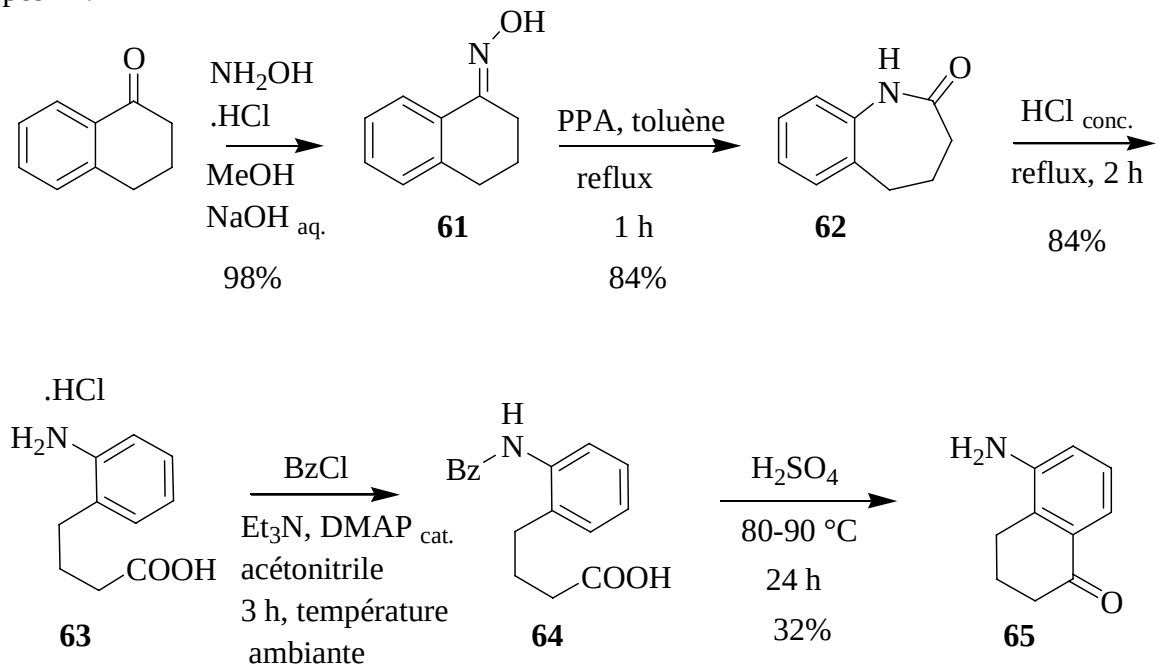


Schéma 43

[202] M. Zhang, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4852
[203] D. L. Musso, F. R. Cochran, J. L. Kelley, E. W. McLean, J. L. Selph, G. C. Rigdon, G. F. Orr, R. G. Davis, B. R. Cooper, V. L. Styles, J. B. Thompson, W. R. Hall, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 399
[204] T. R. Nieduzak, F. E. Boyer, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3443

L'oxime de la tétralone **61** est formée quantitativement dans les conditions classiques d'oximation. Le réarrangement de Beckmann a été réalisé en ajoutant du toluène à l'acide polyphosphorique fraîchement préparé, sans quoi le rendement obtenu restait faible, la température difficile à contrôler et le produit brut obtenu très impur. L'ouverture du lactame **62** se fait avec un bon rendement grâce à l'acide chlorhydrique concentré, puis une benzoylation de l'amine, et enfin une acylation de Friedel et Crafts et une déprotection de la fonction amine simultanées dans l'acide sulfurique concentré fournissent la 5-aminotétralone **65** avec un rendement global de 10%.

III.4.3) Réaction de couplage au palladium sur la 5-aminotétralone

Après avoir synthétisé le 1-bromo-2-iodobenzène à partir de la 2-bromoaniline par diazotation puis traitement par l'iodure de potassium, nous l'avons couplé à la 5-aminotétralone **65** avec un bon rendement (Schéma 44) en utilisant des conditions décrites dans la littérature.[201]

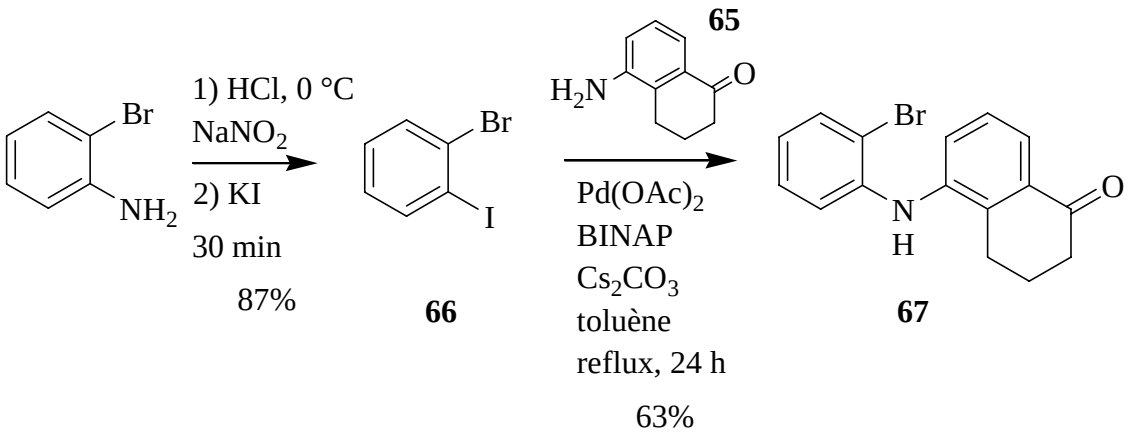


Schéma 44

Par la suite, les essais de cyclisation avec l'acétate de palladium (0,5 équivalents) dans la DMF à reflux[201] (Schéma 45) n'ont pas fourni le carbazole attendu.

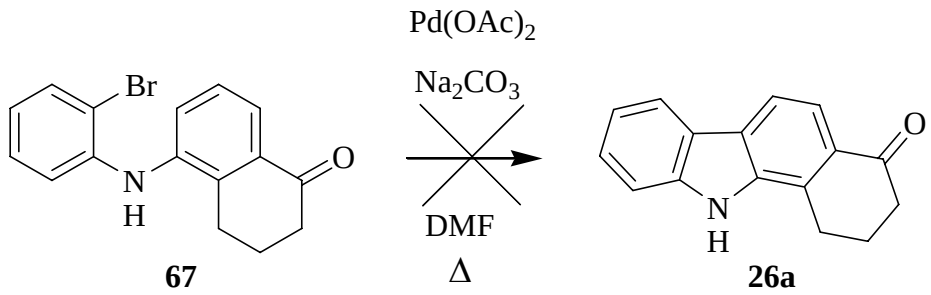


Schéma 45

Parallèlement, une autre voie de synthèse basée sur une réaction de Friedel-Crafts finale a été entreprise.

III.5. Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire

III.5.1) Analyse de rétrosynthèse

Une analyse nous a conduit à imaginer 3 voies différentes représentées sur le schéma suivant :

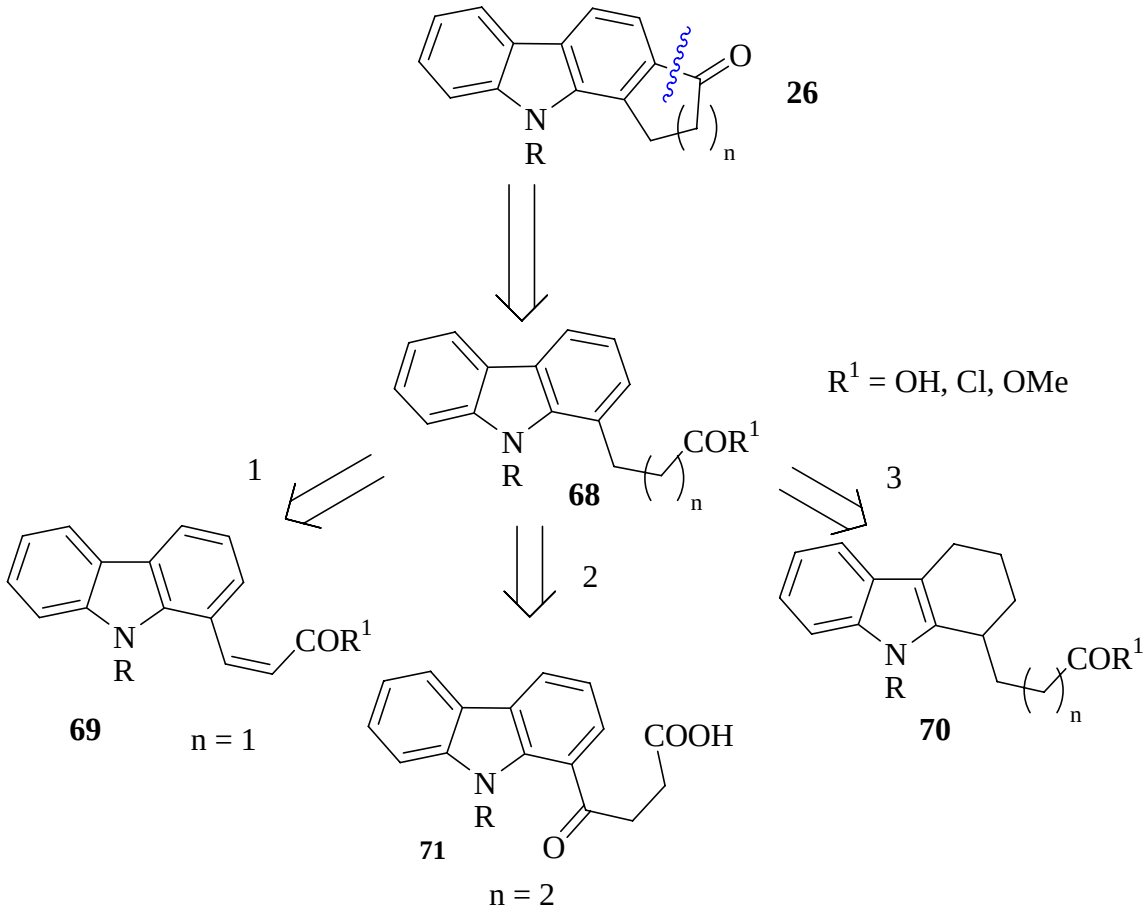


Schéma 46

Dans le premier cas un couplage de Heck pourrait donner la molécule **69**, qui après une hydrogénation de la double liaison et une substitution de l'azote carbazolique pourrait être sujette à une cyclisation de Friedel-Crafts. Dans le second cas, la réaction entre un carbanion du carbazole avec l'anhydride succinique donnerait le produit **71** qui pourrait être réduit par la réaction de Wolff-Kishner par exemple. En troisième lieu, une synthèse indolique de Fischer sur les cétones appropriées donnerait les produits de type **70** qu'il suffirait d'aromatiser.

III.5.2) 9*H*-Carbazole et 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole en tant que produits de départ

La première séquence que nous avons testée est celle du Schéma 47, où la fonctionnalisation du carbazole en position 1 a été faite par une méthode décrite par Katritzky et coll.[205] Nous avons ainsi synthétisé le 1-bromo-9*H*-carbazole **73** avec un rendement acceptable.

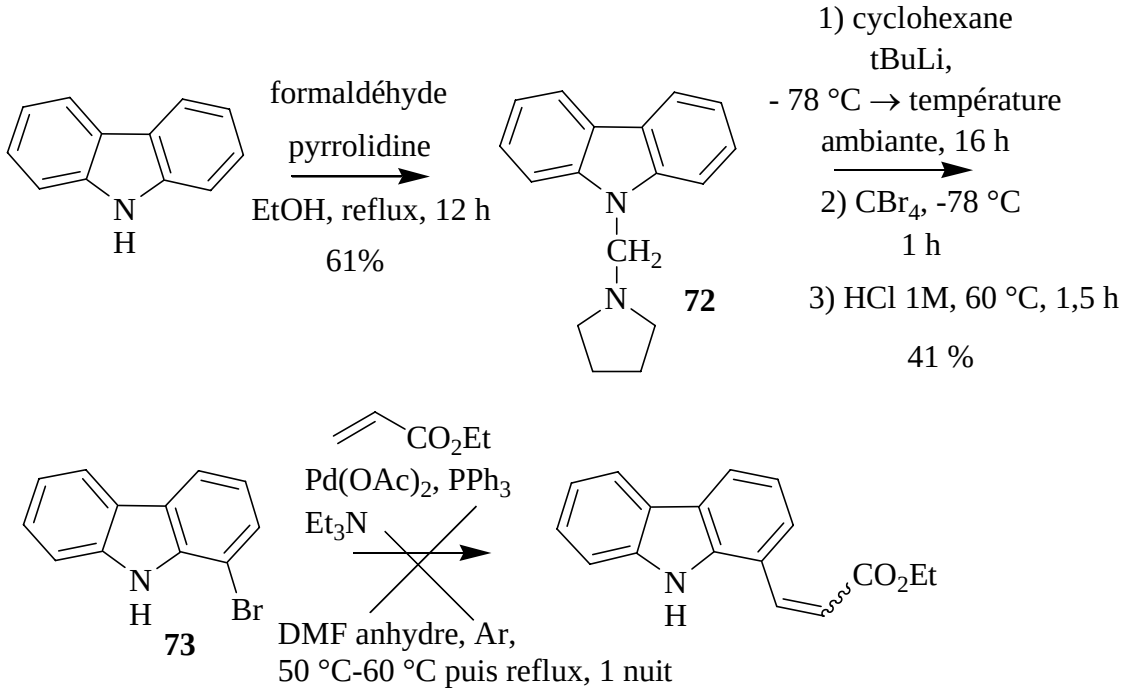


Schéma 47

Toutefois, les essais de réaction de Heck avec l'acrylate d'éthyle dans des conditions classiques trouvées dans la littérature n'ont pas réussi. Le 1-bromo-9*H*-carbazole de départ est récupéré après traitement de la réaction. Nous avons remplacé le tétrabromure de carbone de

[205] A. R. Katritzky, G. W. Rewcastle, L. M. Vazquez de Migue1 *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 794

la deuxième étape par l'anhydride succinique pour obtenir une molécule de type **71** (Schéma 46), mais dans ce cas l'électrophile n'a pas été attaqué par le carbanion.

Nous avons également trouvé dans la littérature [206] la réaction suivante (Schéma 48), permettant la fonctionnalisation en position 1 du 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole :

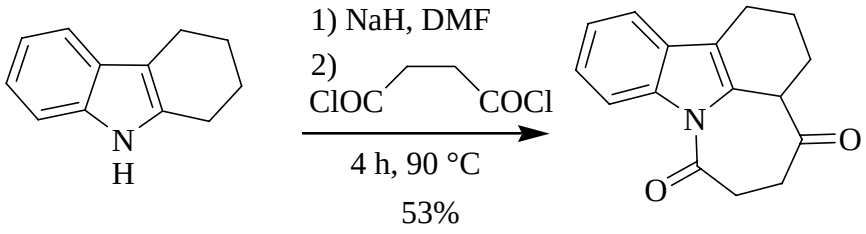


Schéma 48

Nous n'avons pas pu reproduire le résultat décrit, en effet, c'est le tétrahydrocarbazole de départ qui a été retrouvé en utilisant les mêmes conditions que la publication. A noter également que les mêmes auteurs décrivent l'acétylation du 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole sur la position 1 en utilisant le chlorure d'acétyle dans l'acide acétique à reflux pendant 30 min. En essayant les conditions du protocole de la publication, c'est l'atome d'azote qui a été acétylé et c'est le 9-acétyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole que nous avons isolé comme produit de la réaction.

III.5.3) Synthèses indoliques de Fischer

Nous avons réalisé quelques synthèses indoliques de Fischer afin d'obtenir des carbazoles possédant une chaîne avec une fonction acide terminale en position 1.

III.5.3)a) Généralités sur la synthèse indolique de Fischer

Elle est probablement la plus utile des méthodes de préparation d'indole. Découverte en 1883,[207] elle consiste en un réarrangement acidocatalysé d'une phénylhydrazone, avec perte d'ammoniac. Elle est régulièrement documentée.[208-211]

Son mécanisme, dans le cas général où la phénylhydrazine réagit avec une α-méthyl ou α-méthylènecétone, peut être représenté par le Schéma 49 suivant :

[206] N. A. M. M. Shmeiss, M. M. F. Ismail, A. M. Soliman, H. I. El-Diwani, *Molecules* **2000**, *5*, 1101
[207] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber.* **1883**, *16*, 2241
[208] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373
[209] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227
[210] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis* **1982**, John Wiley and Sons, New York
[211] D. L. Hugues, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 609

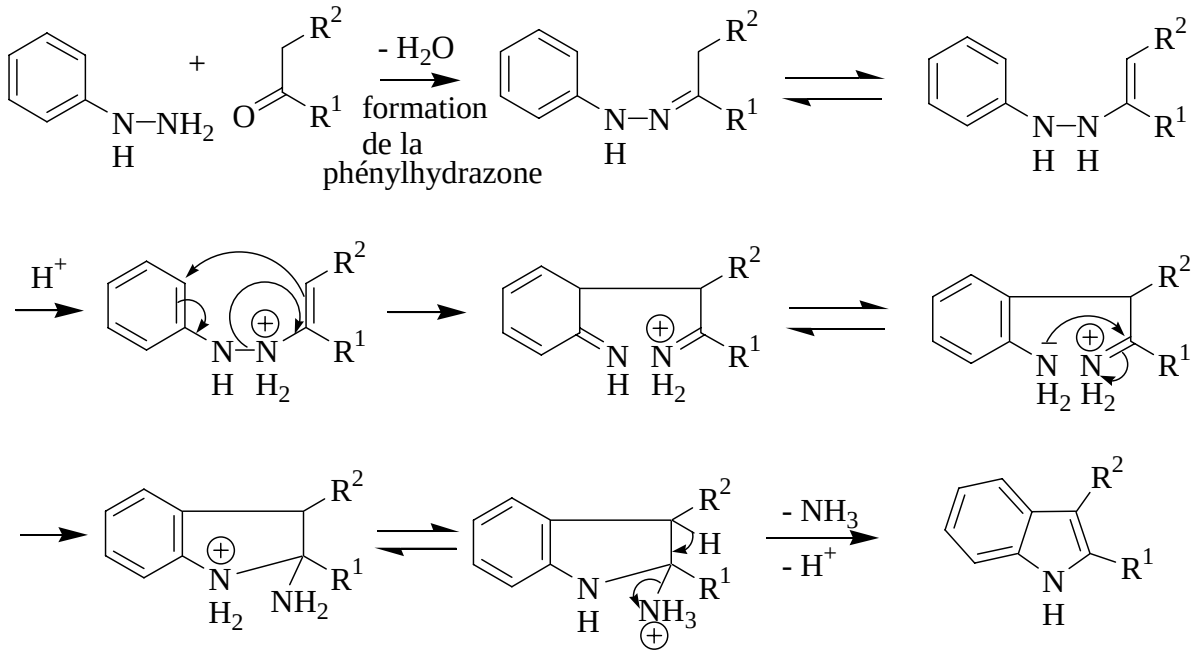


Schéma 49

III.5.3)b) Synthèse des matières premières pour la réaction de Friedel-Crafts

La 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** a été synthétisée de deux manières, par méthylation de la phénylhydrazine et via la nitrosamine **74**[212, 213] (Schéma 50). Après avoir formé une énamine par réaction de la cyclohexanone avec la pyrrolidine, les 3-(2-oxocyclohexyl)propionitrile **76a** et 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b** ont été préparés par addition de Michael de cette énamine respectivement sur l'acrylonitrile et l'acrylate de méthyle.[214] Les ingrédients pour la synthèse indolique de Fischer étant prêts (phénylhydrazines et dérivés cétoniques **76**), nous avons effectué cette synthèse selon un protocole concernant des produits similaires trouvé dans un brevet,[215] et obtenu des résultats différents selon la phénylhydrazine utilisée : lorsque la phénylhydrazine non substituée est utilisée, en plus de la réaction de Fischer, on observe une cyclisation intramoléculaire due à une attaque d'un atome d'azote sur la fonction nitrile ou ester pour donner le composé **77**, qui après hydrolyse de la fonction lactame par la soude aqueuse donne l'acide 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-

[212] W. W. Hartman, L. J. Roll, *Org. Syn., Coll. Vol. 2* **1943**, 460
[213] W. W. Hartman, L. J. Roll, *Org. Syn., Coll. Vol. 2* **1943**, 418
[214] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207
[215] D. Mobilio, C. A. Demeron, L. G. Humber, *U. S. Pat. 4687860* **1987** ; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 149346

yl)propionique **78**. L'ester méthylique de ce produit a été obtenu quasi quantitativement, puis l'aromatisation fournit le 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **80**. La synthèse

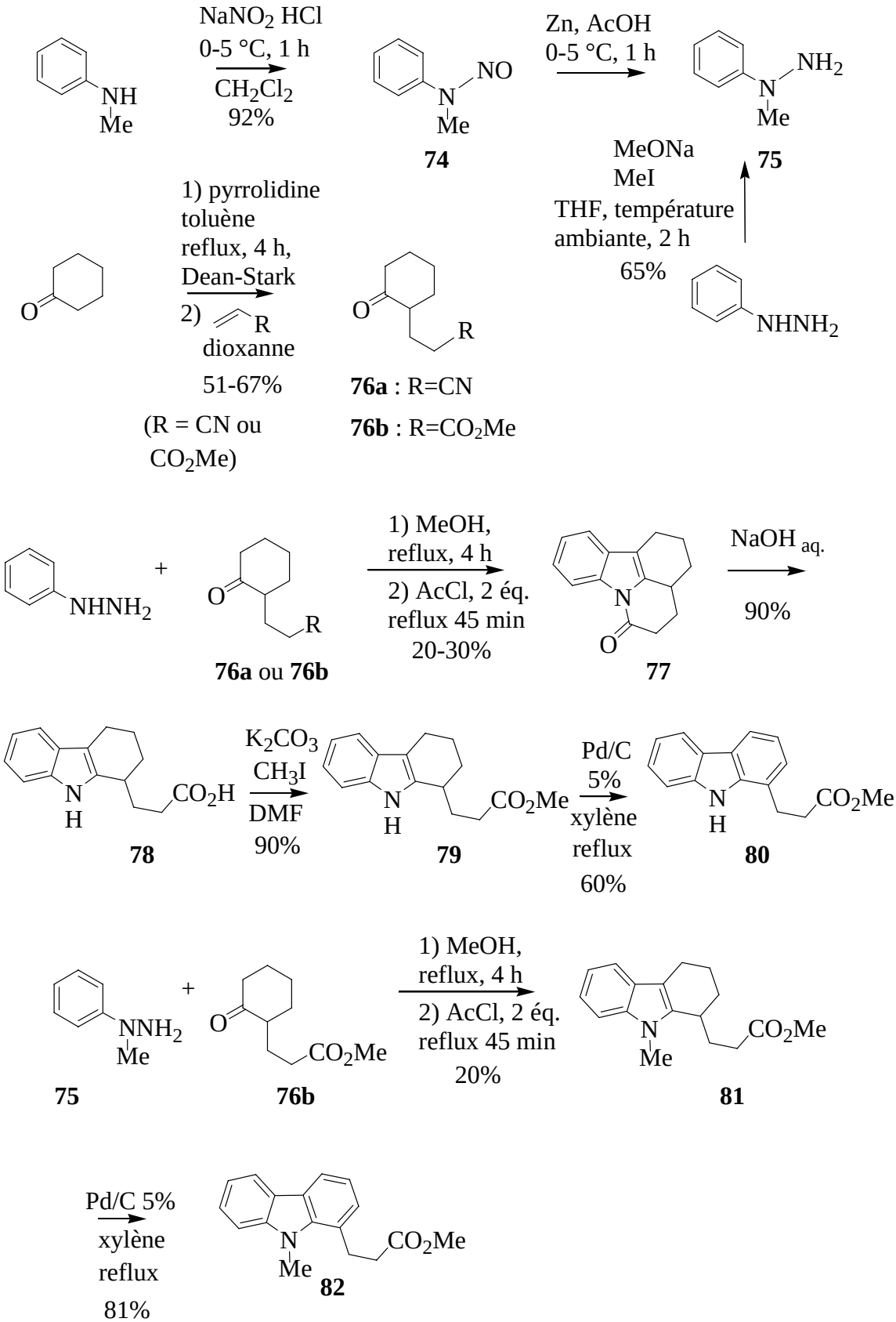
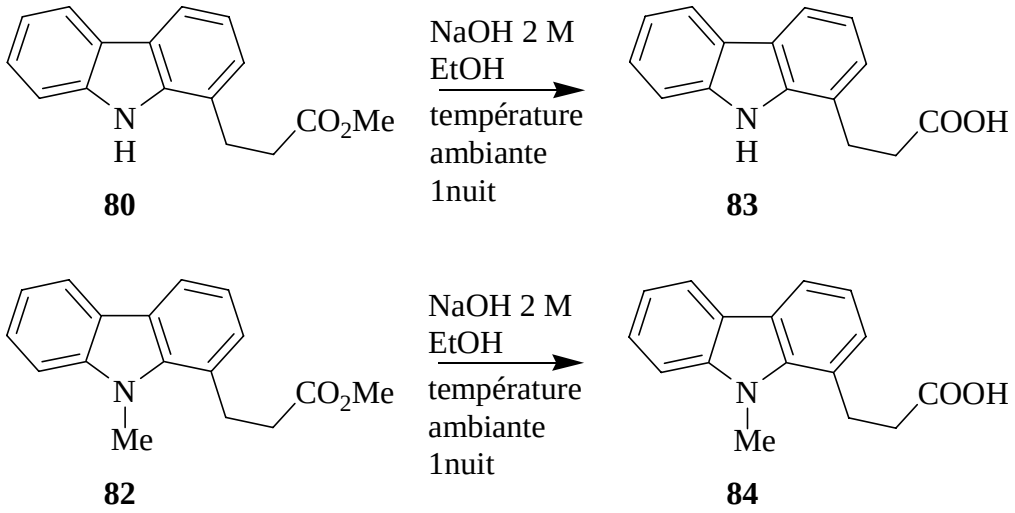


Schéma 50

indolique de Fischer au départ de la 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** et du 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b** donne l'ester **81**. L'aromatisation de ce produit fournit le 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **82**.

Les deux esters **80** et **82** ont été saponifiés par un mélange éthanol-soude aqueuse 2 M à température ambiante (Schéma 51).



80 **83**

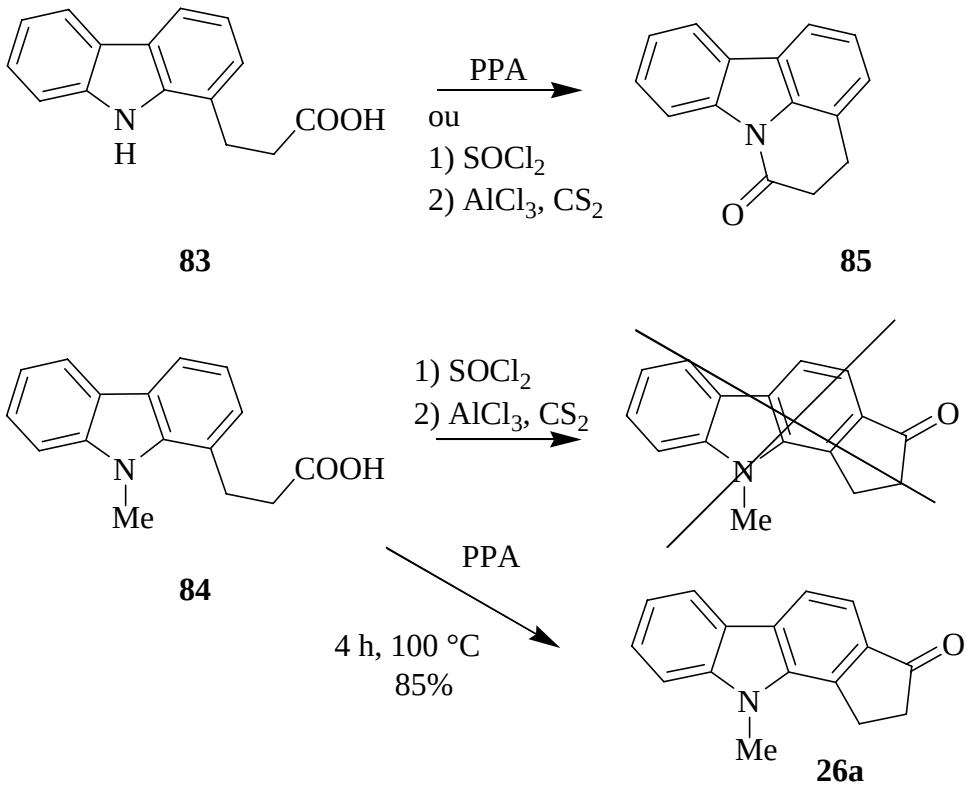
82 **84**

Schéma 51

III.5.4) Résultats des réactions de Friedel-Crafts

Lorsque nous avons voulu cycliser l'acide **83** dans l'acide polyphosphorique ou par la méthode classique (chlorure d'acide, acide de Lewis), c'est le produit cyclisé sur l'atome d'azote **85** que nous avons obtenu (Schéma 52). Ainsi la substitution par un groupement méthyle empêcherait cette cyclisation. Toutefois, lorsque **82** a été mis en réaction dans l'acide polyphosphorique à 100 ° C pendant 1 h, il n'a pas cyclisé. Lorsque le chlorure de l'acide **84** a été mis en réaction avec 1,5 équivalents de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone,[216] étonnamment aucun produit n'a pu être isolé de la réaction. Il est possible qu'il y ait eu polymérisation. En faisant réagir **84** dans le PPA à 100 °C, la cyclisation attendue a lieu et le produit **26a** est obtenu avec un bon rendement (85%).

[216] L. F. Fieser, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 883

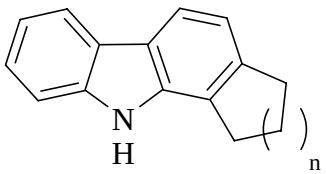


10-méthyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one

Schéma 52

III.6. Obtention des dérivés carbazoliques possédant un cycle saturé à 6 chaînons

Nous avons également réussi la préparation du dérivé cétonique annelé du carbazole (dérivé carbazolique clé) par oxydation benzylique régiosélective du carbazole annelé **86a** (Figure 16). La raison pour laquelle nous n'avons pas tenté cette oxydation avant les autres voies est la suivante : des synthèses des carbazoles **86a** et **86b** sont décrites dans la littérature mais elles possèdent plusieurs inconvénients décrits ci-après.



86a : n = 2
86b : n = 1

Figure 16

III.6.1) Synthèse des précurseurs dans la littérature

En 1981, Kano et coll.[217] obtiennent le 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a** comme produit secondaire de leur réaction (Schéma 53).

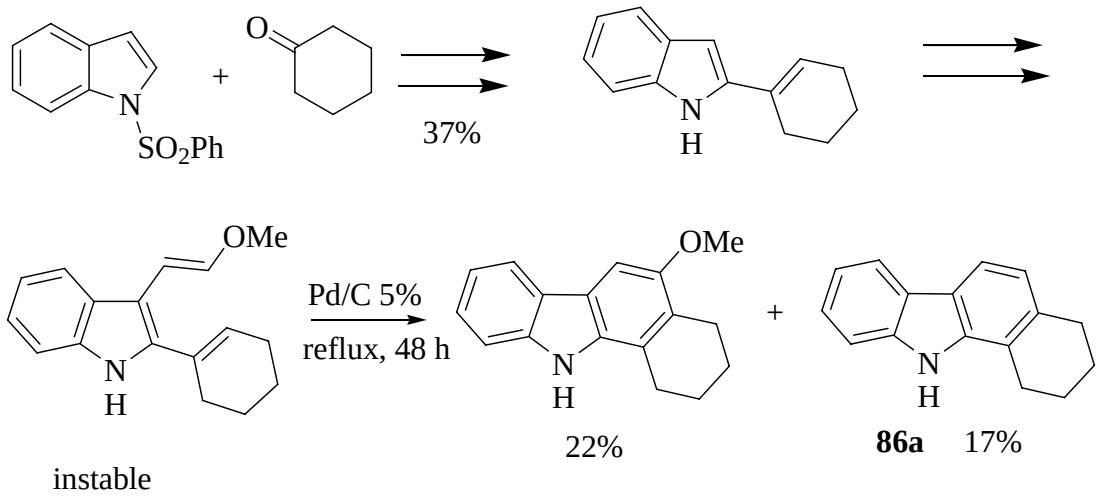


Schéma 53

La même année, Olsen et Cummings[218] utilisent une réaction photochimique pour obtenir le même composé. (Schéma 54)

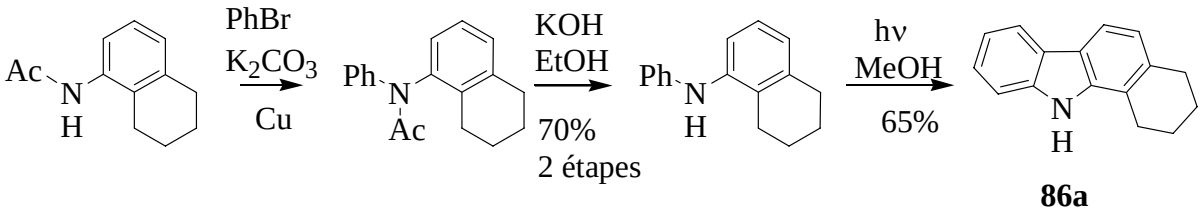


Schéma 54

[217] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856
[218] R. J. Olsen, O. W. Cummings, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 439

Enfin en 1988, Moody, Shah et Knowles[219] publient une méthode plus générale, permettant à la fois la synthèse du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a** et celle du 1,2,3,10-tétrahydrocyclopenta[*a*]carbazole **86b**, et utilisant la réaction de Diels-Alder (Schéma 55).

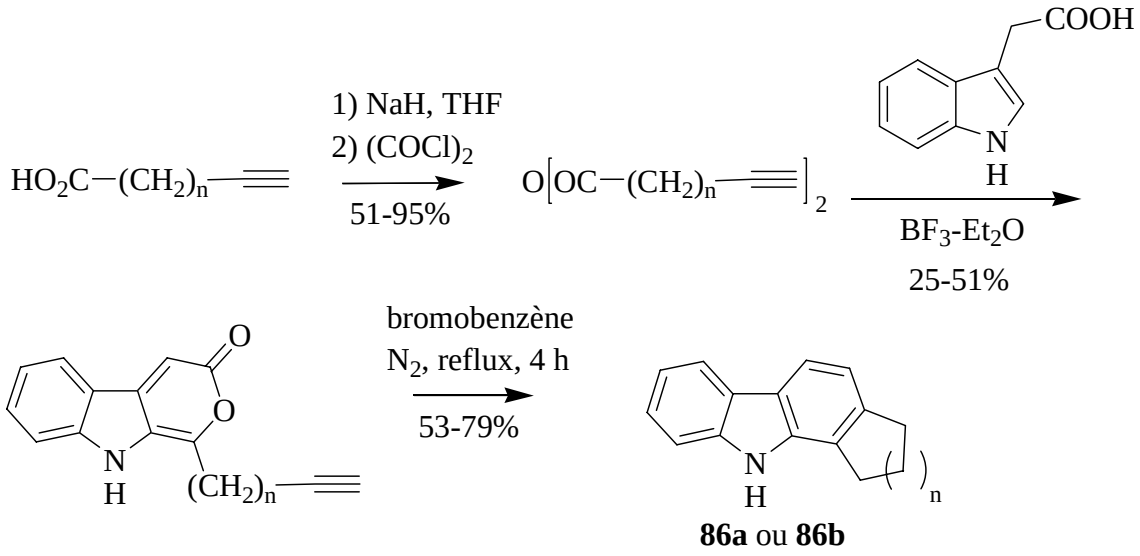


Schéma 55

Dans cette même publication, une alternative pour la synthèse du 1,2,3,10-tétrahydrocyclopenta[*a*]carbazole **86b** est donnée :

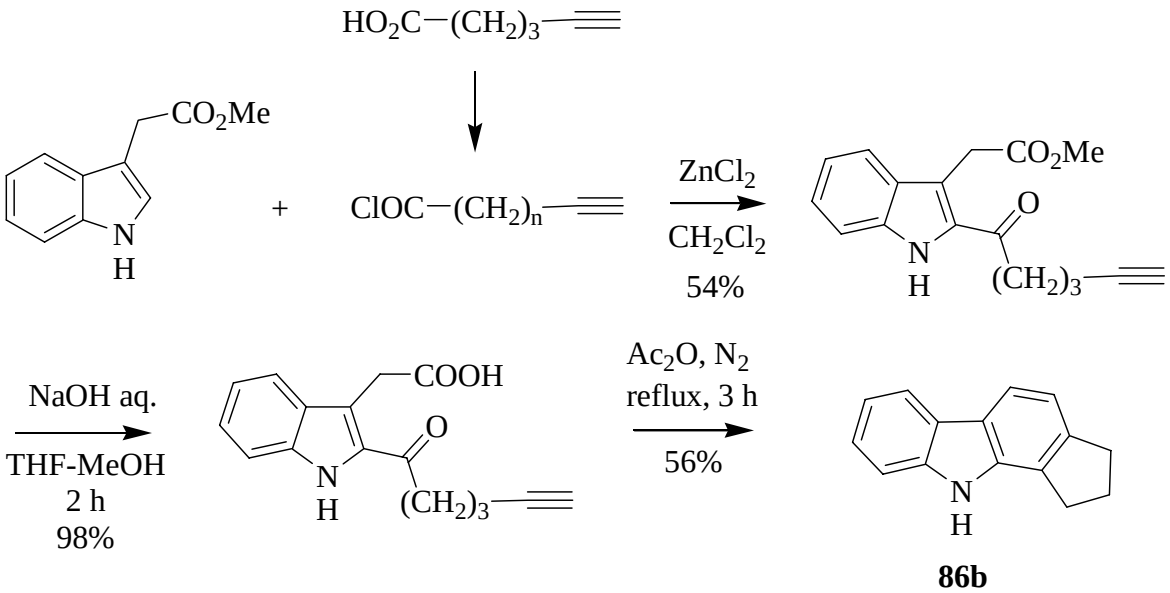


Schéma 56

[219] C. J. Moody, P. Shah, P. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3249

Ces trois références possèdent chacune des inconvénients : rendements faibles pour la première, méthode photochimique sur de petites quantités pour la seconde, produits de départs difficilement accessibles pour la troisième, ce qui nous a amené à développer une nouvelle synthèse de **86a**.

III.6.2) Premier essai

Nous avons d'abord tenté la suite de réactions suivante en synthétisant l'hydrazine intermédiaire s'inspirant de Moron et coll.[220] qui synthétisent des dérivés du carbazole à partir de cyclohexanone et de diverses phénylhydrazines :

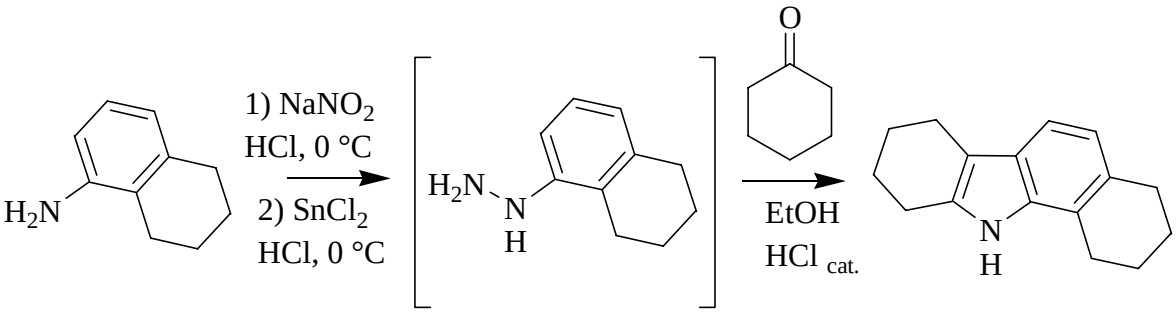


Schéma 57

Nous avons obtenu un produit brut solide qui semblait le bon produit par RMN du proton, mais qui s'est très vite dégradé (après une nuit). Une autre idée nous est alors venue.

III.6.3) Nouvelle synthèse du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole

Prenant en considération la réduction de la naphtyl-1-amine par le sodium dans l'alcool isoamylique en 5,6,7,8-tétrahydronaphtylamine[221] (Schéma 58) et les réductions d'autres systèmes aromatiques similaires, nous avons pensé pouvoir obtenir le 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole de la même façon à partir du 11*H*-benzo[*a*]carbazole.

[220] J. Moron, C. Landras, E. Bisagni, *J. Heterocyclic. Chem.* **1992**, *29*, 1573
[221] E. Bamberger, M. Althausse, *Chem. Ber.* **1888**, 1786

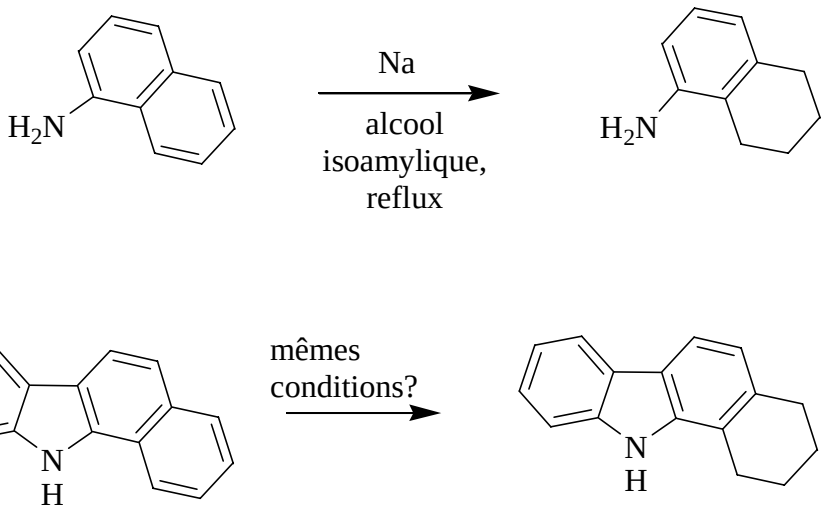


Schéma 58

Le schéma réactionnel suivant a donc été réalisé :

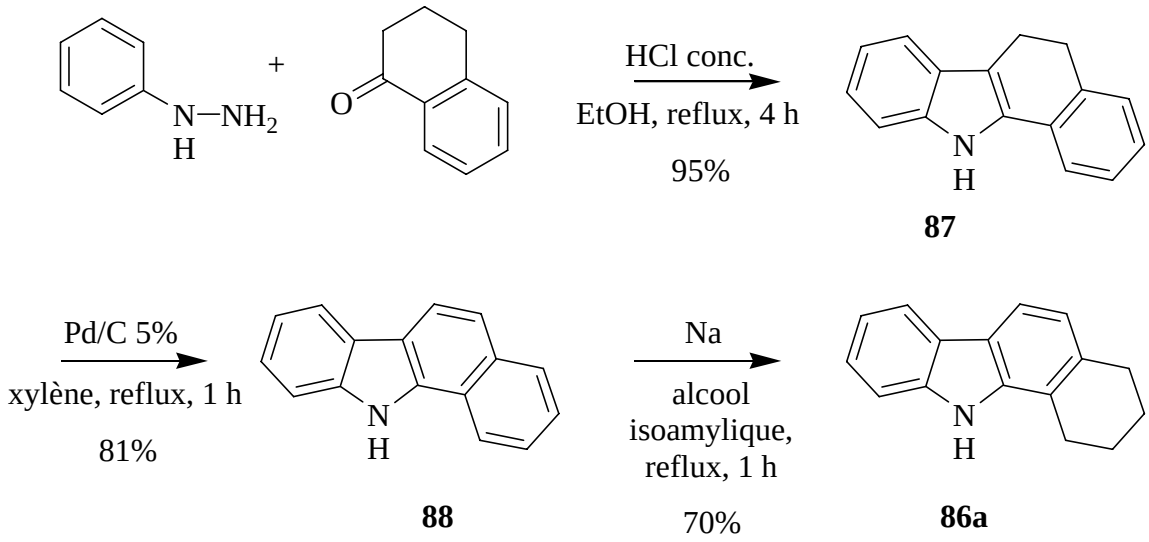


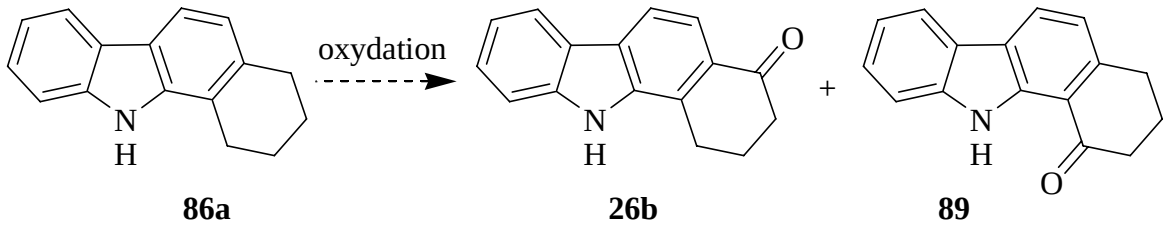
Schéma 59

La synthèse indolique de Fischer entre la phénylhydrazine et l'α-tétralone donne quantitativement le 6,11-dihydro-5*H*-benzo[*a*]carbazole **87**, qui s'aromatise par le palladium sur charbon 5% catalytique dans le xylène à reflux[222] pour donner le 11*H*-benzo[*a*]carbazole **88**. Ce dernier a été réduit par le sodium dans l'alcool isoamylique en 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a**. Ce dernier est obtenu comme produit unique de la réaction avec un bon rendement.

[222] J. J. Kulagowski, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2733

III.6.4) Oxydation du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole

Cette oxydation peut se faire en théorie sur les deux positions benzyliques soit en 1 ou en 4 (Schéma 60).



86a **26b** **89**

Schéma 60

Nous avons essayé plusieurs oxydants avant d'obtenir le résultat attendu (Tableau 1) :

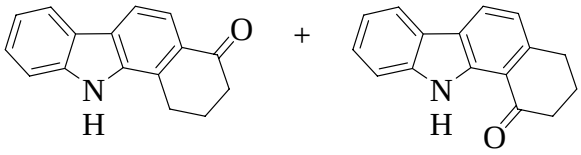
Oxydant[(méthode)]	Résultat
Oxyde de sélénium[180]	Produit non identifié, possédant 4 méthylènes (RMN ^{1}H), pouvant être un dimère
$KMnO_4$[223, 224]	Produit de départ
Réactif de Jones[180]	Produit de départ
MnO_2[(excès, toluène, reflux, 1 nuit)]	Produit de départ
CAN[225]	Produit de départ
tBuOOH[226]	Produit de départ
DDQ[227]	 **26b** : 42% **89** : 4%
Chloranil[227]	Produit de départ

Tableau 1

[223] N. A. Noureldin, D. Zhao, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8767

[224] P. Nguyen, E. Corpuz, T. M. Heidelbaugh, K. Chow, M. E. Garst, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10195

[225] W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2033

[226] S. S. Kim, S. K. Sar, P. Tamrakar, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 937

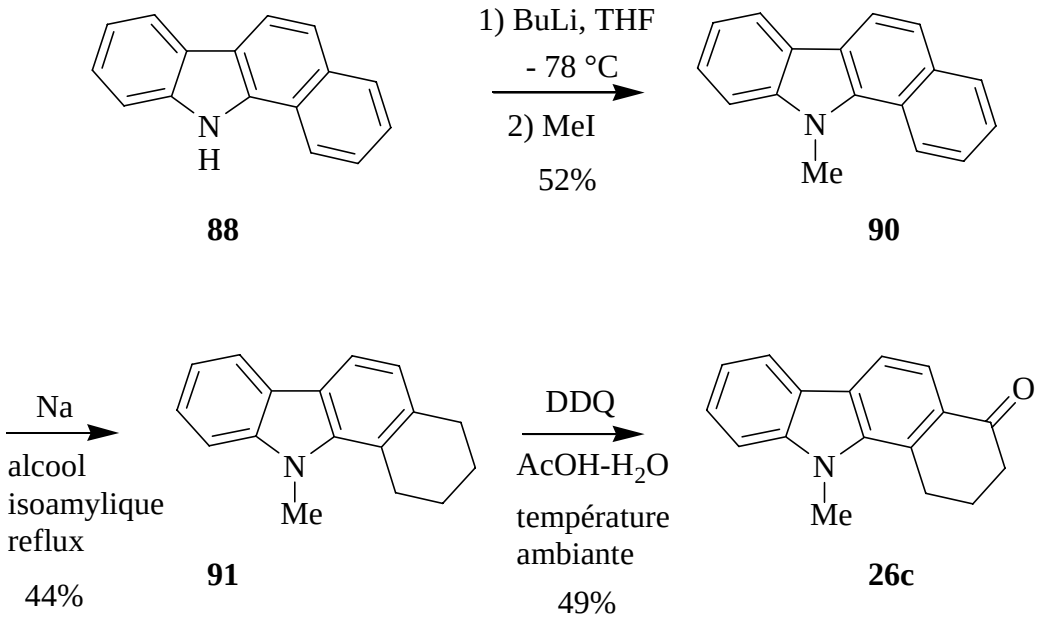
[227] H. Lee, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4587

Après plusieurs essais infructueux, nous avons finalement pu obtenir le composé désiré, la 1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b** (et isoler son isomère la 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**) par oxydation avec la DDQ (3 équivalents, température ambiante, AcOH-H_2O 80:20, 1 nuit). En remplaçant la DDQ dans les mêmes conditions par le chloranil, la réaction n'a pas lieu.

L'attribution des structures a été faite sur la base des déplacements chimiques en RMN ^{1}H : pour **26b**, le proton de l'azote apparaît à 8,2 ppm, ce qui est similaire aux autres dérivés carbazoliques de la synthèse. Dans **89**, on observe un déblindage important (10,6 ppm) du à la présence proche de l'atome d'oxygène. Une liaison hydrogène peut se former entre les deux atomes. Cette liaison intramoléculaire explique également le fait que ce dernier composé est moins polaire que son isomère **26b** qui ne pourrait former uniquement des liaisons hydrogènes intermoléculaires. Cette attribution est confirmée par la synthèse plus loin dans ce mémoire d'analogues de 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazoles et de divers 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles dont un des composés était connu.

III.6.5) Obtention du dérivé N-méthylé

L'analogue N-méthylé correspondant a également été préparé (Schéma 61). Par recristallisation du produit brut dans le toluène, on obtient l'isomère qui nous intéresse **26c**, l'autre isomère restant dans le filtrat.



88 **90** **91** **26c**

Schéma 61

Nous avons donc synthétisé trois nouveaux carbazoles annelés **26a** et **26b** et **26c** possédant une fonction cétone, à partir desquels nous allons tenter de synthétiser des analogues d'ellipticine. Ces composés pourront également être de bons précurseurs pour la synthèse de nombreux dérivés hétérocycliques inédits comme l'illustre la Figure 17 suivante. Nous avons ainsi par exemple préparé une série de 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles (Chapitre VII).

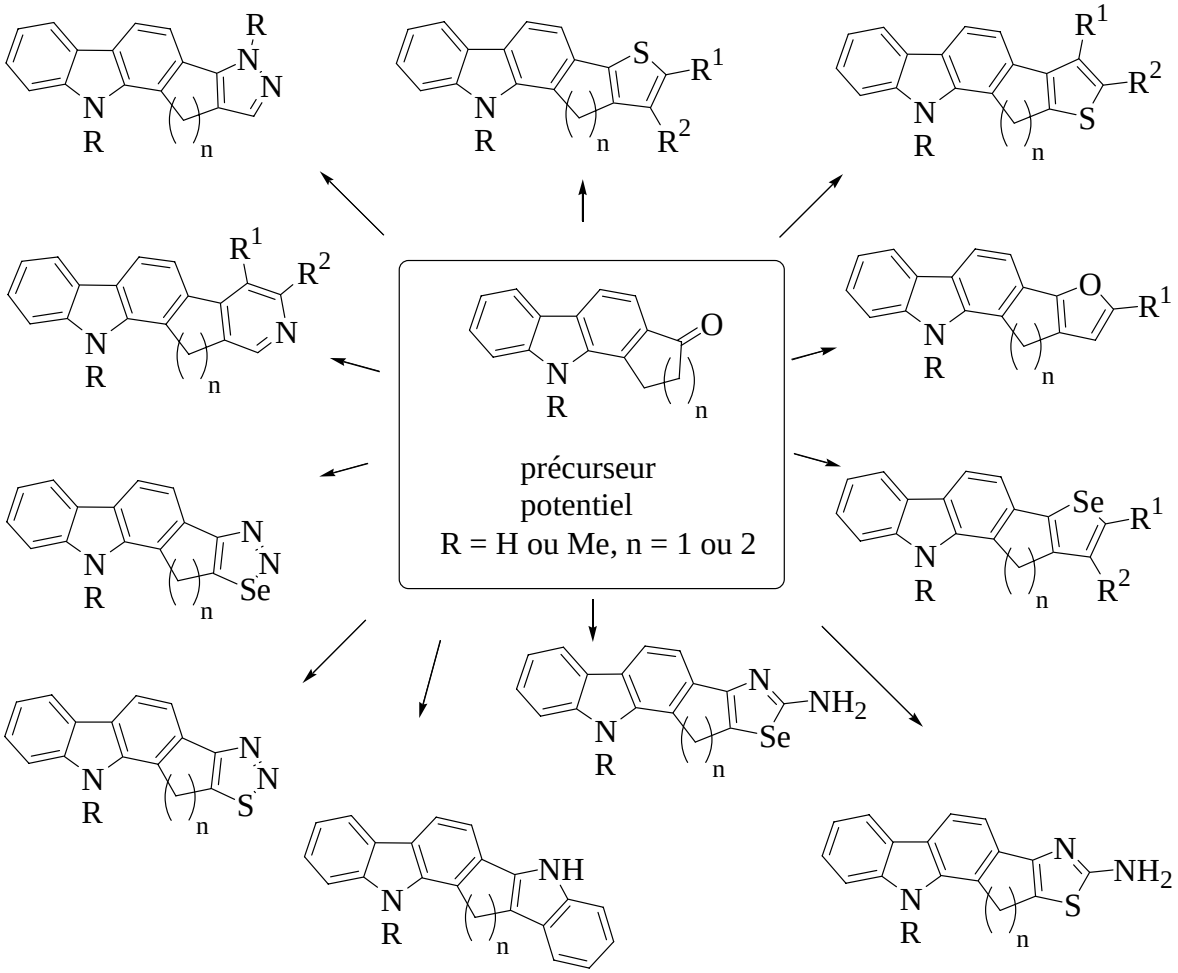


Figure 17

CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE 1

IV.1. Considérations générales

Les points de fusion inférieurs à 350 °C ont été mesurés avec un appareil Stuart SMP3 et ne sont pas corrigés. Les points de fusion supérieurs à 350 °C ont été déterminés par DSC (analyse calorimétrique différentielle) avec un appareil TA Instruments 2920 DSC.

Les spectres RMN ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AC 250 (250 MHz). Le solvant est précisé entre parenthèses. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au triméthylsilane et les abréviations suivantes ont été utilisées : s : singulet, br : singulet large, d : doublet, t : triplet, q : quintuplet, m : multiplet pouvant contenir les signaux de plusieurs protons, dd : doublet de doublets, dt : doublet de triplets.

Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Hewlett-Packard 5971 A en impact électronique (70 eV) après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire.

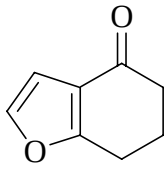
Les analyses de masses exactes par spectrométrie de masse par temps de vol (TOF) ont été réalisées avec un appareil Reflex IV MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Bremen, Germany).

Le THF et l'éther sont distillés sur sodium/benzophénone, le DMF et le toluène distillés sont conservés sur tamis moléculaire 3 angströms.

IV.2. Modes opératoires

IV.2.1) Synthèse de la 4,5,6,7-tétrahydrobenzofuran-4-one **36**

M = 136,15



Une solution de soude (11 g, 0,275 mol) dans 50 mL d'eau est ajoutée lentement et sous agitation à un mélange de cyclohexane-1,3-dione (28 g, 0,25 mol) et 100 mL d'eau refroidi avec un bain de glace, de manière à ne pas dépasser 20 °C. Puis 31,75 mL d'une solution aqueuse de chloracétaldéhyde à 50% (0,25 mol) sont ajoutés goutte à goutte, toujours en prenant la précaution de rester en dessous de 20 °C. Après l'ajout, le mélange est laissé sous agitation pendant 20 h à température ambiante. Le pH est ajusté à 1 en ajoutant de l'acide chlorhydrique 3 M, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec 75 mL d'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. L'huile brute orange est filtrée sur silice (éluant : éther).

Masse : 13,2 g

Rendement : 39%

Aspect : huile jaune, qui cristallise en partie

Point d'ébullition : 107-110 °C / 22 mbar (littérature : 115-118 °C / 22 mbar[186])

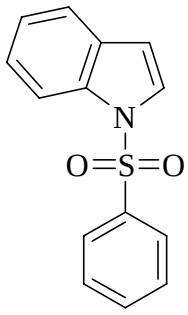
R_f : 0,50 (CH_2Cl_2)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,15 (q, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,30 (d, 1H, H)

GC/MS : *m/z* = 136 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.2) Synthèse du 1-benzènesulfonylindole **37**

M = 257,31



11,72 g (0,1 mol) d'indole et 100mL de THF anhydre sont placés sous argon à -78 °C puis 42 mL de Buli 2,5 M (1,05 éq.) sont ajoutés goutte à goutte à cette température. Le mélange est laissé revenir jusqu'à 0 °C puis maintenu à 0 °C pendant 1 h. La température est baissée à -78 °C, et une solution de 19,43 g (0,11 mol, 1,1 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle dans 100 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. 250 mL d'eau sont ajoutés, le THF est évaporé, le produit extrait à l'éther (250 mL). La phase organique est lavée deux fois avec 75 mL de bicarbonate de sodium 1 M puis deux fois avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée. Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

Masse : 24,6 g

Rendement : 96%

Aspect : solide beige

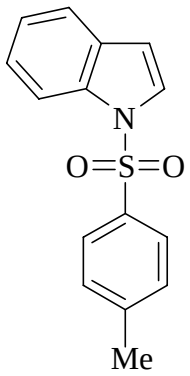
R_f : 0,65 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

Point de fusion : 78-80 °C (littérature : 76-76,5 °C, hexane-éther 2:1[187])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 6,70 (d, 1H), 7,20-7,60 (m, 7H), 7,90 (d, 2H), 8,00 (d, 1H)

IV.2.3) Synthèse du 1-paratoluènesulfonylindole **38**

M = 271,34



11,72 g (0,1 mol) d'indole et 100 mL de THF anhydre sont placés sous argon à -78 °C puis 42 mL de Buli 2,5 M (1,05 éq.) sont ajoutés goutte à goutte à cette température. Le mélange est laissé revenir jusqu'à 0 °C puis maintenu à 0 °C pendant 1 h. La température est baissée à -78 °C, et une solution de 21 g (0,11 mol, 1,1 éq.) de chlorure de paratoluènesulfonyle dans 100 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. 250 mL d'eau sont ajoutés, le THF est évaporé, le produit extrait à l'éther (250 mL). La phase organique est lavée deux fois avec 75 mL de bicarbonate de sodium 1 M puis deux fois avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

Masse : 25,5 g

Rendement : 94%

Aspect : solide beige

R_f : 0,67 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

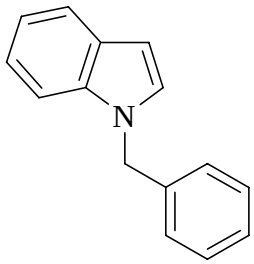
Point de fusion : 83-84 °C (littérature : 86 °C, hexane[228])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,35 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,00 (d, 1H)

[228] V. O. Illi, *Synthesis* **1979**, 136

IV.2.3) Synthèse du 1-benzylindole **39**

M = 207,28



11,72 g d'indole (0,1 mol) dans 300 mL d'acétone sont maintenus à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace sous argon et 28,05 g (5 éq.) de potasse en poudre sont ajoutés lentement, suivi de 25,32 g de chlorure de benzyle. Le mélange est agité 1 nuit à température ambiante, versé sur 300 mL de saumure, extrait à l'acétate d'éthyle (deux fois 100 mL). La phase organique est lavée avec deux fois 100 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le produit est distillé, puis recristallisé dans l'éthanol.

Masse : 10,0 g

Rendement : 48%

Aspect : solide incolore

Point d'ébullition : 230 °C / 8 mbar

Point de fusion : 44-45 °C (littérature : 43-44 °C, éther de pétrole[188])

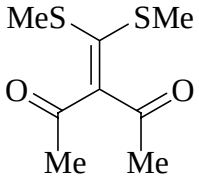
R_f : 0,70 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 5,35 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,10-7,35 (m, 9H), 7,70 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 207 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.4) Synthèse de la 3-(bis-méthylsulfanyl-méthylène)-pentane-2,4-dione **47**

M = 237,34



A une solution de pentan-2,4-dione (10,01 g, 0, 1 mol) dans 100 mL de DMF anhydre sont ajoutés 13,8 g (0,1 mol) de carbonate de potassium. Après 2 h d'agitation, 18 mL (0,3 mol, 3 éq.) de sulfure de carbone sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 h d'agitation, 12,5 mL (0,2 mol, 2 éq.) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte en refroidissant le milieu réactionnel avec un bain de glace. Le mélange est agité 1 h puis versé sur 100 mL de saumure glacée, laissé sous agitation une nuit, puis filtré et séché. Le solide est recristallisé dans l'isopropanol.

Masse : 14 g

Rendement : 59%

Aspect : solide jaune pâle

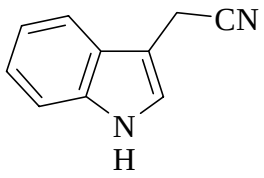
R_f : 0,62 (CH_2Cl_2-AcOEt 50:50)

Point de fusion : 71-72 °C (littérature : 71-73 °C[191])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,40 (s, 6H), 2,45 (s, 6H)

IV.2.5) Synthèse de l'indol-3-ylacétonitrile **51**

M = 156,19



A une solution de gramine (17,42 g, 0,1 mol) dans 75 mL d'éthanol sont ajoutés en 1 h 6,85 mL d'iodure de méthyle (0,11 mol, 1,1 éq.). Le mélange est agité 1 h à température ambiante, refroidi à 0 °C à l'aide d'un bain de glace, puis filtré. Le solide est lavé à l'éther (2 fois 20 mL) puis séché. Le chlorhydrate brut précédent est ajouté à une solution de 13 g de cyanure de potassium (0,2 mol) dans 200 mL d'un mélange eau-éthanol 60 : 40. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après avoir ajouté 50 mL de saumure et 50 mL d'acétate d'éthyle, le mélange est filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite une seconde fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, évaporées. Le produit est purifié par colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2-MeOH 95:5).

Masse : 4,5 g

Rendement : 29 %

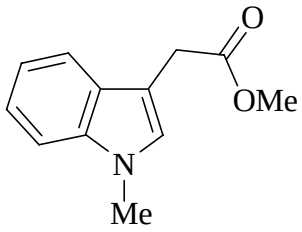
Aspect : huile jaune

R_f : 0,42 (CH_2Cl_2)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 3,85 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,25 (br, 1H)

IV.2.6) Synthèse du (1-méthylindol-3-yl)acétate de méthyle **52**

M = 203,24



A une solution d'indol-3-ylacétate de méthyle (1,89 g, 10 mmol) dans 30 mL d'acétone, à 0-5 °C (bain de glace) sont ajoutés 2,8 g de potasse en poudre (50 mmol), puis 0,93 mL d'iodure de méthyle (15 mmol). Le mélange est agité 30 min puis versé sur 200 mL d'eau, extrait avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 30 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50→ CH_2Cl_2).

Masse : 1,53 g

Rendement : 75 %

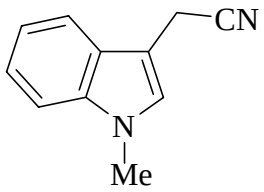
Aspect : huile jaune

R_f : 0,75 (CH_2Cl_2)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,35 (m, 3H), 7,60 (d, 1H)

IV.2.7) Synthèse du (1-méthylindol-3-yl)acétonitrile **53**

M = 170,22



A une solution de 5,3 g d'indol-3-ylacétonitrile (34 mmol) dans 100 mL d'acétone, à 0-5 °C (bain de glace), sont ajoutés 9,52 g de potasse en poudre (5 éq.) puis 3,17 mL d'iodure de méthyle (1,5 éq.). Après 30 min d'agitation à 0-5 °C, le mélange est versé sur 300 mL d'eau glacée, extrait avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 30 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (CH_2Cl_2).

Masse : 3,40 g

Rendement : 59 %

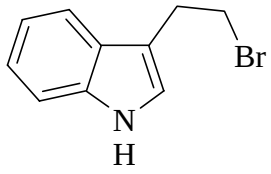
Aspect : huile jaune pâle

R_f : 0,65 (CH_2Cl_2)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 3H), 7,60 (d, 1H)

IV.2.8) Synthèse du 3-(2-bromoéthyl)indole **54**

M = 224,11



A une solution de tryptofol **57** (1,6 g, 0,01 mol) dans 50 mL d'éther anhydre, maintenue sous argon à 0 °C, est ajoutée goutte à goutte une solution de tribromure de phosphore (3 g, 0,011 mol) dans 10 mL d'éther anhydre. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé délicatement sur 100 mL d'une solution de bicarbonate de sodium saturée glacée. La phase organique est lavée avec 50 mL de saumure, puis 50 mL d'eau, elle est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée.

Masse : 1,63 g

Rendement : 73%

Aspect : solide incolore

R_f : 0,90 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

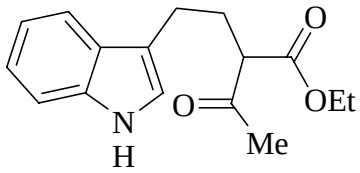
Point de fusion : 98-100 °C (littérature : 90-95 °C[195])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,35 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,00 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 223 ; 225 (50:50) ($M^{\bullet+}$)

IV.2.9) Synthèse du 2-(2-(indol-3-yl)-éthyl)acétoacétate d'éthyle **55**

M = 273,33



A une suspension d'hydrure de sodium 55% (0,38 g, 1,1 éq., lavé deux fois avec de l'éther de pétrole) dans 5 mL de THF anhydre, maintenue sous argon à température ambiante, sont ajoutés goutte à goutte 0,98 mL (1,1 éq.) d'acétoacétate d'éthyle puis 1,57 g (0,007 mol) de 3-(2-bromoéthyl)indole **54**. Le mélange est chauffé 15 h à reflux, puis versé sur 100 mL de saumure glacée. Après extraction avec 50 mL d'éther, la phase organique est lavée avec 50 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée.

Masse : 1,33 g

Rendement : 70%

Aspect : huile orange

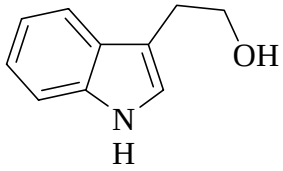
R_f : 0,61 (CH_2Cl_2)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,25 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,50 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,00 (br, 1H) (conforme à la literature[229])

[229] G. Dionne, A. A. Asselin, L. G. Humber, *US Pat. 4235903* **1982**

IV.2.10) Synthèse du tryptofol **57**

M = 161,20



Une suspension d'acide indol-3-ylacétique (8 g, 0,046 mol) dans 200 mL d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de $LiAlH_4$ (5,2 g, 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis versé sur un mélange glacé de 50 mL de saumure et 100 mL de soude 2 M. La phase organique est lavée avec 100 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le solide marron brut est recristallisé dans le toluène.

Masse : 7,36 g

Rendement : 64%

Aspect : solide rose pâle

R_f : 0,37 (CH_2Cl_2-méthanol 95:5)

Point de fusion : 58-60 ° C (littérature : 59-60 °C[230])

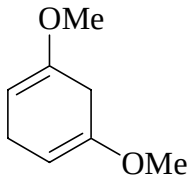
RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,05 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,05 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 161 ($M^{\bullet+}$)

[230] M. S. Fish, N. M. Johnson, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3668

IV.2.11) Synthèse du 1,5-diméthoxycyclohexane-1,4-diène **58**

M = 140,18



Un tricol de 1 L muni d'un réfrigérant à azote liquide et fermé d'une garde à chlorure de calcium, est rempli avec de l'ammoniac liquide. 30 g de sodium (1,3 mol) sont ajoutés en l'espace d'une demi-heure. Une solution de 1,3-diméthoxybenzène (32,7 g, 0,237 mol) dans 100 mL d'éther anhydre et 62,5 g d'éthanol absolu (1,36 mol) est ajoutée lentement pendant 2 h. Le mélange est agité 2 h supplémentaires puis le réfrigérant est ôté et la réaction est agitée une nuit à température ambiante. Un mélange eau-éthanol 50:50 (100 mL) est ajouté avec précaution, puis le milieu réactionnel est versé sur 500 mL de saumure, extrait avec 2 fois 200 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois avec 100 mL de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, évaporées. L'huile brute est distillée.

Masse : 14 g

Rendement : 42%

Aspect : huile incolore

R_f : 0,90 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

Point d'ébullition : 104-105 °C / 40 mmHg (littérature : 95 °C / 18 mmHg[231])

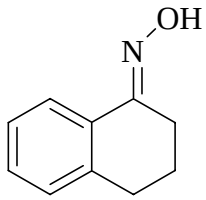
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 2,75-2,85 (m, 4H), 3,55 (s, 6H), 4,65 (t, 2H)

GC/MS : *m/z* = 140 ($M^{\bullet+}$)

[231] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1947**, 102

IV.2.12) Synthèse de l'oxime de l'α-tétralone **61**

M = 161,20



Un mélange de 47,32 g (0,324 mol) d'α-tétralone, 33,69 g (0,485 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 40 g de soude, 40 g d'eau, et 150 mL de méthanol est chauffé à reflux pendant 2 h. Le mélange est ensuite versé sur 300 mL d'eau glacée. Le produit est extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, le solvant est évaporé. Le solide est recristallisé dans l'éthanol.

Masse : 51 g

Rendement : 98%

Aspect : solide jaune pâle

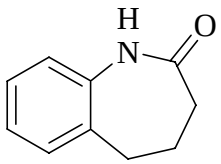
R_f : 0,50 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 98-99 °C (littérature : 98-100 °C[204])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,90 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 7,15-7,35 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 9,55 (br, 1H)

IV.2.13) Synthèse de la 1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*b*]azépin-2-one **62**

M = 161,20



De l'acide polyphosphorique est préparé à partir de 100 mL d'acide phosphorique 85% auquel 220 g d'oxyde de phosphore P_2O_5 sont ajoutés par portions, puis le milieu est chauffé à 200 °C sous agitation pendant 1 h. A 80-90 °C, 100 mL de toluène sont ajoutés au PPA, puis 41 g (0,2546 mol) de l'oxime de l'α-tétralone **61**. Le mélange est chauffé à léger reflux pendant 1 h, puis est versé sur 1 L d'eau glacée. La phase aqueuse est extraite avec 4 fois 75 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, évaporées. Le solide est recristallisé avec 75 mL de cyclohexane-AcOEt 50:50 et filtré.

Masse : 34,5 g

Rendement : 84%

Aspect : solide incolore

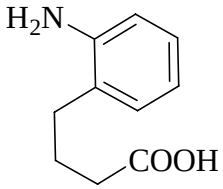
R_f : 0,20 (CH_2Cl_2-AcOEt 90:10)

Point de fusion : 134-136 °C (littérature : 134-139 °C[204])

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) : δ = 2,05-2,15 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 9,55 (s, 1H)

IV.2.14) Synthèse du chlorhydrate de l'acide 4-(2-aminophényl)butyrique **63**

M = 215,68



.HCl

Un mélange de 3 g de 1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*b*]azépin-2-one **62** (0,0186 mol) et 25 mL d'acide chlorhydrique concentré est mis à reflux pendant 2 h. Le mélange est refroidi, filtré, et le produit est séché.

Masse : 3,36 g

Rendement : 84%

Aspect : solide beige

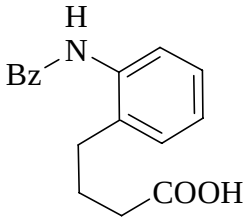
R_f : 0,80 (AcOEt-MeOH 90:10)

Point de fusion : : 216-217 °C (littérature : 216-219 °C[204])

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) : δ = 1,85 (q, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 10,25 (br, 3H)

IV.2.15) Synthèse de l'acide 4-(2-benzoylaminophényl)butyrique **64**

M = 283,33



A un mélange de 27,22 g (0,126 mol) du chlorhydrate de l'acide 4-(2-aminophényl)butyrique **63** et de 27,32 g (0,27 mol) de triéthylamine dans 200 mL d'acétonitrile sont ajoutés 18,27 g (0,13 mol) de chlorure de benzoyle et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 h. Le solvant est évaporé, 200 mL d'acide chlorhydrique 2 M glacé et 200 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est lavée avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit est cristallisé dans le toluène.

Masse : 15,40 g

Rendement : 43%

Aspect : solide incolore

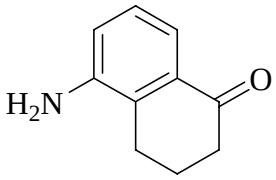
R_f : 0,37 (CH_2Cl_2-AcOEt 90:10)

Point de fusion : 147-149 °C

RMN ^1H (DMSO-d_6) : δ = 1,75 (q, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,50-7,60 (m, 3H), 8,00 (m, 2H), 9,90 (s, 1H), 12,15 (br, 1H)

IV.2.16) Synthèse de la 5-aminotétralone **65**

M = 161,20



8,9 g (0,0314 mol) de l'acide 4-(2-benzoylaminophényl)butyrique **64** et 100 mL d'acide sulfurique concentré sont chauffés à 80-90 °C pendant 24 h. Le mélange est versé sur 500 mL d'eau glacée. Le pH est ajusté à 8-9 en ajoutant doucement des pastilles de potasse. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée.

Masse : 1,6 g

Rendement : 32%

Aspect : solide jaune

R_f : 0,30 (CH_2Cl_2-AcOEt 90:10)

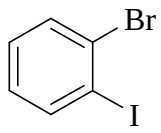
Point de fusion : 116-117 °C (littérature : 119-120 °C[232])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 2,20 (q, 2H), 2,60-2,75 (m, 4H), 3,75 (br, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,55 (d, 1H)

[232] K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5423

IV.2.17) Synthèse du 1-bromo-2-iodobenzène **66**

M = 282,91



17,2 g (0,1 mol) de 2-bromoaniline sont dissous dans 30 mL d'acide chlorhydrique concentré. A 0-5 °C, une solution de nitrite de sodium (6,9 g, 0,1 mol) dans 10 mL d'eau est ajoutée très lentement goutte à goutte, puis l'agitation est maintenue 30 min supplémentaires. Cette préparation est ajoutée goutte à goutte à 0-5 °C à une solution d'iodure de potassium (25 g, 0,15 mol) dans 10 mL d'eau. Après 30 min d'agitation, du bisulfite de sodium est ajouté jusqu'à décoloration du milieu, le produit est extrait à l'acétate d'éthyle (100 mL). La phase organique est lavée avec 2 fois 50 mL d'acide chlorhydrique 2 M, puis avec 50 mL d'eau, séchée, et évaporée. Le produit brut est utilisé tel quel pour la réaction suivante.

Masse : 24,6 g

Rendement : 87%

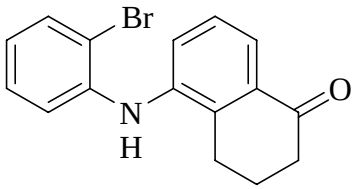
Aspect : huile marron

R_f : 0,90 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)

IV.2.18) Synthèse de la 5-(2-bromophénylamino)tétralone **67**

M = 316,20



Un mélange de 1-bromo-2-iodobenzène **66** (2,8 g, 10 mmol), de 5-aminotétralone (1,6 g, 10 mmol), d'acétate de palladium (67 mg, 3%), de BINAP racémique (250 mg, 4%), et de carbonate de césium (4,5 g, 1,4 éq.) dans 100 mL de toluène anhydre sous argon est chauffé à 80-90 °C pendant 24 h. 200 mL d'eau et 200 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés, le milieu est filtré sur célite, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2).

Masse : 2,0 g

Rendement : 63%

Aspect : solide jaune pâle

R_f : 0,50 (CH_2Cl_2)

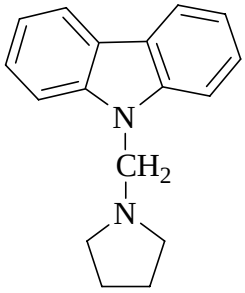
Point de fusion : 145-147 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,15 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 5,90 (br, 1H), 6,70-6,85 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 315 ; 317 (50:50) ($M^{\bullet+}$)

IV.2.19) Synthèse du 9-(1-pyrrolidinylméthyl)-9*H*-carbazole **72**

M = 250,35



Un mélange de 9*H*-carbazole (10,02 g, 0,06 mol), de formaldéhyde 37% aqueux (5,5 mL, 0,068 mol) et de pyrrolidine (4,8 g, 0,068 mol) dans 120 mL d'éthanol est chauffé à reflux pendant 12 h. La réaction est versée sur 300 mL d'eau glacée, et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois à l'eau puis extraite deux fois avec une solution d'acide chlorhydrique 0,01 M. Ces phases aqueuses réunies sont basifiées avec de l'ammoniaque concentrée et le produit précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché.

Masse : 9,15 g

Rendement : 61%

Aspect : solide incolore

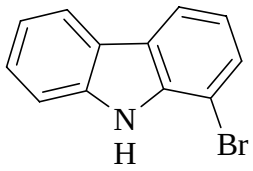
R_f : 0,37 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

Point de fusion : 74-75 °C (littérature : 74-75 °C[205])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,75 (q, 4H), 2,75 (t, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)

IV.2.20) Synthèse du 1-bromo-9*H*-carbazole **73**

M = 246,11



Une solution de 9-(1-pyrrolidinylméthyl)-9*H*-carbazole **72** (0,5 g, 2 mmol) dans 60 mL de cyclohexane anhydre est refroidie à -78 °C sous argon, puis une solution de tert-butyllithium 1,7 M dans le pentane (1,8 mL, 1,5 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est laissé revenir à température ambiante puis agité 16h. Le mélange est refroidi à -78 °C sous argon une solution de 1 g de CBr_4 (3 mmol, 1,5 éq.) dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Après retour à température ambiante, la réaction est agitée 1 h, puis 30 mL d'acide chlorhydrique 1 M sont ajoutés, et la réaction est chauffée 1,5 h à 60 °C. Après extraction à l'acétate d'éthyle (30 mL), la phase organique est lavée avec 50 mL de saumure puis avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (éluant : cyclohexane $\rightarrow$ cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50).

Masse : 0,2 g

Rendement : 41%

Aspect : solide jaune pâle

R_f : 0,54 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

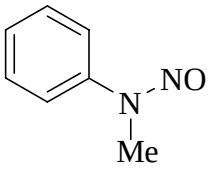
Point de fusion : 122-123 °C (littérature : 123-124 °C[233])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 7,15 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,45-7,60 (m, 3H), 8,00-8,10 (m, 2H), 8,25 (br, 1H)

[233] N. L. Drake, H. J. S. Winkler, C. M. Kraebel, T. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1026

IV.2.21) Synthèse de la nitrosamine de la méthylphénylamine **74**

M = 136,15



A 107,16 g de méthylphénylamine (1 mol) dans 300 mL de dichlorométhane et 100 g de glace, à 0-5 °C (bain de glace) sont ajoutés goutte à goutte 100 mL d'acide chlorhydrique concentré, puis goutte à goutte une solution de nitrite de sodium (70 g, 1 mol) dans 200 mL d'eau. L'agitation est continuée pendant 1h à température ambiante. La phase organique est séparée, la phase aqueuse extraite avec 100 mL de dichlorométhane, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, et évaporées. Le produit est distillé sous vide.

Masse : 125 g

Rendement : 92%

Aspect : huile jaune-orangé

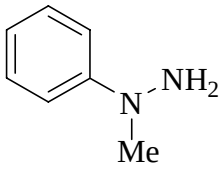
R_f : 0,64 (CH_2Cl_2)

Point d'ébullition : 132-134 °C / 20 mmHg (littérature : 135-137 °C / 13 mmHg[212])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,45 (s, 3H), 7,35-7,60 (m, 5H)

IV.2.22) Synthèse de la 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** (méthode 1)

M = 122,17



A une suspension de zinc en poudre (200 g, 3,06 mol) dans 300 mL d'eau glacée, à 0-5 °C (bain de glace), est ajoutée lentement une solution de la nitrosamine de la méthylphénylamine **74** (124 g, 0,91 mol) dans 250 mL d'acide acétique. Après l'ajout, la réaction est agitée 1 h à 0-5 °C. Le mélange est versé dans un bécher sur de la glace, filtré sur célite. Le produit est extrait avec 400 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois avec 200 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée. Le produit est distillé sous vide.

Masse : 43 g

Rendement : 39%

Aspect : huile jaune pâle

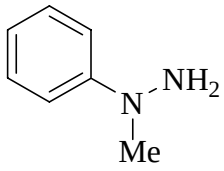
R_f : 0,30 (CH_2Cl_2)

Point d'ébullition : 112-113 °C / 20 mmHg (littérature : 106-109 °C / 13 mmHg[213])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,10 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H)

IV.2.23) Synthèse de la 1-méthyl-1-phénylhydrazine **75** (méthode 2)

M = 122,17



A une solution de phénylhydrazine (1,08 g, 0,01 mol) dans 10 mL de THF anhydre, à 0-5 °C, sous argon, sont ajoutés 0,54 g (0,01 mol) de méthanolate de sodium, puis le milieu est agité 10 min. 0,63 mL (0,01 mol) d'iodométhane sont ensuite ajoutés goutte à goutte, puis la réaction est agitée 2 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur 200 mL d'eau. Après extraction à l'acétate d'éthyle (100 mL), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2)

Masse : 0,8 g

Rendement : 65%

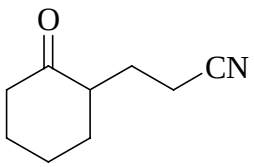
Aspect : huile jaune pâle

R_f : 0,30 (CH_2Cl_2)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,10 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H)

IV.2.24) Synthèse du 3-(2-oxocyclohexyl)propionitrile **76a**

M = 151,21



98,5 g (1 mol) de cyclohexanone et 71,12 g (1 mol) de pyrrolidine sont chauffés à reflux dans 300 mL de toluène pendant 4 h, l'eau formée étant éliminée du milieu à l'aide d'un Dean-Stark. Le solvant est évaporé. Le résidu est dissous avec 300 mL de dioxane anhydre et à 0-5 °C, sous argon, sont ajoutés goutte à goutte 63,3 mL (1 mol) d'acrylonitrile. La réaction est chauffée 3 h à reflux, 100 mL d'eau sont ajoutés et le reflux est continué 1 h. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 500 mL d'eau glacée. Le produit est extrait 2 fois avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 100 mL d'acide chlorhydrique 2 M, puis avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée. L'huile brute est distillée.

Masse : 102 g

Rendement : 67%

Aspect : huile incolore

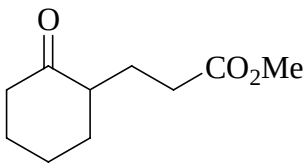
R_f : 0,30 (CH_2Cl_2)

Point d'ébullition : 85-90 °C / 6.10^{-2} mbar (littérature : 141-145°C / 13,3 mbar[214])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,30-1,80 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 3H), 2,30-2,60 (m, 5H)

IV.2.25) Synthèse du 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b**

M = 184,24



19,6 g (0,2 mol) de cyclohexanone et 14,22 g (0,2 mol) de pyrrolidine sont chauffés à reflux dans 100 mL de toluène pendant 4 h, l'eau formée étant éliminée du milieu à l'aide d'un Dean-Stark. Le solvant est évaporé. Le résidu est dissous avec 200 mL de dioxane anhydre et à 0-5 °C, sous argon, sont ajoutés goutte à goutte 17,22 g (0,2 mol) d'acrylate d'éthyle. La réaction est laissée une nuit à température ambiante, puis chauffée 1 h à reflux, enfin versée sur 400 mL d'eau glacée. Le produit est extrait avec 250 mL d'éther. La phase organique est lavée 2 fois avec 50 mL d'acide chlorhydrique 1 M, séchée, et évaporée. L'huile brute est distillée.

Masse : 18,8 g

Rendement : 51%

Aspect : huile incolore

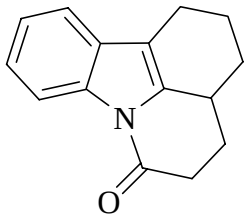
R_f : 0,33 (CH_2Cl_2)

Point d'ébullition : 84-86 °C / 6.10^{-2} mbar (littérature : 98 °C / 0,93 mbar[214])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,30-1,80 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 3H), 2,20-2,45 (m, 5H), 3,65 (s, 3H)

IV.2.26) Synthèse de la 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one **77**

M = 225,29



9,2 g (50 mmol) de 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b** et 5,4 g (50 mmol) de phénylhydrazine sont chauffés à reflux dans 150 mL de méthanol pendant 1 nuit. Après retour à température ambiante, 10 mL de chlorure d'acétyle (140 mmol) sont ajoutés lentement avec précaution, puis le milieu est chauffé à reflux 4 h. Le solvant est évaporé, le résidu est versé sur 100 mL d'eau glacée et 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 3 fois avec 20 mL d'acide chlorhydrique 1 M, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est recristallisé dans 40 mL de cyclohexane.

Masse : 2,3 g

Rendement : 20%

Aspect : solide vert pâle

R_f : 0,61 (cyclohexane-AcOEt 80:20)

Point de fusion : 124-126 °C (littérature : 126 °C[234])

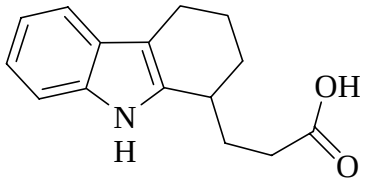
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,40 (m, 1H), 1,60-1,90 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,40 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 225 ($M^{\bullet+}$)

[234] H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1937**, 941

IV.2.27) Synthèse de l'acide 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionique **78**

M = 243,31



11 g de **77** (0,0488 mol) sont agités à température ambiante dans un mélange de 50 mL de soude 2 M et de 100 mL d'éthanol pendant 3 h. Après avoir ajouté 200 mL d'eau, le pH est ajusté à 1 en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré. Le produit est extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée.

Masse : 9,90 g

Rendement : 83%

Aspect : solide marron

R_f : 0,36 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

Point de fusion : 120-122 °C (littérature : 123 °C[235])

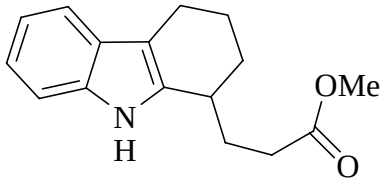
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,50-2,30 (m, 6H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,05 (br, 1H), 10,00 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 243 ($M^{\bullet+}$)

[235] A. N. Kost, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 3444 ; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 3997b

IV.2.28) Synthèse du 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **79**

M = 257,33



18,34 g (0,075 mol) de l'acide 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionique **78** sont dissous dans 75 mL de DMF anhydre, et le milieu est placé sous argon. 31,3 g (0,225 mol, 3 éq.) de carbonate de potassium sont ajoutés. Après 30 min d'agitation, 14 mL (3 éq.) d'iodure de méthyle sont ajoutés, et le mélange est agité 3 h à température ambiante. Il est ensuite versé sur 500 mL de saumure, le produit est extrait avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec deux fois 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée.

Masse : 19 g

Rendement : 98%

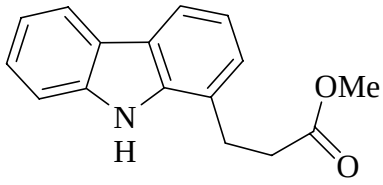
Aspect : huile orange

R_f : 0,50 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,50-2,30 (m, 6H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,05-7,25 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,30 (br, 1H)

IV.2.29) Synthèse du 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **80**

M = 253,30



19 g (0,0738 mol) du 3-(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **79** et 5 spatules de Pd/C 5% sont chauffés à reflux dans 100 mL de xylène pendant 48 h. Après avoir refroidi à température ambiante, 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés et le milieu est filtré sur célite. Le solvant est évaporé, et le produit recristallisé dans le cyclohexane.

Masse : 10,7 g

Rendement : 61%

Aspect : solide jaune pâle

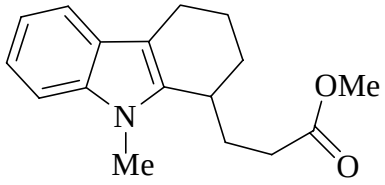
R_f : 0,50 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

Point de fusion : 114-116 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,85 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,85 (br, 1H)

IV.2.30) Synthèse du 3-(9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **81**

M = 271,36



5,0 g (41 mmol) de 3-(2-oxocyclohexyl)propionate de méthyle **76b** et 7,0 g (38 mmol) de 1-méthyl-1-phénylhydrazine sont chauffés à reflux dans 50 mL de méthanol pendant 4 h. Après retour à température ambiante, 10 mL de chlorure d'acétyle (140 mmol) sont ajoutés lentement avec précaution, puis le milieu est chauffé à reflux 1 h. Le solvant est évaporé, le résidu est versé sur 300 mL d'eau glacée et le produit est extrait avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 3 fois avec 20 mL d'acide chlorhydrique 1 M, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (éluant : cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50 $\rightarrow$ CH_2Cl_2).

Masse : 2,0 g

Rendement : 20%

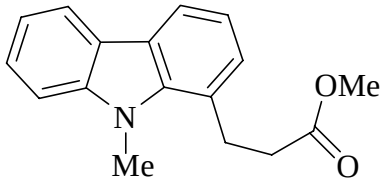
Aspect : huile jaune

R_f : 0,52 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,80-2,00 (m, 5H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,65-3,00 (m, 3H), 3,75 (2 s, 6H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)

IV.2.31) Synthèse du 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **82**

M = 267,33



2,0 g (0,0737 mol) du 3-(9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **81** et 2 spatules de Pd/C 5% sont chauffés à reflux dans 100 mL de xylène pendant 24 h. Après avoir refroidi à température ambiante, 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés et le milieu est filtré sur célite. Le solvant est évaporé, et le produit recristallisé dans le cyclohexane.

Masse : 1,6 g

Rendement : 81%

Aspect : solide beige pâle

R_f : 0,77 (CH_2Cl_2)

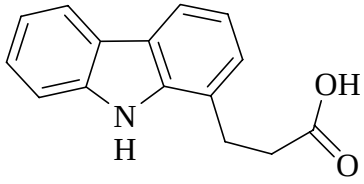
Point de fusion : 73-75 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,80 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,10 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 267 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.32) Synthèse de l'acide 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionique **83**

M = 239,28



0,5 g (1,974 mmol) du 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **80** sont agités à température ambiante dans 10 mL de soude 2 M et 5 mL d'éthanol pendant une nuit. Le pH est acidifié à 1 en ajoutant de l'acide chlorhydrique 2 M, et le produit est extrait 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée.

Masse : 0,45 g

Rendement : 95%

Aspect : solide jaune pâle

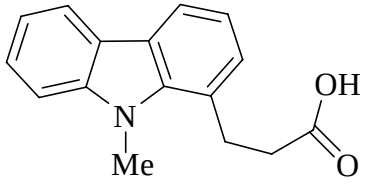
R_f : 0,25 (CH_2Cl_2-méthanol 90:10)

Point de fusion : 213-215 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,80 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 6,15-6,35 (m, 3H), 6,50 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7, 20 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,30 (s, 1H)

IV.2.33) Synthèse de l'acide 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionique **84**

M = 253,30



1,5 g (5,6 mmol) du 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionate de méthyle **82** sont agités à 50-60 °C dans un mélange de 20 mL de soude 2 M et 10 mL d'éthanol pendant 4 h. Le pH est acidifié à 1 en ajoutant de l'acide chlorhydrique 2 M, et le produit est extrait 2 fois avec 25 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée.

Masse : 1,3 g

Rendement : 92%

Aspect : solide jaune pâle

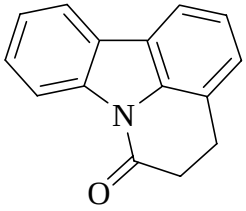
R_f : 0,27 (CH_2Cl_2-méthanol 90:10)

Point de fusion : 163-165 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)

IV.2.34) Synthèse de la 4,5-dihydro-6*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-one **85**

M = 221,26



0,45 g (1,88 mmol) de l'acide 3-(9*H*-carbazol-1-yl)propionique **83** sont ajoutés à 10 mL d'acide polyphosphorique préalablement chauffés à 100 °C. Le mélange est agité 4 h à cette température, puis versé sur 100 mL d'eau glacée. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle (2 fois 50 mL), la phase organique est lavée 2 fois avec 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié sur colonne chromatographique de silice (éluant : CH_2Cl_2).

Masse : 0,35 g

Rendement : 84%

Aspect : solide jaune pâle

R_f : 0,78 (CH_2Cl_2)

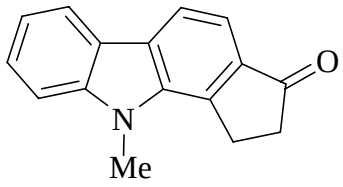
Point de fusion : 120-122 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 3,05 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7, 95 (d, 1H), 8,50 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 221 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.35) Synthèse de la 10-méthyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one **26a**

M = 235,29



50 mg (0,2 mmol) de l'acide 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionique **84** sont ajoutés à 5 mL d'acide polyphosphorique préalablement chauffés à 100 °C. Le mélange est agité 4 h à cette température, puis versé sur 100 mL d'eau glacée. Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle (2 fois 50 mL), la phase organique est lavée 2 fois avec 50 mL d'une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée.

Masse : 40 mg

Rendement : 85%

Aspect : solide jaune pâle

R_f : 0,86 (CH_2Cl_2-méthanol 90:10)

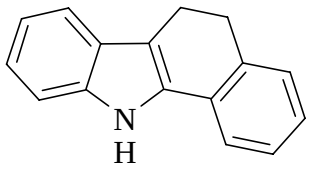
Point de fusion : 241-244 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 2,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

GC/MS : *m/z* = 235 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.36) Synthèse du 6,11-dihydro-5*H*-benzo[*a*]carbazole **87**

M = 219,29



Un mélange de phénylhydrazine (4,41 g, 50 mmol) et de α-tétralone (7,31 g, 50 mmol) dans 100 mL d'éthanol et 5 mL d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à reflux pendant 4 h. Le solvant est évaporé et le solide est recristallisé dans un mélange cyclohexane-toluène 50:50.

Masse : 10,4 g

Rendement : 95%

Aspect : solide beige

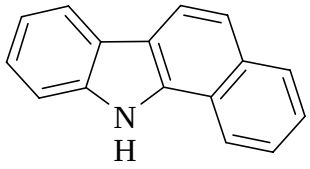
R_f : 0,40 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

Point de fusion : 163-164 °C (littérature : 163-164 °C[222])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,05 (m, 4H), 7,25 (m, 6H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,15 (br, 1H)

IV.2.37) Synthèse du 11*H*-benzo[*a*]carbazole **88**

M = 217,27



Le 6,11-dihydro-5*H*-benzo[*a*]carbazole **87** 6,63 g (30 mmol) dans 50 mL de xylène est chauffé à reflux avec 2 g de palladium sur charbon à 5% pendant 1 h. Après refroidissement, 50 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés, le mélange est filtré sur célite. Le solvant est évaporé. Le solide est repris à l'éther de pétrole, filtré, et recristallisé avec un mélange toluène-éther de pétrole.

Masse : 5,3 g

Rendement : 81%

Aspect : solide blanc

R_f : 0,40 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

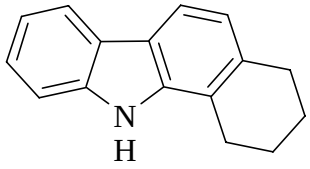
Point de fusion : 230-231 °C (littérature : 227-229 °C[236])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 7,30-7,70 (m, 6H), 8,00-8,20 (m, 4H), 8,80 (br, 1H)

[236] M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 461

IV.2.38) Synthèse du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a**

M = 221,30



A une solution de 11*H*-benzo[*a*]carbazole **88** (4,38g, 20 mmol) dans 80 mL d'alcool isoamylique maintenue à un léger reflux, est ajouté du sodium (2,3 g, 0,1 mol) par petites portions. Le reflux est continué 1 h après l'addition. Le milieu réactionnel est versé sur 300 mL d'eau glacée et extrait avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le solide est repris à l'éther de pétrole et filtré, recristallisé avec un mélange toluène-éther de pétrole.

Masse : 3,1 g

Rendement : 70%

Aspect : solide blanc

R_f : 0,50 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

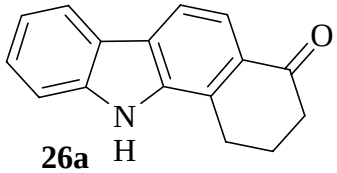
Point de fusion : 172-173 °C (littérature : 164-165 °C[219])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,00 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (br, 1H), 8,05 (d, 1H)

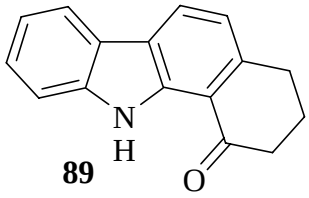
GC/MS : *m/z* = 221 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.39) Synthèse de la 1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b** et de la 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**

M = 235,29



26a



89

A une solution de 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **86a** (0,23 g, 1 mmol) dans 100 mL d'acide acétique et 20 mL d'eau, 0,68 g de DDQ (3 mmol) sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante pendant 1 nuit. Le milieu réactionnel est versé sur 300 mL d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 × 100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2-AcOEt 95:5). Les deux isomères sont isolés :

1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b** :

Masse : 0,10 g

Rendement : 42%

Aspect : solide beige

R_f : 0,35 (CH_2Cl_2-AcOEt 95:5)

Point de fusion : 224-225 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 2,30 (quint, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 235 ($M^{\bullet+}$)

2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89** :

Masse : 0,01 g

Rendement : 4%

Aspect : solide rose pâle

R_f : 0,55 (CH_2Cl_2-AcOEt 95:5)

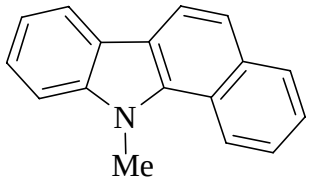
Point de fusion : 162-163 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,25 (quint, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 10,60 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 235 ($M^{\bullet+}$)

IV.2.40) Synthèse du 11-méthyl-*11H*-benzo[*a*]carbazole **90**

M = 231,30



A une solution de 11*H*-benzo[*a*]carbazole **88** (21,7g, 0,1 mol) dans 100 mL de THF anhydre refroidie à -78 °C, sont ajoutés goutte à goutte 38,5 mL de BuLi 2,6 M dans le toluène (0,1 mol). Le mélange est laissé revenir à température ambiante et agité 1 h. La température est abaissée à -78 °C puis 6,9 mL d'iodure de méthyle (0,11 mol) sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est laissé revenir à température ambiante et agité 1 h, puis versé sur 300 mL d'eau glacée. Le produit est extrait avec 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le solide est repris à l'ether de pétrole, filtré, et recristallisé avec un mélange toluène-éther de pétrole.

Masse : 12 g

Rendement : 52%

Aspect : solide incolore

R_f : 0,75 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

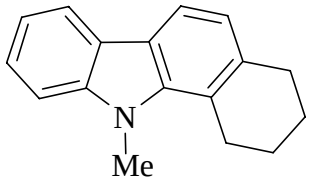
Point de fusion : 170-172 °C (littérature : 169-170 °C[237])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 4,40 (s, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,70 (d, 1H)

[237] G. C. Morrison, R. O. Waite, F. Serafin, J. Shavel, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2551

IV.2.41) Synthèse du 11-méthyl-2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **91**

M = 235,33



A une solution de 11-méthyl-11*H*-benzo[*a*]carbazole **90** (12 g, 0,052 mol) dans 300 mL d'alcool isoamylique à ébullition, sont ajoutés prudemment 12 g de sodium (10 éq.) portion par portion pendant 1 h. Après l'ajout, le mélange est laissé à reflux sous agitation jusqu'à dissolution totale du sodium, puis le mélange encore chaud est versé sur 500 mL d'eau et de glace. Le solide est filtré, et lavé plusieurs fois avec de grosses quantités d'eau. Le solide est repris à l'éthanol, filtré, et recristallisé avec un mélange toluène-éther de pétrole.

Masse : 5,4 g

Rendement : 44%

Aspect : solide incolore

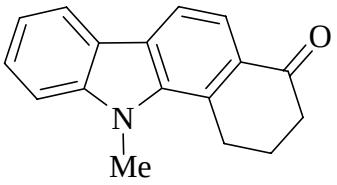
R_f : 0,87 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 140-142 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,80-2,00 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,20-7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)

IV.2.42) Synthèse de la 11-méthyl-1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c**

M = 249,31



A une suspension de 11-méthyl-2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole **91** (4,4 g, 0,0187 mol) dans un mélange de 300 mL d'acide acétique et 100 mL d'eau sont ajoutés 14 g (3,3 éq.) de DDQ en 1 portion. Le mélange est agité 14 h à température ambiante, versé sur une solution glacée de 500 g de soude dans 1 L d'eau, extrait 3 fois avec 150 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 200 mL de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le solide marron brut est recristallisé dans le toluène.

Masse : 2,3 g

Rendement : 49%

Aspect : solide rose pâle

R_f : 0,87 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 158-160 °C

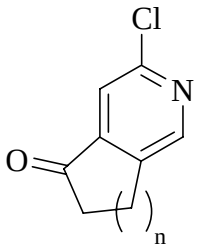
RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,30 (q, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,20 (s, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,00-8,15 (m, 3H)

GC/MS : *m/z* = 249 ($M^{\bullet+}$)

CHAPITRE V : INTERMEDIAIRE PYRIDINIQUE

V.1. Introduction

Dans cette partie, nous avons travaillé sur la synthèse des intermédiaires pyridiniques **31** rappelés sur la Figure 18.



31a : n = 2

31b : n =1

Figure 18

Comme précisé dans le chapitre II à la page 27, nous avons utilisé trois stratégies différentes dont la première consiste en une oxydation benzylique régiosélective.

V.2. Essai au départ du 2-cyclohexylidènemalononitrile

En 1992, au laboratoire, les travaux de M. Aadil[238] décrivent la synthèse de la 3-chloro-4-cyano-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **92** par réaction entre le 2-cyclohexylidènemalononitrile **93** et le réactif de Vilsmeier-Haack. Nous avons reproduit la synthèse avec des rendements similaires (Schéma 62) :

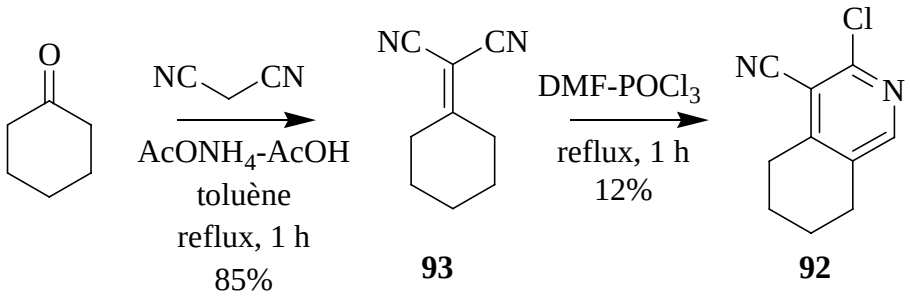


Schéma 62

[238] M. Aadil, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **1992**

Ainsi, la réaction de Knoevenagel entre la cyclohexanone et le malononitrile fournit quasi-quantitativement le 2-cyclohexylidènemalononitrile **93** qui par réaction avec le réactif de Vilsmeier-Haack donne le dérivé isoquinoléinique **92** selon un mécanisme proposé dans la thèse de M. Aadil représenté au Schéma 63 suivant :

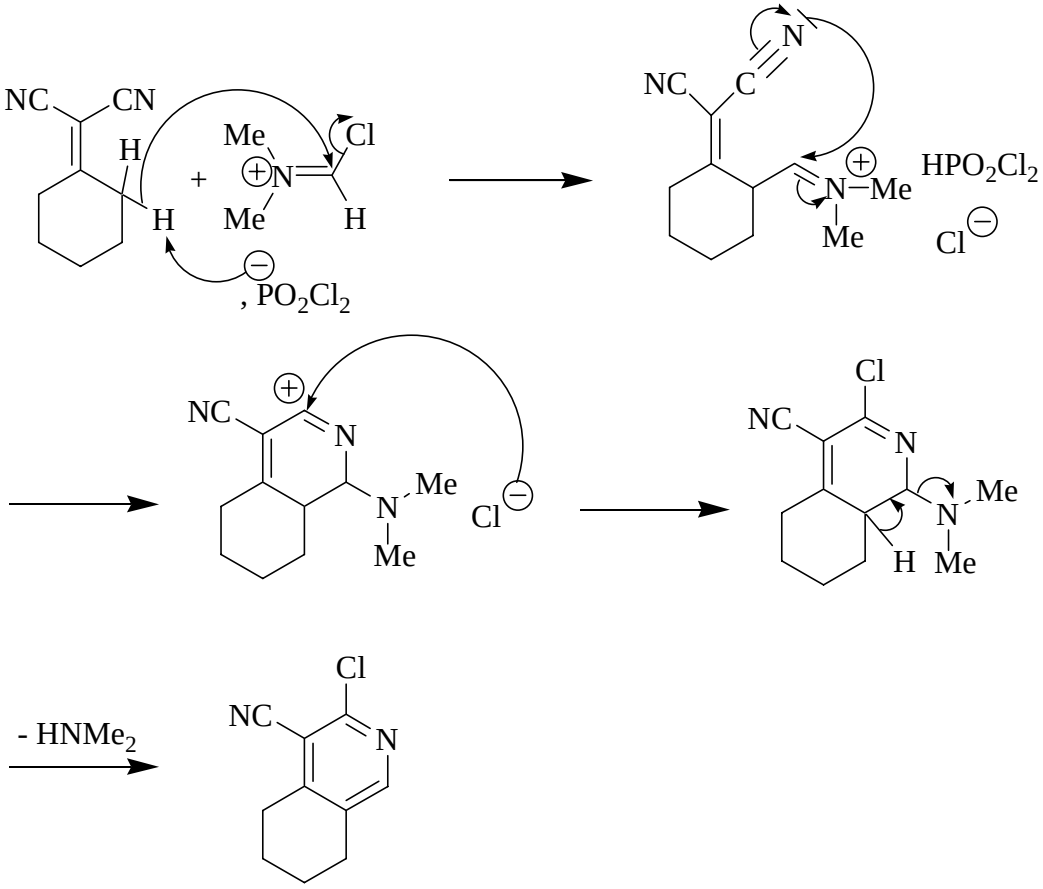
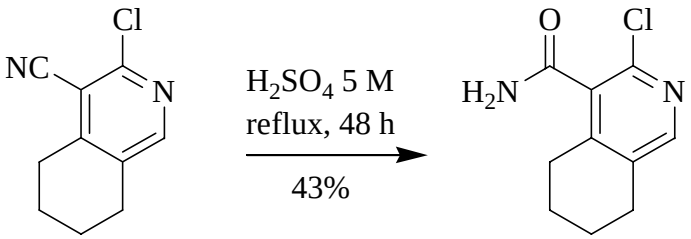


Schéma 63

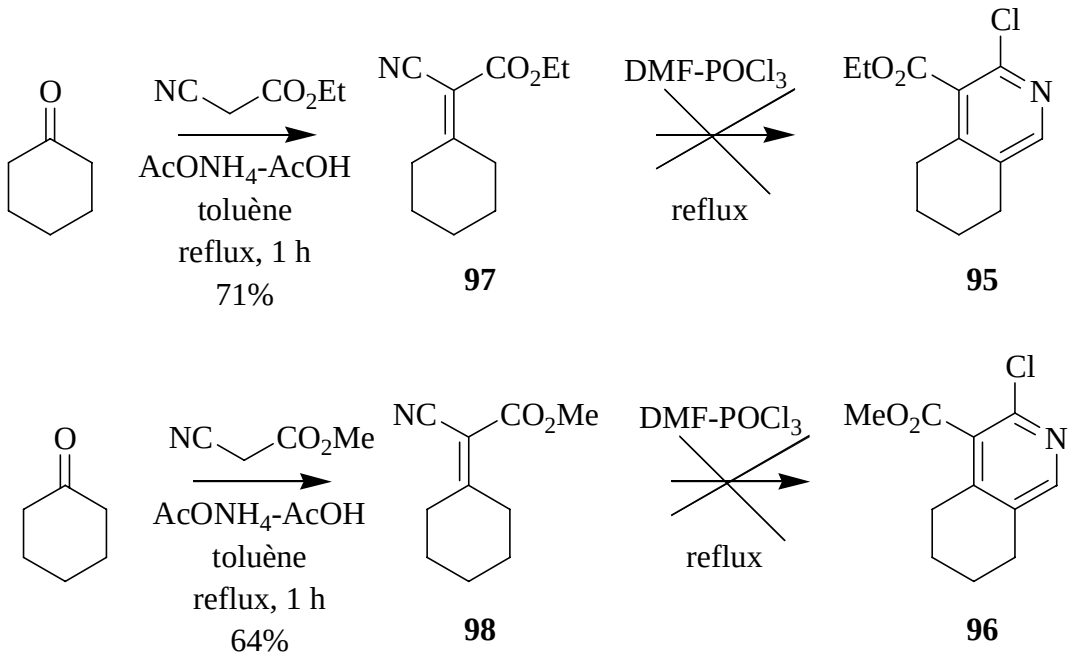
Nous voulions hydrolyser le nitrile en acide carboxylique, puis décarboxyler ce dernier. La première de ces deux étapes avait été testée dans la thèse de M. Aadil, sans aboutissement. Lorsque nous avons utilisé l'acide sulfurique 5 M à reflux, c'est l'amide **94** correspondant qui a été obtenu, même à des concentrations d'acide sulfurique supérieures (Schéma 64).



92 **94**

Schéma 64

A ce stade nous avons tout bonnement remplacé le malononitrile de cette synthèse par le cyanoacétate d'éthyle ou le cyanoacétate de méthyle, pour obtenir les molécules **95** et **96** via les intermédiaires **97** et **98** (Schéma 65).



97 **95**

98 **96**

Schéma 65

Dans les conditions décrites par M. Aadil, qui sont les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse de **92**, nous n'avons pas réussi à isoler les produits désirés par distillation des produits bruts obtenus, pourtant différents des produits de départ engagés **97** et **98**. A noter que dans ces deux cas, la réaction devient très rapidement exothermique lorsque l'on augmente la température. Nous n'avons pas réussi à optimiser la réaction en influant sur les paramètres durée de réaction et température, ni à attribuer une structure aux produits bruts obtenus.

Ayant trouvé dans la littérature une synthèse de la 3-chloro-5,6,7,8-isoquinoléine (Basu et Benerjee, 1935),[239] nous nous sommes engagés dans cette voie (Schéma 66).

V.3. Essai à partir de la 5,6,7,8-tétrahydro-3(2*H*)-isoquinoléinone

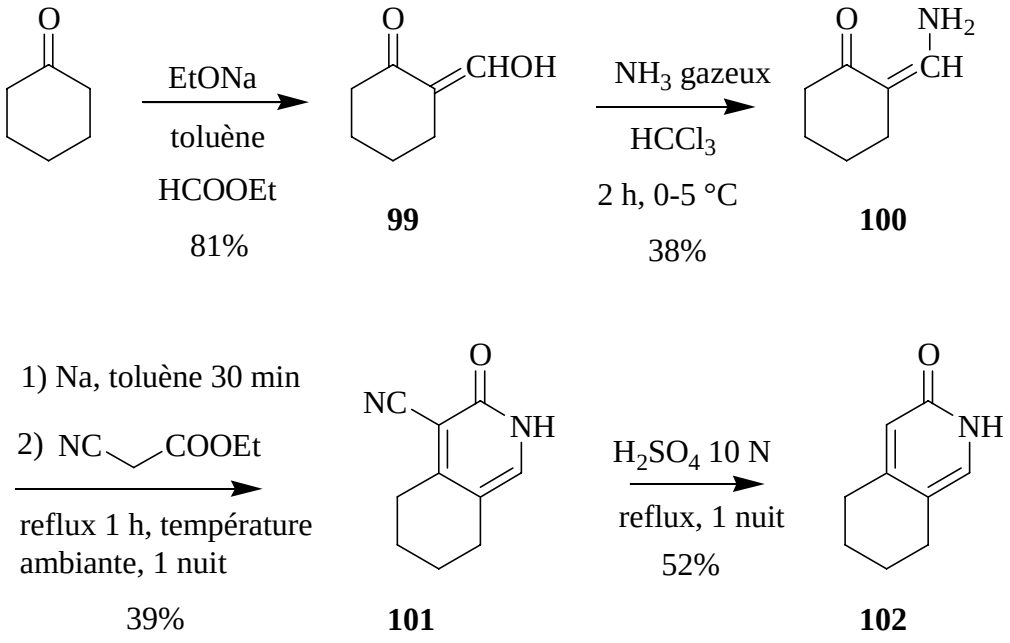


Schéma 66

La 2-hydroxyméthylènecyclohexanone **99** est obtenue quasi-quantitativement à partir de la cyclohexanone par hydroxyméthylation avec le formiate d'éthyle et une base (éthylate de sodium dans notre cas). Le remplacement du groupement hydroxy par un groupement amino pour parvenir à la 2-aminométhylènecyclohexanone **100** est réalisé en faisant buller de l'ammoniac à 0-5 °C dans une solution de **99** dans le chloroforme. Le système hétérocyclique **101** est construit à partir de **100** en deux étapes consécutives, précisées sur le Schéma 67.

[239] U. Basu, B. Banerjee, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1935**, 243

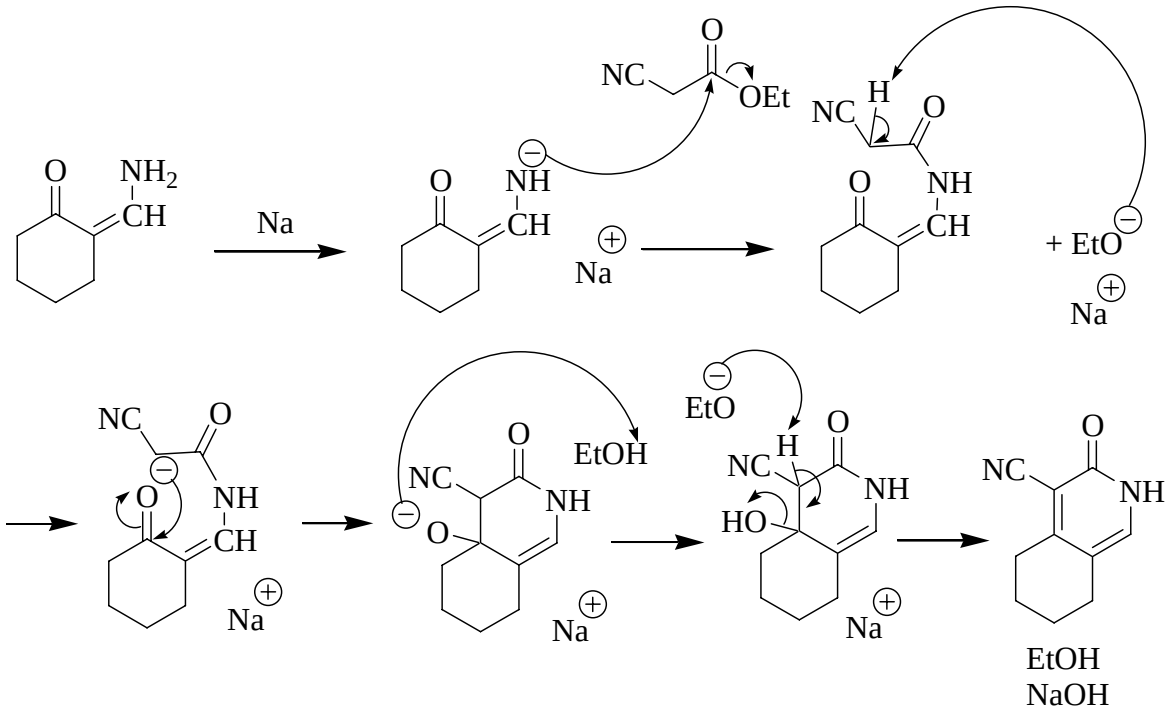


Schéma 67

Enfin, nous n'avons pas isolé l'acide carboxylique comme les auteurs, mais l'action de l'acide sulfurique 10 N à reflux pendant 1 nuit nous a fourni directement le produit décarboxylé, la 5,6,7,8-tétrahydro-3(2*H*)-isoquinoléinone **102**. On constate donc une différence de réactivité entre les nitriles **92** et **101** (Schéma 68) :

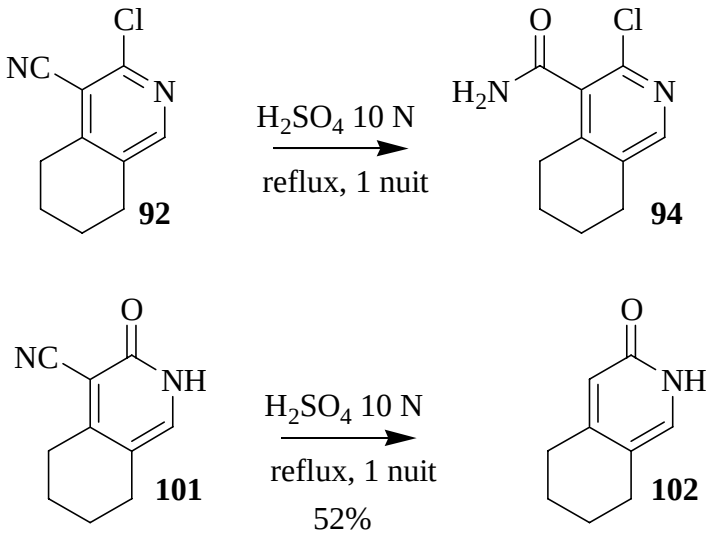


Schéma 68

L'étape suivante de cette partie est le remplacement du groupement hydroxy de la forme mésomère de **102** par un atome de chlore. Cette réaction est décrite dans la littérature en utilisant l'oxychlorure de phosphore à 180-190 °C en tube scellé[240]. Nous avons d'abord essayé la réaction à reflux de l'oxychlorure de phosphore à pression atmosphérique pendant 24 h, dans les mêmes proportions que les auteurs, et la transformation n'a pas lieu dans ces conditions, seul le produit de départ **102** est récupéré. La réaction en tube scellé n'a pas été reproduite après un essai où un tube scellé a cassé. Nous avons préféré essayer une alternative utilisant un mélange d'oxychlorure de phosphore et de pentachlorure de phosphore[241] déjà utilisé sur une 2-hydroxypyridine substituée similaire notre 5,6,7,8-tétrahydro-3(2*H*)-isoquinoléinone **102**. En chauffant la pyridone **102** à reflux dans l'oxychlorure de phosphore en présence de 1,5 équivalents de pentachlorure de phosphore,[241] pendant 14 h, on obtient majoritairement le produit de départ (CCM et RMN ^{1}H) ainsi qu'une petite proportion d'un produit n'étant pas le produit chloré attendu, il semble y avoir chloration d'une position benzylique. (10% environ, estimation par RMN ^{1}H). En utilisant de larges excès de pentachlorure de phosphore (5 éq., 10 éq.), on retrouve en plus du produit de départ et du premier produit, d'autres produits que nous n'avons pas pu séparer compte tenu des rapports frontaux trop proches. En chauffant la pyridone **102** à reflux de la DMF avec un équivalent de réactif de Vilsmeier-Haack, après 24 h, nous retrouvons la totalité du produit de départ.
Nous n'avons donc pas pu obtenir la 3-chloro-5,6,7,8-isoquinoléine.

V.4. Bibliographie sur l'oxydation du système hétérocyclique 5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine

Nous avons d'abord cherché les occurrences d'oxydation du système non substitué **103** dans la littérature que nous représentons sur le Schéma 69 :

[240] E. Schlittler, R. Merian, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1339
[241] B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3712

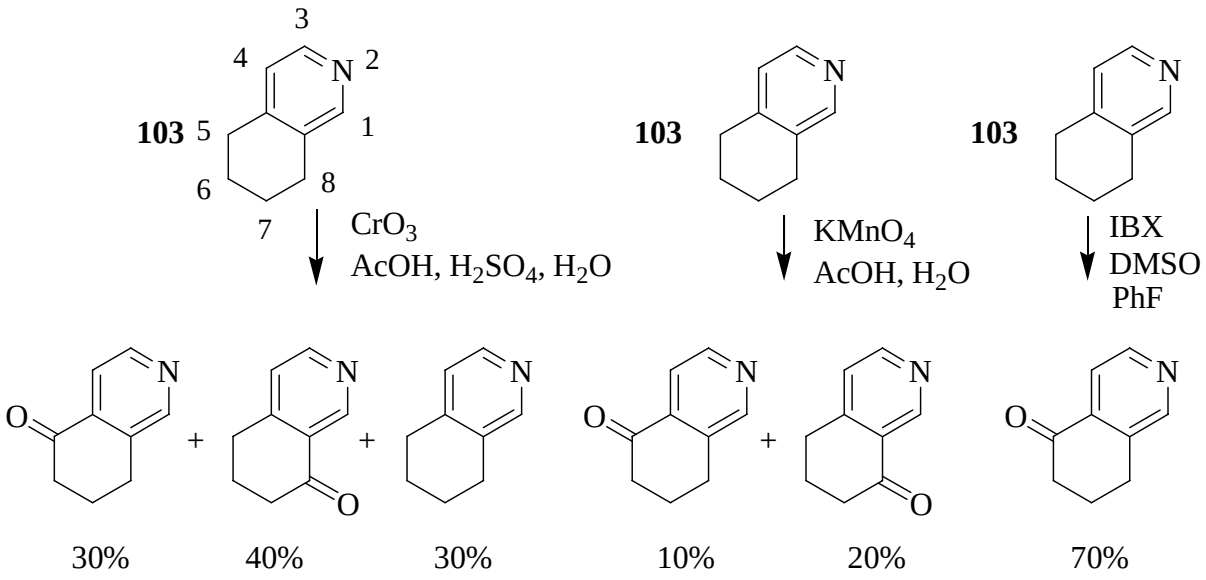
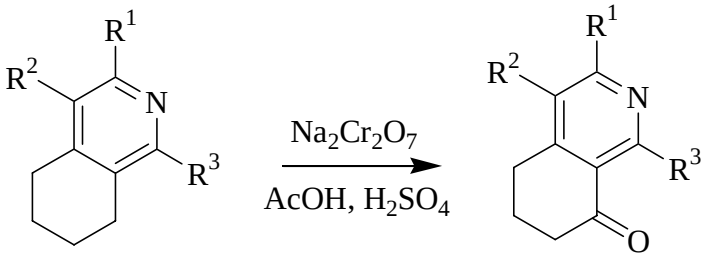


Schéma 69

On voit ici qu'en fonction de l'oxydant utilisé, on obtient soit un mélange des deux isomères, [242, 243] soit la 5-oxo-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine, [244] ce dernier exemple de l'oxydation régiosélective par l'IBX nous intéressant plus particulièrement pour notre travail. Après avoir synthétisé ce dernier réactif selon un protocole existant,[245] nous avons tenté de reproduire cette oxydation sélective. Les auteurs ne précisant pas la proportion exacte entre DMSO et fluorobenzène, nous avons utilisé le DMSO comme seul solvant de la réaction, et après 24 h à 85 °C[244] les résultats de CCM et RMN ^{1}H montrent un mélange complexe de produits que nous n'avons pas réussi à séparer par colonne chromatographique. Nous n'avons donc pas obtenu une oxydation sélective avec 70% de rendement.

D'autre part, une publication de Kasturi et coll.[246] montre que des dérivés substitués aux positions 1, 3 et 4 donnent par oxydation par des dérivés du chrome une régiosélectivité vers la position 8 (Schéma 70), ce qui ne va pas dans le sens de ce que nous cherchons.

[242] D. R. Boyd, R. J. H Davies, L. Hamilton, J. J McCullough, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 31
[243] W. Glassco, J. Suchocki, C. George, B. R. Martin, E. L. May, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3381
[244] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245
[245] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537
[246] T. R. Kasturi, L. Krishnan, R. S. Prasad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 63



R^1 = OMe ou OEt, R^2 = H ou CN, R^3 = H ou alkyle

Schéma 70

Compte tenu de ces deux points (échec de la synthèse de la 3-chloro-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine, littérature indiquant une sélectivité vers la position 8 pour l'oxydation), nous avons cherché à obtenir les dérivés pyridiniques clés **31** par deux autres voies de synthèse, impliquant des cyclisations intramoléculaires, et au départ du même précurseur, la 5-bromo-2-chloropyridine. (Schéma 21 page 27)

V.5. Fonctionnalisation de la 5-bromo-2-chloropyridine et tentatives de couplage

V.5.1) Synthèse de la 5-bromo-2-chloropyridine

La pyridine **105** a été préparée en 3 étapes à partir de la 2-aminopyridine : dans un premier temps une bromation par la N-bromosuccinimide fournit quantitativement la 2-amino-5-bromopyridine [247] **104**, puis une réaction de diazotation suivie d'une réaction de type Sandmeyer dans des conditions classiques donne la 5-bromo-2-chloropyridine. (Schéma 71)

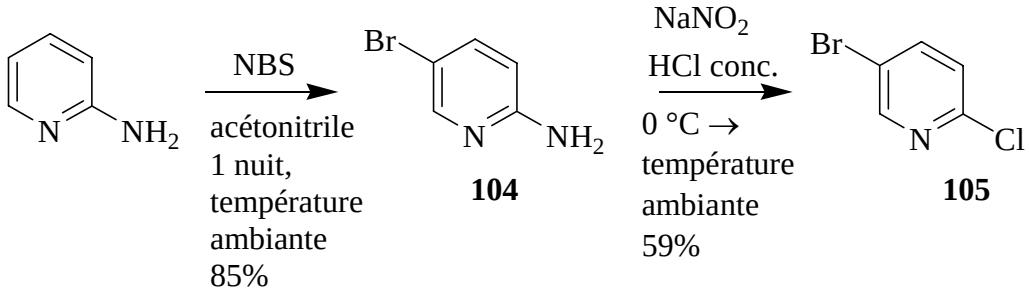


Schéma 71

[247] V. Cañibano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, M. C. Carreño, G. González, J. L. García-Ruano, *Synthesis* **2001**, 2175

V.5.2) Fonctionnalisation en position 4 de la 5-bromo-2-chloropyridine

La fonctionnalisation en position 4 de **105** est décrite dans la littérature.[248-250] Après avoir déprotonné la pyridine grâce à une base, divers électrophiles sont ajoutés et des pyridines substituées en positions 2, 4, et 5 sont obtenues.
En utilisant le dioxyde de carbone et l'acroléine comme électrophiles, nous avons obtenu les dérivés **106** et **107**. Un meilleur rendement a été obtenu en ajoutant le dioxyde de carbone sous la forme de glace carbonique par rapport à la même expérience réalisée en faisant buller dans la réaction du dioxyde de carbone gazeux. (Schéma 72)

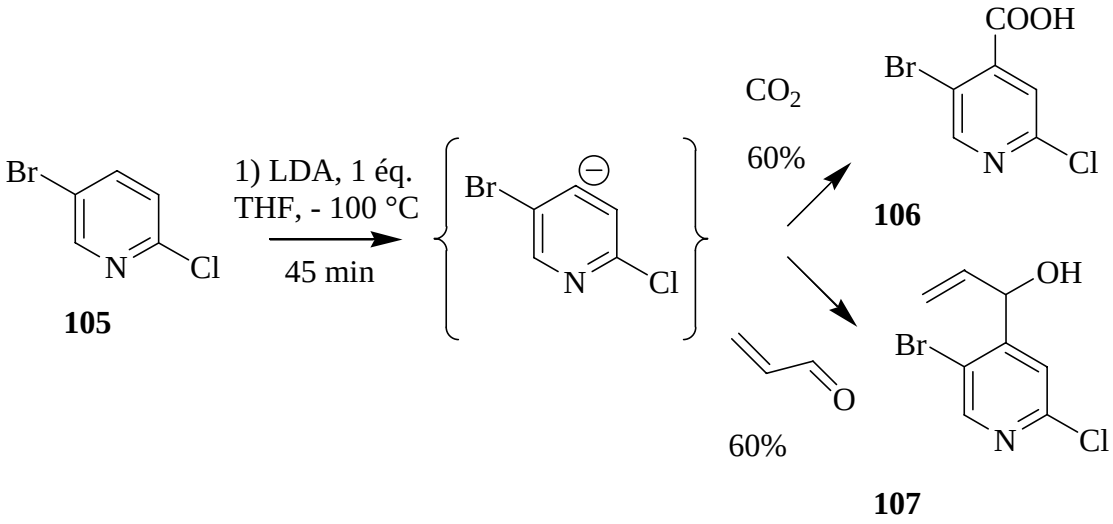


Schéma 72

V.5.3) Tentative de couplage sur le 5-bromo-2-chloroisonicotinate d'éthyle

En vue d'effectuer une cyclisation intramoléculaire de Dieckmann, nous avons d'abord estérifié l'acide 5-bromo-2-chloroisonicotinique **106** synthétisé précédemment. (Schéma 73)

[248] P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Synlett* **2004**, 2319
[249] F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869
[250] M. Schlosser, C. Bobbio, T. Rausis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2494

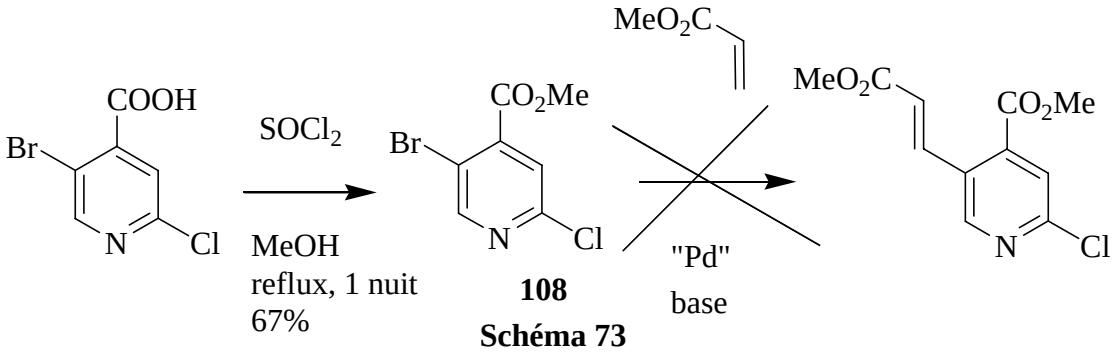


Schéma 73

Cependant, les essais de réaction de Heck avec l'acrylate de méthyle (5% de tétrakistriphénylphosphine palladium, 1,2 équivalents de triéthylamine, DMF anhydre, 70 °C ou 100 °C) n'ont pas conduit au produit de couplage attendu mais l'ester **108** de départ et des impuretés (signaux RMN ^{1}H) ont été obtenus.

V.5.4) Tentative de cyclisation radicalaire intramoléculaire

En 2000, Jones et coll. décrivent plusieurs cyclisations radicalaires conduisant à des pyridines annelées[251] (Schéma 74) :

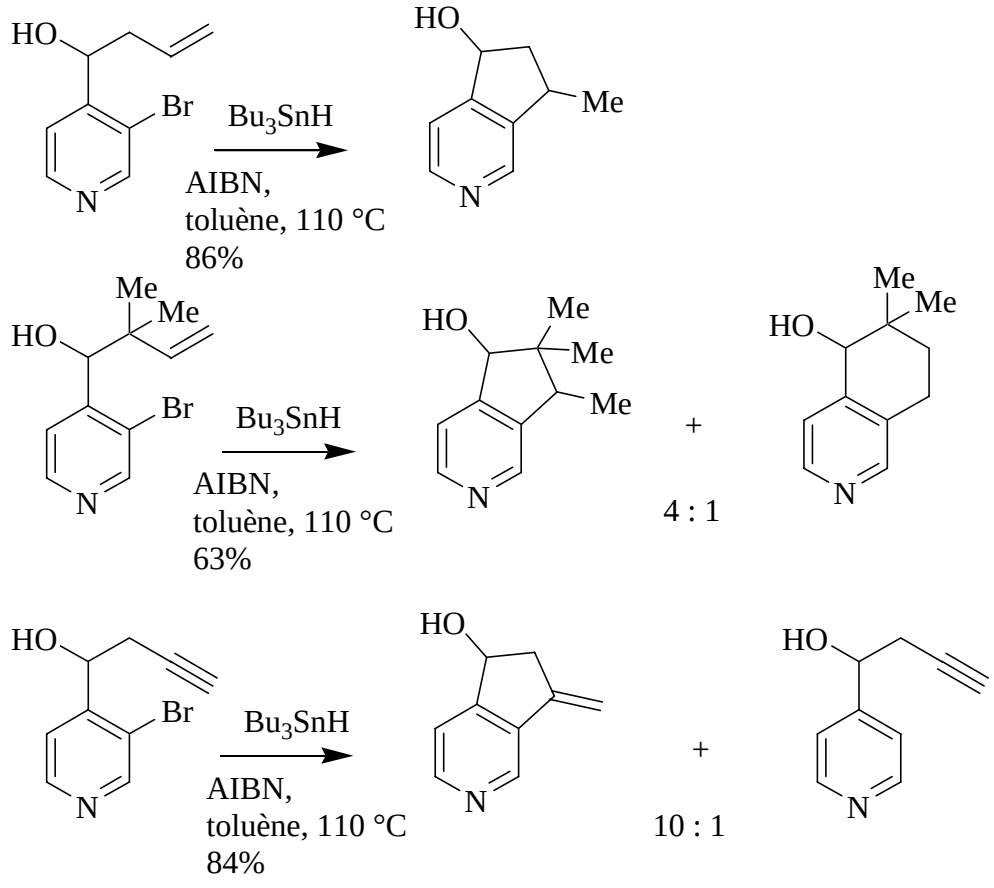
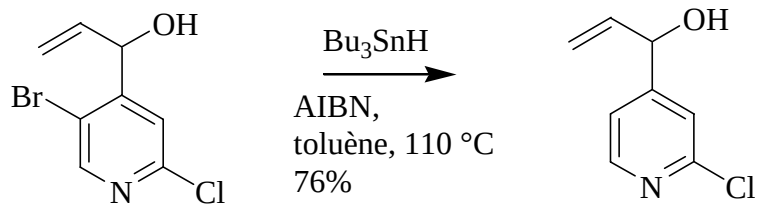


Schéma 74

[251]251 K. Jones, A. Fiumana, M. L. Escudero-Hernandez, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 397

La molécule **107** se rapprochant des molécules décrites, nous l'avons fait réagir dans les mêmes conditions (Schéma 75) :



107 **109**

Schéma 75

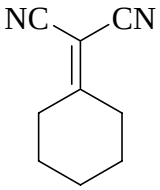
L'unique produit isolé avec un rendement de 76% a été le produit débromé **109**.

Nous avons alors décidé d'abandonner la voie de synthèse de type C, basée sur l'obtention des dérivés annelés de la pyridine, et entamé la synthèse des dérivés d'ellipticines à partir des dérivés carbazoliques clés obtenus, ainsi que la synthèse de nouveaux dihydrocarbazolocarbazoles.

CHAPITRE VI : PARTIE EXPERIMENTALE 2

VI.1. Synthèse du 2-cyclohexylidènemalononitrile **93**

M = 146,19



Un mélange de cyclohexanone (19,6 g, 0,2 mol), de malononitrile (13,2 g, 0,2 mol), d'acétate d'ammonium (3 g, 0,04 mol), d'acide acétique (4 mL, 0,07 mol) dans 50 mL de toluène est chauffé à reflux pendant 1h, l'eau formée lors de la réaction étant éliminée du milieu réactionnel à l'aide d'un Dean-Stark. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé sur 300 mL d'eau glacée. La phase organique est lavée avec 100 mL de saumure, puis avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. L'huile brute obtenue est ensuite distillée sous vide pour donner le produit.

Masse : 25 g

Rendement : 85%

Aspect : huile jaune pâle

R_f : 0,59 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

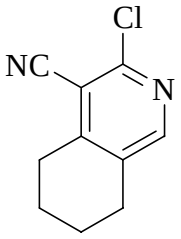
Point d'ébullition : 89-93 °C / 8.10^{-2} mbar (littérature : 84-86 °C / 1 mbar[252])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,65 (q, 2H), 1,80 (q, 4H), 2,65 (t, 4H)

[252] E. Campaigne, R. L. Ellis, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2372

VI.2. Synthèse de la 3-chloro-4-cyano-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **92**

M = 192,65



Le réactif de Vilsmeier-Haack est préparé en additionnant goutte à goutte 100 mL de DMF anhydre (1,3 mol) à 30 g d'oxychlorure de phosphore (0,2 mol) à 0-5 °C. Après 30 min d'agitation, toujours à 0-5 °C, sont ajoutés 14,62 g de 2-cyclohexylidènemalononitrile **93** (0,1 mol) dans un minimum de DMF anhydre. Le mélange est chauffé 1 h à léger reflux, puis après refroidissement à température ambiante, est versé sur 300 mL de saumure glacée. Le solide est filtré, recristallisé dans le méthanol.

Masse : 2,4 g

Rendement : 12%

Aspect : solide jaune

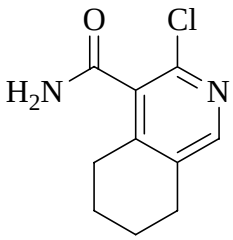
R_f : 0,53 (cyclohexane-CH_2Cl_2 50:50)

Point de fusion : 127-128 °C (littérature : 128 °C[238])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 8,00 (s, 1H)

VI.3. Synthèse de la 3-chloro-4-carboxamide-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **94**

M = 210,66



Un mélange de 3-chloro-4-cyano-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléine **92** (2 g, 0,01 mol) et 50 mL d'acide sulfurique 5 M est chauffé à reflux pendant 48 h. Le pH est ajusté à 7 en additionnant avec précaution une solution de carbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec 75 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées. Le produit est cristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole 50:50 et filtré.

Masse : 0,9 g

Rendement : 43%

Aspect : solide beige pâle

R_f : 0,28 (CH_2Cl_2-AcOEt 70:30)

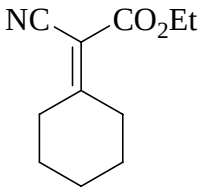
Point de fusion : 207-210 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,55 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 6,65 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,80 (s, 1H)

GC/MS : *m/z* = 210 ; 212 (75:25) ($M^{\bullet+}$)

VI.4. Synthèse du 2-cyclohexylidènecyanoacétate d'éthyle **97**

M = 193,25



Un mélange de cyclohexanone (98 g, 1 mol), de cyanoacétate d'éthyle (113 g, 1 mol), d'acétate d'ammonium (15 g, 0,2 mol), d'acide acétique (20 mL, 0,35 mol) dans 200 mL de toluène est chauffé à reflux pendant 1 h, l'eau formée lors de la réaction étant éliminée du milieu réactionnel à l'aide d'un Dean-Stark. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé sur 500 mL d'eau glacée. La phase organique est lavée avec 100 mL de saumure, puis avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. L'huile brute obtenue est ensuite distillée sous vide pour donner le produit.

Masse : 137 g

Rendement : 71%

Aspect : huile jaune pâle

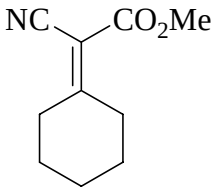
R_f : 0,78 (CH_2Cl_2-AcOEt 90:10)

Point d'ébullition : 99-101 °C / 6.10^{-2} mbar

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,35 (t, 3H), 1,65-1,80 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,25 (q, 2H)

VI.5. Synthèse du 2-cyclohexylidènecyanoacétate de méthyle **98**

M = 179,22



Un mélange de cyclohexanone (98 g, 1 mol), de cyanoacétate de méthyle (99 g, 1 mol), d'acétate d'ammonium (15 g, 0,2 mol), d'acide acétique (20 mL, 0,35 mol) dans 200 mL de toluène est chauffé à reflux pendant 1 h, l'eau formée lors de la réaction étant éliminée du milieu réactionnel à l'aide d'un Dean-Stark. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé sur 500 mL d'eau glacée. La phase organique est lavée avec 100 mL de saumure, puis avec 100 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. L'huile brute obtenue est ensuite distillée sous vide pour donner le produit.

Masse : 114,5 g

Rendement : 64%

Aspect : huile jaune pâle

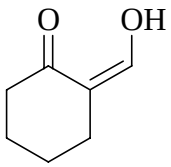
R_f : 0,78 (CH_2Cl_2-AcOEt 90:10)

Point d'ébullition : 104-105 °C / 1.10^{-1} mbar

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 1,55-1,80 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,75 (s, 3H)

VI.6. Synthèse de la 2-hydroxyméthylènecyclohexanone **99**

M = 126,16



0,408 mol de méthanolate de sodium (préparé à partir de 9,4 g (0,408 mol) de sodium et d'éthanol absolu) est mis en suspension dans 500 mL de toluène distillé à 0-5 °C sous agitation mécanique. Un mélange de cyclohexanone (20 g, 0,204 mol) et de formiate d'éthyle (30,2 g, 0,408 mol) est ajouté goutte à goutte. Après une nuit d'agitation à température ambiante, 500 mL d'eau glacée sont ajoutés, la phase organique est lavée avec 3 fois 250 mL de soude 1 M. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le produit est extrait 3 fois avec 250 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, et après séchage sur sulfate de magnésium, l'éther est évaporé. Le produit est distillé sous vide, et utilisé tel quel pour la réaction suivante.

Masse : 21 g

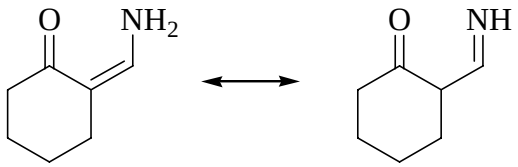
Rendement : 81%

Aspect : huile incolore

Point d'ébullition : 60 °C / 0,3 mmHg (littérature : 60 °C / 0,3 mmHg[180])

VI.7. Synthèse de la 2-aminométhylènecyclohexanone **100**

M = 125,17



12 g de 2-hydroxyméthylènecyclohexanone **99** (0,095 mol) sont dissous dans 100 mL de chloroforme. A 0-5 °C, de l'ammoniac gazeux est bullé dans la solution pendant 2 h. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée. L'huile brute est cristallisée dans un mélange éther de pétrole-chloroforme. Le produit est recristallisé dans le même mélange.

Masse : 4,5 g

Rendement : 38%

Aspect : solide incolore

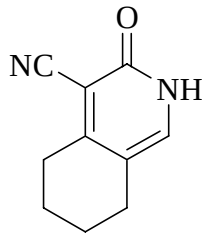
Point de fusion : 98-100 °C (littérature : 104-105 °C[253])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,60-1,80 (m, 4H), 2,20-2,45 (m, 4H), 4,60-4,50 et 9,12 (br, 1H, deux formes tautomères), 6,70 et 7,60 (t, 1H, deux formes tautomères)

[253] R. P. Thummel, D. K. Kohli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2742

VI.8. Synthèse du 3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro-4-isoquinoléinecarbonitrile **101**

M = 174,20



Sous forte agitation, au reflux du toluène anhydre (15 mL), 0,37 g de sodium (0,016 mol) sont fondus. Après retour à température ambiante, une dispersion de sodium solide est obtenue, et 2 g (0,016 mol) de 2-aminométhylènecyclohexanone **100** en suspension dans 15 mL de toluène sont ajoutés. Après 30 min d'agitation, la réaction est refroidie à 0-5 °C et 1,81 g de cyanoacétate d'éthyle (0,016 mol) dans 5 mL de toluène sont ajoutés goutte à goutte. Après 1 h à cette température, le mélange est chauffé 1 h à reflux puis laissé une nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé, de l'eau est ajoutée, le pH est ajusté à 7 avec de l'acide chlorhydrique 2 M. Le produit est filtré et recristallisé dans un mélange eau-éthanol 50:50.

Masse : 1,1 g

Rendement : 39%

Aspect : solide beige

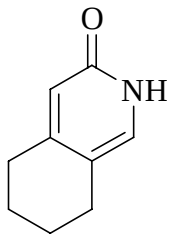
R_f : 0,28 (CH_2Cl_2-méthanol 80:20)

Point de fusion : 224-225 °C (littérature : 223 °C[239])

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) : δ = 1,60-1,75 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 7,55 (s, 1H)

VI.9. Synthèse de la 5,6,7,8-tétrahydro-3(2*H*)-isoquinoléinone **102**

M = 149,19



9 g du 3-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydro-4-isoquinoléinecarbonitrile **101** (0,05 mol) sont mis à reflux dans 50 mL d'acide sulfurique 5 M pendant une nuit. Le pH est ajusté à 7 en ajoutant lentement des pastilles de soude. La phase aqueuse est extraite 6 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées.

Masse : 4,0 g

Rendement : 52%

Aspect : solide marron

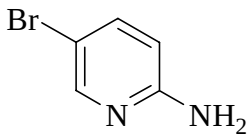
R_f : 0,22 (CH_2Cl_2-méthanol 90:10)

Point de fusion : 198-200 °C (littérature : 198-200 °C[240])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,60-1,65 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 11,25 (br, 1H)

VI.10. Synthèse de la 2-amino-5-bromopyridine **104**

M = 173,02



71,20 g de N-bromosuccinimide (0,4 mol) sont ajoutés à une solution de 2-aminopyridine (37,65 g, 0,4 mol) dans 2 L d'acétonitrile, et le mélange est agité 24 h à température ambiante à l'obscurité. Le solvant est évaporé à sec, 400 mL d'eau sont ajoutés, et le solide est filtré, puis lavé 3 fois avec 100 mL d'eau, puis séché à l'étuve à 60 °C.

Masse : 59 g

Rendement : 85%

Aspect : solide marron

R_f : 0,71 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

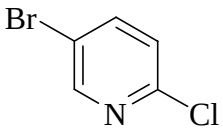
Point de fusion : 135-137°C (littérature : 137 °C[254])

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 4,50 (br, 2H), 6,40 (d, 1H), 7,50 (d,1H), 8,10 (s,1H)

[254] W. T. Caldwell, F. T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1479

VI.11. Synthèse de la 5-bromo-2-chloropyridine **105**

M = 192,45



8,65 g de la 2-amino-5-bromopyridine **104** (0,05 mol) sont dissous dans 100 mL d'acide chlorhydrique. La température est amenée à 0-5 °C à l'aide d'un bain de glace. A cette température, 6,9 g de nitrite de sodium (0,1 mol) sont ajoutés par portions, en 30 min. Le mélange est laissé une nuit sous agitation. Le pH est amené à 13-14 en ajoutant lentement de la soude en pastilles, en refroidissant avec un bain de glace, de manière à ne pas dépasser 20 °C. Le solide est filtré, lavé 3 fois avec 100 mL d'eau, recristallisé dans un mélange éthanol-eau 50:50, puis séché à l'étuve à 60 °C.

Masse : 5,7 g

Rendement : 59%

Aspect : solide jaune

R_f : 0,75 (CH_2Cl_2)

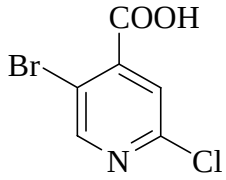
Point de fusion : 69-70°C (littérature : 71 °C[255])

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 7,20 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,45 (s,1H)

[255] A. Binz, C. Räth, *Justus Liebigs Ann. Chem* **1931**, *486*, 71

VI.12. Synthèse de l'acide 5-bromo-2-chloroisonicotinique **106**

M = 236,46



40 mL de butyllithium à 2,5 M dans l'hexane (0,1 mol) et 250 mL de tétrahydrofurane anhydre sont refroidis à -100 °C sous argon. 4 mL de diisopropylamine (0,1 mol) sont ajoutés goutte à goutte à -100 °C, puis 19,45 g de la 5-bromo-2-chloropyridine **105** (0,1 mol) dissous dans 100 mL de tétrahydrofurane. La réaction est laissée sous agitation à -100 °C pendant 45 min, puis 13,2 g de dioxyde de carbone solide sont ajoutés par portions en 5 min. Le milieu est agité 1 nuit à température ambiante, versé sur 500 mL de saumure glacée, la phase aqueuse est lavée 3 fois avec 150 mL d'éther, acidifiée à pH 1 en ajoutant lentement de l'acide orthophosphorique, puis extraite 2 fois avec 150 mL d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice (cyclohexane-AcOEt 50:50 $\rightarrow$ cyclohexane-AcOEt 20:80).

Masse : 14,1 g

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune pâle

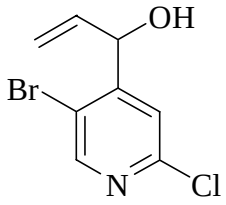
R_f : 0,12 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

Point de fusion : 178-180 °C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 7,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,55 (br, 1H)

VI.13. Synthèse du 1-(5-bromo-2-chloropyridin-4-yl)prop-2-én-1-ol **107**

M = 248,51



8,1 mL de butyllithium à 2,5 M dans l'hexane (0,02 mol) et 50 mL de tétrahydrofurane anhydre sont refroidis à -100 °C sous argon. 2,85 mL de diisopropylamine (0,02 mol) sont ajoutés goutte à goutte à -100 °C, puis 3,9 g de la 5-bromo-2-chloropyridine **105** (0,02 mol) dissous dans 100 mL de tétrahydrofurane. La réaction est laissée sous agitation à -100 °C pendant 45 min, puis 1,35 mL d'acroléine sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu est agité 1 nuit à température ambiante, versé sur 100 mL de saumure glacée, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le produit est purifié par colonne de silice ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$-AcOEt 80:20).

Masse : 3 g

Rendement : 60%

Aspect : solide jaune pâle

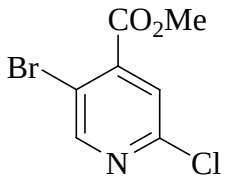
R_f : 0,22 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 83-85 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,45 (br, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,40-5,50 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)

VI.14. Synthèse du 5-bromo-2-chloroisonicotinate de méthyle **108**

M = 250,49



2,26 g de l'acide 5-bromo-2-chloroisonicotinique **106** (9,56 mmol) sont dissous dans 30 mL de méthanol. 4,5 mL de chlorure de thionyle (6 éq.) sont ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est chauffé à reflux pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé à sec, 100 mL d'eau est ajouté et le milieu est basifié à pH 14 en ajoutant lentement du carbonate de sodium. Le produit est extrait avec 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée.

Masse : 1,6 g

Rendement : 67%

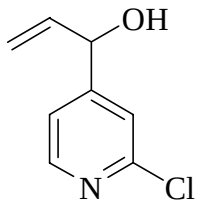
Aspect : huile jaune

R_f : 0,62 (cyclohexane-AcOEt 50:50)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 3,95 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H)

VI.15. Synthèse du 1-(2-chloropyridin-4-yl)prop-2-én-1-ol **109**

M = 169,61



0,248 g de 1-(5-bromo-2-chloropyridin-4-yl)prop-2-én-1-ol **107** (1 mmol), 0,32 mL d'hydrure de tributylétain (1,2 mmol) et 16,4 mg d'AIBN (10%) sont chauffés à reflux dans 30 mL de toluène anhydre sous argon pendant 1 h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, et le produit est purifié par colonne de silice ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$-AcOEt 80:20).

Masse : 0,13 g

Rendement : 77%

Aspect : solide blanc pâteux

R_f : 0,25 (CH_2Cl_2-AcOEt 95:5)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 2,35 (br, 1H), 5,10-5,50 (m, 3H), 5,80-6,00 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H)

GC/MS : *m/z* = 169 ; 171 (75:25) ($M^{\bullet+}$)

CHAPITRE VII : SYNTHESE D'ANALOGUES D'ELLIPTICINE ET D'AUTRES DERIVES DU CARBAZOLE SIMILAIRES

VII.1. Bibliographie sur la méthode d'Eloy et Deryckere

VII.1.1) Généralités

Il s'agit d'une méthode de synthèse du motif isoquinoléin-1-one, ou plus généralement de construction de cycles pyridinique fusionnés à des hétérocycles aromatiques (Schéma 76), décrite pour la première fois par Eloy et Deryckere.[179]

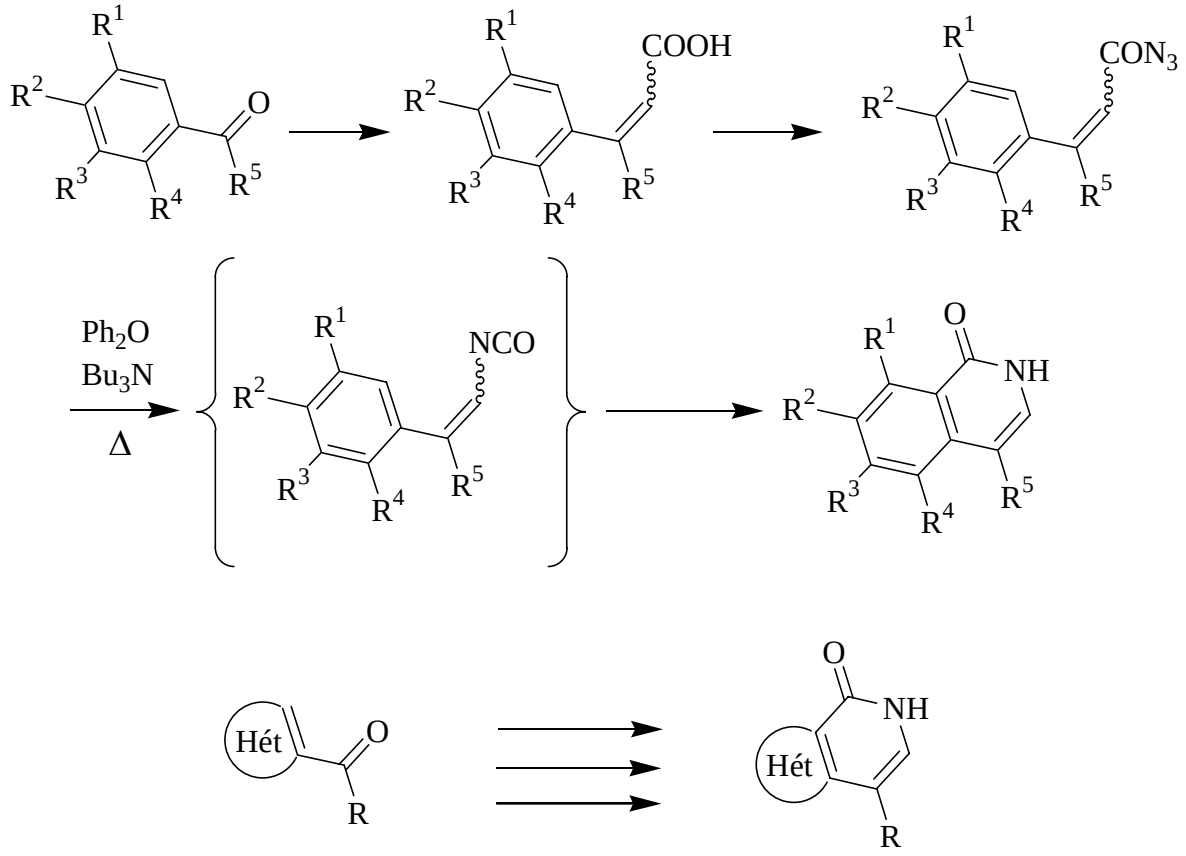


Schéma 76

La formation de l'acide 3-arylacrylique peut être faite en utilisant les réactions de Knoevenagel, Perkin, Reformatsky, Wittig ou réactions dérivées (suivies d'une hydrolyse de l'ester quand il y a lieu). La formation de l'azoture d'acyle à partir de l'acide carboxylique a lieu via le chlorure d'acide ou activation par anhydride mixte en utilisant le chloroformiate d'éthyle. L'azoture d'acyle n'est généralement pas isolé et le produit brut est chauffé à 240 °C

dans le diphényléther en présence d'une base à haut point d'ébullition, la tributylamine. Ainsi, dans un premier temps a lieu un réarrangement de Curtius, puis une électrocyclisation dont les mécanismes sont précisés au Schéma 77 :

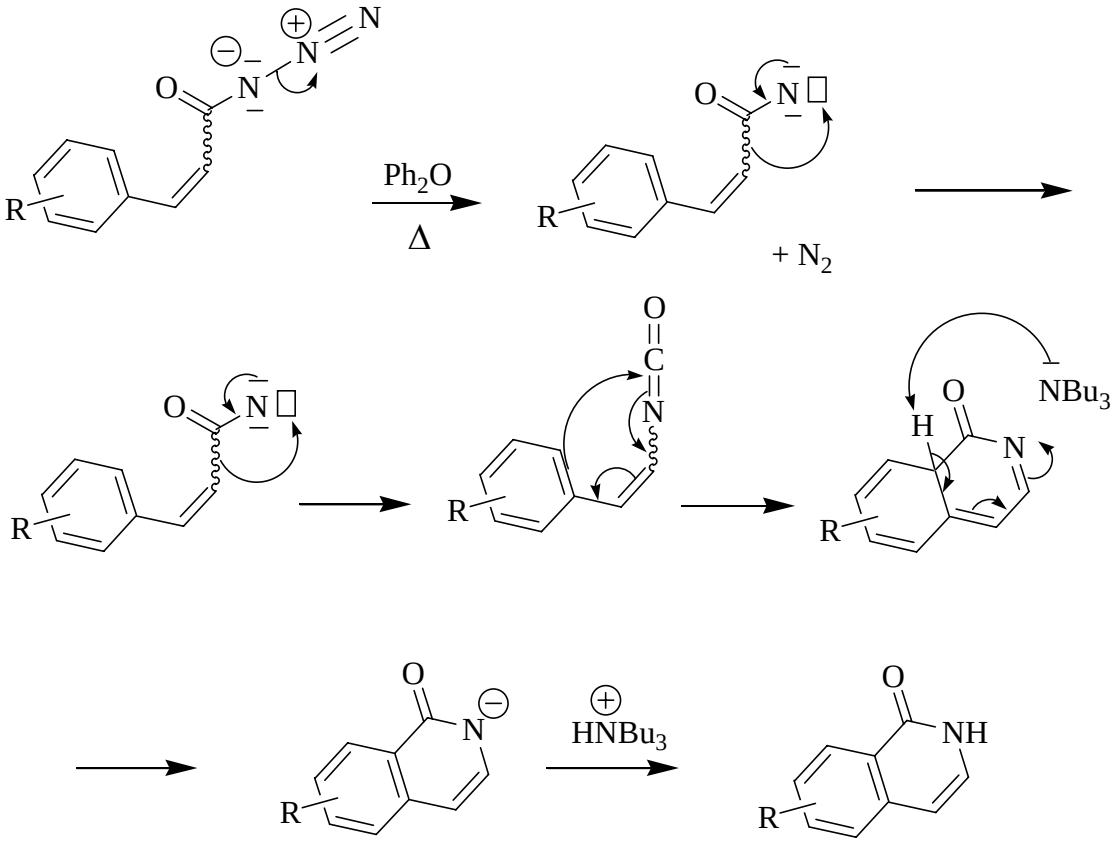


Schéma 77

L'emploi de tributylamine est dans certains cas facultatif car le produit s'aromatise spontanément. La Figure 19 présentant quelques molécules trouvées dans la littérature synthétisée par cette méthode montre la diversité des structures auxquelles la méthode donne accès.[256-260]

[256] S. Shiotani, H. Morita, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1207
[257] L. Lalezari, S. Nabahi, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1761
[258] E. Sarria, S. Vega, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 969
[259] A. Shafiee, H. Ghazar, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1171
[260] E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2311

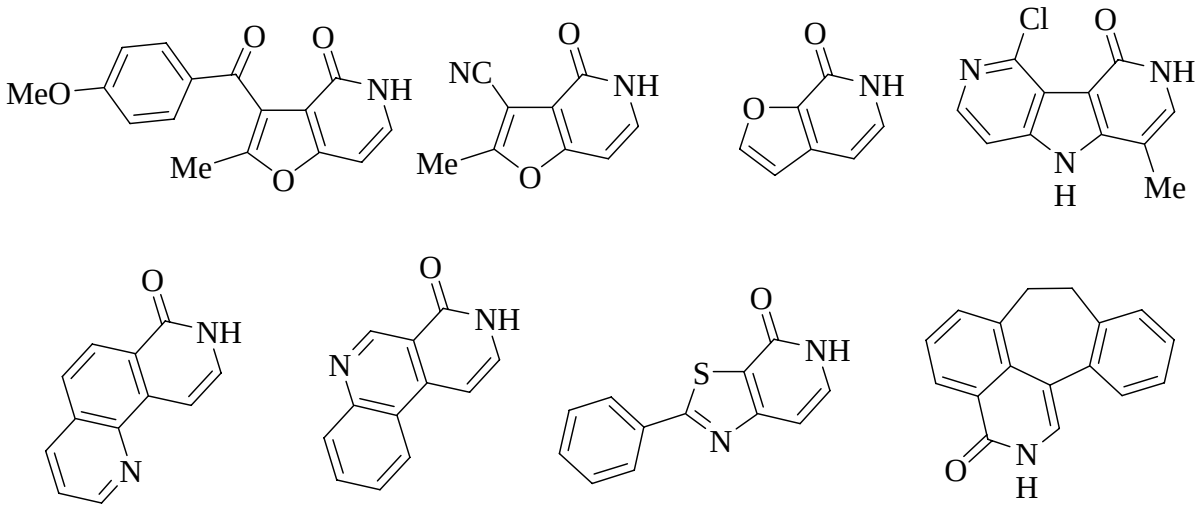


Figure 19

VII.1.2) Application à la synthèse d'analogues de l'ellipticine

Le Schéma 12 page 13 présente la première application de cette méthode pour la synthèse du squelette 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole. D'autres analogues angulaires (squelette 7*H*-pyrido[4,3-c]carbazole) ou isomères de position (squelette 10*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazole)[261] ont également été synthétisés à partir de dérivés carbazoliques. (Schéma 78)

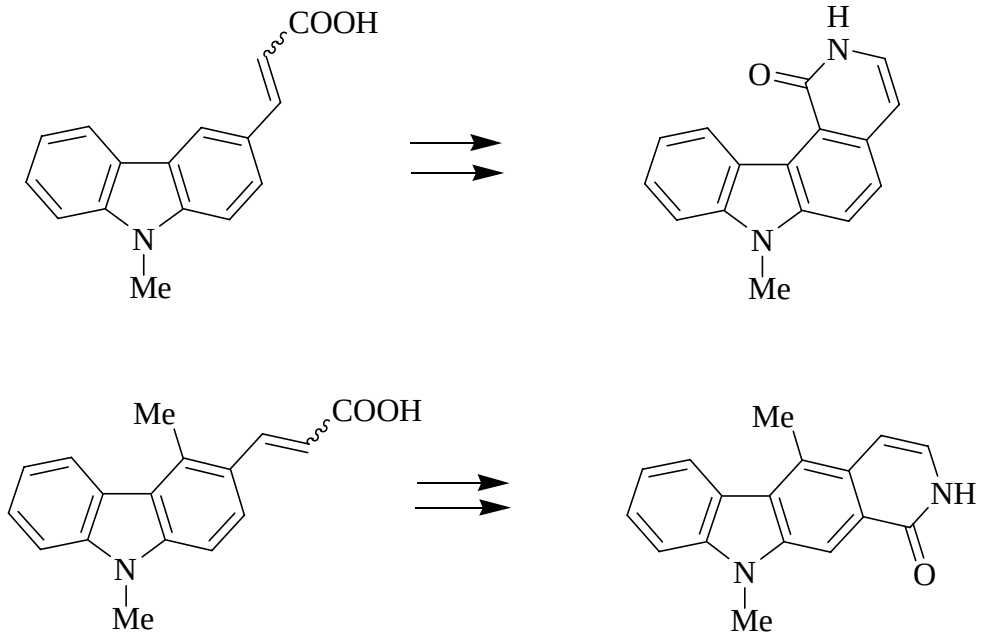
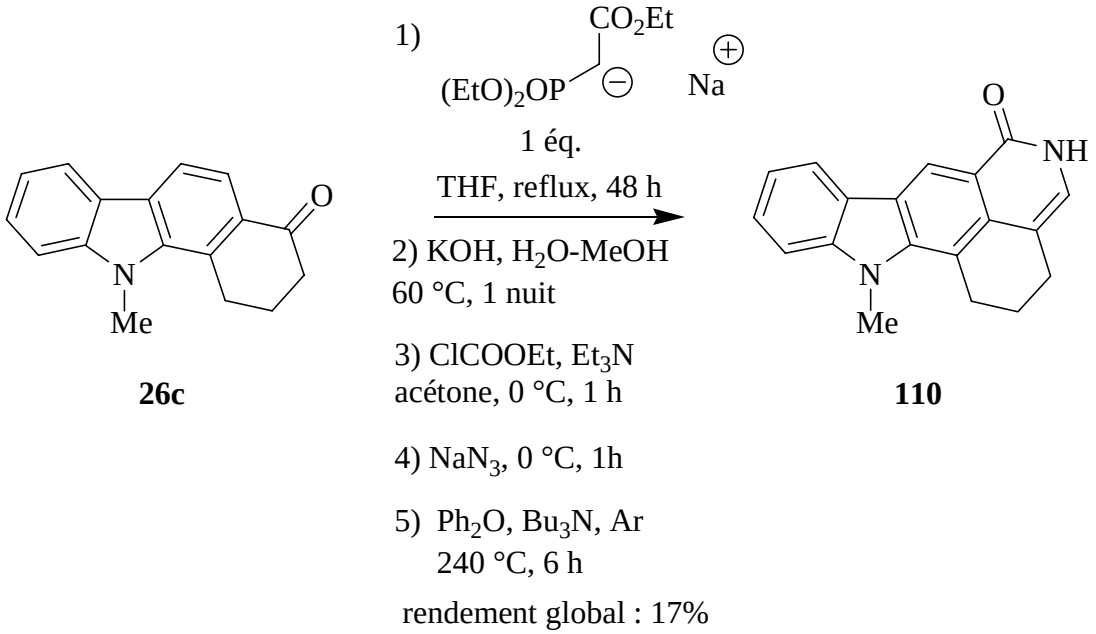


Schéma 78

[261] A. C. Karmakar, G. K. Kar, J. K. Ray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1997

VII.2. Synthèse d'analogues de l'ellipticine

Nous avons tout d'abord appliqué la méthode précédente à la synthèse de dérivés annelés de l'ellipticine à partir de la molécule **26c**. Ainsi une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, suivie d'une hydrolyse de l'ester obtenu, puis la transformation de l'acide en azoture d'acyle, le réarrangement de Curtius et la cyclisation intramoléculaire ont fourni la 12-méthyl-2,3,5,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110**.



26c **110**

Schéma 79

L'azoture d'acyle n'est jamais isolé et purifié dans la littérature, très probablement pour des problèmes de stabilité. Dans notre cas, nous n'avons pas isolé les intermédiaires ester (produit de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons) et acide (hydrolyse de l'ester précédent), car ils sont obtenus sous forme de mélanges d'isomères de R_f quasi-identiques. (Figure 20)

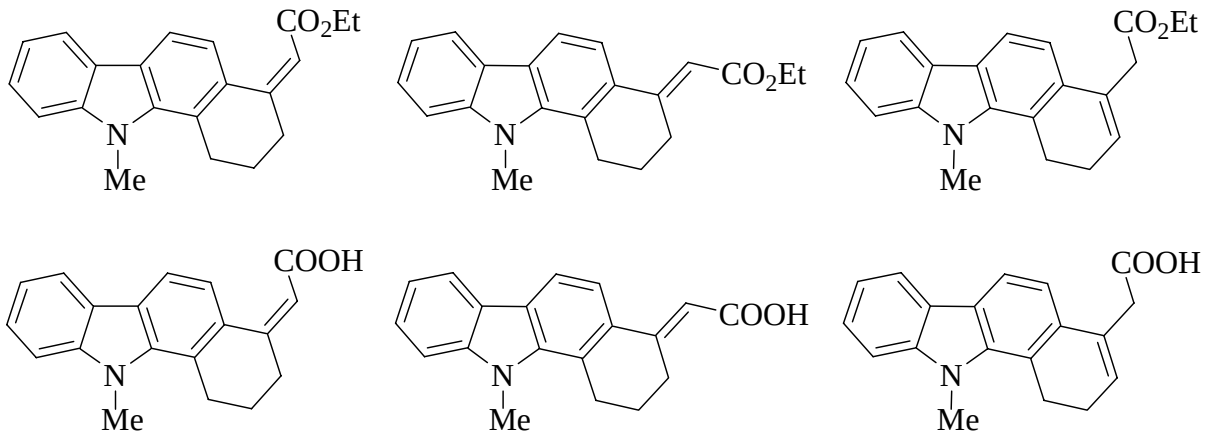
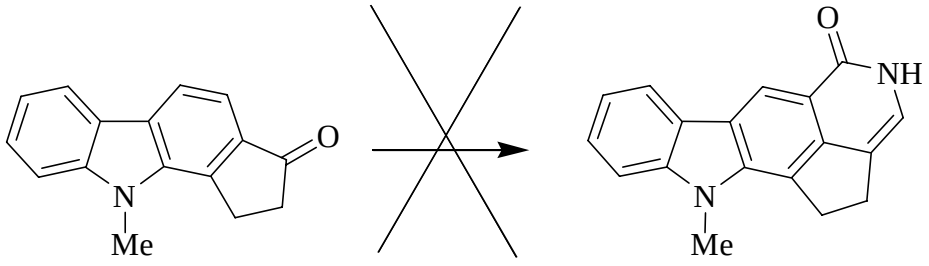
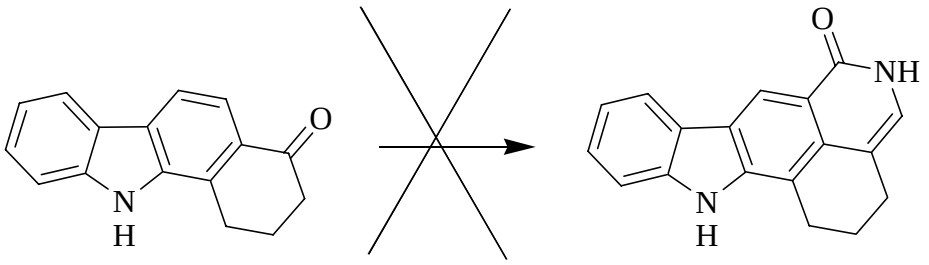


Figure 20

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a d'abord été tentée au reflux de l'éther, condition sous laquelle le produit de départ **26c** n'a pas réagi avec le carbanion du diéthylphosphonoacétate d'éthyle. Au reflux du THF (conditions du Schéma 79), après 48 h on observe toujours par CCM et RMN ^{1}H la présence de produit de départ résiduel. Lorsque nous avons essayé la réaction au reflux du dioxane anhydre (100 °C), on ne retrouve pas ce produit de départ résiduel mais le rendement final chute, très probablement à cause d'une dégradation lors de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Le solvant optimal parmi les solvants expérimentés pour la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est donc le THF. L'hydrolyse considérée comme quantitative, suivie d'une colonne chromatographique de silice (éluant : $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$-AcOEt 80:20), fournit un mélange d'acide (RMN ^{1}H et GC/MS) (Figure 20). Enfin, après avoir formé l'azoture d'acyle en activant le mélange d'acide par un anhydride mixte en utilisant le chloroformiate d'éthyle, le chauffage à 240 °C dans le diphényléther en présence de 1,5 équivalents de tributylamine fournit, après évaporation du solvant et cristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit désiré. En chauffant à 240 °C pendant 30 min, le rendement global de la réaction obtenu (à partir de **26c**) n'est que de 2%, en chauffant pendant 3 h, 9%, et en chauffant 6 h, 17%.



26a

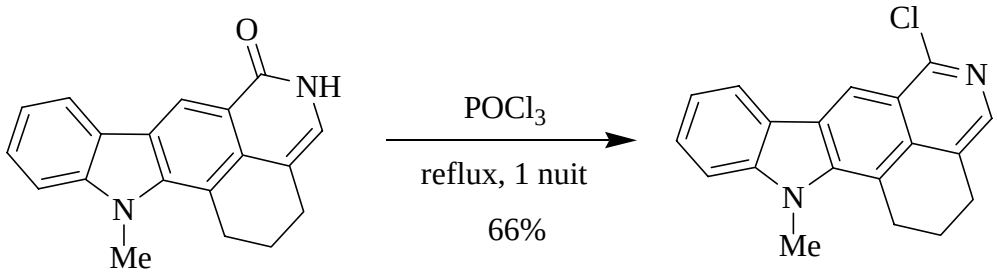


26b

Schéma 80

Comme le précise le Schéma 80, nous n'avons pas obtenu ces mêmes analogues de l'ellipticine à partir des cétones **26a** et **26b**. Dans le cas de **26a**, la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons à reflux du THF pendant 48 h ne nous a fourni après colonne chromatographique qu'une quantité infime de produit, le reste de **26a** étant récupéré. Dans le cas de **26b**, c'est le réarrangement de Curtius et la cyclisation qui fournissent un résidu huileux contenant toujours des traces de diphényléther et dont les tentatives de cristallisation n'ont abouti qu'à une quantité négligeable de produit (semblant être le produit attendu) très impur. La chromatographie sur silice sur le produit brut ne nous a pas permis d'isoler le composé attendu.

Faute de temps, nous nous sommes focalisé sur la 12-méthyl-2,3,5,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110** décrite précédemment et effectué les deux dernières transformations nécessaires pour synthétiser un produit supposé actif sur les cellules cancéreuses.

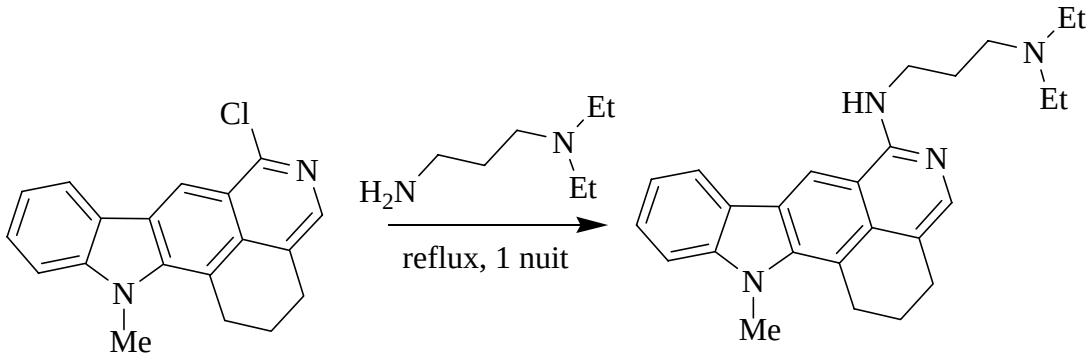


110 **111**

Schéma 81

Par chauffage de **110** à reflux de l'oxychlorure de phosphore pendant une nuit, on obtient le 6-chloro-12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole **111** avec un bon rendement. (Schéma 81).

Enfin, le chauffage de **111** sous argon à reflux de la 3-(diéthylamino)propylamine pendant 1 nuit, suivi de l'évaporation sous vide poussé du solvant fournit une huile brute étant le composé **112** (Schéma 82), montrant un spectre RMN ^{1}H relativement propre. Nous ne sommes pas parvenus à cristalliser ce produit avec les solvants courants.



111 **112**

Schéma 82

C'est ce composé, la N^1,N^1-diéthyl-N^3-(12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6-yl)-1,3-propanediamine **112**, que nous comptons étudier pour ses propriétés biologiques.

Par ailleurs, pour montrer le potentiel des cétones carbazoliques **26a-c** synthétisées, nous avons réalisé quelques synthèses supplémentaires de 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-b]carbazoles et autres dérivés du carbazole.

VII.3. Synthèse de 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles

Nous avions déjà utilisé la synthèse indolique de Fischer dans les parties III.5.3) et III.6.2) de ce mémoire. Cette réaction faite au dépend des dérivés carbazoliques **26b** et **26c** nous a permis l'obtention de 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*b*]carbazoles substitués inédits.

VII.3.1) Bibliographie sur les dihydrocarbazolocarbazoles

La chimie des dihydrocarbazolocarbazoles est peu documentée dans la littérature. Les 1,12-dihydrocarbazolo[3,4-*a*]carbazole **113**, 1,6-dihydrocarbazolo[3,4-*c*]carbazole **114** et 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115a** ont été synthétisés par la méthode de Bucherer.[262-264] Le 12-éthyl-12,14-dihydrocarbazolo[2,3-*a*]carbazole **116** et quelques dérivés substitués par

[262] H. T. Bucherer, R. Wahl, *J. Prakt. Chem.* **1921**, *103(2)*, 272
[263] W. Fuchs, F. Niszel, *Ber.* **1927**, *60*, 209
[264] M. Zander, W. H. Franke, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2728

des groupements alkyles ont été préparés par la synthèse de Fischer et aromatisation consécutive. [265] Récemment, Haider et coll. ont obtenu le 6,13-diméthyl-5,12-dihydrocarbazolo[3,2-*b*]carbazole **117** et 6,13-diméthyl-5,8-dihydrocarbazolo[2,3-*b*]carbazole **118** comme sous-produits.[266] (Figure 21)

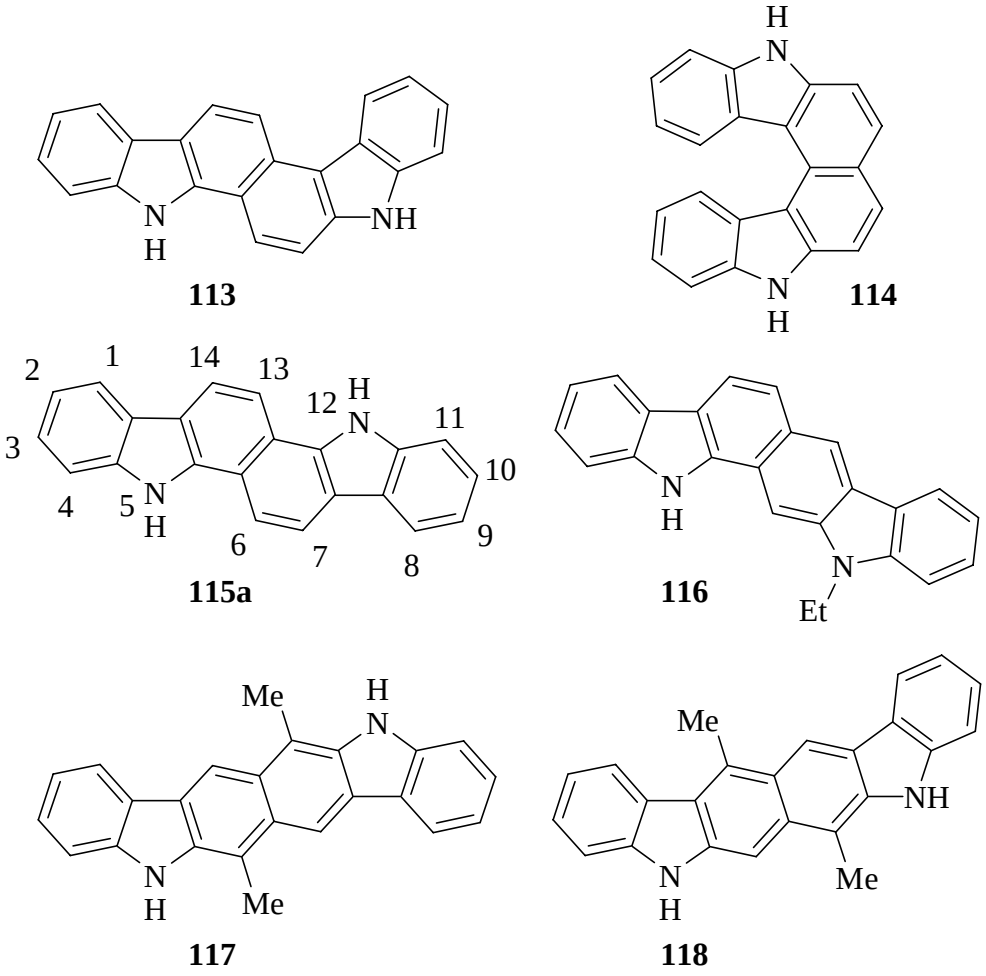


Figure 21

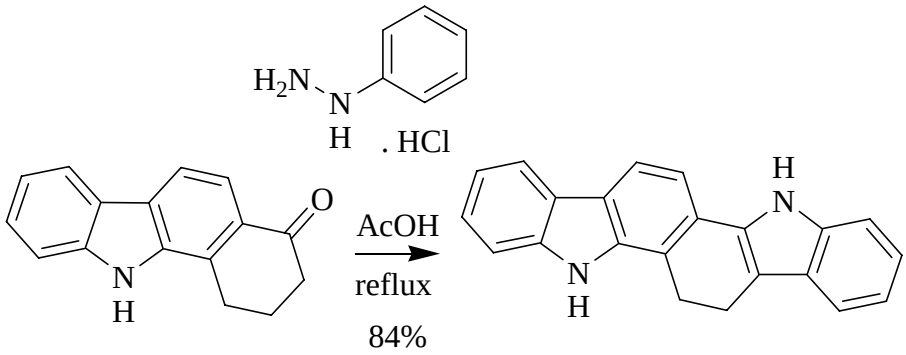
Peu d'analogues substitués de ces squelettes dihydrocarbazolocarbazoles ont été préparés, et, aucun pour le 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115a** à notre connaissance.

Ces structures polycycliques sont intéressantes du point de vue de leur potentielle activité biologique en tant qu'intercalants de l'ADN, compte tenu de leur aspect plan.

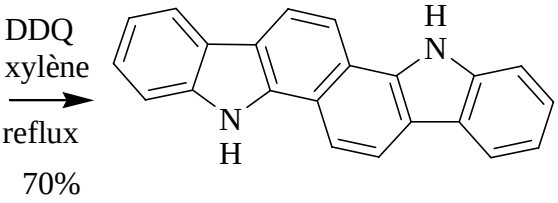
[265] N. P. Buu-Hoï, G. Saint-Ruf, *J. Chem. Soc*. **1965**, 5464
[266] N. Haider, J. Käferböck, P. Mátyus, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2703

VII.3.2) Nouvelle synthèse du 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole

En effectuant une synthèse indolique de Fischer à partir du dérivé carbazolique **26b** et du chlorhydrate de phénylhydrazine dans l'acide acétique, à reflux, nous avons obtenu le 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119a** avec un bon rendement, puis une aromatisation avec un équivalent de 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone nous a fourni le 5,7-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115a**. (Schéma 83)



26b **119a**



115a

Schéma 83

La synthèse décrite dans la littérature[264] (Schéma 84) rapporte un rendement de 0,1% à partir du 1,5-dihydroxynaphtalène. Ici le rendement est de 59% à partir de **26b**, soit 13% au départ de l'α-tétralone et de la phénylhydrazine.

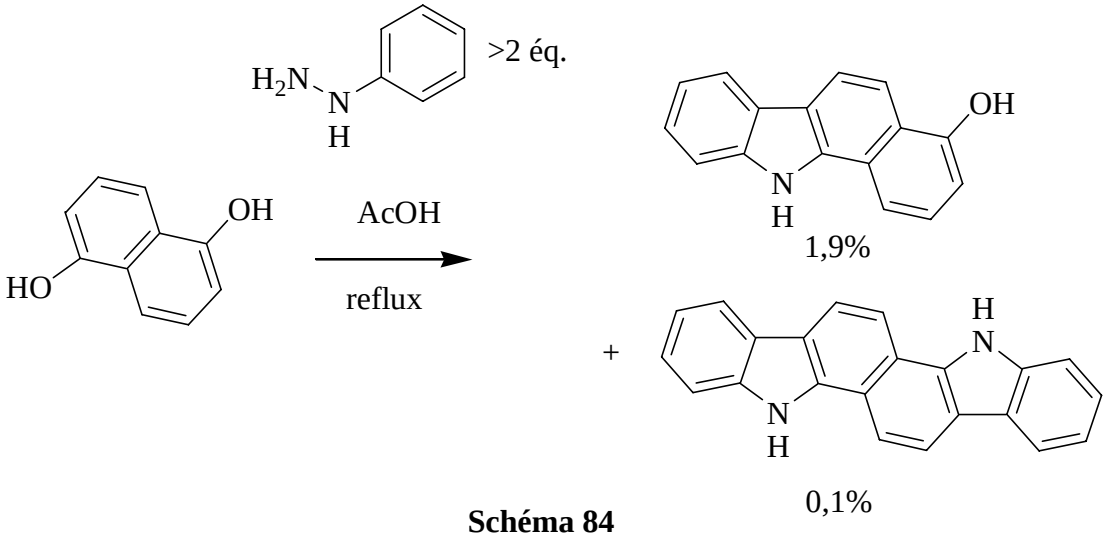


Schéma 84

De plus notre méthode permet l'accès à des analogues diversement substitués, comme l'illustre le paragraphe suivant.

VII.3.3) Synthèses de 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles et 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles

Ainsi, en utilisant **26b**, **26c** et différents chlorhydrates d'arylhydrazine nous avons synthétisé une série de 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles et 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles. (Schéma 85, Tableau 2, Tableau 3)

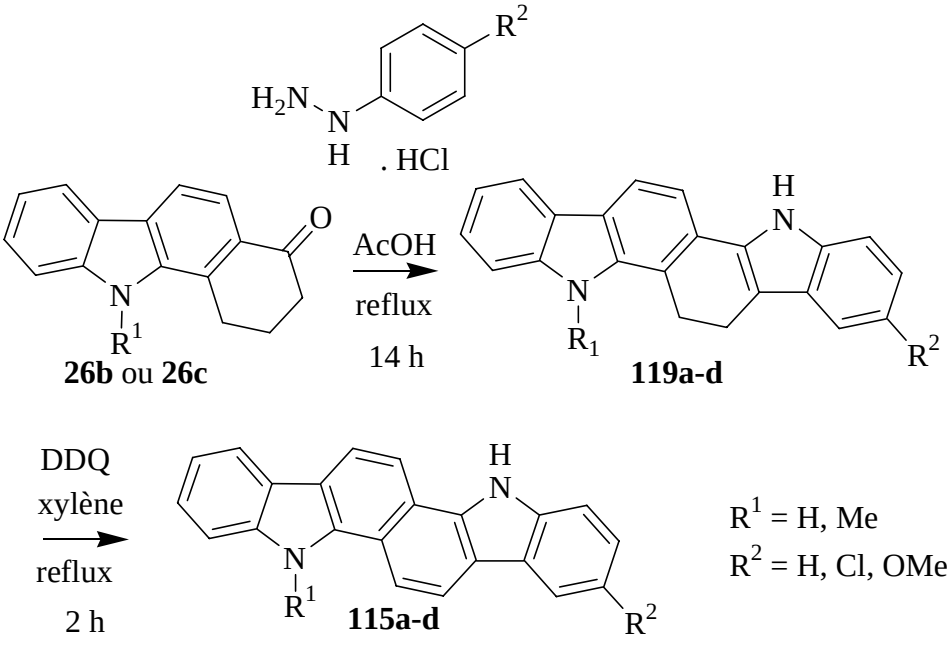


Schéma 85

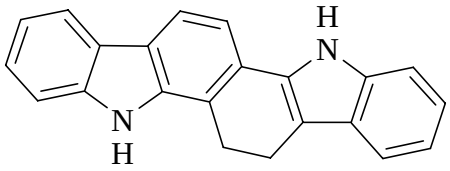
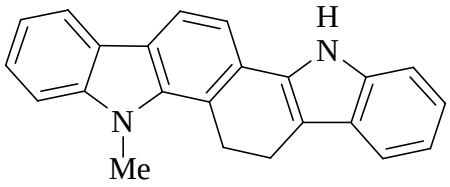
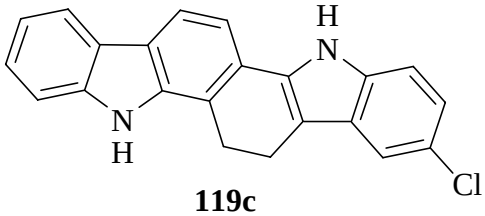
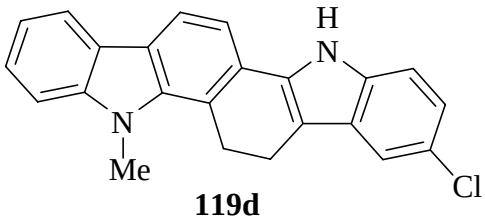
Composé	Rendement (%)
 **119a**	84
 **119b**	77
 **119c**	79
 **119d**	73

Tableau 2

La synthèse indolique de Fischer a fourni les 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **119a-d** avec de bons rendements (Tableau 2), après 1 nuit de reflux dans l'acide acétique des chlorhydrates d'arylhydrazine et des cétones (quantités équimolaires). Dans le cas où le chlorhydrate de 4-méthoxyphénylhydrazine a été utilisé, une aromatisation partielle de l'ordre de 50% a lieu (observation RMN ^{1}H). Le produit a alors été utilisé tel quel pour l'aromatisation. Cette dernière avait d'abord été testée sur la molécule **119b** avec une quantité catalytique de palladium sur charbon 5%, et seule une aromatisation partielle a été obtenue après 12 heures de reflux dans le xylène (observation RMN ^{1}H, produits non séparés). En utilisant 1 équivalent de DDQ, le produit de départ **119b** est entièrement consommé après 2 h de reflux dans le xylène. Nous avons donc appliqué ces conditions aux autres composés et obtenu les 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **115b-d** avec de bons rendements. A noter

toutefois que pour la molécule **119d**, le xylène a dû être remplacé par le dioxane anhydre, pour des raisons de solubilité et de réactivité.

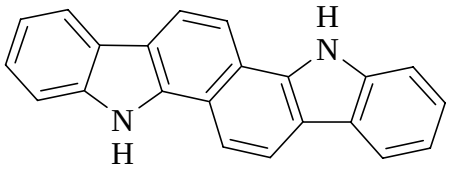
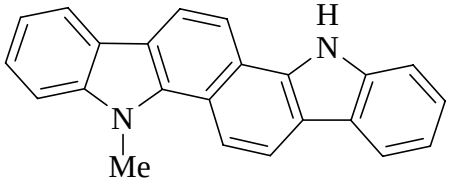
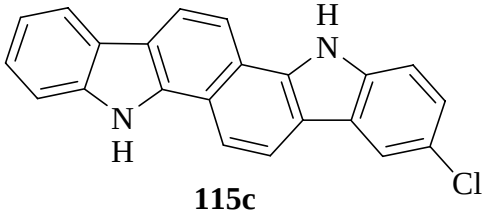
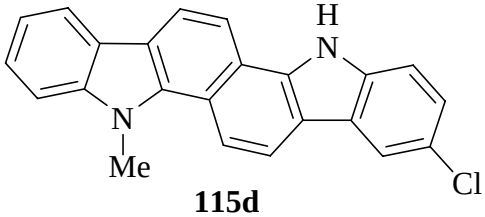
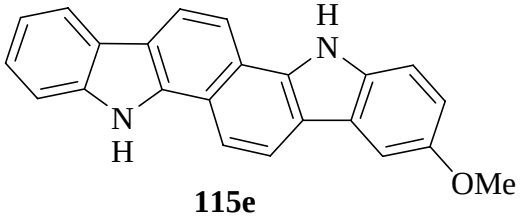
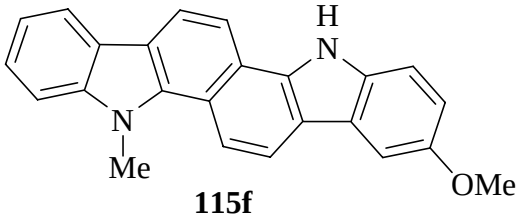
Composé	Rendement (%)
 **115a**	70
 **115b**	75
 **115c**	75
 **115d**	74
 **115e**	48 (2 étapes)
 **115f**	46 (2 étapes)

Tableau 3

Il est intéressant de noter pour les composés précédents **115a-f** et **119a-d** que leurs points de fusion (voir partie expérimentale) sont extrêmement élevés, avec un maximum pour le composé **115c** avec 510-511 °C. Ceci pourrait être exploité en chimie des matériaux, on peut imaginer que des polymères contenant ces molécules voient leur solidité augmentée.

VII.4. Synthèse du 13,14-dihydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole

En utilisant l'isomère minoritaire obtenu lors de l'oxydation du 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazole, la 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**, et par la même méthode, nous avons pu obtenir en deux étapes le 13,14-dihydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **121**, non décrit jusqu'alors à notre connaissance, via le 5,6,13,14-tétrahydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **120**. (Schéma 86)

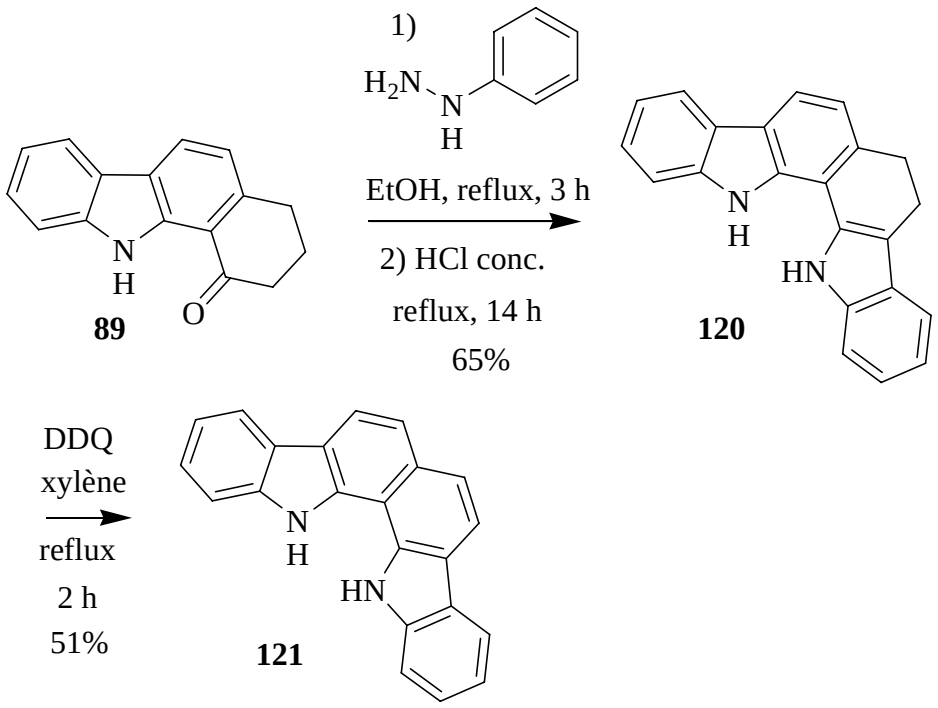
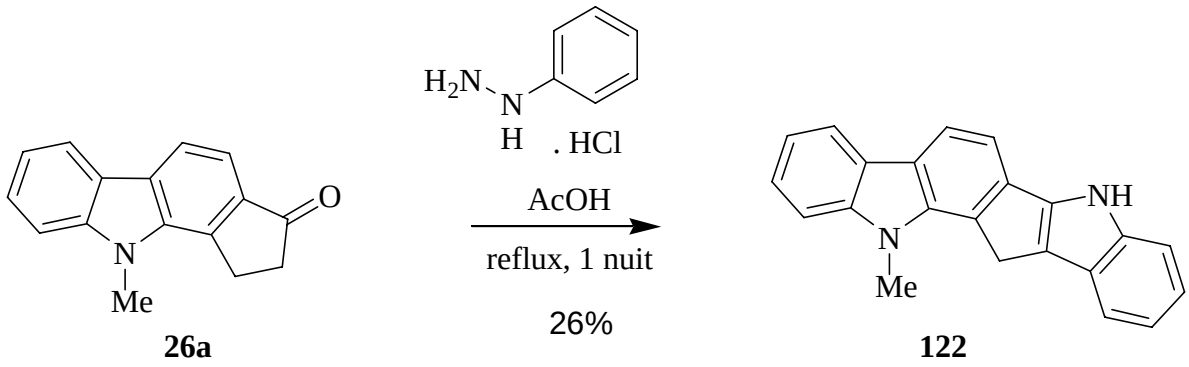


Schéma 86

VII.5. Synthèse des 13-méthylindolo[2',3':3,4]cyclopentano[1,2-*a*]carbazole

La cétone **26a** a également été engagée dans une synthèse indolique de Fischer (Schéma 87), et après une nuit de reflux dans l'acide acétique et évaporation du solvant, le produit **122** (13-méthylindolo[2',3':3,4]cyclopentano[1,2-*a*]carbazole) a été séparé du produit de départ n'ayant pas réagi par chromatographie sur colonne.



26a **122**

Schéma 87

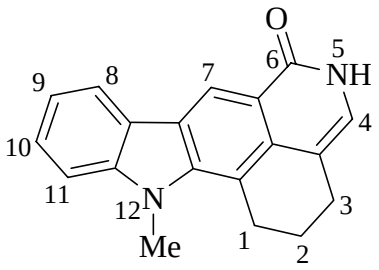
Ici encore, nous sommes parvenus à une structure hexacyclique potentiellement intéressante car ressemblant quelque peu à des structures connues pour être actives par exemple en tant qu'inhibiteurs de topoisomérases [267, 268] comme les indolocarbazoles, les dérivés de la camptothécine, les indénoisoquinoléines, etc…

[267] H.-K. Wang, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 367
[268] X. Xiao, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3231

CHAPITRE VIII : PARTIE EXPERIMENTALE 3

VIII.1. Synthèse de la 12-méthyl-1,2,3,5-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110**

M = 288,35



A 0-5 °C, sous argon, 1,38 mL de diéthylphosphonoacétate d'éthyle (10 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (0,4 g, 10 mmol, 60% dans une huile minérale) dans 30 mL de THF anhydre. Le mélange est laissé 1 h à température ambiante, jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Une solution de N-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*a*]carbazol-4-one **26c** (2,3 g, 9,24 mmol) dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée, puis le mélange est chauffé 48 h à reflux. Le contenu du ballon est versé sur 300 mL de saumure glacée, et extrait avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée.

40 mL d'une solution de potasse (2 g, 36 mmol) dans un mélange méthanol-eau 75:25 est ajoutée au résidu et le mélange est agité à 60 °C pendant une nuit. Le milieu réactionnel est versé sur 100 mL d'acide chlorhydrique 2 M glacés, et le produit est extrait 3 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée. Après colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2-AcOEt 80:20), on obtient 0,75 g d'un mélange de trois acides isomères, utilisé tel quel pour la prochaine étape :

Ce mélange d'acides (0,75 g, 2,57 mmol) est dissous dans 30 mL d'acétone. A 0-5 °C, 0,26 g de triéthylamine (2,57 mmol) sont ajoutés, puis goutte à goutte, 0,32 g de chloroformiate d'éthyle (2,93 mmol). Le mélange est agité 1 h à 0-5 °C, puis une solution d'azoture de sodium (0,21 g, 3,23 mmol) dans 5 mL d'eau est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 1,5 h puis versé sur 300 mL de saumure glacée, extrait 2 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, évaporée. Le résidu est dissous dans 50 mL de diphényléther, 0,74 g de tributylamine (3,99 mmol) sont ajoutés et le mélange est chauffé sous argon à 240 °C pendant 6 h. Le solvant est évaporé et le produit cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther. Le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Masse : 0,45 g

Rendement : 17%

Aspect : solide orange

R_f : 0,36 (CH_2Cl_2-AcOEt 80:20)

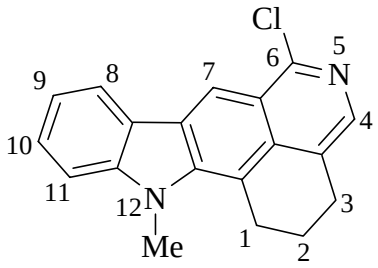
Point de fusion : 320-325 °C (décomposition)

RMN ^1H (DMSO-d_6) : δ = 1,95 (q, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,80 (br, 1H)

GC/MS : *m/z* = 288 ($M^{\bullet+}$)

VIII.2. Synthèse du 6-chloro-12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole **111**

M = 306,80



0,15 g de 12-méthyl-1,2,3,5-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110** (0,52 mmol) et 10 mL d'oxychlorure de phosphore sont chauffés à reflux pendant 6 h. Le solvant est évaporé à sec, 10 mL de soude 2 M glacée sont ajoutés, le produit est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau, recristallisé dans l'éthanol, filtré puis lavé à l'éther de pétrole et séché.

Masse : 0,105 g

Rendement : 66%

Aspect : solide marron

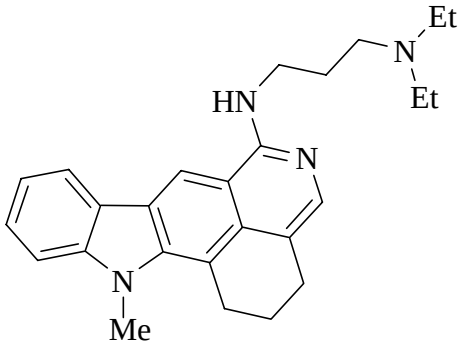
R_f : 0,71 (CH_2Cl_2-AcOEt 80:20)

Point de fusion : 250-255 °C

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) : δ = 2,05 (q, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,90 (s, 1H)

VIII.3. Synthèse de la N^1,N^1-diéthyl-N^3-(12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6-yl)-1,3-propanediamine **112**

M = 400,57



50 mg de 6-chloro-12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole **111** (0,163 mmol) et 5 mL de 3-(diéthylamino)propylamine sont chauffés à reflux sous argon pendant 1 nuit. Le solvant est évaporé à sec sous vide poussé. Le produit est purifié par colonne chromatographique de silice (éluant : $CH_2Cl_2 \rightarrow$ MeOH).

Masse : 60 mg

Rendement : 92%

Aspect : huile marron

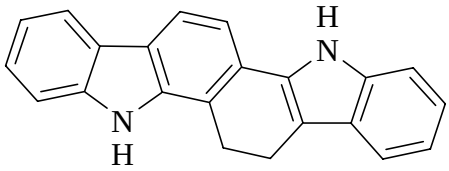
R_f : 0,10 (CH_2Cl_2-MeOH 80:20)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : δ = 1,10 (t, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,65 (q, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,05 (s,3H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,35 (s, 1H)

VIII.4. Méthode générale pour la synthèse des 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **119a-d**

1 mmol de cétone **26b** ou **26c** et 1 mmol de chlorhydrate d'arylhydrazine sont chauffés à reflux dans 10 mL d'acide acétique glacial pendant 1 nuit (14 heures). Le mélange est versé sur 40 mL d'eau glacée. Le solide est filtré, lavé deux fois avec 50 mL d'eau glacée, séché à l'étuve à 60 °C. Le produit est cristallisé dans le méthanol, filtré. Les R_f des produits dans le dichlorométhane sont de l'ordre de 0,8.

5,6,7,12-Tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119a** :



Rendement : 84%

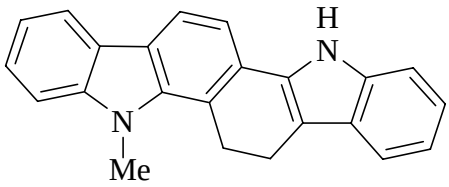
Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion : 475-476 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,10 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,30-7,60 (m, 5H), 8,.00-8,10 (m, 2H), 10,30 (br, 1H), 10,60 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 308,128 (calculée : 308,130)

5-Méthyl-5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119b** :



Rendement : 77%

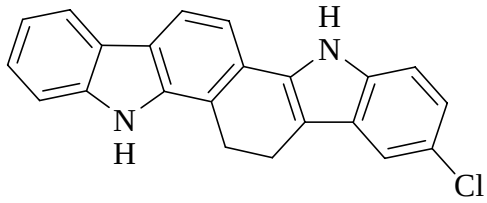
Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion : 353-354 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,20 (s, 3H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,35-7,60 (m, 5H), 8,00-8,10 (m, 2H), 10,60 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 322,148 (calculée : 322,146)

9-Chloro-5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119c** :



Rendement : 79%

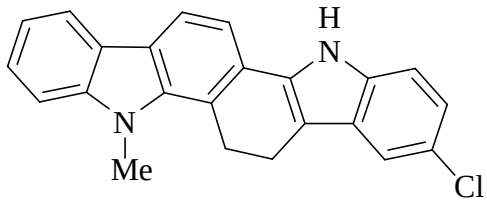
Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion : 506-507 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,10 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,35-7,60 (m, 5H), 8,00-8,10 (m, 2H), 10,40 (br, 1H), 10,80 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 342,094 (calculée : 342,092)

9-Chloro-5-méthyl-5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119d** :



Rendement : 73%

Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion : 349-350 °C

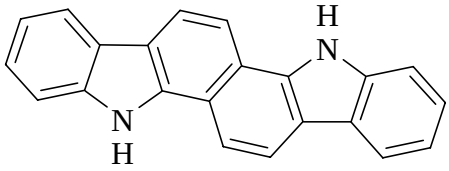
RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,10 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,20 (s, 3H), 7,00-7,20 (m, 2H), 7,30-7,60 (m, 5H), 8,00-8,10 (m, 2H), 10,80 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 356,106 (calculée : 356,107)

VIII.5. Méthode générale pour la synthèse des 5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazoles **115a-f**

Un équivalent de 5,6,7,12-tétrahydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **119** et un équivalent de DDQ sont chauffés à reflux du xylène (dioxane pour **115d**) pendant 2h. Le mélange est refroidi à 0 °C, filtré. Le produit est cristallisé dans le méthanol, filtré. Les R_f des produits dans le dichlorométhane sont de l'ordre de 0,8.

5,12-Dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115a** :



Rendement : 70%

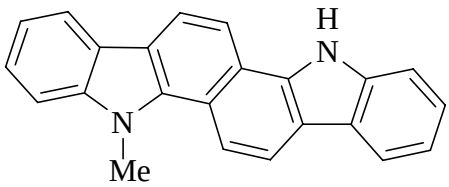
Aspect : solide marron

Point de fusion : 483-484 °C (littérature : 489-490 °C[264])

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 7,25 (t, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,15-8,40 (m, 6H), 11,30 (br, 2H)

TOF/MS : *m/z* = 306,116 (calculée : 306,115)

5-Méthyl-5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115b** :



Rendement : 75%

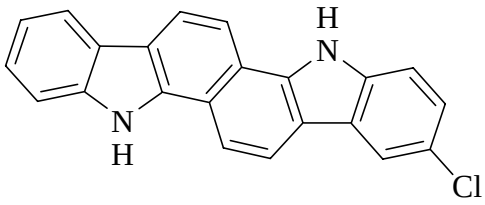
Aspect : solide marron

Point de fusion : 383-384 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 4,55 (s, 3H), 7,20-7,80 (m, 6H), 8,20-8,40 (m, 5H), 8,70 (d, 1H), 11,30 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 320,130 (calculée : 320,131)

2-Chloro-5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115c** :



Rendement : 75%

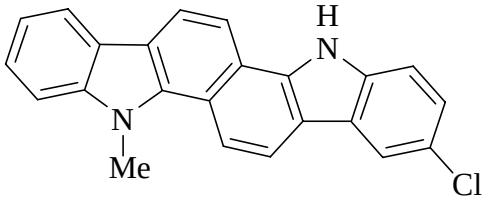
Aspect : solide marron

Point de fusion : 510-511 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 7,25 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,20-8,40 (m, 6H), 11,30 (br, 1H), 11,45 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 340,077 (calculée : 340,076)

2-Chloro-12-méthyl-5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115d** :



Rendement : 75%

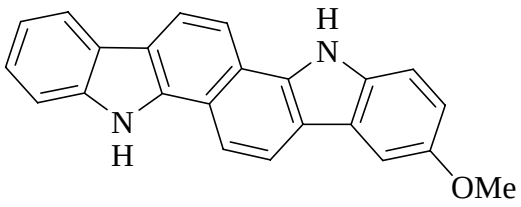
Aspect : solide marron

Point de fusion : 472-473 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 4,55 (s, 3H), 7,25-7,80 (m, 5H), 8,20-8,45 (m, 5H), 8,70 (d, 1H), 11,45 (br, 1H)

TOF MS : *m/z* = 354,091 (calculée : 354,092)

2-Méthoxy-5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115e** :



Rendement : 48% (2 étapes)

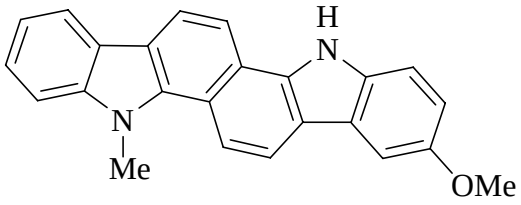
Aspect : solide marron

Point de fusion : 469-470 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,90 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,25 (dt, 1H), 7,40 (dt, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,15-8,35 (m, 5H), 11,10 (br, 1H), 11,30 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 336,128 (calculée : 336,126)

2-Méthoxy-12-méthyl-5,12-dihydrocarbazolo[2,1-*a*]carbazole **115f** :



Rendement : 46% (2 étapes)

Aspect : solide marron

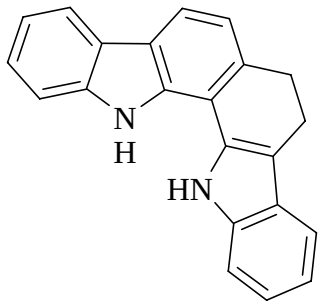
Point de fusion : 432-433 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,95 (s, 3H), 4,55 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,45-7,80 (m, 4H), 8,20-8,40 (m, 4H), 8,65 (d, 1H), 11,10 (br, 1H)

TOF/MS : *m/z* = 350,142 (calculée : 350,141)

VIII.6. Synthèse du 5,6,13,14-tétrahydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **120**

M = 308,39



235 mg de cétone **89** (1 mmol) et 108 mg de chlorhydrate de phénylhydrazine (1 mmol) sont chauffés à reflux dans 5 mL d'éthanol pendant 3 h. 2 mL d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés et le reflux est continué pendant 1 nuit. Le mélange est versé sur 100 mL d'eau glacée. Le solide est filtré, lavé deux fois avec 50 mL d'eau glacée, séché à l'étuve à 60 °C pendant 4 h. Le produit est cristallisé dans le toluène, filtré.

Masse : 0,20 g

Rendement : 65%

Aspect : solide jaune pâle

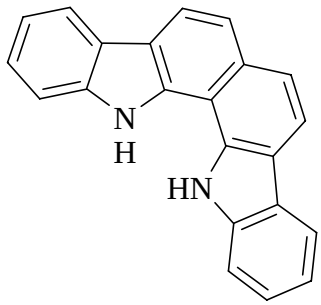
R_f : 0,45 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 221-223 °C

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 3,00 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,35-7,60 (m, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 10,35 (br, 1H), 10,50 (br, 1H)

VIII.7. Synthèse du 13,14-dihydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **121**

M = 306,37



140 mg du 5,6,13,14-tétrahydrocarbazolo[1,2-*a*]carbazole **120** (0,45 mmol) et 105 mg de DDQ (0,46 mmol) sont chauffés à reflux dans 20 mL de xylène pendant 2 h. Le mélange est refroidi, 50 mL d'éther de pétrole sont ajoutés, le solide est filtré, puis purifié par colonne chromatographique de silice (éluant : CH_2Cl_2).

Masse : 70 mg

Rendement : 51%

Aspect : solide rose pâle

R_f : 0,45 (CH_2Cl_2)

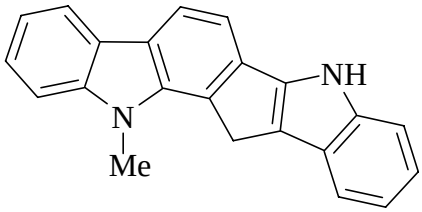
Point de fusion : 264-265 °C

RMN ^1H ($CDCl_3$) : δ = 7,35 (t, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,00-8,20 (m, 4H), 8,60 (br, 2H)

TOF/MS : *m/z* = 306,141 (calculée : 306,116)

VIII.8. Synthèse du 13-méthyl-12,13-dihydro-7*H*-indolo[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-*a*]carbazole **122**

M = 308,39



235 mg de cétone **26a** (1 mmol) et 145 mg de chlorhydrate de phénylhydrazine sont chauffés à reflux dans 5 mL d'acide acétique glacial pendant 1 nuit (14 heures). Le mélange est versé sur 50 mL d'eau glacée. Le solide est filtré, lavé deux fois avec 50 mL d'eau glacée. Le produit est cristallisé dans le méthanol, filtré, puis purifié par colonne chromatographique de silice (éluant : CH_2Cl_2).

Masse : 80 mg

Rendement : 26%

Aspect : solide jaune pâle

R_f : 0,95 (CH_2Cl_2)

Point de fusion : 310-315 °C (décomposition)

RMN ^{1}H (acétone-d_6) : δ = 4,20 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 7,35-7,70 (m, 4H), 8,10 (m, 2H), 10,75 (br, 1H)

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Dans ce mémoire, nous avons exposé deux voies de synthèses potentielles (type C et D) d'analogues pentacycliques d'ellipticines.

Dans la première, quatre nouveaux intermédiaires carbazoliques annelés ont finalement été synthétisés :
- la 10-méthyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one **26a** par réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire de l'acide 3-(9-méthyl-9*H*-carbazol-1-yl)propionique **84**,
- la 1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b**, son isomère la 2,3,4,11-tétrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**, et enfin la 11-méthyl-1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c**, par oxydation benzylique grâce à la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone.

Dans la seconde voie de synthèse choisie, les différents essais n'ont pas abouti à la 3-chloro-7,8-dihydro-6*H*-isoquinoléin-5-one **31a** ou la 3-chloro-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*c*]pyridin-5-one **31b** désirées.

Enfin, nous avons reporté la synthèse de la 12-méthyl-1,2,3,5-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazol-6(1*H*)-one **110** (analogue d'ellipticine avec un cycle saturé supplémentaire à six chaînons) à partir de la 11-méthyl-1,2,3,11-tétrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c**, sa transformation en dérivé chloré, le 6-chloro-12-méthyl-1,2,3,12-tétrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole **111**, puis la substitution de l'atome de chlore par une chaîne polyaminée (3-diéthylaminopropylamine), obtenant ainsi le composé **112** supposé antitumoral.
Nous avons également décrit d'autres systèmes hétérocycliques notamment quelques dihydrocarbazolocarbazoles (molécules **115** et **121**), montrant ainsi les applications que peuvent avoir les quatre nouveaux carbazoles synthétisés.

Les perspectives de ce travail sont dans un premier temps les études biologiques des composés nouveaux synthétisés, en particulier de l'analogue d'ellipticine obtenu, et la synthèse d'autres dérivés. D'autre part, de nombreux nouveaux systèmes hétérocycliques peuvent être envisagés à partir des intermédiaires carbazoliques comme l'illustre la Figure 17, reprise ci-dessous :

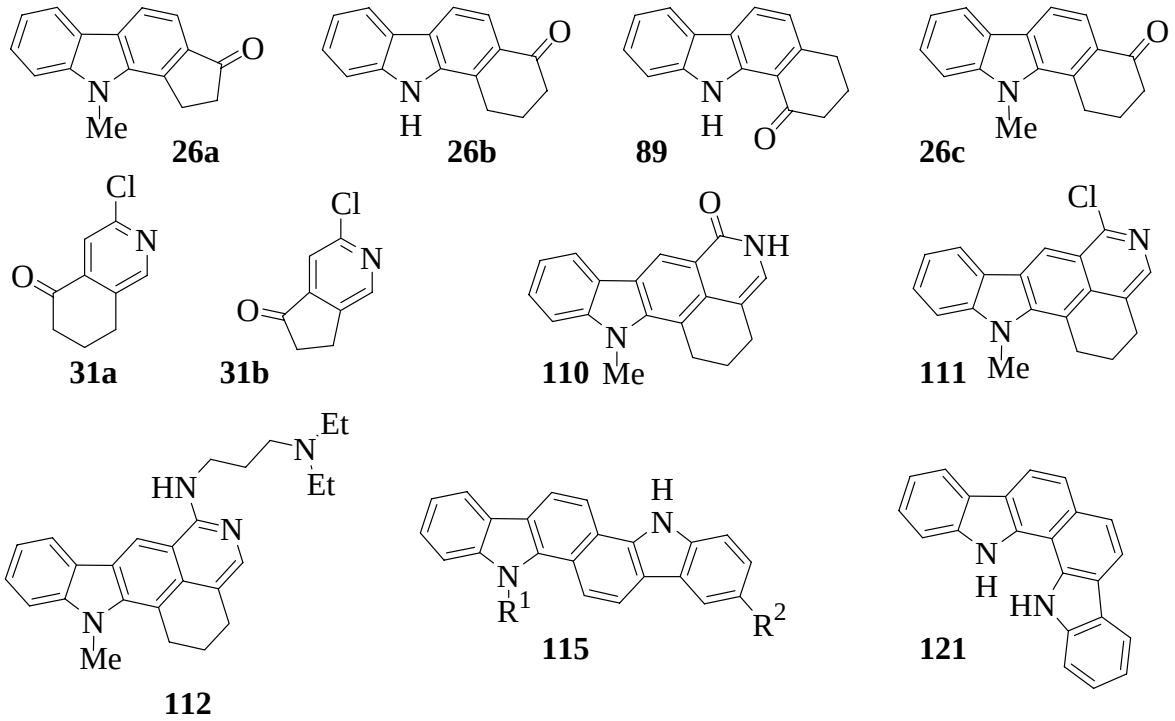


Figure 22

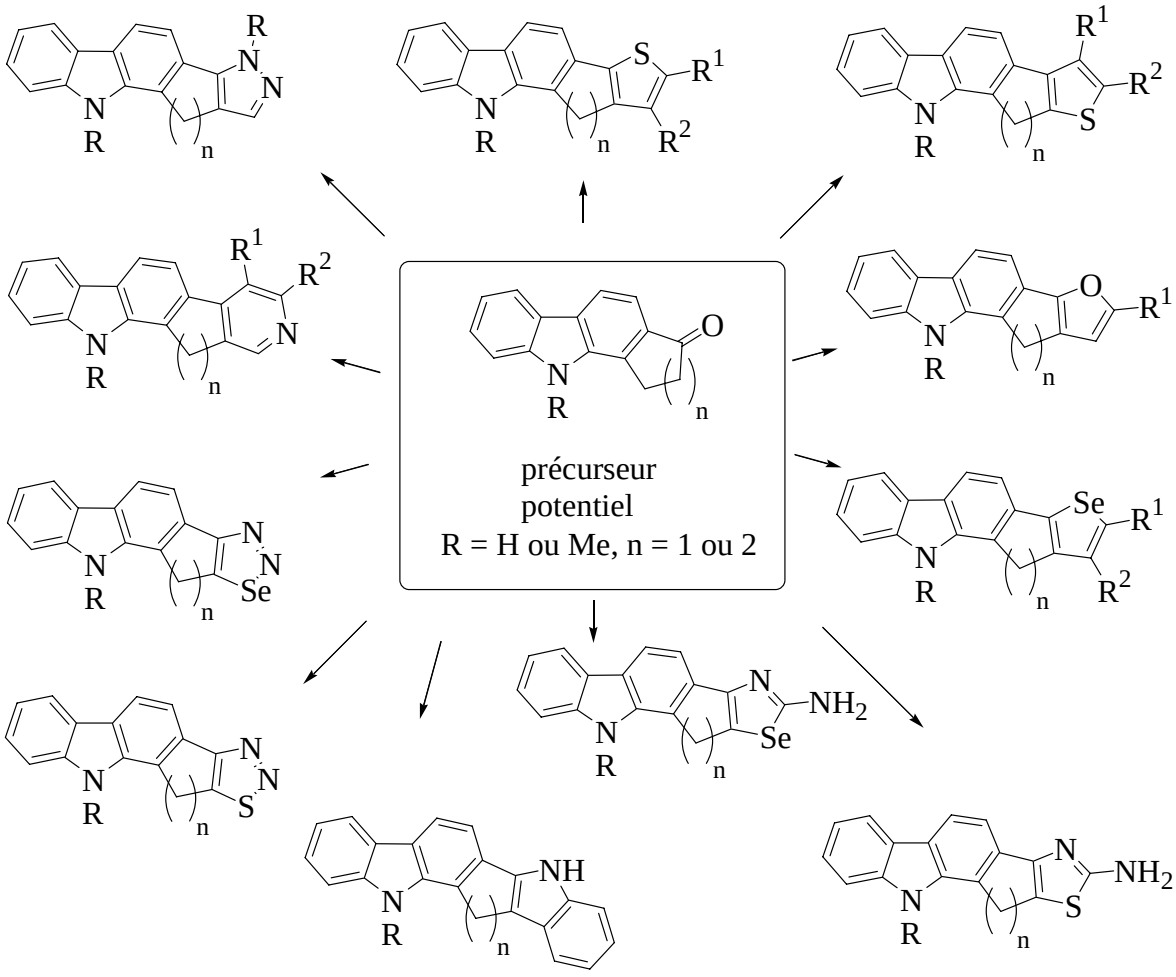


Figure 17

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253
[2] C. F. Gerhardt, *Ann. Chem.* **1853**, *87*, 149
[3] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849
[4] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262
[5] C. Funk, *J. Chem. Soc.* **1911**, *99*, 554
[6] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109
[7] G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624
[8] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, H. Suzuki, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 1597
[9] R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882
[10] G. H. Svoboda, *Lloydia* **1961**, *24*, 173
[11] P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2243
[12] G. Stork, A. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4074
[13] S. Goodwin, A. F. Smith, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903
[14] R. B. Woodward, G. A. Iacobucci, F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4434
[15] J. Schmutz, F. Hunziker, *Pharmac. Acta Helv.* **1958**, *33*, 341
[16] J. Schmutz, H. Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 793
[17] R. H. F. Manske, M. Kulka, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4997
[18] L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715
[19] G.H. Svoboda, G. A. Poore, M. L. Monfort, *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 1720
[20] M. Sainsbury, *Synthesis* **1977**, *7*, 437
[21] G. Gribble, M. G. Saulnier, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1277
[22] R. Barone, M. Chanon, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1357
[23] M. J. E. Hewlins, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *Synthesis* **1984**, 289
[24] V. K. Kansal, P. Potier, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2389
[25] E. Bisagni, *Actual. Chim. Thér. – 17e série* **1990**, 33
[26] R. Boese, A. P. Van Sickle, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis* **1994**, 1374
[27] S. Blechert, R. Knier, H. Schroers, T. Wirth, *Synthesis* **1995**, 592
[28] J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, A. J. Fletcher, P. J. Lovell, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10615
[29] R. N. Stillwell, *Thèse de Doctorat, Université d'Harvard* **1964**
[30] S. N. Rastogi, J. S. Bindra, S. N. Rai, *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 673
[31] A. Gouyette, R. Reynaud, J. Sadet, M. Baillage, C. Gansser, S. Cros, F. Le Goffic, J.-B. Le Pecq, C. Paoletti, C. Viel, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.* **1980**, *15*, 503
[32] S. Archer, B. S. Ross, L. Pica-Mattoccia, D. Cioli, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1204
[33] S. Miyake, A. Sasaki, T. Ohta, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5815
[34] R. B. Miller, S. Dugar, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 297
[35] R. B. Miller, T. Moock, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3319
[36] R. B. Miller, J. G. Stowell, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 886
[37] F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1972**, *274*, 2008
[38] K. N. Kilminster, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc,. Perkin Trans. I* **1972**, 2264
[39] F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3357
[40] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1974**, *2*, 71
[41] M. Sainsbury, W. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1580

[42] M. Sainsbury, W. Webb, R. F. Shinazi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 289
[43] M. Sainsbury, R. F. Schinazi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 540
[44] R. Besselièvre, C. Thal, H. P. Husson, P. Potier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 90
[45] Y. Langlois, N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 955
[46] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1975**, *3*, 401
[47] T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 413
[48] S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 818
[49] M. Sainsbury, R. F. Schinazi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1155
[50] A. P. Kozikowski, N. M. Hasan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2039
[51] S. Takano, K. Yuta, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 369
[52] M. Driver, I. T. Matthews, M. Sainsbury, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2506
[53] D. A. Taylor, M. M. Baradarani, S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Res., Synop.* **1979**, 387
[54] D. A. Taylor, M. M. Baradarani, S. J. Martinez, J. A. Joule, *J. Chem. Res., Miniprint* **1979**, 4801
[55] D. A. Taylor, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 642
[56] M. Watanabe, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.*. **1980**, *102*, 1457
[57] W. R. Ashcroft, M. G. Beal, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 994
[58] M. M. Cooper, G. J. Hignett, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 3008
[59] D. Dolman, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2119
[60] J. P. Kutney, M. Noda, N. G. Lewis, B. Monteiro, D. Mostowitcz, B. R. Worth, *J. Can. Chem.* **1982**, *60*, 2426
[61] M. Sainsbury, D. K. Weerasinghe, D. Dolman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 587
[62] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2810
[63] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Heterocycles* **1982**, *17*, 59
[64] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2295
[65] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3831
[66] M. J. Wanner, G.-K. Koomen, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3673
[67] D. D. Weller, D. W. Ford, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2105
[68] D. M. Ketcha, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451
[69] J. A. Obaza-Nutaitis, G. W. Gribble, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 449
[70] B. S. Ross, S. Archer, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5343
[71] A. J. Ratcliffe, M. Sainsbury, A. D. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1988**, 2933
[72] E. Bisagni, M. Rautureau, C. Huel, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1671
[73] S. P. Modi, T. McComb, A.-H. Zayed, R. C. Oglesby, S. Archer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5555
[74] S. P. Modi, J. J. Carey, S. Archer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5845
[75] I. Praly-Deprez, C. Rivalle, C. Huel, J. Belehradek, C. Paoletti, E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1991**, 3165
[76] G. W. Gribble, *Synlett* **1991**, 289
[77] S. P. Modi, M. A. Michael, S. Archer, J. J. Carey, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6539
[78] J. C. Ruckdeschel, S. P. Modi, W. El-Hamouly, E. Portuese, S. Archer, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4854
[79] F. Marsais, P. Pineau, F. Nivolliers, M. Mallet, A. Turck, A. Godard, G. Queguiner, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 565
[80] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, J. A. Obaza-Nutaitis, D. M. Ketcha, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5891
[81] J.-R. Dormoy, A. Heymes, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2885
[82] J.-R. Dormoy, A. Heymes, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2915

[83] A. T. Boogaard, U. K. Pandit, G.-J. Koomen, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4811
[84] Y. Miki, Y. Tada, N. Yanase, H. Hachiken, K. Matsushita, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7753
[85] Y. Miki, Y. Tada, K. Matsushita, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1593
[86] Y. Miki, H. Hachiken, N. Yanase, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 2213
[87] Y. Miki, Y. Tsuzaki, H. Hibino, Y. Aoki, *Synlett* **2004**, 2206
[88] Y. Miki, Y. Aoki, Y. Tsuzaki, M. Umemoto, H. Hibino, *Heterocycles* **2005**, *65*, 2693
[89] J. Bergman, R Carlsson, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4663
[90] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2979
[91] S. Kano, E. Sugino, S. Hibino, *Heterocycles* **1982**, *19*, 1673
[92] S. Hibino, E. Sugino, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1751
[93] M. Ishikura, T. Yaginuma, I. Agata, Y. Miwa, R. Yanada, T. Taga, *Synlett* **1997**, 214
[94] M. Ishikura, A. Hino, N. Katagiri, *Heterocycles* **2000**, *53*, 11
[95] M. Ishikura, A. Hino, T. Yaginuma, I. Agata, N. Katagiri, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 193
[96] M.-L. Bennasar, T. Roca, F. Ferrando, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9077
[97] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 926
[98] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, M. P. Sibi, J. A. Obaza-Nutaitis, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4518
[99] C. May, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1988**, 247
[100] D. A. Davis, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1081
[101] G. W. Gribble, D. J. Keavy, D. A. Davis, M. G. Saulnier, B. Pelcman, T. C. Barden, M. P. Sibi, E. R. Olson, J. J. BelBruno, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5878
[102] C.-K. Sha, J.-F. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10645
[103] N. Haider, K. Mereiter, R. Wanko, *Heterocycles* **1995**, *41*, 1445
[104] M. T. Díaz, A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *Synlett* **1998**, 157
[105] M. T. Díaz, A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4543
[106] N. Haider, J. Käferböck, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6495
[107] D. Mal, B. Senapati, P. Pahari, *Synlett* **2005**, 994
[108] P. A. Cranwell, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482
[109] P. A. Cranwell, J. E. Saxton, *Chem. & Ind.* **1962**, 45
[110] L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan, T. Teitei, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715
[111] Birch A.J., Jackson A.H., Shannon P.V.R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 2190
[112] R. W. Guthrie, A. Brossi, F. A. Mennona, J. G. Mullin, R. W. Kierstead *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 755
[113] P. R. Jenkins, *Thèse de Doctorat, University College of Wales, Cardiff* **1976**
[114] A. H. Jackson, P. R. Jenkins, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1698
[115] D. Rousselle, J. Gilbert, C. Viel, *Compt. Rend.* **1977**, *284C*, 377
[116] J.-Y. Lallemand, P. Lemaitre, L. Beeley, P. Lesca, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *15*, 1261
[117] J. Gilbert, D. Rousselle, C. Gansser, C. Viel, *J. Heterocycl. Chem.***1979**, *16*, 7
[118] C. Gansser, C. Viel, C. Malvy, S. Cros, *Farm. Ed. Sci.* **1980**, *35*, 887
[119] M. J. E. Hewlins, A. H. Jackson, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2906
[120] M. J. E. Hewlins, A. H. Jackson, A.-M. Oliveira-Campos, P. V. R. Shannon, *Chem. Ind.* **1981**, 338
[121] G. N. Taylor, *J. Chem. Res., S* **1981**, 332
[122] C. Gansser, X. Leveque, M. Plat, C. Viel, C. Merienne, C. Malvy, S. Cros, *Farm. Ed. Sci.* **1982**, *37*, 283
[123] Y. Murakami, Y. Yokoyama, N. Okuyama, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2189

[124] N. S. Narasimhan, S. M. Gokhale, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 86
[125] M. Sainsbury, A. D. Smith, K. K. Vong, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 2945
[126] I. Hogan, P. Jenkins, M. Sainsbury, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6505
[127] T. R. Kasturi, L. Mathew, J. A. Sattigeri, *Indian J. Chem.* **1990**, *29B*, 1004
[128] R. J. Hall, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Res., M* **1990**, 2501
[129] Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1319
[130] I. Hogan, P. D. Jenkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2943
[131] R. J. Hall, P. Dharmasena, J. Marchant, A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. R. P. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon , *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1879
[132] W. K. Anderson, A. Gopalsamy, P. S. Reddy, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1955
[133] A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 133
[134] P. Dharmasena, A.-M. F. Oliveira-Campos, M.-J. Queiroz, M. M. Raposo, P. V. R. Shannon, C. M. Webb, *J. Chem. Res., S* **1997**, 398
[135] A. G. Mustafin, I. N. Khalilov, V. M. Sharafutdinov, D. I. D'yachenko, I. B. Abdrakhmanov, G. A. Tolstikov, *Russian Chem. Bull.* **1997**, *46*, 608
[136] Y. Ergün, S. Patir, G. Okay, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1445
[137] A. G. Mustafin, I. N. Khalilov, R. R. Ismagilov, Z. M. Baimetov, L. V. Spirikhin, I. B. Abdrakhmanov, G. A. Tolstikov, *Russian Chem. Bull.* **1999**, *48*, 2121
[138] Y. Ergün, S. Patir, G. Okay, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 435
[139] E. Wenkert, K. G. Dave, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 94
[140] T. R. Govindachari, S. Rajappa, V. Sundarasanam, *Indian J. Chem.* **1963**, *1*, 247
[141] C. W. Mosher, O. P. Crews, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 237
[142] M. J. Winchester, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 547
[143] J. P. Kutney, D. S. Grierson, *Heterocycles* **1975**, *3*, 171
[144] Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1479
[145] T. Naito, N. Iida, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 44
[146] Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Heterocycles* **1981**, *15*, 207
[147] Y. Oikawa, M. Tanaka, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1606
[148] J.-E. Bäckvall, N. A. Plobeck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4528
[149] R. Jasztold-Howorko, C. Landras, A. Pierré, G. Atassi, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, S. Léonce, Y. Rolland, J.-F. Prost, E. Bisagni, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2445
[150] C. Landras, R. Jasztold-Howorko, A. Pierré, S. Léonce, N. Guilbaud, L. Kraus-Berthier, C. Guillonneau, Y. Rolland, G. Atassi, E. Bisagni, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2169
[151] R. Besselièvre, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1873
[152] R. Besselièvre, H.-P. Husson, *Tetrahedron Supl. No1* **1981**, *37*, 241
[153] E. Bisagni, C. Ducrocq, J.-M. Lhoste, C. Rivalle, A. Civier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1706
[154] P. Molina, P. M. Fresneda, P. Almendros, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1223
[155] A. V. Kibal'nyi, O. I. Kharaneko, V. I. Dulenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 1310
[156] B. Festy, J. Poisson, C. Paoletti, *FEBS Letters* **1971**, *17*, 321
[156] C. Auclair, C. Paoletti, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 289
[158] J. Bernardou, G. Meunier, C. Paoletti, B. Meunier, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 574
[159] L. A. Zwelling, S. Michaels, D. Kerrigan, Y. Pommier, K. W. Kohn, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 3261
[160] J. Vendôme, S. Létard, F. Martin, F. Svinarchuk, P. Dubreuil, C. Auclair, M. Le Bret, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6194

[161] V. Rheinhold, L. Bittman, R. Bruni, K. Thrun, D. Silveria, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1975**, *16*, 135
[162] P. Lesca, P. Lecointe, C. Paoletti, D. Mansuy, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **1976**, *282*, 1457
[163] J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat-Xuong, C. Paoletti, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D*. **1973**, *277*, 2289
[164] J. B. Le Pecq, C. Gosse, N. D. Xuong, C. Paoletti, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **1975**, *281*, 1365
[165] P. Juret, A. Tanguy, A. Girard, J. Y. Le Talaer, J. S. Abbatucci, N. D. Xuong, J. B. Le Pecq, C. Paoletti, *Eur. J. Cancer* **1978**, *14*, 205
[166] P. Juret, J. F. Heron, J. E. Couette, T. Delozier, J. Y. Le Taaler, *Cancer Treat. Rep.* **1982**, *66*, 1909
[167] J. Rouesse, T. Le Chevallier, P. Caillé, J. Mondésir, H. Saucho-Garnier, F. May-Levin, M. Spielmann, R. De Jager, J.-L. Amiel, *Cancer Treat. Rep.* **1985**, *69*, 707
[168] C. Rivalle, C. Ducrocq, E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 138
[169] J. B. Le Pecq, N. D. Xuong, C. Gosse, C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 5078
[170] J. C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle, E. Bisagni, *C. R. Hebd. Acad. Sci., Ser D* **1977**, *285*, 945
[171] J. Kattan, M. Durand, J. P. Droz, M. Mahjoubi, J. P. Marino, M. Azab, *Am. J. Clin. Oncol.* **1994**, *17*, 242
[172] M. J. Vilarem, J.-F. Riou, E. Multon, M.-P. Gras, C.-J. Larsen, *Biochem. Pharmacol*. **1986**, *35*, 2087
[173] V. Pierson, A. Pierre, Y. Pommier, P. Gros, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1404
[174] J. Balosso, N. Giocanti, V. Favaudon, *Cancer Res.* **1991**, *51*, 3204
[175] E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2311
[176] C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle, J.-M. Lhoste, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 142
[177] E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2311
[178] C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle, J.-M. Lhoste, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 142
[179] F. Eloy, A Deryckere, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1755
[180] D. Joseph, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **1995** ; D. Joseph, L. Martarello, G. Kirsch, *J. Chem. Res., M* **1995**, 2001
[181] T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocycles* **1978**, *10*, 469
[182] B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795
[183] F. Feist, *Ber.* **1902**, *35*, 1539
[184] E. Benary, *Ber*. **1911**, *44*, 489
[185] G. F. Wright, H. Gilman, *Ind. Eng. Chem.* **1948**, *40*, 1517
[186] E. Bisagni, J.-P. Marquet, J.-D. Bourzat, J.-J. Pépin, J. Andre-Louisfert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 4041
[187] M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757
[188] Y. Kikugawa, Y. Miyake, *Synthesis* **1981**, 461
[189] C. D. Haffner, J. M. Lenhard, A. B. Miller, D. L. McDougald, K. Dwornik, O. R. Ittoop, R. T. Gampe, H. E. Xu, S. Blanchard, V. G. Montana, T. G. Consler, R. K. Bledsoe, A. Ayscue, D. Croom, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2010
[190] P. K. Patra, J. R. Suresh, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3119
[191] G. Sommen, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **2003**
[192] G. Sommen, A. Comel, G. Kirsch, *Synthesis* **2003**, 735
[193] T. A. Geissman, A. Armen, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3916
[194] Y. Kikugawa, Y. Miyake, *Synthesis* **1981**, 461
[195] E. Wenkert, R. A. Massy-Westropp, R. G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3732

[196] E. Piers, J. R. Grierson, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3755
[197] G. V. Bhide, N. R. Pai, N. L. Tikotkar, B. D. Tilak, *Tetrahedron* **1958**, *4*, 423
[198] G. V. Bhide, N. L. Tikotkar, B. D. Tilak, *Tetrahedron* **1960**, *10*, 230
[199] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303
[200] T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1505
[201] I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3737
[202] M. Zhang, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4852
[203] D. L. Musso, F. R. Cochran, J. L. Kelley, E. W. McLean, J. L. Selph, G. C. Rigdon, G. F. Orr, R. G. Davis, B. R. Cooper, V. L. Styles, J. B. Thompson, W. R. Hall, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 399
[204] T. R. Nieduzak, F. E. Boyer, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3443
[205] A. R. Katritzky, G. W. Rewcastle, L. M. Vazquez de Migue1 *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 794
[206] N. A. M. M. Shmeiss, M. M. F. Ismail, A. M. Soliman, H. I. El-Diwani, *Molecules* **2000**, *5*, 1101
[207] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber.* **1883**, *16*, 2241
[208] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373
[209] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227
[210] B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis* **1982**, John Wiley and Sons, New York
[211] D. L. Hugues, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 609
[212] W. W. Hartman, L. J. Roll, *Org. Syn., Coll. Vol. 2* **1943**, 460
[213] W. W. Hartman, L. J. Roll, *Org. Syn., Coll. Vol. 2* **1943**, 418
[214] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207
[215] D. Mobilio, C. A. Demeron, L. G. Humber, *U. S. Pat. 4687860* **1987** ; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 149346
[216] L. F. Fieser, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 883
[217] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856
[218] R. J. Olsen, O. W. Cummings, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 439
[219] C. J. Moody, P. Shah, P. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3249
[220] J. Moron, C. Landras, E. Bisagni, *J. Heterocyclic. Chem.* **1992**, *29*, 1573
[221] E. Bamberger, M. Althausse, *Chem. Ber.* **1888**, 1786
[222] J. J. Kulagowski, C. J. Moody, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2733
[223] N. A. Noureldin, D. Zhao, D. G. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8767
[224] P. Nguyen, E. Corpuz, T. M. Heidelbaugh, K. Chow, M. E. Garst, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10195
[225] W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2033
[226] S. S. Kim, S. K. Sar, P. Tamrakar, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 937
[227] H. Lee, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4587
[228] V. O. Illi, *Synthesis* **1979**, 136
[229] G. Dionne, A. A. Asselin, L. G. Humber, *US Pat. 4235903* **1982**
[230] M. S. Fish, N. M. Johnson, E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3668
[231] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1947**, 102
[232] K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5423
[233] N. L. Drake, H. J. S. Winkler, C. M. Kraebel, T. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1026
[234] H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1937**, 941
[235] A. N. Kost, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, *34*, 3444 ; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 3997b
[236] M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 461
[237] G. C. Morrison, R. O. Waite, F. Serafin, J. Shavel, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2551
[238] M. Aadil, *Thèse de Doctorat, Université de Metz* **1992**
[239] U. Basu, B. Banerjee, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1935**, 243

[240] E. Schlittler, R. Merian, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1339
[241] B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3712
[242] D. R. Boyd, R. J. H Davies, L. Hamilton, J. J McCullough, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 31
[243] W. Glassco, J. Suchocki, C. George, B. R. Martin, E. L. May, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3381
[244] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245
[245] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537
[246] T. R. Kasturi, L. Krishnan, R. S. Prasad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 63
[247] V. Cañibano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, M. C. Carreño, G. González, J. L. García-Ruano, *Synthesis* **2001**, 2175
[248] P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Synlett* **2004**, 2319
[249] F. Cottet, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869
[250] M. Schlosser, C. Bobbio, T. Rausis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2494
[251] K. Jones, A. Fiumana, M. L. Escudero-Hernandez, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 397
[252] E. Campaigne, R. L. Ellis, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2372
[253] R. P. Thummel, D. K. Kohli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2742
[254] W. T. Caldwell, F. T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1479
[255] A. Binz, C. Räth, *Justus Liebigs Ann. Chem* **1931**, *486*, 71
[256] S. Shiotani, H. Morita, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1207
[257] L. Lalezari, S. Nabahi, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1761
[258] E. Sarria, S. Vega, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 969
[259] A. Shafiee, H. Ghazar, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1171
[260] E. Bisagni, N. Chi Hung, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2311
[261] A. C. Karmakar, G. K. Kar, J. K. Ray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1997
[262] H. T. Bucherer, R. Wahl, *J. Prakt. Chem.* **1921**, *103(2)*, 272
[263] W. Fuchs, F. Niszel, *Ber.* **1927**, *60*, 209
[264] M. Zander, W. H. Franke, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2728
[265] N. P. Buu-Hoï, G. Saint-Ruf, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5464
[266] N. Haider, J. Käferböck, P. Mátyus, *Heterocycles* **1999**, *51*, 2703
[267] H.-K. Wang, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 367
[268]X. Xiao, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman, *J. **Med. Chem.*** 2005**, *48*, 3231**

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES UTILISÉS

Ac : groupement acétyle

ADN : acide désoxyribonucléique

aq. : aqueux(se)

AcOEt : acétate d’éthyle

AIBN : azobisisobutyronitrile

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalène (ligand)

BMS : borane-sulfure de méthyle

Bn : groupement benzyle

Bu : groupement butyle

BuLi : buthyllithium

Bz : groupement benzoyle

CAN : nitrate d'ammonium et de cérium

cat. : catalytique

CCM : chromatographie sur couche mince

conc. : concentré(e)

dba : dibenzylidèneacétone

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone

DMAP : diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMSO-d_6 : diméthylsulfoxyde deutéré

DPPF : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

Et : groupement éthyle

éq. : équivalent(s)

GC : chromatographie en phase gazeuse

Hét : hétérocycle aromatique

$h\nu$: irradiation

IBX : acide 2-iodoxybenzoique

IC_{50} : concentration nécessaire pour inhiber 50% d'une cible (enzyme, cellule, récepteur…)

LDA : diisopropylamidure de lithium

$LiAlH_4$: hydrure d'aluminium et de lithium

MS : spectrométrie de masse

Me : groupement méthyle

NBS : N-bromosuccinimide

Pd/C : palladium sur charbon

Ph : groupement phényle

PPA : acide polyphosphorique

Ra/Ni : nickel de Raney

R_f : rapport frontal

RMN : résonance magnétique nucléaire

tBu : groupement tertiobutyle

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine

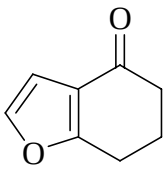
TMS : triméthylsilane

TMSOTf : triflate de triméthylsilane

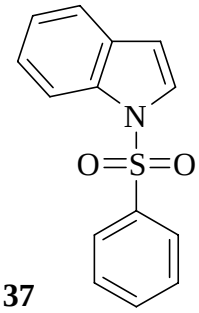
Ts : groupement tosyle

Δ : chauffage

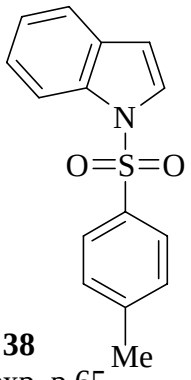
STRUCTURES DES PRODUITS DECRITS



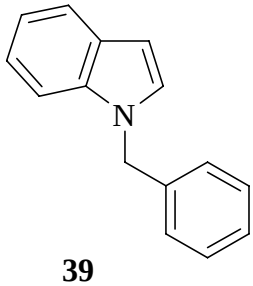
36
p 29, exp. p 63



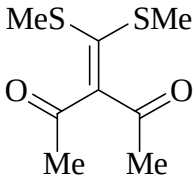
37
p 34, exp. p 64



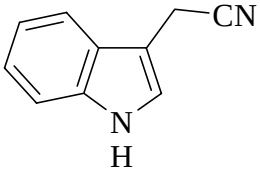
38
p 34, exp. p 65



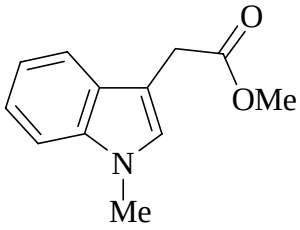
39
p 34, exp. p 66



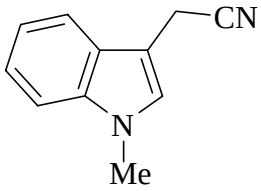
47
p 40, exp. p 67



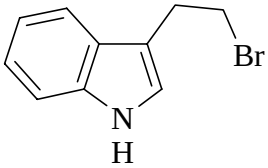
51
p 41, exp. p 68



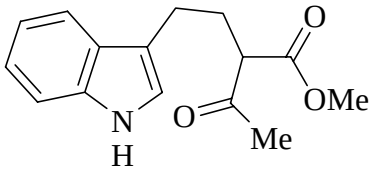
52
p 41, exp. p 69



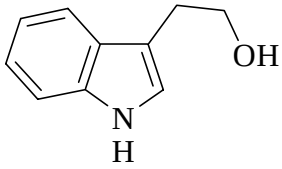
53
p 41, exp. p 70



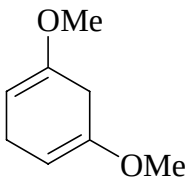
54
p 42, exp. 71



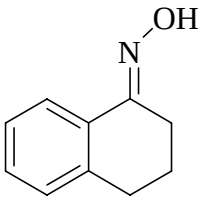
55
p 42, exp. p 72



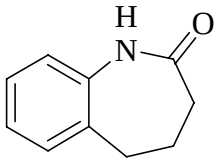
57
p 43, exp. p73



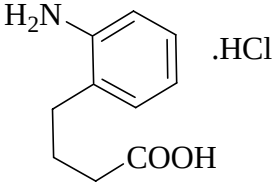
58
p 44, exp. p 74



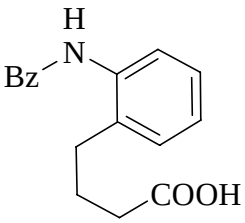
61
p 46, exp. p 75



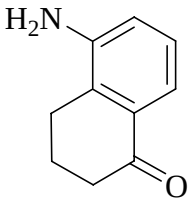
62
p 46, exp. p 76



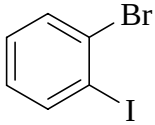
63
p 46, exp. p 77



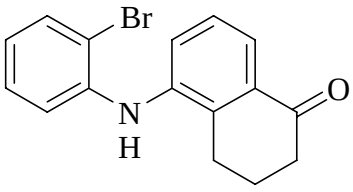
64
p 46, exp. p 78



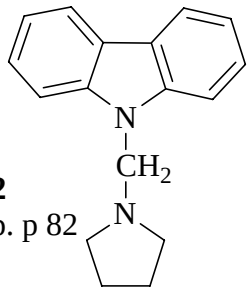
65
p 46, exp. p 79



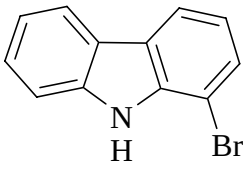
66
p 47, exp. p 80



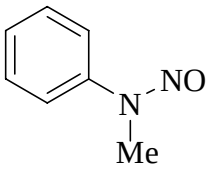
67
p 47, exp. p 81



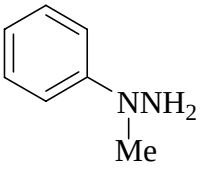
72
p 49, exp. p 82



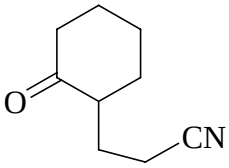
73
p 49, exp. p 83



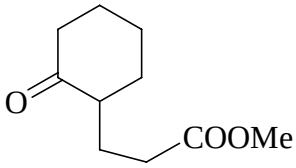
74
p 51, exp. p 84



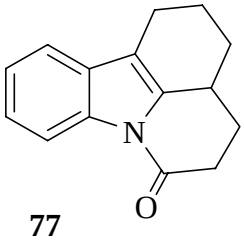
75
p 51, exp. p 85, 86



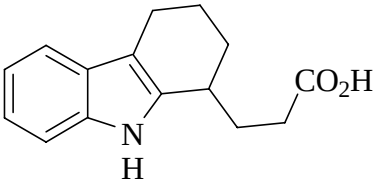
76a
p 51, exp. p 87



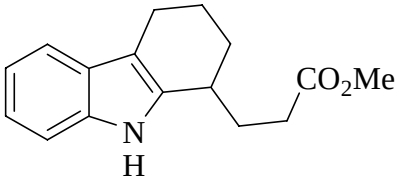
76b
p 51, exp. p 88



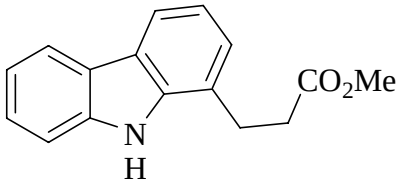
77
p 51, exp. p 89



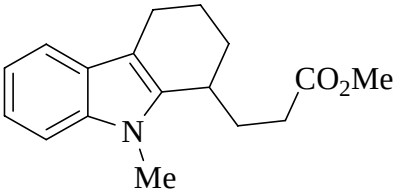
78
p 51, exp. p 90



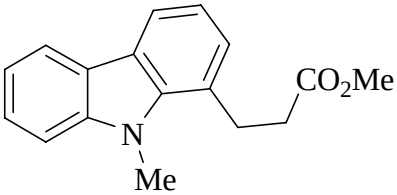
79
p 51, exp. p 91



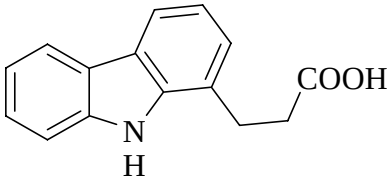
80
p 51, exp. p 92



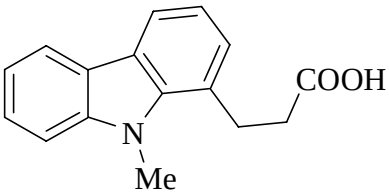
81
p 52, exp. p 93



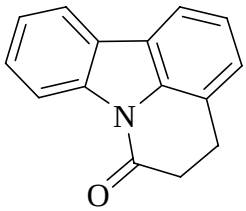
82
p 52, exp. p 94



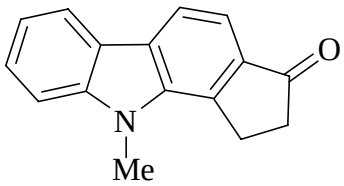
83
p 53, exp. p 95



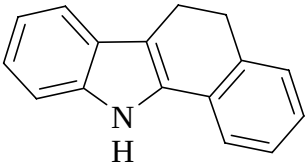
84
p 53, exp. p 96



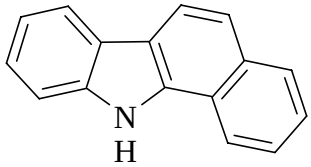
85
p 53, exp. p 97



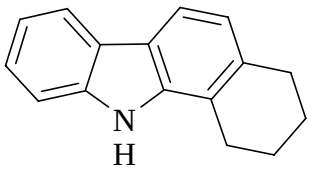
26a
p 53, exp. p 98



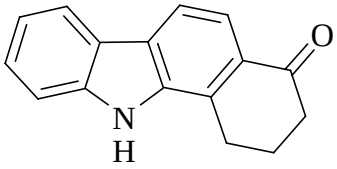
87
p 58, exp. p 99



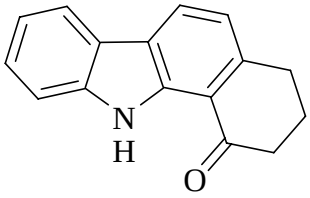
88
p 58, exp. p 100



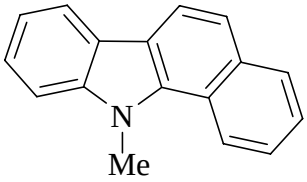
86
p 54, exp. p 101



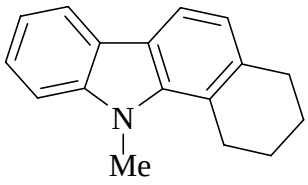
26b
p 59, exp. p 102



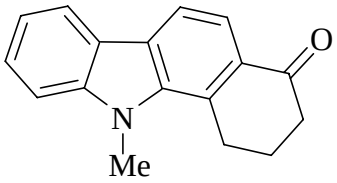
89
p 59, exp. p 102



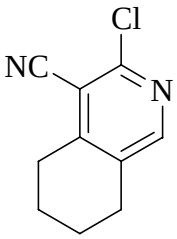
90
p 60, exp. p 104



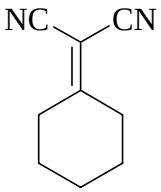
91
p 60, exp. p 105



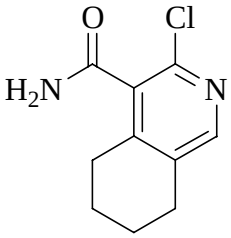
26c
p 60, exp. p 106



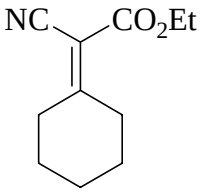
92
p 107, exp. p 119



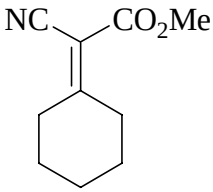
93
p 107, exp. p 118



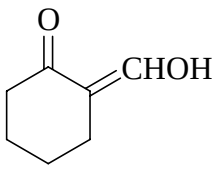
94
p 108, exp. p 120



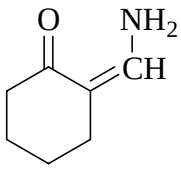
97
p 109, exp. p 121



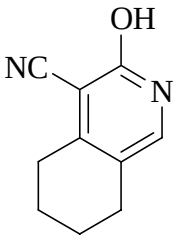
98
p 109, exp. p 122



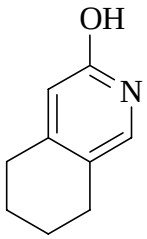
99
p 110, exp. p 123



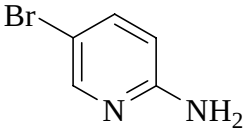
100
p 110, exp. p 124



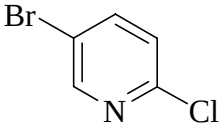
101
p 110, exp. p 125



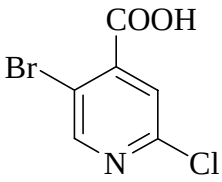
102
p 110, exp. p 126



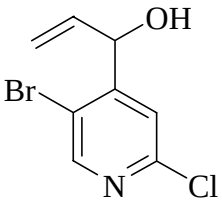
104
p 114, exp. p 127



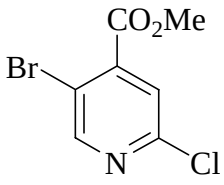
105
p 114, exp. p 128



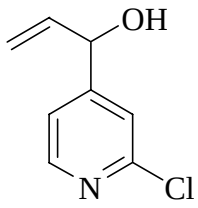
106
p 115, exp. p 129



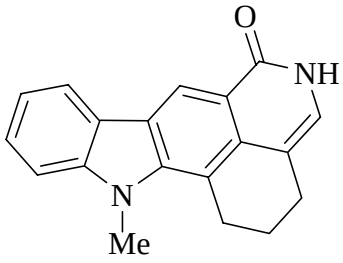
107
p 115, exp. p 130



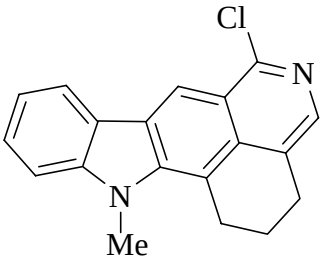
108
p 116, exp. p 131



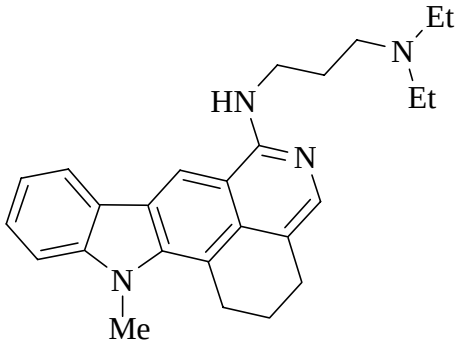
109
p 117, exp. p 132



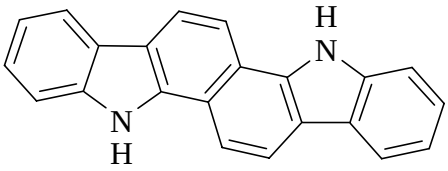
110
p 136, exp. p 148



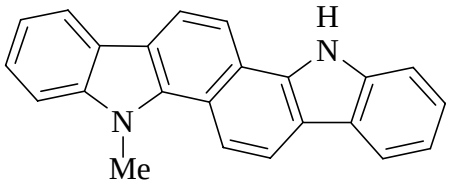
111
p 138, exp. p 150



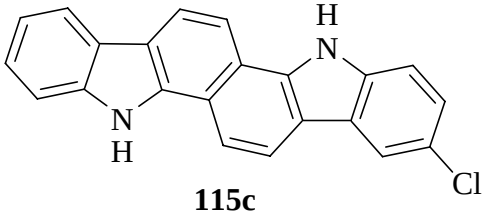
112
p 139, exp. p 151



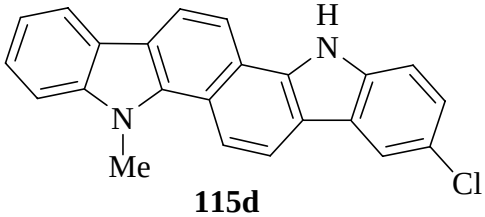
115a
p 140, exp. p 154



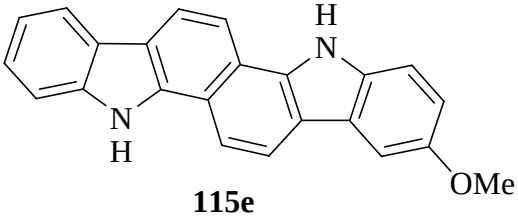
115b
p 142, exp. p 154



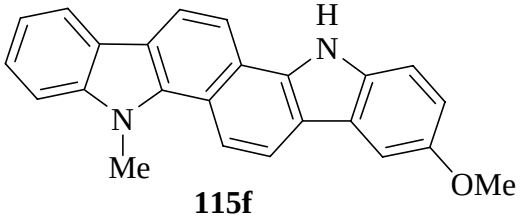
115c
p 142, exp. p 155



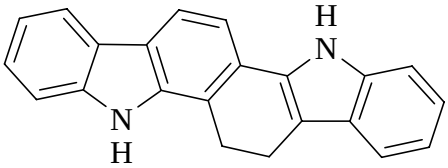
115d
p 142, exp. p 155



115e
p 142, exp. p 156

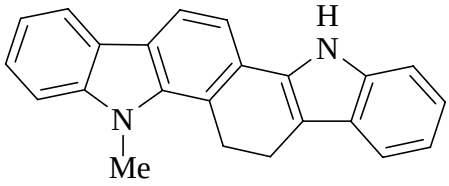


115f
p 142, exp. p 156



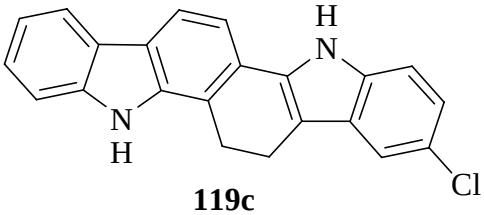
119a

p 142, exp. p 152



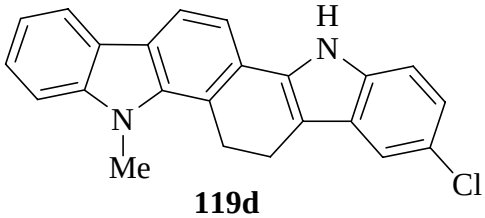
119b

p 142, exp. p 152



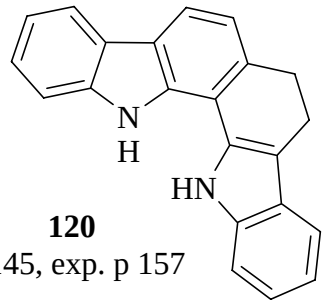
119c

p 142, exp. p 153



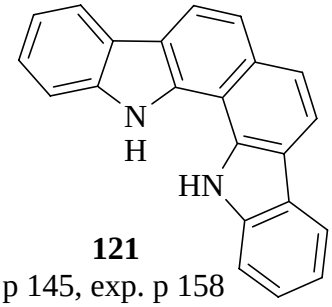
119d

p 142, exp. p 153



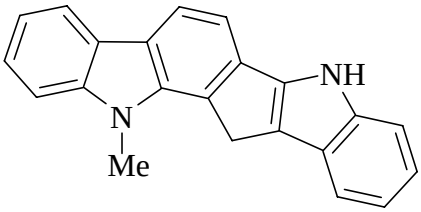
120

p 145, exp. p 157



121

p 145, exp. p 158



122

p 146, exp. p 159

ABSTRACT

Ellipticine, a tetracyclic natural alkaloid with the **6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole** skeleton and some of its derivatives display antitumoral properties.

The aim of this work was firstly to find a general method to synthesize two types of intermediates not described in the literature to our knowledge (**carbazole** and **pyridine** derivatives), and then to synthesize some ellipticine analogs, which contain an additional saturated cycle, these structural modifications could be interesting regarding to biological activity.

The synthesis was initially thought starting from **furan** derivatives, and opening of the ring under acidic conditions. 10-Methyl-1,10-dihydrocyclopenta[*a*]carbazol-3(2*H*)-one **26a**, 1,2,3,11-tetrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26b**, 2,3,4,11-tetrahydro-1*H*-benzo[*a*]carbazol-1-one **89**, and 11-methyl-1,2,3,11-tetrahydro-4*H*-benzo[*a*]carbazol-4-one **26c** were eventually obtained by **Fischer indole synthesis**, followed by **Friedel-Crafts reaction** for the first product and **dissolved metal reduction**, **DDQ oxidation** for the three other molecules.

Second hoped intermediates, for instance **5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline** derivative 3-chloro-7,8-dihydro-6*H*-isoquinolin-5-one, were not obtained.

One of the carbazolic derivatives afforded by the Eloy and Deryckere method ellipticine analogs containing an additional 6-member saturated ring, molecule having a **1,2,3,12-tetrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole** scaffold. Final product of this synthesis has a polyaminated chain, needed to find a biological activity.

Other heterocyclic systems were synthesized from the carbazolic intermediates, like some new dihydrocarbazolocarbazoles.

Keywords

6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole, ellipticine, furan, carbazole, Fischer indole synthesis, Friedel-Crafts reaction, dissolved metal reduction, DDQ oxidation, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,12-tetrahydroisoquino[5,4-*ab*]carbazole, dihydrocarbazolocarbazoles