



HAL
open science

Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale

Aurélie Bourderioux

► **To cite this version:**

Aurélie Bourderioux. Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale. Autre. Université d'Orléans, 2007. Français. NNT: . tel-00147916

HAL Id: tel-00147916

<https://theses.hal.science/tel-00147916>

Submitted on 21 May 2007

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

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



**THESE PRESENTEE A L'UNIVERSITE D'ORLEANS
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE D'ORLEANS**

Discipline : Conception, Synthèse, Analyse et Structure de Composés d'intérêt biologique

PAR

BOURDERIOUX Aurélie

**Synthèse d'hybrides
d'indolocarbazoles et de la caulersine,
composés à visée antitumorale**

*Soutenu Publiquement
le 11 Mai 2007 à 14 heures
A l'Amphithéâtre C. Sadron (Campus CNRS)*

MEMBRES DU JURY :

Président **Jean-Pierre BAZUREAU**, Professeur, Université de Rennes 1

Rapporteurs **Pascale MOREAU**, Professeur, Université de Clermont-Ferrand
Axel COUTURE, Directeur de Recherche CNRS, Lille

Examineurs **Amélie LANSIAUX**, Praticien hospitalier, INSERM, Lille
Sylvain ROUTIER, Docteur HDR, Université d'Orléans
Jean-Yves MEROUR, Professeur, Université d'Orléans

Ce travail de recherche a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR-CNRS 6005), à l'Université d'Orléans, sous la direction du Professeur Jean-Yves Mérour et du Docteur Sylvain Routier et le co-encadrement du docteur Valérie Bénéteau.

En premier lieu, je tiens à remercier les Professeurs Gérard Guillaumet et Olivier Martin, Directeurs de l'ICOA, pour m'avoir accueillie dans leur institut.

Je voudrais ensuite remercier vivement le Professeur Jean-Yves Mérour et le Docteur Sylvain Routier pour m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de recherche. Je les remercie également pour leur conseils et leur grande disponibilité.

Je remercie infiniment le Docteur Valérie Bénéteau pour son aide et son soutien au cours de ces trois années.

Mes remerciements s'adressent également aux équipes du Docteur Laurent Meijer et du Docteur Christiane Guillouzo pour les tests réalisés sur les CDK et sur la cytotoxicité.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude au Docteur Amélie Lansiaux, au Docteur Christian Bailly et à toute leur équipe pour les autres tests biologiques réalisés sur les composés synthétisés.

Je souhaite remercier plus particulièrement le Docteur Amélie Lansiaux pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et avoir accepté de faire parti du jury.

Je remercie également le Professeur Pascale Moreau et le Docteur Axel Couture qui ont accepté de juger ce travail de thèse et le Professeur Jean-Pierre Bazureau qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Je voudrais aussi exprimer toute ma reconnaissance à Mr Hervé Meudal, du CBM, pour les différentes analyses RMN 2D qui ne pouvaient être réalisées à l'ICOA.

Je souhaiterais adresser mes plus vifs et chaleureux remerciements à Chrystel Lopin-Bon et Arnaud Tatibouet pour tous leurs conseils et leur aide pour mon activité de monitrice. Un grand merci également à Véronique Bardin-Ferreira et Nathalie Drault-Guedes qui ont fait des TP un plaisir.

Je n'oublie pas Marie-Madeleine Lefloch, Nadine Lepors, Yann Vital, Jean-Marie Robert, Alain-Michel Croze, Stéphane Rétif, Laurent Robin, Jean-Yves Coadou et Pascal Mazabreau qui avec leur sourire, leur gentillesse et leur disponibilité rendent la vie au laboratoire plus agréable.

Je voudrais remercier chaleureusement le Docteur Valérie Desvergnès et le Professeur Jean-Claude Jacquinet pour nos longues discussions " philosophiques ".

Je remercie ensuite Ciccio, Andrea Sabatié, Jérôme Blu, Pamela Kassis, Dan Berdani, Floris Chevallier pour leur bonne humeur et l'ambiance qu'ils ont instauré dans le laboratoire au cours de ces trois ans. Je remercie également le reste des membres des laboratoires 10 et 9, ainsi que toutes les autres personnes de l'ICOA qui ont rendu ces années si plaisantes.

Enfin, je voudrais dire un grand merci à Manu, à mes parents et à toute ma famille pour m'avoir soutenue tout au long de mes années d'études.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| PARTIE THEORIQUE..... | 12 |
| INTRODUCTION GENERALE | 13 |
| CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LE CANCER ET SES TRAITEMENTS - RSA DES INDOLOCARBAZOLES..... | 16 |
| <i>A. Généralités sur le cancer.....</i> | <i>17</i> |
| 1. Qu'est-ce que le cancer | 17 |
| 2. Quelques chiffres | 17 |
| 3. Fonctionnement d'une cellule normale..... | 17 |
| 4. La cellule cancéreuse | 18 |
| <i>B. Les traitements du cancer.....</i> | <i>20</i> |
| 1. Les traitements classiques..... | 20 |
| 1.1. La chirurgie | 20 |
| 1.2. La radiothérapie | 20 |
| 1.3. L'hormonothérapie | 20 |
| 1.4. La chimiothérapie | 21 |
| 2. Les nouveaux traitements | 21 |
| 2.1. La thérapie génique..... | 21 |
| 2.2. L'immunothérapie..... | 21 |
| <i>C. La chimiothérapie</i> | <i>23</i> |
| 1. Les différents modes d'action..... | 23 |
| 2. Les molécules ciblant l'ADN..... | 24 |
| 2.1. Les agents alkylants | 24 |
| 2.2. Les intercalants de l'ADN | 25 |
| 2.3. La bléomycine..... | 26 |
| 3. Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau | 26 |
| 4. Les inhibiteurs enzymatiques..... | 27 |

| | |
|--|----|
| 4.1. Les antimétabolites | 27 |
| 4.2. Les inhibiteurs de topoisomérase | 28 |
| <i>D. Vers de nouvelles thérapies ciblées : l'inhibition des kinases</i> | 30 |
| 1. Les tyrosine kinases (TKs)..... | 31 |
| 2. Les sérine/thréonine kinases | 32 |
| 2.1. La Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK-3) | 32 |
| 2.2. Les kinases du cycle cellulaire..... | 33 |
| 2.3. Les Cyclin Dependant Kinases (CDKs) | 36 |
| 2.3.1. Le rôle des CDKs..... | 36 |
| 2.3.2. Les inhibiteurs de CDKs | 36 |
| <i>E. Les indolocarbazoles : relations structure-activité (RSA)</i> | 39 |
| 1. Introduction aux indolocarbazoles et à la staurosporine..... | 39 |
| 2. Les analogues de la rébéccamycine (RBM)..... | 40 |
| 3. Composés aglycones | 42 |
| 4. Changement de noyau hétérocyclique | 45 |
| 4.1. Remplacement d'un indole par un benzothiophène ou un azaindole | 45 |
| 4.2. Remplacement d'un indole par une quinoline ou un naphthalène | 46 |
| 4.3. Remplacement par un noyau phényle | 47 |
| <i>F. Conclusions-Projet</i> | 48 |
| CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES PHENYLCARBAZOLES SUBSTITUÉS | 50 |
| <i>A. Les différentes méthodes de synthèse des indolocarbazoles</i> | 51 |
| 1. Formation des indoles comme étape clé | 52 |
| 2. Formation du cycle central comme étape clé..... | 52 |
| 2.1. Par cyclisation oxydante | 52 |
| 2.2. Autres voies | 53 |
| <i>B. Synthèses réalisées précédemment au laboratoire</i> | 55 |
| <i>C. Choix de la voie de synthèse : analyses rétrosynthétiques</i> | 57 |
| 1. Première voie de synthèse envisagée | 57 |
| 2. Deuxième voie de synthèse envisagée | 57 |

| | |
|--|----|
| <i>D. Synthèse originale des phénylcarbazoles : fermeture du cycle par formation de la liaison c</i> | 59 |
| 1. Préparation de l'indole stannylé 17 | 59 |
| 2. Couplage de Stille entre le composé 17 et les dérivés bromés | 59 |
| 2.1. Littérature..... | 59 |
| 2.2. Synthèse des composés de couplage 18 et 19 | 60 |
| 3. Déprotection des azotes indoliques des composés 18 et 19 | 61 |
| 4. Addition de Michael sur le 3,4-dibromo- <i>N</i> -méthylmaléimide 25 | 61 |
| 4.1. Hydrolyse et déprotection des composés 20 et 21 | 61 |
| 4.2. Synthèse du 3,4-dibromo- <i>N</i> -méthylmaléimide 25 | 62 |
| 4.3. Addition de Michael des composés 20 , 22 et 23 sur le dibromomaléimide 25 | 63 |
| 5. Fermeture du cycle central par arylation directe..... | 64 |
| 5.1. Rappels sur l'arylation directe intramoléculaire | 64 |
| 5.2. Littérature..... | 65 |
| 5.3. Arylation directe sur le composé 26 | 65 |
| 6. Résultats obtenus au laboratoire avec les autres substituants | 66 |
| <i>E. Conclusions</i> | 67 |
| CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DES ANALOGUES A 7 CHAINONS, LES OXOPHENYLARCYRIAFLAVINES..... | 68 |
| <i>A. Des hybrides originaux d'indolocarbazoles et de caulersine</i> | 69 |
| 1. Concept rationnel des hybrides..... | 69 |
| 2. RSA des composés possédant un cycle central à 7 chaînons..... | 70 |
| 3. RSA de composés possédant un carbonyle en position 2 de l'indole..... | 71 |
| 4. Conclusions..... | 71 |
| <i>B. Synthèse des oxophénylarcyriaflavines : fermeture du cycle central par formation de la liaison c</i> | 73 |
| 1. Rétrosynthèse..... | 73 |
| 2. Synthèse du composé LXXIX | 73 |
| 2.1. Couplage de Stille entre l'indole stannylé 17 et le chlorure de benzoyl 73 | |
| 2.1.1. Couplage de Stille avec les chlorures d'acyles..... | 73 |
| 2.1.2. Synthèse du composé 32 | 74 |

| | |
|---|----|
| 2.2. Réaction anionique entre l'indole 16 et le chlorure de benzoyle..... | 75 |
| 2.3. Déprotection de l'indole 32 | 75 |
| 2.4. Addition de Michael du composé 33 sur le dibromomaléimide 25 | 76 |
| 3. Conclusions..... | 76 |
| | |
| <i>C. Fermeture du cycle central par formation de la liaison a : application à la synthèse des oxophénylarcyriaflavines non substituées</i> | 77 |
| 1. Rétrosynthèse..... | 77 |
| 2. Addition de Michael de l'indole sur les composés 24 et 25 | 77 |
| 2.1. Bibliographie concernant les composés 36 et 38 | 77 |
| 2.2. Introduction de l'indole sur les composés 24 et 25 | 78 |
| 3. Synthèse des aldéhydes 40 et 41 par couplage palladocatalysé..... | 79 |
| 3.1. Couplage de Suzuki | 80 |
| 3.1.1. Rappel sur le couplage de Suzuki | 80 |
| 3.1.2. Couplage de Suzuki sans source de Pd(0) | 80 |
| 3.1.3. Réactions de couplage entre l'acide boronique 39 et les composés 36 et 38 | 81 |
| 3.2. Couplage de Suzuki en présence de groupements protecteurs | 83 |
| 3.2.1. Protection par le groupe Boc..... | 83 |
| 3.2.2. Réaction de couplage | 84 |
| 3.3. Couplage de Stille entre les dérivés stannylés 46 et 47 et les indoles maléimide-bromé 38 et 43 | 84 |
| 3.3.1. Préparation des dérivés stannylés 46 et 47 | 84 |
| 3.3.1.1. Littérature..... | 84 |
| 3.3.1.2. Préparation des composés 46 et 47 par échange halogène-métal | 85 |
| 3.3.2. Réactions de couplage entre les aldéhydes stannylés 46 et 47 et les indoles maléimide bromés 38 et 43 | 87 |
| 4. Oxydation de la fonction aldéhyde des composés 40 et 41 | 88 |
| 5. Cyclisation électrophile : acylation intramoléculaire | 88 |
| 6. Conclusions..... | 89 |
| 7. Obtention des composés NH à partir des composés NCH ₃ via un anhydride | 89 |
| 7.1. Littérature..... | 89 |
| 7.2. Synthèse du composé 49 à partir de 48 via l'anhydride 52 | 90 |
| 7.2.1. Obtention de l'anhydride 52 | 90 |
| 7.2.2. Obtention du composé 49 | 91 |
| 7.3. Synthèse du dérivé cyclique 51 à partir du composé 50 | 91 |
| 7.4. Bilan..... | 92 |
| 8. Obtention des composés cyclisés 54 et 51 via l'ester 58 | 93 |

| | |
|--|------------|
| 8.1. Rétrosynthèse..... | 93 |
| 8.2. Couplage de Stille entre le composé 36 et les dérivés stannylés 56 ou 57 | 94 |
| 8.2.1. Préparation des dérivés stannylés 56 et 57 | 94 |
| 8.2.2. Réaction de couplage entre 36 et les dérivés stannylés 56 et 57 | 95 |
| 8.3. Saponification de l'ester 58 | 96 |
| 8.4. Cyclisation de l'anhydride acide 52 par substitution électrophile | 96 |
| 8.5. Conclusions..... | 97 |
| 9. Obtention des composés 48 , 50 et 58 par carbonylation | 97 |
| 9.1. Rétrosynthèse..... | 97 |
| 9.2. Bibliographie..... | 98 |
| 9.3. Synthèse des composés 48 , 50 et 58 | 98 |
| 9.3.1. Préparation des précurseurs 4 et 5 | 98 |
| 9.3.2. Réactions palladocatalysées déjà réalisées au laboratoire sur les composés bromés 4 et 5 | 99 |
| 9.3.3. Essais de carbonylation..... | 100 |
| <i>D. Fonctionnalisation des composés cyclisés 50, 51 et 54.....</i> | <i>102</i> |
| 1. Substitution électrophile aromatique sur le carbone C-5 de l'indole..... | 102 |
| 2. Substitution nucléophile sur l'azote N-1 de l'indole | 103 |
| 2.1. Substitution sur l'azote indolique du composé 50 | 103 |
| 2.2. Substitution sur l'azote indolique du composé 54 | 104 |
| 2.3. Substitution sélective des deux azotes du composé 51 | 104 |
| 3. <i>Trans</i> -imidification sur l'azote du maléimide..... | 106 |
| 3.1. Sur le composé 65 avec NH ₄ OAc..... | 106 |
| 3.2. Sur le composé 50 avec la <i>N,N</i> -diméthylaminoéthylamine 70 | 106 |
| 4. Imidification de la fonction anhydride du composé 54 | 107 |
| 4.1. Imidification en chauffage classique | 107 |
| 4.2. Imidification avec des micro-ondes | 109 |
| 5. Essais de réduction de fonctions carbonyles de composés bi-aryles | 110 |
| 6. Conclusions..... | 111 |
| <i>E. Synthèse des composés substitués en position 5 de l'indole par un groupement hydroxyle.....</i> | <i>112</i> |
| 1. Rétrosynthèse..... | 112 |
| 2. Synthèse de l'anhydride cyclique 84 par la voie A..... | 112 |
| 2.1. Préparation de l'acide 81 | 112 |

| | |
|---|-----|
| 2.2. Obtention de l'anhydride 84 à partir de l'acide 81 | 113 |
| 3. Synthèse de l'anhydride cyclique 84 par la voie B..... | 114 |
| 3.1. Synthèse de l'ester 85 | 114 |
| 3.1.1. A partir de l'indole maléimide non protégé 79 | 114 |
| 3.1.2. A partir de l'indole maléimide protégé 3 | 115 |
| 3.2. Obtention de l'anhydride 84 à partir de l'ester 85 | 116 |
| 4. Réactions reliant les voies A et B | 116 |
| 5. Fonctionnalisation de l'anhydride cyclique 84 | 117 |
| 5.1. Formation du composé imide 88 | 117 |
| 5.2. Introduction de la chaîne <i>N</i> -diméthylaminoéthyle sur l'anhydride 84 .. | 118 |
| 6. Conclusions..... | 119 |
| <i>F. Synthèse des composés dihydroxylés en position 4 et 5 du noyau phényle</i> | 121 |
| 1. Rétrosynthèse..... | 121 |
| 2. Synthèse de l'anhydride cyclique 103 | 121 |
| 2.1. A partir de l'acide 4,5-diméthoxy-2-tributylstannylbenzoïque 92 | 121 |
| 2.1.1. Littérature..... | 121 |
| 2.1.2. Echange halogène-métal sur l'acide bromé 91 | 122 |
| 2.2. A partir des trialkylstannylbenzoate de méthyle 95 ou 96 | 122 |
| 2.2.1. Formation des composés 95 et 96 via l'ester 94 | 122 |
| 2.2.2. Couplage entre le composé 36 et les dérivés stannylés 95 et 96 | 124 |
| 2.2.3. Synthèse de l'anhydride acide 98 | 124 |
| 2.2.4. Cyclisation de l'anhydride acide 98 | 125 |
| 2.2.5. Déprotection de l'acide 98 | 126 |
| 3. Fonctionnalisation de l'anhydride cyclique 103 | 128 |
| 3.1. Formation de l'imide NH..... | 128 |
| 3.2. Introduction de la chaîne <i>N,N</i> -diméthylaminoéthyle | 128 |
| 4. Conclusions..... | 128 |
| <i>G. Bilan-Perspectives</i> | 130 |
| CHAPITRE 4 : COMPOSE BIS-INDOLIQUE TETE-TETE | 131 |
| <i>A. Introduction et bibliographie</i> | 132 |
| <i>B. Synthèse des composés bisindoliques LXXXIV</i> | 133 |
| 1. Rétrosynthèse..... | 133 |
| 2. Synthèse de l'ester 112 non protégé sur l'indole | 133 |

| | |
|--|-----|
| 2.1. Préparation de l'ester iodé non protégé 109 | 133 |
| 2.1.1. Bibliographie..... | 133 |
| 2.1.2. Synthèse du 3-iodo-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate de méthyle 109 | 134 |
| 2.2. Echange halogène métal sur l'ester iodé 109 | 134 |
| 2.3. Couplage de Stille entre le composé 36 et le dérivé stannylé 111 | 135 |
| 3. Synthèse de l'ester 115 protégé sur l'indole | 136 |
| 3.1. Synthèse du 3-iodo- <i>N</i> -méthoxyméthylindole-2-carboxylate de méthyle 113 | 136 |
| 3.1.1. Choix du groupe protecteur et bibliographie | 136 |
| 3.1.2. Préparation de l'ester iodé 113 protégé sur l'indole | 136 |
| 3.2. Echange halogène-métal sur l'ester iodé protégé 113 | 137 |
| 3.3. Couplage de Stille entre le composé 36 et le dérivé stannylé 114 | 137 |
| 4. Synthèse des anhydrides 116-120 à partir de l'ester 115 | 138 |
| 4.1. Synthèse des anhydrides déprotégés 117 et 118 | 138 |
| 4.2. Synthèse des anhydrides protégés 116 et 120 | 140 |
| 5. Synthèse de l'acide 126 et du composé cyclisé 128 | 141 |
| 5.1. Saponification de l'ester 115 | 141 |
| 5.1.1. Modifications chimiques du composé 122 | 142 |
| 5.1.2. Etude la structure du composé 122 | 143 |
| 5.1.2.1. Par analyse des caractérisations du composé 122 | 143 |
| 5.1.2.2. Par analyse des caractérisations du composé 123 | 144 |
| 5.1.2.3. Par analyse des caractérisations du composé 125 | 144 |
| 5.2. Déprotection et hydrolyse de l'ester du composé 115 | 145 |
| 5.3. Transestérification de l'ester 112 | 146 |
| 5.4. Synthèse de l'acide 126 à partir de l'ester déprotégé 112 | 146 |
| 5.4.1. Bibliographie..... | 146 |
| 5.4.2. Synthèse de l'acide 126 | 147 |
| 5.5. Cyclisation de 126 par réaction électrophile..... | 149 |
| 6. Formation de l'anhydride 117 par saponification de 112 | 149 |
| <i>C. Conclusions</i> | 151 |
| <i>D. Perspectives et développement du sujet</i> | 153 |
| CHAPITRE 5 : RESULTATS PHARMACOLOGIQUES | 154 |
| <i>A. Introduction</i> | 155 |
| <i>B. Détermination du mécanisme d'action</i> | 157 |
| 1. Etude de la liaison des molécules à l'ADN | 157 |

| | |
|---|------------|
| 1.1. Par mesure des températures de dénaturation thermique..... | 157 |
| 1.1.1. Principe | 157 |
| 1.1.2. Mesures et interprétations | 157 |
| 1.2. Absorbance U.V. et dichroïsme circulaire..... | 159 |
| 1.2.1. Principe | 159 |
| 1.2.2. Résultats..... | 159 |
| 2. Etude de l'inhibition de la relaxation de l'ADN par la topoisomérase I par électrophorèse sur gel d'agarose sans BET | 161 |
| 3. Etude de l'inhibition des kinases | 163 |
| <i>C. Etudes cellulaires.....</i> | <i>165</i> |
| 1. Evaluation de la cytotoxicité..... | 165 |
| 1.1. Sur les lignées humaines Fibro, HL-60, Caco, Huh7 et sur la lignée F1165 | |
| 1.2. Sur les lignées cellulaires cancéreuses P388 et P388CPT5 | 167 |
| 2. Etude du cycle cellulaire..... | 168 |
| <i>D. Conclusions.....</i> | <i>170</i> |
| CONCLUSION GENERALE..... | 171 |
| | |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 175 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 264 |

Abréviations et définitions

| | |
|--------------------------------------|--|
| Å : | Angström |
| AcOEt : | Acétate d'éthyle |
| AcOH : | Acide acétique glacial |
| ACN : | Acétonitrile |
| ADN : | Acide désoxyribonucléique |
| AlCl ₃ : | Trichlorure d'aluminium |
| APTS : | Acide <i>para</i> -toluènesulfonique |
| aq. : | Aqueux, aqueuse |
| atm : | Atmosphère |
| ATP : | Adénosine triphosphate |
| BBr ₃ : | Tribromoborane |
| BF ₃ .Et ₂ O : | Complexe de trifluoroborate étherate |
| Bn : | Benzyle |
| Boc : | <i>tert</i> -terbutyloxycarbonyle |
| Boc ₂ O : | Di- <i>tert</i> -butyldicarbonate |
| BuLi : | Buthyllithium |
| Bu ₄ NF : | Fluorure de TétrabutylAmmonium (TBAF) |
| cat. : | Catalytique |
| CCM : | Chromatographie sur couche mince |
| CDK : | Kinase dépendante des cyclines |
| ClSi(Me) ₃ : | Chlorure de triméthylsilyle |
| <i>coll.</i> : | Collaborateurs |
| conc. : | Concentré |
| conv. : | Conversion |
| CuI : | Iodure de cuivre |
| d : | Doublet |
| dba : | Dibenzylidène acétone |
| DBU : | 1,8-Diazabicyclo[2.2.2]octane |
| D.C. : | Dichroïsme circulaire |
| DCM : | Dichlorométhane |
| dd : | Doublet de doublet |
| DDQ : | 2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone |
| dec. : | Décomposition |
| Deg. : | Dégradation |
| DEM : | Diéthoxyméthyle |
| DMA : | Diméthylamine |
| DMAP : | 4-Diméthylaminopyridine |
| DMF : | <i>N,N</i> -Diméthylformamide |
| DMSO : | Diméthylsulfoxyde |
| dppp : | 1,3-bis(diphénylphosphino)propane |
| EC ₅₀ : | Concentration efficace à 50% |
| EP : | Ether de pétrole |
| éq. : | Equivalent |
| Et : | Ethyle |
| EtMgBr : | Bromure d'éthyle magnésium |
| EtOH : | Ethanol |
| F : | Point de fusion |
| GI ₅₀ : | Inhibition de la croissance à 50% |

| | |
|--------------------------------------|---|
| h : | Heure |
| H ₂ : | Hydrogène gaz |
| HBr : | Acide bromhydrique |
| HCl : | Acide chlorhydrique |
| H ₂ O ₂ : | Peroxyde d'hydrogène |
| HPLC : | Chromatographie Liquide Haute Performance |
| HMBC : | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HSQC : | Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| Hz : | Herzt |
| hν : | Irradiation |
| IC ₅₀ : | Concentration inhibitrice à 50% |
| iPr : | Isopropyle |
| I.R. : | Infra-Rouge |
| IS : | Ion spray |
| <i>J</i> : | Constante de couplage (RMN) |
| K ₂ CO ₃ : | Carbonate de potassium |
| KF : | Fluorure de potassium |
| KOH : | Hydroxyde de potassium |
| LDA : | Diisopropylamidure de Lithium |
| LD ₅₀ : | Dose létale à 50% |
| LiHMDS : | Hexaméthylidisilylamidure de Lithium |
| LiBr : | Bromure de lithium |
| LiCl : | Chlorure de Lithium |
| LiOH : | Hydroxyde de lithium |
| LiOOH : | Hydroperoxyde de lithium |
| M : | mol/L |
| m : | Multiplet |
| MALDI : | Ionisation-Désorption par laser assisté par matrice |
| MeCN : | Acétonitrile |
| MeOH : | Méthanol |
| MgSO ₄ : | Sulfate de magnésium |
| MIC : | Concentration inhibitrice minimum |
| min : | Minute |
| mol. : | Molaire |
| MOM : | Ether méthoxyméthyle |
| MOMCl : | Chlorure de méthylméthyle éther |
| N : | Normalité |
| Na ₂ CO ₃ : | Carbonate de sodium |
| NaH : | Hydruure de sodium |
| NaHCO ₃ : | Hydrogénocarbonate de sodium |
| NaI : | Iodure de sodium |
| NBS : | <i>N</i> -Bromosuccinimide |
| <i>n</i> -BuLi : | Butyllithium normal |
| ND : | Non déterminé |
| NEt ₃ : | Triéthylamine |
| NH ₃ : | Ammoniac |
| NH ₄ Cl : | Chlorure d'ammonium |
| NH ₄ OAc : | Acétate d'ammonium |
| NH ₄ OH : | Ammoniaque aqueux |
| NMP : | <i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidinone |
| P ₂ O ₅ : | Pentoxide de phosphore |
| Pd(PPh ₃) ₄ : | Palladium tétrakistriphénylphosphine |

| | |
|--|---|
| Pd/C (10%) : | Palladium sur charbon 10%. |
| Pd ₂ (dba) ₃ : | Bis-palladiumtris-dibenzylidène acétone |
| PdCl ₂ : | Chlorure de palladium |
| PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ : | Palladium dichlorobistriphénylphosphine |
| Pd(OAc) ₂ : | Acétate de palladium |
| PKA : | Protéine kinase A |
| PKC : | Protéine kinase C |
| PPA : | Acide polyphosphorique |
| PPh ₃ : | Triphénylphosphine |
| ppm : | Partie par million (RMN) |
| PPSE : | Polyphosphate de triméthylsilyle |
| q : | Quadruplet |
| Rf : | Rapport frontal |
| refl : | Reflux |
| RMN : | Résonance magnétique nucléaire |
| RSA : | Relation structure-activité |
| RX : | Rayons X |
| s : | Singulet |
| S.M. : | Spectrométrie de masse |
| t : | Triplet |
| Tamb : | Température ambiante |
| Tf : | Triflate |
| THF : | Tétrahydrofurane |
| TMEDA : | <i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine |
| Tol : | Toluène |
| TopoI : | Topoisomérase I |
| TopoII : | Topoisomérase II |
| TsOH : | Acide <i>p</i> -toluènesulfonique |
| U.V. : | Ultraviolet |
| vol. : | Volume |
| Xantphos : | 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène |
| Δ : | Chauffage |

Partie Théorique

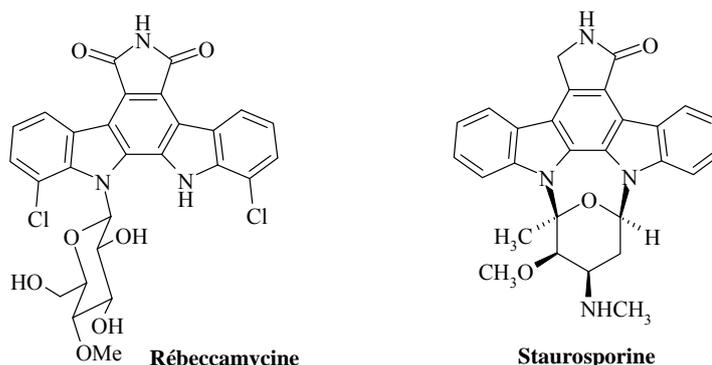
Introduction Générale

Introduction générale

Le cancer, qui est la deuxième cause de mortalité en France, est aujourd'hui un problème de santé publique majeur et fait l'objet de nombreuses recherches. Il existe un véritable enjeu commercial, qui pousse les laboratoires pharmaceutiques dans la course à la recherche et au développement de nouveaux traitements.

Actuellement, plusieurs traitements du cancer sont disponibles, comme par exemple la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. La combinaison de ces trois modes de traitement est utilisée pour guérir un certain nombre de cancers ou diminuer la prolifération des cellules cancéreuses, ce qui permet d'augmenter fortement l'espérance de vie des personnes atteintes par cette pathologie.

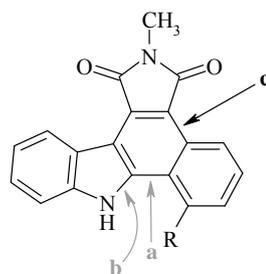
La chimiothérapie, bien qu'existant depuis de nombreuses années, est encore en cours de développement. De nombreuses molécules ont été synthétisées dans l'optique de trouver des médicaments plus efficaces, plus sélectifs et surtout présentant moins d'effets secondaires. Parmi les molécules synthétisées se trouve la famille des indolocarbazoles, dont la rébeccamycine et la staurosporine sont les représentants les plus connus.



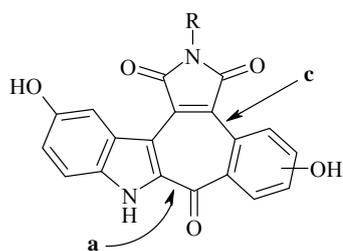
Les deux sujets qui m'ont été confiés sont d'une part la synthèse d'analogues aglycones d'indolocarbazoles possédant un noyau phényle substitué à la place de l'un des deux indoles et d'autre part l'introduction sur ce type de molécules d'un cycle central à 7 chaînons possédant un carbonyle.

Dans le premier chapitre, après un bref rappel sur le cancer, nous verrons ce qui différencie les cellules saines des cellules cancéreuses. Les divers traitements du cancer seront abordés et en particuliers la chimiothérapie. Dans ce cadre, nous étudierons les RSA des indolocarbazoles.

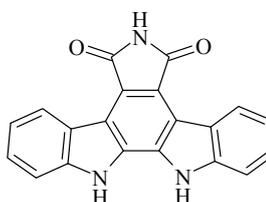
Le second chapitre sera consacré à la synthèse originale de phénylcarbazoles substitués sur le noyau phényle avec comme étape finale la fermeture du cycle central par la liaison c.



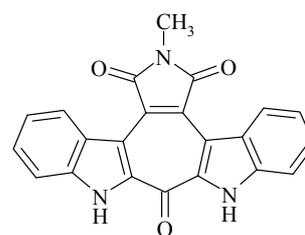
Dans le chapitre 3, nous comparerons les différentes voies de synthèse permettant d'accéder aux nouvelles oxophénylarcyriaflavines diversement substituées. La meilleure voie sera ensuite appliquée à la synthèse de composés bisindoliques tête-tête et constituera le chapitre 4.



**Oxophénylarcyriaflavines
diversement substituées**



Arcyriaflavine A



**Composés bis indoliques
tête-tête**

Nous terminerons ce manuscrit par le chapitre 5, qui exposera les résultats des tests pharmacologiques réalisés sur les principales oxophénylarcyriaflavines.

*Chapitre 1 : Rappels sur le
cancer et ses traitements -
RSA des indolocarbazoles*

A. Généralités sur le cancer

1. Qu'est-ce que le cancer

Le mot “cancer” est la traduction du mot grec “carcinus”, qui signifie crabe, utilisé par Hippocrate en 400 avant J.-C. pour décrire des tumeurs malignes.¹ La maladie a également été diagnostiquée sur des momies Egyptiennes datant de 2500 ans avant J.-C. et a été décrite avec précision sur papyrus par des médecins de l'époque.² Le cancer est donc une maladie très ancienne.

De nos jours, le Grand Larousse en 5 volumes donne pour définition du cancer : toute lésion des cellules ou des tissus résultant d'une prolifération anormale de ces éléments, non contrôlée par l'organisme, aboutissant généralement à une extension et une diffusion en dehors des zones où ils sont normalement situés.

2. Quelques chiffres

Dans le monde, 7 millions de personnes meurent chaque année du cancer, ce qui représente 12,5 % de la mortalité totale.³

En France, le cancer est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires.⁴ En 2000, le cancer le plus courant était celui du poumon, suivi dans l'ordre des cancers du colon, du sein et de la prostate.⁵

Pour combattre plus efficacement le cancer, un plan de lutte national a été mis en place. Dans ce cadre, les différentes structures de recherche (laboratoires universitaires, instituts de recherche publiques et privés, hôpitaux, etc...) se sont réunies au sein de groupes régionaux, les cancéropôles. Ces cancéropôles, au nombre de 7, sont répartis sur toute la France.⁶ Leur objectif est la mise en œuvre de projets de recherche pluridisciplinaires et innovants afin de développer des nouvelles thérapies.

3. Fonctionnement d'une cellule normale^{7,8,9}

Pour comprendre comment se développe un cancer, il faut d'abord savoir ce qui différencie les cellules cancéreuses des cellules saines. Et pour cela, il faut étudier leur mode de fonctionnement respectif.

Une grande partie du temps, la cellule saine ne se divise pas, elle est dite en quiescence. Cela correspond à la phase **G0** (Gap 0). Une fois reçu l'ordre de se diviser, la cellule passe alors un point de restriction pour entrer dans le cycle cellulaire qui se compose de 4 autres étapes : G1, S, G2 et M (**Figure 1**, p 18).

¹ <http://www.bordet.be/historic/cancer/cancer1.htm> (10/07/06).

² <http://www.ligue-cancer.asso.fr> (03/07/06).

³ Organisation mondiale de la santé (OMS) ; <http://www.who.int/cancer/en/> (03/07/06).

⁴ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer> (10/07/06).

⁵ Remontet, L.; Estève, J.; Bouvier, A.-M.; Grosclaude, P.; Launoy, G.; Menegoz, F.; Exbrayat, C.; Tretare, B.; Carli, P.-M.; Guizard, A.-V.; Troussard, X.; Bercelli, P.; Colonna, M.; Halna, J.-M.; Hedelin, G.; Macé-lesec'h, J.; Peng, J.; Buemi, A.; Velten, M.; Jouglu, E.; Arveux, P.; Le Bodic, L.; Michel, E.; Sauvage, M.; Schvartz, C.; Faivre, J. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **2003**, *51*, 3-30. b) *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000*, InVS (Institut de Veille Sanitaire), 21 octobre 2003.

⁶ <http://www.canceropole-grand-ouest.com> (22/09/06).

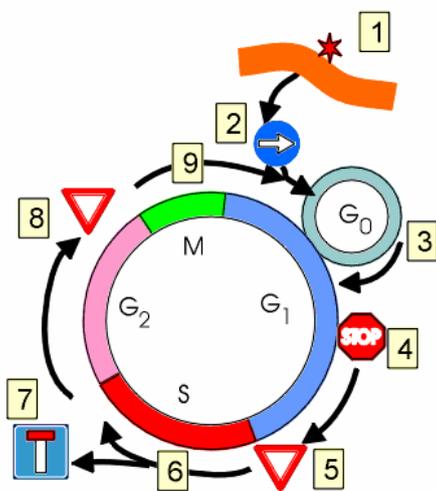
⁷ Meijer, L. *Oncologie* **2003**, *5*, 311-326.

⁸ Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medecine/Sciences* **2003**, *19*, 173-186.

⁹ Cours de cancérologie fondamentale du Pr Heron, Faculté de Médecine de Caen ; <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale.htm> (03/07/06).

- Phase **G1** (Gap 1) : cette phase sert de préparation à la phase **S**. La cellule grossit et fabrique les protéines cytoplasmiques dont elle aura besoin lors de la mitose. C'est la phase du cycle la plus longue, sa durée pouvant varier en fonction du type de cellule concernée.
- Phase **S** (DNA Synthesis) : c'est au cours de cette phase que l'ADN est répliqué. La cellule transcrit les gènes des protéines nécessaires à sa survie ainsi qu'au maintien des fonctions spécialisées *via* la formation de l'ARN messager.
- Phase **G2** (Gap 2) : il s'agit d'une phase de contrôle entre la réplication de l'ADN et la mitose pendant laquelle les protéines actives sont synthétisées et la réplication de l'ADN complétée. Cette phase est généralement assez courte.
- Phase **M** (Mitose) : c'est la séparation de la cellule en deux cellules filles. Les centrosomes migrent aux pôles (ou asters), des microtubules se développent vers les chromosomes qui se répartissent au centre du fuseau avant de se séparer et migrer à leur tour vers les pôles pour donner naissance, après reformation de l'enveloppe nucléaire, aux deux cellules filles. Les deux nouvelles cellules formées vont alors se mettre au repos, phase **G0**, jusqu'à ce qu'elles se divisent à leur tour.

Pour assurer l'intégrité de la réplication de la cellule, le cycle cellulaire est soumis en différents endroits à plusieurs points de contrôle. Ceux-ci ont pour but de dépister toute anomalie et de bloquer le cycle jusqu'à ce qu'elle soit réparée. Dans le cas où cela ne serait pas possible, la cellule se suicide, c'est l'apoptose (**Figure 1**).



En [1], sous l'influence de facteurs de croissance, la cellule reçoit le signal de se diviser.

En [2], transmission du signal.

En [3], les cellules sortent de G₀ et progressent au delà d'un point de restriction [4] si elles reçoivent un stimulus constant.

En [5], il existe un point de contrôle ne laissant se diviser que l'ADN normal.

En [6], la cellule double sa quantité d'ADN. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, elle évolue vers la mort [7] (apoptose).

En [8], il existe un nouveau point de contrôle avant la séparation du matériel génétique vers deux cellules filles.

En [9], la mitose s'accomplit. Les cellules filles se séparent et retournent en G₀, sauf si un stimulus entretient le processus de division

Figure 1 : Le contrôle du cycle cellulaire⁹

4. La cellule cancéreuse^{8,9,10}

Les cellules cancéreuses proviennent d'un dérèglement du cycle précédent. Contrairement aux cellules normales qui sont détruites si elles sont endommagées, les cellules cancéreuses ne meurent pas et continuent à se développer, détruisant les cellules saines environnantes et donnant ainsi un amas de cellules défectueuses, appelé tumeur ou cancer.

¹⁰ Paulovich, A. G.; Toczyski, D. P.; Hartwell, L. H. *Cell* **1997**, *88*, 315-321.

Les facteurs pouvant être à l'origine d'un cancer sont multiples et ne sont pas toujours bien définis. Certains facteurs de risque peuvent cependant être relevés :

- *des facteurs héréditaires* comme par exemple le gène BRAC1, impliqué dans certains cas familiaux de cancers du sein ou de l'ovaire ; ou le gène p53 dont la mutation héréditaire chez les patients porteurs entraîne une prédisposition aux cancers.
- *des facteurs environnementaux* tels que la pollution, l'alimentation (alcool, tabac,..) , le soleil (cancer de la peau), des infections par certains germes ou virus, etc. ...

Ces facteurs agissent à long terme : un cancer met généralement plusieurs années à se développer. Plusieurs étapes peuvent être distinguées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la prolifération incontrôlée, l'angiogénèse et la métastase.

• **Initiation** : le point de départ d'un cancer est la mutation d'une ou plusieurs bases de l'ADN. Ces mutations peuvent être provoquées par des agents extérieurs, appelés initiateurs (tabac, pollution, UV, ...). Le cancer peut également être dû à des mutations "spontanées" qui se produisent lors de la réplication mais ce risque d'erreur est très faible et ne représente qu'une mutation sur 1 million de copies.

Le terme d'"oncogènes" est utilisé lorsque le cancer est provoqué par une mutation et celui de "gènes suppresseurs de tumeur" lorsque le cancer provient d'une désactivation de ces dits gènes due à une mutation.

Dans la plupart des cas, les mutations n'ont aucun effet sur la cellule, soit parce qu'elles touchent une partie non fonctionnelle de l'ADN (ne codant pour aucun gène), soit parce que la mutation est réparée par la cellule grâce à son matériel enzymatique. Par ailleurs, en cas de non réparation de l'erreur, la grande majorité des cellules défectueuses sont détruites par apoptose. Mais si celles-ci réussissent à survivre, elles peuvent alors reproduire l'erreur, ce qui donne naissance à des cellules cancéreuses. La plupart des cancers proviennent donc d'anomalies du cycle cellulaire ou des points de contrôle.

• **Prolifération incontrôlée** : certaines cellules échappent au contrôle des facteurs de croissance et arrivent ainsi à proliférer de façon autonome, sans contrôle de l'organisme. A ce stade, le cancer est dit *in situ*. Lorsque certaines cellules acquièrent la propriété de dissoudre les membranes ainsi qu'une certaine mobilité, elles envahissent les cellules saines voisines, il s'agit alors d'un cancer invasif.

• **Angiogénèse** : les cellules cancéreuses ont besoin de se nourrir (nutriments, oxygène) et d'évacuer leurs déchets pour continuer à se développer. Elles créent donc un système de vascularisation de la tumeur en stimulant les cellules endothéliales voisines.

• **Métastase** : une fois que les cellules cancéreuses ont acquis la mobilité et le passage des membranes, elles s'introduisent dans le système lymphatique et/ou le système sanguin. Elles peuvent alors migrer vers des organes sains, de façon aléatoire et ubiquitaire, pour y créer de nouvelles colonies ou métastases.

Le cancer est une maladie qui touche un très grand nombre de personnes dans le monde. De ce fait, elle fait l'objet de nombreuses recherches pour la combattre. Des millions d'euros sont investis chaque année par les gouvernements et les laboratoires de recherche pour trouver des traitements qui soient de plus en plus efficaces. Certains cancers ont désormais un taux de guérison élevé grâce aux traitements mis au point au cours de ces dernières décennies.

B. Les traitements du cancer^{11,12}

1. Les traitements classiques

1.1. La chirurgie

La chirurgie, qui consiste en l'excision de la tumeur, fut l'un des premiers traitements du cancer et fut longtemps considérée comme le traitement standard.

L'exérèse peut être importante car en plus de la tumeur elle-même, il faut prendre une marge de sécurité assez large et retirer 1 à 2 cm autour de la tumeur pour être sûr d'éliminer les éventuelles cellules voisines infectées.

Par ailleurs, afin d'éviter de possibles métastases (migration de la tumeur *via* les voies lymphatiques ou sanguines), le chirurgien doit après l'ablation, vérifier les ganglions qui drainent l'organe concerné et effectuer un curage ganglionnaire si nécessaire.

Pour éliminer toute cellule cancéreuse qui pourrait persister, la chirurgie peut être complétée par la radiothérapie ou la chimiothérapie.

1.2. La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée pour traiter un cancer sur deux. Elle consiste à détruire la tumeur par des rayonnement ionisants. Deux sortes de radiothérapies peuvent être distinguées : la radiothérapie externe et la curiethérapie.

Comme son nom l'indique, pour la radiothérapie externe, la source des rayons se trouve à l'extérieur du patient. C'est le cas pour les radiations électromagnétiques avec les rayons X (tubes à RX) et les photons gamma (source de cobalt ou césium radioactifs), les neutrons produits par cyclotron (trois fois plus efficaces biologiquement que les radiations électromagnétiques) et les radiations ionisantes chargées (proton, électrons accélérés, ...).

Pour la curiethérapie, la source radioactive, liquide (¹³¹I, ³²P, ...) ou solide, est placée soit directement dans la tumeur (curiethérapie interstitielle) soit à proximité de celle-ci (curiethérapie endocavitaire).

L'inconvénient de cette technique est qu'elle touche indifféremment les cellules cancéreuses et les cellules saines situées dans la zone d'irradiation.

1.3. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie s'adresse aux cancers hormono-dépendants tels que les cancers de l'utérus, de la prostate, du sein, etc.... La tumeur peut être provoquée par une réaction des récepteurs hormonaux aux messages des hormones correspondantes. C'est pourquoi la méthode met en jeu le couple hormone / récepteur.

La technique repose donc sur la suppression de l'hormone stimulante incriminée (par castration physique ou chimique) d'une part et d'autre part la liaison du récepteur avec une anti-hormone. Pour chaque type de cancer, une hormone particulière est ciblée : dans le cadre du cancer du sein, les œstrogènes (le tamoxifène est l'anti-œstrogène le plus utilisé) et pour le cancer de la prostate, les androgènes (l'acétate de cyprotérone est un anti-androgène commercialisé sous le nom d'androcure) (**Figure 2**, p 21).

¹¹ Site de cancérologie du Pr Heron, Faculté de Médecine de Caen ; <http://www.oncoprof.net> (03/07/06).

¹² Méric, J.B. ; Zelek, L. ; Khayat, D. *Guide pratique de cancérologie*. 3^{ème} ed. Paris : Masson, **2003**, 310 pages (Collection Médi-guides).

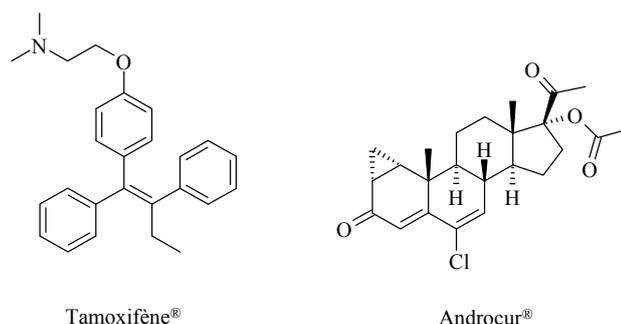


Figure 2 : Molécules couramment utilisées en hormonothérapie

1.4. La chimiothérapie

La chimiothérapie permet, grâce à des molécules chimiques, la destruction de cellules cancéreuses non localisées et donc non traitables par chirurgie ou radiothérapie.

La plupart des agents utilisés agissent au niveau du cycle cellulaire et touchent plus particulièrement les cellules se reproduisant rapidement (comme les cellules de la moelle osseuse ou les cellules épithéliales). Ils peuvent intervenir en différents points du cycle, les différentes possibilités seront traitées plus en détails dans la partie suivante. Malheureusement les molécules utilisées ne sont pas assez spécifiques et touchent également les cellules saines.

2. Les nouveaux traitements¹³

2.1. La thérapie génique^{14,15}

La thérapie génique repose sur la modification des gènes défectueux d'un individu. Elle peut être *in vivo*, le gène thérapeutique (ADN ou ARN modifié) est encapsulé dans un vecteur puis introduit directement dans l'organisme où la modification aura lieu, ou *ex vivo*, les cellules défectueuses sont extraites du patient puis modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées. Actuellement la méthode ne s'applique qu'aux cellules somatiques et seule la méthode *ex vivo* est utilisée.

Elle permet de tuer les cellules cancéreuses (tumeurs primaires et métastases) sans toucher aux cellules saines. Plusieurs essais cliniques réalisés dans ce domaine ont montré que ce type de traitement est assez sûr et plutôt bien toléré par les patients.

2.2. L'immunothérapie^{16,17}

C'est un traitement qui permet d'aider l'organisme à activer ses défenses contre la tumeur. Trois types d'immunothérapie sont distingués :

- *l'immunothérapie active* : elle consiste en une simple stimulation du système immunitaire, grâce au vaccin du BCG ou à l'interféron (IFN) et/ou l'interleukine 2

¹³ Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (AFECT) *Traité de Chimie Thérapeutique*, Volume 6, Ed. TEC & DOC, Ed. Med. Inter., **2003**, 879 pages.

¹⁴ http://www.wikipedia.org/wiki/thérapie_génique (27/07/06).

¹⁵ Palmer, D. H.; Young, L. S.; Mautner, V. *Trends Biotechnol.* **2006**, *24*, 76-82.

¹⁶ http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/definition.php?id_definition=797 (27/07/06).

¹⁷ Schuster, M.; Nechansky, A.; Loibner, H.; Kircheis, R. *Biotechnol. J.* **2006**, *1*, 138-147.

(IL2), mais elle entraîne des effets secondaires tels que des malaises ou des syndromes ressemblants à ceux de la grippe.

- *l'immunothérapie adoptive* : des cellules immunologiquement compétentes qui sont prélevées chez un donneur pour être transférées au patient, par exemple par une greffe de moelle, mais cela présente un risque de non compatibilité.
- *l'immunothérapie passive* qui repose sur des anticorps monoclonaux, anticorps artificiels contre une cible donnée. Le cétuximab (commercialisé en 2004 sous le nom d'Erbitux), utilisé pour des cancers colorectaux, ou le trastuzumab (Herceptin[®], commercialisé depuis 1998, **Figure 3**) pour le cancers du sein, en sont deux exemples, les deux étant utilisés en complément de la chimiothérapie. Cependant, la plupart des molécules utilisées touchent également les cellules saines.

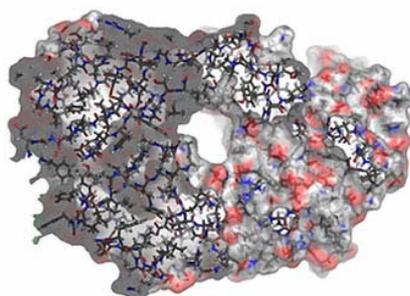


Figure 3 : Structure de l'Herceptin[®] ¹⁸

Il s'avère donc que parmi tous ces traitements, certains permettent de traiter en particuliers les tumeurs primaires (chirurgie, radiothérapie) tandis que d'autres (chimiothérapie, immunothérapie) sont plus adaptés au traitement des métastases. De ce fait, pour soigner totalement un cancer, il est souvent nécessaire de coupler plusieurs de ces techniques.

Même si la chimiothérapie semble *à priori* moins sélective que l'immunothérapie, elle n'en reste pas moins un traitement d'avenir du fait de l'obtention plus rapide et moins coûteuse de nombreuses molécules d'intérêt agissant sur une grande diversité de cibles biologiques.

¹⁸ <http://www.3dchem.com/molecules.asp?ID=194> (02/08/06).

C. La chimiothérapie^{9,11,12,13}

1. Les différents modes d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, les molécules utilisées en chimiothérapie touchent principalement le cycle cellulaire et agissent en différents points (**Figure 4**).

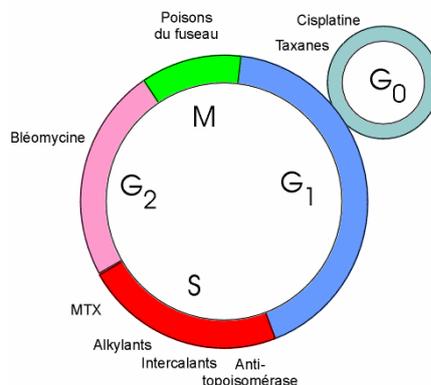


Figure 4 : Activité des différents médicaments au niveau du cycle cellulaire⁹

A ce stade, plusieurs approches peuvent être envisagées, augmentant ainsi le nombre de chances de trouver une molécule efficace. Si tous ces composés ont pour but d'empêcher la mitose, ils agissent principalement sur trois grandes cibles : l'ADN, les microtubules et les enzymes impliquées dans la réplication cellulaire (**Figure 5**).

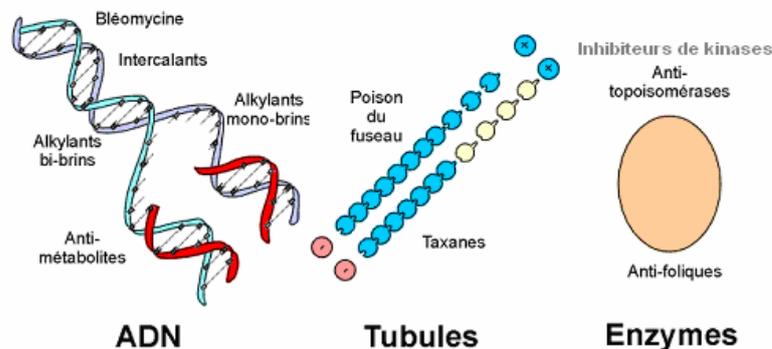


Figure 5 : Principaux mécanismes d'action des médicaments anticancéreux⁹

La plupart des médicaments anticancéreux sont hydrosolubles et doivent être transportés, à travers la double couche lipidique de la membrane cellulaire, par des transporteurs spécifiques. Ceux-ci nécessitent de l'énergie, obtenue le plus souvent par hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate). La plupart de ces médicaments requièrent également une activation pour pouvoir interagir avec leur cible. Il s'agit pour un grand nombre d'entre eux d'une ou plusieurs phosphorylation(s) mais cela peut également être une oxydoréduction microsomiale, une alkylation ou déalkylation, Par ailleurs, l'administration par voie orale est l'une des limites de la chimiothérapie. En effet, le médicament peut avoir du mal à atteindre sa cible, c'est-à-dire à passer les barrières cellulaires. Un moyen efficace de contourner le problème serait de vectoriser la substance anticancéreuse juste au niveau de la tumeur.

L'enjeu de la recherche actuelle en chimiothérapie est donc la conception de nouvelles molécules thérapeutiques plus solubles et plus sélectives.

2. Les molécules ciblant l'ADN

2.1. Les agents alkylants

Les agents alkylants créent une ou plusieurs liaisons covalentes, intra ou inter brins, au niveau des atomes nucléophiles (O, S, N,...) des acides nucléiques, empêchant ainsi la séparation du double brin d'ADN, ce qui inhibe la transcription et conduit à l'apoptose.

Certains agents alkylants sont dits monofonctionnels, ils ne possèdent qu'un seul site réactif et la transcription est arrêtée au niveau de ce site d'alkylation. D'autres agents sont bifonctionnels, les deux brins de l'ADN sont alkylés dans des régions assez proches conduisant à des petits segments d'ADN indépendants les uns des autres. L'ADN est alors difficilement réparable rendant toute mitose impossible.

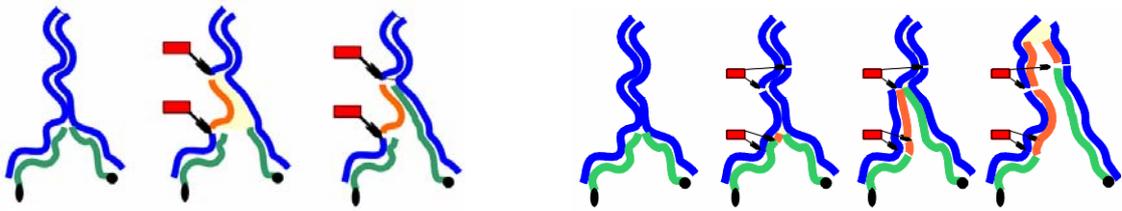


Figure 6 : Mode d'action des agents monoalkylants (à gauche) et bi-alkylants (à droite)⁹

L'une des grandes familles d'agents alkylants est celle des moutardes azotées. Elles doivent leur activité à la présence d'un ou plusieurs groupements aminobischloroéthyle qui alkylent principalement l'azote N-7 de la guanine. Du fait de cette alkylation, l'appariement de la guanine avec la thymine est fortement perturbée. Bien qu'en général ces molécules soient des agents monoalkylants, une seconde alkylation peut avoir lieu. Peuvent être cités dans cette famille le chlorambucil, le melphalan ou le cyclophosphamide (Figure 7).

D'autres composés agissent sur la guanine mais cette fois au niveau du carbonyle. Ce sont les molécules de la famille des aziridines, des nitrosourées ou des sulfonates alkylés (Figure 7).

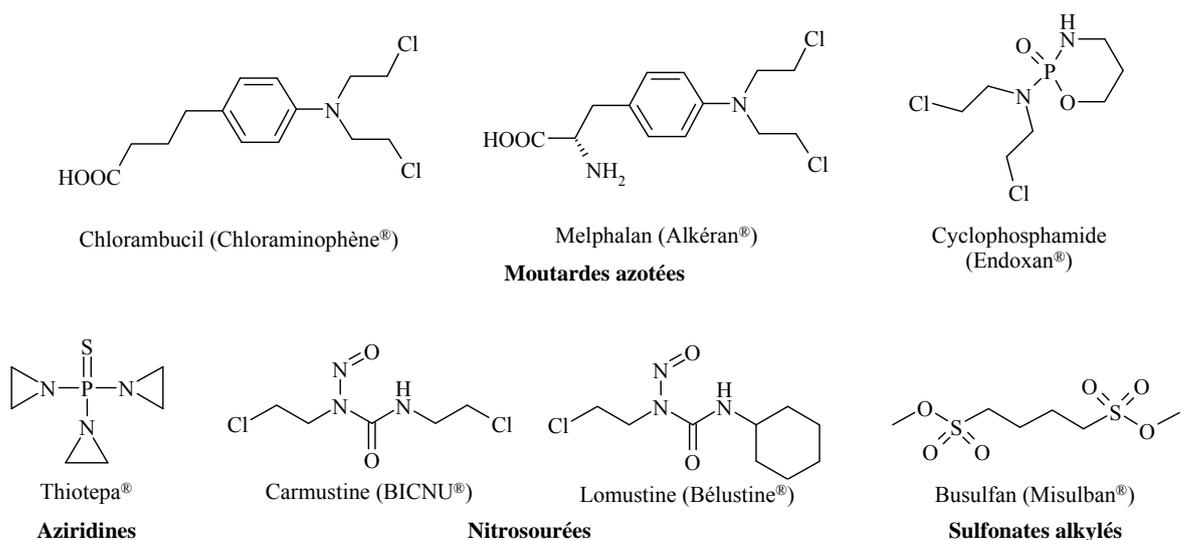


Figure 7 : Agents alkylants organiques

Il existe également des agents alkylants organométalliques, il s'agit des sels de platine comme le *cis*-platine ou le carboplatine (**Figure 8**). Le métal se fixe en position N-7 d'une ou plusieurs guanines, formant des adduits qui inhibent entre autre la transcription de l'ADN en ARN messager.

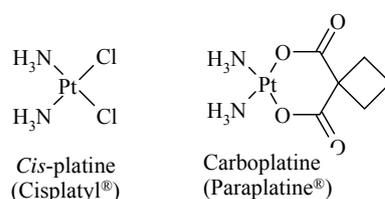


Figure 8 : Les agents alkylants organométalliques

2.2. Les intercalants de l'ADN

La double hélice de l'ADN peut également être stabilisée par un autre mécanisme : l'intercalation. En effet, les paires de bases appariées formant des plans distants de 2.5 Å, une structure plane peut s'y insérer par liaison non covalente et déformer la double hélice. Les enzymes de réplication ne peuvent alors plus reconnaître les séquences de l'ADN, ce qui inhibe la transcription et conduit à l'apoptose.

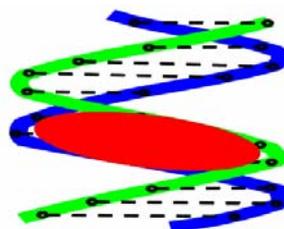


Figure 9 : Mode d'action des agents intercalants⁹

Les principaux médicaments utilisés appartiennent à la famille des anthraquinones (idarubicine, daunorubicine ou mitoxantrone) ou à la famille des acridines (amsacrine).

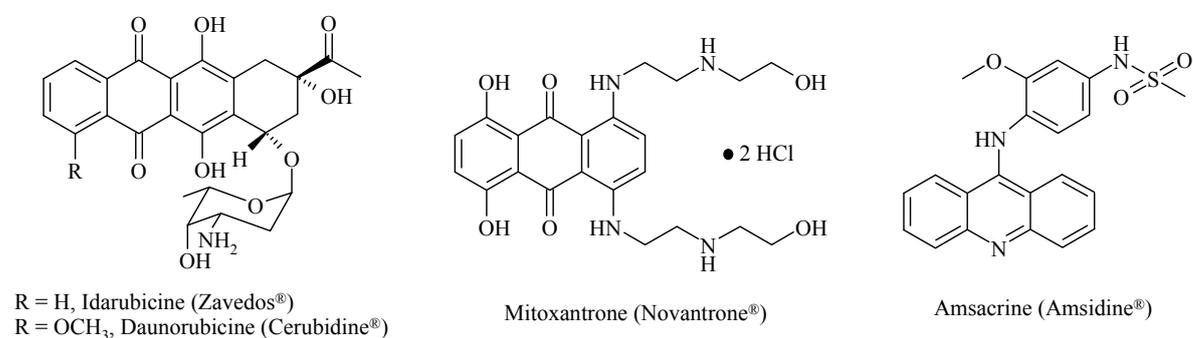


Figure 10 : Exemples d'agents intercalants de l'ADN

Il faut noter que l'intercalation à l'ADN seule n'explique pas l'activité de ces molécules qui s'avèrent posséder de multiples actions notamment d'inhibition enzymatique.

2.3. La bléomycine

La bléomycine[®] (Figure 11) est un glycopeptide extrait de champignons dont le segment aminé terminal se lie à l'ADN par pseudo intercalation tandis que son autre extrémité forme des complexes ferreux¹³ avec une ou plusieurs branches d'ADN. Cela provoque un déroulement de la double hélice ainsi que la coupure de l'ADN (au niveau du désoxy-ribose) par action de radicaux libres oxygénés.

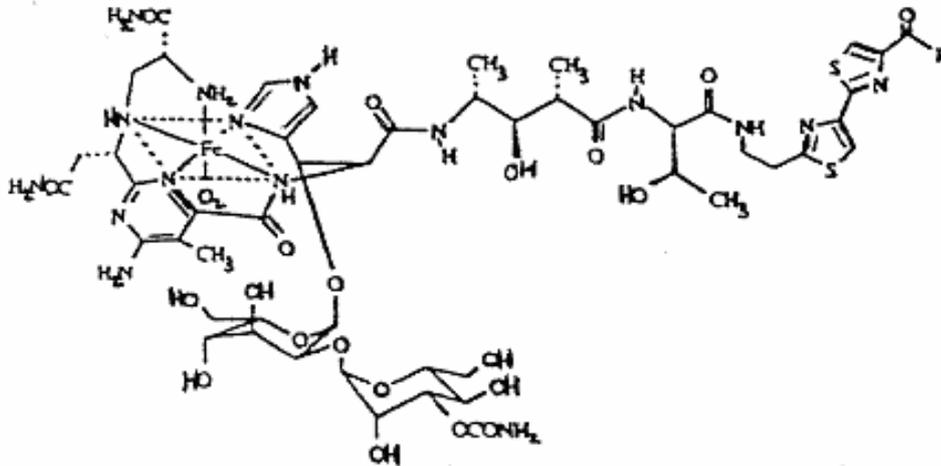


Figure 11 : Complexe ferreux de bléomycine

3. Les molécules visant les microtubules : les poisons du fuseau¹⁹

Les poisons du fuseau possèdent deux modes d'action : l'inhibition de la formation des microtubules ou leur stabilisation.

Les inhibiteurs de microtubules, dont font partie les alcaloïdes de pervenche, la combrétastatine A-4 ou la famille des colchicines avec ZD6126 (Figure 13), se fixent plus ou moins réversiblement à la tubuline, inhibant ainsi sa polymérisation en microtubules et donc la formation du fuseau mitotique (Figure 12).

A l'inverse, les agents stabilisants tels que les taxanes (Figure 13), inhibent la dépolymérisation des microtubules après la mitose et donc leur élimination, provoquant ainsi la formation d'un amas de microtubules qui conduit à l'apoptose (Figure 12).

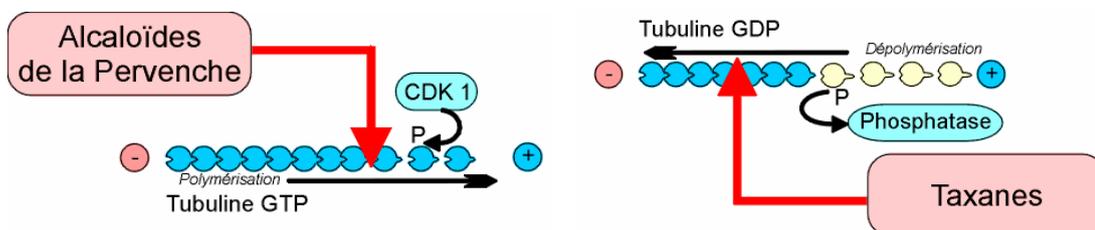
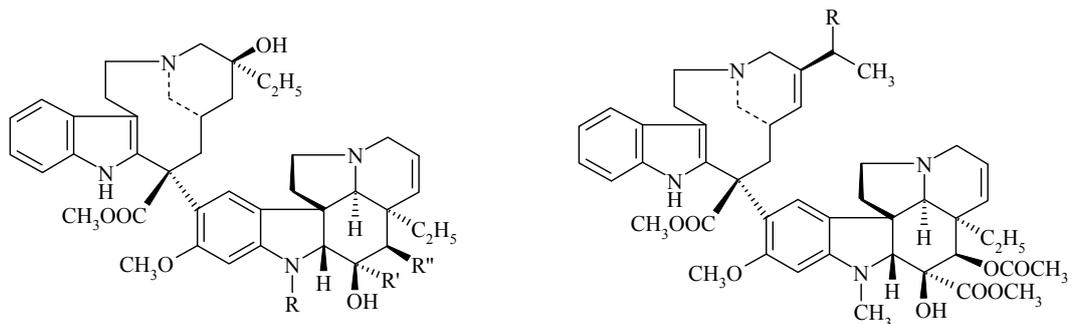


Figure 12 : Action des inhibiteurs (à gauche) et des stabilisants (à droite) des microtubules⁹

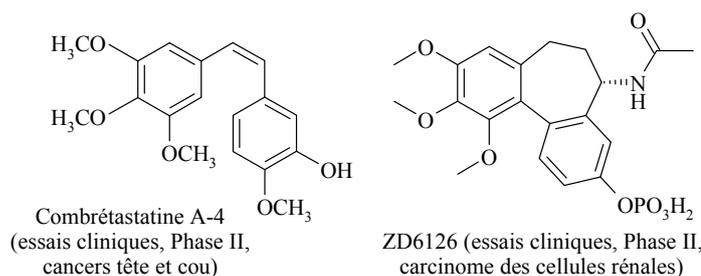
¹⁹ Andrea Brancale, R. S. Med. Res. Rev. 2007, 27, 209-238.



R = CH₃, R' = COOCH₃, R'' = OCOCH₃, Vinblastine (Velbé®)
 R = CHO, R' = COOCH₃, R'' = OCOCH₃, Vincristine (Oncovin®)
 R = CH₃, R' = CONH₂, R'' = OH, Vindésine (Eldésine®)

R = H, Vinorelbine (Navelbine®)
 R = F, Vinfunine (Javlor, essais cliniques, Phase III, cancers de la vessie, des poumons non à petites cellules)

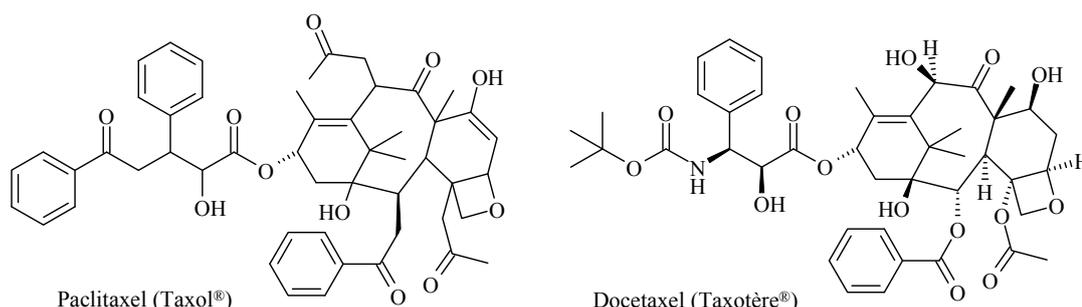
Alcaloïdes de pervenche



Combréastatine A-4
 (essais cliniques, Phase II, cancers tête et cou)

ZD6126 (essais cliniques, Phase II, carcinome des cellules rénales)

Inhibiteurs de polymérisation de la tubuline



Paclitaxel (Taxol®)

Docetaxel (Taxotère®)

Stabilisants des microtubules

Figure 13 : Exemple de poisons du fuseau

4. Les inhibiteurs enzymatiques

4.1. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des substances qui inhibent la synthèse des acides nucléiques ainsi que l'action de l'ADN polymérase. Les antifolates, comme le méthotrexate (MTX, Figure 14, p 28), appartient à cette famille.

D'autres antimétabolites, de par leur structure chimique voisine des bases de l'ADN sont reconnus comme telles et prennent leur place lors de la synthèse des acides nucléiques. Cette insertion bloque la synthèse des acides nucléiques et des protéines, empêchant ainsi la multiplication cellulaire. C'est le cas des antiprimidiques, de structure proche de la cytosine, la thymine ou l'uracile, et des antipuriques, molécules ressemblant à la guanine ou à l'adénine (Figure 14).

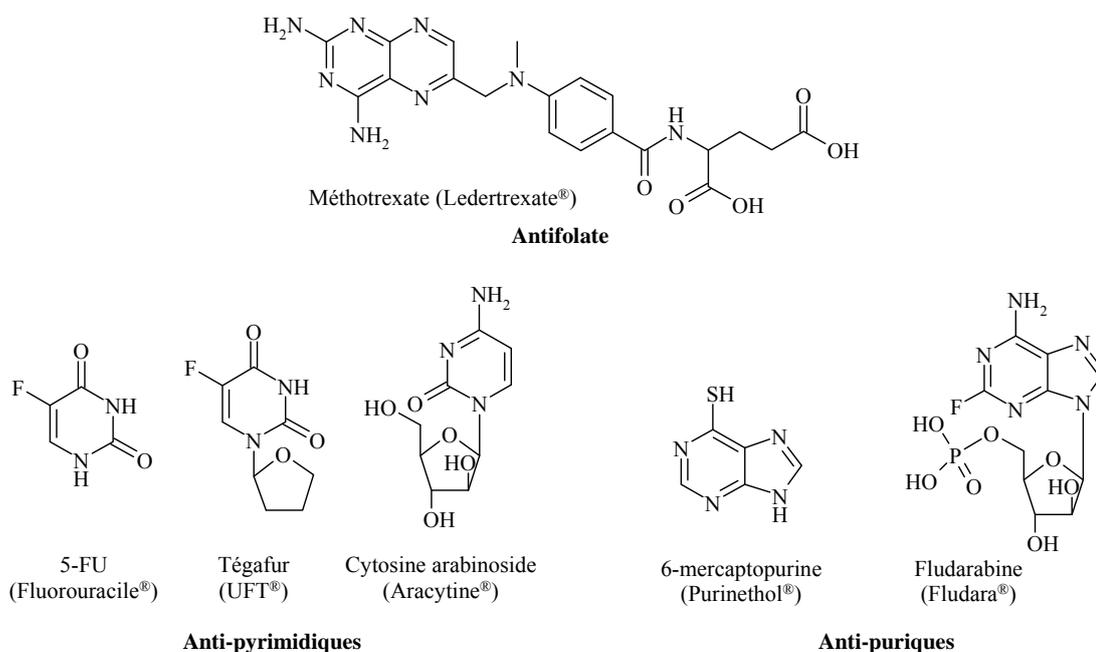


Figure 14 : Structures des principaux antimétabolites

4.2. Les inhibiteurs de topoisomérases^{20,21}

Les topoisomérases sont des enzymes qui permettent la suppression des contraintes topologiques et conformationnelles de l'ADN nécessaires à la transcription de l'ADN en ARN messager. Les enzymes se lient à l'ADN pour former un complexe puis coupent un ou deux brins de façon transitoire et réversible. Cette coupure permet alors le passage d'un des brins à travers la brèche entraînant, après religation des deux brins, une relaxation de la molécule d'ADN. Deux types de topoisomérases peuvent être distingués : la topoisomérase I qui coupe et recolle un seul brin d'ADN et la topoisomérase II qui agit sur les deux brins.

Les inhibiteurs de topoisomérases I et II se lient à l'ADN pour former un complexe ternaire ADN-topoisomérase-inhibiteur stable. Après coupure de 1 ou 2 brins de l'ADN, la présence de ce complexe ternaire empêche la religation, conduisant ainsi à la destruction de l'ADN (Figure 15).

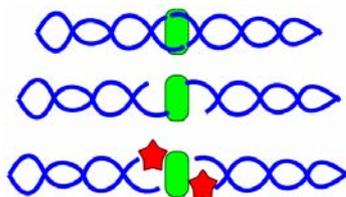


Figure 15 : Mode d'action des anti-topoisomérases⁹

Certains composés, tels que l'interoplicine ou l'indolocarbazole BE-13793C (Figure 16, p 29), ne sont pas sélectifs et agissent indifféremment sur la topoisomérase I et la topoisomérase II.

²⁰ Arimondo, P. B.; Hélène, C. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 219-235.

²¹ Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1189-1212.

Les inhibiteurs de topoisomérase peuvent se lier de plusieurs façon à l'ADN, notamment par intercalation. Ainsi les intercalants mentionnés précédemment (**Figure 10**, p 25) sont aussi des inhibiteurs de la topoisomérase II.²⁰ Mais tous les inhibiteurs de topoisomérase ne sont pas forcément intercalants de l'ADN. C'est le cas par exemple de l'étoposide ou du téniposide (**Figure 16**), molécules non intercalantes, qui inhibent également la topoisomérase II.

Les premiers inhibiteurs de topoisomérase I utilisés pour le traitement des cancers appartiennent à la famille de la camptothécine (**Figure 16**). Cependant ces molécules présentent d'importants effets secondaires : ils sont assez toxiques au niveau hématologique et entraînent de fortes diarrhées lorsqu'ils ont administrés par voie orale. Une autre famille de composés inhibiteurs de topoisomérase I est celle des indolocarbazoles avec les analogues de la rébéccamycine tel que NB-506 (qui est aussi intercalant de l'ADN).

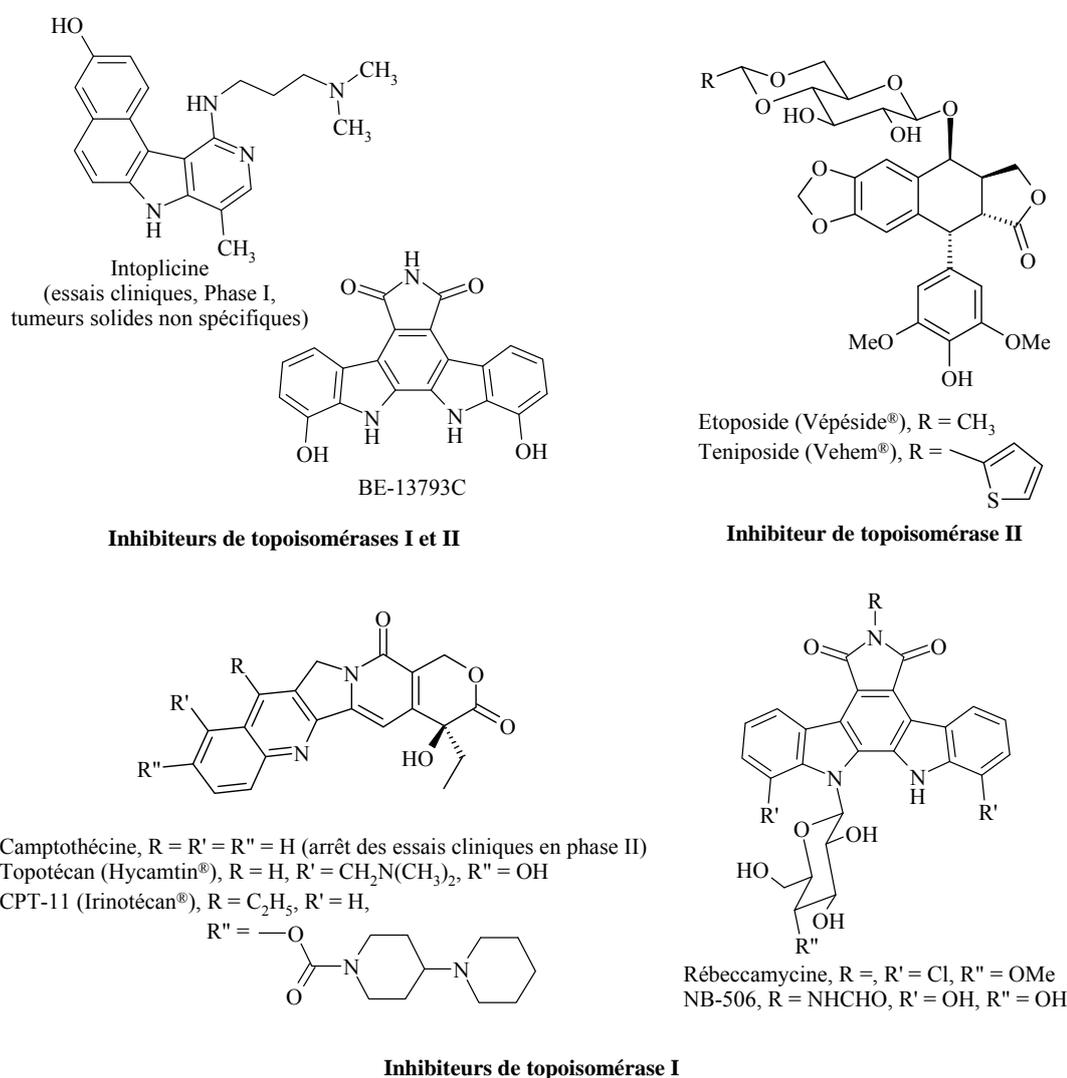


Figure 16 : Exemples d'inhibiteurs de topoisomérase I et II

Les indolocarbazoles présentent des activités antitumorales intéressantes, cependant celles-ci pourraient ne pas être uniquement dues à l'inhibition des topoisomérase mais provenir d'un autre mode d'action touchant d'autres cibles telles que les kinases (les RSA de ces composés seront traitées ultérieurement).

D. Vers de nouvelles thérapies ciblées : l'inhibition des kinases²²

D'autres enzymes que celles intervenant au niveau de l'ADN peuvent être ciblées. En effet, la progression dans le cycle cellulaire se fait grâce à des étapes de phosphorylation / déphosphorylation de protéines. Les phosphorylations sont réalisées par des enzymes appelées kinases tandis que les déphosphorylations sont dues à des phosphatases.

En cas de besoin, par exemple lorsque des erreurs apparaissent, les kinases peuvent bloquer la progression du cycle cellulaire. Elles servent alors de protéines de contrôle empêchant les erreurs d'être dupliquées lors de la réplication de l'ADN. Il est donc intéressant de posséder des molécules qui inhibent ces enzymes de contrôle afin de bloquer le cycle cellulaire lorsque ces dernières sont défailtantes.

En 2002, 518 kinases avaient été recensées dans le génome humain,²³ aussi appelé kinome. Ces enzymes peuvent être classées en deux catégories en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent : les tyrosines kinases et les sérine/thréonine kinases. Pour ces dernières, la phosphorylation peut avoir lieu sur la sérine ou sur la thréonine. Quel que soit le type de kinases concernées, elles possèdent toutes une structure globale commune²⁴ : un petit lobe *N*-terminal, composé de feuillets β , un grand lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α et, entre les deux lobes, une région charnière (appelée la "Hinge region"), le tout formant une poche où se trouve le site de liaison de l'ATP (**Figure 17**). Les kinases sont très semblables les unes aux autres lorsque ce site ATP est dans la conformation active mais sont très différentes en conformation inactive.

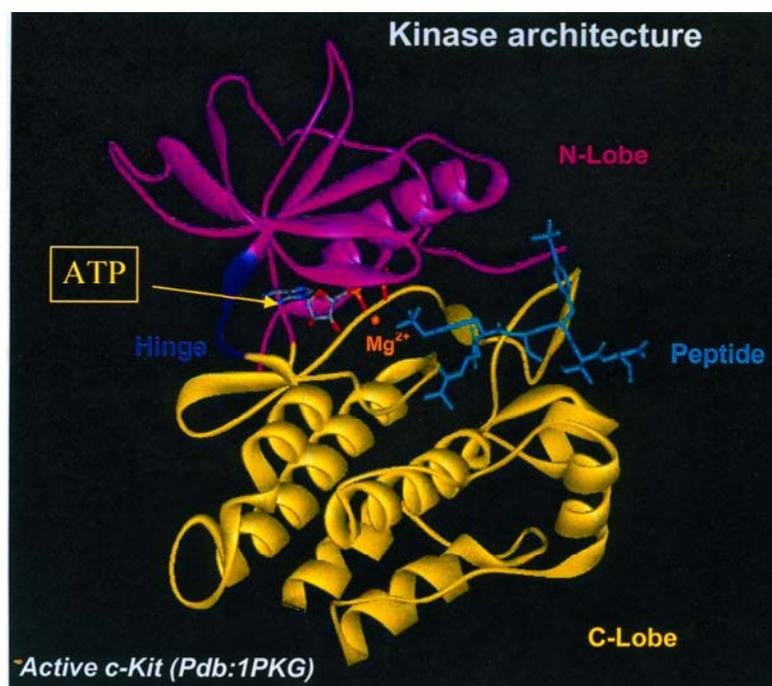


Figure 17 : Structure commune des kinases²⁵

²² Blagden, S.; de Bono, J. *Current Drug Targets* **2005**, *6*, 325-335.

²³ Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1916.

²⁴ Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 471-480.

²⁵ Vandromme L., Thèse Chimie Organique, Université de Paris XI, **2005**, 243 pages.

1. Les tyrosine kinases (TKs)^{26,27}

De nombreuses tyrosine kinases (TKs) ont été mises en cause dans le développement de cancers, où elles s'avèrent être amplifiées, mutées ou défaillantes. C'est pourquoi elles constituent une cible de choix pour la chimiothérapie. Ces kinases ont été les premières découvertes. Plus de 90 gènes codant pour les TKs ont été identifiés, la plupart concernant des récepteurs. Ces derniers se lient sur leur partie externe à des facteurs de croissance, provoquant une activation du domaine intracellulaire, une auto-phosphorylation et l'activation d'une cascade d'effecteurs.²²

Certains inhibiteurs de TK ont déjà été mis au point (**Figure 18**, p 32). Ils touchent principalement les récepteurs tels que EGF-R (Epithelial Growth Factor Receptor), VEGF-R (Vascular EGFR), ... mais également les TKs non-récepteurs comme BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region – Abelson).

- **Le récepteur EGF**²⁸ fait partie d'une famille de récepteurs de la membrane plasmique. Il joue un rôle important dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la croissance, la prolifération ou l'apoptose des cellules. Un inhibiteur sélectif de ce récepteur est le Gefitinib, commercialisé sous le nom d'Iressa en mai 2003.²⁹ Mais son utilisation est désormais restreinte en raison de ses effets secondaires (hémorragies tumorales).

- **Le facteur VEGF**³⁰ commande l'angiogénèse, c'est-à-dire la naissance de nouveaux vaisseaux sanguins permettant l'irrigation de la tumeur et donc son développement. Il existe plusieurs VEGF (A, B, C, D) qui agissent sur trois récepteurs nommés VEGF-R1 (2 ou 3), situés sur les cellules endothéliales.³¹ Bloquer ces facteurs de croissance ou ces récepteurs inhibe l'angiogénèse de la tumeur, la privant ainsi de son approvisionnement en oxygène et nutriments, c'est l'anti-angiogénèse. Récemment, deux molécules inhibitrices de VEGF-R ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration), le sunitinib (molécule Pfizer) en janvier 2006 et le sorafenib (co-développé Bayer et Onyx) en décembre 2005.³²

- **BCR-ABL** est mutée dans la plupart des leucémies chroniques de type CML (Chronic Myelogenous Leukemia). L'imatinib, commercialisé sous le nom de Gleevec par Novartis, en est un inhibiteur. Malheureusement, chez certains patients atteints de tumeurs gastrointestinales (GIST) à un stade avancé, des problèmes de résistance commencent à apparaître.³³

²⁶ Drevs, J.; Medinger, M.; Schmidt-Gersbach, C.; Weber, R.; Unger, C. *Current Drug Targets* **2003**, *4*, 113-121.

²⁷ Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Caramori, G.; Ito, K. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *533*, 118-132.

²⁸ Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5749-5754.

²⁹ Cohen, M. H.; Williams, G. A.; Sridhara, R.; Chen, G.; McGuinn, W. D., Jr.; Morse, D.; Abraham, S.; Rahman, A.; Liang, C.; Lostritto, R.; Baird, A.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1212-1218.

³⁰ Hess-Stumpp, H.; Haberey, M.; Thierauch, K.-H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 550-557.

³¹ Thomas, A. L.; Morgan, B.; Horsfield, M. A.; Higginson, A.; Kay, A.; Lee, L.; Masson, E.; Puccio-Pick, M.; Laurent, D.; Steward, W. P. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 4162-4171.

³² [http://www.wikipedia.org/\(sunitinib\)\(sorafenib\)](http://www.wikipedia.org/(sunitinib)(sorafenib))

³³ Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, *59*, 557-563.

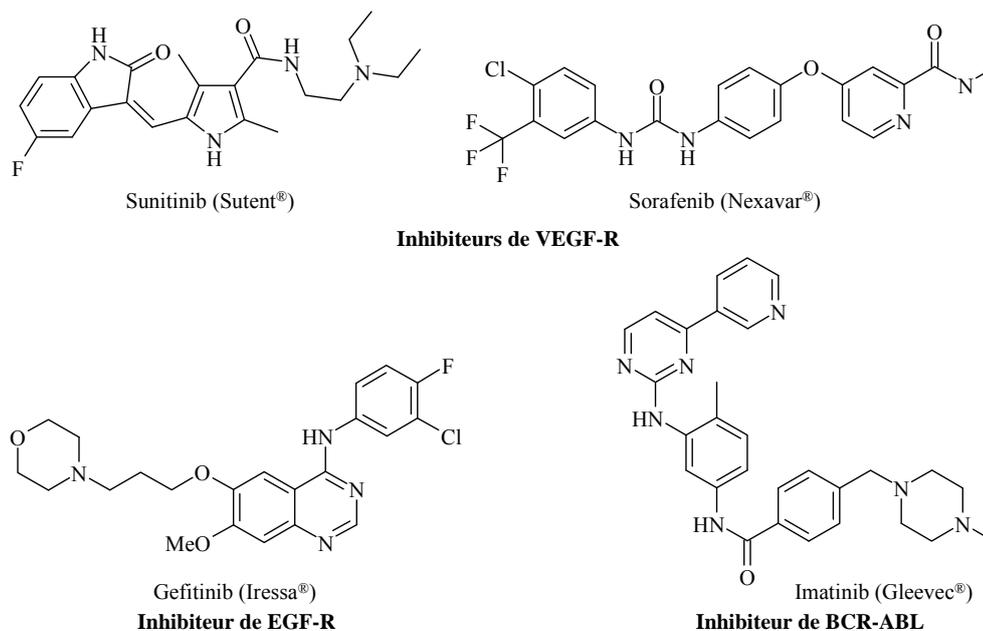


Figure 18 : Molécules inhibitrices de tyrosine kinases

2. Les sérine/thréonine kinases

2.1. La Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK-3)^{24,34}

Dans le cadre des tests pharmacologiques réalisés sur nos molécules, nous nous sommes intéressés à GSK-3 qui permet d'évaluer leur sélectivité vis-à-vis d'autres sérine/thréonine kinases de structure proche, les CDKs (Cyclin-Dependant Kinases).

Comme son nom l'indique, GSK-3 est une kinase participant à la régulation de la glycogène synthase. Elle inactive cette dernière en la phosphorylant, ce qui inhibe la synthèse de glycogène. Elle joue également un rôle dans la transcription, le cycle cellulaire, la réponse en cas d'anomalie de l'ADN, l'apoptose, ... Elle possède deux isoformes principales, GSK-3 α et GSK-3 β , de structures très proches.

La principale application des inhibiteurs de GSK-3 est la maladie d'Alzheimer. Dans une moindre mesure, ils peuvent intervenir dans le cancer, le diabète de type 2, la médecine régénératrice,...

Concernant le cancer, les inhibiteurs de GSK-3 peuvent induire deux effets totalement opposés. Ils pourraient d'une part stabiliser des protéines régulatrices du cycle cellulaire dont la surexpression induirait des cancers. D'autre part, ils pourraient agir comme antimitotiques de par le rôle joué par GSK-3 sur le fuseau. En effet, l'inhibition de GSK-3 entraînerait la stabilisation des microtubules ayant ainsi le même effet que le taxol (Figure 12, p 26).

Le plus simple inhibiteur de GSK-3 est inorganique, c'est le lithium (Li⁺). Ce petit cation est un inhibiteur sélectif, non compétitif du substrat mais du magnésium présent dans le site ATP (Figure 17, p 30).³⁵

³⁴ Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S.; Lemcke, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 22-36.

³⁵ Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *280*, 720-725.

Les inhibiteurs organiques sélectifs de GSK-3 sont de la famille des thiadiazolidinones³⁶ (inhibiteurs non compétitifs de l'ATP), des anilino-arylmaléimides³⁷ (inhibiteurs compétitifs de l'ATP) ou des pyridyloxadiazoles.³⁸ Certains inhibiteurs, compétitifs et réversibles de l'ATP, ne sont pas sélectifs et inhibent également les CDKs, c'est le cas des paullones³⁹ ou des indirubines.⁴⁰

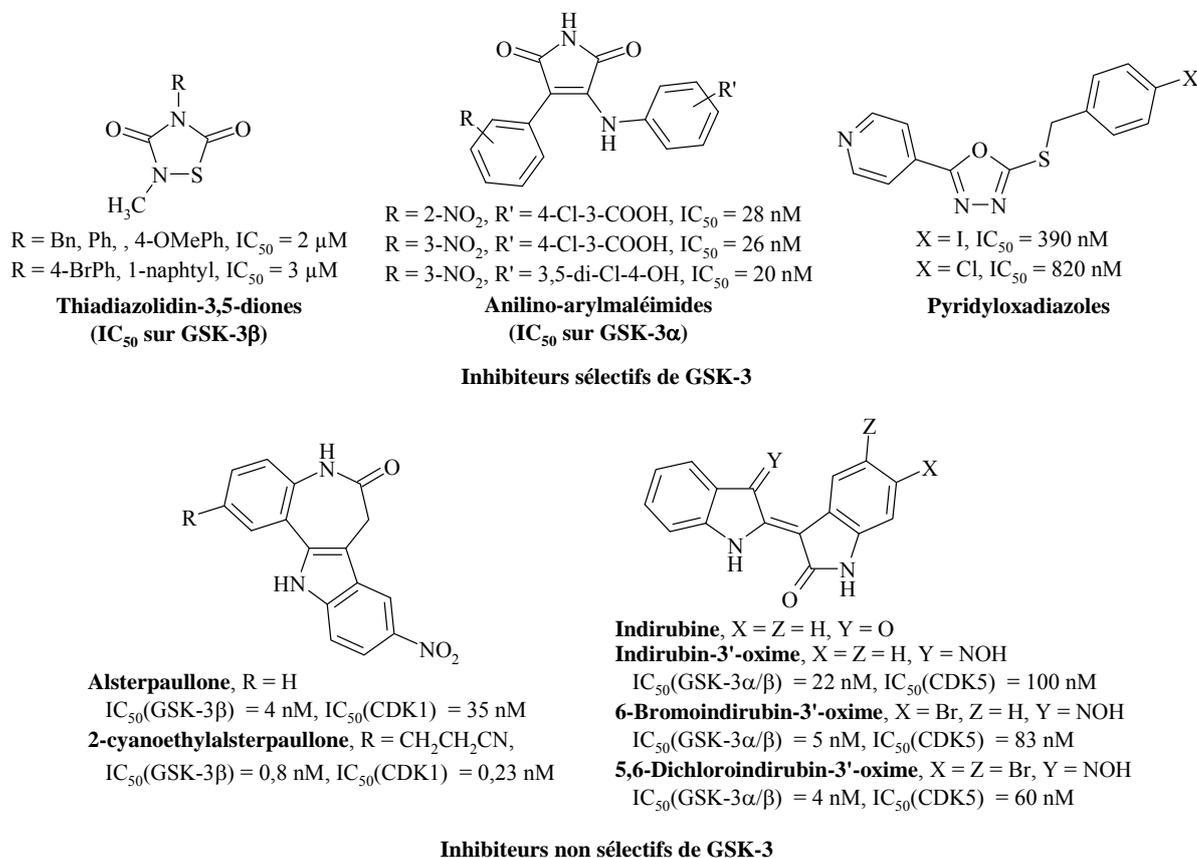


Figure 19 : Inhibiteurs de GSK-3

2.2. Les kinases du cycle cellulaire²²

La progression à l'intérieur du cycle cellulaire, notamment au moment de la mitose, fait appel à de nombreuses kinases (Figure 20, p 34). Les plus nombreuses sont les kinases dépendantes de cyclines (CDKs), elles seront décrites dans le paragraphe suivant. Cependant, la cellule a besoin pour fonctionner d'autres kinases telles que Aurora, la kinase Polo-like ou les kinases des points de contrôle, Chk-1 et Chk-2. Bloquer sélectivement l'une de ces kinases permet donc de stopper la mitose.

³⁶ Martinez, A.; Alonso, M.; Castro, A.; Perez, C.; Moreno, F. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1292-1299.

³⁷ Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 635-639.

³⁸ Naerum, L.; Nørskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1525-1528.

³⁹ Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 541-549.

⁴⁰ Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935-946.

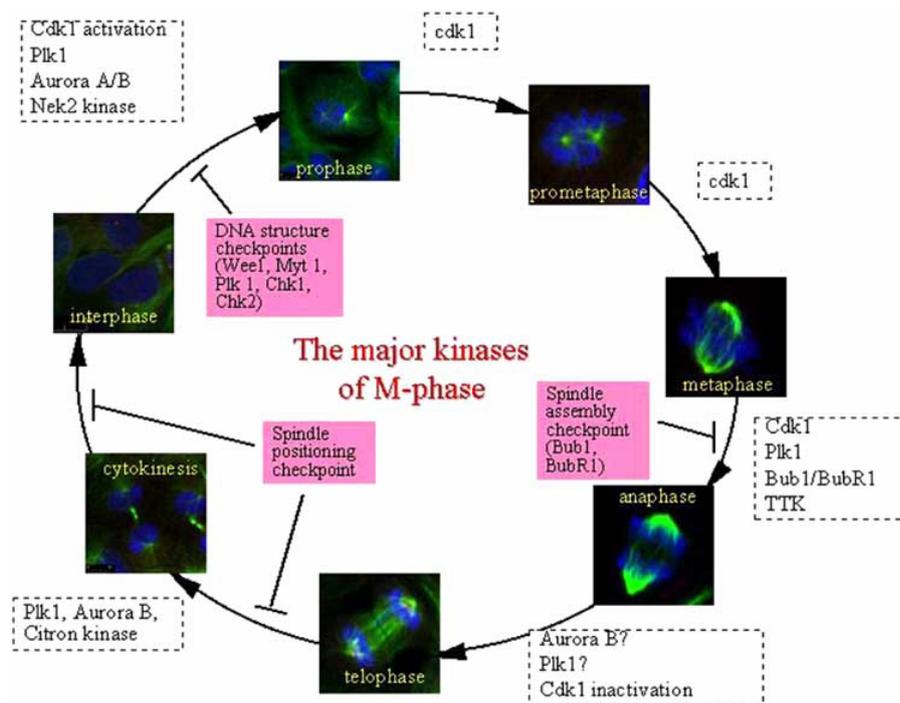


Figure 20 : Les différentes kinases intervenant au cours de la mitose²²

Kinase Aurora^{41,42} : il en existe trois types, A, B ou C. Aurora A est nécessaire à la formation du fuseau mitotique, la maturation et la séparation des centrosomes ainsi qu'à la cytokinèse. Aurora B est elle aussi impliquée dans la cytokinèse mais elle permet également l'orientation, la condensation et la ségrégation des chromosomes. Quant au rôle d'Aurora C, il n'est pas complètement élucidé : elle intervient dans la spermatogenèse mais semble également jouer un rôle dans la cytokinèse et la régulation de la ségrégation chromosomique en secondant Aurora B.⁴³ La surexpression et l'amplification de Aurora A dans de nombreux types de cancer ont fait d'elle l'objet d'un plus grand nombre d'études que pour Aurora B et C. Néanmoins Aurora B apparaît être une meilleure cible vu que son inhibition entraîne l'apoptose de la cellule.⁴² Actuellement plusieurs inhibiteurs de ces kinases ont été synthétisés (Figure 21).

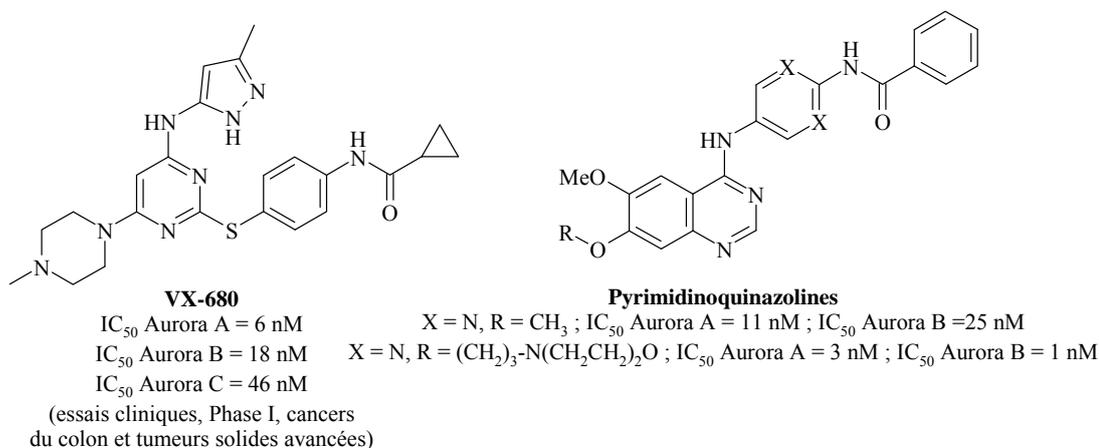


Figure 21 : Exemples d'inhibiteurs des kinases Aurora

⁴¹ Mortlock, A. A.; Keen, N. J.; Jung, F. H.; Heron, N. M.; Foote, K. M.; Wilkinson, R. W.; Green, S. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 807-821.

⁴² Keen, N.; Taylor, S. *Nature Reviews Cancer* **2004**, *4*, 927-936.

⁴³ Bolanos-Garcia, V. M. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2005**, *37*, 1572-1577.

Kinase Polo-Like (Plk)⁴⁴ : les Plks, actuellement au nombre de quatre (Plk1, 2, 3 et 4), contrôlent l'entrée des cellules en mitose et régulent cette dernière. De nombreuses études ont été menées sur Plk1, parce qu'elle est fréquemment dérégulée dans les cancers. Son inhibition entraîne une atténuation de la croissance des cellules cancéreuses. La toute première molécule publiée en tant qu'inhibiteur de Plk1 est le Scytonemin. D'autres molécules plus sélectives, telle que les diaminopyrimidines, ont ensuite été synthétisées (Figure 22).

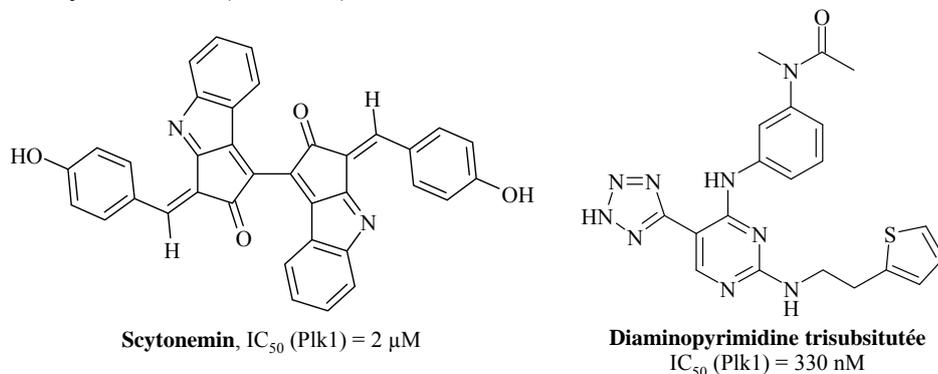


Figure 22 : Exemple d'inhibiteurs de Plk1

Checkpoint Kinase (Chk)^{45,46} : pour assurer l'intégrité de la réplication, le cycle cellulaire est soumis à plusieurs points de contrôle (G1/S, S et G2/M) dépendants de deux kinases : Chk1 et Chk2. L'inhibition de ces Chks peut permettre l'entrée en mitose de cellules défectueuses entraînant ainsi leur apoptose. Plusieurs types de molécules ont été décrites comme inhibiteurs potentiels de Chks (Figure 23) et principalement de Chk1 (diarylurées ou benzimidazolequinolines). Certaines molécules inhibent sélectivement Chk2 (2-arylbenzimidazoles⁴⁷ ou dérivé de l'hyménialdisine⁴⁸). Le composé XL844 (structure non dévoilée), inhibant Chk1 et Chk2, est le premier composé à entrer en phase clinique (phase I, leucémies lymphocytaires chroniques).

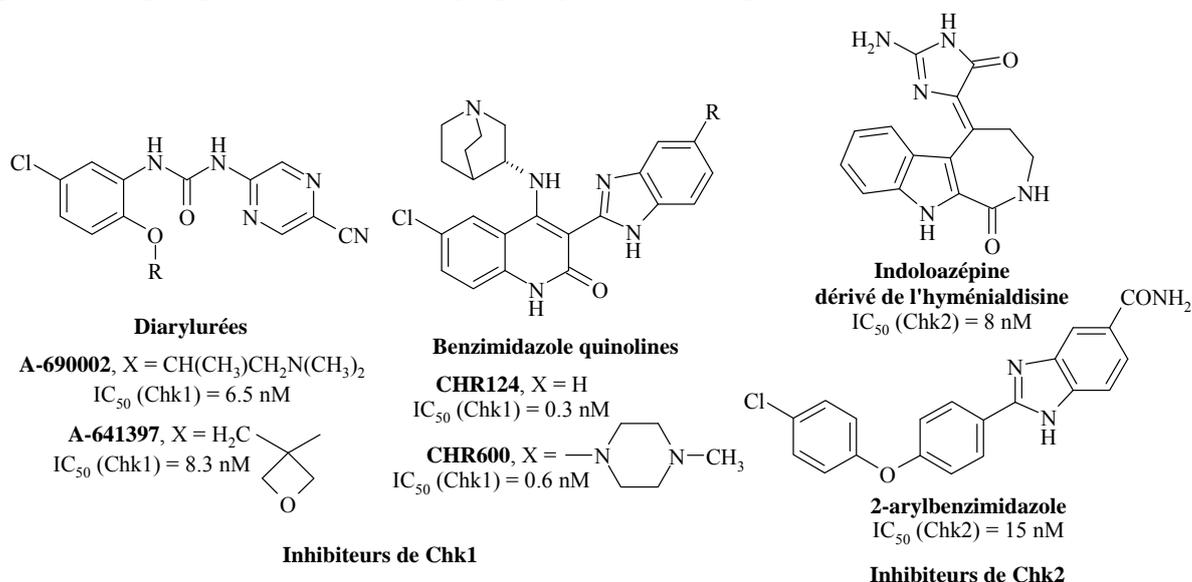


Figure 23 : Exemples d'inhibiteurs de Chks

⁴⁴ McInnes, C.; Mezna, M.; Fischer, P. M. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 181-197.

⁴⁵ Collins, I.; Garrett, M. D. *Current Opinion in Pharmacology* **2005**, *5*, 366-373.

⁴⁶ Tao, Z.-F.; Lin, N.-H. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2006**, *6*, 377-388.

⁴⁷ Arienti, K. L.; Brunmark, A.; Axe, F. U.; McClure, K.; Lee, A.; Blevitt, J.; Neff, D. K.; Huang, L.; Crawford, S.; Pandit, C. R.; Karlsson, L.; Breitenbucher, J. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1873-1885.

⁴⁸ Sharma, V.; Tepe, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4319-4321.

2.3. Les Cyclin Dependant Kinases (CDKs)^{7,8,49}

2.3.1. Le rôle des CDKs

Parmi toutes les kinases du cycle cellulaire, nous nous intéressons plus particulièrement aux CDKs, sur lesquelles nos molécules seront testées. En effet, les CDKs interviennent dans chacune des étapes du cycle cellulaire et sont surexprimées dans de nombreux cas de cancer, elles sont donc des cibles de choix pour la chimiothérapie.

Il existe actuellement 11 CDKs connues, notées CDK1 (2, 3, ...). Parmi ces 11 CDKs, seules quelques-unes agissent au niveau du cycle cellulaire (CDK1, 2, 3, 4 et 6), les autres agissant au niveau du système nerveux (CDK5) ou comme régulateurs de transcription (CDK7, 8, 9). CDK7 intervient également de façon indirecte au niveau du cycle cellulaire en activant d'autres CDKs du cycle (**Figure 24**). Les CDKs sont activées par la formation d'un complexe avec des cyclines *via* une liaison non covalente. Les cyclines identifiées à ce jour sont au nombre de 15 : A, B, C, D (D1, D2 et D3), E, ... Les différents complexes CDK/Cycline interviennent en divers points du cycle cellulaire (**Figure 24**) permettant la progression au cours du cycle. Le complexe CDK1/cycline B est d'ailleurs indispensable pour l'entrée en mitose.

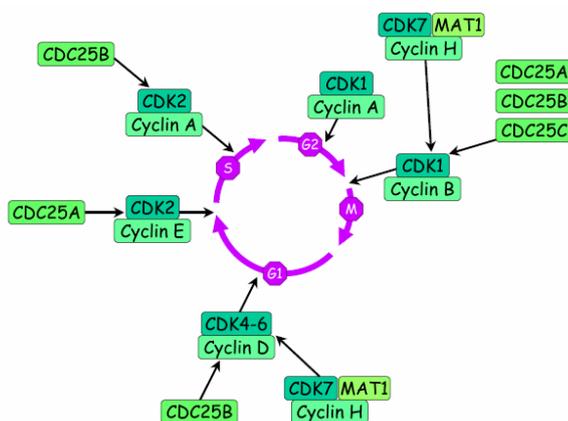


Figure 24 : Complexes CDK/Cycline intervenant au niveau du cycle cellulaire⁷

Si arrêter la prolifération des cellules cancéreuses est une part importante du traitement, la destruction des tumeurs est un point tout aussi crucial. Le rôle des CDKs dans l'apoptose n'est pas encore bien connu mais les premières études semblent indiquer que CDK1, CDK4 et CDK5 sont fortement impliquées dans ce phénomène.

Posséder des inhibiteurs de ces CDKs serait donc un bon moyen non seulement de limiter la prolifération des tumeurs mais aussi de les détruire. De nombreuses molécules ciblant les CDKs ont été synthétisées et sont actuellement en cours d'évaluation.

2.3.2. Les inhibiteurs de CDKs^{50,51,52}

Il existe parmi les inhibiteurs de CDKs une haute diversité structurale. En effet, les purines, les pyrimidines, les analogues d'urées, les oxindoles, les flavones ainsi que les analogues de la staurosporine peuvent être cités parmi les grandes classes d'inhibiteurs.

⁴⁹ Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS Journal* **2006**, *8*, E204-E221.

⁵⁰ Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.* **2000**, *48*, 340-351.

⁵¹ Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417-425.

⁵² Axel Huwe, R. M. A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2122-2138.

• **Les purines** : la toute première molécule inhibitrice de CDKs connue fut la 6-diméthylaminopurine (non représentée), qui cible non sélectivement CDK1. Néanmoins sa structure a servi de modèle pour la recherche d'inhibiteurs plus sélectifs et plus efficaces. La roscovitine (en phase clinique II), l'olomoucine ou le purvalanol B,⁵³ trois de ses dérivés, inhibent sélectivement CDK1, CDK2 et CDK5 par rapport à CDK4.

• **Les pyrimidines**⁵² : elles ont été synthétisées sur la base des purines. La plupart des composés ainsi synthétisés sont, à l'instar des purines, inhibiteurs de CDK1, 2 et 5, à l'exception de CINK4 qui s'avère être un inhibiteur sélectif de CDK4 et 6. Les pyrimidinones⁵⁴ sont quant à elles, inhibiteurs de CDK4 sélectifs ou non.

• **Les analogues d'urées**⁵⁵ : contrairement à un grand nombre d'inhibiteurs de CDKs qui touchent plus particulièrement CDK1, 2 et 5, la famille des diarylurées cible principalement CDK4.

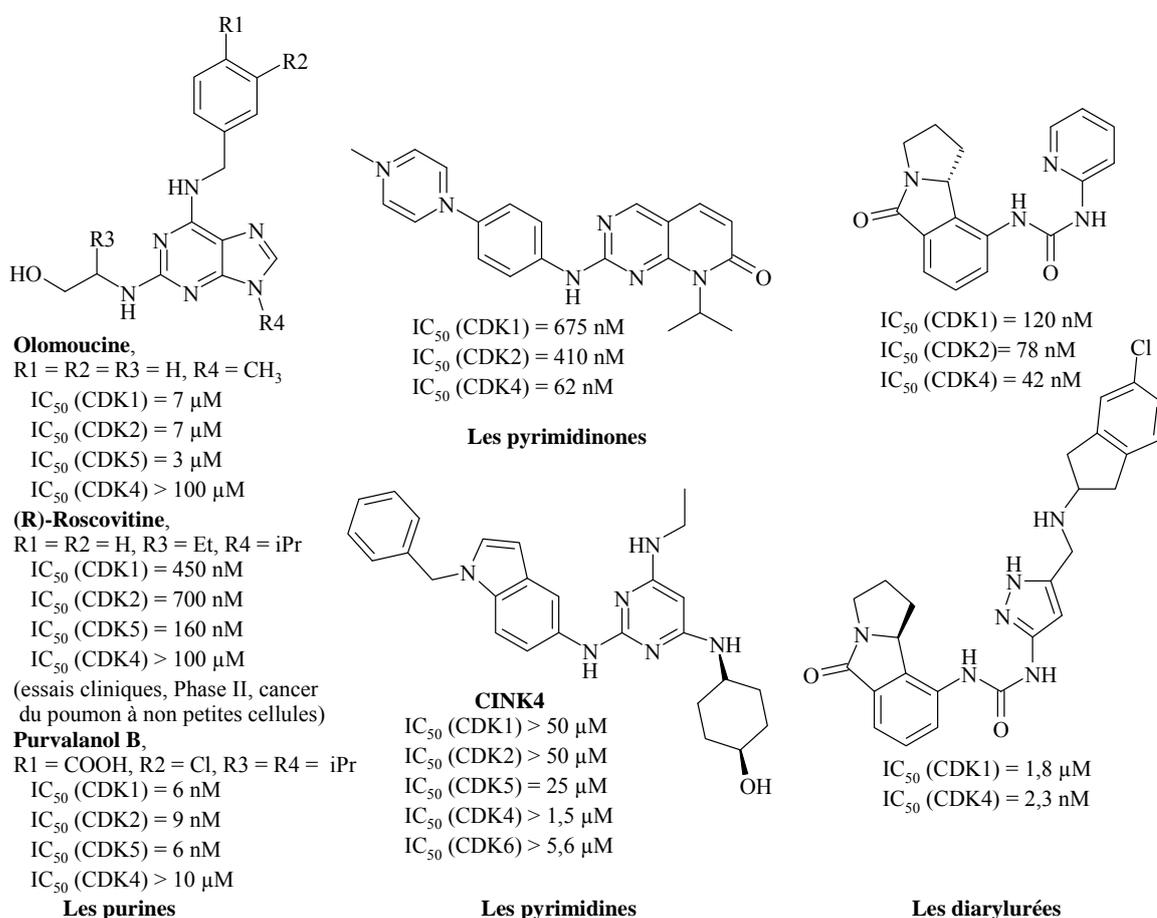


Figure 25 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs de CDKs particulières

⁵³ Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science (Washington, D. C.)* **1998**, *281*, 533-538.

⁵⁴ Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P.; Keller, P.; Garrett, M.; La, F.; Leopold, W.; McNamara, D.; Quin, M.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Toogood, P.; Wu, Z.; Zhang, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4606-4616.

⁵⁵ Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4628-4640.

• **Les oxindoles** : ces composés sont utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter les maladies chroniques telles que les leucémies. L'un d'entre eux, l'indirubine, est très sélectif des CDKs par rapport aux autres kinases (excepté pour GSK-3) mais présente un problème de solubilité et de biodisponibilité, des analogues ont donc été synthétisés (**Figure 19**, p 33)⁴⁰. Selon le composé considéré, la sélectivité varie énormément : certains composés sont plus sélectifs de CDK1, 2 et 5 (indirubin-3'-oxime) ou de CDK4, tandis que d'autres ne présentent aucune sélectivité particulière.

• **Les flavones** : le représentant le plus connu de cette famille est le flavopiridol, un alcaloïde naturel possédant des propriétés cytotoxiques contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. Comme l'indirubine, il est très sélectif des CDKs (et GSK-3) par rapport aux autres kinases. Et bien qu'il ne présente que peu de sélectivité entre les CDKs,⁴⁹ il est le premier inhibiteur de CDKs à entrer en phase clinique.⁵⁶

• **Les analogues de la staurosporine** : la staurosporine fut d'abord identifiée comme inhibiteur de protéine kinase C (PKC), puis comme inhibiteur de kinases non spécifique. Elle bloque notamment le complexe CDK1/cycline B avec une IC₅₀ de l'ordre du nanomolaire. La staurosporine mime parfaitement l'ATP, d'où son manque de sélectivité. Néanmoins, elle a servi de "lead" pour la synthèse de nouvelles familles de composés. A titre d'exemple, UCN-01, montre lui aussi des propriétés antitumorales et inhibe CDK1 et CDK2. Il est le second inhibiteur de CDKs, après le flavopiridol, à atteindre les essais cliniques.⁵⁷

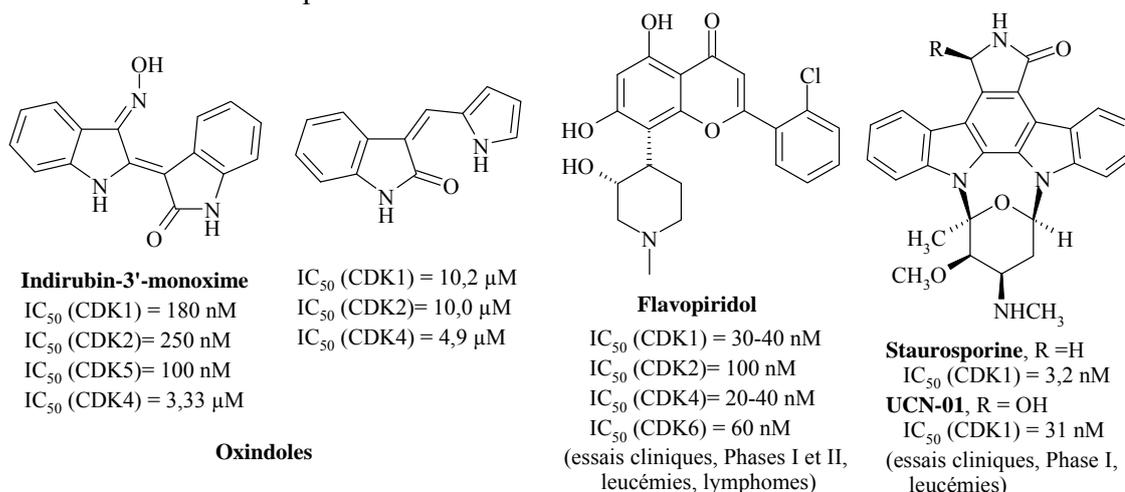


Figure 26 : Exemples d'inhibiteurs non sélectifs de CDKs particulières

La staurosporine, appartenant à la famille des indolocarbazoles, est l'un des meilleurs inhibiteurs de CDKs connus à ce jour. Posséder des inhibiteurs sélectifs de ces kinases étant un atout majeur dans la lutte contre le cancer, l'obtention d'analogues des indolocarbazoles a fait l'objet de mes travaux de thèse.

Dans le but d'obtenir de meilleurs inhibiteurs de CDKs plus sélectifs et plus cytotoxiques, nous avons tout d'abord étudié les RSA des différents indolocarbazoles (paragraphe suivant). Cette étude nous permettra de répertorier les facteurs conduisant aux activités recherchées (inhibition des CDKs et cytotoxicité) et d'établir un nouveau modèle de molécules possédant simultanément ces deux propriétés.

⁵⁶ Senderowicz, A. M. *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 313-320.

⁵⁷ Benson, C.; Kaye, S.; Workman, P.; Garrett, M.; Walton, M.; Bono, J. d. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 7-12.

E. Les indolcarbazoles : relations structure-activité (RSA)

1. Introduction aux indolcarbazoles et à la staurosporine

Les indolcarbazoles possèdent de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques : des activités antifongiques et antimicrobiennes, des activités hypotensives, des activités antitumorales, cytotoxicité cellulaire et inhibition de diverses protéines kinases (PKC, tyrosine et sérine/thréonine kinases), etc...⁵⁸

Le premier composé découvert dans cette famille fut la staurosporine, un produit naturel isolé de *Streptomyces staurosporeus* en 1977.⁵⁹ Sa configuration absolue a été résolue en 1994 par l'équipe de Funato.⁶⁰ D'autres analogues naturels ont ensuite été découverts : par exemple le K-252a isolé de *Actinomadura* en 1985,⁶¹ qui possède un pentose à la place de l'hexose et K-252c issu de *Nocardioopsis* K-290,⁶² ne possédant que la partie aglycone de la staurosporine.

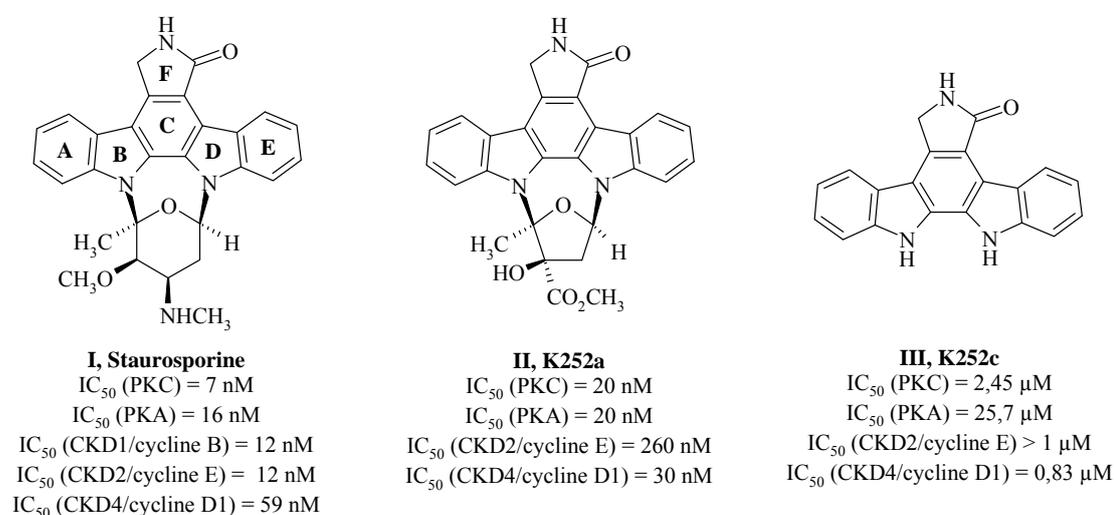


Figure 27 : Représentants naturels des indolcarbazoles

Pour la staurosporine et ses analogues glycosylés, tels que UCN-01 (Figure 26, p 38) ou K252a, la partie sucre est reliée à la partie aglycone par liaison sur les deux azotes indoliques. Ces composés possèdent une activité inhibitrice de PKC et une inhibition un peu plus faible pour PKA. Ce sont également des inhibiteurs non sélectifs, touchant d'autres kinases telles que les CDKs. En effet, la staurosporine et UCN-01 sont parmi les meilleurs inhibiteurs potentiels de CDKs connus à ce jour.⁶³

D'autres indolcarbazoles, dont le sucre n'est lié à la fraction hétérocyclique que par une seule liaison sur l'un des deux azotes indoliques, n'inhibent pas PKC/PKA mais sont majoritairement des inhibiteurs de la topoisomérase I. Le représentant de cette famille est la rébeccamycine.

⁵⁸ Sanchez, C.; Mendez, C.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007-1045.

⁵⁹ Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.

⁶⁰ Funato, N.; Takayanagi, H.; Konda, Y.; Toda, Y.; Harigaya, Y.; Iwai, Y.; Omura, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1251-1254.

⁶¹ Kase, H.; Iwahashi, K.; Matsuda, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1059-1065.

⁶² Nakanishi, S.; Matsuda, Y.; Iwahashi, K.; Kase, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1066.

⁶³ Sanchez-Martinez, C.; Shih, C.; Faul, M. M.; Zhu, G.; Paal, M.; Somoza, C.; Li, T.; Kumrich, C. A.; Winneroski, L. L.; Xun, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3835-3839.

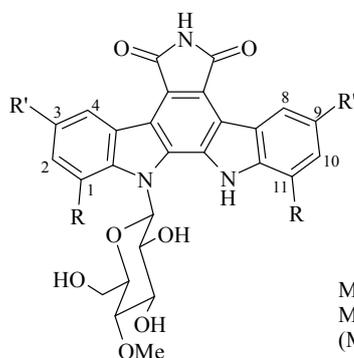
2. Les analogues de la rébeccamycine (RBM)^{64,65}

La rébeccamycine (RBM, **Figure 28**) a été isolée de *Saccharotrix aerocolonigenes* en 1987.⁶⁶ C'est un faible inhibiteur de topoisomérase I (topoI) qui est inactif sur la topoisomérase II (topoII) ainsi que sur les kinases (IC_{50} (PKC) > 100 μ M).

Elle est cytotoxique mais aucun mode d'action précis ne peut expliquer ce résultat. Cependant, l'unique liaison du sucre semble être à l'origine de l'inactivité sur PKC et être indispensable pour l'interaction de la molécule avec l'ADN ainsi que pour l'inhibition de la topoisomérase I.

A ce stade, de nombreuses pharmacomodulations ont été réalisées afin d'améliorer la cytotoxicité d'une part et d'autre part l'inhibition des kinases et de la topoisomérase I. Ainsi les deux atomes de chlore de la RBM se sont avérés gêner la liaison avec l'ADN ainsi que l'inhibition de la topoisomérase I mais sont sans effet sur la cytotoxicité. En effet, la déchloro-rébeccamycine (composé **V**, **Figure 28**) présente une amélioration de l'inhibition de la topoisomérase I de plus de 50% par rapport à celle de la RBM, de même qu'une augmentation de la cytotoxicité sur les cellules cancéreuses P388.⁶⁷

Différents groupements ont ensuite été introduits en position 3 et 9. L'introduction d'atomes de brome (composé **VI**) s'avère améliorer l'inhibition de la topoisomérase. De plus, le composé présente des activités antiprolifératives qui semblent directement liées à cette inhibition.⁶⁷ En revanche, l'introduction de groupements nitro et amino (composés **VII** et **VIII**) entraîne une perte de cytotoxicité. D'autre part, ces deux molécules n'engendrent aucune inhibition des kinases, contrairement au composé dihydroxylé **IX**, qui montre une très bonne inhibition de CDK1 et CDK5 ainsi que la meilleure cytotoxicité observée sur L1210.⁶⁸



Murine Leukemia cells (P388)
Murine Leukemia (L1210)
(MIC = Concentration Inhibitrice Minimale)

| | R | R' | IC_{50} (P388) | (L1210) | (PKC) | (CDK1) | (CDK5) | MIC(topoI) μ M |
|-------------------------------|----|-----------------|------------------|---------|-------|--------|--------|--------------------|
| IV, Rébeccamycine(RBM) | Cl | H | 1,22 | 0,14 | >5 | >5 | >5 | 1,75 |
| V, Déchloro-RBM | H | H | 0,69 | 0,11 | >5 | >10 | >5 | 0,59 |
| VI, 3,9-Dibromo-RBM | H | Br | 0,26 | ND | ND | ND | ND | 0,15 |
| VII, 3,9-Dinitro-RBM | H | NO ₂ | ND | 0,29 | >5 | >5 | >5 | ND |
| VIII, 3,9-Diamino-RBM | H | NH ₂ | ND | 1,10 | >5 | 10 | >5 | ND |
| IX, 3,9-Dihydroxy-RBM | H | OH | ND | 0,11 | <5 | 0,08 | 0,04 | ND |

Figure 28 : Analogues de la déchloro-rébeccamycine substitués en position 3 et 9

⁶⁴ Prudhomme, M.; Marminon, C.; Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y.; Hickman, J.; Pierre, A.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; (Les Laboratoires Servier, Fr.). WO, **2003**, p 79 pp.

⁶⁵ Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 509-521.

⁶⁶ Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668.

⁶⁷ Moreau, P.; Anizon, F.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Goossens, J. F.; Henichart, J. P.; Bailly, C.; Labourier, E.; Tazzi, J.; Fabbro, D.; Meyer, T.; Aubertin, A. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1816-1822.

⁶⁸ Moreau, P.; Gaillard, N.; Marminon, C.; Anizon, F.; Dias, N.; Baldeyrou, B.; Bailly, C.; Pierre, A.; Hickman, J.; Pfeiffer, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4871-4879.

La position des groupements hydroxyyles sur les indoles a par la suite été optimisée.⁶⁹ Des quatre positions possibles (1,11 ; 2,10 ; 3,9 et 4,8), la position 3,9 est celle qui permet d'obtenir la meilleure inhibition de la topoisomérase I ainsi que la meilleure cytotoxicité, quelle que soit la lignée cellulaire utilisée.

L'influence de la partie maléimide a également été étudiée. L'introduction d'un groupement méthyle sur l'imide (composé **X**, **Figure 29**) entraîne une perte totale de l'activité, que ce soit sur les cellules P388 ou sur la topoisomérase, tandis que le remplacement de l'imide par un anhydride la réduit considérablement (composé **XI**).⁶⁷ Des chaînes aminées (NH₂, NHCHO) ont été introduite sur l'azote de l'imide du composé **V**. Aucune influence n'est observée sur l'inhibition de PKC tandis que l'inhibition de la topoisomérase I ainsi que la cytotoxicité des produits sur P388 sont améliorées d'un facteur 10.⁷⁰

Nous pouvons également noter que l'introduction de chaînes aminoalkyles en divers endroits de la molécule permet d'améliorer la solubilité de la rébeccamycine.⁷¹

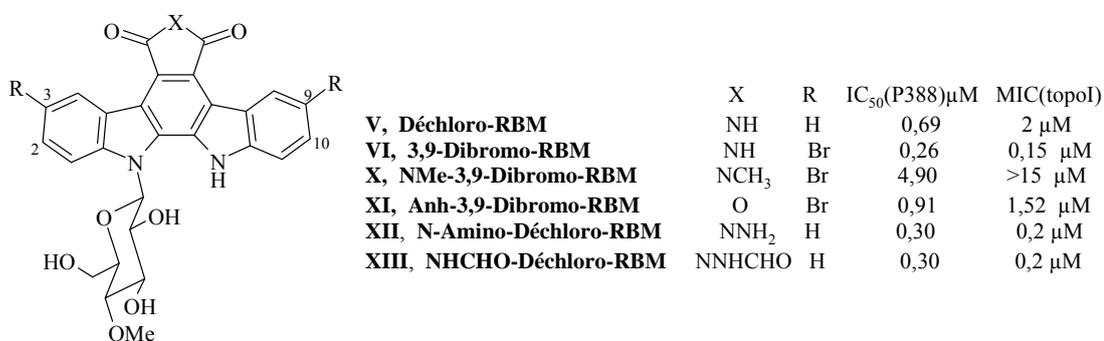


Figure 29 : Modification de la partie maléimide

Un autre paramètre à avoir été étudié est la réduction de l'imide en amide, motif présent sur la staurosporine.²¹ Cette transformation entraîne une légère amélioration de l'inhibition des kinases (PKC). En série déchloro-RBM, elle conduit à une forte augmentation de l'inhibition de la topoisomérase I non corrélée à la cytotoxicité, dont la perte totale est observée.

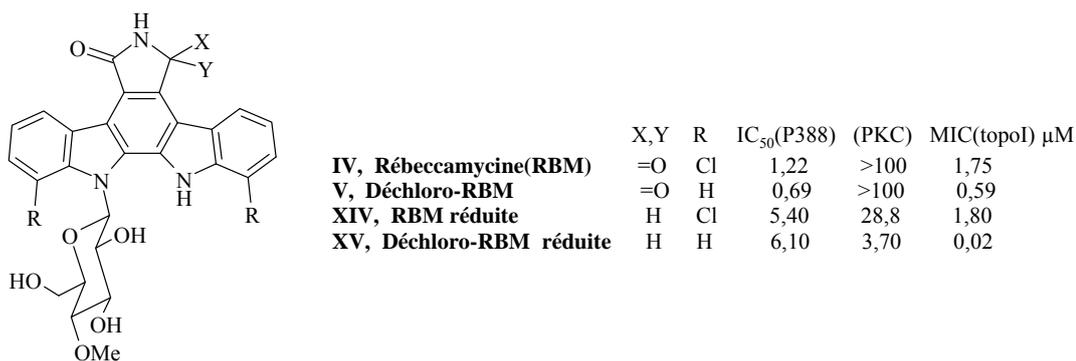


Figure 30 : Réduction de la fonction imide en amide

Ainsi, cinq domaines fonctionnels peuvent être dégagés des différentes RSA établies pour les analogues de la rébeccamycine et sont récapitulées sur la figure ci-après.

⁶⁹ Zembower, D. E.; Zhang, H.; Lineswala, J. P.; Kuffel, M. J.; Aytes, S. A.; Ames, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 145-150.

⁷⁰ Pereira, E. R.; Belin, L.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Rapp, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Fabbro, D.; Meyer, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471-4477.

⁷¹ Kaneko, T.; Wong, H.; Utzig, J.; Schurig, J.; Doyle, T. W. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 125.

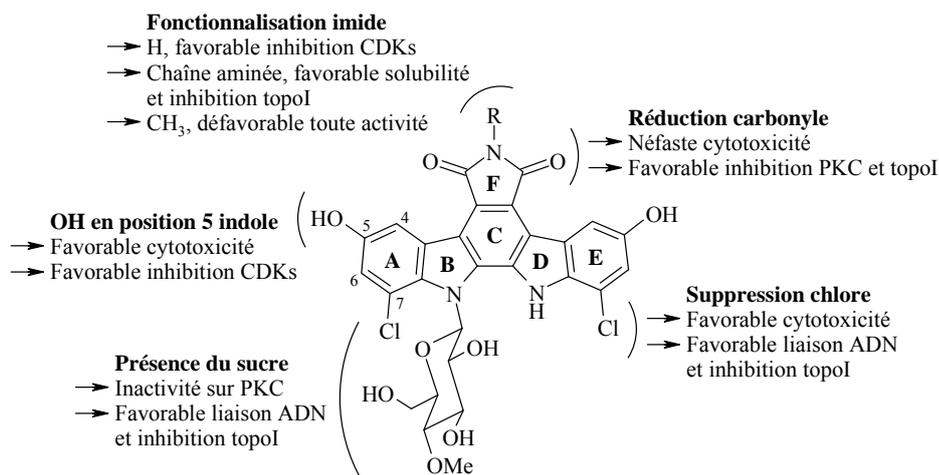


Figure 31 : Domaines fonctionnels des analogues de la rébeccamycine

D'après cette figure, nous voyons que les paramètres favorables à la cytotoxicité des molécules (CO imidique, OH en position 5 de l'indole), à l'inhibition des CDKs (imide NH, OH en position 5) ou à celle de la topoisomérase I (chaîne aminée sur l'imide, réduction CO imidique, présence du sucre) ne concordent pas les uns avec les autres. Néanmoins, nous avons vu avec le composé **IX** (Figure 28, p 40) que deux de ces propriétés (inhibition des CDKs et cytotoxicité) pouvaient être obtenues simultanément en présence d'une fonction imide libre, de groupements hydroxyles en position 5 de l'indole et du sucre. Nous pouvons alors nous demander si cela sera toujours le cas en l'absence du sucre.

Le rôle du sucre a justement été exploré : des molécules aglycones ont été synthétisées et les RSA de ces composés ont été analysées.

3. Composés aglycones

Comme nous l'avons vu précédemment (Figure 27, p 39), il existe un composé naturel aglycone de la staurosporine, le composé K-252c. Ce composé est un faible inhibiteur de PKC mais un bon inhibiteur de CDK4 (IC₅₀ = 830 nM). Afin d'améliorer ces activités, des analogues ont été synthétisés.

Dans un premier temps, l'activité de K252c a été comparée à celle de l'arcyriaflavine A (composé **XVII**, Figure 32), ainsi que celle de l'intermédiaire hydroxylé **XVI**.^{63,72} L'arcyriaflavine est un meilleur inhibiteur de CDKs que le K252c mais ne présente par contre aucune inhibition de PKC. La présence de la fonction hydroxyle est quant à elle défavorable, en effet, le composé **XVI** perd toute activité que ce soit sur PKC ou CDKs.

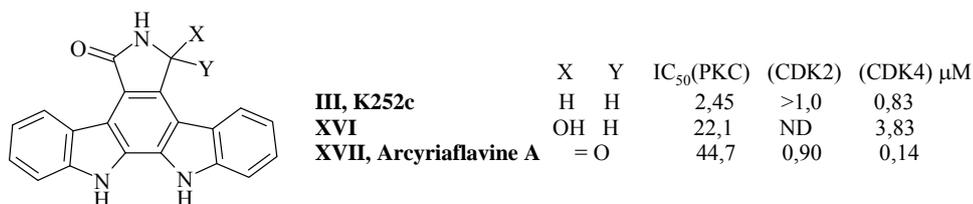


Figure 32 : Analogues de K252c

⁷² Fabre, S.; Prudhomme, M.; Rapp, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 193-196.

Ces produits peuvent être comparés aux composés ouverts correspondants (**XVIII** – **XX**, **Figure 33**), ainsi qu'aux composés ouverts saturés (**XXI**).^{63,73}

L'ouverture du cycle de l'arcyriaflavine A entraîne une perte d'activité sur les CDKs mais restaure l'inhibition de PKC (composé **XX**) montrant ainsi que les RSA entre PKC et CDKs sont bien différenciées. A l'inverse, la réduction de la double liaison (**XXI**), entraîne une perte totale de l'activité sur PKC, preuve qu'une certaine rigidité doit être conservée.

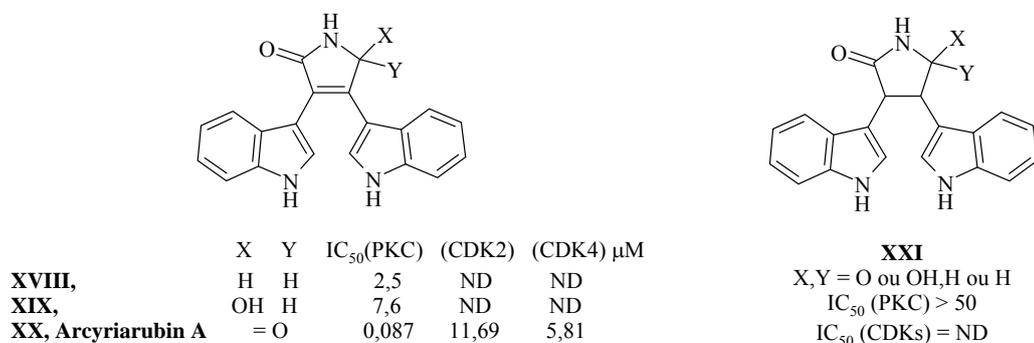
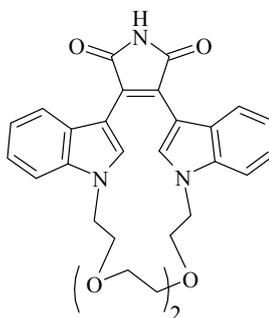


Figure 33 : Analogues ouverts de K252c

Une restriction conformationnelle a ensuite été réalisée sur l'arcyriarubine A en introduisant un macrocycle polyoxygéné sur les azotes indoliques (**Figure 35**).⁷⁴ Cela entraîne une perte d'inhibition de PKC mais améliore celle des CDKs. L'inhibition de CDK2 est alors du même ordre de grandeur que pour l'arcyriaflavine A (900 nM).



XXII
IC₅₀(PKC) = 1,2 μM
IC₅₀(CDK1) = 1,251 μM
IC₅₀(CDK2) = 0,992 μM

Figure 34 : Inhibition des kinases par le macrocycle

En revenant un peu en arrière, de nombreux travaux ont été réalisés sur les composés cyclisés, plusieurs sites de substitution étant disponibles.

Divers substituants ont donc été introduits sur les différents sommets de l'indole ainsi que sur les azotes indoliques de l'arcyriaflavine A (composé **XVII**, **Figure 35**, p 44).^{73,75}

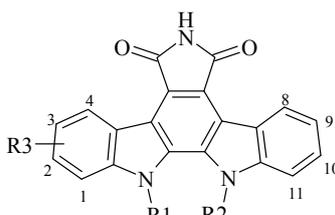
⁷³ Sanchez-Martinez, C.; Shih, C.; Zhu, G.; Li, T.; Brooks, H. B.; Patel, B. K. R.; Schultz, R. M.; DeHahn, T. B.; Spencer, C. D.; Watkins, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3841-3846.

⁷⁴ Kuo, G. H.; Prouty, C.; DeAngelis, A.; Shen, L.; O'Neill, D. J.; Shah, C.; Connolly, P. J.; Murray, W. V.; Conway, B. R.; Cheung, P.; Westover, L.; Xu, J. Z.; Look, R. A.; Demarest, K. T.; Emanuel, S.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Beavers, M. P.; Chen, X. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4021-4031.

⁷⁵ Zhu, G.; Conner, S. E.; Zhou, X.; Shih, C.; Li, T.; Anderson, B. D.; Brooks, H. B.; Campbell, R. M.; Considine, E.; Dempsey, J. A.; Faul, M. M.; Ogg, C.; Patel, B.; Schultz, R. M.; Spencer, C. D.; Teicher, B.; Watkins, S. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2027-2030.

La substitution de l'un des deux azotes indoliques par des chaînes hydrophiles (chaînes hydroxylées et aminées) permet d'améliorer l'inhibition des CDKs, qui est alors submicromolaire (composés **XXIII** – **XXIV**, **Figure 35**). Le second azote peut également être substitué (**XXVI**) sans modifier cette inhibition (50-250 nM). Par contre, la présence de chaînes hydroxylées entraîne une diminution de la cytotoxicité (**XXIII**, **XXVI**) tandis que celle de groupements méthyles l'améliore (**XXV**).

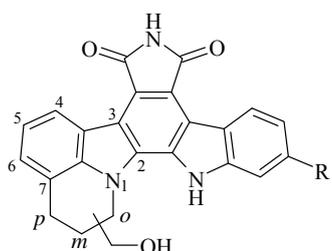
L'introduction d'un atome de brome favorise l'inhibition des CDKs lorsqu'elle a lieu sur les sommets 2 et 4 de l'indole (**XXVII** - **XXVIII**), la position 2 étant la plus favorable. Toutefois, les effets sur la cytotoxicité sont inversés, la position 2 est néfaste à l'activité (**XXVIII** - **XXIX**). Cette dernière peut alors être améliorée en remplaçant l'atome de brome par un atome de fluor.



| | R1 | R2 | R3 | IC ₅₀ (CDK1) | (CDK2) | (CDK4) | (HCT-116) μM |
|---------------|--|--------------------------------------|------|-------------------------|--------|--------|--------------|
| XXVII | H | H | H | 1,13 | 0,90 | 0,14 | 0,85 |
| XXIII | H | (CH ₂) ₃ OH | H | 1,87 | 0,18 | 0,07 | 1,89 |
| XXIV | H | (CH ₂) ₃ NHMe | H | ND | 0,16 | 0,05 | 0,52 |
| XXV | H | Me | H | 0,51 | >1 | 0,08 | 0,51 |
| XXVI | CH ₂ CHOHCH ₂ CH ₂ OH | Me | H | ND | < 0,06 | 0,26 | 0,82 |
| XXVII | H | H | 4-Br | 0,30 | 0,22 | 0,08 | 0,26 |
| XXVIII | H | H | 2-Br | 2,1 | 0,52 | 0,076 | 2,23 |
| XXIX | H | Me | 2-Br | ND | ND | 0,074 | 2,36 |
| XXX | H | Me | 2-F | ND | 0,144 | 0,042 | 0,76 |

Figure 35 : Substitution de l'arcyriaflavine A

La substitution d'un azote indolique pour former un cycle en position 7 a été ensuite été réalisée.⁷⁶ Les composés synthétisés (**XXXI** – **XXXVII**, **Figure 36**) présentent tous une bonne inhibition des CDKs, notamment de CDK4, ainsi qu'une bonne cytotoxicité sur HCT-116. Les meilleures inhibitions de CDKs sont obtenues lorsque la chaîne hydroxylée est en position *ortho* et que le groupement R est un atome de fluor (**XXXIV**). Par ailleurs, une bonne sélectivité sur CDK4 par rapport à CDK2 peut être obtenue lorsque le CH₂OH est en *méta*, avec un brome (**XXXVI**) ou un groupement méthoxy (**XXXVII**). Cependant la présence du méthoxy entraîne une perte de la cytotoxicité.



| | R | IC ₅₀ (CDK2) | (CDK4) | (HCT-116) nM |
|--|-----|-------------------------|--------|--------------|
| XXXI , <i>o</i> -CH ₂ OH | H | 219 | 18 | 920 |
| XXXII , <i>m</i> -CH ₂ OH | H | 217 | 71 | 910 |
| XXXIII , <i>p</i> -CH ₂ OH | H | ND | 31 | 370 |
| XXXIV , <i>o</i> -CH ₂ OH | F | 79 | 2 | 820 |
| XXXV , <i>m</i> -CH ₂ OH | F | 141 | 22 | 360 |
| XXXVI , <i>m</i> -CH ₂ OH | Br | >2000 | 10 | 500 |
| XXXVII , <i>m</i> -CH ₂ OH | OMe | 284 | 15 | 1830 |

Figure 36 : Activités des composés possédant un cycle 1-7 sur l'indole

⁷⁶ Zhu, G.; Conner, S. E.; Zhou, X.; Chan, H.-K.; Shih, C.; Engler, T. A.; Al-awar, R. S.; Brooks, H. B.; Watkins, S. A.; Spencer, C. D.; Schultz, R. M.; Dempsey, J. A.; Considine, E. L.; Patel, B. R.; Ogg, C. A.; Vasudevan, V.; Lytle, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3057-3061.

Après avoir exploré les diverses pharmacomodulations de l'arcyriaflavine A, les molécules aglycones ont été modifiées pour donner des nouveaux analogues possédant divers noyaux hétérocycliques à la place de l'un des indoles.

4. Changement de noyau hétérocyclique

4.1. Remplacement d'un indole par un benzothiophène ou un azaindole

Afin de synthétiser des inhibiteurs plus sélectifs des kinases, et notamment de CDK4, interagissant avec le site de liaison ATP de l'enzyme, la synthèse d'analogues de l'arcyriaflavine A possédant divers noyaux hétérocycliques aromatiques a été réalisée.⁶³ Dans un premier temps, l'atome d'azote de l'un des indoles a simplement été remplacé par un atome de soufre (**XXXVIII**, Figure 37). Puis pour obtenir un site supplémentaire de liaison sans modifier l'encombrement des molécules, un 7-azaindole a été introduit à la place d'un indole (**IXL**). Dans les deux cas, la modification entraîne une diminution de l'inhibition de CDK4.

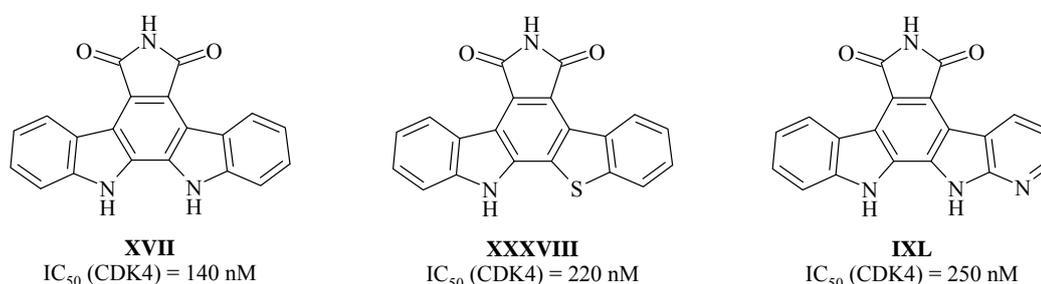


Figure 37 : Remplacement d'un indole par un thiophène ou un 7-azaindole

Une série de mono et di 7-azaindolocarbazoles substitués sur le maléimide par un groupement méthyle a également été synthétisée au laboratoire.⁷⁷

Les composés de cette série sont très peu cytotoxiques et bien que l'introduction de groupements hydroxyles en position 9 et 10 améliore légèrement la cytotoxicité, cette dernière reste de l'ordre du micromolaire (Figure 38). Malheureusement, aucune donnée d'inhibition des kinases n'est disponible sur cette série.

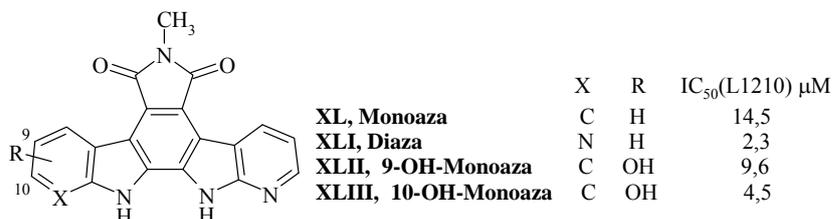


Figure 38 : Azaindolocarbazoles et leur cytotoxicité

L'un des noyaux indoliques a ensuite été remplacé par une quinoline ou un naphthalène. Ces noyaux présentent l'avantage de modifier les possibilités de liaison au niveau du site actif des kinases tout en conservant l'encombrement de la molécule.

⁷⁷ Routier, S.; Ayerbe, N.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G.; Bailly, C.; Pierre, A.; Pfeiffer, B.; Caignard, D.-H.; Renard, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6621-6630.

4.2. Remplacement d'un indole par une quinoline ou un naphthalène

De tous les noyaux hétérocycliques testés par Sanchez-Martinez et son équipe⁶³, le naphthalène est celui qui présente les meilleures inhibitions de CDK4. Cependant, l'orientation de ce noyau est un paramètre important : les trois composés synthétisés présentent des inhibition très différentes (**Figure 39**). Cette constatation s'applique également à la quinoline.⁷⁸ Dans les deux cas, la meilleure inhibition de CDK4 est obtenue avec un angle montant (**XLIV – XLVI**). Par ailleurs, l'introduction d'azotes sur le naphthalène est défavorable à l'inhibition de CDK4 (naphthalènes vs quinolines), quelles que soit sa position ou l'orientation du noyau. Il est à noter que l'introduction d'une chaîne aminée sur l'azote indolique améliore fortement l'inhibition (**LI vs LII**).

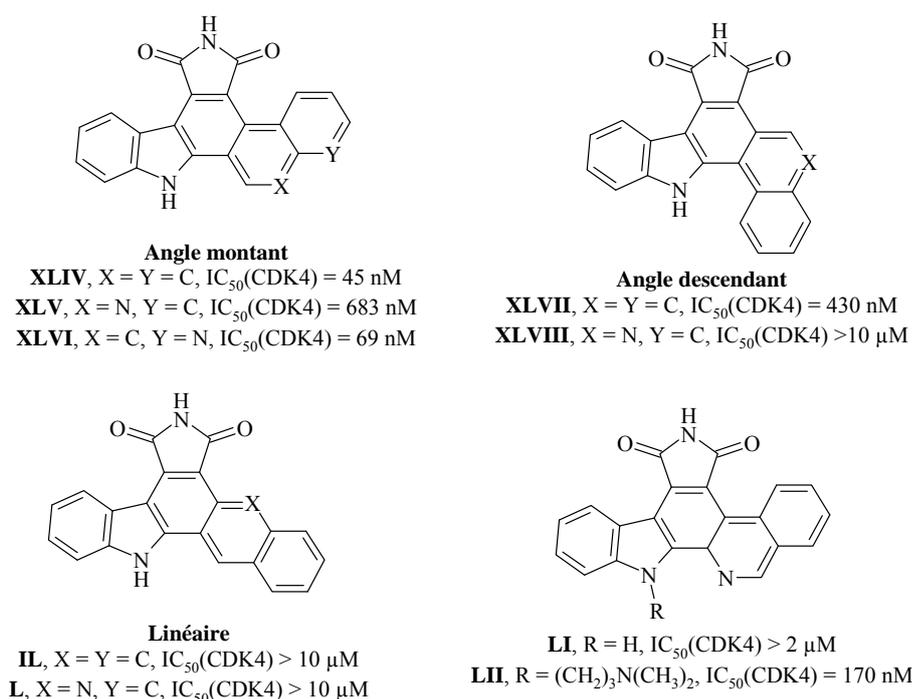


Figure 39 : Dérivés naphthaléniques de l'arcyriaflavine A

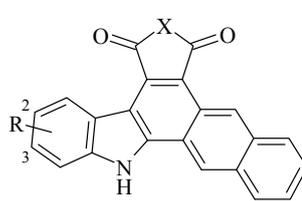
L'étude de la substitution de l'imide et de l'indole sur les composés naphthaléniques linéaires a été réalisée dans notre laboratoire.⁷⁹ L'introduction de chaînes aminoalkyles sur l'imide conduit à l'amélioration de la cytotoxicité. De toutes les chaînes introduites, la chaîne diméthylaminoéthyle est celle qui donne le meilleur résultat sur les lignées L1210 (composés **LVI - LVIII**, **Figure 40**, p 47).

L'introduction de groupements hydroxyles en position 2 ou 3 de l'indole (**LIV** et **LV**) diminue la cytotoxicité par rapport au composé non substitué **LIII** mais augmente l'interaction avec l'ADN. Par contre, en présence des chaînes aminoalkyles, l'introduction de groupements hydroxyles (**LVII** et **LVIII**) améliore la cytotoxicité. La position 3 s'avère être en général la plus favorable à cette dernière ainsi qu'à l'interaction avec l'ADN. Cependant l'hypothèse de corrélation directe entre ces deux paramètres reste à confirmer.

⁷⁸ Zhu, G.; Conner, S.; Zhou, X.; Shih, C.; Brooks, H. B.; Considine, E.; Dempsey, J. A.; Ogg, C.; Patel, B.; Schultz, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1231-1235.

⁷⁹ Routier, S.; Peixoto, P.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G.; Dias, N.; Bailly, C.; Pierre, A.; Leonce, S.; Caignard, D.-H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1401-1413.

L'inhibition des CDKs et des topoisomérases par les différents composés naphthaléniques synthétisés a également été mesurée : ils ne présentent aucune inhibition de CDK5 ($IC_{50} > 10 \mu M$) ni des topoisomérases I et II. La cytotoxicité des composés peut donc être corrélée à la liaison à l'ADN. Mais cette propriété seule ne suffit pas à expliquer les excellentes cytotoxicités observées pour cette famille de composés.



| | X | R | $IC_{50}(L1210) \mu M$ |
|--|---|------|------------------------|
| LIII, Me-Naphtocarbazole | NCH ₃ | H | 2,9 |
| LIV 3-OH-Me-Naphtocarbazole | NCH ₃ | 3-OH | 3,9 |
| LV 2-OH-Me-Naphtocarbazole | NCH ₃ | 2-OH | 5,2 |
| LVI Diméthylaminoéthyle | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 0,21 |
| LVII, 3-OH-diméthylaminoéthyle | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | 3-OH | 0,036 |
| LVIII, 2-OH-diméthylaminoéthyle | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | 2-OH | 0,011 |
| LIX, 3-OH-diméthylaminopropyle | N(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ | 3-OH | 0,13 |
| LX, 2-OH-diméthylaminopropyle | N(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ | 2-OH | 0,34 |

Figure 40 : Substitution des naphtocarbazoles

Le remplacement du naphthalène par des noyaux aromatiques plus petits (phényle, imidazole, pyridine ou thiophène) a ensuite été étudié par Sanchez-Martinez.⁶³ Mais cet échange entraîne une perte de l'inhibition de CDK4 ($IC_{50} = 150-260 \text{ nM}$). Cependant, le composé phényle conserve une inhibition correcte (260 nM).

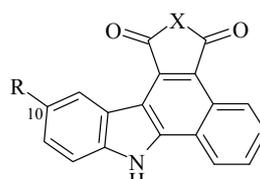
4.3. Remplacement par un noyau phényle

Plusieurs pharmacomodulations ont été réalisées sur les phénylcarbazoles au sein du laboratoire. Elles portent sur la substitution de l'azote du maléimide et sur l'introduction de groupements hydroxyles. Leur cytotoxicité sur les cellules leucémiques humaines CEM ainsi que leur inhibition des CDKs ont été mesurées.⁸⁰

Les composés les plus cytotoxiques sont substitués sur l'imide par la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle, le meilleur (**LXV**, Figure 41) étant obtenu avec un groupement hydroxyle en position 10 de l'indole. La présence du groupement hydroxyle améliore la cytotoxicité ainsi que la liaison avec l'ADN pour tous les composés.

Par ailleurs, de tous les composés synthétisés, seul **LXII** inhibe les CDKs. Comme pour la cytotoxicité, l'inhibition des CDKs est fortement améliorée par la présence du groupement hydroxyle en position 10 (**LXII** comparé à **LXI**).

Concernant les topoisomérases, les essais réalisés ont montré que bien que ces composés puissent se lier avec l'ADN, la topoisomérase I n'en est pas la cible. De même aucun effet sur la topoisomérase II n'a été détecté.



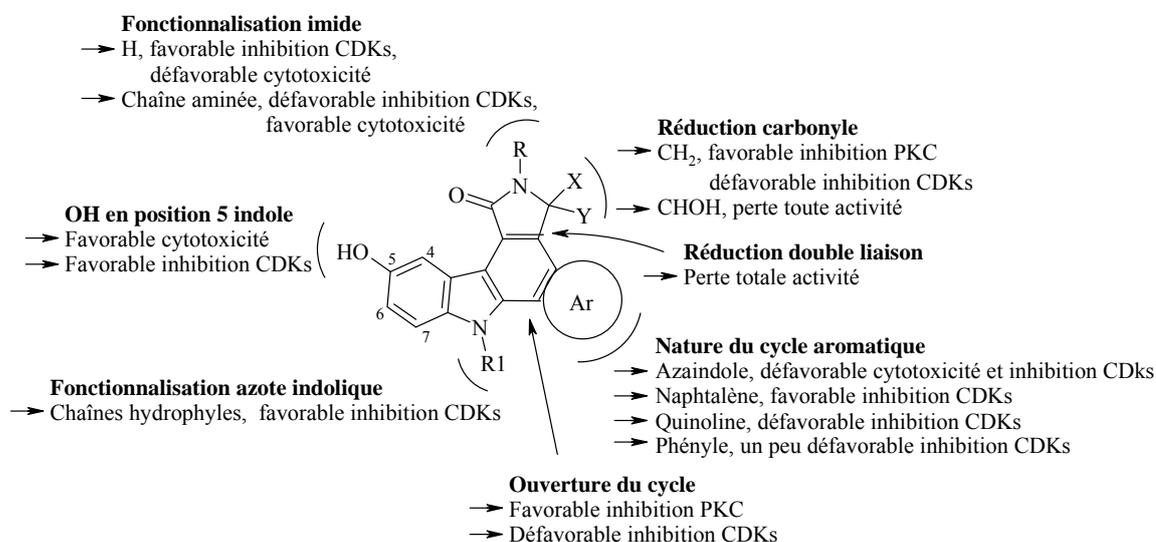
| | X | R | $IC_{50}(CEM)$ | (CDK1) μM | (CDK5) μM |
|--|---|----|----------------|----------------|----------------|
| LXI, Phénylcarbazole | NH | H | >100 | 80 | 8,5 |
| LXII, 10-OH-Phénylcarbazole | NH | OH | >25 | 0,58 | 0,25 |
| LXIII, Me-Phénylcarbazole | NCH ₃ | H | >100 | >10 | >10 |
| LXIV, 10-OH-Me-phénylcarbazole | NCH ₃ | OH | 1,64 | >10 | >10 |
| LXV, Diméthylaminoéthyle | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 0,11 | >10 | >10 |
| LXVI, 10-OH-Diméthylaminoéthyle | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | OH | 0,0122 | >10 | >10 |
| LXVII, Anhydride | O | H | >25 | >10 | >10 |
| LXVIII, 10-Anhydride | O | OH | 14,67 | >10 | >10 |

Figure 41 : Substitution des phénylcarbazoles

⁸⁰ Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Dias, N.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Lozach, O.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 789-799.

F. Conclusions-Projet

De nombreuses pharmacomodulations ont été réalisées sur les différents sites fonctionnels des composés aglycones, permettant ainsi d'établir de nouvelles RSA.

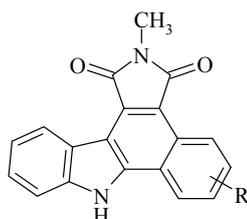


Les meilleurs inhibiteurs de kinases possèdent un maléimide non substitué, indispensable à l'interaction avec le site de liaison de l'ATP par formation de liaisons hydrogènes, tandis que les composés les plus cytotoxiques sont substitués sur l'azote indolique par une chaîne *N*-diméthylaminoéthyle dont la protonation sur l'azote terminal à pH physiologique facilite l'interaction avec l'ADN.

En général, une inversion des RSA entre la cytotoxicité et l'inhibition des CDKs est observée. La seule pharmacomodulation permettant de concilier ces deux propriétés est la substitution de l'indole en position 5 par un groupement hydroxyle.

Par ailleurs, les deux sont compatibles avec le remplacement d'un des noyaux indoliques par d'autres groupements aromatiques, notamment un simple phényle, la structure bisindolique n'apparaît donc pas comme optimale.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et d'inhibiteurs de kinases toujours plus sélectifs et au vu des premiers résultats obtenus au laboratoire en série phénylcarbazole, nous nous sommes orientés dans la première partie de nos travaux (chapitre 2) vers la synthèse de phénylcarbazoles diversement substitués sur le noyau phényle, introduisant ainsi de nouvelles possibilités de liaison avec le site actif de l'enzyme.

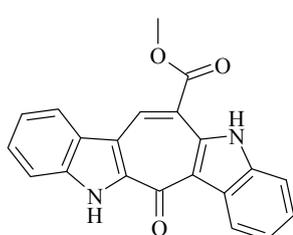


Phénylcarbazoles substitués

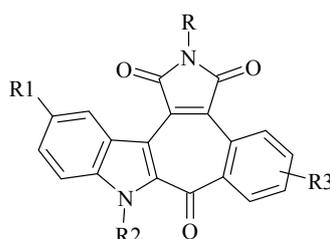
Dans un second temps, afin de modifier les propriétés de liaison des phénylcarbazoles à l'ADN, propriétés notamment dues à la planéité de la structure indolocarbazolique, cette

dernière a été modifiée par l'introduction d'un carbonyle entre le phényle et l'indole, générant ainsi une tropone centrale, motif à 7 chaînons inspiré d'un alcaloïde marin, la caulersine. La synthèse de cette nouvelle famille de composés ainsi que ses diverses substitutions feront l'objet du chapitre 3.

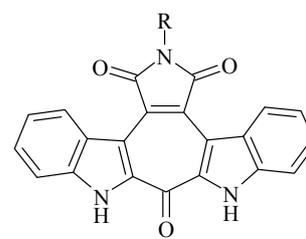
Puis dans le quatrième chapitre, pour nous rapprocher de la structure de la caulersine, le noyau phényle sera remplacé par un second indole. Mais compte tenu des résultats obtenus précédemment au laboratoire pour la synthèse de la caulersine, le second indole sera introduit en position tête-tête.



Caulersine



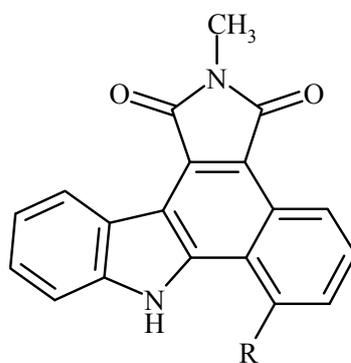
Oxophénylarcyriaflavines



Composé bis-indolique tête-tête

Et enfin, les résultats des tests pharmacologiques des différentes molécules synthétisées et les RSA (toxicité et inhibitions des CDKs) de cette nouvelle famille de composés seront présentés dans le cinquième et dernier chapitre.

Chapitre 2 : Synthèse des phénylcarbazoles substitués



A. Les différentes méthodes de synthèse des indolcarbazoles⁸¹

En raison de leurs propriétés biologiques marquées, de nombreuses voies de synthèse des indolcarbazoles ont émergé au cours des vingt dernières années (Figure 42). Une grande partie des voies existantes ont été répertoriées par Merlic et son équipe.⁸²

Schématiquement, l'étape clé de ces synthèses peut être :

- l'obtention des noyaux indoliques par formation des liaisons **b** et **b'** (voies B et C).
- l'obtention du cycle C central (cas de la majorité des synthèses) par formation des liaisons **a**, **c** ou **c'**. La formation du cycle C peut alors être obtenue par cyclisation oxydante (voies A, D et H) ou par d'autres méthodes (voies E, F et G).

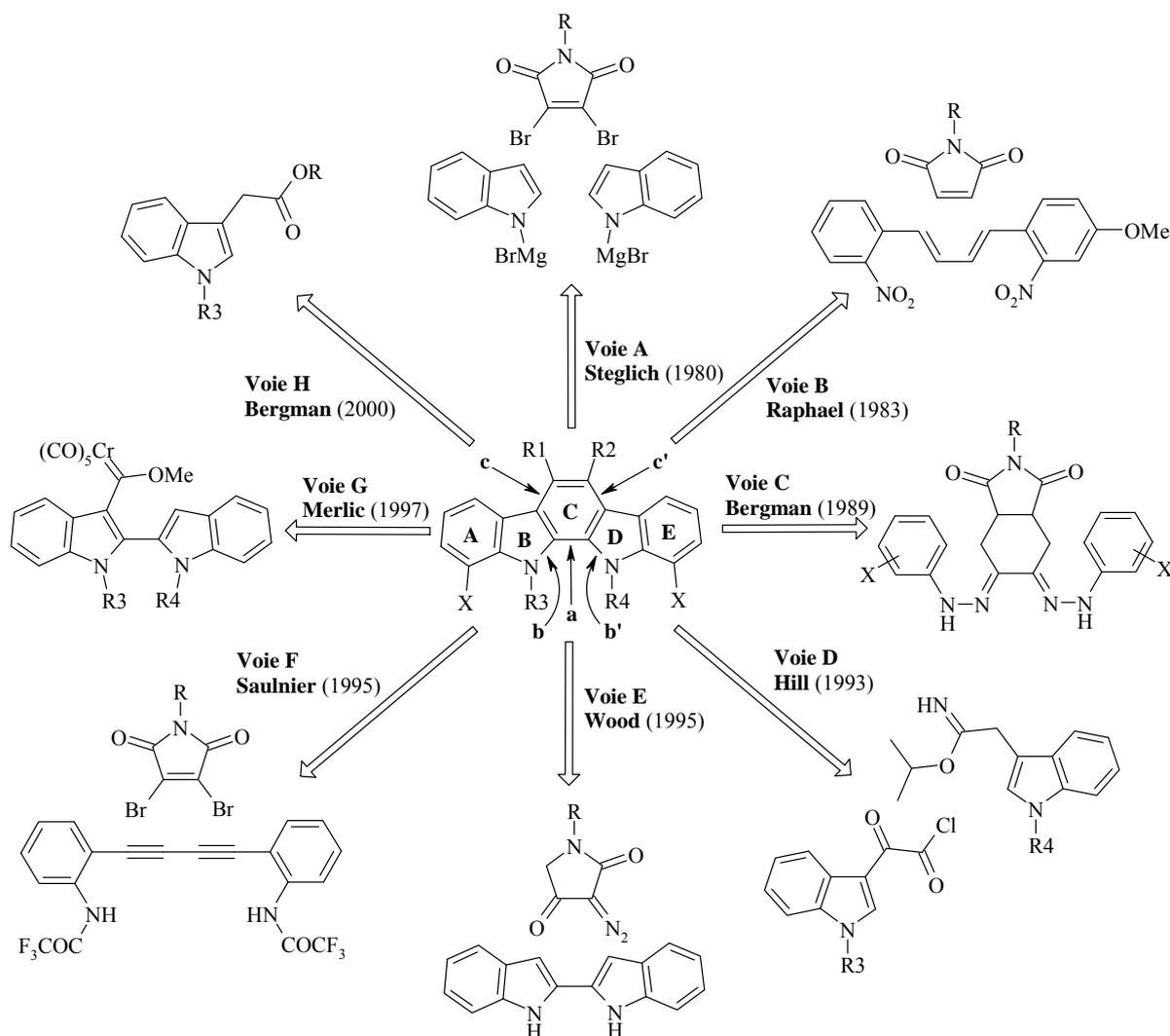


Figure 42 : Les différentes voies de synthèse des indolcarbazoles

⁸¹ Knolker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4428.

⁸² Merlic, C. A.; You, Y.; McInnes, D. M.; Zechman, A. L.; Miller, M. M.; Deng, Q. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5199-5212.

1. Formation des indoles comme étape clé

En 1983, **Raphael** publie une voie de synthèse reposant sur la formation des indoles par insertion de nitrène (voie B).⁸³ Le (*E,E*)-bis-*o*-nitrophényldiène, formé par réaction de Wittig, est couplé avec le maléimide par réaction de Diels-Alder. Après aromatisation au DDQ, les noyaux indoliques sont obtenus avec PPh₃ au reflux de la collidine. Les indolocarbazoles sont alors synthétisés avec des rendements globaux moyens (27-55%). Une variante de cette synthèse est proposée en 2000 par le groupe de Tomé.⁸⁴ La réaction de Diels-Alder entre un 1-(2-nitrophényl)-3-trialkylsiloxy-1,3-butadiène et le maléimide conduit à la synthèse d'une cyclohexanone centrale. Cette fonction cétone permet alors l'introduction d'une hydrazine puis la formation, par indolisation de Fischer, d'un premier indole diversement substitué. Le second indole est ensuite obtenu par insertion de nitrène après aromatisation. Cette méthode a pour principal avantage l'obtention de produits asymétriques. Cependant, les rendements globaux de la synthèse sont faibles (environ 13%).

En 1989, **Bergman** utilise une double indolisation de Fischer du bis(phénylhydrazone) en présence de PPSE pour former simultanément les deux indoles (voie C).⁸⁵ Bien que cette méthode puisse être appliquée à la synthèse d'indolocarbazoles symétriques et dissymétriques, les composés dissymétriques sont obtenus avec de faibles rendements, la monophénylhydrazone intermédiaire n'étant isolée qu'avec 11% de rendement. La synthèse est alors difficilement généralisable.

2. Formation du cycle central comme étape clé

2.1. Par cyclisation oxydante

La toute première voie de synthèse des indolocarbazoles est présentée par **Steglich** en 1980 (voie A).⁸⁶ Elle fait appel à la condensation du réactif de Grignard de l'indole sur le *N*-méthyl-3,4-dibromomaléimide pour conduire à des bisindolylmaléimides symétriques et dissymétriques avec de bons rendements (70-89%),⁸⁷ de nombreux substituants pouvant d'ailleurs être introduits sur les deux indoles. Bien que l'introduction de ces substituants se fasse en tout début de synthèse, cet inconvénient est pallié par le grand nombre d'indoles diversement substitués commercialisés.

En 1995, l'équipe de Faul reprend le même schéma synthétique mais remplace le dibromomaléimide par le dichloromaléimide.⁸⁸ Ce dernier possède une réactivité similaire à celle de son analogue dibromé mais présente l'avantage d'être synthétisé de façon plus rapide et moins coûteuse.

Lors de la réaction du Grignard de l'indole sur le dibromomaléimide, deux équivalents d'indole sont nécessaires. En 1996, Ohkubo et son équipe réussissent à rendre la quantité d'indole stoechiométrique en utilisant pour ce couplage non plus EtMgBr mais une base lithiée, LiHMDS s'étant avéré être la plus efficace.⁸⁹

L'étape finale de cyclisation générant le cycle C peut ensuite être réalisée avec DDQ,⁹⁰ Pd(OAc)₂⁹¹ ou PdCl₂.⁸⁹

⁸³ Hughes, I.; Raphael, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1441-1444.

⁸⁴ Adeva, M.; Buono, F.; Caballero, E.; Medarde, M.; Tomé, F. *Synlett* **2000**, *6*, 832-834.

⁸⁵ Bergman, J.; Pelcman, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 824-828.

⁸⁶ Steglich, W.; Steffan, B.; Kopanski, L.; Eckhardt, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 459-460.

⁸⁷ Brenner, M.; Rexhausen, H.; Steffan, B.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2887-2892.

⁸⁸ Faul, M. M.; Sullivan, K. A.; Winneroski, L. L. *Synthesis* **1995**, 1511-1516.

⁸⁹ Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Jona, H.; Honma, T.; Morishima, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8099-8112.

⁹⁰ Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1177-1185.

⁹¹ Harris, W.; Hill, C. H.; Keech, E.; Malsher, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8361-8364.

Une autre voie d'obtention de bisindolylmaléimides symétriques et dissymétriques est proposée par **Hill** en 1993 (voie D) : il fait réagir un chlorure d'indolyl-3-glyoxalyle avec un indolyl-3-acétamidate en présence de Et_3N .⁹² La déshydratation et l'hydrolyse de l'hydroxypyrroline intermédiaire sont obtenues avec l'APTS. Lorsque la molécule possède des groupements sensibles en milieu acide, cette étape est réalisée avec l'anhydride trifluoroacétique en lieu et place de l'APTS. Mais cette méthode est un peu moins efficace que celle de Steglich, en effet, elle conduit aux bisindolylmaléimides avec des rendements plus faibles (48-75%).

En 1998, Faul modifie légèrement la voie de synthèse en remplaçant le chlorure d'indolyl-3-glyoxalyle par l'indolyl-3-glyoxylate de méthyle.⁹³ Cette modification permet d'améliorer fortement les rendements en bisindolylmaléimides (84-100%).

Bergman propose une variante de la voie d'Hill en 2000 (voie H) : deux acides indol-3-yl-acétiques, ou les deux esters méthyliques correspondants, sont couplés en présence de I_2 par les carbones en α du carbonyle.⁹⁴ Le diacide ainsi obtenu est cyclisé en succinimide avec Ac_2O tandis que le maléimide peut être formé à partir du diester en présence d'amine. Les composés sont ensuite mis en réaction avec DDQ et TsOH dans le benzène à reflux pour former le cycle central avec de bons rendements. Cependant cette méthode semble difficilement applicable aux composés dissymétriques.

2.2. Autres voies

Wood forme le cycle central C par cycloaromatisation catalysée par le rhodium (voie E) : un diazolactame est couplé avec le 2,2'-bisindole pour former un énoïl intermédiaire qui, après cyclisation puis déshydratation, conduit à la structure indolocarbazolique.⁹⁵ La limitation de cette voie réside dans l'obtention des produits cyclisés avec des rendements moyens (25-62%).

Saulnier obtient la structure indolocarbazolique en une seule étape, en formant quatre liaisons par une réaction de polyannulation d'un bis-acétylénique catalysée par le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (voie F).⁹⁶ Cette voie conduit à des composés symétriques avec des rendements moyens ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, 52%) et paraît difficilement applicable à l'obtention de composés dissymétriques.

De façon moins classique, **Merlic** décide de former le cycle central *via* une annulation de complexes carbènes-chrome (voie G).^{82,97} Les deux indoles peuvent être différenciés grâce aux groupements protecteurs orthogonaux, R3 et R4. Toutefois, cette voie de synthèse originale ne permet pas d'obtenir les composés surmontés du maléimide. Les composés cyclisés possèdent alors un groupement R2 mimant la partie des composés bioactifs pouvant former des liaisons hydrogène (telle que le maléimide).

⁹² Bit, R. A.; Crackett, P. H.; Harris, W.; Hill, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5623-5626.

⁹³ Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6053-6058.

⁹⁴ Bergman, J.; Koch, E.; Pelcman, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2609-2614.

⁹⁵ Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10413-10414.

⁹⁶ Saulnier, M. G.; Frennesson, D. B.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7841-7844.

⁹⁷ Merlic, C. A.; McInnes, D. M.; You, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6787-6790.

Bien que de nombreuses voies d'accès aux indolocarbazoles soient décrites, la plupart des composés sont en fait obtenus selon deux voies principales : la méthode de Hill modifiée par Faul (équipes de Sanchez-Martinez,^{63,73} Zhu,^{75,76,78} Zhang⁹⁸) ou celle de Steglich. Cette dernière est de loin la plus utilisée (équipes de Weinreb,⁹⁰ Davis,⁹⁹ Prudhomme,^{21,72} Salmon,¹⁰⁰ ...). En effet, des composés symétriques et dissymétriques, diversement substitués sur les indoles, peuvent être obtenus rapidement et sur de grosses quantités. Elle permet également d'introduire facilement d'autres noyaux aromatiques en lieu et place du second indole, comme par exemple celle d'un noyau phényle.

De ce fait, au laboratoire nous avons également choisi d'utiliser la méthode de Steglich pour synthétiser les indolocarbazoles.

⁹⁸ Zhang, H.-C.; White, K. B.; Ye, H.; McComsey, D. F.; Derian, C. K.; Addo, M. F.; Andrade-Gordon, P.; Eckardt, A. J.; Conway, B. R.; Westover, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3049-3053.

⁹⁹ Davis, P. D.; Hill, C. H.; Lawton, G.; Nixon, J. S.; Wilkinson, S. E.; Hurst, S. A.; Keech, E.; Turner, S. E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 177-184.

¹⁰⁰ Salmon, L.; Landry, V.; Melnyk, O.; Maes, L.; Sergheraert, C.; Davioud-Charvet, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 707-710.

B. Synthèses réalisées précédemment au laboratoire

Comme nous venons de le mentionner, la stratégie de synthèse des indolocarbazoles appliquée au laboratoire est basée sur la méthode de Steglich, et plus particulièrement sur sa variante lithiée employant le LiHMDS (Ohkubo⁸⁹). Ainsi les indoles maléimides bromés (composés 1-3, Schéma 1) sont préparés puis utilisés lors de la synthèse des 7-azaindolocarbazoles^{77,101}, des naphthocarbazoles^{79,102} et des phénylcarbazoles.⁸⁰ Cette dernière conduit à des phénylcarbazoles substitués en position 5 de l'indole par un groupement hydroxyle (Schéma 1), ainsi que sur l'azote du maléimide par diverses chaînes (Schéma 2, p 56).

Dans un premier temps, le noyau phényle est introduit sur l'indole maléimide bromé diversement substitué (composés 1 à 3) par un couplage de Suzuki avec l'acide 2-bromophénylboronique en présence de Pd(OAc)₂ et K₂CO₃. La fermeture du cycle central des composés 5 et 7 est ensuite obtenue par arylation directe apparentée au couplage de Heck, en présence de Pd(PPh₃)₄ et AcOK, et conduit aux composés 9 et 10 de façon quantitative.

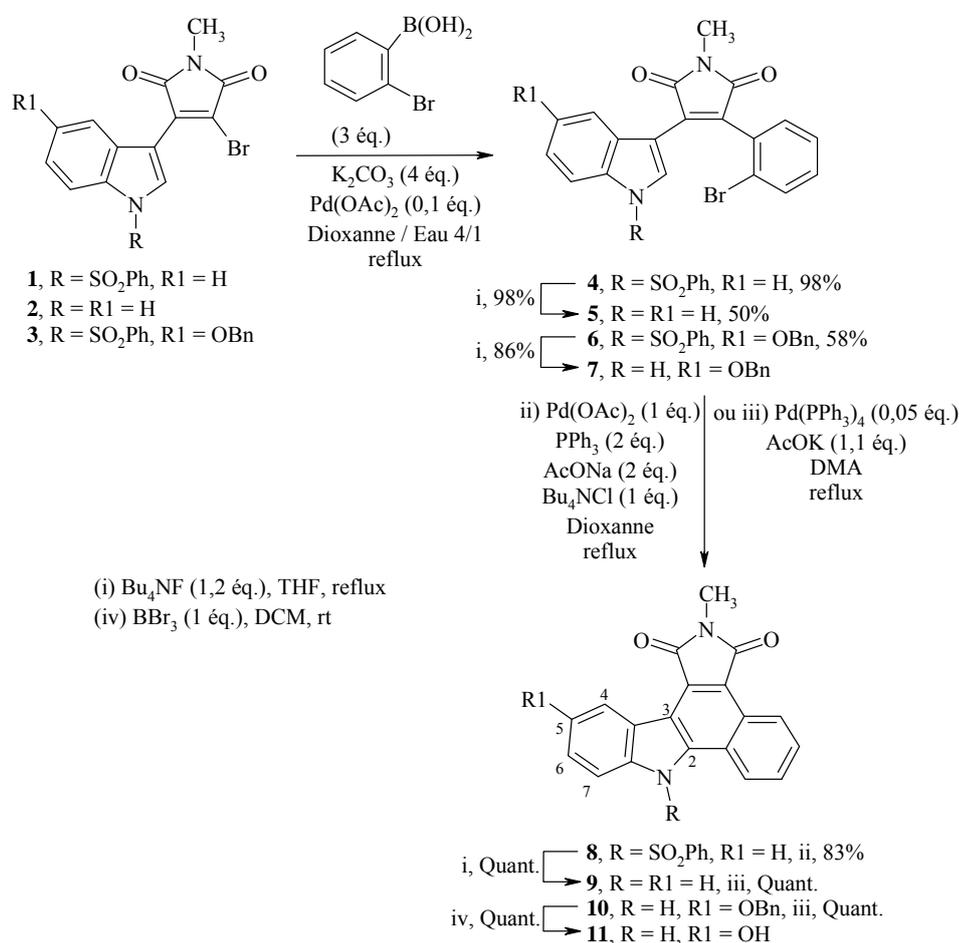


Schéma 1 : Voie de synthèse des phénylcarbazoles

La déprotection de l'azote indolique est réalisée avec Bu₄NF¹⁰³ et celle du groupement benzyloxy avec BBr₃.¹⁰⁴

¹⁰¹ Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y.; Caignard, D. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2561-2564.

¹⁰² Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7025-7028.

¹⁰³ Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596.

L'introduction d'une chaîne sur le maléimide est ensuite réalisée *via* un anhydride (composé **12** et **14**, Schéma 2), la substitution directe du NCH₃ par diverses amines primaires RNH₂ ayant échoué.

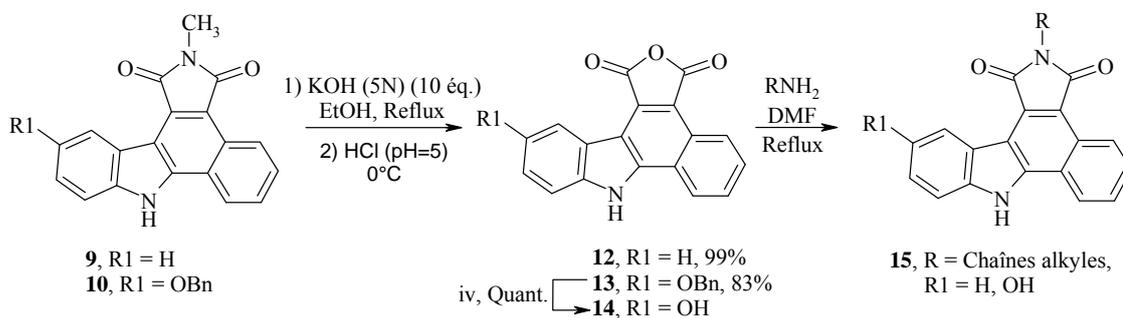


Schéma 2 : Fonctionnalisation de l'imide

Comme nous l'avons vu précédemment (E.4.3, p 47), ces composés ont été testés sur différentes lignées cellulaires cancéreuses ainsi que sur CDK1 et CDK5 permettant d'établir de nouvelles RSA. Les bons résultats obtenus dans cette série nous conforte dans l'idée d'améliorer encore les effets de cette famille de molécules en introduisant de nouveaux substituants non plus sur la partie indolique mais sur le noyau phényle. Ainsi, dans le paragraphe suivant, nous développerons la synthèse de cette nouvelle série de composés.

¹⁰⁴ Paliakov, E.; Strekowski, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4093-4095.

C. Choix de la voie de synthèse : analyses rétrosynthétiques

Pour cette nouvelle série de composés substitués sur le noyau phényle, nous avons choisi d'introduire des composés benzéniques portant une substitution sur le sommet 2 (Schéma 3). En effet, ce paramètre n'a encore jamais été étudié.

Voulant disposer d'un large panel de fonctions, nous avons opté pour des groupements fortement électroattracteurs (COOH, CHO, CN, NO₂), faiblement électroattracteurs (CF₃, F) ainsi que légèrement donneurs (CH₃ dans le cas du xylène). Par ailleurs, la synthèse a également été réalisée en série hétéroaromatique, avec la pyridine, l'introduction d'un nouvel azote sur la molécule permettant d'obtenir un site supplémentaire pouvant accepter une liaison hydrogène avec le site actif de l'enzyme.

1. Première voie de synthèse envisagée

Selon notre voie de synthèse habituelle, les composés cycliques finaux seraient obtenus à partir de composés benzéniques trisubstitués en position 1 par un atome de brome, en position 6 par le groupement R' nécessaire au couplage (SnR''₃ ou B(OH)₂) et par le groupement R souhaité. Cette voie de synthèse présente alors un inconvénient majeur : la synthèse de chacun des composés benzéniques trisubstitués, ceux-ci n'étant pas commerciaux, composés encombrés délicats à synthétiser.

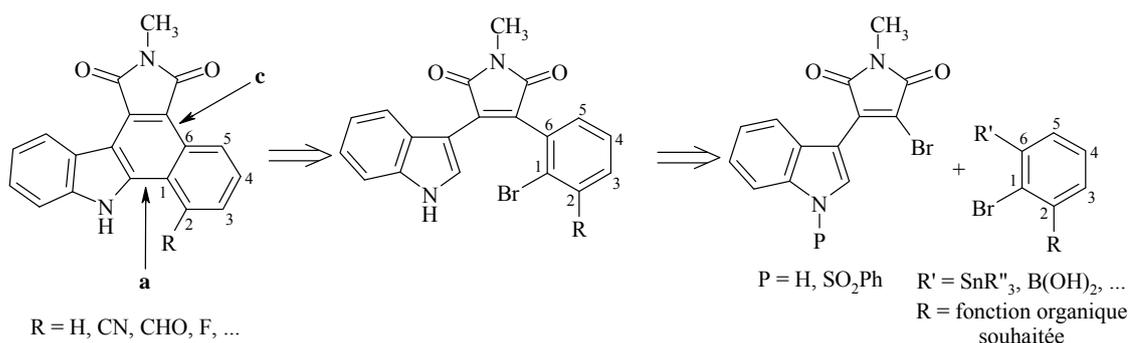


Schéma 3 : Schéma rétrosynthétique envisagé

Par ailleurs, la nature du groupement R et sa position auront une grande influence sur l'arylation directe, celle-ci dépendant des paramètres électroniques de la liaison C-Br. Nous avons alors envisagé une nouvelle voie de synthèse mettant en jeu l'obtention du cycle central non plus par formation de la liaison a mais par formation de la liaison c.

2. Deuxième voie de synthèse envisagée

Dans cette nouvelle voie de synthèse, le cycle central peut être obtenu par arylation en position 6 du noyau benzénique (liaison c). La synthèse met alors en jeu un 2-phénylindole pouvant être issu du couplage palladocatalysé entre un indole et un dérivé benzénique convenablement substitués. A ce stade, deux possibilités s'offrent à nous : la fonction de couplage R' peut être portée par l'indole (voie 1) ou par le noyau benzénique (voie 2).

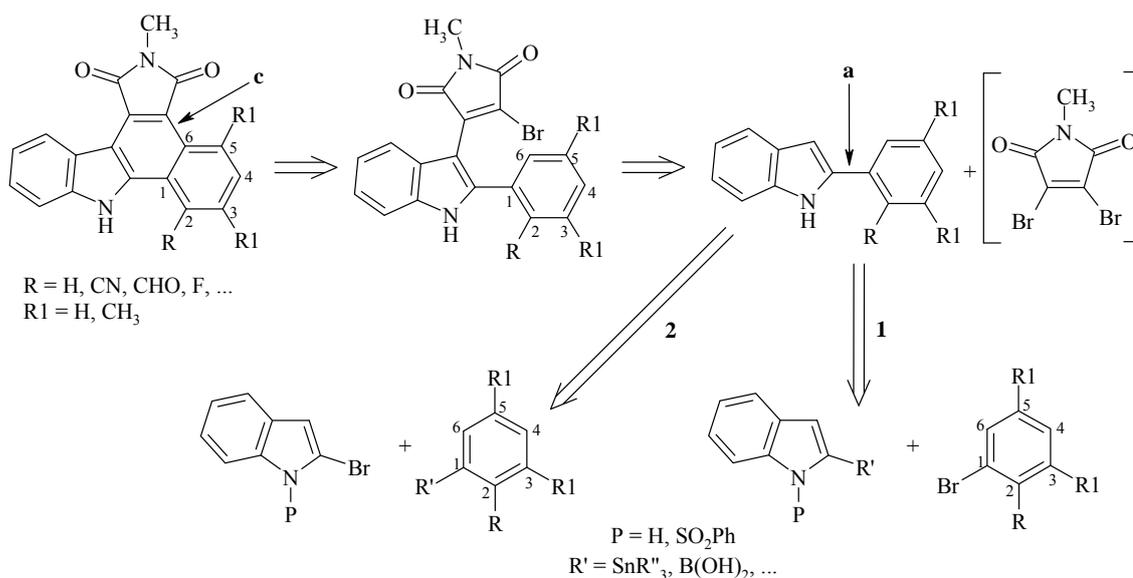


Schéma 4 : Deuxième voie de synthèse envisagée

Nous avons opté pour la voie 1 qui a pour avantage la synthèse d'un dérivé unique portant la fonction R' , un grand nombre de bromobenzènes diversement substitués étant par ailleurs commerciaux. Elle permet donc un important gain de temps par rapport à la voie 2, pour laquelle chacun des dérivés porteurs de R' doit être préparé.

Dans cet objectif, le travail qui m'a été confié consiste en la synthèse des composés possédant un groupement nitrile ou une fonction acide carboxylique ainsi que la synthèse avec la méthoxypyridine, synthèse qui peut être menée selon la même stratégie.

D. Synthèse originale des phénylcarbazoles : fermeture du cycle par formation de la liaison c

1. Préparation de l'indole stannylé 17

La première étape de la synthèse est la préparation de l'indole stannylé **17** à partir de l'indole **16** protégé par un groupement orthodirecteur, le benzènesulfonyle. Le composé **16** est commercial mais peut également être obtenu facilement à partir de l'indole par substitution du chlorure de benzènesulfonyle en présence de soude et d'un sel de tétraalkylammonium comme agent de transfert de phase.¹⁰⁵

Le groupement triméthylstannyl est introduit sur **16** par formation de l'anion en position 2 par le LDA, suivie d'une addition du chlorure de triméthylétain à basse température¹⁰⁶ et conduit au composé **17** avec 83% de rendement.

Lorsque la réaction est menée avec seulement 1,5 éq. d'électrophile, le composé **17** est obtenu avec un rendement assez moyen (54%).

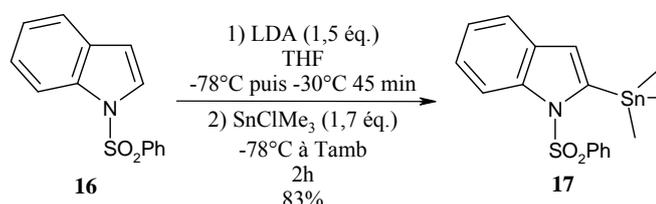
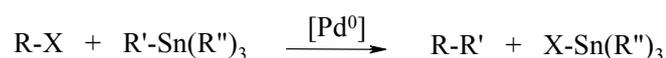


Schéma 5 : Synthèse de l'indole stannylé

2. Couplage de Stille entre le composé 17 et les dérivés bromés

2.1. Littérature

Le couplage de Stille¹⁰⁷ permet la formation d'une liaison C-C par réaction palladocatalysée entre un organostannane d'une part et un dérivé halogéné, triflate, acétate, ... d'autre part :



La réaction qui peut être accélérée en ajoutant des sels de cuivre ou de lithium¹⁰⁸ se déroule en trois étapes (Figure 43, p 60) :

- l'addition oxydante : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- la transmétallation : le groupement R' est échangé avec l'atome ou le groupement X, c'est l'étape limitante du couplage
- l'élimination réductrice : elle passe par une étape d'isomérisation du complexe *trans* en *cis*, puis le palladium est éliminé, retournant ainsi au degré d'oxydation 0.

¹⁰⁵ Illi, V. O. *Synthesis* **1979**, 136.

¹⁰⁶ a) Pelkey, E. T.; Barden, T. C.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7615-7619.; b) Hodson, H. F.; Madge, D. J.; Slawin, A. N. Z.; Widdowson, D. A.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1899-1906.0000

¹⁰⁷ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.

¹⁰⁸ Miyaura, N. *Cross-coupling reactions A practical Guide* Springer, **2002**, 248 pages.

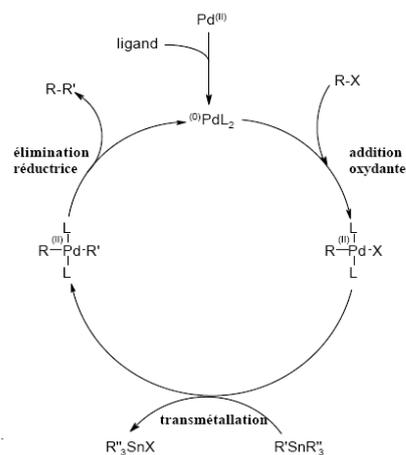


Figure 43 : Cycle catalytique du couplage de Stille

Récemment, ce type de réaction entre le 3-bromo-1-phenylpyrrole-2,5-dione et un 1-sulfonyl-2-(tributylstannyl)indole, en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et CuI dans le DMF, a été décrit par Padwa¹⁰⁹. Le produit de couplage est obtenu avec un bon rendement (76%).

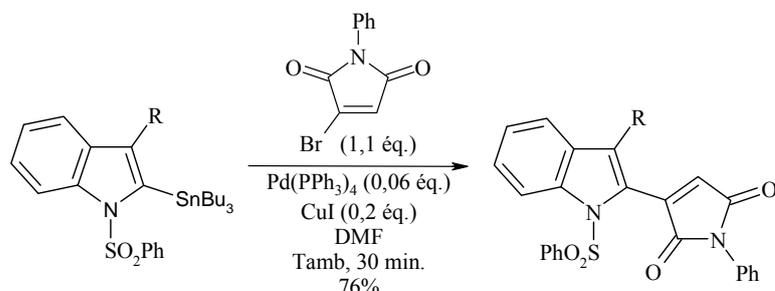


Figure 44 : Couplage de Stille avec le 1-sulfonyl-2-(tributylstannyl)indole

2.2. Synthèse des composés de couplage 18 et 19

Pour notre part, l'indole stannylé **17** est mis en conditions de couplage avec le 2-bromobenzonitrile d'une part et la 2-bromo-6-méthoxypyridine d'autre part, en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et CuI au reflux du DMA. Comme décrit dans la littérature,¹¹⁰ nous avons appliqué un ratio 1 pour 2 entre le palladium et le cuivre.

Le couplage donne un résultat correct avec la pyridine (70%) mais plus moyen avec le benzonitrile (49%). Cela est sûrement dû à l'encombrement et au fort caractère électro attracteur du nitrile en *ortho* de l'atome de brome impliqué dans la formation de la liaison C-C.

¹⁰⁹ Padwa, A.; Lynch, S. M.; Mejia-Oneto, J. M.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2206-2218.

¹¹⁰ a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364.; b) Hobbs, F. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3420-3422.

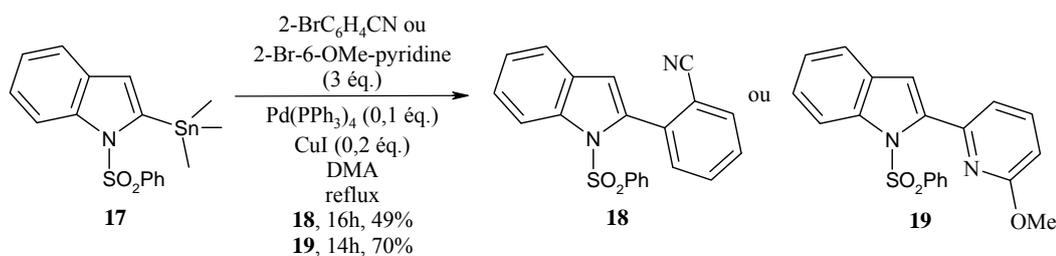


Schéma 6 : Couplage de Stille

3. Déprotection des azotes indoliques des composés 18 et 19

L'addition de Michael des composés **18** et **19** sur le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide dans les conditions mises au point par Ohkubo avec LiHMDS⁸⁹ nécessite la présence de l'azote indolique libre. Pour cela, le groupement sulfonyle est clivé avec Bu₄NF (TBAF) selon la méthode utilisée au laboratoire.¹⁰³

Les composés déprotégés **20** et **21** sont obtenus avec des bons rendements (88 et 94% respectivement) en seulement 2h.

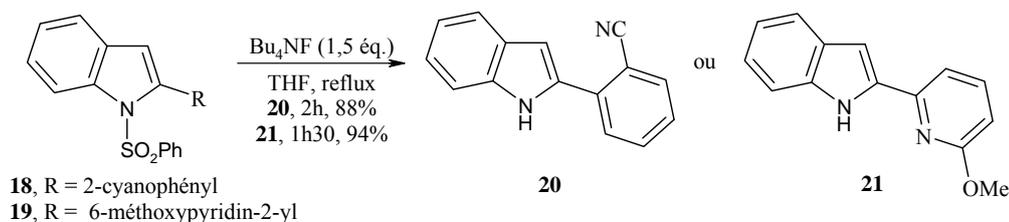


Schéma 7 : Déprotection de l'azote indolique

4. Addition de Michael sur le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide 25

4.1. Hydrolyse et déprotection des composés 20 et 21

Dans des essais menés en parallèle par le Dr Sylvain Routier avec la pyridine non substituée, le couplage du 2-(pyridin-2-yl)-1*H*-indole avec le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25** a conduit partiellement à un produit cyclisé issu d'une addition 1,4 de Michael suivie d'une quaternarisation de l'azote de la pyridine (**Figure 45**). Ce produit secondaire peut également être obtenu au reflux du DMA. Ce type de réaction secondaire a déjà été observé lors d'une étape de cyclisation photochimique sur un composé analogue et décrit récemment dans la littérature.¹¹¹

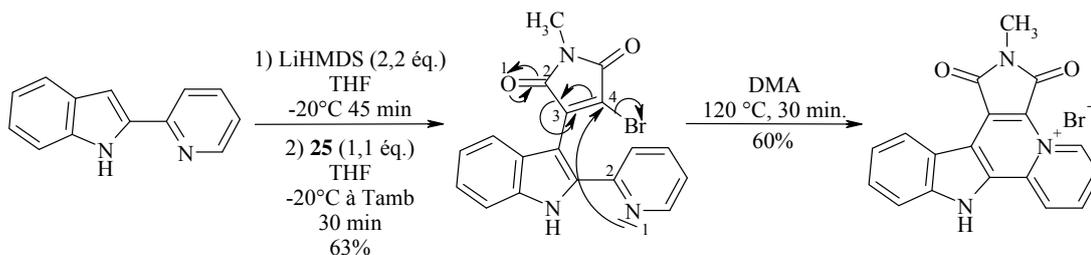


Figure 45 : Réaction de Michael secondaire avec la pyridine

¹¹¹ Bregman, H.; Williams, D. S.; Meggers, E. *Synthesis* **2005**, 9, 1521-1527.

Afin de diminuer la nucléophilie de l'azote de la pyridine et ainsi éviter la réaction secondaire de quaternarisation, nous avons déprotégé le groupement hydroxyle de **21**. D'autre part, dans le but de tester le couplage en présence de l'acide carboxylique, la fonction nitrile du produit **20** est hydrolysée à ce stade de la synthèse. Ces deux étapes de déprotection et d'hydrolyse peuvent alors être réalisées dans les mêmes conditions : au reflux d'un acide fort en milieu aqueux. Le réactif commun que nous avons choisi d'utiliser est le HBr dans l'acide acétique.

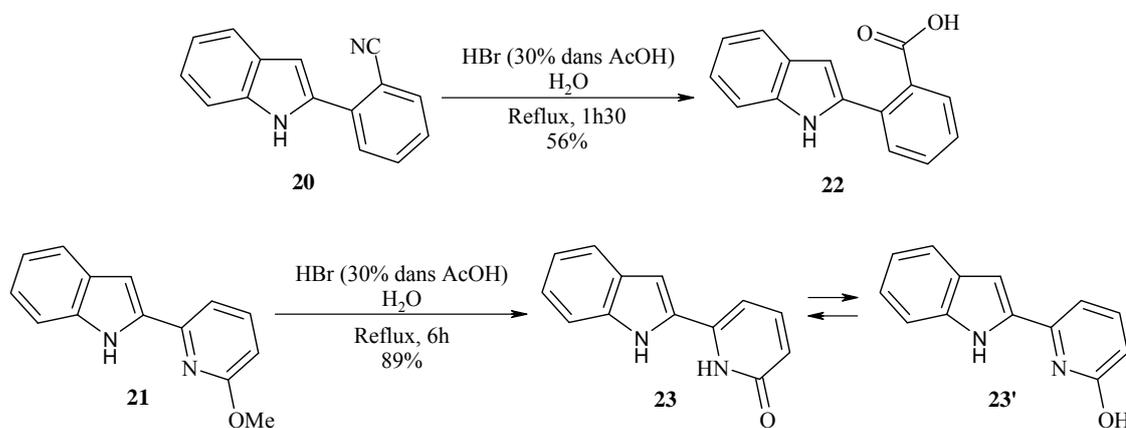


Schéma 8 : Hydrolyse de **20** et déprotection de **21**

L'hydrolyse du composé **20** n'est obtenue qu'avec un rendement moyen de 56%. Après 1h30 de reflux, le produit **22** formé précipite lors du refroidissement du milieu réactionnel. Après filtration du solide, la neutralisation du filtrat ne permet aucune récupération de produit supplémentaire. Le produit de départ s'est donc en partie dégradé en présence de l'acide fort.

Concernant **21**, la déprotection est réalisée en 6h avec un très bon rendement 89%. Néanmoins, la pyridinone **23** peut se tautomériser en **23'**, les deux composés coexistant sous forme d'équilibre. Ce dernier rend l'analyse RMN de **23** difficile à interpréter : à température ambiante, les signaux des deux protons en *ortho* et *para* du carbonyle sont fortement atténués et déformés. De même les deux carbones portant ces protons ne sont pas visibles sur le spectre RMN ^{13}C . Une analyse RMN en température (80°C) permet d'observer le composé dans sa forme amide **23** et de retrouver distinctement les signaux des protons. Par contre le spectre ^{13}C n'est pas amélioré, les deux carbones sont alors retrouvés grâce à une expérience de type HMBC en température (50°C).

Les deux composés **22** et **23** obtenus ainsi que **20** sont ensuite mis en réaction avec le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide qui est préalablement synthétisé.

4.2. Synthèse du 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25**

Le composé **25** est obtenu par méthylation du 2,3-dibromomaléimide **24**.¹¹² Ce dernier est commercialisé depuis peu mais est assez onéreux (10 € / g). Nous le préparons donc par bromation du succinimide commercial selon la méthode décrite dans la littérature.¹¹³

¹¹² Scharf, H.-D.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 764-780.

¹¹³ Ciamician, G. L.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 553-559.

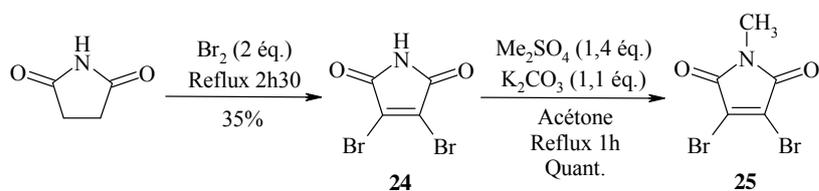


Schéma 9 : Synthèse du 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide à partir du succinimide

4.3. Addition de Michael des composés **20**, **22** et **23** sur le dibromomaléimide **25**

L'addition de Michael est réalisée à basse température dans le THF en utilisant un excès de LiHMDS tel que décrit par Ohkubo.⁸⁹

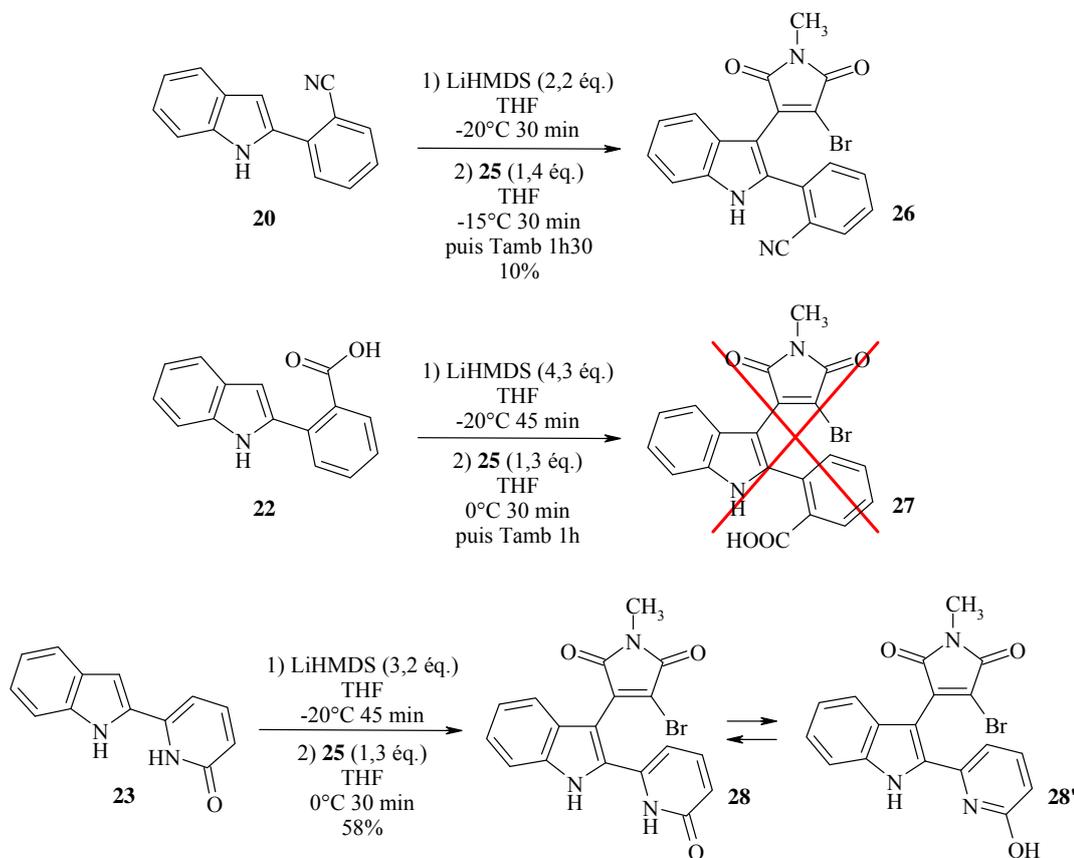


Schéma 10 : Addition de Michael

L'introduction du motif maléimide sur **20** s'effectue difficilement : dans un premier temps seulement 1,1 équ. de **25** ont été introduits dans le milieu réactionnel. Après agitation à température ambiante pendant 1h, **20** n'étant pas totalement consommé, 0,3 équ. de **25** sont alors rajoutés. Mais après 30 min supplémentaires à température ambiante, la réaction n'évolue pas et des produits secondaires commencent à apparaître. La réaction est alors hydrolysée pour donner, après traitement, le composé **26** avec 10% de rendement après purification sur gel de silice.

Dans le cas de **22**, aucune condensation sur **25** n'est observée et seuls les deux produits de départ sont retrouvés en fin de réaction.

En ce qui concerne **23**, le produit de couplage **28** est obtenu avec un rendement moyen (58%). Ce dernier pourrait s'expliquer par une dégradation partielle des composés. Comme observé pour **23**, **28** est en équilibre avec sa forme tautomère **28'** (Schéma 10, p 63). De ce fait, les signaux des deux protons en *ortho* et *para* du carbonyle sont atténués sur le spectre RMN ^1H de **28**. Comme précédemment une analyse en température est envisagée pour retrouver l'intensité des signaux. Cependant cette expérience n'a pu être réalisée en raison d'une évolution spontanée de **28**, en présence de DMSO dans le tube RMN, qui se cyclise en **29** par addition 1,4 sur le sommet 5 de la pyridine (Schéma 11). Là aussi, un équilibre entre **29** et **29'** existe mais seule la forme **29** est observée (RMN). D'autre part, le composé **30**, issu de l'addition 1,4 avec le doublet libre de l'azote, n'a jamais été obtenu. Notre hypothèse, selon laquelle la présence du groupement hydroxyle diminuerait le caractère nucléophile de l'azote de la pyridine empêchant ainsi la cyclisation secondaire sur l'azote, s'avère donc correcte.

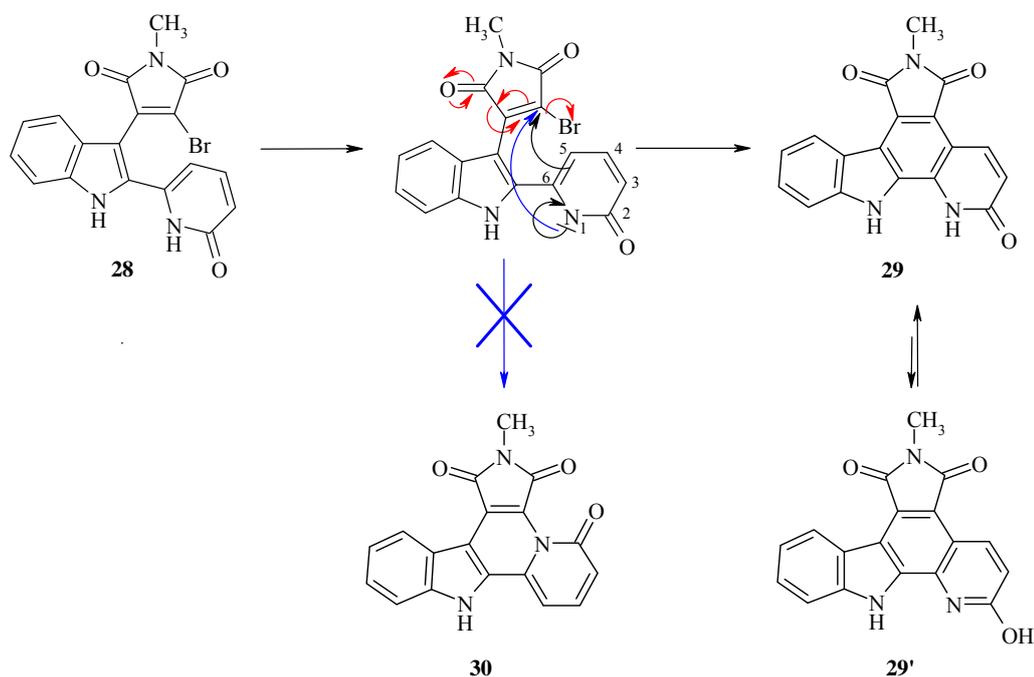
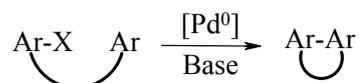


Schéma 11 : Possibilités de cyclisations secondaires de **28**

5. Fermeture du cycle central par arylation directe¹¹⁴

5.1. Rappels sur l'arylation directe intramoléculaire¹⁰⁸

L'arylation directe permet la formation de liaison C-C entre un composé aromatique et un halogénure d'aryle catalysée par le palladium en présence d'une base. Elle peut être intramoléculaire, conduisant à la cyclisation du composé.



Le mécanisme de la réaction n'est pas unique et dépend des conditions (substrats, catalyseurs, ...). Un des mécanismes supposés se déroule en quatre étapes (Figure 46) :

¹¹⁴ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

- l'addition oxydante : le palladium(0) s'insère dans la liaison Ar-X et passe au degré d'oxydation II.
- l'attaque électrophile : l'intermédiaire arylpalladium(II) formé agit comme un électrophile sur le composé aromatique.
- la liaison C-H non activée est coupée.
- l'élimination réductrice : le Pd retourne au degré d'oxydation 0.

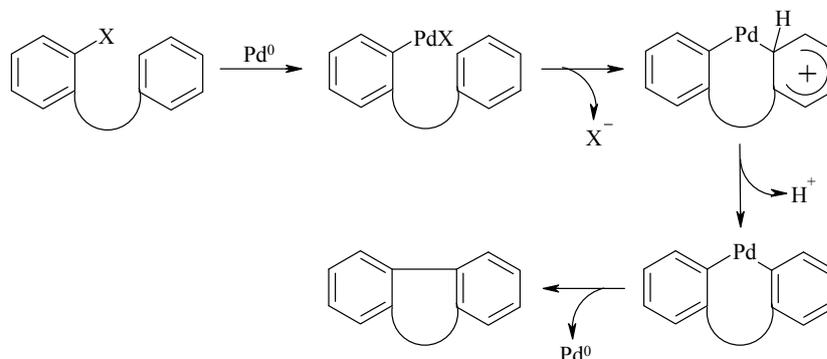


Figure 46 : Mécanisme d'arylation directe intramoléculaire

5.2. Littérature

Il n'existe à notre connaissance, aucun exemple d'arylation directe en position 2 du noyau phényle sur des structures analogues aux nôtres. Seule la cyclisation sur la pyridine par voie photochimique est décrite.¹¹¹

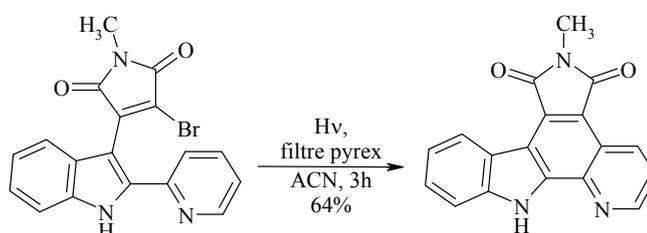


Figure 47 : Cyclisation par voie photochimique

5.3. Arylation directe sur le composé 26

Dans les études menées en parallèle par le Dr Routier, la cyclisation du composé possédant un phényle non substitué, selon les conditions publiées précédemment⁸⁰ (Schéma 1, p 55), n'a pas été obtenue. Les conditions ont alors été modifiées : Pd(PPh₃)₄ a été remplacé par le Pd(OAc)₂ en utilisant PPh₃ comme ligand, AcOK par AcONa, le DMA par le dioxanne et un agent de transfert de phase a été rajouté (Bu₄NCl).⁸⁰

La cyclisation du composé **26** a alors été tentée en utilisant ces nouvelles conditions. Malheureusement, la réaction n'a pas permis d'obtenir le composé **31** désiré et n'a conduit qu'à des produits de dégradation.

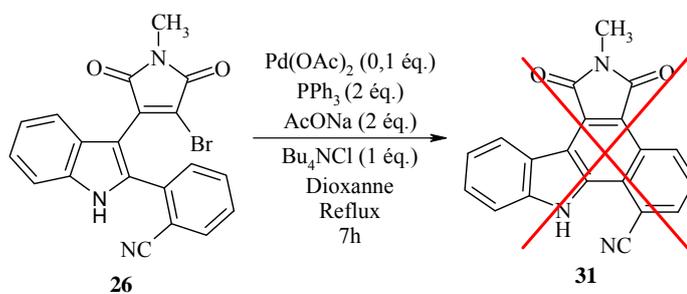


Schéma 12 : Cyclisation palladocatalysée de 26

6. Résultats obtenus au laboratoire avec les autres substituants¹¹⁵

Les essais avec les autres substituants ont été menés en parallèle par le Dr Sylvain Routier, les résultats sont reportés dans le schéma ci-dessous (Schéma 13). Rappelons que ces essais ont été réalisés sur le xylène, le benzène non substitué ainsi que le benzène substitué par les groupements CHO, NO₂, F et CF₃.

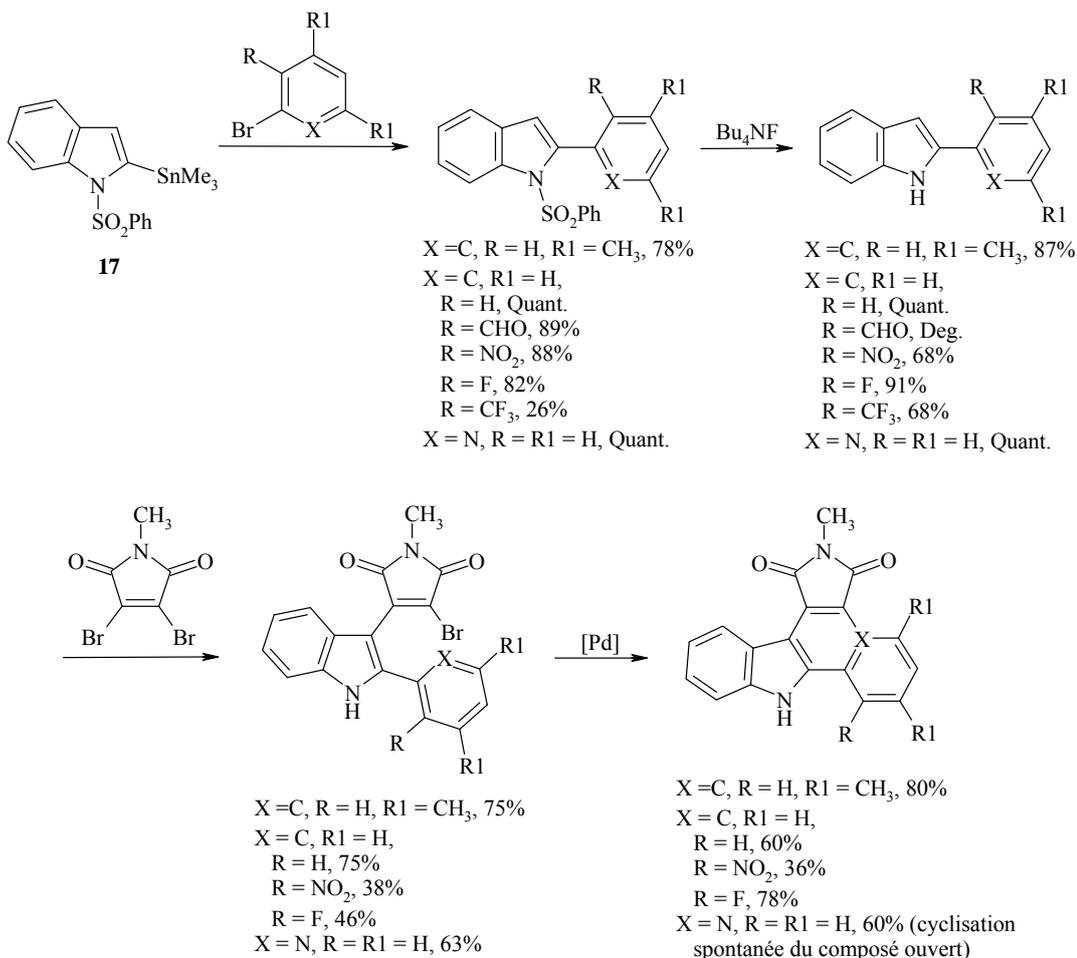


Schéma 13 : Résultats obtenus au laboratoire avec les autres substituants

¹¹⁵ Routier, S. & coll., résultats non publiés.

E. Conclusions

En examinant nos résultats ainsi que ceux obtenus par le Dr Routier, nous pouvons conclure que le couplage de Stille est compatible avec une substitution en *ortho* de l'atome de brome. En effet, excepté pour CN et CF₃, de bon rendements sont obtenus pour ce couplage, que les substituants soient électroattracteurs ou électrodonneurs.

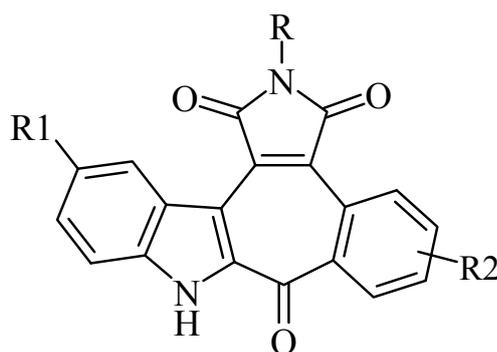
La déprotection de l'azote indolique est soumise aux facteurs stériques. Ainsi, le rendement la réaction chute fortement pour les groupements volumineux comme CF₃ et NO₂. Quant à l'addition de Michael, elle est limitée par la stabilisation de l'anion indolique par le substituant du phényle.

Par contre, la cyclisation par arylation directe est régie par les effets électroniques des substituants. Les substituants électroattracteurs désactivent la liaison du cycle aromatique conduisant à des résultats médiocres.

Cette méthode de synthèse donne donc des résultats corrects pour les composés portant des groupements peu encombrants, tels un hydrogène ou un fluor, ainsi que moyennement électroattracteurs.

Nous avons alors entrepris d'appliquer cette stratégie à la synthèse de nos composés hybrides possédant une tropone centrale et non substitués sur le noyau phényle, composés appelés oxophénylarcyriaflavines. La synthèse de ces composés sera présentée dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 : Synthèse des analogues à 7 chaînons, les oxophénylarcyriaflavines



A. Des hybrides originaux d'indolocarbazoles et de caulersine

1. Concept rationnel des hybrides

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre (E.3, p 42), l'arcyriaflavine A est un faible inhibiteur de PKC mais un bon inhibiteur de CDKs (CDK4, $IC_{50} = 140$ nM, **Figure 32**, p 42). Elle possède également des propriétés d'intercalation à l'ADN, celles-ci étant dues à l'enchaînement de ses 5 noyaux coplanaires (A à E).

Le remplacement de l'un des deux indoles de l'arcyriaflavine A par un noyau phényle conduit au composé **LXI** (**Figure 48**). Les pharmacomodulations réalisées au sein du laboratoire⁸⁰ sur ce dernier montrent que l'introduction sur l'azote du maléimide d'une chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle (**LXV-LXVI**) améliore la cytotoxicité tandis que celle d'un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole est favorable non seulement à cette cytotoxicité (**LXVI**) mais aussi à l'inhibition de CDK1 et CDK5 (**LXII**). Ces composés présentent également des propriétés de liaison à l'ADN. Ainsi, la liaison à l'ADN, la cytotoxicité et l'inhibition des CDKs semblent liées à ce caractère plan.

Dans le but d'étudier l'influence du cycle central C sur les propriétés d'intercalation, d'inhibition des kinases et sur la cytotoxicité, nous avons introduit entre l'indole et le phényle un carbonyle, qui induira une légère courbure de la molécule. Nous avons alors remplacé le cycle plan à 6 chaînons par une tropone (noyau à 7 chaînons portant la fonction carbonyle), motif présent dans un alcaloïde marin voisin des indolocarbazoles, la caulersine^{116,117} (**LXIX**, **Figure 48**). Malheureusement, aucune donnée biologique n'est disponible pour ce composé.

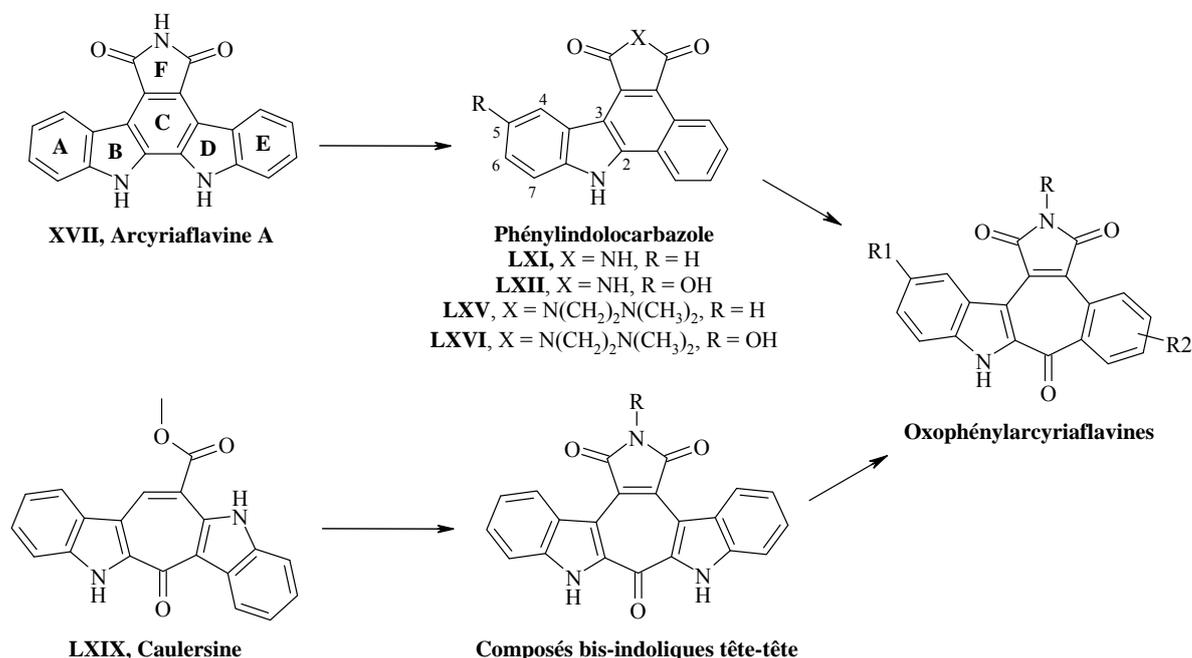


Figure 48 : Concept rationnel des hybrides indolocarbazoles-caulersine

¹¹⁶ Su, J.-Y.; Zhu, Y.; Zeng, L.-M.; Xu, X.-H. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043-1044.

¹¹⁷ a) Fresneda, P. M.; Molina, P.; Saez, M. A. *Synlett* **1999**, *10*, 1651-1653. ; b) Wahlström, N.; Stensland, B.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2147-2153. ; c) Miki, Y.; Aoki, Y.; Miyatake, H.; Minematsu, T.; Hibino, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5215-5218.

L'idée première est donc de conserver la structure globale des phénylcarbazoles ainsi que la partie maléimide supérieure et d'introduire un carbonyle central pour moduler la planéité de la molécule. Nous espérons ainsi atténuer légèrement l'intercalation à l'ADN mais influencer au minimum l'inhibition des CDKs et la cytotoxicité.

La minimisation énergétique de la caulersine ainsi que celle des hybrides que nous envisageons de synthétiser (**Figure 49**) nous permettent de visualiser la non planéité de ces molécules. Il nous reste alors à savoir si la présence de la tropone centrale va influencer les propriétés biologiques de ces hybrides.

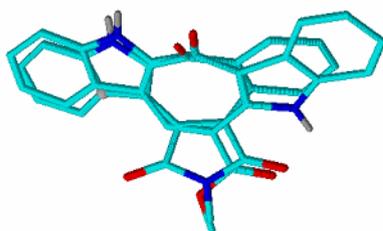


Figure 49 : Représentation 3D de la caulersine et des hybrides (Chemdraw 10.0)

2. RSA des composés possédant un cycle central à 7 chaînons

A notre connaissance, il n'existe que très peu d'indolocarbazoles possédant un cycle central à 7 chaînons. Les deux principaux composés sont l'homoarcyriaflavine (**LXX**) et l'arcyriacyanine A (**LXXI**).

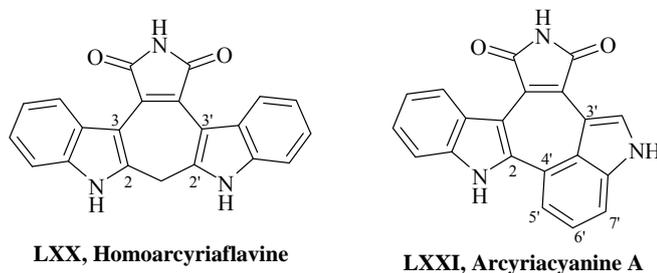


Figure 50 : Composés possédant un cycle central à 7 chaînons

La synthèse de l'homoarcyriaflavine a été décrite par Mahboobi¹¹⁸ et consiste en la réaction du 2-2'-méthylbisindole avec le 3,4-dibromomaléimide **24** selon les conditions de Grignard (EtMgBr).

L'arcyriacyanine A peut être synthétisée selon trois voies décrites par Brenner et Steglich.¹¹⁹ La première stratégie est la même que pour l'homoarcyriaflavine A en utilisant le 2-4'-bisindole comme produit de départ. La seconde voie met en jeu la formation pallado-catalysée de la liaison C2-C4' d'un bisindolylmaléimide substitué en C4' par un atome de brome ou un triflate. Enfin, la dernière voie utilise la réaction de Heck domino entre le 3-bromo-4-indolylmaléimide protégé sur l'azote indolique et le 4-bromoindole.

¹¹⁸ Mahboobi, S.; Burgemeister, T.; Dove, S.; Kuhr, S.; Popp, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8130-8137.

¹¹⁹ Brenner, M.; Mayer, G.; Terpin, A.; Steglich, W. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 70-74.

A ce jour, seules quelques activités biologiques de l'Arcyriacyanine A (**LXXI**) ont été publiées.¹²⁰ Elle est peu cytotoxique sur les différentes lignées cancéreuses testées (GI₅₀ de l'ordre du μM) et inhibe la PKC et la PTK à partir de 1 μg/mL.

Par contre, aucune donnée sur l'inhibition des CDKs n'est disponible concernant ces deux composés.

3. RSA de composés possédant un carbonyle en position 2 de l'indole

Le design des hybrides est basé sur le modèle de la caulersine, bisindole extrait de l'algue *Caulerpa serrulata* en 1997.¹¹⁶ Bien que sa découverte soit assez récente, plusieurs synthèses de la caulersine ont été décrites.¹¹⁷ Par contre, aucune étude de ses propriétés biologiques n'a été publiée à ce jour.

Néanmoins, des composés de structure proche de la caulersine et surtout de ces hybrides ont été synthétisés au sein de notre laboratoire il y a quelques années. Mais les tests sur les CDKs n'ont pas été effectués sur cette série, seule la cytotoxicité sur les lignées L1210 a été étudiée.¹²¹

Certaines RSA ont été établies sur ces composés, qui ne diffèrent de nos hybrides que par l'absence de la partie maléimide. L'augmentation de la rigidité (passage de **LXXII** à **LXXIII**) permet l'amélioration de la cytotoxicité sur L1210. Par contre, la substitution de l'indole en position 5 par un groupement méthoxy (**LXXIV**) ainsi que la nature de la chaîne aminée (**LXXV** - **LXXVI**) n'ont pas d'influence significative sur la cytotoxicité.

| | | | | | |
|--|---------------------------------------|-----------------|--|-----|-----------------------------|
| | | X | R | R' | IC ₅₀ (L1210) μM |
| | LXXII, Produit saturé | CH ₂ | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 16,8 |
| | LXXIII, Produit insaturé | CH | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 3,4 |
| | LXXIV, OMe-produit insaturé | CH | N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | OMe | 2,9 |
| | LXXV, Méthylaminopropyle | CH | N(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ | H | 2,9 |
| | LXXVI, Hydroxyéthylaminoéthyle | CH | N(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₂ OH | H | 1,9 |

Figure 51 : Activité biologique des dérivés benzo[5,6]cyclohepta[b]indol-6-one

Par ailleurs, la minimisation énergétique du composé **LXXIII** a montré que le cycle central adopte une conformation bateau.¹²² Malgré l'angle formé de presque 120°, ce composé est intercalant de l'ADN. En plus d'une forte liaison avec l'ADN, il est cytotoxique sur les lignées cellulaires cancéreuses HL-60 (IC₅₀ = 1,6 μM) et surtout P388 (IC₅₀ = 0,64 μM) mais ne présente aucune inhibition des topoisomérases I et II.

4. Conclusions

La présence de la troponone centrale ne semble donc pas empêcher une certaine cytotoxicité, bien que celle-ci soit modeste, ni même supprimer l'intercalation à l'ADN, malgré le caractère non plan de la molécule **LXXIII**.

En introduisant un élément pharmacologique supplémentaire et indispensable qu'est le maléimide, nous espérons augmenter la cytotoxicité par rapport à **LXXIII** tout en conservant la liaison à l'ADN.

¹²⁰ Murase, M.; Watanabe, K.; Yoshida, T.; Tobonaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 81-84.

¹²¹ Joseph, B.; Alagille, D.; Mérour, J.-Y.; Leonce, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1872-1876.

¹²² Benoit, J.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Colson, P.; Houssier, C.; Bailly, C. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 3307-3314.

Par ailleurs, nous pensons améliorer les activités en introduisant des groupements hydroxyles, notamment en position 5 de l'indole et sur la partie phényle, fonctionnalisation favorable à l'inhibition des CDKs ainsi qu'à la cytotoxicité des phénylcarbazoles (Figure 41, p 47). Cela nous amène à envisager la synthèse des hybrides de type LXXVII (Figure 52), dont le maléimide et l'azote indolique pourront également être substitués. La synthèse de ces composés sera présentée dans la suite de ce chapitre.

Dans un second temps, le noyau phényle sera remplacé par un indole pour se rapprocher de la caulersine (LXIX). Dans l'optique de faciliter la synthèse, au vu des résultats obtenus précédemment au laboratoire pour la synthèse de la caulersine, le second indole sera introduit en position tête-tête conduisant aux composés de type LXXVIII. La synthèse de cette famille de composés constituera le chapitre 4.

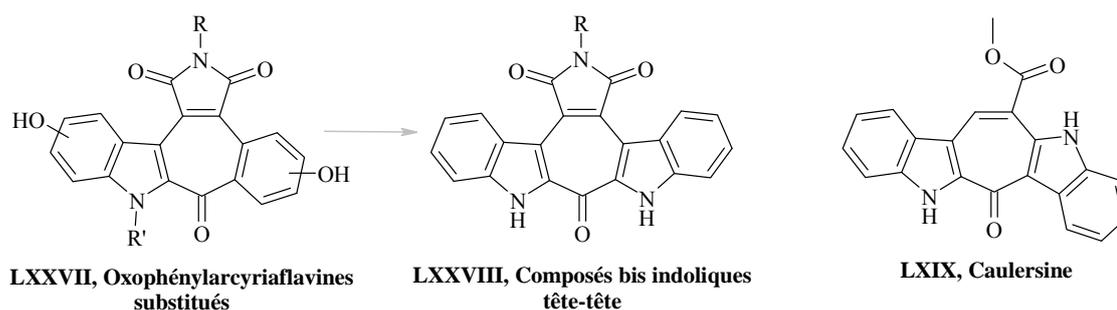


Figure 52 : Evolution envisagée des hybrides indolocarbazoles-caulersine

B. Synthèse des oxophénylarcyriaflavines : fermeture du cycle central par formation de la liaison c

1. Rétrosynthèse

En nous basant sur les travaux précédemment réalisés au laboratoire (chapitre 2) ainsi que sur la voie de synthèse de l'homoarcyriaflavine décrite par Mahboobi,¹¹⁸ nous avons décidé de synthétiser les oxophénylarcyriaflavines en fermant le cycle central par le haut (formation de la liaison c).

La rétrosynthèse envisagée pour le composé **LXXIX** est sensiblement la même que pour les phénylcarbazoles synthétisés au chapitre 2 (Schéma 4, p 58). Le composé final peut provenir d'une cyclisation par arylation directe, le précurseur pouvant être obtenu par addition de Michael sur le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25** de l'indol-2-ylphényl-méthanone, elle-même issue du couplage entre le 2-triméthylstannylindole **17** et le chlorure de benzoyle.

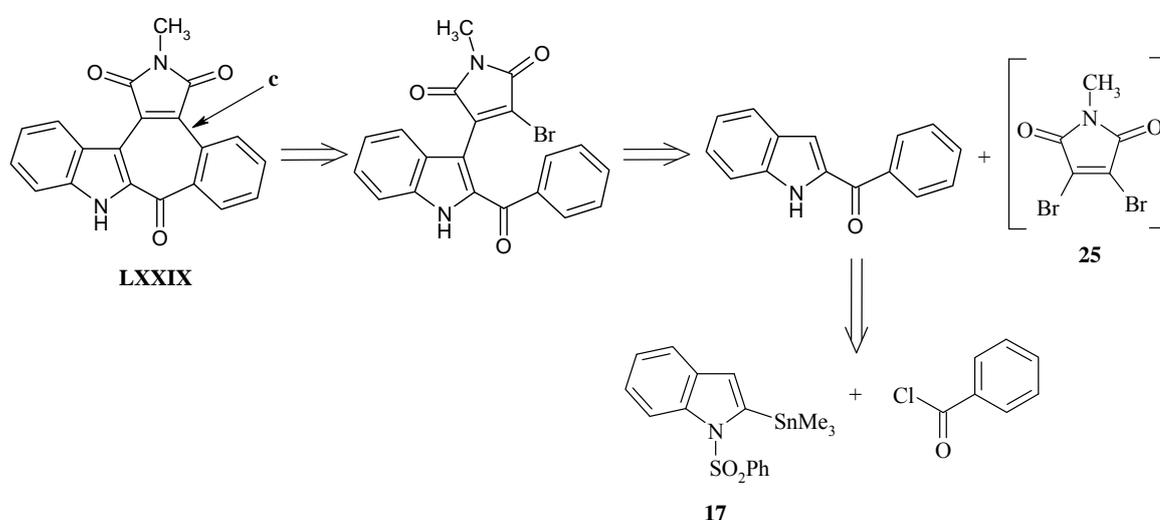


Schéma 14 : Schéma rétrosynthétique des oxophénylarcyriaflavines

2. Synthèse du composé LXXIX

2.1. Couplage de Stille entre l'indole stannylé **17** et le chlorure de benzoyle

2.1.1. Couplage de Stille avec les chlorures d'acyles

La formation de liaisons C-C par réaction palladocatalysée avec des organostannanes a été étendue aux chlorures d'acyles, Stille en propose un mécanisme en 1983.¹²³ Comme précédemment, le cycle catalytique se compose de trois étapes : l'addition oxydante, la transmétallation (étape limitante) puis l'élimination réductrice (Figure 43, p 60) ; seul RX est remplacé par le chlorure d'acyle.

A notre connaissance, il n'existe dans la littérature aucun exemple de ce type de couplage avec le 2-triméthylstannylindole. Par contre plusieurs exemples sont disponibles avec le 2-tributylstannylindole.

¹²³ Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.

Ainsi, le couplage de Stille entre le 2-tributylstannylindole protégé par un groupement DEM et le chlorure de benzoyle est décrit par Gmeiner en présence de Pd(PPh₃)₄ au reflux du THF et conduit au produit de couplage avec 51 % de rendement.¹²⁴ Et le couplage entre le *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-tributylstannylindole et le chlorure de 4-fluorobenzoyle décrit par Labadie permet l'obtention de 59% de produit de couplage au reflux du dioxane avec PdCl₂(PPh₃)₂.¹²⁵

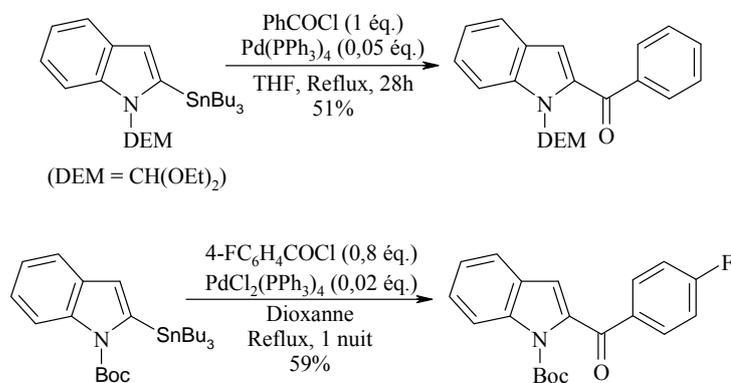


Figure 53 : Exemples de couplage avec des chlorures d'acyles

2.1.2. Synthèse du composé 32

Nous avons donc adapté les conditions de la littérature à notre couplage. La réaction est réalisée avec l'indole **17** (obtenu à partir de l'indole protégé **16**, Schéma 5, p 59) et le chlorure de benzoyle en présence PdCl₂(PPh₃)₂ à reflux du toluène. Malheureusement, cette méthode donne des résultats médiocres. En effet, le composé **32** n'est obtenu qu'avec 29% de rendement, soit avec un rendement global de 16 % à partir de l'indole protégé **16**.

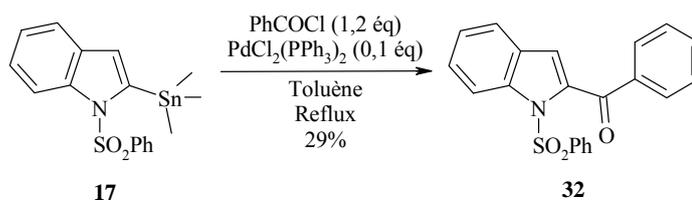


Schéma 15 : Couplage de Stille avec le chlorure de benzoyle

Pour améliorer le rendement du composé **32**, nous avons alors envisagé l'introduction directe du chlorure de benzoyle sur **16** grâce à une réaction anionique, les conditions de lithiation sélective étant d'ailleurs décrites dans la littérature. De plus, cette méthode permet de gagner une étape et de s'affranchir de l'utilisation de dérivés de l'étain toxiques.

¹²⁴ Gmeiner, P.; Kraxner, J.; Bollinger, B. *Synthesis* **1996**, *10*, 1196-1198.

¹²⁵ Labadie, S. S.; Teng, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250-4254.

2.2. Réaction anionique entre l'indole 16 et le chlorure de benzoyle

La réaction anionique entre le chlorure de benzoyle et l'indole **16** décrite par Mahboobi conduit au composé de couplage avec 65% de rendement (Figure 54).¹²⁶

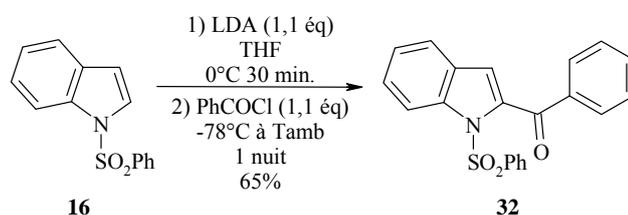


Figure 54 : Synthèse de la (1-phenylsulfonyl-1H-2-indolyl)phénylméthanone

Pour notre part, les conditions de lithiation utilisées, à savoir 2,5 éq. de LDA à -78°C pendant 1h30 suivie de la condensation avec 1,5 éq. de chlorure de benzoyle à -78°C puis retour à température ambiante sur une nuit, conduisent, après chromatographie sur gel de silice, au composé **32** désiré avec un rendement du même ordre de grandeur que celui de la littérature (60%).

Le couplage anionique conduit donc au composé **32** (à partir du composé **16**) avec un rendement supérieur à celui obtenu pour le couplage de Stille et permet de s'affranchir de la préparation du composé **17** mettant en jeu des dérivés de l'étain toxiques.

2.3. Déprotection de l'indole 32

Comme pour les phénylcarbazoles, l'indole du composé **32** doit ensuite être déprotégé pour pouvoir réagir sur le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25** (Schéma 7, p 61). Les conditions utilisées sont les mêmes que précédemment : avec le TBAF à reflux du THF. Le composé **33** est alors obtenu quasi quantitativement (95%) en seulement 2 h.

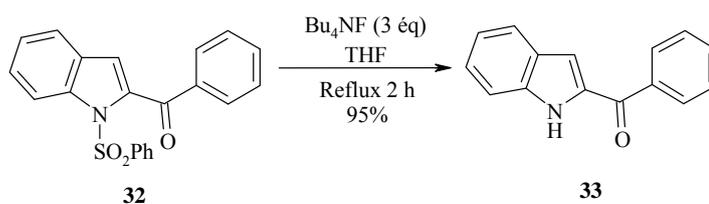


Schéma 16 : Déprotection de l'indole

¹²⁶ a) Mahboobi, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Hockemeyer, J.; Frieser, M.; Lyssenko, A.; Paper, D. H.; Burgermeister, J.; Bohmer, F. D.; Fiebig, H. H.; Burger, A. M.; Baasner, S.; Beckers, T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4535-4553. ; b) Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schachtele, C.; Uberall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Bohmer, F. *D. J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002-1018.

2.4. Addition de Michael du composé **33** sur le dibromomaléimide **25**

L'étape suivante est l'introduction régiosélective du 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25** sur le sommet 3 du composé indolique **33**. La réaction est réalisée avec du LiHMDS dans le THF à basse température.

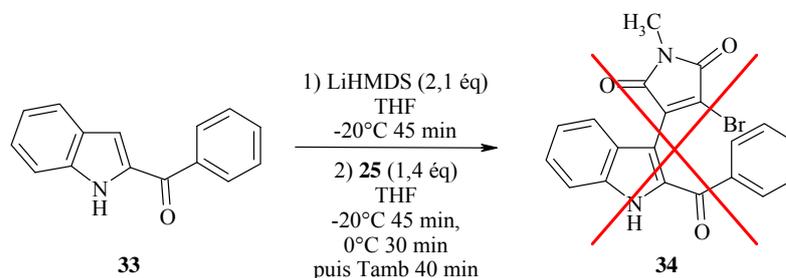


Schéma 17 : Tentative d'introduction du dibromomaléimide

Dans un premier temps, seul 1 éq. de **25** est introduit dans le milieu réactionnel à -20°C . L'augmentation de la température à 0°C puis température ambiante ne permettant pas la formation de **34**, bien que le dibromomaléimide **25** soit totalement consommé, 0,4 éq. de **25** supplémentaire est alors ajouté. Après 30 min d'agitation, la réaction est hydrolysée pour conduire à un mélange des deux réactifs de départ **25** et **33** accompagnés de produits de dégradation.

3. Conclusions

Dans ce paragraphe, nous avons exploré une voie de synthèse utilisant la formation de la liaison **c** comme moyen d'obtention de la tropone.

La première étape de cette synthèse est la formation du composé **32** soit par réaction anionique soit par couplage d'un chlorure d'acyle en position 2 de l'indole *via* une réaction palladocatalysée de type Stille. Cette dernière a donné un rendement moyen (29%) mais mériterait cependant d'être optimisée. En effet, cette stratégie de synthèse pourrait permettre l'acylation d'indoles porteurs de fonctions incompatibles avec le couplage anionique, telles que les aldéhydes ou les esters.

Dans cette voie de synthèse, le composé **34** issu de l'addition de Michael entre le composé **33** et le dibromomaléimide **25** n'a pu être obtenu. La présence du carbonyle doit stabiliser l'amidure formé, empêchant ainsi la condensation. Les hybrides désirés n'ont donc pas pu être obtenus.

Pour pallier ce problème, la synthèse du composé **LXXIX** a été envisagée selon une nouvelle voie : fermeture du cycle central par réaction en position 2 de l'indole (formation de la liaison **a**).

C. Fermeture du cycle central par formation de la liaison a : application à la synthèse des oxophénylarcyriaflavines non substituées¹²⁷

1. Rétrosynthèse

Cette nouvelle voie de synthèse met en jeu la formation de la liaison **a** comme étape finale. Cette liaison pourrait être obtenue par cyclisation électrophile d'un acide sur le carbone 2 de l'indole, position réactive dans ce type de réaction.

Ainsi, les composés **LXXIX** pourraient provenir des deux acides correspondants, eux-mêmes pouvant être obtenus par oxydation des aldéhydes. Ces derniers pourraient être issus de couplages palladocatalysés entre un aldéhyde correctement substitué et les indoles maléimide-bromés, produits d'addition de l'indole sur les composés **24** et **25**.

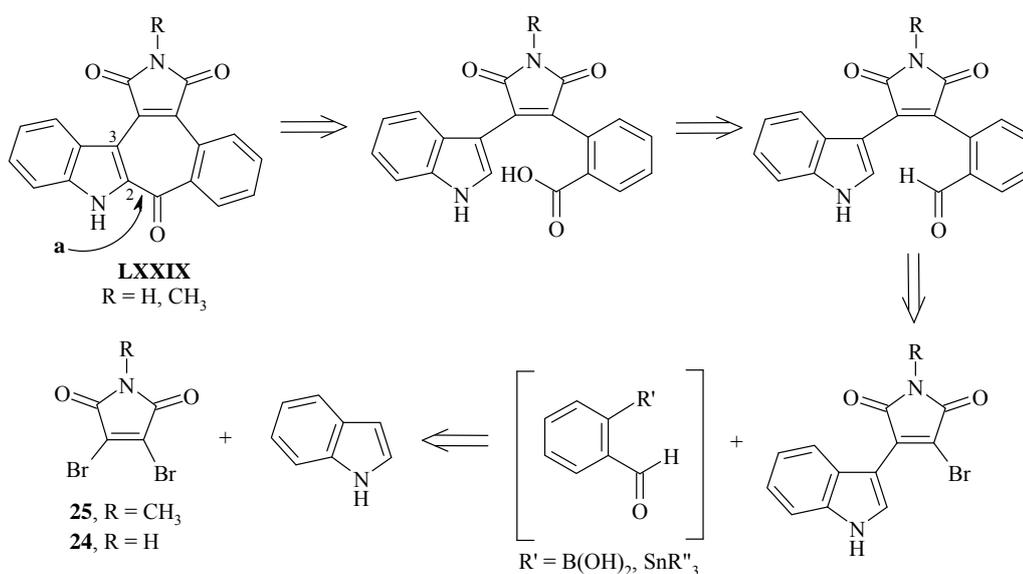


Schéma 18 : Rétrosynthèse envisagée

Le principal challenge de cette voie de synthèse réside dans l'utilisation d'emplois de composés indoliques sans aucune protection de l'azote, ce qui permet d'éviter un certain nombre d'étapes de protection / déprotection, rendant ainsi la synthèse plus rapide et moins polluante.

2. Addition de Michael de l'indole sur les composés **24** et **25**

2.1. Bibliographie concernant les composés **36** et **38**

Rappelons que l'addition de Michael de l'indole sur le maléimide **25** a été décrite pour la première fois par Steglich (A, p 51).⁸⁶ Les études ultérieures menées par son équipe montrent que cette réaction est solvant-dépendante.⁸⁷ Ainsi lorsqu'elle est réalisée dans le THF une monoaddition de l'indole est observée (**36**, 74%), tandis que dans le toluène le produit de diaddition **37** est obtenu à hauteur de 70% (A, Figure 55, p 78).

Selon cette méthode, Davis fait réagir l'indole-MgI sur le 3,4-dibromomaléimide **24**.⁹⁹ La synthèse conduit au composé de diaddition avec un rendement moyen de 29%. Faul améliore ce rendement à 72% en utilisant l'indole-MgBr au reflux d'un mélange

¹²⁷ Bourderieux, A.; Routier, S.; Bénateau, V.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6071-6074.

toluène/Et₂O/THF (5/1/1) pendant 24h.⁸⁸ Quant au composé de monoaddition **38**, il est obtenu avec 99% de rendement à température ambiante dans le THF (B, **Figure 55**).¹⁰⁰

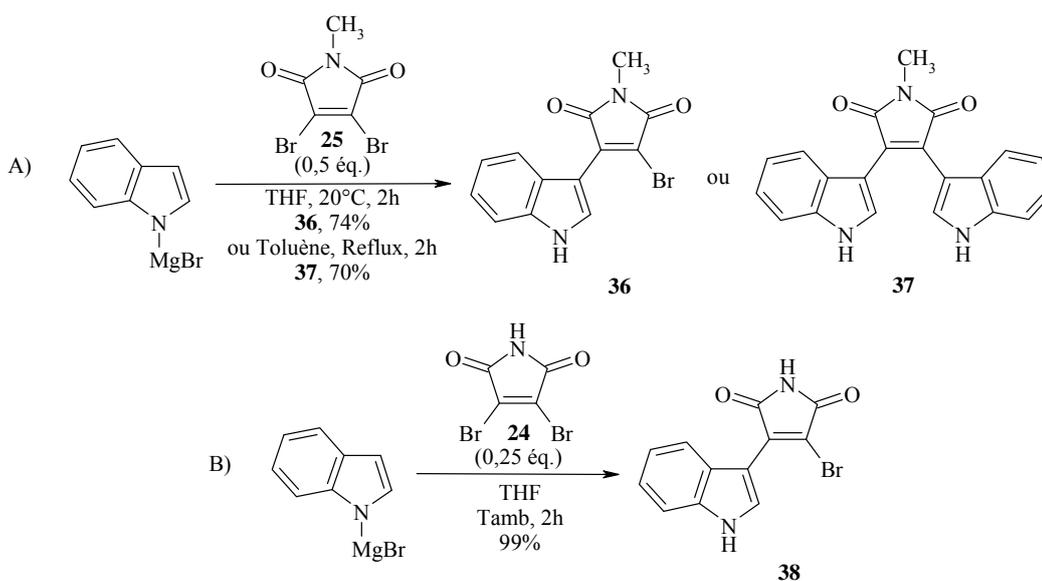


Figure 55 : Synthèses des composés 36 et 38

2.2. Introduction de l'indole sur les composés **24** et **25**

La littérature fait donc mention de plusieurs exemples de réaction des composés **24** et **25** avec l'indole *via* le Grignard de l'indole. Par contre, il n'existe, à notre connaissance que très peu d'exemples de ce type de réaction tel que le décrit Ohkubo,⁸⁹ en présence d'une base lithiée comme LiHMDS.^{21,111,128}

Si la réaction selon les conditions d'Ohkubo avec le composés **25** a déjà été adaptée au sein du laboratoire pour l'indole¹⁰² et le 7-azaindole¹⁰¹, aucun travail n'a été reporté pour le 3,4-dibromomaléimide non substitué **24**. De plus, aucune étude n'a été réalisée sur l'influence du solvant en présence de la base lithiée. Nous avons donc réalisé la réaction avec le 3,4-dibromomaléimide **24** et le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide **25** en présence de LiHMDS dans le THF ou le toluène.

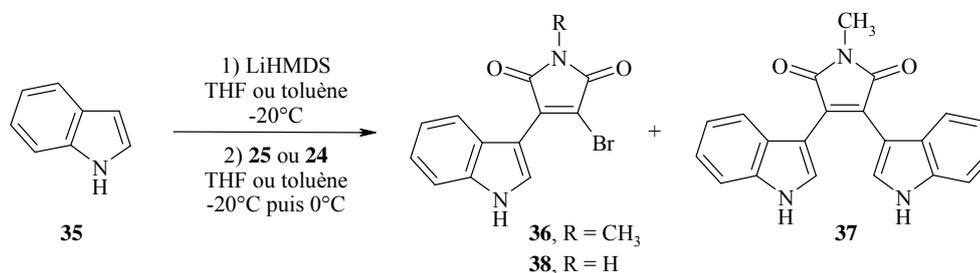


Schéma 19 : Conditions de l'addition de Michael

¹²⁸ Marminon, C.; Pierre, A.; Pfeiffer, B.; Perez, V.; Leonce, S.; Joubert, A.; Bailly, C.; Renard, P.; Hickman, J.; Prudhomme, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 609-622.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|---------------------|--|--|------------------------------------|
| 1 | 35 (1,7 éq.) | a) LiHMDS (3,5 éq.), THF, -15°C, b) 25 (1,0 éq.), THF, -15°C, 15 min c) 25 (0,7 éq.), THF, -15°C, 30 min puis 0°C, 15 min. | a) 45 min. b) 15 min. c) 45 min. | 36 (91%) |
| 2 | 35 (1,7 éq.) | a) LiHMDS (3,5 éq.), toluène, -15°C b) 25 (1,0 éq.), toluène, -15°C, 2h30 puis 0°C, 30 min | a) 30 min. b) 3h | 36 (58%) 37 (15%) |
| 3 | 35 (1,7 éq.) | a) LiHMDS (3,5 éq.), THF, -15°C b) 24 (1,0 éq.), THF, -15°C, 1h30 puis 0°C, 30min. | a) 45 min. b) 2h | 38 (31%) |
| 4 | 35 (1,7 éq.) | a) LiHMDS (5,3 éq.), THF, -15°C b) 24 (1,0 éq.), THF, -15°C, 30 min. puis 0°C, 30min. | a) 45 min. b) 1h | 38 (30%) |
| 5 | 35 (1,7 éq.) | a) Idem entrée 4 b) Idem, -15°C, 15 min. puis Tamb, 2h | a) 45 min. b) 2h15 | 38 (76%) |
| 6 | 35 (1,7 éq.) | a) Idem dans le toluène b) Idem | a) 1h b) 2h15 | 38 (84%) |
| 7 | 35 (4,0 éq.) | a) EtMgBr (4,0 éq.), THF, 60°C b) 24 (1,0 éq.), THF, Tamb | a) 2 h b) 1 h | 38 (89%) |

Tableau 1 : Conditions expérimentales du couplage anionique

Dans les conditions utilisées habituellement au laboratoire, la réaction conduit au composé **36** avec 91% de rendement (entrée 1).

En présence de LiHMDS, comme avec EtMgBr, le produit de diaddition est formé lorsque le THF est remplacé par le toluène (entrée 2). La réaction conduit alors à un mélange de produit monoindolique **36** (58%) et bisindolique **37** (15%).

L'application directe sur le composé **24** des conditions mises au point pour **25** ne conduit au composé **38** qu'avec 31% de rendement (entrée 3) et ce indépendamment de la quantité de base utilisée (entrée 4). Le rendement peut alors être amélioré à 76% en augmentant la température de réaction de 0°C à température ambiante (entrée 5).

Le remplacement du THF par le toluène (entrée 6) ne conduit pas dans ce cas au composé de diaddition et permet même d'améliorer le rendement à 84%. Ce dernier est alors du même ordre de grandeur qu'avec le Grignard de l'indole (entrée 7) mais présentant l'avantage de diminuer fortement la quantité d'indole utilisée.

L'emploi du composé **24** non substitué entraîne une diminution de la réactivité par rapport à son homologue méthylé **25**. En effet, dans le cas de **24**, en utilisant les mêmes quantités de réactif que pour **25**, il faut augmenter la température et le temps de réaction pour obtenir le composé de couplage avec un rendement similaire.

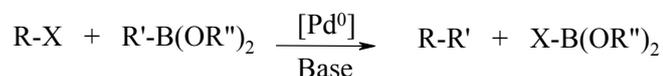
3. Synthèse des aldéhydes **40** et **41** par couplage palladocatalysé

Dans un premier temps, nous avons opté pour un couplage de Suzuki entre les composés **36** et **38** synthétisés et l'acide 2-formyl-phénylboronique **39** nécessaire à cette étape, ce dernier étant commercial.

3.1. Couplage de Suzuki

3.1.1. Rappel sur le couplage de Suzuki

Le couplage de Suzuki permet la formation d'une liaison C-C par réaction palladocatalysée entre un acide ou un ester boronique et un dérivé halogéné en présence d'une base.^{129,130} Ce type de réaction se conduit la plupart du temps dans un solvant aqueux et possède comme net avantage la compatibilité avec de nombreuses fonctions organiques, ainsi que la formation de sous-produits de réaction non toxiques.



La réaction se déroule en quatre étapes (Figure 56, p 80) :

- l'addition oxydante : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à II.
- l'activation : l'halogène est substitué par un nucléophile provenant de la base, ce qui active l'espèce palladiée (de degré d'oxydation II).
- la transmétallation : l'acide boronique est préalablement transformé en sel¹³¹ puis le groupement R' est échangé.
- l'élimination réductrice : le palladium (0) est régénéré.

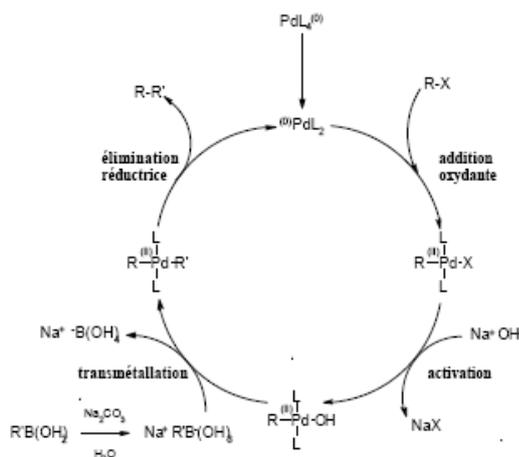


Figure 56 : Cycle catalytique du couplage de Suzuki

3.1.2. Couplage de Suzuki sans source de Pd(0)

Comme le montre le cycle catalytique précédent, la réaction de Suzuki met en jeu traditionnellement une source de palladium(0). Cependant, il existe dans la littérature quelques exemples de ce type de couplage utilisant en lieu et place de celui-ci du palladium (II).

¹²⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

¹³⁰ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.

¹³¹ Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.

Ainsi, Novak décrit en 1994 une accélération de la réaction de Suzuki avec des sources de palladium sans phosphine, le catalyseur introduit étant sous la forme Pd(II). Les meilleurs catalyseurs se sont avérés être Pd(OAc)₂ ou Pd₂(dba)₃.C₆H₆ (98% de conversion).¹³²

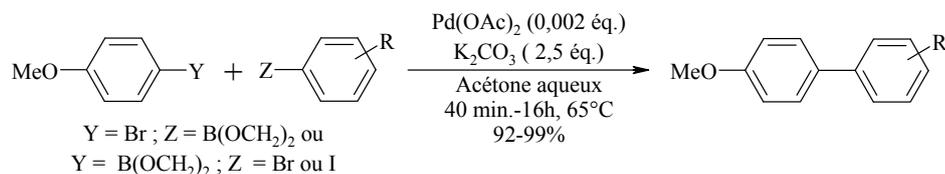


Figure 57 : Couplage de Suzuki sans source de phosphine

En 2005, le même type de réaction est étudié dans un mélange eau / polyéthylène glycol en présence de Pd(OAc)₂ et de Na₂CO₃, à 50°C.¹³³ Les dérivés bromés et iodés conduisent aux produits de couplage en 15 à 30 min avec des rendements compris entre 94 et 99% tandis que les dérivés chlorés donnent des rendements inférieurs malgré des temps de réaction plus longs.

La même année, Zhang utilise le Pd/C 10% dans un mélange EtOH / eau à 0°C en présence de base, la meilleure étant Na₂CO₃ ou K₂CO₃.¹³⁴ Les produits de couplage sont alors obtenus avec d'excellents rendements (94-100%) en seulement quelques heures.

3.1.3. Réactions de couplage entre l'acide boronique **39** et les composés **36** et **38**

Il n'existe donc que peu d'exemples de couplage de Suzuki avec du palladium(II) et ceux-ci concernent presque exclusivement la synthèse de composés diphenyliques. Il nous a alors semblé intéressant d'élargir ce type de réaction à des composés plus complexes et de comparer les résultats avec ceux obtenus pour les couplages en présence de palladium(0).

Dans un premier temps, les réactions ont été réalisées en l'absence de phosphine avec uniquement du Pd(OAc)₂. Puis, pour étudier l'influence des ligands sur le couplage, deux essais supplémentaires ont été réalisés : le premier en ajoutant 0,2 éq. de PPh₃ dans le milieu réactionnel et le second en remplaçant le Pd(OAc)₂ par le Pd(PPh₃)₄.

L'acide 2-formylphénylboronique **39** est mis en réaction avec le composé **36** ou **38**. Le mélange réactionnel, contenant les composés dissous dans un mélange dioxane/eau, est dégazé sous argon pendant 30 min avant d'ajouter le catalyseur et de plonger rapidement le ballon dans le bain d'huile préchauffé. Cette méthode sera utilisée pour tous les couplages de type Suzuki présentés dans ce manuscrit.

¹³² Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.

¹³³ Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122-6125.

¹³⁴ Zhang, G. *Synthesis* **2005**, *4*, 537-542.

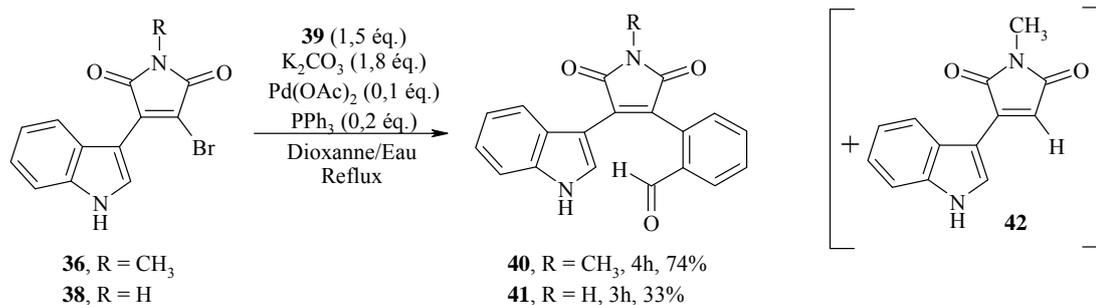


Schéma 20 : Couplage de Suzuki

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------|-----------------------------------|
| 1 | 36 | 39 (1,1 équ.), K ₂ CO ₃ (1,8 équ.), Pd(OAc) ₂ (0,1 équ.), Dioxanne/Eau 85/15, rflx | 8h | 40 (26%) 42 (8%) |
| 2 | 36 | Idem | 13h | 40 (30%) |
| 3 | 36 | Idem avec 39 (1,5 équ.) | 6h | 40 (72%) |
| 4 | 36 | Idem entrée 3 avec PPh ₃ (0,2 équ.) | 4h | 40 (74%) |
| 5 | 36 | 39 (1,5 équ.), K ₂ CO ₃ (1,8 équ.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 équ.), Dioxanne/Eau 85/15, rflx | 5h | 40 (59%) |
| 6 | 38 | 39 (1,1 équ.), K ₂ CO ₃ (1,8 équ.), Pd(OAc) ₂ (0,1 équ.), Dioxanne/Eau 85/15, rflx | 47h | Deg. |
| 7 | 38 | Idem avec Pd(OAc) ₂ (1,0 équ.) | 42h | 41 (2%) |
| 8 | 38 | Idem entrée 6 avec 39 (1,5 équ.) et PPh ₃ (0,2 équ.) | 3h | 41 (33%) |
| 9 | 38 | 39 (1,5 équ.), K ₂ CO ₃ (1,8 équ.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 équ.), Dioxanne/Eau 85/15, rflx | 3h30 | 41 (27%) |

Tableau 2 : Conditions de couplage de Suzuki

L'acide boronique **39** utilisé en quantité quasi stoechiométrique (1,1 équ.) ne conduit au produit de couplage **40** qu'avec un rendement médiocre (30%) et ce malgré une augmentation du temps de chauffage de 8h à 13h (entrées 1 et 2). La formation d'une faible quantité de composé **42**, provenant de l'insertion du Pd dans la liaison C-Br suivie d'une hydrodéhalogénéation, et celle de produits de dégradation en quantité majoritaire sont alors observées.

Pour obtenir le produit **40** avec un bon rendement (72%), la quantité de **39** doit être augmentée à 1,5 équ. (entrée 3), le temps de réaction étant alors réduit à 6h.

L'ajout de triphénylphosphine dans le milieu réactionnel (entrée 4) permet d'obtenir le composé **40** avec un rendement quasi similaire (74%) tout en diminuant encore le temps de réaction de 6h à 4h. Le cycle catalytique tourne plus rapidement, la phosphine sert donc d'accélérateur.

Par contre, l'emploi direct de palladium(0), avec le Pd(PPh₃)₄ comme source catalytique, ne permet d'obtenir le composé désiré qu'avec un rendement moyen de 59% (entrée 5).

L'application directe des conditions décrites dans l'entrée 1 au composé **38** ne conduit qu'à de la dégradation (entrée 6). Des traces du composé **41** peuvent être obtenues grâce à une augmentation importante de la quantité de palladium (entrée 7). Il semble donc que la présence du NH de la maléimide inhibe le cycle catalytique.

Comme nous pouvions nous y attendre, l'ajout de PPh₃ dans le milieu réactionnel (entrée 8) accélère le cycle catalytique, ce qui permet d'obtenir en seulement 3h le composé **41** avec 33% de rendement.

Encore une fois, l'emploi du Pd(PPh₃)₄ (entrée 9) entraîne une diminution du rendement (vs entrée 8).

Ces résultats montrent que bien que la présence de PPh₃ augmente la vitesse du cycle catalytique, l'emploi de Pd(OAc)₂ comme source catalytique de départ est nécessaire.

Par ailleurs, les rendements obtenus pour le composé **41** sont assez décevants. Devant sa faible réactivité, sûrement due à la présence de l'azote du maléimide, nous avons décidé de ne pas poursuivre davantage les essais à ce stade et de protéger les azotes avant de réaliser le couplage.

3.2. Couplage de Suzuki en présence de groupements protecteurs

3.2.1. Protection par le groupe Boc

Les conditions de déprotection doivent être compatibles avec la fonction aldéhyde de notre molécule tandis que le groupement protecteur doit être résistant aux conditions de couplage (c'est-à-dire aux conditions basiques) et se cliver facilement après réaction, voire même lors du traitement de la réaction. Pour toutes ces raisons, nous avons opté pour le groupement Boc (*tert*-terbutyloxycarbonyl) qui est introduit en milieu basique et est coupé en milieu acide.

L'étape de protection du composé **38** est réalisée dans les conditions usuelles impliquant Boc₂O en présence d'une base à température ambiante.

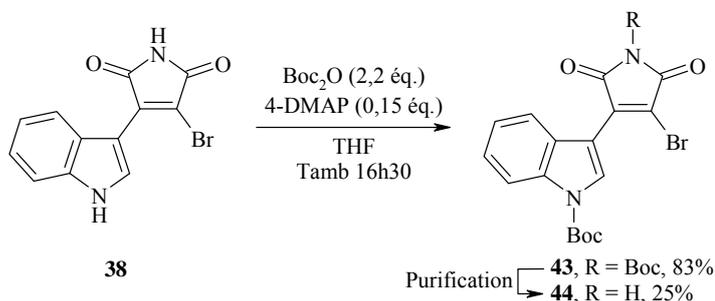


Schéma 21 : Protection des azotes par un groupement Boc

L'un des deux groupements Boc s'est montré très labile : lors de la purification de **43** par chromatographie sur colonne de gel de silice, le Boc porté par l'azote du maléimide s'est clivé pour donner le produit **44** avec 25% de rendement. Le produit di-Boc **43** est donc utilisé sans autre purification qu'une extraction, celui-ci étant obtenu avec une pureté satisfaisante.

3.2.2. Réaction de couplage

Le composé **43** est ensuite mis en réaction avec l'acide boronique **39** au reflux d'un mélange dioxane/eau en présence de K_2CO_3 avec $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur. Mais le composé **41** désiré n'a pu être obtenu, la réaction conduisant à de la dégradation. Toutefois, aucun essai en présence de phosphine n'a été réalisé.

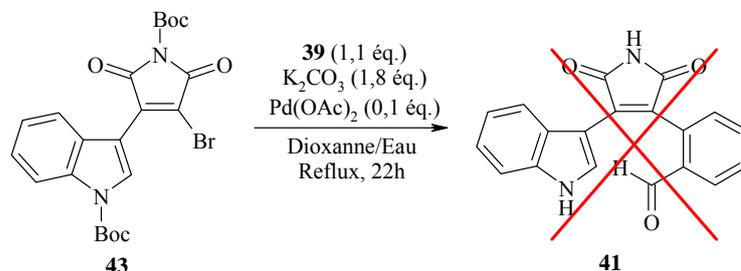


Schéma 22 : Couplage de Suzuki avec le composé di-Boc

Nous nous sommes alors tournés vers un couplage de Stille pour obtenir le composé **41**. Ce type de couplage présente l'avantage de s'affranchir de la base et de l'eau. Par contre, il faut préalablement préparer les trialkylstannybenzaldéhydes nécessaires au couplage, ceux-ci n'étant pas commerciaux.

3.3. Couplage de Stille entre les dérivés stannylés **46** et **47** et les indoles maléimide-bromé **38** et **43**

3.3.1. Préparation des dérivés stannylés **46** et **47**

3.3.1.1. Littérature

La synthèse du 2-tributylstannybenzaldéhyde a été décrite par Farina. Elle met en jeu une réaction d'orthométallation d'une imidazolidine en présence de *n*-BuLi suivie de l'addition de chlorure de tributylétain comme électrophile.¹³⁵

Cette méthode nécessite donc la préparation de la 1,3-diméthyl-2-phénylimidazolidine à partir du benzaldéhyde et de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine.

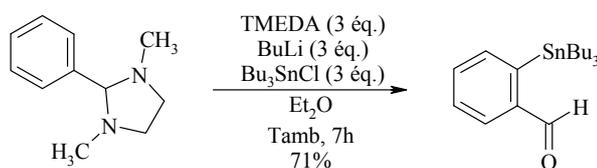


Figure 58 : Synthèse du 2-tributylstannybenzaldéhyde

Aucune publication pour obtenir directement le composé stannylé à partir du 2-halogénobenzaldéhyde n'est disponible. Cependant, Lavielle et son équipe décrivent ce type d'échange halogène-métal, par voie pallado-catalysée, avec un aldéhyde en *ortho* pour un composé plus complexe.¹³⁶

¹³⁵ Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.

¹³⁶ Cimetiere, B.; Dubuffet, T.; Muller, O.; Descombes, J.-J.; Simonet, S.; Laubie, M.; Verbeuren, T. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1375-1380.

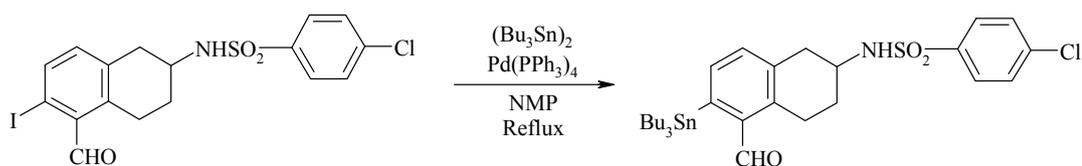


Figure 59 : Echange halogène-métal avec un aldéhyde en *ortho*

3.3.1.2. Préparation des composés **46** et **47** par échange halogène-métal

Nous avons donc choisi de synthétiser les dérivés stannylés par échange halogène-métal sur le 2-bromobenzaldéhyde **45** commercial en adaptant les conditions décrites par Lavielle. Notamment, nous avons remplacé la NMP par le THF plus facilement éliminable par évaporation.

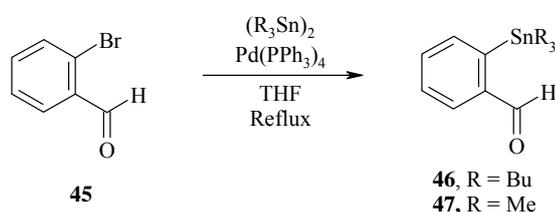


Schéma 23 : Préparation des dérivés stannylés

Dans un premier temps nous avons utilisé Sn_2Bu_6 , moins toxique, pour faire la mise au point de la synthèse puis les conditions ont été adaptées à Sn_2Me_6 . Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en KF pour éliminer les sels d'étain. En effet, les sels R_3SnBr sont solubles tandis que R_3SnF non solubles précipitent,¹⁰⁸ ils sont alors éliminés par filtration sur célite. Ce traitement sera utilisé pour tous les couplages de Stille de ce manuscrit.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------|------------------------------------|
| 1 | 45 | Sn_2Bu_6 (1,1 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), THF, rflx | 22h | 45 (7%) |
| 2 | 45 | Idem avec Toluène | 24h | 46 (57%) $\tau = 0,89$. |
| 3 | 45 | Idem entrée 2 avec Sn_2Bu_6 (1,5 éq.) | 28h | 46 (23%) $\tau = 0,37$ |
| 4 | 45 | Sn_2Me_6 (1,1 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), Toluène, rflx | 48h | 47 (73%) _{brut} |

τ = taux de conversion estimé par ^1H RMN avant purification ($= 1 \text{ } ^1\text{H}_{46} / (1 \text{ } ^1\text{H}_{45} + 1 \text{ } ^1\text{H}_{46})$)

Tableau 3 : Echange halogène-métal avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

En présence de THF et de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, la réaction ne conduit qu'à la dégradation du produit de départ dont seulement 7% sont retrouvés après traitement (entrée 1). Emettant l'hypothèse que la température de réaction n'est pas assez élevée, le THF est remplacé par le toluène (entrée 2). Le produit désiré **46** est alors obtenu avec un rendement moyen (57%) malgré un bon taux de conversion (0,89).

L'augmentation de la quantité de Sn₂Bu₆ (entrée 3), dans le but d'améliorer le rendement, entraîne une diminution drastique du taux de conversion (0,37) et donc celle du rendement (23%).

L'application directe des meilleures conditions à Sn₂Me₆ conduit au composé **47** avec une conversion totale. Cependant, la labilité du groupement triméthylétain ne permet pas la purification sur colonne de gel de silice. Le produit est donc utilisé brut dans l'étape suivante, sa pureté et son rendement (73%) sont alors estimés à partir du spectre RMN ¹H (entrée 4).

Afin d'améliorer le rendement du produit **46**, nous nous sommes alors tournés vers d'autres conditions opératoires utilisées au laboratoire pour les échanges halogène-métal : avec PdCl₂(PPh₃)₂ en présence de LiCl dans le THF.¹³⁷

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|------------------|-----------------|
| 1 | 45 | Sn ₂ Bu ₆ (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,05 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 24h | 46 (38%) |
| 2 | 45 | a) Idem avec LiCl (6 éq.) b) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,05 éq.) | a) 72h b) 24h | 46 (34%) |
| 3 | 45 | Sn ₂ Bu ₆ (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), THF, rflx | 48h | 46 (30%) |
| 4 | 45 | a) Sn ₂ Bu ₆ (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), THF, rflx b) LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | a) 24h b) 28h | 46 (54%) |
| 5 | 45 | Sn ₂ Bu ₆ (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 24h | 46 (49%) |
| 6 | 45 | Sn ₂ Me ₆ (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 30h | Deg. |

Tableau 4 : Echange halogène-métal avec PdCl₂(PPh₃)₂ et LiCl

Quelle que soit la quantité de LiCl utilisée, la réaction progresse doucement conduisant au composé de couplage **46** avec moins de 40% de rendement (entrées 1 et 2). L'augmentation du temps de chauffage ainsi que l'ajout de catalyseur supplémentaire n'y changeant rien, le couplage est alors tenté sans LiCl (entrée 3). Dans ces conditions, la réaction démarre plus vite mais cesse de progresser au bout de quelques heures, conduisant au composé **46** avec un rendement moyen (30%).

Au vu de ces résultats, la réaction suivante est démarrée sans LiCl, celui-ci étant introduite au bout de 24h pour relancer le cycle catalytique (entrée 4). Le composé **46** est alors obtenu après 54h avec 54% de rendement.

La conservation de ces quantités de réactifs et l'introduction en tout début de réaction du LiCl conduit au composé **46** avec un rendement légèrement inférieur de 49% (entrée 5) et ce quelle que soit la durée du chauffage.

Les autres essais réalisés en faisant varier la quantité d'hexabutyl-diétain ou de catalyseur n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs rendements.

Finalement, les conditions de l'entrée 5 appliquées au Sn₂Me₆ ne conduisent qu'à de la dégradation (entrée 6).

¹³⁷ Lefoix M., Thèse Chimie Organique, Université d'Orléans, 2005, 224 pages.

3.3.2. Réactions de couplage entre les aldéhydes stannylés **46** et **47** et les indoles maléimide bromés **38** et **43**

Le 2-tributylstannylbenzaldéhyde **46** et le 2-triméthylstannylbenzaldéhyde **47** ainsi préparés sont ensuite engagés dans le couplage de Stille. Ils sont alors mis en réaction avec le composé **38** ou le composé **43** selon les conditions mises au point au laboratoire : au reflux du dioxanne en présence de CuI, avec le PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur.¹³⁸

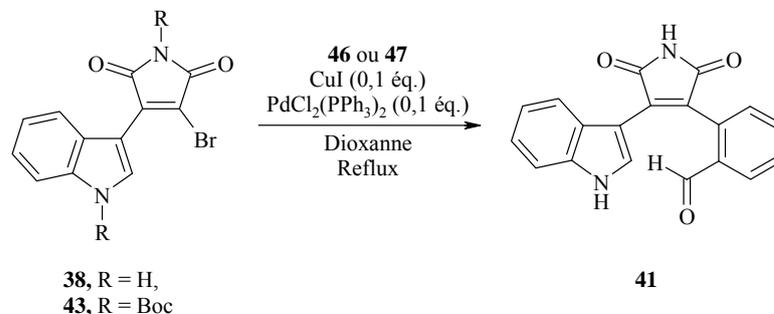


Schéma 24 : Couplage de Stille avec l'aldéhyde

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------|-----------------|
| 1 | 38 | 46 (1,1 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), CuI (0,1 éq.), Dioxanne, rflx | 50h | 41 (28%) |
| 2 | 38 | Idem avec PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,2 éq.) | 24h | 41 (50%) |
| 3 | 38 | Idem entrée 2 avec 46 (1,5 éq.) | 24h | 41 (54%) |
| 4 | 38 | Idem entrée 3 avec 47 (1,5 éq.) | 24h | 41 (17%) |
| 5 | 43 | 46 (1,2 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), CuI (0,1 éq.), Dioxanne, rflx | 22h | Deg. |

Tableau 5 : Conditions de couplage de Stille avec l'aldéhyde

Le couplage entre le composé **38** et l'aldéhyde **46** conduit au composé **41** avec un rendement assez faible (28%, entrée 1). L'augmentation de la quantité de catalyseur (entrée 2) permet d'améliorer le rendement (50%), le meilleur rendement étant obtenu en augmentant également la quantité de dérivé stannylé à 1,5 éq. (54%, entrée 3).

L'application directe de ces conditions au composé méthylé **47** conduit au produit **41** avec un mauvais rendement (17%, entrée 4). Ce dernier peut s'expliquer par l'utilisation du composé **47** brut.

Le couplage de l'aldéhyde **46** avec le composé protégé **43** n'a pas permis d'obtenir l'analogue de **41** désiré (entrée 5), de la dégradation étant encore une fois observée.

Le composé **41** étant maintenant obtenu en quantité suffisante, l'étape suivante dans notre schéma réactionnel, à savoir l'oxydation de la fonction aldéhyde des composés **40** et **41**, peut être réalisée.

¹³⁸ Ayerbe N., Thèse Chimie Organique, Université d'Orléans, 2003, 363 pages.

4. Oxydation de la fonction aldéhyde des composés **40** et **41**

La fonction aldéhyde est alors oxydée selon des conditions classiques : avec du chlorite de sodium en présence d'acide sulfamique.¹³⁹

Le solvant utilisé est un mélange dioxanne/eau. La présence d'eau permet d'une part de solubiliser les sels et d'autre part d'abaisser la température réactionnelle à 6°C, température qui doit absolument être maintenue durant toute la durée de la réaction pour éviter l'apparition de dégradation. Pour cela, le chlorite de sodium est dilué dans l'eau puis ajouté goutte à goutte en contrôlant très précisément la température.

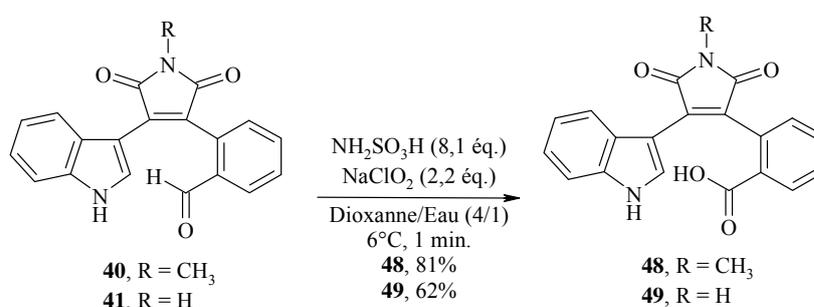


Schéma 25 : Conditions d'oxydation

Dans ces conditions, les composés **48** et **49** sont obtenus avec respectivement 81% et 62% de rendement. Une fois de plus, nous constatons que le composé **41** possédant le NH libre sur le maléimide conduit à un rendement moindre que pour son analogue méthylé **40**.

Par ailleurs, il est à noter que la réaction est très sensible à la durée, cette dernière ne doit pas excéder 1 min après la fin de l'addition, sous peine d'une chute drastique du rendement. La réaction alors est arrêtée très rapidement, dès visualisation de l'acide désiré sur la plaque CCM (composé coloré dans le visible).

L'oxydation est donc une étape très délicate, dépendante de la température et du temps de réaction. Elle nécessite une maîtrise parfaite de la réaction mais une fois bien acquise, elle permet d'obtenir très rapidement les acides désirés qui peuvent alors être engagés dans la dernière étape de cyclisation.

5. Cyclisation électrophile : acylation intramolécule

La cyclisation électrophile sur le sommet 2 de l'indole est couramment décrite dans la littérature. Elle peut se faire à partir d'acides carboxyliques en présence d'acides de Lewis, comme AlCl_3 , ou de réactifs phosphorés, tels que PPA¹²¹ ou PPSE (réactif plus doux),¹⁴⁰ ou à partir d'un anhydride mixte en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹⁴¹

Pour notre part, la cyclisation est réalisée directement sur nos composés acides **48** et **49**, sans activation préalable, en présence d'un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Elle conduit aux produits **50** et **51** avec respectivement 89% et 86% de rendement.

¹³⁹ Encyclopedia Reagent in Organic Synthesis, 1995, Vol. 7, Leo A. Paquette, Wiley

¹⁴⁰ Bergman, J.; Wahlstrom, N.; Yudina, L. N.; Tholander, J.; Lidgren, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1443-1452.

¹⁴¹ Al Akoum Ebrik, S.; Legrand, A.; Rigo, B.; Couturier, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 997-1000.

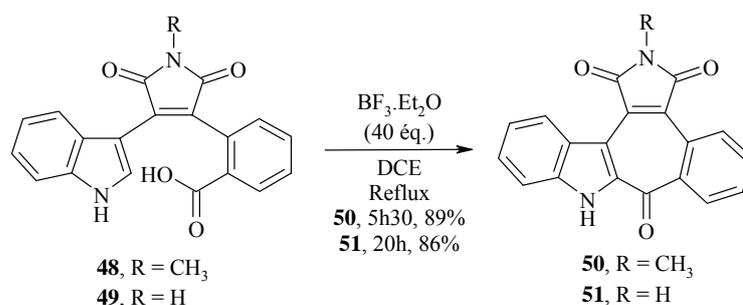


Schéma 26 : Cyclisation électrophile

Encore une fois, nous constatons que le composé NH libre est moins réactif que son homologue méthylé : il faut trois fois plus de temps réactionnel pour obtenir un rendement similaire.

6. Conclusions

La stratégie de synthèse que nous avons adopté nous a permis d'obtenir les composés cyclisés désirés en seulement 4 étapes à partir des maléimides correctement substitués et de l'indole **non protégé**. Chacune de ces étapes est obtenue avec des rendements corrects donnant ainsi accès aux produits **50** et **51** avec de bons rendements globaux de 49% et 26% respectivement à partir de l'indole.

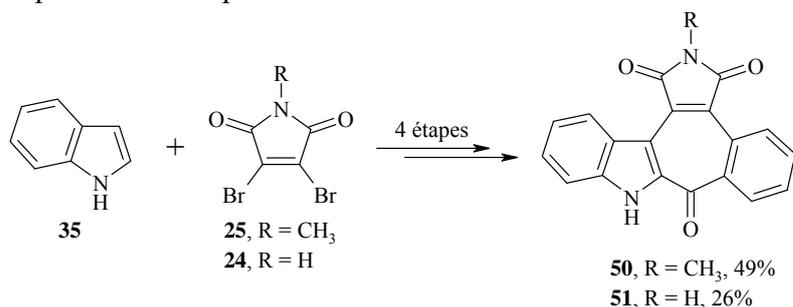


Schéma 27 : Bilan de la synthèse

Cependant, la différence de réactivité observée pour les produits NH libre sur le maléimide nous a conduit à essayer de les obtenir directement à partir des composés NCH₃ *via* la formation d'un anhydride.

7. Obtention des composés NH à partir des composés NCH₃ *via* un anhydride

7.1. Littérature

Ce type de transformation est décrit en 1988 par Brenner pour la synthèse de l'arcyriarubine A (**Figure 60**, p 90).⁸⁷ L'imide NCH₃ est transformé en anhydride par de la potasse aqueuse, puis l'arcyriarubine A est obtenue par ammonolyse avec NH₄OAc à 140°C.

En 2003, Sanchez et *coll.* réalisent le même type de réaction en remplaçant le NH₄OAc par du NH₄OH dans le DMF au reflux.⁷³

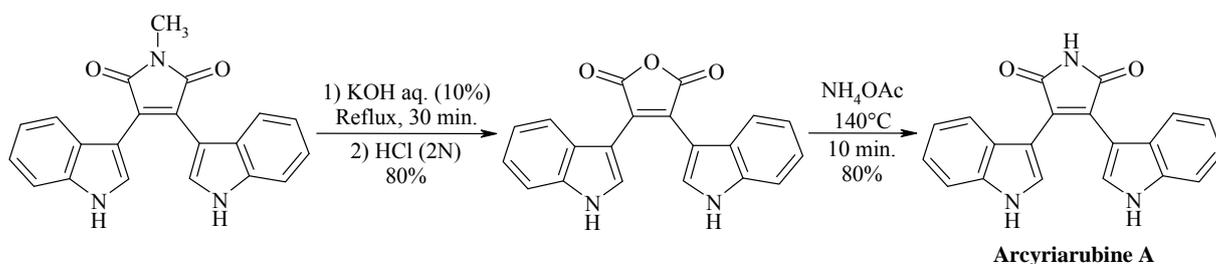


Figure 60 : Synthèse de l'arcyriarubine A *via* un anhydride

7.2. Synthèse du composé 49 à partir de 48 *via* l'anhydride 52

7.2.1. Obtention de l'anhydride 52

Dans un premier temps, la réaction est menée dans les conditions utilisées au laboratoire (Schéma 2, p 56)⁸⁰ : avec KOH aq. (28%) au reflux de l'EtOH, suivi d'une acidification.

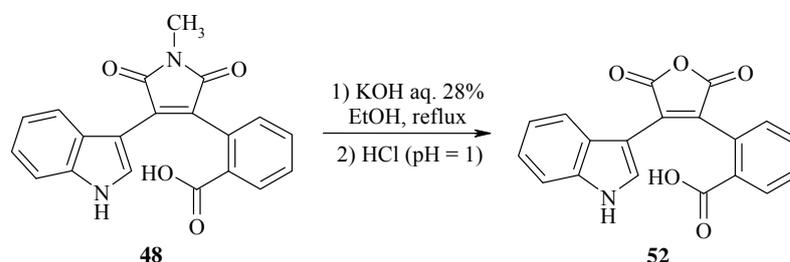


Schéma 28 : Synthèse de l'anhydride

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|----------|--|---------------------|---------------------------|
| 1 | 48 | KOH aq. 28% (10 éq.), EtOH, rflx puis acidification avec HCl (pH = 1) | 3h | 52 (29%) $\tau = 0,77$ |
| 2 | 48 | a) KOH aq. 45% (40 éq.), Acétone, Tamb b) KOH aq. 45% (40 éq.) puis acidification (pH = 1) | a) 20h b) 8h | 52 (91%) |
| 3 | 48 | a) KOH aq. 45% (60 éq.), Acétone, Tamb b) HCl (pH = 1) | a) 24h b) 1 nuit | 52 (86%) |

Tableau 6 : Conditions d'hydrolyse

Dans ces premières conditions (entrée 1), le composé 52 est obtenu avec un rendement médiocre (29%). Ce dernier s'explique par une conversion partielle (0,77) et surtout par la dégradation du produit lors de sa purification par chromatographie sur gel de silice. L'essai suivant est alors réalisé en augmentant la quantité de base. La réaction étant menée à température ambiante, l'EtOH est remplacé par l'acétone pour homogénéiser le milieu réactionnel (entrée 2). Après 20h d'agitation, le composé 48 n'étant pas totalement consommé, 40 éq. de KOH sont alors ajoutés et la réaction est agitée pendant 8h supplémentaires. Le composé 52 est alors obtenu avec 91% de rendement sans autre purification qu'une extraction.

Pour tenter d'accélérer la réaction, la quantité initiale de potasse est augmentée (entrée 3) mais après 24h le composé 52 est obtenu avec un rendement quasi similaire (86%).

7.2.2. Obtention du composé 49

L'anhydride **52** est ensuite traité avec une solution d'ammoniaque à 35% au reflux du DMF, selon les conditions décrites par Sanchez.⁷³

Dans ces conditions, le composé **49** est obtenu accompagné d'un autre composé dont la structure n'a pu être déterminée, dans une proportion **49/53** (70/30). Ce composé **49**, identique à celui obtenu par oxydation du composé **41**, n'a pu être isolé malgré tous nos efforts.

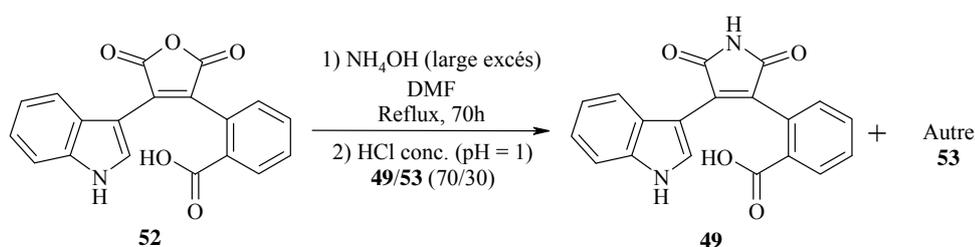


Schéma 29 : Synthèse de **49** à partir de l'anhydride

N'ayant pu obtenir l'acide **49** à partir de **52**, nous avons décidé d'appliquer cette méthode de synthèse aux composés cycliques. En effet, le composé **50** peut également être transformé en anhydride, qui pourra donner **51** par ammonolyse.

7.3. Synthèse du dérivé cyclique 51 à partir du composé 50

Comme pour les produits ouverts, le composé cyclique **50** est mis en réaction avec de la potasse aqueuse pour donner l'anhydride **54**, qui est ensuite transformé en imide en présence d'ammoniaque.

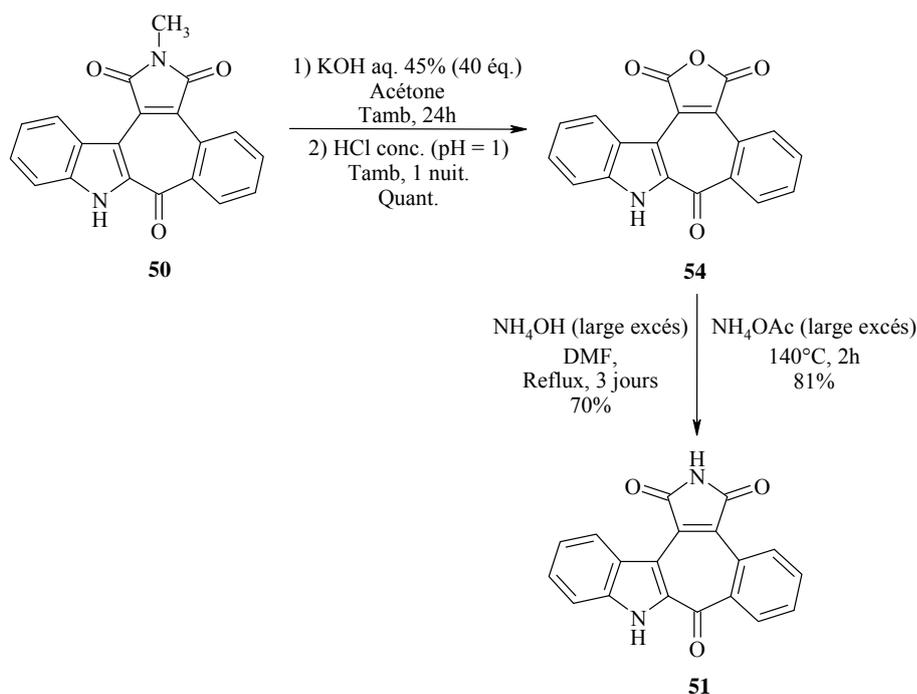


Schéma 30 : Synthèse de l'anhydride

Suite aux essais réalisés sur l'acide **48** (Tableau 6, p 90), le composé **50** est mis en réaction avec KOH aq. 45% dans l'acétone à température ambiante pour conduire quantitativement après extraction au composé **54**. Aucune autre purification n'est nécessaire, le composé recueilli étant parfaitement pur.

Dans un premier temps, les conditions d'ammonolyse utilisées sont les mêmes que pour l'anhydride **52** (Schéma 29), à savoir l'ammoniaque à 35% au reflux du DMF. Le composé **51** est alors obtenu avec un rendement de 70% après 3 jours de chauffage. La réaction menée en tube scellé pour diminuer le temps de réaction conduit au bout de 18h au composé **51** avec seulement 30% de conversion, 48h supplémentaires sont alors nécessaires pour obtenir une conversion totale de **54**, le composé **51** étant alors isolé avec 63% de rendement.

Face à ces rendements moyens et surtout des temps de réaction très longs, nous avons décidé de générer la fonction imide en utilisant l'acétate d'ammonium comme décrit par Brenner.⁸⁷ L'acétate d'ammonium est utilisé en large excès pour servir à la fois de réactif et de solvant. Le composé **51** est alors obtenu avec un bon rendement (81%) en seulement 2h et une simple extraction permet d'obtenir le composé pur.

7.4. Bilan

Les composés **50** et **51** sont tous deux obtenus en 4 étapes à partir de l'indole d'une part et respectivement des composés **25** et **24** d'autre part. Le rendement global de **50** est de 49% tandis que celui de **51** n'est que de 26%, montrant ainsi la perte importante de réactivité en série maléimide non substituée. De façon intéressante, le composé **51** peut être obtenu directement à partir de **50** en 2 étapes, avec 81 % de rendement, soit en 6 étapes à partir de **25** avec un rendement global de 39%.

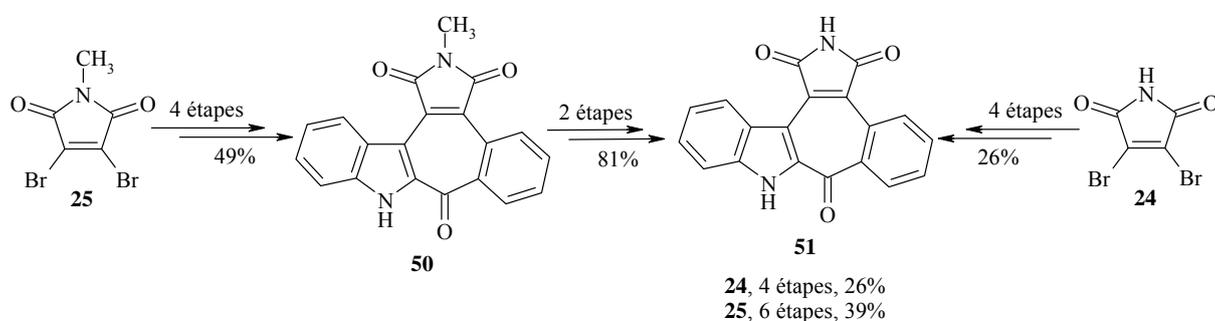


Schéma 31 : Bilan de l'obtention de **51** à partir de **50**

Cette voie de synthèse de **51**, bien que présentant deux étapes de plus que la voie directe partant du maléimide dibromé **24**, est donc la plus efficace. Elle permet non seulement de s'affranchir de la réactivité faible des composés NH mais aussi de gagner du temps, la diversification sur l'azote du maléimide étant réalisée en fin de synthèse. En effet, le passage de **50** à **51** se fait *via* l'anhydride **54** qui peut conduire rapidement à des composés diversement substitués sur la partie maléimide par réaction avec des amines variées (Schéma 32, p 93).

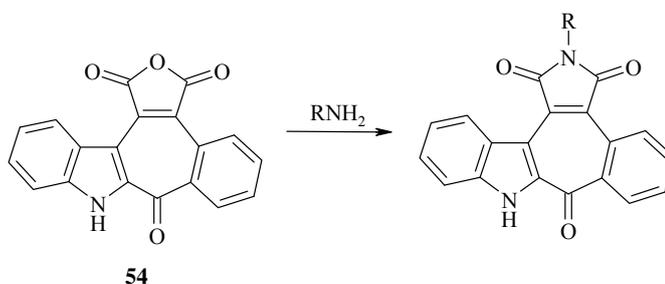


Schéma 32 : Fonctionnalisation de l'anhydride

Néanmoins, cette voie de synthèse présente un inconvénient non négligeable : l'étape d'oxydation, qui s'est avérée délicate. Afin de s'affranchir de cette étape, nous avons envisagé obtenir l'acide non plus par oxydation de l'aldéhyde mais plus simplement par saponification d'un ester. La synthèse est alors reprise au départ, la fonction ester étant introduite à la place de la fonction aldéhyde lors du couplage palladocatalysé.

8. Obtention des composés cyclisés 54 et 51 via l'ester 58

8.1. Rétrosynthèse

Cette nouvelle stratégie conduit à une modification partielle de la rétrosynthèse. Ainsi, l'acide **52** précurseur du composé **54** peut être obtenu par saponification d'un ester, lui-même pouvant provenir d'un couplage palladocatalysé entre le composé **36** et l'acide 2-carboxyméthylphénylboronique ou le 2-triméthylstannylbenzoate de méthyle.

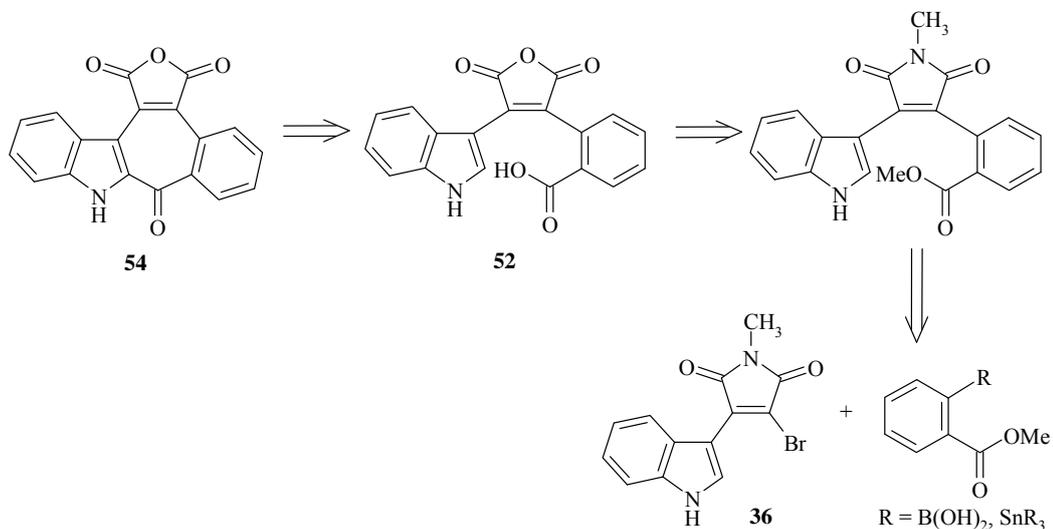


Schéma 33 : Rétrosynthèse de l'obtention des composés cyclisés à partir d'un ester

L'acide boronique et les dérivés stannylés du benzoate de méthyle n'étant pas commerciaux, il faudra les préparer. Cependant, la synthèse des composés 2-triméthylstannyl- et 2-tributylstannylbenzoate de méthyle à partir respectivement du 2-bromo- et 2-iodobenzoate de méthyle commerciaux étant décrite dans la littérature, nous avons opté pour un couplage de Stille avec l'un ou l'autre de ces deux composés.

8.2. Couplage de Stille entre le composé 36 et les dérivés stannylés 56 ou 57

8.2.1. Préparation des dérivés stannylés 56 et 57

La synthèse du 2-tributylstannylbenzoate de méthyle est décrite par Stille en 1991¹⁴² tandis que celle du 2-triméthylstannylbenzoate de méthyle a été réalisée par Nicolaou et son équipe plus récemment, de façon plus efficace.¹⁴³

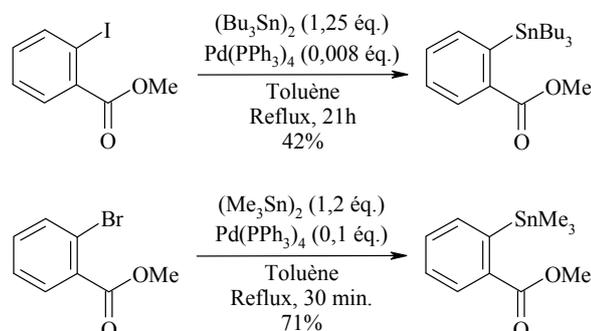


Figure 61 : Synthèse des dérivés stannylés du benzoate de méthyle *ortho* iodé ou bromé

Disposant au laboratoire du dérivé bromé, nous avons réalisé les premiers essais dans les conditions décrites par Nicolaou, d'abord avec Sn_2Me_6 puis avec Sn_2Bu_6 . Ces conditions sont ensuite comparées avec celles nous ayant permis d'obtenir le 2-tributylstannylbenzaldéhyde **46** (Tableau 4, p 86) : avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et LiCl au reflux du THF.

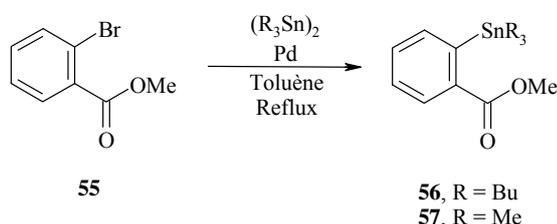


Schéma 34 : Préparation des dérivés stannylés

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|-------|-----------------------------------|
| 1 | 55 | Sn_2Me_6 (1,2 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), toluène, rflx. | 2h | 57 (97%) |
| 2 | 55 | Sn_2Bu_6 (1,2 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), toluène, rflx. | 23h | 56 (47%) |
| 33 | 55 | Sn_2Bu_6 (1,1 éq.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 30h | 56 (33%) |
| 4 | 55 | Sn_2Me_6 (1,2 éq.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 3h30 | 57 (8%) $\tau = 0,15$. |

Tableau 7 : Conditions d'échange halogène-métal sur le bromobenzoate de méthyle

¹⁴² Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894.

¹⁴³ Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; King, N. P.; V. Finlay, M. R.; Scarpelli, R.; A. Pereira, M. M.; Bollbuck, B.; Bigot, A.; Werschkun, B.; Winssinger, N. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2783-2800.

Dans les conditions de Nicolaou (entrée 1), le composé **57**, décrit à 71% de rendement, est obtenu quasi quantitativement (97%) en optimisant le temps de réaction à 2h. Les mêmes conditions appliquées à Sn_2Bu_6 conduisent au composé **56** désiré avec un rendement moyen de 47% (entrée 2). Les modifications des quantités de réactifs n'ont pas permis d'améliorer le rendement.

Le premier essai réalisé avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ conduit après 30h de reflux au composé **56** avec 33% de rendement (entrée 3). Une fois encore, toutes les tentatives d'amélioration du rendement menées par la suite, en augmentant les quantités d'étain ou de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ainsi que le temps de réaction, se sont soldées par un échec. Avec Sn_2Me_6 , seulement 15% de conversion sont obtenus, conduisant au composé **57** avec 8% rendement (entrée 3).

Comme observé pour les aldéhydes, les meilleures conditions d'obtention des esters stannylés sont $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le toluène. Les composés **56** et **57** ainsi synthétisés sont utilisés dans l'étape suivante de la synthèse, le couplage de Stille.

8.2.2. Réaction de couplage entre **36** et les dérivés stannylés **56** et **57**

Le 2-triméthylstannylbenzoate de méthyle **56** et 2-tributylstannylbenzoate de méthyle **57** sont mis en réaction avec **36** dans les conditions mises au point sur les aldéhydes **46** et **47** (Tableau 5, p 87).

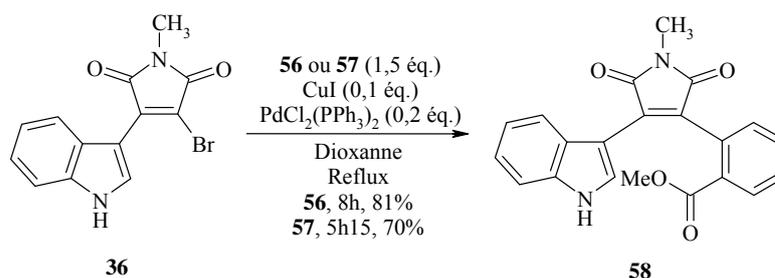


Schéma 35 : Couplage de Stille avec l'ester

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------|-----------------|
| 1 | 36 | 56 (1,2 \u00e9q.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 \u00e9q.), CuI (0,1 \u00e9q.), Dioxanne, rflx | 8h | 58 (12%) |
| 2 | 36 | Idem avec 56 (1,5 \u00e9q.) | 8h | 58 (81%) |
| 3 | 36 | Idem avec 56 (2,0 \u00e9q.) | 8h | Deg. |
| 4 | 36 | 57 (1,5 \u00e9q.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 \u00e9q.), CuI (0,1 \u00e9q.), Dioxanne, rflx | 5h15 | 58 (70%) |

Tableau 8 : Conditions de couplage de Stille

Le premier essai mené avec 1,2 \u00e9q. de **56** conduit au produit **58** désiré avec seulement 12% de rendement (entrée 1). L'augmentation de la quantité de dérivé stannylé à 1,5 \u00e9q.

(entrée 2) permet une forte amélioration du rendement (81%). Mais une trop forte augmentation (2 éq.) ne conduit qu'à de la dégradation (entrée 3). L'application des meilleures conditions au dérivé méthylé **57** (entrée 4) permet d'obtenir en 5h le composé **58** avec 70% de rendement.

Le composé **58** est ensuite mis en réaction dans l'étape suivante de la synthèse, à savoir la formation de la fonction acide, nécessaire à la cyclisation.

8.3. Saponification de l'ester **58**

La réaction de saponification mettant en jeu des conditions basiques, nous avons choisi de la réaliser dans les conditions utilisées pour obtenir l'anhydride **52** (Tableau 6, p 90), c'est-à-dire en présence de KOH aqueux (45%) dans l'acétone.

Ces conditions devraient nous permettre de former l'anhydride tout en saponifiant la fonction ester, permettant ainsi l'obtention l'anhydride acide **52** à partir du composé **58** en une seule étape.

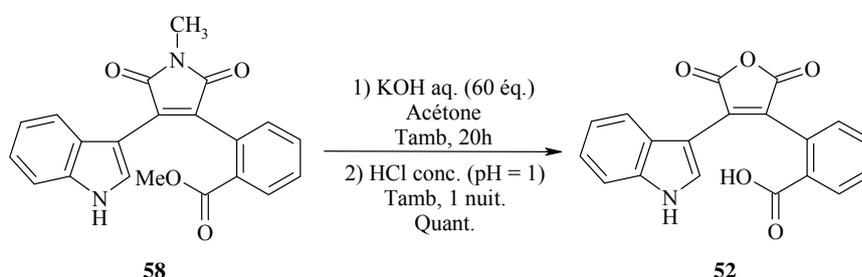


Schéma 36 : Saponification de l'ester

Dans ces conditions, le composé **52** est effectivement obtenu. Après 20h puis traitement acide, le rendement est quantitatif. Le temps de réaction peut être réduit à 2h sans influencer sur le rendement en chauffant le mélange à reflux. Comme pour sa synthèse à partir de l'acide **40**, le composé **52** est obtenu sans autre purification qu'une simple extraction.

8.4. Cyclisation de l'anhydride acide **52** par substitution électrophile

Le composé **52** est ensuite mis en réaction avec BF₃.Et₂O selon les conditions utilisées pour les composés **50** et **51** (Schéma 26, p 89) pour conduire au composé cyclisé **54**. Comme pour le composé **51**, il faut porter le milieu réactionnel à reflux pendant 20h pour obtenir **54** avec un bon rendement (70%).

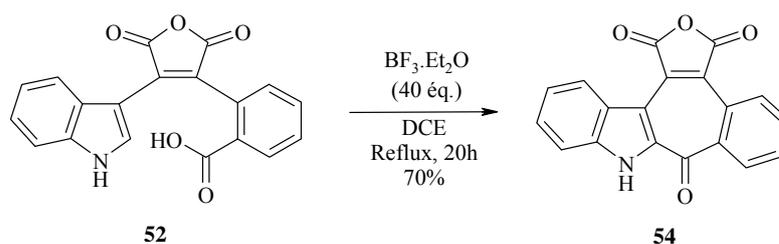


Schéma 37 : Cyclisation de l'anhydride

8.5. Conclusions

Le composé **54** peut donc être synthétisé avec un rendement global de 52% en 4 étapes à partir de l'indole commercial **35**, *via* l'ester **58**. Cette nouvelle voie de synthèse permet d'éviter l'oxydation délicate de l'aldéhyde de la voie précédente. Néanmoins, elle présente également des inconvénients, à savoir l'introduction de la fonction ester grâce à une réaction de Stille avec un dérivé stannylé non commercial, qu'il faut donc préparer.

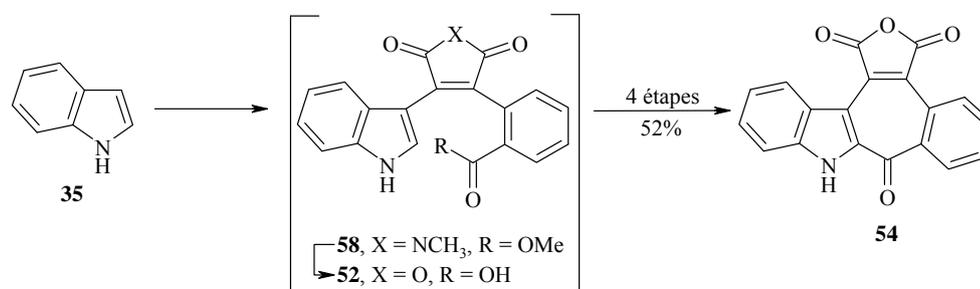


Schéma 38 : Bilan de synthèse de l'anhydride cyclique **54**

Les deux précurseurs stannylés **56** et **57** sont synthétisés à partir du 2-bromobenzoate de méthyle **55**. Le choix de l'un ou l'autre de ces composés pour obtenir **58** se fera en fonction du facteur que l'on veut privilégier, le rendement global de la synthèse à partir de l'indole (composé **56**) ou l'obtention rapide du composé **58** en grandes quantités (composé **57**).

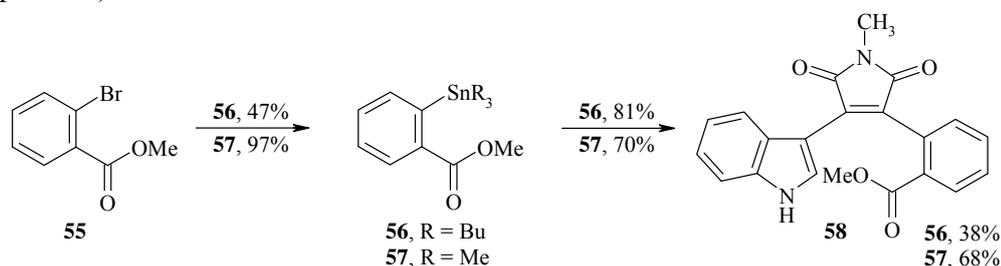


Schéma 39 : Bilan de la préparation de l'ester **58** à partir du composé **55**

Afin d'éviter l'étape d'oxydation délicate ainsi que la préparation des dérivés stannylés **56** et **57**, nous avons alors tenté d'obtenir l'ester **58** par carbonylation à partir du composé bromé **5** ou de son précurseur protégé **4** déjà synthétisés au laboratoire (Schéma 1, p 55).

9. Obtention des composés **48**, **50** et **58** par carbonylation

9.1. Rétrosynthèse

Dans un premier temps, nous avons pensé obtenir l'ester **58** à partir des composés bromés **4** ou **5**. Puis nous avons également considéré la synthèse directe de l'acide **48** et du composé cyclisé **50** à partir de ces mêmes composés de départ en changeant les conditions opératoires de la carbonylation.

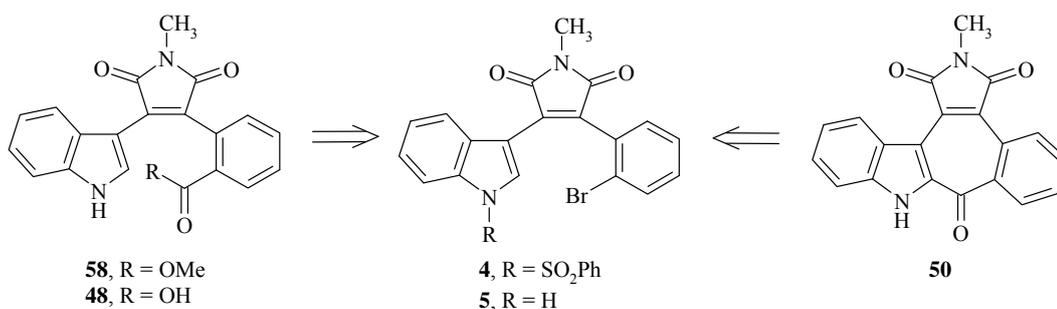


Schéma 40 : Rétrosynthèses des carbonylations envisagées

9.2. Bibliographie

Il existe dans la littérature de nombreux exemples d'obtention d'esters à partir de dérivés halogénés par insertion de CO, la réaction ayant lieu dans un alcool en présence de Et₃N, avec Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur.¹⁴⁴



Figure 62 : Formation d'esters par carbonylation^{144a}

Par contre, à notre connaissance une seule cyclocarbonylation en position 2 de l'indole catalysée par le Pd a été reportée.¹⁴⁵

Par ailleurs, d'après des études menées en série aromatique, des ligands doivent être ajoutés au milieu réactionnel lors de l'emploi de Pd(II) comme catalyseur. Peuvent être cités comme exemples de ligands le dppp, qui est très couramment décrit¹⁴⁶, ou le xantphos, plus rarement utilisé.¹⁴⁷

9.3. Synthèse des composés 48, 50 et 58

9.3.1. Préparation des précurseurs 4 et 5

Les deux composés bromés **4** et **5** sont synthétisés à partir du composé indole maléimide bromé **36** comme reporté par notre équipe.^{77,80}

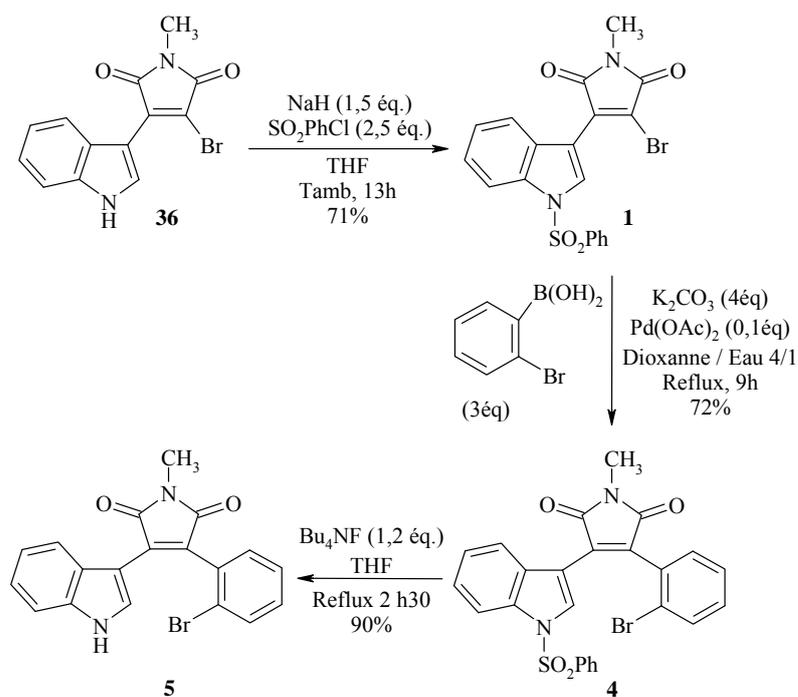
¹⁴⁴ A titre d'exemple, a) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Med. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326. ;

b) Allegretti, M.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Nicolini, L. *Synlett* **2001**, *5*, 609-612.

¹⁴⁵ Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616-5620.

¹⁴⁶ a) Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354-9360. ; b) Kubota, Y.; Hanaoka, T.-A.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *Synlett* **1994**, 515-517.

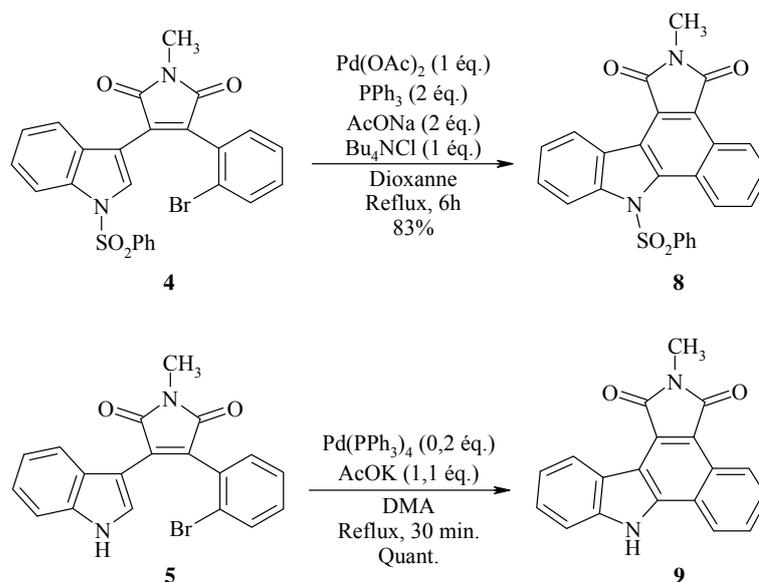
¹⁴⁷ Lou, R.; VanAlstine, M.; Sun, X.; Wentland, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2477-2480.



Sch\u00e9ma 41 : Synth\u00e8se des pr\u00e9curseurs brom\u00e9s 4 et 5

9.3.2. R\u00e9actions palladocatalys\u00e9es d\u00e9j\u00e0 r\u00e9alis\u00e9es au laboratoire sur les compos\u00e9s brom\u00e9s 4 et 5

Lors de travaux pr\u00e9c\u00e9demment d\u00e9crits par notre \u00e9quipe, les compos\u00e9s brom\u00e9s 4 et 5 ont servi de pr\u00e9curseurs pour des r\u00e9actions palladocatalys\u00e9es de type Heck. Les conditions utilis\u00e9es sont r\u00e9appel\u00e9es dans le sch\u00e9ma ci-dessous.



Sch\u00e9ma 42 : R\u00e9actions palladocatalys\u00e9es d\u00e9j\u00e0 r\u00e9alis\u00e9es avec les compos\u00e9s 4 et 5

9.3.3. Essais de carbonylation

Pour pouvoir comparer les résultats entre eux, nous avons opté pour des conditions communes à tous les essais : avec CO, en utilisant Et₃N comme base, le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, le dppp ou le xantphos comme ligand et le DMF comme solvant. En fonction du composé recherché, un co-solvant (MeOH ou H₂O) est ajouté ou non.

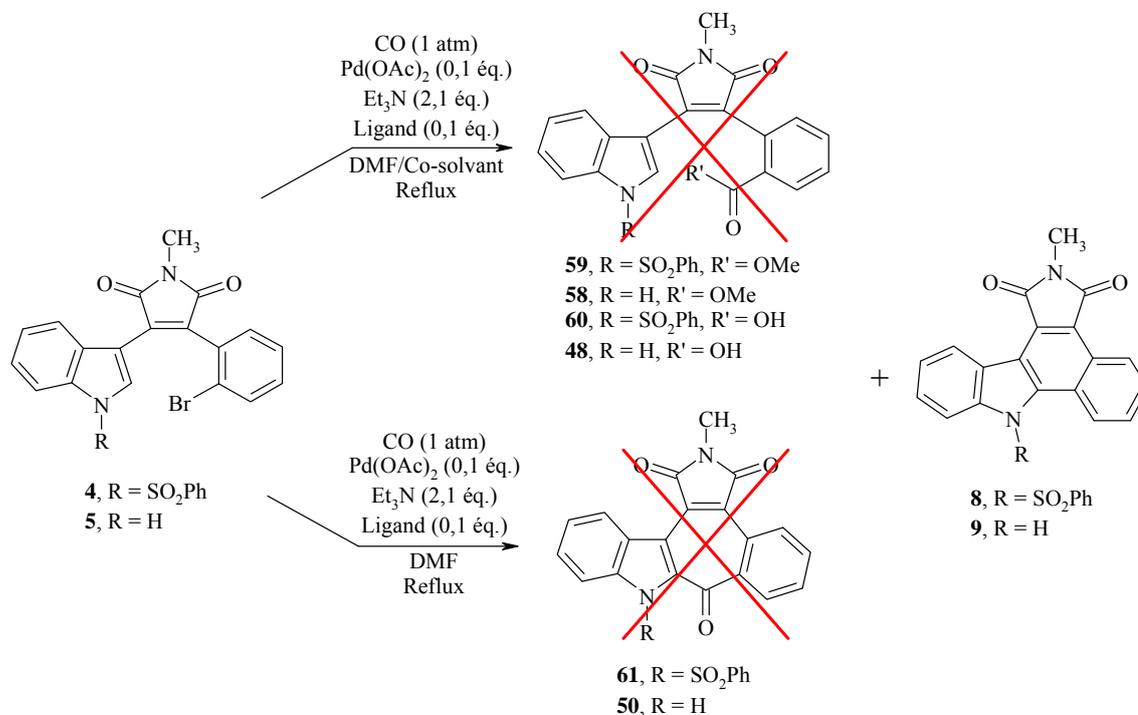


Schéma 43 : Synthèse des composés par carbonylation

Comme nous pouvons le voir dans le tableau suivant (Tableau 9, p 101), aucun des composés désirés n'a été obtenu et ce quelles que soient les conditions utilisées. En effet, les essais dans le DMF avec et sans eau (entrées 1-4) se sont soldés par une déprotection partielle du composé **4**, alors accompagné du produit **5**, tandis que le remplacement de l'eau par le MeOH conduit en plus de la déprotection à une cyclisation partielle (entrées 5-8) donnant ainsi des mélanges de produits contenant entre autres les composés cyclisés **8** et **9**.

Nous sommes alors revenus aux conditions cyclisantes permettant d'obtenir le composé **8** en 6h avec 83% de rendement, à savoir Pd(OAc)₂ (1éq.), PPh₃ (2 éq.) au reflux du dioxanne (Schéma 42, 99), et y avons ajouté de la Et₃N et le CO (entrée 9). Seulement 9% de conversion de **4** en **8** sont obtenus après 16h de reflux, montrant ainsi que la présence de CO et le milieu basique ralentissent la réaction de cyclisation.

Nous pouvons supposer que la présence de CO ralentit fortement la réaction d'insertion du Pd dans la liaison RX. L'étape suivante d'insertion de CO ne peut alors avoir lieu et les composés désirés ne peuvent être formés.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Proportion des composés du mélange |
|--------|----------|---|---------|------------------------------------|
| 1 | 4 | CO (1 atm), Et ₃ N (2,1 éq.), Pd(OAc) ₂ (0,1 éq.), dppp (0,1 éq.), DMF/H ₂ O 5/3, rflx | 4 jours | 4 (100) |
| 2 | 4 | Idem 3 avec xantphos (0,1 éq.) | 4 jours | 4 / 5 (63 / 37) |
| 3 | 4 | CO (1 atm), Et ₃ N (2,1 éq.), Pd(OAc) ₂ (0,1 éq.), dppp (0,1 éq.), DMF, rflx | 4 jours | 4 / 5 (63 / 37) |
| 4 | 4 | Idem avec xantphos (0,1 éq.) | 4 jours | 4 / 5 (85 / 15) |
| 5 | 4 | CO (1 atm), Et ₃ N (2,1 éq.), Pd(OAc) ₂ (0,1 éq.), dppp (0,1 éq.), DMF/MeOH 5/3, rflx | 4 jours | 4 / 5 / 9 (20 / 50 / 30) |
| 6 | 4 | Idem avec xantphos (0,1 éq.) | 4 jours | 4 / 5 / 8 / 9 / Autres |
| 7 | 5 | CO (1 atm), Et ₃ N (2,1 éq.), Pd(OAc) ₂ (0,1 éq.), dppp (0,1 éq.), DMF/MeOH 5/3, rflx | 4 jours | 5 / 9 (50 / 50) |
| 8 | 5 | Idem avec xantphos (0,1 éq.) | 4 jours | 5 / 9 (74 / 26) |
| 9 | 4 | CO (1 atm), Et ₃ N (2,1 éq.), Pd(OAc) ₂ (1 éq.), PPh ₃ (2 éq.), Dioxanne, rflx | 16h | 4 / 8 (91 / 9) |

Tableau 9 : Conditions des essais de carbonylation

Après avoir exploré toutes les voies d'accès à nos composés cyclisés, nous nous sommes attachés à étudier leur réactivité *via* divers essais de fonctionnalisation. Il nous a semblé intéressant d'étudier divers sites tels que la position 5 de l'indole, l'azote indolique ou l'azote du maléimide ainsi que l'anhydride.

D. Fonctionnalisation des composés cyclisés **50**, **51** et **54**

Comme nous venons de le mentionner, nous avons exploré les différents sites réactionnels des molécules cyclisées **50**, **51** et **54** : le carbone C-5 et l'azote N-1 de l'indole, l'azote du maléimide et la fonction anhydride. Ces différents sites permettent de réaliser des types de réactions tels que des substitutions électrophiles aromatiques, des substitutions nucléophiles ou des *trans*-imidifications.

1. Substitution électrophile aromatique sur le carbone C-5 de l'indole

La substitution électrophile aromatique d'analogues de la rébeccamycine en position C-5 de l'indole est décrite dans la littérature, notamment avec un atome de brome¹²⁸ ou un groupement NO₂⁶⁸. Nous avons alors réalisé des essais de bromation et de nitration en nous basant sur ces conditions.

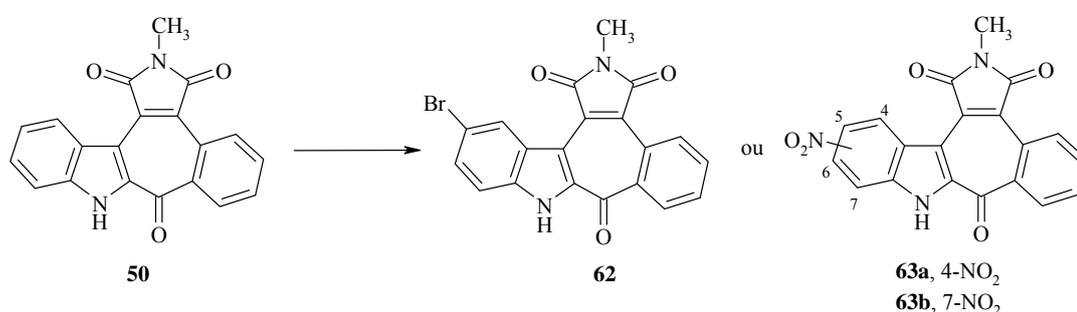


Schéma 44 : Substitution en position 5 de l'indole

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|-------------------------------|--|
| 1 | 50 | NBS (15 éq.), THF, 0°C à Tamb | 4 jours | 62 (56%) |
| 2 | 50 | a) HNO ₃ (excès), Et ₂ O, Tamb b) rflx c) HNO ₃ fumant, rflx | a) 3 jours b) 4h c) 16h | 50 (5%) + 63a (4%) + 63b (16%) |

Tableau 10 : Conditions de bromation et de nitration

La bromation menée dans les conditions de la littérature (entrée 1) conduit au composé désiré **62**, monobromé régiosélectivement sur le sommet 5 de l'indole, avec un rendement acceptable.

Par contre, l'utilisation de la solution de Mallinckrodt (HNO₃ fumant dans Et₂O) à température ambiante ne conduit après 3 jours qu'au composé de départ **50** (entrée 2). Le chauffage à reflux du milieu réactionnel ne permettant après 4h aucun avancement de la réaction, quelques gouttes de HNO₃ fumant sont ajoutées. Après 16h de reflux supplémentaires une mononitration non sélective est observée : les produits de substitution en position 4 (**63a**) ou 7 (**63b**) de l'indole sont isolés mais pas le composé attendu, substitué en position 5. Pour le composé **63a**, seuls la SM et un spectre ¹H RMN ont pu être effectués, par contre la structure du composé **63b** a été confirmée par les différentes techniques spectroscopiques (RMN, HMBC, SM, ...).

L'orientation du groupement NO₂ s'explique difficilement, cependant un seul essai de nitration a été réalisé.

2. Substitution nucléophile sur l'azote N-1 de l'indole

Comme nous l'avons vu lors de l'étude des RSA des indolocarbazoles (E, p 39), l'introduction sur les molécules d'une chaîne diméthylaminoéthyle améliore leurs propriétés cytotoxiques.

En 1999, Mahboobi introduit cette chaîne sur l'azote indolique par substitution nucléophile avec le chlorhydrate du chlorure de diméthylaminoéthyle, préalablement désalifié.¹¹⁸

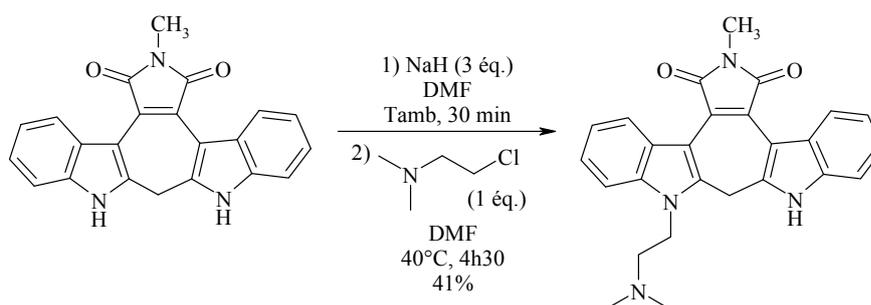


Figure 63 : Introduction de la chaîne diméthylaminoéthyle sur l'azote de l'indole

2.1. Substitution sur l'azote indolique du composé 50

Comme décrit dans la littérature, la chaîne diméthylaminoéthyle est introduite avec le chlorure de diméthylaminoéthyle **64**, préparé *in situ* par neutralisation du chlorhydrate de la 2-chloroéthylidiméthylamine.

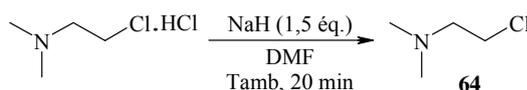


Schéma 45 : Neutralisation de la chaîne hydrochlorée

Après formation de l'anion de l'indole à 0°C avec du NaH, le mélange contenant **64** est introduit dans le milieu réactionnel.

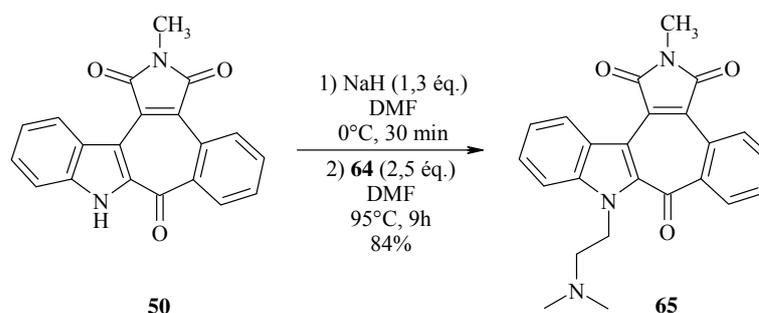


Schéma 46 : Substitution de l'azote indolique

Lorsque la réaction est conduite à température ambiante, après 20h d'agitation, le produit **65** n'est obtenu qu'à l'état de traces. L'augmentation de la température à 65°C, conduit après 8h de chauffage au composé **65** avec 68% de rendement. Et le rendement est encore amélioré (84%) lorsque la réaction est chauffée à 95°C pendant 9h.

2.2. Substitution sur l'azote indolique du composé **54**

L'anhydride **54** est ensuite traité dans les mêmes conditions que **50**. Malheureusement, le composé de substitution **66** désiré n'est pas obtenu, la réaction ne conduisant qu'à de la dégradation.

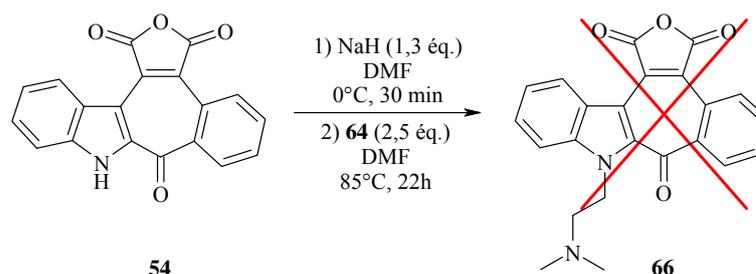


Schéma 47 : Introduction de la chaîne diméthylaminoéthyle sur l'azote indolique

2.3. Substitution sélective des deux azotes du composé **51**

L'application directe des conditions précédentes au composé **51** peut poser problème. En effet, celui-ci possède deux azotes fonctionnalisables, l'azote indolique et l'azote du maléimide. La substitution par la chaîne diméthylaminoéthyle du premier conduit au composé **67** tandis que celle du second donne le composé **68**.

Nous avons essayé de fonctionnaliser séparément chacun de ces deux atomes d'azote par substitution sélective, en jouant sur la basicité.

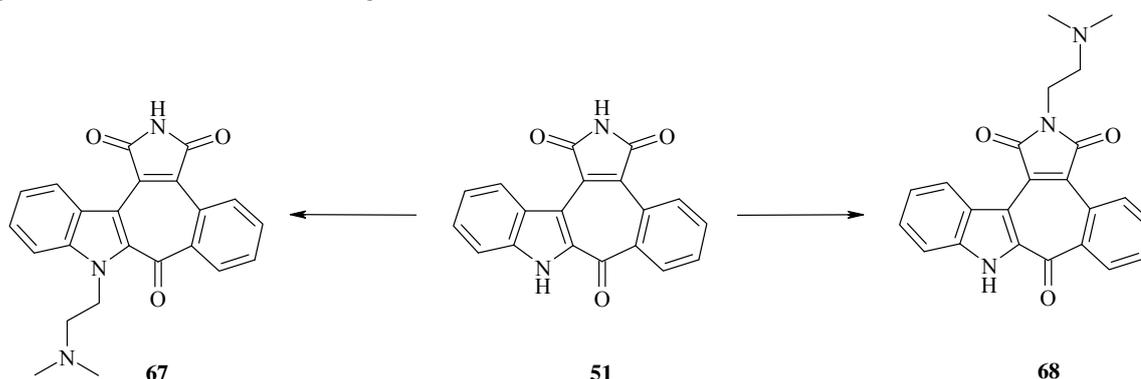


Schéma 48 : Fonctionnalisation du composé **51**

La substitution nucléophile est réalisée avec le chlorure de diméthylaminoéthyle **64**, préparé comme précédemment (Schéma 45, p 103). Par contre, la neutralisation du chlorhydrate est réalisée avec K_2CO_3 (2 équ.) dans le toluène, au lieu du DMF, pour pouvoir effectuer un lavage à l'eau et éliminer ainsi tout excès de base.

Par ailleurs, le composé **51** est lui traité avec un seul équivalent de base, pour essayer de former sélectivement un seul anion, sur l'azote du maléimide (composé **68**) ou sur

l'azote indolique (composé **67**). Mais en cas de double substitution nucléophile, le composé **69** sera obtenu.

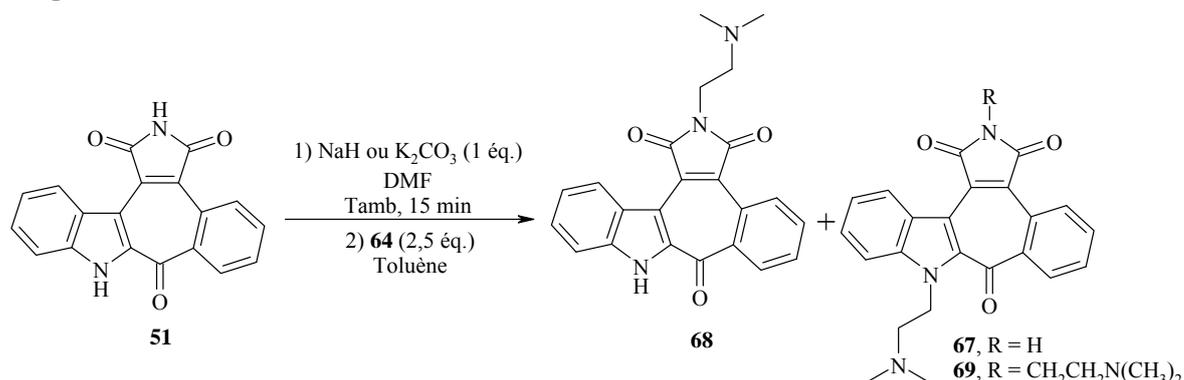


Schéma 49 : Substitution des azotes du composé 51

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------------------------------|--|
| 1 | 51 | a) NaH (1éq.), Tamb b) 64 (2,5 éq.), Tamb c) NaI (0,1 éq.), 55°C | a) 15 min b) 24h c) 63h | 68 (13%) 69 (30%) 43% Rdt _{global} |
| 2 | 51 | a) K ₂ CO ₃ (1éq.), Tamb b) 64 (2,5 éq.), NaI (0,1 éq.), Tamb c) 55°C | a) 15 min b) 2h c) 7h | 68 (30%) 69 (22 %) 52% Rdt _{global} |
| 3 | 51 | a) Idem entrée 2 b) 64 (2 éq.), goutte à goutte à 65°C | a) 15 min b) 24h | 68 (34%) 69 (9%) 43% Rdt _{global} |
| 4 | 51 | a) Idem entrée 2 b) Idem entrée 3 à 115°C | a) 15 min b) 3h30 | 68 (11%) 69 (17%) 28% Rdt _{global} |

Tableau 11 : Conditions de substitution

Pour ne pas favoriser la double substitution, le premier essai est mené à température ambiante (entrée 1) mais au bout de 24h, le produit de départ n'a pas réagi. Après ajout de NaI et chauffage à 55°C pendant 63h, la conversion est totale. Deux composés sont alors obtenus, le composé de monoaddition sur l'azote du maléimide **68** et le composé de diaddition **69** dans un rapport 30/70.

Le mélange obtenu étant composé majoritairement de composé dialkylé **69**, le NaH est remplacé par une base moins forte, le K₂CO₃ (entrée 2). Après 2h à température ambiante, la réaction ne progresse pas malgré la présence de NaI. Le mélange est alors chauffé à 55°C pendant 7h pour donner les composé **68** et **69** en quantité quasi équivalente (58/42).

La suppression du NaI ainsi que l'augmentation du chauffage à 65°C (entrée 3), conduisent au composé monosubstitué **68** majoritairement par rapport au composé disubstitué **69** (78/22). L'augmentation du chauffage à 115°C (entrée 4) réduit le temps de réaction mais augmente également la proportion de composé dialkylé **69** (59/41) par rapport à l'essai précédent.

Il est à noter que lors de ces essais, le produit **67** monoalkylé sur l'azote indolique, n'a jamais été obtenu, confirmant ainsi la réactivité moindre de l'azote indolique par rapport à l'azote du maléimide. Ne pouvant obtenir ce composé par alkylation sélective de l'azote indolique de **51**, nous avons alors tenter de le synthétiser par *trans*-imidification du composé **65**.

3. *Trans*-imidification sur l'azote du maléimide

3.1. Sur le composé **65** avec NH₄OAc

Pour réaliser cette *trans*-imidification, le composé **65** est placé dans les conditions permettant l'obtention du composé **51** à partir de l'anhydride **54** (Schéma 30, p 91) : avec un large excès de NH₄OAc à 140°C.

Après 2h, la réaction n'est pas totale mais au bout de 4h30 de reflux, les composés commencent à se dégrader. Après purification sur colonne de gel de silice, 18% de **65** sont retrouvés et le produit formé (5%) s'avère être le composé **50** obtenu par perte de la chaîne.

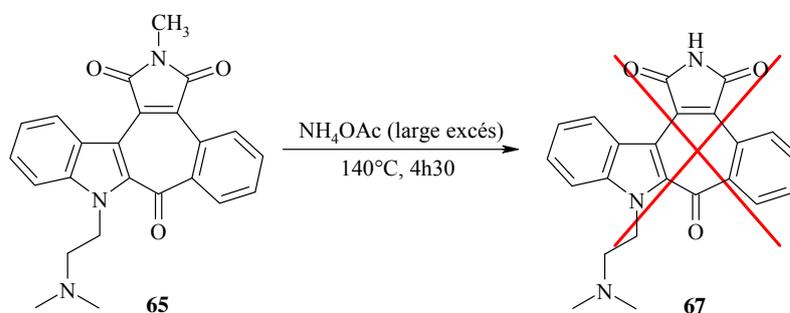


Schéma 50 : Substitution de l'azote indolique

Le composé **50**, possédant également la fonction NCH₃, peut lui aussi être engagé dans une *trans*-imidification. L'emploi de la *N,N*-diméthylaminoéthylamine pourrait alors conduire au composé **68** que nous n'avons pu obtenir de façon exclusive par substitution sélective sur l'azote du maléimide du composé **51**.

3.2. Sur le composé **50** avec la *N,N*-diméthylaminoéthylamine **70**

La *trans*-imidification du NCH₃ du maléimide par la chaîne **70** a déjà été réalisée au laboratoire pour des composés analogues^{137,138} et donne de bons rendements (>80%).⁷⁹ Dans un premier temps, les essais d'introduction de la chaîne ont donc été réalisés selon les mêmes conditions : au reflux de **70**.

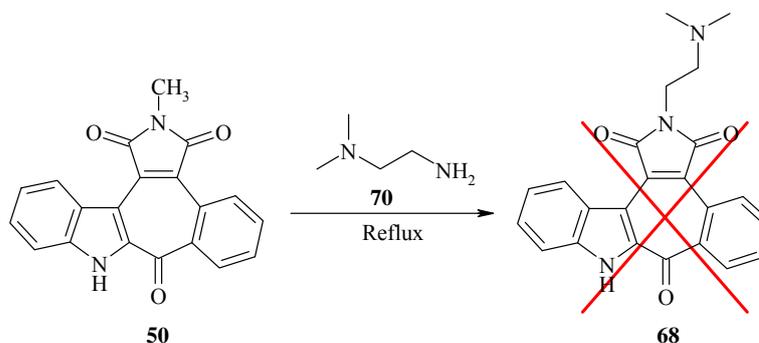


Schéma 51 : *Trans*-imidification du maléimide par la chaîne

Mais dans ces conditions, le composé désiré **68** n'a pu être obtenu. Le groupement carbonyle de la tropone est réduit en méthylène, conduisant selon les conditions (monocol ou tube scellé, avec ou sans DMF) aux composés **71** ou **72**, ce dernier étant substitué par la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle.

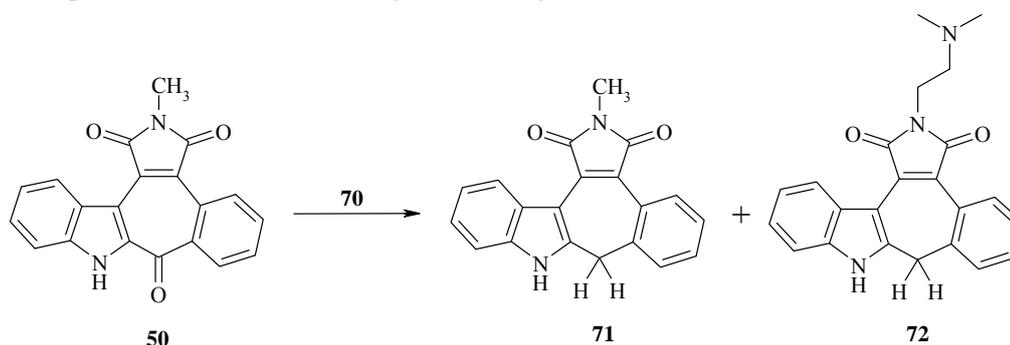


Schéma 52 : Produits réduits formés

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|-------|-----------------|
| 1 | 50 | 70 (1 mL, 65 éq.), reflux | 22h | 72 (48%) |
| 2 | 50 | 70 (0,25 mL, 16 éq.), DMF (0,75 mL), reflux. | 56h | 50 (53%) |
| 3 | 50 | Idem entrée 2 en tube scellé | 22h | 71 (41%) |

Tableau 12 : Conditions de *trans*-imidification

Le chauffage de **50** au reflux de **70** (entrée 1) conduit à l'insertion de la chaîne mais aussi à une réduction de la fonction carbonyle (composé **72**). Le même résultat est obtenu lorsque la réaction est réalisée en tube scellé. Cette réduction n'ayant pas lieu lors de la réaction avec NH_4OAc , nous pensons qu'elle pourrait provenir d'une éventuelle dégradation de la chaîne aminée **70**. Malheureusement, aucune donnée bibliographique n'est disponible concernant ce phénomène.

Pour vérifier cette hypothèse, la chaîne est diluée dans du DMF et sa quantité est diminuée (entrée 2). Après 56h de reflux, seul le composé de départ **50** (53%) est récupéré, accompagné de produits de dégradation. La présence du DMF semble donc ralentir l'insertion de la chaîne ainsi que la réaction de réduction du carbonyle.

La même réaction menée en tube scellé (entrée 3) donne après 22h de reflux de façon exclusive le produit **71**, réduit mais sans insertion de la chaîne. La réduction est donc accentuée par le chauffage en tube scellé, ce qui va dans le sens d'une réduction due à la dégradation de la chaîne **70**.

N'ayant pu obtenir le composé **68** par *trans*-imidification de **50**, nous avons tenté de le synthétiser par imidification de la fonction anhydride du composé **54**.

4. Imidification de la fonction anhydride du composé **54**

4.1. Imidification en chauffage classique

Cette technique, elle aussi utilisée couramment au laboratoire, donne également de bons résultats.^{79,80} L'imidification est réalisée dans un excès de *N,N*-diméthylaminoéthylamine **70** à 80°C ou au reflux. L'anhydride **54** est traité dans ces dernières conditions.

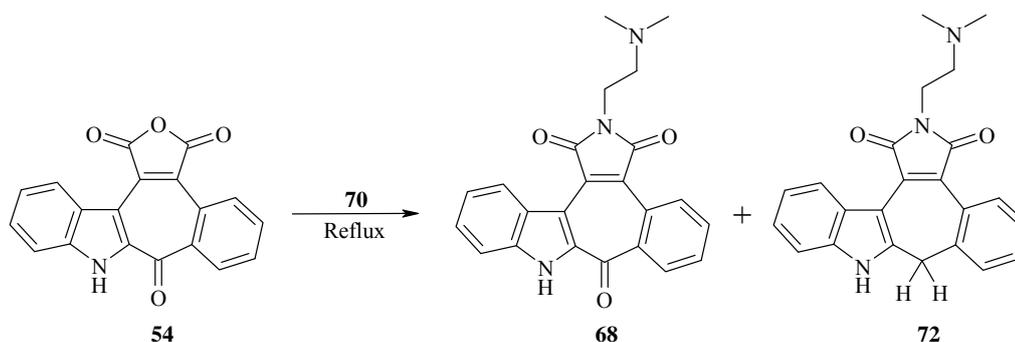


Schéma 53 : Introduction de la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sur la fonction anhydride

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|-------|---|
| 1 | 54 | 70 (large excès), rflx | 66h | 72 (7%) |
| 2 | 54 | a) Idem b) pH = 9 | 64h | 72 (86%) |
| 3 | 54 | a) 70 (1 mL, 44 éq.) b) HCl, pH = 1 c) NaHCO ₃ , pH = 8 | 18h30 | 68 / 72 (66 / 34) 30% Rdt _{global} |
| 4 | 54 | a) 70 (0,3 mL, 13 éq.), DMF (0,7 mL), rflx. b) et c) Idem | 18h30 | 68 (traces) + Deg. |
| 5 | 54 | a) 70 (0,25 mL, 14 éq.), DMF (0,75 mL), tube scellé b) et c) Idem | 18h | 68 (59%) |

Tableau 13 : Conditions d'imidification de la fonction anhydride du composé **54**

La première réaction menée dans ces conditions ne conduit pas au composé **68** désiré mais au composé réduit **72**, qui est obtenu, après extraction à pH fortement basique, avec 7% de rendement (entrée 1). La même réaction suivie d'une extraction à pH = 9 permet de récupérer **72** avec 86% de rendement (entrée 2). Nous pouvons alors supposer qu'à pH basique, le composé est sous forme ouverte, soluble dans l'eau. Il faut alors ajouter de l'acide pour abaisser le pH du milieu réactionnel, permettant ainsi de refermer le cycle du maléimide et d'extraire les composés.

Ainsi, lors des essais suivants, le mélange réactionnel sera acidifié à pH = 1 pour permettre non seulement la fermeture de la partie maléimide mais également la protonation de la chaîne. Après extraction à ce pH pour éliminer l'anhydride **54** n'ayant pas réagi, la phase aqueuse sera neutralisée puis extraite à pH = 8.

Selon l'hypothèse qu'un chauffage prolongé favorise la réduction de la cétone par dégradation de **70**, le temps de réaction a été limité à 18h30 (entrée 3). Un mélange de composés **68** et **72** est alors obtenu, **68** étant largement majoritaire (66/34), ce qui va dans le sens de notre hypothèse.

Comme observé pour le composé **50** (Tableau 12, p 107), la dilution de **70** dans le DMF ralentit les réactions d'insertion de la chaîne et de réduction de la cétone (entrée 4).

Le chauffage en tube scellé accélère l'introduction de la chaîne, conduisant au composé **68** avec 59% de rendement, et empêche la réduction du carbonyle (entrée 5).

Contrairement à la *trans*-imidification de **50** qui conduisait au composé de départ réduit **71**, l'anhydride réduit n'a jamais été observé. Cela s'explique par une plus grande réactivité de l'anhydride vis-à-vis de **70** par rapport à celle de l'imide. De ce fait, l'insertion de la chaîne a toujours lieu et se fait en premier conduisant au composé **68**. Puis, si la réaction dure trop longtemps ou en l'absence de DMF, la cétone est réduite pour donner le produit **72**.

Cependant nous n'avons pas réussi à obtenir le composé **68** désiré avec un rendement satisfaisant. Nous avons alors pensé réduire le temps de réaction tout en évitant la dégradation due au chauffage grâce à l'utilisation du four à micro-ondes.

4.2. Imidification avec des micro-ondes

La synthèse de maléimides et phthalimides, par condensation sur l'anhydride d'amines fonctionnalisées en quantités stoechiométriques, sans catalyseur ni solvant, avec les μ -ondes est décrite avec d'excellents rendements (90-96%) par Sandhu et *coll.* en 1998.¹⁴⁸ En 2000, Loupy et *coll.* complètent l'étude de la synthèse de phthalimides, à partir de l'anhydride phthalique, par condensation d'amines au four μ -ondes. Ils comparent alors les effets thermiques en chauffage par μ -ondes et en chauffage classique.¹⁴⁹ Plus récemment, Mortoni et *coll.* étudient la condensation par μ -ondes de différentes amines, sur divers anhydrides, en présence de différents supports solides inorganiques (silice, alumine neutre, acide et basique, montmorillonite K10).¹⁵⁰

Pour notre part, nous avons utilisé les conditions décrites par l'équipe de Mortoni pour la synthèse de notre composé **68** à partir de l'anhydride **54**. La réaction a donc été conduite en présence ou non de différents supports solides.

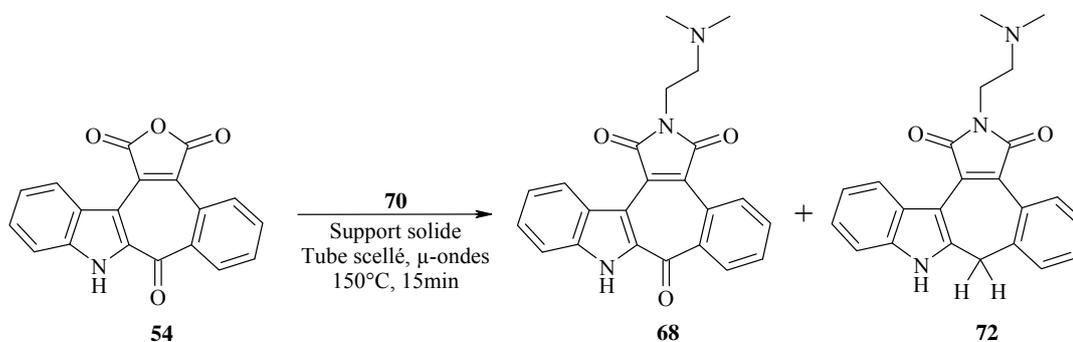


Schéma 54 : Insertion de la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle avec les μ -ondes

¹⁴⁸ Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 272-273.

¹⁴⁹ Vidal, T.; Petit, A.; Loupy, A.; Gedye, R. N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5473-5478.

¹⁵⁰ Mortoni, A.; Martinelli, M.; Piarulli, U.; Regalia, N.; Gagliardi, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6623-6627.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|--------|---|
| 1 | 54 | 70 (5 éq.), SiO ₂ , μ-ondes 150°C | 15 min | 68 (48%) ^a 72 (15%) ^a |
| 2 | 54 | Idem sans SiO ₂ | 15 min | 68 (10%) ^a 72 (8%) ^b |
| 3 | 54 | Idem avec alumine basique | 15 min | 68 (8%) ^a 72 (5%) ^b |
| 4 | 54 | Idem avec Montmorillonite K10 | 15 min | 68 (22%) ^a 72 (traces) ^b |

^a isolé par colonne sur gel de silice; ^b estimé à partir du spectre RMN ¹H du produit brut

Tableau 14 : Conditions opératoires au micro-ondes

Le premier essai a été réalisé avec de la silice (entrée 1). Après purification sur colonne de gel de silice, le composé **68** est obtenu avec 48% de rendement. Mais le composé réduit **72** est également formé, dans un rapport 77/23.

Pour tester l'influence de la silice, cette dernière est supprimée (entrée 2). Le rendement du composé **68** chute alors à 10% et la proportion en produit **72** est fortement augmentée (rapport **68/72** de 54/46).

Des résultats similaires sont observés lorsque le support solide utilisé est à caractère basique (entrée 3) tandis que l'emploi d'un support à caractère acide, la montmorillonite K10, permet d'obtenir le composé **68** quasiment seul avec 22% de rendement (entrée 4).

Les deux meilleurs résultats sont obtenus avec des supports à caractère acide, comme la silice ou la montmorillonite K10, tandis qu'en milieu basique, les composés **68** et **72** sont obtenus en quantité quasi similaire mais faible. La réduction est peut-être dépendante de la basicité du milieu réactionnel.

Afin de mieux appréhender le principe de réduction de la cétone et d'en proposer un mécanisme, nous avons appliqué nos conditions opératoires à des molécules de structure proche de nos composés, possédant une fonction carbonyle entre deux noyaux aromatiques.

5. Essais de réduction de fonctions carbonyles de composés bi-aryles

Ainsi, nous avons tenté la réduction sur la dibenzosubéronone **73**, la benzophénone **74** et la 1*H*-indol-2-ylphénylméthanone **33**, synthétisée précédemment (B.2, p 73).

Les essais sont réalisés dans les conditions décrites pour **54** : au reflux d'un large excès de chaîne **70**, avec ou sans ajout de DMF ou de potasse (pour tester le facteur basicité). Quelles que soit les conditions employées, la réduction de ces molécules modèles n'a pu être obtenue. Ce phénomène semble donc être lié à la structure particulière de nos composés **50** et **54** et ne peut être appliqué à d'autres molécules.

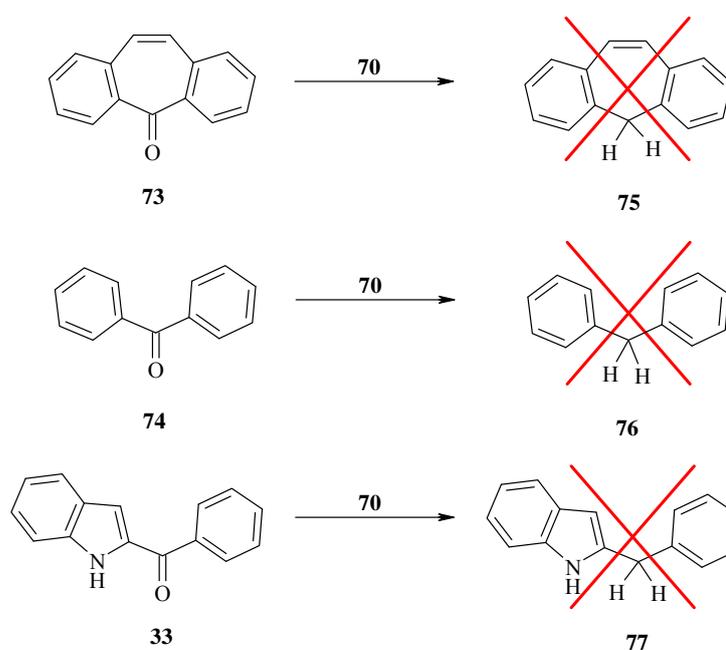


Schéma 55 : Molécules pour les essais de réduction de la fonction carbonyles

6. Conclusions

L'azote indolique est peu réactif lors des réactions de substitution nucléophile, cependant sa réactivité n'est pas suffisamment différente de celle de l'azote du maléimide pour permettre l'obtention sélective du composé **68**, qui est alors accompagné du composé de disubstitution **69**.

Le composé **68** peut alors être obtenu par imidification de l'anhydride **54**. Cependant cette réaction s'accompagne d'une étonnante réduction du carbonyle de la tropone conduisant au composé **72**. L'emploi du four μ -ondes permet l'obtention de **68** de façon majoritaire tout en réduisant considérablement le temps de réaction, mais cela diminue également le rendement. La réduction du carbonyle est également observé lors des essais de *trans*-imidification sur le composé **50** (conduisant aux composés **71** et **72**) mais cette réaction secondaire ne s'applique qu'à nos structures particulières.

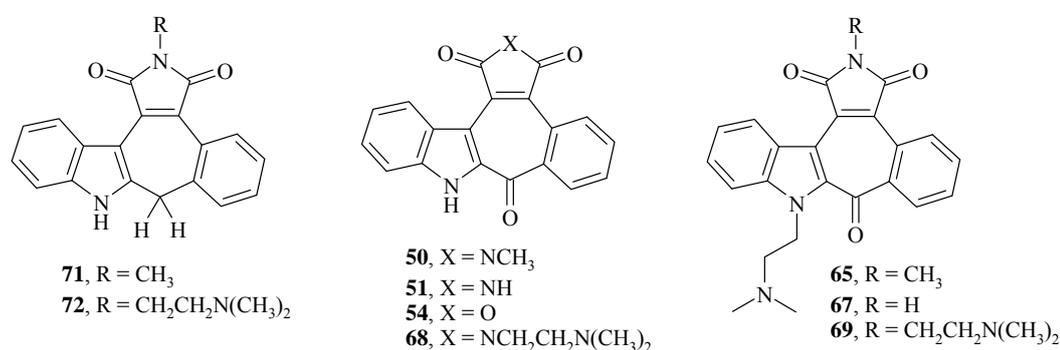


Figure 64 : Rappel des structures

Nous avons par la suite synthétisé deux nouvelles familles de composés substitués par des groupements hydroxyles en position 5 de l'indole d'une part puis en position 4 et 5 du noyau phényle d'autre part. Ces deux synthèses, basées sur les stratégies mises au point pour les composés non substitués, font l'objet des deux paragraphes suivants.

E. Synthèse des composés substitués en position 5 de l'indole par un groupement hydroxyle

1. Rétrosynthèse

Selon les stratégies de synthèse mises au point précédemment, les composés **LXXX** fonctionnalisés sur la partie maléimide seront obtenus à partir de l'anhydride correspondant. Celui-ci pourra être synthétisé par hydrolyse du composé NCH₃ cyclisé **LXXXI** (voie A) ou bien par réaction intramoléculaire de l'acide **LXXXII** (voie B). La voie A fait appel à l'acide 2-formylphénylboronique **39** tandis que la voie B fait intervenir le 2-trialkylstannylbenzoate de méthyle **56** ou **57**. Dans les deux cas, les composés de départ seront le 5-benzyloxyindole non protégé sur l'azote et le 3,4-dibromo-*N*-méthylmaléimide.

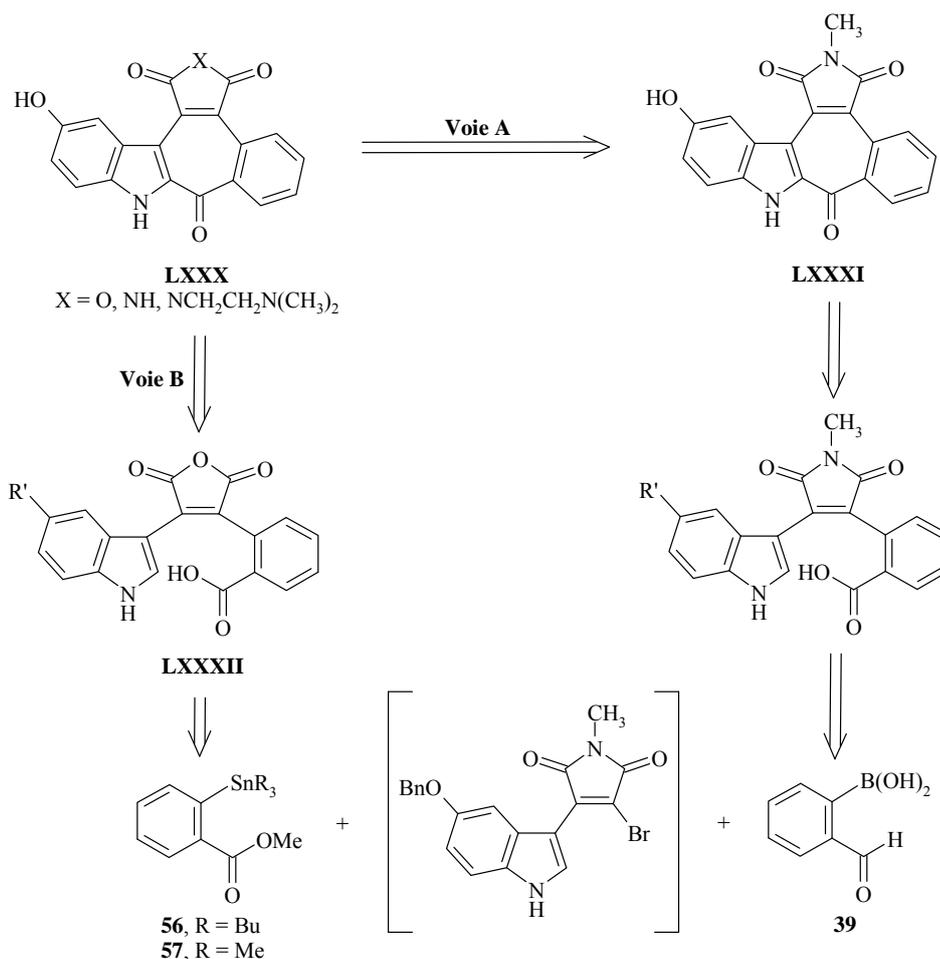


Schéma 56 : Rétrosynthèses de l'anhydride cyclique

2. Synthèse de l'anhydride cyclique **84** par la voie A

2.1. Préparation de l'acide **81**

Le composé **79** est préparé selon les conditions utilisées au laboratoire et décrites dans la littérature.⁷⁹ Puis le couplage de Suzuki et l'oxydation sont réalisées selon les conditions mises au point pour la synthèse de l'acide non substitué **48** (Tableau 2, p 82 ; Schéma 25, p 88).

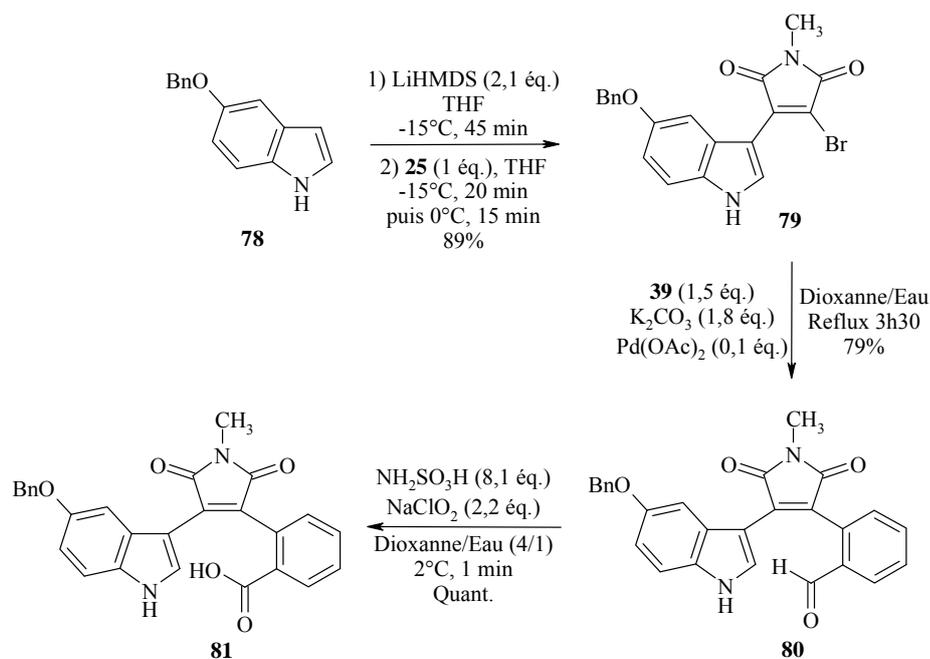


Schéma 57 : Synthèse de l'acide **81**

Ainsi le couplage de Suzuki du composé **79** avec l'acide 2-formylphénylboronique **39** conduit en 3h30 à l'aldéhyde **80** avec un rendement de 79%.

Dans un premier temps, l'étape d'oxydation du composé **80** a été réalisée à 6°C comme pour l'acide non substitué **48** mais à cette température, le produit désiré n'est obtenu qu'avec 59% de rendement. L'abaissement de la température à 2°C permet de limiter la dégradation du composé et par conséquent d'obtenir l'acide **81** désiré quantitativement.

2.2. Obtention de l'anhydride **84** à partir de l'acide **81**

Avant de réaliser la cyclisation électrophile de l'acide, le groupement benzyloxy du composé **81** est déprotégé. Ce groupement est classiquement clivé par les acides de Lewis dans différentes conditions de température.¹⁵¹ Nous avons choisi d'utiliser une solution de BBr₃ 1M dans le dichlorométhane.¹⁰⁴ Par ailleurs, les acides de Lewis se complexant avec les hétéroatomes et notre molécule en possédant un grand nombre, nous avons utilisé un large excès de BBr₃ (35 éq.). Dans ces conditions, le composé **82** est obtenu en 5 min à température ambiante avec 83% de rendement. La diminution de la quantité de BBr₃ à 10 éq. entraîne une chute de rendement à 70%.

Puis selon notre stratégie de synthèse, l'acide **82** est placé au reflux du DCE en présence de BF₃.Et₂O pour donner le composé cyclisé **83** qui est ensuite mis en réaction avec une solution aqueuse de potasse pour conduire à l'anhydride désiré **84**.

¹⁵¹ Greene, T. W., Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 4^{ème} ed. Wiley-intersciences Publication, 2006, 1082 pages.

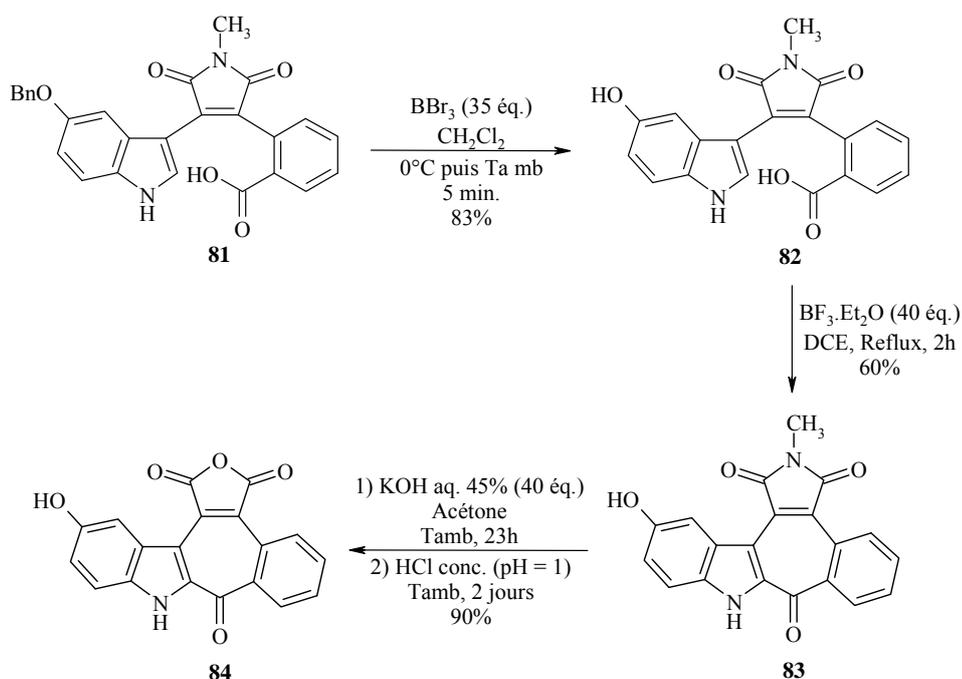


Schéma 58 : Synthèse de l'anhydride cyclisé 84 à partir de l'acide 81

La cyclisation électrophile du composé **82** passe par un optimum à 2h de reflux (60%) : après 1h la réaction n'est pas complète (43%) tandis qu'après 3h le produit formé se dégrade (19%). Par ailleurs, elle est beaucoup plus rapide que pour son homologue non substitué (**48**, 5h30).

La réaction de **83** avec une solution aqueuse de KOH à 45% à température ambiante conduit à l'anhydride cyclisé **84** au bout de 23h avec 90% de rendement.

Une dilution du milieu réactionnel, par l'emploi de KOH 28%, entraîne une baisse du rendement (79% après 24h). Il faut alors 3 jours pour obtenir le composé **84** avec un bon rendement (92%).

Cette voie de synthèse est ensuite comparée à la voie B qui met en jeu l'ester **56** ou **57** au lieu de l'aldéhyde **39**.

3. Synthèse de l'anhydride cyclique 84 par la voie B

3.1. Synthèse de l'ester 85

3.1.1. A partir de l'indole maléimide non protégé 79

Le composé **79** est mis en réaction avec le tributylstannylbenzoate de méthyle **56** et le triméthylstannylbenzoate de méthyle **57** préparés précédemment (Tableau 7, p 94). Les conditions de couplage utilisées sont les conditions optimales déterminées pour la synthèse du composé **58** (Tableau 8, p 95).

Avec le dérivé tributylstannyl **56**, le composé **85** est obtenu avec un rendement de 75% après 4h de reflux. Par contre, l'utilisation du dérivé triméthylstannyl **57**, fait chuter le rendement à 41% tandis que le temps de réaction augmente (8h).

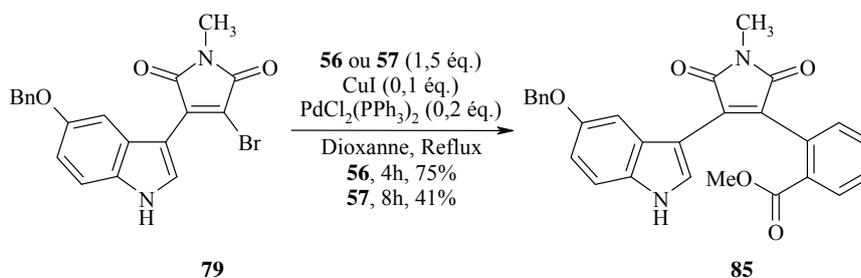


Schéma 59 : Synthèse de l'ester à partir du composé 79

Disposant au laboratoire du composé **79** protégé sur l'indole par le groupement benzènesulfonyle (composé **3**, Schéma 60), nous avons tenté un couplage de ce composé avec le dérivé stannylé **57** puis comparé le résultat à celui obtenu sans protection indolique.

3.1.2. A partir de l'indole maléimide protégé 3

Ainsi, le produit **3** est couplé avec le dérivé stannylé **57** avant d'être déprotégé. Les deux étapes sont réalisées dans la foulée : le produit intermédiaire **85'** n'est pas isolé et est utilisé dans l'étape de déprotection sans autre purification qu'une filtration sur célite.

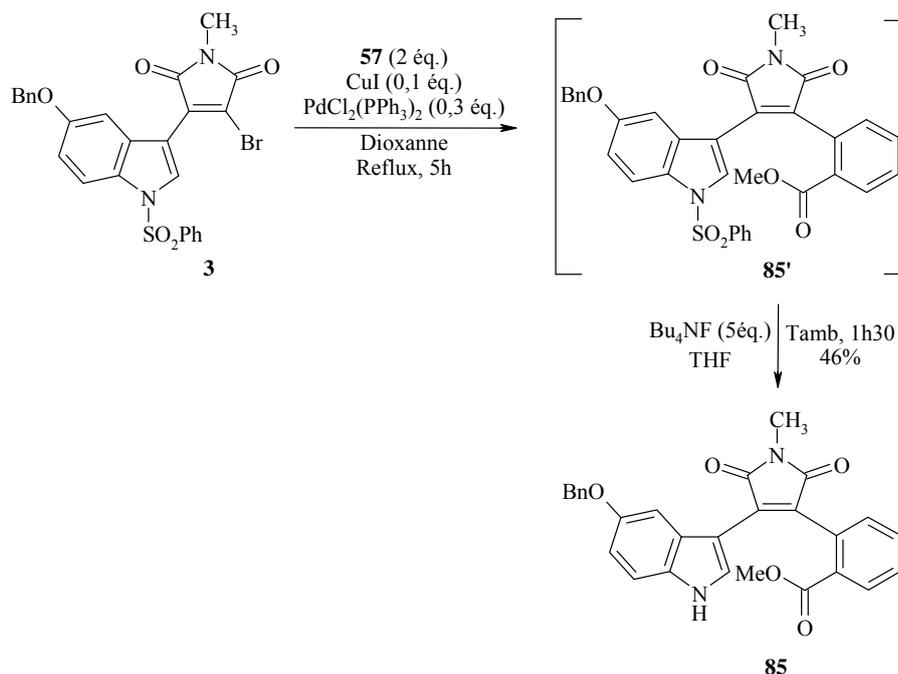


Schéma 60 : Synthèse de l'ester 85 à partir du composé 3 protégé sur l'azote indolique

Après purification de **85** sur colonne de gel de silice, le rendement global sur les deux étapes est de 46%, soit du même ordre de grandeur que pour sa synthèse à partir de **79** (41%). La protection de l'azote indolique ne permettant donc pas d'améliorer le rendement de façon significative, il est alors préférable de travailler en série NH libre, évitant ainsi les deux étapes de protection / déprotection.

Par ailleurs, il est à noter que l'étape de déprotection avec le TBAF n'a aucune incidence sur la fonction ester, aucune trace d'acide n'est observée.

3.2. Obtention de l'anhydride **84** à partir de l'ester **85**

Les fonctions ester et imide du composé **85** sont hydrolysées simultanément avec de la potasse aqueuse pour conduire à l'anhydride acide **86**. Ce dernier est ensuite déprotégé, composé **87**, puis cyclisé en composé **84**.

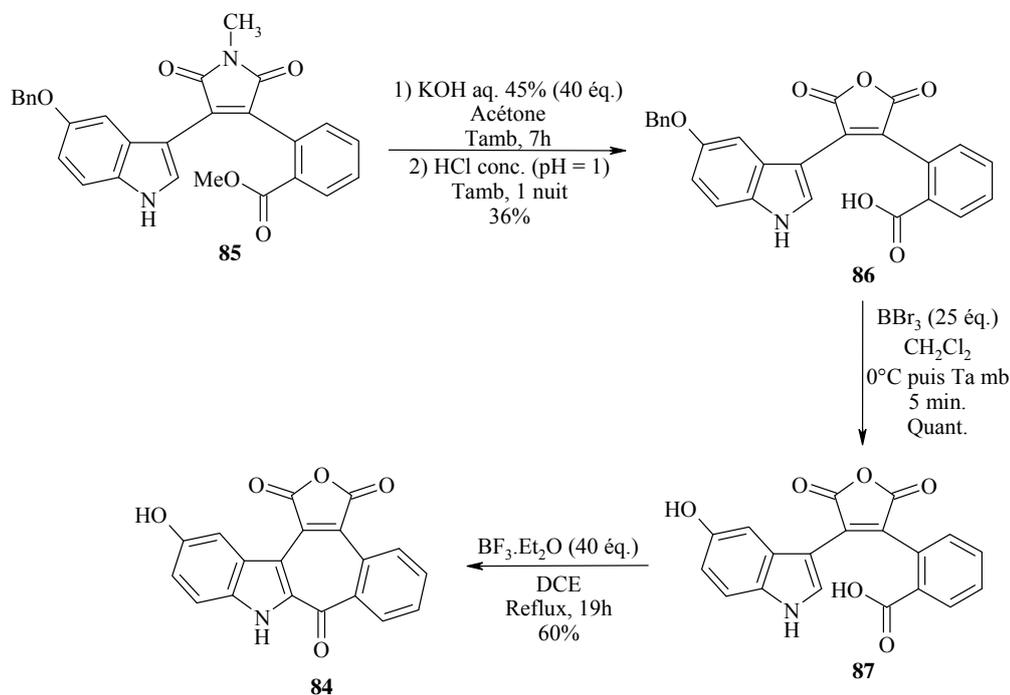


Schéma 61 : Synthèse de **84** à partir de l'ester **85**

La réaction de KOH sur le composé **85** conduit à l'anhydride acide **86** avec seulement 36% de rendement. Ce faible rendement est peut-être dû à une perte de produit sous forme ouverte lors de l'extraction.

La déprotection du groupement benzyloxy du composé **86** avec 25 équ. de BBr₃ à température ambiante pendant 5 min conduit quantitativement au composé **87**. Comme observé précédemment pour **81**, une diminution du nombre d'équivalents de BBr₃ entraîne une augmentation de la dégradation. L'anhydride cyclisé **84** est ensuite obtenu à partir de **87** avec 60% de rendement après 19h de reflux.

L'étape limitante de cette voie de synthèse est donc la formation du composé **86** à partir de l'ester **85** (36%). Cette étape pourrait être évitée en synthétisant les anhydrides **86** ou **87**, respectivement à partir des acides NCH₃ **81** et **82**, selon une réaction permettant le passage de la voie A à la voie B. C'est vers cette alternative que nous nous sommes tournés.

4. Réactions reliant les voies A et B

Ainsi, le composé **81**, obtenu selon la voie A (Schéma 57, p 113), est traité par une solution aqueuse de potasse (45%) pour donner le produit **86** quasi quantitativement. Ce dernier est ensuite déprotégé puis cyclisé pour conduire au composé **84** selon la voie B (Schéma 62, p 117).

De la même façon, le composé **82**, provenant de la déprotection de **81** (voie A), conduit au composé **87** avec un excellent rendement. Puis **87** est cyclisé selon la voie B pour conduire au composé **84**.

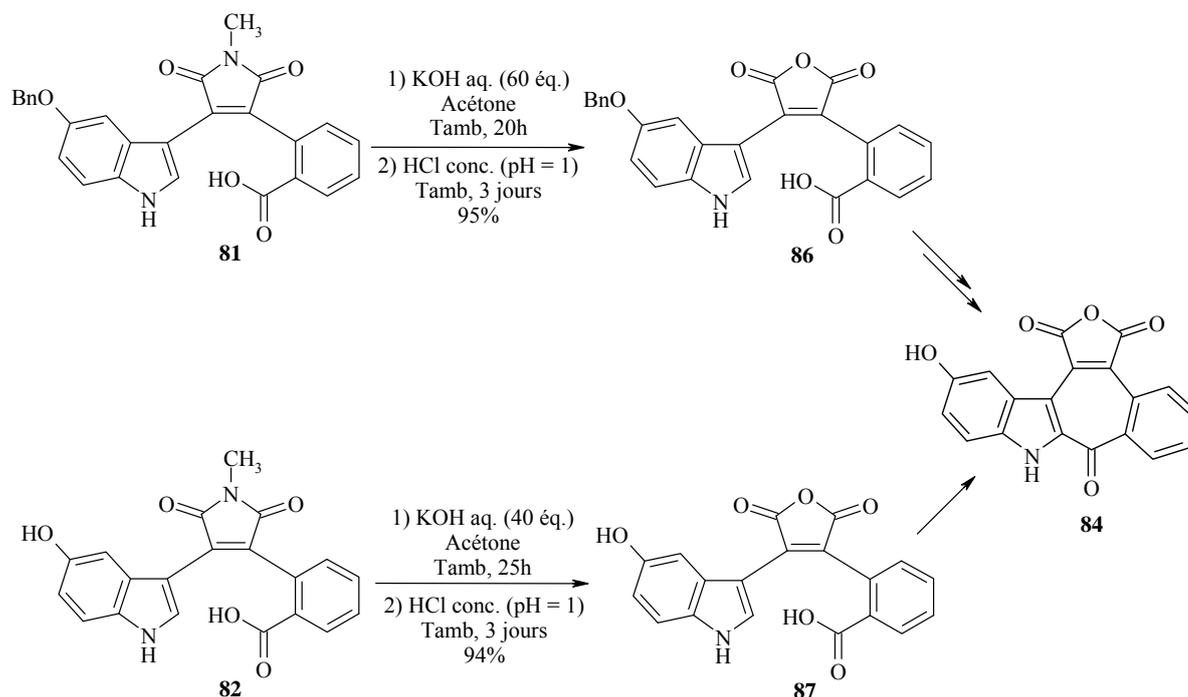


Schéma 62 : Obtention de **86** à partir de **81**

L'anhydride **84** est ensuite fonctionnalisé pour conduire à l'imide substitué ou non par une chaîne *N*-diméthylaminoéthyle.

5. Fonctionnalisation de l'anhydride cyclique **84**

5.1. Formation du composé imide **88**

L'imidification est réalisée selon les conditions optimisées pour **51** (C.7.3, p 91). Le composé est ainsi traité avec un large excès d'acétate d'ammonium à 140°C.

Le composé **88** désiré est obtenu, après 3h de chauffage suivi d'une simple extraction, avec 73% de rendement et une pureté satisfaisante.

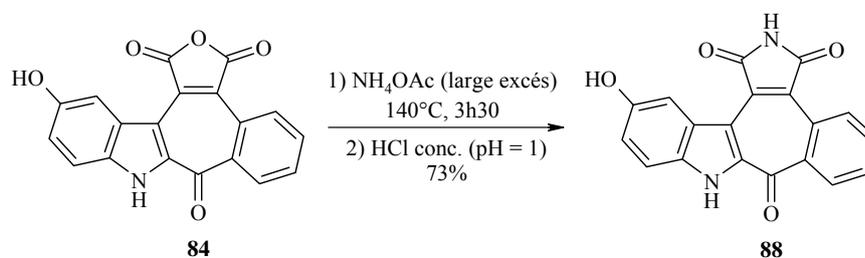


Schéma 63 : Obtention de l'imide

5.2. Introduction de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle sur l'anhydride **84**

Le composé **84** est également chauffé en présence de *N,N*-diméthylaminoéthylamine **70** et de DMF à 160°C en tube scellé (meilleures conditions d'obtention du composé **68** seul). Dans ces conditions, **89** n'est obtenu qu'avec 6% de rendement et est accompagné de produit réduit **90** en quantité majoritaire, bien que le rendement soit faible (17%), ainsi que de dégradation.

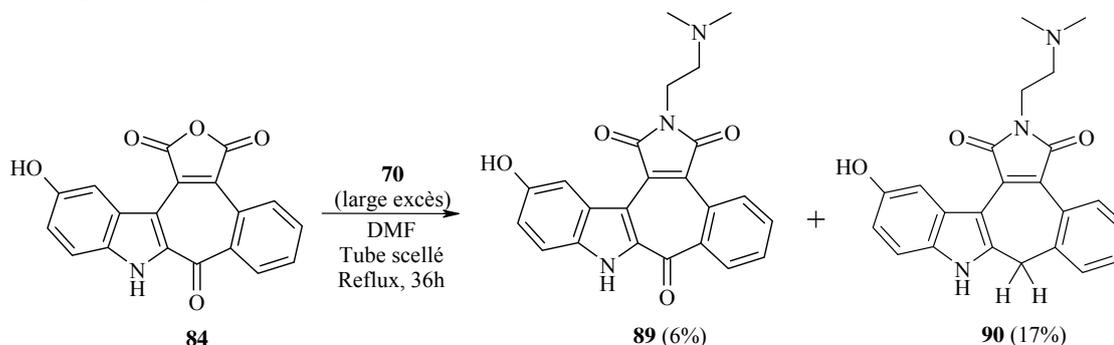


Schéma 64 : Introduction de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle par chauffage classique

Les essais réalisés précédemment sur **54** ont montré que le chauffage par μ -ondes, en présence d'un excès de **70** et sans DMF, permettait de diminuer la proportion du composé réduit tout en diminuant également considérablement le temps de réaction. Différents essais ont donc été réalisés dans ces conditions.

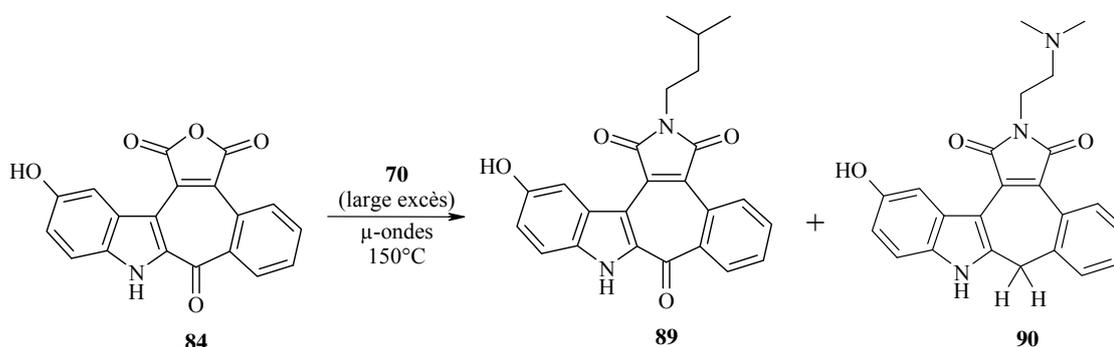


Schéma 65 : Insertion de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle avec les μ -ondes

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---------------------------------|---------|-----------------------------------|
| 1 | 84 | 70 , μ -ondes, 150°C | 15 min. | 89 (19%) 90 (6%) |
| 2 | 84 | Idem avec SiO ₂ | 15 min. | 89 (33%) 90 (9%) |
| 3 | 84 | Idem entrée 2 | 30 min. | 89 (13%) 90 (9%) |
| 4 | 84 | Idem entrée 2 | 5 min. | 89 (26%) 90 (2%) |

Tableau 15 : Optimisation des conditions au μ -ondes

Le premier essai est conduit au reflux de **70**, sans DMF ni aucun support solide (entrée 1). Le composé **89** est obtenu avec 19% de rendement, accompagné de 6% de **90**, soit un rapport (77/23). L'introduction de silice dans le milieu (entrée 2) permet d'augmenter la quantité de **89** (33%) mais elle augmente également celle de **90** (9%), si bien que le rapport **89/90** reste quasiment constant (81/19).

L'augmentation du temps de réaction à 30 min (entrée 3) entraîne une forte baisse de la quantité de **89** (13%) due à l'augmentation de la dégradation. Par contre, la quantité de **90** reste identique (9%), ce qui diminue considérablement le rapport **89/90** (62/38).

A l'inverse, la diminution du temps de réaction à 5 min (entrée 4) permet de réduire la proportion de **90** par rapport à **89** (rapport **89/90** de 90/10) mais le rendement de **89** diminue également (26%).

Au vu des différents rapports **89/90** obtenus pour 5, 15 et 30 min de réaction, nous constatons que le composé **89** est bien formé en premier, suivi par une augmentation régulière au cours du temps de la proportion de produit réduit **90**. Cependant cette réduction étant concurrencée par de la dégradation, le produit **90** n'est pas obtenu majoritairement.

6. Conclusions

Dans ce paragraphe, la synthèse des composés cycliques fonctionnalisés sur l'azote du maléimide et substitués par un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole a été réalisée. Les stratégies et les conditions opératoires de cette synthèse découlent de celles des composés non substitués.

Comme nous l'avons établi au début du paragraphe, il existe deux voies principales (A et B) d'obtention du composé **84** à partir du maléimide **25** et du 5-benzyloxyindole **78**. Ces voies sont récapitulées dans le schéma suivant (Schéma 66, p 120).

La voie A passant par l'aldéhyde est la plus efficace, bien qu'elle nécessite une étape de plus que la voie B. En effet, cette dernière est limitée par la formation du composé **86** à partir de **85** (36%). Cette étape peut être évitée en passant de la voie A à la voie B, créant ainsi deux pseudo voies de synthèse A1 et A2 de 6 étapes chacune. Le meilleur rendement global du composé **84** est alors obtenu avec A1 (40%).

Par ailleurs, A1 et A2, qui ne diffèrent que par l'ordre de leurs deux étapes de formation de l'anhydride et déprotection du benzyloxy, montrent l'interchangeabilité de certaines étapes de la séquence réactionnelle. Cependant, cette inversion d'ordre, qui peut paraître insignifiante, influe non négligemment sur le rendement global de synthèse de **84**.

Si le composé **84** permet l'obtention du composé **88** sans difficulté, sa réaction avec la *N,N*-diméthylaminoéthylamine conduit non seulement au composé **89** désiré mais également au composé **90** réduit sur le carbonyle de la tropone.

Nous avons ensuite réalisé la synthèse d'une nouvelle famille de composés, substitués non plus sur l'indole mais sur le noyau phényle.

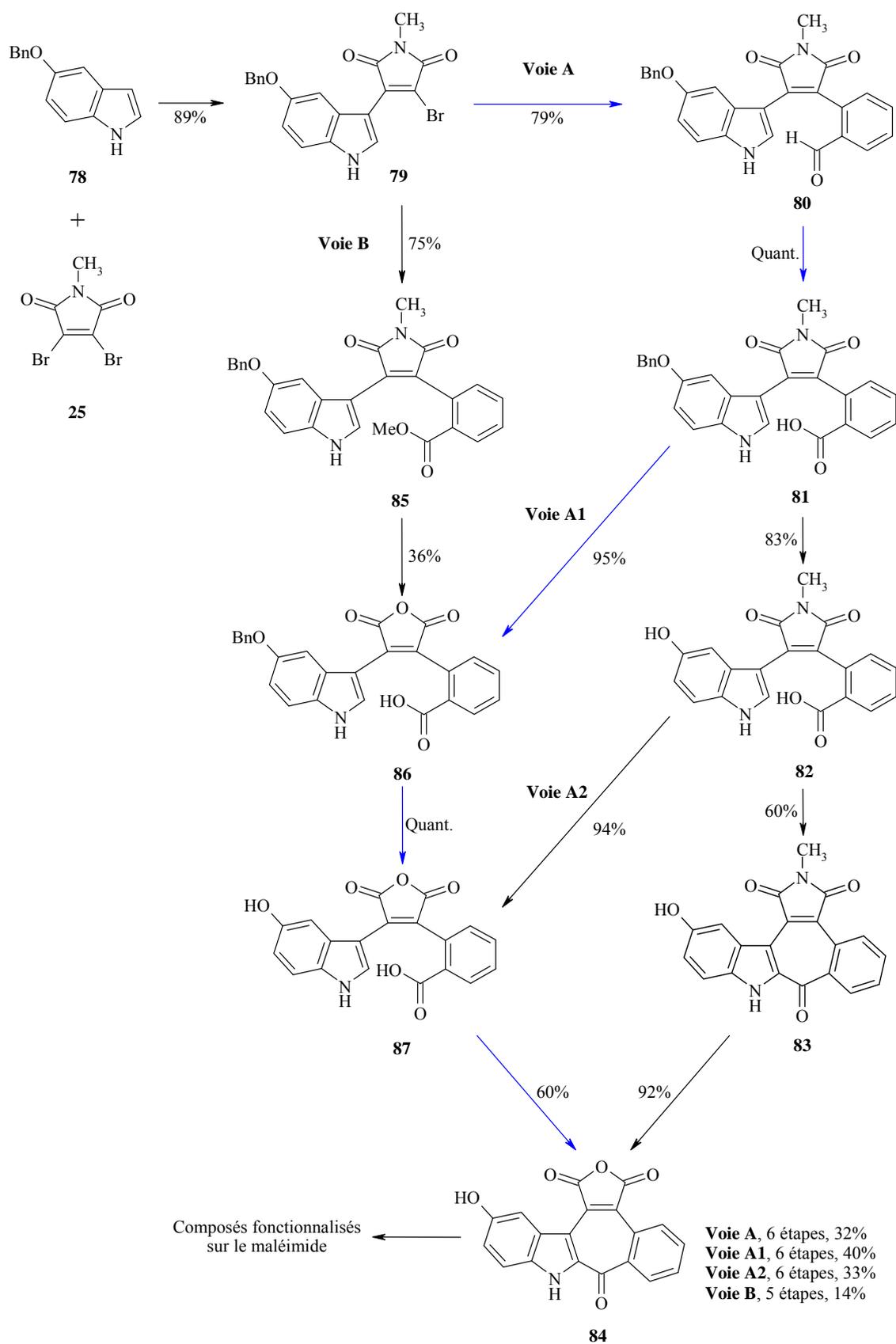


Schéma 66 : Résumé des voies de synthèse de l'anhydride cyclique **84**

F. Synthèse des composés dihydroxylés en position 4 et 5 du noyau phényle

Les RSA établies pour les indolocarbazoles au chapitre 1 (E, p 39) ont montré que la présence d'un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole était favorable à l'activité des composés. Notamment, ce groupement améliore la cytotoxicité et l'inhibition de CDK1 et CDK5 pour les phénylcarbazoles. Nous avons alors envisagé d'introduire un ou plusieurs groupements hydroxyles sur le noyau phényle afin d'étudier leur influence sur la cytotoxicité, la liaison à l'ADN ainsi que l'inhibition de la topoisomérase et des kinases. Pour cela, nous avons utilisé l'acide 2-bromo-4,5-diméthoxybenzoïque.

1. Rétrosynthèse

Comme pour les composés substitués en position 5 de l'indole, les composés **LXXXIII** fonctionnalisés sur la partie maléimide peuvent être obtenus à partir de l'anhydride correspondant. Celui-ci peut provenir d'une réaction intramoléculaire de l'anhydride portant une fonction acide, avant déprotection des groupements hydroxyles. Cet anhydride acide peut être issu de la transformation de la fonction l'imide en anhydride et d'une saponification dans le cas du composé ester. Les composés NCH₃ acide ou ester peuvent être synthétisés par couplage palladocatalysé entre le composé **36** et l'acide 4,5-diméthoxy-2-trialkylstannylbenzoïque ou l'ester méthylique correspondant.

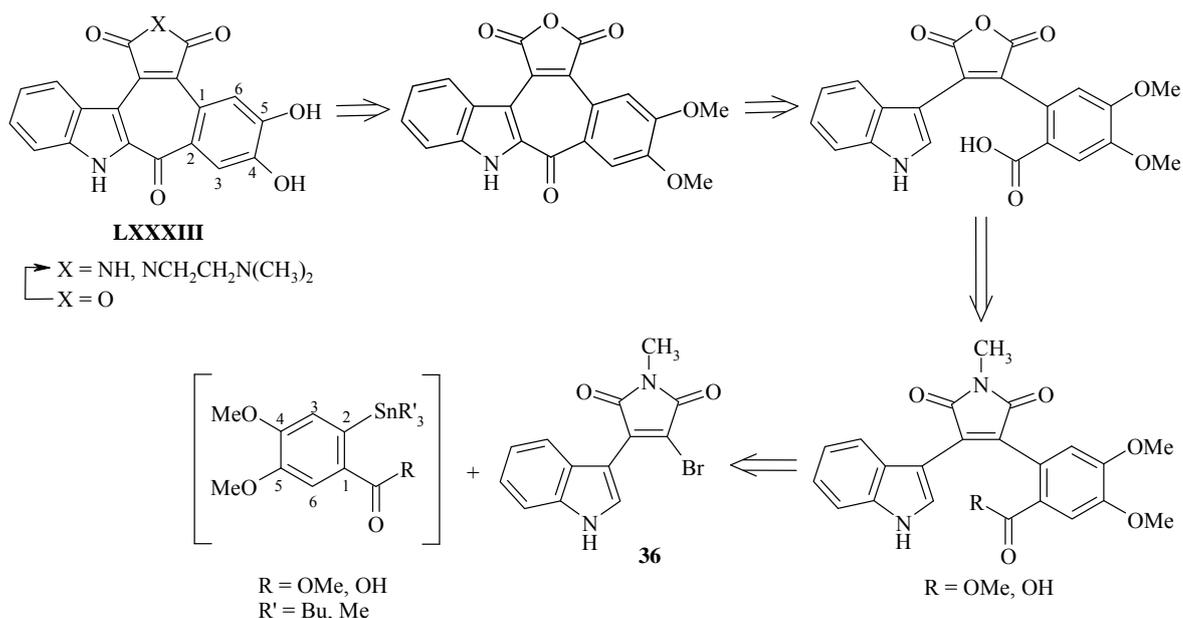


Schéma 67 : Rétrosynthèse des composé **LXXXIII**

2. Synthèse de l'anhydride cyclique **103**

2.1. A partir de l'acide 4,5-diméthoxy-2-tributylstannylbenzoïque **92**

2.1.1. Littérature

A notre connaissance, il n'existe dans la littérature aucune synthèse pour les dérivés stannylés de l'acide 4,5-diméthoxybenzoïque ou de l'ester méthylique correspondant. Par contre celle de l'acide 2-(tributylstannyl)benzoïque est décrite.¹⁴² Cependant, le composé n'est pas obtenu à partir du dérivé halogéné mais par l'hydrolyse de l'ester

stannylé **56** lui-même issu d'un échange halogène-métal (**Figure 61**, p 94). Le composé acide est obtenu avec un excellent rendement mais après 1 semaine de chauffage.

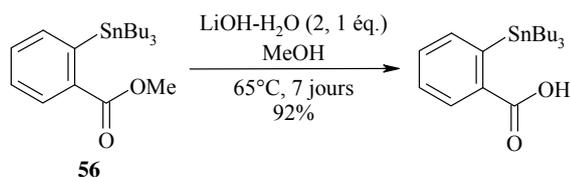


Figure 65 : Hydrolyse de l'ester stannylé 56

2.1.2. Echange halogène-métal sur l'acide bromé **91**

Nous avons alors tenté d'obtenir le dérivé stannylé directement à partir de l'acide **91** par couplage palladocatalysé avec Sn_2Bu_6 , en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur et de LiCl , à reflux du THF. Mais seul 34% de composé débromé **93**, provenant d'une insertion du palladium dans la liaison C-Br suivie d'une hydrodéphalogenation, sont obtenus. Nous nous sommes alors tournés vers l'ester méthylique.

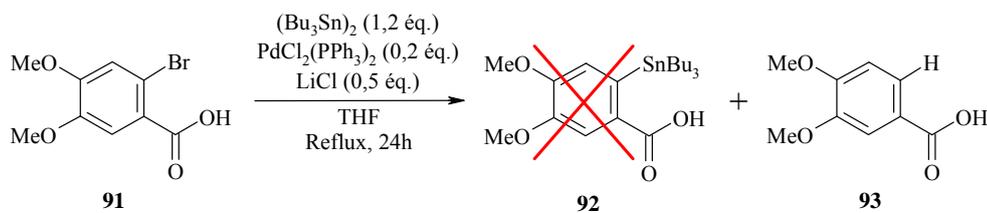


Schéma 68 :Essai d'obtention du dérivé stannylé directement sur l'acide

2.2. A partir des trialkylstannylbenzoate de méthyle **95** ou **96**

2.2.1. Formation des composés **95** et **96** via l'ester **94**

L'ester **94** est obtenu classiquement, par catalyse acide dans un excès de MeOH , avec un rendement quasi quantitatif. Le composé est ensuite mis en réaction pour donner les dérivés stannylés.

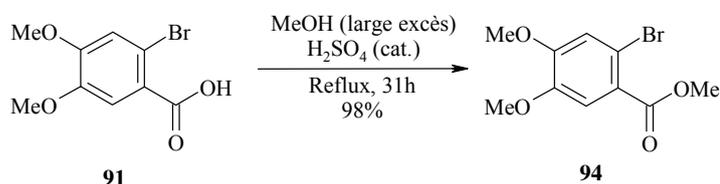


Schéma 69 : Estérification de l'acide 91

Les conditions d'échange halogène-métal employées ont été choisies en tenant compte des résultats obtenus pour les composés **56** et **57** (**Tableau 7**, p 94).

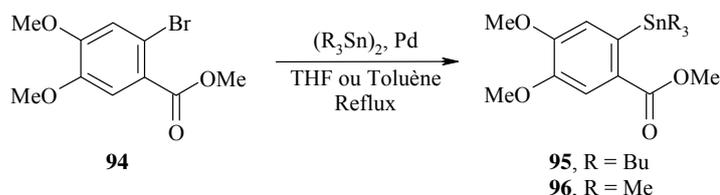


Schéma 70 : Formation des dérivés de l'étain

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|-------|-----------------|
| 1 | 94 | Sn ₂ Bu ₆ (1,2 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), THF, rflx | 28h | 95 (34%) |
| 2 | 94 | Idem dans Toluène | 24h | 95 (54%) |
| 3 | 94 | Idem entrée 2 avec LiCl (0,2 éq.) | 24h | 95 (54%) |
| 4 | 94 | Sn ₂ Bu ₆ (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, rflx | 24h | 95 (48%) |
| 5 | 94 | Idem avec Pd(PPh ₃) ₄ (0,2 éq.) | 24h | 95 (13%) |
| 6 | 94 | Sn ₂ Me ₆ (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, rflx | 5h | 96 (76%) |
| 7 | 94 | Idem avec Sn ₂ Me ₆ (1,5 éq.) | 3h | 96 (72%) |
| 8 | 94 | Idem entrée 7 avec Pd(PPh ₃) ₄ (0,2 éq.) | 6h30 | 96 (81%) |

Tableau 16 : Conditions de l'échange halogène-métal

En utilisant PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur et le THF comme solvant en présence de LiCl, le composé **95** n'est obtenu qu'avec 34% de rendement (entrée 1).

Nous avons ensuite remplacé le THF par le toluène, comme pour le composé **56**, ce qui permet d'augmenter le rendement du composé **95** (54%, entrée 2).

Par ailleurs, la quantité de LiCl, paramètre non testé pour le composé **56**, ne semble pas avoir d'influence sur la réaction (entrée 3).

Les autres conditions de couplage mettant en jeu le Pd(PPh₃)₄, ont également été appliquées (entrée 4) et conduisent au composé **95** avec un rendement de 48%.

Une augmentation de la quantité de palladium jusqu'à 0,2 éq. (entrée 5) entraîne de la dégradation et donc une chute drastique du rendement à 13%.

En ce qui concerne Sn₂Me₆, les conditions définies pour le composé **57** conduisent à 76% de composé **96** (entrée 7).

Afin d'optimiser la réaction, la quantité d'étain (entrée 7) puis la quantité de Pd (entrée 8) ont été augmentées mais ni l'un ni l'autre de ces paramètres n'entraîne de variation significative du rendement bien que le rendement maximal en composé **96** (81%) soit obtenu dans ces dernières conditions après 6h30 de reflux.

2.2.2. Couplage entre le composé **36** et les dérivés stannylés **95** et **96**

Les deux dérivés stannylés **95** et **96** sont ensuite utilisés pour le couplage de Stille, qui est réalisé dans les conditions mises au point pour nos séries précédentes : avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur, en présence de CuI , à reflux du dioxanne.

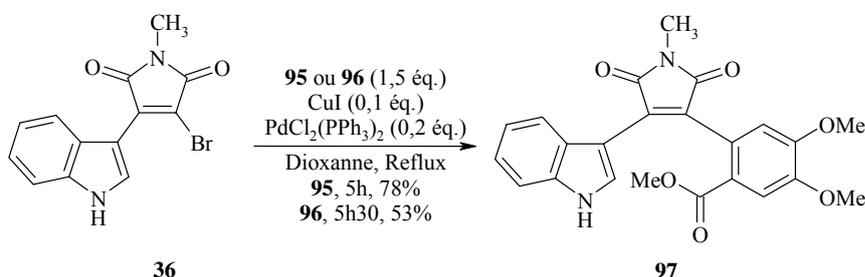


Schéma 71 : Couplage de Stille

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|-------|-----------------|
| 1 | 36 | 95 (1,5 équ.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 équ.), CuI (0,1 équ.), Dioxanne, rflx | 5h | 97 (78%) |
| 2 | 36 | 96 (1,5 équ.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 équ.), CuI (0,1 équ.), Dioxanne, rflx | 5h30 | 97 (53%) |
| 3 | 36 | Idem avec 96 (1,8 équ.) | 4h | 97 (51%) |
| 4 | 36 | Idem entrée 2 avec CuI (0,2 équ.) | 6h | 97 (51%) |
| 5 | 36 | Idem entrée 2 avec CuI (0,4 équ.) | 4h | 97 (42%) |

Tableau 17 : Conditions de couplage

Dans ces conditions, le dérivé butyle **95** conduit au produit de couplage **97** avec un rendement de 78% (entrée 1), rendement du même ordre de grandeur que celui obtenu avec le dérivé non substitué **56** (81%). Par contre le rendement obtenu pour le dérivé méthyle **96** est plutôt décevant (53%, entrée 2) comparé à celui obtenu pour son analogue non substitué **57** (70%).

Nous avons alors cherché à optimiser la réaction avec le composé **96** en jouant sur la quantité de ce dernier ainsi que sur le rapport Pd/Cu (entrées 3 à 5) mais aucun des essais réalisés n'a permis d'améliorer le rendement de couplage.

2.2.3. Synthèse de l'anhydride acide **98**

La fonction ester et la fonction imide sont hydrolysées en une seule étape avec de la potasse à température ambiante, l'anhydride étant formé par traitement en milieu acide pendant plusieurs heures.

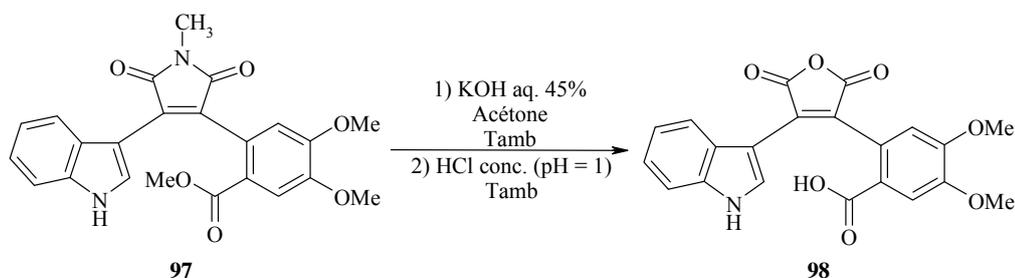


Schéma 72 : Formation du composé **98**

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|--------------------------|--------------------|
| 1 | 97 | a) KOH (40éq.), Acétone, Tamb b) HCl (pH = 1) | a) 24h b) 6h30 | 98 (17%) |
| 2 | 97 | a) Idem b) Idem | a) 3 jours b) 3 jours | 98 (68%) |
| 3 | 97 | a) Idem avec KOH (60éq.) b) Idem | a) 24h b) 19h | 98 (22%) |
| 4 | 97 | Idem entrée 3 b) Idem | a) 3 jours b) 3 jours | 98 (Quant.) |
| 5 | 97 | a) Idem entrée 3, rflx. b) Idem | a) 2h b) 1 nuit | 98 (Quant.) |

Tableau 18 : Conditions d'hydrolyse

L'utilisation de 40 éq. de KOH conduit après 24h à température ambiante (entrée 1) à seulement 17% de composé **98**. Nous pouvons penser que ce faible rendement est en partie dû à une perte de produit sous forme ouverte, la durée de l'agitation en milieu acide étant trop courte pour permettre la fermeture totale de l'anhydride. L'essai suivant est alors réalisé en augmentant la durée d'agitation à 3 jours en milieu basique puis en milieu acide (entrée 2), ce qui conduit au composé **98** avec 68% de rendement.

Afin d'améliorer le rendement et d'accélérer la réaction, 60 éq. de KOH ont ensuite été utilisés (entrée 3) conduisant à 22% de **98** après 24h d'agitation. Il faut alors augmenter l'agitation à 3 jours pour obtenir **98** de façon quantitative (entrée 4).

Le temps de réaction ne peut être réduit qu'en chauffant le mélange à reflux de l'acétone pendant 2h (entrée 5), le rendement de **98** restant quantitatif.

2.2.4. Cyclisation de l'anhydride acide **98**

L'acide est ensuite cyclisé avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à reflux du DCE.

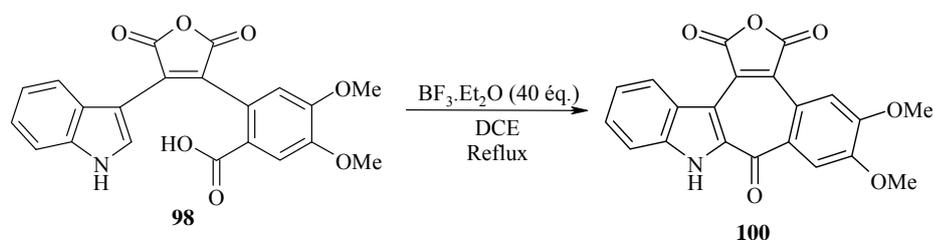


Schéma 73 : Cyclisation de l'anhydride acide

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|---|----------------------------|------------------|
| 1 | 98 | BF ₃ .Et ₂ O (40 éq.), DCE, rflx | 5h30 | 100 (32%) |
| 2 | 98 | Idem | 8h30 | 100 (24%) |
| 3 | 98 | a) BF ₃ .Et ₂ O (5 éq.), DCE, Tamb b) BF ₃ .Et ₂ O (38 éq.), Tamb c) Chauffage à 60°C | a) 7h b) 17h30 c) 6h | 100 (14%) |

Tableau 19 : Conditions de cyclisation du composé **98**

Dans ces conditions, la réaction conduit après 5h30 au composé cyclisé **100** avec seulement 32% de rendement (entrée 1) ; l'augmentation du temps de réaction (entrée 2) entraîne une chute du rendement à 24% due à la dégradation des composés.

Pour limiter cette dernière, la quantité d'acide de Lewis est réduite à 5 éq. et la réaction est menée à température ambiante (entrée 3) mais après 7h d'agitation, le composé **98** n'a presque pas réagi. Un second ajout de BF₃.Et₂O puis un chauffage à 60°C ne permettent aucune amélioration du rendement (14%).

Le composé **100** est donc obtenu avec un faible rendement et est de surcroît difficilement purifiable. Par ailleurs, du fait de son manque de solubilité, il n'a pu être complètement caractérisé. En effet, les carbones quaternaires ne sont pas visibles sur le spectres ¹³C, que ce soit avec le DMSO-*d*₆ ou la pyridine-*d*₅ comme solvant, et seuls certains pics ont été retrouvés par HMBC.

Le produit cyclisé portant les deux groupements méthoxy étant trop peu soluble, nous avons décidé de déprotéger les deux groupements hydroxyles avant cyclisation.

2.2.5. Déprotection de l'acide **98**

La déméthylation est réalisée avec BBr₃ (1M dans le DCM) à température ambiante.¹⁵² Comme pour le groupement benzyloxy (Schéma 61, p 116), BBr₃ est utilisé en large excès. Après 18h d'agitation, la réaction conduit non seulement à la déprotection des deux groupes hydroxyles mais aussi à la cyclisation partielle de ce produit déprotégé **102** pour donner *in situ* du composé **103**. Le brut obtenu est alors composé de 66% de **102** et 34% de **103**. Après purification en phase inverse sur gel de silice greffée C18, seul le composé **103** a pu être isolé avec un rendement de 25%.

¹⁵² Vickery, H. E.; Pahler, L. F.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.

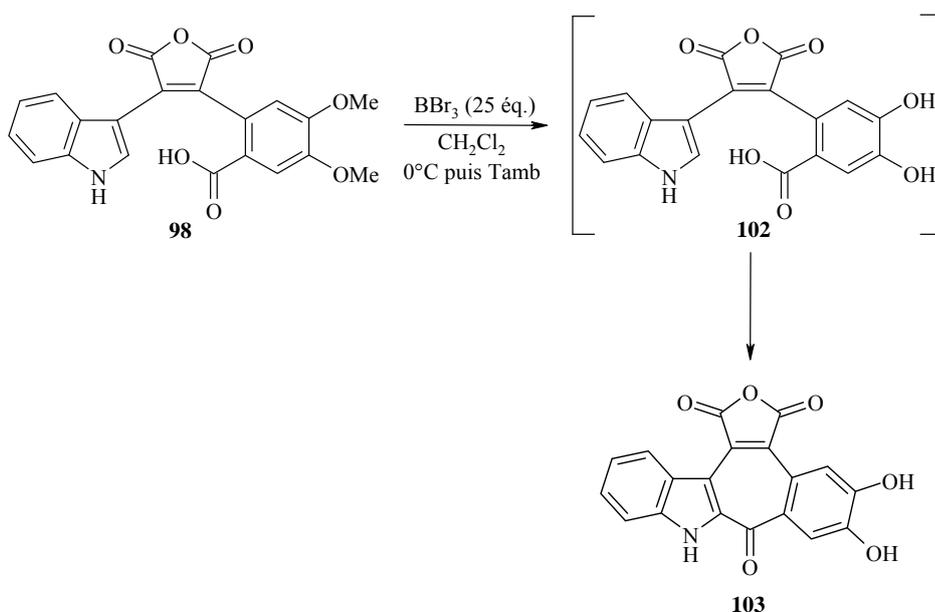


Schéma 74 : Déprotection des éthers méthyliques

Nous avons alors tenté d'optimiser la double réaction de déprotection / cyclisation en faisant varier la température, la quantité d'acide de Lewis ainsi que le solvant de réaction.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|-----------|--|---------------------|-------------------------------|
| 1 | 98 | a) BBr ₃ (25 équ.), DCM, 0°C puis Tamb b) Rflx. | a) 1h b) 45h | 103 (73%) |
| 2 | 98 | a) BBr ₃ (25 équ.), DCE, 0°C 10 min puis Tamb b) Rflx. | a) 10 min b) 19h | 103 (71%) |
| 3 | 98 | Idem | b) 47h | 103 (88%) |
| 4 | 98 | Idem avec BBr ₃ (75 équ.) | 41h | 103 (20%) ^a |

^a brut

Tableau 20 : Optimisation de la déprotection suivi de la cyclisation *in situ*

Le premier essai réalisé à reflux du DCM conduit après 45h au composé désiré **103** avec 73% de rendement (entrée 1).

Le DCM est ensuite remplacé par le DCE pour pouvoir augmenter davantage la température (entrée 2). Le produit est alors obtenu avec 71% sans autre purification qu'une extraction. Ce rendement est amélioré à 88% en augmentant la durée du reflux à 47h (entrée 3) tandis que l'augmentation de la quantité de BBr₃ conduit à la dégradation partielle des composés (entrée 4).

L'anhydride cyclique déprotégé **103** est ensuite fonctionnalisé par formation de l'imide NH et introduction de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle.

3. Fonctionnalisation de l'anhydride cyclique **103**

3.1. Formation de l'imide NH

L'imidification est réalisée dans les conditions mises au point précédemment (Schéma 63, p 117) : avec de l'acétate d'ammonium fondu. Elle conduit au composé désiré **104** avec un rendement moyen (65%) et le produit est obtenu avec une pureté satisfaisante par simple extraction. Un essai a également été mené au μ -ondes à 140°C pendant 15 minutes. Le composé **104** se forme avec un rendement d'environ 60% mais la purification par chromatographie sur gel de silice n'a pas permis de l'isoler.

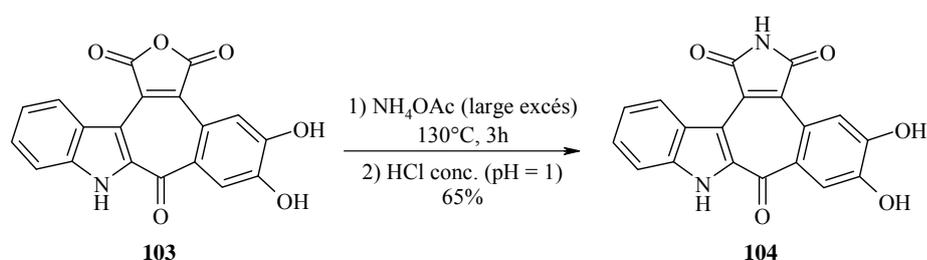


Schéma 75 : Formation de l'imide NH

3.2. Introduction de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle

L'essai d'imidification du composé **103** est réalisé au four μ -ondes dans la *N,N*-diméthyl-aminoéthylamine **70** avec la silice comme support solide, mais quel que soit le temps de réaction (10 min, 15min ou 30 min) aucun des composés substitué **105** ou **106** n'a été obtenu.

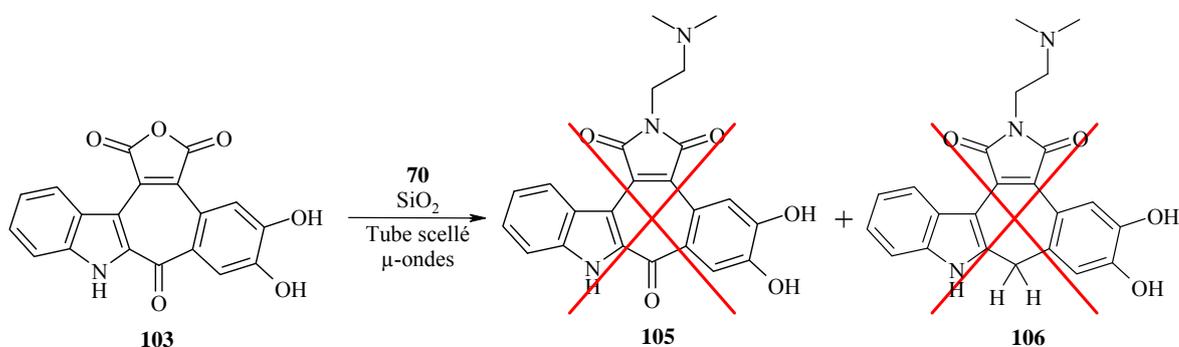


Schéma 76 : Tentative d'introduction de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle

4. Conclusions

Dans ce paragraphe, la synthèse du composé cyclique **104**, possédant l'azote du maléimide libre et substitué par des groupements hydroxyles non plus sur l'indole mais sur la partie phényle, et de son précurseur anhydride **103** a été effectuée.

Il existe deux voies de synthèse du composé **103** à partir de **98** (Schéma 77, p 129) : en cyclisant le composé **98** puis déprotégeant **100** (voie 1) ou en réalisant ces deux étapes en sens inverse (voie 2). Cependant nous n'avons pas été au bout de la voie 1. En effet, la déméthylation de l'anhydride **100** n'a pas été tenté en raison de son faible rendement d'obtention (32%) et surtout de sa faible solubilité dans les solvants organiques.

Par ailleurs, la voie 2 permet de gagner une étape, l'étape de déprotection conduisant au produit cyclisé *in situ* avec un très bon rendement (88%). La voie 2 permet donc la synthèse du composé **103** en 4 étapes hautement efficaces (rendements supérieurs à 80%) à partir du maléimide **25** et de l'indole **35**, ce qui conduit au composé **103** avec un excellent rendement global de 62%.

Concernant la fonctionnalisation de la partie haute de la molécule, l'imide NH **104** est obtenu facilement, dans les mêmes conditions que ses analogues 5-hydroxyindole **88** et non substitué **41**, bien que le rendement soit moyen (65%). Par contre, le composé *N*-diméthylamineoéthyle **105** n'a pu être obtenu.

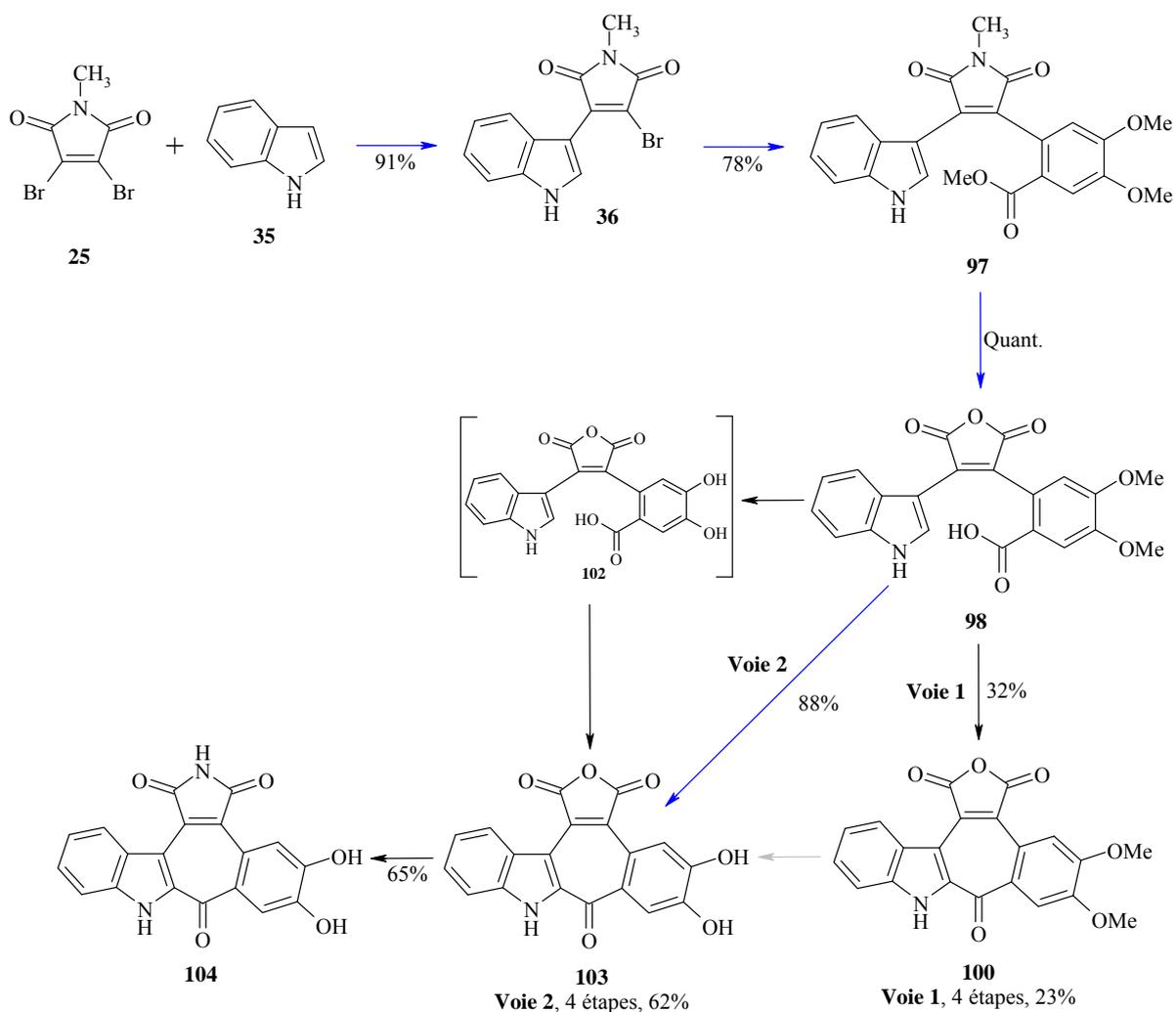
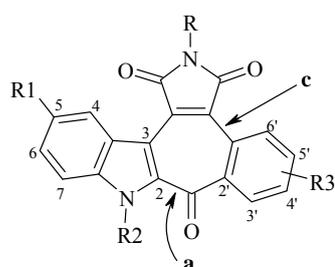


Schéma 77 : Récapitulatif des voies de synthèse

G. Bilan-Perspectives

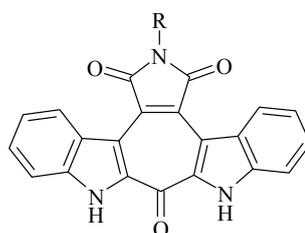
Dans ce chapitre, nous avons développé la synthèse d'une toute nouvelle famille de composés, les oxophénylarcyriaflavines. Les voies de synthèses proposées pour obtenir ces composés présentent la particularité d'utiliser des composés indoliques non protégés sur l'azote.

Dans un premier temps, les différentes possibilités d'accès au cycle central à 7 chaînons ont été explorées : formation de la liaison **c** par arylation directe ; formation de la liaison **a** par cyclisation électrophile ou cyclocarbonylation. La meilleure méthode s'est avérée être la formation de la liaison **a** par cyclisation électrophile en position 2 de l'indole. Puis les composés ont été substitués par des groupements hydroxyles en position 5 de l'indole d'une part et en position 4 et 5 du noyau phényle d'autre part. Les azotes des molécules ont également été fonctionnalisés, notamment par une chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle. L'introduction de cette chaîne sur l'azote du maléimide par *trans*-imidification ou par imidification de l'anhydride correspondant entraîne une surprenante réduction de la cétone de la troponone centrale. Cette réaction secondaire, à ce jour inexplicée, est peut-être due à une dégradation de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthylamine et est liée à la structure particulière de nos composés.



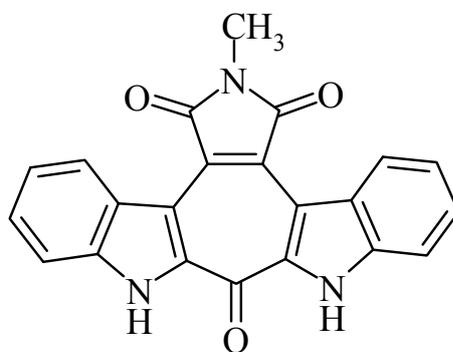
Oxophénylarcyriaflavines

La stratégie de synthèse mise au point pour les oxophénylarcyriaflavines a ensuite été appliquée à la synthèse d'une nouvelle famille de composés bisindoliques. Ces travaux font l'objet du chapitre suivant.



Composés bis-indoliques tête-tête

Chapitre 4 : Composé bis-indolique tête-tête



A. Introduction et bibliographie

Tout d'abord, rappelons que le principal objectif de mes travaux de thèse était la modification de la structure des phénylcarbazoles par introduction d'une tropone centrale afin d'en étudier l'influence sur la cytotoxicité, l'intercalation à l'ADN ainsi que sur l'inhibition des CDKs. La synthèse de cette nouvelle famille, possédant donc la tropone, un noyau phényle et un seul noyau indolique, a été généralisée aux composés substitués par des groupements hydroxyles, sur les sommets 5 de l'indole ou 4 et 5 du noyau phényle, et diversement fonctionnalisés sur les azotes.

Dans ce chapitre, nous avons décidé d'étendre notre stratégie à la synthèse de molécules bis-indoliques de type **LXXXIV**, possédant une structure intermédiaire entre l'homoarcariaflavine (**LXX**) et la caulersine (**LXIX**).

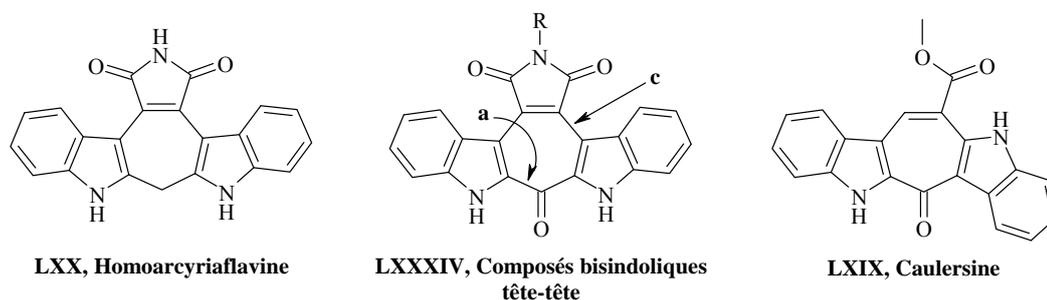


Figure 66 : Structure des composés ciblés et des molécules modèles

Comme nous l'avons déjà mentionné, trois voies de synthèse de la caulersine sont actuellement décrites dans la littérature.¹¹⁷ Celles-ci mettent en jeu la formation de la tropone par fermeture de ce cycle au niveau de la double liaison éthylénique.

Quant à l'homoarcariaflavine, elle est obtenue par addition de Michael du grignard du bis(1*H*-2-indolyl)méthane sur le 3,4-dibromomaléimide.¹¹⁸

Nous aurions pu adapter la stratégie de synthèse de l'homoarcariaflavine aux nouveaux hybrides **LXXXIV**. Cependant, celle-ci nécessite la fermeture du cycle central par formation de la liaison **c**, stratégie qui s'était avéré peu fructueuse lors de la synthèse des oxophénylarcaryaflavines (B, p 73). Nous avons alors préféré obtenir la tropone par formation de la liaison **a**, selon la méthode mise au point au chapitre précédent (C, p 77).

B. Synthèse des composés bisindoliques LXXXIV

1. Rétrosynthèse

La stratégie de synthèse envisagée pour ces nouveaux hydrides est donc similaire à celle des oxophénylarcyriaflavines substituées.

Les composés fonctionnalisés **LXXXIV** peuvent être obtenus à partir de l'anhydride cyclique correspondant. Celui-ci peut provenir d'une réaction de cyclisation électrophile en position 2 de l'indole à partir de l'anhydride acide, qui peut être lui-même synthétisé par transformation d'une fonction imide et saponification d'une fonction ester. Le composé portant ces deux fonctions peut être issu d'un couplage palladocatalysé entre le composé **36** synthétisé précédemment et un second indole, protégé ou non, portant la fonction ester en 2 et un groupement stannylé en position 3, indole pouvant provenir de l'acide indole-2-carboxylique.

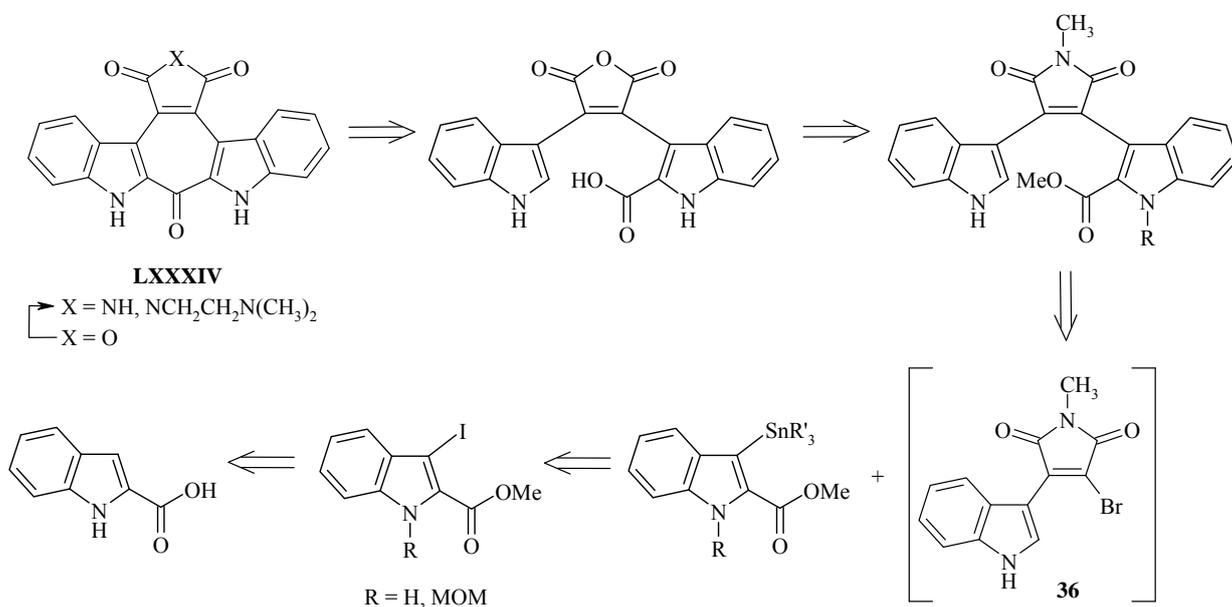


Schéma 78 : Rétrosynthèse

Comme pour la série des oxophénylarcyriaflavines (voir chapitre 3), le défi synthétique pour cette nouvelle famille est de limiter le nombre d'étapes de protection / déprotection des azotes indoliques. Un autre challenge est l'obtention puis l'utilisation de composés indoliques stannylés en position 3 et substitués en position 2 par un ester.

2. Synthèse de l'ester **112** non protégé sur l'indole

2.1. Préparation de l'ester iodé non protégé **109**

2.1.1. Bibliographie

L'ester méthylique **108** peut-être obtenu classiquement à partir de l'acide carboxylique **107** selon des conditions basiques (KHCO₃, CH₃I dans DMF, 90%)¹⁵³ ou des conditions acides (H₂SO₄, MeOH, 98%).¹⁵⁴ L'estérification peut aussi être réalisée à température

¹⁵³ Sasaki, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1999**, 453-455.

¹⁵⁴ Martin, T.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 235 - 240.

ambiante dans le méthanol en présence de HCl gazeux.¹⁵⁵ Mais cette dernière méthode plus contraignante présente également un rendement plus faible (66%).^{155b} La iodation en position 3 de l'acide indole-2-carboxylique est décrite comme quantitative en milieu basique fort (BuLi, THF, -78°C) et en présence de I₂.¹⁵⁶

2.1.2. Synthèse du 3-iodo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle **109**

La synthèse du composé **108** est réalisée selon des conditions couramment utilisées au sein de notre laboratoire : en présence de chlorure d'acétyle (1,2 éq.) au reflux du méthanol (large excès) pendant 24h. L'indole **107** conduit alors au composé **108** avec un excellent rendement de 96%. Cependant, ce rendement peut être rendu quasi quantitatif (99%) en utilisant des conditions d'estérification plus proches de la littérature (H₂SO₄, MeOH).

L'ester **108** est ensuite iodé à température ambiante dans le DMF en présence de I₂ en milieu basique (KOH), pour donner le composé **109** avec 95% de rendement.

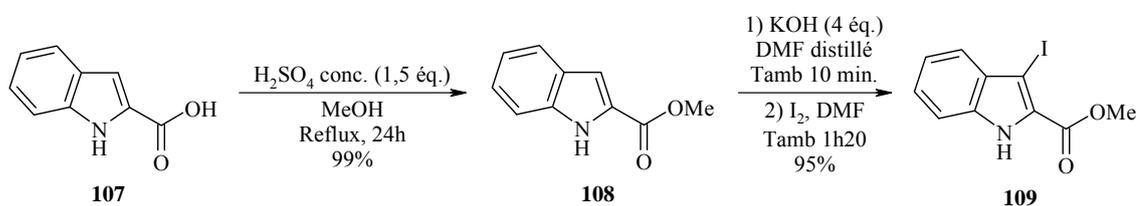


Schéma 79 : Préparation du 3-iodo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle

2.2. Echange halogène métal sur l'ester iodé **109**

L'échange halogène-métal est réalisé avec Sn₂Bu₆ selon les conditions mises au point dans le chapitre précédent : en utilisant comme catalyseur soit le PdCl₂(PPh₃)₂ en présence de LiCl soit le Pd(PPh₃)₄, dans le toluène à reflux.

Dans le cas de Sn₂Me₆, l'échange est réalisé uniquement avec Pd(PPh₃)₄, conditions ayant donné les meilleurs résultats pour la formation des esters stannylés précédents (Tableau 7, p 94 et Tableau 16, p 123).

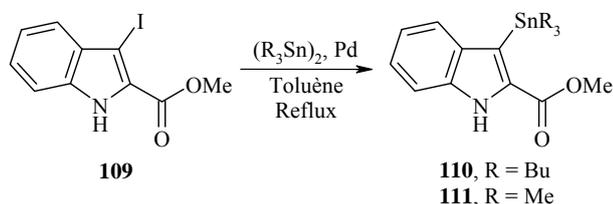


Schéma 80 : Echange halogène-métal

¹⁵⁵ a) Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Gonzales-Pérez, P.; Pérez-Castells, J. *Synthesis* **2002**, 13, 1810-1812. ; b) Olgen, S.; Akaho, E.; Nebioglu, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 747-770.

¹⁵⁶ Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|--|-------|---------------------------------------|
| 1 | 109 | Sn ₂ Bu ₆ (1,2 éq.), PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1 éq.), LiCl (0,5 éq.), Toluène, rfx | 7h | / 108 (51%) |
| 2 | 109 | Sn ₂ Bu ₆ (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, rfx | 24h | 108/109 (50/50) |
| 3 | 109 | Sn ₂ Me ₆ (1,2 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (0,1 éq.), Toluène, rfx | 5h45 | 111_{brut} (Quant.) |

Tableau 21 : Conditions des échanges halogène-métal

L'emploi de PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur (entrée 1) conduit après 7h de reflux à un mélange de composé déiodé **108**, de composé de départ **109** et de composé stannylé désiré **110** (25/9/66). Mais ce dernier, se dégradant lors de la chromatographie sur gel de silice pour donner **108**, n'a pu être isolé.

Lorsque la source de palladium utilisée est le Pd(PPh₃)₄ (entrée 2), le composé **110** n'est pas formé malgré 24h de réaction.

Par contre, avec Sn₂Me₆ le composé **111** est obtenu quantitativement (entrée 3). Mais comme pour le composé **110**, le groupement stannylé se clive lors de la purification sur colonne, quel que soit le support (silice ou alumine neutre). Le composé **111** est donc utilisé brut pour l'étape suivante.

2.3. Couplage de Stille entre le composé **36** et le dérivé stannylé **111**

Les conditions de couplage utilisées initialement sont celles mises au point lors du chapitre précédent (**Tableau 17**, p 124) : 1,5 éq. de dérivé stannylé, PdCl₂(PPh₃)₂ et CuI, dans un rapport 2/1, au reflux du dioxanne.

Mais le composé **112** n'a pu être obtenu, les seuls composés récupérés étant alors le produit de départ **36** et le composé **108** issu d'une hydrodéstannylation. Ceci peut être dû au fait que le composé **111** soit utilisé brut ou bien à la présence des NH indoliques des composés **36** et **111**.

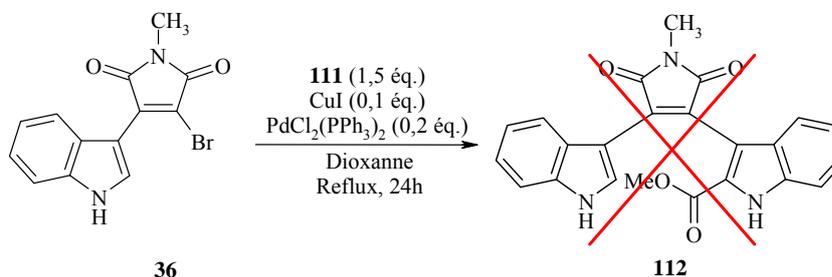


Schéma 81 : Couplage de Stille

Nous avons alors décidé de réaliser la synthèse en protégeant l'azote indolique de l'ester iodé **109** avant de faire l'échange halogène-métal et le couplage de Stille avec le composé **36**.

3. Synthèse de l'ester 115 protégé sur l'indole

3.1. Synthèse du 3-iodo-*N*-méthoxyméthylindole-2-carboxylate de méthyle 113

3.1.1. Choix du groupe protecteur et bibliographie

Au vu des résultats obtenus avec les groupements Boc et SO₂Ph lors des réactions de couplages palladocatalysées dans les séries précédentes, notre choix de groupement protecteur de l'azote indolique s'est porté sur le groupement MOM. En effet, ce groupement, facile à introduire sur la molécule, devrait résister aux conditions de couplage palladié et se couper facilement dans les conditions acides utilisées lors des dernières étapes de la synthèse.

Par ailleurs, lors de la synthèse de la caulersine, Fresneda et *coll.* avaient également opté pour ce groupement pour protéger l'azote indolique, celui-ci étant ensuite éliminé en fin de synthèse par chauffage à reflux dans le MeOH en présence de HCl 6N avec un bon rendement (85%).^{117a}

3.1.2. Préparation de l'ester iodé 113 protégé sur l'indole

Le groupement MOM est introduit classiquement par formation de l'anion avec NaH à 0°C suivi de l'addition de MOMCl à température ambiante.

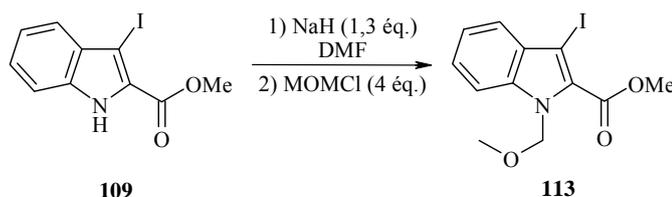


Schéma 82 : Protection de l'azote indolique

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|--|--------------------|------------------|
| 1 | 109 | 1) NaH (1,3 équ.), DMF, 0°C puis Tamb 2) MOMCl (4 équ.), Tamb | 1) 45 min 2) 3h | 113 (51%) |
| 2 | 109 | 1) Idem à 0°C 2) Idem, 0°C à Tamb | 1) 30 min 2) 2h | 113 (93%) |

Tableau 22 : Conditions opératoires de la protection de l'azote indolique

L'application des conditions habituelles de température ne conduit au composé désiré **113** qu'avec un rendement moyen de 51% (entrée 1). Ce rendement n'ayant pu être amélioré en augmentant la quantité de NaH à 1,8 équ., le MOMCl est introduit à 0°C puis la température remontée à température ambiante sur 2h, ce qui permet d'augmenter significativement le rendement à 93% (entrée 2).

3.2. Echange halogène-métal sur l'ester iodé protégé **113**

Au vu des résultats obtenus pour le composé non protégé **109** (Tableau 21, p 135), l'échange halogène-métal sur **113** est réalisé uniquement avec Sn_2Me_6 , selon les mêmes conditions que pour **109** : Sn_2Me_6 (1,2 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.) au reflux du toluène.

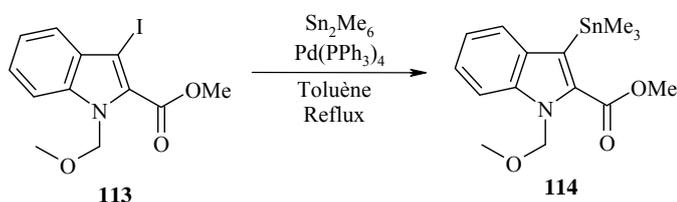


Schéma 83 : Echange halogène-métal sur le composé protégé **113**

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|---|-------|------------------|
| 1 | 113 | Sn_2Me_6 (1,2 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 éq.), Toluène, rflx | 4h30 | 114 (47%) |
| 2 | 113 | Idem avec Sn_2Me_6 (1,5 éq.) | 8h | 114 (48%) |
| 3 | 113 | Sn_2Me_6 (1,5 éq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 éq.), Toluène, rflx | 8h | 114 (68%) |

Tableau 23 : Conditions de l'échange halogène-métal

Dans ces conditions, le composé **114** est obtenu avec 47% de rendement (entrée 1). Contrairement aux composés **110** et **111** non protégés sur l'azote indolique, le composé **114** supporte la purification sur colonne de gel de silice. La présence du groupement MOM permet donc de stabiliser le groupement stannylé.

Les conditions ont ensuite été optimisées : une augmentation de la quantité de dérivé stannylé utilisée n'influe pas sur le rendement (entrée 2) mais, cumulée avec une augmentation de la quantité de palladium, elle permet d'obtenir le composé **114** avec 68% de rendement (entrée 3).

3.3. Couplage de Stille entre le composé **36** et le dérivé stannylé **114**

Le composé **114** est ensuite couplé avec **36** selon les mêmes conditions que celles utilisées pour le composé non protégé **111** (Schéma 81, p 135). Le composé **115** est alors obtenu quantitativement en moins de 4h au reflux du dioxanne, confirmant ainsi que la présence du NH indolique de **36** ne gêne en rien le couplage.

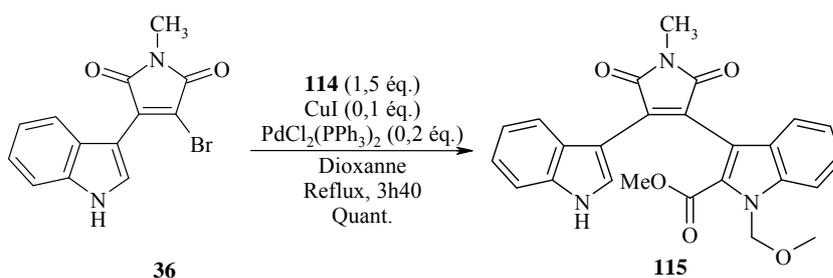


Schéma 84 : Couplage de Stille entre les composés **36** et **114**

4. Synthèse des anhydrides 116-120 à partir de l'ester 115

4.1. Synthèse des anhydrides déprotégés 117 et 118

Selon notre stratégie de synthèse, les fonctions ester et imide sont hydrolysées par de la potasse, l'anhydride étant ensuite refermé par traitement acide, qui pourrait également permettre la déprotection de l'azote indolique. En effet, les conditions de coupure du groupement MOM couramment mentionnées dans la littérature sont HCl aqueux^{117,157} ainsi que certains acides de Lewis (lorsque les premières conditions ne permettent pas la déprotection de l'azote) tels que BF₃.Et₂O avec LiBr dans l'AcOH¹⁵⁸, BBr₃¹⁵⁹ ou BCl₃¹⁶⁰ suivi d'un traitement en milieu basique (NaHCO₃ ou NaOH). D'autre part, rappelons que l'utilisation de BBr₃ pour déprotéger les groupements méthoxy du composé **98** entraînait également sa cyclisation en **103** (Schéma 74, p 127).

Nous allons donc jouer sur ces conditions acides pour tenter de cliver le groupement MOM (composé **117**) et éventuellement cycliser le produit (composé **118**), le tout en un pot.

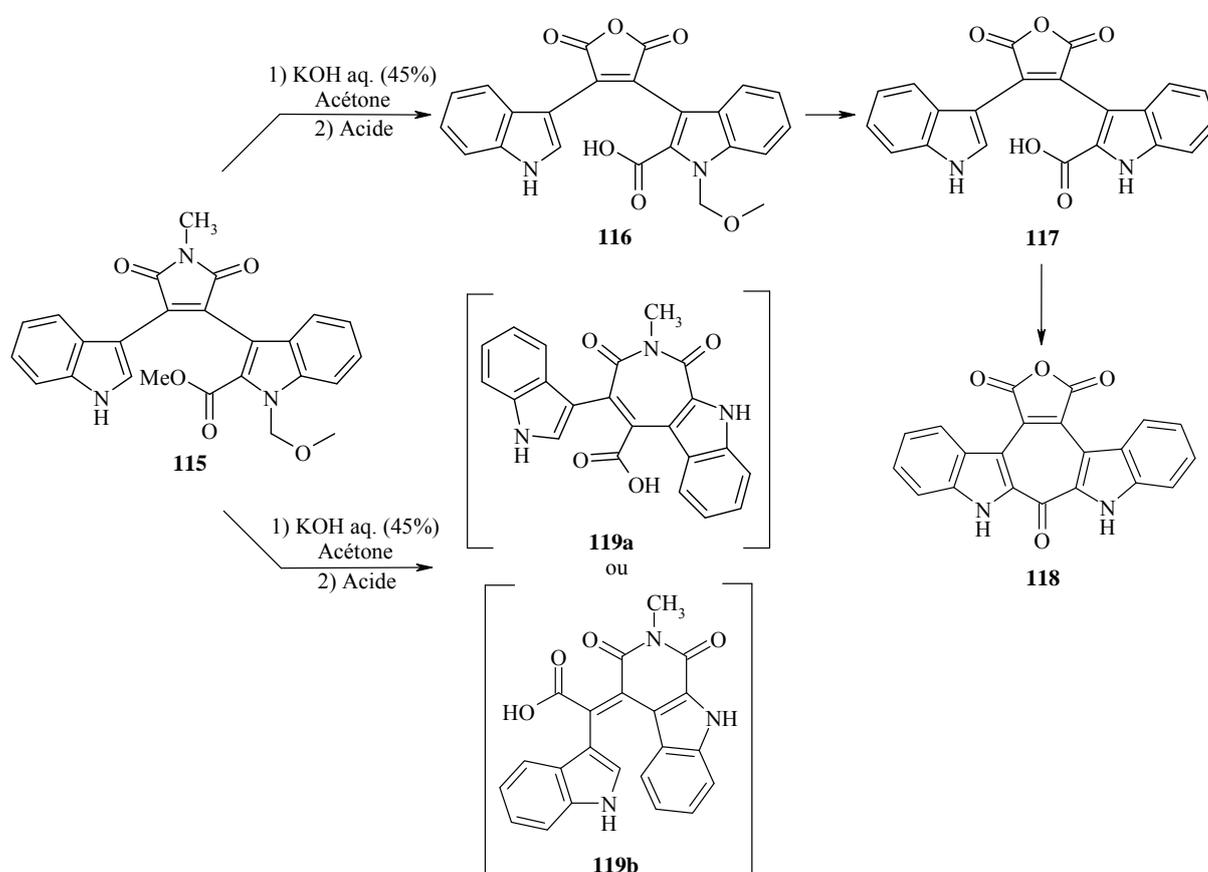


Schéma 85 : Essais d'obtention de l'anhydride acide 117 et de l'anhydride cyclique 118

¹⁵⁷ Kelly, T. R.; Zhao, Y.; Cavero, M.; Torneiro, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3725-3737.

¹⁵⁸ Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324-3330.

¹⁵⁹ a) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8906-8909. ; b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Giuseppone, N.; Huang, X.; Bella, M.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Koumbis, A. E.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10174-10182.

¹⁶⁰ Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12897-12906.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 115 | a) KOH (60éq.), Acétone, Tamb b) HCl (pH = 1), Tamb | a) 2 jours b) 2 jours | / 116 (19%) |
| 2 | 115 | a) Idem b) HCl (pH = 1), rflx | a) 4 jours b) 2 jours | / 119 (16%) |
| 3 | 115 | a) KOH (60éq.), Acétone, rflx. b) HCl (pH = 1), rflx | a) 4h30 b) 2 jours | / 119 (9%) |
| 4 | 115 | a) KOH (60éq.), Acétone, Tamb b) HCl (pH = 1), rflx. c) BF ₃ -Et ₂ O (40 éq.), DCE, rflx | a) 3 jours b) 2 jours c) 14h30 | / (118 dans brut) |
| 5 | 115 | a) Idem, rflx. b) HCl (pH = 1), Tamb c) BBr ₃ (25 éq.), DCE, 0°C à Tamb puis rflx. | a) 4h b) 1h30 c) 45h | / (118 dans brut) |
| 6 | 115 | a) Idem, rflx. b) BBr ₃ (25 éq.), DCE, 0°C à Tamb, rflx. | a) 4h b) 46h | / |

Tableau 24 : Conditions opératoires

Dans un premier temps, nous avons utilisé nos conditions habituelles : KOH à température ambiante (2 jours) puis agitation à pH = 1 à température ambiante (2 jours). Dans ces conditions, seul l'anhydride acide protégé **116** est récupéré avec 19% de rendement (entrée 1).

Pour favoriser la coupure du groupement MOM, après acidification à pH = 1, le mélange est chauffé à reflux dans un tube scellé mais cela ne conduit qu'à la dégradation des composés, quel que soit le temps de chauffage. Pour limiter cette dégradation, le reflux en tube scellé est remplacé par un reflux classique (entrée 2). Le produit **117** attendu est observé dans le brut réactionnel mais n'a pu être isolé après purification. Le composé **119** obtenu à la place pourrait être un produit de réarrangement : le maléimide se refermerait avec l'acide néoformé pour donner le produit **119a** ou le produit **119b**. Les mécanismes supposés de formation de ces composés sont présentés ci-après (**Figure 67** et **Figure 68**, p 140). Cependant, le produit **119**, peu soluble dans les éluants de chromatographie, n'a pu être isolé avec une pureté suffisante pour être complètement caractérisé.

Nous avons alors tenté de forcer la formation du composé **119** en chauffant le mélange à reflux après ajout de la potasse (entrée 3) mais cela ne conduit qu'à 9% de ce composé.

Par la suite, nous avons cherché à cycliser le composé **117**, observé dans le brut réactionnel dans les conditions de l'entrée 2. Pour cela, après acidification puis extraction, le brut réactionnel est traité avec BF₃.Et₂O au reflux du DCE (entrée 4). La réaction conduit à un mélange de composés dont le produit **118** désiré, qui n'a pu être isolé par chromatographie sur gel de silice. Le même résultat est obtenu en remplaçant le BF₃.Et₂O par le BBr₃ (entrée 5). Il est à noter que l'étape d'acidification avec HCl semble indispensable à l'obtention de **118** (entrée 6).

Ne pouvant obtenir les composés déprotégés **117** ou **118**, nous avons alors décidé d'optimiser la formation du composé **116**, seul composé isolé avec une pureté satisfaisante.

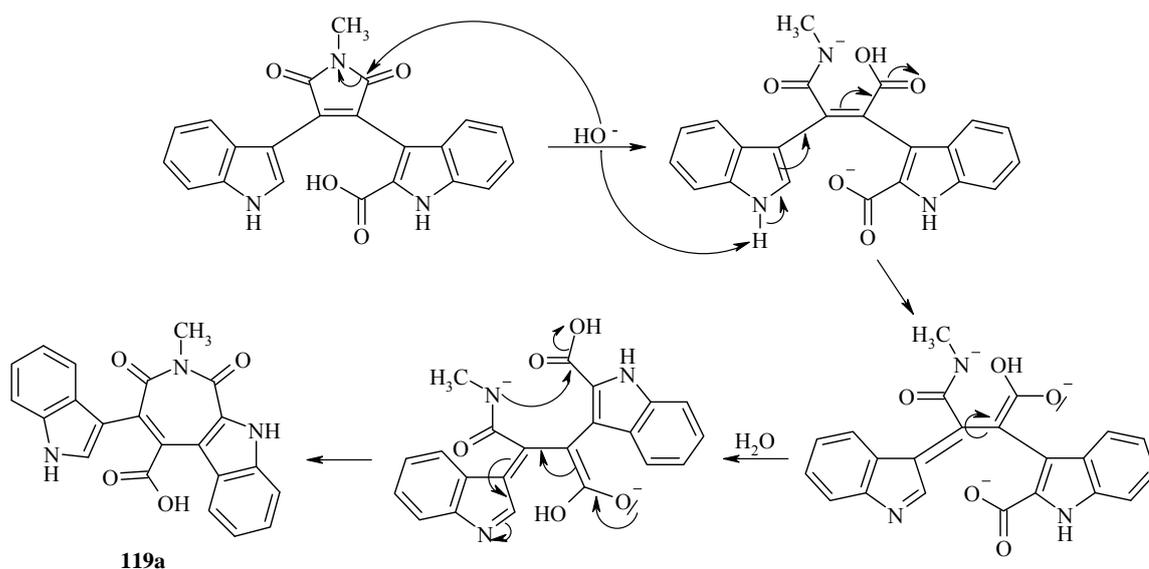


Figure 67 : Proposition de mécanisme pour le produit de réarrangement 119a

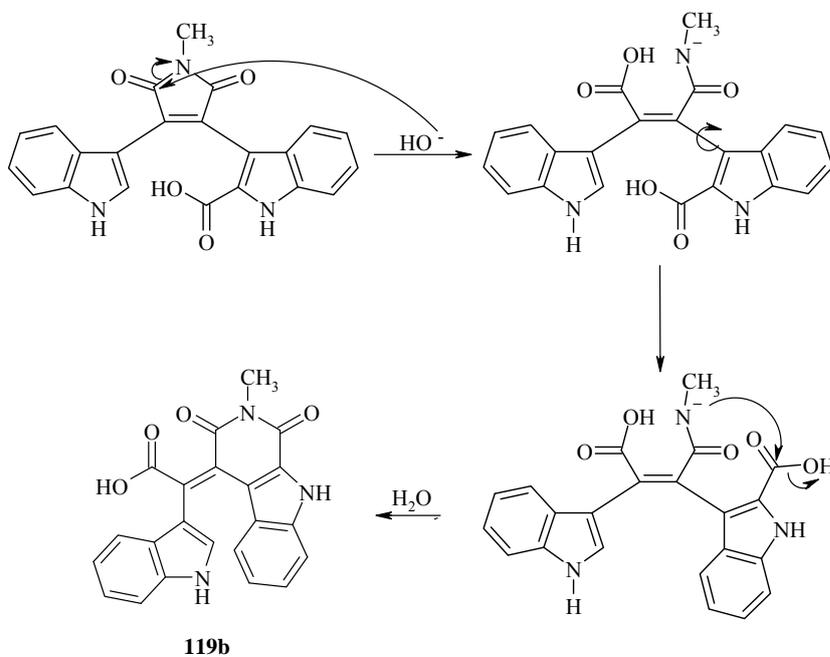


Figure 68 : Proposition de mécanisme pour le produit de réarrangement 119b

4.2. Synthèse des anhydrides protégés 116 et 120

Pour optimiser la synthèse de **116**, nous avons essayé de limiter la coupure du groupement MOM par rapport à l'essai précédent (entrée 1, **Tableau 24**, p 139). Pour cela le mélange réactionnel est agité pendant seulement 2h après acidification. Mais ce changement n'entraîne aucune variation significative du rendement.

Le produit **116** est alors mis en réaction dans nos conditions de cyclisation : $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 éq.) à reflux du DCE. Mais après 20h, seules des traces de **120** sont observées, accompagnées de nombreux produits non identifiées.

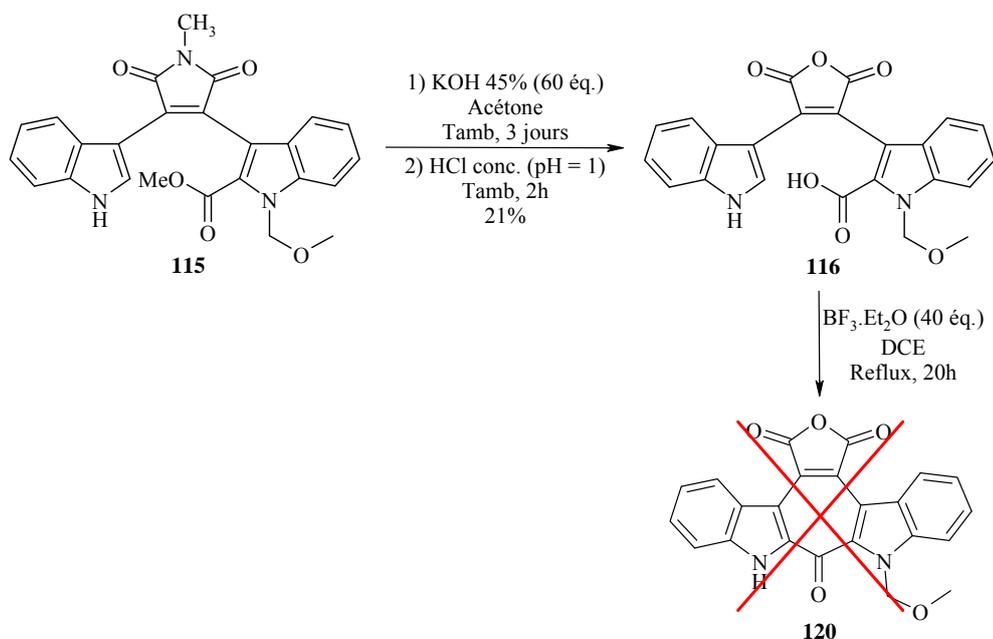


Schéma 86 : Essai de synthèse de l'anhydride cyclique protégé 120

Nos diverses tentatives pour obtenir les anhydrides cyclisés **118** et **120** ayant échouées, la synthèse des composés NCH₃ a été entreprise.

5. Synthèse de l'acide 126 et du composé cyclisé 128

5.1. Saponification de l'ester 115

Dans un premier temps, nous avons simplement tenté la saponification de la fonction ester, sans toucher aux autres fonctions de la molécule (maléimide et MOM), pour obtenir l'acide protégé **121**.

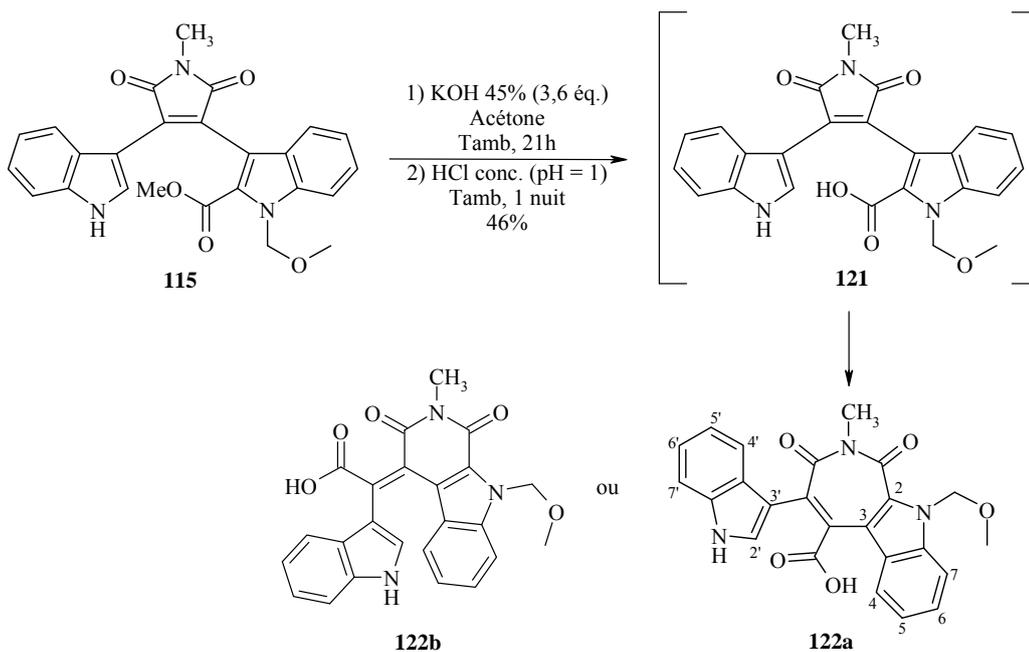


Schéma 87 : Saponification de l'ester 115

Pour effectuer l'hydrolyse basique sélective conduisant à **121**, le composé **115** est mis en présence d'un faible excès de KOH (1,2 éq.). Mais après une nuit à température ambiante, le composé de départ n'a presque pas réagi. Après ajout de 2,4 éq. de KOH supplémentaires et 4h d'agitation à température ambiante, le composé **115** est totalement consommé. Cependant, les analyses RMN ^1H et ^{13}C montrent que le composé obtenu majoritairement ne peut pas être le composé **121** attendu. Il s'agit sans doute d'un produit de réarrangement, que nous supposons être le composé **122a** ou **122b**.

Le composé **122** a été presque entièrement caractérisé (RMN, SM, IR, ..), seuls 2 carbones quaternaires ne sont pas visualisés sur le spectre ^{13}C RMN.

Pour confirmer une structure réarrangée, le composé **122** a subi des modifications chimiques afin de réaliser des analyses complémentaires.

5.1.1. Modifications chimiques du composé **122**

La première idée pour déterminer la structure du composé **122** est de le méthyle pour donner l'ester méthylique **123a** ou **123b** puis de réaliser une expérience NOE sur **123** pour mettre en évidence un couplage entre le CH_3 de l'ester et le proton 4 (**123a**) ou entre le CH_3 de l'ester et le proton 4' (**123b**).

La seconde idée est d'hydrogéner la double liaison porteuse du carbonyle, pour obtenir deux protons en *cis* (Ha et Hb), pouvant corrélérer dans une expérience HMBC avec le carbonyle de l'acide d'une part (Ha) et le carbonyle de l'imide d'autre part (Hb).

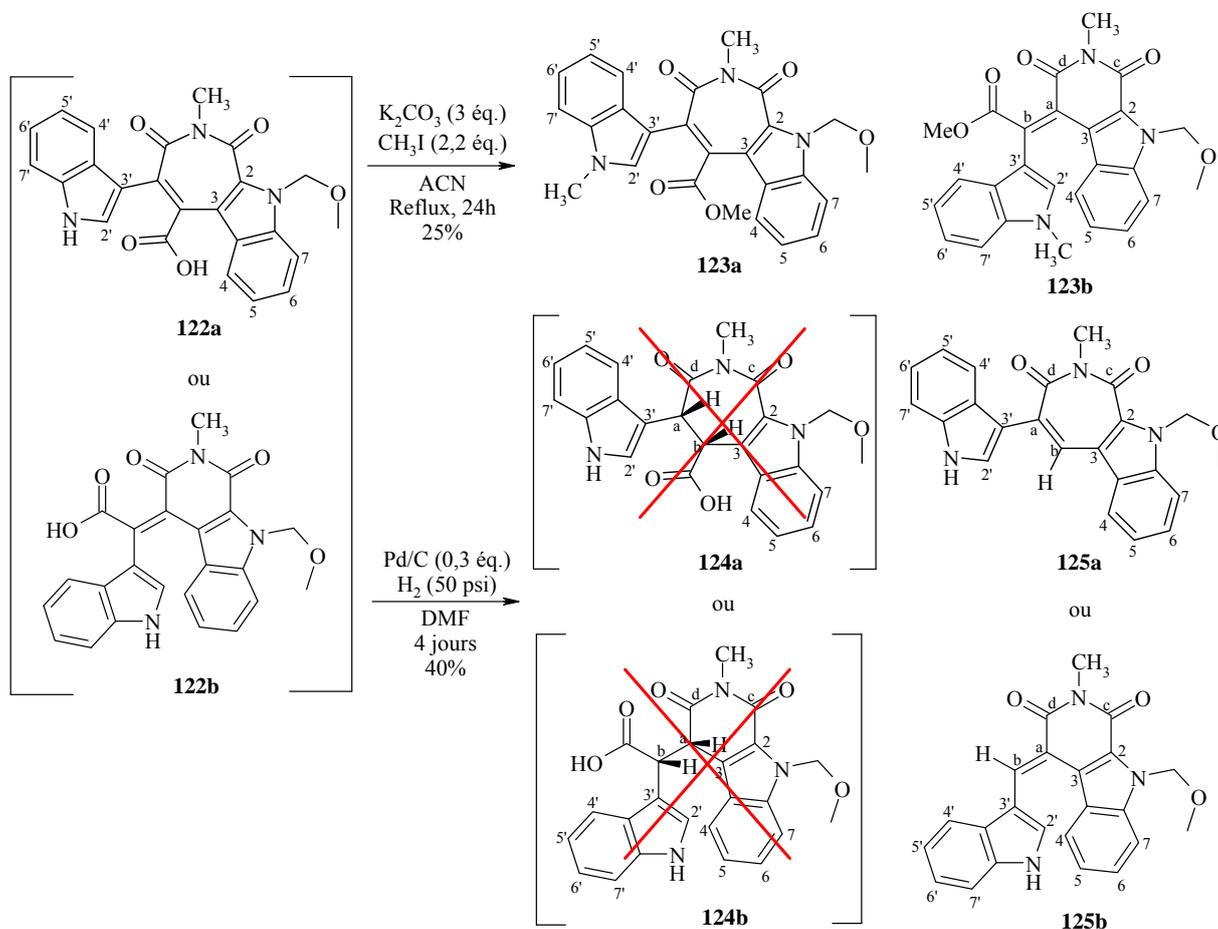


Schéma 88 : Modifications effectuées pour confirmer la structure du produit réarrangé

La méthylation de **122** est réalisée classiquement avec du iodométhane en présence de K_2CO_3 , au reflux de l'acétonitrile, mais conduit au composé **123** avec un rendement très moyen de 25%.

Pour obtenir le composé hydrogéné **124**, **122** est mis en suspension dans le DMF, en présence de palladium sur charbon (10%) sous pression d'hydrogène (6 bars).¹³⁷ Mais après 4 jours d'agitation, le composé **124** désiré n'est pas obtenu, seul le composé décarboxylé **125** est isolé avec 40% de rendement. Cependant, tout comme le composé **124**, **125** permet d'obtenir en HMBC un couplage entre Hb et CO(d) dans le cas d'une structure réarrangée.

5.1.2. Etude la structure du composé 122

5.1.2.1. Par analyse des caractérisations du composé 122

En spectrométrie de masse, le composé **122** présente un pic parent en mode négatif à $m/z = 428$. Cette valeur est compatible avec la structure non réarrangée de **121** (que nous appellerons par la suite "normale") ainsi qu'avec les structures réarrangées **122a** et **122b**.

Par contre, la RMN 1H du composé **122** est totalement différente de celle attendue si le composé avait été **121**.

En effet, dans la série des oxophénylarcyriaflavines, les spectres des acides et esters correspondants sont quasiment identiques : la nature des signaux des protons aromatiques et leur enchaînement sont les mêmes et leur déplacement chimique varie au maximum de 0,1 ppm. Donc en nous basant sur le spectre 1H de l'ester **115**, nous pouvons donner l'allure attendue pour le spectre de l'acide **121**. Ce spectre estimé est alors comparé à celui obtenu pour le composé **122** (Erreur ! Source du renvoi introuvable.). De même, les spectres ^{13}C peuvent être comparés.

| 1H ou ^{13}C | Attendu pour 121 | | Obtenu pour 122 | |
|-----------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Nature du signal | δ (ppm) | Nature du signal | δ (ppm) |
| CH ₃ (mal) | Singulet | 3.0 | Singulet | 3.27 |
| CH ₃ (MOM) | Singulet | 3.2 | Singulet | 3.21 |
| CH ₂ (MOM) | Doublet | 6.0 | Singulet | 6.05 |
| H4 | Massif | 6.9 | Doublet | 6.36 |
| H5 | Triplet | 6.8 | Triplet | 6.47 |
| H6 | Triplet | 7.2 | Triplet | 7.09 |
| H7 | Doublet | 7.7 | Massif | 7.44-7.55 |
| H2' | Doublet | 8.0 | Massif | 7.44-7.55 |
| H4' | Doublet | 6.7 | Massif | 7.44-7.55 |
| H5' | Triplet | 6.5 | Triplet | 6.75 |
| H6' | Massif | 6.9 | Triplet | 6.97 |
| H7' | Doublet | 7.3 | Doublet | 7.3 |
| CO(mal) | / | 171 | / | 159 |
| CO(mal) | / | 171 | / | 165 |

Figure 69 : Comparaison des spectres 1H et ^{13}C estimés pour 121 et obtenus pour 122

Dans le cas du composé **122**, nous constatons que les déplacements chimiques des protons aromatiques sont totalement différents de ceux de la structure normale. Par ailleurs, les pics du CH₃ du maléimide et H4' du composé **122** se trouvent fortement déblindés par rapport à ceux attendus tandis que le H4 est blindé. Concernant le ¹³C, la distance entre les signaux des deux carbonyles du maléimide de la structure normale est inférieure à 1 ppm tandis que pour **122** les deux carbonyles sont distants de 6 ppm.

Avec les spectres ¹H et ¹³C, nous voyons donc que la structure du composé ne peut pas être la structure normale. Cependant, rien ne nous permet de conclure objectivement sur la structure exacte de **122**.

5.1.2.2. Par analyse des caractérisations du composé **123**

Rappelons que le but de la méthylation était d'observer lors d'une expérience NOE un couplage entre les protons de l'ester et les protons H4 (**123a**) ou H4' (**123b**).

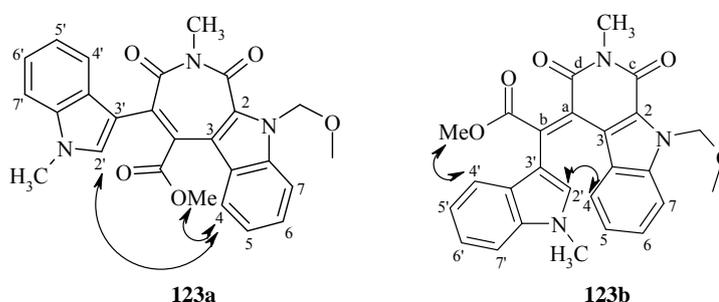


Figure 70 : Visualisation des couplages NOE recherchés ou observés

Un des couplages particuliers observé lors de l'expérience NOE est celui entre les protons H2' et H4. Bien qu'il soit plus facile à obtenir pour la structure **123b**, ce couplage est compatible avec les deux structures.

Le couplage recherché entre les protons de l'ester et le H4' est bien observé sur le spectre NOE tandis qu'aucune tâche de couplage n'est obtenue entre les protons de l'ester et le H4. La structure **123b** semble donc la plus favorable. Cependant, l'absence de tâche de corrélation ne signifiant pas que le couplage correspondant n'existe pas, la structure **123a** ne peut être écartée à ce stade.

Les spectres ¹H et ¹³C du composé **123** sont concordants avec ceux de **122** mais l'expérience NOE ne nous permet toujours pas de confirmer ou infirmer la structure réarrangée du composé **123** et par conséquent du composé **122**.

5.1.2.3. Par analyse des caractérisations du composé **125**

Comme pour le composé **123**, les spectres ¹H et ¹³C du composé **125** sont concordants avec ceux de **122**.

Par ailleurs, lors de l'expérience HMBC un couplage entre CO(d) et Hb est observé (Figure 71, p 145). L'expérience HMBC permettant de voir le couplage entre les protons et les carbones distants de 3 liaisons, ce couplage ne peut être observé que dans le cas d'une structure réarrangée. En effet, dans le cas de la structure normale, le H issu de la décarboxylation (H2) ne peut coupler qu'avec C(b), C(8) ou C(9) mais CO(d) est

beaucoup trop loin (5 liaisons) pour qu'un couplage soit observé. Nous pouvons donc confirmer que les composés **122**, **123** et **125** sont des produits de réarrangement. De plus, les autres couplages observés sur le spectre HMBC tendent à dire que la structure obtenue est la structure **125b**.

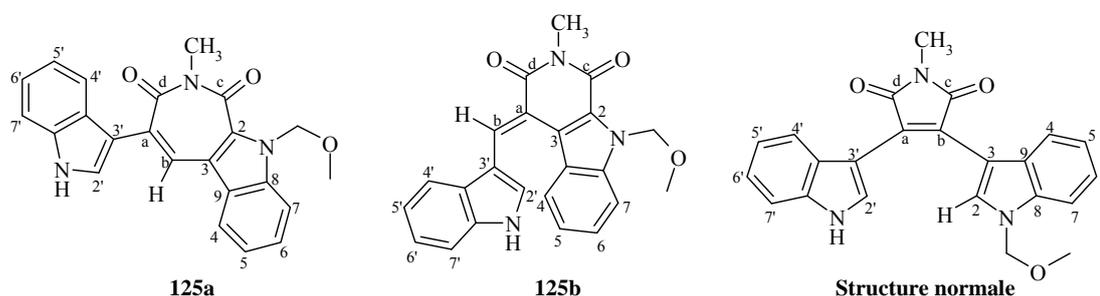


Figure 71 : Structure décarboxylée réarrangée et normale

Au vu des différents résultats (NOE, HMBC, ...), la structure des composés réarrangés (**122**, **123**, **125**) la plus probable est donc la structure b. Cependant, pour définir avec certitude leur structure, il faudrait avoir recours aux RX ou bien synthétiser un authentique de l'un de ces composés.

5.2. Déprotection et hydrolyse de l'ester du composé **115**

Ne pouvant obtenir aucun acide en présence de l'azote indolique protégé, nous avons alors décidé de couper le groupement MOM pour donner l'ester déprotégé **112**. Les conditions de déprotection décrites dans la littérature^{117,157} (HCl aqueux) pourraient également permettre l'hydrolyse de la fonction ester pour conduire à l'acide **126**.

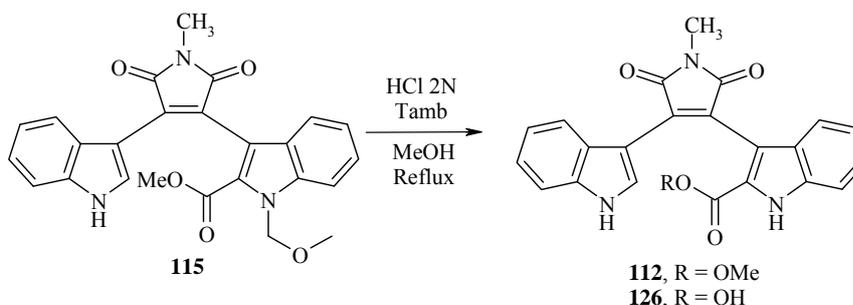


Schéma 89 : Déprotection et hydrolyse

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|-----------------------------|-------|------------------|
| 1 | 115 | HCl 2N (excès), MeOH, rflx. | 3h30 | 112 (56%) |
| 2 | 115 | Idem | 16h | 112 (90%) |
| 3 | 115 | Idem avec HCl 6N | 18h | 112 (92%) |

Tableau 25 : Conditions de déprotection et d'hydrolyse

Dans un premier temps, nous avons travaillé en milieu acide assez dilué (2N), en utilisant le MeOH comme solvant (entrées 1 et 2). Le composé **112** est obtenu avec un excellent rendement de 90% après 16h de reflux.

Le même résultat est obtenu en utilisant l'acide 6N (entrée 3). Nous noterons que ces dernières conditions ne conduisent pas à l'hydrolyse de la fonction ester.

Pour favoriser l'hydrolyse de la fonction ester conduisant au composé **126**, l'acidité du milieu a été augmentée. Mais quelles que soit les conditions utilisées (HCl conc. dans H₂O ou AcOH), l'ester de **125** n'a jamais été hydrolysé en acide **126**.

Devant l'échec de l'obtention de **126** par hydrolyse de l'ester méthylique en milieu acide fort, nous avons décidé de réaliser une transestérification avec l'alcool allylique de façon à générer par la suite la fonction acide par traitement avec diverses espèces du palladium.¹⁵¹

5.3. Transestérification de l'ester **112**

L'essai de transestérification est réalisé avec le tétraisopropoxytitanane, au reflux de l'alcool allylique.¹⁶¹ Mais après trois jours de reflux, seul le produit de départ **112** est récupéré (86%).

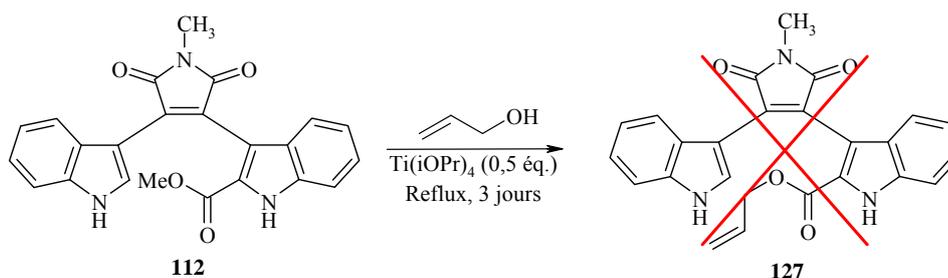


Schéma 90 : Transestérification

N'ayant pas réussi à réaliser la transestérification, nous avons repris l'ester déprotégé **112** et avons utilisé des conditions autres que le milieu acide fort.

5.4. Synthèse de l'acide **126** à partir de l'ester déprotégé **112**

5.4.1. Bibliographie

Les esters peuvent classiquement être clivés par le BBr₃ dans le DCM à -10°C.¹⁵¹ Cette méthode a donné de bons résultats au sein du laboratoire pour des esters méthyliques difficilement hydrolysables.¹⁶²

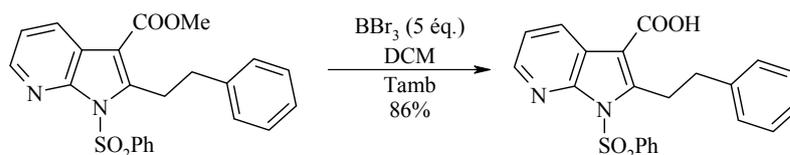


Figure 72 : Hydrolyse de l'ester méthylique par le BBr₃

¹⁶¹ Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis* **1982**, 138-141.

¹⁶² Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasnaoui, A.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5853-5854.

Ils peuvent également être coupés par le fluorure de tétrabutyle ammonium. En effet, lors des études menées par notre équipe sur la déprotection sélective des carbamates par le Bu_4NF , nous avons observé une réaction secondaire d'hydrolyse de l'ester méthylique du *N*-méthylindole-2-carboxylate de méthyle, avec un rendement quantitatif.¹⁶³

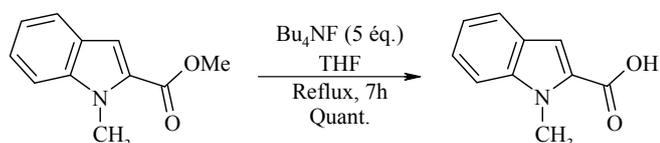


Figure 73 : Hydrolyse d'un ester méthylique par le Bu_4NF

Une autre méthode décrite pour couper rapidement des esters méthyliques est l'emploi de l'hydroperoxyde de lithium formé à partir d'un mélange $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ dans le THF à basse température.¹⁶⁴ Cette méthode a pour avantage de travailler en milieu moins basique qu'avec LiOH ou KOH et exploiter le caractère nucléophile de l'anion HOO^- .

5.4.2. Synthèse de l'acide 126

L'ester **112** est mis en conditions basiques ou acides pour tenter d'hydrolyser l'ester méthylique, ce qui peut conduire selon les conditions au composé **126** ou **117**.

Nous avons utilisé les conditions classiques de saponification ainsi que les méthodes présentées ci-dessus.

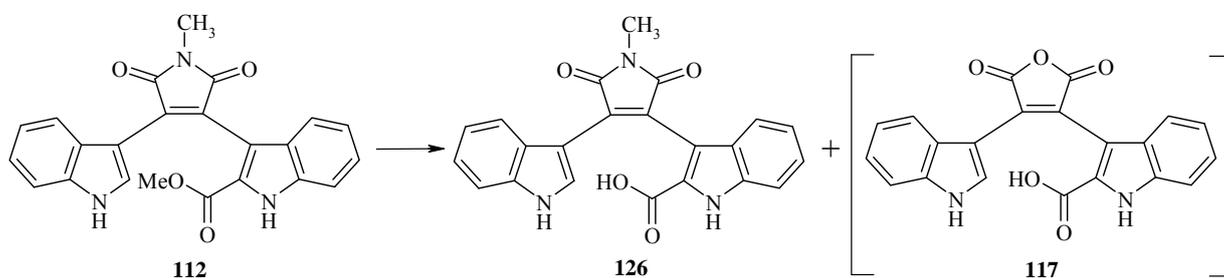


Schéma 91 : Hydrolyse de l'ester méthylique du composé **112**

¹⁶³ Jacquemard, U.; Bénétiau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039-10047.

¹⁶⁴ a) Lopin, C.; Jacquinet, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 2574-2578.; b) Lucas, H.; Hasten, J. E. M.; van Dinther, T. G.; Meuleman, D. G.; van Aelst, S. F.; van Boeckel, C. A. A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8207-8228.

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|---|-------------------|--------------------------------------|
| 1 | 112 | KOH 15% (3,6 éq.), Acétone, Tamb | 14h30 | / 112 (60%) |
| 2 | 112 | BBr ₃ (25 éq.), DCM, 0°C puis Tamb | 30 min. | / 112 (95%) |
| 3 | 112 | Bu ₄ NF (5 éq.), THF, rflx. | 20h15 | 112 / 126 (50 / 50) |
| 4 | 112 | Bu ₄ NF (20 éq.), μ -ondes, 140°C | 15 min. | 126 (55%) |
| 5 | 112 | a) 112 , THF, 0°C b) LiOOH (5 éq.), 0°C à Tamb | 14h30 | / 112 (7%) |
| 6 | 112 | Idem | 89h | 126 / 117 (58 / 42) |
| 7 | 112 | Idem c) Chauffage à 70°C | b) 1h c) 15h30 | 126 / 117 (44 / 56) |
| 8 | 112 | a) 112 , Dioxanne, 0°C b) LiOOH (5 éq.), 0°C à Tamb c) Chauffage à 155°C | b) 1h c) 4h30 | 126 (75%) |

Tableau 26 : Conditions d'hydrolyse de l'ester méthylique

En tout premier lieu, nous avons tenté une saponification avec un léger excès de KOH (entrée 1) pour voir si, comme en présence du groupement protecteur (Schéma 87, p 141), la réaction de réarrangement se produit. Après 14h30 à température ambiante, le composé **112** est récupéré majoritairement (60%) par filtration. Cependant le traitement du filtrat permet d'obtenir un mélange contenant **112**, **126** et **117** dans une proportion 10/25/65. Nous noterons qu'aucune trace de composé réarrangé n'est observé.

En utilisant le BBr₃ (entrée 2), le composé **112** est récupéré en quasi totalité après 30 minutes à température ambiante et l'augmentation du temps de réaction à 14h ainsi que de la température (reflux du DCE) conduit à la dégradation.

Par contre, 50% de conversion en acide **126** est obtenu avec Bu₄NF au reflux du THF (entrée 3). Afin d'augmenter ce taux de conversion tout en diminuant le temps de réaction, l'essai suivant est mené au μ -ondes (entrée 4) et conduit après 15 min au composé **126** avec 55% de rendement. Le même rendement est obtenu en augmentant le temps de réaction à 2h.

En parallèle des essais avec Bu₄NF, nous avons utilisé LiOOH dans le THF à température ambiante pendant 14h30 (entrée 5). Cet essai conduit à un mélange de **112/126/117** (18/25/57) mais seul **112** (7%) est récupéré après purification sur gel de silice.

L'augmentation du temps de réaction permet une conversion totale de **112** (entrée 6) mais les composés **126** et **117** n'ont pu être séparés.

Pour favoriser la formation de l'un des composés par rapport à l'autre, le mélange est chauffé à 70°C (entrée 7), ce qui conduit de nouveau à un mélange des composés **126** et **117**, ce dernier étant majoritaire.

Le remplacement du THF par le dioxanne (entrée 8) permet d'augmenter la température de réaction et conduit au composé **126** seul avec 75% de rendement. L'augmentation de la durée du chauffage à 25h conduit à de la dégradation, le rendement en composé **126** chutant alors à 42%.

5.5. Cyclisation de **126** par réaction électrophile

Le composé **126** peut être cyclisé selon plusieurs méthodes présentées au chapitre précédent (C.5, p 88). Nous rappelons que notre méthode de choix est l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sans activation préalable de la fonction acide carboxylique.

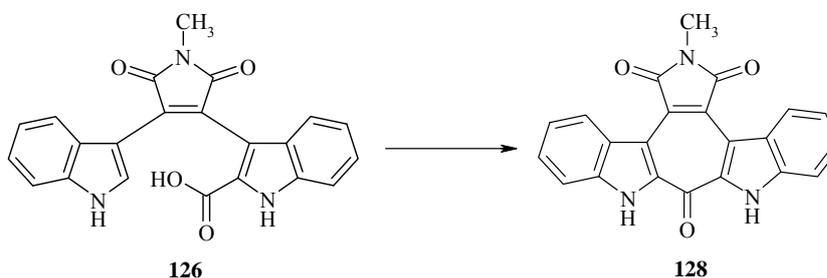


Schéma 92 : Cyclisation de l'acide **126**

| Entrée | Réactifs | Conditions | Durée | Rendement |
|--------|------------|--|-------|--------------------------|
| 1 | 126 | $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (40 éq.), DCE, reflux. | 15h30 | 128 / autre (7/3) |
| 2 | 126 | a) PPA, P_2O_5 , 130°C b) 126 (1 éq.), 130°C | 4h | 128 (60%) |

Tableau 27 : Conditions de cyclisation

Nos conditions habituelles, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à reflux du DCE, conduisent au composé **128** désiré. Mais celui-ci est accompagné d'un autre produit non identifié dont il n'a pu être séparé par chromatographie sur gel de silice (entrée 1).

Par contre, l'utilisation du PPA permet d'obtenir une cyclisation propre de **126** qui conduit uniquement au composé **128** avec 60% de rendement (entrée 2).

Il est à noter que l'utilisation du PPSE, qui est une méthode plus douce, conduit après 1h de chauffage uniquement au composé de départ (72%).

6. Formation de l'anhydride **117** par saponification de **112**

Lors de l'essai de saponification de **112** avec un léger excès de KOH (entrée 1, Tableau 26, p 148), nous avons observé la saponification partielle de l'ester ainsi que la formation majoritaire de l'anhydride, le tout sans aucun réarrangement de la molécule. Nous avons donc augmenté la quantité de KOH pour obtenir le composé **117**.

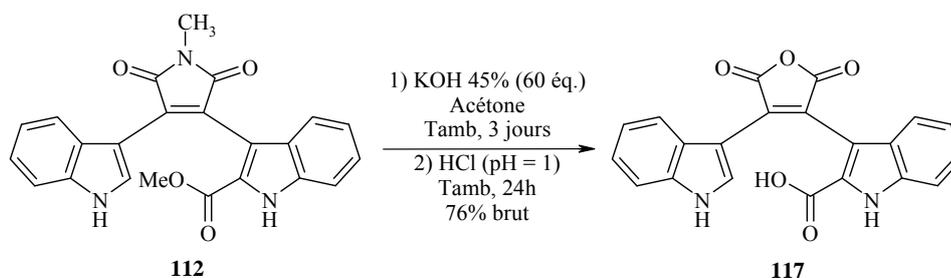


Schéma 93 : Formation de l'anhydride acide 117

Après 3 jours d'agitation en milieu basique à température ambiante puis acidification à pH = 1 pendant 24h, le composé **117** est obtenu avec 76% de rendement. Cependant celui-ci, se dégradant sur gel de silice, n'a pu être purifié et de ce fait n'a pu être totalement caractérisé.

Nous noterons que seulement 3% de produit réarrangé **119** est obtenu dans ce cas contre 19% en présence du groupement MOM. Cela laisse supposer que le groupement MOM favorise une conformation de la molécule propice au réarrangement.

Par manque de matière et de temps, l'étape suivante de cyclisation de **117** n'a pas été réalisée.

C. Conclusions

La synthèse du composé bisindolique **128** est finalement réalisée en seulement 4 étapes à partir du composé **36**, selon le schéma ci-dessous, avec un rendement global de 43%.

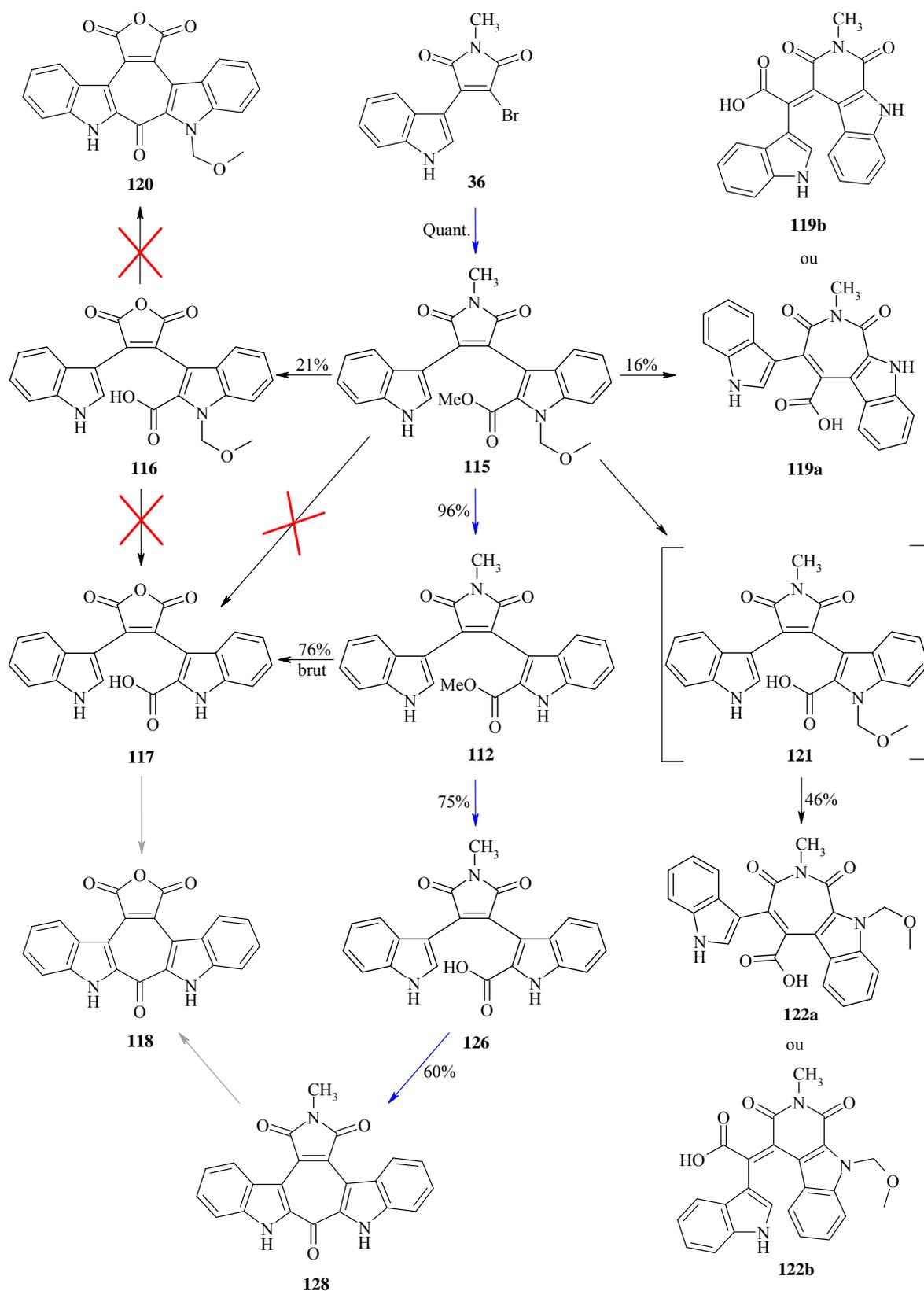


Figure 74 : Bilan de la synthèse des composés bisindoliques

La stratégie de synthèse établie pour les oxophénylarcyriaflavines au chapitre précédent, mettant en jeu la saponification de la fonction ester et la formation de l'anhydride en un pot à partir de l'ester NCH₃, s'est avérée impossible à réaliser à partir de l'ester protégé **115**. En effet, le seul anhydride obtenu à partir de ce dernier est le composé protégé **116**, qui n'a pu être ni cyclisé ni déprotégé. Par ailleurs, la saponification de l'ester **112**, protégé par le groupement MOM, conduit aux produits de réarrangement **119** et **122**. Par contre après déprotection de l'azote indolique, la saponification devient possible sans réarrangement (<3%) et conduit à l'anhydride acide **117**.

L'ester déprotégé **112** permet aussi d'obtenir l'acide **126** qui est ensuite cyclisé pour donner le composé **128**. Dans la stratégie mise en place au chapitre précédent, la cyclisation était réalisée avec BF₃.Et₂O. Mais dans le cas des composés bisindoliques, il faut utiliser PPA pour obtenir le composé **128**.

Nous avons vu dans ce chapitre que la stratégie de synthèse mise au point pour les oxophénylarcyriaflavines, substituées ou non, a été remise en cause.

Notre stratégie ambitieuse, sans protection des azotes indoliques, s'est avérée impossible à réaliser en présence d'un second azote indolique sur la molécule.

Par ailleurs, le groupement protecteur, bien qu'indispensable pour le couplage de Stille, s'est montré handicapant lors de l'étape de saponification en induisant vraisemblablement un réarrangement des molécules. Le choix du groupement protecteur est donc primordial. Cependant, sa facilité de coupure nous a permis de contourner le problème et d'obtenir l'acide **126**.

Enfin, nous avons réussi en seulement 4 étapes à partir du composé 36, à synthétiser le premier composé bisindolique tête-tête de la famille des indolocarbazoles possédant une tropone centrale.

D. Perspectives et développement du sujet

Maintenant que la synthèse du composé **128** a été mise au point, les perspectives à court terme sont l'obtention de l'anhydride **118** en milieu basique. Ce composé pourra ensuite être fonctionnalisé sur la partie nord de la molécule en imide NH (**Figure 75**), par réaction avec l'acétate d'ammonium, ou avec la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle, par chauffage au μ -ondes dans la *N,N*-diméthyléthylènediamine.

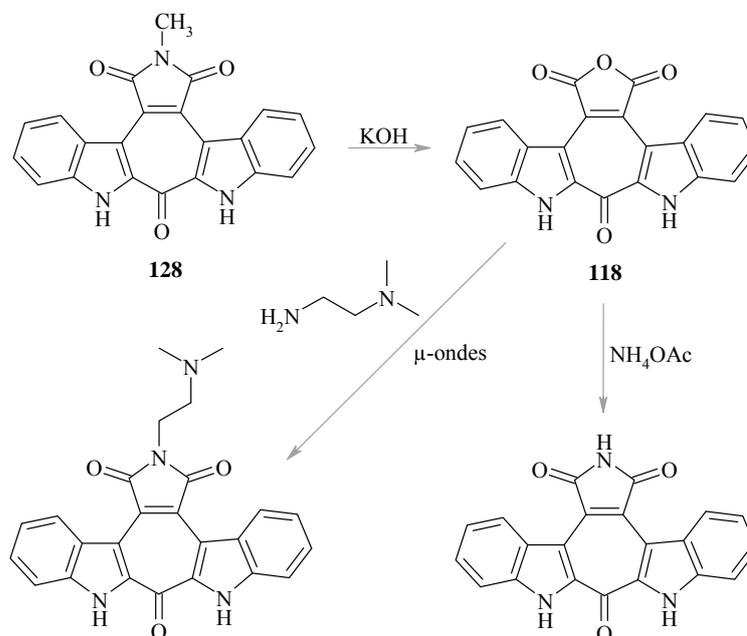


Figure 75 . Fonctionnalisation du composé **128**

Les perspectives à moyen terme sont la synthèse d'une série de composés bisindoliques tête-bêche ainsi que la réduction sélective de l'un des carbonyles du maléimide (**Figure 76**). Et à plus long terme, les stratégies et méthodes de synthèse mises au point pour ces deux séries pourront être appliquées à la synthèse de la caulersine.

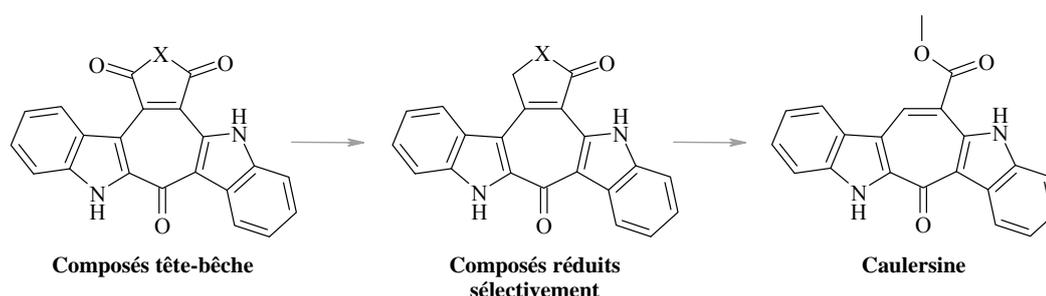


Figure 76 : Perspectives à moyen et long termes

Bien sûr, ces différentes séries de composés feront l'objet des mêmes tests pharmacologiques que ceux réalisés sur les oxophénylarcyriaflavines, tests dont les résultats sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre 5 : Résultats pharmacologiques

A. Introduction

Nous exposerons dans ce chapitre les résultats des analyses pharmacologiques réalisées sur les différents composés cyclisés du chapitre 3 (**Figure 77**, p 156). La roscovitine, la rébéccamycine et la camptothécine servent de références.

Ces différentes analyses ont été conduites au sein de trois laboratoires, que nous remercions chaleureusement pour le travail qu'ils ont effectué :

- l'équipe du Dr Christian Bailly et du Dr Amélie Lansiaux de l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille.
- l'équipe de Christianne Guillouzo, directeur de recherche à l'INSERM de Rennes.
- l'équipe du Dr Laurent Meijer de la Station Biologique de Roscoff (unité CNRS).

Les différentes analyses pharmacologiques réalisées sont les suivantes :

La détermination du mécanisme d'action

- *Etude de la liaison à l'ADN.*
 - mesure de températures de dénaturation thermique.
 - mesures d'absorbance U.V. et de dichroïsme circulaire.
- *Etude de l'inhibition de la topoisomérase I.*
 - Par électrophorèse sur gel d'agarose.
- *Etude de l'inhibition des kinases.*

L'étude cellulaire

- *Evaluation de la cytotoxicité sur des cellules :*
 - de type HL-60 et P388.
 - de type Fibro (cellules saines), Caco, Huh7 et F1.
- *Etude des effets sur le cycle cellulaire.*

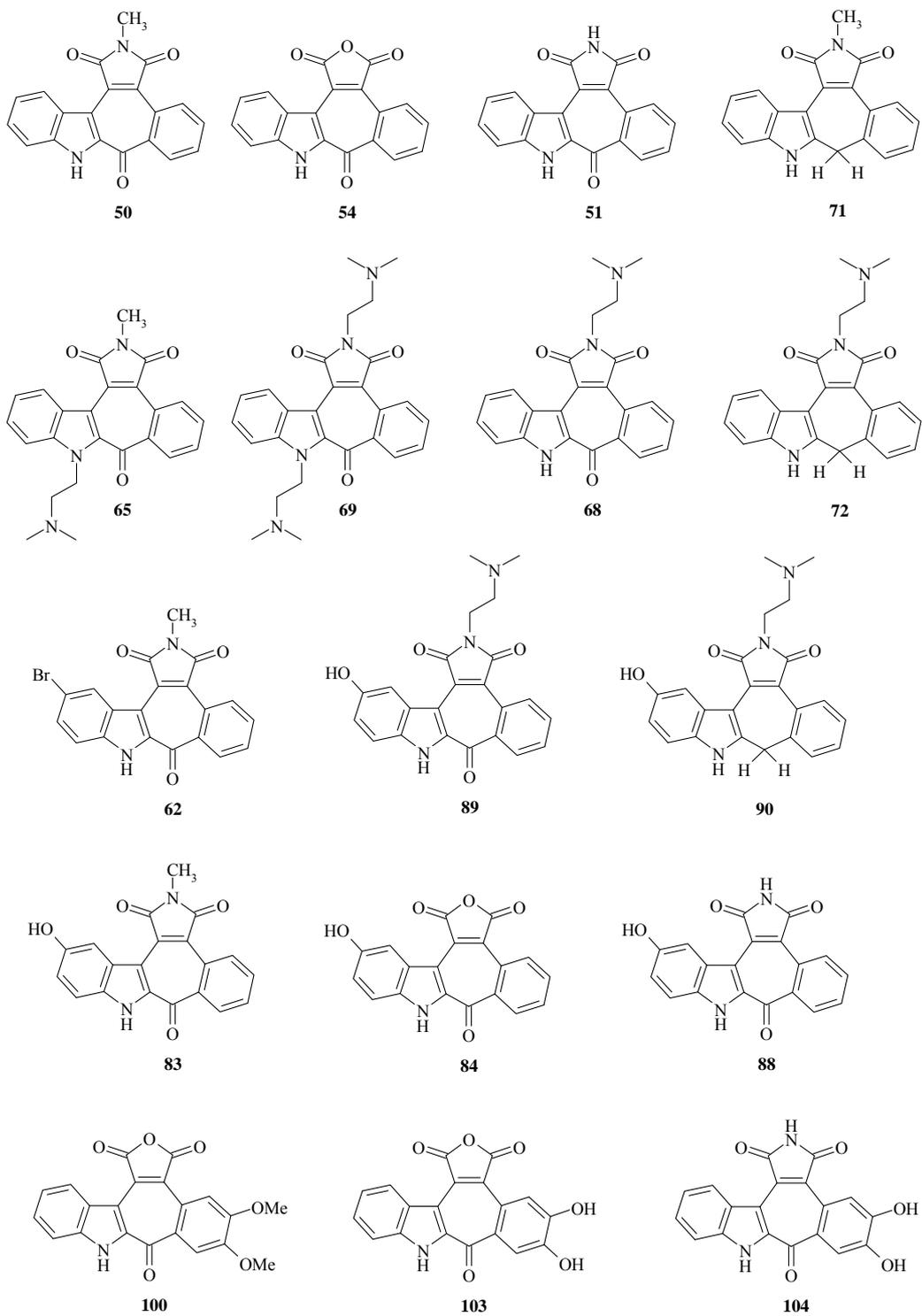


Figure 77 : Molécules testées

B. Détermination du mécanisme d'action

1. Etude de la liaison des molécules à l'ADN

1.1. Par mesure des températures de dénaturation thermique

1.1.1. Principe

L'étude des températures de dénaturation thermique, menée par mesure d'absorption U.V., permet d'évaluer l'interaction des molécules avec l'ADN en mesurant leur capacité à stabiliser d'une part la double hélice d'ADN et d'autre part celle d'un polynucléotide. Dans notre cas, l'ADN est celui du thymus de veau (noté CT-DNA) et le polynucléotide est le poly(dAdT)₂. L'ADN du thymus de veau présente une proportion 50/50 des couples de bases AT/GC tandis que le poly(dAdT)₂ ne possède que des bases AT.

L'ADN possède une température propre pour laquelle les deux brins d'ADN ne sont plus liés, cette température est appelée température de dénaturation (T_m). Les températures de dénaturation du CT-DNA et du poly(dAdT)₂ sont respectivement 66°C et 43°C.

Lorsqu'une molécule forme un complexe avec la double hélice, la température de dénaturation est supérieure à celle de l'ADN seul. Donc en mesurant pour un composé donné la différence de température de dénaturation (ΔT_m) entre le complexe (molécule-ADN) et l'ADN libre, nous pourrions évaluer l'influence du composé sur la double hélice et la quantifier. En effet, plus l'affinité du composé pour l'ADN est élevée, plus la différence de température est importante.

Des courbes *variation relative de l'absorbance = f (température)* des complexes (molécule-ADN) sont alors tracées, permettant de mesurer ΔT_m à partir de la courbe de référence de l'ADN seul :

$$\Delta T_m = T_m (\text{complexe molécule-ADN}) - T_m (\text{ADN libre})$$

La valeur de T_m est mesurée au point d'inflexion de la courbe. Deux types de courbes peuvent alors être distinguées :

- des courbes avec un seul point d'inflexion.
- des courbes avec deux points d'inflexion.

Les courbes avec un seul point d'inflexion sont représentatives des composés ne possédant qu'une seule valeur de ΔT_m et donc qu'un seul mode de liaison au polynucléotide. A l'inverse, pour les courbes à deux points d'inflexion, il existe deux valeurs de ΔT_m , soit deux modes différents de liaison à l'ADN.

Peuvent également être tracées des courbes : $\Delta T_m = f (\text{composé/polynucléotide})$ avec un rapport composé/polynucléotide croissant.

1.1.2. Mesures et interprétations

Les mesures ont été effectuées sur l'ADN du thymus de veau (CT-DNA) pour la grande majorité des composés présentés dans la **Figure 77** (p 156). Seuls les composés présentant les meilleures ΔT_m ont ensuite été testés avec le polynucléotide (dAdT)₂.

Conditions expérimentales

Les mesures sont effectuées en milieu tampon BPE à pH = 7,1 (6 mM Na₂HPO₄, 2 mM NaH₂PO₄, 1 mM Na₂EDTA) dans des cuves de quartz de 1cm d'épaisseur, à 260 nm de longueur d'onde et avec une montée en température de 1°C/min.

Le poly(dAdT)₂ est incubé avec le composé selon un rapport composé/polynucléotide croissant.

Résultats obtenus avec le thymus de veau (CT-DNA)

Les ΔT_m sont mesurées à un ratio composé/ADN de 0,5. Les valeurs obtenues pour chaque composé sont reportées dans le tableau suivant.

| Molécules | ΔT_m (°C) | Molécules | ΔT_m (°C) |
|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Composé 50 | 0 | Composé 84 | 0 |
| Composé 51 | 0 | Composé 88 | 0 |
| Composé 54 | 1,2 | Composé 89 | 7,1 |
| Composé 68 | 6,8 | Composé 100 | 0 |
| Composé 69 | 9,9 | Composé 103 | 0 |
| Composé 72 | 2,5 | Composé 104 | 0,9 |
| Composé 83 | 0 | | |

Tableau 28 : Variation de la température de dénaturation avec le thymus de veau

Seuls les composés **68**, **69**, **72** et **89** portant une ou deux chaînes *N*-diméthylaminoéthyle montrent un ΔT_m significatif. Le composé **69**, possédant deux chaînes protonables capables de stabiliser la liaison avec l'ADN, est le plus lié. A l'inverse, le composé **72**, réduit au niveau du carbonyle de la troponine, possède un ΔT_m largement inférieur à celui des composés non réduits et est donc le moins lié.

La faible liaison de **72** à l'ADN peut-être due à une planéité moindre de la molécule par rapport aux composés non réduits. De même, la force de liaison de ces derniers est diminuée par rapport aux phénylcarbazoles ($\Delta T_m = 10-15^\circ\text{C}$), sans doute en raison de la présence de la troponine centrale. Ces deux observations laissent alors penser à un mécanisme d'intercalation, cette dernière étant principalement liée au caractère plan des molécules.

La liaison des composés à l'ADN est donc fortement liée à la présence de chaînes diméthylaminoéthyle et à la présence du carbonyle.

Résultats obtenus avec le polynucléotide (dAdT)₂

Les ΔT_m les plus grands sont ceux des composés **68**, **69**, **72** et **89**. Les courbes $\Delta T_m = f(\text{composé/polynucléotide})$ pour ces quatre composés sont présentées ci-dessous.

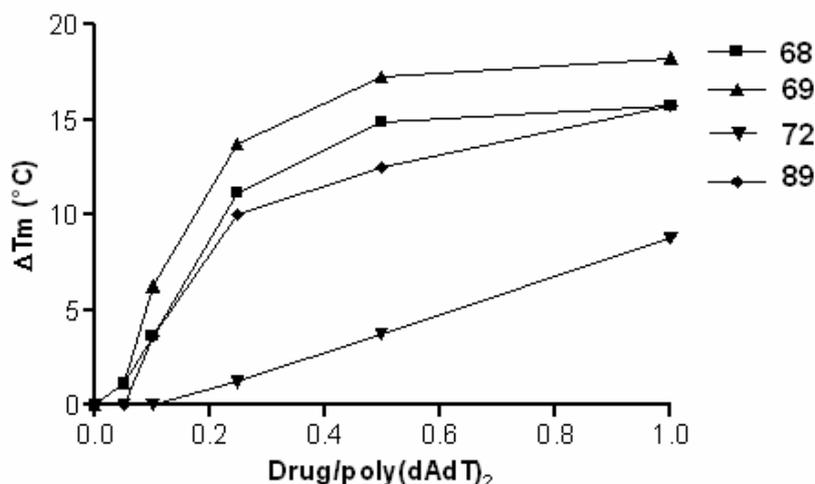


Figure 78 : Courbes $\Delta T_m = f(\text{composé/polynucléotide})$

Cette expérience supplémentaire avec le polynucléotide (dAdT)₂ montre que les quatre composés se lient également avec ce copolymère. Sachant que le grand sillon de l'ADN est composé principalement des séquences AT, nous pouvons dire que ces molécules se lient à l'ADN vraisemblablement au niveau du grand sillon. Ce paramètre peut être confirmé par le dichroïsme circulaire.

1.2. Absorbance U.V. et dichroïsme circulaire

1.2.1. Principe

La mesure de l'absorbance U.V. permet de mettre en évidence une liaison à l'ADN, qui entraîne une forte variation du spectre. Cependant, cette mesure d'absorption ne peut permettre à elle seule de déterminer si la liaison a lieu dans le grand ou le petit sillon. Il faut alors utiliser le dichroïsme circulaire en complément.

Le dichroïsme circulaire (D.C.) permet de déterminer le mode de liaison à l'ADN de façon univoque. Les expériences sont réalisées en augmentant les concentrations en drogues, avec une concentration en ADN fixe. Lors de ce dosage, toute augmentation du signal est significative d'une liaison avec le petit sillon de l'ADN tandis que la liaison des molécules dans le grand sillon engendre un faible signal négatif voir un signal nul.

1.2.2. Résultats

Seuls les composés **69** et **89** possédant les deux plus grands ΔT_m ont été étudiés.

Conditions expérimentales

Les mesures d'absorption sont effectuées en milieu tampon BPE à pH = 7,1 (6 mM Na₂HPO₄, 2 mM NaH₂PO₄, 1 mM Na₂EDTA) tandis que les mesures de dichroïsme circulaire sont réalisées en milieu tamponné par le cacodylate.

Une solution d'ADN de thymus de veau concentré est ajoutée à 1 mL de solution de composé à 20 μM pour les mesures U.V. et 50 μM pour le dichroïsme circulaire.

Le ratio composé/ADN est augmenté de 0 à 1.

Graphes

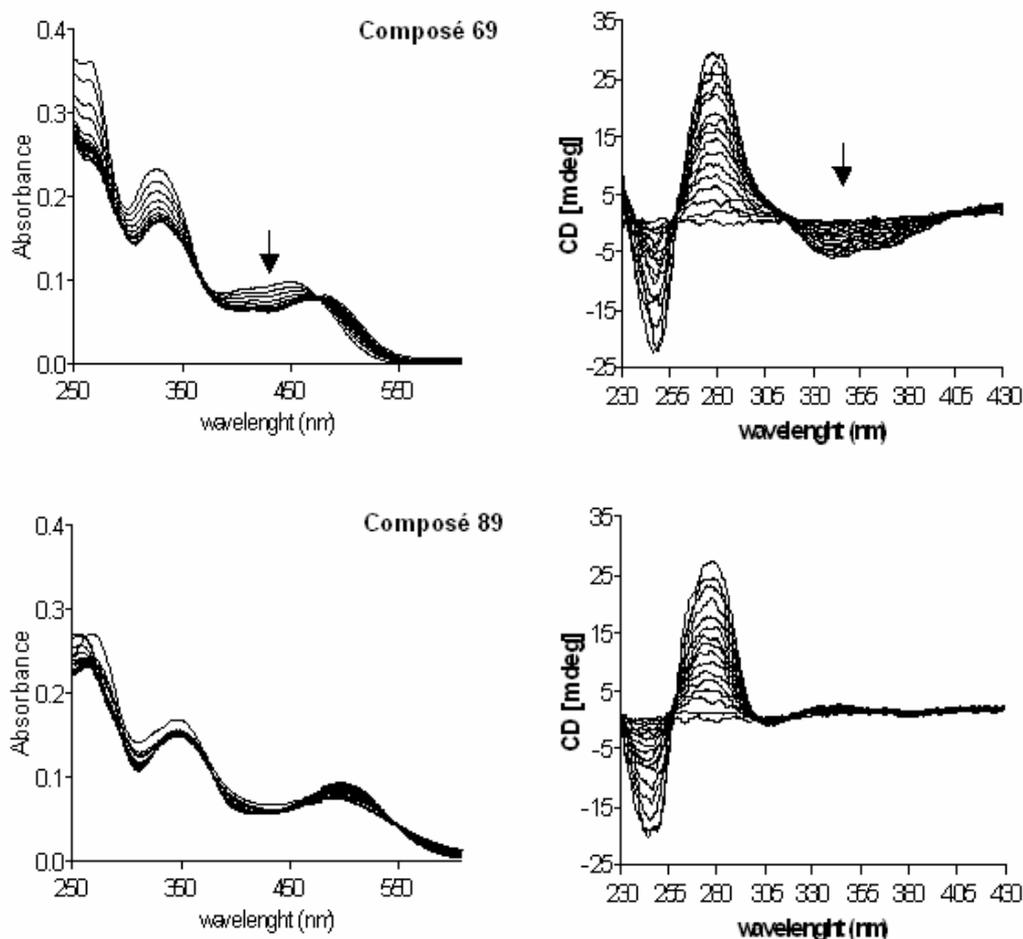


Figure 79 : Spectres U.V. et D.C. des composés 69 et 89

Interprétations

La liaison du composé **69** à l'ADN entraîne un fort effet bathochromique (environ 30 nm) ainsi qu'hypochromique (environ 25%) sur le spectre U.V., effets dus à une forte liaison à l'ADN. Par ailleurs, la présence de points isobestiques montre que la liaison à l'ADN est homogène. Nous pouvons également voir que la liaison à l'ADN est dose dépendante. Pour le composé **89**, les effets sur le spectres sont moins marqués, signe d'une liaison moins forte et moins homogène.

Les spectres de D.C. montrent que la liaison du composé **69** a effectivement lieu dans le grand sillon. En effet, le signal pour **69** est fortement négatif autour de 350 nm.

L'ensemble des résultats de ΔT_m , U.V. et D.C. permet de confirmer la liaison des composés **69** et **89** à l'ADN au niveau du grand sillon, vraisemblablement par mécanisme d'intercalation.

Comme pour la rébecamycine, le fonctionnement des enzymes agissant au niveau de l'ADN pourrait être perturbé par cette liaison à l'ADN, ce qui pourrait également être à l'origine d'une cytotoxicité des molécules. Pour vérifier ce paramètre, l'inhibition de la relaxation de l'ADN par la topoisomérase I a été évaluée.

2. Etude de l'inhibition de la relaxation de l'ADN par la topoisomérase I par électrophorèse sur gel d'agarose sans BET

L'inhibition de la topoisomérase I est testée *via* l'ADN du plasmide pUC19 en présence de concentrations croissantes en composé testé. L'inhibition des différents composés (**Figure 77**, p 156) est comparée à celles de la camptothécine (CPT), qui est un très bon inhibiteur de la topoisomérase I (MIC topoI = 0,086 μM)⁶⁷ et de la rébéccamycine (Reb), chef de fil des indolocarbazoles possédant une inhibition moyenne (MIC = 1,75 μM ; **Figure 28**, p 40).

Principe

Sur gel d'agarose, les molécules les plus grosses migrent peu et se retrouvent en bas du gel tandis que les molécules de petite masse molaire migrent en haut du gel.

A l'état natif, l'ADN est sous forme superenroulée (ligne DNA) et se retrouve donc en bas du gel. Mais lorsqu'il est incubé avec la topoisomérase I, celui-ci se retrouve sous forme relaxé (ligne TopoI) ce qui conduit après coupure à la protéinase K à des morceaux de taille plus ou moins grande.

Plus l'inhibiteur de topoisomérase est fort, moins la topoisomérase peut religaturer les brins après coupure et plus les morceaux d'ADN obtenus après traitement à la protéinase K sont petits, donc plus ils migreront haut sur la plaque.

Conditions expérimentales

L'ADN plasmidique (120 ng) est incubé avec le composé pendant 45 minutes à 37°C puis 30 minutes à 50°C avec 4 unités de topoisomérase I (Topogen Inc) et ce pour les différentes concentrations indiquées (en μM). La réaction est ensuite arrêtée avec du SDS (dodécylsulfate de sodium) puis traitée avec la protéinase K. L'ADN est alors analysé par électrophorèse sur gel d'agarose en l'absence de bromure d'éthidium (BET), puis révélé avec ce dernier et photographié sous U.V..

L'ADN est incubé avec de la camptothécine à 20 μM (ligne notée CPT 20 μM sur les graphes A, B et C ci-dessous) ou sans composé, avec uniquement la topoisomérase I (lignes notées TopoI). L'ADN plasmidique est également déposé seul sur la plaque (lignes notées DNA). Ces trois lignes servent de référence.

Dans un premier temps, tous les composés sont testés pour 3 concentrations : 10, 20 et 50 μM (graphes A et B). Puis les trois composés les plus actifs sont analysés sur une gamme de concentration plus large (graphe C).

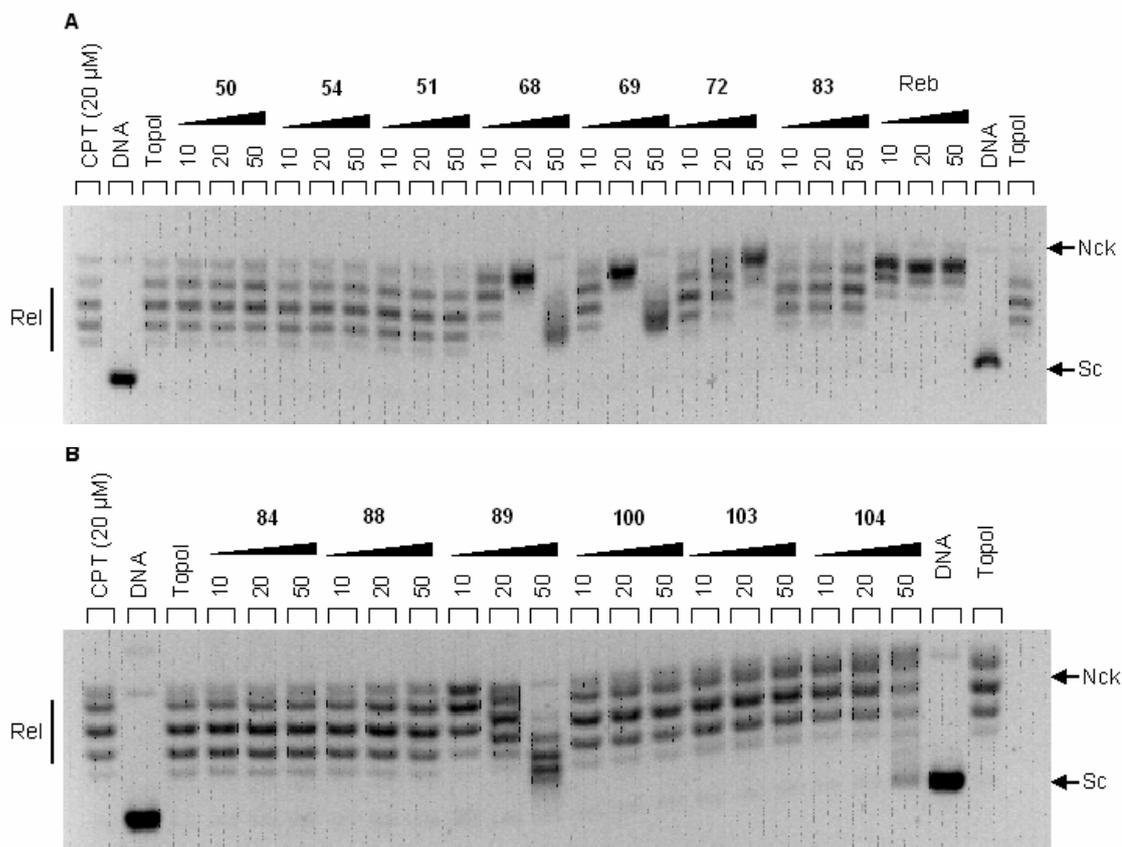
Légendes

Sc (supercoiled) : ADN superenroulé

Rel (relaxed) : ADN relaxé

Nck (nicked) : ADN complètement clivé

Graphes A et B



Grphe C

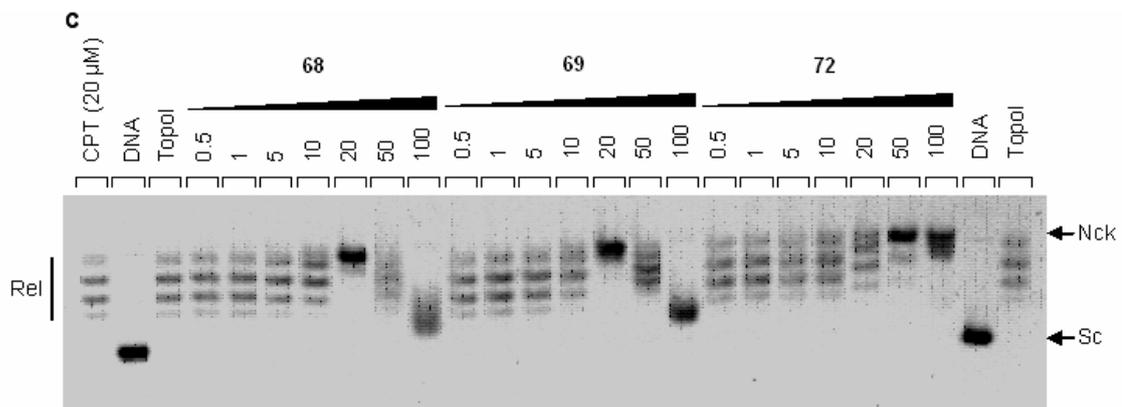


Figure 80 : Evaluation par électrophorèse sur gel d'agarose de l'inhibition de la relaxation de l'ADN par la topoisomérase I

Interprétations

Nous voyons sur les graphes A et B que les molécules **68**, **69** et **72** sont des intercalants de l'ADN et des inhibiteurs non spécifiques de la topoisomérase I. Par contre, le composé **89**, qui possédait une des meilleures liaisons à l'ADN, ne possède aucune propriété d'intercalation.

Afin d'analyser les résultats plus finement, une nouvelle gamme de concentration a été réalisée pour les trois composés **68**, **69** et **72** (graphe C). L'intercalation obtenue est

dose-dépendante, ce qui concorde avec les propriétés de liaisons à l'ADN observée précédemment (mesures U.V. et D.C.). A une dose de 20 μ M, les composés **68** et **69** possédant la tropone centrale touchent fortement l'ADN natif conduisant uniquement à des fragments (Nck). Le composé **72** réduit, le moins lié à l'ADN, est également le moins intercalant. En effet, il faut atteindre 50 μ M pour obtenir le même résultat que pour **68** et **69**.

L'inhibition de la topoisomérase I est donc non spécifique. D'autres cibles cellulaires que l'ADN et la topoisomérase I peuvent alors être également touchées, comme par exemple les kinases.

3. Etude de l'inhibition des kinases

La majorité des molécules de la **Figure 77** (p 156) ont fait l'objet de tests concernant l'inhibition d'un panel de kinases et plus spécialement l'inhibition de CDK1, CDK5 et GSK3. L'activité des composés sur ces dernières a été comparée à celle des phénylcarbazoles correspondants (**Figure 41**, p 47). Rappelons que dans cette série, seul le composé **11**, possédant l'azote du maléimide libre ainsi qu'un groupement 5-hydroxyle sur l'indole, inhibait de façon significative ces trois kinases (**T**, p 164).

Résultats

Les valeurs des IC₅₀ obtenues sur chacune des cibles pour les différentes molécules testées sont récapitulées dans le tableau suivant (**T**).

Interprétations

Comme attendu, les anhydrides **54**, **84**, **100** et **103** ne présentent aucune activité sur les kinases. De même que les composés **50** et **83** substitués par un groupement CH₃ sur le maléimide.

L'introduction d'une chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sur le maléimide (**68**, **69**, **72** et **89**), généralement favorable à la cytotoxicité des molécules, n'a aucune influence sur l'inhibition des kinases par rapport aux composés NCH₃ ou aux anhydrides.

Les composés NH libre **51** et **104** n'ont aucune activité sur les CDKs. Seul le composé **88**, analogue direct du composé **11**, présente une légère inhibition de CDK5. Cette inhibition est un peu plus sélective de CDK5 que CDK1 et beaucoup plus que GSK-3. Cependant, l'activité de **88** est bien plus faible que pour son analogue **11**. La présence de la tropone centrale est donc un facteur défavorable à l'inhibition des kinases. La différence d'activité par rapport aux phénylcarbazoles peut provenir d'une position différente de la molécule dans le site ATP de l'enzyme.

Ces différents résultats confirment donc que seule la partie carbazole surmontée du maléimide est nécessaire à l'activité des composés sur les CDKs. L'imide libre NH et le groupement hydroxyle en position 5 de l'indole permettent alors d'obtenir les meilleures inhibitions, ces dernières étant sans doute dues à la formation de liaisons hydrogènes entre ces deux fonctions et le site actif des kinases.

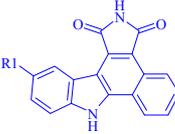
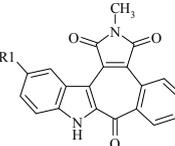
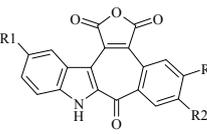
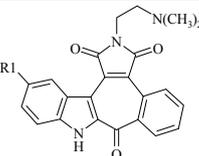
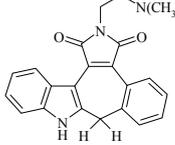
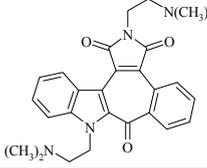
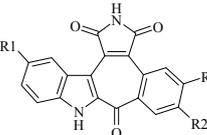
| Composés / IC ₅₀ (μM) | | CDK1 | CDK5 | GSK3 |
|----------------------------------|---|-------------|-------------|-------------|
| 9 , R1 = H |  | 80 | 8,5 | 20 |
| 11 , R1 = OH | | 0,58 | 0,25 | 0,46 |
| 50 , R1 = H |  | >10 | non testé | >10 |
| 83 , R1 = OH | | 75 | 10 | >100 |
| 54 , R1 = R2 = H |  | 4,5 | 14 | 45 |
| 84 , R1 = OH, R2 = H | | 19 | >100 | >100 |
| 100 , R1 = H, R2 = OMe | | >10 | >10 | >10 |
| 103 , R1 = H, R2 = OH | | 40 | 30 | 5,7 |
| 68 , R1 = H |  | 16 | 8,2 | 12 |
| 89 , R1 = OH | | >10 | >10 | >10 |
| 72 |  | 4 | 9 | 20 |
| 69 |  | 2,6 | 4,8 | 10 |
| 51 , R1 = R2 = H |  | 4,3 | 3,9 | 18 |
| 88 , R1 = OH, R2 = H | | 1,3 | 0,9 | 2,2 |
| 104 , R1 = R2 = OH | | >10 | >10 | >10 |

Tableau 29 : Résultats des tests sur CDK1, CDK5 et GSK3

Les composés synthétisés possèdent donc des propriétés de liaison à l'ADN, notamment par intercalation, d'inhibition non spécifique de la topoisomérase I et d'inhibition de CDK1, CDK5 et GSK-3. Des études cellulaires ont alors été réalisées pour voir si les cibles au niveau cellulaire sont les mêmes ou non.

C. Etudes cellulaires

1. Evaluation de la cytotoxicité

1.1. Sur les lignées humaines Fibro, HL-60, Caco, Huh7 et sur la lignée F1

La cytotoxicité des molécules est évaluée sur les cellules saines du fibroblaste humain (Fibro), sur les cellules cancéreuses humaines HL-60, Caco (carcinome du colon) et Huh7 (hépatocarcinome) ainsi que sur le carcinome hépatique de rat (F1).

Conditions expérimentales

Les IC₅₀ représentent la concentration de composé inhibant à 50% la croissance des cellules après 72h d'incubation pour HL-60 et 48h pour les autres lignées cellulaires.

Résultats

Les cytotoxicités des composés sur les différentes lignées cellulaires sont reportées dans le tableau suivant (**Tableau 30**, p 166).

Interprétations

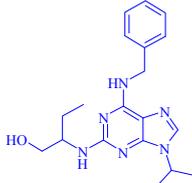
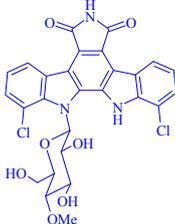
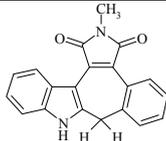
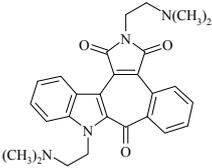
En série NCH₃, les composés **50**, **62** et **71** sont totalement inactifs sur les différentes lignées cellulaires testées. Les seuls composés présentant une activité un peu plus marquée (IC₅₀ = 2 μM) sont **65**, porteur de la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sur l'azote indolique, sur Huh7 et F1 et **83**, substitué en position 5 de l'indole par un groupement hydroxyle, sur Caco.

Comme attendu au vu des résultats en série phénylcarbazole, les anhydrides **84** et **100** sont inactifs. Par contre, les composés **54** et **103** présentent une bonne cytotoxicité sur F1 (200 et 400 nM respectivement). A notre connaissance, ce sont les deux seuls anhydrides parmi tous les dérivés des indolocarbazoles présentant une telle cytotoxicité.

Il a été reporté dans la littérature que l'introduction d'une chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle sur l'azote du maléimide conduit à des composés fortement cytotoxiques. Ce résultat est également obtenu avec les oxophénylarcyriaflavines. En effet, les composés **68** et **89** porteurs de cette chaîne sont plus cytotoxiques sur les différentes lignées cellulaires que leurs analogues méthylés **50** et **83**. Les composés **68** et **89** présentent d'ailleurs des cytotoxicités sur F1 très intéressantes. Par contre, l'introduction d'une seconde chaîne semble néfaste à l'activité : le composé **69** n'est plus cytotoxique.

La réduction du carbonyle de la tropone en CH₂ influence la cytotoxicité de façon moins nette. En effet, les composés **68** et **72**, possédant l'azote non substitué, présentent des cytotoxicités sur F1 assez proches (IC₅₀ = 400 et 700 nM respectivement) tandis que le composé **90**, substitué en position 5 de l'indole par un groupement hydroxyle, perd toute activité sur cette même lignée par rapport à **89**.

A ce stade, nous constatons que parmi les composés les plus cytotoxiques sur F1, les composés **54**, **68**, **72** et **103** sont sélectifs de cette lignée par rapport à HL-60, Caco et Huh7 tandis que le composé le plus actif **89** montre des cytotoxicités sub-micromolaires sur l'ensemble des lignées. Toutefois, la cytotoxicité de **89** sur HL-60, Caco et Huh7 est 10 fois moins élevée que sur F1.

| Composés / IC ₅₀ (μM) | Fibro | HL-60 | Caco | Huh7 | F1 |
|---|------------|--------------|------------|------------|-------------|
| (R)-Roscovitine  | 20 | N.D. | 2 | 3 | 5 |
| Rébecamycine  | N.D. | 0,159 | N.D. | N.D. | N.D. |
| 50 , R1 = R2 = H | >100 | >100 | 10 | >100 | 10 |
| 62 , R1 = H, R2 = Br | >100 | N.D. | 30 | >100 | >25 |
| 83 , R1 = H, R2 = OH | 10 | 27 | 2 | 30 | 20 |
| 65 , R1 = CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , R2 = H | 10 | N.D. | 10 | 2 | 2 |
| 71  | >100 | N.D. | 20 | 4 | 4 |
| 54 , R1 = R2 = H | >100 | 52 | 2 | >100 | 0,2 |
| 84 , R1 = OH, R2 = H | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 100 , R1 = H, R2 = OMe | 10 | 50 | 10 | 5 | 10 |
| 103 , R1 = H, R2 = OH | >100 | >100 | >100 | 100 | 0,4 |
| 68 , R1 = H | 10 | 1,22 | 1 | 2 | 0,4 |
| 89 , R1 = OH | 0,6 | 0,306 | 0,5 | 1 | 0,07 |
| 69  | >100 | 17 | 7 | 6 | 2 |
| 72 , R1 = H | 10 | 72 | 3 | 30 | 0,7 |
| 90 , R1 = OH | >100 | N.D. | 30 | 10 | 4 |
| 51 , R1 = R2 = H | 10 | 22 | 0,3 | >100 | 20 |
| 88 , R1 = OH, R2 = H | >100 | 37 | >100 | 10 | 20 |
| 104 , R1 = H, R2 = OH | >100 | 5,81 | 10 | 0,3 | 2 |

N.D. : non déterminé

Tableau 30 :Cytotoxicité sur les lignées cancéreuses et saine

La dernière série évaluée en cytotoxicité est celle des composés **51**, **88** et **104**, possédant les deux NH non substitués. Le composé **51** présente une bonne cytotoxicité sur Caco ($IC_{50} = 300$ nM) tandis que **104** est cytotoxique sur Huh7 ($IC_{50} = 300$ nM). La présence des groupements hydroxyles sur le phényle ne semble donc pas avoir d'influence sur la cytotoxicité. Par contre, l'introduction du groupement hydroxyle sur l'indole, composé **88**, entraîne une perte totale de l'activité.

L'introduction de la tropone centrale a donc permis de conserver une certaine cytotoxicité par rapport aux phénylcarbazoles. Le composé **89** possédant la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle, un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole ainsi que l'azote indolique libre est le plus cytotoxique. Il semble que ces trois éléments soient indispensables pour générer une forte cytotoxicité. Par contre, la réduction du carbonyle de la tropone en CH_2 semble n'avoir que peu d'influence sur cette propriété biologique.

En série NH, certains composés présentent donc des cytotoxicités sub-micromolaires intéressantes, ce qui est assez rare en série indolocarbazolique. Cependant ces composés n'ont aucune activité sur les CDKs. A l'inverse, le composé **88**, meilleur inhibiteur des CDKs, n'est pas du tout cytotoxique. Des composés à la fois cytotoxiques et inhibiteurs de CDKs ne peuvent donc pas être obtenus dans cette série.

1.2. Sur les lignées cellulaires cancéreuses P388 et P388CPT5

Les deux molécules les plus cytotoxiques, **68** et **89**, ont ensuite été évaluées sur deux lignées cellulaires murines : les cellules P388 et les cellules P388CPT5. Ces dernières possèdent une mutation au niveau du gène de la topoisomérase I, ce qui les rend résistantes à la camptothécine (CPT). Dans nos conditions expérimentales, l'index de résistance relative (RRI) pour la camptothécine est assez important (RRI = 107).

Dans le cas de la rébéccamycine, la cible cellulaire est également la topoisomérase I mais l'index de résistance relative est plus faible (RRI = 3,7). Cela montre que la topoisomérase I n'est peut-être pas la seule cible de la rébéccamycine.

Conditions expérimentales

Les IC_{50} représentent la concentration de composé inhibant à 50% la croissance des cellules P388 et P388CPT5 après 72h d'incubation. L'index de résistance relative (RRI) représente le rapport $IC_{50}(P388CPT5) / IC_{50}(P388)$.

Résultats

| Molécules | IC_{50} (μ M) sur P388 | IC_{50} (μ M) sur P388CPT5 | RRI |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------|
| Camptothécine | 0,031 | 3,310 | 107 |
| Rébéccamycine | 0,19 | 0,71 | 3,7 |
| Composé 68 | 0,70 | 1,02 | 1,46 |
| Composé 89 | 0,231 | 0,521 | 2,26 |

Tableau 31 : Cytotoxicité sur les cellules P388 et P388CPT5

Interprétations

Concernant les composés **68** et **89**, ils présentent des cytotoxicités de l'ordre du nanomolaire sur la lignée P388. Encore une fois, la cytotoxicité est favorisée par la présence du groupement hydroxyle en position 5 de l'indole. En effet, le composé **89** est 3 fois plus cytotoxique que **68**.

De plus, **89** conserve son activité sur P388CPT5. Comme pour la rébécamycine, cela suppose que la topoisomérase I n'est sans doute pas la seule cible cellulaire pour cette molécule. Le mécanisme d'action exact des molécules reste à approfondir.

2. Etude du cycle cellulaire

Afin de savoir à quelle phase du cycle cellulaire les molécules cytotoxiques agissent, des mesures de cytométrie en flux ont été réalisées. Cette technique a pour objectif de déterminer quelle phase du cycle cellulaire est la plus affectée par les différents composés, conduisant ainsi à une probabilité sur leur mécanisme d'action.

Cette expérience a été réalisée sur les molécules **68**, **69**, **72** et **89**, substituées par une ou deux chaînes *N,N*-diméthylaminoéthyle.

Conditions expérimentales

Le cycle cellulaire (mesuré par cytométrie en flux) des cellules marquées à l'iodure de propidium a été analysé en l'absence de composé (control), en présence de la camptothécine (Cpt) ainsi qu'en présence des composés mentionnés ci-dessus. Les quatre phases (M1 à M4) du graphe correspondent aux phases sub-G1 (M1), G0/G1 (M2), S (M3) et G2/M (M4) du cycle cellulaire (**Figure 1**, p 18).

Graphe

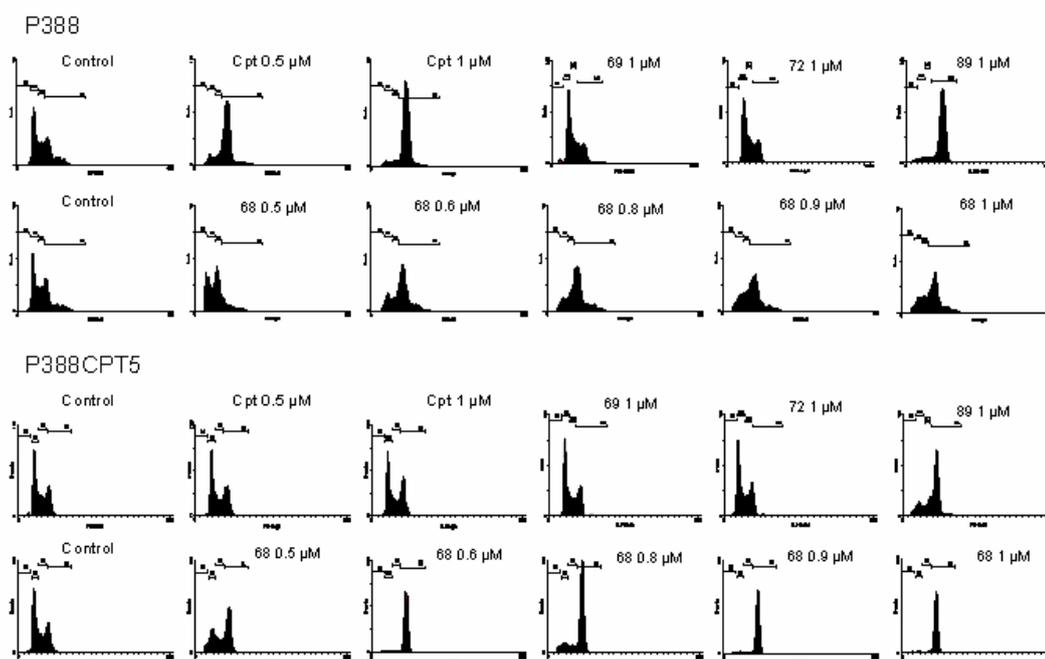


Figure 81 : Distribution du cycle cellulaire dans les cellules P388 et P388CPT5

Interprétations

En tant normal (control), les cellules des deux lignées cellulaires P388 et P388CPT5 sont accumulées majoritairement en phase G0/G1.

Lorsque les cellules P388 sont traitées avec la camptothécine aux concentrations de 0,5 et 1 μM , la distribution des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire se trouve fortement modifiée : les cellules sont alors arrêtées majoritairement en phase G2/M. Ce type de répartition est représentatif des inhibiteurs de topoisomérase I dont fait partie la camptothécine. A l'inverse, et de façon attendue, la camptothécine n'a aucune incidence sur le profil du cycle cellulaire des cellules P388CPT5 et ce quelle que soit sa concentration.

Les composés **69** (disubstitué par la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle) et **72** (réduit au niveau du carbonyle de la troponone) n'affectent pas l'accumulation des cellules P388 et P388CPT5 dans les différentes phases du cycle cellulaire.

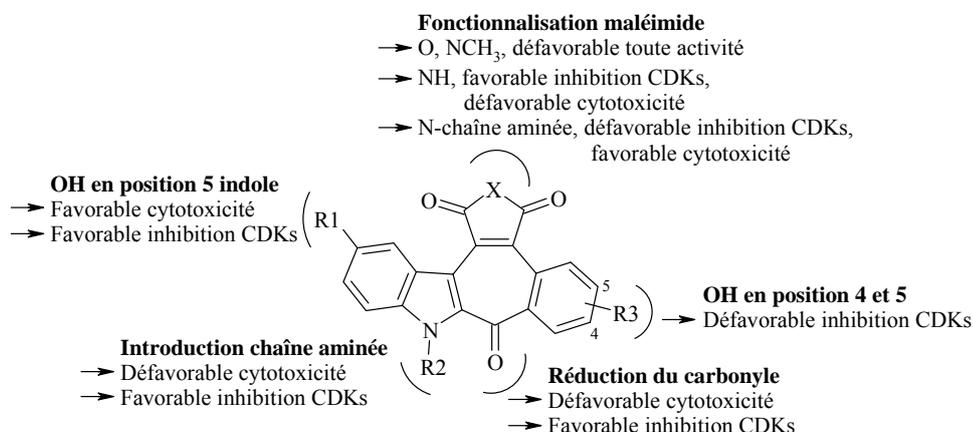
Le traitement des cellules P388 avec 0,6 μM de **68** (chaîne sur l'azote du maléimide) entraîne une légère accumulation des cellules dans la phase G2/M. Puis l'augmentation de la concentration de **68** conduit à une accumulation croissante dans la phase S. En revanche, le traitement des cellules P388CPT5 par **68** sur la même gamme de concentration conduit uniquement à une accumulation marquée dans la phase G2/M.

L'introduction d'un groupement hydroxyle en position 5 de l'indole, composé **89**, induit une accumulation significative des cellules en phase G2/M pour 1 μM . Toutefois, l'effet est un peu atténué dans le cas de P388CPT5 par rapport à P388.

En présence du composé **89**, et dans une moindre mesure du composé **68**, les cellules sont accumulées en phase G2/M, comme pour la camptothécine. Les cellules sont alors arrêtées au point de contrôle et ne peuvent entrer en mitose. Cela indique que ces deux composés ont pour cible une enzyme de l'ADN ou bien l'ADN lui-même, ce qui concorde avec les résultats obtenus précédemment.

D. Conclusions

Les nombreuses pharmacomodulations réalisées sur les oxophénylarcyriaflavines et l'étude de leurs activités biologiques ont permis d'établir les RSA de cette nouvelle famille de composés.



Les RSA établies pour les oxophénylarcyriaflavines concordent avec celles des phénylcarbazoles : ce qui est favorable à la cytotoxicité est défavorable à l'inhibition des kinases et inversement. Le seul facteur permettant de concilier les deux activités restant la substitution par le groupement hydroxyle en position 5 de l'indole.

Ainsi, la présence de la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sur le maléimide de l'indole favorise la cytotoxicité tandis que l'inhibition des kinases est obtenue lorsque le maléimide est NH libre. Il faut néanmoins rappeler que le composé **104** possédant une fonction NH libre (et dihydroxylé sur le noyau phényle) déroge à la règle puis qu'il est cytotoxique et ne touche pas les CDKs.

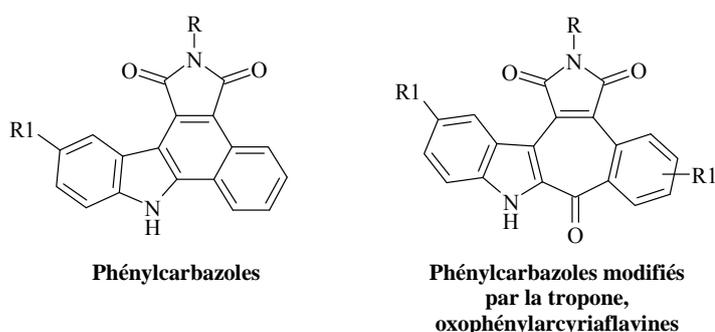
Par ailleurs, il a été montré que les composés substitués sur l'azote du maléimide par la chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sont des intercalants de l'ADN au niveau du grand sillon et que ce sont des inhibiteurs non spécifiques de la topoisomérase I. Cependant aucune corrélation entre ces paramètres et la cytotoxicité n'a été établie. De plus ces composés ne sont pas inhibiteurs de CDKs. Donc, bien que renforcée par une liaison à l'ADN et l'inhibition de la topoisomérase I, la cytotoxicité des composés est probablement due à un autre mode d'action, qui reste indéterminé.

Pour conclure, l'introduction du cycle tropone sur la structure des phénylcarbazoles a permis de maintenir la liaison à l'ADN, malgré le caractère non plan de ces molécules, de conserver une certaine cytotoxicité ainsi qu'une inhibition de la topoisomérase I. En revanche, une perte partielle de l'activité sur CDK1, CDK5 et GSK-3 est observée.

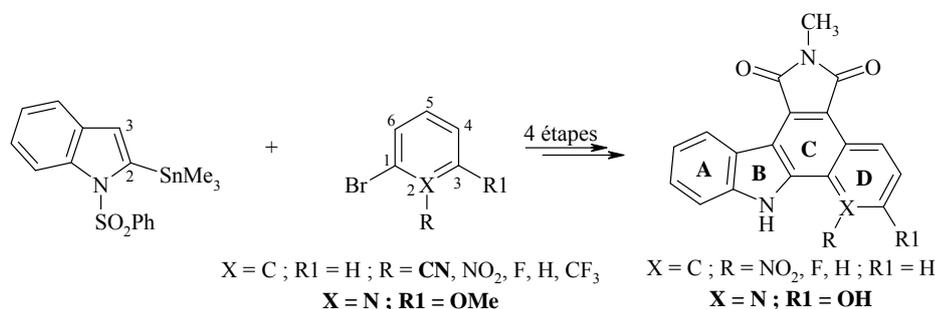
Conclusion Générale

Conclusion générale

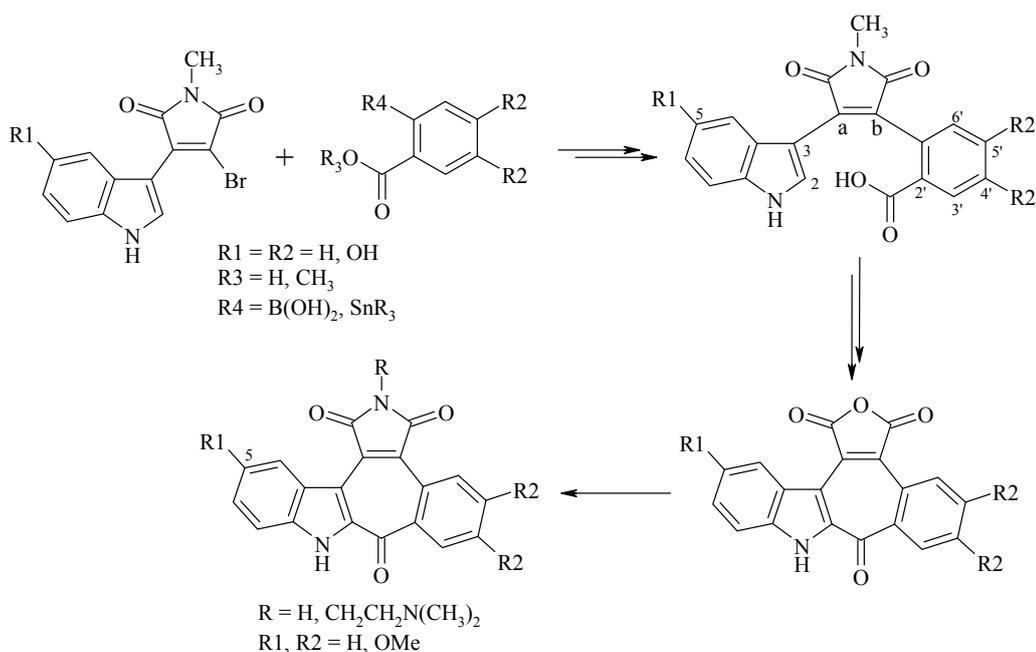
Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et d'inhibiteurs de kinases toujours plus sélectifs, mes travaux de thèse ont porté principalement sur la modification de la structure des phénylcarbazoles, par introduction d'une tropone centrale, afin d'en étudier l'influence sur la cytotoxicité, l'intercalation à l'ADN ainsi que sur l'inhibition des kinases.



Dans un premier temps nous avons participé à la préparation d'une série de phénylcarbazoles diversement substitués sur le noyau phényle, substitutions qui permettent de nouvelles possibilités de liaison avec le site actif de l'enzyme. Cette méthode de synthèse donne alors des résultats satisfaisants pour les composés portant des groupements R peu encombrants et moyennement électroattracteurs.

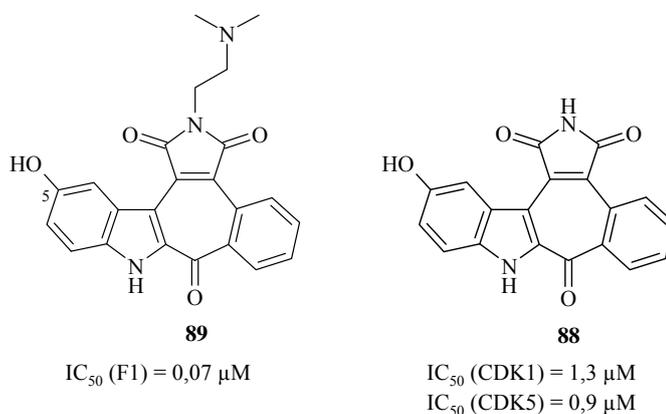


Dans un second temps, afin de modifier les propriétés de liaison des phénylcarbazoles à l'ADN, une tropone a été introduite à la place du motif phénylique central C. Les différentes voies d'accès au cycle central à 7 chaînons ont été explorées. La méthode de choix retenue est la cyclisation électrophile en position 2 de l'indole d'un maléimide substitué en **a** par un motif indolique et en **b** par un motif de type acide benzoïque. Cette synthèse a été généralisée aux composés substitués par des groupements hydroxyles en position 5 de l'indole d'une part et en position 4' et 5' du noyau phényle d'autre part. Les voies proposées pour obtenir cette famille de composés présentent la particularité d'utiliser des composés indoliques non protégés sur l'azote. Par la suite, ces dérivés ont été fonctionnalisés, notamment par introduction d'une chaîne *N*-diméthylaminoéthyle sur le maléimide, qui conduit dans certains cas à une surprenante réduction de la cétone de la tropone centrale.

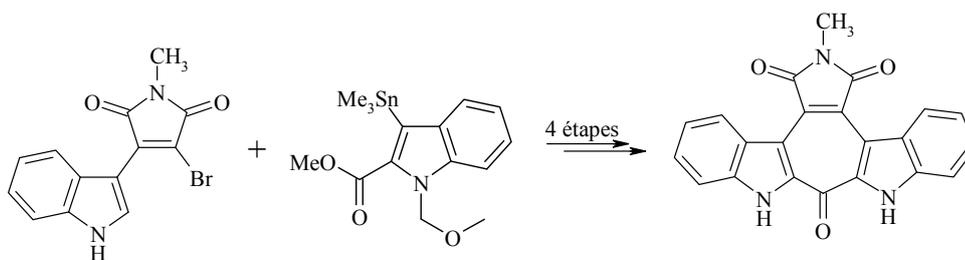


Ainsi 17 molécules finales ont été synthétisées et ont subi divers tests biologiques permettant d'établir les RSA de cette nouvelle famille de composés. Plusieurs renseignements en ont été déduits : la cytotoxicité est induite par la présence de la chaîne *N,N*-diméthylaminoéthyle sur le maléimide tandis que l'inhibition des kinases nécessite que cet azote soit libre. Le seul paramètre favorisant ces deux facteurs à la fois est la substitution de l'indole en position 5 par un groupement hydroxyle.

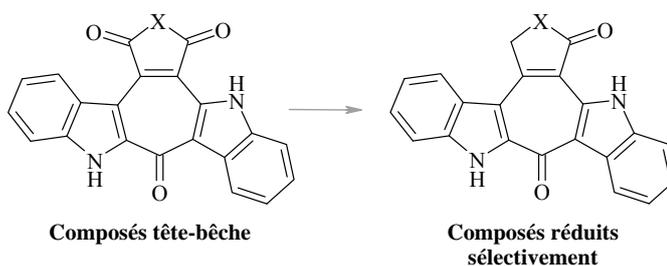
Ainsi, le composé présentant les meilleures activités cytotoxiques est le composé **89** et le meilleur inhibiteur de CDKs est le composé **88**.



Finalement, la méthodologie mise au point pour les oxophénylarcyriaflavines a été appliquée à la synthèse de la toute première famille de composés bisindoliques possédant également la tropone centrale. La synthèse du composé substitué sur le maléimide par un groupement méthyle est réalisée en seulement 4 étapes avec un bon rendement global (43%) en protégeant l'azote indolique du dérivé stannylé.



Les perspectives concernant cette partie de la thèse sont la synthèse d'une série de composés bisindoliques tête-bêche ainsi que la réduction sélective de l'un des carbonyles du maléimide pour essayer de cibler d'autres types de kinases impliquées dans le cancer.



Partie Expérimentale

Méthodes générales

Manipulations en conditions anhydres

Les manipulations nécessitant des conditions anhydres sont réalisées dans de la verrerie flambée au bec bunsen puis refroidie au dessiccateur, sous atmosphère inerte (argon) et avec des solvants anhydres.

Les solvants sont conservés sur tamis moléculaire 3 Å après avoir été distillés selon les méthodes décrites par Perrin et Armarego :¹⁶⁵

- le THF est distillé sur sodium / benzophénone.
- le toluène, le DMF et DCM sont distillés sur CaH₂.

Suivi des réactions et purification des composés

L'évolution des réactions est suivie par CCM (Chromatographie sur Couche Mince) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de :

- gel de silice 60F254, Merck.
- silice greffée RP-18F254S, Merck.
- alumine neutre 60F254, Merck.

La visualisation est effectuée à l'aide d'une lampe U.V. à 254 nm ou 365 nm.

Les séparations par chromatographies "flash" sont effectuées sous pression d'azote sur :

- gel de silice Geduran Si 60 (40-63 µm), Merck.
- silice greffée 100 C18- phase inverse, full endcapped (40-63 µm), Fluka.
- d'alumine neutre activée (50-200 µm), Acros.

Techniques d'analyse

• **Les points de fusion (F)** sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi SMP-20 et ne sont pas corrigés.

• **Les spectres infra-rouge (IR)** sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier de type Perkin-Elmer FT Paragon 1000 PC, en film entre deux pastilles de chlorure de sodium (NaCl) pour les produits solubles dans le chloroforme et en pastilles de bromure de potassium (KBr) pour les autres. Les longueurs d'ondes des bandes caractéristiques sont exprimées en cm⁻¹.

• **Les spectres de masse (MS)** sont réalisés sur :

- un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 300. Les échantillons sont ionisés par une méthode Ion Spray (IS) en mode positif (+) ou négatif (-).
- un appareillage MALDI-TOF-MS OmniFLEX (Brüker Daltonique), en mode positif. Le tube de vol est linéaire et est doté d'un laser 337 nm et d'une PIE (Pulsed Ion Extraction).

¹⁶⁵ Perrin, D. D. ; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals* 3^{ème} ed. Pergamon Press, 1988, 391 pages.

Les produits finaux ont été analysés en masse haute résolution (HRMS) à Rennes avec un spectromètre haute résolution Varian MAT 311 (EI) ou un spectromètre MS/MS haute résolution ZabSpec TOF Micromass (ESI).

• **Les échantillons RMN** ont été réalisés dans CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$. Les spectres RMN sont enregistrés :

- à 250 MHz pour le proton (^1H) et à 62,9 MHz pour le carbone (^{13}C) à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance DPX 250.
- à 400 MHz pour le proton (^1H) et à 100,6 MHz pour le carbone (^{13}C) à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance 400.
- à 500 MHz pour le proton et 125,8 MHz pour le carbone, à l'aide d'un appareil Bruker Avance 500.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant et de noyau :

- pour le proton : TMS (0 ppm) dans le CDCl_3 .
Signal du solvant résiduel (2,0 ppm) dans le $\text{DMSO-}d_6$.
- pour le carbone : CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).
 $\text{DMSO-}d_6$ (raie centrale à 39,52 ppm).

Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les attributions des protons et des carbones sont confirmées par des expériences COSY (corrélation H/H), HSQC (corrélation H/C courte distance) et HMBC (corrélation H/C longue distance).

La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), triplet (**t**), doublet de triplet (**dt**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

Les trois familles de molécules sont numérotées de la façon suivante :

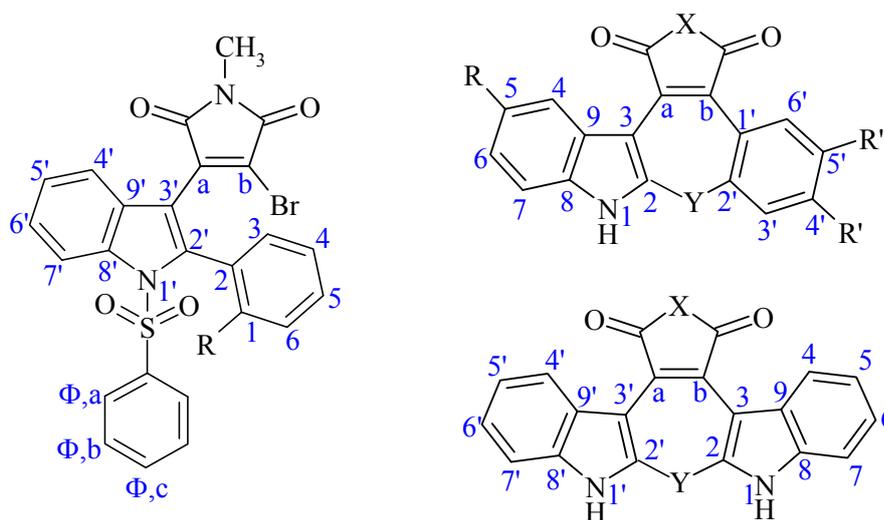
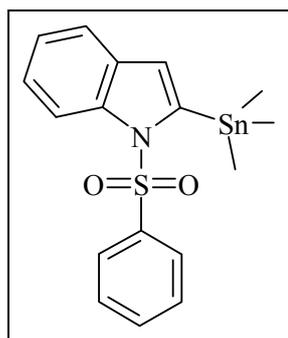


Figure 82 : Numérotation des atomes



C₁₇H₁₉NO₂SSn

MM = 420.12

[253169-01-6]

Aspect : solide jaune pâle

1-Benzènesulfonyl-2-triméthylstannyl-1H-indole (17) ^{106a}

Dans un tricol de 100 mL, flambé sous argon, 2 g de 1-benzènesulfonyl-1H-indole (7,77 mmol, 1 éq.) sont dissous dans 30 mL de THF distillé. Après refroidissement à -78°C , 5,8 mL d'une solution de LDA 2M dans un mélange heptane/THF/éthylbenzène (11,66 mmol, 1,5 éq.) sont introduits goutte à goutte en contrôlant la température. Le mélange est remontée à -30°C et agité pendant 45 min à cette température. Après un nouveau refroidissement à -78°C , 2,633 g de chlorure de triméthylétain (13,21 mmol, 1,7 éq.) dissous dans 10 mL de THF distillé sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité pendant 2h en laissant la température remonter à Tamb par fonte du bain. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 30 mL d'une solution saturée en NH_4Cl . Après extraction à l'AcOEt, séchage sur MgSO_4 et filtration sur coton, la phase organique est évaporée à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 95/5) pour donner 2,705 g de solide jaune pâle avec un rendement de 83%.

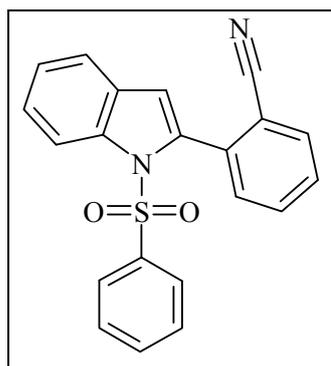
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 0.41 (s, 9H, $\text{CH}_3(\text{Sn})$) ; 6.97 (s, 1H, H_3) ; 7.17-7.23 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.54-7.76 (m, 7H, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : - 6.1 (3 CH_3) ; 113.7 (CH) ; 120.4 (CH) ; 120.5 (CH) ; 123.2 (CH) ; 124.2 (CH) ; 126.5 (2 CH) ; 129.2 (2 CH) ; 132.0 (C) ; 133.6 (CH) ; 138.4 (C) ; 139.2 (C) ; 143.6 (C).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1358 $\delta(\text{Csp}_3\text{H})_{\text{CH}_3}$; 1086 (S=O).

F : 80°C .

Rf : 0.94 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₂₁H₁₄N₂O₂S
MM = 358.42

Aspect : solide beige foncé

2-(1-Benzènesulfonyl-1H-indol-2-yl)-benzonitrile (18)

Dans un monocol de 100 mL, flambé, sous argon, 1,599 g (3,81 mmol ; 1 éq.) de **17**, 2,079 g (11,42 mmol ; 3 éq.) de 2-bromobenzonitrile et 146 mg (0,76 mmol ; 0,2 éq.) de CuI sont dissous dans 60 mL de DMA. Le mélange est dégazé sous argon pendant 20 min. Après ajout de 442 mg (0,38 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(PPh₃)₄, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 95°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 16 h. Après retour à Tamb et ajout de 50 mL d'eau, le milieu réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est lavée avec 2 x 20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl puis 20 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1 puis EP/AcOEt 6/4) pour donner 668 mg de solide beige foncé avec 49% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 7.05 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.34 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.6 Hz) ; 7.46 (dt, 1H, H_{6'}, *J* = 7.9 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.48-7.49 (m, 4H, H_{Φ,a}/H_{Φ,b}) ; 7.62-7.64 (m, 2H, H_{Φ,c}/H_{4'}) ; 7.68-7.71 (m, 2H, H₃/H₅) ; 7.83 (dt, 1H, H₄, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 7.98 (d, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz) ; 8.15 (d, 1H, H_{7'} ; *J* = 8.3 Hz).

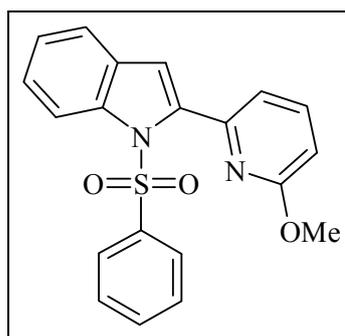
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 113.1 (C)₁ ; 115.4 (CH)_{7'} ; 115.6 (CH)_{3'} ; 117.7 (C)_{CN} ; 121.7 (CH)_{4'} ; 124.7 (CH)_{5'} ; 125.8 (CH)_{6'} ; 126.3 (2 CH)_{Φ,a} ; 129.6 (2 CH_{Φ,b}) + CH₍₃₎ + C_(9') ; 131.6 (CH)₅ ; 132.5 (CH)₄ ; 132.7 (CH)₆ ; 134.7 (CH)_{Φ,c} ; 135.2 (C)₂ ; 136.2 (C)_Φ ; 136.5 (C)_{2'} ; 136.9 (C)_{8'}.

MASSE : m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 358.07760 ; masse observée : 358.0770.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2224 (CN) ; 1477-1442 (C=C)_{aromatique} ; 1062 (S=O) ; 748 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 148-150°C.

Rf : 0.24 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₂₀H₁₆N₂O₃S

MM = 364.42

Aspect : solide blanc

1-Benzènesulfonyl-2-(6-méthoxyppyridin-2-yl)-1H-indole (19)

Dans un monocol de 100 mL, flambé, sous argon, 1,600 g (3,81 mmol ; 1 éq.) de **17**, 1,4 mL (11,43 mmol ; 3 éq.) de 2-bromo-6-méthoxyppyridine et 143 mg (0,76 mmol ; 0,2 éq.) de CuI sont dissous dans 60 mL de DMA. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 442 mg (0,38 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(PPh₃)₄, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 14 h. Après retour à Tamb et ajout de 50 mL d'eau, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Puis 30 mL de solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'AcOEt. La phase organique est lavée avec 2 x 30 mL de solution aqueuse saturée en NaCl puis 2 x 50 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 8/2) pour donner 968 mg de solide blanc avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.80 (s, 3H, CH₃) ; 6.89 (dd, 1H, H₅, *J* = 8.3 Hz et *J*' = 0.6 Hz) ; 7.00 (d, 1H, H₃, *J* = 0.5 Hz) ; 7.27-7.31 (m, 2H, H₃/H₅) ; 7.39 (ddd, 1H, H₆, *J* = 8.5 Hz, *J*' = 7.2 Hz et *J*'' = 1.2 Hz) ; 7.51 (t, 2H, H_{Φ,b}, *J* = 7.9 Hz) ; 7.58 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 7.62 (tt, 1H, H_{Φ,c}, *J* = 7.5 Hz et *J*' = 1.3 Hz) ; 7.73 (dd, 2H, H_{Φ,a}, *J* = 8.5 Hz et *J*' = 0.2 Hz) ; 7.82 (dd, 1H, H₄, *J* = 8.3 Hz et *J*' = 7.2 Hz) ; 8.02 (dd, 1H, H₇, *J* = 8.5 Hz et *J*' = 0.8 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 53.1 (CH₃)_{OMe} ; 110.5 (CH)₅ ; 114.2 (CH)₃ ; 115.4 (CH)₇ ; 118.4 (CH)₃ ; 121.6 (CH)₄ ; 124.5 (CH)₅ ; 125.4 (CH)₆ ; 126.4 (2 CH)_{Φ,a} ; 129.3 (2 CH)_{Φ,b} ; 129.6 (C)₉ ; 134.3 (CH)_{Φ,c} ; 136.9 (C)_Φ ; 137.0 (C)₈ ; 139.1 (CH)₄ ; 140.4 (C)₂ ; 148.4 (C)₂ ; 162.6 (C)₆.

MASSE : *m/z* (IS+) : 365.5 [M+H]⁺.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 364.08816 ; masse observée : 364.0896.

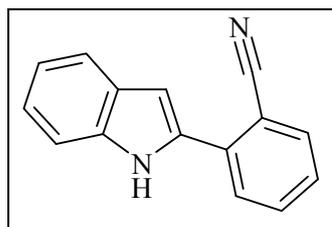
[M-SO₂]^{•+} ; masse calculée pour C₂₀H₁₆N₂O : 300.12626 ; masse observée : 300.1253.

[M-[•]SO₂Ph]⁺ ; masse calculée pour C₁₄H₁₁N₂O : 223.08714 ; masse observée : 223.0861.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 1598-1423 (C=C)_{aromatique} ; 1361 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 1094 (S=O).

F : 106°C.

Rf : 0.25 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₁₅H₁₀N₂
MM = 218.26

Aspect : solide jaune pâle

2-(1H-Indol-2-yl)-benzonitrile (20)

Dans un monocol de 100 mL, flambé, sous argon, 665 mg (1,86 mmol ; 1 éq.) de **18** sont dissous dans 25 mL de THF distillé. Puis 2,8 mL (2,78 mmol ; 1,5 éq.) d'une solution de Bu₄NF (1M dans le THF) sont introduits goutte à goutte. Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 2h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 15 mL d'AcOEt puis la phase organique est lavée avec 2 x 20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1 puis EP/AcOEt 7/3) pour donner 356 mg de solide jaune pâle avec un rendement de 88%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 7.06 (dt, 1H, H_{5'}, *J* = 7.5 Hz et *J'* = 0.9 Hz) ; 7.13 (dd, 1H, H_{3'}, *J* = 2.1 Hz et *J'* = 0.9 Hz) ; 7.19 (ddd, 1H, H_{6'}, *J* = 8.1 Hz, *J'* = 7.0 Hz et *J''* = 1.0 Hz) ; 7.47 (dd, 1H, H_{7'}, *J* = 8.1 Hz et *J'* = 0.9 Hz) ; 7.53 (dt, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz et *J'* = 1.2 Hz) ; 7.64 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 7.9 Hz) ; 7.83 (dt, 1H, H₄, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 7.90 (d, 1H, H₃, *J* = 7.3 Hz) ; 7.96 (dd, 1H, H₆, *J* = 7.8 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 11.68 (s, 1H, NH).

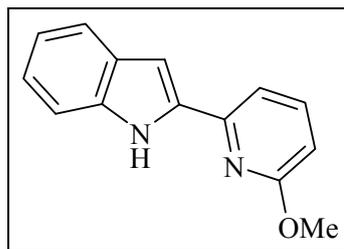
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 102.7 (CH)_{3'} ; 108.5 (C)₁ ; 111.6 (CH)_{7'} ; 119.0 (C)_{CN} ; 119.8 (CH)_{5'} ; 120.8 (CH)_{4'} ; 122.7 (CH)_{6'} ; 128.0 (CH)₅ ; 128.1 (C)_{9'} ; 128.3 (CH)₃ ; 133.6 (CH)₄ ; 133.7 (C)_{2'} ; 134.6 (CH)₆ ; 135.1 (C)₂ ; 137.1 (C)_{8'}.

MASSE : m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 218.08440 ; masse observée : 218.0838.
 [M-•H-HCN]⁺ ; masse calculée pour C₁₄H₈N : 190.06567 ; masse observée : 190.0637.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) ; 3323 (NH) ; 2232 (CN) ; 1599-1482 (C=C)_{aromatique} ; 748 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 150-151°C.

Rf : 0.21 (EP/AcOEt ; 9/1) ; 0.44 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.67 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₁₄H₁₂N₂O
MM = 224.26

Aspect : solide blanc

2-(6-Méthoxypyridin-2-yl)-1H-indole (21)

Dans un monocol de 25 mL, flambé, sous argon, 400 mg (1,10 mmol ; 1 équ.) de **19** sont dissous dans 20 mL de THF distillé. Puis 1,65 mL (1,65 mmol ; 1,5 équ.) d'une solution de Bu₄NF (1M dans le THF) sont introduits goutte à goutte. Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 1h30. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 15 mL d'AcOEt puis la phase organique est lavée avec 2 x 20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 8/2) pour donner 232 mg de solide blanc avec 94% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 4.03 (s, 3H, CH₃) ; 6.71 (d, 1H, H₃, *J* = 8.1 Hz) ; 7.01 (dt, 1H, H₅, *J* = 7.9 Hz et *J'* = 0.8 Hz) ; 7.12 (d, 1H, H₃, *J* = 1.5 Hz) ; 7.14 (dt, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz, *J'* = 1.0 Hz) ; 7.50 (d, 1H, H₇, *J* = 8.1 Hz) ; 7.55-7.58 (m, 2H, H₄/H₅) ; 7.75 (t, 1H, H₄, *J* = 7.8 Hz) ; 11.68 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 53.2 (CH₃)_{OMe} ; 100.2 (CH)₃ ; 108.6 (CH)₃ ; 111.9 (CH)₇ ; 112.5 (CH)₅ ; 119.5 (CH)₅ ; 120.6 (CH)₄ ; 122.3 (CH)₆ ; 128.4 (C)₉ ; 136.9 (C)₈ ; 137.0 (C)₂ ; 139.8 (CH)₄ ; 148.1 (C)₂ ; 163.2 (C)₆.

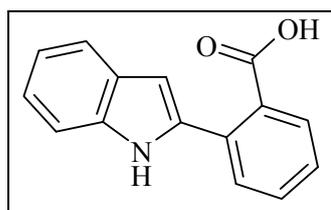
MASSE : m/z (IS+) : 225.5 [M+H]⁺.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 224.09496 ; masse observée : 224.0947.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) ; 3435 (NH) ; 1593-1465 (C=C)_{aromatique} ; 1416 δ(Csp₃H).

F : 139°C.

Rf : 0.42 (EP/AcOEt ; 9/1) ; 0.85 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₁₅H₁₁NO₂
MM = 237.26

Aspect : solide jaune

Acide 2-(1H-indol-2-yl)-benzoïque (22)

Dans un monocol de 100 mL, 450 mg (2,06 mmol ; 1 éq.) de **20** sont dissous dans 50 mL de mélange eau/HBr (30% dans AcOH) 1/1. Après 1h30 de reflux et retour à Tamb, le milieu réactionnel précipite. Le solide obtenu est filtré sur fritté, lavé avec 3 x 20 mL eau et récupéré avec 60mL d'AcOEt. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 7/3 puis EP/AcOEt 1/1) pour donner 275 mg de solide jaune avec un rendement de 56%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 6.98 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.19 (dt, 1H, H_{5'}, *J* = 7.6 Hz et *J'* = 1.0 Hz) ; 7.31 (dt, 1H, H_{6'}, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.45 (dt, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz et *J'* = 0.9 Hz) ; 7.58 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 7.9 Hz) ; 7.66 (dt, 1H, H₄, *J* = 7.6 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.75-7.76 (m, 2H, H₆/H_{7'}) ; 7.79 (d, 1H, H₃, *J* = 7.4 Hz).

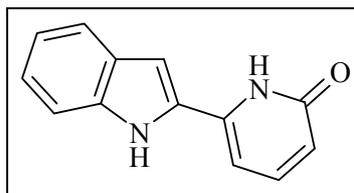
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 104.2 (CH)_{3'} ; 112.5 (CH)_{7'} ; 122.0 (CH)₃ ; 122.8 (CH)_{4'} ; 124.0 (CH)_{5'} ; 125.0 (CH)₆ ; 126.4 (CH)_{6'} ; 129.3 (CH)₅ ; 132.9 (C₍₁₎ + C_(8')) ; 134.1 (C)₂ ; 134.3 (C)_{9'} ; 134.4 (CH)₄ ; 138.5 (CH)_{2'} ; 161.9 (C=O).

MASSE : m/z (EI) : [M^{•+}]_{cyclisation spontanée} ; masse calculée pour C₁₅H₉NO : 219.06623 ; masse observée : 219.06841.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) ; 3440 (NH) + large (OH) ; 1730 (C=O)_{acide} ; 739 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : 146-147°C.

Rf : 0.47 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₁₃H₁₀N₂O
MM = 210.24

Aspect : solide jaune clair irisé

6-(1H-Indol-2-yl)-1H-pyridin-2-one (23)

Dans un monocol de 100 mL, 300 mg (1,34 mmol ; 1 éq.) de **21** sont dissous dans 30 mL de mélange eau/HBr (30% dans AcOH) 1/1. Après 6h de reflux et retour à Tamb, le milieu réactionnel est neutralisé avec 300 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Le produit est extrait avec 3x 100 mL d'AcOEt puis la phase organique est lavée avec 2 x 100 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation sous vide, 249 mg de solide jaune pâle irisé sont recueillis avec un rendement de 89%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 50°C), δ (ppm) : 6.35 (d, 1H, H₅, *J* = 8.7 Hz) ; 6.89 (dl, 1H, H₃, *J* = 6.5 Hz) ; 7.03 (dt, 1H, H_{5'}, *J* = 7.5 Hz et *J'* = 0.8 Hz) ; 7.17 (dt, 1H, H_{6'}, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.21 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 1.5 Hz) ; 7.43 (d, 1H, H_{7'}, *J* = 8.3 Hz) ; 7.54 (dd, 1H, H₄, *J* = 8.8 Hz et *J'* = 7.1 Hz) ; 7.57 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 7.9 Hz) ; 11.33 (sl, 2H, NH).

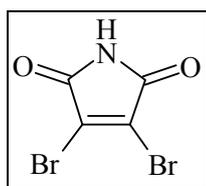
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz, 50°C), δ (ppm) : 101.6 (CH)_{3'} ; 103.8 (CH)₃ ; 111.3 (CH)_{7'} ; 115.1 (CH)₅ ; 119.4 (CH)_{5'} ; 120.4 (CH)_{4'} ; 122.5 (CH)_{6'} ; 127.7 (C)_{9'} ; 132.1 (C)_{2'} ; 137.0 (C)_{8'} ; 140.0 (CH)₄ ; 141.5 (C)₆ ; 162.5 (C=O).

MASSE : m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 210.07931 ; masse observée : 210.0803.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) ; 3261 (NH) ; 1662 (C=O)_{amide} ; 1615-1464 (C=C)_{aromatique}.

F : >250°C.

Rf : 0.53 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₄HNO₂Br₂
MM = 254.86
[1122-10-7]

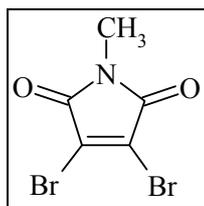
Aspect : solide crème

3,4-Dibromomalimide (24) ¹¹²

Dans un tricol de 250 mL, muni d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, 20 g (0,20 mol ; 1 éq.) de succinimide sont chauffés à reflux. Puis 21 mL (0,40 mol, 2 éq.) de Br₂ sont ajoutés goutte à goutte sur 2h. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité à 175°C pendant 15 min supplémentaires puis hydrolysé avec 100 mL d'eau. Après refroidissement, le solide formé est filtré sur fritté, lavé à l'eau jusqu'à obtention d'un filtrat incolore puis dissout dans un minimum d'acétone. Deux spatules de noir animal sont ajoutées, puis le mélange est porté à reflux et filtré à chaud sur célite. Le filtrat est évaporé à sec pour donner un solide marron qui est repris dans 250 mL d'AcOEt et 100 mL d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 100 mL d'AcOEt et les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 100 mL d'eau puis évaporées à sec. Le solide alors obtenu est lavé avec 10 mL d'acétone puis 3 x 10 mL de DCM ou d'Et₂O. Après séchage sous vide, 18,116 g de solide crème sont obtenus avec 35% de rendement.

F : Conforme à la littérature (225°C).

Rf : 0.22 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₅H₃NO₂Br₂
MM = 268.89
[3005-27-4]

Aspect : solide jaune clair irisé

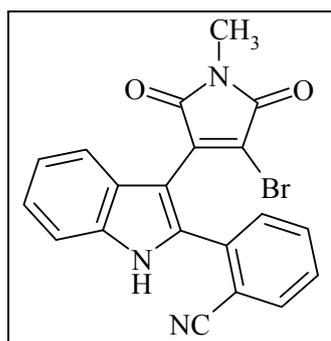
3,4-Dibromo-N-méthylmaléimide (25) ¹¹²

Dans un ballon de 100 mL, 8 g (31,39 mmol, 1 éq.) de **24** sont dissous dans 50 mL d'acétone sec, puis 4,771 g de K₂CO₃ (34,53 mmol, 1,1 éq.) et 4,2 mL de diméthyle sulfate (43,94 mmol, 1,4 éq.) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1h, puis évaporé à sec. Le résidu est repris avec 100 mL d'AcOEt, filtré sur fritté. Le solide est lavé avec 4 x 50 mL d'AcOEt puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est introduit directement sur colonne chromatographique de gel de silice (éluant : EP/AcOEt 9/1 puis EP/AcOEt 7/3) pour donner 8,4 g de solide jaune clair irisé quantitativement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250MHz), δ (ppm) : 2.95 (s, 3H, CH₃).

F : Conforme à la littérature (121°C).

Rf : 0.32 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₂₀H₁₂N₃O₂Br

MM = 406.24

Aspect : solide orange

2-[3-(4-Bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indol-2-yl]-benzonitrile (26)

Dans un tricol de 50 mL muni d'une ampoule de coulée, sous argon, 225 mg (1,03 mmol, 1 éq.) de **20** sont dissous dans 7 mL de THF distillé. Le mélange est refroidi à -19°C puis 2,3 mL (2,27 mmol, 2,2 éq.) de LiHMDS (1M dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température du milieu entre -20°C et -15°C . Le mélange est ensuite agité à -15°C pendant 30 min puis le composé **25** (306 mg, 1,13 mmol, 1,1 éq.) dissout dans 7 mL de THF est additionné entre -15°C et -10°C . Après agitation 30 min à -15°C , le mélange réactionnel est ramené à Tamb sur 45 min et agité pendant 1h à cette température. Puis 83 mg de **25** (0,31 mmol, 0,3 éq.) sont ajoutés et le mélange est agité à Tamb pendant 30 min supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé jusqu'à pH = 2 avec 10 mL d'une solution aqueuse de HCl (10%). La phase aqueuse est extraite avec 4 x 20 mL d'AcOEt et les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 40 mL de solution aqueuse saturée en NaCl puis 40 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2 puis EP/AcOEt 7/3) pour donner 43 mg de solide orange avec un rendement de 10%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.96 (s, 3H, CH₃) ; 7.18 (t, 1H, H₅, $J = 7.4$ Hz) ; 7.29 (t, 1H, H₆, $J = 7.2$ Hz) ; 7.54 (d, 1H, H₇, $J = 8.3$ Hz) ; 7.61-7.65 (m, 2H, H₄/H₅) ; 7.68 (d, 1H, H₃, $J = 7.7$ Hz) ; 7.82 (d, 1H, H₄, $J = 6.6$ Hz) ; 7.97 (d, 1H, H₆, $J = 7.2$ Hz) ; 12.45 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 25.1 (CH₃) ; 103.4 (C)₃ ; 111.5 (C)₁ ; 112.6 (CH)₇ ; 118.6 (C)_{CN} ; 121.1 (CH)₅ ; 121.8 (CH)₄ ; 121.9 (C) ; 123.8 (CH)₆ ; 126.7 (C)₉ ; 129.8 (CH)₅ ; 131.5 (CH)₃ ; 134.1 (CH)₄ ; 134.6 (CH)₆ ; 136.2 (C)₂ ; 136.4 (C)₂ ; 137.0 (C)₈ ; 139.1 (C) ; 166.5 (C=O)_{mal} ; 168.6 (C=O)_{mal}.

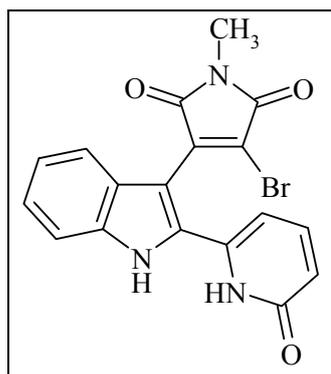
MASSE : m/z (IS-) : 404 et 406 [M-H]⁻ avec isotopie Br (79 et 81).

m/z (EI) : [M⁺] ; masse calculée : 405.01129 ; masse observée : 405.0116.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3320 (NH) ; 2223 (CN) ; 1774 (C=O)_{mal} ; 1710 (C=O)_{mal} ; 1382 δ (Csp₃H)_{CH3} ; 737 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 125-127°C.

Rf : 0.13 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.16 (EP/AcOEt ; 7/3).



C₁₈H₁₂N₃O₃Br

MM = 398.22

Aspect : solide orange foncé

6-[3-(4-Bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indol-2-yl]-1H-pyridin-2-one (28)

Dans un tricol de 25 mL muni d'une ampoule de coulée, sous argon, 100 mg (0,48 mmol, 1 éq.) de **23** sont dissous dans 5 mL de THF distillé. Le mélange est refroidi à -20°C puis 1,52 mL (1,52 mmol, 3,2 éq.) de LiHMDS (1M dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température du milieu entre -20°C et -15°C . Le mélange est ensuite agité à -20°C pendant 45 min puis le composé **25** (166 mg, 0,62 mmol, 1,1 éq.) dissout dans 5 mL de THF est additionné entre -15°C et -10°C . Après retour à Tamb, le mélange est agité à cette température pendant 30 min supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé jusqu'à pH = 2 avec 20 mL d'une solution aqueuse de HCl 1N. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'AcOEt et les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 50 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2 puis EP/AcOEt 7/3) pour donner 109 mg de solide orange foncé avec un rendement de 58%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.99 (s, 3H, CH₃) ; 6.49 (d, 1H, H₅, $J = 8.5$ Hz) ; 7.00 (sl, 1H, H₃) ; 7.12 (dt, 1H, H_{5'}, $J = 7.5$ Hz et $J' = 1.0$ Hz) ; 7.25 (dt, 1H, H_{6'}, $J = 7.4$ Hz et $J' = 1.0$ Hz) ; 7.49-7.52 (m, 2H, H₄/H₇) ; 7.63 (t, 1H, H₄, $J = 7.9$ Hz) ; 12.25 (s, 1H, NH).

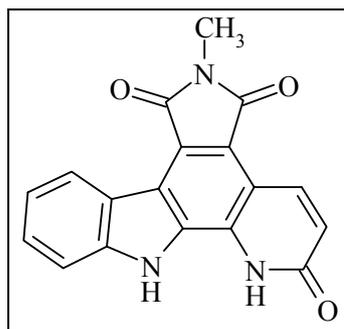
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.4 (CH₃) ; 102.1 (C)₃' ; 112.4 (CH)₇' ; 120.5 (CH)₅' ; 120.7 (CH)₄'° ; 123.4 (CH)₆' ; 126.0 (C)₉' ; 136.8 (C)₈' ; 140.2 (CH)₄ ; 162.7 (C=O)_{pyr} ; 167.1 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (EI) : [M-•Br]⁺ ; masse calculée pour C₁₈H₁₂N₃O₃ : 318.08787 ; masse observée : 318.0872.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3262 (NH) ; 2932 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1775 (C=O)_{mal} ; 1714 (C=O)_{mal} ; 1657 (C=O)_{amide} ; 1441 δ (Csp₃H) ; 1379 δ (Csp₃H)_{CH₃} ; 738 (C-Br).

F : dec. 201-204°C.

Rf : 0.16 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₁₈H₁₁N₃O₃
MM = 317.30

Aspect : solide orange clair

5-Méthyl-4,6-dioxopyrrolo[3,4-c]carbazole[a-4,5]pyridinone (29)

Cyclisation spontanée de **28** dans le tube RMN, avec DMSO-*d*₆.

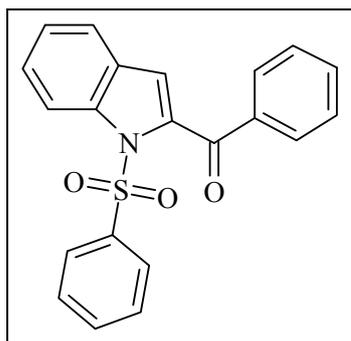
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.04 (s, 3H, CH₃) ; 6.74 (d 1H, H₃, *J* = 10.0Hz) ; 7.33 (t, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz) ; 7.57 (t, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz) ; 7.68 (d, 1H, H₇, *J* = 8.1 Hz) ; 8.68 (d, 1H, H₄, *J* = 9.7 Hz) ; 8.74 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 11.85 (s, 2H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 23.5 (CH₃) ; 93.5 (C) ; 111.4 (C)₅ ; 112.0 (CH)₇ ; 117.7 (C)₃ ; 118.7 (C)_b ; 120.2 (C)₉ ; 120.9 (CH)₅ ; 123.3 (CH)₃ ; 124.3 (CH)₄ ; 128.1 (CH)₆ ; 128.5 (C)₆ ; 135.7 (CH)₄ ; 140.3 (C)₈ ; 161.2 (C=O)_{pyr} ; 169.1 (C=O)_{mal}.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3384 (NH) ; 1756 (C=O)_{mal}, 1675 (C=O)_{mal} + amide ; 1438 δ(Csp₃H) ; 1384 δ(Csp₃H)_{CH₃}.

F : dec. 173-175°C.

Rf : 0.68 (EP/AcOEt ; 2/8) ; 0.86 (AcOEt/MeOH ; 8/2).



C₂₁H₁₅NO₃S
MM = 361.42
[40899-90-9]

Aspect : solide blanc

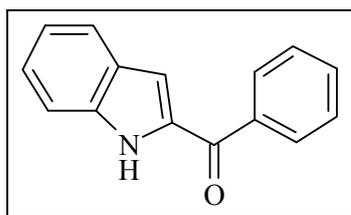
1-(Phénylsulfonyl)-1H-indol-2-yl phénylméthanone (32) ^{158,166}

Dans un tricol de 50 mL, flambé sous argon, 3 g (11,66 mmol, 1 éq.) de **16** sont dissous dans 15 mL de THF distillé. Après refroidissement à -75°C , 14,6 mL d'une solution de LDA 2M dans un mélange heptane/THF/éthylbenzène (29,15 mmol, 2,5 éq.) sont introduits goutte à goutte sur 1h30 en contrôlant la température et le milieu réactionnel est agité pendant 50 min à cette température. Puis 2,03 mL (17,49 mmol, 1,5 éq.) de chlorure de benzoyle sont ajoutés goutte à goutte sur 30 min et le mélange est agité une nuit en laissant la température remonter à Tamb. Le mélange est ensuite hydrolysé avec 20 mL d'une solution saturée en NH_4Cl . Après extraction avec 3 x 15 mL d'AcOEt, les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur MgSO_4 , filtrées sur coton puis évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 8/2) puis recristallisé dans un mélange hexane/AcOEt pour donner 784 mg de solide blanc avec un rendement de 19%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 6.94 (s, 1H, H₃) ; 7.30 (t, 1H, H_{arom}, $J = 7.7$ Hz) ; 7.44-7.66 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.99 (d, 2H, H_{arom}, $J = 6.9$ Hz) ; 8.08 (d, 2H, H_{arom}, $J = 7.2$ Hz) ; 8.15 (d, 1H, H_{arom}, $J = 8.5$ Hz).

Rf : 0.21 (EP/AcOEt ; 1/9) ; 0.50 (EP/AcOEt ; 2/8).

¹⁶⁶ Ishikura, M.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637.



C₁₅H₁₁NO
MM = 221.26
[1022-86-2]

Aspect : solide crème

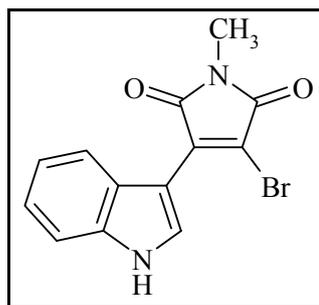
1H-Indol-2-yl phénylméthanone (33) ^{126,167}

Dans un monocol de 50 mL, flambé, sous argon, 700 mg (1,94 mmol ; 1 équ.) de **32** sont dissous dans 30 mL de THF distillé. Puis 5,8 mL (5,81 mmol ; 1,5 équ.) d'une solution de Bu₄NF (1M dans le THF) sont introduits goutte à goutte. Le mélange est alors chauffé à reflux pendant 2h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 50 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'AcOEt puis la phase organique est lavée avec 2 x 50 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 8/2) pour donner 407 mg de solide blanc avec 95% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 7.07-7.13 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.32 (t, 1H, H_{arom}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.51 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 8.2 Hz) ; 7.56-7.62 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.67-7.73 (m, 2H, H_{arom}) ; 7.94 (d, 2H, H_{arom}, *J* = 7.2 Hz) ; 11.97 (s, 1H, NH).

Rf : 0.26 (EP/AcOEt ; 1/9) ; 0.66 (EP/AcOEt ; 2/8).

¹⁶⁷ Sundberg, R. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3604-3610.



C₁₃H₉N₂O₂Br
MM = 305.13
[119139-14-9]

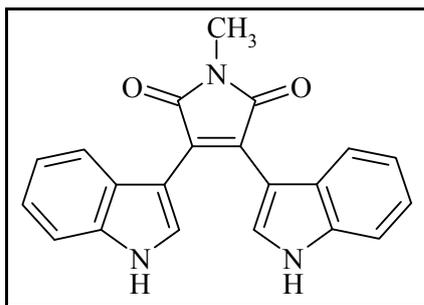
Aspect : solide orange

3-Bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (36)⁸⁷

Dans un tricol de 250 mL muni d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, sous argon, 4 g (34,14 mmol, 1 éq.) d'indole sont dissous dans 80 mL de THF distillé. Le mélange est refroidi à -15°C puis 72 mL (71,70 mmol, 2,1 éq.) de LiHMDS (1M dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température du milieu entre -20°C et -15°C . Le mélange est ensuite agité à -15°C pendant 45 min. Puis 5,5 g (20,48 mmol, 0,6 éq.) de **25** dissous dans 47 mL de THF sont additionnés entre -15°C et -10°C . Après agitation 15 min à -15°C , 3,3 g (12,27 mmol, 0,36 éq.) de **25** sont ajoutés. Le mélange est alors agité 30 min supplémentaires à -15°C puis ramené à 4°C et agité pendant 15 min à cette température. Le milieu réactionnel est hydrolysé jusqu'à $\text{pH} = 1$ avec 200 mL d'une solution aqueuse de HCl (1N) puis extrait avec 150 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est re-extraite avec 3 x 100 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec 100 mL de solution aqueuse saturée en NaCl et évaporées sous vide. Le résidu est repris dans 20 mL de MeOH froid, filtré sur fritté, lavé avec 10 mL de MeOH froid et séché sous vide pour donner 9,1 g de solide orange avec 91 % de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.01 (s, 3H, CH₃) ; 7.12-7.25 (m, 2H, H₅/H₆) ; 7.51 (d, 1H, H₇, $J = 7.8$ Hz) ; 7.91 (d, 1H, H₄, $J = 8.0$ Hz) ; 8.05 (d, 1H, H₂; $J = 3.0$ Hz) ; 12.13 (sl, 1H, NH).

Rf : 0.14 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.32 (EP/AcOEt ; 7/3).



C₂₁H₁₅N₃O₂
MM = 341.37
[113963-68-1]

Aspect : solide rouge

3,4-Bis(1H-indol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (37) ⁸⁷

Dans un tricol de 100 mL muni d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, sous argon, 2,5 g (21,34 mmol, 1 éq.) d'indole sont dissous dans 30 mL de toluène distillé. Le mélange est refroidi à -15°C puis 45 mL (44,81 mmol, 2,1 éq.) de LiHMDS (1M dans l'hexane) sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température du milieu entre -20°C et -15°C . Le mélange est ensuite agité à -15°C pendant 30 min. Puis 4,6 g (17,07 mmol, 0,8 éq.) de **25** dissous dans 20 mL de toluène sont additionnés entre -15°C et -10°C . Après agitation 1h30 à -15°C , 1 g (3,72 mmol, 0,17 éq.) de **25** sont ajoutés. Le mélange est alors agité 1h supplémentaire à -15°C puis ramené à 4°C et agité pendant 30 min à cette température. Le milieu réactionnel est hydrolysé jusqu'à pH = 1 avec 200 mL d'une solution aqueuse de HCl (1N) puis extrait avec 200 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est re-extraite avec 4 x 60 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec 3 x 80 mL d'eau puis 100 mL de solution aqueuse saturée en NaCl et évaporées sous vide. Le résidu est repris dans 15 mL de MeOH froid, filtré sur fritté, lavé avec 5 mL de MeOH froid, séché sous vide puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 8/2 puis AcOEt). La seconde fraction est purifiée à nouveau par chromatographie (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/ AcOEt 7/7/6) pour donner 554 mg de solide rouge avec 15% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.05 (s, 3H, CH₃) ; 6.63 (t, 2H, H₅, $J = 7.8$ Hz) ; 6.80 (d, 2H, H₄, $J = 8.0$ Hz) ; 6.98 (t, 2H, H₆, $J = 8.0$ Hz) ; 7.37 (d, 2H, H₇, $J = 8.1$ Hz) ; 7.75 (d, 2H, H₂, $J = 2.4$ Hz) ; 11.66 (sl, 2H, NH).

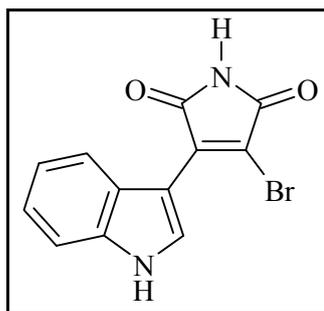
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.0 (CH₃) ; 105.6 (2 C) ; 111.8 (2 CH)₇ ; 119.3 (2 CH)₅ ; 120.9 (2 CH)₄ ; 121.6 (2 CH)₆ ; 125.3 (2 C) ; 127.1 (2 C) ; 129.1 (2 CH)₂ ; 136.0 (2 C) ; 171.8 (2 C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 342.5 [M+H]⁺, 359.5 [M+NH₄]⁺, 364.5 [M+Na]⁺.
 m/z (IS-) : 340.5 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹): 3355 (NH) ; 1755 (C=O)_{mal} ; 1688 (C=O)_{mal} ; 1385 δ (Csp₃H)_{CH₃}.

F : dec. 148-151°C.

Rf : 0.05 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.17 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/2) ; 0.62 (DCM/AcOEt ; 8/2).



C₁₂H₇N₂O₂Br
MM = 290,10
[125314-92-3]

Aspect : solide orange

3-Bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione (38) ^{100,168}

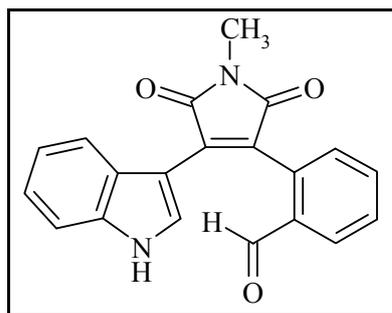
Dans un bicol de 50 mL muni d'une ampoule de coulée, sous argon, 1,84 g (15,71 mmol, 4 éq.) d'indole sont dissous dans 25 mL de THF anhydre. Une solution de bromure d'éthyle magnésium 3M dans Et₂O (5,25 mL, 15,71 mmol, 4 éq.) est introduite goutte à goutte dans le mélange qui est ensuite chauffé à reflux pendant 2h. Après refroidissement, la solution est introduite dans une ampoule à brome.

Dans un bicol de 50 mL, 1 g (3,93 mmol, 1 éq.) de **24** sont dissous dans 6 mL de THF. Le mélange précédent est additionné goutte à goutte sur 1h puis le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 1h. Le mélange est ensuite hydrolysé jusqu'à pH = 9 avec 30 mL d'une solution aqueuse de HCl (0,3 N). Après ajout de 5 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, la phase aqueuse est extraite avec 4 x 15 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec 50 mL de solution aqueuse saturée en NaCl et évaporées sous vide. Le résidu est repris dans 5 mL de MeOH froid, filtré sur fritté, lavé avec 2 x 5 mL de MeOH froid et séché sous vide pour donner 1,022 g de solide orange avec un rendement de 89%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 7.14 (t, 1H, H₅, *J* = 7.0 Hz) ; 7.22 (t, 1H, H₆, *J* = 6.8 Hz) ; 7.50 (d, 1H, H₇, *J* = 7.8 Hz) ; 7.89 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 8.03 (d, 1H, H₂; *J* = 3.0 Hz) ; 11.34 (sl, 1H, NH_{mal}) ; 12.09 (sl, 1H, NH_{indole}).

Rf : 0.05 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.42 (EP/AcOEt ; 6/4).

¹⁶⁸ Mahboobi, S.; Eichhorn, E.; Popp, A.; Sellmer, A.; Elz, S.; Mollmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 176-191.



$C_{20}H_{14}N_2O_3$
MM = 330.34

Aspect : solide orange

2-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1-N-méthylpyrrol-3-yl]-benzaldéhyde (40)

Dans un monocol de 25 mL, 201 mg (0,66 mmol ; 1 éq.) de **36**, 162 mg (1,18 mmol ; 1,8 éq.) de K_2CO_3 , 37 mg (0,13 mmol ; 0,2 éq.) de PPh_3 et 149 mg (0,98 mmol ; 1,5 éq.) d'acide 2-formylphényle boronique sont dissous dans 5 mL de dioxanne / 1 mL d'eau. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 19 mg (0,07 mmol ; 0,1 éq.) de $Pd(OAc)_2$, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à $100^\circ C$. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 4h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 1/1/2) pour donner 162 mg de solide orange avec un rendement de 74%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.05 (s, 3H, CH_3) ; 6.21 (d, 1H, H_4 , $J = 8.2$ Hz) ; 6.63 (t, 1H, H_5 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.03 (t, 1H, H_6 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.32-7.36 (m, 1H, H_6') ; 7.40 (d, 1H, H_7 , $J = 8.0$ Hz) ; 7.61-7.65 (m, 2H, H_4'/H_5') ; 7.93-7.96 (m, 1H, H_3') ; 8.07 (s, 1H, H_2) ; 10.00 (s, 1H, CHO) ; 11.99 (sl, 1H, NH).

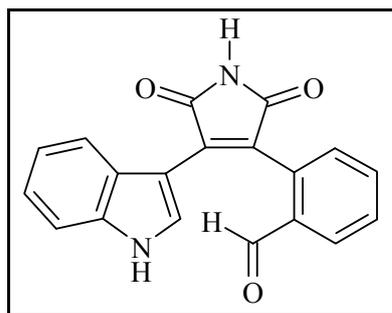
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH_3) ; 104.2 (C) ; 112.3 (CH) ; 120.2 (CH) ; 120.3 (CH) ; 122.3 (CH) ; 124.0 (C) ; 126.3 (C) ; 129.0 (CH) ; 129.4 (CH) ; 131.4 (CH) ; 131.9 (CH) ; 133.1 (C) ; 133.8 (CH) ; 134.6 (C) ; 134.7 (C) ; 136.6 (C) ; 170.9 ($C=O$)_{mal} ; 171.1 ($C=O$)_{mal} ; 191.9 ($C=O$)_{aldéhyde}.

MASSE : m/z (IS+) : 348.3 [$M+NH_4$]⁺.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3558 (NH) ; 2774 (Csp_2H)_{aldéhyde} ; 1757 ($C=O$)_{mal} ; 1683 ($C=O$)_{mal} + aldéhyde ; 1388 $\delta(Csp_3H)_{CH_3}$; 750 $\delta(Csp_2H)$ _{aromatique o-disubstitué}.

F : 225-227°C.

Rf : 0.17 (EP/AcOEt ; 7/3) ; 0.38 (DCM/AcOEt ; 9/1).



C₁₉H₁₂N₂O₃
MM = 316,32

Aspect : solide orange

2-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1-H-pyrrol-3-yl]-benzaldéhyde (41)

Dans un monocol de 50 mL, 260 mg (0,89 mmol ; 1 éq.) de **38**, 530 mg (1,34 mmol ; 1,5 éq.) de **46** et 12 mg (0,09 mmol ; 0,1 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 20 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 13 mg (0,18 mmol ; 0,2 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 8h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 1/1/2). Le solide obtenu est repris dans 50 mL d'ACN puis lavé avec 5 x 50 mL d'EP. Après évaporation à sec, 152 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 54%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 6.23 (d, 1H, H₄, *J* = 7.8 Hz) ; 6.62 (t, 1H, H₅, *J* = 7.8 Hz) ; 7.02 (t, 1H, H₆, *J* = 7.2 Hz) ; 7.31-7.34 (m, 1H, H_{6'}) ; 7.39 (d, 1H, H₇, *J* = 8.2 Hz) ; 7.60-7.63 (m, 2H, H_{4'/}H_{5'}) ; 7.92-7.96 (m, 1H, H_{3'}) ; 8.02 (d, 1H, H₂, *J* = 3.0 Hz) ; 10.00 (s, 1H, CHO) ; 11.15 (sl, 1H, NH_{mal}) ; 11.96 (sl, 1H, NH_{ind}).

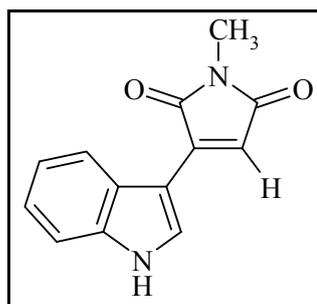
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62,9 MHz), δ (ppm) : 104.1 (C) ; 112.3 (CH) ; 120.1 (CH) ; 120.3 (CH) ; 122.2 (CH) ; 124.1 (C) ; 127.3 (C) ; 129.2 (CH) ; 129.4 (CH) ; 131.4 (CH) ; 131.7 (CH) ; 133.0 (C) ; 133.7 (CH) ; 134.7 (C) ; 134.9 (C) ; 136.5 (C) ; 172.1 (C=O)_{mal} ; 172.2 (C=O)_{mal} ; 191.9 (C=O)_{aldéhyde}.

MASSE : *m/z* (IS+) : 334.5 [M+NH₄]⁺ ; 339.5 [M+Na]⁺.
m/z (IS-) : 315 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3431 (NH)_{amine} ; 3019 δ(Csp₂H)_{aromatique} ; 2927 δ(Csp₃H)_{aliphatique} ; 2855 δ(Csp₂H)_{aldéhyde} ; 1713 (C=O)_{mal + aldéhyde} ; 756 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 189-193°C.

Rf : 0.33 (EP/AcOEt ; 9/1) ; 0.41 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₁₃H₁₀N₂O₂
MM = 226.23
[221905-17-5]

Aspect : solide orange

3-(1H-Indol-3-yl)-1-méthylpyrrole-2,5-dione (42) ¹⁶⁹

Produit secondaire isolé par chromatographie sur gel de silice lors de la purification de **40** avec 8% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 2.94 (s, 3H, CH₃) ; 6.89 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.20 (t, 1H, H₅, *J* = 6.7 Hz) ; 7.27 (t, 1H, H₆, *J* = 6.8 Hz) ; 7.53 (d, 1H, H₇, *J* = 7.4 Hz) ; 7.99 (d, 1H, H₄, *J* = 7.4 Hz) ; 8.40 (d, 1H, H₂, *J* = 3.0 Hz) ; 12.03 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 23.4 (CH₃) ; 105.5 (C) ; 112.6 (CH) ; 114.1 (CH) ; 120.4 (CH) ; 121.5 (CH) ; 123.0 (CH) ; 125.5 (C) ; 131.0 (CH) ; 136.7 (C) ; 139.0 (C) ; 171.6 (C=O)_{mal} ; 172.0 (C=O)_{mal}.

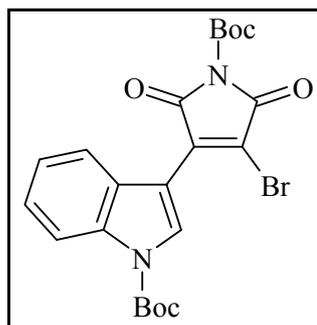
MASSE : *m/z* (IS+) : 227.3 [M+H]⁺.
m/z (IS-) : 225.3 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3190 (NH) ; 1681 (C=O)_{mal} ; 1606 ; 1442 ; 747.

F : dec. 164-166°C.

Rf : 0.32 (EP/AcOEt ; 7/3) ; 0.50 (DCM/AcOEt ; 9/1).

¹⁶⁹ Bergman, J.; Desarbre, E.; Koch, E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2363-2370.



C₂₂H₂₃N₂O₆Br
MM = 491,34

Aspect : solide ocre

3-(4-Bromo-1-tert-butyloxycarbonyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-indole-1-carboxylate de tert-butyle (43)

Dans un monocol de 25 mL, flambé, sous argon, 300 mg (1,03 mmol ; 1 éq.) de **38** sont dissous dans 8 mL de THF distillé. Puis 495 mg (2,27 mmol ; 2,2 éq.) de Boc₂O et 19 mg (0,15 mmol ; 0,15 éq.) de 4-DMAP sont ajoutés. Après agitation du mélange à Tamb pendant 16h30, 10 mL d'AcOEt et 5 mL d'eau sont alors ajoutés. Ensuite, le produit est extrait avec 4 x 5 mL d'AcOEt et les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 10 mL de solution aqueuse saturée en NH₄Cl, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 419 mg de solide jaune ocre sont recueillis avec un rendement de 83%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 1.54 (s, 9H, CH₃(BOC_{mal})) ; 1.66 (s, 9H, CH₃(BOC_{indole})) ; 7.32-7.47 (m, 2H, H₅/H₆) ; 7.72 (d, 1H, H₇, *J* = 7.9 Hz) ; 8.07 (s, 1H, H₂) ; 8.15 (d, 1H, H₄, *J* = 7.8 Hz).

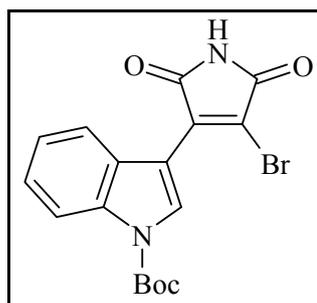
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 27.5 (3 CH₃)_{BOC_{mal}} ; 27.6 (3 CH₃)_{BOC_{indole}} ; 84.4 (C)_{BOC_{mal}} ; 85.3 (C)_{BOC_{indole}} ; 108.0 (C) ; 115.0 (CH) ; 122.4 (CH) ; 123.1 (CH) ; 125.3 (CH) ; 126.6 (C) ; 129.2 (CH) ; 134.6 (C) ; 136.8 (C) ; 145.0 (C) ; 145.2 (C=O)_{BOC_{mal}} ; 148.4 (C=O)_{BOC_{indole}} ; 161.8 (C=O)_{mal} ; 164.1 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (Maldi-TOF) : 514.3 [M+Na]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2978 δ(Csp₃H)_{aliphatique} ; 1771 (C=O)_{mal} ; 1747 (C=O)_{mal + ester} ; 1371 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 742 (C-Br).

F : dec. 120-122 °C.

Rf : 0.49 (EP/AcOEt ; 8/2).



C₁₇H₁₅N₂O₄Br
MM = 391,22

Aspect : huile jaune-orange

3-(4-Bromo-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-indole-1-carboxylate de tert-butyle (44)

Produit obtenu lors de la purification de **43** par chromatographie sur gel de silice, sous forme d'une huile jaune-orangé avec un rendement de 25%.

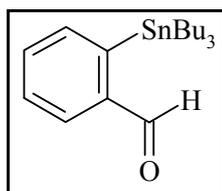
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 1.64 (s, 9H, CH₃(BOC)) ; 7.31 (t, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz) ; 7.42 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.76 (d, 1H, H₇, *J* = 7.9 Hz) ; 8.07 (s, 1H, H₂) ; 8.13 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 11.57 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 27.6 (3 CH₃)_{BOC} ; 85.2 (C)_{BOC} ; 108.5 (C) ; 115.0 (CH) ; 122.4 (C + CH) ; 123.1 (CH) ; 125.2 (CH) ; 126.8 (C) ; 128.9 (CH) ; 134.6 (C) ; 136.3 (C) ; 148.5 (C=O)_{BOC} ; 166.8 (C=O)_{mal} ; 169.5 (C=O)_{mal}.

MASSE : *m/z* (Maldi-TOF) : 414.3 [M+Na]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2977 δ(Csp₃H)_{aliphatique} ; 1727 (C=O)_{mal} + ester ; 1452 δ(Csp₃H)_{aliphatique} ; 1371 δ(Csp₃H)_{CH₃}.

Rf : 0.30 (EP/AcOEt ; 8/2).



C₁₉H₃₂OSn
MM = 395,17
[150970-46-0]

Aspect : huile incolore

2-Tributylstannylbenzaldehyde (46) ¹³⁵

Dans un monocol de 25 mL, 0,32 mL (2,70 mmol ; 1 éq.) de **45** sont dissous dans 5 mL de toluène distillé. Puis 1,5 mL (2,97 mmol ; 1,1 éq.) de (SnBu₃)₂ et 311 mg (0,27 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés. Le mélange est ensuite chauffé à 120°C, sous saturation d'argon, pendant 24h. Après retour à Tamb, 10 mL d'hexane et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis le mélange est agité à Tamb pendant 30 min. Les sels d'étain sont filtrés sur célite. La phase organique est évaporée sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 614 mg d'huile incolore avec un rendement de 57%.

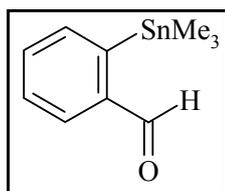
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 0.80 (t, 9H, CH₃(Bu), *J* = 7.2 Hz) ; 0.99 (t, 6H, CH₂-Sn(Bu), *J* = 8.0 Hz) ; 1.19-1.28 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 1.38-1.46 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 7.56-7.65 (m, 3H, H_{arom}) ; 7.99 (d, 1H, H_{arom}, *J* = 6.4 Hz) ; 10.0 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.2 (3 CH₂)_{Bu} ; 13.5 (3 CH₃)_{Bu} ; 26.7 (3 CH₂)_{Bu} ; 28.7 (3 CH₂)_{Bu} ; 128.9 (CH) ; 133.7 (CH) ; 135.4 (CH) ; 137.0 (CH) ; 141.1 (C) ; 142.8 (C) ; 195.1 (C=O).

MASSE : *m/z* (Maldi-TOF) : 396.9 [M+H]⁺.

IR (KBr) : *v* (cm⁻¹) : 2922 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 2853 δ(Csp₂H)_{aldéhyde} ; 1702 (C=O)_{aldéhyde} ; 758 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

Rf : 0.43 (EP/AcOEt ; 98/2) ; 0.58 (EP/AcOEt ; 95/5).



C₁₀H₁₄OSn
MM = 268.93

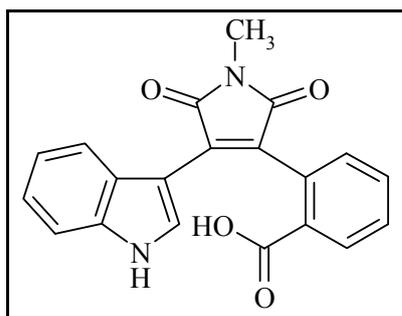
Aspect : huile incolore

2-Triméthylstannylbenzaldéhyde (47)

Dans un monocol de 25 mL, 0,32 mL (2,70 mmol ; 1 éq.) de **45** sont dissous dans 5 mL de toluène distillé. Puis 0,62 mL (2,97 mmol ; 1,1 éq.) de (SnMe₃)₂ et 310 mg (0,27 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés. Le mélange est ensuite chauffé à 120°C, sous saturation d'argon, pendant 15h. Après retour à Tamb, 10 mL d'hexane et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis le mélange est agité à Tamb pendant 20 min. Les sels d'étain sont filtrés sur célite. Après décantation, la phase organique est évaporée sous vide pour donner 688 mg d'huile incolore avec un rendement de 73% estimé par RMN.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 0.28 (t, 9H, CH₃, *J* = 26.7 Hz) ; 7.57 (dt, 2H, H₄/H₅, *J* = 6.7 Hz et *J*' = 1.8 Hz) ; 7.75 (d, 1H, H, *J* = 6.6 Hz) ; 7.83 (dd, 1H, H, *J* = 6.8 Hz et *J*' = 2.1 Hz) ; 9.98 (s, 1H, CHO).

Rf : 0.27 (EP/AcOEt ; 9/1).



$C_{20}H_{14}N_2O_4$
MM = 346.34

Aspect : solide marron

Acide 2-[4-(1H-indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]benzoïque (48)

Dans un monocol de 250 mL, 900 mg (2,72 mmol ; 1 éq.) de **40** sont dissous dans 115 mL de dioxanne / 29 mL d'eau. Le mélange est refroidi à 4°C dans un bain de glace avant d'ajouter 2,143 g (22,07 mmol ; 8,1 éq.) d'acide sulfamique. Puis 151 mg (5,99 mmol ; 2,2 éq.) de chlorite de sodium dissous dans 3 mL d'eau sont introduits goutte à goutte en maintenant la température à 4°C. Après 1 min de réaction, le milieu est hydrolysé rapidement avec un mélange de 50 mL d'eau, 50 mL de solution saturée en NaCl et 150 mL AcOEt. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 75 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 150 mL d'eau puis évaporées à sec. Le résidu est ensuite repris avec 20 mL de mélange DCM/AcOEt (1/1) puis filtré sur fritté. Le solide marron obtenu est rincé avec le mélange jusqu'à obtention d'un solide rouge. Le filtrat est ensuite évaporé à sec pour donner 762 mg de solide marron avec un rendement de 81%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm) : 3.02 (s, 3H, CH₃) ; 6.43 (d, 1H, H₄, $J = 8.3$ Hz) ; 6.65 (t, 1H, H₅, $J = 7.6$ Hz) ; 7.02 (t, 1H, H₆, $J = 7.7$ Hz) ; 7.07 (d, 1H, H_{6'}, $J = 7.6$ Hz) ; 7.37-7.42 (m, 2H, H₅/H₇) ; 7.50 (t, 1H, H_{4'}, $J = 7.8$ Hz) ; 7.97 (d, 1H, H₂, $J = 2.8$ Hz) ; 8.04 (d, 1H, H₃, $J = 7.6$ Hz) ; 11.87 (sl, 1H, NH).

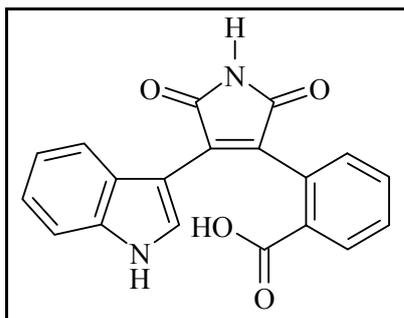
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.0 (CH₃) ; 104.1 (C)₃ ; 112.1 (CH)₇ ; 119.9 (CH)₅ ; 120.4 (CH)₄ ; 122.0 (CH)₆ ; 124.4 (C)₉ ; 129.0 (CH)_{4'} ; 130.0 (C) ; 130.1 (CH)_{3'} ; 130.6 (CH)₂ ; 130.7 (CH)_{6'} ; 130.8 (C) ; 131.6 (C) ; 131.7 (CH)_{5'} ; 131.9 (C) ; 136.4 (C)₈ ; 168.1 (C=O)_{acide} ; 170.3 (C=O)_{mal} ; 171.5 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS-) : 345.3 [M-H].

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3323 (OH) ; 1785 (C=O)_{mal} ; 1698 (C=O)_{mal} + acide ; 1385 δ (Csp₃H)_{CH₃} ; 747 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 135°C.

Rf : 0.27 (AcOEt).



C₁₉H₁₂N₂O₄
MM = 332,31

Aspect : solide orange

Acide 2-[4-(1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl] benzoïque (49)

Dans un monocol de 25 mL, 101 mg (0,31 mmol ; 1 éq.) de **41** sont dissous dans 13 mL de dioxanne / 3 mL d'eau. Le mélange est refroidi à 6°C dans un bain de glace avant d'ajouter 249 mg (2,56 mmol ; 8,1 éq.) d'acide sulfamique. Puis 64 mg (0,70 mmol ; 2,2 éq.) de chlorite de sodium dissous dans 2 mL d'eau sont introduits goutte à goutte en maintenant la température à 6°C. Après 1 min de réaction, le milieu est hydrolysé rapidement avec un mélange de 5 mL d'eau, 10 mL de solution saturée en NaCl et 15 mL d'AcOEt. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x (30 mL d'eau + 10 mL de solution aqueuse saturée en NaCl). Après évaporation à sec, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 7/3 puis AcOEt/MeOH 8/2) pour donner 66 mg de solide orange avec un rendement de 62%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 6.56-6.63 (m, 2H, H₄/H₅) ; 6.97-7.00 (m, 2H, H₆/H_{6'}) ; 7.28 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.4 Hz) ; 7.36 (d, 1H, H₇, *J* = 8.0 Hz) ; 7.43 (t, 1H, H_{4'}, *J* = 7.6 Hz) ; 7.84 (d, 1H, H₂, *J* = 2.1 Hz) ; 8.07 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.8 Hz) ; 10.87 (sl, 1H, NH_{mal}) ; 11.85 (sl, 1H, NH_{ind}).

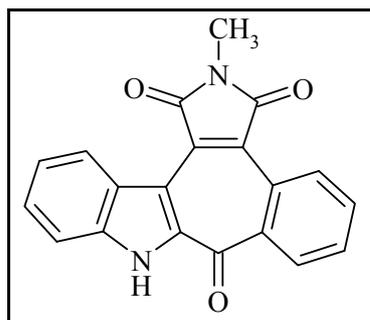
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 104.3 (C)₃ ; 111.9 (CH)₇ ; 119.5 (CH)₅ ; 120.7 (CH)₄ ; 121.7 (CH)₆ ; 124.6 (C)₉ ; 128.5 (CH)_{4'} ; 129.4 (C) ; 129.9 (CH)₂ ; 130.1 (CH)_{3'} ; 130.3 (C + CH_(6')) ; 130.4 (C) ; 130.5 (CH)_{5'} ; 132.0 (C)_{1'} ; 136.3 (C)₈ ; 169.8 (C=O)_{acide} ; 171.8 (C=O)_{mal} ; 173.0 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 333 [M+H]⁺ ; 350 [M+NH₄]⁺ ; 355 [M+Na]⁺ ; 371 [M+K]⁺.
 m/z (IS-) : 331 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3386 (NH) + (OH) ; 1762 (C=O)_{mal} ; 1708 (C=O)_{acide} ; 1624 ; 745 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 129-132°C.

Rf : 0.60 (AcOEt).



$C_{20}H_{12}N_2O_3$
MM = 328.33

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (50)

Dans un monocol de 250 mL, 745 mg (2,17 mmol ; 1 éq.) de **48** sont dissous dans 120 mL de DCE, puis 11 mL (86,62 mmol ; 40 éq.) de $BF_3 \cdot Et_2O$ sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 5h30. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 100 mL d'eau glacée puis extrait 3 x 60 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 120 mL de $NaHCO_3$ puis 3 x 120 mL d'eau. Après séchage sur $MgSO_4$ puis filtration sur coton, le produit est évaporé sous vide pour donner 626 mg de solide marron avec un rendement de 89%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm) : 3.09 (s, 3H, CH_3) ; 7.32 (t, 1H, H_5 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.51 (t, 1H, H_6 , $J = 7.3$ Hz) ; 7.67 (d, 1H, H_7 , $J = 8.3$ Hz) ; 7.84 (t, 1H, $H_{4'}$, $J = 7.5$ Hz) ; 7.93 (t, 1H, $H_{5'}$, $J = 7.7$ Hz) ; 8.46 (d, 1H, $H_{3'}$, $J = 8.1$ Hz) ; 8.72 (d, 1H, H_4 , $J = 8.3$ Hz) ; 8.86 (d, 1H, $H_{6'}$, $J = 8.3$ Hz) ; 13.04 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.1 (CH_3) ; 111.3 (C_3) ; 112.8 (CH_7) ; 121.8 (CH_5) ; 123.8 (C_9) ; 125.0 (CH_6) ; 126.4 (CH_4) ; 126.9 (CH_6) ; 128.1 ($C_{1'}$) ; 129.3 ($CH_{3'}$) ; 130.2 ($CH_{(4')}$ + $CH_{(6')}$) ; 130.9 (C_a) ; 131.7 ($CH_{5'}$) ; 137.1 ($C_{2'}$) ; 138.0 (C_8) ; 141.1 (C_2) ; 168.9 ($C=O_{mal}$) ; 170.1 ($C=O_{mal}$) ; 179.8 ($C=O_{cycle}$).

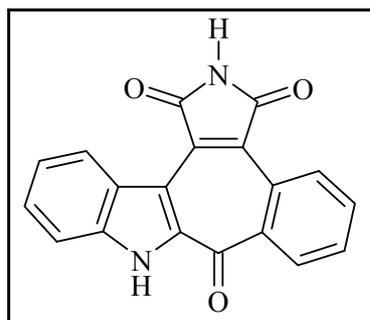
MASSE : m/z (IS+) : 329.8 $[M+H]^+$.

m/z (EI) : $[M^{•+}]$; masse calculée : 328.08479 ; masse observée : 328.0855.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3272 (NH) ; 1768 ($C=O_{mal}$) ; 1703 ($C=O_{mal}$ + cétone) ; 1387 $\delta(Csp_3H)_{CH_3}$; 748 $\delta(Csp_2H)$ aromatique o-disubstitué.

F : dec. 230-233°C.

Rf : 0.68 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₁₉H₁₀N₂O₃
MM = 314,30

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1H-pyrrol-2,5-dioxo-5-one (51)

A partir de 49

Dans un monocol de 50 mL, dissolution de 30 mg (0,09 mmol ; 1 éq.) de **49** dans 5 mL de DCE. Puis 0,46 mL (3,61 mmol ; 40 éq.) de BF₃.Et₂O sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 20h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 10 mL d'eau glacée puis extrait avec 4 x 15 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 30 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄ puis filtration sur coton, le produit est évaporé sous vide pour donner 24 mg de solide marron avec un rendement de 86%.

A partir de 54

Dans un monocol de 10 mL, 140 mg (0,44 mmol ; 1 éq.) de **54** et 4 g (large excès) de NH₄OAc sont chauffés à 135°C pendant 2h. Après retour à Tamb, 40 mL d'eau puis 3 mL de solution de HCl concentré sont ajoutés. Le solide précipité est extrait avec 6 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 4 x 75 mL d'eau puis séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 112 mg de solide marron sont obtenus avec un rendement de 81%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 7.33 (t, 1H, H₅, *J* = 7.2 Hz) ; 7.51 (t, 1H, H₆, *J* = 7.2 Hz) ; 7.67 (d, 1H, H₇, *J* = 8.2 Hz) ; 7.84-7.97 (m, 2H, H₄/H₅) ; 8.52 (d, 1H, H₆, *J* = 7.0 Hz) ; 8.72 (d, 1H, H₄, *J* = 7.7 Hz) ; 8.87 (d, 1H, H₃, *J* = 8.4 Hz) ; 11.48 (sl, 1H, NH_{mal}) ; 13.06 (sl, 1H, NH_{ind}).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 111.5 (C) ; 112.8 (CH) ; 121.8 (CH) ; 124.0 (C) ; 126.1 (C) ; 126.5 (CH) ; 127.0 (CH) ; 128.5 (C) ; 129.3 (CH) ; 130.4 (CH) ; 130.5 (CH) ; 131.6 (C) ; 131.8 (CH) ; 137.6 (C) ; 138.0 (C) ; 141.2 (C) ; 170.4 (C=O)_{mal} ; 171.6 (C=O)_{mal} ; 180.3 (C=O)_{cycle}.

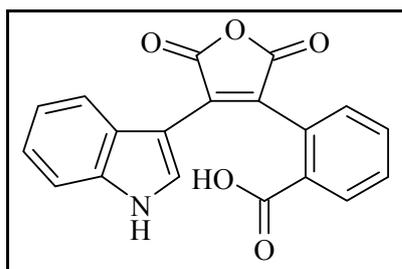
MASSE : m/z (IS-) : 313 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M⁺] ; masse calculée : 314.06914 ; masse observée : 314.0697.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3274 (NH) ; 1778 (C=O)_{mal} ; 1723 (C=O)_{mal} + cétone ; 1582 δ(NH)_{amine} ; 1018 (C-N) ; 748 δ(Csp²H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 272-275°C.

Rf : 0.56 (EP/AcOEt ; 6/4) ; 0.76 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₁₉H₁₁NO₅
MM = 333.30

Aspect : solide orange

Acide 2-[4-(1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-benzoïque (52)

A partir de 48

Dans un monocol de 10 mL, 120 mg (0,35 mmol ; 1 éq.) de **48** sont dissous dans 2 mL d'acétone. Après ajout de 779 mg (13,86 mmol ; 40 éq.) de KOH dissous dans 2 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 20h. L'acétone est évaporée puis le milieu réactionnel est dilué dans l'eau et le mélange est acidifié avec 2 mL de solution de HCl concentré. Le précipité est extrait avec 3 x 20 mL d'AcOEt et les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 30 mL d'eau puis 30 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 105 mg de solide orange sont obtenus avec 91% de rendement.

A partir de 58

Dans un monocol de 10 mL, 20 mg (55,5 µmol ; 1 éq.) de **58** sont dissous dans 1 mL d'acétone. Après ajout de 191 mg (3,33 mmol ; 60 éq.) de KOH dissous dans 0,4 mL d'eau, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2h. L'acétone est évaporé et le milieu dilué avec 3 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 0,4 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 1 nuit. Le précipité est filtré, lavé avec 2 x 10 mL d'eau puis récupéré avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec 24 mg de solide orange s sont obtenus quantitativement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 6.33 (d, 1H, H₇, *J* = 8.0 Hz) ; 6.70 (t, 1H, H₆, *J* = 7.3 Hz) ; 7.07 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.19 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 7.0 Hz) ; 7.42-7.53 (m, 2H, H₄/H_{5'}) ; 7.61 (t, 1H, H_{4'}, *J* = 7.0 Hz) ; 8.09 (d, 1H, H₂, *J* = 3.0 Hz) ; 8.13 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.6 Hz) ; 12.15 (sl, 1H, NH).

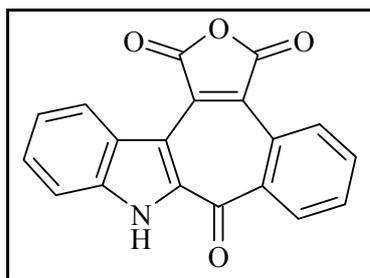
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 103.7 (C) ; 112.6 (CH) ; 120.5 (CH) ; 120.6 (CH) ; 122.7 (CH) ; 124.0 (C) ; 130.0 (CH) ; 130.6 (CH) ; 130.7 (C) ; 130.8 (CH) ; 131.5 (C) ; 131.7 (C) ; 132.2 (CH) ; 132.5 (CH) ; 133.5 (C) ; 136.8 (C) ; 165.2 (C=O)_{anh} ; 166.2 (C=O)_{anh} ; 167.7 (C=O)_{acide}.

MASSE : m/z (IS⁻) : 332 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3380 (NH) + (OH) ; 3017 (Csp²H)_{aromatique} ; 1758 (C=O)_{anh} ; 1705 (C=O)_{anh + acide} ; 756 δ(Csp²H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 104-108°C.

Rf : 0.33 (EP/AcOEt ; 1/9) ; 0.59 (AcOEt).



C₁₉H₉NO₄
MM = 315.28

Aspect : solide marron clair

Benzo[3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]furo-2,5-dioxo-5-one (54)

A partir de 50

Dans un monocol de 10 mL, 120 mg (0,37 mmol ; 1 éq.) de **50** sont dissous dans 3 mL d'acétone. Après ajout de 819 mg (14,62 mmol ; 40 éq.) de KOH dissous dans 2 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 24h. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec de l'eau. Le mélange est alors acidifié avec 2 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 1 nuit. Le précipité est extrait avec 4 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 40 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 19 mg de solide marron clair sont obtenus avec un rendement quantitatif.

A partir de 52

Dans un monocol de 50 mL, 49 mg (0,15 mmol ; 1 éq.) de **52** sont dissous dans 8 mL de DCE, puis 0,76 mL (6,00 mmol ; 40 éq.) de BF₃.Et₂O sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 19h30. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau glacée, extrait avec 4 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 30 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis 3 x 40 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄ puis filtration sur coton, le produit est évaporé sous vide pour donner 32 mg de solide marron clair avec un rendement de 70%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 7.40 (t, 1H, H₅, *J* = 7.8 Hz) ; 7.56 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.72 (d, 1H, H₇, *J* = 8.0 Hz) ; 7.93-8.06 (m, 2H, H₄/H₅) ; 8.57 (d, 1H, H₆, *J* = 8.0 Hz) ; 8.69 (d, 1H, H₄, *J* = 8.4 Hz) ; 8.85 (d, 1H, H₃, *J* = 7.9 Hz) ; 13.35 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 110.4 (C) ; 113.3 (CH) ; 122.6 (CH) ; 123.7 (C) ; 125.7 (CH) ; 126.6 (C) ; 127.4 (CH) ; 127.6 (C) ; 129.8 (CH) ; 130.1 (CH) ; 131.5 (CH) ; 132.5 (C) ; 132.6 (CH) ; 137.5 (C) ; 138.1 (C) ; 141.7 (C) ; 164.1 (C=O)_{anh} ; 165.0 (C=O)_{anh} ; 179.9 (C=O)_{cycle}.

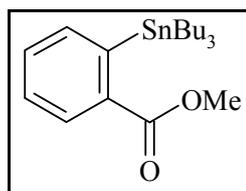
MASSE : m/z (IS-) : 314 [M-H]⁻ .

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 315.05316 ; masse observée : 315.0537.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3258 (NH) ; 1825 (C=O)_{anh} ; 1755 (C=O)_{anh} + cétone ; 1588 ; 1259 (C-O) ; 746 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 220-223°C.

Rf : 0.68 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₂₀H₃₄O₂Sn
MM = 425.20
[94563-21-0]

Aspect : huile incolore

2-Tributylstannylbenzoate de méthyle (56) ¹⁴²

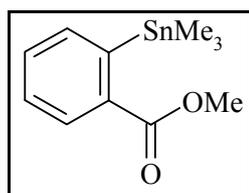
Dans un monocol de 10 mL, 70 μ L (0,50 mmol ; 1 eq.) de **55** sont dissous dans 5 mL de toluène distillé puis le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 0,30 mL (0,60 mmol ; 1,2 eq.) de (SnBu₃)₂ puis 59 mg (0,05 mmol ; 0,1 eq.) de Pd(PPh₃)₄, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 23h. Après retour à Tamb, 10 mL d'hexane et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis le mélange est agité à Tamb pendant 45 min et les sels d'étain sont filtrés sur célite. La phase organique est évaporée sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 100 mg d'huile incolore avec un rendement de 47%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 0.82 (t, 9H, CH₃(Bu), $J = 7.1$ Hz) ; 1.00 (t, 6H, CH₂-Sn(Bu), $J = 8.0$ Hz) ; 1.21-1.29 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 1.41-1.45 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 3.32 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.46-7.50 (m, 1H, H_{arom}) ; 7.59-7.61 (m, 2H, H_{arom}) ; 8.04 (d, 1H, H₆, $J = 7.5$ Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 10.7 (3 CH₂)_{Bu} ; 13.5 (3 CH₃)_{Bu} ; 26.7 (3 CH₂)_{Bu} ; 28.7 (3 CH₂)_{Bu} ; 52.5 (CH₃)_{ester} ; 128.5 (CH) ; 129.5 (CH) ; 132.3 (CH) ; 134.9 (C) ; 136.7 (CH) ; 145.7 (C) ; 168.5 (C=O)_{ester}.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 2955 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1712 (C=O)_{ester} ; 1434 δ (Csp₃H)_{CH₃} ; 1275 (C-O) ; 735 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

Rf : 0.89 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₁₁H₁₆O₂Sn
MM = 298.96
[67130-99-8]

Aspect : huile incolore

2-Triméthylstannybenzoate de méthyle (57) ¹⁴³

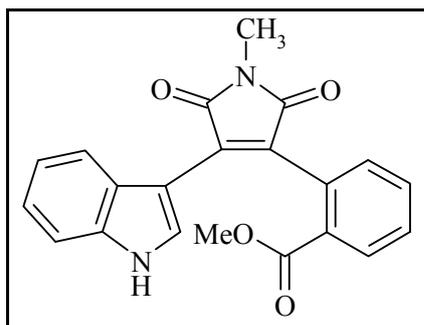
Dans un monocol de 10 mL, 65 µL (0,47 mmol ; 1 éq.) de **55** sont dissous dans 5 mL de toluène distillé puis le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 0,12 mL (0,56 mmol ; 1,2 éq.) de (SnMe₃)₂ puis 55 mg (0,05 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(PPh₃)₄, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 2h. Après retour à Tamb, 10 mL d'hexane et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés, le mélange est agité à Tamb pendant 30 min et les sels d'étain sont filtrés sur célite. La phase organique est évaporée sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 135 mg d'huile incolore avec un rendement de 97%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 0.22 (t, 9H, CH₃(Sn), *J* = 27.4 Hz) ; 3.87 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.47-7.67 (m, 3H, H₃/H₄/H₅) ; 8.07 (d, 1H, H₆, *J* = 7.2 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : -7.2 (3 CH₃)_{Sn} ; 52.1 (CH₃)_{ester} ; 128.8 (CH) ; 129.6 (CH) ; 132.4 (CH) ; 134.4 (C) ; 136.4 (CH) ; 145.8 (C) ; 168.4 (C=O)_{ester}.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 3054 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1711 (C=O)_{ester} ; 1277 ; 764 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

Rf : 0.70 (EP/AcOEt ; 9/1).



$C_{21}H_{16}N_2O_5$
MM = 360.37

Aspect : solide orange

2-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl] benzoate de méthyle (58)

Dans un monocol de 25 mL, 103 mg (0,34 mmol ; 1 éq.) de **36**, 215 mg (0,51 mmol ; 1,5 éq.) de **56** et 7 mg (0,03 mmol ; 0,1 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 10 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 49 mg (0,07 mmol ; 0,2 éq.) de $PdCl_2(PPh_3)_2$, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 6h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 2/2/1). Le solide obtenu est repris dans 20 mL d'ACN puis lavé avec 4 x 30 mL d'EP. Après évaporation à sec, 90 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 74%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.03 (s, 3H, CH_3) ; 3.74 (s, 3H, $CH_{3(ester)}$) ; 6.37 (d, 1H, H_7 , $J = 8.6$ Hz) ; 6.65 (t, 1H, H_6 , $J = 7.4$ Hz) ; 7.02 (t, 1H, H_5 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.12 (d, 1H, H_6' , $J = 6.4$ Hz) ; 7.39-7.56 (m, 3H, $H_4/H_4'/H_5'$) ; 8.00-8.03 (m, 2H, H_2/H_3') ; 11.92 (sl, 1H, NH).

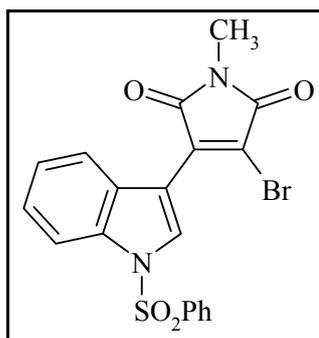
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.1 (CH_3) ; 52.2 ($CH_{3(ester)}$) ; 104.0 (C) ; 112.2 (CH) ; 120.0 (CH) ; 120.4 (CH) ; 122.1 (CH) ; 124.2 (C) ; 129.1 (CH) ; 129.9 (CH) ; 130.3 (C) ; 130.7 (C) ; 130.9 (2 CH) ; 131.4 (C) ; 131.6 (C) ; 132.1 (CH) ; 136.5 (C) ; 167.0 ($C=O_{ester}$) ; 170.7 ($C=O_{mal}$) ; 171.3 ($C=O_{mal}$).

MASSE : m/z (IS+) : 383 $[M+Na]^+$.
m/z (IS-) : 359 $[M-H]^-$.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3357 (NH) ; 2950 (Csp_3H)_{aliphatique} ; 1762 ($C=O$)_{mal} ; 1700 ($C=O$)_{mal + ester} ; 1385 $\delta(Csp_3H)_{CH_3}$; 743 $\delta(Csp_2H)$ _{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 99-102°C.

Rf : 0.22 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/2) ; 0.33 (EP/AcOEt ; 6/4) ; 0.39 (EP/AcOEt ; 1/1).



C₁₉H₁₃BrN₂O₄S
MM = 445.29
[386235-52-5]

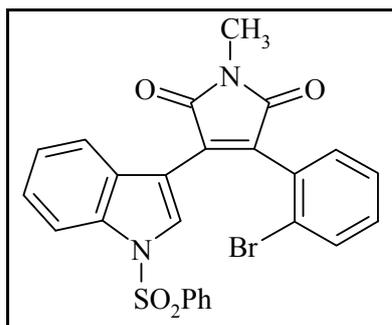
Aspect : solide ocre

3-Bromo-4-(1-benzènesulfonyl-indol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (1) ¹⁰²

Dans un monocol de 100 mL, flambé sous argon, 217 mg (5,41 mmol ; 1,5 éq.) de NaH (60% en dispersion dans l'huile) sont dissous dans 10 mL de THF distillé. Après refroidissement à 0°C, 1,1 g (3,61 mmol ; 1 éq.) de **36**, dissous dans 35 mL de THF distillé, sont introduits goutte à goutte. Après agitation à 0°C pendant 40 min, 1,2 mL (9,01 mmol ; 2,5 éq.) de chlorure de benzène sulfonyle sont ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite agité à Tamb pendant une nuit. Après ajout de 50 mL d'une solution saturée en NH₄Cl, la phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 20 mL de solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton et évaporées sous vide. Le résidu est repris dans 5 mL de MeOH. Le précipité obtenu est filtré sur fritté puis lavé avec 2 x 5 mL de MeOH. Après séchage sous vide, 1,133 g de solide ocre sont obtenus avec un rendement de 71%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.02(s, 3H, CH₃) ; 7.35 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.46 (t, 1H, H₆, *J* = 7.8 Hz) ; 7.61-7.67 (m, 2H, H_{Φ,b}) ; 7.72-7.77 (m, 2H, H₄/H_{Φ,c}) ; 8.03 (d, 1H, H₇, *J* = 8.2 Hz) ; 8.07-8.11 (m, 2H, H_{Φ,a}) ; 8.24 (s, 1H, H₂).

Rf : 0.58 (EP/AcOEt ; 7/3).



C₂₅H₁₇BrN₂O₄S

MM = 521.39

[876017-30-0]

Aspect : solide jaune irisé

3-(1-Benzènesulfonyl-1H-indol-3-yl)-4-(2-bromophényl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (4)⁸⁰

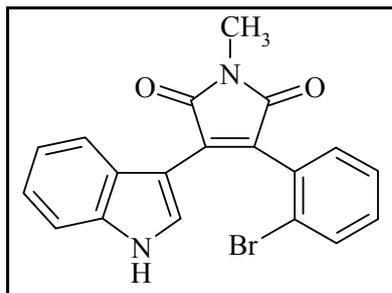
Dans un monocol de 50 mL, 1 g (2,25 mmol ; 1 éq.) de **1**, 1,241 g (8,98 mmol ; 4 éq.) de K₂CO₃ et 1,365 g (6,74 mmol ; 3 éq.) d'acide 2-bromophényle boronique sont dissous dans 12 mL de dioxanne / 3 mL d'eau. Le mélange est dégazé sous argon pendant 20 min. Après ajout de 43 mg (0,23 mmol ; 0,1 éq.) de Pd(OAc)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 110°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 9 h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 9/9/2) pour donner 845 mg de solide jaune irisé avec 72% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.09 (s, 3H, CH₃) ; 6.69 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 6.97 (t, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz) ; 7.30 (t, 1H, H₅, *J* = 8.2 Hz) ; 7.35-7.47 (m, 3H, H_{5'}/H_{6'}/H_{Φ,c}) ; 7.57-7.66 (m, 3H, H_{4'}/H_{Φ,b}) ; 7.72 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.2 Hz) ; 7.91-7.95 (m, 3H, H₇/H_{Φ,a}) ; 8.07 (s, 1H, H₂).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.3 (CH₃) ; 111.8 (C)₃ ; 113.2 (CH)₇ ; 121.0 (CH)₄ ; 122.9 (C)_{2'} ; 123.7 (CH)₅ ; 125.5 (CH)₆ ; 126.8 (2 CH)_{Φ,a} ; 127.3 (C) ; 127.7 (CH)_{Φ,c} ; 129.4 (CH)₂ ; 130.0 (2 CH)_{Φ,b} ; 130.8 (C) ; 131.5 (CH)_{6'} ; 132.0 (CH)_{5'} ; 132.3 (C) ; 132.8 (CH)_{4'} ; 134.0 (C) ; 135.1 (CH)_{3'} ; 135.2 (C) ; 136.3 (C)_Φ ; 169.4 (C=O)_{mal} ; 169.6 (C=O)_{mal}.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 1706 (C=O)_{mal} ; 1447 δ(Csp₃H) ; 1384 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 749 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué} ; 726 (C-Br).

Rf : 0.41 (EP/AcOEt ; 7/3).



C₁₉H₁₃BrN₂O₂
MM = 381.23
[876017-31-1]

Aspect : solide orange

3-(2-Bromophényl)-4(1H-indol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (5) ⁸⁰

Dans un monocol de 100mL, 548 mg (1,05 mmol ; 1 éq.) de **4** sont dissous dans 10 mL de THF distillé, puis après ajout de 1,3 mL (1,27 mmol, 1,2 éq.) de solution de Bu₄NF (1M dans le THF), la réaction est chauffée à reflux pendant 2h30. Après retour à Tamb, 20 mL d'eau sont ajoutés et le produit est extrait avec 3 x 20 mL d'AcOEt. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : 48, EP/AcOEt 7/3 puis EP/AcOEt 1/1) pour donner 359 mg de solide orange avec un rendement de 90%.

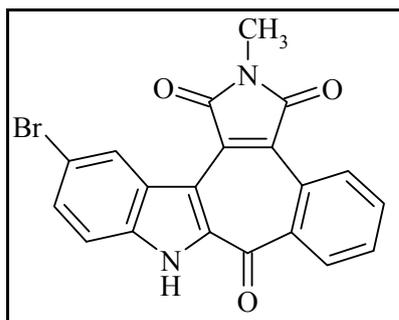
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.05 (s, 3H, CH₃) ; 6.39 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 6.68 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.05 (t, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz) ; 7.33 (dd, 1H, H_{6'}, *J* = 7.0 Hz et *J'* = 2.1 Hz) ; 7.37-7.43 (m, 3H, H_{4'}/H_{5'}/H₇) ; 7.74 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.5 Hz) ; 8.07 (d, 1H, H₂, *J* = 2.9 Hz) ; 11.99 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.1 (CH₃) ; 105.2 (C)₃ ; 112.3 (CH)₇ ; 120.2 (CH)₄ ; 120.3 (CH)₅ ; 122.3 (CH)₆ ; 124.0 (C)_{2'} ; 124.7 (C)₉ ; 127.5 (CH)_{5'} ; 127.6 (C)_b ; 130.8 (CH)_{4'} ; 131.7 (CH)₂ ; 132.3 (CH)_{6'} ; 132.6 (CH)_{3'} ; 132.8 (C)_{1'} ; 134.7 (C)_a ; 136.6 (C)₈ ; 170.2 (C=O)_{mal} ; 170.9 (C=O)_{mal}.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3346 (NH) ; 1757 (C=O)_{mal} ; 1683 (C=O)_{mal} ; 1620-1430 (C=C)_{aromatique} ; 1384 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 742 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué} ; 682 (C-Br).

F : dec. 189-191°C.

Rf : 0.13 (EP/AcOEt ; 7/3).



$C_{20}H_{11}N_2O_3Br$

MM = 407.22

Aspect : solide orange

Benzo[3,4]-5'-bromoindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (62)

Dans un bicol opaque de 25 mL, 100 mg (0,30 mmol ; 1 éq.) de **50** sont dissous dans 5 mL de THF distillé. Après refroidissement du mélange à 0°C, 544 mg (3,05 mmol ; 10 éq.) de NBS recristallisé dissous dans 5 mL de THF distillé sont ajoutés goutte à goutte en contrôlant la température à 4°C. Le milieu réactionnel est réchauffé à Tamb et agité à cette température pendant 3 jours. Puis 271 mg (1,52 mmol ; 5 éq.) de NBS recristallisé dissous dans 3 mL de THF distillé sont ajoutés. Après 24h d'agitation supplémentaires, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 10 mL d'eau puis agité pendant 10 minutes. Après ajout de 20 mL de solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃, la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL d'eau puis évaporées sous vide. Le résidu obtenu est précipité dans 1 mL d'AcOEt, filtré sur fritté et lavé avec 3 x 1 mL d'AcOEt. Après séchage sous vide, 69 mg de solide orange sont obtenus avec 56% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.11 (s, 3H, CH₃) ; 7.63 (s, 2H, H₆/H₇) ; 7.84-7.99 (m, 2H, H₄/H₅) ; 8.48 (d, 1H, H₃', *J* = 7.6 Hz) ; 8.87 (d, 1H, H₆', *J* = 7.8 Hz) ; 8.94 (s, 1H, H₄) ; 13.22 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 25.0 (CH₃) ; 110.7 (C)₅ ; 114.4 (C)₃ ; 114.9 (CH)₇ ; 125.3 (C)₉ ; 126.0 (C)_b ; 128.4 (C)_{1'} ; 128.5 (CH)₄ ; 129.6 (CH)₆ + CH_{3'}) ; 130.4 (CH)_{6'} ; 130.7 (CH)_{4'} ; 131.4 (C)_a ; 132.2 (CH)_{5'} ; 136.7 (C)₈ ; 137.4 (C)_{2'} ; 141.7 (C)₂ ; 169.3 (C=O)_{mal} ; 170.3 (C=O)_{mal} ; 180.2 (C=O).

MASSE : *m/z* (IS-) : 405 et 407 [M-H]⁻ avec isotopie Br (79 et 81).

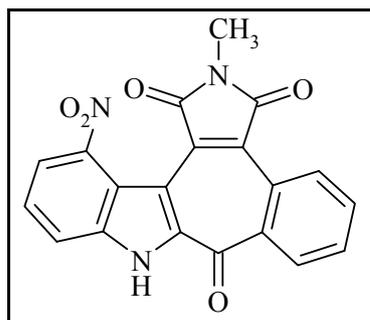
m/z (Maldi-TOF) : 408.4 [M+H]⁺.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 405.99530 ; masse observée : 405.9939.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3277 (NH) ; 1765 (C=O)_{mal} ; 1711 (C=O)_{mal} + cétone ; 1576-1479 (C=C)_{aromatique} ; 1445 δ(Csp₃H) ; 1389 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 768 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 316-320°C.

Rf : 0.30 (EP/AcOEt ; 8/2).



$C_{20}H_{11}N_3O_5$
MM = 373.32

Aspect : solide ocre

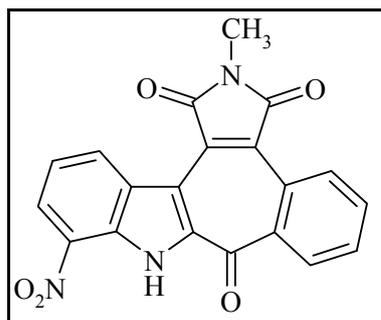
Benzo-[3,4]-4'-nitroindolo-[2',3'-6,7]-cyclohepta-[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (63a)

La solution de Mallinckrodt est préparée par dilution à 0°C de 3,5 mL d'acide nitrique fumant dans 25 mL d'éther. Puis dans un monocol de 25 mL, 100 mg (0,30 mmol ; 1 éq.) de **50** sont dissous dans 10 mL de cette solution. Le mélange est agité à Tamb pendant 3 jours et chauffé à reflux pendant 4h. Puis 10 gouttes d'acide nitrique fumant sont ajoutées et le reflux est poursuivi pendant 12h supplémentaires. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 30 mL d'eau et extrait avec 5 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Tol puis Tol/AcOEt 9/1) pour donner 4 mg de solide ocre avec un rendement de 4%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.13 (s, 3H, CH₃) ; 7.57 (t, 1H, H₆, J = 8.3 Hz) ; 7.89-8.02 (m, 2H, H₄/H₅) ; 8.39-8.48 (m, 2H, H₃/H₇) ; 8.81 (d, 1H, H₆, J = 7.8 Hz) ; 9.10 (d, 1H, H₅, J = 8.6 Hz) ; 12.08 (sl, 1H, NH).

MASSE : m/z (IS-) : 372 [M-H]⁻.

Rf : 0.66 (Tol/AcOEt ; 9/1).



$C_{20}H_{11}N_3O_5$
MM = 373.32

Aspect : solide ocre

Benzo[3,4]-7'-nitroindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (63b)

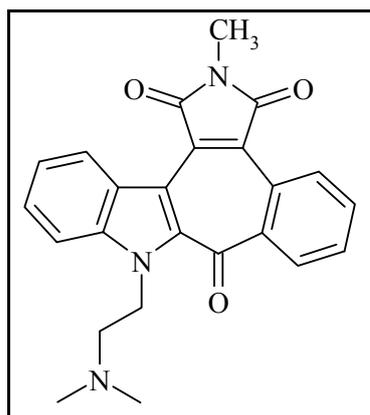
Idem **63a**, autre fraction de la colonne qui conduit à 18 mg de solide ocre avec un rendement de 16%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.00 (s, 3H, CH₃) ; 7.69 (t, 1H, H₅, $J = 8.1$ Hz) ; 7.88 (t, 1H, H_{4'}, $J = 8.1$ Hz) ; 7.99 (t, 1H, H_{5'}, $J = 7.8$ Hz) ; 8.06 (d, 2H, H₄/H₆, $J = 8.1$ Hz) ; 8.39 (d, 1H, H_{3'}, $J = 6.6$ Hz) ; 8.64 (d, 1H, H_{6'}, $J = 8.3$ Hz) ; 13.66 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100.6 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH₃) ; 107.9 (C)₃ ; 116.1 (C)₉ ; 119.1 (CH) ; 119.7 (CH) ; 125.6 (C)_b ; 126.3 (CH)₅ ; 127.7 (C)_{1'} ; 129.6 (CH)_{3'} ; 130.2 (CH)_{6'} ; 130.7 (CH)_{4'} ; 130.9 (C) ; 132.3 (CH)_{5'} ; 138.4 (C)_{2'} ; 139.2 (C)₇ ; 143.4 (C) ; 145.1 (C)₈ ; 169.1 (C=O)_{mal} ; 169.8 (C=O)_{mal} ; 181.1 (C=O).

MASSE : m/z (IS-) : 372 [M-H]⁻.

Rf : 0.27 (Tol/AcOEt ; 9/1).



C₂₄H₂₁N₃O₃
MM = 385.47

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]-1'-diméthylaminoéthylindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (65)

Dans un ballon de 25 mL, flambé, sous argon, 57 mg (0,38 mmol ; 2,5 éq.) de chlorure de diméthylaminoéthyle hydrochloré sont dissous dans 1 mL de DMF distillé. Après ajout de 23 mg (0,57 mmol ; 3,8 éq.) de NaH (60% en dispersion dans l'huile), le mélange est agité à Tamb pendant 20 min.

Dans un ballon de 10 mL, flambé, sous argon, 8 mg (0,20 mmol ; 1,3 éq.) de NaH sont dissous dans 2 mL de DMF distillé. Après refroidissement du mélange à 0°C, 51 mg (0,15 mmol ; 1 éq.) de **50** dans 2 mL de DMF sont introduits goutte à goutte. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min avant d'introduire goutte à goutte à cette température la chaîne chlorée préparée précédemment. Le mélange réactionnel est ramené à Tamb en laissant fondre le bain de glace puis chauffé à 95°C pendant 9h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau glacée. Le solide alors obtenu est filtré sur fritté millipores, lavé avec 2 x 10 mL d'eau puis récupéré avec du DCM. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton puis évaporation sous vide, 51 mg de solide marron sont obtenus avec 84% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.06 (s, 6H, CH₃(chaîne)) ; 2.54 (t, 2H, CH₂(NMe₂), *J* = 6.1 Hz) ; 3.10 (s, 3H, CH₃(mal)) ; 4.72 (t, 2H, CH₂(N_{ind}), *J* = 5.9 Hz) ; 7.34 (t, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz) ; 7.54 (t, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz) ; 7.78-7.88 (m, 3H, H₄/H₅/H₇) ; 8.11 (d, 1H, H₃, *J* = 7.8 Hz) ; 8.51(d, 1H, H₄, *J* = 8.3 Hz) ; 8.58 (d, 1H, H₆, *J* = 8.0 Hz).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 20.2 (CH₃)_{mal} ; 42.0 (CH₂)_{Nind} ; 45.5 (2 CH₃)_{chaîne} ; 58.8 (CH₂)_{NMe₂} ; 111.3 (CH)₇ ; 112.0 (C)₃ ; 122.0 (CH)₅ ; 122.6 (C)₉ ; 125.5 (CH)₄ ; 126.6 (C_(1') + C) ; 126.7 (CH)₆ ; 128.8 (CH)_{3'} ; 129.0 (CH)_{6'} ; 130.5 (CH)_{4'} ; 130.6 (C) ; 131.1 (CH)_{5'} ; 138.8 (C) ; 140.0 (C) ; 141.1 (C)_{2'} ; 169.2 (C=O)_{mal} ; 170.1 (C=O)_{mal} ; 184.7 (C=O)_{cycle}.

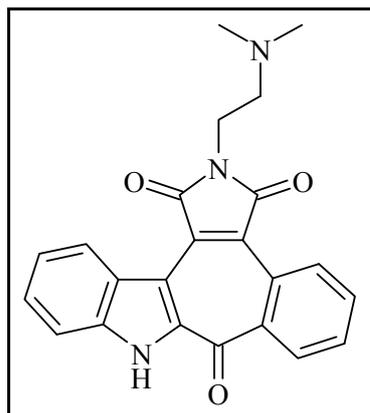
MASSE : m/z (IS+) : 400.5 [M+H]⁺.

m/z (EI) : [M⁺] ; masse calculée : 399.15829 ; masse observée : 399.1563.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 2924 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1764 (C=O)_{mal} ; 1706 (C=O)_{mal + cétone} ; 1622-1439 (C=C)_{aromatique} ; 1385 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 744 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 119-121°C.

Rf : 0.49 (EP/AcOEt ; 4/6).



$C_{23}H_{19}N_3O_3$
MM = 385.42

Aspect : solide marron clair

Benzo[3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-diméthylaminoéthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (68)

A partir de 51

Dans un ballon de 10 mL, 46 mg (0,32 mmol ; 2 éq.) de chlorure de *N*-diméthylaminoéthyle hydrochloré sont dissous dans 5 mL de toluène HPLC. Après ajout de 87 mg (0,63 mmol ; 4 éq.) de K_2CO_3 , le mélange est agité à Tamb pendant 15 min. La phase organique est lavée avec 3 x 5 mL d'eau puis séchée sur $MgSO_4$.

Dans un ballon de 50 mL, 50 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) de **51** sont dissous dans 5 mL de DMF HPLC. Après ajout de 22 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) de K_2CO_3 , le mélange est chauffé à 65°C puis la chaîne préalablement préparée est ajoutée goutte à goutte sur 30 min. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 24h. Après retour à Tamb, 20 mL d'eau et 10 mL de solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 30 mL d'AcOEt puis les phases organiques réunies sont lavées avec 4 x 40 mL d'eau. Après évaporation à sec, le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt puis AcOEt/MeOH 8/2) pour donner 21 mg de solide marron clair avec 34% de rendement.

A partir de 54

Dans un tube scellé de 5 mL, 36 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) de **54** sont dissous dans 0,75 mL de DMF. Puis 0,25 mL de **70** sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 18h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 5 mL d'eau puis acidifié à pH = 1 avec 10 mL de solution aqueuse de HCl (1N). La phase aqueuse est extraite avec 30 mL d'AcOEt et la phase organique est lavée avec 2 x 15 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite neutralisée à pH = 8 avec 8 mL de solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ puis extraite avec 5 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 80 mL d'eau puis 60 mL de solution saturée en NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration sur coton et évaporation sous vide, 26 mg de solide marron clair sont obtenus avec 59% de rendement.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 2.22 (s, 6H, CH_3) ; 2.57 (m, 2H, CH_2 - (NMe_2)) ; 3.76 (t, 2H, CH_2 - (N_{mal}) , $J = 6.2$ Hz) ; 7.35 (t, 1H, H_5 , $J = 7.6$ Hz) ; 7.52 (t, 1H, H_6 , $J = 8.5$ Hz) ; 7.68 (d, 1H, H_7 , $J = 8.2$ Hz) ; 7.85-7.99 (m, 2H, H_4/H_5') ; 8.52 (d, 1H, H_6' , $J = 7.8$ Hz) ; 8.75 (d, 1H, H_4 , $J = 8.7$ Hz) ; 8.89 (d, 1H, H_3' , $J = 8.2$ Hz) ; 13.12 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm): 36.0 (CH_2)_{Nmal}; 45.1 (2 CH_3); 56.4 (CH_2)_{NMe2}; 111.4 (C); 112.9 (CH); 121.9 (CH); 123.9 (C); 125.2 (C); 126.4 (CH); 127.1 (CH); 128.3 (C); 129.4 (CH); 130.4 (CH); 130.6 (CH); 131.1 (C); 132.0 (CH); 137.5 (C); 138.1 (C); 141.4 (C); 169.0 ($\text{C}=\text{O}$)_{mal}; 170.1 ($\text{C}=\text{O}$)_{mal}; 180.2 ($\text{C}=\text{O}$)_{cycle}.

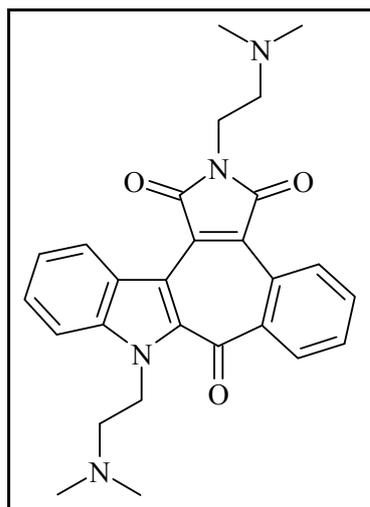
MASSE : m/z (IS+) : 386.5 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

m/z (EI) : [M^+]; masse calculée : 385.14264 ; masse observée : 385.1422.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}): 3448 (NH); 2944 (Csp_3H)_{aliphatique}; 1763 ($\text{C}=\text{O}$)_{mal}; 1702 ($\text{C}=\text{O}$)_{mal + cétone}; 1474 δ (Csp_2H)_{aromatique}; 747 δ (Csp_2H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 195-197°C.

Rf : 0.36 (AcOEt/MeOH ; 9/1).



$C_{27}H_{28}N_4O_3$
MM = 456.54

Aspect : solide orange

Benzo[3,4]-1'-diméthylaminoéthylindolo[2',3'-6,7]cyclohepta-[1,2-c]-1-N-diméthylaminoéthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (69)

Dans un ballon de 10 mL, 58 mg (0,40 mmol ; 2,5 éq.) de chlorure de *N*-diméthylaminoéthyle hydrochloré sont dissous dans 5 mL de toluène HPLC. Après ajout de 110 mg (0.80 mmol ; 5 éq.) de K_2CO_3 , le mélange est agité à Tamb pendant 15 min. La phase organique est lavée avec 3 x 5 mL d'eau puis séchée sur $MgSO_4$.

Dans un ballon de 50 mL, 50 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) de **51** sont dissous dans 5 mL de DMF HPLC. Après ajout de 4 mg (0,16 mmol ; 1 éq.) de NaH (60% dispersion dans l'huile), le mélange est agité à Tamb pendant 15min. La chaîne préalablement préparée est ajoutée et le mélange est agité à Tamb pendant 24h. Ensuite 2 mg (0,02 mmol ; 0,1 éq.) de NaI sont introduits dans le milieu réactionnel. Après 63h de chauffage à 55°C puis retour à Tamb, 20 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'AcOEt puis avec 3 x 20 mL. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 50 mL d'eau et évaporées à sec. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt puis AcOEt/MeOH 8/2) pour donner 18 mg de solide orange avec 30% de rendement.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 2.06 (s, 6H, CH_3 (ind)) ; 2.23 (s, 6H, CH_3 (mal)) ; 2.50 (m, 4H, CH_2 -(NMe $_2$)_(ind + mal)) ; 3.75 (t, 2H, CH_2 -(N_{mal}), $J = 6.6$ Hz) ; 4.75 (t, 2H, CH_2 -N_{ind}, $J = 6.6$ Hz) ; 7.36 (t, 1H, H $_5$, $J = 7.5$ Hz) ; 7.55 (t, 1H, H $_6$, $J = 8.2$ Hz) ; 7.80-7.88 (m, 3H, H $_4$ /H $_5$ /H $_7$) ; 8.13 (d, 1H, H $_6$ ', $J = 8.5$ Hz) ; 8.53 (d, 1H, H $_4$, $J = 7.5$ Hz) ; 8.59 (d, 1H, H $_3$ ', $J = 6.4$ Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 35.9 (CH_2)_{Nmal} ; 42.1 (CH_2)_{Nind} ; 45.0 (2 CH_3)_{mal} ; 45.5 (2 CH_3)_{ind} ; 56.3 (CH_2)_{NMe2(mal)} ; 58.8 (CH_2)_{NMe2(ind)} ; 111.4 (CH) $_7$; 111.9 (C) ; 122.1 (CH) $_5$; 122.5 (C) ; 125.5 (CH) $_4$; 126.3 (C) ; 126.5 (C) ; 126.8 (CH) $_6$; 128.9 (CH) $_6$ ' ; 129.0 (CH) $_3$ ' ; 130.4 (C) ; 130.6 (CH) $_5$ ' ; 131.2 (CH) $_4$ ' ; 138.8 (C) ; 140.2 (C) ; 141.1 (C) ; 168.9 (C=O)_{mal} ; 169.9 (C=O)_{mal} ; 184.7 (C=O)_{cycle}.

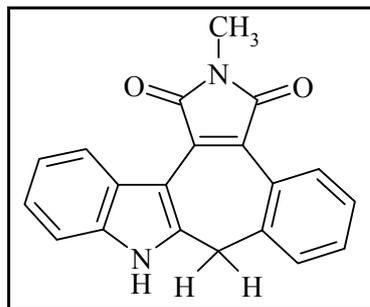
MASSE : m/z (IS+) : 457.5 [$M+H$] $^+$.

m/z (EI) : [M^+] $^+$; masse calculée : 456.21614 ; masse observée : 456.2149.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3056 (Csp_2H)_{aromatique} ; 2940 (Csp_3H)_{aliphatique} ; 1765 (C=O)_{mal} ; 1702 (C=O)_{mal + cétone} ; 1398 $\delta(\text{Csp}_3\text{H})_{\text{CH}_3}$; 742 $\delta(\text{Csp}_2\text{H})_{\text{aromatique o-disubstitué}}$.

F : dec. 91-92°C.

Rf : 0.07 (AcOEt/MeOH ; 9/1).



$C_{20}H_{14}N_2O_2$
MM = 314.34

Aspect : solide rouge

2-Méthylbenzo[5,6]pyrrolo[3',4'-3,4]cyclohepta[1,2-b]indole-1,3-dione (71)

Dans un tube scellé, 51 mg (0,14 mmol ; 1 éq.) de **50** sont dissous dans 0,75 mL de DMF. Après ajout de 0,25 mL de **70**, le mélange est chauffé à reflux pendant 22h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 15 mL d'eau puis neutralisé à pH = 1 avec une solution aqueuse de HCl 1N (6 mL). Le mélange est agité à Tamb pendant une nuit puis neutralisé à pH = 8 avec 5 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et extraite avec 3 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 50 mL d'eau et évaporées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 3/7 puis AcOEt/MeOH 9/1) pour donner 19 mg de solide rouge avec 41% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.09 (s, 3H, CH₃) ; 3.93 (s, 2H, CH₂(cycle)) ; 7.11 (dt, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.16 (dt, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.36-7.40 (m, 2H, H₃/H₅) ; 7.44 (d, 1H, H₇, *J* = 7.9 Hz) ; 7.51 (dt, 1H, H₄, *J* = 7.5 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 7.87 (d, 1H, H₆, *J* = 8.1 Hz) ; 8.05 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 12.12 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 23.8 (CH₃) ; 33.4 (CH₂)_{cycle} ; 104.7 (C) ; 111.8 (CH)₇ ; 120.7 (CH)₅ ; 121.2 (CH)₄ ; 122.2 (CH)₆ ; 124.6 (C) ; 126.2 (CH)₃ ; 127.1 (C) ; 128.6 (CH)₅ ; 128.7 (CH)₆ ; 129.1 (C) ; 130.5 (CH)₄ ; 134.7 (C) ; 135.4 (C) ; 136.6 (C) ; 140.9 (C) ; 170.2 (C=O)_{mal} ; 170.8 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 332.5 [M+NH₄]⁺ ; 337.5 [M+Na]⁺.

m/z (IS-) : 331.5 [M-H]⁻.

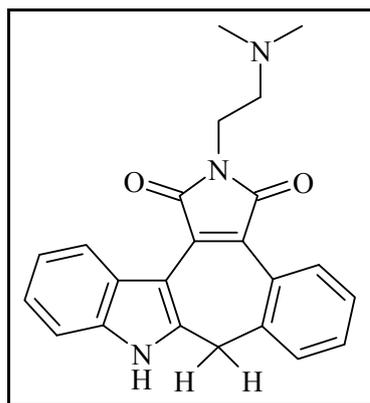
m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 314.10553 ; masse observée : 314.1055.

[M-•H]⁺ ; masse calculée pour C₂₀H₁₃N₂O₂ : 313.09770 ; masse observée : 313.0982.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3336 (NH) ; 2925 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1761 (C=O)_{mal} ; 1690 (C=O)_{mal} ; 1587-1439 (C=C)_{aromatique} ; 1386 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 747 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 94-97°C.

Rf : 0.85 (AcOEt) ; 0.91 (AcOEt/MeOH ; 9/1).



C₂₃H₂₁N₃O₂
MM = 371.44

Aspect : solide marron

2-N-Diméthylaminoéthylbenzo[5,6]pyrrolo[3',4'-3,4]cyclohepta[1,2-b]indole-1,3-dione (72)

A partir de 50

Dans un ballon de 5 mL, 50 mg (0,14 mmol ; 1 éq.) de **50** sont dissous dans 1 mL de **70**. Le mélange est chauffé à reflux pendant 22h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 10 mL d'eau puis neutralisé à pH = 1 avec une solution aqueuse de HCl à 37% (0,2 mL). Le mélange est agité à Tamb pendant 10 min puis extrait avec 2 x 20 mL d'AcOEt. La phases aqueuse est neutralisée à pH = 8 avec 5 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 60 mL d'eau puis 50 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation sous vide, 26 mg de solide marron sont obtenus avec 48% de rendement.

A partir de 54

Dans un ballon de 10 mL, 100 mg (0,32 mmol ; 1 éq.) de **54** sont dissous dans 4 mL de **70**. Le mélange est chauffé à reflux pendant 64h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est neutralisé à pH = 9 avec une solution aqueuse de HCl à 37% (0,5 mL). Le solide obtenu est extrait avec 5 x 10 mL d'AcOEt puis les phases organiques réunies sont lavées avec 20 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation sous vide, 102 mg de solide marron sont obtenus avec 86% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.22 (s, 6H, CH₃) ; 2.54 (t, 2H, CH₂-(NMe₂), *J* = 6.6 Hz) ; 3.71 (t, 2H, CH₂-(N_{mal}), *J* = 6.6 Hz) ; 3.94 (s, 2H, CH₂(cycle)) ; 7.11 (t, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz) ; 7.16 (t, 1H, H₆, *J* = 7.5 Hz) ; 7.36-7.41 (m, 2H, H₃'/H₅') ; 7.44 (d, 1H, H₇, *J* = 8.1 Hz) ; 7.51 (t, 1H, H₄', *J* = 7.6 Hz) ; 7.87 (d, 1H, H₆', *J* = 7.7 Hz) ; 8.05 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 12.15 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 33.4 (CH₂)_{cycle} ; 35.7 (CH₂)_{Nmal} ; 45.2 (2 CH₃) ; 56.7 (CH₂)_{NMe2} ; 104.7 (C) ; 111.9 (CH)₇ ; 120.8 (CH)₅ ; 121.3 (CH)₄ ; 122.3 (CH)₆ ; 124.6 (C) ; 126.3 (CH)_{5'} ; 126.8 (C) ; 128.7 (CH_(3') + CH_(6')) ; 129.1 (C) ; 130.6 (CH)_{4'} ; 134.6 (C) ; 135.5 (C) ; 136.7 (C) ; 141.1 (C) ; 170.1 (C=O)_{mal} ; 170.7 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 372.5 [M+H]⁺.

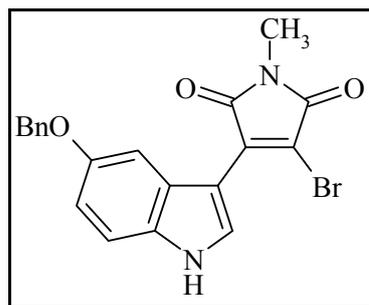
m/z (IS-) : 370.5 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 371.16338 ; masse observée : 371.1625.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3398 (NH) ; 3050 (Csp_2H)_{aromatique} ; 2948 (Csp_3H)_{aliphatique} ; 1758 (C=O)_{mal} ; 1694 (C=O)_{mal} ; 1465-1400 (C=C)_{aromatique} ; 744 δ (Csp_2H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 165-168°C.

Rf : 0.26 (EP/AcOEt ; 6/4) ; 0.19 (AcOEt + 1% Et_3N).



C₂₀H₁₅N₂O₃Br
MM = 411.25
[680992-78-3]

Aspect : solide orange

3-Bromo-4-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione (79)⁷⁹

Dans un tricol de 250 mL muni d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, sous argon, 5 g (22,40 mmol, 1 éq.) d'indole sont dissous dans 100 mL de THF distillé. Le mélange est refroidi à -15°C puis 47 mL (47,03 mmol, 2,1 éq.) de LiHMDS 1M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte en maintenant la température du milieu entre -20°C et -15°C . Le mélange est ensuite agité à -15°C pendant 45 min. Puis 3,613 g (13,44 mmol, 0,6 éq.) de **25** dissous dans 30 mL de THF sont additionnés entre -15°C et -10°C grâce à l'ampoule de coulée. Après agitation 15 min à -15°C , 2,410 g (8,96 mmol, 0,4 éq.) de **25** sont ajoutés. Le mélange réactionnel est alors agité 15 min supplémentaires à -15°C puis ramené à 4°C et agité pendant 15 min à cette température. Le milieu réactionnel est hydrolysé jusqu'à pH = 1 avec 100 mL d'une solution aqueuse de HCl (1N) puis extrait avec 150 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est réextraite avec 3 x 100 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec 3 x 150 mL d'eau et évaporées sous vide. Le résidu est repris dans 20 mL de MeOH froid, filtré sur fritté, lavé avec 10 mL de MeOH froid et séché sous vide pour donner 8,223 g de solide orange avec un rendement de 89%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.00 (s, 3H, CH₃) ; 5.12 (s, 2H, CH₂(OBn)) ; 6.96 (dd, 1H, H₆, $J = 8.8$ Hz, $J' = 2.4$ Hz) ; 7.32 (d, 1H, H _{ϕ ,c}, $J = 7.3$ Hz) ; 7.39 (t, 2H, H _{ϕ ,b}, $J = 7.6$ Hz) ; 7.42 (d, 1H, H₇, $J = 8.9$ Hz) ; 7.46 (d, 2H, H _{ϕ ,a}, $J = 7.3$ Hz) ; 7.49 (d, 1H, H₄, $J = 2.3$ Hz) ; 8.01 (d, 1H, H₂, $J = 2.9$ Hz) ; 12.02 (sl, 1H, NH).

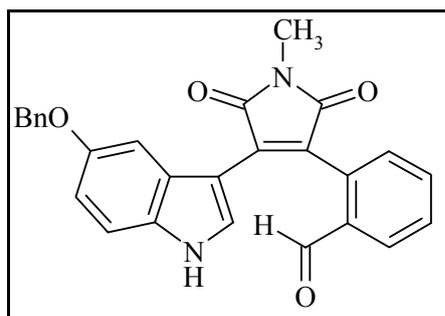
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.6 (CH₃) ; 69.8 (CH₂)_{OBn} ; 103.8 (C)₃ ; 106.2 (CH)₄ ; 112.5 (C)_{3'} ; 113.0 (CH)₆ ; 113.1 (CH)₇ ; 125.1 (C)₉ ; 127.5 (2 CH) _{ϕ ,a} ; 127.7 (CH) _{ϕ ,c} ; 128.4 (2 CH) _{ϕ ,b} ; 131.6 (CH)₂ ; 131.7 (C)₈ ; 137.4 (C) ; 137.5 (C) ; 153.2 (C)₅ ; 166.6 (C=O)_{mal} ; 169.2 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS-) : 409 et 411 [M-H]⁻ avec isotopie Br (79 et 81).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3314 (NH) ; 1758 (C=O)_{mal} ; 1695 (C=O)_{mal} ; 1594-1440 (C=C)_{aromatique} ; 1385 δ (Csp₃H)_{CH3}.

F : dec. 135-137°C.

Rf : 0.15 (EP/AcOEt ; 8/2).



$C_{27}H_{20}N_2O_4$
MM = 436.47

Aspect : solide orange

2-[4-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1-N-méthylpyrrol-3-yl]-benzaldéhyde (80)

Dans un monocol de 250 mL, 5 g (12,16 mmol ; 1 éq.) de **79**, 3,023 g (21,88 mmol ; 1,8 éq.) de K_2CO_3 et 2,733 g (18,24 mmol ; 1,5 éq.) d'acide 2-formylphényle boronique sont dissous dans 85 mL de dioxanne / 15 mL d'eau. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 273 mg (1,22 mmol ; 0,1 éq.) de $Pd(OAc)_2$, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 100°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 3h30. Après retour à Tamb et ajout de 20 mL d'eau, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Ensuite, 150 mL de solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont ajoutés et le produit est extrait avec 3 x 100 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 150 mL d'eau puis évaporés sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 1/1/2) pour donner 4,168 g de solide orange avec un rendement de 79%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.05 (s, 3H, CH_3) ; 4.29 (s, 2H, $CH_{2(OBn)}$) ; 5.80 (d, 1H, H_4 , $J = 2.2$ Hz) ; 6.74 (dd, 1H, H_6 , $J = 8.8$ Hz et $J' = 2.3$ Hz) ; 7.23-7.39 (m, 7H, $H_7/H_6'/H_{\Phi,a/b/c}$) ; 7.66-7.72 (m, 2H, H_4'/H_5') ; 8.01 (d, 1H, H_3' , $J = 9.0$ Hz) ; 8.11 (s, 1H, H_2) ; 10.00 (s, 1H, CHO) ; 11.95 (sl, 1H, NH).

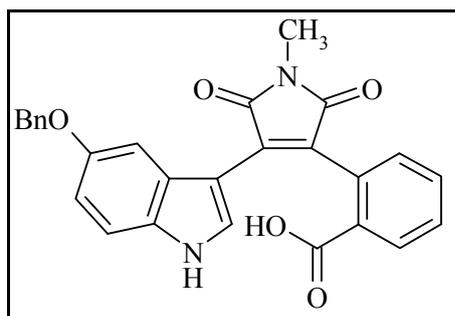
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH_3) ; 69.0 ($CH_{2(OBn)}$) ; 103.6 (CH_4) ; 104.1 (C_3) ; 113.1 ($CH_{(6)} + CH_{(7)}$) ; 124.4 (C_9) ; 125.0 (C_b) ; 127.1 (2 $CH_{\Phi,a}$) ; 127.6 ($CH_{\Phi,c}$) ; 128.4 (2 $CH_{\Phi,b}$) ; 128.8 ($CH_{3'}$) ; 129.4 ($CH_{4'}$) ; 131.6 ($CH_{(6')} + C_{(8)}$) ; 132.5 (CH_2) ; 133.4 ($C_{1'}$) ; 133.8 ($CH_{5'}$) ; 134.5 (C) ; 134.7 (C) ; 136.9 (C) $_{\Phi}$; 152.8 (C) $_5$; 170.9 (C=O) $_{mal}$; 171.2 (C=O) $_{mal}$; 191.8 (C=O) $_{aldéhyde}$.

MASSE : m/z (IS+) : 437 $[M+H]^+$; 459 $[M+Na]^+$.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3349 (NH) ; 1760 (C=O) $_{mal}$; 1697 (C=O) $_{mal + aldéhyde}$; 1616 ; 1385 $\delta(Csp_3H)_{CH_3}$; 743 $\delta(Csp_2H)_{aromatique\ o-disubstitué}$.

F : dec. 92-94°C.

Rf : 0.84 (AcOEt).



$C_{27}H_{20}N_2O_5$
MM = 452.47

Aspect : solide orange foncé

Acide 2-[4-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl] benzoïque (81)

Dans un monocol de 100 mL, 202 mg (0,46 mmol ; 1 éq.) de **80** sont dissous dans 20 mL de dioxanne / 6 mL d'eau. Le mélange est refroidi à 2°C dans un bain de glace avant d'ajouter 359 mg (3,71 mmol ; 8,1 éq.) d'acide sulfamique. Puis 92 mg (1,01 mmol ; 2,2 éq.) de chlorite de sodium dissous dans 2 mL d'eau sont introduits goutte à goutte en maintenant la température à 2°C. Après 1 min de réaction, le milieu est hydrolysé rapidement avec un mélange de 20 mL d'eau, 20 mL de solution saturée de NaCl et 40 mL d'AcOEt. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 2/8 puis AcOEt/MeOH 8/2) pour donner 30 mg de solide orange foncé avec un rendement de 83%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.02 (s, 3H, CH₃) ; 4.22 (d, 1H, CH₂(OBn), *J* = 11.7 Hz) ; 4.40 (d, 1H, CH₂(OBn), *J* = 12.1 Hz) ; 6.06 (s, 1H, H₄) ; 6.71 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.7 Hz et *J'* = 2.0 Hz) ; 7.08 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 7.8 Hz) ; 7.24-7.56 (m, 8H, H₇/H_{4'}/H_{5'}/H_{φ,a/b/c}) ; 7.99 (d, 1H, H₂, *J* = 3.0 Hz) ; 8.09 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.0 Hz) ; 11.80 (sl, 1H, NH).

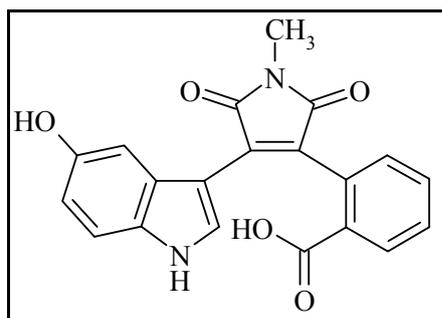
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.0 (CH₃) ; 69.1 (CH₂)_{OBn} ; 103.6 (CH)₄ ; 104.0 (C)₃ ; 112.8 (CH)₇ ; 112.9 (CH)₆ ; 124.8 (C)₉ ; 127.2 (2 CH)_{φ,a} ; 127.7 (CH)_{φ,c} ; 128.4 (2 CH)_{φ,b} ; 129.0 (CH)_{4'} ; 130.1 (CH_(3') + C) ; 130.6 (C) ; 130.9 (CH)_{6'} ; 131.0 (CH)₂ ; 131.5 (C)₈ ; 131.8 (CH_(5') + C) ; 132.3 (C)_{1'} ; 136.9 (C)_φ ; 152.6 (C)₅ ; 168.2 (C=O)_{acide} ; 170.7 (C=O)_{mal} ; 171.6 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 453 [M+H]⁺ ; 470.5 [M+NH₄]⁺.
m/z (IS-) : 451 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3378 (NH) + (OH) ; 1761 (C=O)_{mal} ; 1696 (C=O)_{mal + acide} ; 1624 ; 1439 ; 1385 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 738 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 118-121°C.

Rf : 0.48 (AcOEt).



$C_{20}H_{14}N_2O_5$
MM = 362,34

Aspect : solide orange

Acide 2-[4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]benzoïque (82)

Dans un monocol de 50 mL, 45 mg (0,10 mmol ; 1 éq.) de **81** sont dissous dans 10 mL de DCM distillé. Après refroidissement à 0°C, 3,5 mL (3,49 mmol ; 35 éq.) de solution de BBr₃ (1M dans le DCM) sont ajoutés goutte à goutte. Après retrait du bain de glace et retour à Tamb, le mélange est agité 5 min à cette température. Le mélange est hydrolysé avec 40 mL de glace puis extrait avec 50 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est ensuite réextraite avec 2 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau. Après évaporation à sec, 30 mg de solide marron sont obtenus avec 83% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.00 (s, 3H, CH₃) ; 5.91 (s, 1H, H₄) ; 6.55 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.7 Hz et *J'* = 2.2 Hz) ; 7.01 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 5.6 Hz) ; 7.17 (d, 1H, H₇, *J* = 8.8 Hz) ; 7.36 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.7 Hz) ; 7.47 (t, 1H, H_{4'}, *J* = 7.4 Hz) ; 7.77 (d, 1H, H₂, *J* = 2.6 Hz) ; 8.03 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.8 Hz) ; 8.51 (s, 1H, OH)échangeable avec D₂O ; 11.58 (sl, 1H, NH).

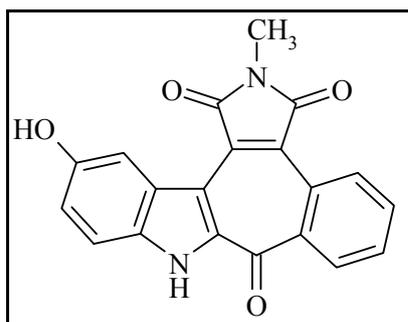
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.4 (CH₃) ; 104.0 (C) ; 105.9 (CH)₄ ; 112.5 (CH)₆ ; 112.6 (CH)₇ ; 126.0 (C) ; 129.3 (CH)_{4'} ; 130.7 (CH)_{3'} ; 130.9 (CH)₂ + CH_{6'}) ; 131.0 (C) ; 131.2 (C) ; 131.8 (CH)_{5'} ; 131.9 (C) ; 132.3 (C) ; 133.1 (C) ; 151.4 (C) ; 168.9 (C=O)_{acide} ; 171.4 (C=O)_{mal} ; 172.3 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 363.5 [M+H]⁺ ; 380.5 [M+NH₄]⁺ ; 385.5 [M+Na]⁺.
m/z (IS-) : 361.5 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3398 (NH) + (OH) ; 1762 (C=O)_{mal} ; 1693 (C=O)_{mal + acide} ; 1388 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 762 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 160-163°C.

Rf : 0.42 (AcOEt).



C₂₀H₁₂N₂O₄
MM = 344.33

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]-5'-hydroxyindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (83)

Dans un monocol de 250 mL, 430 mg (1,19 mmol ; 1 éq.) de **82** sont dissous dans 100 mL de DCE, puis 6 mL (47,47 mmol ; 40 éq.) de BF₃.Et₂O sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 2h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 130 mL d'eau glacée puis extrait avec 3 x 100 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL de NaHCO₃ puis 3 x 150 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄ puis filtration sur coton, le produit est évaporé sous vide pour donner 247 mg de solide marron avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.07 (s, 3H, CH₃) ; 7.06 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.9 Hz et *J'* = 2.3 Hz) ; 7.50 (d, 1H, H₇, *J* = 8.9 Hz) ; 7.79 (t, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 7.88 (t, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz) ; 8.16 (d, 1H, H₄, *J* = 1.9 Hz) ; 8.43 (d, 1H, H₃, *J* = 7.9 Hz) ; 8.82 (d, 1H, H₆, *J* = 8.1 Hz) ; 9.33 (s, 1H, OH) ; 12.84 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH₃) ; 109.6 (CH)₄ ; 110.9 (C)₃ ; 113.4 (CH)₇ ; 118.3 (CH)₆ ; 124.2 (C)_b ; 125.1 (C)₉ ; 128.5 (C)_{1'} ; 129.3 (CH)_{3'} ; 130.0 (CH)_{6'} ; 130.2 (CH)_{4'} ; 131.6 (C)₈ ; 131.7 (CH)_{5'} ; 132.6 (C)_a ; 137.0 (C)_{2'} ; 141.3 (C)₂ ; 152.9 (C)₅ ; 169.2 (C=O)_{mal} ; 170.4 (C=O)_{mal} ; 179.8 (C=O)_{cycle}.

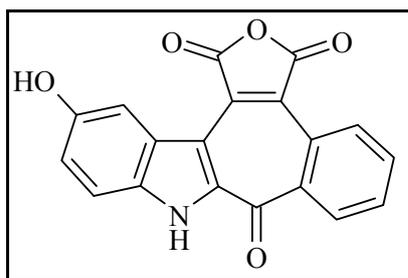
MASSE : m/z (IS-) : 343 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 344.07971 ; masse observée : 344.0788.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3263 (NH) ; 1761 (C=O)_{mal} ; 1698 (C=O)_{mal} + cétone ; 1586-1442 (C=C)_{aromatique} ; 1385 δ(Csp₃H)_{CH₃}.

F : dec. 109-112°C.

Rf : 0.58 (EP/AcOEt ; 1/1) ; 0.65 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₁₉H₉NO₅
MM = 331.28

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]-5'-hydroxyindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]furo-2,5-dioxo-5-one (84)

A partir de 83

Dans un monocol de 10 mL, 100 mg (0,29 mmol ; 1 éq.) de **83** sont dissous dans 4 mL d'acétone. Après ajout de 654 mg (11,62 mmol ; 40 éq.) de KOH dissous dans 2,3 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 3 jours. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 20 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 5 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 55h. Le précipité est extrait avec 4 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 88 mg de solide marron sont obtenus avec 92% de rendement.

A partir de 87

Dans un monocol de 50 mL, 24 mg (0,07 mmol ; 1 éq.) de **87** sont dissous dans 7 mL de DCE, puis 0,32 mL (2,75 mmol ; 40 éq.) de BF₃.Et₂O sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 19h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau glacée, extrait avec 4 x 30 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 mL de NaHCO₃ puis 3 x 100 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄ puis filtration sur coton, le produit est évaporé sous vide pour donner 14 mg de solide marron avec un rendement de 60%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 7.09 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.8 Hz et *J*' = 2.4 Hz) ; 7.55 (d, 1H, H₇, *J* = 8.7 Hz) ; 7.91 (t, 1H, H₄, *J* = 7.6 Hz) ; 8.00 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 8.10 (d, 1H, H₄, *J* = 2.1 Hz) ; 8.55 (dd, 1H, H₃, *J* = 8.0 Hz et *J*' = 1.4 Hz) ; 8.84 (d, 1H, H₆, *J* = 8.3 Hz) ; 9.50 (s, 1H, OH)_{échangeable avec D₂O} ; 13.18 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 108.9 (CH)₄ ; 109.8 (C) ; 113.9 (CH)₇ ; 118.6 (CH)₆ ; 125.0 (C) ; 125.2 (C) ; 127.7 (C) ; 129.8 (CH)₃ ; 129.9 (CH)₆ ; 131.2 (CH)₄ ; 132.4 (CH)₅ ; 132.5 (C) ; 132.8 (C) ; 137.1 (C) ; 141.6 (C) ; 153.5 (C) ; 164.2 (C=O)_{anh} ; 165.1 (C=O)_{anh} ; 179.5 (C=O)_{cétone}.

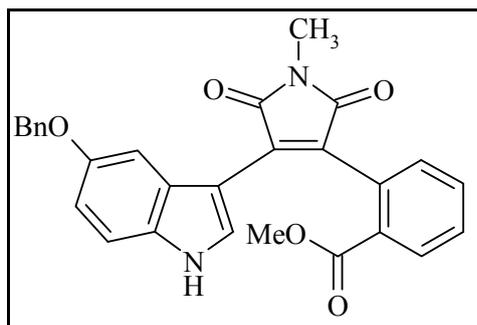
MASSE : m/z (IS-) : 330 [M-H]⁻ ; 348 [M+H₂O-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 331.04807 ; masse observée : 331.0482.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3288 (NH) + (OH) ; 1820 (C=O)_{anh} ; 1759 (C=O)_{anh} ; 1700 (C=O)_{cétone} ; 1580-1480 (C=C)_{aromatique} ; 1264 (C-O) ; 767 δ(Csp²H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 200-203°C.

Rf : 0.32 (EP/AcOEt ; 6/4) ; 0.48 (EP/AcOEt ; 1/1).



$C_{28}H_{22}N_2O_5$
MM = 466.49

Aspect : solide orange

2-[4-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl] benzoate de méthyle (85)

A partir de 79

Dans un monocol de 25 mL, 111 mg (0,28 mmol ; 1 éq.) de **79**, 175 mg (0,41 mmol ; 1,5 éq.) de **56** et 7 mg (0,03 mmol ; 0,1 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 10 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 38 mg (0,05 mmol ; 0,2 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 4h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 2/2/1). Le solide obtenu est repris dans 25 mL d'ACN puis lavé avec 3 x 30 mL d'EP. Après évaporation à sec, 787 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 75%.

A partir de 3

Dans un monocol de 50 mL, 430 mg (0,78 mmol ; 1 éq.) de **3**, 473 mg (1,57 mmol ; 2 éq.) de **57** et 19 mg (0,11 mmol ; 0,13 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 30 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 45 min. Après ajout de 148 mg (0,21 mmol ; 0,27 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 110°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 5h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est évaporé sous vide pour donner 1,017g d'huile rouge.

L'huile est ensuite diluée dans 30 mL de THF distillé, puis après ajout de 4 mL (3,90 mmol, 5 éq.) de solution de Bu₄NF (1M dans le THF), la réaction est agitée à Tamb pendant 1h30. Après évaporation à sec des solvants, le résidu est repris dans 50 mL d'AcOEt puis lavé avec 3 x 50 mL d'eau. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 2/2/1). Le solide obtenu est repris dans 20 mL d'ACN puis lavé avec 3 x 50 mL d'EP. Après évaporation à sec, 167 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 46% sur les deux étapes.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.02 (s, 3H, CH₃) ; 3.71 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 4.33 (s, 2H, CH₂) ; 5.94 (d, 1H, H₄, *J* = 2.5 Hz) ; 6.74 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.7 Hz et *J'* = 2.5 Hz) ; 7.14 (dd, 1H, H_{6'}, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 7.21 (d, 2H, H_{Φ,b}, *J* = 7.1 Hz) ; 7.28-7.37 (m, 4H, H_{7/H_{Φ,a/c}}) ; 7.51 (dt, 1H, H_{5'}, *J* = 7.6 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 7.57 (dt, 1H, H_{4'}, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.2 Hz) ; 8.03-8.05 (m, 2H, H_{2/H_{3'}}) ; 11.84 (sl, 1H, NH).

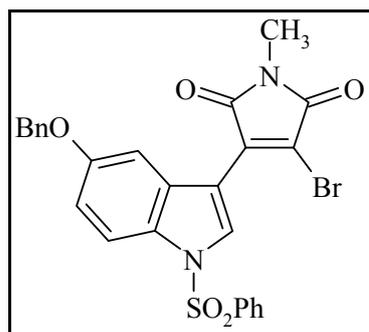
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.0 (CH_3) ; 52.1 (CH_3)_{OMe} ; 68.9 (CH_2) ; 103.6 (CH)₄ ; 103.9 (C)₃ ; 112.9 (CH)₇ ; 113.0 (CH)₆ ; 124.6 (C)₉ ; 126.9 (2 CH) _{Φ ,a} ; 127.5 (CH) _{Φ ,c} ; 128.3 (2 CH) _{Φ ,b} ; 129.1 (CH)_{4'} ; 129.2 (C) ; 129.9 (CH)_{3'} ; 130.6 (C) ; 131.1 (CH)_{6'} ; 131.3 (C) ; 131.4 (CH)₂ ; 131.5 (C) ; 131.9 (C) ; 132.2 (CH)_{5'} ; 137.0 (C) _{Φ} ; 152.7 (C)₅ ; 166.9 (C=O)_{ester} ; 170.7 (C=O)_{mal} ; 171.1 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 467.5 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ ; 484.5 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ ; 489.5 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.
m/z (IS-) : 465 [$\text{M}-\text{H}$]⁻.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3315 (NH) ; 1762 (C=O)_{mal} ; 1696 (C=O)_{mal + ester} ; 1625 ; 1435 ; 1280 ; 1075 ; 727 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 175-177°C.

Rf : 0.22 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/2) ; 0.67 (EP/AcOEt ; 6/4).



C₂₆H₁₉N₂O₅BrS

MM = 551.42

[849404-35-9]

Aspect : solide marron

3-Bromo-4-(1-benzènesulfonyl-5-benzyloxyindol-3-yl)-1-N-méthylpyrrole-2,5-dione
(3)⁷⁹

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.02 (s, 3H, CH₃) ; 5.09 (s, 2H, CH₂(OBn)) ; 7.15 (dd, 1H, H₆, *J* = 9.1 Hz et *J'* = 2.5 Hz) ; 7.30-7.34 (m, 2H, H₄/H_{Φ,c}(OBn)) ; 7.38 (t, 2H, H_{Φ,b}(OBn), *J* = 7.3 Hz) ; 7.43 (d, 2H, H_{Φ,a}(OBn), *J* = 7.2 Hz) ; 7.64 (t, 2H, H_{Φ,b'}(SO₂Ph), *J* = 7.7 Hz) ; 7.74 (t, 1H, H_{Φ,c'}(SO₂Ph), *J* = 7.5 Hz) ; 7.92 (d, 1H, H₇, *J* = 9.1 Hz) ; 8.05 (d, 2H, H_{Φ,a'}(SO₂Ph), *J* = 8.7 Hz) ; 8.18 (s, 1H, H₂).

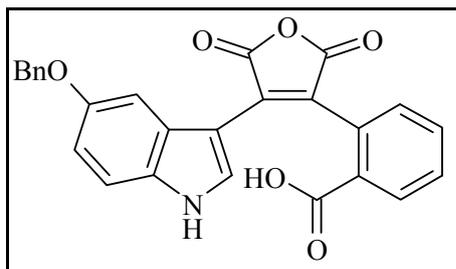
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 24.7 (CH₃) ; 69.8 (CH₂)_{OBn} ; 106.8 (CH)₄ ; 110.2 (C)₃ ; 114.1 (CH)₇ ; 115.1 (CH)₆ ; 122.5 (C)_{3'} ; 126.9 (2 CH)_{Φ,a'}(SO₂Ph) ; 127.7 (2 CH)_{Φ,a}(OBn) ; 127.9 (CH)_{Φ,c}(OBn) ; 128.1 (C)₉ ; 128.4 (2 CH)_{Φ,b}(OBn) ; 128.6 (C)₈ ; 129.8 (CH)₂ ; 130.1 (2 CH)_{Φ,b'}(SO₂Ph) ; 135.2 (CH_{Φ,c'}(SO₂Ph)) + C_(4') ; 136.3 (C)_Φ(SO₂Ph) ; 136.8 (C)_Φ(OBn) ; 155.2 (C)_{5'} ; 165.7 (C=O)_{mal} ; 168.2 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS-) : 410.5 [M-SO₂Ph]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 1779 (C=O)_{mal} ; 1718 (C=O)_{mal} ; 1644-1448 (C=C)_{aromatique} ; 1376 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 726 (C-Br).

F : 150-152°C.

Rf : 0.66 (EP/AcOEt ; 6/4).



$C_{26}H_{17}NO_6$
MM = 439.42

Aspect : solide orange

Acide 2-[4-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-benzoïque (86)

A partir de 81

Dans un monocol de 50 mL, 40 mg (0,09 mmol ; 1 éq.) de **81** sont dissous dans 2 mL d'acétone. Après ajout de 302 mg (5,30 mmol ; 60 éq.) de KOH dissous dans 0,7 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 24h. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 5 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 0,4 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 24h. Le précipité est extrait avec 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 37 mg de solide orange sont obtenus avec 95% de rendement.

A partir de 85

Dans un monocol de 50 mL, 340 mg (0,73 mmol ; 1 éq.) de **85** sont dissous dans 20 mL d'acétone. Après ajout de 1,637 g (29,15 mmol ; 40 éq.) de KOH dissous dans 3,7 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 7h. L'acétone est évaporé et le milieu dilué avec 25 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 2 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 1 nuit. Le solide précipité est extrait avec 80 mL d'AcOEt puis avec 2 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 50 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 1/1 puis EP/AcOEt 4/6) pour donner 115 mg de solide orange avec un rendement de 48%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 4.29 (d, 1H, CH₂(OBn), *J* = 11.2 Hz) ; 4.41 (d, 1H, CH₂(OBn), *J* = 11.0 Hz) ; 5.95 (d, 1H, H₄, *J* = 2.3 Hz) ; 6.78 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.8 Hz et *J'* = 2.4 Hz) ; 7.21 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 7.7 Hz) ; 7.26 (d, 2H, H_{φ,a}, *J* = 7.1 Hz) ; 7.29-7.32 (m, 1H, H_{φ,c}) ; 7.34-7.39 (m, 3H, H₇/H_{φ,b}) ; 7.57 (dt, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz et *J'* = 1.0 Hz) ; 7.64 (dt, 1H, H_{4'}, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.1 Hz) ; 8.13 (d, 1H, H₂, *J* = 3.1 Hz) ; 8.18 (dd, 1H, H₃, *J* = 7.8 Hz et *J'* = 1.0 Hz) ; 12.11 (sl, 1H, NH).

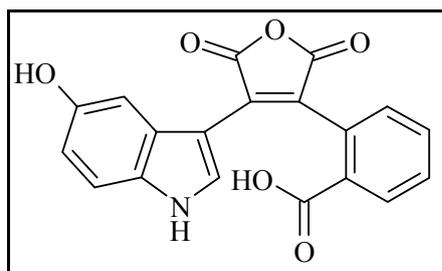
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 69.0 (CH₂)_{OBn} ; 103.6 (C) ; 103.7 (CH) ; 113.3 (CH) ; 113.5 (CH) ; 124.6 (C) ; 127.1 (2 CH)_{φ,a} ; 127.7 (CH)_{φ,c} ; 128.4 (2 CH)_{φ,b} ; 130.0 (CH) ; 130.5 (CH) ; 130.6 (C) ; 131.0 (CH) ; 131.1 (C) ; 131.4 (C) ; 131.7 (C) ; 132.3 (CH) ; 132.8 (CH) ; 133.3 (C) ; 136.8 (C)_φ ; 153.0 (C)₅ ; 165.1 (C=O)_{acide} ; 166.2 (C=O)_{anh} ; 167.6 (C=O)_{anh}.

MASSE : m/z (IS-) : 438 [M-H].

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3386 (NH) + (OH) ; 1826 (C=O)_{anh}, 1753 (C=O)_{anh + acide} ; 1686-1612 (C=C)_{aromatique} ; 1261 (C-O) ; 736 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 180-184°C.

Rf : 0.65 (AcOEt).



C₁₉H₁₁NO₆
MM = 349.30

Aspect : solide marron

Acide 2-[4-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-benzoïque (87)

A partir de 82

Dans un monocol de 25 mL, 50 mg (0,14 mmol ; 1 éq.) de **82** sont dissous dans 2 mL d'acétone. Après ajout de 288 mg (5,52 mmol ; 40 éq.) de KOH dissous dans 0,7 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 25h. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 10 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 1 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 64h. Le précipité est filtré sur fritté, séché sous vide pour donner 15 mg de solide marron. Le filtrat est extrait avec 3 x 20 mL d'AcOEt puis séché sur MgSO₄ et filtré sur coton. Après évaporation à sec, 29 mg de solide marron sont obtenus, soit au total 44 mg avec 94% de rendement.

A partir de 86

Dans un monocol de 25 mL, 37 mg (0,08 mmol ; 1 éq.) de **86** sont dissous dans 10 mL de DCM distillé. Après refroidissement à 0°C, 2,3 mL (2,28 mmol ; 27 éq.) de solution de BBr₃ (1M dans le DCM) sont ajoutés goutte à goutte. Après retrait du bain de glace et retour à Tamb, le mélange est agité 5 min à cette température. Le mélange est hydrolysé avec 20 mL de glace puis extrait avec 3 x 20 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation à sec, 29 mg de solide marron sont obtenus quantitativement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 5.78 (d, 1H, H₄, *J* = 2.2 Hz) ; 6.60 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.7 Hz et *J'* = 2.3 Hz) ; 7.15 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 7.7 Hz) ; 7.22 (d, 1H, H₇, *J* = 8.6 Hz) ; 7.49 (d, 1H, H_{5'}, *J* = 7.5 Hz) ; 7.59 (t, 1H, H_{4'}, *J* = 7.6 Hz) ; 7.93 (d, 1H, H₂, *J* = 1.5 Hz) ; 8.11 (d, 1H, H_{3'}, *J* = 7.0 Hz) ; 8.65 (s, 1H, OH) ; 11.91 (sl, 1H, NH).

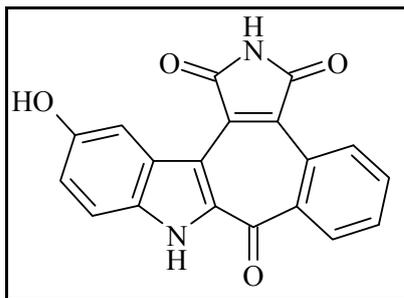
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 103.2 (C) ; 105.7 (CH)₄ ; 112.6 (CH)_{6/7} ; 112.7 (CH)_{6/7} ; 125.2 (C) ; 129.8 (CH)_{4'} ; 130.3 (C) ; 130.5 (CH)_{6'} ; 130.6 (C) ; 130.7 (CH)_{3'} ; 130.8 (C)₈ ; 131.2 (C) ; 132.0 (CH)_{5'} ; 132.4 (CH)₂ ; 133.6 (C) ; 151.9 (C)₅ ; 165.2 (C=O)_{anh} ; 166.3 (C=O)_{anh} ; 167.6 (C=O)_{acide}.

MASSE : m/z (IS-) : 348 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3384 (NH) + (OH) ; 1831 (C=O)_{anh} ; 1761 (C=O)_{anh} ; 1700 (C=O)_{acide} ; 1262 (C-O) ; 744 δ(Csp²H) aromatique o-disubstitué.

F : dec. 193-195°C.

Rf : 0.54 (EP/AcOEt ; 2/8).



C₁₉H₁₀N₂O₄
MM = 330.30

Aspect : solide marron

Benzo[3,4]-5'-hydroxyindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1H-pyrrol-2,5-dioxo-5-one (88)

Dans un monocol de 10 mL, 81 mg (0,24 mmol ; 1 éq.) de **84** et 2,5 g (large excès) de NH₄OAc sont chauffés à 135°C pendant 3h30. Après retour à Tamb, 10 mL d'eau puis 1 mL de solution de HCl concentré sont ajoutés. Le précipité est extrait avec 6 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 80 mL d'eau puis séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 58 mg de solide marron sont obtenus avec un rendement de 73%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 7.05 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.9 Hz et *J*' = 2.3 Hz) ; 7.49 (d, 1H, H₇, *J* = 8.9 Hz) ; 7.83 (dt, 1H, H_{4'}, *J* = 7.6 Hz et *J*' = 1.2 Hz) ; 7.91 (dt, 1H, H_{5'}, *J* = 7.6 Hz et *J*' = 1.5 Hz) ; 8.13 (d, 1H, H₄, *J* = 2.3 Hz) ; 8.49 (dd, 1H, H_{3'}, *J* = 8.2 Hz et *J*' = 1.4 Hz) ; 8.86 (dd, 1H, H_{6'}, *J* = 8.1 Hz et *J*' = 1.1 Hz) ; 9.31 (s, 1H, OH) ; 11.41 (sl, 1H, NH_(mal)) ; 12.87 (sl, 1H, NH_(ind)).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 109.6 (CH)₄ ; 110.9 (C)₃ ; 113.4 (CH)₇ ; 118.2 (CH)₆ ; 125.0 (C) ; 125.2 (C) ; 128.6 (C)_{1'} ; 129.3 (CH)_{3'} ; 130.1 (CH)_{4'} ; 130.4 (CH)_{6'} ; 131.7 (CH)_{5'} ; 132.1 (C)_a ; 132.6 (C)₈ ; 137.3 (C)_{2'} ; 141.4 (C)₂ ; 152.8 (C)₅ ; 170.4 (C=O)_{mal} ; 171.7 (C=O)_{mal} ; 180.0 (C=O)_{cétone}.

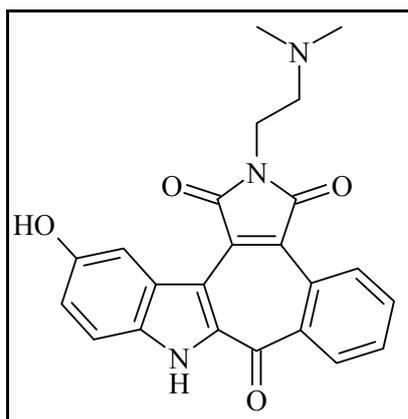
MASSE : m/z (IS-) : 329 [M-H]⁻ ; 347 [M+H₂O-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 330.06406 ; masse observée : 330.0638.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3258 (NH) + (OH) ; 1763 (C=O)_{mal} ; 1715 (C=O)_{mal + cétone} ; 1582-1481 (C=C)_{aromatique} ; 769 δ(Csp²H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 212-214°C.

R_f : 0.21 (EP/AcOEt ; 6/4).



C₂₃H₁₉N₃O₄
MM = 401.42

Aspect : solide orange

Benzo[3,4]-5'-hydroxyindolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-diméthylamino-éthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (89)

Dans un vial scellé de 0,2-0,5 mL, 32 mg (0,09 mmol ; 1 éq.) de **84** sont dissous dans 0,05 mL (0,45 mmol ; 5 éq.) de **70** et 48 mg de silice sont ajoutés. Puis le μ -ondes (modèle Initiator, Biotage) est programmé : 10 secondes d'agitation avant le début du chauffage, chauffage à 150°C pendant 15 min, décompte à partir de 150°C et absorption "High". Après retour à Tamb, 20 mL de mélange DCM/MeOH 1/1 sont ajoutés et la silice est filtrée sur coton. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM puis DCM/MeOH 9/1) pour donner 13 mg de solide orange avec un rendement de 33%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.21 (s, 6H, CH₃) ; 2.56 (t, 2H, CH₂-(NMe₂), *J* = 6.6 Hz) ; 3.75 (t, 2H, CH₂-(N_{mal}), *J* = 6.6 Hz) ; 7.06 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.8 Hz et *J'* = 2.4 Hz) ; 7.51 (d, 1H, H₇, *J* = 8.9 Hz) ; 7.84 (t, 1H, H_{4'}, *J* = 7.1 Hz) ; 7.92 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.7 Hz) ; 8.18 (d, 1H, H₄, *J* = 2.3 Hz) ; 8.51 (dd, 1H, H_{3'}, *J* = 8.1 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 8.88 (d, 1H, H_{6'}, *J* = 8.1 Hz) ; 9.33 (s, 1H, OH) ; 12.91 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 36.0 (CH₂)_{Nmal} ; 45.1 (2 CH₃) ; 56.4 (CH₂)_{NMe2} ; 109.5 (CH)₄ ; 110.8 (C)₃ ; 113.4 (CH)₇ ; 118.3 (CH)₆ ; 124.0 (C) ; 125.1 (C) ; 128.5 (C)_{1'} ; 129.4 (CH)_{3'} ; 130.2 (CH_{4'}) + (CH_{6'}) ; 131.5 (C) ; 131.8 (CH)_{5'} ; 132.6 (C) ; 137.1 (C)_{2'} ; 141.4 (C) ; 152.9 (C)₅ ; 169.0 (C=O)_{mal} ; 170.2 (C=O)_{mal} ; 179.8 (C=O)_{cycle}.

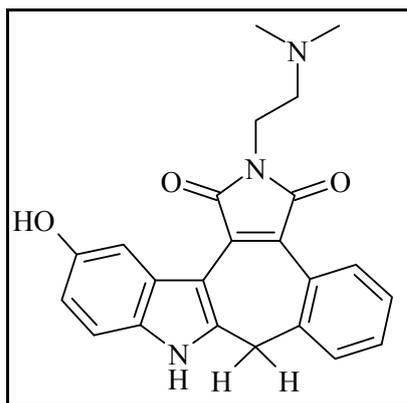
MASSE : *m/z* (IS+) : 400 [M-H]⁻.

m/z (ESI) : [M+H]⁺ ; masse calculée pour C₂₃H₂₀N₃O₄ : 402.14538 ; masse observée : 402.1457.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3265 (NH) + (OH) ; 2781 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1761 (C=O)_{mal} ; 1695 (C=O)_{mal} + cétone ; 1581-1481 (C=C)_{aromatique} ; 1236 (C-N) ; 770 δ (Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 235-236°C.

Rf : 0.30 (Tol/MeOH ; 8/2) ; 0.54 (DCM/MeOH ; 9/1).



$C_{23}H_{21}N_3O_3$
MM = 387.44

Aspect : solide rouge

2-N-Diméthylaminoéthylbenzo[5,6]pyrrolo[4,5-3,4]cyclohepta[1,2-b]-5'-hydroxy-indole-1,3-dione (90)

Dans un tube scellé de 5 mL, 40 mg (0,12 mmol ; 1 éq.) de **84** sont dissous dans 0,8 mL de DMF. Puis 0,2 mL de **70** sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 36h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'eau puis acidifié à pH = 1 avec une solution aqueuse de HCl à 37% (0,5 mL). La phase aqueuse est extraite avec 30 mL d'AcOEt et la phase organique est lavée avec 2 x 15 mL d'eau. La phase aqueuse est ensuite neutralisée à pH = 8 avec 10 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃ puis extraite avec 4 x 50mL d'AcOEt après ajout de 20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 80 mL d'eau. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Tol/MeOH 9/1) pour donner 8 mg de solide rouge avec un rendement de 17%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 2.26 (s, 6H, CH₃) ; 2.59 (sl, 2H, CH₂-(NMe₂)) ; 3.72 (t, 2H, CH₂-(N_{mal}), *J* = 6.5 Hz) ; 3.88 (sl, 2H, CH₂)_{cycle} ; 6.65 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.7 Hz et *J'* = 2.5 Hz) ; 7.22 (d, 1H, H₇, *J* = 8.7 Hz) ; 7.35-7.38 (m, 2H, H₃/H₅) ; 7.48-7.49 (m, 2H, H₄/H₄) ; 7.85 (dd, 1H, H₆, *J* = 8.3 Hz et *J'* = 1.3 Hz) ; 8.90 (s, 1H, OH) ; 11.91 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 33.6 (CH₂)_{cycle} ; 35.4 (CH₂)_{Nmal} ; 45.0 (2 CH₃) ; 56.6 (CH₂)_{NMe2} ; 104.5 (C)₃ ; 105.9 (CH)₄ ; 112.1 (CH)₍₆₎ + CH₍₇₎ ; 125.6 (C)_b ; 125.7 (C)₉ ; 126.1 (CH) ; 128.6 (CH)₍₆₎ + CH) ; 129.2 (C) ; 130.3 (CH)₄ ; 130.8 (C)₈ ; 135.0 (C) ; 135.3 (C)₂ ; 141.4 (C)₂ ; 152.1 (C)₅ ; 170.1 (C=O)_{mal} ; 170.6 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 388.5 [M+H]⁺.

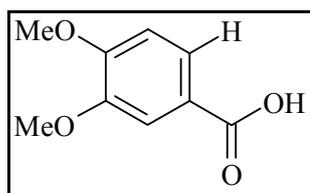
m/z (IS-) : 386 [M-H]⁻.

m/z (ESI) : [M+H]⁺ ; masse calculée pour C₂₃H₂₂N₃O₃ : 388.16612 ; masse observée : 388.1659.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3374 (NH) + (OH) ; 2922 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1758 (C=O)_{mal} ; 1696 (C=O)_{mal + cétone} ; 1594-1459 (C=C)_{aromatique} ; 767 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 163-165°C.

Rf : 0.24 (Tol/MeOH ; 8/2) ; 0.47 (DCM/MeOH ; 9/1).



C₉H₁₀O₄
MM = 182.18
[93-07-2]

Aspect : solide gris

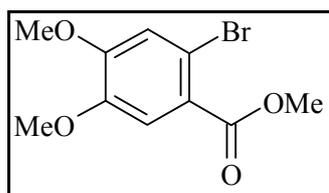
Acide 3,4-diméthoxybenzoïque (93) ¹⁷⁰

Dans un monocol de 10 mL, 100 mg (0,38 mmol ; 1 éq.) d'acide 2-bromo-4,5-diméthoxybenzoïque sont dissous dans 5 mL de THF distillé. Après ajout de 0,23 mL (0,46 mmol ; 1,2 éq.) de (SnBu₃)₂, 8 mg (0,19 mmol ; 0,5 éq.) de LiCl puis 54 mg (0,08 mmol ; 0,2 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 24h. Après retour à Tamb, 10 mL d'AcOEt et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis le mélange est agité à Tamb pendant 5 min et les sels d'étain sont filtrés sur célite. La phase organique est évaporée sous vide et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 24 mg de solide gris avec un rendement de 34%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.80 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 3.82 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 7.04 (d, 1H, H₅, *J* = 8.6 Hz) ; 7.44 (s, 1H, H₂) ; 7.54 (d, 1H, H₆, *J* = 8.6 Hz) ; 12.64 (sl, 1H, OH).

Rf : 0.69 (AcOEt).

¹⁷⁰ Crestini, C.; Pro, P.; Neri, V.; Saladino, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2569-2578.



C₁₀H₁₁O₄Br
MM = 275.10
[17667-32-2]

Aspect : solide blanc

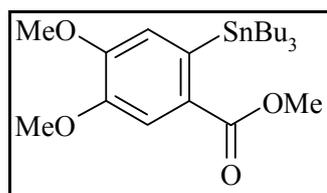
2-Bromo-4,5-diméthoxybenzoate de méthyle (94) ¹⁷¹

Dans un monocol de 100 mL, 5 g (19,15 mmol ; 1 éq.) d'acide 2-bromo-4,5-diméthoxybenzoïque sont dissous dans 40 mL de MeOH. Après ajout de 2,5 mL de H₂SO₄ concentré, le mélange est chauffé à reflux pendant 31h. Après retour à Tamb et cristallisation dans la glace, le solide est filtré sur fritté, lavé avec 3 x 80 mL d'eau puis séché sous vide pour donner 3,794 g de solide blanc. Le filtrat est ensuite extrait avec 3 x 50 mL d'AcOEt puis les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 50 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Après séchage sur MgSO₄, filtration sur coton et évaporation à sec, 1,374g de solide blanc sont obtenus, soit au total 5,168 g avec un rendement de 98%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 3.92-3.93 (m, 9H, CH₃) ; 7.11 (s, 1H, H₃) ; 7.43 (s, 1H, H₆).

Rf : 0.49 (EP/AcOEt ; 7/3).

¹⁷¹ Kobayashi, S.; Kihara, M.; Shizu, S.; Katayama, S.; Ikeda, H.; Kitahiro, K.; Matsumoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3312-3323.



C₂₂H₃₈O₄Sn
MM = 485,25

Aspect : huile incolore

4,5-Diméthoxy-2-(tributylstannyl)benzoate de méthyle (95)

Dans un monocol de 50 mL, 1 g (3,64 mmol ; 1 éq.) de **94** sont dissous dans 30 mL de toluène distillé. Après ajout de 2,20 mL (4,36 mmol ; 1,2 éq.) de (SnBu₃)₂ et 78 mg (1,82 mmol ; 0,5 éq.) de LiCl, le mélange est dégazé sous argon pendant 20 min. Puis 256 mg (0,36 mmol ; 0,1 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂ sont ajoutés et le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 125°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 24h. Après retour à Tamb, 30 mL d'hexane et 30 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis mélange est agité à Tamb pendant 35 min. Les sels d'étain sont filtrés sur célite, la phase organique est évaporée sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 959 mg d'huile incolore avec un rendement de 54%.

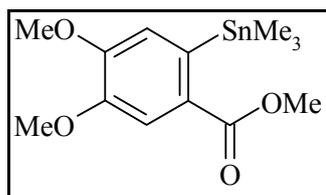
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 0.87 (t, 9H, CH₃(Bu), *J* = 7.2 Hz) ; 1.03 (t, 6H, CH₂-(Sn)_(Bu), *J* = 8.2 Hz) ; 1.23-1.38 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 1.44-1.56 (m, 6H, CH₂(Bu)) ; 3.88 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.92 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 3.95 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 7.08 (s, 1H, H₃) ; 7.64 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm) : 11.3 (3 CH₂)_{Bu} ; 13.9 (3 CH₃)_{Bu} ; 27.6 (3 CH₂)_{Bu} ; 29.3 (3 CH₂)_{Bu} ; 52.2 (CH₃)_{ester} ; 55.9 (CH₃)_{OMe} ; 56.0 (CH₃)_{OMe} ; 112.8 (CH)₆ ; 118.4 (CH)₃ ; 128.2 (C) ; 139.9 (C) ; 148.6 (C) ; 152.0 (C) ; 168.5 (C=O).

MASSE : m/z (Maldi-TOF) : 486.4 [M+H]⁺.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 2954 δ(Csp₃H)_{aliphatique} ; 1703 (C=O)_{ester} ; 1584-1505 (C=C)_{aromatique} ; 1268 (C-O).

Rf : 0.47 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₁₃H₂₀O₄Sn
MM = 359.01

Aspect : solide blanc

4,5-Diméthoxy-2-(triméthylstannyl)benzoate de méthyle (96)

Dans un monocol de 100 mL, 3 g (10,91 mmol ; 1 éq.) de **94** sont dissous dans 80 mL de toluène distillé. Après ajout de 3,4 mL (16,36 mmol ; 1,5 éq.) de (SnMe₃)₂, le mélange est dégazé sous argon pendant 25 min. Puis 2,521 g (2,18 mmol ; 0,2 éq.) de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés et le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 125°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 6h30. Après retour à Tamb, 60 mL d'hexane et 60 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis mélange est agité à Tamb pendant 30 min. Après filtration des sels d'étain sur célite, la phase organique est évaporée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 3,179 g de solide blanc avec un rendement de 81%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 0.26 (t, 9H, CH₃, *J* = 27.3 Hz) ; 3.90 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.93 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 3.96 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 7.11 (s, 1H, H₃) ; 7.66 (s, 1H, H₆).

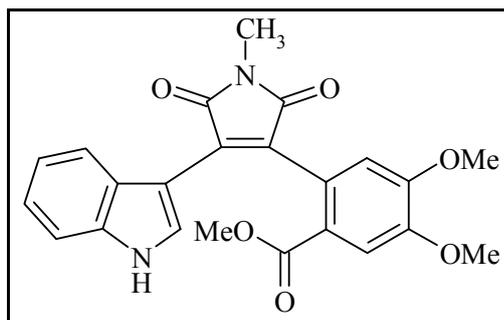
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm) : -7.1 (3 CH₃) ; 52.3 (CH₃)_{ester} ; 55.9 (CH₃)_{OMe} ; 56.0 (CH₃)_{OMe} ; 112.8 (CH)₆ ; 117.9 (CH)₃ ; 127.7 (C) ; 140.0 (C) ; 148.9 (C) ; 152.2 (C) ; 168.5 (C=O).

MASSE : m/z (IS+) : 357, 358, 359, 361 et 363 [M+H]⁺ avec isotopie du Sn 116, 117, 118, 120 et 122.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 3021 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2953 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1698 (C=O)_{ester} ; 1584-1506 (C=C)_{aromatique} ; 1273 (C-O).

F : 88-89°C.

Rf : 0.43 (EP/AcOEt ; 9/1).



$C_{23}H_{20}N_2O_6$
MM = 420.42

Aspect : solide orange

4,5-Diméthoxy-2-[4-(1H-indol-3-yl)-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]benzoate de méthyle (97)

Dans un monocol de 25 mL, 26 mg (0,08 mmol ; 1 éq.) de **36**, 60 mg (0,12 mmol ; 1,5 éq.) de **95** et 3 mg (0,01 mmol ; 0,1 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 10 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 12 mg (0,02 mmol ; 0,2 éq.) de PdCl₂(PPh₃)₂, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 5h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 2/2/1). Le solide obtenu est repris dans 15 mL d'ACN puis lavé avec 5 x 15 mL d'EP. Après évaporation à sec, 28 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 78%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.03 (s, 3H, CH₃) ; 3.24 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 3.72 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 3.87 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 6.48 (d, 1H, H₄, J = 8.0 Hz) ; 6.62 (s, 1H, H_{6'}) ; 6.71 (t, 1H, H₅, J = 7.3 Hz) ; 7.05 (t, 1H, H₆, J = 7.5 Hz) ; 7.42 (d, 1H, H₇, J = 8.2 Hz) ; 7.52 (s, 1H, H_{3'}) ; 7.98 (d, 1H, H₂, J = 2.3 Hz) ; 11.87 (sl, 1H, NH).

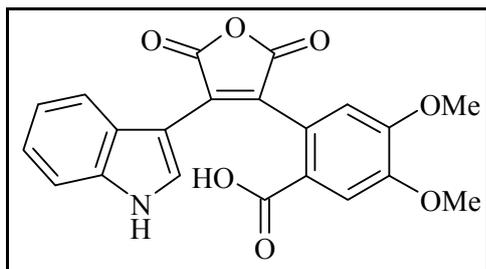
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.0 (CH₃) ; 52.0 (CH₃)_{ester} ; 55.4 (CH₃)_{OMe} ; 55.7 (CH₃)_{OMe} ; 104.2(C)₃ ; 112.1 (CH)₇ ; 112.7 (CH)_{3'} ; 113.8 (CH)_{6'} ; 119.9 (CH)₅ ; 120.7 (CH)₄ ; 122.1 (CH)₆ ; 123.1 (C) ; 124.3 (C) ; 125.1 (C) ; 130.5 (C) ; 130.8 (CH)₂ ; 130.9 (C) ; 136.4 (C) ; 148.6 (C) ; 151.1 (C) ; 166.5 (C=O)_{ester} ; 170.6 (C=O)_{mal} ; 171.4 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (Maldi-TOF) : 443.5 [M+Na]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3261 (NH) ; 1761 (C=O)_{mal} ; 1710 (C=O)_{mal} ; 1688 (C=O)_{ester} ; 1434 δ(Csp₃H) ; 750 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 218-220°C.

Rf : 0.10 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/1) ; 0.20 (EP/AcOEt ; 6/4).



C₂₁H₁₅NO₇
MM = 395.35

Aspect : solide orange

Acide 4,5-diméthoxy-2-[4-(1H-indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-benzoïque (98)

Dans un monocol de 10 mL, 51 mg (0,12 mmol ; 1 éq.) de **97** sont dissous dans 2 mL d'acétone. Après ajout de 400 mg (7,14 mmol ; 60 éq.) de KOH dissous dans 0,9 mL d'eau, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2h. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 5 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 0,6 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 1 nuit. Le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 2 x 10 mL d'eau, puis récupéré avec 3 x 10 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ puis filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, 49 mg de solide orange sont recueillis quantitativement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.34 (s, 3H, CH₃)_{OMe} ; 3.89 (s, 3H, CH₃)_{OMe} ; 6.48 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 6.74 (s, 1H, H_{6'}) ; 6.78 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.10 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.45 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 7.63 (s, 1H, H_{3'}) ; 8.06 (d, 1H, H₂, *J* = 2.9 Hz) ; 12.10 (sl, 1H, NH).

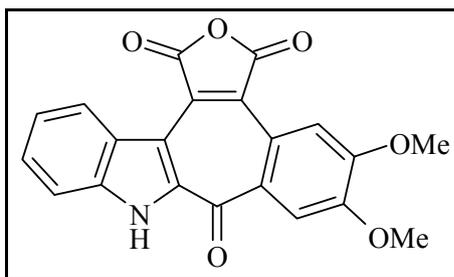
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 128.5 MHz), δ (ppm) : 55.6 (CH₃(OMe)) ; 55.7 (CH₃(OMe)) ; 103.8 (C)₃ ; 112.4 (CH)₇ ; 113.3 (CH)_{3'} ; 113.6 (CH)_{6'} ; 120.5 (CH)₅ ; 120.6 (CH)₄ ; 122.6 (CH)₆ ; 123.8 (C)_b ; 124.0 (C)₉ ; 124.1 (C)_{1'} ; 131.7 (C)_{2'} ; 132.2 (CH)₂ ; 133.1 (C)_a ; 136.6 (C)₈ ; 149.2 (C)_{4'} ; 151.2 (C)_{5'} ; 165.0 (C=O)_{anh} ; 166.2 (C=O)_{anh} ; 167.0 (C=O)_{acide}.

MASSE : m/z (IS-) : 392 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3356 (NH) + (OH) ; 1826 (C=O)_{anh} ; 1758 (C=O)_{anh} ; 1702 (C=O)_{acide} ; 1625-1501 (C=C)_{aromatique} ; 746 δ(Csp²H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 120-121°C.

Rf : 0.48 (DCM/MeOH ; 9/1) ; 0.51 (DCM/AcOEt ; 1/1) ; 0.54 (AcOEt).



C₂₁H₁₃NO₆
MM = 375.34

Aspect : solide orange

4',5'-Diméthoxybenzo[1',2'-3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]furo-2,5-dioxo-5-one (100)

Dans un monocol de 50 mL, 203 mg (0,51 mmol ; 1 éq.) de **98** sont dissous dans 25 mL de DCE, puis 2,6 mL (20,34 mmol ; 40 éq.) de BF₃.Et₂O sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 5h30. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 40 mL d'eau glacée puis extrait avec 4 x 30 mL de DCM. Les phases organiques réunies, auxquelles sont ajoutés 100 mL de DCM, sont lavées avec 50 mL de NaHCO₃ puis 2 x 100 mL d'eau. Après évaporation à sec, le résidu est chauffé dans 60 mL de mélange THF/DCM/DCE 1/2/3 puis filtré sur fritté pour donner 62 mg de solide orange avec un rendement de 32%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 4.03 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 4.06 (s, 3H, CH₃(OMe)) ; 7.40 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.57 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.77 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 8.20 (s, 1H, H_{3'}) ; 8.65 (s, 1H, H_{6'}) ; 8.83 (d, 1H, H₄, *J* = 8.4 Hz) ; 13.10 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 55.7 (CH₃)_{OMe} ; 55.8 (CH₃)_{OMe} ; 110.9 (CH)_{3'} ; 111.4 (CH)_{6'} ; 113.0 (CH)₇ ; 122.1 (CH)₅ ; 123.1 (C)_{1'} ; 123.5 (C)₉ ; 125.3 (C)_b ; 125.7(CH)₄ ; 127.1 (CH)₆ ; 132.4 (C)_{2'} ; 137.9 (C)₈ ; 151.9 (C)_{4'} ; 152.0 (C)_{5'} ; 176.7 (C=O)_{cycle}.

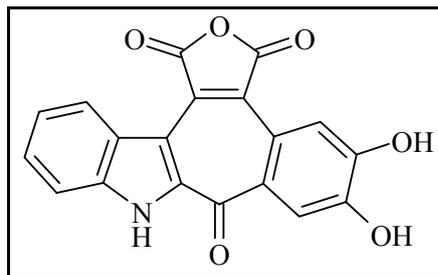
MASSE : m/z (IS-) : 374 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 375.07429 ; masse observée : 375.0738.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3282 (NH) ; 2900 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1828 (C=O)_{anh} ; 1745 (C=O)_{anh + cétone} ; 1573-1505 (C=C)_{aromatique} ; 1390 δ(Csp₃H).

F : dec. 178-180°C.

Rf : 0.12 (Tol/AcOEt ; 9/1) ; 0.36 (EP/AcOEt ; 2/8) ; 0.42 (DCM/DMF ; 98/2).



C₁₉H₉NO₆
MM = 347.28

Aspect : solide marron

4',5'-Dihydroxybenzo[1',2'-3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]furo-2,5-dioxo-5-one (103)

Dans un monocol de 50 mL, 87 mg (0,22 mmol ; 1 éq.) de **98** sont dissous dans 10 mL de DCE. Après refroidissement à 0°C, 5,4 mL (5,40 mmol ; 25 éq.) de BBr₃ sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est ensuite ramené à Tamb puis chauffé à reflux pendant 47h. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 80 mL d'eau glacée. Puis 40 mL de MeOH sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite avec 3 x 60 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 80 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, 68 mg de solide marron sont recueillis avec un rendement de 88%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 7.35 (t, 1H, H₅, *J* = 7.7 Hz) ; 7.52 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.70 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 8.13 (s, 1H, H_{3'}) ; 8.52 (s, 1H, H_{6'}) ; 8.77 (d, 1H, H₄, *J* = 8.5 Hz) ; 10.75 (sl, 2H, OH) ; 13.09 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 125.8 MHz), δ (ppm) : 110.2 (C)₃ ; 113.1 (CH)₇ ; 115.6 (CH)_{3'} ; 115.8 (CH)_{6'} ; 122.1 (CH)₅ ; 122.2 (C)_{1'} ; 123.6 (C)₉ ; 125.9 (CH)₄ ; 126.0 (C) ; 127.1 (CH)₆ ; 129.0 (C) ; 132.0 (C)_{2'} ; 137.4 (C)₈ ; 141.0 (C) ; 150.0 (C)_{4'} ; 150.7 (C)_{5'} ; 164.4 (C=O)_{anh} ; 165.6 (C=O)_{anh} ; 177.1 (C=O)_{cycle}.

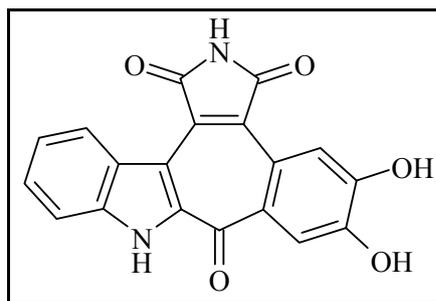
MASSE : m/z (IS-) : 346 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 347.04299 ; masse observée : 347.0435.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3382 (NH) ; 3118 (OH) ; 1828 (C=O)_{anh} ; 1753 (C=O)_{anh} ; 1740 (C=O)_{cétone} ; 1557-1490 (C=C)_{aromatique}.

F : dec. 195-197°C.

Rf : 0.40 (EP/AcOEt ; 2/8).



$C_{19}H_{10}N_2O_5$
MM = 346.30

Aspect : solide marron

4',5'-Dihydroxybenzo[1',2'-3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1H-pyrrol-2,5-dione (104)

Dans un monocol de 25 mL, 66 mg (0,19 mmol ; 1 éq.) de **103** et 2,5 g (large excès) de NH_4OAc sont chauffés à $135^\circ C$ pendant 3h. Après retour à Tamb, 10 mL d'eau puis 1 mL de solution de HCl concentré sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 50 mL d'AcOEt plus 15 mL de MeOH puis avec 3 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 80 mL d'eau puis séchées sur $MgSO_4$ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 43 mg de solide marron sont obtenus avec un rendement de 65%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm) : 7.29 (t, 1H, H_5 , $J = 7.8$ Hz) ; 7.47 (t, 1H, H_6 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.65 (d, 1H, H_7 , $J = 8.3$ Hz) ; 8.07 (s, 1H, $H_{3'}$) ; 8.55 (s, 1H, $H_{6'}$) ; 8.79 (d, 1H, H_4 , $J = 8.3$ Hz) ; 10.51 (sl, 1H, OH) ; 10.55 (sl, 1H, OH) ; 11.37 (sl, 1H, $NH_{(mal)}$) ; 12.84 (sl, 1H, $NH_{(ind)}$).

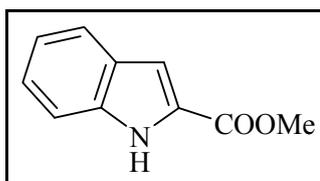
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 111.3 (C_3) ; 112.7 (CH_7) ; 115.1 ($CH_{3'}$) ; 116.3 (CH_6) ; 121.4 (CH_5) ; 123.2 ($C_{1'}$) ; 123.9 (C_9) ; 125.7 (C_b) ; 126.7 ($CH_{(4)} + CH_{(6)}$) ; 128.7 (C_a) ; 132.1 ($C_{2'}$) ; 137.9 (C_8) ; 140.7 (C_2) ; 149.1 ($C_{4'}$) ; 150.1 ($C_{5'}$) ; 170.7 ($C=O_{mal}$) ; 172.2 ($C=O_{mal}$) ; 177.7 ($C=O_{cycle}$).

MASSE : m/z (EI) : $[M^{*+}]$; masse calculée : 346.05897 ; masse observée : 346.0557. $[M-CO]^{*+}$; masse calculée pour $C_{18}H_{10}N_2O_4$: 318.06406 ; masse observée : 318.0627.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3242 (NH) + (OH) ; 1758 ($C=O_{mal}$) ; 1716 ($C=O_{mal} + \text{cétone}$) ; 1558-1505 ($C=C$)_{aromatique}.

F : dec. $238-241^\circ C$.

Rf : 0.08 (EP/AcOEt ; 1/1).



$C_{10}H_9NO_2$
MM = 175.19
[1202-04-6]

Aspect : solide jaune irisé

Indole 2-carboxylate de méthyle (108) ^{172,173}

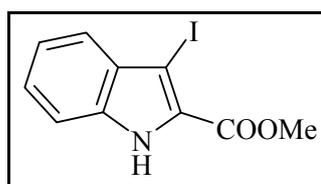
Dans un monocol de 250 mL, 10 g (62,05 mmol ; 1 éq.) de **107** sont dissous dans 100 mL de MeOH. Puis 5 mL (93,07 mmol ; 1,5 éq.) de H₂SO₄ sont introduits goutte à goutte et le mélange est chauffé à reflux pendant 24h. Après retour à Tamb, le précipité est filtré sur fritté, lavé avec 2 x 50 mL de solution saturée en NaHCO₃ puis 30 mL d'eau. Après séchage sous vide, 10,139 g de solide jaune irisé sont récupérés. Le filtrat est ensuite extrait avec 3 x 40 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 x 60 mL de solution saturée en NaHCO₃ puis 2 x 60 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, 615 mg de solide jaune irisé sont recueillis, soit au total 10,754 g de solide avec un rendement de 99%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 3.95 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 7.16 (t, 1H, H₅, J = 7.5 Hz) ; 7.23-7.24 (m, 1H, H₃) ; 7.33 (t, 1H, H₆, J = 7.7 Hz) ; 7.43 (d, 1H, H₇, J = 8.3 Hz) ; 7.70 (d, 1H, H₄, J = 8.0 Hz) ; 8.88 (sl, 1H, NH).

Rf : 0.39 (EP/AcOEt ; 8/2) ; 0.66 (EP/AcOEt ; 6/4).

¹⁷² Knittel, D. *Synthesis* **1985**, 186.

¹⁷³ Cruz, M. d. C.; Jimenez, F.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **2006**, 5, 749-755.



C₁₀H₈NO₂I
MM = 301.08
[534595-85-2]

Aspect : solide blanc

3-Iodo-1H-indole 2-carboxylate de méthyle (109) ¹⁷⁴

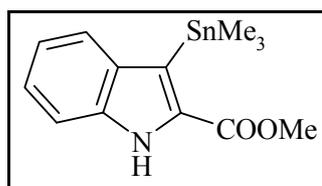
Dans un tricol de 25 mL, flambé, sous argon, 1 g (5,71 mmol, 1 éq.) de **108** et 1,28 g (22,83 mmol, 4 éq.) de KOH pilé sont dissous dans 5 mL de DMF distillé. Le milieu réactionnel est agité à Tamb pendant 10 min puis 1,45 g (5,71 mmol, 1 éq.) de I₂ dissous dans 3 mL de DMF distillé sont introduits goutte à goutte. Après agitation à Tamb pendant 1h30, le mélange réactionnel est versé dans une solution de 86 mL de solution aqueuse saturé en NaHSO₃, 4,4 mL d'ammoniac à 30% et 86 mL d'eau. Le précipité est alors filtré sur fritté pour donner, après séchage sous vide, 1,639 g de solide blanc avec 96% de rendement.

RMN ¹H (CDCl₃ 250 MHz), δ (ppm) : 4.00 (s, 3H, CH₃(*ester*)) ; 7.21-7.27 (m, 1H, H₅) ; 7.39 (m, 2H, H₆/H₇) ; 7.58 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 9.18 (sl, 1H, NH).

F : 153°C.

R_f : 0.28 (EP/AcOEt ; 8/2).

¹⁷⁴ *Eur. Pat.* EP1314733 A1 20030528



$C_{13}H_{17}NO_2Sn$

MM = 337.99

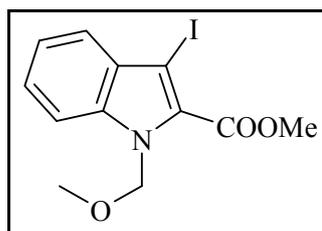
Aspect : solide orange

3-Triméthylstannyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle (111)

Dans un monocol de 25 mL, 250 mg (0,83 mmol ; 1 éq.) de **109** sont dissous dans 10 mL de toluène distillé. Après ajout de 0,20 mL (1,00 mmol ; 1,2 éq.) de $(SnMe_3)_2$, le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Puis 96 mg (0,08 mmol ; 0,1 éq.) de $Pd(PPh_3)_4$ sont ajoutés et le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 125°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 5h30. Après retour à Tamb, 10 mL d'hexane et 10 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis mélange est agité à Tamb pendant 30 min. Après filtration des sels d'étain sur célite, la phase organique est évaporée sous vide pour donner 366 mg de solide orange brut de façon quantitative.

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz), δ (ppm) : 0,41 (t, 9H, $CH_3(Sn)$) ; 3,94 (s, 3H, $CH_3(ester)$) ; 7,14 (t, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz) ; 7,28-7,40 (m, 1H, H_6 , $J = 7.8$ Hz) ; 7,45 (d, 1H, H_7 , $J = 8.1$ Hz) ; 7,81 (d, 1H, H_4 ; $J = 8.3$ Hz) ; 9,1 (sl, 1H, NH).

Rf : 0.64 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₁₂H₁₂NO₃I
MM = 345.14

Aspect : solide blanc irisé

3-Iodo-1-N-méthoxyméthylindole 2-carboxylate de méthyle (113)

Dans un ballon de 250 mL, 690 mg (17,27 mmol, 1,3 éq.) de NaH (60% de dispersion dans l'huile) sont agités, sous argon, à 0°C, dans 48 mL de DMF. Après ajout sur 50 min d'une solution de 4 g (13,28 mmol, 1 éq.) de **109** dissous dans 48 mL de DMF, le mélange est agité à 0°C pendant 30 min puis 4 mL (53,14 mmol, 4 éq.) de chlorure de méthylméthyléther sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 2 heures supplémentaires puis est hydrolysé avec 10 mL d'eau glacée. Le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 2 x 30 mL d'eau et séché sous vide pour donner 4,285 g de solide blanc avec un rendement de 93%.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 3.26 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 4.00 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 5.94 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 7.27-7.31 (m, 1H, H₅) ; 7.43 (t, 1H, H₆, J = 7.1 Hz) ; 7.52 (d, 1H, H₇, J = 8.5 Hz) ; 7.60 (d, 1H, H₄, J = 8.2 Hz).

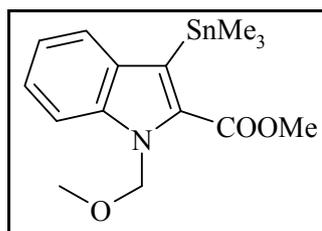
RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm) : 51.9 (CH₃)_{ester} ; 56.3 (CH₃)_{MOM} ; 70.4 (C)₃ ; 75.7 (CH₂)_{MOM} ; 111.3 (CH)₇ ; 122.4 (CH)₅ ; 124.2 (CH)₄ ; 126.9 (CH)₆ ; 128.7 (C) ; 130.7 (C) ; 139.1 (C) ; 161.7 (C=O)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 363.5 [M+NH₄]⁺.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 3020 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2953 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1712 (C=O)_{ester} ; 1654-1500 (C=C)_{aromatique}.

F : 61-62°C.

Rf : 0.38 (EP/AcOEt ; 9/1).



C₁₅H₂₁NO₃Sn

MM = 382.05

Aspect : huile incolore

3-Triméthylstannyl-1-N-méthoxyméthylindole 2-carboxylate de méthyle (114)

Dans un monocol de 100 mL, 1 g (2,90 mmol ; 1 éq.) de **113** est dissous dans 50 mL de toluène distillé. Puis 0,9 mL (4,35 mmol ; 1,5 éq.) de (SnMe₃)₂ sont ajoutés et le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après introduction de 670 mg (0,58 mmol ; 0,2 éq.) de Pd(PPh₃)₄, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 8h. Après retour à Tamb, 100 mL d'hexane et 100 mL de solution aqueuse saturée en KF sont ajoutés puis le mélange est agité à Tamb pendant 30 min et les sels d'étain sont filtrés sur célite. La phase organique est évaporée sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP puis EP/AcOEt 98/2) pour donner 752 mg d'huile incolore avec un rendement de 68%.

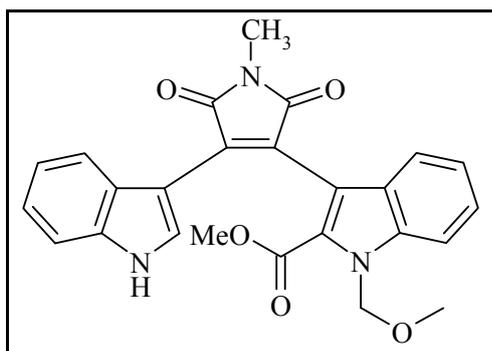
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 0.39 (t, 9H, CH₃(Sn), *J* = 27.2 Hz) ; 3.30 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 3.91 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 5.97 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 7.18 (t, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz) ; 7.38 (t, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz) ; 7.56 (d, 1H, H₇, *J* = 8.5 Hz) ; 7.83 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 62.9 MHz), δ (ppm) : -6.5 (3 CH₃)_{Sn} ; 51.6 (CH₃)_{ester} ; 56.1 (CH₃)_{MOM} ; 75.0 (CH₂)_{MOM} ; 111.1 (CH)₇ ; 121.1 (CH)₅ ; 123.8 (C) ; 124.4 (CH)₄ ; 125.5 (CH)₆ ; 133.1 (C) ; 133.5 (C) ; 140.9 (C) ; 162.6 (C=O)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 380.5, 382.5, 384.5, 386.5, 388.5 [M+H]⁺ avec isotopie du Sn 116, 118, 120, 122 et 124.

IR (NaCl) : ν (cm⁻¹) : 3000 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2950 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1714 (C=O)_{ester}.

Rf : 0.49 (EP/AcOEt ; 9/1).



$C_{25}H_{21}N_3O_5$
MM = 443.46

Aspect : solide ocre

3-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1-N-méthoxyméthylindole 2-carboxylate de méthyle (115)

Dans un monocol de 25 mL, 27 mg (0,09 mmol ; 1 éq.) de **36**, 52 mg (0,13 mmol ; 1,5 éq.) de **114** et 2 mg (0,01 mmol ; 0,1 éq.) de iodure de cuivre sont dissous dans 5 mL de dioxanne. Le mélange est dégazé sous argon pendant 30 min. Après ajout de 12 mg (0,02 mmol ; 0,2 éq.) de $PdCl_2(PPh_3)_2$, le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à 120°C. Le mélange est chauffé à reflux, sous saturation d'argon, pendant 3h40. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Le filtrat est évaporé sous vide puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/DCM 1/1 puis EP/DCM/AcOEt 2/2/1) pour donner 40 mg de solide ocre quantitativement.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.06 (s, 3H, CH_3) ; 3.17 (s, 3H, $CH_{3(MOM)}$) ; 3.75 (s, 3H, $CH_{3(ester)}$) ; 5.88-6.06 (m, 2H, $CH_{2(MOM)}$) ; 6.52 (t, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz) ; 6.69 (d, 1H, H_4 , $J = 8.2$ Hz) ; 6.80 (t, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz) ; 6.89-6.96 (m, 2H, H_4/H_6) ; 7.20 (t, 1H, H_6 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.32 (d, 1H, H_7 , $J = 7.9$ Hz) ; 7.71 (s, 1H, H_7 , $J = 8.2$ Hz) ; 8.03 (d, 1H, H_2 , $J = 1.9$ Hz) ; 11.86 (sl, 1H, NH).

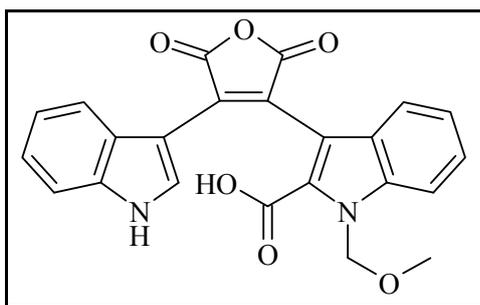
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH_3) ; 52.1 ($CH_{3(ester)}$) ; 55.4 ($CH_{3(MOM)}$) ; 74.3 ($CH_{2(MOM)}$) ; 105.2(C_3) ; 111.5 (CH_7) ; 112.0 (CH_7) ; 113.6 (C_3) ; 119.7 (CH_5) ; 120.1 (CH_4) ; 121.1 (CH_4) ; 121.3 (CH_5) ; 122.0 (CH_6) ; 124.1 (C) ; 125.1 ($C_{(9)}$ + $C_{(9')}$) ; 125.5 (CH_6) ; 127.3 (C)₂ ; 130.5 (CH_2) ; 132.7 (C) ; 136.1 (C_8) ; 138.0 (C_8) ; 161.7 ($C=O_{(ester)}$) ; 170.6 ($C=O_{(mal)}$) ; 171.3 ($C=O_{(mal)}$).

MASSE : m/z (IS+) : 461.5 [$M+NH_4$]⁺ ; 466.5 [$M+Na$]⁺.
m/z (IS-) : 442.5 [$M-H$]⁻.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3320 (NH) ; 2951 (C_{sp^3H})_{aliphatique} ; 1754 ($C=O$)_{mal} ; 1715 ($C=O$)_{ester} ; 1695 ($C=O$)_{mal} ; 1634-1531 ($C=C$)_{aromatique}.

F : dec. 181-183°C.

Rf : 0.44 (EP/AcOEt ; 6/4).



$C_{23}H_{16}N_2O_6$
MM = 416.39

Aspect : solide orange foncé

3-[4-(1H-Indol-3-yl)-2,5-dioxo-2,5-dihydrofuran-3-yl]-1-N-méthoxyméthylindole 2-carboxylate de méthyle (116)

Dans un monocol de 25 mL, 150 mg (0,34 mmol ; 1 éq.) de **115** sont dissous dans 7,5 mL d'acétone. Après ajout de 1,142 g (20,30 mmol ; 60 éq.) de KOH dissous dans 2,5 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 3 jours. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 15 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 1 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 2h. Le précipité est extrait avec 3 x 30 mL d'AcOEt puis les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄ et filtrées sur coton. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM puis DCM/MeOH 8/2) pour donner 29 mg de solide orange foncé avec 21% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.15 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 5.84 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 6.57 (t, 1H, H₅, *J* = 8.1 Hz) ; 6.65 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 6.88 (t, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz) ; 6.98 (t, 1H, H₆, *J* = 8.1 Hz) ; 7.11 (d, 1H, H₄, *J* = 7.9 Hz) ; 7.20 (dt, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz et *J'* = 1.2 Hz) ; 7.36 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 7.67 (d, 1H, H₇, *J* = 8.5 Hz) ; 8.02 (d, 1H, H₂, *J* = 3.19 Hz) ; 12.02 (sl, 1H, NH).

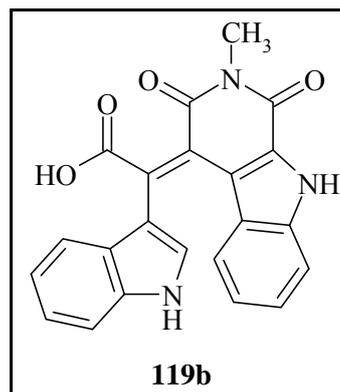
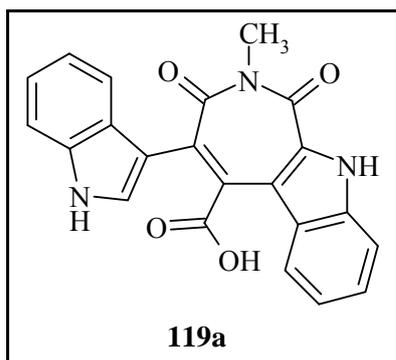
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 55.4 (CH₃)_{MOM} ; 74.3 (CH₂)_{MOM} ; 105.2 (C)_{3'} ; 106.9 (C)₃ ; 111.3 (CH)₇ ; 112.1 (CH)_{7'} ; 120.0 (CH)_{5'} ; 121.0 (CH)_{4'} ; 121.2 (CH)₅ ; 121.3 (CH)₄ ; 122.3 (CH)_{6'} ; 124.0 (C) ; 124.3 (CH)₆ ; 124.7 (C)_{9'} ; 125.0 (C)₉ ; 131.9 (C)_{2'} ; 133.8 (C) ; 135.7 (C) ; 136.3 (C)_{8'} ; 137.0 (C)₈ ; 160.7 (C=O)_{acide} ; 165.3 (C=O)_{anh} ; 166.3 (C=O)_{anh}.

MASSE : m/z (IS+) : 439.5 [M+Na]⁺.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3385 (NH) + (OH) ; 3219 (Csp₂H)_{aromatique} ; 1825 (C=O)_{anh} ; 1757 (C=O)_{anh + acide} ; 1625 ; 1437 ; 1243.

F : dec. 96-98°C.

Rf : 0.51 (DCM/MeOH ; 9/1).



C₂₂H₁₅N₃O₄
MM = 385.38

Aspect : solide orange foncé

Indolo[3',2'-5,6]-4-carboxy-3-(indol-3-yl)-N-méthyl-2,7-dioxa-azépine (119a)

ou

Acide (1H-indol-3-yl)-(2-méthyl-1,3-dioxa-1,2,3,9-tetrahydro-beta-carbolin-4-ylidène) acétique (119b)

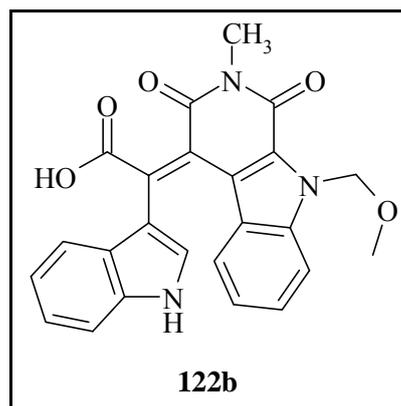
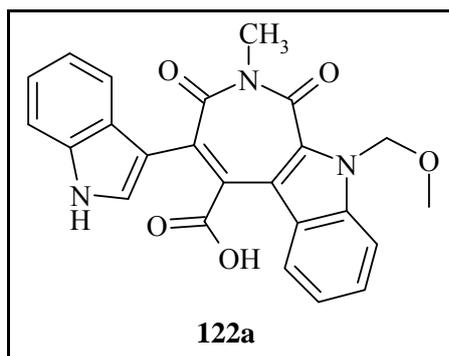
Dans un monocol de 100 mL, 92 mg (0,21 mmol ; 1 éq.) de **115** sont dissous dans 4,5 mL d'acétone. Après ajout de 697 mg (12,44 mmol ; 60 éq.) de KOH dissous dans 1,6 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 4 jours. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 20 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 1 mL de solution de HCl concentré puis chauffé à reflux pendant 2 jours. Le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 3 x 10 mL d'eau puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : DCM/MeOH 9/1 puis DCM/DMF 9/1) pour donner 13 mg de solide orange foncé avec 16% de rendement.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 250 MHz), δ (ppm) : 3.29 (s, 3H, CH₃) ; 6.12 (d, 1H, H₄, *J* = 8.5 Hz) ; 6.38 (t, 1H, H₅, *J* = 7.4 Hz) ; 6.79 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 7.4 Hz) ; 6.97-7.03 (m, 2H, H₆/H_{6'}) ; 7.30-7.38 (m, 2H, H₄/H₇) ; 7.46 (d, 1H, H₇, *J* = 7.9 Hz) ; 7.53 (s, 1H, H₂) ; 11.69 (sl, 1H, NH) ; 12.12 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 26.4 (CH₃) ; 111.8 (CH) ; 112.6 (CH) ; 118.0 (C) ; 119.1 (CH) ; 119.6 (CH) ; 120.2 (C) ; 120.7 (CH) ; 121.7 (CH) ; 122.2 (C) ; 122.3 (C) ; 123.4 (CH) ; 124.7 (C) ; 125.4 (CH) ; 129.6 (CH) ; 136.3 (C) ; 138.5 (C) ; 159.2 (C=O)_{imine}.

MASSE : m/z (IS⁻) : 384 [M-H]⁻.

Rf : 0.16 (DCM/MeOH ; 8/2 + 2% DMF) ; 0.18 (EP/THF ; 2/8).



$C_{24}H_{19}N_3O_5$
MM = 429.43

Aspect : solide marron

N-Méthoxyméthylindolol[3',2'-5,6]-4-carboxy-3-(indol-3-yl)-N-méthyl-2,7-dioxoazépine (122a)

ou

Acide (1H-indol-3-yl)-(9-méthoxyméthyl-2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,9-tetrahydro-beta-carbolin-4-ylidène) acétique (122b)

Dans un monocol de 25 mL, 150 mg (0,34 mmol ; 1 éq.) de **115** sont dissous dans 7,5 mL d'acétone. Après ajout de 69 mg (1,23 mmol ; 3,6 éq.) de KOH dissous dans 0,5 mL d'eau, le mélange réactionnel est agité à Tamb pendant 21h. L'acétone est évaporée et le milieu dilué avec 15 mL d'eau. Le mélange est alors acidifié avec 0,5 mL de solution de HCl concentré puis agité à Tamb pendant 1 nuit. Le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 2 x 20 mL d'eau puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt puis AcOEt/MeOH 6/4) pour donner 67 mg de solide marron avec un rendement de 46%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 250 MHz), δ (ppm) : 3.21 (s, 3H, $CH_3(MOM)$) ; 3.27 (s, 3H, CH_3) ; 6.05 (s, 2H, $CH_2(MOM)$) ; 6.37 (d, 1H, H_4 , $J = 7.8$ Hz) ; 6.47 (t, 1H, H_5 , $J = 7.5$ Hz) ; 6.75 (t, 1H, $H_{5'}$, $J = 7.2$ Hz) ; 6.97 (t, 1H, H_6 , $J = 7.5$ Hz) ; 7.09 (t, 1H, H_6 , $J = 7.7$ Hz) ; 7.31 (d, 1H, $H_{7'}$, $J = 8.2$ Hz) ; 7.44-7.55 (m, 3H, $H_2/H_4/H_{7'}$) ; 11.67 (sl, 1H, NH).

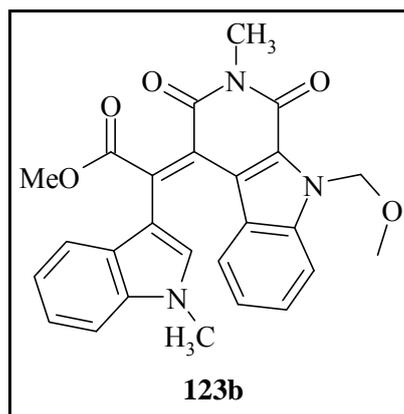
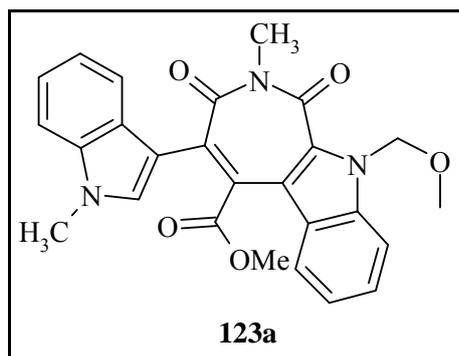
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 26.4 (CH_3) ; 55.2 (CH_3) $_{MOM}$; 73.7 (CH_2) $_{MOM}$; 110.2 (C) ; 111.2 (CH) $_7$; 111.8 (CH) $_{7'}$; 113.9 (C) ; 119.5 (CH) $_{5'}$; 120.0 (CH) $_5$; 120.6 (CH) $_4$; 121.5 (C) $_3$; 121.6 (CH) $_6$; 122.1 (C) $_9$; 123.4 (CH) $_4$; 123.8 (C) $_2$; 125.5 (CH) $_6$; 125.9 (C) $_9$; 130.3 (CH) $_2$; 136.4 (C) $_8$; 139.7 (C) $_8$; 159.4 (C=O) $_{imine}$; 164.9 (C=O) $_{imine}$.

MASSE : m/z (IS-) : 428 [M-H] $^-$.

IR (KBr) : ν (cm $^{-1}$) : 3393 (NH) + (OH) ; 2930 (Csp $_3$ H) $_{aliphatique}$; 1757 (C=O) $_{imine}$; 1686 (C=O) $_{imine + acide}$; 1648-1575 (C=C) $_{aromatique}$; 1476 δ (Csp $_3$ H).

F : dec. 157-159°C.

Rf : 0.03 (AcOEt/MeOH ; 9/1) ; 0.21 (AcOEt/MeOH ; 8/2).



$C_{26}H_{23}N_3O_5$
MM = 457.48

Aspect : solide orange

N-Méthoxyméthylindolol[3',2'-5,6]-4-méthoxycarbonyl-3-(N-méthylindol-3-yl)-N-méthyl-2,7-dioxo-azépine (123a)

ou

(1H-Indol-3-yl)-(2,9-diméthyl-1,3-dioxo-1,2,3,9-tetrahydro-beta-carbolin-4-ylidène) acétate de méthyle (123b)

Dans un monocol de 100 mL, 45 mg (0,10 mmol ; 1 éq.) de **122** sont dissous dans 10 mL d'ACN. Puis 45 mg (0,31 mmol ; 3 éq.) de K_2CO_3 et 15 μ L (0,23 mmol ; 2,2 éq.) de CH_3I sont ajoutés. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 24h. Après retour à Tamb, 80 mL d'eau sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées avec 3 x 100 mL d'eau, séchées sur $MgSO_4$ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 12 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 25%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm) : 3.25 (s, 3H, $CH_3(MOM)$) ; 3.29 (s, 3H, $CH_3(imine)$) ; 3.74 (s, 3H, $CH_3(ind)$) ; 3.84 (s, 3H, $CH_3(ester)$) ; 6.08 (s, 2H, $CH_2(MOM)$) ; 6.20 (d, 1H, H_4 , $J = 8.3$ Hz) ; 6.56 (t, 1H, H_5 , $J = 7.7$ Hz) ; 6.90 (t, 1H, H_5' , $J = 7.6$ Hz) ; 7.13-7.20 (m, 3H, $H_6/H_4'/H_6'$) ; 7.50 (d, 1H, H_7 , $J = 8.3$ Hz) ; 7.63 (d, 1H, H_7 , $J = 8.5$ Hz) ; 7.67 (s, 1H, H_2').

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 26.6 (CH_3)_{imine} ; 33.0 (CH_3)_{ind} ; 52.4 (CH_3)_{ester} ; 55.5 (CH_3)_{MOM} ; 73.9 (CH_2)_{MOM} ; 110.4 (C)_{3'} ; 110.9 (CH)_{7'} ; 111.8 (CH)₇ ; 116.1 (C) ; 118.4 (C)₃ ; 119.6 (CH)_{4'} ; 120.7 (CH)₅ ; 121.0 (CH)_{5'} ; 121.4 (C)₉ ; 122.7 (CH)_{6'} ; 123.1 (CH)₄ ; 125.2 (C) ; 125.5 (C)_{9'} ; 126.0 (CH)₆ ; 134.4 (CH)_{2'} ; 137.0 (C)_{8'} ; 139.1 (C) ; 139.7 (C)₈ ; 158.8 (C=O)_{imine} ; 164.6 (C=O)_{imine} ; 169.4 (C=O)_{ester}.

MASSE : m/z (IS+) : 458.5 $[M+H]^+$.

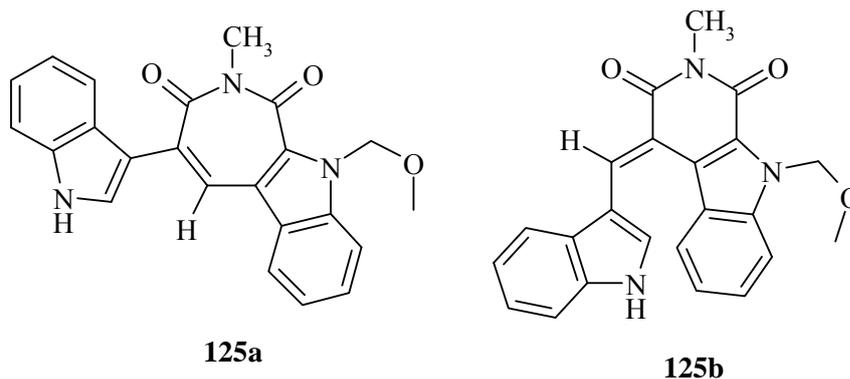
m/z (EI) : $[M^{*+}]$; masse calculée : 457.16377 ; masse observée : 457.1631.

$[M^{*+}CH_2OCH_3]^+$; masse calculée pour $C_{24}H_{18}N_3O_4$: 412.12973 ; masse observée : 412.1302.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 2925 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1718 (C=O)_{ester} ; 1684 (C=O)_{imine} ; 1653 (C=O)_{imine} ; 1477 δ (Csp₃H) ; 1368 δ (Csp₃H)_{CH₃}.

F : dec. 132-134°C.

Rf : 0.88 (AcOEt/MeOH ; 9/1).



$C_{23}H_{19}N_3O_3$

MM = 385.42

Aspect : solide orange

N-Méthoxyméthylindolo[3',2'-5,6]-3-(indol-3-yl)-N-méthyl-2,7-dioxo-azépine (125a)

ou

1H-Pyrido[3,4-b]indole-1,3(2H)dione-4,9-dihydro-4[(indol-3-yl)méthylène]-9-méthoxyméthyl-2-méthyl (125b)

Dans une bombe de Parr, 50 mg (0,12 mmol ; 1 éq.) de **122** sont dissous dans 30 mL de DMF. Après ajout de 41 mg (0,04 mmol ; 0.3 éq.) de Pd/C, le mélange réactionnel est agité à Tamb sous pression d'hydrogène (environ 50 psi) pendant 4 jours. Le mélange est ensuite filtré sur célite. Après ajout de 60 mL d'AcOEt, la phase organique est lavée avec 3 x 50 mL de solution aqueuse saturée en NaCl puis 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée à sec pour donner 18 mg de solide orange avec un rendement de 40%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.23 (s, 3H, CH₃(MOM)) ; 3.86 (s, 3H, CH₃) ; 6.11 (s, 2H, CH₂(MOM)) ; 7.29-7.35 (m, 2H, H₅/H₆) ; 7.47 (t, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz) ; 7.55-7.59 (m, 2H, H₆/H₇) ; 7.83 (d, 1H, H₇, *J* = 8.5 Hz) ; 7.99 (d, 1H, H₄, *J* = 6.6 Hz) ; 8.39 (d, 1H, H₄, *J* = 8.3 Hz) ; 8.65 (s, 1H, H_b) ; 9.33 (d, 1H, H₂, *J* = 2.1 Hz) ; 12.28 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz), δ (ppm) : 26.5 (CH₃) ; 55.5 (CH₃)_{MOM} ; 73.9 (CH₂)_{MOM} ; 111.5 (C)₃' ; 112.3 (CH)₇ ; 112.7 (CH)₇' ; 114.7 (C) ; 117.8 (CH)₄' ; 121.4 (C)₉ ; 121.5 (CH)₅' ; 121.6 (C) ; 122.2 (C)₂ ; 122.3 (CH)₄ ; 122.7 (CH)₅ ; 123.0 (CH)₆' ; 126.7 (CH)₆ ; 129.0 (C)₉' ; 132.8 (CH)_b ; 135.1 (CH)₂' ; 136.1 (C)₈' ; 140.5 (C)₈ ; 158.5(C=O)_{imine} ; 164.6 (C=O)_{imine}.

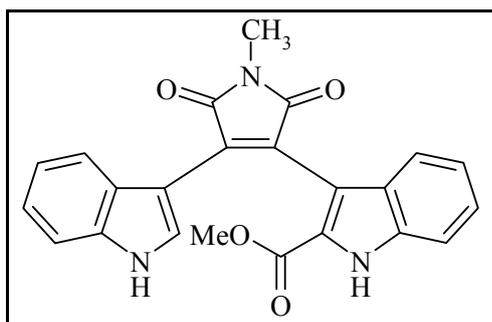
MASSE : m/z (IS-) : 384 [M-H]⁻.

m/z (EI) : [M^{•+}] ; masse calculée : 385.14931 ; masse observée : 385.14264.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3278 (NH) + (OH) ; 2925 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1672 (C=O)_{imine + acide} ; 1632 (C=O)_{imine} ; 1488 δ(Csp₃H) ; 1372 δ(Csp₃H)_{CH₃}.

F : dec. 230-232°C.

Rf : 0.44 (EP/AcOEt ; 1/1) ; 0.88 (AcOEt/MeOH ; 8/2).



C₂₃H₁₇N₃O₄
MM = 399.41

Aspect : solide orange

3-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1-H-indole 2-carboxylate de méthyle (112)

Dans un monocol de 500 mL, 1 g (2,26 mmol ; 1 éq.) de **115** sont dissous dans 150 mL de MeOH. Puis 100 mL de HCl (6N) sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 18h. Après retour à Tamb, le précipité est filtré sur fritté millipores, lavé avec 3 x 30 mL d'eau puis récupéré avec 4 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton et évaporées à sec pour donner 827 mg de solide orange avec un rendement de 92%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.07 (s, 3H, CH₃) ; 3.73 (s, 3H, CH₃(ester)) ; 6.56-6.62 (m, 2H, H₄/H₅) ; 6.79 (t, 1H, H₅, *J* = 7.5 Hz) ; 6.94 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.02 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 7.16 (t, 1H, H₆, *J* = 7.6 Hz) ; 7.33 (d, 1H, H₇, *J* = 8.1 Hz) ; 7.44 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 7.96 (d, 1H, H₂, *J* = 2.7 Hz) ; 11.78 (sl, 1H, NH(ind⁺)) ; 12.31 (sl, 1H, NH(ind)).

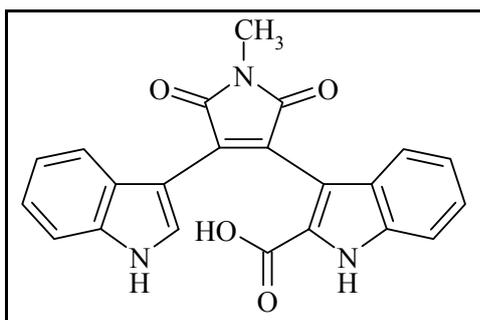
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.1 (CH₃) ; 51.8 (CH₃)_{ester} ; 105.5 (C)₃ ; 110.9 (C)₃ ; 111.9 (CH)₇ ; 112.7 (CH)₇ ; 119.8 (CH)₅ ; 120.3 (CH)₄ ; 120.4 (CH)₅ ; 121.1 (CH)₄ ; 121.9 (CH)₆ ; 124.5 (C) ; 124.9 (C)₉ + CH₆ ; 126.2 (C)₉ + C) ; 130.4 (CH)₂ ; 133.1 (C) ; 136.1 (C)₈ ; 136.2 (C)₈ ; 161.4 (C=O)_{ester} ; 170.5 (C=O)_{mal} ; 171.4 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS+) : 400.5 [M+H]⁺ ; 422.5 [M+Na]⁺.
 m/z (IS-) : 398 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3373 (NH) ; 3283 (NH) ; 1759 (C=O)_{mal} ; 1717 (C=O)_{mal} ; 1693 (C=O)_{ester} ; 1635-1543 (C=C) ; 1385 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 741 δ(Csp₂H)_{aromatique o-disubstitué}.

F : dec. 251-253°C.

Rf : 0.32 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/2) ; 0.50 (EP/AcOEt ; 1/1).



$C_{22}H_{15}N_3O_4$
MM = 385.38

Aspect : solide orange

Acide 3-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-N-méthyle-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1-H-indolique (126)

Dans un monocol de 10 mL, 1,25 mL (1.25 mmol, 5 éq.) d'une solution aqueuse de LiOH (1M) sont refroidis à 0°C puis 0,63 mL de H₂O₂ sont introduits goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité à cette température pendant 25 minutes.

Dans un monocol de 10 mL, 100 mg (0,25 mmol ; 1 éq.) de **112** sont dissous dans 4 mL de dioxanne. Après refroidissement à 0°C, la solution précédente est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite ramené à Tamb sur 1h puis est chauffé à reflux pendant 4h30. Après retour à Tamb, le milieu réactionnel est dilué avec 20 mL d'eau puis est acidifié avec 6 mL de solution de HCl concentré et agité à Tamb pendant une nuit. Le précipité est extrait avec 3 x 30 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées sur coton et évaporées à sec pour donner 73 mg de solide orange.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz), δ (ppm) : 3.05 (s, 3H, CH₃) ; 6.59 (t, 1H, H_{5'}, *J* = 8.1 Hz) ; 6.70 (d, 1H, H_{4'}, *J* = 8.1 Hz) ; 6.77 (t, 1H, H₅, *J* = 7.6 Hz) ; 6.94 (t, 1H, H_{6'}, *J* = 8.1 Hz) ; 6.99 (d, 1H, H₄, *J* = 8.1 Hz) ; 7.12 (t, 1H, H₆, *J* = 7.7 Hz) ; 7.31 (d, 1H, H_{7'}, *J* = 8.1 Hz) ; 7.41 (d, 1H, H₇, *J* = 8.3 Hz) ; 7.92 (d, 1H, H_{2'}, *J* = 2.9 Hz) ; 11.75 (sl, 1H, NH_(ind')) ; 12.13 (sl, 1H, NH_(ind)).

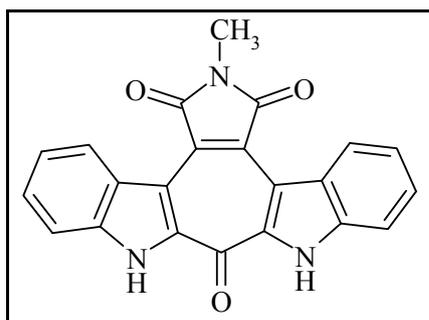
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.1 (CH₃) ; 105.5 (C)_{3'} ; 110.2 (C)₃ ; 111.9 (CH)_{7'} ; 112.6 (CH)₇ ; 119.8 (CH)_{5'} ; 120.2 (CH)₅ ; 120.4 (CH)_{4'} ; 120.7 (CH)₄ ; 121.8 (CH)_{6'} ; 124.4 (CH)₆ ; 125.0 (C)_{9'} ; 126.4 (C)₉ ; 130.2 (CH)_{2'} ; 132.9 (C)_a ; 135.8 (C)₈ ; 136.1 (C)_{8'} ; 139.9 (C)_b ; 142.4 (C)₂ ; 162.4 (C=O)_{acide} ; 170.5 (C=O)_{mal} ; 171.5 (C=O)_{mal}.

MASSE : m/z (IS-) : 384 [M-H]⁻.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) : 3342 (NH) + (OH) ; 3059 (Csp₂H)_{aromatique} ; 2928 (Csp₃H)_{aliphatique} ; 1759 (C=O)_{mal} ; 1697 (C=O)_{mal + acide} ; 1446 δ(Csp₃H) ; 1385 δ(Csp₃H)_{CH₃} ; 1245 (C-O).

F : dec. 223-225°C.

Rf : 0.09 (AcOEt) ; 0.48 (AcOEt/MeOH ; 8/2).



$C_{22}H_{13}N_3O_3$
MM = 367.36

Aspect : solide orange

Indolo[2',3'-3,4]indolo[2',3'-6,7]cyclohepta[1,2-c]-1-N-méthylpyrrol-2,5-dioxo-5-one (128)

Dans un bicol de 50 mL, 5 g (large excès) d'acide polyphosphorique et 770 mg (large excès) de P_2O_5 sont chauffés à $130^\circ C$. Puis 50 mg (0,13 mmol ; 1 éq.) de **126** sont introduits dans le milieu réactionnel qui est ensuite chauffé à $130^\circ C$ pendant 4h. Après retour à Tamb, le mélange est dilué avec 50 mL d'eau puis est neutralisé à pH =7 avec 70 mL d'une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$. La phase aqueuse est extraite avec 3 x 50 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec 3 x 50 mL d'eau, séchées sur $MgSO_4$ et filtrées sur coton. Après évaporation à sec, 29 mg de solide orange sont recueillis avec un rendement de 60%.

RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ (ppm) : 3.12 (s, 3H, CH_3) ; 7.33 (t, 2H, H_5 , $J = 7.1$ Hz) ; 7.55 (t, 2H, H_6 , $J = 7.1$ Hz) ; 7.75 (d, 2H, H_7 , $J = 8.0$ Hz) ; 9.11 (d, 2H, H_4 , $J = 8.5$ Hz) ; 13.06 (sl, 2H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.9 MHz), δ (ppm) : 24.2 (CH_3) ; 112.7 (2 CH) $_7$; 114.3 (2 C) $_3$; 121.3 (2 CH) $_5$; 123.9 (2 C) $_9$; 125.0 (2 C) ; 127.6 (2 CH) $_4$; 127.7 (2 CH) $_6$; 138.6 (2 C) $_8$; 140.3 (2 C) $_2$; 167.9 (C=O) $_{acide}$; 169.9 (2 C=O) $_{mal}$.

MASSE : (EI) : [M^{*+}] ; masse calculée : 367.09569 ; masse observée : 367.0961.

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) : 3228 (NH) ; 2923 (Csp_3H) $_{aliphatique}$; 1766 (C=O) $_{mal}$; 1705 (C=O) $_{cétone}$; 1550-1493 (C=C) ; 1459 $\delta(Csp_3H)$; 1387 $\delta(Csp_3H)_{CH_3}$.

F : dec. $193-195^\circ C$.

Rf : 0.14 (EP/DCM/AcOEt ; 9/9/2) ; 0.83 (AcOEt).

Bibliographie

Références bibliographiques

1. Remontet, L.; Estève, J.; Bouvier, A.-M.; Grosclaude, P.; Launoy, G.; Menegoz, F.; Exbrayat, C.; Tretare, B.; Carli, P.-M.; Guizard, A.-V.; Troussard, X.; Bercelli, P.; Colonna, M.; Halna, J.-M.; Hedelin, G.; Macé-lesec'h, J.; Peng, J.; Buemi, A.; Velten, M.; Jouglu, E.; Arveux, P.; Le Bodic, L.; Michel, E.; Sauvage, M.; Schvartz, C.; Faivre, J. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **2003**, *51*, 3-30.
2. Meijer, L. *Oncologie* **2003**, *5*, 311-326.
3. Pommier, Y.; Khon, K. W. *Medecine/Sciences* **2003**, *19*, 173-186.
4. Paulovich, A. G.; Toczyski, D. P.; Hartwell, L. H. *Cell* **1997**, *88*, 315-321.
5. Palmer, D. H.; Young, L. S.; Mautner, V. *Trends Biotechnol.* **2006**, *24*, 76-82.
6. Schuster, M.; Nechansky, A.; Loibner, H.; Kircheis, R. *Biotechnol. J.* **2006**, *1*, 138-147.
7. Andrea Brancale, R. S. *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 209-238.
8. Arimondo, P. B.; Hélène, C. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 219-235.
9. Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1189-1212.
10. Blagden, S.; de Bono, J. *Current Drug Targets* **2005**, *6*, 325-335.
11. Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912-1916.
12. Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 471-480.
13. Drevs, J.; Medinger, M.; Schmidt-Gersbach, C.; Weber, R.; Unger, C. *Current Drug Targets* **2003**, *4*, 113-121.
14. Adcock, I. M.; Chung, K. F.; Caramori, G.; Ito, K. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *533*, 118-132.
15. Wakeling, A. E.; Guy, S. P.; Woodburn, J. R.; Ashton, S. E.; Curry, B. J.; Barker, A. J.; Gibson, K. H. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5749-5754.
16. Cohen, M. H.; Williams, G. A.; Sridhara, R.; Chen, G.; McGuinn, W. D., Jr.; Morse, D.; Abraham, S.; Rahman, A.; Liang, C.; Lostritto, R.; Baird, A.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1212-1218.
17. Hess-Stumpp, H.; Haberey, M.; Thierauch, K.-H. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 550-557.
18. Thomas, A. L.; Morgan, B.; Horsfield, M. A.; Higginson, A.; Kay, A.; Lee, L.; Masson, E.; Puccio-Pick, M.; Laurent, D.; Steward, W. P. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 4162-4171.
19. Tornillo, L.; Terracciano, L. M. *J. Clin. Pathol.* **2006**, *59*, 557-563.
20. Kunick, C.; Lauenroth, K.; Wieking, K.; Xie, X.; Schultz, C.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Meijer, L.; Weber, A.; Jorgensen, F. S.; Lemcke, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 22-36.
21. Ryves, W. J.; Harwood, A. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *280*, 720-725.
22. Martinez, A.; Alonso, M.; Castro, A.; Perez, C.; Moreno, F. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1292-1299.

23. Smith, D. G.; Buffet, M.; Fenwick, A. E.; Haigh, D.; Ife, R. J.; Saunders, M.; Slingsby, B. P.; Stacey, R.; Ward, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 635-639.
24. Naerum, L.; Norskov-Lauritsen, L.; Olesen, P. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1525-1528.
25. Kunick, C.; Zeng, Z.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.; Leost, M.; Totzke, F.; Schaechtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Meijer, L.; Lemcke, T. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 541-549.
26. Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935-946.
27. Mortlock, A. A.; Keen, N. J.; Jung, F. H.; Heron, N. M.; Foote, K. M.; Wilkinson, R. W.; Green, S. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 807-821.
28. Keen, N.; Taylor, S. *Nature Reviews Cancer* **2004**, *4*, 927-936.
29. Bolanos-Garcia, V. M. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2005**, *37*, 1572-1577.
30. McInnes, C.; Mezna, M.; Fischer, P. M. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 181-197.
31. Collins, I.; Garrett, M. D. *Current Opinion in Pharmacology* **2005**, *5*, 366-373.
32. Tao, Z.-F.; Lin, N.-H. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* **2006**, *6*, 377-388.
33. Arienti, K. L.; Brunmark, A.; Axe, F. U.; McClure, K.; Lee, A.; Blevitt, J.; Neff, D. K.; Huang, L.; Crawford, S.; Pandit, C. R.; Karlsson, L.; Breitenbucher, J. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1873-1885.
34. Sharma, V.; Tepe, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4319-4321.
35. Sridhar, J.; Akula, N.; Pattabiraman, N. *AAPS Journal* **2006**, *8*, E204-E221.
36. Damiens, E.; Meijer, L. *Pathol. Biol.* **2000**, *48*, 340-351.
37. Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 417-425.
38. Axel Huwe, R. M. A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2122-2138.
39. Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; Norman, T. C.; Kwon, S.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S.-H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. *Science (Washington, D. C.)* **1998**, *281*, 533-538.
40. Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P.; Keller, P.; Garrett, M.; La, F.; Leopold, W.; McNamara, D.; Quin, M.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Toogood, P.; Wu, Z.; Zhang, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4606-4616.
41. Honma, T.; Yoshizumi, T.; Hashimoto, N.; Hayashi, K.; Kawanishi, N.; Fukasawa, K.; Takaki, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4628-4640.
42. Senderowicz, A. M. *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 313-320.
43. Benson, C.; Kaye, S.; Workman, P.; Garrett, M.; Walton, M.; Bono, J. d. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 7-12.

44. Sanchez, C.; Mendez, C.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007-1045.
45. Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.
46. Funato, N.; Takayanagi, H.; Konda, Y.; Toda, Y.; Harigaya, Y.; Iwai, Y.; Omura, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1251-1254.
47. Kase, H.; Iwahashi, K.; Matsuda, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1059-1065.
48. Nakanishi, S.; Matsuda, Y.; Iwahashi, K.; Kase, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1066.
49. Sanchez-Martinez, C.; Shih, C.; Faul, M. M.; Zhu, G.; Paal, M.; Somoza, C.; Li, T.; Kumrich, C. A.; Winneroski, L. L.; Xun, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3835-3839.
50. Prudhomme, M.; Marminon, C.; Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y.; Hickman, J.; Pierre, A.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; (Les Laboratoires Servier, Fr.). WO, **2003**, p 79 pp.
51. Prudhomme, M. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents* **2004**, *4*, 509-521.
52. Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668.
53. Moreau, P.; Anizon, F.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Goossens, J. F.; Henichart, J. P.; Bailly, C.; Labourier, E.; Tazzi, J.; Fabbro, D.; Meyer, T.; Aubertin, A. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1816-1822.
54. Moreau, P.; Gaillard, N.; Marminon, C.; Anizon, F.; Dias, N.; Baldeyrou, B.; Bailly, C.; Pierre, A.; Hickman, J.; Pfeiffer, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4871-4879.
55. Zembower, D. E.; Zhang, H.; Lineswala, J. P.; Kuffel, M. J.; Aytes, S. A.; Ames, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 145-150.
56. Pereira, E. R.; Belin, L.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Rapp, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Fabbro, D.; Meyer, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471-4477.
57. Kaneko, T.; Wong, H.; Utzig, J.; Schurig, J.; Doyle, T. W. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 125.
58. Fabre, S.; Prudhomme, M.; Rapp, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 193-196.
59. Sanchez-Martinez, C.; Shih, C.; Zhu, G.; Li, T.; Brooks, H. B.; Patel, B. K. R.; Schultz, R. M.; DeHahn, T. B.; Spencer, C. D.; Watkins, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3841-3846.
60. Kuo, G. H.; Prouty, C.; DeAngelis, A.; Shen, L.; O'Neill, D. J.; Shah, C.; Connolly, P. J.; Murray, W. V.; Conway, B. R.; Cheung, P.; Westover, L.; Xu, J. Z.; Look, R. A.; Demarest, K. T.; Emanuel, S.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Beavers, M. P.; Chen, X. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4021-4031.
61. Zhu, G.; Conner, S. E.; Zhou, X.; Shih, C.; Li, T.; Anderson, B. D.; Brooks, H. B.; Campbell, R. M.; Considine, E.; Dempsey, J. A.; Faul, M. M.; Ogg, C.; Patel, B.; Schultz, R. M.; Spencer, C. D.; Teicher, B.; Watkins, S. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2027-2030.
62. Zhu, G.; Conner, S. E.; Zhou, X.; Chan, H.-K.; Shih, C.; Engler, T. A.; Al-awar, R. S.; Brooks, H. B.; Watkins, S. A.; Spencer, C. D.; Schultz, R. M.; Dempsey, J. A.; Considine, E. L.; Patel, B. R.; Ogg, C. A.; Vasudevan, V.; Lytle, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3057-3061.

63. Routier, S.; Ayerbe, N.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G.; Bailly, C.; Pierre, A.; Pfeiffer, B.; Caignard, D.-H.; Renard, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6621-6630.
64. Zhu, G.; Conner, S.; Zhou, X.; Shih, C.; Brooks, H. B.; Considine, E.; Dempsey, J. A.; Ogg, C.; Patel, B.; Schultz, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1231-1235.
65. Routier, S.; Peixoto, P.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G.; Dias, N.; Bailly, C.; Pierre, A.; Leonce, S.; Caignard, D.-H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1401-1413.
66. Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Dias, N.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Lozach, O.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 789-799.
67. Knolker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4428.
68. Merlic, C. A.; You, Y.; McInnes, D. M.; Zechman, A. L.; Miller, M. M.; Deng, Q. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5199-5212.
69. Hughes, I.; Raphael, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1441-1444.
70. Adeva, M.; Buono, F.; Caballero, E.; Medarde, M.; Tomé, F. *Synlett* **2000**, *6*, 832-834.
71. Bergman, J.; Pelcman, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 824-828.
72. Steglich, W.; Steffan, B.; Kopanski, L.; Eckhardt, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 459-460.
73. Brenner, M.; Rexhausen, H.; Steffan, B.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2887-2892.
74. Faul, M. M.; Sullivan, K. A.; Winneroski, L. L. *Synthesis* **1995**, 1511-1516.
75. Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Jona, H.; Honma, T.; Morishima, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8099-8112.
76. Joyce, R. P.; Gainor, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1177-1185.
77. Harris, W.; Hill, C. H.; Keech, E.; Malsher, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8361-8364.
78. Bit, R. A.; Crackett, P. H.; Harris, W.; Hill, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5623-5626.
79. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6053-6058.
80. Bergman, J.; Koch, E.; Pelcman, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2609-2614.
81. Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10413-10414.
82. Saulnier, M. G.; Frennesson, D. B.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7841-7844.
83. Merlic, C. A.; McInnes, D. M.; You, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6787-6790.
84. Zhang, H.-C.; White, K. B.; Ye, H.; McComsey, D. F.; Derian, C. K.; Addo, M. F.; Andrade-Gordon, P.; Eckardt, A. J.; Conway, B. R.; Westover, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3049-3053.
85. Davis, P. D.; Hill, C. H.; Lawton, G.; Nixon, J. S.; Wilkinson, S. E.; Hurst, S. A.; Keech, E.; Turner, S. E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 177-184.

86. Salmon, L.; Landry, V.; Melnyk, O.; Maes, L.; Sergheraert, C.; Davioud-Charvet, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 707-710.
87. Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y.; Caignard, D. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2561-2564.
88. Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7025-7028.
89. Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596.
90. Paliakov, E.; Strekowski, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4093-4095.
91. Illi, V. O. *Synthesis* **1979**, 136.
92. Pelkey, E. T.; Barden, T. C.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7615-7619.
93. Hodson, H. F.; Madge, D. J.; Slawin, A. N. Z.; Widdowson, D. A.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1899-1906.
94. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
95. Padwa, A.; Lynch, S. M.; Mejia-Oneto, J. M.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2206-2218.
96. Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364.
97. Hobbs, F. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3420-3422.
98. Bregman, H.; Williams, D. S.; Meggers, E. *Synthesis* **2005**, *9*, 1521-1527.
99. Scharf, H.-D.; Korte, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 764-780.
100. Ciamician, G. L.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 553-559.
101. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
102. Su, J.-Y.; Zhu, Y.; Zeng, L.-M.; Xu, X.-H. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043-1044.
103. Fresneda, P. M.; Molina, P.; Saez, M. A. *Synlett* **1999**, *10*, 1651-1653.
104. Wahlström, N.; Stensland, B.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2147-2153.
105. Miki, Y.; Aoki, Y.; Miyatake, H.; Minematsu, T.; Hibino, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5215-5218.
106. Mahboobi, S.; Burgemeister, T.; Dove, S.; Kuhr, S.; Popp, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8130-8137.
107. Brenner, M.; Mayer, G.; Terpin, A.; Steglich, W. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 70-74.
108. Murase, M.; Watanabe, K.; Yoshida, T.; Tobonaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 81-84.
109. Joseph, B.; Alagille, D.; Mérour, J.-Y.; Leonce, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1872-1876.
110. Benoit, J.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Colson, P.; Houssier, C.; Bailly, C. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 3307-3314.
111. Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.
112. Gmeiner, P.; Kraxner, J.; Bollinger, B. *Synthesis* **1996**, *10*, 1196-1198.
113. Labadie, S. S.; Teng, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250-4254.
114. Mahboobi, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Hockemeyer, J.; Frieser, M.; Lyssenko, A.; Paper, D. H.; Burgermeister, J.; Bohmer, F. D.; Fiebig, H. H.; Burger, A. M.; Baasner, S.; Beckers, T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4535-4553.

115. Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schachtele, C.; Uberall, F.; Kassack, M. U.; Dove, S.; Bohmer, F. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002-1018.
116. Bourderieux, A.; Routier, S.; Bénéteau, V.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6071-6074.
117. Marminon, C.; Pierre, A.; Pfeiffer, B.; Perez, V.; Leonce, S.; Joubert, A.; Bailly, C.; Renard, P.; Hickman, J.; Prudhomme, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 609-622.
118. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
119. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
120. Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151-8156.
121. Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.
122. Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122-6125.
123. Zhang, G. *Synthesis* **2005**, *4*, 537-542.
124. Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434-5444.
125. Cimetiere, B.; Dubuffet, T.; Muller, O.; Descombes, J.-J.; Simonet, S.; Laubie, M.; Verbeuren, T. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1375-1380.
126. Bergman, J.; Wahlstrom, N.; Yudina, L. N.; Tholander, J.; Lidgren, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1443-1452.
127. Al Akoum Ebrik, S.; Legrand, A.; Rigo, B.; Couturier, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 997-1000.
128. Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894.
129. Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; King, N. P.; V. Finlay, M. R.; Scarpelli, R.; A. Pereira, M. M.; Bollbuck, B.; Bigot, A.; Werschkun, B.; Winssinger, N. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2783-2800.
130. Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Med. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.
131. Allegretti, M.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Nicolini, L. *Synlett* **2001**, *5*, 609-612.
132. Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616-5620.
133. Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354-9360.
134. Kubota, Y.; Hanaoka, T.-A.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *Synlett* **1994**, 515-517.
135. Lou, R.; VanAlstine, M.; Sun, X.; Wentland, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2477-2480.
136. Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 272-273.
137. Vidal, T.; Petit, A.; Loupy, A.; Gedye, R. N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5473-5478.
138. Mortoni, A.; Martinelli, M.; Piarulli, U.; Regalia, N.; Gagliardi, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6623-6627.
139. Vickery, H. E.; Pahler, L. F.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.

140. Sasaki, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1999**, 453-455.
141. Martin, T.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 235 - 240.
142. Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Gonzales-Pérez, P.; Pérez-Castells, J. *Synthesis* **2002**, 13, 1810-1812.
143. Olgen, S.; Akaho, E.; Nebioglu, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 747-770.
144. Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 757-761.
145. Kelly, T. R.; Zhao, Y.; Cavero, M.; Torneiro, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3725-3737.
146. Sundberg, R. J.; Russell, H. F. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3324-3330.
147. Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8906-8909.
148. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Giuseppone, N.; Huang, X.; Bella, M.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Koumbis, A. E.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10174-10182.
149. Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12897-12906.
150. Seebach, D.; Hungerbühler, E.; Naef, R.; Schnurrenberger, P.; Weidmann, B.; Züger, M. *Synthesis* **1982**, 138-141.
151. Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasnaoui, A.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5853-5854.
152. Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10039-10047.
153. Lopin, C.; Jacquinet, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 2574-2578.
154. Lucas, H.; Hasten, J. E. M.; van Dinther, T. G.; Meuleman, D. G.; van Aelst, S. F.; van Boeckel, C. A. A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 8207-8228.
155. Ishikura, M.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2634-2637.
156. Sundberg, R. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3604-3610.
157. Mahboobi, S.; Eichhorn, E.; Popp, A.; Sellmer, A.; Elz, S.; Mollmann, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 176-191.
158. Bergman, J.; Desarbre, E.; Koch, E. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2363-2370.
159. Crestini, C.; Pro, P.; Neri, V.; Saladino, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2569-2578.
160. Kobayashi, S.; Kihara, M.; Shizu, S.; Katayama, S.; Ikeda, H.; Kitahiro, K.; Matsumoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 3312-3323.
161. Knittel, D. *Synthesis* **1985**, 186.
162. Cruz, M. d. C.; Jimenez, F.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **2006**, 5, 749-755.

Résumé

Le cancer, qui est la deuxième cause de mortalité en France, est aujourd'hui un problème de santé publique majeur et fait l'objet de multiples recherches. De nombreuses molécules ont été synthétisées dans l'optique de trouver des médicaments plus efficaces, plus sélectifs et surtout présentant moins d'effets secondaires. Parmi ces molécules se trouve la famille des indolocarbazoles, dont la rébeccamycine et la staurosporine sont les représentants les plus connus. Les relations structure-activité (RSA) de cette famille ont été étudiées.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et d'inhibiteurs de kinases toujours plus sélectifs, la structure principale des phénylcarbazoles, appartenant à la famille des indolocarbazoles, a été modifiée par introduction d'une tropone centrale, cycle à 7 chaînons porteur d'une fonction carbonyle. Les différentes voies de synthèse permettant d'accéder à cette nouvelle famille de composés appelés oxophénylarcyriaflavines ont été étudiées. La méthode de choix retenue pour l'étape finale de la synthèse est la cyclisation électrophile en position 2 de l'indole. Cette synthèse a ensuite été généralisée aux composés substitués par des groupements hydroxyles en position 5 de l'indole d'une part et en position 4' et 5' du noyau phényle d'autre part. Les 17 molécules finales ainsi synthétisées ont subi divers tests biologiques permettant d'établir les RSA de cette nouvelle famille de composés. Finalement, la méthodologie mise au point pour les oxophénylarcyriaflavines a été étendue à la synthèse de la toute première famille de composés bisindoliques possédant également une tropone centrale.

Mots Clés

Indolocarbazoles, oxophénylarcyriaflavines, indole, cycle à 7 chaînons, agents anticancéreux, inhibiteurs de CDKs (Cyclin Dependant Kinases), inhibiteur de topoisomérase I, interaction à l'ADN, cytotoxicité

Abstract

Cancer, which is in France the second cause of mortality, is nowadays a major problem of public health and is the subject of manifold researches. Numerous molecules have been synthesized with the aim of finding more efficient and selective drugs with especially less secondary effects. Among these molecules can be found indolocarbazoles, of which rebeccamycin and staurosporine are the most famous representatives. The structure activity relationships (SAR) of this family were studied.

As part of the research of new cytotoxic agents and kinases inhibitors still more selective, the main structure of phenylcarbazoles, compounds from indolocarbazoles' family, was modified by introducing a central tropone, a 7-membered ring with a carbonyl function. The different ways to synthesize this new family of compounds, named oxophenylarcyriaflavines, were explored. The method retained for the final step of the synthesis was electrophilic cyclisation onto carbon C-2 of indole. This synthesis was then generalized for the compounds substituted by hydroxyle groups onto C-5 of indole on one hand and onto C-4' and C-5' of phenyl core on the other hand. 17 final molecules were synthesized and underwent biologically tests which permit to establish SAR for this new family. Finally, this methodology was applied to the synthesis of the first family of bisindolic compounds bearing a central tropone.

Title

Synthesis of hybrides of indolocarbazoles and caulersine, compounds with antitumoral aim.