



HAL
open science

Synthèse de 5-azaindolocarbazoles.Evaluation de leur activité antitumorale

Myriam Lefoix

► **To cite this version:**

Myriam Lefoix. Synthèse de 5-azaindolocarbazoles.Evaluation de leur activité antitumorale. Autre. Université d'Orléans, 2005. Français. NNT: . tel-00148832

HAL Id: tel-00148832

<https://theses.hal.science/tel-00148832>

Submitted on 23 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'intérêts biologiques

PAR

Myriam LEFOIX

Synthèse de 5-azaindolocarbazoles.

Evaluation de leur activité antitumorale.

Soutenu Publiquement

le .9 Février 2005 à .14 h 30.heures

A l'amphithéâtre C. Sadron (Campus CNRS)

MEMBRES DU JURY :

Président *Tobias HEVOR, Professeur, Université d'Orléans*

Rapporteurs *Benoit JOSEPH, Professeur, Université de Lyon 1*
Daniel DAUZONNE, Directeur de Recherche CNRS, Institut Curie, Paris

Examineurs *Gérard COUDERT, Professeur, Université d'Orléans*
Jean-Yves MÉROUR, Professeur, Université d'Orléans
Bruno PFEIFFER, Docteur-Ingénieur Les Laboratoires SERVIER, Courbevoie

En premier lieu, mes remerciements s'adressent au Pr Gérard COUDERT et au Pr Jean-Yves MEROUR pour la confiance dont ils ont fait preuve à mon égard en me proposant ce sujet de recherche, ainsi que pour les discussions fructueuses que nous avons eues au cours de ces trois années.

Je remercie également les Pr Benoit JOSEPH et Dr Daniel DAUZONNE, qui ont accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier le Dr Bruno PFEIFFER qui participe à ce jury, et qui s'est toujours attaché à répondre à mes questions

Je souhaite aussi remercier le Pr Tobias HEVOR qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie tout particulièrement le Dr Sylvain ROUITIER pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail. Les précieux conseils qu'il a su me prodiguer, et la disponibilité dont il a fait preuve, malgré ses nombreuses occupations, m'ont aidée dans la conduite de ce travail.

Je souhaite également remercier sincèrement le Pr Gérald GUILLAUMET de m'avoir accueillie au sein de son institut.

Je ne saurais oublier le Dr Alain PIERRE et Mr Stéphane LEONCE, des laboratoires Servier, qui ont réalisé les tests biologiques, et sans qui ce travail ne serait pas complet.

Je tiens également à exprimer ma plus profonde reconnaissance à Mr Hervé MEUDAL du CBM pour toutes les RMN des composés finaux, que nous ne pouvions pas réaliser à l'ICOA.

Je remercie ensuite tous les membres de l'ICOA pour leur soutien et leur bonne humeur ; ainsi que le personnel de l'IUT pour l'ambiance chaleureuse qui y règne au cours des travaux pratiques.

Enfin, la palme des remerciements est décernée à tous ceux qui avaient " oublié " que je préparais une thèse au cours de ces derniers mois.

ABRÉVIATIONS et DÉFINITIONS

Ac ₂ O	: Anhydride acétique
AcOEt	: Acétate d'éthyle
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
Bn	: Benzyle
Boc	: <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Boc ₂ O	: Di- <i>tert</i> -butyldicarbonate
<i>n</i> -BuLi	: Butyllithium normal
<i>tert</i> -BuLi	: Butyllithium tertiaire
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CDK	: Kinase dépendante d'une cycline
CI ₅₀	: Concentration inhibitrice à 50%
<i>coll.</i>	: Collaborateurs
Δ	: Chauffage
dba	: Dibenzylidène acétone
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	: Dichlorométhane
DU145	: Carcinome de prostate humain
DDQ	: 2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIAD	: Diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	: 4-Diméthylaminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
EC ₅₀	: Concentration efficace à 50%
EP	: Ether de pétrole
éq.	: équivalent
Et	: Ethyle
h	: Heure
hν	: Irradiation
HMBC	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	: Hexaméthylphosphoramide
HN	: Nébulisateur chauffé
HSQC	: Heteronuclear Single Quantum Coherence
HT29	: Carcinome du colon humain
Hz	: Hertz
I.R.	: Infra-Rouge
IS	: Ion spray
<i>J</i>	: Constante de couplage (RMN)
L1210	: Leucémie murine
LDA	: Diisopropylamidure de Lithium
LiHMDS	: Hexaméthylsilylamidure de Lithium
MALDI	: Ionisation-Désorption par laser assisté par matrice
MeOH	: Méthanol

MIC	: Concentration inhibitrice minimum
min	: Minute
MOM	: Méthoxyméthyl
NBS	: <i>N</i> -Bromosuccinimide
ORL	: oto-rhino-laryngologique
Pf	: Point de fusion
PKC	: Protéine kinase C
PPh ₃	: triphénylphosphine
ppm	: Partie par million (RMN)
RMN	: Résonance magnétique nucléaire
RSA	: Relation structure-activité
SEM	: 2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyl
S.M.	: Spectrométrie de masse
T.A.	: Température ambiante
TBDMS	: <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
Tf	: Triflate
TFA	: Acide trifluoroacétique
THF	: Tétrahydrofurane
TIPS	: Triisopropylsilyl
TMEDA	: <i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine
TMP	: Tétraméthylpypéridine
TMSOTf	: Triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
Topo I	: Topoisomérase I
UV	: Ultra-Violet
VEGF-R2	: Vascular endothelial growth factor R2
W	: Watts

SOMMAIRE

<i>PARTIE THÉORIQUE</i>	p 5
I- INTRODUCTION	p 7
I-1 Les différents traitements du cancer ...	p 7
I-2 ... Et la chimiothérapie	p 9
I-2.1 Les poisons du fuseau	p 11
I-2.2 Les médicaments agissant sur la structure de l'ADN	p 13
a/ Les agents alkylants	p 13
b/ Les antimétabolites	p 15
c/ Les agents intercalants	p 15
I-2.3 Les inhibiteurs d'enzymes impliquées dans le processus de réplication	p 16
a/ Les inhibiteurs de topoisomérases	p 17
b/ Les inhibiteurs de kinases	p 22
II- LES INDOLOCARBAZOLES	p 27
II-1 Présentation des indolocarbazoles	p 27
II-2 Relations structure-activité d'analogues indolocarbazoliques	p 29
II-2.1 Les RSA de type A	p 30
II-2.2 Les RSA de type B	p 35
II-2.3 Conclusion	p 39
II-3 Travaux réalisés au laboratoire en série indolocarbazole	p 42
II-4 Les différentes voies d'accès aux indolocarbazoles	p 45
II-5 Rétrosynthèse pour l'accès aux 5-azaindolocarbazoles	p 48

III-	SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION DU 5-AZAINDOLE	p 51
	III.1 Rappel sur les azaindoles	p 51
	III.2 Synthèses du fragment 5-azaindologique	p 53
	III.3 Fonctionnalisation du 5-azaindole	p 58
	III-3.1 Les substitutions électrophiles, de l'indole au 5-azaindole	p 58
	III-3.2 Additions de Michael effectuées en position 3 du 5-azaindole	p 62
	• Accès à des molécules symétriques	p 62
	• Accès à des molécules dissymétriques	p 65
	III-3.3 Réalisation de couplages palladiés en position 3 du 5-azaindole	p 67
	a/ Préparation de 5-azaindoles fonctionnalisés en position 3	p 68
	<u>Bibliographie</u>	p 69
	<u>Travaux réalisés</u>	p 71
	b/ Couplages de Stille réalisés à partir de 5-azaindoles stannylés	p 72
	• Accès à des molécules symétriques	p 72
	• Accès à des molécules dissymétriques	p 77
	III-3.4 Réactivité des positions 2 et 3 du 5-azaindole	p 81
	a/ Réalisation d'échanges halogène-métal en position 3 du 5-azaindole	p 81
	b/ Réalisation de réactions anioniques en position 2 du 5-azaindole	p 85
	c/ Conclusion	p 87
IV-	SYNTHESE DE 5-AZAINDOLOCARBAZOLES	p 89
	IV-1 Travail réalisé en série imide méthylé	p 89
	IV-2 Substitution de l'imide par un groupement amino-alkyle	p 98
V-	FORMATION D'UN SEL DE PYRIDINIUM	p 101

VI-	GLYCOSYLATION DES 5-AZAINDOLOCARBAZOLES	p 103
	VI-1 Bibliographie sur les glycosylations d'azotes indoliques	p 103
	VI-1.1 Méthodes classiques de glycosylations de l'atome d'azote indolique	p 103
	a/ Méthode aux trichloroacétimides	p 103
	b/ Méthode de Koenigs-Knorr	p 104
	c/ Méthode mettant en jeu la silylation de l'azote indolique	p 104
	VI-1.2 Glycosylations réalisées en milieu basique	p 105
	VI-1.3 Activation du sucre <i>in situ</i>	p 106
	VI-1.4 Glycosylation d'une indoline	p 106
	VI-1.5 Méthode par voie enzymatique	p 107
	VI-2 Travaux de glycosylation réalisés	p 107
	VI-2.1 Glycosylation d'une indoline	p 107
	VI-2.2 Réaction de Mitsunobu	p 108
	VI-2.3 Glycosylation en milieu basique	p 113
	VI-2.4 Méthode aux trichloroacétimide	p 114
	VI-2.5 Acétolyse	p 114
VII-	RESULTATS BIOLOGIQUES : EFFET SUR LE CYCLE CELLULAIRE	p 117
	VII-1 Matériel et méthode pour les tests <i>in vitro</i>	p 117
	VII-1.1 Evaluation de la cytotoxicité : test standard	p 117
	VII-1.2 Action sur le cycle cellulaire	p 118
	VII-2 Evaluation de la cytotoxicité et de l'effet sur le cycle cellulaire	p 119
VIII-	CONCLUSION GENERALE	p 125
	<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	p 129
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	p 215

PARTIE THÉORIQUE

I- INTRODUCTION

Le cancer se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée des cellules. Cette prolifération anarchique peut affecter la plupart des tissus de l'organisme.¹

Plus de 10 millions de malades supplémentaires sont recensés chaque année, entraînant jusqu'à 6 millions de morts par an, soit 12% des décès mondiaux. En France, le cancer représente la deuxième cause de mortalité derrière les maladies cardiovasculaires (les cancers du sein et de la prostate sont les plus fréquemment rencontrés).² A ce titre, le cancer constitue donc un problème de santé publique majeur.

De nombreux laboratoires académiques ou industriels, dans les domaines de la chimie comme dans d'autres disciplines telles que la génétique ou la biologie, travaillent donc à l'amélioration des traitements. La lutte contre cette maladie passe notamment par le développement de nouvelles thérapies plus sélectives.

I-1 Les différents traitements du cancer ...^{3,4}

A l'heure actuelle de nombreux outils comme la radiothérapie, la chirurgie, la thérapie génique, l'immunologie ou encore la chimiothérapie permettent de traiter les cancers. Ceux-ci peuvent d'ailleurs être utilisés seuls ou en association. Certains traitements sont, d'ores et déjà, largement employés alors que d'autres sont encore en cours d'évaluation et constituent les thérapies du futur. Dans chacun de ces domaines les recherches sont en constante évolution.

- En **radiothérapie**, deux approches sont utilisées ; elles mettent en jeu des rayonnements qui endommagent par irradiation le matériel génétique des cellules, ces dernières se retrouvant alors dans l'impossibilité de poursuivre leur division.

¹ Organisation mondiale de la santé (OMS) <http://www.who.int/cancer/en>

² P. Chambon et M. Beuzard *Sciences et Vie*, **2004**, 1041, 48-49

³ Cours de cancérologie fondamentale du Pr J.-F. Héron, Faculté de Médecine de Caen <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>

⁴ Site de cancérologie du Pr J.-F. Héron, Faculté de Médecine de Caen <http://www.oncoprof.net/>

Dans le cas de la radiothérapie externe, très utilisée par exemple dans les tumeurs cérébrales ou le traitement des cancers du type ORL, la source d'irradiation est située en périphérie du corps. L'énergie du faisceau de particules (rayons X, électrons ou neutrons) est réglée avec précision afin de pénétrer à la profondeur nécessaire pour tuer les cellules cancéreuses. Une des variantes de cette méthode, appelée curiethérapie, consiste à placer directement la source d'irradiation à l'intérieur de l'organisme (^{131}I , ^{32}P , ^{189}St ...).

Malheureusement, les dommages occasionnés sur les cellules saines, traversées par le rayonnement, constituent l'un des inconvénients de ce traitement, entraînant des effets secondaires quelquefois sévères.

- Les traitements **chirurgicaux** nécessitent au préalable une biopsie afin de s'assurer que la tumeur observée est bien cancéreuse. C'est seulement par la suite qu'une intervention chirurgicale permet d'ôter cette tumeur ou les organes atteints, en partie ou en totalité. Dans de nombreux cas, la chirurgie a seulement pour ambition de réduire au maximum le volume tumoral avant l'utilisation d'autres traitements (chimio- ou radiothérapie).

- L'**hormonothérapie** est utilisée contre certains types de cancers hormono-dépendants (sein, prostate, utérus, thyroïde). Il faut alors inhiber la synthèse de l'hormone impliquée ou encore empêcher son action sur le récepteur (utilisation d'un antagoniste). A titre d'exemple, la médroxyprogestérone et le tamoxifène bloquent respectivement les récepteurs de la progestérone et des oestrogènes.

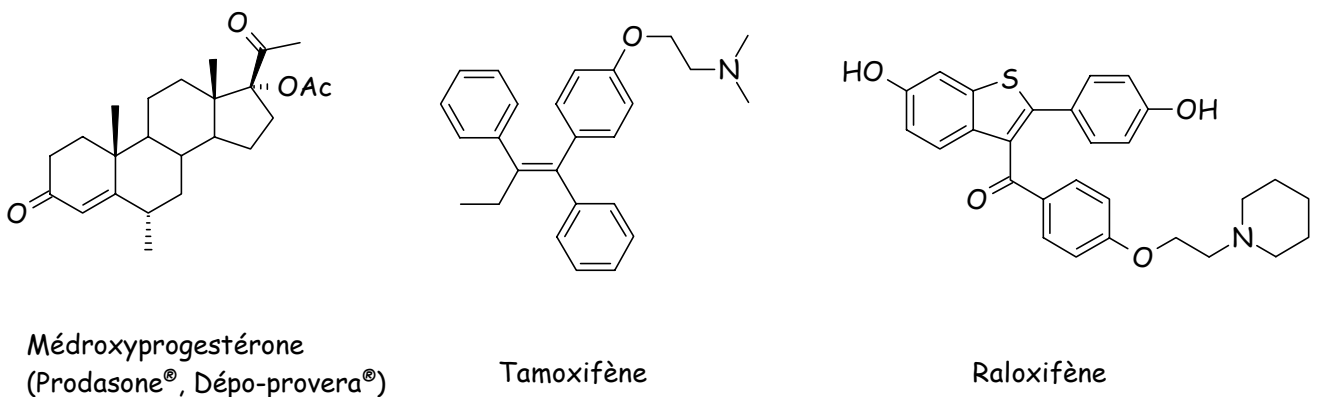


Figure 1 : Exemples de molécules utilisées en hormonothérapie.

- En constante évolution pour le traitement futur de bien des pathologies, la **thérapie génique** repose sur le fait que certains gènes contenus par les cellules cancéreuses, au sein d'une tumeur, existent sous une forme anormale. Un virus génétiquement modifié, introduit volontairement dans l'organisme, entraîne l'expression de ces gènes « déréglés », provoquant la destruction des cellules cancéreuses en présence de certains médicaments.

Grâce à ce virus, la destruction des entités endommagées pourrait être envisagée sans atteindre les cellules saines. Ceci constituerait donc une avancée majeure visant à réduire les effets secondaires du traitement, et contribuerait ainsi à améliorer la qualité de vie des patients.

- L'**immunothérapie** est une autre perspective d'avenir particulièrement prometteuse. Elle utilise le système immunitaire du patient pour combattre la maladie. Le principe est le même que dans le cas d'infections par des virus ou des bactérie. En effet, les cellules cancéreuses possèdent des substances "inhabituelles" à leur surface, qui peuvent agir comme antigène, marquant ainsi la cellule comme anormale. Ces antigènes induisent une réaction du système immunitaire pouvant aboutir à leur propre destruction, ainsi qu'à celle de la cellule à laquelle ils sont attachés. Cette technique permettrait d'éviter bons nombres d'effets secondaires indésirables développés avec d'autres traitements (alopécie, nausées, diarrhées...).

L'utilisation de ce procédé nécessite soit une stimulation du système immunitaire, afin que les cellules cancéreuses soient reconnues comme anormales, soit le développement d'anticorps préparés en dehors de l'organisme, qui seront ensuite inoculés au patient pour lancer la cascade des réponses immunitaires. La première stratégie est d'ailleurs celle communément appliquée lors des vaccinations.

I-2 ... Et la chimiothérapie^{3,4}

Cette fois, des molécules chimiques visent à bloquer les étapes clés du métabolisme cellulaire. Comme nous l'évoquions quelques lignes auparavant, la chimiothérapie repose

essentiellement sur le fait que les cellules cancéreuses sont en perpétuelle évolution (division, vascularisation, ...). C'est pourquoi la plupart des médicaments atteignent directement les cellules cancéreuses lors de leur division (**Figure 2**). Ceci implique également qu'elles ont d'importants besoins pour réaliser cette expansion et sont donc plus perméables aux agressions chimiques que les cellules saines. Ce phénomène explique d'ailleurs le fait que des difficultés majeures soient rencontrées dans le cas du traitement des tumeurs peu actives, qui seront alors peu affectées par les médicaments antitumoraux.⁴ A l'inverse, les tissus sains très actifs (cellules sanguines, muqueuses, peau) seront aisément atteints, occasionnant des effets secondaires. Les périodes de repos nécessaires entre deux séances de chimiothérapie permettent aux cellules saines (et aussi, malheureusement, aux cellules cancéreuses) de "récupérer". En général, les cellules saines "récupèrent" plus vite que les cellules cancéreuses. Cependant, après une période plus ou moins longue de traitement, une résistance aux médicaments utilisés en chimiothérapie est observée. Afin de contourner et de s'affranchir des problèmes directement liés à l'utilisation de la chimiothérapie, il paraît donc nécessaire de réaliser la synthèse de nouvelles molécules chimiques, et ce dans le but de répondre principalement à deux attentes :

En effet, il semble indispensable d'obtenir des molécules plus actives, nécessitant des doses toujours plus faibles, et ceci dans l'espoir de diminuer la toxicité vis-à-vis des cellules saines. De plus, l'emploi de molécules originales, visant à atteindre de nouvelles cibles cellulaires, permettra de contourner la résistance de certaines tumeurs aux médicaments existants.

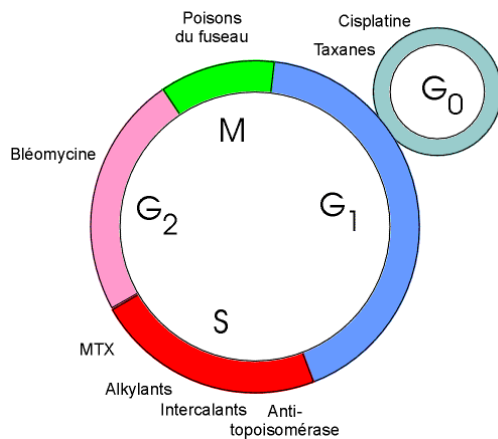
A ce titre, la chimiothérapie reste et restera un outil incontournable dans le traitement des cancers, en s'associant, la plupart du temps, avec d'autres modes de traitement précédemment cités (radiothérapie ou chirurgie). En nous unissant à cet effort considérable, destiné à la découverte de nouvelles molécules, notre travail est susceptible de participer à l'amélioration des traitements antitumoraux.

A ce jour, différentes classes de médicaments utilisées en chimiothérapie sont disponibles et visent certains processus liés à la division cellulaire.⁵

Les cellules eucaryotes peuvent se trouver dans différentes phases au cours de leur vie : soit elles se divisent, soit elles ne se divisent pas (on dit alors qu'elles sont quiescentes). Le stade

⁵ Site de la Faculté de Médecine de Caen, Pr. Jean-François Héron <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/genetic/adn/html/points3.htm#phases>

de division cellulaire est appelé mitose (phase M) et le stade quiescent est l'interphase (phase G). La phase G peut se scinder en trois phases nommées G1, S et G2. Chacune de ces phases aura lieu successivement, excepté si un événement vient perturber le cycle d'une manière ou d'une autre. Dans ce dernier cas, la cellule mourra sans se diviser.



- G0** : état de repos de la cellule
- G1** : augmentation du volume de la cellule
- S** : la cellule double sa quantité d'ADN
- G2** : phase de contrôle du matériel génétique transcrit
- M (Mitose)** : c'est la séparation du matériel génétique pour donner deux cellules filles.

Figure 2 : Action de différentes classes de molécules sur le cycle cellulaire.

Il serait long et fastidieux d'établir une liste exhaustive de toutes les molécules disponibles, répertoriées à ce jour, venant perturber le cycle cellulaire. Toutefois, nous pouvons, à ce stade, présenter les principales grandes familles d'agents antitumoraux. Cette présentation nous permettra de dévoiler, dans le même temps, l'objectif du travail réalisé dans le cadre de cette thèse.

I-2.1 Les poisons du fuseau

Ces substances agissent pendant la phase M de la mitose (division cellulaire), au moment où les chromosomes dédoublés doivent migrer le long du fuseau mitotique, vers un des deux centrosomes. Cette étape précède la séparation de la cellule mère en deux cellules filles. Deux classes d'inhibiteurs, d'origine naturelle, empêchent cette migration des chromosomes mais présentent cependant des mécanismes d'action différents.

Ainsi, la colchicine, la combrestatine A4, comme d'autres composés (vinblastine, vincristine, ...) extraits de la pervenche de Madagascar ou apparentés à ces derniers (**Figure 3**), se lient

spécifiquement à certains sites de la tubuline. Ils inhibent ainsi la polymérisation de cette dernière en microtubules, empêchant finalement la formation du fuseau mitotique et, par conséquent, la division cellulaire.

A titre d'exemple, la vindésine est prescrite dans les cancers du sein ou de l'œsophage.

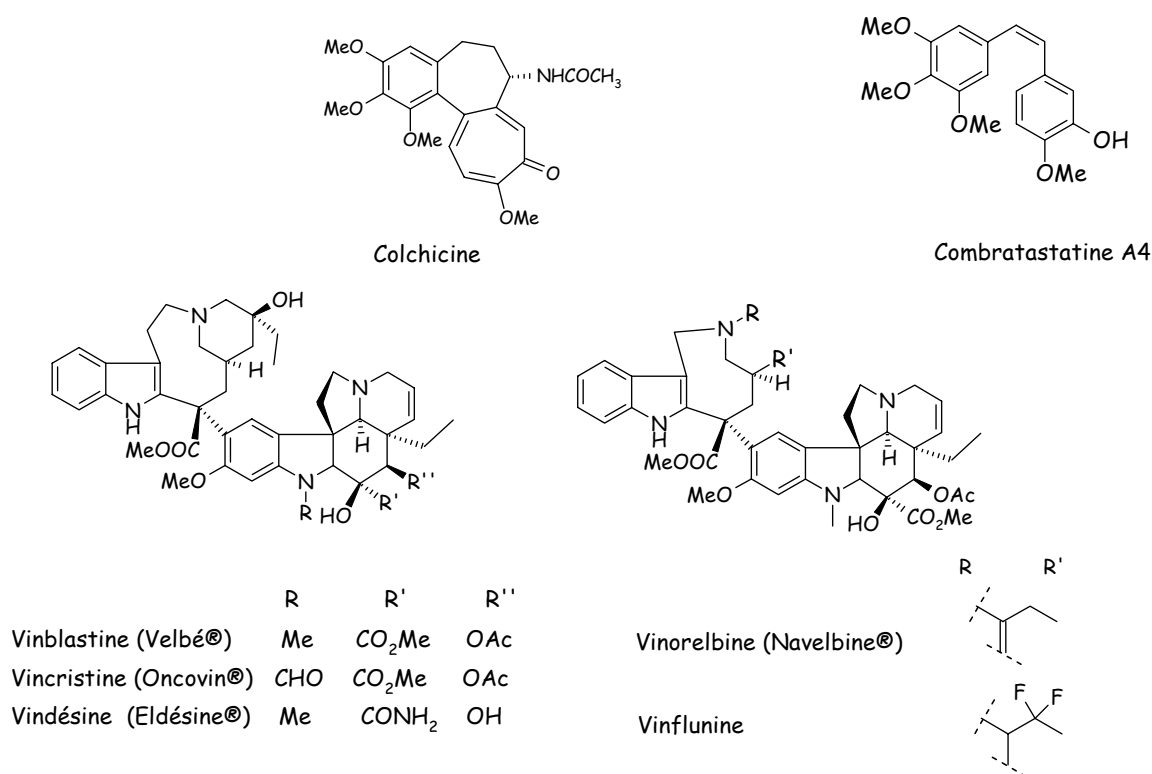


Figure 3 : Inhibiteurs de la polymérisation du fuseau.

La deuxième classe de molécules, inhibitrices de la dépolymérisation du fuseau mitotique, compose la famille des taxanes (taxol®, taxotère® ; **Figure 4**). Ces molécules sont isolées de l'écorce d'if ou obtenues par hemi-synthèse à partir de composés extraits de cette dernière. Leur action est à l'opposée de celle des molécules citées ci-dessus. En effet, ces composés renforcent la stabilité des microtubules, empêchant ainsi leur dépolymérisation après la mitose. Ceci conduit à une agglomération des microtubules suivie, à terme, de la mort cellulaire.

L'utilisation du taxol® est fréquente pour les carcinomes des ovaires ou des seins.

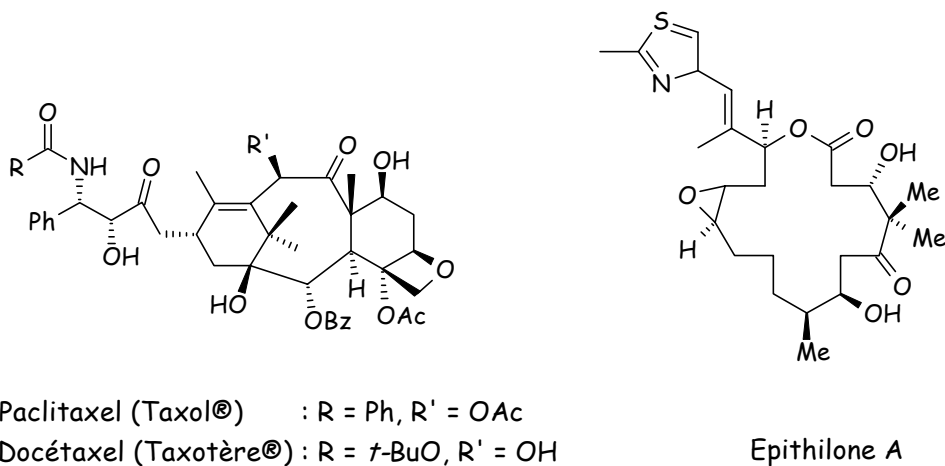


Figure 4 : Poisons du fuseau mitotique de la famille des taxanes.

I-2.2 Les médicaments agissant sur la structure de l'ADN

Une autre cible, lors de la division cellulaire, est le patrimoine génétique de la cellule. Le double brin d'ADN assure notamment la fonction de conservation des informations génétiques et constitue ainsi la clé de la vie cellulaire et de son renouvellement. Pour une cellule cancéreuse en perpétuelle division, les gènes sont souvent transcrits et l'ADN est constamment mis à nu pour permettre l'évolution du cycle cellulaire. Cette double hélice est donc une cible de choix, puisque toute la vie de la cellule est "ADN dépendante". C'est pour cette raison que de nombreux travaux ont été menés afin d'agir dans le noyau par action directe sur le matériel génétique en modifiant sa structure, que ce soit par modification chimique (agents alkylants ou antimétabolites), ou par contrainte de la double hélice (agents intercalants).

a/ Les agents alkylants

Ces substances créent, entre autre, une liaison chimique covalente forte avec un acide nucléique par alkylation d'un groupement nucléophile de l'ADN (NH, OH). Le dédoublement des deux brins d'ADN devient alors difficile au moment de la division cellulaire et la transcription est stoppée au niveau de l'acide nucléique alkylé.

Ces alkylations peuvent être soit mono-brin, soit double-brin avec, dans ce dernier cas, la formation d'un pont entre les deux chaînes d'ADN. Quelques-unes des molécules utilisées, présentant ce mécanisme d'action, sont rapportées sur la **Figure 5**. Elles appartiennent principalement à la famille des moutardes azotées (cyclophosphamide, ...), des sels de platine et des nitrosourées (carmustine). Ces dernières se distinguent des autres agents alkylants par une forte liposolubilité qui les rendent aptes à traverser la barrière hémato-encéphalique, et donc utilisables dans le cas de tumeurs cérébrales.

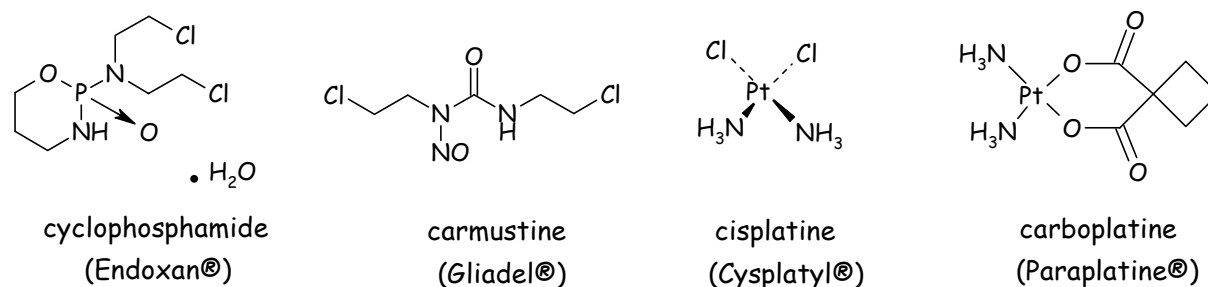


Figure 5 : Les agents alkylants.

Le mécanisme d'action de ces composés est le suivant :

Ceux possédant une fonction N-chloroéthyle amine (les moutardes à l'azote) se transforment, par substitution nucléophile intra-moléculaire, en aziridinium. Cette fonction est sensible à l'attaque nucléophile des atomes d'azote portés par les bases puriques et pyrimidiques et induit, par conséquent, la création d'une liaison σ avec le brin d'ADN. Le cyclophosphamide, qui appartient à cette famille, est utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes.⁶

En ce qui concerne les dérivés du platine, ils créent des liaisons covalentes intra- ou inter-brins avec la double hélice lors de la substitution des atomes de chlores par les sites azotés des guanines. Ces molécules sont utilisées, entre autres, dans le traitement des cancers de l'ovaire et des testicules.

⁶ Site Pharmacopharma http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_nucleiquesa2.php

b/ Les antimétabolites

Ils agissent au niveau de la *structure primaire* de l'ADN (l'enchaînement des acides nucléiques). Leur action consiste soit à inhiber la synthèse des acides nucléiques (le méthotrexate en est un exemple : il atteint l'acide folique, substance nécessaire à la synthèse des acides nucléiques) ; soit à remplacer dans la synthèse nucléique des métabolites intermédiaires par des mimes tels que le 5-fluorouracile ou la 6-mercaptapurine (**Figure 6**). Ces derniers sont alors considérés par les enzymes comme substrats, prenant la place de bases naturelles (substrats "suicides"). Par conséquent, il en résulte l'inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques.

Ces deux modes d'action interfèrent avec la biosynthèse des brins d'ADN et empêchent la transcription essentielle à la multiplication cellulaire.

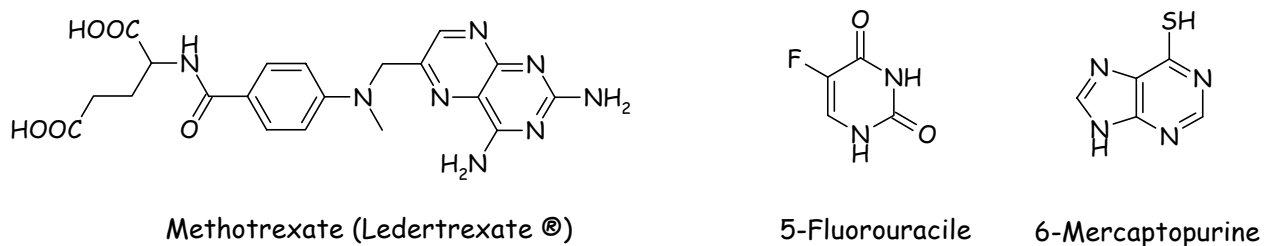


Figure 6 : Les antimétabolites.

c/ Les agents intercalants

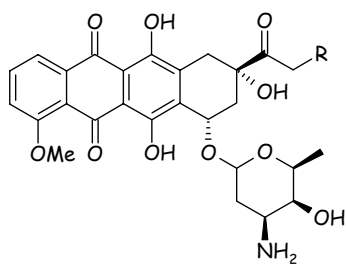
Les agents intercalants ont une structure proche de la planéité s'intercalant entre les paires de bases, accessibles au niveau du grand sillon de la double hélice, notamment grâce à des interactions faibles de type Van der Waals. Cette insertion fige la *structure secondaire* (interaction des deux brins entre eux), et empêche le dénouement de la molécule d'ADN (perturbant ainsi la lecture du code génétique lors de la transcription ou de la réplication).

Cette intercalation n'est cependant pas toujours suffisante pour empêcher totalement la réplication et la transcription. Aussi, l'activité antitumorale observée est-elle intimement liée à l'intervention d'autres phénomènes. Le plus souvent, la formation de radicaux libres

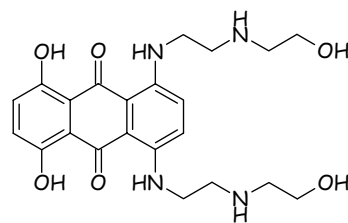
provoque l'altération chimique des constituants de l'ADN. Une autre hypothèse concerne une action éventuelle sur des enzymes intervenant dans les processus de réplication.

A titre d'exemples nous pouvons citer quatre types de composés possédant des propriétés d'intercalation (**Figure 7**) :

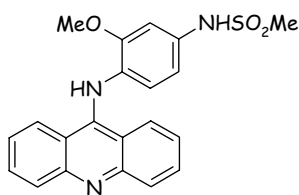
- les **anthracyclines**, constituées d'une partie chromophore liée à un sucre (daunorubicine, doxorubicine), sont utilisées, entre autres, pour traiter le sarcome de Kaposi.
- les **aminoquinones** et les **naphthoquinones** (mitoxantrone) donnent de bons résultats dans le cas des leucémies ou de certains cancers du sein.
- les dérivés l'**acridine** (amsacrine) sont aussi employés le traitement les leucémies.
- les dérivés de l'**ellipticine** (acétate d'ellipticinium) ont été prescrit dans certains cas de cancer du sein.



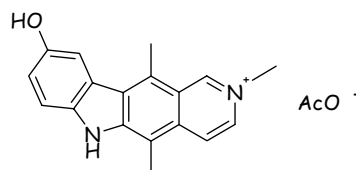
Daunorubicine R = H (Cérubidine®)
Doxorubicine R=OH (Adriablastine®, Adriamycine®)



Mitoxantrone (Novantrone®)



Amsacrine (Amsidine®)



Acétate d'ellipticinium (Celiptium®)

Figure 7 : Exemples d'agents intercalants.

I-2.3 Les inhibiteurs d'enzymes impliquées dans le processus de réplication

Dans la cellule, les deux chaînes d'ADN, longs polymères linéaires composés de nucléotides, stockent l'information génétique. La transmission de cette information d'une cellule mère à

ses deux cellules filles implique la duplication fidèle de l'information génétique au cours du cycle cellulaire. Ce dernier est sous contrôle de différentes enzymes, dont font partie les topoisomérases et les protéines kinases, cibles privilégiées des molécules de type indolocarbazole.

a/ Les inhibiteurs de topoisomérases

La séparation des deux brins complémentaires est nécessaire pour engendrer les processus biologiques, tels que la réplication ou la transcription. Ce relâchement est contrôlé par des enzymes nucléaires : les topoisomérases. Ces dernières ont la faculté de cliver un ou deux segments d'ADN de façon transitoire, puis de faire passer l'autre segment dans la coupure, avant de rétablir la continuité du matériel génétique. On observe alors une tension moins importante au niveau du surenroulement de la double hélice, permettant ainsi un accès facilité aux enzymes impliquées dans la transcription et la réplication.

Ces enzymes sont de deux types. Les topoisomérases de type I initient l'ouverture et la refermeture d'un seul brin d'ADN, alors que les topoisomérases de type II réalisent cette même action sur les deux brins de la double hélice.

Ainsi l'ADN, ponctuellement dénoué, induit un écartement des deux brins, ce qui permet l'accès à d'autres enzymes et aux différents acteurs de la transcription et de la réplication.

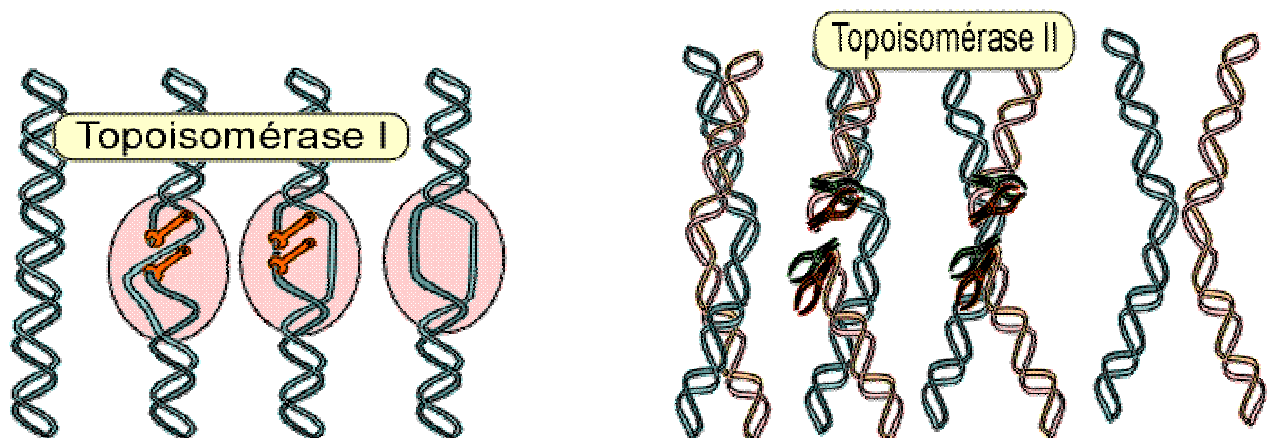


Figure 8 : Action des topoisomérases sur l'ADN.

La cytotoxicité, observée lors de l'emploi d'inhibiteurs de topoisomérases, est notamment liée à la stabilisation du complexe ternaire ADN-topoisomérase-inhibiteur qui empêche la séparation de l'enzyme et de l'acide nucléique. La rupture de la double hélice est, de ce fait, persistante et la religature des brins est impossible. L'accumulation des coupures au niveau de l'ADN entraîne alors la mort cellulaire.

- Certains **inhibiteurs** ne sont pas sélectifs, ils agissent aussi bien sur les **topoisomérases de type I que de type II**. Nous pouvons par exemple citer l'actinomycine D et l'intoplicine.

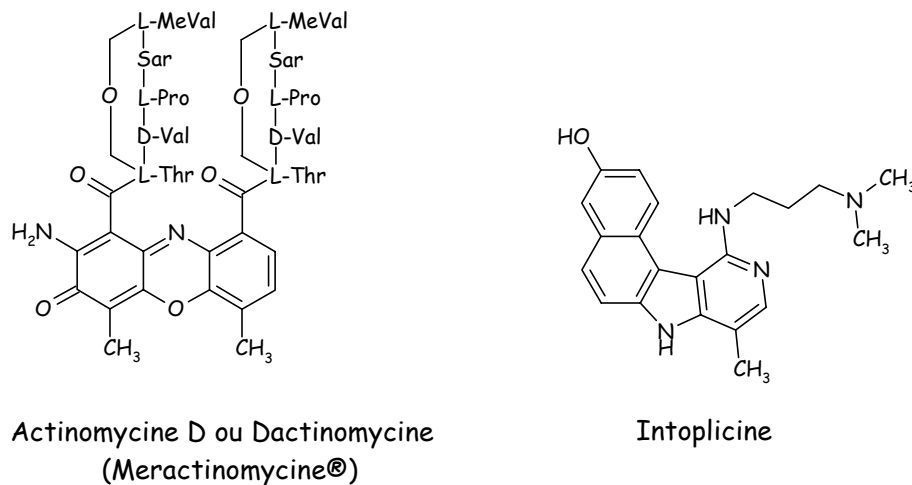
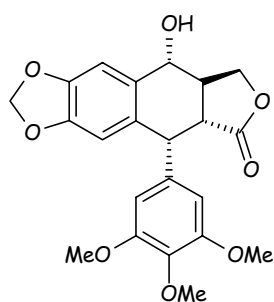


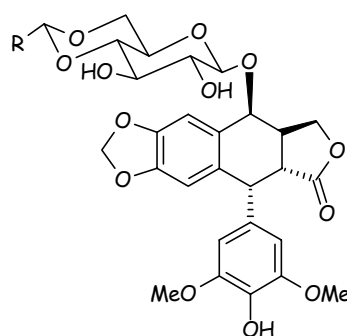
Figure 9 : Inhibiteurs des topoisomérases de type I et II.

- Certains des agents **intercalants** évoqués précédemment se trouvent être des **inhibiteurs de topoisomérase II**. Il s'agit, entre autres, des dérivés d'acridine, d'ellipticine, d'aminoanthraquinone et d'anthracyclines. (**Figure 7**)

- Les **inhibiteurs de topoisomérases de type II, non intercalants**, aboutissent à un désenroulement de l'ADN après le clivage des deux brins d'ADN. Deux représentants de cette famille sont des dérivés héli-synthétiques obtenus à partir de la podophyllotoxine (**Figure 10**). Le premier, l'étoposide ou VP-16, est notamment utilisé dans le traitement des leucémies et des cancers des testicules. Le second, ténoposide ou VM-26, est prescrit pour des cancers de la vessie, des tumeurs cérébrales ou la maladie de Hodgkin.



Podophyllotoxine



VP-16 ou Etoposide (Vépéside®) : R = Me

VM-26 ou Téniposide (Véhem®) : R = 2-thiénnyl

Figure 10 : Inhibiteurs de topoisomérase II, non intercalants.

- Peu de molécules sont connues pour **inhiber sélectivement des topoisomérase I** et la découverte de nouveaux inhibiteurs possédant cette propriété constituerait une nouvelle arme thérapeutique potentielle pour le traitement du cancer.

Très récemment, les lamellarines ont été décrites comme étant de nouveaux inhibiteurs très prometteurs de topoisomérase I, puisqu'elles montrent des activités cytotoxiques contre des lignées cellulaires résistantes aux chimiothérapies existantes.⁷

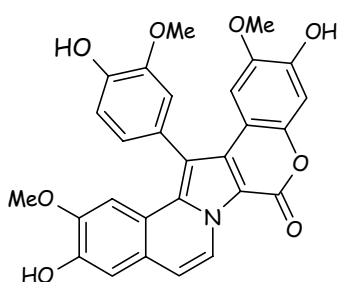


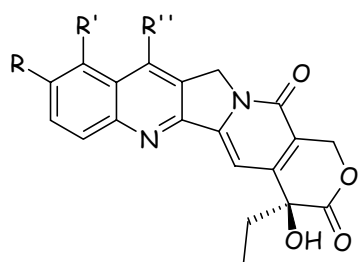
Figure 11 : Lamellarine D.

Cependant, les premiers inhibiteurs utilisés, sélectifs de la topoisomérase I, appartiennent à la famille de la camptothécine. Cette dernière a un effet antinéoplasique certain, mais

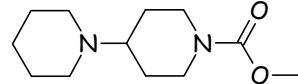
⁷ C. Tardy, M. Facompré, W. Laine, B. Baldeyrou, D. García-Gravalos, A. Francesch, C. Mateo, A. Pastor, J. A. Jiménez, I. Manzanares, C. Cuevas et C. Bailly *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12(7), 1697-1712

provoque des effets secondaires indésirables dus à des toxicités annexes considérables. Elle souffre, par ailleurs, d'un manque de solubilité et d'une faible biodisponibilité. Des analogues ont été préparés par héli-synthèse à partir de la camptothécine elle-même, dans l'espoir d'obtenir des dérivés mieux tolérés.

L'irinotécan est prescrit dans certains cas de cancers colorectaux alors que le topotécan est plutôt utilisé dans le traitement des cancers de l'ovaire.



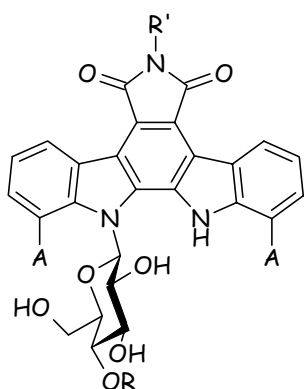
20(S)-Camptothécine : $R = R' = R'' = H$

Irinotécan (Campto®) : $R =$ 
 $R' = H, R'' = Et$

Topotécan (Hycamtin®) : $R = OH, R' = -CH_2NMe_2, R'' = H$

Figure 12 : La camptothécine et ses dérivés : inhibiteurs de topoisomérase I.

Par la suite, une autre famille de molécules a été identifiée comme inhibiteur de topoisomérase de type I. Ces composés, des indolocarbazoles (ED-110 et NB-506, **Figure 13**), ont émergé comme candidats potentiels pour une application clinique.



NB-506 $R = OH, R' = NHCHO, A = OH$

ED-110 $R = OH, R' = H, A = OH$

Rébeccamycine $R = OMe, R' = H, A = Cl$

Figure 13 : Les indolocarbazoles : inhibiteurs de la topoisomérase I.

Une analogie structurale entre la camptothécine et un indolocarbazole a été mise en évidence. La superposition d'un indolocarbazole, analogue de la rébeccamycine, avec la

camptothécine, a ainsi été réalisée par modélisation moléculaire (**Figure 14**).⁸ Cette étude indique que ces deux composés interfèrent de façon analogue avec le complexe topoisomérase I-ADN. Malgré leurs structures chimiques différentes, de fortes similarités sont, en effet, à noter entre ces deux molécules : ainsi, une sous-structure indolique de l'indolocarbazole se superposerait avec la partie quinoléique de la camptothécine, permettant de positionner idéalement un atome d'azote et une fonction carbonyle de chacune des deux molécules. Ces atomes d'azote et d'oxygène induisent la création de liaisons hydrogène dans le site ATP de l'enzyme. Ces interactions peuvent avoir lieu avec les même acides nucléiques dans le site actif, que ce soit pour la camptothécine ou pour l'indolocarbazole. C'est pourquoi l'inhibition de la topoisomérase I observée avec ces deux molécules paraît être du même ordre de grandeur (CI₅₀ ~ 1 µM).

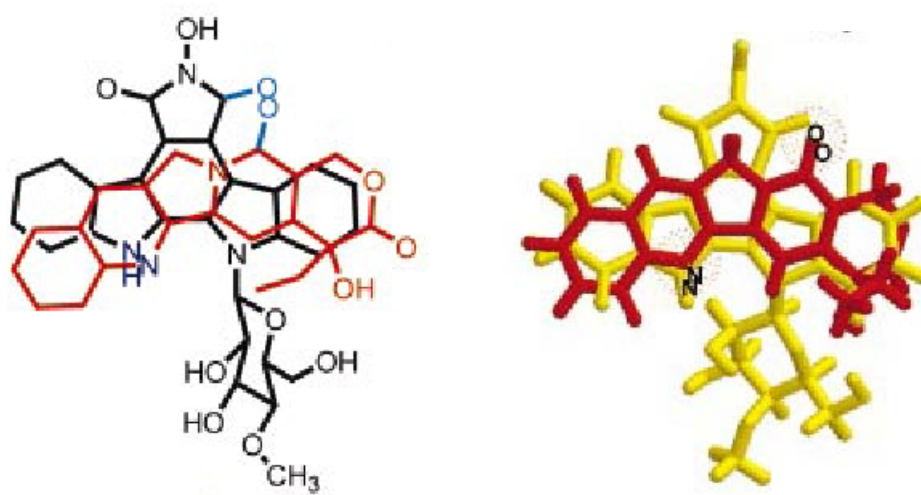


Figure 14 : Superposition des structures chimiques de la camptothécine et de l'indolocarbazole R-3.

Les indolocarbazoles possèdent une activité antitumorale certaine, attribuée à leur capacité d'occasionner des ruptures sur le brin d'ADN par stabilisation du complexe topo I-ADN-drogue. Cependant, malgré les études détaillées de relations structure-activité, l'évidence que la topoisomérase I constitue la seule cible de ces composés n'a jamais été fournie. Outre

⁸ C. Bailly, C. Carrasco, F. Hamy, H. Vezin, M. Prudhomme, A. Saleem et E. Rubin *Biochemistry*, **1999**, 38(27), 8605-8611

leur action sur cette enzyme, il est possible, voire probable, qu'ils interfèrent avec d'autres processus enzymatiques, tel que l'inhibition des protéine kinase C (PKC).

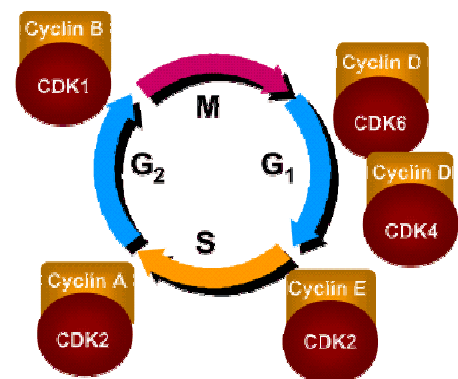
b/ Les inhibiteurs de kinases

L'activité des nombreuses protéines, impliquées dans le cycle cellulaire, dépend de leur état actif ou inactif (protéine phosphorylée ou non). Au sein des cellules humaines, environ 30% des protéines portent une liaison phosphate covalente.⁹ La phosphorylation des protéines est considérée comme l'un des mécanismes post-transcriptionnels principal permettant d'accorder habilement les voies métaboliques et leur régulation. Les protéines kinases catalysent la phosphorylation des résidus sérine, thréonine et tyrosine des protéines, utilisant l'ATP ou le GTP comme donneur de phosphate. Les PKC (protéines kinases C) et les CDK (protéines kinases dépendantes d'une cycline) sont les kinases les plus fréquemment citées. Quant aux phosphatases, elles sont responsables de la réaction inverse de déphosphorylation.

Etant donnée l'importance de la phosphorylation dans tous les événements cellulaires et physiologiques, il n'est pas surprenant qu'un processus anormal de phosphorylation puisse induire de nombreuses pathologies (le cancer, le diabète et la maladie d'Alzheimer en sont des exemples). C'est la raison pour laquelle le criblage d'inhibiteurs efficaces et sélectifs des protéines kinases et des phosphatases s'est intensifié au cours des dernières années. Actuellement, 3 inhibiteurs de kinases ont été approuvés pour divers essais cliniques, et plus de 23 sont en cours d'évaluation.

Un schéma simple situe dans le cycle cellulaire différentes kinases évoquées par la suite (**Figure 15**).

Figure 15 : Les CDK dans le cycle cellulaire.



⁹ P. Polychronopoulos, P. Magiatis, A.-L. Skaltsounis, V. Myrianthopoulos, E. Mikros, A. Tarricone, A. Musacchio, S. M. Roe, L. Pearl, M. Leost, P. Greengard et L. Meijer *J. Med. Chem.*, **2004**, 47(4), 935-946

Parmi les 518 kinases humaines répertoriées à ce jour, deux classes ont été particulièrement explorées : ce sont les kinases dépendantes d'une cycline (CDKs 1 à 9) pour lutter contre le cancer, et les glycogènes synthase kinases-3 (GSK-3) pour lutter contre la maladie d'Alzheimer. Certaines CDKs (comme les CDK1, 2, 4, 6) contrôlent la progression du cycle de la division cellulaire ainsi que l'apoptose. Le fonctionnement de ces protéines semble être dérégulé dans la plupart des cancers humains ; ces dernières sont, par conséquent, devenues des cibles de choix dans le traitement des tumeurs cancéreuses, depuis quelques années.

De grandes collections de produits synthétiques ou naturels fournissent actuellement une large variété de composés ; ceux rapportés dans la **Figure 16** sont des inhibiteurs spécifiques de CDKs.¹⁰

- Le flavopiridole est une **flavone** dont la structure est voisine de celle d'un alcaloïde naturel : la rohitukine. Le flavopiridol montre d'excellentes propriétés inhibitrices vis-à-vis de nombreuses CDKs.

- Les **purines** (ex. purvalanol) sont les inhibiteurs les plus proches structurellement de l'ATP. Alors que les **pyrimidines** (phénylaminopyrimidine) sont des analogues de dérivés puriques.

- Les **oxindoles** sont représentés par l'indirubine.⁹ Des composés apparentés, de structure bis-indolique, sont extraits de nombreuses sources naturelles et possèdent une activité sur les CDKs.

- Une **paullone** : la kenpaullone, constitue également un inhibiteur compétitif de l'ATP sur les kinases-1, 2, et 5 dépendantes des cyclines.

¹⁰ A. Borgne et L. Meijer *Médecine/Sciences*, **1999**, 15(4), 496-503 (en ligne sur <http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/260.pdf>)

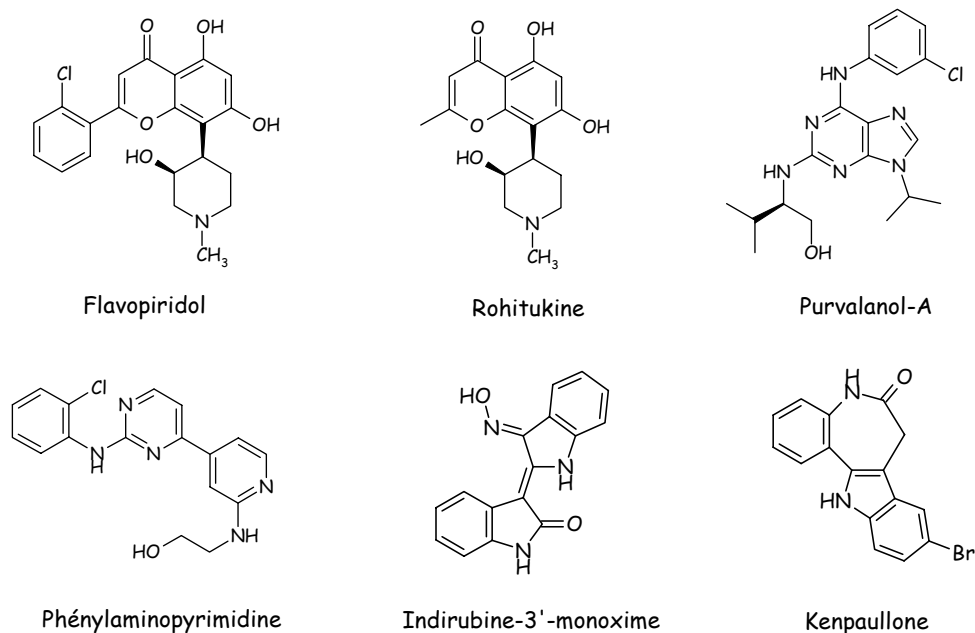


Figure 16 : Quelques inhibiteurs de kinases.

Les structures de ces molécules diffèrent considérablement les unes des autres. Chacune d'entre elles constitue une "tête de série" à partir de laquelle de nouveaux dérivés peuvent être élaborés par synthèse chimique. Des produits plus actifs et plus sélectifs vis-à-vis des cellules cancéreuses ont ainsi été obtenus après une étude des relations structure-activité ou par modélisation moléculaire fondée sur l'analyse de la structure cristalline des complexes CDK/inhibiteurs. La variété chimique de ces différents inhibiteurs est d'autant plus frappante que tous, sans exception, s'avèrent être des inhibiteurs compétitifs de l'ATP.

Une autre famille d'inhibiteurs de CDKs, possédant une structure de type indolocarbazoles, nous intéresse plus particulièrement bien qu'il s'agisse d'inhibiteurs non sélectifs de ces enzymes.¹¹

La staurosporine, premier indolocarbazole isolé en 1977, comporte une structure hexacyclique hétéroaromatique doublement substituée sur les atomes d'azote par un synthon glycosidique. De nombreuses propriétés lui ont été attribuées, comme des activités antimicrobiennes, hypotensives, ... Cependant le plus grand intérêt a été porté à son activité inhibitrice des protéines kinases C (PKC). Ainsi, le composé UCN-01, un alcaloïde naturel,

¹¹ C. Sanchez-Martinez, C. Shih, M. M. Faul, G. Zhu, M. Paal, C. Somoza, T. Li, C. A. Kumrich, L. L. Winneroski, Z. Xun, H. B. Brooks, B. K. R. Patel, R. M. Schultz, T. B. DeHahn, C. D. Spencer, S. A. Watkins, E. Considine, J. A. Dempsey, C. A. Ogg, R. M. Campbell, B. A. Anderson et J. Wagner *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(21), 3835-3839

constitue l'un des plus puissants inhibiteurs de protéine kinases connu à ce jour, malgré son manque de sélectivité.

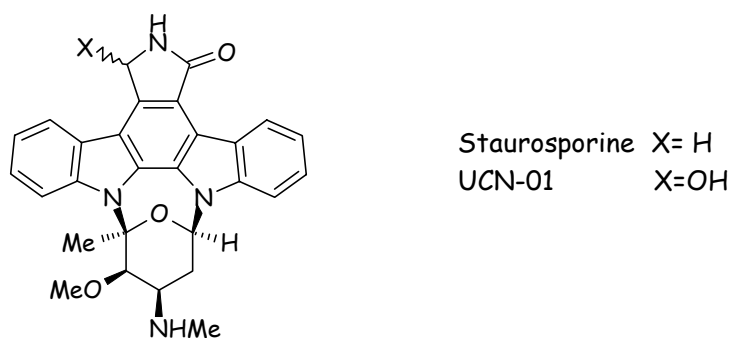


Figure 17 : La staurosporine et l'un de ses dérivés : inhibiteurs de kinases.

La synthèse d'un indolocarbazole, sélectif de quelques kinases, pourrait donc permettre d'augmenter le pool thérapeutique disponible dans le traitement du cancer.

Un autre aspect des inhibiteurs de kinases, que nous n'aborderons pas ici, concerne les inhibiteurs de tyrosine kinases liés à l'angiogénèse. Cette approche concerne néanmoins une voie prometteuse pour la recherche de nouveaux agents anticancéreux. Dans ce domaine, on trouve entre autre des molécules apparentées aux indolocarbazoles tel que le CEP 7055 (**Figure 18**), qui a pour cible la kinase VEGF-R2.¹²

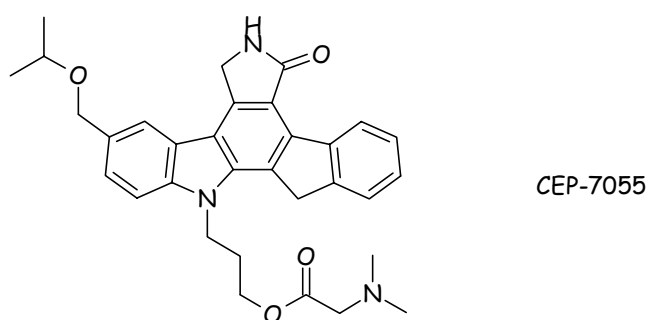


Figure 18 : Un indénocarbazole inhibant l'angiogénèse.

¹² D. E. Gingrich, D. R. Reddy, M. A. Iqbal, J. Singh, L. D. Aimone, T. S. Angeles, M. Albom, S. Yang, M. A. Ator, S. L. Meyer, C. Robinson, B. A. Ruggeri, C. A. Dionne, J. L. Vaught, J. P. Mallamo et R. L. Hudkins *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(25), 5375-5388

Nous venons de voir que les molécules possédant un squelette indolocarbazolique présentent un grand intérêt de par leurs activités sur les enzymes régissant le cycle cellulaire. C'est pourquoi, en collaboration avec les Laboratoires Servier, la synthèse d'analogues de ce type de molécules a été envisagée.

Dans le but de préparer des analogues toujours plus sélectifs de certaines enzymes, nous avons examiné les activités observées avec différents dérivés d'indolocarbazoles, naturels ou synthétiques, décrits dans la littérature. A partir des relations structure-activité déjà référencées, nous exposerons certains travaux réalisés au laboratoire depuis quelques années. Il résulte de l'examen des résultats obtenus que certains mimes, originaux et potentiellement actifs, pourraient être réalisés.

La thématique du travail qui m'a été confié, à savoir la synthèse de 5-azaindolocarbazoles sera développée par la suite, suivie de l'évaluation de la cytotoxicité des composés préparés sur différentes lignées cellulaires.

II- LES INDOLOCARBAZOLES

II-1 Présentation des indolocarbazoles

Les indolocarbazoles appartiennent à une famille composée de 5 isomères structuraux.^{13a} La structure (A) semble la plus intéressante de cette famille. En effet, c'est la seule qui existe abondamment à l'état naturel, et donc la seule observée parmi les alcaloïdes à structure indolocarbazolique montrant une activité biologique (**Figure 19**).

Il est à noter qu'une seule exception, à notre connaissance, vient contredire cette observation. En effet, un composé isolé d'une éponge marine (ancorinazole) possède une structure de type (D) à l'état naturel.^{13b}

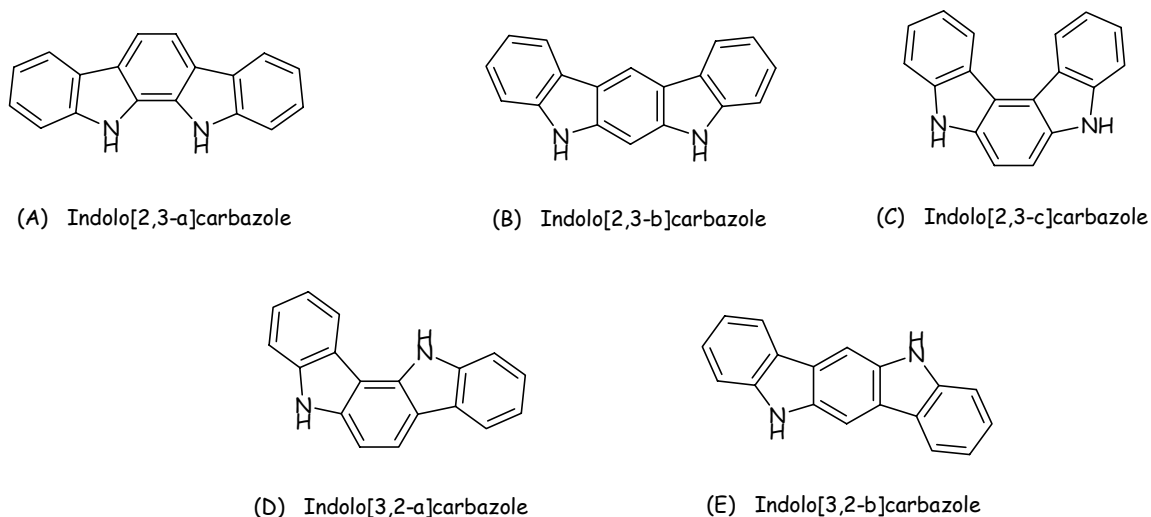


Figure 19 : Isomères structuraux présentant une structure indolocarbazolique.

La première molécule possédant ce type de squelette fut la staurosporine, isolé de *Streptomyces staurosporus* en 1977 par Omura.¹⁴ Elle possède diverses activités biologiques intéressantes : propriétés antimicrobiennes, hypotensives, cytotoxiques, inhibitrices de l'agrégation plaquettaire et inhibitrices de protéines kinases C (PKC).^{15,16}

¹³ a- H.-J. Knölker et K. R. Reddy *Chem. Rev.*, **2002**, 102(11), 4303-4427

¹³ b- K. M. Meragelman, M. L. West, P. T. Northcote, L. K. Pannell, T. C. McKee et M. R. Boyd *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(19), 6671-6677

¹⁴ S. Ōmura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi et R. Masuma *J. Antibiot.*, **1977**, 30(4), 275-282

¹⁵ S. Ōmura, Y. Sasaki, Y. Iwai et H. Takeshima *J. Antibiot.*, **1995**, 48(7), 535-548

Depuis la découverte de cette molécule, la littérature rapporte un nombre important d'alcaloïdes possédant ce type de squelette. Les représentants les plus fréquemment cités sont la rébeccamycine et les arcyriaflavines. La rébeccamycine a été isolée en 1985 de *Saccharothrix aerocolonigenes* (encore appelé *Nocardia aerocolonigenes*)¹⁷ et possède des activités antitumorales avérées. Les arcyriaflavines, composés non glycosylés, possèdent des activités antifongiques et antibiotiques modérées.¹³

Quelques représentants naturels ou hémisynthétiques (ED-110), constitués d'un squelette indolocarbazoliques, sont rapportés dans la **Figure 20**.

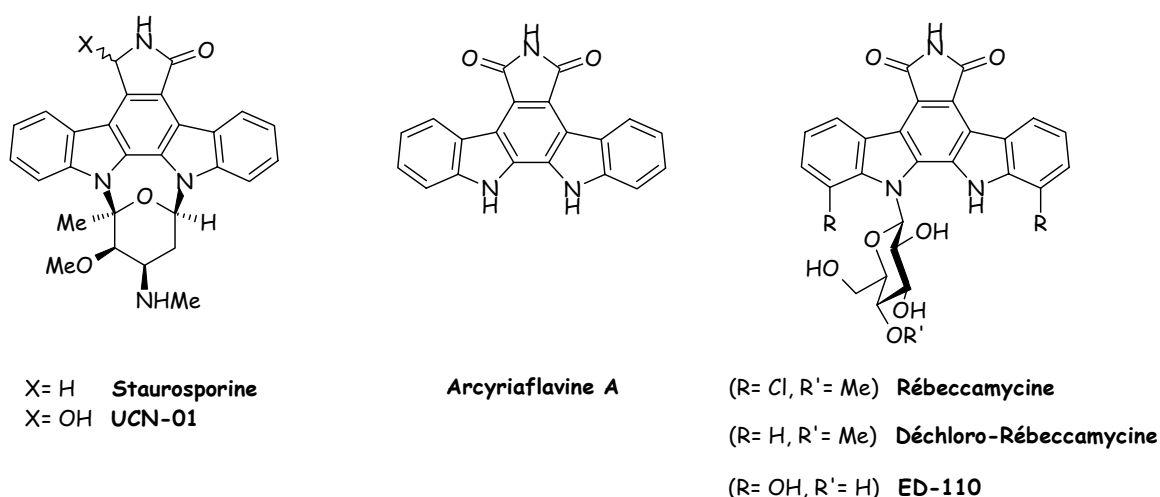


Figure 20

Présentant des analogies structurales évidentes, les analogues de la rébeccamycine et de la staurosporine n'agissent pourtant pas sur les même cibles enzymatiques. D'un point de vue chimique, deux différences majeures sont observées. Tout d'abord, le cycle à 5 chaînons surmontant l'indolocarbazole est constitué d'un imide dans le cas de la rébeccamycine et d'un lactame dans le cas de la staurosporine. De plus, la liaison de l'hétérocycle au sucre varie. La partie osidique est accrochée par une seule liaison à l'indolocarbazole dans le cas de la rébeccamycine et par deux liaisons dans celui de la staurosporine.

Si l'on considère la rébeccamycine et son analogue hémisynthétique ED-110, de petites modifications structurales peuvent moduler l'action de ces indolocarbazoles. En effet, à

¹⁶ N. Funato, H. Takayanagi, Y. Konda, Y. Toda, Y. Harigaya *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(8), 1251-1254

¹⁷ G. K. Matsumoto et J. Clardy *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(34), 4011-4014

l'activité antitumorale¹⁸ de la molécule naturelle n'est pas associée une cible particulière, elle n'est donc pas spécifique. Par contre, une forte inhibition de la topoisomérase I a été mise en évidence dans le cas du dérivé ED-110.¹⁹ Cette activité est alors directement corrélée à sa cytotoxicité.

En ce qui concerne les antibiotiques comme la staurosporine et le composé UCN-01, ils ont été identifiés comme deux des plus puissants inhibiteurs de CDK, malgré leur manque de sélectivité.

Ainsi, les deux structures de type rébeccamycine ou staurospaurine sont assez proche l'une de l'autre. Cependant, il est possible de penser que certaines modifications du squelette de la rébeccamycine pourraient conduire à des produits susceptibles d'inhiber l'activité sur la topoisomérase I et, simultanément, révéler une activité sur d'autres enzymes telles que les kinases, ces dernières présentant toutes un site acceptant le même ligand : l'ATP.

La multiplication des travaux de synthèse dans le domaine des indolocarbazoles a été guidée par l'observation d'activités biologiques diverses. Aussi, grâce aux efforts réalisés par des équipes universitaires ou industrielles, un panel représentatif de composés appartenant à cette famille est à ce jour disponible. Ils nous ont permis d'établir des relations entre structures chimiques et activités biologiques. Celles-ci, répertoriées par la suite, concernent principalement l'inhibition des protéines kinases et de la topoisomérase I.

II-2 Relations structure-activité d'analogues indolocarbazoliques

Différentes modifications réalisées sur les alcaloïdes cités précédemment, ont été rapportées dans la littérature. La synthèse de ces résultats explique alors les relations structure-activité (RSA) de cette classe de molécules. Quelques modifications structurales et leur impact sur l'activité des cibles biologiques ont également été considérés dans les paragraphes suivants.

Les premières modifications structurales effectuées sur des molécules glycosylées, analogues de la rébeccamycine ou de la staurosporine, ont permis d'aboutir à un premier type de RSA,

¹⁸ J. A. Bush, B. H. Long, J. J. Catino et W. T. Bradner *J. Antibiot.*, **1987**, 40(5), 668-678

¹⁹ A. Voltaire, M. Sancelme, M. Prudhomme, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, S. Léonce et S. Lambel *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9(2), 357-365

que nous qualifierons de type A (page 30). La majeure partie des activités reportées pour ces composés concerne une liaison à l'ADN, une inhibition des protéine kinases C ou encore une inhibition des topoisomérases de type I.

Dans un second temps de nombreux groupes de recherche ont voulu simplifier le modèle, en faisant notamment abstraction de la partie sucre, réalisant ainsi des modifications de la structure bis-indolique. L'intercalation de ces molécules dans le grand sillon de l'ADN subsiste. Cependant, cette nouvelle famille de composés, qualifiés d'aglycones, a donné des RSA que nous nommerons de type B (page 35), dans lesquelles les activités sont centrées sur l'inhibition de nombreuses kinases (PKC pour les composés les plus anciens, CDK pour les plus récents, ...) tandis que l'inhibition des topoisomérases est amoindrie, voire absente.

III-2.1 Les RSA de type A

Elles concernent les composés issus des indolocarbazoles portant une fraction glycosylée dont les deux représentants, classiquement rapportés dans la littérature, sont la staurosporine et la rébeccamycine.

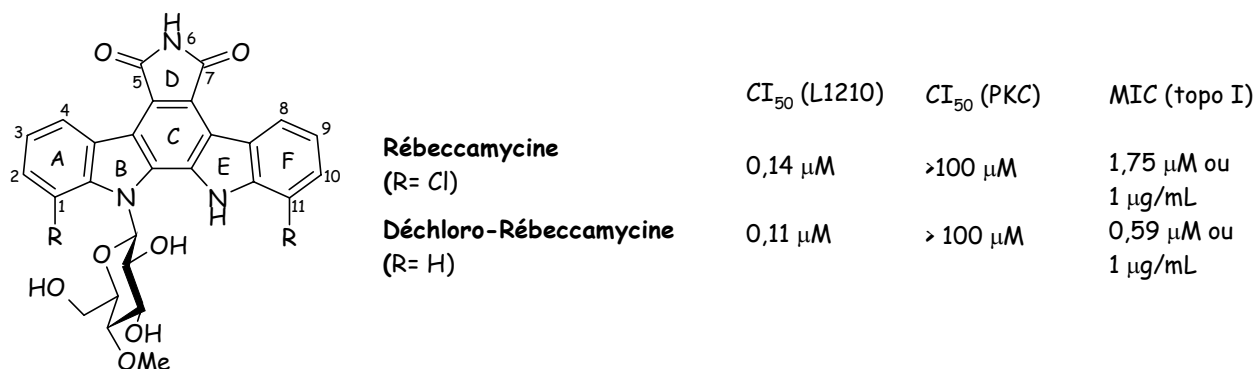
Dans le cas de la rébeccamycine, l'abondance des travaux rencontrés dans la littérature²⁰ peut s'expliquer par la découverte d'analogues de cette molécule inhibant la topoisomérase I, enzyme qui est, comme nous l'avons vu précédemment, d'une importance cruciale dans l'évolution du cycle cellulaire.

Tout d'abord, les principales modifications ont porté sur les substituants des noyaux indoliques. La suppression des atomes de chlore sur les positions 1 et 11 (déchlororébeccamycine) n'entraîne pas d'inhibition des PKC. Cependant cette molécule montre une activité trois fois plus importante vis-à-vis de la topoisomérase I (**Figure 21**).²¹

²⁰ M. Prudhomme *Current Med. Chem. : Anti-cancer Agents*, **2004**, 4(6), 509-521

²¹ a- E. Rodrigez-Peireira, L. Belin, M. Sancelme, M. Prudhomme, M. Ollier, M. Rapp, D. Sevère, J.-F. Riou, D. Fabbro et T. Meyer *J. Med. Chem.*, **1996**, 39(22), 4471-4477

b- P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Sevère, J.-F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer et A.-M. Aubertin *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(10), 1631-1640



MIC (Minimal Inhibitory Concentration) :
concentration minimum à laquelle le clivage de l'ADN par la Topo I est observé

Figure 21

À la suite de cette observation, l'ajout de différents substituants sur les sommets 3 et 9 de l'indolocarbazole a été réalisé (NO₂, CHO, OH, COOMe) (Figure 22). Toutes ces molécules fonctionnalisées permettent de conserver une activité cytotoxique sur les cellules L1210. En revanche, l'inhibition de la kinase B-CDK1 ne s'observe qu'en présence des seuls groupements hydroxyles.²² Ces derniers améliorent alors l'activité sur les kinases, que la molécule soit glycosylée ou non.

Une autre modification a ensuite porté sur le maléimide non substitué (Figure 22). Si celui-ci est réduit, afin de correspondre au modèle offert par la staurosporine (Figure 17),²¹ l'action sur les PKC est indéniable, avec une activité envers la topo I conservée.

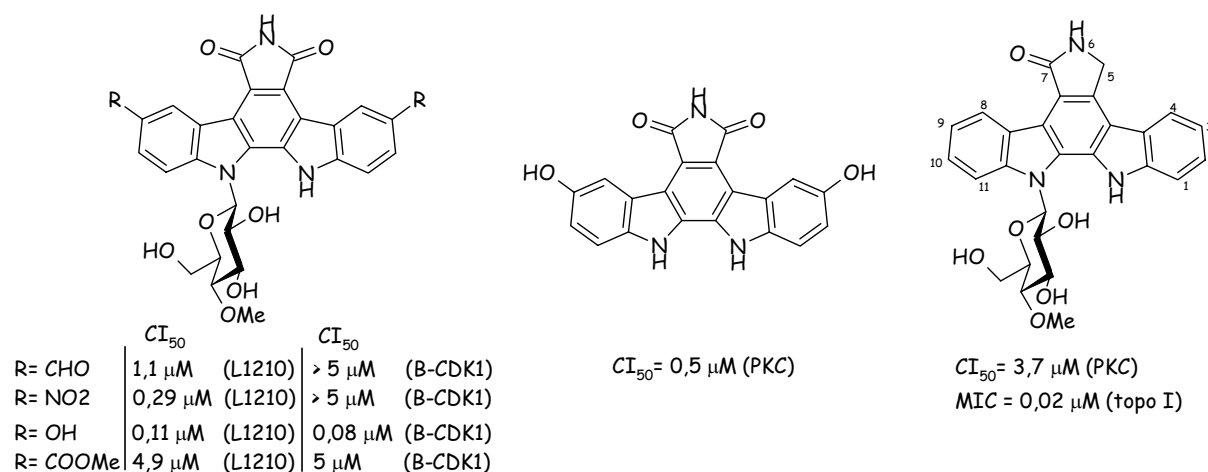


Figure 22

²² P. Moreau, N. Gaillard, C. Marminon, F. Anizon, N. Dias, B. Baldeyrou, C. Bailly, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, P. Renard et M. Prudhomme *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(23), 4871-4879

La substitution de l'atome d'azote du maléimide par de petits groupements à caractères hydrophiles, ainsi que par des chaînes hydroxylées ou aminoalkyles, diminue drastiquement toute inhibition de kinase.²⁰ Cette chute est inversement proportionnelle à l'inhibition des topo I.

Ainsi, les cytotoxicités observées vis à vis de la topo I sont améliorées, après comparaison avec l'activité rapportée pour la déchlororébeccamycine (**Figure 23**) ; alors que tout composé possédant un imide substitué semble être inefficace en tant qu'inhibiteur de kinases.

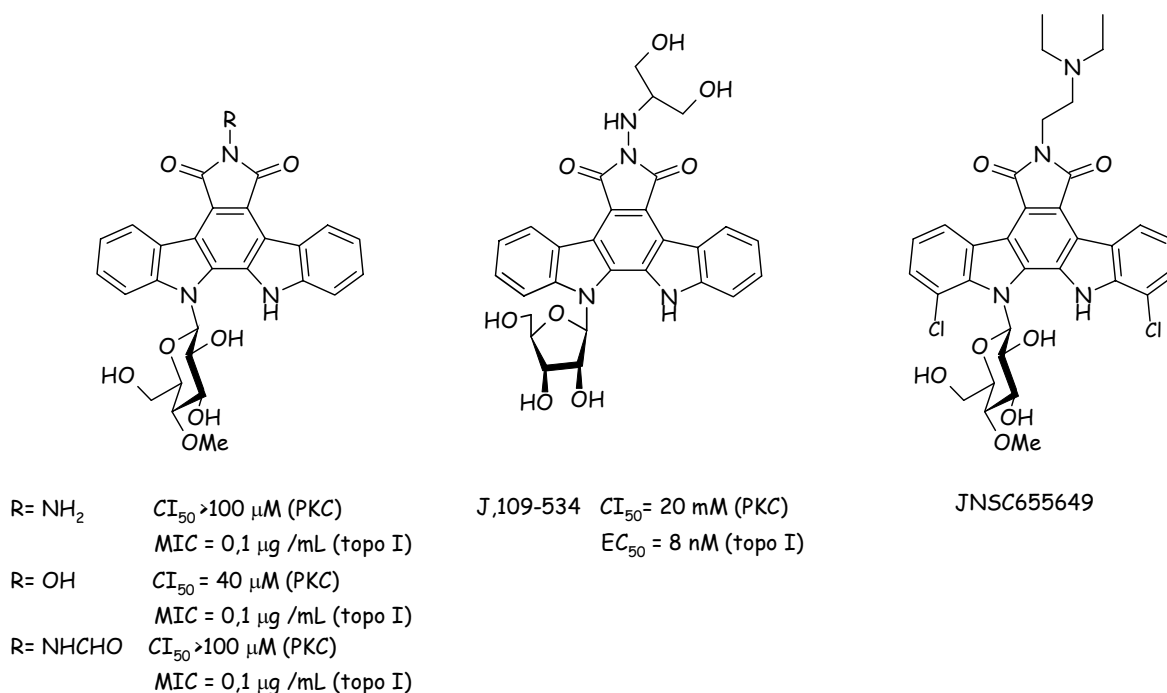


Figure 23

A titre d'exemple, les deux meilleurs candidats à des essais cliniques ont été le NB-506 et l'ED-110 qui, tous deux, possèdent des substituants hydroxyles en lieu et place des chlores de la rébeccamycine. La présence ou l'absence d'un substituant sur l'imide influence alors la cible enzymatique des composés (**Figure 24**).

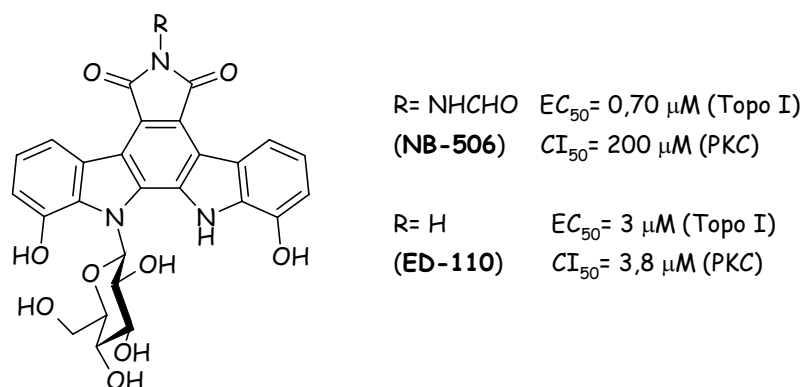


Figure 24

La fraction glycosylée constitue, elle aussi, un motif supplémentaire pouvant donner lieu à des pharmacomodulations. En effet, la rébeccamycine porte un sucre de type glucose, de configuration β définie, accroché à l'hétérocycle par une seule liaison glycosidique. Toutes les caractéristiques de ce substituant peuvent être modifiées afin d'évaluer leur impact sur l'inhibition des enzymes (**Figure 25**).

Sur les PKC, les activités du β -allopyranose sont supérieures à celles du même sucre de configuration α .²³ L'interaction avec cette kinase est donc stéréospécifique et la configuration β de cette liaison glycosidique se révèle nécessaire dans la plupart des cas. De plus, le glucose n'est pas toujours le sucre le plus approprié pour obtenir une activité optimale. Par exemple, l'inhibition des D1-CDK4 est 10 fois plus importante en présence d'un β -L-rhamnose que d'un β -D-glucose (présent sur la déchlororébeccamycine).²⁴

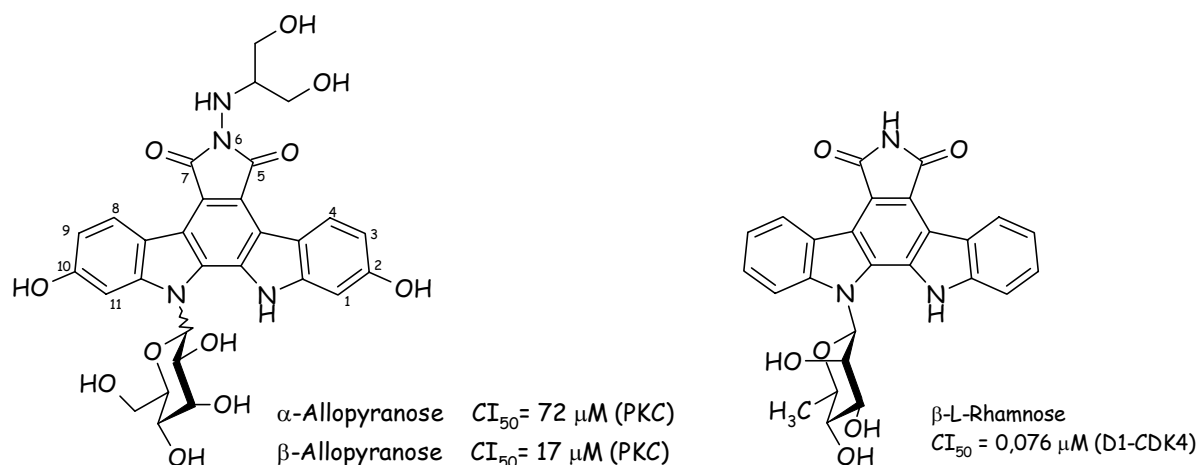


Figure 25

²³ M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Kawamoto, M. Nakano, T. Honma, T. Yoshinari, H. Arakawa, H. Suda, H. Morishima et S. Nishimura *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10(5), 419-422

²⁴ M. M. Faul, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, L. L. Winneroski, C. Shin, C. Sanchez-Martinez et J. T. Cooper *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(5), 1095-1098

Enfin, la structure indolique "tête à tête", opposée au maléimide surmontant les composés indolocabazoliques, peut être inversée. Ainsi, les NH indoliques sont tournés vers l'imide et non plus dos à cette fonction (**Figure 26**).¹⁹ Dans ce cas, une diminution de la cytotoxicité sur les cellules L1210 est observée. En effet, l'hétérocycle est coudé et ne présente plus la structure relativement linéaire de type rébeccamycine. Les groupements capables de créer les principales liaisons hydrogène avec la cible sont considérablement déplacés, ce qui perturbe largement la reconnaissance, que ce soit en présence ou en l'absence de la partie glycosidique.

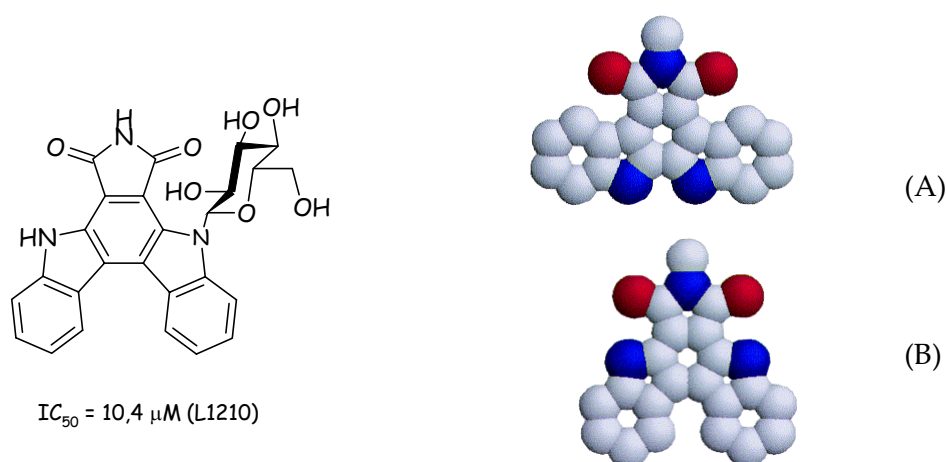


Figure 26 : Conformations de l'indolo[2,3-*a*]carbazole (A) et de l'indolo[2,3-*c*]carbazole (B).

Comme nous le montre la **Figure 27**, il existe bien, pour les analogues de la rébeccamycine inhibiteurs de topoisomères I, trois domaines majeurs qui rendent compte des contraintes structurales imposées afin d'obtenir une inhibition maximale de cette enzyme.²⁵

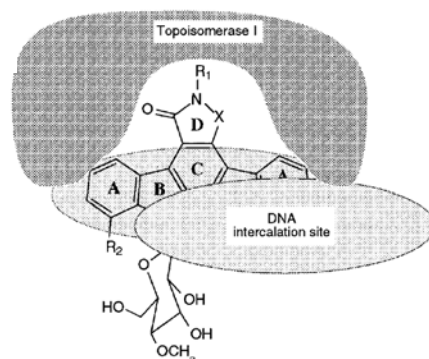


Figure 27

²⁵ C. Bailly ; J.-F. Riou; P. Colson; C. Houssier; E. Rodriguez-Pereira et M. Prudhomme *Biochemistry*, **1997**, 36(13), 3917-3929

Ce schéma a pu être déterminé à partir des RSA de divers analogues de type rébeccamycine. Il nous offre également la possibilité d'évoquer la dernière propriété mise en évidence grâce à ces travaux, à savoir l'intercalation du chromophore aromatique plan entre deux paires de bases consécutives de l'ADN. Dans ces conditions, la partie glycosidique, deuxième élément essentiel, se fixe à l'ADN, au niveau des parties accessibles situées à l'extérieur des sillons. L'importance du sucre dans l'activité antitopoisomérase I pourrait alors s'expliquer par l'existence de cette liaison. Le troisième domaine fonctionnel concerne l'imide, qui interagit avec le site réactionnel de l'enzyme.

Dans le cas d'une structure aglycone, seuls les mécanismes d'intercalation et de reconnaissance au niveau de l'imide peuvent intervenir. Les interactions décrites par le modèle ci-dessus ne peuvent donc pas toutes être mises en jeu, entraînant par conséquent une perte d'inhibition sur la topoisomérase de type I. Ceci confirme que les liaisons hydrogène multiples générées par le sucre sont essentielles pour que se produise une reconnaissance maximale par la topoisomérase I.

Suite à l'observation de ces différentes inhibitions enzymatiques structure-dépendantes, il apparaît donc évident que les RSA des aglycones et des molécules glycosylées doivent être étudiées indépendamment, puisque la présence ou non du sucre permet de modifier la cible enzymatique.

III-2.2 Les RSA de type B

Dès le début des recherches sur les indolocarbazoles, des composés non glycosylés ont été isolés. Il s'agit notamment des arcyriaflavines, qui présentent uniquement la partie aglycone de la rébeccamycine (**Figure 28**). Néanmoins, pour ces molécules, de faibles inhibitions ont été rapportées sur la topoisomérase I et les protéines kinases. Ce manque évident d'activité biologique a engendré l'utilisation de divers noyaux aromatiques en remplacement d'un noyau indolique, conduisant ainsi à des molécules aux activités biologiques très intéressantes. Suite à ces travaux encourageants, de nombreuses équipes se sont attachées à simplifier les modèles de la rébeccamycine et de la staurosporine en synthétisant des analogues de leurs structures aglycones. Les kinases étant les seules enzymes dont l'activité

est inhibée par les composés aglycones suivants, nous prendrons donc comme élément de comparaison, les activités relevées à partir de l'arcyriaflavine A.

Sur cette structure aromatique, de nombreuses possibilités de substitution sont offertes. Le positionnement de groupements hydroxyles sur les noyaux aromatiques des aglycones permet de cerner, dans un premier temps, quelle est la position la plus favorable pour assurer une bonne inhibition des kinases. Cette substitution, réalisée sur les sommets 3 et 9, améliore l'activité sur les PKC d'un facteur 100 (**Figure 28**),²⁶ alors que l'influence de ces mêmes groupements hydroxyles placés en position 2 et 10 est presque nulle.

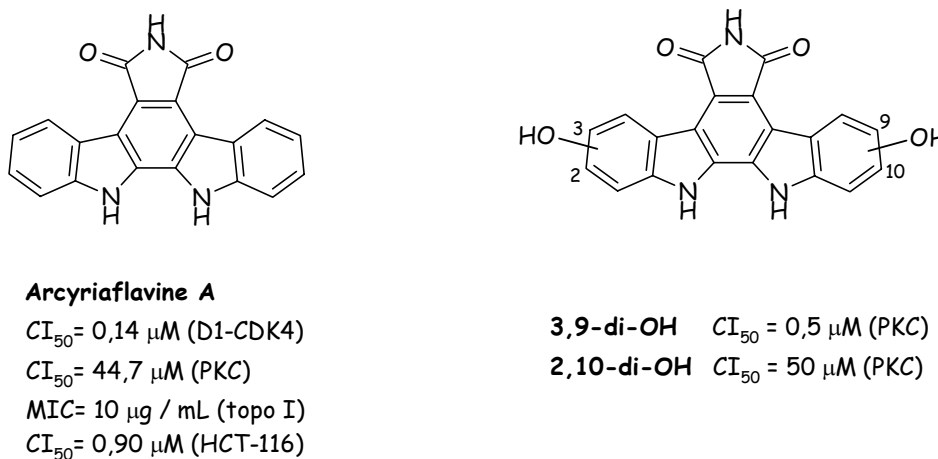


Figure 28

Lorsque l'azote de l'imide est porteur de substituants, l'activité sur les PKC est amoindrie. Ce résultat confirme que la présence de l'atome d'azote non substitué sur l'imide est un élément nécessaire, sinon indispensable, à l'inhibition des kinases.

La réduction de la fonction imide n'a pas les mêmes conséquences en fonction de la kinase mise en jeu. On notera que pour la kinase D1-CDK4, la meilleure activité est obtenue en présence de l'imide initial,¹¹ alors que sur les PKC, le lactame engendre une inhibition plus intéressante (**Figure 29**).²⁰ Il semble donc possible de créer des inhibiteurs plus sélectifs d'un type de kinases, en réalisant des modifications sur la fonction imide.

²⁶ M. J. Slater, S. Cockerill, R. Baxter, R. W. Bonser, K. Gohil, C. Gowrie, J. E. Robinson, E. Littler, N. Parry, R. Randall et W. Snowden *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7(6), 1067-1074

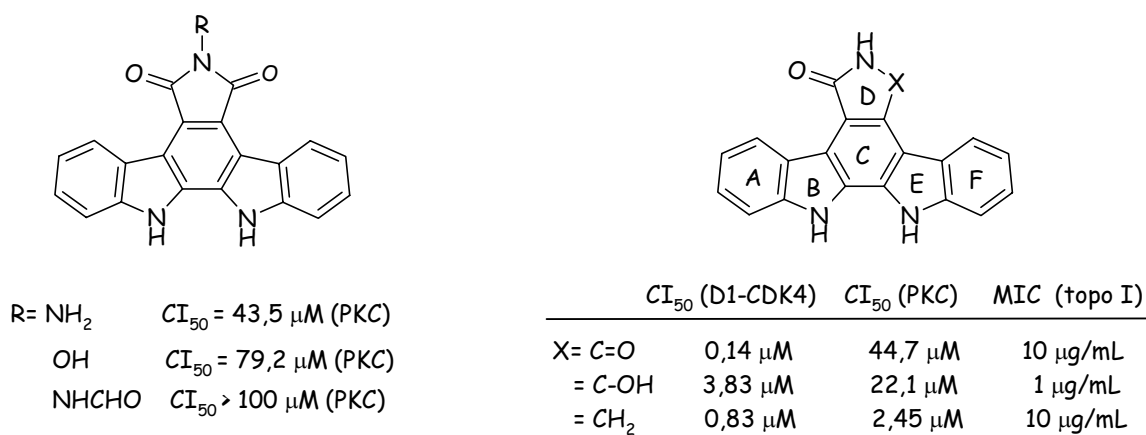


Figure 29

D'autres modifications, concernant le remplacement d'un motif indolique par un autre noyau ont, par ailleurs, été réalisées. De très bons résultats ont été obtenus sur les D1-CDK4 en introduisant un naphthalène¹¹ ou une isoquinoléine.²⁷ Le noyau aromatique introduit a pour effet principal de supprimer un des deux NH de type indolique initialement présents sur la molécule. Cette modification induit une activité renforcée sur les kinases de type CDK, alors qu'avec l'arcyriaflavine A elle-même, cette inhibition est légèrement plus faible. Une autre méthode consiste à remplacer l'un des NH indoliques par un azote tertiaire, en le substituant.^{28,29} Une substitution de ce type se traduit également par une forte inhibition des kinases D1-CDK4 (**Figure 30**).

²⁷ G. Zhu, S. Conner, X. Zhou, C. Shih, H. B. Brooks, E. Considine, J. A. Dempsey, C. Ogg, B. Patel, R. M. Schultz, C. D. Spencer, B. Teicher et S. A. Watkins *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(7), 1231-1235

²⁸ C. Sanchez-Martinez, C. Shih, G. Zhu, T. Li, H. B. Brooks, B. K. R. Patel, R. M. Schultz, T. B. DeHahn, C. D. Spencer, S. A. Watkins, C. A. Ogg, E. Considine, J. A. Dempsey et F. Zhang *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(21), 3841-3846

²⁹ G. Zhu, S. E. Conner, X. Zhou, H.-K. Chan, C. Shih, T. A. Engler, R. S. Al-awar, H. B. Brooks, S. A. Watkins, C. D. Spencer, R. M. Schultz, J. A. Dempsey, E. L. Considine, B. R. Patel, C. A. Ogg, V. Vasudevan et M. L. Lytle *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3057-3061

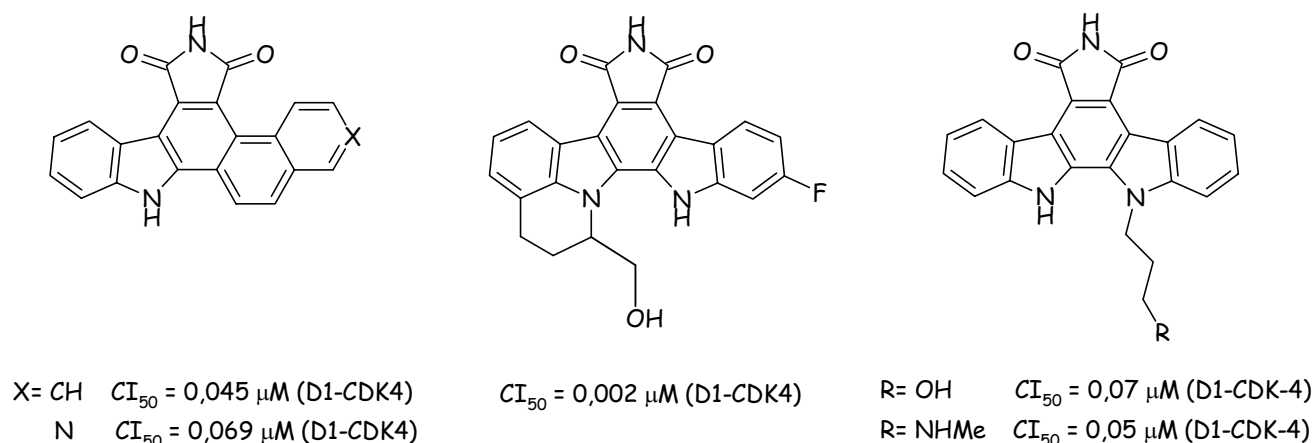


Figure 30

Une dernière variation sur la partie aromatique, évoquée ici, concerne la nature du cycle central. Son homologation a été décrite lors de la synthèse de l'homoaricyriaflavine A, qui possède un cycle central composé de 7 chaînons au lieu de 6 (**Figure 31**).³⁰ L'aromaticité de la molécule est alors rompue, la molécule perd son caractère plan et, par conséquent, devient plus flexible.

Les données bibliographiques sur ce composé sont succinctes. Il est toutefois possible que l'activité sur la topoisomérase I soit fortement affectée et que l'intercalation avec l'ADN devienne peu probable. Il serait intéressant, à ce stade de la discussion, de connaître les inhibitions évaluées pour cette famille de composés à la fois sur les protéines kinases et la topoisomérase I, ainsi que l'influence de diverses modifications ayant pu être réalisées.

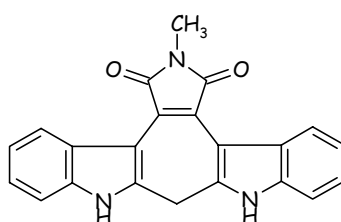


Figure 31 : homoaricyriaflavine.

³⁰ S. Mahboobi, T. Burgemeister, S. Dove, S. Kuhr et A. Popp *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(22), 8130-8137

II-2.3 Conclusion

A la suite de cette présentation, plusieurs questions se posent. Peut-on engendrer, en employant des molécules apparentées aux indolocarbazoles, une activité sélective d'un type d'enzymes particulier? Peut-on envisager la création de molécules capables de séparer la cytotoxicité de l'inhibition des kinases et de la topoisomérase I? Au sein de la grande famille des kinases, est-ce qu'une sélectivité sur les PKC, CDKs, ou autres kinases impliquées dans les diverses phases du cycle cellulaire est de nouveau envisageable?

Avant d'apporter quelques éléments de réponse, des impératifs structuraux paraissent nécessaires. Nous allons dégager les principales clés qui semblent essentielles à l'observation d'une cytotoxicité, d'une inhibition de la topoisomérase I ou de celle des kinases. Ceci nous permettra d'explicitier les critères qui ont guidé le choix des molécules, conçues dans un but donné, et dont les synthèses font l'objet du présent travail.

La cytotoxicité

La cytotoxicité s'exprime pour tous les composés glycosylés. En revanche, elle se trouve réduite lors de tests en présence d'aglycones, molécules principalement intercalantes, dont l'azote de l'imide n'est pas substitué. Cette activité est restaurée en présence d'une chaîne à caractère hydrophile, sans information quant aux cibles biologiques touchées.

Cependant, il est envisageable que l'absence de cytotoxicité soit consécutive à une faible pénétration de la molécule à travers les membranes cellulaires. Dans ce cas, le composé ne possède plus aucune activité antitumorale.

Inhibition de la topoisomérase I

Celle-ci n'est observée qu'en présence des composés glycosylés. Les molécules aglycones, quant à elles, sont presque inopérantes sur cette enzyme. En ce qui concerne les atomes de chlore en positions 1 et 11 sur la rébeccamycine, leur suppression a permis de déceler une activité reliée à l'inhibition de la topo I. Toutefois, cette interaction subtile entre molécule

inhibitrice, ADN et enzyme est accrue lorsque l'azote de la fonction imide est substitué par une chaîne hydroxyle ou amino-alkyle.

En dernier lieu, la reconnaissance par l'enzyme est stéréospécifique, ce qui implique la conservation de l'anomérie β de la liaison glycosidique.

Inhibition des kinases

L'inhibition de cette famille d'enzyme constitue, à ce jour, le sujet de nombreuses publications relatives aux composés de structure aglycone. En premier lieu, nous avons observé que l'introduction de groupements hydroxyles sur les sommets 3 et/ou 9 augmente l'activité sur les kinases, que la molécule soit glycosylée ou non (la présence du sucre n'étant pas indispensable dans ce cas pour engendrer l'inhibition). De plus, la fonctionnalisation de l'azote de l'imide n'est pas souhaitable pour conserver une bonne interaction du substrat dans la poche ATP de la kinase. Une dernière modification intéressante consiste à supprimer l'un des deux NH indolique, rôle pouvant d'ailleurs être joué par la structure glycosylée dans certains cas. Sur des structures aglycones, deux possibilités sont offertes : soit le remplacement d'un motif indolique par un autre cycle aromatique, soit l'introduction d'un substituant non glycosidique masquant l'un des deux NH indolique.

Quelle que soit la kinase inhibée, il semble bien que la structure plane intègre entièrement la poche ATP. La spécificité d'action dépend alors des groupes fonctionnels et de l'encombrement de la molécule inhibitrice.

Les laboratoires Lilly ont décrit cette insertion dans le site actif de la kinase D4-CDK2 humaine. Une représentation, rapportée **Figure 32**, montre les interactions entre l'inhibiteur et l'enzyme.

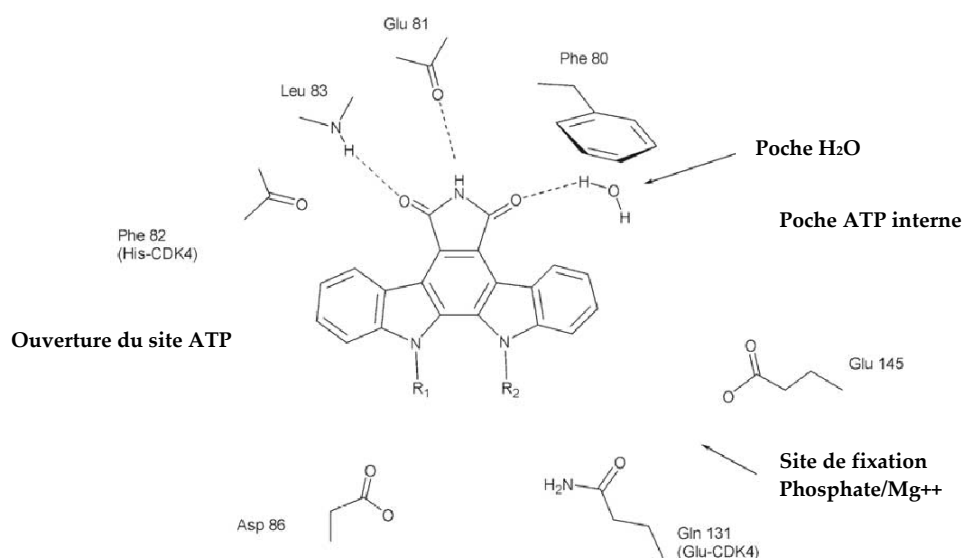


Figure 32 : Interactions des indolocarbazoles dans le site ATP des CDKs.²⁸

Les liaisons hydrogène entre les acides aminés de la poche ATP de la kinase et la fonction imide non substituée sont présentes. Ceci confirme les différentes observations issues des pharmacomodulations. De plus, les résidus libres représentés sous l'indolocarbazole pourraient également former des interactions avec un substituant situé sur l'un des azotes indoliques.

Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, il semble que la partie indispensable lors de la conception d'inhibiteurs de kinases soit la sous-structure de type carbazole surmontée d'une maléimide. En fonction des substituants introduits sur l'azote de l'imide, il semble envisageable de fabriquer des molécules cytotoxiques induisant une inhibition sélective des enzymes de type kinases, ou de synthétiser des inhibiteurs de kinases sans toxicité résiduelle. Bien que l'on ignore la nature des cibles touchées par ces molécules, il semble possible, à ce stade, d'imaginer des inhibiteurs de kinases présentant une activité de l'ordre du nanomolaire sans induire de cytotoxicité particulière. De tels produits, non toxiques pour la cellule, seraient alors utilisables comme adjuvants des traitements existants qui sont, la plupart du temps, cytotoxiques. En effet, l'association de ces deux types de molécules, est susceptible d'induire une diminution des effets secondaires dus au traitement. De plus,

l'obtention de nouvelles structures pourrait permettre une levée de la résistance observée avec certains médicaments.

A ce titre, la simple substitution du maléimide engendrerait de la cytotoxicité. En revanche, si cette fonction n'est pas substituée, les molécules perdent cette capacité.

C'est sur la base de ces éléments essentiels que la majeure partie des travaux du laboratoire a été réalisée. Les résultats obtenus sont plus ou moins couronnés de succès, mais tous permettent de progresser dans le raisonnement afin d'accéder à de nouvelles structures potentiellement inhibitrices de kinases ou douées d'activités cytotoxiques.

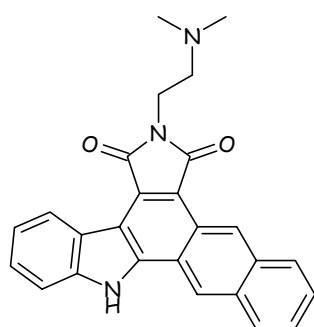
II-3 Travaux réalisés au laboratoire en série indolocarbazole

Après la découverte des nombreuses propriétés attribuées aux indolocarbazoles, un certain nombre d'équipes ont commencé à préparer des analogues de ces molécules, non substitués par un sucre, afin d'alléger la synthèse. C'est dans cette voie que notre laboratoire, spécialisé dans la chimie hétérocyclique, s'est naturellement orienté.

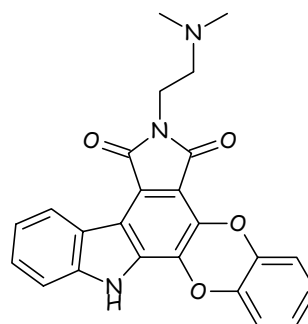
Pour compléter la description des analogues déjà décrits dans la littérature, nous évoquerons ceux préparés au laboratoire et qui ont été obtenus par remplacement d'un des noyaux indoliques par un autre cycle aromatique ou hétéroaromatique. Ainsi, un des noyaux indoliques a pu être remplacé par un naphthalène³¹, un benzène ou encore une sous-structure benzodioxinique³² tout en conservant une activité sub-micromolaire sur les cellules L1210 (**Figure 33**).

³¹ S. Routier, G. Coudert et J.-Y. Mérour *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(40), 7025-7028

³² G. Coudert, N. Ayerbe, F. Lepifre, S. Routier, D.-H. Caignard, P. Renard, J. Hickman, A. Pierre et S. Léonce *Brevet International*, WO 2004037831, **2004**, 82 pp



$CI_{50} = 0,21 \mu M$ (L1210)



$CI_{50} = 0,2 \mu M$ (L1210)

Figure 33: Analogues d'indolocarbazoles synthétisés au laboratoire.

Ce remplacement d'une structure indolique par une autre noyau aromatique ne semble pas avoir une forte incidence sur la cytotoxicité de la molécule finale, puisqu'elle reste toujours élevée.

Une autre stratégie concerne l'augmentation du nombre de liaisons hydrogène impliquées dans la reconnaissance de la molécule avec la cible. Un des moyens d'y parvenir consistait à utiliser des 7-azaindoles en lieu et place d'un ou deux noyaux indoles. C'est pourquoi la synthèse de 7-azaindolocarbazoles a été réalisée au laboratoire. Le 7-azaindole, bioisostère de l'indole, a été choisi car nous avons vu précédemment que la présence de chlore (groupement lipophile) en position 1 et 11 de l'alcaloïde (position 7 des indoles correspondant) inhibait l'activité de la molécule. L'introduction d'un noyau 7-azaindole, à caractère hydrophile, en remplacement d'un des noyaux indoles permet de placer un azote pyridinique en position 1 du composé final. Un mime symétrique possédant deux noyaux 7-azaindoliques, soit deux azotes supplémentaires en position 1 et 11, a également été synthétisé (**Figure 34**).

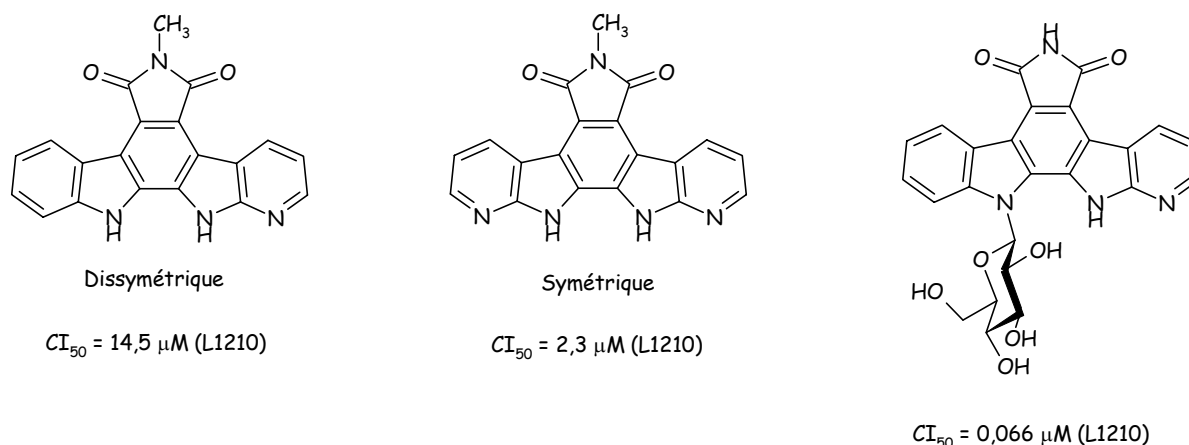


Figure 34

Malheureusement, les tests réalisés sur les deux aglycones ainsi préparés^{33,34} ont conduit à des résultats décevants. Une activité de l'ordre du micromolaire est observée, comparable à celle observée pour l'arcyriaflavine A. Notons cependant que la présence d'un sucre sur l'azote indolique conduit à des molécules ayant retrouvées une cytotoxicité de quelques dizaines de nanomolaire.³⁵

Au regard des conclusions tirées de la partie précédente, l'introduction de fonctions hydroxyles en position 3 et/ou 9 semble être un facteur intéressant pour améliorer les activités. Un tel groupement est à la fois donneur et accepteur de liaisons hydrogène et se trouve être dans une position plus accessible pour la cible biologique, sur le sommet 3 que sur le sommet 1 de l'alcaloïde. Nous avons donc naturellement envisagé de remplacer un des indoles par un 5-azaindole, permettant ainsi de retrouver un atome d'azote en position 3 sur l'indolocarbazole. Son utilisation, en remplacement d'un motif indolique, était donc susceptible de présenter un intérêt majeur, notamment d'un point de vue biologique. En effet, les azaindoles possèdent un hétéroatome supplémentaire par rapport à l'indole lui-même. Cet azote, accepteur de liaisons hydrogène, est *a priori* capable de créer une interaction forte avec un groupement donneur (pouvant appartenir, par exemple, à une enzyme). Le 5-azaindole semblait un candidat particulièrement intéressant pour la création

³³ S. Routier, G. Coudert, J.-Y. Mérour et D.-H. Caignard *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(14), 2561-2564

³⁴ S. Routier, N. Ayerbe, J.-Y. Mérour, G. Coudert, C. Bailly, A. Pierré, B. Pfeiffer, D.-H. Caignard et P. Renard *Tetrahedron*, **2002**, 58(33), 6621-6630

³⁵ C. Marminon, A. Pierré, B. Pfeiffer, V. Pérez, S. Léonce, A. Joubert, C. Bailly, P. Renard, J. Hickman et M. Prudhomme *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(4), 609-622

de liaisons hydrogène supplémentaires, puisqu'il est plus basique que les noyaux indole ou 7-azaindole, et donc plus apte à renforcer les interactions avec une cible biologique.

C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'introduire la sous-structure 5-azaindolique en remplacement d'un noyau indolique dans la synthèse de molécules naturelles présentant une activité biologique ; espérant que les interactions de ce mime avec la cible biologique pouvaient être accrues et, de ce fait, entraîner une meilleure reconnaissance et donc une meilleure activité.

La synthèse de ces analogues 5-azaindoliques constitue donc l'essentiel du sujet de thèse qui m'a été confié ; ce travail a été réalisé en collaboration avec les Laboratoires Servier.

Par souci de confidentialité, non levée à l'occasion de ma soutenance, nous ne pourrions malheureusement pas décrire tous les composés obtenus, ni donner la nature des fortes inhibitions enzymatiques observées. En revanche, après avoir détaillé la synthèse de ces composés, principalement de structures aglycones, mais aussi de dérivés possédant une fraction glycosylée, nous avons été autorisés à discuter des relations entre la structure et l'activité cytotoxique observée sur certains de nos composés.

II-4 Les différentes voies d'accès aux indolocarbazoles

Nous avons rassemblé sur le **Schéma 1** les différentes méthodes générales rapportées dans la littérature, permettant d'accéder à une structure indolocarbazolique.

Deux méthodes majeures peuvent être envisagées. La première implique la fermeture du cycle central à un stade avancé de la synthèse, à partir d'un système bis-indolique (Steglich, Faul et Kaneko). Une stratégie inverse a néanmoins été utilisée par d'autres groupes, dans laquelle la construction finale des cycles indoliques constitue l'étape clé de ces différentes synthèses (Raphael, Bergman, Saulnier). Chacune de ces voies d'accès présente des avantages et des inconvénients.

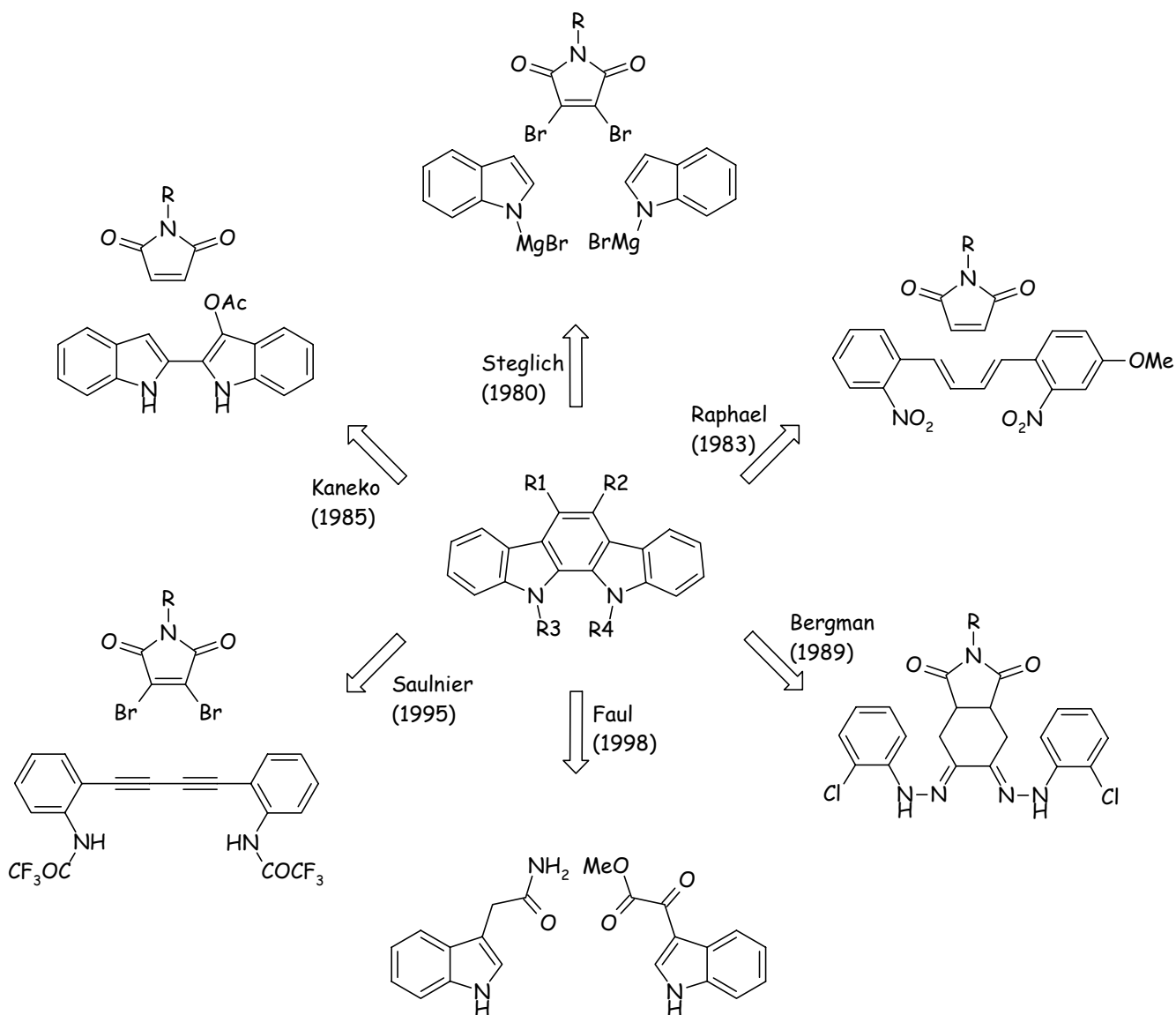


Schéma 1 : Voies rétrosynthétiques aboutissant aux indolocarbazoles.³⁶

Ainsi, la méthode de **Saulnier**³⁷ a pour particularité de former les cycles indoliques et indolocarbazoliques au cours de la même étape. Cependant, elle ne permet pas la synthèse de molécules non symétriques. De plus, la fonctionnalisation de la iodoaniline, précurseur du diène, est restreinte et n'autorise pas l'introduction d'un grand nombre de substituants.

³⁶ C. A. Merlic, Y. You, D. M. McInnes, A. L. Zechman, M. M. Miller et Q. Deng *Tetrahedron*, **2001**, 57(24), 5199-5212

³⁷ M. G. Saulnier, D. B. Frennesson, M. S. Deshpande et D. M. Vyas *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(43), 7841-7844

La méthode de **Raphael**³⁸ fait également appel à une réaction de Diels-Alder, mettant en jeu un diène, et non plus un diyne.

La synthèse de Fischer, utilisée par **Bergman**,³⁹ présente, quant à elle, la spécificité de former le cycle central de l'indolocarbazole en tout début de synthèse. Néanmoins, l'utilisation d'un intermédiaire bis(hydrazone) instable, représente un inconvénient majeur.

La méthode développée par **Kaneko**⁴⁰ consiste à réduire l'indigo pour obtenir un 2-2'-bisindole par une réaction de Wolff-Kishner, suivie d'une mono-acétylation. Cet intermédiaire est ensuite engagé dans une cycloaddition avec le maléimide pour obtenir l'indolocarbazole désiré.

La méthode de **Faul** publiée en 1998,⁴¹ est particulièrement attrayante. En effet, l'introduction de deux indoles différenciés est réalisée au cours d'une même réaction. La formation de l'indolocarbazole lui-même nécessite peu d'étape, mais la préparation des indoles convenablement substitués doit être réalisée au préalable. A partir d'indole et de chlorure d'oxalyle, la synthèse des indoles porteurs en position 3 d'un groupement acétamide et des indolyl-3-glyoxylates de méthyle peut être réalisée (2 à 4 étapes). Ces deux intermédiaires réagissent ensemble pour donner les bis(indolylmaléimides). La simplicité des réactions mises en jeu fait de ce procédé une méthode extrêmement attractive.^{42,43,44}

La dernière voie d'accès, et non des moindres puisque de loin la plus souvent rapportée dans la littérature, est la méthode décrite par **Steglich** en 1980.⁴⁵ Elle permet de synthétiser des indolocarbazoles dissymétriques puisqu'elle autorise un grand choix dans la gamme des

³⁸ I. Hugues et R. A. Raphael *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24(13), 1441-1444

³⁹ J. Bergman et B. Pelcman *J. Org. Chem.*, **1989**, 54(4), 824-828

⁴⁰ T. Kaneko et H. Wong *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(34), 4015-4018

⁴¹ M. M. Faul, L. L. Winneroski et C. A. Krumrich *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(17), 6053-6058

⁴² H.-C. Zhang, H. Ye, B. R. Conway, C. K. Derian, M. F. Addo, G.-H. Kuo, L. R. Hecker, D. R. Croll, J. Li, L. Westover, J. Z. Xu, R. Look, K. T. Demarest, P. Andrade-Gordon, B. P. Damiano et B. E. Maryanoff *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3245-3250

⁴³ C. Sanchez-Martinez, M. M. Faul, C. Shih, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, J. T. Cooper et S. P. Kolis *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(21), 8008-8014

⁴⁴ H.-C. Zhang, K. B. White, H. Ye, D. F. McComsey, C. K. Derian, M. F. Addo, P. Andrade-Gordon, A. J. Eckardt, B. R. Conway, L. Westover, J. Z. Xu, R. Look, K. T. Demarest, S. Emanuel et B. E. Maryanoff *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(18), 3049-3053

⁴⁵ W. Steglich, B. Steffan, L. Kopanski et G. Eckhardt *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19(6), 459-560

substituants susceptibles d'être introduits sur l'une ou l'autre des structures indoliques. Contrairement à la méthode précédente, cette séquence requiert l'introduction successive sur le 2,3-dibromo-*N*-méthylmaléimide des deux noyaux indoliques, activés sous la forme de réactifs de Grignard. Cependant, après la première addition, la protection du NH indolique doit intervenir afin que le deuxième indole réagisse convenablement. En fin de synthèse, la construction du noyau aromatique central est effectuée par différentes méthodes (réactions catalysées au palladium ou photocyclisation oxydante). C'est cette dernière méthode que notre laboratoire a d'ailleurs déjà utilisée à de nombreuses reprises.

II-5 Rétrosynthèse pour l'accès aux 5-azaindolocarbazoles

Nous avons donc choisi la méthode développée pour la première fois par Steglich en 1980 ; cette voie de synthèse étant de pratique courante au laboratoire sur d'autres substrats.³⁴

Cette méthode implique la fermeture du cycle central comme étape clé en fin de synthèse. Deux types d'analogues ouverts **II** sont envisagés sur ce schéma rétrosynthétique (**Schéma 2**) : le premier, dissymétrique, **IIa**, ne possède qu'une seule sous-structure 5-azaindolique, tandis que le second, symétrique, **IIb**, possède deux unités 5-azaindoliques.

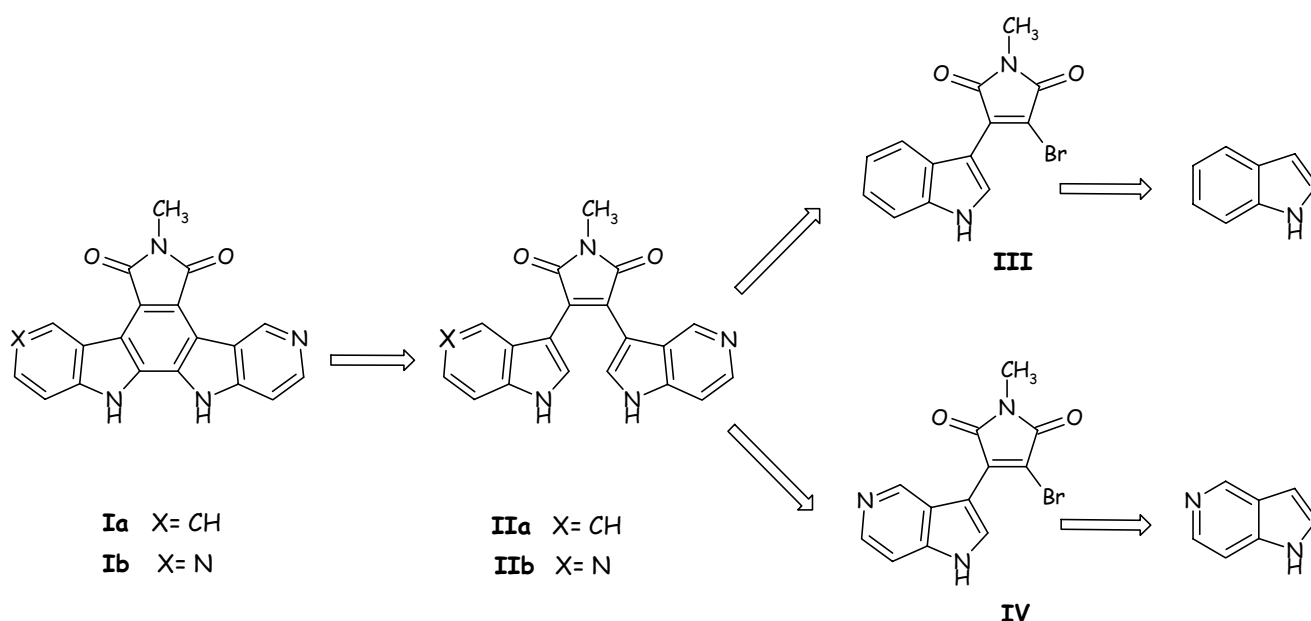


Schéma 2 : Schéma rétrosynthétique.

La molécule **IIa** non symétrique peut être obtenue par deux voies différentes, soit à partir du composé **III**, soit à partir du composé **IV**. La première consiste en l'introduction d'un noyau 5-azaindole sur le précurseur **III**, tandis que la seconde est réalisée à partir du composé **IV** sur lequel réagit une molécule d'indole.

L'obtention de la molécule **IIb** symétrique est, quant à elle, réalisée à partir du précurseur **IV**, après addition d'une seconde unité 5-azaindole. Ce composé **IV** est lui-même obtenu après alkylation d'une première molécule de 5-azaindole.

L'indole étant commercial, seuls le 5-azaindole et le 2,3-dibromomaléimide doivent être synthétisés au préalable, selon des méthodes décrites dans la littérature.

L'étude du 5-azaindole débutera le chapitre suivant, incluant la description des propriétés physicochimiques de cette molécule et les voies de synthèse pouvant être envisagées pour accéder à cette structure. Par la suite, la réactivité de ce composé sera étudiée afin d'appliquer quelques réactions efficaces à la synthèse de 5-azaindocarbazoles diversement substitués.

III- SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DU 5-AZAINDOLE

III.1 Rappel sur les azaindoles

Les azaindoles sont des molécules plus basiques que l'indole lui-même.⁴⁶ Leur protonation est donc réalisée plus facilement, comme l'indique les valeurs de pKa 1 de protonation des (aza)indoles sur la **Figure 35**.

Contrairement à l'indole, les pKa de déprotonation des azaindoles n'ont jamais été décrit à notre connaissance.

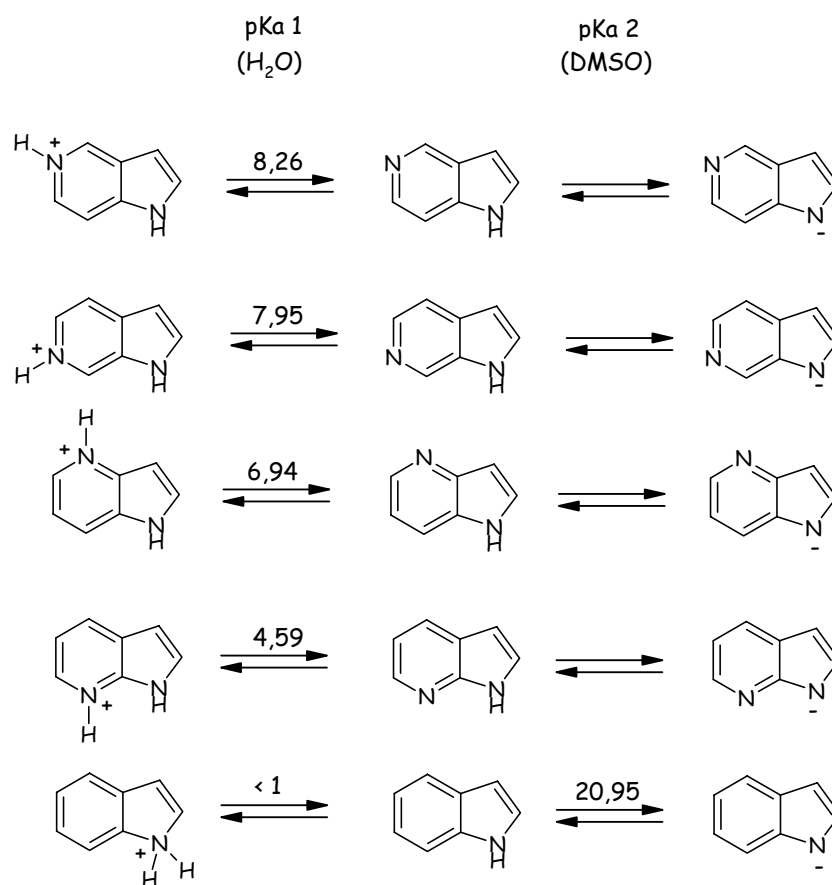


Figure 35 : Basicité de l'indole et des azaindoles.

Tous les azaindoles présentent une diminution de la densité électronique sur leur cycle pyridinique par rapport au noyau benzénique de l'indole. En revanche, la mesure du

⁴⁶ T. K. Adler et A. Albert *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1794-1797

potentiel électrostatique⁴⁷ indique que pour ces 4 isomères, la distribution de charge de la partie pyrrolique est très peu affectée par le déplacement de l'azote dans le cycle pyridinique. Ainsi, le carbone C-3 reste le site le plus nucléophile de la molécule, malgré une réactivité plus faible de ce sommet si on le compare à l'indole. Les réactions électrophiles peuvent dès lors être envisagées dans des conditions classiques, propres à la chimie de l'indole. Une alkylation en milieu basique (sels de sodium) conduit à l'alkylation de l'azote du cycle pyrrole. Toutefois, l'alkylation en conditions neutres du 5-azaindole permet d'obtenir presque exclusivement la quaternarisation de l'azote pyridinique.⁴⁸ Des substitutions électrophiles sur le sommet 3 peuvent également avoir lieu. La compétition avec l'azote N-1 dépend de la base, du solvant et de la nature de l'électrophile utilisé. Parmi les quatre composés azaindoliques, Mahadevan et Rasmussen ont, par ailleurs, montré que les 4- et 7-azaindoles sont plus réactifs que les 6- et 5-azaindoles au cours des diverses réactions d'alkylation, effectuées en conditions basiques sur l'azote N-1.⁴⁹

Intéressons nous plus particulièrement au 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine usuellement nommé 5-azaindole. Deux formes tautomères (A) et (B) peuvent exister. Par conséquent, une compétition entre les différents sites réactionnels (N-1, C-3 et N-5) est envisageable (**Figure 36**).

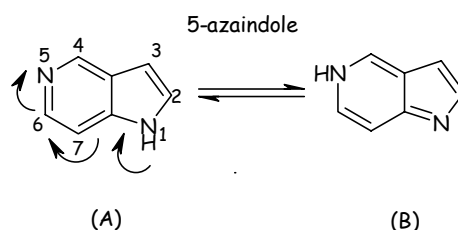


Figure 36 : Formes mésomères du 5-azaindoles.

Aucune affirmation ne peut être faite, d'après les résultats expérimentaux, quant à l'existence prépondérante de ce composé sous la forme (A) ou (B). Cependant les calculs d'orbitales

⁴⁷ J. Catalán, O. Mó, P. Pérez et M. Yáñez *Tetrahedron*, **1983**, 39(17), 2851-2856

⁴⁸ « Heterocyclic chemistry » J.A. Joule et K. Mills **2000**, Blackwell Sciences, Oxford, 4ème édition, pp 324-379

⁴⁹ I. Mahadevan et M. Rasmussen *Tetrahedron*, **1993**, 49(33), 7337-7352

moléculaires indiquent une forte préférence énergétique pour la forme (A), d'environ 100 kJ/mol.⁴⁹

Parmi les méthodes de synthèse rapportées dans la littérature, seules celles permettant d'obtenir le 5-azaindole libre de tout substituant ont retenu notre attention. Après l'étude bibliographique, diverses réactions de fonctionnalisation ont été réalisées, car la littérature fait état de très peu de travaux sur ce noyau. En effet, la rétrosynthèse envisagée pour accéder aux 5-azaindolocarbazoles commence par l'introduction d'un synthon halogéné sur le sommet 3 du 5-azaindole. Pour y parvenir, nous pouvons envisager des réactions de Michael ou d'échange halogène-métal en position 3 de ce composé. Par la suite, l'étude de réactions anioniques sur le sommet 2 sera effectuée.

III.2 Synthèses du fragment 5-azaindologique

On retrouve une certaine unité parmi ces méthodes, qui font presque toutes appel à la formation du cycle pyrrole à partir de la structure pyridinique initiale. Seule la synthèse décrite par Mahadevan et Rasmussen⁵⁰ marque sa différence, puisque le cycle pyridinique est élaboré en fin de synthèse.

Jusqu'aux années 70, des conditions de température drastiques ont été couramment employées pour accéder au 5-azaindole. Par la suite, l'apparition de couplages palladiés, conduisant à la création de liaisons carbone-carbone dans des conditions de température plus basses, a engendré la mise au point de méthodes plus douces.

L'évolution chronologique de ces différentes méthodes est rapportée ci-dessous.

- La méthode de **Möller et Süss** (1958)⁵¹ nécessite dans un premier temps l'utilisation d'un acide 4-hydroxynaphtyridinyl-3-carboxylique difficilement accessible (**Schéma 3**). De plus, l'étape clé est réalisée en employant un processus photochimique. Ces réactions sont souvent décrites dans la littérature comme étant peu reproductibles et, surtout, rarement utilisables lors de synthèses effectuées sur de grosses quantités (nécessité de milieux dilués).

⁵⁰ I. Mahadevan et M. Rasmussen *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29(2), 359-367

⁵¹ K. Möller et O. Süss *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1957**, 612, 153-157

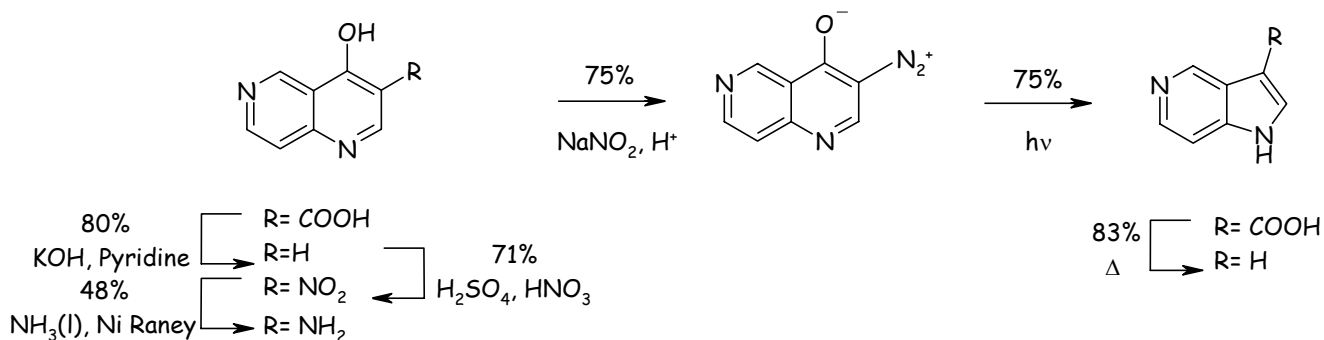


Schéma 3 : Synthèse de Möller et Süss.

- La méthode de **Robison** (1959)⁵² nécessite des conditions de chauffage particulièrement rigoureuses (**Schéma 4**). De plus, elle présente un intérêt modéré, étant donné le faible rendement rapporté.⁵³

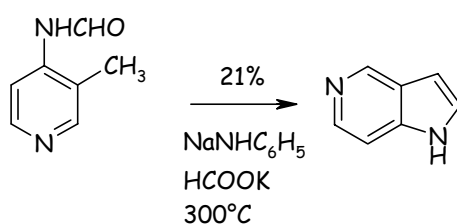


Schéma 4 : Synthèse de Robison.

- La méthode de **Yakhontov et coll.** (1969)⁵⁴ nécessite toujours des conditions drastiques, les rendements sont cependant acceptables (**Schéma 5**). En revanche, l'accès à la pyridine tri-substituée de départ n'est pas aisé.

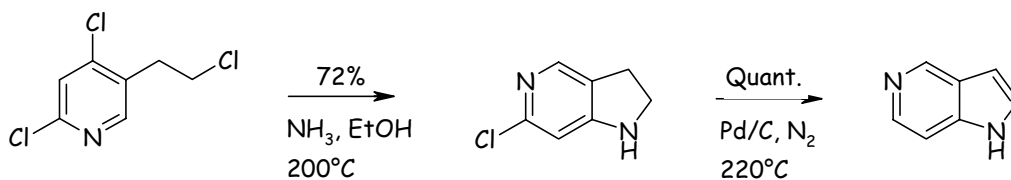


Schéma 5 : Synthèse de Yakhontov.

⁵² S. Okuda et M. M. Robison *J. Org. Chem.*, **1959**, 24(7), 1008-1011

⁵³ M. M. Robison et B. L. Robison *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77(2), 457-460

⁵⁴ L. N. Yakhontov, V. A. Azimov et E. I. Lapan *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10(24), 1909-1912

- La méthode décrite par **Bisagni et coll.** (1976)⁵⁵ ne permet pas d'aboutir à la synthèse du 5-azaindole non substitué (**Schéma 6**). Néanmoins, elle reprend l'une des méthodes les plus classiques pour accéder à un cycle indolique : la synthèse de Fischer.⁵⁶

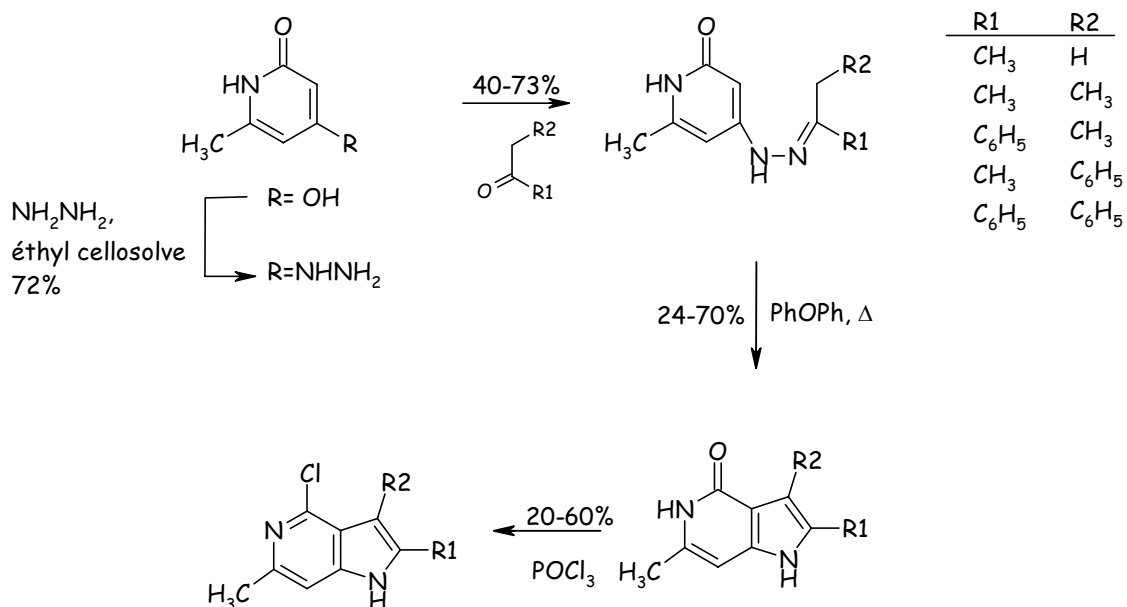


Schéma 6 : Synthèse de Bisagni.

- L'utilisation d'une pyridone comme intermédiaire lors de la synthèse de **Mahadevan et Rasmussen** (**Schéma 7**),⁵⁰ s'inspire de la méthode précédente. Cependant, cette voie de synthèse est singulière puisqu'elle aboutit à la formation du cycle pyridinique sur le pyrrole de départ, via une réaction de Curtius.

⁵⁵ É. Bisagni, C. Ducrocq et A. Civiers *Tetrahedron*, **1976**, 32(12), 1383-1390

⁵⁶ a- « The Fischer indole synthesis » B. Robinson **1982**, John Wiley and Sons, Chichester, New York
 b- « Progress in the Fischer indole Synthesis » D. L. Hugues *Org. Prep. Proc. Int.*, **1993**, 25, 607

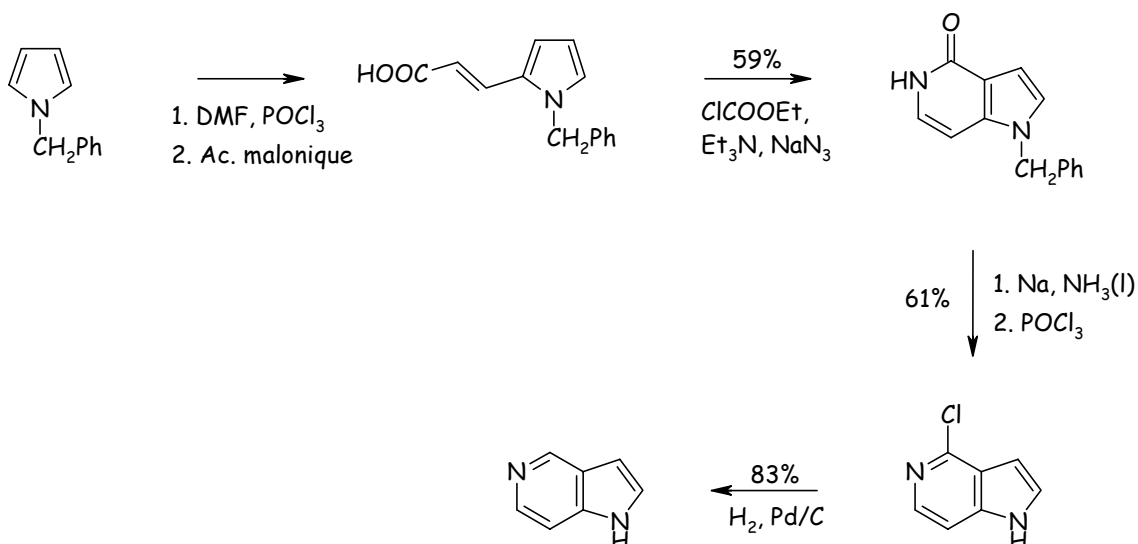


Schéma 7 : Synthèse de Mahadevan et Rasmussen.

- La méthode de **Yamanaka** (1992)⁵⁷ peut également être envisagée pour accéder au 5-azaindole non substitué (**Schéma 8**). Cependant le coût du réactif stannylé et l'utilisation de palladium lors d'une des étapes en font une synthèse relativement onéreuse.

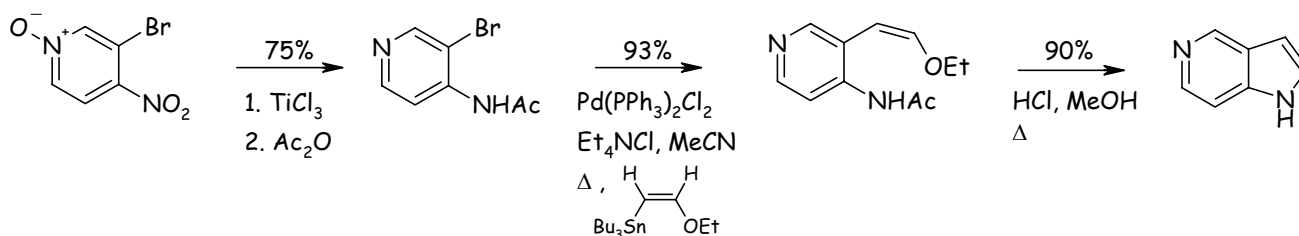


Schéma 8 : Synthèse de Yamanaka.

- La synthèse de **Xu** et *coll.* (1998)⁵⁸ permet d'obtenir le 5-azaindole par une réaction mettant également en jeu le palladium (**Schéma 9**). Cette réaction de Sonogashira, suivie d'une cyclisation, constitue une voie d'accès au 5-azaindole non substitué recherché, avec cependant un faible rendement.

⁵⁷ T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo et H. Yamanaka *Heterocycles*, **1992**, 34(12), 2379-2384

⁵⁸ L. Xu, I. R. Lewis, S. K. Davidsen et J. B. Summers *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(29), 5159-5162

Cette méthode n'engendre de bons rendements (67 à 95%), que lors de la synthèse de 5-azaindoles substitués en position 2, nécessitant une réaction catalysée par le palladium entre un alcyne vrai avec une pyridine iodée.

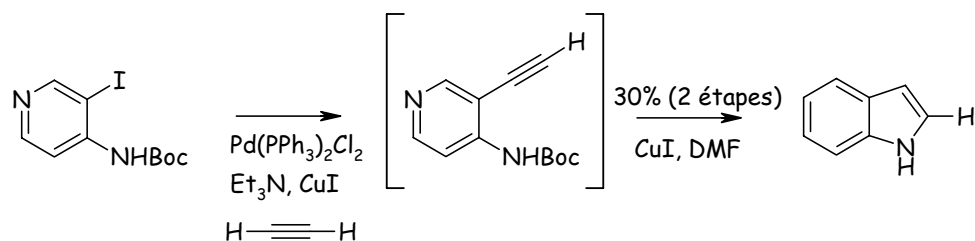


Schéma 9 : Synthèse de Xu.

- La synthèse de **Hans** et *coll.* (1996)⁵⁹ fait appel à une aminopyridine protégée, à partir de laquelle trois étapes sont nécessaires pour accéder au 5-azaindole (**Schéma 10**). Les auteurs se sont inspirés des synthèses de Madelung et de Reissert pour aboutir au produit attendu avec des rendements satisfaisants.

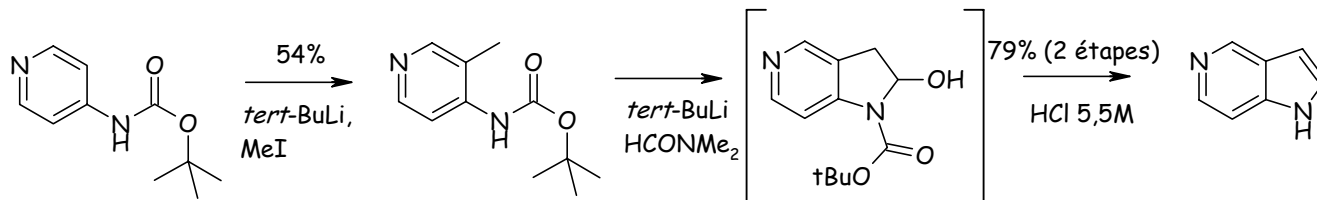


Schéma 10 : Synthèse de Hans.

- Notre choix s'est finalement porté sur la méthode décrite par **Dormoy et Heymes** en 1993 (**Schéma 11**),⁶⁰ elle-même inspirée de celle de Leimgruber et Batcho⁶¹. Réalisée en 3 étapes, elle a pu être appliquée industriellement, avec de bons rendements.

Deux voies réactionnelles, différenciées par l'énamine intermédiaire, peuvent être envisagées. La voie (A) étant d'une mise en œuvre moins aisée, nous avons, pour notre part, privilégié la voie (B) afin de réaliser la synthèse du 5-azaindole.

⁵⁹ D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, I. F. Cottrell et S. H. B. Wright *Synthesis*, **1996**, (7), 877-882

⁶⁰ J.-R. Dormoy et A. Heymes *Tetrahedron*, **1993**, 49(14), 2885-2914

⁶¹ U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid et J. W. Scott *J. Org. Chem.*, **1979**, 44(22), 3748-3752

Les énamines **2** et **3** sont accessibles à partir du même précurseur **1**, ce dernier étant obtenu par nitration, en milieu acide sulfurique et acide nitrique, du *N*-oxyde de 3-picoline commercial. La cyclisation en milieu réducteur est effectuée au sein de l'éthanol, en présence de nickel de Raney, sous pression d'hydrogène, afin d'obtenir le 5-azaindole **4**.

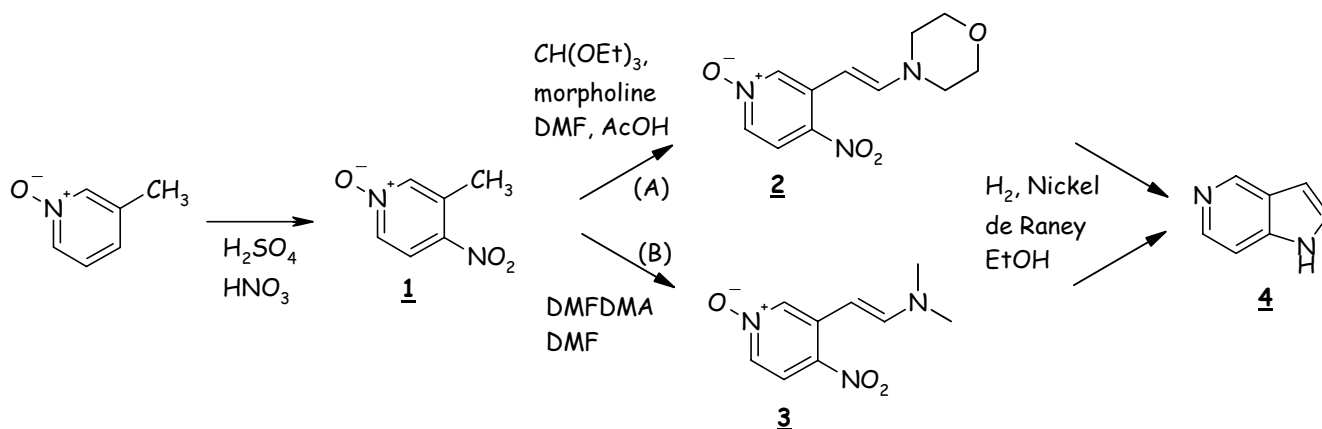


Schéma 11 : Synthèse de Dormoy et Heymes.

Les auteurs annoncent un rendement global de 60% pour l'obtention du 5-azaindole **4** en trois étapes à partir du *N*-oxyde de 3-picoline commercial, alors que dans nos mains il n'a jamais excédé les 25%, par l'une ou l'autre de ces méthodes. En revanche, ce rendement se révèle parfaitement reproductible.

Aucune explication rationnelle ne nous permet d'expliquer ce résultat, puisque les auteurs travaillent sur des quantités similaires à celles que nous avons utilisées. Différentes modifications des conditions opératoires ont été envisagées, mais aucune amélioration n'a pu être observée.

III.3 Fonctionnalisation du 5-azaindole

III-3.1 Les substitutions électrophiles, de l'indole au 5-azaindole

Dans un premier temps, nous allons effectuer un bref rappel concernant la fonctionnalisation de l'indole lui-même.⁴⁸

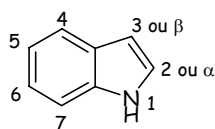


Figure 37

L'anion indolique possède deux structures mésomères principales sur lesquelles la charge négative se trouve localisée sur l'azote ou sur le carbone 3.

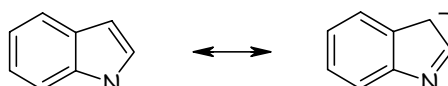


Figure 38

C'est un nucléophile ambident : le ratio de substitution avec un électrophile, sur l'azote 1 ou sur le carbone 3, dépend du métal associé à l'anion, de la polarité du solvant et aussi de la nature de l'électrophile.

Généralement, les dérivés du sodium ou du potassium, plus ioniques, réagissent sur l'azote, alors que les dérivés de magnésium ont tendance à réagir sur le sommet 3. Il convient cependant de signaler ici que le réactif de Grignard de l'indole au sein du HMPA conduit à l'attaque de l'azote, alors que l'emploi d'un solvant non polaire favorise l'attaque du carbone.

Les électrophiles les plus réactifs ont d'avantage tendance à réagir sur l'azote que les espèces moins électrophiles.

En ce qui concerne le carbone 2 de l'indole, sa déprotonation ne peut être réalisée qu'après protection de l'azote.

Le 7-azaindole étant commercial, les travaux effectués à partir de ce composé sont assez répandus. Ainsi, nous avons pu remarquer que de nombreuses réactions, réalisées sur l'indole, ont pu être appliquées à ce synthon.⁶²

⁶²J.-Y. Mérour et B. Joseph *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5(5), 471-506

Les publications relatant la synthèse du 5-azaindole étant peu nombreuses dans la littérature, les méthodes de fonctionnalisation de ce composé sont, de ce fait, encore plus rares.

Il n'existe, à notre connaissance, que deux exemples de fonctionnalisation de la position 3 du 5-azaindole. Il s'agit, d'une part, de l'introduction d'un halogène suivie d'une stannylation,⁶³ décrite avec un très faible rendement et, d'autre part, d'une réaction d'acylation.⁶⁴

L'halogénéation de la position 3 est réalisée dans des conditions similaires à celle décrites dans le cas de l'indole, car l'iode mis en jeu est un bon électrophile (**Schéma 12**). Par la suite, la substitution de l'iode par un groupement tributylétain est réalisée avec un rendement médiocre, au cours d'une réaction d'échange halogène-métal suivie de l'introduction de l'électrophile adéquat, le chlorure de tributylétain. Ce manque de réactivité pourrait s'expliquer par l'encombrement du groupement tributylétain.

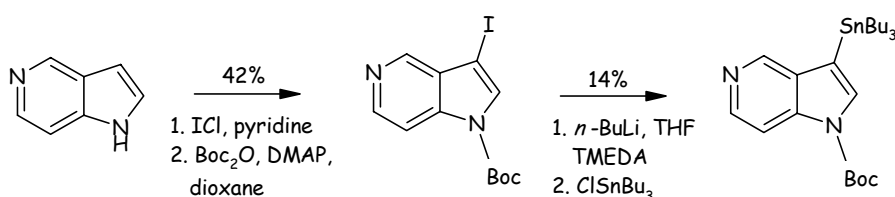


Schéma 12 : Iodation et stannylation en position 3 du 5-azaindole.

Lorsque l'électrophile n'est pas assez réactif, il est indispensable de l'activer, comme dans l'exemple ci-dessous, par un acide de Lewis (**Schéma 13**). Cette activation n'est pas nécessaire avec l'indole, ce dernier étant plus réactif sur son sommet 3 que les azaindoles.⁴⁷

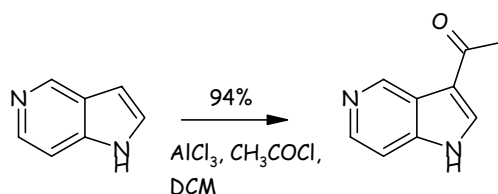


Schéma 13 : Acylation de la position 3 du 5-azaindole.

⁶³ T. A. Kelly, D. W. McNeil, J. M. Rose, E. Davi, C.-K. Shih et P. M. Grob *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(15), 2430-2433

⁶⁴ Z. Zhang, Z. Yang, H. Wong, J. Zhu, N. A. Meanwell, J. F. Kadow et T. Wang *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(17), 6226-6227

Par ailleurs, la fonctionnalisation en position 2 a déjà été réalisée en 1993 par Dormoy et a permis l'introduction de divers substituants avec des rendements très variables (**Schéma 14**).⁶⁰

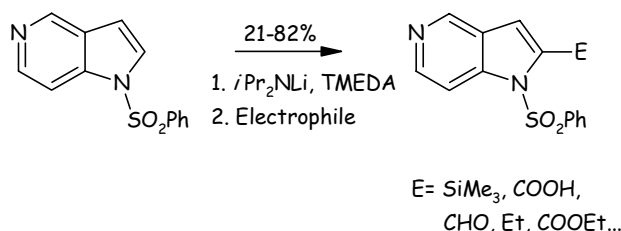


Schéma 14 : Fonctionnalisation de la position 2 du 5-azaindole.

Ces travaux montrent donc que la fonctionnalisation du 5-azaindole en position 3 est réalisable, ce qui valide le schéma rétrosynthétique décrit ci-dessous. Les différents essais d'alkylation du sommet 3 du 5-azaindole, afin d'obtenir le composé **IV** précurseurs des molécules **II** (symétrique ou non), seront décrits par la suite.

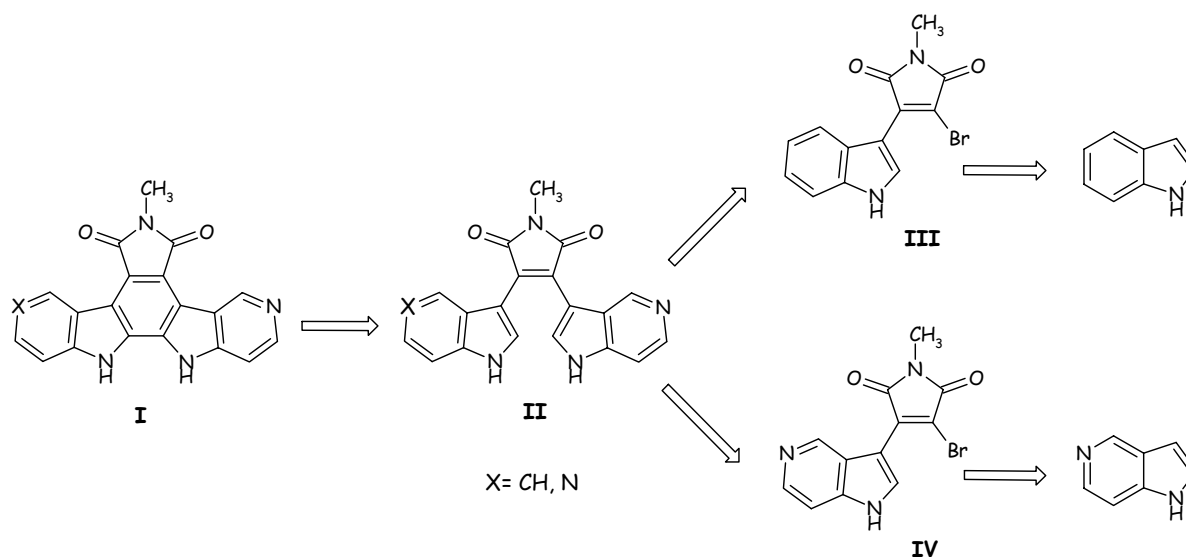


Schéma 2 : Schéma rétrosynthétique.

Nous présenterons, dans un premier temps, des réactions de Michael, réalisées à partir du 5-azaindole déprotoné sur l'atome d'azote, qui n'ont encore jamais été décrites dans la littérature. Malheureusement, ces essais n'ont pas conduit à des rendements satisfaisant.

Suite à ces résultats décevants, des réactions catalysées par le palladium ont été envisagées sur le sommet 3. Cette méthode n'ayant pu être appliquée à tous les dérivés halogénés, la fonctionnalisation du sommet 3 du 5-azaindole a aussi été mise en oeuvre, par amélioration de la réaction d'échange halogène-métal décrite précédemment dans la littérature.⁶³ Les bons résultats obtenus lors de cette dernière réaction nous ont encouragés à étudier également la réactivité de la position 2.

III-3.2 Additions de Michael effectuées en position 3 du 5-azaindole

- Accès à des molécules symétriques

La synthèse de la molécule **5** est notre premier objectif. En effet, à partir de ce précurseur unique, l'accès aux 5-azaindolocarbazoles symétriques et dissymétriques devrait être réalisable.

De plus, l'introduction de nombreux substrats en lieu et place du brome est envisageable, afin d'obtenir des composés dissymétriques possédant une grande diversité moléculaire.

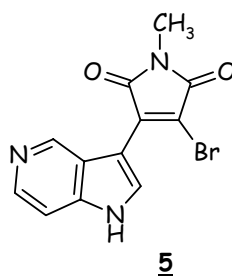


Figure 39

Le 2,3-dibromo-*N*-méthylmaléimide **7** utilisé est obtenu par une méthode décrite en 1965.⁶⁵ Elle consiste à introduire le brome sur le succinimide fondu, afin d'obtenir le dibromomaléimide **6**. Le composé **7** est obtenu après avoir substitué l'azote de l'imide par un groupement méthyle en utilisant du carbonate de sodium et du sulfate de méthyle au sein de l'acétone (**Schéma 15**).

⁶⁵ H. D. Scharf, F. Korte, H. Seider et R. Dittman *Chem. Ber.*, **1965**, 98(3), 764-780

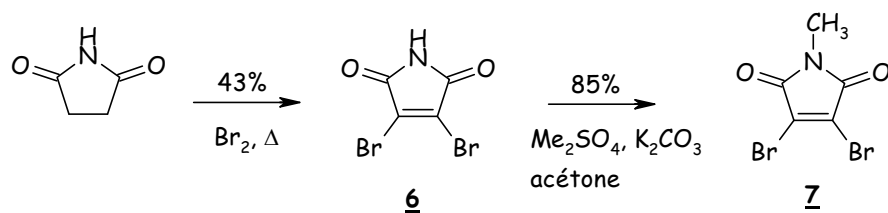


Schéma 15

L'anion lithié⁶⁶ ou le réactif de Grignard de l'indole⁶⁷ peuvent être alkylés indifféremment pour donner le précurseur **8**. Quant au 7-azaindole,³³ la méthode mise au point au laboratoire montre que c'est sous forme d'un magnésien que sa condensation avec le composé **7** conduit aux meilleurs rendements en composé **8a** (Schéma 16). L'emploi de l'anion lithié du 7-azaindole ne conduit, en effet, qu'à de faibles rendements.

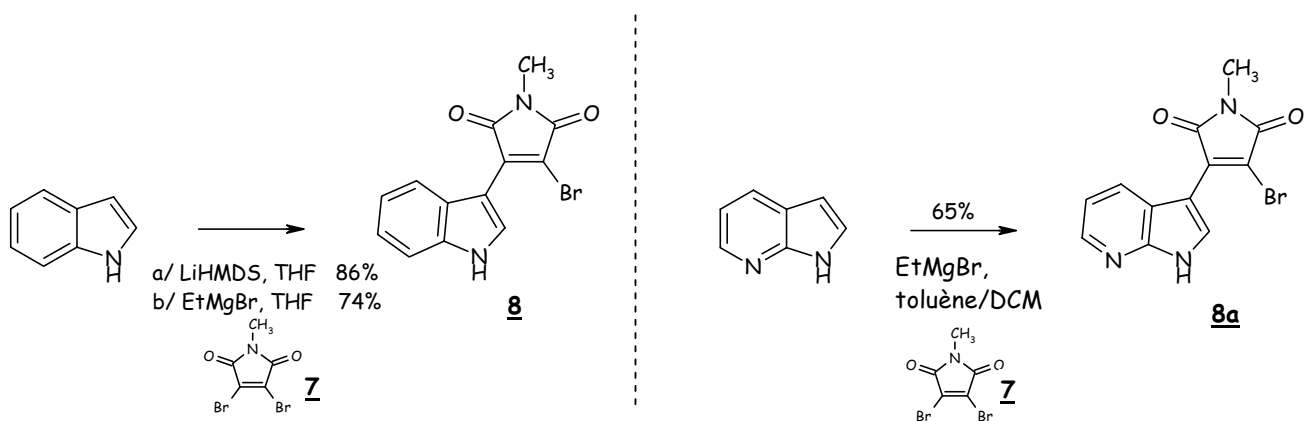


Schéma 16

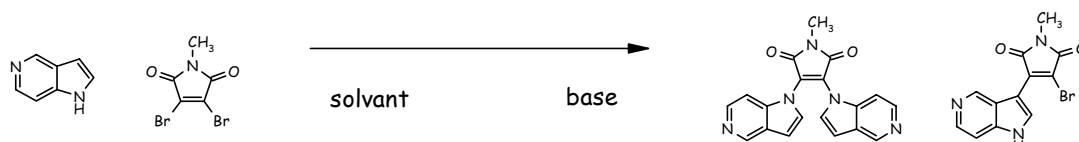
Les deux bases (LiHMDS ou EtMgBr) utilisées dans le cas de l'indole ou du 7-azaindole sont employées pour les essais rapportés dans le **Tableau 1**. Les solvants utilisés (toluène ou tétrahydrofurane) sont les mêmes que ceux mis en oeuvre lors de l'introduction du maléimide dibromé sur le 7-azaindole. En effet, en fonction du solvant et de la base utilisés, une C- ou une N-alkylation pouvait être observée.³³

⁶⁶ W. Harris, C. H. Hill, E. Keech et P. Malsher *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(51), 8361-8364

⁶⁷ M. Brenner, H. Rexhausen, B. Steffan et W. Steglich *Tetrahedron*, **1988**, 44(10), 2887-2892

La littérature rapporte également la fonctionnalisation avec de bons rendements du sommet 3 du 7-azaindole par des furanoses, après traitement par un réactif de Grignard, au sein du dichlorométhane.⁶⁸ La transposition de ce procédé, entre le réactif de Grignard du 7-azaindole et le 2,3-dibromomaléimide, fut décevante. Toutefois, l'accès au composé **8a** fut couronné de succès lors de l'utilisation d'un mélange de solvant toluène / DCM (2/1), puisqu'un rendement satisfaisant de 65% a été obtenu.

Ainsi, quelques tentatives de C-alkylations en position 3 du 5-azaindole **4** ont été réalisées. Différentes conditions opératoires ont été étudiées avec, comme électrophile, le maléimide dibromé **7**. Ceci dans le but d'obtenir le composé **5**, intermédiaire clé pour notre synthèse.



entrée	4	7			9	5
1	1 équiv.	1 équiv.	Toluène/DCM 2/1	EtMgBr (1,2 éq.)	dégradation	
2	2 équiv.	1 équiv.	toluène	EtMgBr (2,2 éq.)	dégradation	
3	2 équiv.	1 équiv.	THF/toluène 1/1	EtMgBr (2,2 éq.)	dégradation	
4	2 équiv.	1 équiv.	THF	EtMgBr (2,2 éq.)	dégradation	
5	1 équiv.	1,2 équiv.	toluène	LiHMDS (2,2 éq.)	28%	/
6	1 équiv.	1,1 équiv.	THF	LiHMDS (2,2 éq.)	dégradation	

Tableau 1

Les conditions les plus appropriées pour un premier essai semblaient être celles utilisées dans le cas du 7-azaindole. Malheureusement, l'utilisation de bromure d'éthylmagnésium comme base au sein d'un mélange toluène / DCM (2/1) n'a pas permis d'obtenir le composé **5**. Seule la dégradation du milieu réactionnel a été observée. Par la suite, divers solvants ont été utilisés tout en conservant cette même base. Le toluène, seul ou en mélange avec du tétrahydrofurane, ne permet pas d'éviter la dégradation des réactifs. Il en est de même lorsque la réaction est réalisée au sein du tétrahydrofurane seul.

⁶⁸ M. Cornia, G. Casiraghi et L. Zetta *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(18), 5466-5468

Des conditions classiques, pour réaliser cette réaction avec l'indole, relatent l'utilisation d'une autre base : le LiHMDS. C'est pourquoi nous avons tenté de préparer l'anion lithié du 5-azaindole, au sein du toluène, afin de le mettre en présence du composé **7**. Malheureusement, la formation du composé **5** attendu n'est pas observé. Un composé "majoritaire" **9** peut cependant être isolé dans de faibles proportions, à partir d'un mélange comportant divers produits de dégradation. Ce composé **9** résulte d'une double *N*-alkylation sur le noyau pyrrolique, montrant que la régiosélectivité de la réaction n'est pas celle souhaitée. Afin de favoriser la *C*-alkylation du 5-azaindole, un autre solvant a été utilisé. En effet, dans le cas du 7-azaindole, il a été remarqué que le remplacement du toluène par du THF, pouvait induire une modification du site réactionnel de la molécule. Dans ce cas, la dégradation du milieu réactionnel a de nouveau été constatée.

• Accès à des molécules dissymétriques

Afin de tenter de comprendre lequel des deux composés, **4** ou **7**, dont la présence empêche le bon déroulement de la réaction d'alkylation décrite précédemment, nous avons envisagé de faire réagir le 5-azaindole **4** avec le composé **10** mono-bromé. Seul l'accès à des composés dissymétriques (ne possédant qu'une seule sous-unité 5-azaindolique) ne pourra, bien entendu, être envisagé par cette voie (**Schéma 17**).

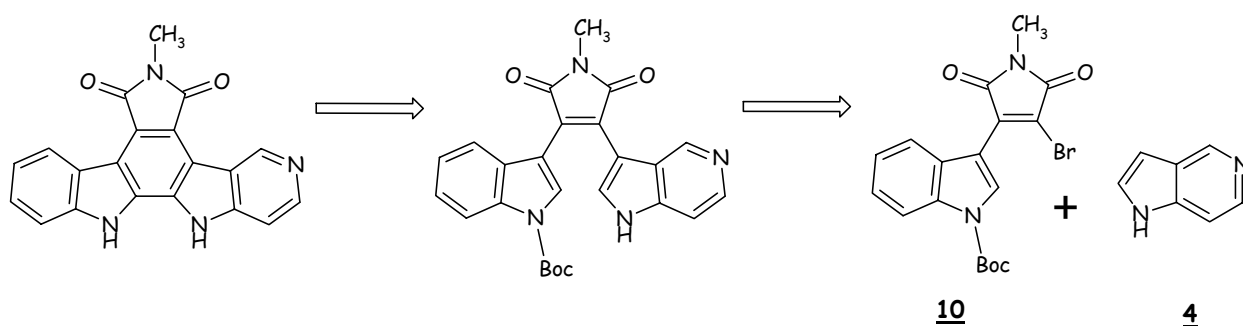


Schéma 17

Dans un premier temps, il est nécessaire de préparer le composé **10**, à partir duquel les essais de condensation du motif 5-azaindolique seront réalisés. Ce composé **10** est obtenu avec un bon rendement (81%) après protection du précurseur indolique **8** sous forme de carbamate

de *tert*-butyle, grâce au di-*tert*-butyldicarbonate en présence d'une base, la DMAP (Schéma 18).⁶⁹

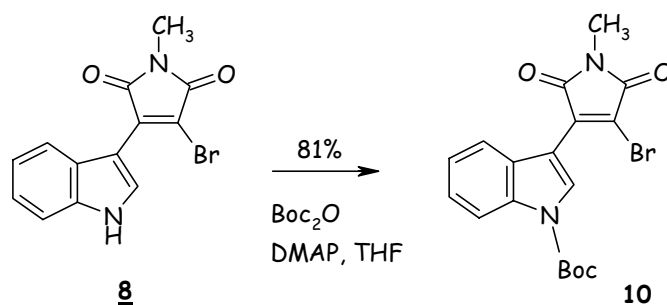
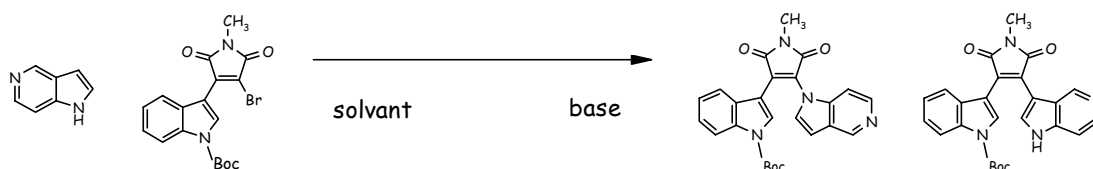


Schéma 18

Seul l'emploi de l'anion lithié du 5-azaindole nous a permis d'observer une réaction d'alkylation avec le composé **7** lors des précédents essais. C'est pourquoi différents essais réalisés en employant cette base sont rapportés dans le **Tableau 2**. Quant aux différents solvants utilisés, ils sont identiques à ceux indiqués dans le **Tableau 1**, ainsi que nous l'avons expliqué précédemment.



entrée	4	10			11	12
1	1,2 équiv.	1 équiv.	THF	LiHMDS (2,5éq.)	11%	/
2	4 équiv.	1 équiv.	toluène/DCM	LiHMDS (4éq.)	/	5%
3	1 équiv.	1 équiv.	toluène	LiHMDS (1éq.)	13%	25%
4	1,2 équiv.	1 équiv.	toluène	LiHMDS (2,5éq.)	10%	19%
5	2 équiv.	1 équiv.	toluène	LiHMDS (4,2éq.)	/	25%
6	4 équiv.	1 équiv.	toluène	LiHMDS (4,2éq.)	/	24%

Tableau 2

Dans un premier temps, l'utilisation du THF comme solvant conduit uniquement au produit de *N*-alkylation **11**. Le THF est lors remplacé par le toluène pour la suite du travail, puisque

⁶⁹ E. Guibé-Jampel et M. Wakselman *Synthesis*, **1977**, (11), 772-772

les essais antérieurs ont montré qu'un changement de sélectivité s'opérait en fonction du solvant utilisé. Tout d'abord, nous avons testé le mélange de solvants toluène / DCM, dans les proportions 2/1, qui avait fourni de bons résultats dans le cas du 7-azaindole. La C-alkylation est effectivement observée lors de cette réaction avec le 5-azaindole **4**. Cependant le produit attendu **12** est isolé avec un très faible rendement (5%).

Des réactions au sein du toluène seul ont donc été réalisées. Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 2** (entrées 3 à 6). L'utilisation des composés **4** et **10** en quantités équimolaires, que la base soit ou non en excès, conduit aux deux produits d'alkylation **11** et **12**. Les rendements sont améliorés par rapport à l'essai décrit à l'entrée 2, et le produit de C-alkylation est toujours majoritaire. Des essais complémentaires ont été réalisés, afin d'améliorer les rendements. Le composé **10** a été employé en défaut par rapport au 5-azaindole **4** et à la base lithiée. Dans ces conditions, la formation du produit de N-alkylation n'est plus observé. La sélectivité de cette réaction a donc été améliorée, sans que, toutefois, une augmentation du rendement en composé **12** ne soit observée.

La faible réactivité du 5-azaindole **4**, face aux deux composés halogénés **7** et **10**, peut s'expliquer en partie par l'existence de deux formes tautomères. Cet équilibre tautomérique sur la molécule de 5-azaindole permet d'envisager une diminution suffisamment importante de la réactivité de la position 3, empêchant ainsi que la réaction d'alkylation avec le maléimide ne se produise. Mahadevan et Rasmussen ont déjà constaté, au cours d'études sur les différents azaindoles, que le 7-azaindole était plus réactif que le 5-azaindole,⁴⁹ phénomène qui semble se confirmer dans le cas présent.

III-3.3 Réalisation de couplages palladiés en position 3 du 5-azaindole

Suite aux résultats peu encourageants évoqués précédemment (**Schéma 19**), une nouvelle voie de synthèse a du être envisagée. Elle met en jeu un couplage palladié, en vue de créer la liaison carbone-carbone souhaitée entre le sommet 3 du 5-azaindole et celui portant le brome du motif maléimide.

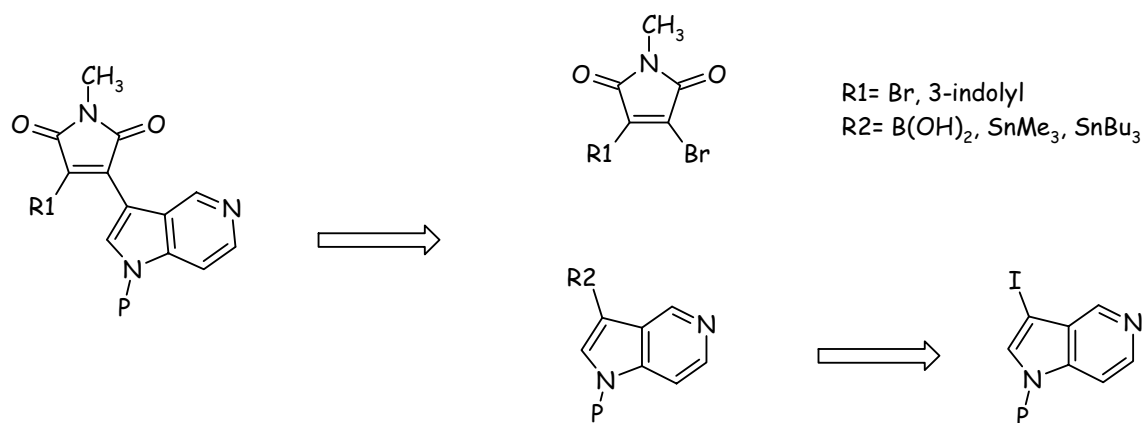


Schéma 19: Rétrosynthèse mettant en jeu un couplage palladié.

Afin de réaliser ces réactions de couplage, il était nécessaire d'accéder aux 5-azaindoles convenablement substitués en position 3. Dès lors, il était impératif de bien maîtriser la fonctionnalisation de ce sommet.

a/ Préparation de 5-azaindoles fonctionnalisés en position 3

Les réactions de couplage catalysées par le palladium parmi les plus fréquemment utilisés dans ce genre de chimie, sont les réactions de Stille et de Suzuki. Les synthons employés dans ces réactions sont respectivement un dérivé stannylé ou un acide boronique. L'obtention préalable du 5-azaindole substitué en position 3 par un halogène constitue une fonctionnalisation essentielle pour aboutir aux précurseurs recherchés (**Schéma 19**).

Le 3-iodo-5-azaindole **14** protégé a déjà été décrit dans la littérature (**Schéma 12**).⁶³ L'iode est ensuite substitué par un groupement tributylétain par une réaction d'échange halogène-métal. Cependant, les rendements rapportés sont très faibles lors de ces deux étapes (42% et 14% respectivement). C'est pourquoi une autre méthode d'accès à ces deux composés a été envisagée.

Bibliographie :

Sur le **Schéma 20** sont rassemblés quelques réactions qui ont permis d'accéder à des indoles ou 7-azaindoles halogénés en position 3.⁷⁰

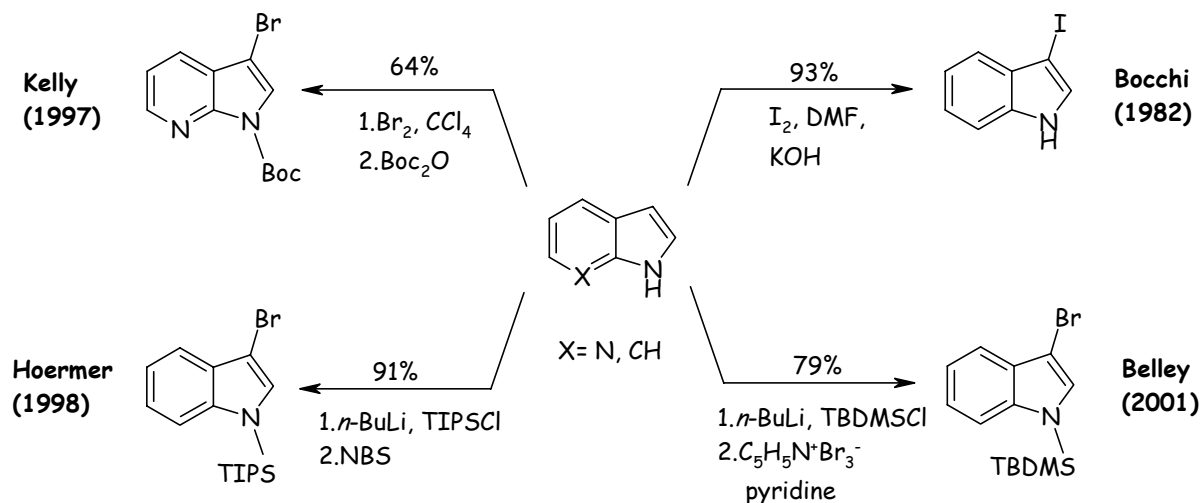


Schéma 20: Halogénéation des positions 3 de l'indole ou du 7-azaindole.

Parmi les quatre méthodes répertoriées (**Kelly**,⁶³ **Hoermer**,⁷¹ **Belley**⁷² et **Bocchi**⁷³), la dernière est celle qui a retenu notre attention. Elle se révèle très facile à mettre en œuvre et ne nécessite qu'une purification aisée et rapide. En série indolique, elle conduit à un rendement pratiquement quantitatif.

En ce qui concerne l'obtention du dérivé stannylé ou de l'acide boronique en position 3 de l'indole, nous avons rassemblé dans le **Schéma 21** quelques résultats issus de la littérature.

⁷⁰ « Palladium in Heterocyclic Chemistry » J. J. Li et G. W. Gribble, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, **2000**, Pergamon, Oxford, vol. 20, pp 73-181

⁷¹ R. Scott Hoermer, D. Askin, R. P. Volante et P. J. Reider *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(21), 3455-3458

⁷² M. Belley, J. Scheigetz, P. Dubé et S. Dolman *Synlett*, **2001**, (2), 222-225

⁷³ V. Bocchi et G. Palla *Synthesis*, **1982**, (12), 1096-1097

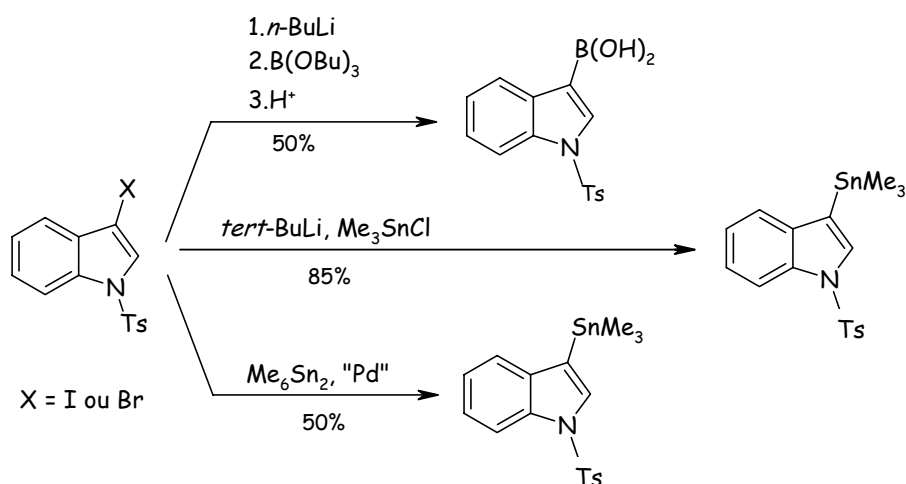


Schéma 21 : Introduction d'étain ou de bore en position 3 de l'indole.

La formation de l'acide boronique⁷⁴ et la stannylation⁷⁵ sont réalisés par échange halogène-métal suivi de l'ajout de l'électrophile approprié. Cependant, on peut craindre des problèmes de régiosélectivité. En effet, lors d'une étude de ce type de réaction sur l'indole, il est apparu que l'anion formé en position 3 pouvait migrer en position 2 suite à une augmentation de la température initiale (-100°C).⁷⁶ En revanche, l'utilisation d'un groupement protecteur volumineux, tel que le *tert*-butyldiméthylsilyle encombrant la position 2, permet de résoudre ce problème. Dans ce cas, l'ajout de l'électrophile est réalisé à 0°C ou 25°C sans diminution du rendement de l'alkylation en position 3.⁷⁷

D'ailleurs, l'unique publication rapportant une réaction d'échange halogène-métal sur le 5-azaindole indique un très faible rendement.⁶³ C'est pourquoi la méthode la plus facilement transposable de l'indole au 5-azaindole semble être celle dans laquelle l'étain est introduit par une réaction catalysée au palladium.⁷⁵

⁷⁴ Q. Zheng, Y. Yang et A. R. Martin *Heterocycles*, **1994**, 37(3), 1761-1772

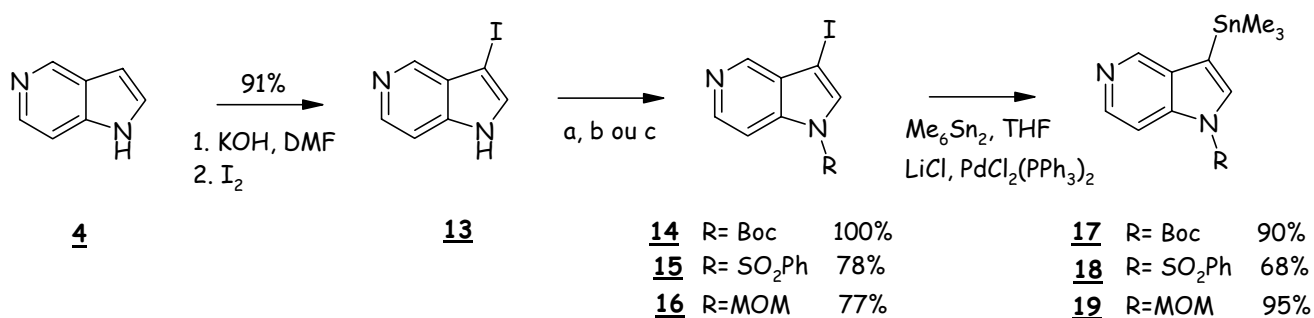
⁷⁵ H. F. Hodson, D. J. Madge, A. N. Z. Slawin, D. A. Widdowson et D. J. Williams *Tetrahedron*, **1994**, 50(6), 1899-1906

⁷⁶ M. G. Saulnier et G. W. Gribble *J. Org. Chem.*, **1982**, 47(5), 757-761

⁷⁷ M. Amat, S. Hadida, S. Sathyanarayana et J. Bosch *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(1), 10-11

Travaux réalisés :

La séquence réactionnelle que nous décrivons ci-dessous est bien plus efficace que celle rapportée dans la littérature.⁶³ En effet, cette dernière, permettant d'obtenir l'analogue tributylétain du composé **17** à partir du 5-azaindole **4**, se solde par un rendement de seulement 6%, après trois étapes.



a. Boc₂O, DMAP, THF / b. NaH, THF, PhSO₂Cl / c. NaH, DMF, MOMCl

Schéma 22

Dans un premier temps, le 5-azaindole **4** est iodé en position 3 suivant la réaction décrite par Bocchi en série indolique (Schéma 20). Le composé **13** est alors obtenu avec un excellent rendement de 91% (Schéma 22). Avant l'introduction du groupement stannylé, la protection de l'atome d'azote est nécessaire. L'obtention du composé **14** est réalisée en présence de Boc₂O et de DMAP au sein du THF,⁶⁹ avec un rendement quantitatif. De même, les composés **15** et **16** sont respectivement protégés par un groupement phénylsulfonyl⁷⁸ ou méthoxyméthyle⁷⁹, selon des méthodes classiques conduisant à de bons rendements (78% et 77% respectivement). On remarque tout de même que la protection par un carbamate de *tert*-butyle est particulièrement efficace. Ceci peut s'expliquer par la formation d'un anion "vrai" avec les groupements SO₂Ph et MOM, en présence d'hydrure de sodium, pour accéder aux composés **15** et **16**. La dégradation du produit iodé intervient alors en partie, conduisant à des rendements légèrement inférieurs (de l'ordre de 80%). En revanche, le mécanisme d'introduction du groupement Boc ne passant pas par une réaction anionique, aucune

⁷⁸ C. F. Masaguer, E. Ravina et J. Fueyo *Heterocycles*, **1992**, 34(7), 1303-1309

⁷⁹ C. Moody et J. G. Ward *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, (12); 2895-2901

dégradation ne semble avoir lieu. En effet, après activation du Boc₂O par la DMAP, la réactivité de l'intermédiaire formé est accrue et la nucléophilie de l'azote azaindolique est suffisante pour attaquer cet intermédiaire formé *in situ*. Le rendement obtenu est alors quantitatif.

Les composés **14**, **15** et **16** ainsi obtenus réagissent ensuite avec l'hexaméthyl-diétain en présence de dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium II et de chlorure de lithium pour conduire aux composés stannylés **17**, **18** et **19** attendus, avec des rendements respectifs de 90%, 68% et 95% (Schéma 22).

Malgré ces rendements satisfaisants, des différences peuvent être observées en fonction du groupement protecteur présent sur le 5-azaindole. La présence d'un groupement fortement électroattracteur (SO₂Ph) semble diminuer la réactivité du 5-azaindole dans les conditions de stannylations mises en œuvre. Néanmoins, des groupements moins électroattracteur (Boc) ou faiblement donneur (MOM) ne diminuent pas la réactivité des composés iodés lors de cette réaction.

Ces dérivés stannylés sont synthétisés en 3 étapes à partir du 5-azaindole **4**, avec des rendements globaux tout à fait satisfaisants de 48% à 82%.

Il est à noter que le 3-iodoindole est assez instable et doit être rapidement substitué sur l'azote indolique pour une bonne conservation. En revanche, le 3-iodo-5-azaindole **13** s'est révélé être stable dans le temps, même à température ambiante.

b/ Couplages de Stille réalisés à partir de 5-azaindoles stannylés

• Accès à des molécules symétriques

Un couplage de Stille, doublement réalisé sur le maléimide dibromé **7**, devait nous permettre d'accéder à des molécules symétriques à partir du précurseur **20**. Cette réaction a été réalisée dans un premier temps entre le 5-azaindole stannylé **17** et le maléimide **7** (Schéma 23).

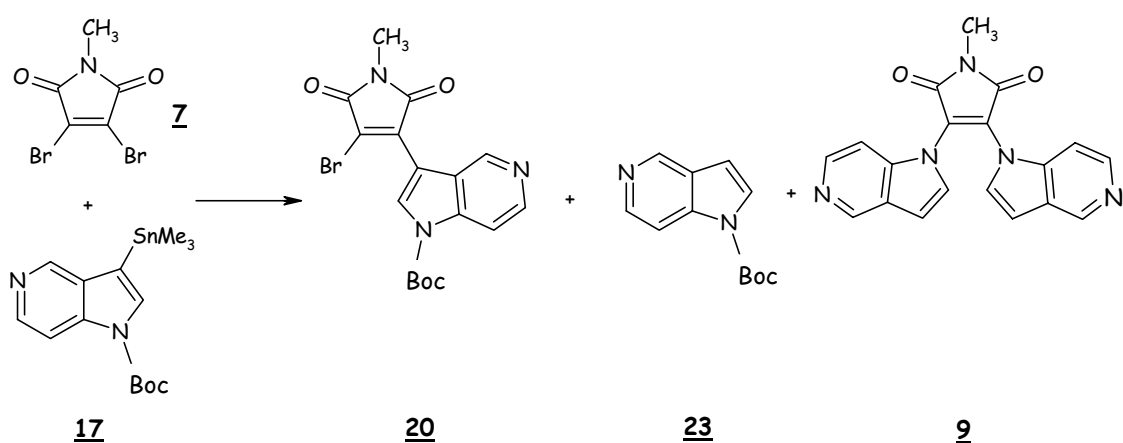


Schéma 23 : Couplage de Stille entre le 5-azaindole stannylé **17** et le maléimide dibromé **7**.

Les résultats obtenus lors de ces différentes tentatives sont rassemblés dans le **Tableau 3**. La réaction est effectuée en présence d'un catalyseur palladié ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) au sein de divers solvants : le THF, le toluène ou le DMF. Des co-catalyseurs, tels que des dérivés du cuivre (I), ou des adjuvants comme le chlorure de lithium sont fréquemment ajoutés dans le milieu réactionnel afin d'améliorer les rendements de la réaction de Stille.

Par conséquent, différentes conditions de couplage catalysées par le palladium, et inspirées de celles rapportées dans la littérature, ont été appliquées à la réaction que nous souhaitons réaliser.

<i>Entrée</i>	<i>Conditions opératoires</i>	<i>Produits</i>			
		20	17	23	9
1	CuBr.Me ₂ S, Pd(PPh ₃) ₄ , THF, reflux, 4h		dégradation		
2	CuI, CsF, Pd(PPh ₃) ₄ , DMF, 50°C, 1h		dégradation		
3	CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , THF, reflux, 1h		dégradation		
4	LiCl, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , toluène, 95°C, 1 nuit	/	20%	57%	/
5	LiCl, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , toluène, reflux, 1 nuit	/	11%	68%	17%

Tableau 3

Dans un premier temps, l'utilisation d'un complexe de cuivre soluble (CuBr.Me₂S)⁸⁰ en présence de Pd(PPh₃)₄ conduit à la dégradation du milieu réactionnel. Il en est de même lors de la mise en œuvre d'une méthode récente, utilisant conjointement l'iodure de cuivre et le fluorure de césium comme adjuvant.⁸¹ Ces deux premières méthodes sont réalisées par introduction directe de Pd(0) dans le milieu réactionnel. Une autre possibilité, envisagée pour les essais suivants, consiste à introduire le catalyseur sous forme de Pd(II). Un premier essai a été réalisé dans ces conditions, au reflux du THF, avec l'iodure de cuivre comme co-catalyseur.⁸² Cependant, aucune amélioration n'est observée par comparaison avec les essais rapportés aux entrées 1 et 2, seule la dégradation du milieu réactionnel est observée.

Dans le cas de cette réaction de Stille, au sein du toluène à 95°C, en présence de chlorure de lithium,⁸³ le 5-azaindole **17** ne réagit toujours pas avec le maléimide dibromé **7**. En revanche, contrairement aux essais précédents, deux composés possédant un squelette 5-azaindologique sont isolés en fin de réaction. Le composé initial **17** est récupéré avec un rendement de 20%, auquel il faut ajouter 57% du composé **23** qui a subi une déstannylation. Ceci semble indiquer que l'insertion du palladium s'effectue bien en position 3, mais que la réaction de couplage ne se produit pas.

Dans l'hypothèse où l'insertion est bien effective, une augmentation de la température du milieu réactionnel pourrait peut-être favoriser la réaction de couplage. La réaction a donc été effectuée avec les mêmes réactifs que précédemment, mais au reflux du toluène. Malheureusement, le composé **20** attendu n'est toujours pas obtenu. Les deux produits 5-azaindologiques **17** et **23**, de nouveau isolés, sont accompagnés d'un produit secondaire supplémentaire, le composé **9**. Ce dernier résulte d'une double *N*-alkylation de l'azaindole sur le composé **7**. Pour rendre compte de la formation de ce composé, il est nécessaire que le produit de départ soit déstannylé, comme nous l'avons vu au préalable. De plus, une coupure du carbamate de *tert*-butyle doit se produire. Ceci peut effectivement avoir lieu, puisqu'il est connu que le groupement Boc est labile dans des conditions thermiques.⁸⁴

⁸⁰ S. R. Dubbaka et P. Vogel *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(50), 15292-15293

⁸¹ S. P. H. Mee, V. Lee et J. E. Baldwin *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43(9), 1132-1136

⁸² J. J. Li et W. S. Yue *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40(24), 4507-4510

⁸³ a- W. J. Scott, G. T. Crisp et J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106(16), 4630-4632

b- L. Shen, C. Prouty, B. R. Conway, L. Westover, J. Z. Xu, R. A. Look, X. Chen, M. P. Beavers, J. Roberts, W. V. Murray, K. T. Demarest et G.-H. Kuo *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12(5), 1239-1255

⁸⁴ V. H. Rawal, R. J. Kones et M. P. Cava *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(1), 19-28

Afin de vérifier que nous sommes bien en présence du 5-azaindole **4** avant que la double *N*-alkylation ait lieu, nous avons fait réagir ce dernier en présence de chlorure de lithium au reflux du toluène. Après 18 heures de réaction, le produit **9** est obtenu avec un rendement de 31%. Cela confirme que la déprotection du 5-azaindole **17**, ainsi que la déstannylation de son sommet 3, ont bien lieu avant que la réaction avec le maléimide dibromé **7** ne se produise. Nous en concluons que le maléimide dibromé **7** n'est pas un dérivé halogéné assez réactif pour conduire au produit souhaité **20** par une réaction de Stille. Cependant, le 5-azaindole **4** est capable de réagir lors d'une double addition de type Michael par attaque de son azote nucléophile sur le maléimide dibromé **7** (Schéma 24).

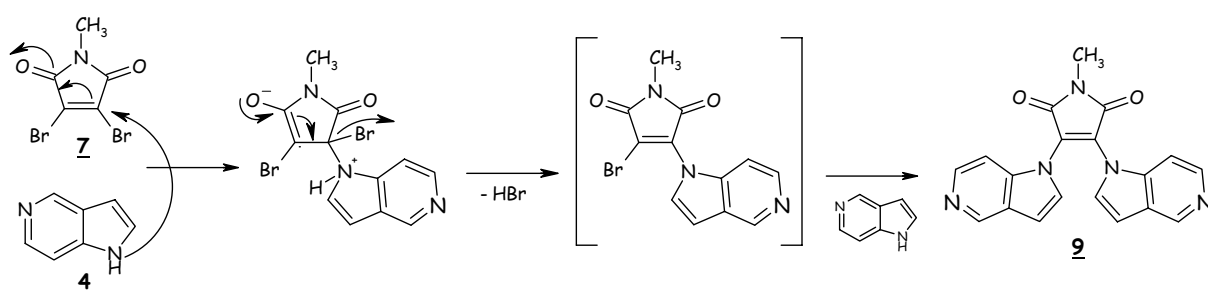


Schéma 24

Afin d'éviter la formation du composé **9** dans les conditions de couplage utilisées, il semblait donc nécessaire d'introduire un autre groupement protecteur que le Boc. Les deux composés **18** et **19**, possédant des protections aux caractéristiques bien différentes, ont été utilisés (Schéma 25). Le premier possède un groupement fortement électroattracteur (SO₂Ph) tandis que l'autre porte un groupement faiblement électrodonneur (MOM), tous deux étant non labiles même à température élevée.

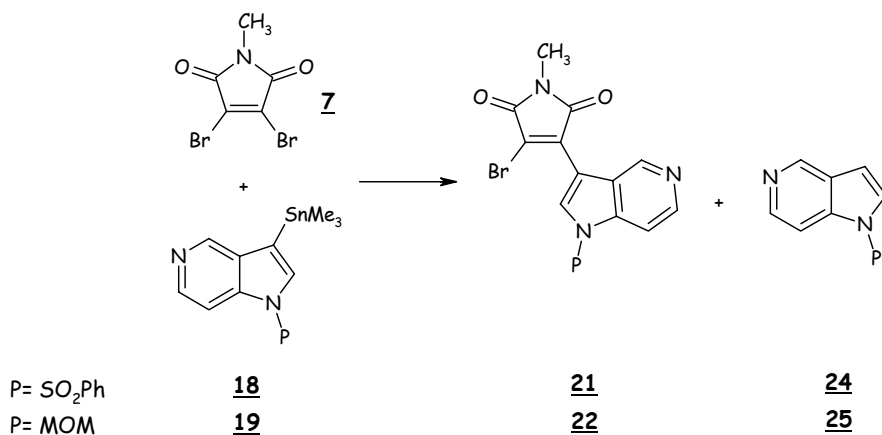


Schéma 25: Couplage de Stille entre les 5-azaindoles stannylés **18** et **19** et le maléimide dibromé **7**.

La réactivité des deux dérivés stannylés **18** et **19** n'étant pas semblable à celle du composé **17**, différents essais de couplages avec le composé **7** ont, de nouveaux, dû être entrepris (Tableau 4).

<i>Entrée</i>	<i>P</i>	<i>Conditions opératoires</i>	<i>Produits</i>			
			<u>21</u>	<u>18</u>	<u>24</u>	<u>9</u>
1	SO ₂ Ph	CuI, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , toluène, reflux, 5h	dégradation			
2	SO ₂ Ph	LiCl, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , toluène, reflux, 8h	/	13%	72%	/

<i>Entrée</i>	<i>P</i>	<i>Conditions opératoires</i>	<i>Produits</i>			
			<u>22</u>	<u>19</u>	<u>25</u>	<u>9</u>
3	MOM	LiCl, PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , toluène, reflux, 3h	/	/	34%	/

Tableau 4

Dans le cas du composé **18**, l'emploi d'iodure de cuivre comme co-catalyseur ne permet pas l'insertion du palladium en position 3 et une dégradation du milieu réactionnel est observée. Cependant, en présence de chlorure de lithium, cette insertion semble s'effectuer, puisque le composé **24** déstannylé est le produit majoritaire en fin de réaction. Afin de confirmer cette dernière observation, le composé **19** a été engagé dans une réaction avec le synthon **7**. Le chlorure de lithium, en tant que co-catalyseur, conduit, comme précédemment, à l'insertion du palladium, sans toutefois donner lieu au couplage avec le dérivé halogéné par la suite.

Quel que soit le groupement protecteur utilisé, l'introduction du palladium sur le sommet 3 du 5-azaindole paraît se produire en présence de chlorure de lithium. Cependant, le couplage consécutif à cette insertion n'a pas lieu. Cela confirme une observation réalisée par Joule,⁸⁵ en série 7-azaindole, indiquant que la réactivité des dérivés stannylés est peu différente, quel que soit le groupement protecteur porté par l'azote.

Ainsi, le manque de réactivité est probablement dû à la nature même du composé **7**. C'est pourquoi le couplage a été de nouveau tenté avec l'indole maléimide monobromé **8**. Ce

⁸⁵ M. Alvarez, D. Fernández et J. A. Joule *Synthesis*, **1999**, (4), 615-620

dernier possède moins de sites réactionnels et serait donc susceptible de conduire à des réactions plus propres que précédemment. Cependant, ici encore, seule la synthèse de molécules non symétriques est envisageable par cette méthode.

• Accès à des molécules dissymétriques

Afin de préparer quelques-uns des dérivés non symétriques recherchés, la réaction de Stille a été réalisée entre les molécules **8** et **17**. Le bromomaléimide monosubstitué **8** remplace alors le composé dibromé **7** utilisé dans le couplage précédent (Schéma 26).

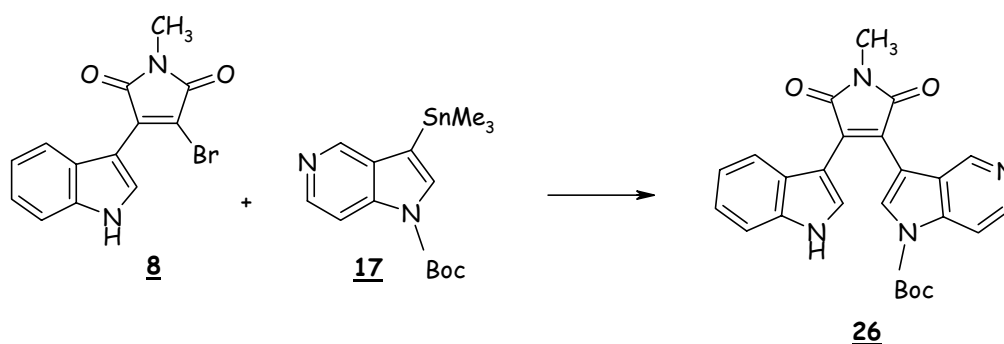


Schéma 26 : Couplage de Stille entre le 5-azaindole **17** et l'indole maléimide bromé **8**.

L'étude systématique de cette réaction a été reconduite avec ces deux composés, car aucune déduction simple ne pouvait être extraite des résultats rapportés dans le **Tableau 4**. Les essais suivants ont été réalisés avec le dérivé **17**, protégé par un groupement Boc (**Tableau 5**).

Entrée	Catalyseur	Co-catalyseur	solvant	T (°C)	Temps de réaction	Produit 26
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI (0,2 éq)	THF	reflux	5 h	31%
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI (0,1 éq)	THF	reflux	22 h	36%
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI (1 eq)/LiCl (1éq)	THF	reflux	6 h	dégradation
4	Pd ₂ (dba) ₃	AsPh ₃ (0,4 éq)	dioxane	reflux	6 h	dégradation
5	Pd(PPh₃)₄	CuBr.Me₂S (1,5 éq)	THF	reflux	30 min	92%

Tableau 5

Dès la première réaction, le produit attendu **26**, utile pour la suite de notre synthèse, a été isolé. Ce composé est formé en dépit de l'utilisation de conditions (catalyseur, solvant) qui s'étaient révélés inefficaces avec le composé **7**. Nous observons cependant que l'augmentation de la durée de chauffage n'apporte aucune amélioration du rendement. Par la suite, l'ajout de chlorure de lithium se révèle néfaste au bon déroulement du couplage. Des conditions différentes, utilisant un co-catalyseur organométallique (AsPh_3), ont été envisagées. Dans ce cas, le milieu réactionnel se dégrade. Le dernier essai (entrée 5) a été effectué avec un complexe de cuivre I ($\text{CuBr.Me}_2\text{S}$), dépourvu de traces de Cu (II) nuisible au bon déroulement du couplage.⁸⁶ Cette réaction a lieu au reflux du tétrahydrofurane, en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et en un temps relativement court (30 minutes). Elle conduit au composé souhaité **26** avec un excellent rendement de 92%.

Lors de ce couplage de Stille, le dérivé stannylé **17** est assez réactif pour que la réaction s'effectue avant l'élimination de son groupement stannylé. Nous en avons déduit que les problèmes rencontrés précédemment proviennent effectivement du composé di-halogéné **7**, puisque le composé **8** présente une réactivité tout à fait satisfaisante.

De plus, la réaction de couplage est réalisée sans protection préalable de l'indole alors que la présence de l'azote indolique non substitué semble fréquemment néfaste à la réalisation de couplages catalysés par le palladium, et que peu de publication décrivent ce type de réactions avec cette molécule halogénée non protégée.⁸⁷ Une des causes entraînant l'échec de ces réactions, pourrait être la présence d'un proton acide. L'azote porteur de cet hydrogène serait alors capable d'attaquer une molécule halogénée dans les conditions du couplage, conduisant à un produit secondaire non souhaité. Dans notre cas, la présence de l'indole non substitué sur l'azote ne semble pas problématique, puisque la réaction de Stille est rapide (30 minutes), et s'effectue avec un excellent rendement.

Afin d'utiliser un réactif légèrement moins toxique que l'héxaméthyl-diétain, la synthèse du 5-azaindole **27** portant un groupement tributylétain en position 3 a été réalisée (**Schéma 27**).

⁸⁶ H. O. House, C.-Y. Chu, J. M. Wilkins et M. J. Umen *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*(10), 1460-1469

⁸⁷ K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt et M. Beller *Org. Lett.*, **2004**, *6*(1), 7-10

Ce dernier est obtenu à partir du dérivé iodé **14** lors d'une réaction catalysée par le palladium, en présence de bis(tributyl)étain au sein du tétrahydrofurane avec un rendement médiocre de 24%. Malheureusement, le produit **26** issu du couplage de Stille est, lui aussi, isolé avec un faible rendement de 36%. Ces deux réactions sont donc bien moins attractives que dans le cas du triméthylétain où les rendements sont respectivement de 90% et 92%. Ceci confirme d'autres résultats, obtenus au laboratoire, qui ont mis en évidence une moindre réactivité des molécules substituées par un groupement tributylétain comparée à celles portant un groupement triméthylétain.

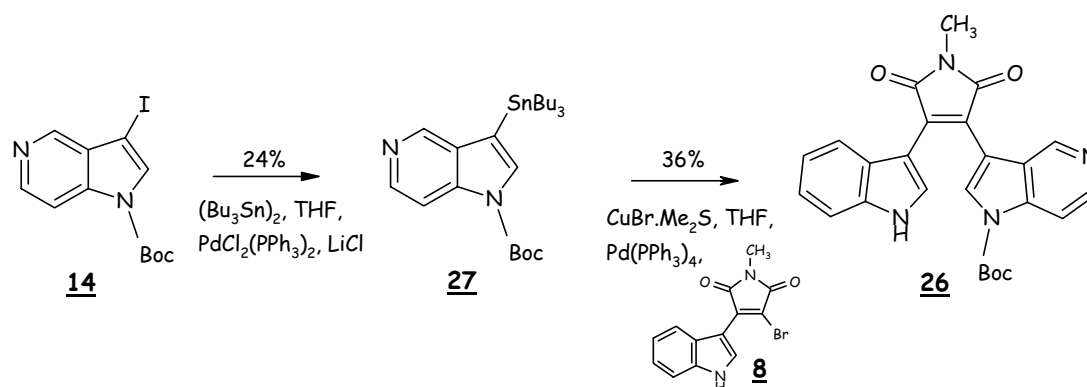


Schéma 27 : Couplage de Stille avec l'azaindole portant un tributylétain.

Le composé de départ utilisé sera désormais le 5-azaindole **17**, porteur d'un groupement triméthylétain en position 3.

Les couplages de Stille à partir du 5-azaindole **17** n'ont jamais été décrits dans la littérature. La mise au point de conditions opératoires efficaces pour obtenir la composé **26**, par condensation avec le dérivé bromé **8**, a été effectuée. Dans ce contexte, afin d'accéder à une plus grande diversité moléculaire et afin de mieux cerner la réactivité du composé **17**, nous avons entrepris d'élargir cette réaction à d'autres composés halogénés (Schéma 28).

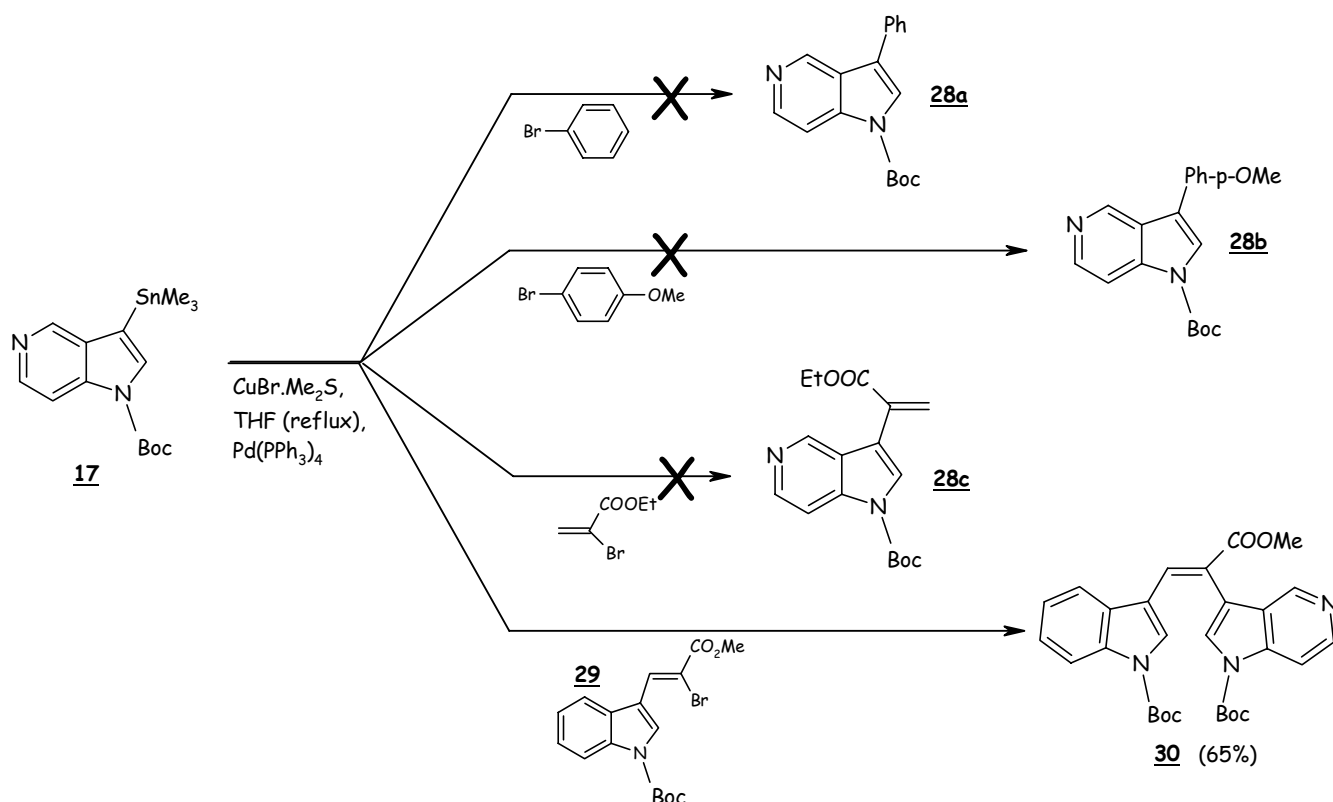


Schéma 28 : Autres couplages de Stille.

Des dérivés halogénés aromatiques tel que le bromobenzène ou le *p*-méthoxybromobenzène n'ont pas permis d'obtenir les produits de couplage **28a** et **28b**.

Le composé modèle **8**, avec lequel la réaction se produit, possède un halogène qui peut être considéré comme étant soit en α soit en β d'une fonction carbonyle α,β -insaturée. Afin de se rapprocher de notre exemple, les deux derniers composés employés dans la réaction ont été des esters α,β -insaturés, halogénés en α . Le premier ne réagit pas avec le dérivé stannylé **17**, alors que le second, substitué en β par un noyau indole, permet d'obtenir le composé **30** avec un rendement satisfaisant de 65%.

Comme ce fut le cas lors de certains couplages décrits précédemment (**Tableau 3**), les seuls composés pouvant être isolés des réactions infructueuses sont le produit de départ **17** et son dérivé déstannylé **23**.

Ainsi, nous pouvons conclure que le 5-azaindole **17**, relativement inerte en présence du composé **7** di-halogéné, réagit avec des esters α,β -insaturés bromés en α , à condition toutefois que celui-ci soit substitué en position β (composés **29** et **8**).

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, il serait dès lors intéressant de mettre en œuvre des expériences complémentaires que nous n'avons pas eu le temps de réaliser. En effet, notre objectif premier concerne la synthèse de 5-azaindolocarbazoles, et l'étude de la réactivité du composé **17** n'a pas pu être complétée. L'utilisation d'un dérivé halogéné tel que l'anhydride bromomaléique ou le bromo-*N*-méthylmaléimide (**Figure 40**) pourrait permettre de confirmer ou d'infirmer qu'une substitution en β du carbonyle est nécessaire.

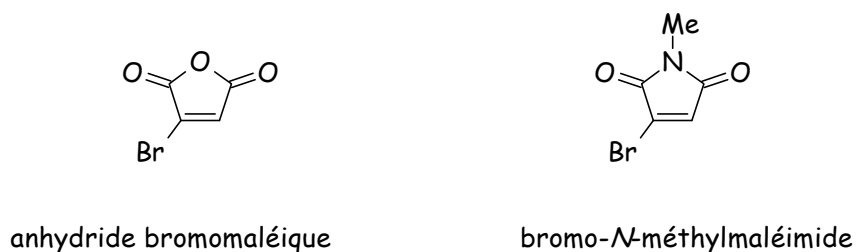


Figure 40

La diversité des substituants susceptibles d'être greffés sur la position 3 du 5-azaindole par une réaction de Stille semble donc relativement limitée. Elle nécessite sans doute une optimisation des conditions opératoires sur chaque dérivé halogéné utilisé. Nous avons de ce fait envisagé d'introduire différents groupements par une autre méthode : une réaction d'échange halogène-métal, puis condensation d'un électrophile adéquat sur le dérivé organométallique obtenu.

III-3.4 Réactivité des positions 2 et 3 du 5-azaindole

a/ Réalisation d'échanges halogène-métal en position 3 du 5-azaindole

Nous avons vu précédemment que la molécule stannylée **17** peut être obtenue par deux voies différentes : soit par introduction de l'étain lors d'une réaction catalysée au palladium, soit *via* un échange halogène-métal. La première, mise au point au laboratoire sur le 5-azaindole, donne de bons rendements (90%), mais son utilisation semble cependant limitée

(Schéma 22). La seconde, rapportée dans la littérature, décrit l'obtention du produit stannylé avec un rendement très faible de 14% (Schéma 12).⁶³ Une tentative d'amélioration des résultats de cette réaction d'échange halogène-lithium a donc été envisagée (Schéma 29).

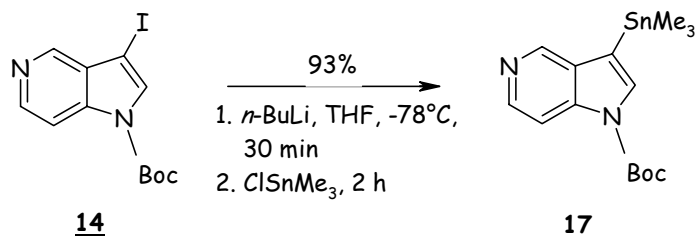


Schéma 29

Les conditions opératoires mises en œuvre diffèrent de celles décrites par Saulnier et Gribble.⁷⁷ En effet, ces auteurs ont travaillé sur la fonctionnalisation de la position 3 de l'indole. Pour cette réaction, les conditions opératoires nécessitent de travailler à une température de -100°C, en présence d'une base forte : le *tert*-butyllithium afin d'éviter une transposition de l'anion formé vers la position 2.

En ce qui concerne le 5-azaindole, une température de -78°C et le remplacement du *tert*-butyllithium par du *n*-butyllithium permettent de contrôler parfaitement la sélectivité de la réaction. L'anion est exclusivement formé en position 3 et après l'addition d'un électrophile, aucune trace de produits substitués en 2 n'a été observée (Schéma 29). Le composé 17 a pu être isolé grâce à cette deuxième méthode en utilisant le chlorure de triméthylétain comme électrophile. Le rendement obtenu est légèrement supérieur (93%) à celui observé lors de la réaction de l'hexaméthyl-diétain sur le composé 14 (90%).

Par la suite, nous avons souhaité généraliser cette méthode en faisant appel à divers électrophiles. En effet, les conditions expérimentales efficaces mises au point étaient susceptibles de permettre l'accès à des 5-azaindoles substitués en position 3 par des groupements extrêmement variés. Les résultats des diverses réactions de fonctionnalisation sont rassemblés dans le **Tableau 6**.

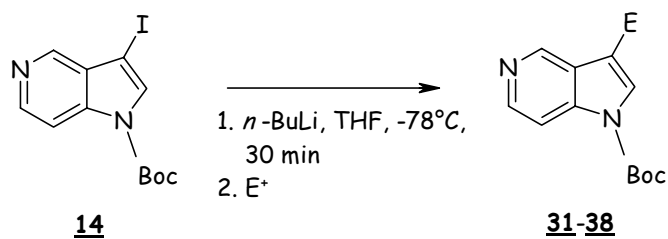


Schéma 30

Produits obtenus	E ⁺ (équiv.)	BuLi (équiv.)	Temps	Rendement
<u>31</u>	CO ₂ (excès)	1,1	2h	92%
<u>17</u>	ClSnMe ₃ (1,5)	1,1	2h	93%
<u>32</u>	DMF (3)	1,1	2h	70%
<u>33</u>	ICH ₃ (1,5)	1,4	4h	80%
<u>34</u>	Bromure d'allyle (1,1)	1,4	4h	71%
<u>35</u>	<i>p</i> -Méthoxybenzaldéhyde (1,1)	1,4	5h	47%
<u>36</u>	Acétophénone (1,3)	1,4	5h	72%
<u>37</u>	Pinacolborane (2)	1,4	2h	88%
<u>38</u>	Acétone (2)	1,4	2h	63%

Tableau 6

L'acide **31** est ainsi obtenu avec un rendement de 92% tout à fait satisfaisant en utilisant le dioxyde de carbone comme électrophile. De même, tous les composés obtenus par cette méthode sont isolés avec des rendements généralement bons, voire excellents (63% - 93%), à l'exception du composé **35** (47%), obtenu à partir d'un aldéhyde peu réactif. Une attention toute particulière a été portée aux composés **17** et **37**, susceptibles d'applications diverses dans le domaine qui nous préoccupe.

Les deux produits **17** et **37** ainsi que leur précurseur iodé **14**, sont des molécules de choix dans les réactions catalysées par le palladium. Elles permettent d'envisager la création de liaison carbone-carbone avec de nombreuses molécules, par couplage de Heck, Stille ou Suzuki. Les synthèses d'hétérocycles plus complexes, possédant une sous-structure 5-azaindolique, peuvent dès lors être considérées.

Toujours dans l'optique de réaliser des analogues symétriques d'indolocarbazoles portant deux unités 5-azaindoliques, nous avons, par la suite, essayé d'obtenir le cuprate correspondant au 5-azaindole lithié en position 3, en présence de CuBr.Me₂S ou de CuI. Ce cuprate a été mis en réaction avec le maléimide dibromé dans le but d'obtenir une addition 1-4 sur ce composé (**Schéma 31**).

Comme pour la plupart des essais réalisés précédemment avec le maléimide, celui-ci est resté infructueux.

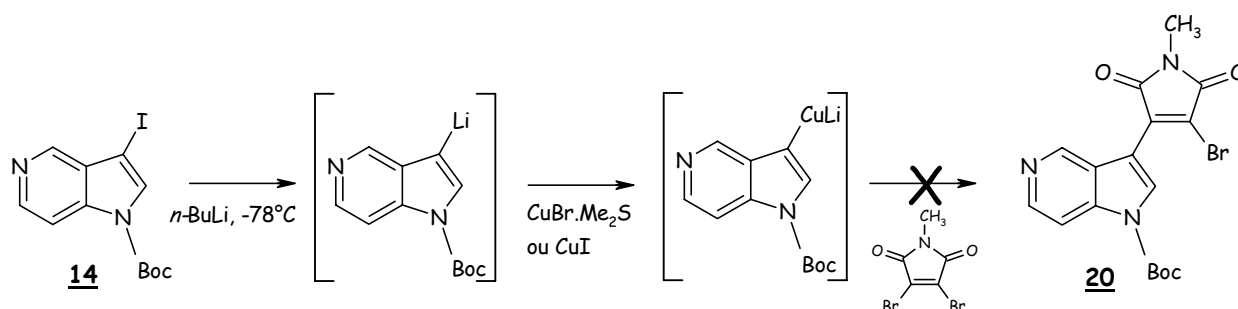


Schéma 31

Par ailleurs, il nous a semblé intéressant de compléter nos travaux en testant la réactivité du sommet 2 du 5-azaindole, vis-à-vis de réactions anioniques.

b/ Réalisation de réactions anioniques en position 2 du 5-azaindole

Les exemples les plus fréquents de substitutions en position 2 de l'indole ou du 7-azaindole décrivent l'introduction d'un halogène, d'un groupement trialkylétain ou d'un dérivé du bore, car de nombreuses réactions peuvent être ultérieurement réalisées à partir de ces dérivés afin d'introduire des substituants divers.

Même si le *n*-butyllithium ou le *tert*-butyllithium restent utilisés dans certaines publications^{88,89,90} ayant trait à l'indole, nous remarquons que le LDA^{91,92} ou l'anion lithié de la tétraméthylpipéridine⁹³ sont fréquemment employés. En effet, ce sont des bases peu nucléophiles et suffisamment fortes pour arracher le proton en position 2 sans toutefois occasionner de réactions secondaires. Des exemples de telles réactions, issus de la littérature, sont rapportés sur le **Schéma 32**.

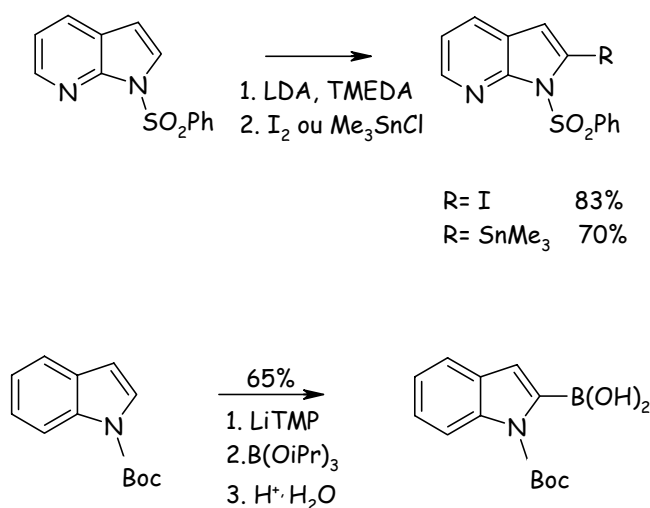


Schéma 32 : Réactions anioniques sur les sommets 2 de l'indole ou du 7-azaindole.

Les premiers essais de métallation en position 2 du *N*-méthyl-5-azaindole ont été réalisés en 1983. L'utilisation de *tert*-BuLi à -70°C, suivie d'une réaction avec le DMF, conduit à un

⁸⁸ S. S. Labadie et E. Teng *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(15), 4250-4254

⁸⁹ P. Gmeiner, J. Kraxner et B. Bollinger *Synthesis*, **1996**, (10), 1196-1198

⁹⁰ R. L. Hudkins, J. L. Diebold et F. D. Marsh *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(19), 6218-6220

⁹¹ B. Joseph, H. Da Costa, J.-Y. Mèrou et S. Léonce *Tetrahedron*, **2000**, 56(20), 3189-3196

⁹² É. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust et J.-Y. Mèrou *Tetrahedron*, **1997**, 53(10), 3637-3648

⁹³ C. N. Johnson, G. Stemp, N. Anand, S. C. Stephen et T. Gallagher *Synlett*, **1998**, (9), 1025-1027

mélange complexe dans lequel la présence du 2-formyl-*N*-méthyl-5-azaindole attendu n'est pas observée.⁹⁴

Quelques années plus tard, la fonctionnalisation de la position 2 a été décrite par Dormoy et Heymes.⁶⁰ L'anion en position 2 du 5-azaindole, protégé par un groupement phénylesulfonyle, est formé par action de 1,8 équivalents de LDA. Il a ensuite été condensé sur un certain nombre d'électrophile (**Schéma 33**).

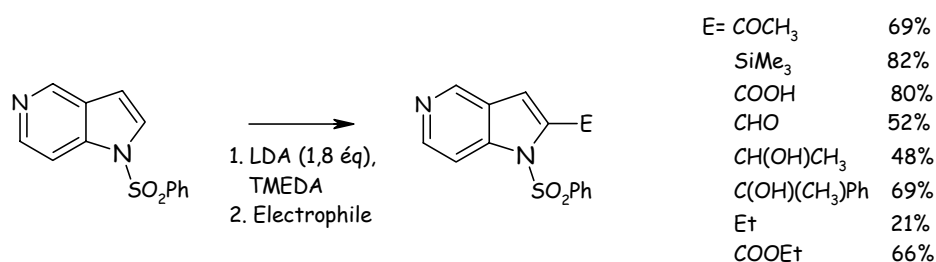


Schéma 33 : Fonctionnalisation du sommet 2 du 1-benzènesulfonyl-5-azaindole par Dormoy et Heymes.⁶⁰

Ces auteurs ont introduit différents groupements sur la position 2 du 5-azaindole. Cependant, la préparation de dérivés à fort potentiel synthétique, porteurs sur cette même position soit d'un atome d'iode **40**, soit d'un groupement stannylé **39**, soit encore d'un acide boronique **41**, n'a pas été effectuée. Des couplages palladiés consécutifs à l'obtention de ces trois synthons permettraient en effet l'accès à une grande diversité moléculaire.

En ce qui concerne la méthode développée au laboratoire, les conditions opératoires sont assez proches de celle décrites par ces auteurs. Néanmoins, l'utilisation de 1,2 équivalents de LDA semble suffisante pour former l'anion quantitativement. Les résultats de nos propres travaux en ce domaine sont rassemblés dans le **Tableau 7**

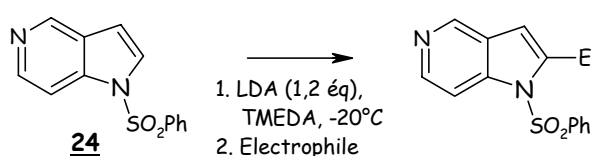
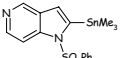
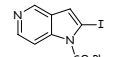
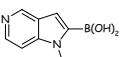
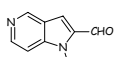
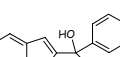
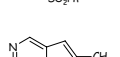


Schéma 34 : Réactions anioniques réalisées sur le sommet 2 du 1-benzènesulfonyl-5-azaindole

⁹⁴ E. Bisagni, N. Chi Hung et J. M. Lhoste *Tetrahedron*, **1983**, 39(10), 1777-1781

Produits obtenus	E ⁺ (équiv.)	LDA (équiv.)	Temps	Rendement
39 	ClSnMe ₃ (2)	1,2	30 min	95%
40 	I ₂ (2)	1,2	30 min	62%
41 	B(OMe) ₃ (2)	1,2	5h	71%
42 	DMF (2)	1,2	3h	84% (52%)*
43 	Acétophénone (2)	1,2	4h	79% (48%)*
44 	ICH ₃ (2)	1,2	2h	86%

* Produits également décrits par Dormoy et Heymes

Tableau 7

Nos résultats sont complémentaires de ceux publiés par Dormoy et Heymes. Sur l'ensemble des réactions effectuées par cette équipe, les composés obtenus sont isolés avec des rendements atteignant rarement 80%. En revanche, les produits obtenus au sein de notre laboratoire sont presque toujours isolés avec des rendements supérieurs à cette valeur (**Tableau 7**). Ainsi les composés **42** et **43** déjà synthétisés par Dormoy ont pu être isolés avec de meilleurs rendements que précédemment (84% et 79% au lieu de 52% et 48% respectivement). L'excès de base utilisé par ces auteurs contribue certainement à la formation de produits secondaires indésirables, induisant une chute de leurs rendements.

Ainsi, par cette méthode, les dérivés stannylé **39**, iodé **40** et l'acide boronique **41** sont obtenus avec de bons rendements, respectivement de 95%, 62% et 71%.

c/ Conclusion

Le travail réalisé sur le motif 5-azaindole nous a permis de bien contrôler la réactivité de ce système hétérocyclique, en particulier en ce qui concerne la formation d'anions en position 2 et 3. Les résultats obtenus par ces deux méthodes conduisent à des rendements satisfaisants

et devraient permettre la synthèse d'hétérocycles plus complexes à partir du 5-azaindole lui-même.

Désormais, suite à notre maîtrise de la réactivité du 5-azaindole, il serait parfaitement envisageable de préparer des molécules substituées en positions 2 et/ou 3. Ces dérivés iodés, stannylés ou porteurs d'un acide boronique pourraient alors être engagés dans des réactions catalysées au palladium, afin d'introduire des groupements variés.

Les premiers essais de réactions du 5-azaindole par addition de Michael (**Tableaux 1 et 2**), se sont révélés décevants. Le 5-azaindole stannylé a donc été engagé dans une réaction d'un autre type : un couplage de Stille catalysé par le palladium. Cette réaction n'est pas généralisable à tous les dérivés halogénés, et la fonctionnalisation des 5-azaindolocarbazoles symétriques est alors difficilement envisageable par cette voie. Nous nous sommes, de ce fait, focalisés sur la synthèse de composés non symétriques. En effet, dans le cas du dérivé bromé **8** d'intérêt majeur pour la synthèse de 5-azaindolocarbazoles, les résultats obtenus sont extrêmement satisfaisants (**Schéma 26**). Le précurseur non symétrique **26** sera engagé dans différentes réactions, décrites dans les chapitres suivants, afin d'accéder aux analogues d'indolocarbazoles que nous souhaitons synthétiser.

IV- SYNTHÈSE DE 5-AZAINDOLOCARBAZOLES

IV-1 Travail réalisé en série imide méthylé

Nous disposons désormais d'une méthode efficace pour accéder au dérivé **26**, précurseur nécessaire à la préparation des 5-azaindolocarbazoles (**Schéma 35**).

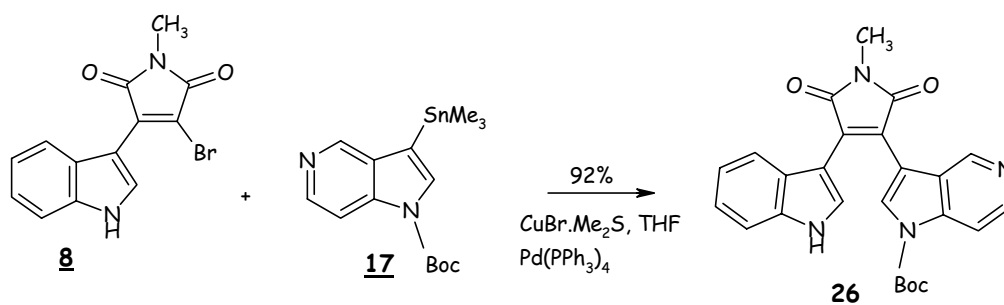


Schéma 35

D'après les relations structure-activité rapportées dans le chapitre II, l'introduction de groupements hydroxyles en position 2 ou 3 de l'indolocarbazole améliore l'activité de ce dernier (**Figure 41**).

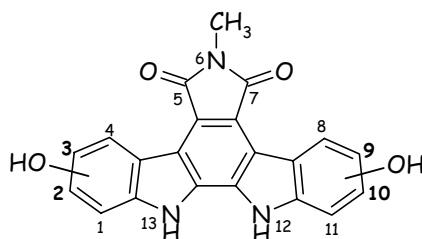


Figure 41

Sur la **Figure 42**, ce modèle simple, non substitué, constitue une première approche de cette série de molécules. Par la suite, l'introduction de groupements hydroxyles en position 5, en position 6 puis en position 5 et 6 de l'indole, a évidemment été envisagée. Les cytotoxicités observées devraient permettre d'évaluer l'influence de chacun des substituants. De plus, la

littérature rapporte une nette augmentation de la cytotoxicité lors de l'introduction d'une chaîne amino-alkyle sur l'azote de l'imide. Cette fonctionnalisation constituera l'étape finale de notre synthèse.

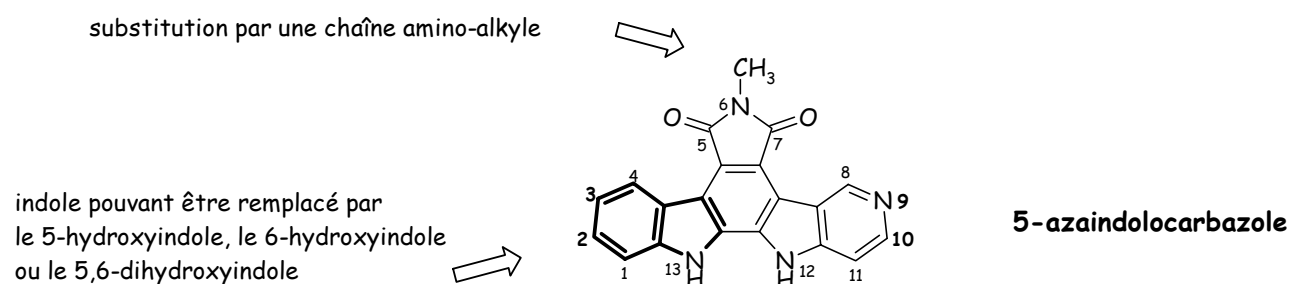


Figure 42

La synthèse de deux de ces trois indoles protégés est décrite ci-dessous. La protection des hydroxyles est nécessaire jusqu'aux dernières étapes afin d'éviter toute réaction secondaire.

Le 5-benzyloxyindole présente l'avantage d'être commercial alors que les deux autres précurseurs ont du être préparés par nos soins.

Le 6-hydroxyindole⁹⁵ est protégé lors d'une O-benylation réalisée au sein du DMF, en présence de carbonate de césium et de bromure de benzyle. Le 6-benzyloxyindole **45** nécessaire à la synthèse est obtenu avec un rendement satisfaisant de 82% (**Schéma 36**).

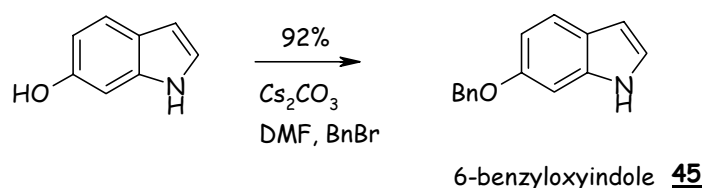


Schéma 36

La synthèse du 5,6-dihydroxyindole **48**, sous forme protégée, est décrite ci-dessous (**Schéma 37**). L'ester **46** est obtenu à partir du pipéronal par une pyrolyse d'azide selon la méthode de

⁹⁵ K. Teranishi, S.-I. Nakatsuka et T. Goto *Synthesis*, **1994**, (10), 1018-1020

Hemetsberger décrite par Moody⁹⁶ pour le composé **46**. Par la suite, une saponification réalisée au moyen d'une solution de soude à 10% au reflux permet d'obtenir, après acidification, l'acide **47** correspondant, avec un rendement de 91%. La décarboxylation est réalisée en présence de cuivre, au reflux de la quinoléine, et le 5*H*-1,3-dioxolo[4,5-*f*]indole **48** est finalement obtenu avec un rendement de 65%.

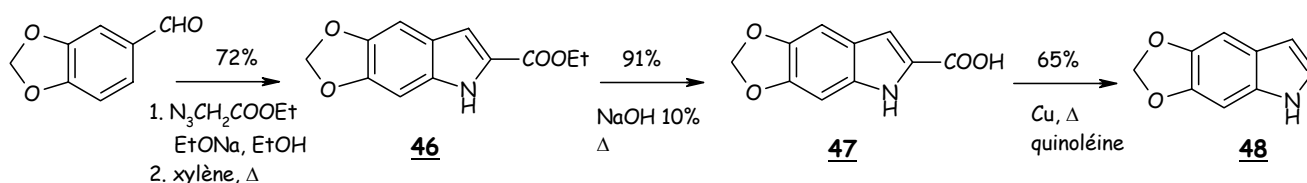


Schéma 37

La synthèse des précurseurs bis-indoliques possédant des groupements hydroxyles masqués est réalisée comme dans le cas de l'indole (Schéma 38). Dans un premier temps, une réaction anionique entre les indoles **45**, **48** ou le 5-benzyloxyindole en présence du maléimide **7** aboutit à l'obtention des précurseurs indole-maléimide bromés **49**, **50** et **51** avec de très bons rendements (79-88%). Ces derniers sont, par la suite, engagés dans un couplage de Stille avec le composé 5-azaindolique **17** afin d'accéder aux bis(indolylmaléimides) **52**, **53** et **54**, précurseurs ouverts des composés finaux recherchés.

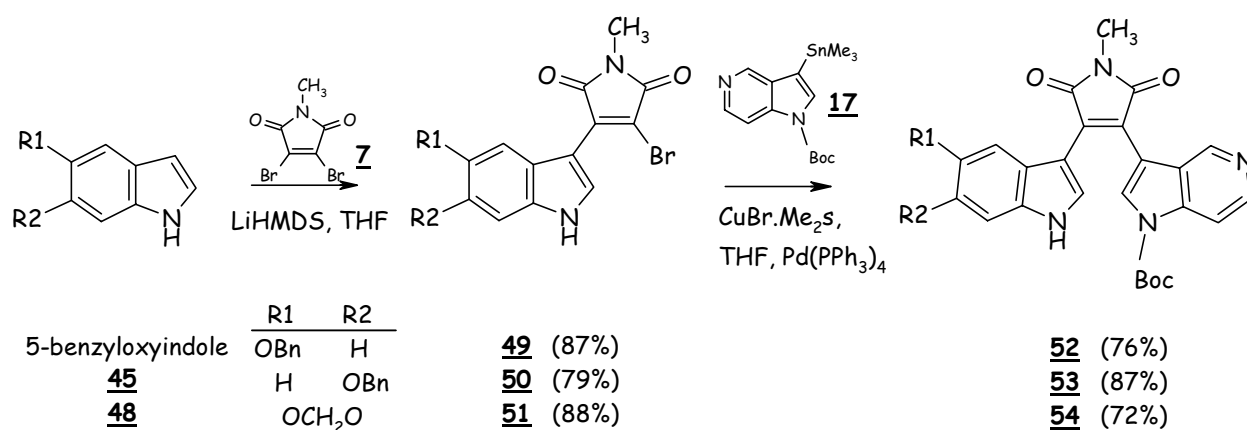


Schéma 38

⁹⁶ C. J. Moody *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, (6), 1333-1337

Les composés **52** à **54** sont obtenus avec des rendements satisfaisants (72 à 87%), du même ordre de grandeur que ceux observés avec l'indole, nous permettant de poursuivre la synthèse sans modification de la séquence réactionnelle.

Chaque précurseur de type bis-indolique obtenu (**26**, **52**, **53** ou **54**) est ensuite engagé dans l'étape clé du schéma réactionnel : la fermeture du cycle central.

Quatre méthodes principales sont fréquemment rapportées dans la littérature. Cette étape peut être effectuée par cyclisation oxydante (DDQ),¹⁰⁰ en présence de palladium (Pd(OTf)₂⁹⁷, Pd(OAc)₂⁹⁸, PdCl₂⁹⁹), en milieu acide (TFA)^{24,100}, ou encore par voie photochimique.¹⁰¹

Quelques-unes de ces méthodes ont été testées sur le produit ouvert **26**. Seule la tentative de cyclisation en présence de DDQ, n'ayant pas donné de résultats satisfaisants lors de la synthèse de 7-azaindolocarbazoles, n'a pas été effectuée avec nos précurseurs ouverts de 5-azaindolocarbazoles.

La première méthode utilisée est une cyclisation oxydante, de type Wacker, en présence d'acétate de palladium, de chlorure de cuivre (II) et d'oxygène (**Schéma 39**).¹⁰² L'insertion du palladium est réalisée sur la double liaison pyrrolique de l'un des indoles. Par la suite, le cycle central est fermé par insertion de la double liaison pyrrolique du deuxième indole pour conduire, après aromatisation, au système hétérocyclique recherché.

Dans notre cas, le produit cyclisé **55** n'a jamais été observé et seul le produit de départ **26** a pu être isolé en fin de réaction.

⁹⁷ M. M. Faul, L. L. Winneroski et C. A. Krumrich *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(7), 2465-2470

⁹⁸ R. S. Al-Awar, J. E. Ray, K. A. Hecker, J. Huang, P. P. Waid, C. Shih, H. B. Brooks, C. D. Spencer, S. A. Watkins, B. R. Patel, N. B. Stamm, C. A. Ogg, R. M. Schultz, E. L. Considine, M. M. Faul, K. A. Sullivan, S. P. Kolis, J. L. Grutsch et S. Joseph *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3217-3220

⁹⁹ M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma et H. Morishima *Tetrahedron*, **1996**, 52(24), 8099-8112

¹⁰⁰ J. D. Chisholm et D. L. Van Vranken *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(22), 7541-7553

¹⁰¹ a- G. Zhu, S. E. Conner, X. Zhou, C. Shih, T. Li, B. D. Anderson, H. B. Brooks, R. M. Campbell, E. Considine, J. A. Dempsey, M. M. Faul, C. Ogg, B. Patel, R. M. Schultz, C. D. Spencer, B. Teicher et S. A. Watkins *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(11), 2027-2030

b- N. Ayerbe *thèse*, Université d'Orléans, **2003**

¹⁰² J. Wang, M. Rosingana, D. J. Watson, E. D. Dowdy, R. P. Discordia, N. Soundarajan et W.-S. Li *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(51), 8935-8937

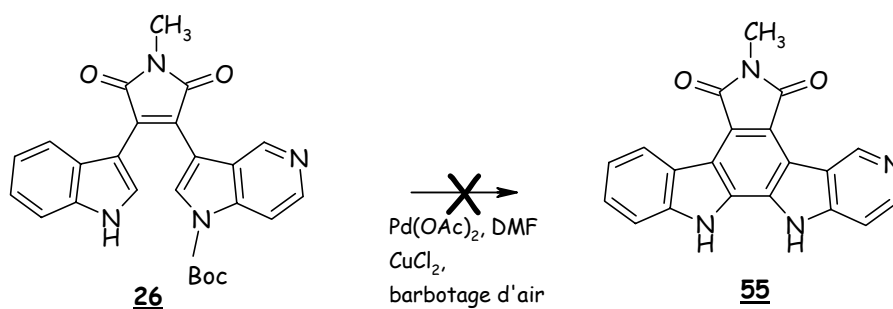


Schéma 39

Un deuxième mode d'action des catalyseurs palladiés consiste en l'insertion du palladium sur un sommet halogéné, permettant alors une réaction de type Heck. Dans notre cas, ce couplage est mis en œuvre à partir du composé **58a** ou **58b** (**Schéma 40**). La molécule **57** doit être protégée sur ses deux azotes indoliques avant d'effectuer la iodation sur l'un des sommets 2. La présence de deux groupements protecteurs différents a été envisagée, l'un donneur (SEM : méthoxyéthylsilyl), l'autre attracteur (Boc : *tert*-butyloxycarbonyle). La présence de ces deux groupements orthogonaux permet d'envisager une iodation sélective sur le sommet 2 le plus proche du groupement électroattracteur (qui induit une déficience en électrons en cette position). De plus, une déprotection sélective pourrait facilement être réalisée en fin de synthèse.

La réalisation du couplage de Stille est alors effectuée avec le composé **56** protégé sur l'azote indolique. Le groupement protecteur (SEM), légèrement électrodonneur, diminue la réactivité du synthon halogéné. Il en résulte qu'un faible rendement de 26% est observé lors de la réaction entre les composés **56** et **17** (**Schéma 40**).

Par la suite, un produit de mono-iodation, **58a** ou **58b**, est obtenu avec un très faible rendement de 19% à partir du composé **57**. En effet, quel que soit le sommet 2 sur lequel l'iode a réagi, l'encombrement diminue l'accessibilité au site réactionnel mis en jeu.

Finalement, le produit monoiodé engagé dans un couplage palladié ne conduit pas au produit cyclisé **58c** désiré.

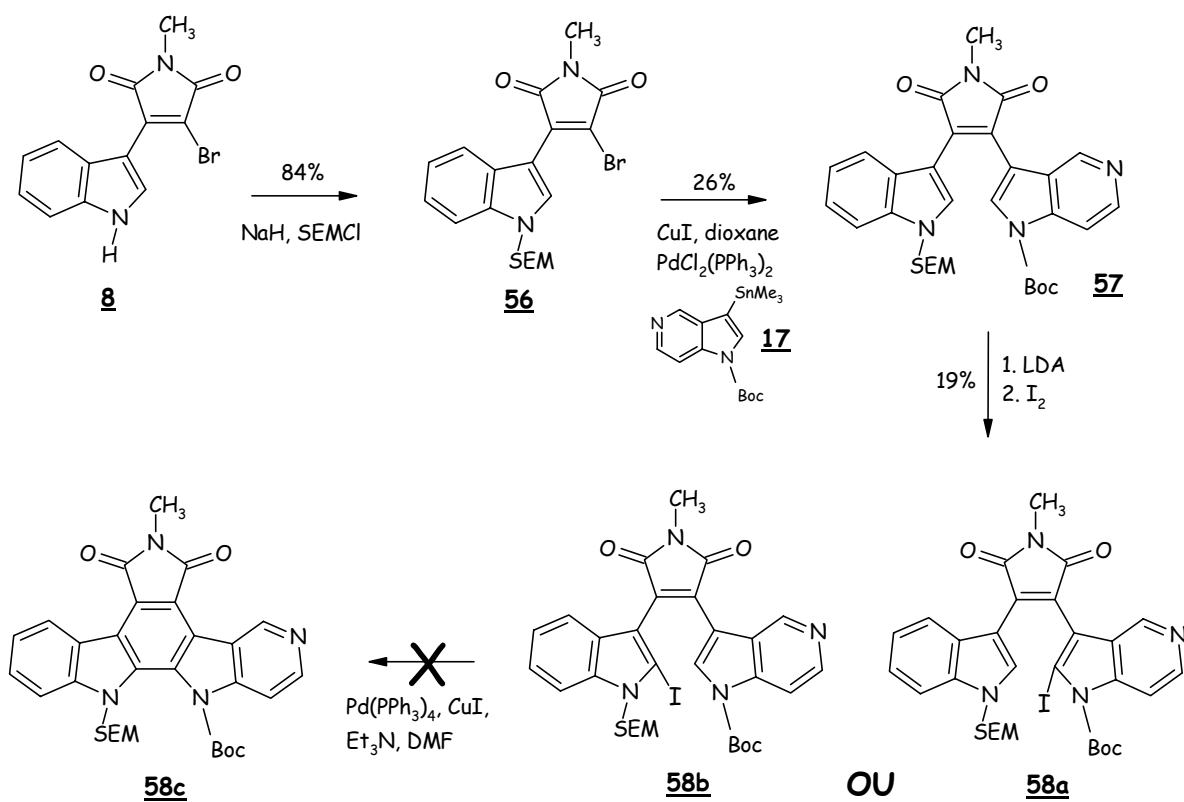


Schéma 40

Face à ce revers, une cyclisation effectuée en milieu acide¹⁰⁰ a ensuite été envisagée sur le composé **60**, car la méthode décrite en série indolique semblait assez aisée à mettre en œuvre (Schéma 41). Le mécanisme postulé de cette cyclisation commence par la protonation de l'un des indoles. Ce dernier devient alors une espèce électrophile pouvant être attaquée par les électrons de la double liaison 2-3 du second noyau indolique pour conduire à la fermeture du cycle central. Le traitement par la DDQ permet l'aromatisation finale.

L'intérêt supplémentaire de cette méthode est dû au fait que le motif indoline, généré avant aromatisation, possède un atome d'azote beaucoup plus nucléophile que l'indole. Ceci devrait permettre d'y greffer beaucoup plus facilement des substituants.

Dans notre cas, le produit **26** est déprotégé par l'acide formique pour donner le composé **59** avec un rendement quantitatif. Ce dérivé est soumis à une hydrogénation, en présence de palladium sur charbon, conduisant au produit de syn-addition **60**. Par la suite, le composé **60** a été traité par l'acide trifluoroacétique, mais la cyclisation attendue n'a jamais été observée.

L'inefficacité de cette méthode est probablement due, dans notre cas, à la présence du noyau pyridinique, qui est susceptible de se protoner dans ces conditions. Une fois le sel de pyridinium formé, l'azaindole est désactivé et la réaction ne peut plus se produire. Le produit de départ **60** est récupéré quantitativement en fin de réaction.

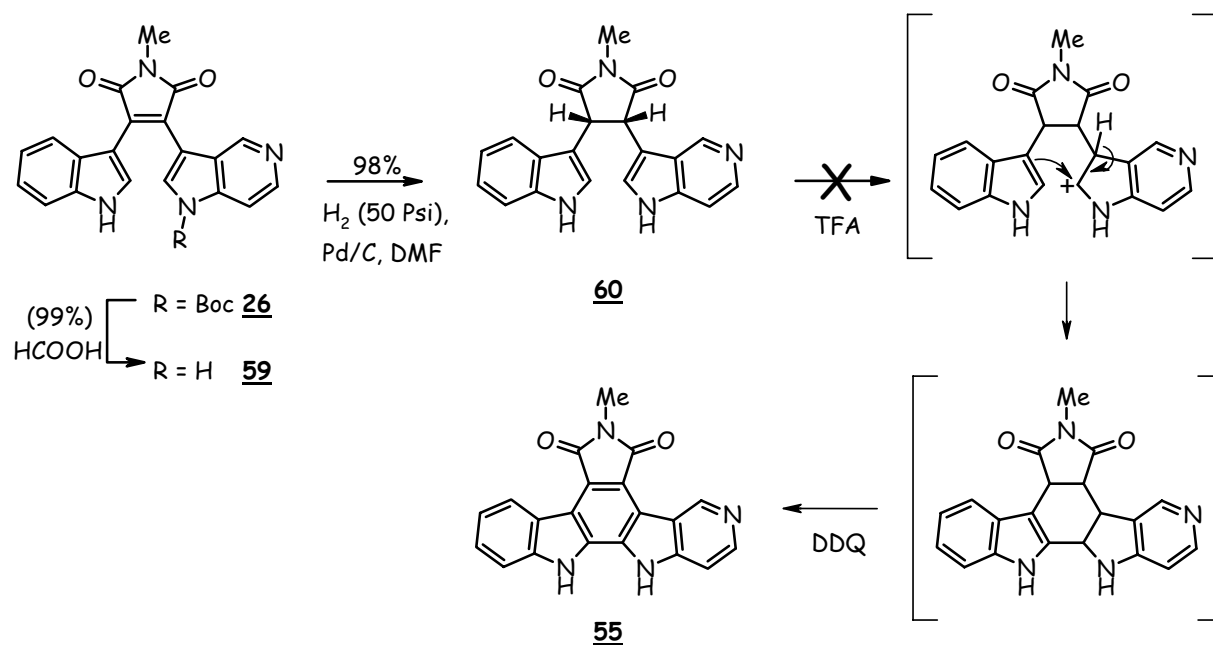


Schéma 41

Suite aux difficultés rencontrées avec les trois méthodes de cyclisation décrites auparavant, il nous restait à appliquer une méthode fréquemment utilisée avec succès au laboratoire : une cyclisation photochimique (Schéma 42). L'inconvénient majeur de cette méthode vient du fait qu'elle ne peut être effectuée que sur de petites quantités, dans un milieu fortement dilué (100 mg de produit à chaque essai, dans un réacteur de 500 mL). Cette contrainte entraîne une perte de temps car la réaction doit être réalisée plusieurs fois successivement afin d'obtenir une quantité raisonnable du produit recherché. De plus, une utilisation importante de solvant est requise. Cette méthode n'est donc pas idéale et nous ne l'avons adoptée qu'après les échecs évoqués précédemment. Nous avons toutefois eu la satisfaction d'obtenir le produit attendu **55** avec un bon rendement (80%) au sein du toluène, en présence d'iode, sous irradiation UV (lampe au mercure de 500 W).

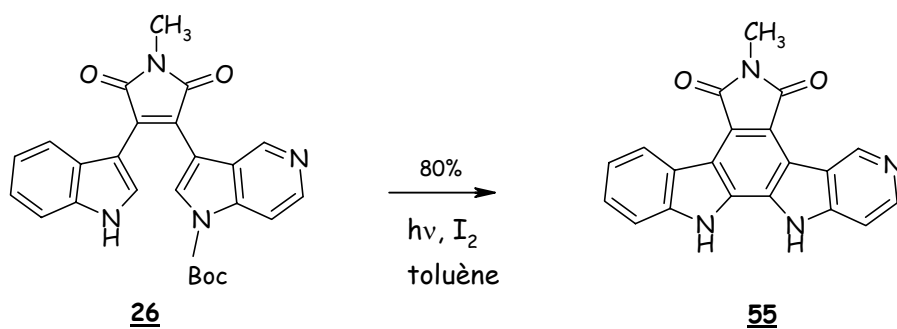


Schéma 42

La conversion est totale après 30 minutes puisque le produit de départ **26** n'est plus décelé sur CCM. Néanmoins, une purification du produit **55** obtenu est nécessaire car il se trouve accompagné non seulement d'un large excès d'iode dans le milieu réactionnel, mais aussi de produits secondaires résultant de réactions de l'iode sur le toluène. Le produit **55** présente la caractéristique d'être très peu soluble dans presque tous les solvants usuels. Les méthodes de purifications envisageables sont alors limitées : les colonnes et les extractions sont à exclure. Après de nombreux essais, le résidu solide obtenu a pu être purifié par des lavages successifs à l'eau puis au méthanol. Le produit **55** est ainsi obtenu avec un bon rendement (80%).

La méthode peut dès lors être appliquée aux bis(indole maléimide) **52** à **54** différemment substitués, comme rapporté sur le **Schéma 43**.

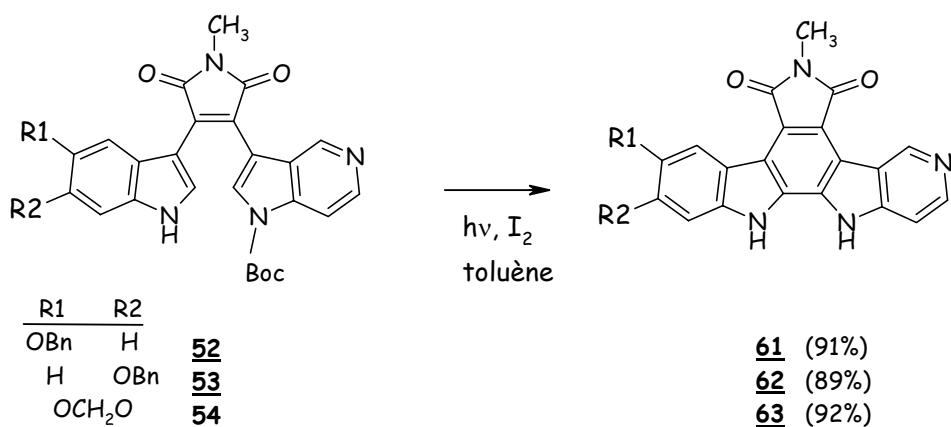


Schéma 43

Les trois nouveaux analogues **61** à **63** sont obtenus par la même méthode que précédemment, avec des rendements respectifs compris entre 89 et 92%, à partir des précurseurs **52**, **53** et **54**.

On remarque que deux réactions sont finalement réalisées au cours de cette étape photochimique : la formation espérée du cycle central, qui permet d'obtenir la structure indolocarbazole, mais aussi la coupure non attendue du carbamate de *tert*-butyle qui protégeait jusqu'alors l'azote du 5-azaindole. En effet, ce groupement, labile thermiquement, est, au cours de la réaction, sensible à l'élévation de la température du milieu réactionnel.

L'étape suivante de la synthèse consiste en la déprotection des groupements hydroxyles des composés **61-63**, puisque la présence d'hydroxyles libres semble nécessaire à l'activité biologique.

La débenzylation a lieu au sein du DCM, avec un excès de tribromure de bore, à température ambiante (Schéma 44). Les produits **64** et **65** sont respectivement obtenus avec un rendement de 62% et 55% à partir des composés **61** et **62**.

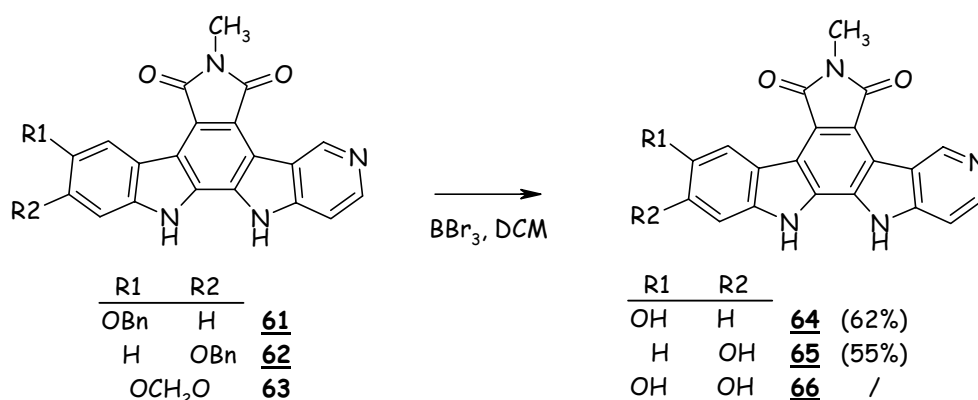


Schéma 44

L'obtention de la molécule dihydroxylée **66** à partir du composé **63** n'a jamais abouti. En effet, la réaction du composé **63** avec une solution de tribromure de bore ne se produit pas et le produit de départ est récupéré. Cette molécule **63** sera donc testée sans avoir été déprotégée, la littérature faisant état de produits naturels possédant ce type de groupement (podophyllotoxine). Il sera donc intéressant d'évaluer l'activité de cette molécule porteuse d'un groupe méthylènedioxy et de la comparer à celle des composés **64** et **65** possédant les hydroxyles libres ou à celle des composés **61** et **62** qui portent des hydroxyles benzylés.

IV-2 Substitution de l'imide par un groupement amino-alkyle

La dernière étape de notre synthèse consiste à modifier la nature du substituant présent sur l'azote du groupement maléimide. L'introduction d'une chaîne 2-diméthylaminoéthyle, plus hydrophile que le groupement méthyle, sur l'azote de l'imide est réalisée dans le but d'augmenter la cytotoxicité de ces molécules, comme cela avait été évoqué dans le chapitre relations structure-activité (p 30). Les indolocarbazoles **55**, **64** et **65** sont chauffés au reflux de la *N,N*-diméthylaminoéthylamine, pour réaliser une trans-imidification aboutissant aux composés **67**, **68** et **70** avec des rendements respectifs de 70%, 48% et 62% (Schéma 45). Dans ces conditions, la molécule **69** n'a jamais pu être isolée et un mélange complexe non interprétable en RMN a été obtenu après chaque essai.

Les molécules portant cette chaîne 2-diméthylaminoéthyle sont légèrement plus solubles que leurs précurseurs. Lors de l'étape de purification par précipitation, une partie du produit est solubilisée dans le filtrat entraînant, par conséquent, une légère diminution des rendements. Le travail sur de petites quantités n'a pas permis de concentrer le milieu réactionnel, pour précipiter le produit une seconde fois.

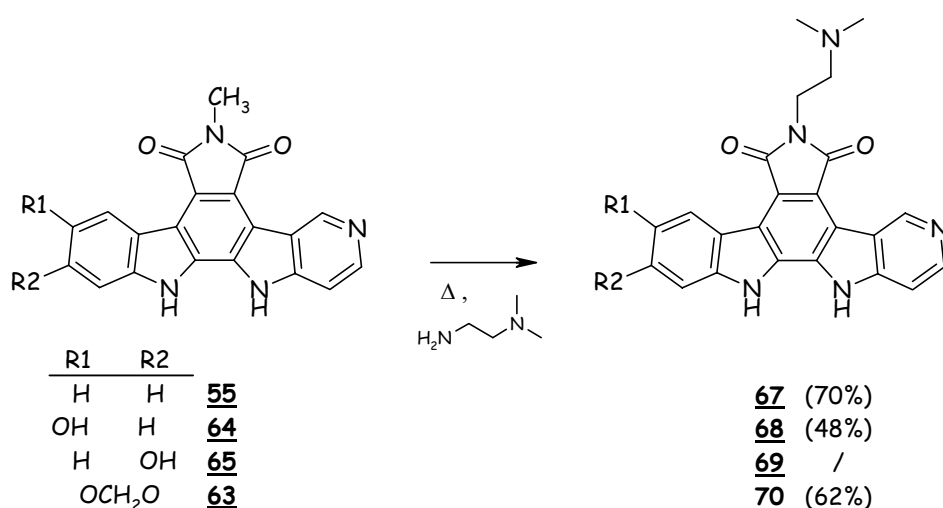


Schéma 45

L'accès aux structures **68** et **69** peut être envisagé selon une autre voie (Schéma 46). Elle consiste à réaliser la trans-imidification en premier lieu, avant d'effectuer la déprotection de

l'hydroxyle benzylé. Ainsi les composés **71** et **72** sont obtenus avec de bons rendements (respectivement 88% et 60%).

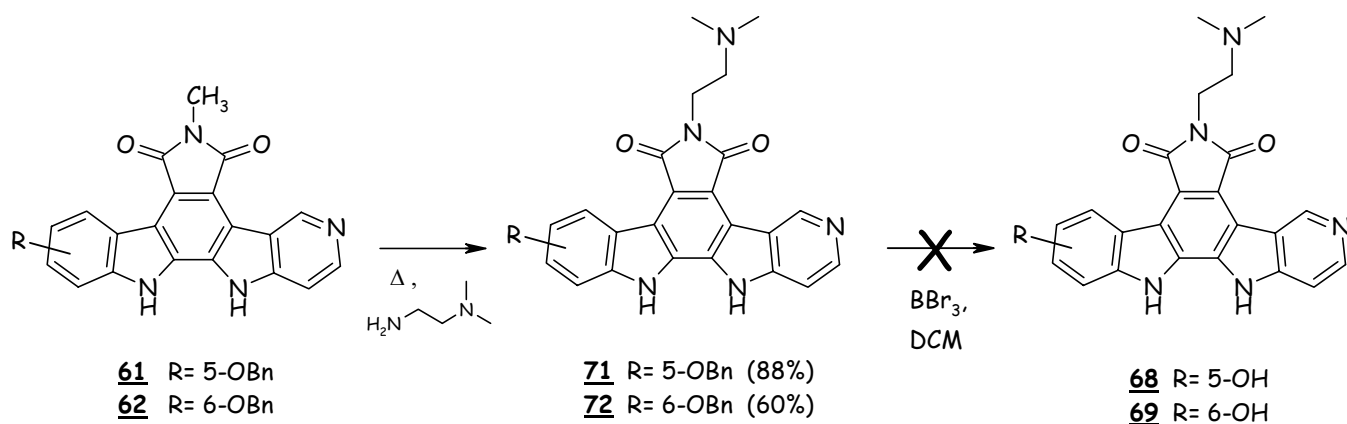


Schéma 46

Malheureusement, une nouvelle fois, cette méthode ne permet pas d'accéder aux composés **68** et **69** attendus. En effet, si la débenzylation semble bien avoir lieu, les produits formés ne précipitent dans aucun des solvants employés usuellement (eau, méthanol, éther éthylique). Aucun composé n'a pu être isolé à partir de ces milieux réactionnels complexes. L'hypothèse d'une complexation d'un dérivé du bore par la chaîne éthylène diamine pourrait expliquer les problèmes de purification rencontrés.

V- FORMATION D'UN SEL DE PYRIDINIUM

La présence d'un noyau pyridinique sur la molécule **55** nous permet d'envisager la quaternarisation de l'azote pyridinique, modifiant le caractère électronique de l'ensemble du système hétérocyclique. La cytotoxicité, engendrée par cette molécule sous forme de sel, sera comparée à celle obtenue dans le cas du précurseur neutre. En effet, la littérature rapporte des exemples dans lesquels le profil antitumoral de la molécule neutre est différent de celui de la molécule portant un azote quaternaire (exemple : l'ellipticine et l'acétate d'ellipticinium sur la **Figure 7**).¹⁰³

La solubilité de ces composés peut également être influencée par la formation de ce sel de pyridinium. En effet, la solubilité des molécules synthétisées peut être modulée en fonction du choix du contre ion en présence.

Dans notre cas, la réaction de quaternarisation, réalisée en milieu neutre en présence d'un excès de iodométhane, conduit uniquement à la méthylation de l'azote pyridinique.

Le composé **73** est ainsi obtenu avec un faible rendement de 45%, en traitant le produit **55** par l'iodométhane au sein du DMF, à 60°C (**Schéma 47**).

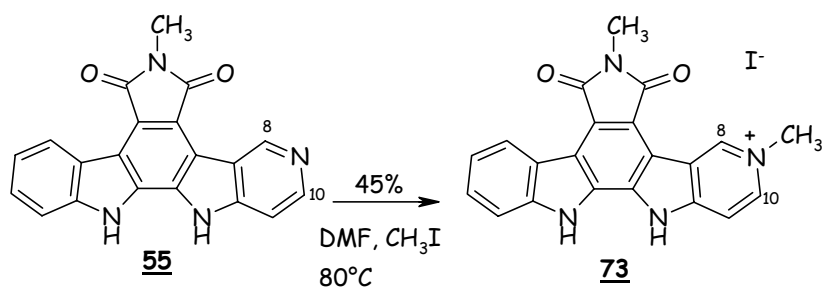


Schéma 47

En premier lieu, une analyse par spectrométrie de masse permet de confirmer la structure du composé **73**. Par la suite, une preuve supplémentaire de cette quaternarisation peut être observée par RMN du proton. En effet, le déblindage des protons en α et α' de l'azote est fréquemment observé lors du passage de l'amine neutre tertiaire à l'amine quaternaire. Le proton H-8 est relativement peu influencé par cette modification structurale car il est déjà

¹⁰³ W. K. Anderson, A. Gopalsamy et P. S. Reddy *J. Med. Chem.*, **1994**, 37(13), 1955-1963

fortement déblindé (**Tableau 8**). En revanche sur la molécule **73**, le proton H-10 est déplacé de 0,5 ppm vers les champs faibles. Les autres protons de la molécule étant très peu affectés par cette modification, le méthyle a bien été introduit sur l'azote du cycle pyridinique.

produit	55	73	$\Delta\delta$
δ H-8	9,89 ppm	9,99 ppm	0,10
δ H-10	7,95 ppm	8,45 ppm	0,50

Tableau 8 : Déplacement chimique des protons en α et α' de l'azote pyridinique

VI- GLYCOSYLATION DES 5-AZAINDOLOCARBAZOLES

VI-1 Bibliographie sur les glycosylations d'azotes indoliques

Nous avons, par la suite, essayé de nous rapprocher de la structure de la rébeccamycine en substituant l'une des deux sous-structures indoliques par un glucose. Cette glycosylation a été réalisée sur les aglycones **8** et **26** afin de comparer leurs réactivités.

La *N*-glycosylation d'un motif indolique est un défi car la nucléophilie de l'atome d'azote concerné est faible. De plus, la réaction doit conduire au produit β avec une grande sélectivité. Un certain nombre de travaux ont déjà été consacré à ce problème et différentes méthodes, plus au moins efficaces, permettant de créer la liaison *N*-glycosidique entre l'aglycone et le sucre ont été décrites dans la littérature.

VI-1.1 Méthodes classiques de glycosylations de l'atome d'azote indolique

a/ Méthode aux trichloroacétimidates¹⁰⁴

La publication de Unversagt rapporte la réactivité du synthon trichloroacétamide sur le tryptophane en présence d'un acide de Lewis. L'anomère β attendu est bien obtenu, mais les rendements restent relativement faibles même après optimisation (**Schéma 48**).

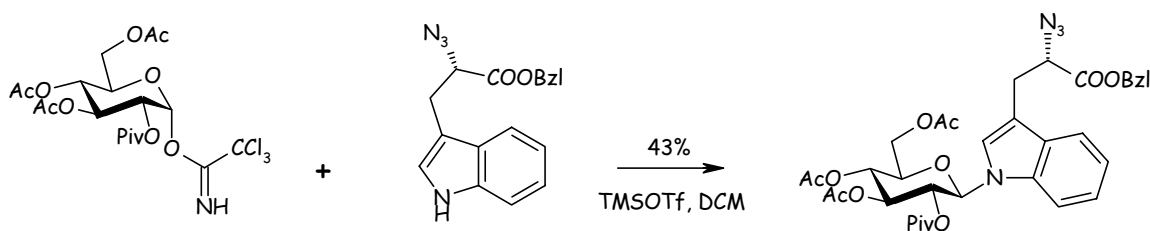


Schéma 48

¹⁰⁴ M. Schnabel, B. Römpf, D. Ruckdeschel et C. Unversagt *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(2), 295-297

b/ Méthode de Koenigs-Knorr¹⁰⁵

L'introduction d'un α -bromoacétosucrose sur un indolocarbazole par activation à l'oxyde d'argent conduit à de faibles rendements (**Schéma 49**).

Le produit majoritaire est souvent le composé de configuration α . Cette méthode n'est donc pas satisfaisante pour préparer le produit souhaité.¹⁰⁶

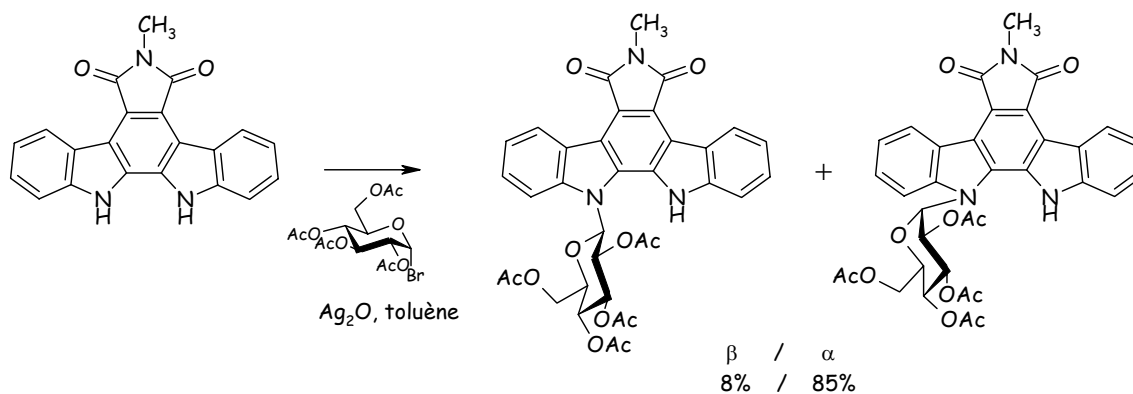


Schéma 49

c/ Méthode mettant en jeu la silylation de l'azote indolique¹⁰⁷

Cette méthode classique en chimie des nucléotides, permet de faire réagir l'azote silylé sur le sucre acétylé en position anomérique (**Schéma 50**). Les molécules silylées sur l'azote ne sont pas stables et, de ce fait, sont plus réactives que le précurseur indolique protoné.

¹⁰⁵ M. Ohkubo, H. Kawamoto, T. Ohno, M. Nakano et H. Morishima *Tetrahedron*, **1997**, 53(2), 585-592

¹⁰⁶ F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voldoire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Sevère, J.-F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro et T. Meyer *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(21), 3456-3465

¹⁰⁷ F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, W. Laine, C. Bailly et M. Prudhomme *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(17), 3709-3722

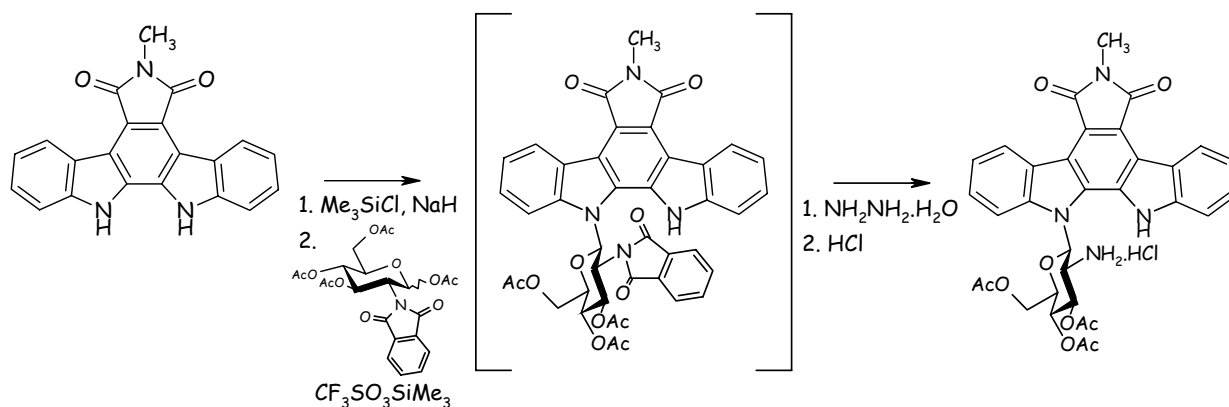


Schéma 50

VI-1.2 Glycosylations réalisées en milieu basique

Elles mettent en jeu une substitution nucléophile réalisée sur un sucre activé en position anomérique par un halogène ou un époxyde (Schéma 51). En ce qui concerne l'obtention des synthons glycosylés, le plus accessible des deux est le précurseur activé par un halogène qui est obtenu en 3 étapes à partir du glucose.

La déprotonation de l'indole est réalisée sur les précurseurs d'indolocarbazoles de type (bis) indolylnaléimide par l'hydrure de sodium¹⁰⁸ puisque l'utilisation de potasse (base nucléophile) entraîne l'ouverture de l'imide.

De plus, le manque de régiosélectivité de cette réaction ne permet pas d'appliquer cette méthode à un indolocarbazole dissymétrique.¹⁰⁹

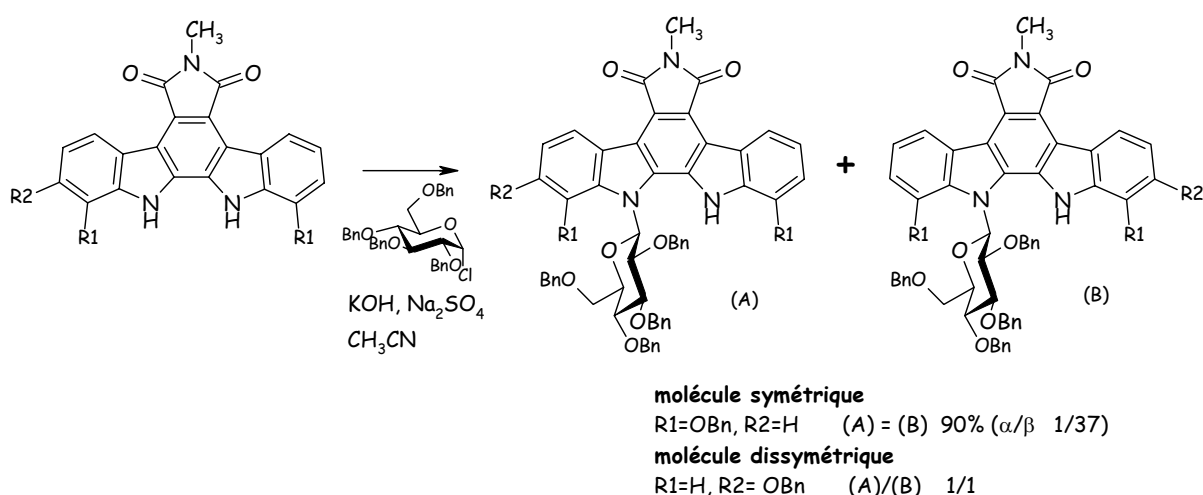


Schéma 51

¹⁰⁸ M. Gailliant, J. T. Link et S. Danishefsky *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(2), 343-349

¹⁰⁹ M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma, S. Ito et H. Morishima *Tetrahedron*, **1997**, 53(17), 5937-5950

VI-1.3 Activation du sucre *in situ*¹¹⁰

La réaction de Mitsunobu est une méthode effectuée en milieu neutre, et peut donc être utilisée à tous les stades de la synthèse. L'unique composé obtenu est l'anomère β attendu (Schéma 52).

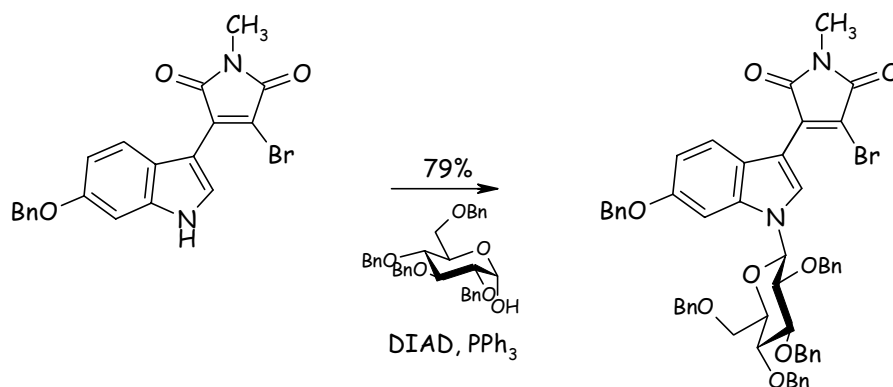


Schéma 52

VI-1.4 Glycosylation d'une indoline^{110,100,111}

Ni protection préalable du sucre, ni activation de la position anomérique ne sont requises pour cette réaction car l'azote mis en jeu est beaucoup plus nucléophile (Schéma 53). La préparation du substrat hétéroaromatique est cependant nécessaire. En effet, le sucre libre chauffé dans le méthanol peut réagir avec une indoline, plus réactive que l'indole. Cette méthode semble facile à mettre en œuvre et conduit généralement à de bons rendements.

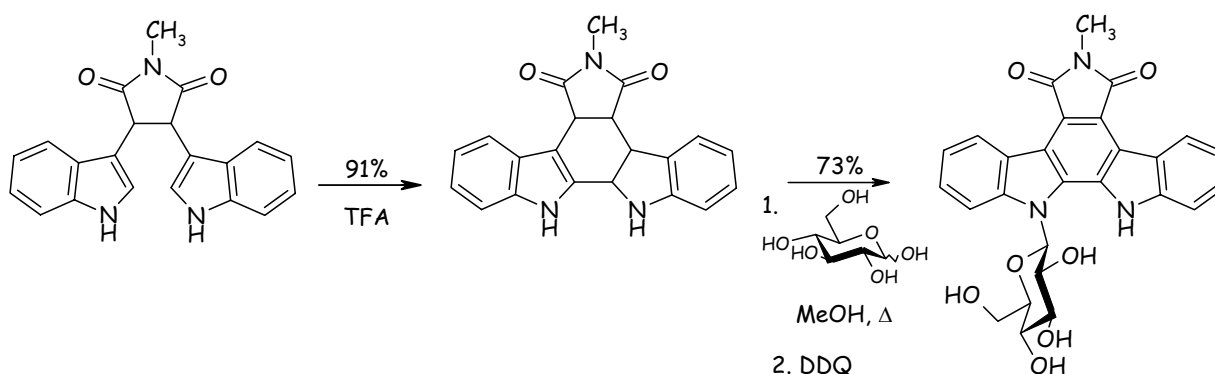


Schéma 53

¹¹⁰ M. M. Faul, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, L. L. Winneroski, C. Shih, C. Sanchez-Martinez et J. T. Cooper *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(5), 1095-1098

¹¹¹ T. Iwaki, Y. Fujita, F. Yamada et M. Somei *Heterocycles*, **2003**, 60(6), 1411-1418

VI-1.5 Méthode par voie enzymatique¹¹²

Une bactérie clonée est capable de glycosyler l'indolocarbazole introduit dans le milieu de culture (**Schéma 54**). Cette réaction semble cependant difficile à envisager pour réaliser des glycosylations sur des quantités relativement importantes.

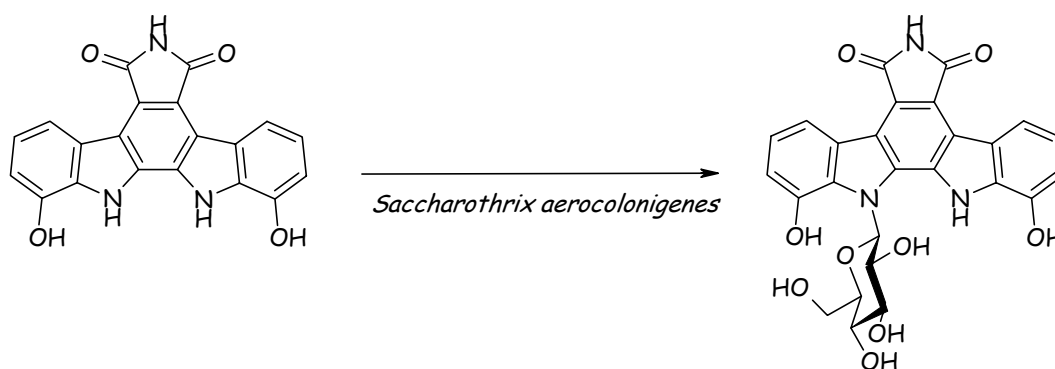


Schéma 54

Quelques-unes des méthodes citées précédemment ont été mises en œuvre sur nos substrats.

VI-2 Travaux de glycosylation réalisés

VI-2.1 Glycosylation d'une indoline

La réaction d'introduction du sucre sous forme non protégé, sur une indoline, semblait être une méthode de choix car elle ne nécessite pas de fonctionnalisation préalable du glucose (**Schéma 53**). Cependant, l'obtention d'un composé à sous-structure indoline n'a jamais pu être réalisée par la cyclisation en milieu acide, telle que celle décrite sur le **Schéma 41**. L'introduction du sucre dans ces conditions a donc dû être abandonnée.

¹¹² T. Ohuchi, A. Ikeda-Araki, A. Watanabe-Sakamoto, K. Kojiri, M. Nagashima, M. Okanishi et H. Suda J. *Antibiot.*, **2000**, 53(4), 393-403

VI-2.2 Réaction de Mitsunobu

La plupart des méthodes (hormis la précédente) nécessitent la protection des hydroxyles du sucre puis l'activation de la position anomérique. Ces synthons sont plus ou moins accessibles en fonction du nombre d'étapes nécessaires à leur préparation. La réaction de Mitsunobu permet, quant à elle, d'utiliser des sucres obtenus en deux étapes à partir de produits commerciaux. Elle semble donc aisée à mettre en œuvre.

Les glucopyranoses tétrabenzylé **93** ou tétraacétylé **92** sont les deux sucres que nous avons utilisés pour nos travaux.

L'acétylation du glucose en milieu anhydride acétique,¹¹³ suivie de la déprotection sélective de la position anomérique par de l'acétate d'hydrazine¹¹⁴ permet d'obtenir le précurseur **75** acétylé, avec un rendement pratiquement quantitatif (**Schéma 55**).

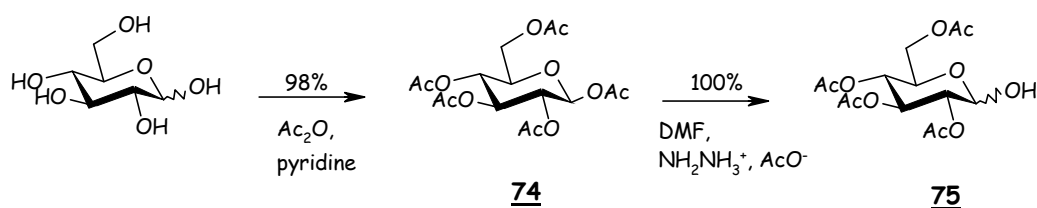


Schéma 55

La benzylation du méthyl α -D-glucopyranoside est, quant à elle, réalisée suivant une méthode classique. La déprotection de la position anomérique est ensuite effectuée en milieu acide¹¹⁵ afin d'isoler le précurseur **76** benzylé. Notons cependant que le rendement obtenu est faible (**Schéma 56**).

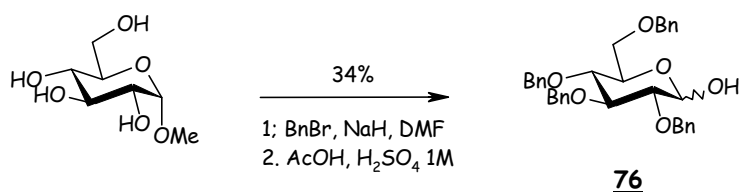


Schéma 56

¹¹³ J.-P. Utille et B. Priem *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329(2), 431-439

¹¹⁴ J. M. de la Fuente et S. Penadés *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13(17), 1879-1888

¹¹⁵ H. Rathore, A. H. L. From, K. Ahmed et D. S. Fullerton *J. Med. Chem.*, **1986**, 29(10), 1945-1952

Le sucre acétylé **75**, déprotégé en position anomérique, a été engagé dans une réaction de Mitsunobu avec les deux composés indoliques **26** et **8** (Schéma 57).

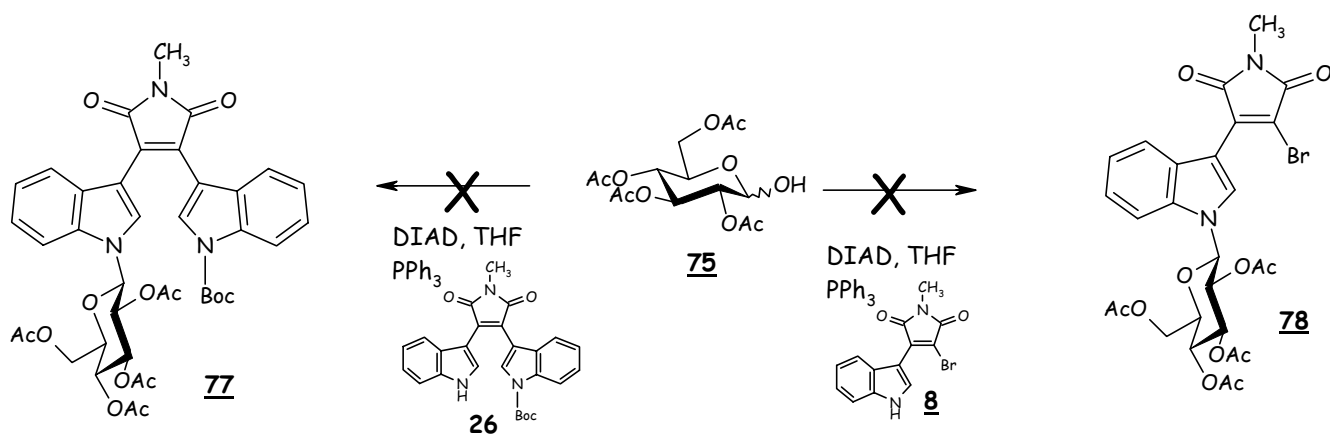


Schéma 57

Quelles que soient les conditions utilisées, reportées dans le **Tableau 9**, le milieu réactionnel ne contient que les produits de départ ou des produits de dégradation.

RNH	Sucre 75	PPh ₃ / DIAD	T°C	durée	Produits obtenus
8 (1 éq)	1,5 éq	3 éq / 3 éq	-55	2h	Produits de départ
			T.A.	une nuit	
			+50	4 jours	
8 (1 éq)	1,5 éq	1,5 éq / 1,5 éq	-78	30 min	Produits de départ
			-40	2h	
			T.A.	4h	
26 (1 éq)	1,5 éq	1,5 éq / 1,5 éq	-78	1h30	Produits de départ
			-78	30 min	
26 (1 éq)	1,5 éq	1,5 éq / 1,5 éq	-78	15 min	Dégradation
			T.A.	5 jours	

Tableau 9

Les réactions de Mitsunobu rapportées dans la littérature sont indifféremment réalisées sur des sucres acétylés ou benzylés. Les essais suivants ont donc été effectués avec le glucose tétrabenzylé **76** et nous avons eu la satisfaction d'accéder au composé **79** attendu (Schéma 58). Il n'en demeure pas moins surprenant que la réaction ne se produise pas avec le sucre acétylé.

Le sucre est, dans un premier temps, greffé sur l'azote indolique du composé **8** lors d'une réaction de Mitsunobu, avec un rendement quasi-quantitatif. Par la suite, le couplage de Stille est mis en œuvre à partir du composé **79** obtenu (Voie A). Cette dernière réaction, peu efficace (35%), aboutit néanmoins au composé **80** souhaité. Afin d'essayer d'obtenir ce produit avec un meilleur rendement, la glycosylation a été effectuée entre les composés **26** et **76** (Voie B). Malheureusement, le rendement global (environ 30% sur ces deux étapes) est sensiblement identique à celui obtenu par la voie A (Schéma 58).

La gêne stérique engendrée par la substitution des deux azotes indoliques sur le composé **80**, due notamment à la présence du glucopyranose benzylé, est probablement le principal responsable des faibles rendements à partir du composé **8**.

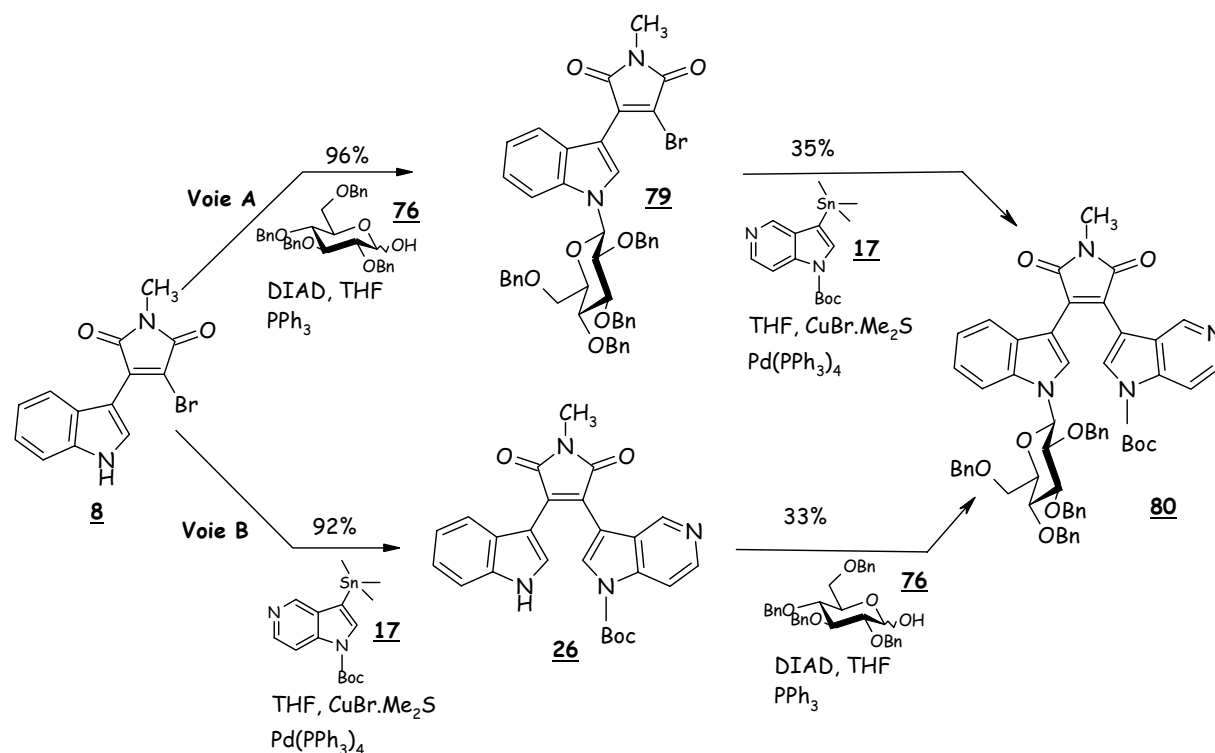


Schéma 58

L'isomérisie β de la liaison glycosidique des composés **79** et **80** est déterminée par RMN du ¹H, à l'aide de la constante de couplage entre les protons H-1' et H-2' de la partie sucre. Cette

valeur de 8,8 Hz est caractéristique d'une constante de couplage 3J entre deux protons en position axiale. Lors de cette synthèse, la formation de l'anomère α n'a jamais été observé.

En ce qui concerne l'étape clé, la fermeture du cycle central, la réaction doit être réalisée sur un composé ne possédant qu'un seul azote indolique substitué afin de diminuer l'encombrement (**Schéma 59**). Le carbamate de *tert*-butyle présent sur la molécule **80** est donc ôté en présence d'acide formique, afin d'obtenir la molécule déprotégé **81** avec un rendement de 99%. Cette dernière est traitée pendant 30 minutes sous irradiation UV pour conduire au composé **82** avec un rendement satisfaisant de 69%.

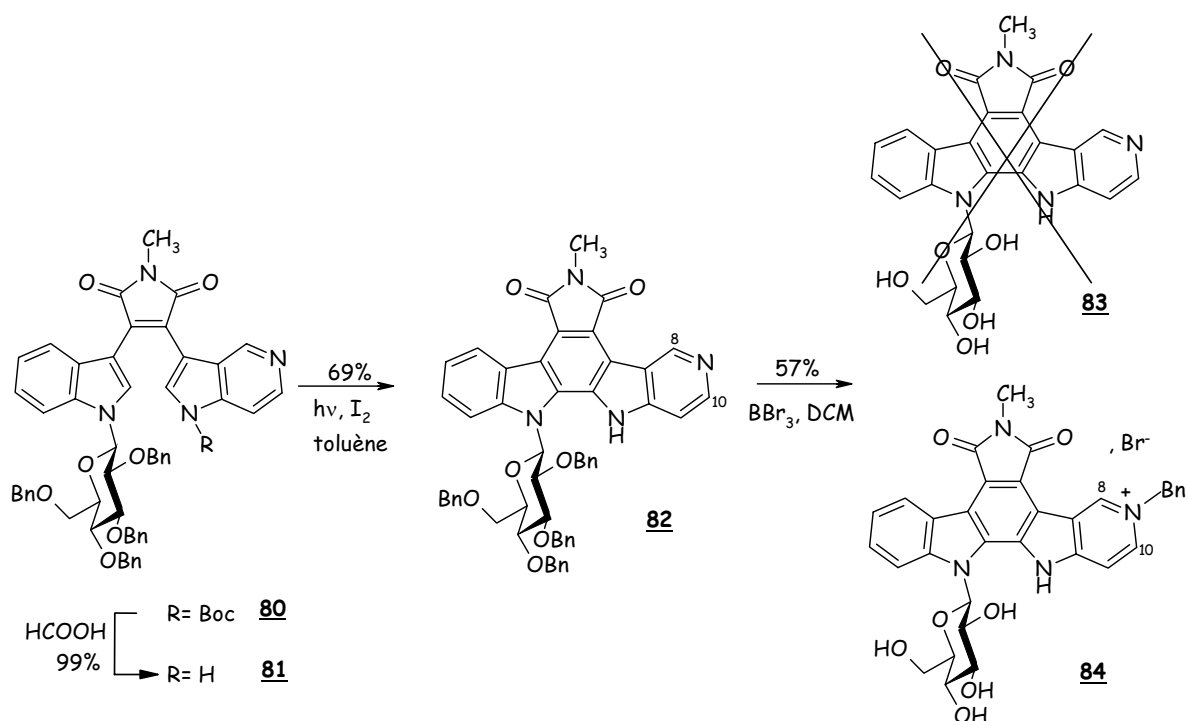


Schéma 59

Des essais de déprotection ont été effectués en présence de Pd/C au sein de l'acide acétique, sous pression d'hydrogène. Le produit entièrement débenzylé **83** n'a jamais été observé, seul le produit de départ **82** est isolé en fin de réaction. Il convient ici de signaler que, dans la littérature, ces réactions d'hydrogénolyse conduites sur des molécules analogues au composé **82**, ne sont pas toujours très efficaces et sont décrites avec de faibles rendements.¹⁹

Des conditions de débénylation différentes ont alors été envisagées, au sein du dichlorométhane en présence de tribromure de bore à -78°C (**Schéma 59**). En dix minutes la

réaction est complète, sans pour autant conduire au produit attendu **83**. En effet, la déprotection a bien lieu, mais elle nous semblait incomplète car un groupement benzyle était toujours visible en RMN du proton. En spectroscopie de masse, l'observation du pic moléculaire, correspondant à la présence d'une seule unité benzylique, confirme cette analyse.

La caractérisation de la molécule isolée a été réalisée à partir de différentes analyses RMN ; elles permettent de conclure à la présence du composé **84** en fin de réaction.

produit	82	84	$\Delta\delta$
δ H-8	9,24 ppm	10,22 ppm	0,98
δ H-10	7,50 ppm	8,11 ppm	0,61

Tableau 10

En RMN du proton, les deux hydrogènes voisins de l'azote pyridinique sont plus déblindés sur le produit **84** que sur le produit de départ **82**. Ceci nous indique bien que l'azote pyridinique a subi une modification, il se trouve maintenant sous forme d'un sel quaternaire. En complément de ce résultat, des expériences RMN plus poussées ont été réalisées. Une expérience longue distance réalisée par couplage scalaire (HMBC) montre que le CH₂, du groupement benzylique subsistant, corréle avec les protons aromatiques H-8 et H-10. L'introduction du groupement benzyle sur l'azote pyridinique est la seule possibilité permettant d'observer ces deux tâches de corrélation.

Lors de la déprotection des hydroxyles par le tribromure de bore, le bromure de benzyle formé dans le milieu réagit avec l'azote pyridinique. Afin d'éviter cette réaction, un excès de morpholine a été introduit dans le milieu réactionnel avant l'ajout de BBr₃. Le produit isolé en fin de réaction est toujours le composé **84**. Ainsi, l'amine introduite n'a pas piégé, comme espéré, le bromure de benzyle formé.

Le produit glycosylé **83** n'ayant pas pu être obtenu par la voie de synthèse décrite ci-dessus, nous avons envisagé d'autres méthodes de glycosylation permettant cette fois d'introduire le glucopyranose acétylé.

VI-2.3 Glycosylation en milieu basique

Dans un premier temps, une glycosylation en milieu basique a été envisagée. La synthèse du sucre acétylé **85**, bromé en position anomérique, a été effectuée en 2 étapes à partir du glucose (Schéma 60).¹¹⁶

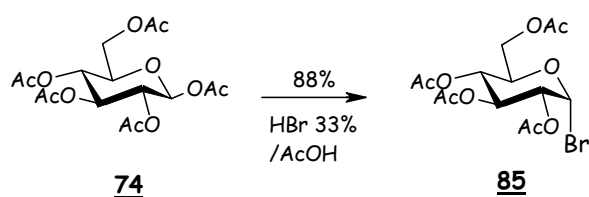


Schéma 60

La métallation de l'indole est effectuée au sein du tétrahydrofurane, à 0°C, en présence d'hydrure de sodium. L'anion de l'indole a ensuite été mis en réaction avec le sucre bromé **85**. Malheureusement, les deux produits de départ sont intégralement récupérés en fin de manipulation (Schéma 61).

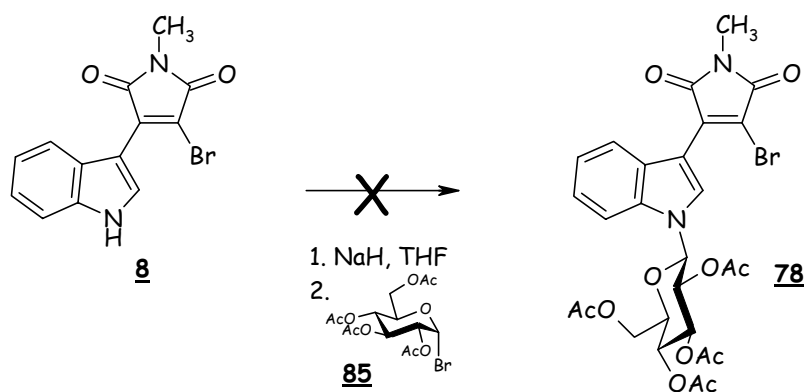


Schéma 61

¹¹⁶ C. Nóbrega et J. T. Vázquez *Tetrahedron : Asymmetry*, 2003, 14(18), 2793-2801

VI-2.4 Méthode aux trichloroacétimide¹¹⁷

Une autre méthode a été mise en œuvre, à partir du sucre **86** activé par un trichloroacétimide en position anomérique ; la synthèse est rapportée sur le **Schéma 62**:

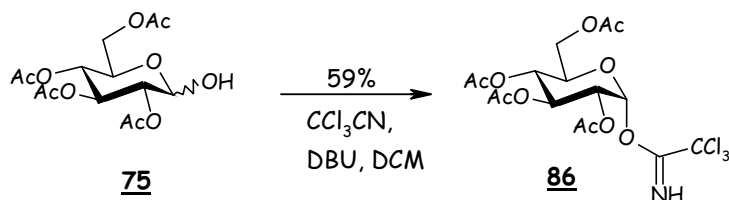


Schéma 62

L'activation par un acide de Lewis lors de la réaction du sucre **86** avec le dérivé bromé **8** ne conduit pas au produit attendu **78** mais à l'indole de départ et à la dégradation du sucre (**Schéma 63**).

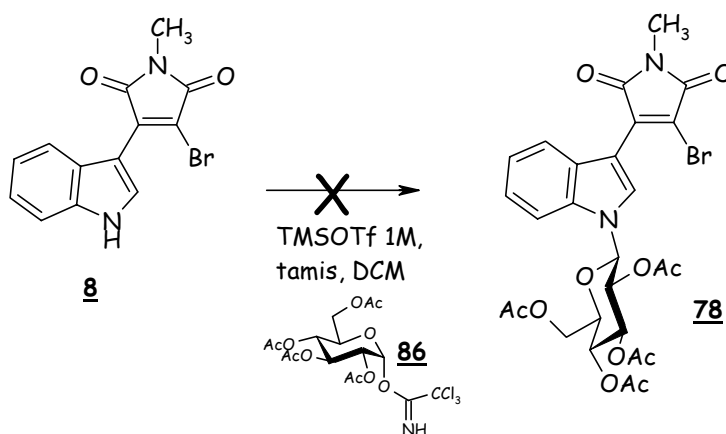


Schéma 63

VI-2.5 Acétolyse

Une dernière réaction était à envisager. Il s'agissait d'une acétolyse¹¹⁸ qui aurait pu permettre d'obtenir en une seule étape le composé acétylé **87** à partir de la molécule benzylée **81**.

Après 24 heures à température ambiante, on observe la dégradation du produit de départ sur plaque CCM (**Schéma 64**).

¹¹⁷ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya et D. S. Fullerton *Tetrahedron*, **1985**, 41(23), 5427-5438

¹¹⁸ S. Cassel *Thèse*, Université d'Orléans, **2000**

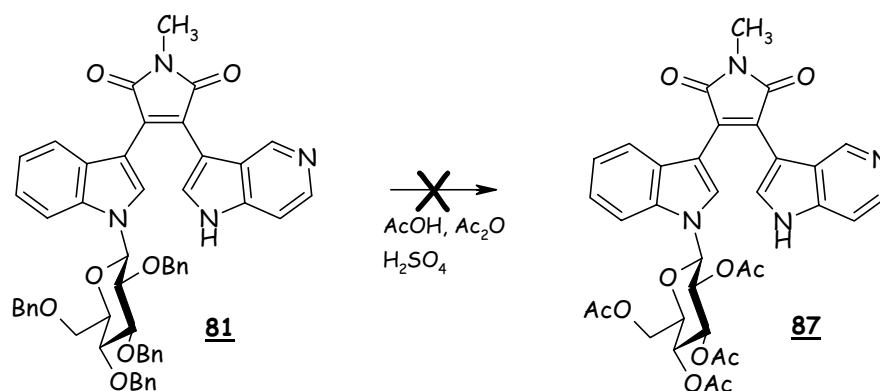


Schéma 64

Compte tenu des différents échecs enregistrés dans la préparation du produit portant le sucre acétylé, le composé **84** a été testé par notre partenaire industriel. En effet, sa structure répond parfaitement aux critères que nous nous étions fixés pour augmenter la solubilité de nos produits : l'adjonction d'un sucre conjointement à l'obtention d'un sel de pyridinium.

En dernier lieu, l'impact de groupements acétates, portés par le sucre, sur la cytotoxicité sera évaluée à partir du composé **88**, après comparaison des résultats obtenus avec les deux analogues **84** et **88**. L'acétylation est réalisée par une méthode classique, illustrée sur le Schéma 65.

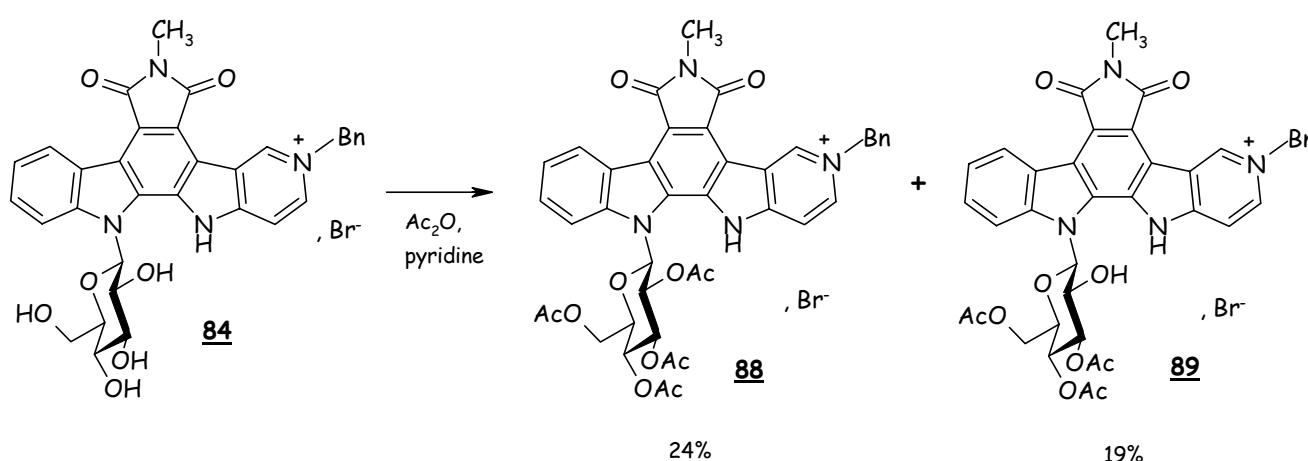


Schéma 65

La création d'une liaison hydrogène, entre l'hydroxyle en position 2 du glucose et le NH pyrrolique du 5-azaindole, est vraisemblablement responsable des faibles rendements obtenus car la réactivité de l'hydroxyle est de ce fait fortement diminuée. Ainsi, les composés **88** et **89** ne sont obtenus qu'avec des rendements respectifs 24% et 19% (parmi de nombreux produits de dégradation, majoritaires en fin de réaction). La création de telles liaisons hydrogène a précédemment été évoquée dans la littérature.¹¹⁹

¹¹⁹ M. Prudhomme, F. Anizon et P. Moreau *Recent Res. Devel. Synth. Organic Chem.*, **1999**, (2), 79-106

VII- RESULTATS BIOLOGIQUES : EFFET SUR LE CYCLE CELLULAIRE

VII-1 Matériel et méthode pour les tests *in vitro*

VII-1.1 Evaluation de la cytotoxicité : test standard

Des cellules de leucémie murine L1210 ont été utilisées *in vitro*. Les cellules sont cultivées dans un milieu de culture RPMI 1640 complet (Gibco), contenant 10% de sérum de veau fœtal décomplémenté, 2 mM de L-glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine, et 10 mM de tampon Hepes (pH = 7,4).

Les cellules L1210 sont réparties dans des microplaques de 96 puits (3750 cellules par puits), en présence de différentes concentrations en produits cytotoxiques testés (9 dilutions de deux en deux). Les plaques sont ensuite incubées à 37°C dans une étuve à 5% en CO₂ et 95% en air, pendant 48 heures, soit 4 fois le temps de doublement des cellules de la lignée testée. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le test MTT, « Microculture Tetrazolium Assay ». ¹²⁰ Ces dernières sont alors incubées en présence de 15 µl de bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol)-2,5-diphényltétrazolinium. Celui-ci, réduit par le métabolisme cellulaire, fournit un produit absorbant à 540 nm. Le pourcentage de croissance tumorale pour chaque concentration est alors donné par la formule suivante :

$$\% \text{ Prolifération} = \frac{\text{DO des cellules tumorales traitées}}{\text{DO des cellules tumorales témoins}} \times 100$$

Les résultats sont exprimés en CI₅₀, qui est la concentration en agent cytotoxique abaissant de 50% la densité optique (DO) des cellules traitées, et donc la prolifération des cellules traitées. Cette dernière est calculée moyennant une régression linéaire de la courbe du pourcentage d'accroissement en fonction du logarithme de la concentration.

¹²⁰ J. Carmichael, W. G. DeGraff, A. F. Gazdar, J. D. Minna et J. B. Mitchell *Cancer Res.*, **1987**, 47(4), 936-942

VII-1.2 Action sur le cycle cellulaire

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Elles sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70% (v/v), lavées deux fois dans une solution tampon PBS (Phosphate Buffered Saline : tampon phosphate 0,15M en NaCl à pH = 7,4), et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. Le contenu en ADN de dix mille cellules est ensuite analysé sur un cytomètre en flux ATC 3000 (Brucker) équipé d'un laser argon émettant 400 mW à 488 nm. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules accumulées en phase G₂+M après 21 heures, par rapport au témoin (témoin : ~ 20%), et suivant une classification déterminée :

Témoin	~ 20%
G ₂ +M (+)	30-50%
G ₂ +M (++)	50-70%
G ₂ +M (+++)	> 70%

Le témoin comporte 41% de cellules en phase G₁, 28% en phase S, 24% en phase G₂M et 1% en phase 8N (cellule tétraploïde).

VII-2 Evaluation de la cytotoxicité et de l'effet sur le cycle cellulaire

Les tests sur lignées cellulaires ont été réalisés au sein des Laboratoires Servier par le Dr A. Pierré et Monsieur S. Léonce que je tiens à remercier pour leur travail à l'occasion de ce chapitre.

Avant d'entamer toute discussion, il faut écarter les produits qui ont posé problèmes notamment lors de leur solubilisation. Il s'agit des composés **55**, **61** et **73** dont les structures sont rappelées sur la **Figure 43**.

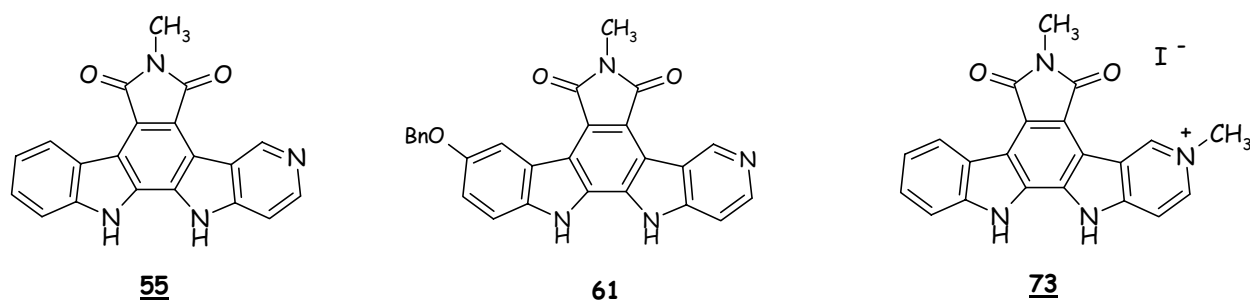


Figure 43

Nous avons également choisi d'insérer dans le **Tableau 11** certaines molécules permettant une comparaison en série 7-azaindole. Celles-ci sont insérées sous forme de cases grisées et correspondent aux produits A à C.

- Dans un premier temps, les tests de cytotoxicités ont été réalisés sur les cellules L1210, une lignée cellulaire leucémique.

Rappel des cytotoxicités rapportées en série 7-azaindolique :

L'obtention de composés méthylés sur l'azote de l'imide en série 7-azaindolique n'a pas conduit à une évolution significative de la cytotoxicité, que ce soit en présence ou en l'absence de substituants sur le noyau indolique. Les activités observées sont de l'ordre du micromolaire.

Cytotoxicité en série 5-azaindolique :

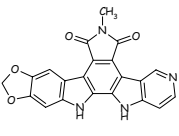
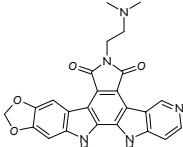
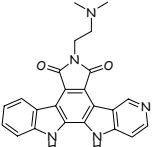
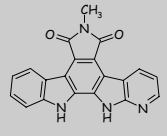
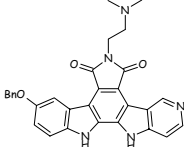
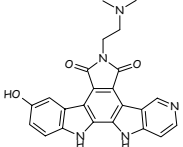
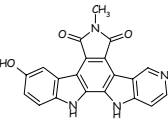
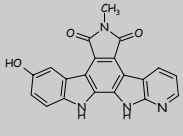
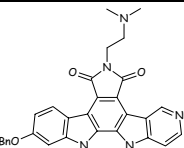
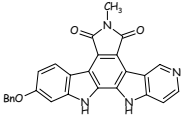
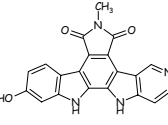
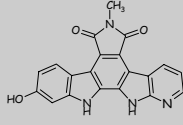
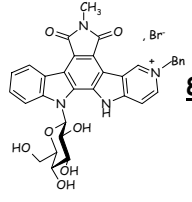
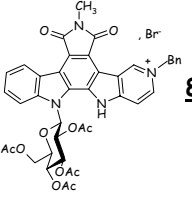
 <p>63</p> <p>0,495</p>	 <p>70</p> <p>0,195</p>	 <p>67</p> <p>0,47</p>	 <p>A</p> <p>14,5</p>
 <p>71</p> <p>16,3</p>	 <p>68</p> <p>26</p>	 <p>64</p> <p>11,9</p>	 <p>B</p> <p>9,6</p>
 <p>72</p> <p>1,4</p>	 <p>62</p> <p>0,6</p>	 <p>65</p> <p>2,7</p>	 <p>C</p> <p>4,5</p>
	 <p>84</p> <p>12,8</p>	 <p>88</p> <p>14,3</p>	

Tableau 11 : CI₅₀ (μM) sur les cellules L1210

En série 5-azaindolique, les composés **64** (11,9 μM) et **65** (2,7 μM) présentent des activités du même ordre de grandeur que leurs analogues appartenant à la série 7-azaindolique. Que l'azote soit positionné sur les sommets 9 ou 11, la présence d'un groupement hydrophile de taille modeste sur l'indole n'induit pas la cytotoxicité nanomolaire recherchée. En revanche, l'introduction d'un groupe lipophile sur l'indole semble avoir un effet plus que bénéfique. Le composé **62** porteur d'une fonction 9-benzyloxy permet d'atteindre une cytotoxicité de 0,6 μM. Le remplacement de ce groupe très encombrant et flexible par un pont méthylènedioxy en position 9-10, plus petit et plus rigide, améliore encore le résultat puisque le composé **63** permet d'obtenir une CI₅₀ de 0,495 μM. Il semble donc que l'atome d'azote en position 5 associé à la présence d'une substitution de type lipophile et modérément encombrante soit nécessaire pour engendrer une bonne cytotoxicité.

Une modification de la substitution de l'imide a ensuite été réalisée. Le groupement méthyle de petite taille mais hydrophobe, a été remplacé par un fragment 2-diméthylaminoéthyle hydrophile. En absence de substitution sur l'indole, la cytotoxicité est maintenue puisque le composé **67** fournit une valeur de 0,47 μM . En ajoutant sur l'indole les fonctions hydroxylées, l'activité chute, confirmant que la présence d'un groupement hydroxyle sur la sous-structure indolique est défavorable. La présence des groupes benzyloxy portés par les composés **71** et **72**, qui présentent des activités respectives de 16,3 et 1,4 μM , est également miscible à l'expression de la cytotoxicité. Ainsi, la présence simultanée de groupes encombrants et flexibles, cumulée avec l'introduction d'une chaîne hydrophile sur le maléimide est à proscrire pour conserver une bonne activité. Il est à noter que la présence de ce groupement en position 10, la plus éloignée de la chaîne du maléimide, engendre une plus faible diminution de l'activité (composé **71** par rapport au composé **72**).

La dernière substitution, représentée par le pont 9,10-méthylènedioxy, est beaucoup plus favorable puisque la cytotoxicité descend à 0,195 μM . Cette activité est à la fois meilleure que celle observée pour le produit **67**, non substitué sur l'indole et porteur de la chaîne hydrophile, et pour le composé **63**, doté à la fois de la fonction 9,10-méthylènedioxy et d'un N-méthylmaléimide. Ces derniers résultats indiquent bien que les trois facteurs permettant d'engendrer une bonne cytotoxicité sont :

- i) la présence de l'azote en position 9 de l'hétérocycle
- ii) la présence d'une chaîne 2-diméthylaminoéthyle sur le maléimide
- iii) la présence d'un petit groupement lipophile rigide représenté par le pont méthylènedioxy.

Un dernier site de substitution envisagé est la substitution d'un NH indolique par un glucoside. Nous n'avons malheureusement pas pu maintenir l'atome azaindolique libre. Les composés testés, de type pyridinium, **84** et **88**, fournissent des activités de 12,8 et 14,3 μM respectivement. Ces activités sont modestes mais toutefois non négligeables, et semblent indiquer que le doublet libre de l'azote pyridinique est indispensable pour la reconnaissance de la molécule. De plus, la présence des groupements acétates n'engendre pas de différence notable dans les valeurs de CI_{50} observées. Ceci peut s'expliquer par la présence d'estérases dans les cellules, enzymes capable de cliver les groupements acétates, libérant ainsi les

fonctions hydroxyles libres sur le glucose. Le produit **88** peut probablement être considéré comme une pro-droge du composé **84**.

- Les composés **62**, **63** et **67**, ayant conduit aux meilleurs résultats, ont été évalués sur deux autres lignées cellulaires : DU145 et HT29. Sur ces deux lignées, toutes les cytotoxicités augmentent jusqu'au micromolaire, provoquant un écart variant d'environ 3 à 10 par rapport aux cellules L1210. Ceci nous incite à penser que les modifications structurales sur nos molécules pourraient donner naissance à des composés sélectifs de certaines souches cancéreuses et pourraient donc permettre le développement de traitements spécifiques.

Le composé **70**, le plus puissant de nos produits, montre une sélectivité d'action pour les deux souches L1210 (0,195 μ M) et DU145 (0,392 μ M) tandis que sur la lignée HT29, ce produit est 10 fois moins actif.

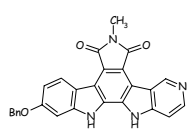
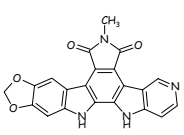
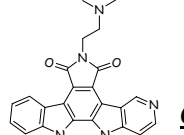
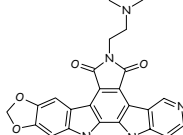
			
62	63	67	70
0,6 (L1210) 1,84 (DU145) 2,0 (HT29)	0,495 (L1210) 3,17 (DU145) 3,345 (HT29)	0,47 (L1210) 1,17 (DU145) 3,8 (HT29)	0,195 (L1210) 0,392 (DU145) 1,76 (HT29)

Tableau 12 : CI_{50} (μ M) sur les cellules L1210, DU145 et HT29

La dernière évaluation concerne l'effet des produits les plus actifs sur le cycle cellulaire. En effet, en fonction de l'accumulation des cellules en une phase donnée du cycle cellulaire, un mécanisme d'action peut être envisagé et nous guider vers la recherche d'une cible enzymatique particulière. Les produits **62**, **63**, **67** et **70** bloquent les cellules en division à l'endroit où l'ADN est "à nu", à savoir la phase G2+M. Une des cibles de ces composés pourrait être le DNA, ou les enzymes associées à cette phase à savoir les topoisomérases ou les protéines kinases.

Conclusion :

La présence de l'atome d'azote en position 3 favorise l'activité cytotoxique. Comme nous l'avons laissé entendre dans le chapitre II-2, concernant la partie RSA, des aglycones analogues des arcyriaflavines doivent être occupées en position 3 par un hétéroatome pour atteindre une cytotoxicité non négligeable. La fonction phénol libre, rapportée comme particulièrement efficace dans la littérature, peut très bien être remplacée par un azote pyridinique. Celui-ci est uniquement accepteur de liaison hydrogène et laisse supposer que l'hydroxyle, positionné dans une position identique, joue également ce rôle. De plus, un autre site hydrophile placé sur le maléimide renforce l'activité. Une optimisation de ce nouveau site de fixation pourrait être envisagée, notamment par extension de chaîne ou remplacement de l'amine tertiaire par d'autres fonctions plus ou moins basiques.

D'autre part, le noyau indolique supporte un léger encombrement. Dans ce travail nous avons utilisé le pont 9,10-méthylènedioxy. Ce type de groupement comporte des hétéroatomes pouvant, eux aussi, créer de nouvelles liaisons hydrogène. A ce stade il serait souhaitable de remplacer de nouveau ce groupe fonctionnel, par des groupements méthyles afin d'évaluer l'impact des atomes d'oxygènes sur l'activité cytotoxique.

Une limitation dans la compréhension de l'influence du noyau 5-azaindole doit pourtant être soulignée. Dans le cas des arcyriaflavines, la présence de deux fonctions phénols en positions 3 et 9, n'est pas défavorable à l'activité. Si la même cible était visée par nos composés, à savoir les PKC, le remplacement d'une fonction hydroxyle par l'azote pyridinique dans le composé **68** n'aurait pas dû faire chuter la cytotoxicité d'un facteur 50 si on la compare à celle du composé non hydroxylé **67**. Ce constat peut suggérer qu'une nouvelle cible biologique est touchée par les 5-azaindocarbazoles dont il est question ici.

Enfin, nous avons tenté d'introduire des sucres sur l'azote indolique. Cet objectif ambitieux avait pour but, non seulement de renforcer les solubilités mais aussi de bloquer un des deux NH indolique ou azaindole libre. Afin de mener à terme cette investigation, il faudrait envisager, suite aux problèmes de déprotection des groupements benzyles, soit une

substitution plus simple de l'indole, soit une nouvelle voie de synthèse univoque pour nos dérivés glycosylés. Ceci nous permettrait, à terme, de compléter par de nouvelles données les RSA que nous avons amorcés.

Pour clore cette étude, un modèle provisoire, rendant compte de l'activité cytotoxique, peut être établi à partir des observations réalisées avec les composés synthétisés (**Figure 44**). Le squelette 5-azaindolocarbazolique peut supporter des substitutions en 4 points distincts. Les premières études montrent que :

- en **positions 2 et 3**, les fonctions R1 et R2 comportant des protons labiles sont à proscrire
- sur les **sommets 2 et 3**, des groupements fonctionnels de type éther peuvent être introduits sans toutefois dépasser la taille occupée par l'éther de benzyle
- en **position 6**, un petit fragment R3 alkyle peut être introduit, mais une chaîne de type hydrophile est préférable. Une optimisation de la taille et de la structure de ce groupement constituerait d'ailleurs la suite logique du présent travail
- sur le **sommet 13**, un substituant R4 peut être introduit sans faire chuter dramatiquement les activités observées.

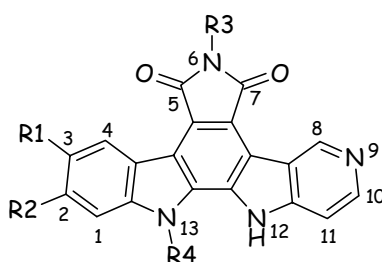


Figure 44

VIII- CONCLUSION GENERALE

Ainsi que nous l'avons montré dans ce document, l'objectif fixé en préambule de ce travail a été globalement atteint. Plusieurs molécules, dans les séries considérées, ont pu être testées sur diverses lignées cellulaires. Ces essais biologiques ont conduits à des résultats très encourageants.

- Dans une première partie, l'étude de la fonctionnalisation du 5-azaindole a été développée. La réactivité de ce synthon, rarement évoqué dans la littérature, a été examinée de façon assez approfondie afin de permettre la synthèse des composés finaux présentant ce type de sous-structure. Ce travail a abouti, en particulier, à l'obtention de composés diversement substitués en position 2 ou 3 issues de réactions variées.

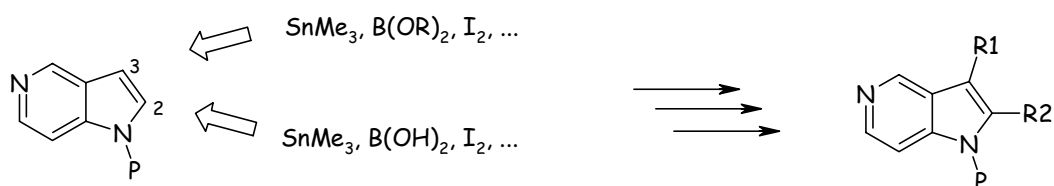


Figure 45

Une meilleure compréhension de la réactivité complexe du 5-azaindole, stannylé en position 3, au cours des couplages de Stille, constituerait une première perspective intéressante.

Par la suite, les diverses fonctionnalisations que nous savons maintenant réaliser en position 2 ou 3 de ce noyau peuvent nous conduire à élaborer des molécules plus complexes. Il est, en effet, envisageable de synthétiser des systèmes hétérocycliques bisubstitués, résultant de deux réactions anioniques successives sur les positions 2 et 3, afin d'accéder, par exemple, à des 5-azacarbazoles diversement substitués.

A partir des réactions évoquées précédemment, nous avons effectué, sans difficultés majeures, la synthèse de 5-azaindolocarbazoles qui constituait la thématique essentielle du travail qui m'a été confié. En effet, divers composés non-symétriques de structure 5-

azaindolocarbazolique ont été obtenus avec de bons rendements. Il en est malheureusement résulté des résultats biologiques incomplets (certains des composés préparés s'étant révélés particulièrement insolubles). Néanmoins ces molécules, majoritairement celles qui comportent une structure aglycone, présentent des activités notables (CI_{50} de l'ordre de quelques centaines de nanomolaires). Ces composés s'avèrent particulièrement intéressants de par leur simplicité car leur synthèse ne nécessite pas l'introduction, souvent délicate, d'un sucre, tout en induisant des activités du même ordre de grandeur que certaines molécules glycosylées décrites dans la littérature (**Figure 45**).

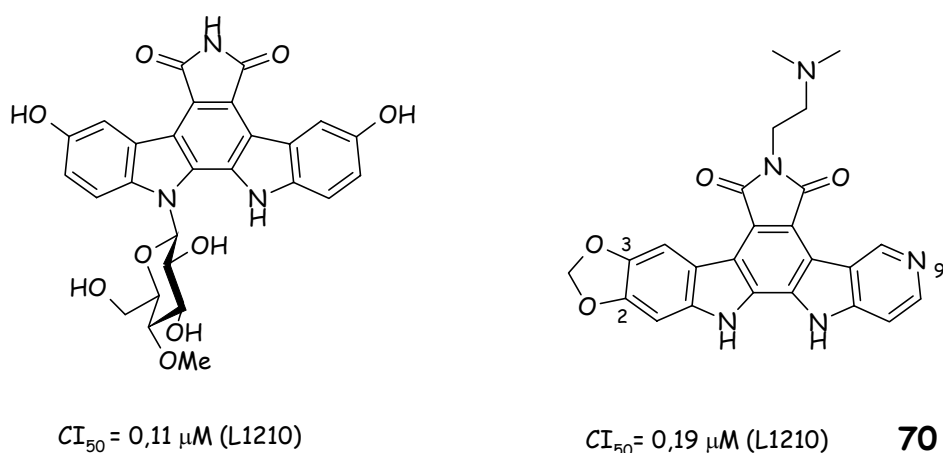


Figure 46

Ce travail nous a permis d'accroître les connaissances concernant les relations structure-activité sur ce type de composés. Dans notre cas, trois éléments semblent essentiels à une reconnaissance efficace par les cibles :

- La présence d'un **azote accepteur de liaison hydrogène en position 9**, remplaçant les groupements hydroxyles relatés dans la littérature comme étant un facteur permettant d'accroître l'activité de ces composés.
- La substitution de l'azote de l'**imide par une chaîne dialkylaminoalkyle**.
- La présence tolérée d'un **groupement hydrophobe peu encombrant** en position 2 et/ou 3 (de la sous-structure indolique).

L'introduction d'un sucre s'est néanmoins révélée intéressante pour augmenter la solubilité de nos molécules. Cependant, au cours de la réaction de débenzylation du glucose, nous avons observé la formation d'un composé présentant simultanément le sucre totalement déprotégé et un groupement benzylique fixé sur l'azote pyridinique. Cet atome ne présente alors plus la capacité de créer des liaisons hydrogène, ce qui entraîne une diminution de la cytotoxicité. Un autre type de substitution de l'azote indolique devra donc être envisagée. Une chaîne hydrophile constituerait, par exemple, un groupement envisageable. Une telle substitution serait susceptible d'augmenter la solubilité des composés considérés sans toutefois induire la quaternarisation de l'azote pyridinique.

Enfin, il serait intéressant de reprendre la synthèse des molécules symétriques, construites à partir de deux molécules de 5-azaindole, ceci afin de comparer leurs activités avec les composés dissymétriques possédant une seule sous-structure 5-azaindole.

La synthèse d'autres analogues d'indolocarbazoles a également été réalisée. Cependant, par soucis de confidentialité, ni les structures, ni les cibles ne peuvent être, pour l'instant, dévoilées. Des résultats très prometteurs nécessitent la réalisation de travaux complémentaires de pharmacomodulation afin d'améliorer leur activité. Le devenir des recherches que nous avons entreprises au cours de ce travail de thèse semble donc parfaitement assuré.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GENERALITES

Ce paragraphe est essentiellement consacré aux techniques générales de suivi de réactions, de purification et d'analyse des produits.

Les manipulations nécessitant des conditions rigoureusement anhydres sont effectuées dans de la verrerie flambée ou séchée à l'étuve, avec des solvants anhydres et sous atmosphère inerte (Argon). Les solvants sont distillés selon les procédés décrits par Perrin et Armarego¹²¹:

- Le dichlorométhane est distillé sur anhydride phosphorique
- Le toluène est distillé sur sodium
- Le THF est distillé sur sodium / benzophénone

I – Suivi des réactions et purification par chromatographie sur colonne

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm) et imprégnées de Fluorescéine. La visualisation est réalisée sous une lampe ultraviolet (à 254 nm et 365 nm), puis la révélation est effectuée après immersion dans l'un des mélanges suivants :

- EtOH / H₂SO₄ 5% puis chauffage (pour les composés contenant un squelette osidique)
- solution de KMnO₄ dans l'eau puis chauffage (pour les composés oxydables)
- silice adsorbée d'iode

Les purifications par chromatographie "flash" sont effectuées sur gel de silice Merck 40-63 µm, sous pression d'azote.

¹²¹ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego et D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1986

II – Techniques d'analyses

- ✓ Les points de fusion (Pf) sont mesurés dans un tube capillaire, au moyen d'un appareil Büchi SMP-20, et ne sont pas corrigés.
- ✓ Les spectres infra-rouge (I.R.) sont enregistrés avec deux types d'appareillage:
 - un spectromètre Perkin-Elmer FT PARAGON 1000 PC avec lequel les échantillons sont préparés sous forme de pastille de bromure de potassium (KBr) pour les solides, et sous forme de film entre deux pastilles de chlorure de sodium (NaCl) pour les huiles.
 - un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un cristal en Germanium. L'échantillon est directement déposé sur le Germanium et comprimé avant l'enregistrement du spectre (pur).

La longueur d'onde des bandes caractéristiques est exprimée en cm^{-1} .

- ✓ Les spectres de masse (S.M.) sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX de type API 3000. Les échantillons sont ionisés par une technique d'ionspray (IS) ou nébulisateur chauffé (HN), en mode positif (+) ou négatif (-).

Les composés finaux, peu solubles, ont été ionisés avec un appareillage MALDI-TOF-MS OmniFLEX (Bruker Daltonique), en mode positif (+). Le tube de vol est linéaire et il est doté d'un laser 337 nm et d'une PIE (Pulsed Ion Extraction).

- ✓ Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 250,131 MHz pour le proton (^1H) et à 62,89 MHz pour le carbone (^{13}C), à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance DPX 250. En revanche, la plupart des composés finaux sont enregistrés à 500,13 MHz pour le proton (^1H) et 125,75 MHz pour le carbone (^{13}C), 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 solvant¹²² et de noyau :

- pour le proton : TMS (0 ppm) dans le CDCl_3

¹²² H. E. Gottlieb, V. Kotlyar et A. Nudelman *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(21),7512-7515

signal du solvant résiduel (3,31 ppm) dans le MeOD

signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6

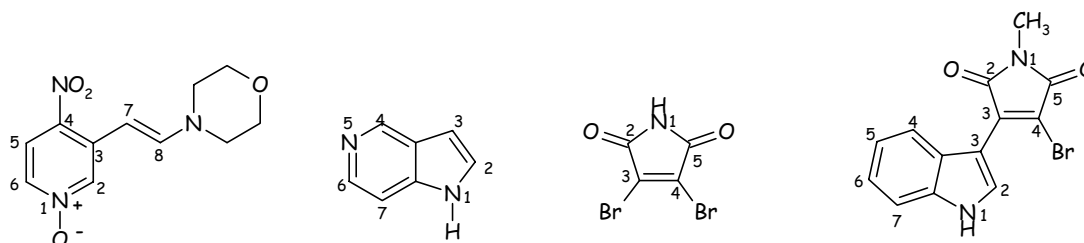
- pour le carbone : $CDCl_3$ (raie centrale à 77,16 ppm)

MeOD (raie centrale à 49,00 ppm)

DMSO- d_6 (raie centrale à 39,52 ppm)

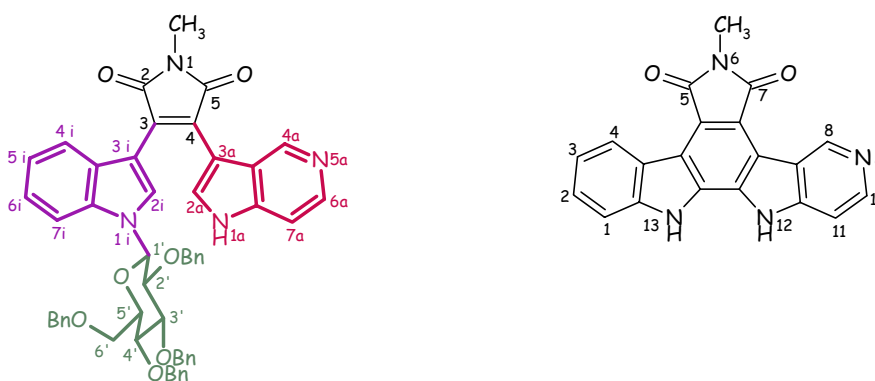
Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (**s**), singulet large (**sl**), doublet (**d**), doublet de doublet (**dd**), doublet de doublet de doublet (**ddd**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

La numérotation des protons et des carbones est précisée sur les figures suivantes :



- Les deux structures indoliques des **composés ouverts** sont numérotées indépendamment, suivi de l'indication « **i** » pour l'indole et « **a** » pour le 5-azaindole. La présence d'un **sucre** nécessite usuellement l'emploi d'un **signe « ' »** pour désigner ces protons.

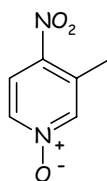
- Les **composés finaux** sont numérotés suivant la nomenclature officielle.



Remarque :

La numérotation officielle des indolocarbazoles fait apparaître un atome d'azote en position 9 de la molécule. Cependant, son nom usuel – 5-azaindolocarbazole – se réfère à la position de l'atome d'azote dans la sous-structure 5-azaindolique.

4-Nitro-3-picoline-1-oxyde 1¹²³



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₆ H ₇ NO	MM = 109,13 g.mol ⁻¹	1074-98-2

A une solution de 3-picoline-1-oxyde commerciale (10 g ; 91,6 mmol ; 1 éq.) dans 5 mL d'acide sulfurique, refroidie à 0°C dans un réacteur à agitation mécanique, est ajouté goutte à goutte le complément d'acide sulfurique (25 mL) suivi d'un mélange acide nitrique (d= 1,38) / acide sulfurique concentré (d= 1,84) (40 mL / 30 mL). Le mélange réactionnel est agité mécaniquement durant deux heures à 160°C. Après refroidissement à 0°C, le mélange réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse de soude à 40% (environ 360 mL) ajoutée goutte à goutte, en maintenant une agitation efficace. Le précipité obtenu est filtré et rincé avec de l'eau pour donner un solide jaune qui sera directement engagé dans la synthèse de l'énamine 2 ou 3 (Litt. 73%).

Pf = 138°C (litt. 136-138°C)⁶⁰

Solubilité : DCM, DMSO

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 2,50 (s, 3H, CH₃) ; 8,10 (d, 1H, H-5, *J*_{H5-H6} = 7,0) ; 8,26 (dd, 1H, H-6, *J*_{H6-H2} = 2,0, *J*_{H5-H6} = 7,0) ; 8,47 (s, 1H, H-2).

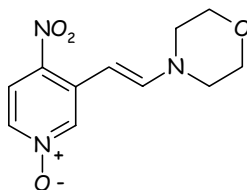
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 17,1 (CH₃) ; 122,3 (CH-5) ; 132,7 (C-3) ; 137,8 (CH-6) ; 141,2 (CH-2) ; 142,7 (C-NO₂).

I.R. (KBr) : 1508 et 1343,0 (NO₂) ; 1603 (C=C arom) ; 1291 (N→O) ; 3113 (C-H arom).

S.M. (HN +) : *m/z* = 109 [M]⁺.

¹²³ S. Y. Desjardins, K. J. Cavell, J. L. Hoare, B. W. Skelton, A. N. Sobolev, A. H. White et W. Keim *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 544(2), 163-174

(E)-3-(4-Morpholinovinylène)-4-nitropyridine-1-oxyle 2⁶⁰



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₄	MM = 253,26 g.mol ⁻¹	148760-46-7

A un mélange d'orthoformiate d'éthyle (27,6 mL ; 164,1 mmol ; 3 éq.) et de morpholine (28,2 mL ; 328,2 mmol ; 6 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (13 mL) est ajouté de l'acide acétique glacial (0,93 mL ; 16,4 mmol ; 0,3 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 140°C pendant environ 2 heures, jusqu'à distillation de tout l'éthanol formé (20 mL). Après refroidissement à 0°C du milieu réactionnel, et précipitation du tris(morpholinométhane) formé *in situ*, le composé 1 (8,4 g ; 54,7 mmol ; 1 éq.) est introduit et le mélange réactionnel agité pendant deux heures à 140°C. Après évaporation des composés volatils sous pression réduite et refroidissement, le précipité obtenu est filtré et rincé au méthanol pour donner un solide violet-marron qui sera directement engagé dans la synthèse du 5-azaindole 4 (Litt. 84%).

Pf = 234°C (Litt. 213°C)⁶⁰

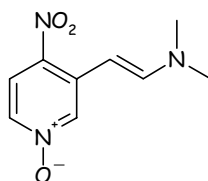
Solubilité : DCM

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,31 (dd, 4H, 2 OCH₂, *J*_{trans} = 4,8, *J*_{cis} = 5,0) ; 3,78 (dd, 4H, 2xNCH₂, *J*_{syn} = 4,8, *J*_{anti} = 5,0) ; 6,16 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H7-H8} = 13,5) ; 6,92 (d, 1H, **H-8**, *J*_{H7-H8} = 13,5) ; 7,74 (dd, 1H, **H-6**, *J*_{H6-H5} = 7,2, *J*_{H6-H2} = 2,0), 7,91 (d, 1H, **H-5**, *J*_{H6-H5} = 7,2) ; 8,30 (d, 1H, **H-2**, *J*_{H6-H2} = 2,0).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 49,0 (2 OCH₂) ; 66,2 (2 NCH₂) ; 88,4 (CH-7) ; 122,7 (CH-6) ; 133,3 (C-3) ; 134,6 (CH-5) ; 135,1 (CH-2) ; 138,4 (C-NO₂) ; 146,3 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1113 (C-O-C) ; 1129 (C-N) ; 1292 (N⁺-O) ; 1325 et 1552 (NO₂) ; 1592 (C=C arom) ; 1622 (C=C) ; 3132 (CH)

(E)-3-[N,N-Diméthyl-2-aminoéth-1-ényle]-4-nitropyridine-1-oxyle 3⁶⁰



Formule brute	Masse molaire
C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₃	MM = 209,21 g.mol ⁻¹

A une solution du composé 1 (20 g ; 183 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (100 mL) est ajouté du diméthylformamide diméthylacétal (26 mL ; 195 mmol ; 1,05 éq.). Après 1 heure à 90°C, le milieu réactionnel est refroidi à T.A. avant l'évaporation des composés volatils. Le solide rouge-violet obtenu est directement engagé dans la synthèse du 5-azaindole 4 (Litt : 96%).

Pf : n'a pas pu être déterminé car la fusion n'est pas franche (Litt. : 214°C)⁶⁰

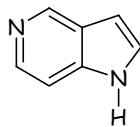
Solubilité :DCM, acétone

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,03 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,00 (d, 1H, **H-7**, J_{H7-H8} = 13,3) ; 7,12 (d, 1H, **H-8**, J_{H7-H8} = 13,3) ; 7,63 (dd, 1H, **H-6**, J_{H6-H5} = 7,1, J_{H6-H2} = 1,6) ; 7,89 (d, 1H, **H-5**, J_{H6-H5} = 7,1) ; 8,33 (d, 1H, **H-2**, J_{H6-H2} = 1,6).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 41,2 (N(CH₃)₂) ; 86,9 (CH-7) ; 122,8 (CH-5) ; 132,1 (CH-6) ; 134,2 (CH-2) ; 135,7 (C-3) ; 137,4 (C-NO₂) ; 147,5 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1227 (N⁺-O⁻) ; 3124 (CH) ; 1541 (NO₂).

1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine (5-azaindole) 4⁶⁰



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₇ H ₆ N ₂	MM = 118,14 g.mol ⁻¹	271-34-1

METHODE A :

A une suspension de Nickel de Raney à 50% dans l'eau (rincé deux fois à l'éthanol) (15 g) au sein de l'éthanol (50 mL), dans une bombe de Parr, est additionné le composé **2** (12,68 g ; 50,4 mmol). La bombe de Parr est soumise à une pression d'hydrogène (50 psi soit 6 bars) pendant une journée à T.A. puis à 60°C jusqu'à l'arrêt de la consommation d'hydrogène. En fin de réaction, le catalyseur est filtré sur célite et le filtrat évaporé à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 9/1 puis 8/2) pour donner un solide rose pâle (1,48 g ; 25% sur 3 étapes) (Litt. : 92% pour cette étape).

METHODE B :

Même méthode que précédemment en utilisant le composé **3** (15,2 g ; 72,6 mmol) (au lieu du composé **2**).

Solide rose pâle (2,14 g ; 25% sur 3 étapes) (Litt. : 87% pour cette étape).

Pf = 109-110°C (litt.= 111-112°C)¹²⁴

Solubilité : EtOH, MeOH, DCM, AcOEt.

RMN ¹H (CDCl₃) : 6,69 (dd, 1H, **H-3**, J_{H3-H2} = 3,3, J_{H3-H4} = 0,9) ; 7,37 (d, 1H, **H-2**, J_{H3-H2} = 3,3) ; 7,42 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,5) ; 8,22 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,5) ; 8,92 (s, 1H, **H-4**) ; 11,94 (sl, 1H, **NH**).

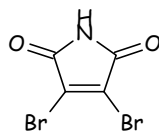
RMN ¹³C (CDCl₃) : 101,4 (**CH-3**) ; 107,7 (**CH-7**) ; 125,3 (**Cq**) ; 127,2 (**CH-2**) ; 138,4 (**CH-6**) ; 140,5 (**Cq**) ; 142,0 (**CH-4**).

I.R. (KBr) : 1613 (C=C et C=N) ; 3096 (CH) ; 2400-3200 (NH).

S.M. (IS +) : m/z = 119 [MH]⁺.

¹²⁴ S. Okuda et M. Robison *J. Org. Chem.*, **1959**, 24(7), 1008-1011

2,3-Dibromomaléimide 6⁶⁵



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₄ HBrNO ₂	MM = 254,87 g.mol ⁻¹	1122-10-7

A du succinimide (20 g ; 0,2 mol ; 1 éq.), fondu à 160°C, est ajouté goutte à goutte du brome (20,6 mL ; 0,4 mol ; 2 éq.) en 2 heures 30. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure supplémentaire à 160°C avant d'être hydrolysé avec 100 mL d'eau à une température de 110°C. Après retour à T.A., le mélange réactionnel est versé sur 300 mL de glace et le précipité obtenu est filtré. Ce solide est repris à l'éther bouillant, en présence de charbon actif, et le surnageant est filtré sur célite. Cette opération est recommencée 4 fois, avant d'évaporer le filtrat sous pression réduite, pour donner un solide jaune (21,9 g ; 43%).

Pf = 216-219°C

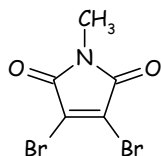
Solubilité : MeOH

RMN ¹³C (MeOD) : 131,0 (C-Br) ; 166,1 (C=O).

I.R. (KBr) : 1727 (C=O) ; 3222 (NH).

S.M. (HN +) : $m/z = 254$ [MH]⁺ avec ⁷⁹Br-⁷⁹Br ; 256 [MH]⁺ ⁷⁹Br-⁸¹Br ; 258 [MH]⁺ ⁸¹Br-⁸¹Br.

1-Méthyl-2,3-dibromomaléimide 7⁶⁵



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₅ H ₃ Br ₂ NO ₂	MM = 268,89 g.mol ⁻¹	3005-27-4

A une solution du composé 6 (10 g ; 38,93 mmol ; 1 éq.) dans l'acétone anhydre (50 mL), sous atmosphère inerte, sont ajoutés du carbonate de potassium sec (5,92 g ; 42,82 mmol ; 1,1 éq.) et du sulfure de diméthyle (6,26 mL ; 66,18 mmol ; 1,7 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures au reflux, puis les composés volatils sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle, filtré puis rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 9/1) pour donner un solide jaune pâle (8,9 g ; 85%).

Pf = 118-119°C

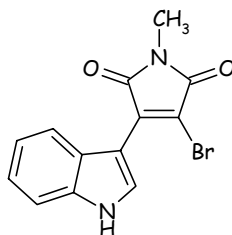
Solubilité : DCM, CHCl₃, AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,13 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,3 (NCH₃) ; 129,5 (C-Br) ; 164,1 (C=O).

I.R. (KBr) : 729 (C-Br) ; 1717 (C=O).

4-Bromo-3-(1H-indol-3-yl)-1-methylpyrrole-2,5-dione 8^{66,67}



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₃ H ₉ BrN ₂ O ₂	MM = 305,13 g.mol ⁻¹	119139-14-9

A une solution d'indole (2 g ; 17,1 mmol ; 1,7 éq.) dans du tétrahydrofurane (40 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -15°C, est ajouté de l'hexaméthylidisilazane de lithium 1M / hexanes (38 mL ; 38 mmol ; 3,7 éq.) goutte à goutte en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 heure à -15°C avant d'ajouter la solution du composé 7 (2,76 g ; 10,3 mmol ; 1 éq.) dans le tétrahydrofurane (25 mL) en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -15°C puis 15 minutes à 0°C. Après neutralisation à froid à l'aide d'acide chlorhydrique 0,3M, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide orange vif (2,7 g ; 86%).

Pf : dégradation à 167°C

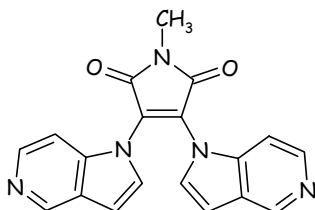
Solubilité : DCM, CHCl₃

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 3,01 (s, 3H, NCH₃) ; 7,15 (dd, 1H, **H-5**, $J_{H4-H5} = 7,5$, $J_{H5-H6} = 6,1$, $J_{H7-H5} = 1,5$) ; 7,22 (ddd, 1H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 8,14$, $J_{H5-H6} = 6,1$, $J_{H4-H6} = 1,5$) ; 7,51 (d, 1H, **H-4**, $J_{H4-H5} = 7,5$) ; 7,90 (d, 1H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 8,14$) ; 8,06 (s, 1H, **H-2**) ; 12,11 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 24,6 (NCH₃) ; 103,9 (**Cq**) ; 112,4 (**CH-4**) ; 113,6 (**C-Br**) ; 120,5 (**CH-5**) ; 122,3 (**CH-7**) ; 122,5 (**CH-6**) ; 124,5 (**Cq**) ; 131,1 (**CH-2**) ; 136,5 (**Cq**) ; 137,6 (**Cq**) ; 166,6 (C=O) ; 169,2 (C=O).

I.R. (KBr) : 748 (C-Br) ; 1603 (C=C) ; 1705 (C=O) ; 3100-3400 (NH).

1-Méthyl-3,4-bis-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 9



Formule brute	Masse molaire
$C_{19}H_{13}N_5O_2$	MM = 343,35 g.mol ⁻¹

A une solution du composé 4 (50 mg ; 0,42 mmol ; 3 éq.) dans du toluène (2 mL) est ajouté du chlorure de lithium (30 mg ; 0,7 mmol ; 5 éq.) et le composé 7 (40 mg ; 0,14 mmol ; 1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 heures. Après hydrolyse à T.A., la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 9/1) pour donner un solide jaune (15 mg ; 31%).

Pf : décomposition à 152-155°C

Solubilité : DCM

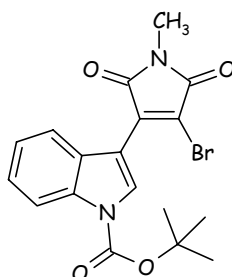
RMN ¹H (CDCl₃) : 3,28 (s, 3H, NCH₃) ; 6,27 (d, 2H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 5,7$) ; 6,89 (d, 2H, **H-3**, $J_{H3-H2} = 3,4$) ; 7,56 (d, 2H, **H-2**, $J_{H3-H2} = 3,4$) ; 7,94 (d, 2H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 5,7$) ; 8,83 (s, 2H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,8 (NCH₃) ; 105,7 (2 CH) ; 107,5 (2 CH) ; 126,2 (2 Cq) ; 127,7 (2 CH) ; 139,8 (2 Cq) ; 143,2 (2 CH) ; 144,4 (2 CH) ; 150,6 (2 Cq) ; 165,7 (2 C=O).

I.R. (pur) : 723 ; 1465 ; 1713 (C=O) ; 2927 (CH arom.).

S.M. (IS +) : $m/z = 344$ [MH]⁺.

4-Bromo-3-(1-*tert*-butyloxycarbonyl-1*H*-indol-3-yl)-1-methylpyrrole-2,5-dione 10



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
$C_{18}H_{17}BrN_2O_4$	$MM = 405,25 \text{ g.mol}^{-1}$	119139-17-2

A une solution du composé **8** (1 g ; 3,28 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés du di-*tert*-butyldicarbonate (0,858 g ; 3,93 mmol ; 1,2 éq.) et de la 4-diméthylaminopyridine (0,040 g ; 0,33 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité à T.A. pendant 21 heures, puis les composés volatils sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide jaune (1,1 g ; 81%).

Pf = 142-143°C (litt. 138°C)⁶⁷

Solubilité : AcOEt, DCM, acétone.

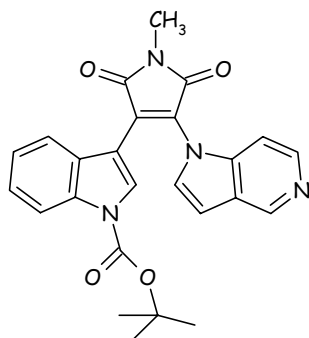
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,70 (s, 9H, (C(CH₃)₃)) ; 3,19 (s, 3H, NCH₃) ; 7,32 (dd, 1H, **H-5**, $J_{H5-H6} = 7,1$, $J_{H5-H4} = 7,8$) ; 7,40 (dd, 1H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 8,4$, $J_{H5-H6} = 7,1$) ; 7,82 (d, 1H, **H-4**, $J_{H5-H4} = 7,8$) ; 8,19 (s, 1H, **H-2**) ; 8,22 (d, 1H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 8,4$).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,1 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 85,2 (CMe₃) ; 108,8 (Cq) ; 115,6 (CH-7) ; 120,6 (Cq) ; 122,6 (CH-4) ; 123,4 (CH-5) ; 125,4 (CH-6) ; 127,1 (Cq) ; 129,8 (CH-2) ; 135,6 (Cq) ; 136,7 (Cq) ; 149,0 (COOtBu) ; 166,2 (C=O) ; 168,9 (C=O).

I.R. (KBr) : 1150 ; 1454 ; 1700 (C=O) ; 1762 (C=O) ; 2982 (CH).

3-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-méthyl-4-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione

11



Formule brute	Masse molaire
C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄	MM = 442,48 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **4** (83 mg ; 0,70 mmol ; 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane (3 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -30°C, est additionné de l'hexamethyldisilazane de lithium 1M / hexanes (1,5 mL ; 1,48 mmol ; 2,5 éq.). Après une heure de réaction à -30°C, une solution du composé **10** (237 mg ; 0,59 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL) est additionnée lentement. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 15 minutes à -20°C puis 45 minutes à -10°C. Après neutralisation à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 0,3 N, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner une huile rouge-marron (29 mg ; 11%).

Pf = 165°C

Solubilité : DCM, DMSO

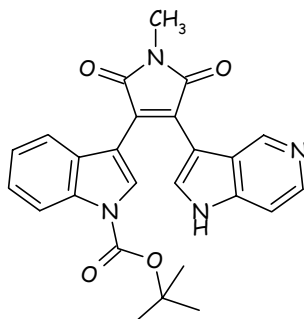
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,72 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,24 (s, 3H, NCH₃) ; 6,05 (d, 1H, **H-4i**, J_{H4i-H5i} = 8,0) ; 6,68 (dd, 1H, **H-5i**, J_{H5i-H6i} = 7,3, J_{H4i-H5i} = 8,0) ; 6,85 (d, 1H, **H-3a**, J_{H3a-H2a} = 3,4) ; 6,90 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6a-H7a} = 6,0) ; 7,13 (dd, 1H, **H-6i**, J_{H6i-H7i} = 8,1, J_{H5i-H6i} = 7,3) ; 7,48 (d, 1H, **H-2a**, J_{H3a-H2a} = 3,4) ; 8,07 (m, 2H, **H-7i**, **H-7a**) ; 8,36 (s, 1H, **H-2i**) ; 8,87 (s, 1H, **H-4a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,6 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 85,4 (CMe₃) ; 106,1 (CH-**3a**) ; 107,3 (CH-**6a**) ; 108,3 (Cq) ; 115,4 (CH-**7i**) ; 119,6 (CH-**4i**) ; 123,0 (Cq) ; 123,6 (CH-**5i**) ; 125,4 (CH-**6i**) ; 127,3 (Cq) ; 128,8 (CH-**2a**) ; 129,4 (Cq) ; 130,4 (CH-**2i**) ; 135,0 (Cq) ; 140,1 (Cq) ; 142,1 (CH-**7a**) ; 143,8 (CH-**4a**) ; 149,0 (COOtBu) ; 167,4 (C=O) ; 169,2 (C=O).

S.M. (IS +) : m/z = 443, [MH]⁺ ; 387 [MH-tBu]⁺ ; 343 [MH-Boc]⁺.

3-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-méthyl-4-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione

12



Formule brute	Masse molaire
$C_{25}H_{20}N_4O_4$	MM = 442,48 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **4** (200 mg ; 1,69 mmol ; 4 éq.) dans du toluène (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -30°C, est additionné de l'hexamethyldisilazane de lithium 1M / hexanes (1,8 mL ; 1,77 mmol ; 4,2 éq.). Après une heure de réaction à -30°C, une solution du composé **10** (170 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq.) dans du toluène (5 mL) est additionnée lentement. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 15 minutes à -20°C puis pendant 45 minutes à -10°C. Après neutralisation à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 0,3 N, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner une huile orange (44 mg ; 25%).

Pf = 175°C

Solubilité : DCM, acétone

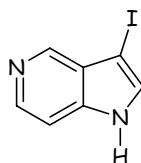
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,68 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,22 (s, 3H, NCH₃) ; 6,03 (d, 1H, **H-4i**, $J_{H4i-H5i} = 8,15$) ; 6,60 (dd, 1H, **H-5i**, $J_{H5i-H6i} = 7,2$, $J_{H4i-H5i} = 8,15$) ; 7,01 (dd, 1H, **H-6i**, $J_{H6i-H7i} = 7,8$, $J_{H5i-H6i} = 7,2$) ; 7,10-7,17 (m, 1H, **H-6a**) ; 7,27 (d, 1H, **H-7i**, $J_{H6i-H7i} = 7,8$) ; 7,50 (d, 1H, **H-2a**, $J_{H2a-NH} = 3,4$) ; 7,89 (s, 1H, **H-2i**) ; 8,11-8,16 (m, 2H, **H-4a**, **H-7a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,5 (NCH₃) ; 28,3 (C(CH₃)₃) ; 84,8 (CMe₃) ; 104,9 (Cq) ; 110,3 (Cq) ; 111,9 (CH) ; 115,6 (Cq) ; 120,0 (CH) ; 121,2 (CH) ; 121,7 (CH) ; 122,7 (CH) ; 123,5 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,2 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,7 (Cq) ; 127,6 (Cq) ; 128,9 (Cq) ; 130,9 (Cq) ; 136,2 (Cq) ; 149,4 (COOtBu) ; 171,5 (C=O) ; 171,7 (C=O).

I.R. (KBr) : 1703 (C=O) ; 1740 (C=O) ; 2358 (CH) ; 3388 (NH).

S.M. (IS +) : $m/z = 443$ [MH]⁺ ; 387 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 343 [MH-Boc]⁺.

3-Iodo-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 13¹²⁵



Formule brute	Masse molaire
C ₇ H ₅ IN ₂	MM = 244,04 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **4** (1,5 g ; 12,61 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (6 mL) est ajouté l'hydroxyde de potassium (2,69 g ; 48,03 mmol ; 3,8 éq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à T.A., puis une solution d'iode (3,195 g ; 12,59 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (6 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est de nouveau agité pendant 15 minutes à T.A. avant d'être versé sur un mélange de métabisulfite de sodium (1,29 g) et d'ammoniaque (12,9 mL) dans 192 mL d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché au dessiccateur pour donner un solide jaune pâle (2,8 g ; 91%).

Pf = décomposition à 178-179°C

Solubilité : MeOH, acétone.

RMN ¹H (MeOD) : 7,43 (dd, 1H, **H-6**, $J_{H7-H6} = 5,8$, $J_{H6-H4} = 0,9$) ; 7,49 (s, 1H, **H-2**) ; 8,20 (d, 1H, **H-7**, $J_{H7-H6} = 5,8$) ; 8,53 (s, 1H, **H-4**).

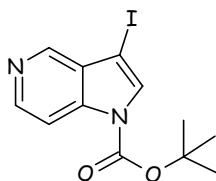
RMN ¹³C (MeOD) : 54,9 (C-1) ; 107,6 (CH-6) ; 127,5 (Cq), 131,9 (CH-2) ; 141,1 (Cq) ; 142,3 (CH-7) ; 144,2 (CH-4).

I.R. (KBr) : 3082 (CH) ; 3421 (NH).

S.M. (IS +) : $m/z = 245$ [MH]⁺.

¹²⁵ T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo et H. Yamanaka *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36(6), 2248-2252

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-iodo-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 14



Formule brute	Masse molaire
C ₁₂ H ₁₃ IN ₂ O ₂	MM = 344,15 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **13** (2,35 g ; 9,65 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (30 mL) sont ajoutés du di-*tert*-butyldicarbonate (2,52 g ; 11,58 mmol ; 1,2 éq.) et de la 4-diméthylaminopyridine (0,116 g ; 0,96 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est alors agité à T.A. pendant 16 heures. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite pour donner un solide blanc (3,3 g ; 100%).

Pf = 127-128 °C

Solubilité : DCM, AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,68 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,73 (s, 1H, **H-2**) ; 7,95 (dd, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,7, J_{H6-H4} = 0,9) ; 8,55 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,71 (d, 1H, **H-4**, J_{H6-H4} = 0,9).

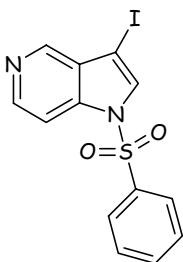
RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C(CH₃)₃) ; 62,2 (C-I) ; 85,7 (CMe₃) ; 109,7 (CH-6) ; 128,3 (Cq) ; 131,0 (CH-2) ; 139,8 (Cq) ; 144,6 (CH-4) ; 145,1 (CH-7) ; 148,2 (COO*t*Bu).

I.R. (KBr) : 1168 (C-O-C) ; 1746 (C=O) ; 2982 (CH).

HRMS (IE +) : *m/z* trouvé = 344,0021 [M]⁺, *m/z* théorique = 344,00218

S.M. (IS +) : *m/z* = 345 [MH]⁺ ; 289 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 245 [MH-Boc]⁺.

1-Benzènesulfonyl-3-iodo-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 15



Formule brute	Masse molaire
C ₁₃ H ₉ IN ₂ O ₂ S	MM = 384,19 g.mol ⁻¹

A une solution d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile (99 mg ; 2,46 mmol ; 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté lentement une solution du composé 13 (500 mg ; 2,05 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL). Le mélange réactionnel est agité à T.A. pendant 30 minutes. De retour à 0°C, du chlorure de benzène sulfonyle (0,274 mL ; 2,15 mmol ; 1,05 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est de nouveau agité à T.A. pendant 2 heures. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle pour donner un solide jaune (614 mg ; 78%).

Pf.: décomposition à 170°C

Solubilité: DCM

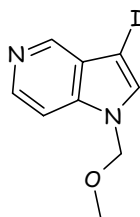
RMN ¹H (CDCl₃): 7,27-7,63 (m, 3H, **H arom.**) ; 7,70 (s, 1H, **H-2**) ; 7,84 (dd, 1H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 5,71$, $J_{H6-H4} = 0,92$) ; 7,91-7,95 (m, 2H, **H arom.**) ; 8,56 (d, 1H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 5,71$) ; 8,70 (d, 1H, **H-4**, $J_{H6-H4} = 0,92$).

RMN ¹³C (CDCl₃): 63,7 (C-I) ; 107,9 (CH-6) ; 127,1 (2 CH) ; 128,4 (Cq) ; 129,8 (2 CH) ; 130,3 (CH-2) ; 134,8 (CH) ; 137,5 (Cq) ; 139,3 (Cq) ; 145,2 (CH-4) ; 145,3 (CH-7).

I.R. (KBr): 729 (C-I) ; 1181 et 1371 (SO₂) ; 1593 (C=C, C=N) ; 3133 (CH, C=C).

S.M. (IS +): $m/z = 385$ [MH]⁺ ; 244 [MH-SO₂Ph]⁺.

1-Méthoxyméthyl-3-iodo-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 16



Formule brute	Masse molaire
C ₉ H ₉ IN ₂ O	MM = 288,09 g.mol ⁻¹

A une solution d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (51 mg ; 1,28 mmol ; 1,5 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide anhydre (5 mL), refroidie à 0°C et sous atmosphère inerte, est ajoutée goutte à goutte une solution du composé **13** (250 mg ; 1,02 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (15 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à T.A. puis refroidi à 0°C. Du chlorure de méthoxyméthyle (0,064 mL ; 0,85 mmol ; 1 éq.) est alors additionné goutte à goutte. Après 15 minutes à T.A., le milieu est hydrolysé puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide marron-beige (226 mg ; 77%).

Pf = 78-79°C

Solubilité :DCM, AcOEt

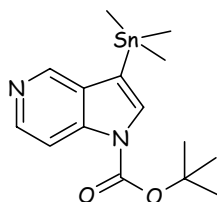
RMN ¹H (CDCl₃) : 3,26 (s, 3H, OCH₃) ; 5,43 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,30 (s, 1H, **H-2**) ; 7,33 (d, 1H, **H-6**, *J*_{H6-H7} = 6,0) ; 8,43 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H6-H7} = 6,0) ; 8,74 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 56,1 (**C-I**) ; 56,4 (OCH₃) ; 77,3 (NCH₂O) ; 105,0 (**CH-6**) ; 127,4 (**Cq**) ; 132,9 (**CH-2**) ; 140,6 (**Cq**) ; 142,5 (**CH-7**) ; 144,7 (**CH-4**).

I.R. (KBr) : 1083; 1119; 3022.

S.M. (IS +) : *m/z* = 289 [MH]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-triméthylétain-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 17⁷⁵



Formule brute	Masse molaire
C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ Sn	MM = 381,05 g.mol ⁻¹

METHODE A :

A une solution du composé 14 (2 g ; 5,81 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (30 mL), sous atmosphère inerte, sont ajoutés successivement du dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium (II) (0,203 g ; 0,29 mmol ; 0,05 éq.), de l'hexaméthyl-diétain (2,09 g ; 6,38 mmol ; 1,1 éq.) et du chlorure de lithium (1,48 g ; 34,91 mmol ; 6 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Après retour à T.A., le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé à l'eau, puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse à 20% de fluorure de potassium, une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner un solide blanc (2,0 g ; 90%).

METHODE B :

A une solution du composé 14 (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du chlorure de triméthylétain (173 mg ; 0,87 mmol ; 1,5 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner un solide blanc (205 mg ; 93%).

Pf = 57-58°C

Solubilité : DCM

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,42 (s, 9H, Sn(CH₃)₃, *J*_{H-117Sn} = 55,0, *J*_{H-119Sn} = 57,2) ; 1,69 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,50 (s, 1H, **H-2**, *J*_{H2-Sn} = 9,8) ; 7,97 (d, 1H, **H-6**, *J*_{H6-H7} = 5,1) ; 8,46 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H6-H7} = 5,1) ; 8,83 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -9,0 (Sn(CH₃)₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 84,7 (CMe₃) ; 110,2 (CH-6) ; 114,3 (C-Sn) ; 132,3 (CH-2) ; 132,9 (Cq) ; 140,9 (Cq) ; 143,9 (CH-4) ; 144,8 (CH-7) ; 149,2 (COO*t*Bu).

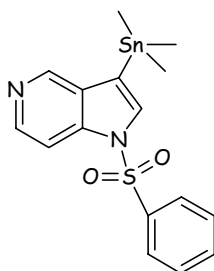
I.R. (KBr) : 1740 (C=O) ; 2980 (CH).

HRMS (IS +) : *m/z* trouvé = 405,0598 [M+Na]⁺, *m/z* théorique = 405,0601

S.M. (IS +) : *m/z* = 382 [MH]⁺ ; 322 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 282 [MH-Boc]⁺ sont les pics majoritaires des massifs observés (du à l'isotopie de l'étain).

1-Benzènesulfonyl-3-triméthylétain-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine

18



Formule brute	Masse molaire
C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ SSn	MM = 421,09 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **17** (méthode A). A une solution du composé **15** (0,661 g ; 1,72 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane(10 mL), sous atmosphère inerte, sont ajoutés successivement du dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium (0,059 g ; 0,08 mmol ; 0,05 éq.), de l'hexaméthyl-diétain (1,129 g ; 3,45 mmol ; 2 éq.) et du chlorure de lithium (0,437 g ; 10,31 mmol ; 6 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Après retour à T.A., le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu obtenu est repris dans un mélange acétate d'éthyle/eau. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2 puis AcOEt) pour donner solide beige (0,5 g ; 68%).

Pf = 142-143°C

Solubilité : DCM, AcOEt.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,41 (s, 9H, Sn(CH₃)₃, $J_{H-117Sn} = 55,25$, $J_{H-119Sn} = 57,46$) ; 7,43 (s, 1H, **H-2**), 7,46-7,63 (m, 3H, **H arom.**) ; 7,86 (dd, 1H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 5,65$, $J_{H6-H4} = 0,95$) ; 7,91-7,94 (m, 2H, **H arom.**) ; 8,46 (d, 1H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 5,65$) ; 8,80 (s, 1H, **H-4**).

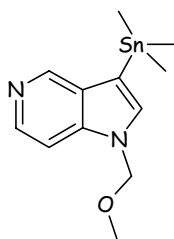
RMN ¹³C (CDCl₃) : -8,8 (Sn(CH₃)₃) ; 108,4 (**CH-6**) ; 116,1(**C-Sn**) ; 127,0 (2 CH) ; 129,6 (2 CH et 1 **Cq**) ; 131,8 (**CH-2**) ; 134,4 (CH) ; 138,2 (**Cq**) ; 140,5 (**Cq**) ; 143,9 (CH-7) ; 145,2 (**CH-4**).

I.R. (KBr) : 1187 (SO₂ sym) ; 1375 (SO₂ asym.).

S.M. (IS +) : $m/z = 423$ [MH]⁺ est le pic majoritaire du massif observé (du à l'isotopie de l'étain).

1-Méthoxyméthyl-3-triméthylétain-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine

19



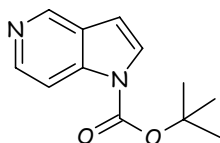
Formule brute	Masse molaire
C ₁₂ H ₁₈ N ₂ OSn	MM = 324,98 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 17 (méthode A). A une solution du composé 16 (600 mg ; 2,08 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane(10 mL), sous atmosphère inerte, sont ajoutés successivement du dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium (100 mg ; 0,1 mmol ; 0,05 éq.), de l'hexaméthyl-diétain (762 mg ; 2,32 mmol ; 1,1 éq.) et du chlorure de lithium (528 mg ; 12,48 mmol ; 6 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Après retour à T.A., le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu obtenu est repris dans un mélange acétate d'éthyle/eau. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. L'huile marron obtenue (642 mg ; 95% brut) est engagée sans autre purification dans la synthèse du composé 22.

Solubilité : DCM,AcOEt.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,40 (s, 9H, Sn(CH₃)₃, $J_{H-117Sn} = 27,5$, $J_{H-119Sn} = 28,3$) ; 3,27 (s, 3H, CH₃O) ; 5,45 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,43 (s, 1H, **H-2**, $J_{H2-Sn} = 8,6$), 7,40 (d, 1H, **H-6**, $J_{H6-H7} = 5,5$) ; 8,31 (d, 1H, **H-7**, $J_{H6-H7} = 5,5$) ; 8,83 (s, 1H, **H-4**).

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 23



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	MM = 218,26 g.mol ⁻¹	148760-75-2

A une solution du composé **4** (50 mg ; 0,42 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (2 mL) sont ajoutés du di-*tert*-butyldicarbonate (117 mg ; 0,51 mmol ; 1,2 éq.) et de la 4-diméthylaminopyridine (5 mg ; 0,04 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est alors agité à T.A. pendant 16 heures. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 1/1) pour donner une huile jaune (77 mg ; 84%).

Pf : / (Litt. Solide crème, Pf = 65°C)⁶⁰

Solubilité : DCM, AcOEt, MeOH.

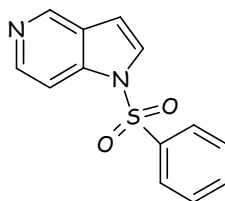
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,69 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 6,66 (dd, 1H, **H-3**, J_{H3-H2} = 3,8, J_{H3-H4} = 0,8) ; 7,62 (d, 1H, **H-2**, J_{H3-H2} = 3,8) ; 7,98 (d, 1H, **H-7**, J_{H7-H6} = 5,8) ; 8,47 (d, 1H, **H-6**, J_{H7-H6} = 5,8) ; 8,89 (d, 1H, **H-4**, J_{H4-H6} = 0,9).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C(CH₃)₃) ; 84,9 (CMe₃) ; 105,8 (CH-3) ; 110,1 (CH-6) ; 126,8 (CH-2) ; 127,0 (Cq) ; 139,5 (Cq) ; 143,8 (CH-4) ; 144,0 (CH-7) ; 149,2 (COO*t*Bu).

I.R. (NaCl) : 1746 (C=O) ; 2980 (CH).

S.M. (IS +) : *m/z* = 219 [MH]⁺ ; 163 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 119 [MH-Boc]⁺.

1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine 24



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	MM = 258,30 g.mol ⁻¹	109113-39-5

A une solution d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,760 g ; 19,0 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (60 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté lentement une solution du composé 4 (1,5 g ; 12,7 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (15 mL). Le mélange réactionnel est agité à T.A. pendant 30 minutes. De retour à 0°C, du chlorure de benzène sulfonyl (1,78 mL ; 14,0 mmol ; 1,1 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est de nouveau agité à T.A. pendant 1 nuit. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide blanc-beige (2,7 g ; 84%).

Pf = 124-125 °C (Litt. 127°C)⁶⁰

Solubilité : DCM, AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : 6,74 (d, 1H, **H-3**, J_{H3-H2} = 3,7) ; 7,42-7,61 (m, 4H, CH, **H-2**) ; 7,90-7,93 (m, 3H, CH, **H-6**) ; 8,49 (d, 1H, **H-7**, J_{H7-H6} = 5,9) ; 8,88 (s, 1H, **H-4**).

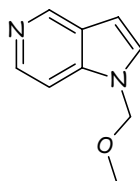
RMN ¹³C (CDCl₃) : 107,6 (CH-3) ; 108,4 (CH-6) ; 127,0 (2 CH) ; 127,0 (CH-2) ; 127,1 (Cq) ; 129,7 (2 CH) ; 134,5 (CH) ; 138,0 (Cq) ; 139,3 (Cq) ; 144,3 (CH-7) ; 144,4 (CH-4).

I.R. (KBr) : 1168 (SO₂) ; 3136 (CH).

HRMS (IE +) : m/z trouvé = 258,0464 [M]⁺, m/z théorique = 258,04630

S.M. (IS +) : m/z = 259 [MH]⁺.

1-Méthoxyméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 25



Formule brute	Masse molaire
C ₉ H ₁₀ N ₂ O	MM = 162,19 g.mol ⁻¹

A une solution d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (0,750 g ; 18,75 mmol ; 1,5 éq) dans un mélange tétrahydrofurane / *N,N*-diméthylformamide anhydre (40 mL/20 mL), refroidie à 0°C et sous atmosphère inerte, est ajouté goutte à goutte une solution du composé **4** (1,5 g ; 12,70 mmol ; 1 éq) dans du tétrahydrofurane (15 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à T.A. puis refroidi à 0°C. Du chlorure de méthoxyméthyle (1,06 mL ; 13,95 mmol ; 1,1 éq) est additionné goutte à goutte. Après 30 minutes à T.A., le milieu est hydrolysé et la phase aqueuse extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 95/5) pour donner une huile jaune pâle (1,2 g ; 57%).

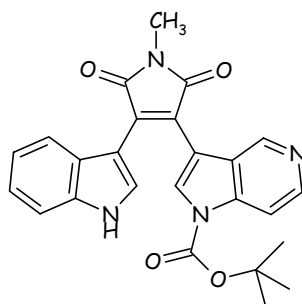
Solubilité : DCM, AcOEt, MeOH.

RMN ¹H (CDCl₃): 3,20 (s, 3H, OCH₃) ; 5,40 (s, 2H, OCH₂N) ; 6,59 (d, 1H, **H-3**, J_{H2-H3}= 3,4) ; 7,17 (d, 1H, **H-2**, J_{H2-H3}= 3,4) ; 7,34 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7}= 5,8) ; 8,32 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7}= 5,8) ; 8,90 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃): 56,2 (OCH₃) ; 77,2 (OCH₂N) ; 102,2 (CH-3) ; 105,2 (CH-6) ; 125,9 (Cq) ; 129,0 (CH-2) ; 140,2 (Cq) ; 141,3 (CH-7) ; 144,0 (CH-4).

I.R. (NaCl) : 1064 (C-O-C) ; 2948 (CH arom.)

4-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 26



Formule brute	Masse molaire
C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄	MM = 442,48 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **17** (3,63 g ; 9,53 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (30 mL) sont ajoutés le composé **8** (2,20 g ; 6,35 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (1,96 g ; 9,53 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0,370 g ; 0,32 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 7/3) pour donner un solide orange (2,6 g ; 92%). Dans certains cas où le produit reste amorphe, il est possible de le faire précipiter dans quelques millilitres d'acétone, avant d'évaporer à nouveau à sec le contenu du ballon.

Pf : décomposition à 174°C

Solubilité : DCM, DMSO

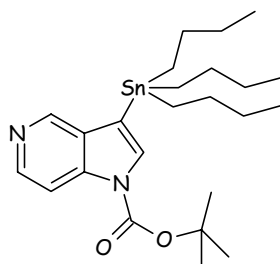
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,75 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,22 (s, 3H, NCH₃) ; 6,64 (ddd, 1H, **H-5i**, J_{H5i-H4i} = 7,8, J_{H5i-H6i} = 7,8, J_{H5i-H7i} = 1,6) ; 6,74 (d, 1H, **H-4i**, J_{H5i-H4i} = 7,8) ; 6,90-7,00 (m, 2H, **H-7i** et **H-6i**) ; 7,88 (d, 1H, **H-2i**, J_{H2i-NH} = 2,8) ; 8,00 (s, 1H, **H-2a**) ; 8,03 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6a-H7a} = 5,7) ; 8,28 (d, 1H, **H-7a**, J_{H6a-H7a} = 5,7) ; 8,30 (s, 1H, **H-4a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,5 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 85,9 (CMe₃) ; 106,1 (Cq) ; 110,2 (Cq) ; 110,4 (CH-6a) ; 112,3 (CH-6i) ; 120,5 (CH-5i) ; 120,6 (Cq) ; 122,4 (Cq) ; 122,7 (CH-7i) ; 125,3 (Cq) ; 125,7 (CH-4i) ; 128,8 (CH-4a) ; 130,0 (CH-2i) ; 132,5 (Cq) ; 136,5 (Cq) ; 139,5 (Cq) ; 143,3 (CH-7a) ; 143,9 (CH-2a) ; 148,8 (COOtBu) ; 171,8 (C=O) ; 171,9 (COOtBu).

I.R. (KBr) : 1624 (C=O) ; 1703 (C=O) ; 3380 (NH).

S.M. (IS +) : m/z = 443 [MH]⁺ ; 387 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 343 [MH-Boc]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-tributylétain-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 27



Formule brute	Masse molaire
$C_{24}H_{40}N_2O_2Sn$	MM = 507,29 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **14** (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) en solution dans du tétrahydrofurane (6 mL) sont ajoutés du chlorure de lithium (147 mg ; 3,48 mmol ; 6 éq.), du bis(tributylétain) (0,323 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.) et du chlorure palladium bis(triphénylphosphine) (42 mg ; 0,06 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé 19 heures au reflux avant d'être hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) pour donner une huile jaune pâle (70 mg ; 24%).

Solubilité : DCM, AcOEt, MeOH

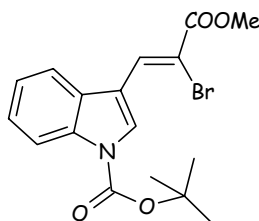
RMN ¹H (CDCl₃) : 0,82 (t, 9H, Sn[(CH₂)₃CH₃]₃, ³J = 7,3) ; 1,08-1,36 (m, 12H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ; 1,46-1,55 (m, 6H, Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ; 1,62 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,44 (s, 1H, **H-2**, J_{H2-117Sn} = 8,3, J_{H2-119Sn} = 20,3) ; 7,91 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,9) ; 8,39 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,9) ; 8,76 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 9,9 (Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ; 13,6 (Sn(CH₂)₃CH₃)₃) ; 27,2 (Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ; 28,1 (C(CH₃)₃) ; 29,3 (Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ; 84,1 (CMe₃) ; 110,0 (CH-6) ; 113,6 (C-Sn) ; 132,3 (CH-2) ; 133,2 (Cq) ; 140,7 (Cq) ; 143,7 (CH-7) ; 144,9 (CH-4) ; 149,1 (COOtBu).

I.R. (NaCl) : 1153 (C-O-C) ; 1362; 1744 (C=O) ; 2854-2956 (CH).

S.M. (HN +) : m/z = 508 [MH]⁺; 452 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 408 [MH-Boc]⁺ sont les pics majoritaires des massifs observés (du à l'isotopie de l'étain).

2-Bromo-3-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl] acrylate d'éthyle 29



Formule brute	Masse molaire
$C_{17}H_{18}BrNO_4$	MM = 380,24 g.mol ⁻¹

A une solution d'indole 3-caraldéhyde (5g ; 34,4 mmol ; 1 éq.) et de 4-diméthylaminopyridine (0,420 g ; 3,4 mmol ; 0,1 éq.) dans de l'acétonitrile (40 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de di-*tert*-butyldicarbonate (9,02 g ; 41,3 mmol ; 1,2 éq.) dans l'acétonitrile (10 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à T.A.. Les composés volatils sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est repris dans un mélange acétate d'éthyle (50 mL)/ acide chlorhydrique 10% (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner un solide beige (8,3 g ; 98%).

A une solution de (carbométhoxyméthylène)triphénylphosphorane (2,73 g ; 8,2 mmol ; 2 éq.) dans du dichlorométhane (50 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté du *N*-bromosuccinimide recristallisé (1,60 g ; 9 mmol ; 2,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes à -20°C avant l'ajout successif du composé précédemment obtenu (1 g ; 4,1 mmol ; 1 éq.) puis du carbonate de potassium sec (1,86 g ; 13,5 mmol ; 3,3 éq.). Le mélange est agité à T.A. pendant 24 heures, filtré sur célite et rincé au dichlorométhane. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 95/5). L'isomère minoritaire est éliminé par lavage à chaud avec du méthanol pour donner un solide incolore (1,3 g ; 81%).

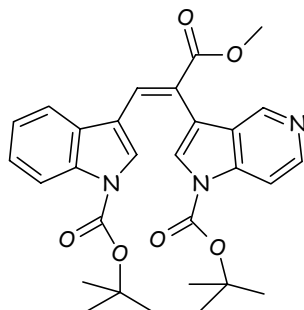
Pf : décomposition à 167°C.

Solubilité : DCM, AcOEt.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 1,71 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,93 (s, 3H, COOCH₃) ; 7,30-7,43 (m, 2H, **H-5** et **H-6**) ; 7,74 (dd, 1H, **H-4**, $J_{H4-H5} = 6,3$, $J_{H4-H6} = 1,4$) ; 8,17 (d, 1H, **H-7**, $J_{H7-H6} = 7,7$) ; 8,51 (s, 1H, **H-2**) ; 8,82 (s, 1H, CH=C).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 28,1 (C(CH₃)₃) ; 53,5 (COOCH₃) ; 84,9 (CMe₃) ; 111,6 (Cq) ; 114,6 (Cq) ; 115,4 (CH) ; 118,4 (CH) ; 123,4 (CH) ; 125,3 (CH) ; 128,3 (CH) ; 129,8 (Cq) ; 131,3 (CH) ; 134,6 (Cq) ; 149,2 (COO*t*Bu) ; 163,7 (COOMe).

3-(1-*tert*-Butyloxycarbonyl-1*H*-indoly-3-yl)-2-(1-*tert*-butyloxycarbonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine)propénoate de méthyle 30



Formule brute	Masse molaire
C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₆	MM = 517,59 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 26.

A une solution du composé 17 (150 mg ; 0,39 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (4 mL) sont ajoutés le composé 29 (100 mg ; 0,26 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (80 mg ; 0,39 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (23 mg ; 0,02 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 7/3) pour donner une huile rouge (84 mg ; 65%).

Solubilité : DCM, AcOEt, acétone.

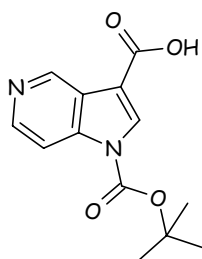
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1,69 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,85 (s, 3H, COOCH₃) ; 6,88 (s, 1H, **H-2i**) ; 7,28-7,34 (m, 2H, **H-5i** et **H-6a**) ; 7,66 (s, 1H, **H-2a**) ; 7,74 (dd, 1H, **H-4i**, J_{H4i-H5i} = 6,8; J_{H4i-H6i} = 2,0) ; 8,05-8,10 (m, 2H, **H-6i** et **H-7a**) ; 8,34 (s, 1H, CH=C) ; 8,49 (d, 1H, **H-7i**, J_{H7i-H6i} = 5,7) ; 8,57 (s, 1H, **H-4a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 27,9 (C(CH₃)₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 52,6 (COOCH₃) ; 84,1 (CMe₃) ; 85,2 (CMe₃) ; 110,2 (CH-7a) ; 114,7 (Cq) ; 115,2 (Cq) ; 115,3 (CH-6i) ; 118,7 (CH-4i) ; 120,6 (Cq) ; 123,4 (CH-5i) ; 125,3 (CH-6a) ; 126,0 (CH-2a) ; 127,4 (CH-2i) ; 129,7 (Cq) ; 133,6 (CH=C) ; 134,9 (Cq) ; 139,9 (Cq) ; 143,6 (CH-4a) ; 144,5 (CH-7i) ; 148,7 (COOtBu) ; 148,9 (COOtBu) ; 167,6 (Cq) ; 171,1 (C=O).

I.R. (NaCl) : 1154 (C-O-C) ; 1712 (C=O) ; 1738 (C=O) ; 2974 (C=C arom.).

S.M. (HN +) : m/z = 518 [MH]⁺; 462 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 418 [MH-Boc]⁺; 406 [MH-2(*tert*-butyle)]⁺; 362 [MH-*tert*-butyle-Boc]⁺; 318 [MH-2Boc]⁺.

Acide 1-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-3-carboxylique 31



Formule brute	Masse molaire
$C_{13}H_{14}N_2O_4$	MM = 262,27 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 17 (méthode B). A une solution du composé 14 (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du dioxyde de carbone, séché sur acide sulfurique, est mis en réaction par barbotage durant une heure dans le milieu réactionnel. L'ensemble est agité à -78°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 2 mL d'eau avant d'être évaporée sous pression réduite, puis séché sous vide, à chaud, sur desséchant (P₂O₅) pour donner un solide blanc (140 mg ; 92%)

Pf >250°C

Solubilité : MeOH, DMSO

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,62 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,89 (m, 2H, **H-2** et **H-6**) ; 8,37 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H6-H7} = 6,0) ; 9,49 (s, 1H, **H-4**).

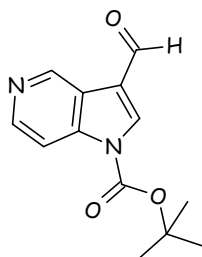
RMN ¹³C (CDCl₃) : 27,6 (C(CH₃)₃) ; 84,7 (CMe₃) ; 109,3 (CH-6) ; 121,4 (Cq) ; 125,7 (Cq) ; 128,7 (CH-2) ; 139,2 (CH-3) ; 143,3(CH-7) ; 145,4 (CH-4) ; 148,8(COObu) ; 166,2 (COOH).

I.R. (KBr) : 1627 (C=O) ; 1743 (C=O) ; 2969 (CH) ; 2751-3745 (OH acide).

HRMS (IE +) : *m/z* trouvé = 162,0421 [M-Boc]⁺, *m/z* théorique = 162,04293

S.M. (IS +) : *m/z* = 263 [MH]⁺; 207 [MH-*tert*-butyle]⁺; 163 [MH-Boc]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-formylpyrrolo[3,2-*c*]pyridine 32



Formule brute	Masse molaire
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	MM = 246,27 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **17** (méthode B). A une solution du composé **14** (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du *N,N*-diméthylformamide (0,131 mL ; 1,69 mmol ; 2,9 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 4/6) pour donner un solide blanc (100 mg ; 70%).

Pf = 152-153°C

Solubilité : DCM, MeOH, AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,74 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,99 (d, 1H, **H-6**, *J*_{H6-H7} = 5,8) ; 8,26 (s, 1H, **H-2**) ; 8,58 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H6-H7} = 5,8) ; 9,52 (s, 1H, **H-4**) ; 10,10 (s, 1H, CHO).

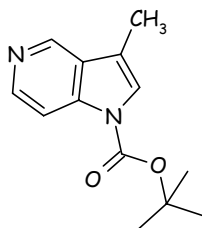
RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,0 (C(CH₃)₃) ; 86,9 (C(CH₃)₃) ; 110,0 (CH-6) ; 120,9 (Cq) ; 122,5 (Cq) ; 136,4 (CH-2) ; 140,3 (CH-3) ; 145,0 (CH-4) ; 145,8 (CH-7) ; 148,1 (COOtBu) ; 185,0 (CHO).

I.R. (KBr) : 1673 (C=O) ; 1743 (C=O) ; 2837-2978 (CH).

HRMS (IE +) : *m/z* trouvé = 246,1014 [M]⁺, *m/z* théorique = 246,10044

S.M. (HN +) : *m/z* = 247 [MH]⁺ ; 191 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 147 [MH-Boc]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-méthylpyrrolo[3,2-*c*]pyridine 33



Formule brute	Masse molaire
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	MM = 232,28 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **17** (méthode B). A une solution du composé **14** (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du iodométhane (0,072 mL ; 1,16 mmol, 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 1/1) pour donner un solide blanc (108 mg ; 80%).

Pf >250°C

Solubilité : MeOH, DMSO

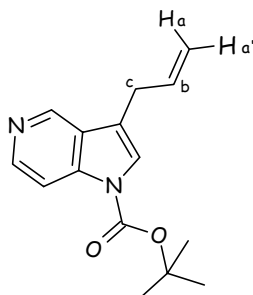
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,67 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,32 (s, 3H, CH₃) ; 7,34 (s, 1H, H-2) ; 7,93 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 5,5) ; 8,47 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 5,5) ; 8,82 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 9,5 (CH₃) ; 28,2(C(CH₃)₃) ; 84,4 (C(CH₃)₃) ; 109,9(CH-6) ; 115,5(Cq) ; 123,5(CH-2) ; 127,6 (Cq) ; 139,9 (Cq) ; 142,1(CH-4) ; 144,2(CH-7) ; 149,2(COO*t*Bu).

I.R. (KBr) : 1673 (C=O) ; 1743 (C=O) ; 2837-2978 (CH).

S.M. (IS +) : *m/z* = 233 [MH]⁺ ; 177 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 133 [MH-Boc]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-(prop-2-ényl)pyrrolo[3,2-*c*] pyridine 34



Formule brute	Masse molaire
$C_{15}H_{18}N_2O_2$	MM = 258,32 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 17 (méthode B). A une solution du composé 14 (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du bromure d'allyle (0,100 mL ; 1,16 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) pour donner une huile marron (106 mg ; 71%).

Solubilité :DCM, AcOEt

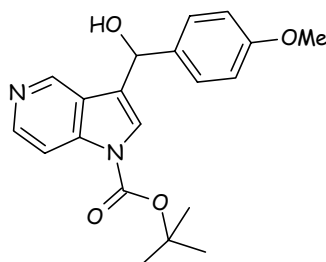
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,56 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,50 (dd, 2H, **Hc**, ³J = 1,2, ²J = 6,7) ; 5,13-5,24 (m, 2H, **Ha**, **Ha'**) ; 5,96-6,09 (m, 1H, **Hb**) ; 7,37 (s, 1H, **H-2**) ; 7,95 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,6) ; 8,47 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,6) ; 8,85 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C(CH₃)₃) ; 29,4 (CH₂ c) ; 84,7 (CMe₃) ; 110,1 (CH-6) ; 116,9 (CH-a) ; 118,4 (Cq) ; 123,6 (CH-2) ; 135,3 (CH-b) ; 140,2 (Cq) ; 142,6 (CH-4) ; 144,3 (CH-7) ; 149,3 (COOtBu).

I.R. (KBr) : 1146 (C-O-C) ; 1732 (C=O) ; 2976 (CH).

S.M. (HN +) : m/z = 259 [MH]⁺; 203 [MH-*tert*-butyle]⁺; 159 [MH-Boc]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-[hydroxyl-(4-méthoxyphényl)méthyl]pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 35



Formule brute	Masse molaire
$C_{20}H_{22}N_2O_4$	MM = 354,41 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **17** (méthode B). A une solution du composé **14** (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 équ.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 équ.). Après 30 minutes à -78°C, du *p*-méthoxybenzaldéhyde (0,141 mL ; 1,16 mmol ; 2 équ.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 5 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 1/1) pour donner une huile jaune (967 mg ; 47%).

Solubilité : DCM, AcOEt

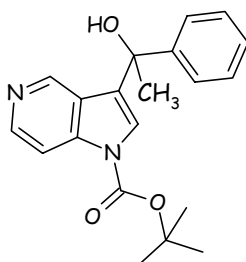
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,56 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,64 (s, 3H, OCH₃) ; 5,94 (s, 1H, CH(OH)) ; 6,75 (d, 2H, CH, ³J = 8,5) ; 7,30 (d, 2H, CH, ³J = 8,5) ; 7,48 (s, 1H, H-2) ; 7,83 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,19 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,59 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C(CH₃)₃) ; 55,3 (OCH₃) ; 69,6 (CH(OH)) ; 84,9 (CMe₃) ; 110,2 (CH-6) ; 114,1 (2 CH) ; 123,8 (CH-2) ; 124,1 (Cq) ; 125,2 (Cq) ; 128,1 (2 CH) ; 135,0 (Cq) ; 140,4 (Cq) ; 143,0 (CH-7) ; 143,7 (CH-4) ; 149,3 (COOtBu) ; 159,4 (Cq).

I.R. (KBr) : 1740 (C=O) ; 2836-2980 (CH).

S.M. (HN +) : *m/z* = 355 [MH]⁺ ; 299 [MH-*tert*-butyle]⁺.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-(1-hydroxy-1-phényléthyl) pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 36



Formule brute	Masse molaire
$C_{20}H_{22}N_2O_4$	MM = 338,41 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 17 (méthode B). A une solution du composé 14 (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, de l'acétophénone (0,120mL ; 0,902 mmol ; 1,3 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 5 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 4/6) pour donner une huile jaune (148 mg ; 72%).

Solubilité :DCM, AcOEt

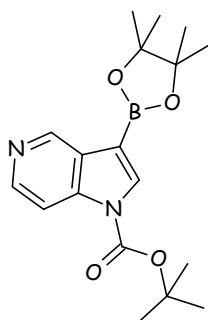
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,68 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,00 (s, 3H, CH₃) ; 3,36 (sl, 1H, OH) ; 6,75 (d, 2H, CH, ³J = 8,5) ; 7,23-7,33 (m, 3H, CH) ; 7,50 (d, 2H, CH, ³J = 8,5) ; 7,58 (s, 1H, H-2) ; 7,88 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 5,6) ; 8,28 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 5,6) ; 8,58 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,2 (C(CH₃)₃) ; 31,0 (CH₃) ; 72,9 (Cq) ; 85,0 (CMe₃) ; 110,0 (CH-6) ; 123,0 (CH-2) ; 125,4 (2 CH) ; 125,9 (Cq) ; 127,3 (CH) ; 127,9 (Cq) ; 128,4 (2 CH) ; 140,5 (Cq) ; 143,7 (CH-7) ; 144,4 (CH-4) ; 146,4 (Cq) ; 149,3 (COOtBu).

I.R. (KBr) : 1743 (C=O) ; 2751-3587 (OH).

S.M. (HN +) : *m/z* = 339 [MH]⁺ ; 283 [MH-*tert*-butyle]⁺.

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 37**



Formule brute	Masse molaire
C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	MM = 344,22 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **17** (méthode B). A une solution du composé **14** (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, du pinacol borane (0,240 mL ; 1,32 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors séché sous vide, en chauffant à 50°C, pour donner un solide rose pâle (122 mg ; 88%).

Pf = 95°C

Solubilité :DCM, AcOEt

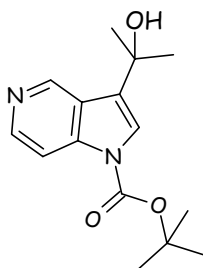
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,38 (s, 12H, 4 CH₃) ; 1,67 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 7,99 (m, 2H, **H-2** et **H-6**) ; 8,47 (d, 1H, **H-7**, J_{H7-H6} = 5,4) ; 9,22 (s, 1H, **H-4**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,0 (4 CH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 83,9 (Cq pinacol) ; 85,1 (CMe₃) ; 109,9 (CH-6) ; 129,8 (Cq) ; 135,7 (CH-2) ; 140,7 (Cq) ; 144,1 (CH-7) ; 145,6 (CH-4) ; 148,9 (COOtBu).

I.R. (KBr) : 1748 (C=O) ; 2931-2989 (CH).

S.M. (HN +) : m/z = 345 [MH]⁺.

**1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)
pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 38**



Formule brute	Masse molaire
C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	MM = 276,34 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 17 (méthode B). A une solution du composé 14 (200 mg ; 0,58 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du *n*-BuLi 1,4M / hexanes (0,456 mL ; 0,64 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 minutes à -78°C, de l'acétone (0,085 mL ; 1,16 mmol ; 2 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 2 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 1/1) pour donner une huile jaune pâle (101 mg ; 63%).

Solubilité :DCM, AcOEt

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,67 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1,71 (s, 6H, 2 CH₃) ; 7,47 (s, 1H, **H-2**) ; 7,94 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,37 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,7) ; 9,10 (s, 1H, **H-4**)

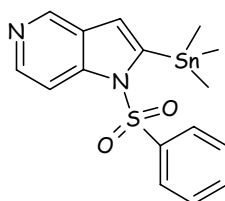
RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,3 (C(CH₃)₃) ; 31,0 (2 CH₃) ; 69,8 (Cq) ; 84,9 (CMe₃) ; 110,2 (CH-6) ; 121,6 (CH-2) ; 124,9 (Cq) ; 128,7 (Cq) ; 140,6 (Cq) ; 143,8 (CH-7) ; 144,2 (CH-4) ; 149,3 (COO*t*Bu)

I.R. (KBr) : 1671 (C=O) ; 2964 (CH) ; 3150-3528 (OH).

S.M. (HN +) : *m/z* = 258 [M-H₂O]⁺.

1-Benzènesulfonyl-2-triméthylétain-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine

39^{91,92}



Formule brute	Masse molaire
C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ SSn	MM = 421,09 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **24** (500 mg ; 1,93 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,292 mL ; 1,93 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (1,16 mL ; 2,32 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, du chlorure de triméthylétain (771 mg ; 3,87 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 30 minutes, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) pour donner un solide blanc (772 mg ; 95%).

Pf = 125-126°C

Solubilité : DCM, DMSO, AcOEt.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,47 (s, 9H, Sn(CH₃)₃, *J*_{H-117Sn} = 55,4, *J*_{H-119Sn} = 58,0) ; 6,91 (s, 1H, **H-3**, *J*_{H3-Sn} = 8,1) ; 7,41-7,47 (m, 2H, **H arom.**) ; 7,52-7,58 (m, 1H, **H arom.**) ; 7,68-7,69 (m, 2H, **H arom.**) ; 7,73 (d, 1H, **H-6**, *J*_{H6-H7} = 6,0) ; 8,36 (d, 1H, **H-7**, *J*_{H6-H7} = 6,0) ; 8,84 (s, 1H, **H-4**).

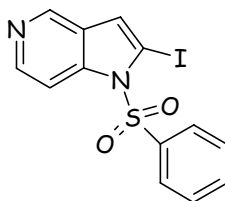
RMN ¹³C (CDCl₃) : -6,57 (Sn(CH₃)₃) ; 108,5 (CH-6) ; 118,2 (CH-3) ; 126,5 (2 CH) ; 128,1 (Cq) ; 129,4 (2 CH) ; 134,1 (CH) ; 138,6 (Cq) ; 142,6 (Cq) ; 143,4 (CH-4) ; 143,5 (CH-7) ; 145,2 (Cq).

I.R. (KBr) : 586 (C-Sn) ; 1164 (SO₂ sym.) ; 1356 (SO₂ asym.).

HRMS (IE +) : *m/z* trouvé = 406,9896 [M-CH₃]⁺, *m/z* théorique = 406,98762

S.M. (IS +) : *m/z* = 259 [MH-Sn(CH₃)₃]⁺.

1-Benzènesulfonyl-2-iodo-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 40



Formule brute	Masse molaire
C ₁₃ H ₉ IN ₂ O ₂ S	MM = 384,20 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 39.

A une solution du composé 24 (500 mg ; 1,93 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,292 mL ; 1,93 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (1,16 mL ; 2,32 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, une solution d'iode (982 mg ; 3,87 mmol ; 2 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 30 minutes, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est précipité, filtré et lavé au méthanol. Le reste du produit, solubilisé dans le filtrat est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide beige (460 mg ; 62% au total).

Pf = 160-161°C

Solubilité : DCM, DMSO

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,06 (s, 1H, **H-3**) ; 7,49 (dd, 2H, **H arom.**, ³J = 7,3, ³J = 8,0) ; 7,58-7,64 (m, 1H, **H arom.**) ; 7,93 (d, 2H, **H arom.**, ³J = 8,0) ; 8,16 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,45 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 5,7) ; 8,77 (s, 1H, **H-4**).

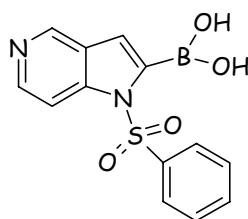
RMN ¹³C (CDCl₃) : 77,3 (**C-I**) ; 109,9 (**CH-6**) ; 121,6 (**CH-3**) ; 127,4 (2 **CH**) ; 128,0 (**Cq**) ; 129,5 (2 **CH**) ; 134,7 (**CH**) ; 138,0 (**Cq**) ; 142,6 (**CH-4**) ; 142,7 (**Cq**) ; 144,6 (**CH-7**).

I.R. (KBr) : 1094 (C-I) ; 1172 (SO₂ sym.) ; 1366 (SO₂ asym.).

HRMS (IE +) : *m/z* trouvé = 383,9419 [M]⁺, *m/z* théorique = 383,94295

S.M. (IS +) : *m/z* = 385 [MH]⁺.

Acide 1-benzènesulfonyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-boronique 41



Formule brute	Masse molaire
C ₁₃ H ₁₁ BN ₂ O ₄ S	MM = 302,12 g.mol ⁻¹

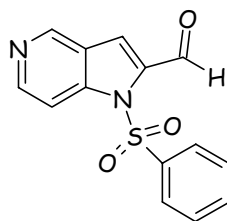
Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 39.

A une solution du composé 24 (200 mg ; 0,77 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,118 mL ; 0,77 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (0,480 mL ; 1,54 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, du triméthylborate (0,180 mL ; 1,55 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 5 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est hydrolysé avant d'être lavé à l'acétate d'éthyle pour éliminer les impuretés présentes. La phase aqueuse est acidifiée à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, le produit précipite après 2 jours à T.A.. Le précipité est alors filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide pour donner un solide blanc (165 mg ; 71%), qui est instable.

Solubilité : DCM, DMSO

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,29 (s, 1H, **H-3**) ; 7,65 (m, 2H, CH) ; 7,75 (m, 1H, CH) ; 8,22 (d, 2H, CH, ³J = 7,8) ; 8,55 (d, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 6,7) ; 8,61 (d, 1H, **H-7**, J_{H6-H7} = 6,7) ; 9,25 (s, 1H, **H-4**).

1-Benzènesulfonyl-2-formyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 42⁶⁰



Formule brute	Masse molaire
C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	MM = 286,31 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 39.

A une solution du composé 24 (200 mg ; 0,77 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,118 mL ; 0,77 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (0,480 mL ; 1,54 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, du *N,N*-diméthylformamide (0,120 mL ; 1,55 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 5 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 1/1) pour donner un solide blanc (156 mg ; 84%) (Litt. solide blanc, 52%).

Pf = 165°C (Litt. = 162°C)⁶⁰

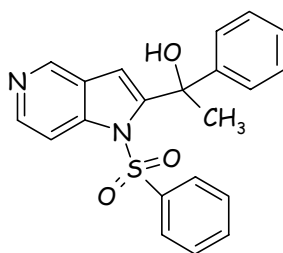
Solubilité : DCM, DMSO

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,49-7,59 (m, 4H, CH et H-3) ; 7,86 (m, 2H, CH, ³J = 7,3) ; 8,13 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 5,4) ; 8,65 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 5,4) ; 9,01 (s, 1H, H-4) ; 10,49 (s, 1H, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 109,9 (CH-6) ; 117,0 (CH-3) ; 123,4 (Cq) ; 127,0 (2 CH) ; 129,9 (2 CH) ; 135,1 (CH) ; 137,8 (Cq) ; 138,2 (Cq) ; 142,8 (Cq) ; 147,2 (CH-7) ; 147,5 (CH-4) ; 182,3 (CHO)

I.R. (KBr) : 1089 ; 1175 ; 1683 ; 3440

1-Benzènesulfonyl-2-(1-hydroxy-1-phényléthyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine 43⁶⁰



Formule brute	Masse molaire
$C_{21}H_{18}N_2O_3S$	MM = 378,45 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 39.

A une solution du composé 24 (200 mg ; 0,77 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,118 mL ; 0,77 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (0,480 mL ; 1,54 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, de l'acétophénone (0,090 mL ; 1,54 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 4 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 8/2) pour donner un solide beige (207 mg ; 79%) (Litt. solide blanc, 69%).

Pf = 142-143°C (Litt.=150°C)⁶⁰

Solubilité : DCM, DMSO

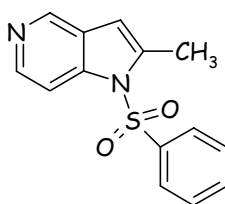
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,96 (s, 3H, CH₃) ; 5,38 (sl, 1H, OH) ; 7,02 (s, 1H, H-3) ; 7,21-7,28 (m, 9H, CH) ; 7,42-7,45 (m, 1H, CH) ; 7,94 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7} = 5,8) ; 8,47 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7} = 5,8) ; 8,89 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 33,9 (CH₃) ; 73,9 (Cq) ; 109,5 (CH-3) ; 109,7 (CH-6) ; 126,5 (2 CH) ; 126,9 (2 CH) ; 127,2 (CH) ; 128,3 (2 CH) ; 129,2 (2 CH) ; 130,6 (Cq) ; 134,0 (CH) ; 137,9 (Cq) ; 142,4 (Cq) ; 144,1 (CH-4) ; 144,7 (CH-7) ; 146,3 (Cq) ; 147,6 (Cq).

I.R. (KBr) : 1448 ; 1597 ; 2980 ; 3060 ; 3518.

S.M. (IS +) : *m/z* = 379 [MH]⁺.

1-Benzènesulfonyl-2-méthyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine 44



Formule brute	Masse molaire
C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	MM = 272,33 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 39.

A une solution du composé 24 (200 mg ; 0,77 mmol ; 1 éq.) et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylène diamine (0,118 mL ; 0,77 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -20°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (0,480 mL ; 1,54 mmol ; 1,2 éq.). Après 30 minutes à -20°C, du iodométhane (0,096 mL ; 1,55 mmol ; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à -20°C pendant 5 heures, avant d'être hydrolysé. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner un solide jaune-marron (184 mg ; 86%).

Pf = 105°C

Solubilité : DCM, DMSO

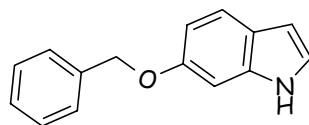
RMN ¹H (CDCl₃) : 2,56 (s, 3H, CH₃) ; 6,38 (s, 1H, H-3) ; 7,40-7,47 (m, 2H, CH) ; 7,52-7,59 (m, 1H, CH) ; 7,76-7,81 (m, 2H, CH) ; 8,02 (d, 1H, H-6, J_{H6-H7}=5,8 Hz) ; 8,41 (d, 1H, H-7, J_{H6-H7}=5,8 Hz) ; 8,72 (s, 1H, H-4)

RMN ¹³C (CDCl₃) : 15,4 (CH₃) ; 107,3 (CH-3) ; 109,2 (CH-6) ; 125,8 (Cq) ; 126,4 (2 CH) ; 129,5 (2 CH) ; 134,3 (CH) ; 138,4 (Cq) ; 138,8 (Cq) ; 141,5 (Cq) ; 142,8 (CH-4) ; 143,7 (CH-7)

I.R. (KBr) : 726 ; 817 ; 1093 ; 1172 ; 1370 ; 1449 ; 3436

S.M. (IS +) : *m/z* = 273 [MH]⁺.

6-Benzyloxy-1H-indole 45



Formule brute	Masse molaire
C ₁₅ H ₁₃ NO	MM = 223,28 g.mol ⁻¹

Référence biblio

A une solution de 6-hydroxyindole (2 g ; 15,0 mmol ; 1 éq.) et de carbonate de césium (9,77 g ; 30 mmol ; 2 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (120 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté du bromure de benzyle (1,87 mL ; 15,75 mmol ; 1,05 éq.) en solution dans du *N,N*-diméthylformamide (120 mL) goutte à goutte sur une période de 2 heures. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à T.A. avant d'évaporer les composés volatils. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé 5 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est alors évaporée sous pression réduite et le résidu obtenu purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 9/1) pour donner un solide beige (3,1 g ; 92%).

Pf = 108-109 °C

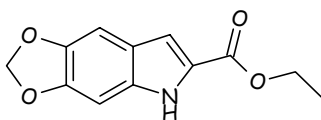
Solubilité : AcOEt, DCM

RMN ¹H (CDCl₃) : 5,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,46-6,48 (m, 1H, H-2) ; 6,86 (dd, 1H, H-5, J_{H5-H4}=8,5, J_{H5-H7} = 2,2) ; 6,91-6,92 (m, 1H, H-7) ; 7,06 (dd, 1H, H-3, J_{H2-H3} = 3,1, J_{H3-NH} = 2,2) ; 7,31-7,48 (m, 5H, H ar) ; 7,51 (d, 1H, H-4, J_{H5-H4}=8,5) ; 7,97 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 70,8 (CH₂Ph) ; 96,1 (CH-7) ; 102,6 (CH-2) ; 110,7 (CH-5) ; 121,4 (CH-4) ; 122,5 (Cq) ; 123,2 (CH-3) ; 127,6 (2 CH ar) ; 127,9 (CH ar) ; 128,7 (2 CH ar) ; 136,5 (Cq) ; 137,6 (Cq) ; 155,7 (Cq).

I.R. (KBr) : 1168 (C-O-C) ; 1638 (C=C) ; 3376 (NH).

5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylate d'éthyle ¹²⁶46



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₂ H ₁₄ NO ₄	MM = 233,23 g.mol ⁻¹	94527-32-9

A une solution d'éthanolate de sodium 2M (1,22 g de Na / 27mL d'EtOH ; 53 mmol ; 4 éq.) refroidie à -15°C et sous atmosphère inerte, est ajouté goutte à goutte, sur une période de 3 heures, un mélange de pipéronal (2g ; 13,3 mmol ; 1 éq.) et d'azidoacétate d'éthyle (7 g ; 53 mmol ; 4eq) dans de l'éthanol (25 mL). Après 2 heures d'agitation supplémentaire à 0°C, le milieu réactionnel est versé sur 200 g de glace. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'eau puis séché au dessiccateur. Une solution du composé sec dans le xylène (85 mL) est ajoutée sur du xylène bouillant (340 mL) goutte à goutte en 4 heures. Après 1 heure de reflux supplémentaire, les composés volatils sont évaporés. Le solide jaune pâle obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle afin d'obtenir un solide beige (2,2 g ; 72%).

Pf = 174-175°C (AcOEt) (Litt.: 175-178°C)¹²⁷

Solubilité : DCM, acétone

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,40 (t, 3H, CH₂CH₃, ³J = 7,1) ; 4,39 (q, 2H, CH₂CH₃, ³J = 7,1) ; 5,96 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,83 (s, 1H, H-3) ; 6,99 (s, 1H, H-4) ; 7,09 (d, 1H, H-7, J_{H7-NH} = 2,0) ; 8,97 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,6 (CH₂CH₃) ; 60,9 (CH₂CH₃) ; 92,0 (CH-3) ; 99,9 (CH-4) ; 101,1 (OCH₂O) ; 109,2 (CH-7) ; 121,8 (Cq) ; 126,3 (Cq) ; 132,9 (Cq) ; 144,3 (C-O) ; 148,0 (C-O) ; 162,0 (C=O).

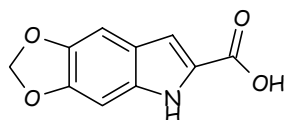
I.R. (KBr) : 1215 (C-O) ; 1690 (C=O) ; 3312 (NH).

S.M. (HN +) : m/z = 234 [MH]⁺.

¹²⁶ M. S. Allen, L. K. Hamaker, A. J. La Loggia et J. M. Cook *Synthetic comm.*, **1992**, 22(14)2077-2102

¹²⁷ R.S. Mali et V. J. Yadav *Synthesis*, **1984**, (10), 862-865

Acide 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indole-6-carboxylique 47¹²⁶



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₁₀ H ₇ NO ₄	MM = 205,17 g.mol ⁻¹	106517-64-0

Une suspension du composé **46** (2,3 g ; 10 mmol) dans une solution aqueuse de soude à 10% (50 mL) est chauffé au reflux une nuit. Le milieu réactionnel, refroidi à 0°C, est lavé à l'acétate d'éthyle pour éliminer toute trace du produit de départ. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 3M. Le solide obtenu est filtré, rincé avec de l'eau, à l'éthanol puis à l'éther éthylique pour donner un solide blanc-gris (1,9 g ; 91%).

Pf : décomposition à 235°C (Litt : 241°C)¹²⁸

Solubilité : DMSO

RMN ¹H (DMSO) : 5,97 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,86 (s, 1H, **H-3**) ; 6,94 (d, 1H, **H-7**, J_{H7-NH} = 2,2) ; 7,04 (s, 1H, **H-4**) ; 11,55 (s, 1H, NH) ; 12,60 (sl, 1H, COOH).

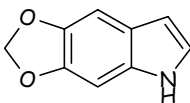
RMN ¹³C (DMSO) : 92,1 (CH-3) ; 99,3 (Cq) ; 100,7 (CH-4) ; 107,9 (OCH₂O) ; 120,9 (Cq) ; 126,9 (CH-7) ; 133,0 (Cq) ; 143,3 (C-O) ; 146,8 (C-O) ; 162,5 (C=O).

I.R. (KBr) : 1209(C-O) ; 1706 (C=O) ; 3115 (COOH) ; 3348 (NH).

S.M. (IS -) : m/z = 204 [MH]⁻.

¹²⁸ M. Font, A. Monge, A. Cuartero, A. Elorriaga, J. J. Martínez-Irujo, E. Alberdi, E. Santiago, I. Prieto, J. J. Lasarte, P. Sarobe et F. Borrás *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30(12), 963-971

5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indole 48



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₉ H ₇ NO ₂	MM = 161,16 g.mol ⁻¹	267-48-1

A une solution du composé 47 (3 g ; 14,6 mmol ; 1 éq.) dans de la quinoléine (12 mL), sous atmosphère inerte, est ajouté du cuivre en poudre (0,93 g ; 14,6 mmol ; 1 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux au bec électrique jusqu'à l'arrêt de dégagement de CO₂. Après retour à T.A., le cuivre est filtré sur papier filtre et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Les composés volatils sont évaporés avant de distiller la quinoléine sous vide plus poussé (113-114°C sous 17 mm Hg). Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 9/1) pour donner un solide blanc (1,5 g ; 65%).

Pf = 100-101°C (Litt. : 109-110°C)¹²⁹

Solubilité : AcOEt, DCM, DMSO.

RMN ¹H (CDCl₃) : 5,92 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,42 (m, 1H, H-2) ; 6,84 (s, 1H, H-4) ; 7,01 (s, 1H, H-7) ; 7,06 (m, 1H, H-3) ; 7,99 (sl, 1H, NH).

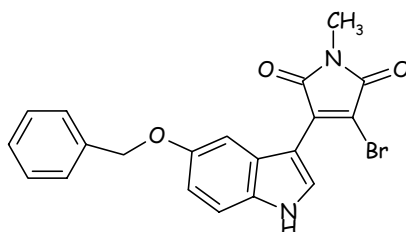
RMN ¹³C (CDCl₃) : 92,0 (CH-4) ; 99,3 (CH-7) ; 100,7 (OCH₂O) ; 103,0 (CH-2) ; 121,8 (Cq) ; 122,9 (CH-3) ; 130,8 (Cq) ; 143,2 (C-O) ; 145,1 (C-O).

I.R. (KBr) : 1301 (C-O) ; 3409 (NH).

S.M. (HN⁺) : *m/z* = 162 [MH]⁺.

¹²⁹ A. K. Sinhababu et R. T. Borhardt *J. Org. Chem.*, **1983**, 48(19), 3347-3349

3-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-4-bromo-1-méthyl-2,5-dihydro pyrrole-2,5-dione 49



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	MM = 411,26 g.mol ⁻¹	680992-78-3

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 8.

A une solution de 5-benzyloxyindole (2 g ; 8,92 mmol ; 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane (30 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -15°C est ajouté de l'hexaméthylidisilazane de lithium 1M / hexanes (22,5 mL ; 22,5 mmol ; 3 éq.) goutte à goutte en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 heure à -15°C avant d'ajouter la solution du composé 7 (2 g ; 7,44 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (20 mL) en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -15°C puis 15 minutes à 0°C. Après neutralisation à froid à l'aide d'acide chlorhydrique 0,3M, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide orange (2,7 g ; 87%).

Pf = décomposition à 150°C

Solubilité : DCM, DMSO

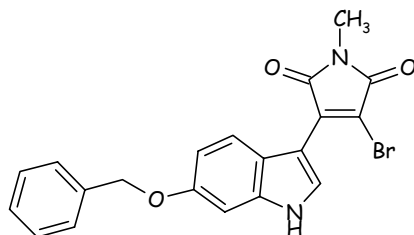
RMN ¹H (CDCl₃) : 3,15 (s, 3H, NCH₃) ; 5,15 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,02 (dd, 1H, **H-6**, J_{H6-H7} = 8,8, J_{H6-H4} = 2,2) ; 7,25-7,54 (m, 7H, **5H arom., H-7, H-2**) ; 7,92 (d, 1H, **H-4**) ; 8,81 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 24,6 (NCH₃) ; 69,7 (CH₂Ph) ; 103,7 (Cq) ; 106,1 (CH-4) ; 112,4 (Cq) ; 113,0 (CH-6) ; 113,1 (CH-7) ; 125,0 (Cq) ; 127,5 (2 CH) ; 127,6 (CH) ; 128,4 (2 CH) ; 131,6 (CH-2) ; 131,6 (Cq) ; 137,4 (Cq) ; 137,5 (Cq) ; 153,2 (Cq) ; 166,6 (C=O) ; 169,2 (C=O).

I.R. (KBr) : 1697 (C=O) ; 3316 (NH).

S.M. (IS +) : m/z = 411 [MH]⁺ avec ⁷⁹Br ; 413 [MH]⁺ avec ⁸¹Br.

**3-(6-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-4-bromo-2,5-dihydro-1-méthyl-
2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 50⁹⁹**



Formule brute	Masse molaire	N° CAS
C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	MM = 411,26 g.mol ⁻¹	174402-43-8

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **8**.

A une solution du composé **45** (2 g ; 8,96 mmol ; 1,2 éq.) dans du tétrahydrofurane (20 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -15°C est ajouté de l'hexaméthylidisilazane de lithium 1M / hexanes (22,4 mL ; 22,4 mmol ; 3 éq.) goutte à goutte en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 heure à -15°C avant d'ajouter la solution du composé **7** (2 g ; 7,44 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (20 mL) en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -15°C puis 15 minutes à 0°C. Après neutralisation à froid à l'aide d'acide chlorhydrique 0,3M, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide orange (2,4 g ; 79%).

Pf = 130°C (Litt. : décomposition à 140°C)⁹⁹

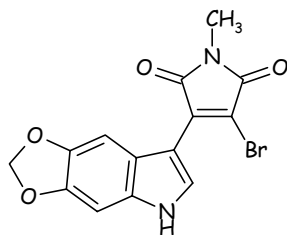
Solubilité : DMSO

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 3,00 (s, 3H, NCH₃) ; 5,15 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,89 (dd, 1H, **H-5**, J_{H5-H4} = 8,8, J_{H5-H7} = 2,2) ; 7,07 (d, 1H, **H-7**, J_{H5-H7} = 2,2) ; 7,32-7,49 (m, 5H, **H arom.**) ; 7,83 (d, 1H, **H-4**, J_{H5-H4} = 8,8) ; 7,97 (d, 1H, **H-2**, J_{H2-NH} = 2,8) ; 11,97 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 24,5 (NCH₃) ; 69,5 (CH₂Ph) ; 96,5 (CH-7) ; 104,1 (Cq) ; 111,1 (CH-5) ; 112,8 (Cq) ; 118,7 (Cq) ; 123,1 (CH-4) ; 127,6 (2 CH) ; 127,7 (CH) ; 128,4 (2 CH) ; 130,4 (CH-2) ; 137,3 (Cq) ; 137,4 (Cq) ; 137,5 (Cq) ; 155,2 (Cq) ; 166,5 (C=O) ; 169,1 (C=O).

I.R. (KBr) : 1160 (C-O-C) ; 1446 (C(O)N) ; 1708 (C=O) ; 3306 (NH).

4-Bromo-3-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-1-methyl-2,5-dihydropyrrole-2,5-dione 51



Formule brute	Masse molaire
C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₄	MM = 349,14 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **8**.

A une solution du composé **48** (1,92 g ; 11,90 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (50 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -15°C est ajouté de l'hexaméthylsilazane de lithium 1M / hexanes (35,7 mL ; 35,7 mmol ; 3 éq.) goutte à goutte en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 1 heure à -15°C avant d'ajouter la solution du composé **7** (3,18 g ; 11,91 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (20 mL) en 30 minutes. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes supplémentaires à -15°C puis 15 minutes à 0°C. Après neutralisation à froid à l'aide d'acide chlorhydrique 0,3M, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide marron (3,6 g ; 88%).

Pf = 150°C

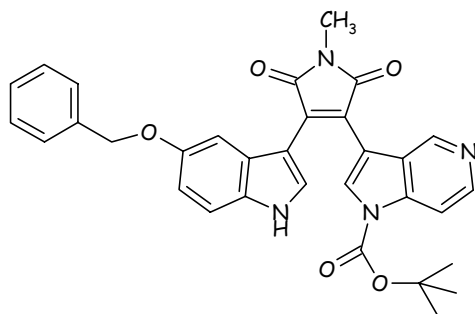
Solubilité : DCM, AcOEt, DMSO, acétone

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,16 (s, 3H, NCH₃) ; 5,99 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,87 (s, 1H, H-7) ; 7,43 (s, 1H, H-4) ; 7,85 (d, 1H, H-2, J_{H2-NH} = 3,0) ; 8,63 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 24,5 (NCH₃) ; 92,8 (CH-7) ; 100,7 (OCH₂O) ; 100,9 (CH-4) ; 104,3 (Cq) ; 113,0 (Cq) ; 120,7 (Cq) ; 129,4 (CH-2) ; 131,5 (Cq) ; 137,6 (Cq) ; 143,1 (Cq) ; 144,7 (Cq) ; 166,5 (C=O) ; 169,1 (C=O).

I.R. (KBr) : 1036 (C-O-C) ; 1452 (C(O)N) ; 1708 (C=O) ; 3376 (NH).

3-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-4-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-1-méthyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 52



Formule brute	Masse molaire
C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₅	MM = 548,60 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 26.

A une solution du composé 17 (685 mg ; 1,80 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés le composé 49 (500 mg ; 1,21 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (370 mg ; 1,80 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (85 mg ; 0,07 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 95/5) pour donner un solide orange (504 mg ; 76%). Dans certains cas où le produit reste amorphe, il est possible de le faire précipiter dans quelques millilitres d'éther éthylique, avant d'évaporer à nouveau à sec le contenu du ballon.

Pf = 145-146°C

Solubilité : DCM, DMSO

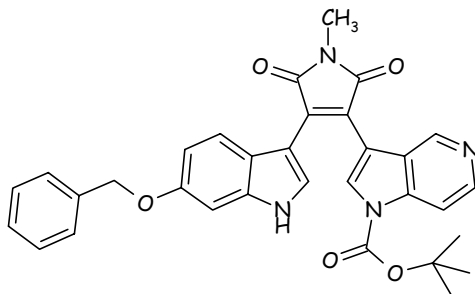
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,64 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,22 (s, 3H, NCH₃) ; 4,26 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,25 (d, 1H, **H-4i**, J_{H4i-H6i} = 2,2) ; 6,64 (dd, 1H, **H-6i**, J_{H6i-H7i} = 8,7, J_{H4i-H6i} = 2,2) ; 6,91 (d, 1H, **H-7i**, J_{H6i-H7i} = 8,7) ; 7,19-7,34 (m, 5H, CH₂Ph) ; 7,94 (d, 1H, **H-2i**, J_{H2i-NH} = 2,6) ; 8,06 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6a-H7a} = 5,2) ; 8,12 (s, 1H, **H-2a**) ; 8,23 (s, 1H, **H-4a**) ; 8,34 (d, 1H, **H-7a**, J_{H6a-H7a} = 5,2) ; 10,87 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,5 (NCH₃) ; 28,1 (C(CH₃)₃) ; 70,3 (CH₂Ph) ; 86,0 (CMe₃) ; 103,9 (CH-4i) ; 106,0 (Cq) ; 110,3 (CH-6a) ; 110,9 (Cq) ; 113,2 (CH-7i) ; 113,9 (CH-6i) ; 121,2 (Cq) ; 126,0 (Cq) ; 126,1 (Cq) ; 127,5 (2 CH) ; 128,0 (CH) ; 128,5 (CH-4a) ; 128,6 (2 CH) ; 130,8 (CH-2i) ; 131,7 (Cq) ; 133,1 (Cq) ; 137,1 (Cq) ; 139,5 (Cq) ; 143,4 (CH-7a) ; 143,8 (CH-2a) ; 148,7 (Cq) ; 153,7 (COOtBu) ; 171,8 (C=O) ; 171,9 (C=O).

I.R. (KBr) : 1152 (C-O-C) ; 1712 (C=O) ; 3430 (NH).

S.M. (IS +) : m/z = 550 [MH]⁺ ; 494 [MH-*tert*-butyle]⁺ ; 450 [MH-Boc]⁺.

3-(6-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-4-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-1-méthyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 53



Formule brute	Masse molaire
C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₄	MM = 548,60 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **26**.

A une solution du composé **17** (1,37 g ; 3,6 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (15 mL) sont ajoutés le composé **50** (1 g ; 2,40 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (0,74 g ; 3,60 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0,139 g ; 0,12 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide orange (1,1 g ; 87%). Dans certains cas où le produit reste amorphe, il est possible de le faire précipiter dans quelques millilitres d'acétone, avant d'évaporer à nouveau à sec le contenu du ballon.

Pf.: décomposition à 153-154°C

Solubilité : AcOEt, DCM, DMSO.

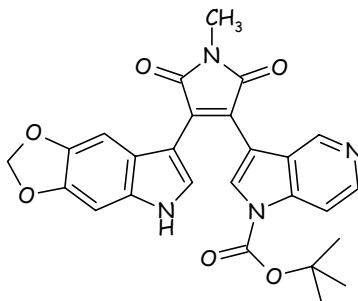
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,75 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,18 (s, 3H, NCH₃) ; 4,79 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,36 (d, 1H, **H-4i**, J_{H4i-H5i} = 8,8) ; 6,58 (d, 2H, **H-5i**, **H-7i**) ; 7,26 (m, 5H, **H arom.**) ; 7,73 (s, 1H, **H-2i**) ; 8,02-8,04 (m, 2H, **H-2a**, **H-6a**) ; 8,28 (s, 2H, **H-4a**, **H-7a**) ; 11,57 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,5 (NCH₃) ; 28,3 (C(CH₃)₃) ; 70,3 (CH₂Ph) ; 85,9 (CMe₃) ; 96,6 (CH-7i) ; 106,1 (Cq) ; 110,3 (CH-6a) ; 111,2 (CH-4i) ; 120,1 (CH-5i) ; 121,3 (Cq) ; 122,1 (Cq) ; 124,3 (Cq) ; 125,3 (Cq) ; 127,6 (2 CH) ; 127,9 (CH) ; 128,5 (2 CH) ; 128,8 (CH-4a) ; 129,3 (CH-2i) ; 132,5 (Cq) ; 137,2 (Cq) ; 137,4 (Cq) ; 139,5 (Cq) ; 143,4 (CH-7a) ; 144,0 (CH-2a) ; 148,8 (Cq) ; 155,7 (COOtBu) ; 171,7 (C=O) ; 171,9 (C=O).

I.R. (KBr) : 1153 (C-O-C) ; 1692 (C=O) ; 3444 (NH).

S.M. (IS +) : m/z = 550 [MH]⁺.

3-(5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-4-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-1-méthyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 54



Formule brute	Masse molaire
C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₆	MM = 486,49 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 26.

A une solution du composé 17 (1,37 g ; 3,59 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (12 mL) sont ajoutés le composé 51 (0,84 g ; 2,40 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (0,74 g ; 3,59 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0,139 g ; 0,12 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 2/8) pour donner un solide rouge foncé (841 mg ; 72%). Dans certains cas où le produit reste amorphe, il est possible de le faire précipiter dans quelques millilitres d'éther, avant d'évaporer à nouveau à sec le contenu du ballon.

Pf = 179-180°C

Solubilité : DCM, AcOEt, acétone

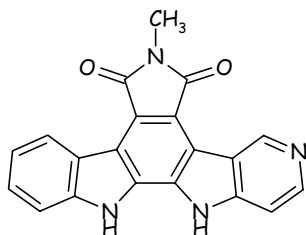
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,75 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,19 (s, 3H, NCH₃) ; 5,71 (s, 2H, OCH₂O) ; 6,15 (s, 1H, H-4i) ; 6,36 (s, 1H, H-7i) ; 7,70 (s, 1H, H-2i) ; 8,01 (s, 1H, H-2a) ; 8,06 (d, 1H, H-6a, J_{H6a-H7a} = 5,6) ; 8,30-8,32 (m, 2H, H-7a et H-4a) ; 11,93 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,4 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 85,9 (CMe₃) ; 92,9 (CH-7i) ; 99,0 (CH-4i) ; 100,5 (OCH₂O) ; 106,2 (Cq) ; 110,1 (Cq) ; 110,3 (CH-6a) ; 119,9 (Cq) ; 121,9 (Cq) ; 125,3 (Cq) ; 128,7 (CH-7a) ; 132,2 (CH-2i) ; 139,7 (Cq) ; 143,1 (CH-4a) ; 143,2 (Cq) ; 143,8 (CH-2a) ; 144,9 (Cq) ; 148,7 (COOtBu) ; 171,7 (C=O) ; 171,8 (C=O).

I.R. (KBr) : 1151; 1701 (C=O) ; 1754 (C=O) 3200-3600 (2 NH).

S.M. (IS +) : m/z = 487 [MH]⁺.

**6-Méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 55**



Formule brute	Masse molaire
$C_{20}H_{12}N_4O_2$	MM = 340,34 g.mol ⁻¹

Une solution du composé **26** (100 mg ; 0,23 mmol ; 1 éq.) et d'iode (575 mg ; 2,26 mmol ; 10 éq.) dans du toluène (500 mL) est irradiée pendant 30 minutes dans un réacteur de type « DEMA UV-lamp TQ-718 500 W ». Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution à 10% de métabisulfite de sodium (100 mL), la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées deux fois à l'eau (cette réaction est réalisée 8 fois successives avant de réunir les différentes phases organiques qui sont évaporées sous pression réduite). Le résidu obtenu est rincé au méthanol, puis au *N,N*-diméthylformamide chaud afin de solubiliser le produit contenu parmi les sels en excès. Le *N,N*-diméthylformamide est évaporé afin qu'il reste seulement 2 mL dans le ballon. Après refroidissement, puis dilution dans 2 mL d'acétate d'éthyle, le précipité obtenu est filtré et rincé successivement à l'eau, au méthanol puis à l'éther éthylique pour donner un solide jaune (501 mg ; 80%).

Pf > 250°C

Solubilité : DMF, DMSO

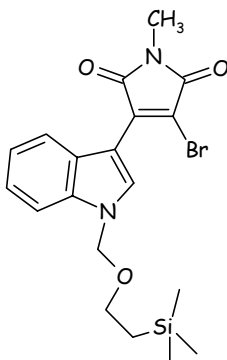
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,15 (s, 3H, NCH₃) ; 7,34 (dd, 1H, **H-3**, $J_{H3-H4} = 7,8$, $J_{H3-H2} = 7,7$) ; 7,53 (dd, 1H, **H-2**, $J_{H2-H1} = 7,5$, $J_{H3-H2} = 7,7$) ; 7,72 (d, 1H, **H-4**, $J_{H3-H4} = 7,8$) ; 7,95 (sl, 1H, **H-10**) ; 8,62 (sl, 1H, **H-11**) ; 8,88 (d, 1H, **H-1**, $J_{H2-H1} = 7,5$) ; 9,89 (sl, 1H, **H-8**) ; 11,83 (s, 1H, NH).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,5 (NCH₃) ; 108,2 (C-10) ; 111,6 (C-2) ; 111,9 (C-4) ; 120,4 (C-3) ; 122,9 (C-11) ; 123,8 (C-1) ; 140,4 (C-8).

I.R. (KBr) : 973; 1146; 1264; 1705 (C=O) ; 3158-3585 (NH).

S.M. (MALDI) : $m/z = 341$ [MH]⁺.

4-Bromo-1-méthyl-3-[1-(2-triméthylsilanyléthoxyméthyl)-1H-indol-3-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 56



Formule brute	Masse molaire
$C_{19}H_{23}BrN_2O_3Si$	MM = 435,40 g.mol ⁻¹

Référence biblio

A une solution d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile (98 mg ; 2,44 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajoutée lentement une solution du composé **8** (500 mg ; 1,63 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (5 mL). Le mélange réactionnel est agité à T.A. pendant 30 minutes. De retour à 0°C, du chlorure de (2-triméthylsilyl)éthoxyméthyle (0,318 mL ; 1,80 mmol ; 1,1 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est de nouveau agité à T.A. pendant 2 heures. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt 8/2) pour donner une gomme orange-rouge (596 mg ; 84%).

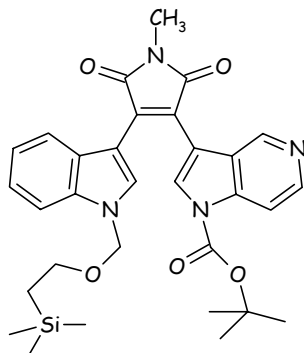
Solubilité : DCM, acétone

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,00 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,95 (t, 2H, SiCH₂, ³J = 8,3) ; 3,17 (s, 3H, NCH₃) ; 3,58 (t, 2H, OCH₂, ³J = 8,3) ; 5,55 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,27-7,40 (m, 2H, **H-5** et **H-6**) ; 7,58 (d, 1H, **H-4**, J_{H4-H5} = 7,1) ; 8,00 (s, 1H, **H-2**) ; 8,08 (dd, 1H, **H-7**, J_{H7-H6} = 7,1, J_{H7-H5} = 1,2).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,3 (Si(CH₃)₃) ; 17,8 (CH₂Si) ; 24,9 (NCH₃) ; 66,6 (CH₂O) ; 76,4 (NCH₂O) ; 105,1 (**Cq**) ; 110,9 (CH-4) ; 115,3 (**Cq**) ; 121,9 et 123,6 (CH-5 et CH-6) ; 123,3 (CH-7) ; 126,0 (**Cq**) ; 133,1 (CH-2) ; 136,9 (**Cq**) ; 137,4 (**Cq**) ; 166,8 (C=O) ; 169,6 (C=O).

I.R. (NaCl) : 1079 (C-O-C) ; 1709 (C=O) ; 2958 (CH).

4-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-1-méthyl-3-[1-(2-triméthylsilaneéthoxyméthyl)-1*H*-indol-3-yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 57



Formule brute	Masse molaire
C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅ Si	MM = 572,74 g.mol ⁻¹

Référence biblio

A une solution du composé **17** (305 mg ; 0,80 mmol ; 1,5 éq.) dans du dioxane (5 mL) sont ajoutés le composé **56** (232 mg ; 0,53 mmol ; 1 éq.), de l'iodure de cuivre (31 mg ; 0,16 mmol ; 0,2 éq.) et du dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium (56 mg ; 0,08 mmol ; 0,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 6 heures à 85°C avant d'être hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner un solide orange (79 mg ; 26%).

Pf = 84-85°C

Solubilité : AcOEt, DCM, MeOH

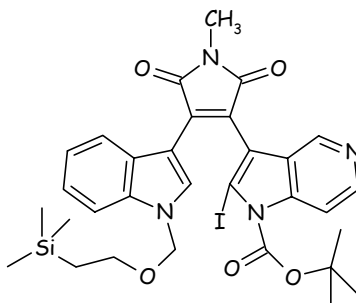
RMN ¹H (CDCl₃) : -0,04 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,90 (t, 2H, CH₂Si, ³J = 8,0) ; 1,67 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,19 (s, 3H, NCH₃) ; 3,51 (t, 2H, CH₂O, ³J = 8,0) ; 5,51 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,75 (dd, 1H, **H-5i**, J_{H5i-H4i} = 7,7, J_{H5i-H6i} = 7,2) ; 6,84 (d, 1H, **H-4i**, J_{H5i-H4i} = 7,7) ; 7,08 (dd, 1H, **H-6i**, J_{H6i-H7i} = 8,2, J_{H5i-H6i} = 7,2) ; 7,43 (d, 1H, **H-7i**, J_{H6i-H7i} = 8,2) ; 7,90 (s, 1H, **H-2i**) ; 7,95 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6-H7} = 4,1) ; 8,09 (s, 1H, **H-2a**) ; 8,15 (s, 1H, **H-4a**) ; 8,27 (s, 1H, **H-7a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,3 (Si(CH₃)₃) ; 17,7 (CH₂Si) ; 24,4 (NCH₃) ; 28,1 (C(CH₃)₃) ; 66,4 (CH₂O) ; 76,3 (NCH₂O) ; 85,6 (CMe₃) ; 106,2 (Cq) ; 110,0 (CH-6a) ; 110,8 (CH-7i) ; 121,3 (CH-5i) ; 121,3 (Cq) ; 121,5 (CH-4i) ; 123,2 (CH-6i) ; 123,5 (Cq) ; 126,4 (Cq) ; 128,8 (Cq) ; 131,8 (Cq) ; 132,7 (CH-2i) ; 136,6 (CH-2a) ; 136,6 (Cq) ; 139,4 (Cq) ; 144,2 (CH-7a) ; 144,4 (CH-4a) ; 148,7 (COOtBu) ; 171,5 (C=O) ; 171,5 (C=O).

I.R. (KBr) : 1703 (C=O) ; 1747 (C=O).

S.M. (IS +) : m/z = 574 [MH]⁺ ; 518 [MH-*tert*-butyle]⁺.

4-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-1-méthyl-3-[2-iodo-1-(2-triméthylsilaneéthoxyméthyl)-1*H*-indol-3-yl]-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 58



Formule brute	Masse molaire
C ₃₁ H ₃₅ IN ₄ O ₅ Si	MM = 698,64 g.mol ⁻¹

A une solution du composé 57 (200 mg ; 0,35 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (3 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté goutte à goutte une solution de diisopropylamine de lithium 2M /en solution dans un mélange tétrahydrofurane / heptane / éthylbenzène (0,400 mL ; 0,803 mmol ; 2,3 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à -78° avant l'ajout, goutte à goutte, d'une solution d'iode (98 mg ; 0,384 mmol ; 1,1 éq.) dans du tétrahydrofurane (2 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit, alors que la température remonte lentement à T.A., avant d'être hydrolysé puis extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 6/4) pour donner un solide marron (46 mg ; 19%).

Pf = 117°C

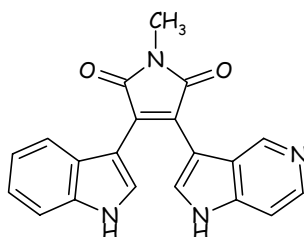
Solubilité : AcOEt, DCM, MeOH

RMN ¹H (CDCl₃) : -0,05 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ; 0,86 (t, 2H, CH₂Si, ³J = 7,4) ; 1,71 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,24 (s, 3H, NCH₃) ; 3,51 (td, 2H, CH₂O, ³J = 7,4, ⁴J = 2,2) ; 5,48 (d, 1H, NCH₂O, ²J = 11,5) ; 5,56 (d, 1H, NCH₂O, ²J = 11,5) ; 7,09 (dd, 1H, **H-5i**, J_{H5i-H6i}=7,1, J_{H5i-H4i} = 7,3) ; 7,20 (dd, 1H, **H-6i**, J_{H7i-H6i}=8,2, J_{H5i-H6i}=7,1) ; 7,42 (d, 1H, **H-4i**, J_{H5i-H4i} = 7,3) ; 7,52 (d, 1H, **H-7i**, J_{H7i-H6i}=8,2) ; 7,72 (s, 1H, **H-2a**) ; 7,95 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6a-H7a} = 5,4) ; 8,28 (s, 1H, **H-7a**) ; 8,36 (s, 1H, **H-4a**).

RMN ¹³C (CDCl₃) : -1,2 (Si(CH₃)₃) ; 17,8 (CH₂Si) ; 24,6 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 60,5 (C-I) ; 66,2 (CH₂O) ; 86,3 (NCH₂O) ; 89,8 (CMe₃) ; 110,0 (CH-6a) ; 110,3 (Cq) ; 110,9 (CH-7i) ; 114,3 (Cq) ; 119,9 (CH-4i) ; 121,8 (CH-5i) ; 123,7 (CH-6i) ; 128,4 (Cq) ; 130,4 (CH-4a) ; 130,6 (Cq) ; 131,0 (Cq) ; 138,9 (Cq) ; 139,9 (Cq) ; 142,5 (Cq) ; 143,9 (CH-2a) ; 144,4 (CH-7a) ; 148,6 (COOtBu) ; 170,3 (C=O) ; 170,8 (C=O).

S.M. (IS +) : m/z = 699 [MH]⁺ ; 643 [MH-tBu]⁺.

**4-[1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl]-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-méthyl-
2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2,5-dione 59**



Formule brute	Masse molaire
C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	MM = 342,36 g.mol ⁻¹

Une solution du composé **26** (100 mg ; 0,23 mmol) dans de l'acide formique (2 mL) est agitée pendant une nuit à T.A. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution à 20% de carbonate de sodium jusqu'à pH neutre, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium pour donner un solide rouge (76 mg ; 99%).

Pf: décomposition à 190-191°C

Solubilité: DMF, DMSO

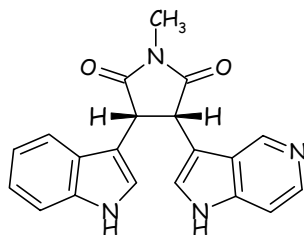
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 3,06 (s, 3H, NCH₃) ; 6,60 (d, 1H, **H-4i**, J_{H4i-H5i}= 7,8) ; 6,68 (dd, 1H, **H-5i**, J_{H5i-H6i}= 7,6, J_{H4i-H5i}= 7,8) ; 6,98 (dd, 1H, **H-6i**, J_{H6i-H7i}= 8,1, J_{H5i-H6i}= 7,6) ; 7,35 (d, 1H, **H-6a**, J_{H6a-H7a}= 5,4) ; 7,39 (d, 1H, **H-7i**, J_{H6a-H7a}= 5,4) ; 7,83-7,85 (m, 2H, **H-2i**, **H-7a**) ; 8,00 (sl, 2H, **H-2a**, **H-4a**) ; 11,79 (s, 1H, NH) ; 12,00 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): 24,0 (NCH₃) ; 105,1 (CH) ; 105,2 (CH) ; 107,1 (CH) ; 112,0 (Cq) ; 119,5 (CH) ; 120,7 (CH) ; 121,8 (CH) ; 122,3 (Cq) ; 125,0 (Cq) ; 125,6 (Cq) ; 128,5 (CH) ; 129,9 (Cq) ; 136,1 (Cq) ; 139,4 (CH) ; 140,4 (Cq) ; 143,5 (CH) ; 171,5 (C=O) ; 171,6 (C=O).

I.R. (KBr): 1437; 1695 (C=O) ; 2900-3600 (2 NH).

S.M. (MALDI): *m/z* = 343 [MH]⁺.

**3-(1*H*-Indol-3-yl)-1-méthyl-4-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-
pyrrolidine-2,5-dione 60¹⁰⁰**



Formule brute	Masse molaire
C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	MM = 344,38 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **59** (95 mg ; 0,028 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (2 mL) est ajouté du palladium sur charbon 10% (10 mg ; 0,009 mmol ; 0,3 éq.). Après 5 jours à 30°C, sous une pression d'hydrogène de 50 psi (soit 6 bars) dans une bombe de Parr, le palladium est filtré sur célite puis rincé au méthanol. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 9/1) pour donner un solide rouge (94 mg ; 98%).

Pf = 182°C

Solubilité : MeOH, acétone

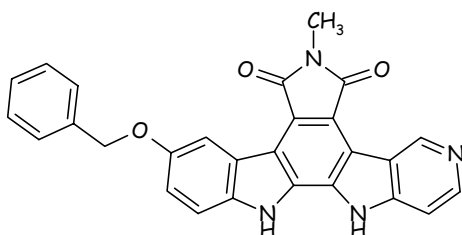
RMN ¹H (MeOD) : 3,14 (s, 3H, NCH₃) ; 4,45 (d, 1H, **CH**, *J*_{CH-CH} = 6,7) ; 4,60 (d, 1H, **CH**, *J*_{CH-CH} = 6,7) ; 6,92 (ddd, 1H, **H-5i**, *J*_{H5i-H6i} = 7,1, *J*_{H5i-H4i} = 7,9, *J*_{H5i-H7i} = 1,0) ; 7,05 (ddd, 1H, **H-6i**, *J*_{H6i-H7i} = 8,1, *J*_{H6i-H4i} = 1,0, *J*_{H5i-H6i} = 7,1) ; 7,15 (s, 1H, **H-2i**) ; 7,23-7,35 (m, 4H, **H-7i**, **H-4i**, **H-2a**, **H-6a**) ; 8,05 (sl, 1H, **H-7a**) ; 8,39 (s, 1H, **H-4a**).

RMN ¹³C (MeOD) : 25,6 (NCH₃) ; 47,7 (CH) ; 48,4 (CH) ; 110,8 (CH-**6a**) ; 112,8 (CH-**7i**) ; 119,3 (CH-**5i**) ; 120,3 (CH-**6i**) ; 120,8 (Cq) ; 122,1 (Cq) ; 122,9 (CH-**2i**) ; 123,2 (Cq) ; 125,1 (CH-**4i**) ; 126,5 (CH-**2a**) ; 130,6 (Cq) ; 131,4 (Cq) ; 138,4 (Cq) ; 140,2 (CH-**7a**) ; 142,2 (CH-**4a**) ; 178,7 (C=O) ; 179,3 (C=O).

I.R. (KBr) : 1699 (C=O) ; 2363 (CH) ; 3397 (NH).

S.M. (IS +) : *m/z* = 345 [MH]⁺.

3-Benzyloxy-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c] pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 61



Formule brute	Masse molaire
$C_{27}H_{18}N_4O_3$	MM = 446,47 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 55.

Une solution du composé 52 (100 mg ; 0,23 mmol ; 1 éq.) et d'iode (463 mg ; 1,82 mmol ; 10 éq.) dans du toluène (500 mL) est irradiée pendant 30 minutes dans un réacteur de type « DEMA UV-lamp TQ-718 500 W ». Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution à 10% de métabisulfite de sodium (100 mL), la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées deux fois à l'eau (cette réaction est réalisée 3 fois successives avant de réunir les différentes phases organiques qui sont évaporées sous pression réduite). Le résidu obtenu est rincé au méthanol, puis au *N,N*-diméthylformamide chaud afin de solubiliser le produit contenu parmi les sels en excès. Le *N,N*-diméthylformamide est évaporé afin qu'il reste seulement 2 mL dans le ballon. Après refroidissement, puis dilution dans 2 mL d'acétate d'éthyle, le précipité obtenu est filtré et rincé successivement à l'eau, au méthanol puis à l'éther éthylique pour donner un solide jaune (241 mg ; 91%).

Pf >250 °C

Solubilité : DMF, DMSO

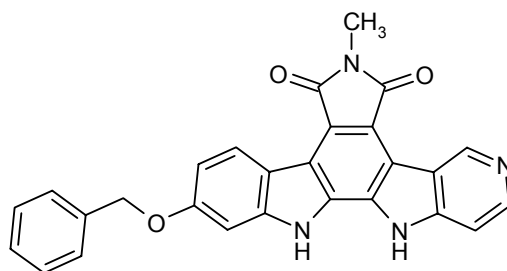
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,20 (s, 3H, NCH₃) ; 5,25 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,29-7,31 (dd, 1H, **H-2**, $J_{H2-H1} = 8,8$, $J_{H2-H4} = 2,4$) ; 7,35-7,37 (m, 1H, **H arom.**) ; 7,42-7,45 (m, 2H, **H arom.**) ; 7,57-7,59 (m, 3H, **2H arom.** et **H-4**) ; 7,75 (d, 1H, **H-1**, $J_{H2-H1} = 8,8$) ; 7,79 (d, 1H, **H-10**, $J_{H10-H11} = 5,5$) ; 8,56 (d, 1H, **H-11**, $J_{H10-H11} = 5,5$) ; 8,66 (d, 1H, **H-8**, $J_{H8-H10} = 2,2$) ; 10,03 (s, 1H, **NH**) ; 11,71 (s, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,2 (NCH₃) ; 69,4 (CH₂Ph) ; 107,1 (CH-**11**) ; 107,3 (CH-**8**) ; 107,3 (CH-**10**) ; 112,3 (CH-**4**) ; 112,6 (CH-**1**) ; 117,0 (CH-**2**) ; 127,5 (2 CH) ; 127,5 (CH) ; 128,0 (2 CH.).

I.R. (KBr) : 1124 (C-O-C) ; 1706 (C=O) ; 3466 (NH).

S.M. (MALDI) : $m/z = 447$ [MH]⁺.

2-Benzyloxy-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c] pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 62



Formule brute	Masse molaire
$C_{27}H_{18}N_4O_3$	MM = 446,47 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 55.

Une solution du composé 53 (100 mg ; 0,23 mmol ; 1 éq.) et d'iode (463 mg ; 1,82 mmol ; 10 éq.) dans du toluène (500 mL) est irradiée pendant 30 minutes dans un réacteur de type « DEMA UV-lamp TQ-718 500 W ». Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution à 10% de métabisulfite de sodium (100 mL), la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées deux fois à l'eau (cette réaction est réalisée 5 fois successives avant de réunir les différentes phases organiques qui sont évaporées sous pression réduite). Le résidu obtenu est rincé au méthanol, puis au *N,N*-diméthylformamide chaud afin de solubiliser le produit contenu parmi les sels en excès. Le *N,N*-diméthylformamide est évaporé afin qu'il reste seulement 2 mL dans le ballon. Après refroidissement, puis dilution dans 2 mL d'acétate d'éthyle, le précipité obtenu est filtré et rincé successivement à l'eau, au méthanol puis à l'éther éthylique pour donner un solide jaune (402 mg ; 89%).

Pf >250 °C

Solubilité : DMF, DMSO

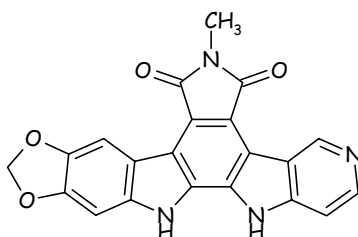
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 40°C) : 3,17 (s, 3H, NCH₃) ; 5,27 (s, 2H, CH₂Ph) ; 7,06 (dd, 1H, **H-3**, $J_{H3-H4} = 8,7$, $J_{H3-H1} = 2,2$) ; 7,36-7,38 (m, 2H, CH, **H-1**) ; 7,42-7,45 (m, 2H, CH) ; 7,54-7,55 (m, 2H, CH) ; 7,77 (d, 1H, **H-10**, $J_{H10-H11} = 5,6$) ; 8,55 (d, 1H, **H-11**, $J_{H10-H11} = 5,6$) ; 8,81 (d, 1H, **H-4**, $J_{H3-H4} = 8,7$) ; 9,98 (s, 1H, **H-8**) ; 11,67 (s, 1H, NH) ; 12,22 (s, 1H, NH).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆, 40°C) : 23,3 (NCH₃) ; 69,4 (CH₂Ph) ; 93,3 (CH-1) ; 107,1 (CH-10) ; 110,2 (CH-3) ; 124,8 (CH-4) ; 127,2 (2 CH) ; 127,7 (CH) ; 128,2 (2 CH) ; 144,0 (CH-11) ; 144,8 (CH-8).

I.R. (pur) : 745 ; 1120 ; 1379 ; 1701 (C=O) ; 2672-3346 (NH).

S.M. (MALDI) : $m/z = 447$ [MH]⁺.

12,13-Dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*j*]-6-méthylpyrrolo[3,4-*c*]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*a*]carbazole-5,7-dione 63



Formule brute	Masse molaire
C ₂₁ H ₁₂ N ₄ O ₄	MM = 384,35 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 55.

Une solution du composé 54 (100 mg ; 0,20 mmol ; 1 éq.) et d'iode (520 mg ; 2,05 mmol ; 10 éq.) dans du toluène (500 mL) est irradiée pendant 30 minutes dans un réacteur de type « DEMA UV-lamp TQ-718 500 W ». Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution à 10% de métabisulfite de sodium (100 mL), la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées deux fois à l'eau (cette réaction est réalisée 4 fois successives avant de réunir les différentes phases organiques qui sont évaporées sous pression réduite). Le résidu obtenu est rincé au méthanol, puis au *N,N*-diméthylformamide chaud afin de solubiliser le produit contenu parmi les sels en excès. Le *N,N*-diméthylformamide est évaporé afin qu'il reste seulement 2 mL dans le ballon. Après refroidissement, puis dilution dans 2 mL d'acétate d'éthyle et le précipité obtenu est filtré et rincé successivement à l'eau, au méthanol puis à l'éther éthylique pour donner un solide marron (283 mg ; 92%).

Pf >250 °C

Solubilité : DMF, DMSO

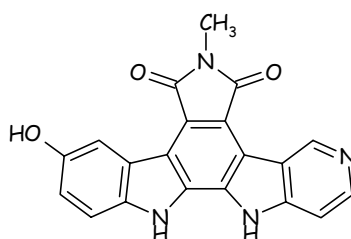
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,05 (s, 3H, NCH₃) ; 6,09 (s, 2H, OCH₂O) ; 7,13 (s, 1H, C-4) ; 7,58 (sl, 1H, H-10) ; 8,10 (s, 1H, H-1) ; 8,44 (sl, 1H, H-11) ; 9,80 (s, 1H, C-8) ; 11,51 (sl, 1H, NH) ; 11,86 (sl, 1H, NH).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,7 (NCH₃) ; 92,6 (CH-4) ; 101,0 (OCH₂O) ; 102,0 (CH-1) ; 107,0 (CH-10) ; 144,5 (CH-11) ; 145,5 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1470; 1699 (C=O) ; 3430 (NH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 385 [MH]⁺.

**3-Hydroxy-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 64**



Formule brute	Masse molaire
C ₂₀ H ₁₂ N ₄ O ₃	MM = 356,34 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **61** (150 mg ; 0,33 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane (2 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté du tribromure de bore 1M / dichlorométhane (3,4 mL ; 3,36 mmol ; 10 éq.). Après 30 minutes de réaction à T.A., l'ajout de méthanol fait précipiter le produit, qui est filtré et rincé au méthanol pour donner un solide jaune (73 mg ; 62%).

Pf >250 °C.

Solubilité : DMF, DMSO.

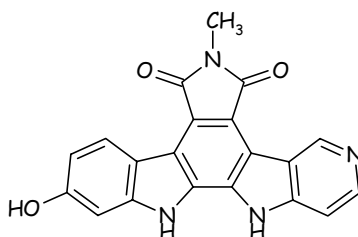
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,12 (s, 3H, NCH₃) ; 7,07 (dd, 1H, **H-2**, J_{H2-H1}=8,7, J_{H2-H4} = 2,3) ; 7,57 (d, 1H, **H-1**, J_{H2-H1}=8,7) ; 8,19 (d, 1H, **H-4**, J_{H2-H4} = 2,3) ; 8,24 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 6,6) ; 8,77 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 6,6) ; 9,34 (sl, 1H, **OH**) 9,81 (s, 1H, **H-8**) ; 11,67 (s, 1H, **NH**) ; 13,06 (s, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,3 (NCH₃) ; 108,1 (CH-4) ; 109,2 (CH-10) ; 112,6 (CH-1) ; 117,5 (CH-2) ; 135,6 (CH-11) ; 137,1 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1700 (C=O) ; 3974-3430 (NH et OH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 357 [MH]⁺.

**2-Hydroxy-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 65**



Formule brute	Masse molaire
$C_{20}H_{12}N_4O_3$	MM = 356,34 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 64.

A une solution du composé 62 (50 mg ; 0,11 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (1 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté du tribromure de bore 1M / dichlorométhane (1,12 mL ; 1,12 mmol ; 10 éq.). Après 30 minutes de réaction à T.A., l'ajout de méthanol fait précipiter le produit, qui est filtré et rincé au méthanol pour donner un solide rouge-marron (21 mg ; 55%).

Pf >250 °C

Solubilité : DMF, DMSO

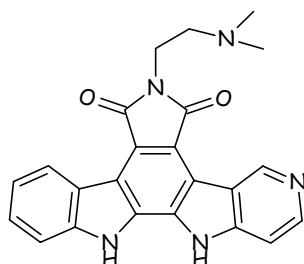
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,07 (s, 3H, NCH₃) ; 6,79 (d, 1H, **H-3**, *J*_{H4-H3} = 8,5) ; 7,03 (s, 1H, **H-1**) ; 8,19 (d, 1H, **H-10**, *J*_{H10-H11} = 6,6) ; 8,49 (d, 1H, **H-4**, *J*_{H4-H3} = 8,5) ; 8,74 (d, 1H, **H-11**, *J*_{H10-H11} = 6,6) ; 9,74 (s, 1H, **H-8**) ; 9,96 (s, 1H, **OH**) ; 11,61 (s, 1H, **NH**) ; 12,90 (sl, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,4 (NCH₃) ; 96,8 (CH-1) ; 109,4 (CH-10) ; 110,8 (CH-3) ; 125,0 (CH-4) ; 135,8 (CH-11) ; 137,2 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1378; 1699 (C=O) ; 2783-3651 (2 NH, OH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 357 [MH]⁺.

6-(2-Diméthylaminoéthyl)-12,13-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*a*]carbazole-5,7-dione 67



Formule brute	Masse molaire
C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂	MM = 397,44 g.mol ⁻¹

Une solution du composé 55 (50 mg ; 0,15 mmol) est chauffée au reflux de la *N,N*-diméthyléthylène diamine (1 mL) pendant 24 heures. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide orange-marron (35 mg ; 70%).

Pf > 200°C

Solubilité : DMF, DMSO

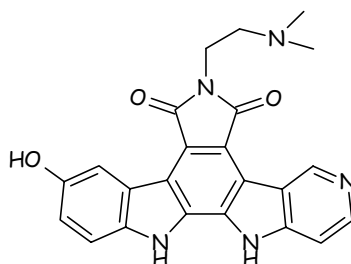
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 2,26 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,64-2,65 (m, 2H, CH₂NMe₂) ; 3,84 (t, 2H, CH₂N, ³*J* = 6,5) ; 7,36 (dd, 1H, **H-3**, *J*_{H3-H4} = 7,6, *J*_{H3-H2} = 7,4) ; 7,57 (dd, 1H, **H-2**, *J*_{H2-H1} = 7,9, *J*_{H3-H2} = 7,4) ; 7,71-7,74 (m, 2H, **H-4** et **H-10**) ; 8,56 (d, 1H, **H-11**, *J*_{H11-H10} = 5,5) ; 8,98 (d, 1H, **H-1**, *J*_{H2-H1} = 7,9) ; 12,89 (s, 1H, **NH**) ; 13,25 (sl, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 35,2 (CH₂N) ; 45,2 (N(CH₃)₂) ; 56,7 (CH₂NMe₂) ; 107,0 (CH-10) ; 111,5 (CH-4) ; 120,3 (CH-3) ; 124,1 (CH-1) ; 127,1 (CH-2) ; 145,0 (CH-11) ; 146,1 (CH-8).

I.R. (pur) : 800 ; 1019 ; 1260 ; 1697 (C=O) ; 2956 (CH arom.) ; 2874-2696 (NH).

S.M. (IS +) : *m/z* = 398 [MH]⁺.

**6-(2-Diméthylaminoéthyl)-3-hydroxy-12,13-dihydropyrrolo
[3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 68**



Formule brute	Masse molaire
C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃	MM = 413,44 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 67.

Une solution du composé 64 (50 mg ; 0,14 mmol) est chauffée au reflux de la *N,N*-diméthyléthylène diamine (1 mL) pendant 24 heures. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide rouge-marron (28 mg ; 48%).

Pf > 250°C

Solubilité : DMF, DMSO

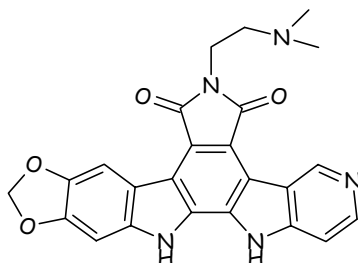
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 2,40 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,82 (m, 2H, CH₂NMe₂) ; 3,87 (t, 2H, NCH₂, ³J = 6,0) ; 7,07 (dd, 1H, **H-2**, J_{H2-H1} = 8,7, J_{H2-H4} = 2,3) ; 7,61 (d, 1H, **H-1**, J_{H2-H1} = 8,7) ; 7,75 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 5,5) ; 8,42 (d, 1H, **H-4**, J_{H2-H4} = 2,3) ; 8,54 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 5,5) ; 9,27 (sl, 1H, **OH**) ; 10,00 (s, 1H, **H-8**) ; 11,69 (s, 1H, **NH**) ; 12,01 (sl, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 34,6 (NCH₂) ; 44,3 (N(CH₃)₂) ; 56,3 (CH₂NMe₂) ; 107,3 (CH-**10**) ; 108,4 (CH-**4**) ; 112,1 (CH-**1**) ; 116,5 (CH-**2**) ; 144,6 (CH-**11**) ; 145,2 (CH-**8**).

I.R. (pur) : 1386 ; 1696 (C=O) ; 1691 (C=O).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 414 [MH]⁺.

**12,13-Dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*h*]-6-(2-diméthylaminoéthyl)
pyrrolo[3,4-*c*]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-*a*]carbazole-5,7-dione**
70



Formule brute	Masse molaire
$C_{24}H_{19}N_5O_4$	MM = 441,45 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **67**.

Une solution du composé **66** (100 mg ; 0,26 mmol) est chauffée au reflux de la *N,N*-diméthyléthylène diamine (1 mL) pendant 24 heures. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide marron (71 mg ; 62%).

Pf > 200°C

Solubilité : DMF, DMSO

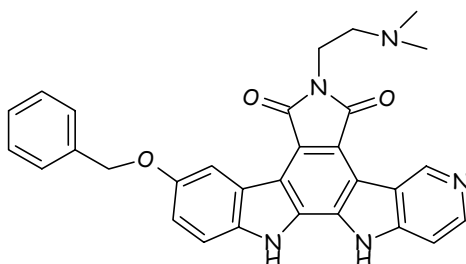
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 2,28 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,65 (t, 2H, CH₂NMe₂, ³J = 6,0) ; 3,78 (t, 2H, NCH₂, ³J = 6,0) ; 6,13 (s, 1H, OCH₂O) ; 7,30 (s, 1H, **H-4**) ; 7,70 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 6,1) ; 8,28 (s, 1H, **H-1**) ; 8,51 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 6,1) ; 9,93 (s, 1H, **H-8**) ; 11,87 (s, 1H, **NH**) ; 12,19 (sl, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 35,1 (NCH₂) ; 44,8 (N(CH₃)₂) ; 56,8 (CH₂NMe₂) ; 92,9 (CH-4) ; 101,4 (OCH₂O) ; 102,1 (CH-1) ; 107,3 (CH-10) ; 144,5 (CH-11) ; 145,8 (CH-8).

I.R. (pur) : 1036 ; 1134 ; 1468 ; 1691 (C=O) ; 2712-3568 (NH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 442 [MH]⁺.

3-Benzyloxy-6-(2-diméthylaminoéthyl)-12,13-dihydropyrrolo [3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 71



Formule brute	Masse molaire
C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃	MM = 503,57 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 67.

Une solution du composé 61 (50 mg ; 0,14 mmol) est chauffée au reflux de la *N,N*-diméthyléthylène diamine (1 mL) pendant 24 heures. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide rouge-marron (62 mg ; 88%).

Pf > 200°C

Solubilité : DMF, DMSO

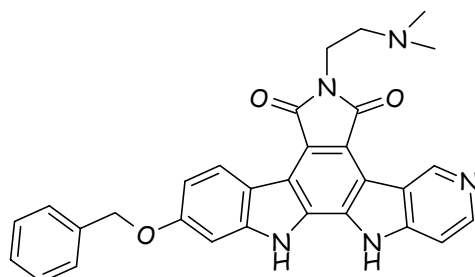
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 2,24 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,61 (t, 2H, CH₂NMe₂, ³J = 6,5); 3,81 (t, 2H, C(O)NCH₂, ³J = 6,5); 5,23 (s, 2H, CH₂Ph); 7,28 (dd, 1H, **H-1**, J_{H2-H1} = 8,8, J_{H1-NH} = 2,4); 7,35 (t, 1H, **H arom.**, ³J = 7,5); 7,42 (dd, 2H, **H arom.**, ³J = 7,5, ³J = 7,2); 7,58 (d, 1H, **H arom.**, ³J = 7,2); 7,65 (dd, 1H, **H-2**, J_{H2-H4} = 1,7, J_{H2-H1} = 8,8); 7,69 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 5,0); 8,54 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 5,0); 8,61 (d, 1H, **H-4**, J_{H2-H4} = 1,7); 10,00 (s, 1H, **H-8**); 12,63 (s, 1H, **NH**); 13,11 (s, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆): 35,8 (NCH₂); 40,6 (N(CH₃)₂); 57,6 (CH₂NMe₂); 70,7 (CH₂Ph); 107,6 (CH-10); 108,6 (CH-4); 113,3 (CH-2); 117,8 (CH-1); 128,2 (CH); 128,5 (2 CH); 129,1 (2 CH); 145,1 (CH-8); 145,9 (CH-11).

I.R. (KBr): 1385 (C-O-C); 1705 (C=O); 3432 (NH).

S.M. (MALDI): *m/z* = 504 [MH]⁺.

2-Benzyloxy-6-(2-diméthylaminoéthyl)-12,13-dihydropyrrolo [3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 72



Formule brute	Masse molaire
C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃	MM = 503,57 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé **67**.

Une solution du composé **62** (50 mg ; 0,14 mmol) est chauffée au reflux de la *N,N*-diméthyléthylène diamine (1 mL) pendant 24 heures. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans le méthanol, filtré et lavé au méthanol pour donner un solide rouge-marron (42 mg ; 60%).

Pf > 200°C

Solubilité : DMF, DMSO

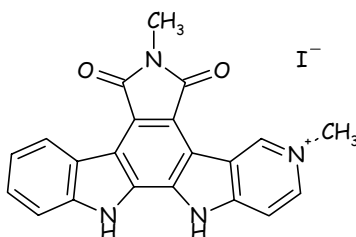
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz): 2,22 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,58 (t, 2H, CH₂NMe₂, ³J = 6,5); 3,78 (t, 2H, C(O)NCH₂, ³J = 6,5); 5,27 (s, 2H, CH₂Ph); 7,06 (dd, 1H, **H-3**, J_{H5i-H7i} = 1,9, J_{H3-H4} = 8,7); 7,37 (t, 1H, **H arom.**, ³J = 7,3); 7,41 (s, 1H, **H-1**); 7,44 (dd, 2H, **H arom.**, ³J = 7,3, ³J = 7,5); 7,55 (d, 2H, **H arom.**, ³J = 7,5); 7,76 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 5,6); 8,55 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 5,6); 8,81 (d, 1H, **H-4**, J_{H3-H4} = 8,7); 9,99 (s, 1H, **H-8**); 11,77 (sl, 1H, **NH**); 12,07 (sl, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆): 35,1 (CH₂NMe₂); 45,0 (N(CH₃)₂); 56,9 (NCH₂); 69,2 (CH₂Ph); 96,4 (CH-1); 107,1 (CH-10); 110,3 (CH-3); 125,0 (CH-4); 127,3 (CH); 127,3 (2 CH); 128,1 (2 CH); 144,7 (CH-8); 145,1 (CH-11).

I.R. (pur) : 1387 (C-O-C); 1691 (C=O); 3097-3355 (NH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 504 [MH]⁺.

**Iodure de 3-méthyl-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]
pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 73**



Formule brute	Masse molaire
$C_{21}H_{15}IN_4O_2$	MM = 482,28 g.mol ⁻¹

Une solution du composé 55 (50 mg ; 0,11 mmol) et de iodométhane (0,500 mL) dans du *N,N*-diméthylformamide (1 mL) est chauffée pendant 24 heures à 80°C, en tube scellé. Après retour à T.A., les composés volatils sont évaporés et le résidu obtenu est repris dans 1 mL d'acétate d'éthyle, filtré et rincé avec de l'acétate d'éthyle pour donner un solide jaune (24 mg ; 45%).

Pf >250 °C

Solubilité : DMF, DMSO

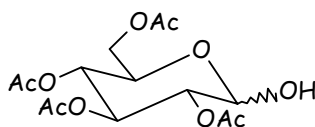
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 3,22 (s, 3H, NCH₃) ; 4,52 (s, 3H, N⁺CH₃) ; 7,45 (dd, 1H, **H-3**, $J_{H3-H2} = 7,5$, $J_{H3-H4} = 8,1$) ; 7,67 (dd, 1H, **H-2**, $J_{H2-H1} = 7,8$, $J_{H3-H2} = 7,5$) ; 7,84 (d, 1H, **H-4**, $J_{H3-H4} = 8,1$) ; 8,45 (d, 1H, **H-10**, $J_{H10-H11} = 7,0$) ; 8,90 (d, 1H, **H-11**, $J_{H10-H11} = 7,0$) ; 9,04 (d, 1H, **H-1**, $J_{H2-H1} = 7,8$) ; 9,99 (s, 1H, **H-8**) ; 12,52 (s, 1H, **NH**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 23,7 (N-CH₃) ; 47,2 (N⁺-CH₃) ; 107,5 (CH-10) ; 112,4 (CH-4) ; 120,8 (CH-3) ; 124,0 (CH-1) ; 127,9 (CH-2) ; 140,0 (CH-11) ; 140,7 (CH-8).

I.R. (KBr) : 1338 (C-O-C) ; 1728 (C=O) ; 1754 (C=O) ; 2900-3600 (3 NH, OH).

S.M. (MALDI) : $m/z = 355$ [M⁺-I].

2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-D-glucopyranoside 75¹¹⁴



Formule brute	Masse molaire
C ₁₄ H ₂₀ O ₁₀	MM = 348,31 g.mol ⁻¹

A une solution du composé 90 (2 g ; 5,12 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (10 mL) est ajouté de l'acétate d'hydrazine (0,473 g ; 5,13 mmol ; 1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 75°C pendant 1 heure. Après hydrolyse à T.A., la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 4/6) pour donner une huile jaune pâle (1,8 g ; 100%).

La proportion des deux anomères présents est α/β 2/1.

Solubilité : AcOEt, DCM, acétone, MeOH

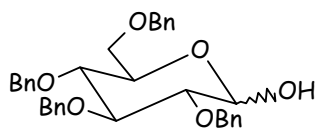
RMN ¹H (CDCl₃) : 2,02 (s, 3H, COCH₃) ; 2,04 (s, 3H, COCH₃) ; 2,09 (s, 3H, COCH₃) ; 2,10 (s, 3H, COCH₃) ; 3,76-3,81 (m, 0,5H, **H-5 β**) ; 4,08-4,25 (m, 4H, **H-6 α** , **H-5 α** , **H-6 β**) ; 4,77 (d, 0,5H, **H-1 β** , $J_{H1\beta-H2\beta} = 7,8$) ; 4,85-4,90 (m, 1,5H, **H-2 α** , **H-2 β** , $J_{H2\alpha-H1\alpha} = 3,4$, $J_{H2\alpha-H3\alpha} = 10,0$) ; 5,08 (dd, 1,5H, **H-4 α** , **H-4 β** , $J_{H4\alpha-H3\alpha} = 9,4$, $J_{H4\alpha-H5\alpha} = 9,7$) ; 5,24 (dd, 0,5H, **H-3 β** , $J_{H-3\beta-H2\beta} = 9,4$, $J_{H-3\beta-H4\beta} = 9,4$) ; 5,44 (d, 1H, **H-1 α** , $J_{H2\alpha-H1\alpha} = 3,4$) ; 5,53 (dd, 1H, **H-3 α** , $J_{H3\alpha-H2\alpha} = 10,0$, $J_{H4\alpha-H3\alpha} = 9,4$).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,6 (4 COCH₃) ; 20,7 (4 COCH₃) ; 62,0 (CH-**6 α**) ; 62,0 (CH-**6 β**) ; 66,9 (CH-**5 α**) ; 68,4 (CH-**4 β**) ; 68,5 (CH-**5 α**) ; 69,9 (CH-**3 α**) ; 71,2 (CH-**2 α**) ; 71,9 (CH-**5 β**) ; 72,5 (CH-**3 β**) ; 72,9 (CH-**2 β**) ; 89,9 (CH-**1 α**) ; 95,3 (CH-**1 β**) ; 169,8, 170,3, 171,1 (COCH₃).

I.R. (pur) : 730, 1036, 1224, 1747 (C=O) ; 3470 (NH).

S.M. (IS +) : $m/z = 331$ [MH-H₂O]⁺.

2,3,4,6-Tétra-O-benzyl-D-glucopyranoside 76



Formule brute	Masse molaire
$C_{34}H_{36}O_6$	MM = 540,66 g.mol ⁻¹

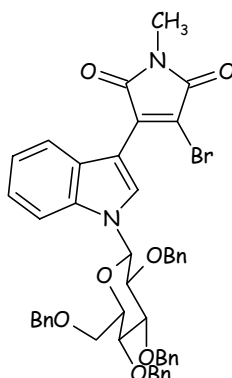
A une solution d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile (15,5 g ; 386 mmol ; 5 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (150 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C, est ajouté lentement une solution du méthyl α -D-glucopyranoside (15 g ; 77,2 mmol ; 1 éq.) dans du *N,N*-diméthylformamide (50 mL). Après 15 minutes à 0°C, du bromure de benzyle (38 mL ; 316 mmol ; 4,1 éq.) est additionné lentement, puis le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à T.A.. Après hydrolyse, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est diluée dans l'acide acétique (240 ml), avant d'ajouter l'acide sulfurique 6M (30 ml) goutte à goutte. Après 5h à 75°C, l'acide acétique est évaporé au trois quart. La suspension est refroidie à 0°C, puis le précipité est filtré et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner un solide blanc dans lequel l'anomère α est majoritaire (14,2 g ; 34%).

Pf= 133-134°C (commercial 145-149°C)

Solubilité : AcOEt, DCM, acétone, MeOH

Les différentes analyses réalisées sont conformes à celles du produit commercial.

4-Bromo-1-méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1H-indol-3-yl]pyrrole-2,5-dione 79



Formule brute	Masse molaire
$C_{48}H_{44}BrNO_7$	$MM = 826,79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Référence biblio

A une solution du composé **8** (0,732 g ; 2,40 mmol ; 1 éq.) dans le tétrahydrofurane (12 mL) sont ajoutés le composé **92** (1,95 g ; 3,61 mmol ; 1,5 éq.) et de la triphénylphosphine (1,90 g ; 7,22 mmol ; 3 éq.). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant l'addition du diisopropylazodicarboxylate (1,4 mL ; 7,22 mmol ; 3 éq.), puis agité pendant une nuit à T.A. avant d'être hydrolysé puis extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 7/3) pour donner une huile rouge (1,3 g ; 96%).

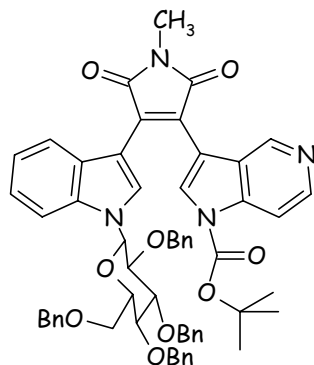
Solubilité : AcOEt, DCM, acétone

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,17 (s, 3H, NCH_3) ; 3,63 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 10,4$) ; 3,74-4,12 (m, 6H, 4CH sucre, CH_2 sucre) ; 4,25 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 10,4$) ; 4,52 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 12,2$) ; 4,60 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 12,2$) ; 4,67 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 10,7$) ; 4,90 (d, 1H, OCH_2Ph , $^2J = 10,7$) ; 4,92 (s, 2H, OCH_2Ph en 6') ; 5,42 (d, 1H, $\text{H-1}'$, $J_{\text{H1}'\text{-H2}'} = 8,8$) ; 6,66-6,69 (m, 2H, CH) ; 7,00-7,10 (m, 3H, CH) ; 7,20-7,32 (m, 17H, CH) ; 7,62-7,66 (m, 1H, CH) ; 8,02-8,05 (m, 2H, CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 24,9 (NCH_3) ; 68,5 (CH_2O) ; 73,6 (OCH_2Ph) ; 75,1 (OCH_2Ph) ; 75,4 (OCH_2Ph) ; 75,9 (OCH_2Ph en 6') ; 77,5 (CH sucre) ; 78,2 (CH sucre) ; 80,8 ($\text{CH-2}'$) ; 85,5 (CH sucre) ; 86,9 ($\text{CH-1}'$) ; 105,6 (Cq) ; 112,4 (CHi) ; 115,8 (Cq) ; 122,0 (CHi) ; 123,4 (CHi) ; 123,6 (CHi) ; 126,1 (Cq) ; 127,7-128,6 (21 CH) ; 131,4 (CH) ; 136,1 (Cq) ; 136,7 (Cq) ; 137,4 (Cq) ; 138,0 (Cq) ; 138,1 (Cq) ; 138,4 (Cq) ; 166,8 (C=O) ; 169,3 (C=O).

I.R. (NaCl) : 1102; 1214; 1712 (C=O).

1-Méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1H-indol-3-yl]-4-[1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 80



Formule brute	Masse molaire
C ₅₉ H ₅₆ N ₄ O ₉	MM = 965,13 g.mol ⁻¹

METHODE A :

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 26.

A une solution du composé 17 (0,887 g ; 2,33 mmol ; 1,5 éq.) dans du tétrahydrofurane (10 mL) sont ajoutés le composé 79 (1,28 g ; 1,55 mmol ; 1 éq.), du complexe bromure de cuivre-diméthylsulfure (0,480 g ; 2,33 mmol ; 1,5 éq.) et du palladium tétrakis(triphénylphosphine) (0,087 g ; 0,07 mmol ; 0,05 éq.). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 minutes. Après hydrolyse avec une solution d'ammoniaque aqueux 33% (2 mL/mmol), le catalyseur est filtré sur célite et rincé avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de carbonate de sodium 20% jusqu'à disparition de la coloration bleue, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 7/3) pour donner un solide rouge foncé (524 mg ; 35%).

METHODE B :

A une solution du composé 26 (0,100 g ; 0,23 mmol ; 1 éq.) dans du tétrahydrofurane (3 mL) sont ajoutés le composé 76 (0,184 g ; 0,34 mmol ; 1,5 éq.) et de la triphénylphosphine (0,181 g ; 0,69 mmol ; 3 éq.). Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant l'ajout du diisoprylazodicarboxylate (0,136 mL ; 0,69 mmol ; 3 éq.), puis agité pendant une 1 heure à T.A. avant d'être hydrolysé puis extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/AcOEt 7/3) pour donner un solide rouge (73 mg ; 33%).

Pf = 75-76°C

Solubilité : DCM, AcOEt, acétone

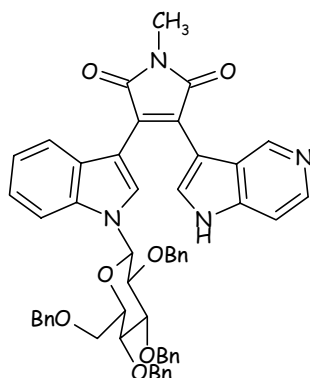
RMN ¹H (CDCl₃): 1,66 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 3,22 (s, 3H, NCH₃) ; 3,66 (d, 1H, CH₂Ph, ²J= 10,2) ; 3,71-3,77 (m, 1H, CH sucre) ; 3,81-4,03 (m, 5H, 2 CH sucre, H-2', H-6') ; 4,20 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 10,2) ; 4,53 (d, 1H, CH₂Ph, ²J=12,0) ; 4,65 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 12,0) ; 4,67 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 10,7) ; 4,88 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,0) ; 4,89 (d, 1H, CH₂Ph, ²J=10,7) ; 4,93 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,0) ; 5,45 (d, 1H, H-1', J_{H1'-H2'} = 8,8) ; 6,65 (d, 1H, CH, J = 3,8) ; 6,68 (d, 2H, CH) ; 6,74-6,76 (m, 2H, CH) ; 6,99-7,10 (m, 4H, CH) ; 7,19-7,34 (m, 16H, CH) ; 7,52 (d, 1H, CH, J = 8,5) ; 7,61 (d, 1H, CH, J = 4,1) ; 8,05 (s, 1H, H-2a) ; 8,18 (s, 1H, H-4a).

RMN ¹³C (CDCl₃): 24,5 (NCH₃) ; 28,2 (C(CH₃)₃) ; 68,5 (C-6') ; 73,7 (CH₂Ph) ; 75,1 (CH₂Ph) ; 75,4 (CH₂Ph) ; 75,8 (CH₂Ph) ; 77,5 (CH sucre) ; 78,2 (CH sucre) ; 81,6 (CH sucre) ; 85,4 (C-2') ; 85,6 (CMe₃) ; 86,5 (C-1') ; 106,7 (Cq) ; 110,2 (Cq) ; 112,2 (CH) ; 121,4 (CH) ; 121,7 (CH) ; 123,3 (CH) ; 123,5 (Cq) ; 126,0 (CH) ; 126,3 (Cq) ; 127,7 (CH) ; 127,8 (CH) ; 127,8 (Cq) ; 127,9 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (CH) ; 131,1 (CH-4a) ; 131,8 (Cq) ; 132,1 (Cq) ; 136,1 (Cq) ; 137,0 (Cq) ; 138,1 (Cq) ; 138,2 (Cq) ; 138,5 (Cq) ; 148,8 (COOtBu) ; 171,4 (C=O) ; 171,6 (C=O).

I.R. (KBr) : 1703 (C=O) ; 1736 (C=O) ; 2924 (CH arom.).

S.M. (IS +) : *m/z* = 966 [MH]⁺.

1-Méthyl-3-[1-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1H-indol-3-yl]-4-[1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2,5-dione 81



Formule brute	Masse molaire
C ₅₅ H ₄₈ N ₄ O ₇	MM = 865,01 g.mol ⁻¹

Une solution du composé **80** (495 mg ; 0,51 mmol) dans de l'acide formique (10 mL) est agitée pendant une nuit à T.A. Après évaporation des composés volatils, le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution à 20% de carbonate de sodium jusqu'à pH neutre, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium pour donner un solide rouge-orange (437 mg ; 99%).

Pf = 115-116°C

Solubilité : AcOEt, DCM

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,14 (s, 3H, NCH₃) ; 3,67 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 10,0) ; 3,73-3,81 (m, 2H, 2 CH sucre) ; 3,87 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 8,8) ; 3,92 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 8,8) ; 4,00-4,08 (m, 2H, H-2', CH sucre) ; 4,20 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 10,0) ; 4,46 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 12,2) ; 4,56 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 12,2) ; 4,65 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 10, 7) ; 4,85-4,95 (m, 3H, CH₂Ph) ; 5,48 (d, 1H, H-1', J_{H1'-H2'} = 8,5) ; 6,50 (d, 1H, H-4i, J_{H4i-H5i} = 8,2) ; 6,62-6,70 (m, 3H, H-5i, 2 H arom.) ; 6,96-7,05 (m, 5H, H-6i, 4 H arom.) ; 7,18-7,30 (m, 14 H, H arom.) ; 7,38 (d, 1H, H-6a, J_{H6a-H7a} = 6,0) ; 7,51 (d, 1H, H-7i ; J_{H7i-H6i} = 8,5) ; 7,57 (s, 1H, H-2i) ; 7,91 (d, 1H, H-7a, J_{H6a-H7a} = 6,0) ; 8,11 (s, 1H, H-2a) ; 8,55 (s, 1H, H-4a) ; 10,10 (sl, 1H, NH).

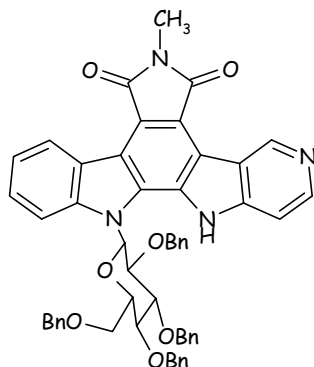
RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,4 (NCH₃) ; 68,6 (CH₂) ; 73,5 (CH₂) ; 75,0 (CH₂) ; 75,3 (CH₂) ; 75,7 (CH₂) ; 77,4 (CH sucre) ; 77,9 (CH sucre) ; 81,4 (CH sucre) ; 85,4 (CH sucre) ; 86,1 (CH-1' sucre) ; 106,4 (Cq) ; 107,2 (Cq) ; 108,6 (CH-6a) ; 111,9 (CH-7i) ; 121,2 (CH-5i) ; 122,0 (CH-4i) ; 122,8 (Cq) ; 123,2 (CH-6i) ; 125,3 (Cq) ; 127,7 (CH) ; 127,8 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,0 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,7 (CH) ;

129,0 (CH) ; 130,8 (CH-2a) ; 132,1 (CH-2i) ; 135,9 (CH-7a) ; 136,2 (Cq) ;
136,9 (Cq) ; 138,0 (Cq) ; 138,4 (Cq) ; 141,0 (CH-4a) ; 141,4 (Cq) ; 171,5
(C=O) ; 171,9 (C=O).

I.R. (KBr) : 1084; 1694 (C=O) ; 3441 (NH).

S.M. (IS +) : $m/z = 866$ [MH]⁺.

**6-Méthyl-12-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-
12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]
carbazole-5,7-dione 82**



Formule brute	Masse molaire
C ₅₄ H ₄₆ N ₄ O ₇	MM = 862,99 g.mol ⁻¹

Ce mode opératoire est similaire à celui utilisé pour la synthèse du composé 55.

Une solution du composé 97 (100 mg ; 0,12 mmol ; 1 éq.) et d'iode (293 mg ; 1,16 mmol ; 10 éq.) dans du toluène (500 mL) est irradiée pendant 30 minutes dans un réacteur de type « DEMA UV-lamp TQ-718 500 W ». Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution à 10% de métabisulfite de sodium (100 mL), la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées deux fois à l'eau (cette réaction est réalisée 3 fois successives avant de réunir les différentes phases organiques qui sont évaporées sous pression réduite). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EP/acétone 8/2) pour donner un solide orange (214 mg ; 69%).

Pf = 108-109°C

Solubilité : DCM, AcOEt, acétone

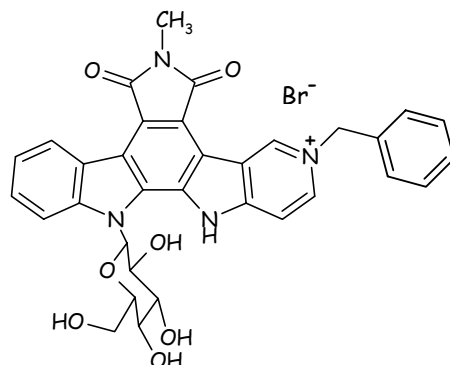
RMN ¹H (CDCl₃): 3,30 (s, 3H, NCH₃) ; 3,33 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,3) ; 3,80 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,3) ; 3,97-3,99 (m, 2H, H-6') ; 4,06-4,11 (m, 2H, H-3' et H-4') ; 4,26-4,29 (m, 1H, H-5') ; 4,38 (dd, 1H, H-2', J_{H2'-H3'} = 7,8 Hz, J_{H1'-H2'} = 9,0) ; 4,56 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 12,0) ; 4,68 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 12,0) ; 4,76 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,0) ; 4,82 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,98 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 11,0) ; 6,12 (d, 2H, H-4 et CH, J_{H4-H3} = 7,2) ; 6,61 (d, 2H, H-1 et H-3) ; 6,81 (dd, 1H, H-2, J = 7,5, J = 7,2) ; 6,96-7,00 (m, 2H, CH) ; 7,19-7,57 (m, 17 H, H-10 et 16 CH) ; 8,02 (d, 1H, CH, J = 6,9) ; 8,08 (d, 1H, H-1') ; 9,24 (s, 1H, H-8) ; 9,28 (d, 1H, H-11, J_{H10-H11} = 7,2).

RMN ¹³C (CDCl₃): 23,8 (NCH₃) ; 69,3 (CH-6') ; 73,5 (CH₂Ph) ; 73,8 (CH₂Ph) ; 75,3 (CH₂Ph) ; 75,8 (CH₂Ph) ; 77,4 (CH-5') ; 78,3 (CH-4') ; 79,0 (CH-2') ; 85,6 (CH-1') ; 85,9 (CH-3') ; 114,0 (CH) ; 114,2 (CH) ; 117,2 (Cq) ; 117,8 (Cq) ; 118,2 (Cq) ; 120,4 (Cq) ; 121,4 (CH) ; 121,5 (Cq) ; 123,7 (Cq) ; 125,7 (CH-11) ; 126,7 (CH-10) ; 127,1 (CH) ; 127,3 (CH) ; 127,6 (CH) ; 127,7 (CH) ; 127,8

(CH) ; 127,9 (CH) ; 128,1 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ;
128,9 (CH) ; 129,3 (CH) ; 132,0 (CH) ; 132,1 (Cq) ; 132,3 (Cq) ; 133,8 (Cq)
; 135,3 (Cq) ; 136, 8 (CH-8) ; 137,1 (Cq) ; 138,5 (Cq) ; 138,7 (Cq) ; 139,7
(Cq) ; 170,8 (C=O) ; 171,3 (C=O).

I.R. (KBr) : 1076 (C-O-C) ; 1698 (C=O) ; 3444 (NH).

Bromure de 9-benzyl-12-(β-D-glucopyranosyl)-6-méthyl-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 84



Formule brute	Masse molaire
C ₃₃ H ₃₀ BrN ₄ O ₇	MM = 674,63 g.mol ⁻¹

A une solution du composé **82** (0,290 g ; 0,34 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane (2 mL), sous atmosphère inerte et refroidie à -78°C, est ajouté du tribromure de bore 1M / dichlorométhane (1,68 mL ; 1,68 mmol ; 5 éq.). Après 1 heure à -78°C, l'ajout d'eau à cette température fait précipiter le produit, qui est filtré après retour à T.A.. Le solide obtenu est rincé au méthanol et le filtrat est concentré sous pression réduite pour obtenir un volume de 0,5 mL dans le ballon. Après dissolution à chaud de cette suspension dans le méthanol, l'ajout d'acétate d'éthyle fait précipiter le produit. Le précipité est filtré et lavé à l'éther pour donner un solide jaune (131 mg ; 57%).

Pf > 250°C

Solubilité : MeOH, DMSO

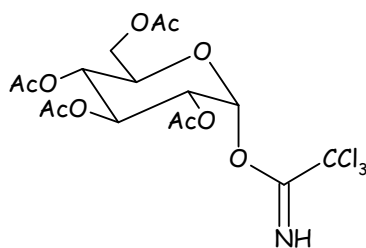
RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 3,21 (s, 3H, NCH₃) ; 3,35-3,39 (m, 1H, H-2') ; 3,64 (dd, 1H, H-3', J_{H2'-H3'} = 8,8, J_{H3'-H4'} = 9,1) ; 3,87-3,96 (dd, 1H, H-6'a, J_{H6'a-H5'} = 2,8, J_{H6'a-H6'b} = 9,6) ; 3,93 (dd, 1H, H-4', J_{H5'-H4'} = 9,6) ; 4,04 (dd, 1H, H-5', J_{H6'a-H5'} = 2,8, J_{H5'-H4'} = 9,6) ; 4,13 (dd, 1H, H-6'b, J_{H6'b-H5'} = 2,8, J_{H6'a-H6'b} = 9,6) ; 4,98 (sl, 1H, OH) ; 5,19 (sl, 1H, OH) ; 5,44 (sl, 1H, OH) ; 6,09 (s, 2H, CH₂Ph) ; 6,42 (d, 2H, H-1' et OH, J_{H1'-H2'} = 9,0) ; 7,43-7,54 (m, 6H, CH, H-2) ; 7,68 (dd, 1H, H-3, J_{H3-H4} = 8,2, J_{H3-H2} = 7,2) ; 8,06 (d, 1H, H-4, J_{H3-H4} = 8,2) ; 8,11 (d, 1H, H-10, J_{H10-H11} = 7,2) ; 9,13-9,16 (m, 2H, H-1, H-11) ; 10,25 (s, 1H, H-8) ; 12,86 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): 23,7 (NCH₃) ; 58,2 (CH-6') ; 62,3 (CH₂Ph) ; 67,2 (CH-4') ; 73,5 (CH-2') ; 76,6 (CH-3') ; 78,8 (CH-5') ; 84,3 (CH-1') ; 109,6 (CH-10) ; 112,8 (CH-4) ; 121,4 (CH-2) ; 124,5 (CH-1) ; 128,0 (CH-3) ; 128,2 (2 CH) ; 129,6 (2 CH) ; 129,6 (CH) ; 140,0 (CH-11) ; 140,8 (CH-8).

I.R. (pur) : 759, 1225, 1376, 1749 (C=O) ; 3156-3689 (NH).

S.M. (MALDI) : *m/z* = 594 [MH]⁺.

2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyl-1-O-trichloroacétimide 86¹¹⁷



Formule brute	Masse molaire
C ₁₆ H ₂₀ Cl ₃ NO ₁₀	MM = 492,70 g.mol ⁻¹

Référence biblio

A une solution du composé 75 (281 mg ; 0,81 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane (3 ml), sous atmosphère inerte, est ajouté du trichloroacétonitrile (0,808 mL ; 8,06 mmol ; 10 éq.) puis du DBU (0,024 mL ; 0,16 mmol ; 0,2 éq.). Le mélange réactionnel est agité à T.A. pendant 15 minutes, puis concentré sous pression réduite afin de conserver seulement un tiers du volume dans le ballon. Le produit brut de réaction est alors purifié par chromatographie sur gel de silice, après neutralisation à la triéthylamine (EP/AcOEt 9/1 puis 1/1) pour donner une huile translucide (103 mg ; 59%).

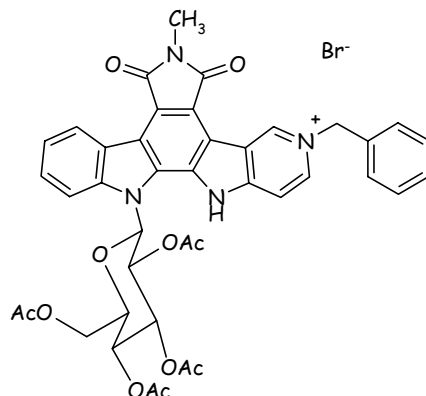
Solubilité : DCM, AcOEt, acétone, MeOH

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,02 (COCH₃) ; 2,04 (COCH₃) ; 2,05 (COCH₃) ; 2,08 (COCH₃) ; 4,08-4,31 (m, 3H, **H-5** et **H-6**) ; 5,11-5,30 (m, 2H, **H-2** et **H-4**, $J_{H2-H1} = 3,7$, $J_{H2-H3} = 10,0$, $J_{H3-H4} = 9,8$, $J_{H4-H5} = 9,0$) ; 6,56 (d, 1H, **H-1**, $J_{H2-H1} = 3,7$) ; 8,69 (sl, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,6 (COCH₃) ; 20,7 (COCH₃) ; 20,8 (COCH₃) ; 20,8 (COCH₃) ; 61,5 (CH-6) ; 67,9 (CH) ; 70,0 (CH) ; 70,1 (CH) ; 77,3 (CCl₃) ; 93,0 (CH-1) ; 161,0 (C=NH) ; 169,6 (COCH₃) ; 170,0 (COCH₃) ; 170,1 (COCH₃) ; 170,7 (COCH₃).

S.M. (IS +) : $m/z = 331$ [M-imidate]⁺.

Bromure de 3-benzyl-6-méthyl-12-(2,3,4,6-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 88



Formule brute	Masse molaire
C ₄₁ H ₃₇ BrN ₄ O ₁₁	MM = 841,64 g.mol ⁻¹

Une solution du composé **84** (173 mg ; 0,35 mmol) dans un mélange pyridine/anhydride acétique (4 mL/2 mL) est agitée pendant 24 heures à T.A.. Les composés volatils sont co-évaporés au toluène et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide jaune (52 mg ; 24%)

Pf = 148-150°C

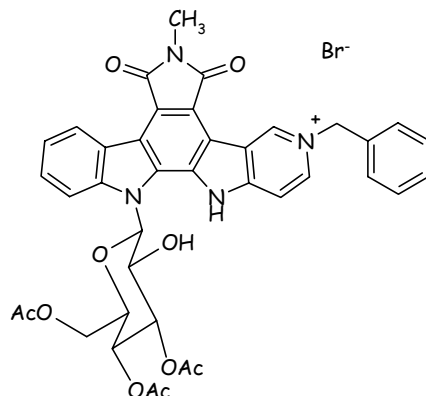
Solubilité : DCM, AcOEt, MeOH

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 1,01 (s, 3H, COCH₃ 2') ; 1,98 (s, 3H, COCH₃ 3') ; 2,14 (s, 3H, COCH₃ 4') ; 2,15 (s, 3H, COCH₃ 6') ; 3,32 (s, 3H, NCH₃) ; 4,47-4,45 (m, 3H, **H-6'**, **H-5'**) ; 5,13 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 15,0) ; 5,30 (d, 1H, CH₂Ph, ²J = 15,0) ; 5,49 (dd, 1H, **H-4'**, J_{H4'-H5'} = 9,8, J_{H4'-H3'} = 9,6) ; 5,75 (dd, 1H, **H-3'**, J_{H3'-H2'} = 9,4, J_{H4'-H3'} = 9,6) ; 5,93 (dd, 1H, **H-2'**, J_{H2'-H1'} = 9,2, J_{H3'-H2'} = 9,4) ; 7,19 (d, 2H, CH, ³J = 7,8) ; 7,20-7,38 (m, 3H, CH) ; 7,42 (d, 1H, **H-10**, J_{H10-H11} = 7,5) ; 7,46 (dd, 1H, **H-2**, J_{H2-H3} = 7,3, J_{H2-H1} = 8,0) ; 7,60 (dd, 1H, **H-3**, J_{H4-H3} = 7,1, J_{H2-H3} = 7,3) ; 7,67 (d, 1H, **H-4**, J_{H4-H3} = 7,1) ; 7,98 (d, 1H, **H-1**, J_{H2-H1} = 8,0) ; 8,31 (d, 1H, **H-1'**, J_{H2'-H1'} = 9,2) ; 9,22 (d, 1H, **H-11**, J_{H10-H11} = 7,5) ; 9,54 (s, 1H, **H-8**).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 19,5 (COCH₃ 2') ; 20,7 (COCH₃ 3') ; 20,8 (COCH₃ 4') ; 20,8 (COCH₃ 6') ; 23,9 (NCH₃) ; 62,3 (CH-6') ; 62,4 (CH₂Ph) ; 68,9 (CH-4') ; 69,2 (CH-2') ; 73,7 (CH-3') ; 74,4 (CH-5') ; 84,3 (CH-1') ; 113,5 (CH-1) ; 113,7 (CH-4) ; 121,6 (CH-2) ; 125,5 (CH-11) ; 127,1 (CH-3) ; 127,6 (2 CH) ; 129,2 (3 CH) ; 132,0 (CH-10) ; 137,1 (CH-8) ; 168,5 (COCH₃ 2') ; 169,3 (COCH₃ 4') ; 170,3 (COCH₃ 3') ; 170,9 (2 C=O) ; 171,1 (COCH₃ 6').

S.M. (IS +) : *m/z* = 762 [M]⁺.

Bromure de 3-benzyl-6-méthyl-12-(3,4,6-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-12,13-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-a]carbazole-5,7-dione 89



Formule brute	Masse molaire
C ₃₉ H ₃₆ BrN ₄ O ₁₀	MM = 799,64 g.mol ⁻¹

Une solution du composé **84** (173 mg ; 0,35 mmol) dans un mélange pyridine/anhydride acétique (4 mL/2 mL) est agitée pendant 24 heures à T.A.. Les composés volatils sont co-évaporés au toluène et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt) pour donner un solide jaune-orange (40 mg ; 19%)

Pf > 250°C

Solubilité : DCM, AcOEt, MeOH

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 500 MHz) : 1,98 (s, 3H, COCH₃) ; 2,01 (s, 3H, COCH₃) ; 2,08 (s, 3H, COCH₃) ; 3,18 (s, 3H, NCH₃) ; 4,23-4,29 (m, 3H, H-6' et H-5') ; 4,52-4,57 (m, 1H, H-2') ; 5,26 (dd, 1H, H-3', J_{H3'-H4'} = 9,3, J_{H3'-H2'} = 9,5) ; 5,34 (dd, 1H, H-4', J_{H4'-H5'} = 9,4, J_{H3'-H4'} = 9,3) ; 5,60 (d, 1H, OH, J_{OH-H2'} = 5,2) ; 5,84 (s, 1H, CH₂Ph) ; 7,38-7,48 (m, 6H, 5 CH, H-2) ; 7,56 (dd, 1H, H-3, J_{H4-H3} = 7,2, J_{H3-H2} = 7,2) ; 7,96 (d, 1H, H-11, J_{H11-H10} = 7,1) ; 8,08 (d, 1H, H-4, J_{H4-H3} = 7,2) ; 8,17 (d, 1H, H-1', J_{H1'-H2'} = 9,2) ; 8,44 (dd, 1H, H-10, J_{H10-H8} = 1,4) ; 9,12 (d, 1H, H-1, J_{H2-H1} = 7,9) ; 9,84 (s, 1H, H-8).

RMN HSQC (DMSO-*d*₆) : 20,1 (COCH₃) ; 20,1 (COCH₃) ; 20,2 (COCH₃) ; 23,3 (NCH₃) ; 60,5 (CH₂Ph) ; 62,0 (CH-6') ; 67,5 (CH-2') ; 68,1 (CH-4') ; 73,5 (CH-5') ; 75,5 (CH-3') ; 85,6 (CH-1') ; 113,1 (CH-11) ; 113,9 (CH-4) ; 120,5 (CH-2) ; 124,1 (CH-1) ; 126,0 (CH-3) ; 127,3 (CH) ; 128,3 (2 CH) ; 128,9 (2 CH) ; 134,1 (CH-10) ; 137,6 (CH-8) ; 169,5 (COCH₃) ; 169,5 (COCH₃) ; 170,0 (2 C=O) ; 170,1 (COCH₃).

I.R. (pur) : 1043 ; 1227 ; 1688 (C=O) ; 1745 (C=O) ; 2919 (CH arom.).

S.M. (IS +) : *m/z* = 720 [M]⁺.

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Organisation mondiale de la santé (OMS) <http://www.who.int/cancer/en>
- 2/ « Cancer, les vrais raisons d'une épidémie » P. Chambon et M. Beuzard *Sciences et Vie*, **2004**, 1041, 48-49
- 3/ Cours de cancérologie fondamentale du Pr J.-F. Héron, Faculté de Médecine de Caen <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/>
- 4/ Site de cancérologie du Pr J.-F. Héron, Faculté de Médecine de Caen <http://www.oncoprof.net/>
- 5/ Site de la Faculté de Médecine de Caen, Pr. Jean-François Héron http://www.inrp.fr/Access_biotic/genetic/adn/html/points3.htm#phases
- 6/ Site Pharmacopharma http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_nucleiquesa2.php
- 7/ « Topoisomerase I-mediated DNA cleavage as a guide to the development of antitumor agents derived from the marine alkaloid lamellarin D: triester derivatives incorporating amino acid residues » C. Tardy, M. Facompré, W. Laine, B. Baldeyrou, D. García-Gravalos, A. Francesch, C. Mateo, A. Pastor, J. A. Jiménez, I. Manzanares, C. Cuevas et C. Bailly *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12(7), 1697-1712
- 8/ « The camptothecin-resistant topoisomerase I mutant F361S is cross-resistant to antitumor rebeccamycin derivatives. A model for topoisomerase I inhibition by indolocarbazoles » C. Bailly, C. Carrasco, F. Hamy, H. Vezin, M. Prudhomme, A. Saleem et E. Rubin *Biochemistry*, **1999**, 38(27), 8605-8611
- 9/ « Structural basis for the synthesis of indirubins as potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 and cyclin-dependent kinases » P. Polychronopoulos, P. Magiatis, A.-L. Skaltsounis, V. Myrianthopoulos, E. Mikros, A. Tarricone, A. Musacchio, S. M. Roe, L. Pearl, M. Leost, P. Greengard et L. Meijer *J. Med. Chem.*, **2004**, 47(4), 935-946
- 10/ « Inhibiteurs chimiques de kinases dépendantes des cyclines : recherche et applications thérapeutiques potentielles » A. Borgne et L. Meijer *Médecine/Sciences*, **1999**, 15(4), 496-503 (en ligne sur <http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/260.pdf>)
- 11/ « Aryl[a]pyrrolo[3,4-c]carbazoles as selective cyclin D1-CDK4 inhibitors » C. Sanchez-Martinez, C. Shih, M. M. Faul, G. Zhu, M. Paal, C. Somoza, T. Li, C. A. Kumrich, L. L. Winneroski, Z. Xun, H. B. Brooks, B. K. R. Patel, R. M. Schultz, T. B. DeHahn, C. D. Spencer, S. A. Watkins, E. Considine, J. A. Dempsey, C. A. Ogg, R. M. Campbell, B. A. Anderson et J. Wagner *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(21), 3835-3839
- 12/ « A new class of potent vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: structure-activity relationships for a series of 9-alkoxymethyl-12-(3-hydroxypropyl)indeno[2,1-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5-ones and the Identification of CEP-5214 and its dimethylglycine ester prodrug clinical candidate CEP-7055 » D. E. Gingrich, D. R. Reddy, M. A. Iqbal, J. Singh, L. D. Aimone, T. S. Angeles, M. Albom, S. Yang, M. A. Ator, S. L. Meyer, C. Robinson, B. A. Ruggeri, C. A. Dionne, J. L. Vaught, J. P. Mallamo et R. L. Hudkins *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(25), 5375-5388
- 13/ a- « Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids » H.-J. Knölker et K. R. Reddy *Chem. Rev.*, **2002**, 102(11), 4303-4427
- 13/ b- « Unusual sulfamate indoles and a novel indolo[3,2-a]carbazole from *Ancorina* sp. » K. M. Meragelman, M. L. West, P. T. Northcote, L. K. Pannell, T. C. McKee et M. R. Boyd *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(19), 6671-6677
- 14/ « A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterisation » S. Ōmura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi et R. Masuma *J. Antibiot.*, **1977**, 30(4), 275-282
- 15/ « Staurosporine, a potentially important gift from a microorganism » S. Ōmura, Y. Sasaki, Y. Iwai et H. Takeshima *J. Antibiot.*, **1995**, 48(7), 535-548
- 16/ « Absolute configuration of staurosporine by X-Ray analysis » N. Funato, H. Takayanagi, Y. Konda, Y. Toda, Y. Harigaya *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(8), 1251-1254

- 17/ « Isolation and structure of rebeccamycin - a new antitumor antibiotic from nocardia aerocoligenes » D. E. Nettleton, T. W. Doyle, and B. Krishnan, G. K. Matsumoto et J. Clardy *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(34), 4011-4014
- 18/ « Production and biological activity of rebeccamycin, a novel antitumor agent » J. A. Bush, B. H. Long, J. J. Catino et W. T. Bradner *J. Antibiot.*, **1987**, 40(5), 668-678
- 19/ « Rebeccamycin analogues from indolo[2,3-c]carbazole » A. Voldoire, M. Sancelme, M. Prudhomme, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, S. Léonce et S. Lambel *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9(2), 357-365
- 20/ « Biological targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety » M. Prudhomme *Current Med. Chem. : Anti-cancer Agents*, **2004**, 4(6), 509-521
- 21/ a- « Structure-activity relationships in a series of substituted indolocarbazoles: topoisomerase I and protein kinase C inhibition and antitumoral and antimicrobial properties » E. Rodrigez-Peireira, L. Belin, M. Sancelme, M. Prudhomme, M. Ollier, M. Rapp, D. Severe, J.-F. Riou, D. Fabbro et T. Meyer *J. Med. Chem.*, **1996**, 39(22), 4471-4477
 b- « Syntheses and biological evaluation of indolocarbazoles, analogues of rebeccamycin, modified at the imide heterocycle » P. Moreau, F. Anizon, M. Sancelme, M. Prudhomme, C. Bailly, C. Carrasco, M. Ollier, D. Severe, J.-F. Riou, D. Fabbro, T. Meyer et A.-M. Aubertin *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(10), 1631-1640
- 22/ « Semi-synthesis, topoisomerase I and kinases inhibitory properties, and antiproliferative activities of new rebeccamycin derivatives » P. Moreau, N. Gaillard, C. Marminon, F. Anizon, N. Dias, B. Baldeyrou, C. Bailly, A. Pierré, J. Hickman, B. Pfeiffer, P. Renard et M. Prudhomme *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(23), 4871-4879
- 23/ « Synthesis and biological activities of NB-506 analogues modified at the glucose group » M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Kawamoto, M. Nakano, T. Honma, T. Yoshinari, H. Arakawa, H. Suda, H. Morishima et S. Nishimura *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10(5), 419-422
- 24/ « Synthesis of indolo[2,3-a]carbazole glycoside analogs of rebeccamycin: inhibitors of cyclin D1-CDK4 » M. M. Faul, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, L. L. Winneroski, C. Shin, C. Sanchez-Martinez et J. T. Cooper *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(5), 1095-1098
- 25/ « DNA cleavage by topoisomerase I in the presence of indolocarbazole derivatives of rebeccamycin » C. Bailly ; J.-F. Riou; P. Colson; C. Houssier; E. Rodriguez-Pereira et M. Prudhomme *Biochemistry*, **1997**, 36(13), 3917-3929
- 26/ « Indolocarbazoles: potent, selective inhibitors of human cytomegalovirus replication » M. J. Slater, S. Cockerill, R. Baxter, R. W. Bonser, K. Gohil, C. Gowrie, J. E. Robinson, E. Littler, N. Parry, R. Randall et W. Snowden *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7(6), 1067-1074
- 27/ « Synthesis of quinolinyl/isoquinolinyl[α]pyrrolo [3,4-c] carbazoles as cyclin D1/CDK4 inhibitors » G. Zhu, S. Conner, X. Zhou, C. Shih, H. B. Brooks, E. Considine, J. A. Dempsey, C. Ogg, B. Patel, R. M. Schultz, C. D. Spencer, B. Teicher et S. A. Watkins *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(7), 1231-1235
- 28/ « Rigidified acetylcholine mimics: conformational requirements for binding to neuronal nicotinic receptors » C. Sanchez-Martinez, C. Shih, G. Zhu, T. Li, H. B. Brooks, B. K. R. Patel, R. M. Schultz, T. B. DeHahn, C. D. Spenser, S. A. Watkins, C. A. Ogg, E. Considine, J. A. Dempsey et F. Zhang *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, **2003**, 13(21), 3841-3846
- 29/ « Synthesis of 1,7-annulated indoles and their applications in the studies of cyclin dependent kinase inhibitors » G. Zhu, S. E. Conner, X. Zhou, H.-K. Chan, C. Shih, T. A. Engler, R. S. Alawar, H. B. Brooks, S. A. Watkins, C. D. Spencer, R. M. Schultz, J. A. Dempsey, E. L. Considine, B. R. Patel, C. A. Ogg, V. Vasudevan et M. L. Lytle *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3057-3061
- 30/ « Homoarcyriaflavin: synthesis of ring-expanded arcyriaflavin analogues » S. Mahboobi, T. Burgemeister, S. Dove, S. Kuhr et A. Popp *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(22), 8130-8137
- 31/ « Synthesis of naphthopyrrolo[3,4-c]carbazoles » S. Routier, G. Coudert et J.-Y. Mèroux *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(40), 7025-7028

- 32/ « Preparation of [1,4]benzodioxazino[2,3-*e*]isoindoles as antitumor agents for treating leukemia and solid tumors » G. Coudert, N. Ayerbe, F. Lepifre, S. Routier, D.-H. Caignard, P. Renard, J. Hickman, A. Pierre et S. Léonce *Brevet International*, WO 2004037831, **2004**, 82 pp
- 33/ « First synthesis of symmetrical and non-symmetrical aza indolocarbazoles derivatives » S. Routier, G. Coudert, J.-Y. Mérour et D.-H. Caignard *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(14), 2561-2564
- 34/ « Synthesis and biological evaluation of 7-azaindolocarbazoles » S. Routier, N. Ayerbe, J.-Y. Mérour, G. Coudert, C. Bailly, A. Pierré, B. Pfeiffer, D.-H. Caignard et P. Renard *Tetrahedron*, **2002**, 58(33), 6621-6630
- 35/ « Syntheses and antiproliferative activities of 7-azarebeccamycin analogues bearing one 7-azaindole moiety » C. Marminon, A. Pierré, B. Pfeiffer, V. Pérez, S. Léonce, A. Joubert, C. Bailly, P. Renard, J. Hickman et M. Prudhomme *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(4), 609-622
- 36/ « Benzannulation reactions of Fischer carbene complexes for the synthesis of indolocarbazoles » C. A. Merlic, Y. You, D. M. McInnes, A. L. Zechman, M. M. Miller et Q. Deng *Tetrahedron*, **2001**, 57(24), 5199-5212
- 37/ « Synthesis of a rebeccamycin-related indolo[2,3-*a*]carbazole by palladium(0)-catalyzed polyannulation » M. G. Saulnier, D. B. Frennesson, M. S. Deshpande et D. M. Vyas *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(43), 7841-7844
- 38/ « Synthesis of arcyriflavin B » I. Hugues et R. A. Raphael *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24(13), 1441-1444
- 39/ « Synthesis of indolo[2,3-*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazoles by double Fischer indolizations » J. Bergman et B. Pelcman *J. Org. Chem.*, **1989**, 54(4), 824-828
- 40/ « Two synthetic approaches to rebeccamycin » T. Kaneko et H. Wong *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(34), 4015-4018
- 41/ « A new, efficient method for the synthesis of bisindolylmaleimides » M. M. Faul, L. L. Winneroski et C. A. Krumrich *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(17), 6053-6058
- 42/ « 3-(7-Azaindoly)-4-arylmaleimides as potent, selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 » H.-C. Zhang, H. Ye, B. R. Conway, C. K. Derian, M. F. Addo, G.-H. Kuo, L. R. Hecker, D. R. Croll, J. Li, L. Westover, J. Z. Xu, R. Look, K. T. Demarest, P. Andrade-Gordon, B. P. Damiano et B. E. Maryanoff *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3245-3250
- 43/ « Synthesis of aryl- and heteroaryl[*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazoles » C. Sanchez-Martinez, M. M. Faul, C. Shih, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, J. T. Cooper et S. P. Kolis *J. Org. Chem.*, **2003**, 68(21), 8008-8014
- 44/ « Macrocyclic bisindolylmaleimides as inhibitors of protein kinase C and glycogen synthase kinase-3 » H.-C. Zhang, K. B. White, H. Ye, D. F. McComsey, C. K. Derian, M. F. Addo, P. Andrade-Gordon, A. J. Eckardt, B. R. Conway, L. Westover, J. Z. Xu, R. Look, K. T. Demarest, S. Emanuel et B. E. Maryanoff *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(18), 3049-3053
- 45/ « Indole pigments from the fruiting bodies of the slime mold *Arcyria denudata* » W. Steglich, B. Steffan, L. Kopanski et G. Eckhardt *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19(6), 459-560
- 46/ « Diazaindenes (« Azaindole »). Part I. Ionisation constant and spectra » T. K. Adler et A. Albert *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1794-1797
- 47/ « A theoretical study of the structure, charge distribution and gas-phase basicity of azaindoles » J. Catalán, O. Mó, P. Pérez et M. Yáñez *Tetrahedron*, **1983**, 39(17), 2851-2856
- 48/ « Heterocyclic chemistry » J.A. Joule et K. Mills **2000**, Blackwell Sciences, Oxford, 4ème édition, pp 324-379
- 49/ « Ambident heterocyclic reactivity: the alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes) » I. Mahadevan et M. Rasmussen *Tetrahedron*, **1993**, 49(33), 7337-7352
- 50/ « Synthesis of pyrrolopyridines (Azaindoles) » I. Mahadevan et M. Rasmussen *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29(2), 359-367
- 51/ « Photosynthese des 5-azaindols und 7-azaindols » K. Möller et O. Süss *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1957**, (612), 153-157
- 52/ « The synthesis of 5-azaindole » S. Okuda et M. M. Robison *J. Org. Chem.*, **1959**, 24(7), 1008-1011

- 53/ « 7-Azaindole. I. Synthesis and conversion to 7-azatryptophan and other derivatives » M. M. Robison et B. L. Robison *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77(2), 457-460
- 54/ « About reactivity of isomeric azaindoles » L. N. Yakhontov, V. A. Azimov et E. I. Lapan *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10(24), 1909-1912
- 55/ « Photochemical transformations—I : Reactions of some terpene iodides » É. Bisagni, C. Ducrocq et A. Civiers *Tetrahedron*, **1976**, 32(12), 1383-1390
- 56/ a- « The Fischer indole synthesis » B. Robinson **1982**, John Wiley and Sons, Chichester, New York
 b- « Progress in the Fischer indole Synthesis » D. L. Hugues *Org. Prep. Proc. Int.*, **1993**, 25, 607
- 57/ « Condensed heteroaromatic ring systems. XXII. Simple and general synthesis of 1*H*-pyrrolopyridines » T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo et H. Yamanaka *Heterocycles*, **1992**, 34(12), 2379-2384
- 58/ « Transition metal catalyzed synthesis of 5-azaindoles » L. Xu, I. R. Lewis, S. K. Davidsen et J. B. Summers *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(29), 5159-5162
- 59/ « A convenient method for the preparation of 5-, 6- and 7-azaindoles and their derivatives » D. Hands, B. Bishop, M. Cameron, J. S. Edwards, I. F. Cottrell et S. H. B. Wright *Synthesis*, **1996**, (7), 877-882
- 60/ « Synthèse industrielle en série ellipticine. I : Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazoles et analogues: A. Synthèse et étude des précurseurs » J.-R. Dormoy et A. Heymes *Tetrahedron*, **1993**, 49(14), 2885-2914
- 61/ « New syntheses of racemic tryptophans » U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid et J. W. Scott *J. Org. Chem.*, **1979**, 44(22), 3748-3752
- 62/ « Synthesis and reactivity of 7-azaindoles (1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridines) » J.-Y. Mérour et B. Joseph *Curr. Org. Chem.*, **2001**, 5(5), 471-506
- 63/ « Novel non-nucleoside inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. 6. 2-Indol-3-yl- and 2-azaindol-3-yl- dipyrroldiazepinones » T. A. Kelly, D. W. McNeil, J. M. Rose, E. Davi, C.-K. Shih et P. M. Grob *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(15), 2430-2433
- 64/ « An effective procedure for the acylation of azaindoles at C-3 » Z. Zhang, Z. Yang, H. Wong, J. Zhu, N. A. Meanwell, J. F. Kadow et T. Wang *J. Org. Chem.*, **2002**, 67(17), 6226-6227
- 65/ « Preparative photochemical C4-ring synthesis. I. » H. D. Scharf, F. Korte, H. Seider et R. Dittman *Chem. Ber.*, **1965**, 98(3), 764-780
- 66/ « Oxidative cyclisations with palladium acetate. A short synthesis of staurosporine aglycone » W. Harris, C. H. Hill, E. Keech et P. Malsher *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34(51), 8361-8364
- 67/ « Synthesis of arcylarubin B and related bisindolylmaleimides » M. Brenner, H. Rexhausen, B. Steffan et W. Steglich *Tetrahedron*, **1988**, 44(10), 2887-2892
- 68/ « C-Heteroarylation of sugars by indolylbromomagnesium salts. Synthesis of 3-(alditol-1-yl)indoles and their cyclization to indole C-nucleoside analogs » M. Cornia, G. Casiraghi et L. Zetta *J. Org. Chem.*, **1991**, 56(18), 5466-5468
- 69/ « An easy preparation of the water-soluble *t*-butoxycarbonylating agent 1-Boc-4-dimethylaminopyridinium tetrafluoroborate » E. Guibé-Jampel et M. Wakselman *Synthesis*, **1977**, (11), 772-772
- 70/ « Palladium in heterocyclic chemistry » J. J. Li et G. W. Gribble, *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, **2000**, Pergamon, Oxford, vol. 20, pp 73-181
- 71/ « A highly enantioselective asymmetric hydrogenation route to β-(2*R*,3*S*)-methyltryptophan » R. Scott Hoerner, D. Askin, R. P. Volante et P. J. Reider *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39(21), 3455-3458
- 72/ « Synthesis of *N*-aminoindole ureas from ethyl 1-amino-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indole-3-carboxylate » M. Belley, J. Scheigetz, P. Dubé et S. Dolman *Synlett*, **2001**, (2), 222-225
- 73/ « High yield selective bromination and iodination of indoles in *N,N*-dimethylformamide » V. Bocchi et G. Palla *Synthesis*, **1982**, (12), 1096-1097
- 74/ « Vinylation of the indole 3-position *via* palladium-catalyzed cross-coupling » Q. Zheng, Y. Yang et A. R. Martin *Heterocycles*, **1994**, 37(3), 1761-1772

- 75/ « Electrophilic fluorination in the synthesis of new fluorindoles » H. F. Hodson, D. J. Madge, A. N. Z. Slawin, D. A. Widdowson et D. J. Williams *Tetrahedron*, **1994**, 50(6), 1899-1906
- 76/ « Generation and reactions of 3-lithio-1-(phenylsulfonyl)indole » M. G. Saulnier et G. W. Gribble *J. Org. Chem.*, **1982**, 47(5), 757-761
- 77/ « Preparation and reactions of 1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-lithioindole. Regioselective synthesis of 3-substituted indoles » M. Amat, S. Hadida, S. Sathyanarayana et J. Bosch *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(1), 10-11
- 78/ « Alkylation of 3-ethyl-2-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole with bromoesters: benzene-sulfonyl as convenient nitrogen protecting group » C. F. Masaguer, E. Ravina et J. Fueyo *Heterocycles*, **1992**, 34(7), 1303-1309
- 79/ « [2,3] Fused indoles. Synthesis of β -carbolines and azepino[4,5-*b*]indoles from 3-(2-alkylindol-3-yl)-2-azidoacrylates » C. Moody et J. G. Ward *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, (12), 2895-2901
- 80/ « Palladium-catalyzed Stille cross-couplings of sulfonyl chlorides and organostannanes » S. R. Dubbaka et P. Vogel *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(50), 15292-15293
- 81/ « Stille coupling made easier - The synergic effect of copper(I) salts and the fluoride ion » S. P. H. Mee, V. Lee et J. E. Baldwin *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43(9), 1132-1136
- 82/ « Synthesis of 3-aryl and 3-heterocyclic quinoxalin-2-ylamines *via* Pd-catalyzed cross-coupling reactions » J. J. Li et W. S. Yue *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40(24), 4507-4510
- 83/ a- « Palladium-catalyzed coupling of vinyl triflates with organostannanes. A short synthesis of pleraplysillin-1 » W. J. Scott, G. T. Crisp et J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106(16), 4630-4632
b- « Synthesis and biological evaluation of novel macrocyclic bis-7-azaindolylmaleimides as potent and highly selective glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) inhibitors » L. Shen, C. Prouty, B. R. Conway, L. Westover, J. Z. Xu, R. A. Look, X. Chen, M. P. Beavers, J. Roberts, W. V. Murray, K. T. Demarest et G.-H. Kuo *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12(5), 1239-1255
- 84/ « Photocyclization strategy for the synthesis of antitumor agent CC-1065: synthesis of dideoxy PDE-I and PDE-II. Synthesis of thiophene and furan analogs of dideoxy PDE-I and PDE-II » V. H. Rawal, R. J. Kones et M. P. Cava *J. Org. Chem.*, **1987**, 52(1), 19-28
- 85/ « Synthesis of 3-Aryl- and 3-Heteroaryl-7-azaindoles » M. Alvarez, D. Fernández et J. A. Joule *Synthesis*, **1999**, (4), 615-620
- 86/ « Chemistry of carbanions. XXVII. Convenient precursor for the generation of lithium organocuprates » H. O. House, C.-Y. Chu, J. M. Wilkins et M. J. Umen *J. Org. Chem.*, **1975**, 40(10), 1460-1469
- 87/ « Palladium-catalyzed carbonylation of haloindoles: No need for protecting groups » K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt et M. Beller *Org. Lett.*, **2004**, 6(1), 7-10
- 88/ « Indol-2-yltributylstannane: A versatile reagent for 2-substituted indoles » S. S. Labadie et E. Teng *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(15), 4250-4254
- 89/ « Diethoxymethyl protected indoles: synthesis and regioselective transformations » P. Gmeiner, J. Kraxner et B. Bollinger *Synthesis*, **1996**, 10, 1196-1198
- 90/ « Synthesis of 2-aryl- and 2-vinyl-1*H*-indoles *via* palladium-catalyzed cross-coupling of aryl and vinyl halides with 1-carboxy-2-(tributylstannyl)indole » R. L. Hudkins, J. L. Diebold et F. D. Marsh *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(19), 6218-6220
- 91/ « Synthesis of pyrido[2,3-*b*]indole derivatives *via* Diels-Alder reactions of 2- and 3-vinylpyrrolo[2,3-*b*]pyridines » B. Joseph, H. Da Costa, J.-Y. Mérour et S. Léonce *Tetrahedron*, **2000**, 56(20), 3189-3196
- 92/ « Synthesis of 2-substituted-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridines: preparation of 7-azaolivacine analogue and 7-azaindolopyridopyrimidine derivatives » É. Desarbre, S. Coudret, C. Meheust et J.-Y. Mérour *Tetrahedron*, **1997**, 53(10), 3637-3648
- 93/ « Palladium(0)-catalysed arylations using pyrrole and indole 2-boronic acids » C. N. Johnson, G. Stemp, N. Anand, S. C. Stephen et T. Gallagher *Synlett*, **1998**, (9), 1025-1027

- 94/ « Lithiation de furo- et pyrrolo[3,2-c]pyridines substituées sur leur position 4 » E. Bisagni, N. Chi Hung et J. M. Lhoste *Tetrahedron*, **1983**, 39(10), 1777-1781
- 95/ « Facile synthesis of 6-hydroxyindole and 6-methoxyindole via regioselective Friedel-Crafts acylation and Baeyer-Villiger oxidation » K. Teranishi, S.-I. Nakatsuka et T. Goto *Synthesis*, **1994**, (10), 1018-1020
- 96/ « Regioselective Claisen rearrangements in indoles » C. J. Moody *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, (6), 1333-1337
- 97/ « Synthesis of rebeccamycin and 11-dechlororebeccamycin » M. M. Faul, L. L. Winneroski et C. A. Krumrich *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(7), 2465-2470
- 98/ « 1,7-Annulated indolocarbazoles as cyclin-dependent kinase inhibitors » R. S. Al-Awar, J. E. Ray, K. A. Hecker, J. Huang, P. P. Waid, C. Shih, H. B. Brooks, C. D. Spencer, S. A. Watkins, B. R. Patel, N. B. Stamm, C. A. Ogg, R. M. Schultz, E. L. Considine, M. M. Faul, K. A. Sullivan, S. P. Kolis, J. L. Grutsch et S. Joseph *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14(12), 3217-3220
- 99/ « Practical synthesis of indolopyrrolocarbazoles » M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma et H. Morishima *Tetrahedron*, **1996**, 52(24), 8099-8112
- 100/ « Regiocontrolled synthesis of the antitumor antibiotic AT2433-A1 » J. D. Chisholm et D. L. Van Vranken *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(22), 7541-7553
- 101/ a- « Synthesis, structure-activity relationship, and biological studies of indolocarbazoles as potent cyclin D1-CDK4 inhibitors » G. Zhu, S. E. Conner, X. Zhou, C. Shih, T. Li, B. D. Anderson, H. B. Brooks, R. M. Campbell, E. Considine, J. A. Dempsey, M. M. Faul, C. Ogg, B. Patel, R. M. Schultz, C. D. Spencer, B. Teicher et S. A. Watkins *J. Med. Chem.*, **2003**, 46(11), 2027-2030
 b- « Synthèse et évaluation de l'activité anti-tumorale de composés à sous-structure benzodioxiniques, benzoxaziniques ou 7-azaindoliqes apparentés aux indolocarbazoles » N. Ayerbe *thèse*, Université d'Orléans, **2003**
- 102/ « Practical synthesis of the rebeccamycin aglycone and related analogs by oxidative cyclization of bisindolylmaleimides with a Wacker-type catalytic system » J. Wang, M. Rosingana, D. J. Watson, E. D. Dowdy, R. P. Discordia, N. Soundarajan et W.-S. Li *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42(51), 8935-8937
- 103/ « Design, synthesis, and study of 9-substituted ellipticine and 2-methylellipticinium analogs as potential CNS-selective antitumor agents » W. K. Anderson, A. Gopalsamy et P. S. Reddy *J. Med. Chem.*, **1994**, 37(13), 1955-1963
- 104/ « Synthesis of tryptophan N-glucoside » M. Schnabel, B. Römpp, D. Ruckdeschel et C. Unverzagt *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(2), 295-297
- 105/ « Synthesis of NB-506, a new anticancer agent » M. Ohkubo, H. Kawamoto, T. Ohno, M. Nakano et H. Morishima *Tetrahedron*, **1997**, 53(2), 585-592
- 106/ « Syntheses and biological activities (Topoisomerase inhibition and antitumor and antimicrobial properties) of rebeccamycin analogues bearing modified sugar moieties and substituted on the imide nitrogen with a methyl group » F. Anizon, L. Belin, P. Moreau, M. Sancelme, A. Voltaire, M. Prudhomme, M. Ollier, D. Severe, J.-F. Riou, C. Bailly, D. Fabbro et T. Meyer *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(21), 3456-3465
- 107/ « Rebeccamycin analogues bearing amine substituents or other groups on the sugar moiety » F. Anizon, P. Moreau, M. Sancelme, W. Laine, C. Bailly et M. Prudhomme *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(17), 3709-3722
- 108/ « A stereoselective synthesis of indole-beta-N-glycosides: an application to the synthesis of rebeccamycin » M. Gaillant, J. T. Link et S. Danishefsky *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(2), 343-349
- 109/ « Synthesis of dissymmetric indolocarbazole glycosides using the Mitsunobu reaction at the glycosylation step » M. Ohkubo, T. Nishimura, H. Jona, T. Honma, S. Ito et H. Morishima *Tetrahedron*, **1997**, 53(17), 5937-5950
- 110/ « Synthesis of indolo[2,3-a]carbazole glycoside analogs of rebeccamycin: inhibitors of cyclin D1-CDK4 » M. M. Faul, K. A. Sullivan, J. L. Grutsch, L. L. Winneroski, C. Shih, C. Sanchez-Martinez et J. T. Cooper *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(5), 1095-1098

- 111/ « Water-soluble melatonins : syntheses of melatonins carrying a glycosyl group at the 1-position » T. Iwaki, Y. Fujita, F. Yamada et M. Somei *Heterocycles*, **2003**, 60(6), 1411-1418
- 112/ « Cloning and expression of a gene encoding *N*-glycosyltransferase (*ngt*) from *Saccharothrix aerocolonigenes* ATCC39243 » T. Ohuchi, A. Ikeda-Araki, A. Watanabe-Sakamoto, K. Kojiri, M. Nagashima, M. Okanishi et H. Suda *J. Antibiot.*, **2000**, 53(4), 393-403
- 113/ « Synthesis of allyl 2-O-(α -L-arabinofuranosyl)-6-O-(α -D-mannopyranosyl)- β -D-mannopyranoside, a unique plant *N*-glycan motif containing arabinose » J.-P. Utille et B. Priem *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329(2), 431-439
- 114/ « Synthesis of Le^x-neoglycoconjugate to study carbohydrate-carbohydrate associations and its intramolecular interaction » J. M. de la Fuente et S. Penadés *Tetrahedron : Asymmetry*, **2002**, 13(17), 1879-1888
- 115/ « Cardiac glycosides. 7. Sugar stereochemistry and cardiac glycoside activity » H. Rathore, A. H. L. From, K. Ahmed et D. S. Fullerton *J. Med. Chem.*, **1986**, 29(10), 1945-1952
- 116/ « Conformational study of the hydroxymethyl group in α -D-mannose derivatives » C. Nóbrega et J. T. Vázquez *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, 14(18), 2793-2801
- 117/ « Cardiac glycosides : 5. Stereoselective syntheses of digitoxigenin α -D, β -D, α -L, and β -L-glucosides » H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya et D. S. Fullerton *Tetrahedron*, **1985**, 41(23), 5427-5438
- 118/ « Esters de polyglycérols, synthèse et étude analytique d'oligomères standards » S. Cassel *Thèse*, Université d'Orléans, **2000**
- 119/ « Recent developments in the synthesis of indolocarbazoles, topoisomerase I inhibitors » M. Prudhomme, F. Anizon et P. Moreau *Recent Res. Devel. Synth. Organic Chem.*, **1999**, (2), 79-106
- 120/ « Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay : assessment of chemosensitivity testing » J. Carmichael, W. G. DeGraff, A. F. Gazdar, J. D. Minna et J. B. Mitchell *Cancer Res.*, **1987**, 47(4), 936-942
- 121/ « Purification of laboratory chemicals » D.D. Perrin, W.L.F. Armarego et D.R. Perrin, Pergamon, Oxford, **1986**
- 122/ « NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities » H. E. Gottlieb, V. Kotlyar et A. Nudelman *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(21), 7512-7515
- 123/ « Single component N-O chelated arylnickel(II) complexes as ethene polymerisation and CO/ethene copolymerisation catalysts. Examples of ligand induced changes to the reaction pathway » S. Y. Desjardins, K. J. Cavell, J. L. Hoare, B. W. Skelton, A. N. Sobolev, A. H. White et W. Keim *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 544(2), 163-174
- 124/ « The synthesis of 5-azaindole » S. Okuda et M. Robison *J. Org. Chem.*, **1959**, 24(7), 1008-1011
- 125/ « Palladium-catalyzed coupling reaction of 3-iodoindoles and 3-iodobenzo[*b*]thiophene with terminal acetylenes » T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo et H. Yamanaka *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36(6), 2248-2252
- 126/ « Entry into 6-methoxy-D(+)-tryptophans. Stereospecific synthesis of 1-benzenesulfonyl-6-methoxy-D(+)-tryptophane ethyl ester » M. S. Allen, L. K. Hamaker, A. J. La Loggia et J. M. Cook *Synthetic comm.*, **1992**, 22(14) 2077-2102
- 127/ « A useful synthesis of ethyl indole-2-carboxylates and 3,4-dihydrocarbostyrils » R.S. Mali et V. J. Yadav *Synthesis*, **1984**, (10), 862-865
- 128/ « Indoles and pyridazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase » M. Font, A. Monge, A. Cuartero, A. Elorriaga, J. J. Martínez-Irujo, E. Alberdi, E. Santiago, I. Prieto, J. J. Lasarte, P. Sarobe et F. Borrás *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30(12), 963-971
- 129/ « Silica gel assisted reductive cyclization of alkoxy-2, .beta.-dinitrostyrenes to alkoxyindoles » A. K. Sinhababu et R. T. Borchardt *J. Org. Chem.*, **1983**, 48(19), 3347-3349

RESUME

Le cancer est un problème de santé publique majeur. La recherche en chimiothérapie progresse, afin de développer de nouveaux composés plus spécifiques, diminuant les effets secondaires et les phénomènes de résistance. Les indolocarbazoles, molécules naturelles aux propriétés antitumorales, représentent un outil de choix pour cette thérapie. Les modifications réalisées sur ce squelette, à savoir le remplacement d'une sous-structure indolique par un 5-azaindole, ont permis de synthétiser des 5-azaindolocarbazoles.

Une étude approfondie de la réactivité du 5-azaindole a été nécessaire. La fonctionnalisation des sommets 2 ou 3, réalisée au cours de diverses réactions, autorise la synthèse de composés plus complexes. Elle a déjà permis d'accéder aux différents 5-azaindolocarbazoles ciblés. Les activités biologiques, particulièrement intéressantes, sont également rapportées dans le document.

MOTS CLES

Indolocarbazole ; 5-azaindole ; 5-azaindolocarbazole ;
molécules antitumorale ; couplage de Stille ; activité biologique

ABSTRACT

The cancer is a public health problem. The chemotherapy research is in progress, to develop new and more specific molecules, decreasing the side effects and resistance to drugs. The indolocarbazoles, antitumor natural molecules, represent a tool of choice for this therapy. The realised modifications on the skeleton, which are the replacement of an indole moiety by a 5-azaindole, have allowed to synthesise 5-azaindolocarbazoles.

A detailed study of the 5-azaindole reactivity have been necessary. Based on the various fonctionnalisations developed on the positions 2 or 3, the synthesis of more complex compounds was realised. These approches have allowed the construction of the targeted 5-azaindolocarbazoles. The biological activities, as antitumor drugs, are reported in the document and criticised.

KEY WORDS

Indolocarbazole ; 5-azaindole ; 5-azaindolocarbazole ;
antitumoral compounds ; Stille palladium cross-coupling ; biological activities