

Synthèse d'analogues bihétérocycliques de pyridocarbazoles à partir de 3-oxobenzo[b] furanne, sélénophène et thiophène

Nachwa Jarkas

▶ **To cite this version:**

Nachwa Jarkas. Synthèse d'analogues bihétérocycliques de pyridocarbazoles à partir de 3-oxobenzo[b] furanne, sélénophène et thiophène. Chimie. Université Paul Verlaine - Metz, 1997. Français. NNT : 1997METZ016S . tel-01777202

HAL Id: tel-01777202
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01777202

Submitted on 24 Apr 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

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

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ

Mention: Chimie Moléculaire

par

Nachwa JARKAS

SYNTHESE D'ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES DE PYRIDOCARBAZOLES A PARTIR DE 3-OXOBENZO[*b*] FURANE, SELENOPHENE ET THIOPHENE

Soutenue le 9 Juillet 1997 devant la commission d'examen

Monsieur L. CHRISTIAENS, Professeur à l'Université de LIEGE (Belgique) (Rapporteur)

Monsieur J. Y. MEROUR, Professeur à l'Université d'ORLEANS (Rapporteur)

Madame C. GRISON, Professeur à l'Université de NANCY I (Examinateur)

Monsieur N. DEREU, Directeur de Recherche à RP-RORER (VITRY-ALFORTVILLE) (Examinateur)

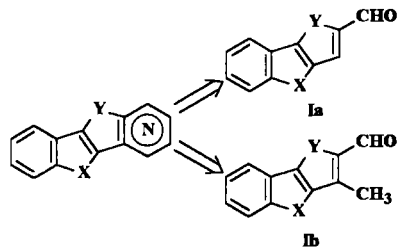
Monsieur P. SECK, Professeur, Centre Universitaire de LUXEMBOURG (Membre invité)

Monsieur G. KIRSCH, Professeur à l'Université de METZ (Directeur de Thèse)

RESUME

L'ellipticine, la 9-méthoxyellipticine et l'olivacine sont des alcaloïdes naturels possédant des propriétés antitumorales. En vue de connaître le mode d'action de ces pyridocarbazoles et de préparer des composés ayant une activité plus élevée, certaines modifications structurales ont été apportées à leur squelette tétracyclique.

Dans cette optique, l'objectif de ce travail consiste à synthétiser de nouveaux analogues bihétérocycliques de ces produits naturels et de leur isomère de synthèse l'isoellipticine. Les composés tétracycliques sont obtenus en remplaçant les noyaux pyrrolique et benzénique (désignés par B et C) de l'ellipticine et de ses dérivés par différents hétérocycles.



La première partie traite de la synthèse d'analogues bihétérocycliques de l'**ellipticine** et de ses dérivés par la méthode de **POMERANZ-FRITSCH**, aux dépens des aldéhydes **Ia**.

La seconde partie décrit la préparation de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'**isoellipticine** aux dépens des aldéhydes **Ia** par la méthode de cyclisation de **BISCHLER-NAPIERALSKI** et la réaction de **STAUDINGER** suivie d'une **aza-WITTIG** puis d'une **électrocyclisation**. Ces composés sont également synthétisés aux dépens des produits **Ib** par la décomposition thermique d'**α-azidoacrylates**.

MOTS-CLES

* Pyridocarbazoles
* Cétones hétérocycliques
* Vilsmeier-Haack-Arnold
* Bases de Schiff
* Pomeranz-Fritsch
* Goldberg
* Bischler-Napieralski
* Staudinger
* Azidoacrylates
* Aza-Wittig/électrocyclisation

REMERCIEMENTS

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur CHRISTIAENS, Professeur à l'Université de LIEGE (Belgique) et Monsieur MEROUR, Professeur à l'Université d'ORLEANS, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Je remercie également Madame GRISON, Professeur à l'Université de NANCY I et Monsieur DEREU, Directeur de Recherche à RP-RORER (Vitry - Alfortville) d'avoir accepté d'être membres du jury.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur SECK, Professeur au Centre Universitaire de LUXEMBOURG et le Ministère de L'Education Nationale de LUXEMBOURG pour l'aide financière dont j'ai bénéficié au cours de ma thèse.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de METZ, sous la direction de Monsieur le Professeur G. KIRSCH. Qu'il me soit permis de lui exprimer toute ma reconnaissance pour son aide, ses conseils et l'intérêt qu'il n'a cessé de manifester au cours de ces quatre années.

Je ne peux oublier de remercier ceux qui ont partagé mes années de recherche au laboratoire pour leur gentillesse et leur sympathie: M. AADIL, A. COMEL, D. PRIM, D. JOSEPH, L. MARTARELLO, M. COURREJOU, S. DEPRETS, J. C. RABOIN, H. ROYER, C. BERMAND et D. LATASSA.

Mes pensées vont également aux techniciennes du service d'analyse: V. PODDIG pour les microanalyses et les spectres RMN, M. WANIOVSKI pour les spectres RMN et C. LUCAS pour les spectres de masse. Je remercie également la secrétaire du laboratoire, F. WUNSCH pour son aide dans les tâches administratives ainsi que tous les membres du LCO.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

A mes Soeurs et Frères,

A tous ceux qui me sont Chers.

Rien ne se perd, rien ne se crée,

tout se transforme

LAVOISIER

SOMMAIRE

RESUME ET MOTS-CLES I

REMERCIEMENTS II

PARTIE I

Chapitre 1 : Historique et modes d'action de pyridocarbazoles à activité anticancéreuse

1.1. HISTORIQUE 1

1.2. MODES D'ACTION DE L'ELLIPTICINE ET DE SES DERIVES 4

1.2.1. AFFINITE DES ELLIPTICINES POUR L'ADN 5

1. 2. 1. 1. Interactions ellipticines - ADN par liaisons faibles *6*

1.2.1.2. Liaisons covalentes entre l'ADN et les ellipticines *10*

1.2.2. INHIBITION DE L'ADN - TOPOISOMERASE II 16

1.2.2.1. Activité des ADN - topoisomérases *17*

1.2.2.2. Interaction ellipticine - topoisomérase II - ADN *20*

1.3. CONCLUSIONS 22

Chapitre 2 : Etude bibliographique et synthèse des ellipticines

2.1. BILAN BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES DIFFERENTES VARIATIONS STRUCTURALES ET LES ANALOGUES DE L'ELLIPTICINE 24

2.2. METHODES DE SYNTHESE DE L'ELLIPTICINE ET DE SES DERIVES 30

2.2.1. SYNTHESES DE TYPE B 31

2.2.2. SYNTHESES DE TYPE C 32

2.2.3. SYNTHESES DE TYPE D 35

2.3. CONCLUSIONS 38

Chapitre 3 : Stratégies de synthèse

3.1. INTRODUCTION 39

3.2. CHOIX DES STRUCTURES A SYNTHETISER 39

3.3. STRATEGIES DE TYPE D 40

3.3.1. CYCLISATION DE POMERANZ-FRITSCH 42

3.3.2. CYCLISATION DE BISCHLER-NAPIERLSKI 42

3.3.3. REACTION DE STAUDINGER SUIVIE D'UNE AZA-WITTIG PUIS D'UNE ELECTROCYCLISATION 43

3.3.4. DECOMPOSITION THERMIQUE DES AZIDOACRYLATES 44

3.4. IMPLICATION DANS LA REALISATION DES TRAVAUX 45

PARTIE II

Chapitre 4 : Préparation des cétones bicycliques et réactino de Vilsmeier-Haack-Arnold

4.1. INTRODUCTION 48

4.2. PREPARATION DU 2,3-DIHYDRO-3-OXOBENZO*[B]*FURANE 49

4.2.1. INTRODUCTION 49

4.2.2. SYNTHESE A PARTIR DU PHENOL 52

4.2.3. SYNTHESE A PARTIR DE L'ACIDE SALICYLIQUE 53

4.2.4. CONCLUSIONS 55

4.3. PREPARATION DU 2,3-DIHYDRO-3-OXOBENZO*[B]*SELENOPHENE 55

4.3.1. INTRODUCTION 56

4.3.2. SYNTHESE DU 3-OXOBENZOSELENOPHENE 56

4.3.3. CONCLUSIONS 58

4.4. PREPARATION DU 2,3-DIHYDRO-3-OXOBENZO/*B*/THIOPHENE 59

4.4.1. INTRODUCTION 59

4.4.2. SYNTHESE A PARTIR DE L'ACIDE THIOSALICYLIQUE 59

4.4.3. SYNTHESE A PARTIR DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE 60

4.4.4. SYNTHESE A PARTIR DU THIOPHENOL 62

4.4.5. CONCLUSIONS 63

4.5. PREPARATION DU N-ACETYLINDOXYLE 63

4.5.1. SYNTHESE DU DERIVE CETONIQUE 64

4.5.2. CONCLUSIONS 65

4.6. CONCLUSIONS SUR LES SYNTHESES DES CETONES 65

4.7. REACTION DE VILSMEIER-HAACK-ARNOLD 66

4.7.1. APPLICATION SUR LES CETONES BICYCLIQUES 66

4.7.2. CONCLUSIONS 71

Chapitre 5 : Construction du noyau C, formation des analogues bihétérocycliques du phénanthrène

5.1. INTRODUCTION 71

5.2. PREPARATION DES ALDEHYDES TRICYCLIQUES 80

5.2.1. INTRODUCTION DIRECTE DE LA FONCTION ALDEHYDE 81

5.2.2. INTRODUCTION INDIRECTE DE LA FONCTION ALDEHYDE 82

5.3. FORMATION DES ESTERS TRICYCLIQUES 82

5.3.1. CAS DES ESTERS THIENO OU SELENOLO BENZOHETEROCYCLES 83

5.3.2. CAS DES ESTERS PYRROLO BENZOHETEROCYCLES 88

5.4. CONCLUSIONS SUR LA FORMATION DES ESTERS TRICYCLIQUES 89

5.5. PREPARATION DES ALCOOLS TRICYCLIQUES: REDUCTION DES ESTERS 91

5.5.1. REDUCTION PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM 91

5.5.2. REDUCTION PAR LE BORANE 94
5.5.3. REDUCTION PAR UN MELANGE DE BOROHYDRURE DE SODIUM ET DE CHLORURE DE LITHIUM 95

5.6. OXYDATION DES ALCOOLS TRICYCLIQUES: OBTENTION DES ALDEHYDES 95

5.7. CONCLUSIONS 96

Chapitre 6 : Synthèse des analogues bihétérocycliques de l'ellipticine par construction du noyau pyridinique D

6.1. INTRODUCTION 97

6.2. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CYCLISATION DE POMERANZ-FRITSCH 97

6.3. ANNELATION DU NOYAU PYRIDINIQUE D PAR LA METHODE DE POMERANZ-FRITSCH 98

6.3.1. SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF 99
6.3.2. CYCLISATION DES BASES DE SCHIFF 100
6.3.3. MECANISME DE L'ANNELATION DU CYCLE PYRIDINIQUE 102
6.3.4. CONCLUSIONS 105

6.4. FORMATION DES CYCLES PYRIDINIQUES A PARTIR DE CARBAMATES 105

6.4.1. SYNTHESE DES CARBAMATES 105
6.4.2. ESSAIS DE CYCLISATION DES CARBAMATES 107
6.4.3. CONCLUSIONS 107

Chapitre 7 : Synthèse de nouveaux analogues hétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine et l'olivacine

7.1. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE 108

7.2. FORMATION DES ANALOGUES DE LA 9-METHOXYELLIPTICINE 109

7.2.1. INTRODUCTION 110
7.2.2. SYNTHESE DES ANALOGUES DE LA 9-METHOXYELLIPTICINE PAR LA METHODE DE POMERANZ-FRITSCH 111
7.2.2.1. Préparation de la base de Schiff *111*
7.2.2.2. Cyclisation acide de la base de Schiff *111*
7.2.3. ESSAIS D'INTRODUCTION D'UN GROUPEMENT METHOXY SUR LES SYSTEMES TETRACYCLIQUES NON SUBSTITUES 113
7.2.3.1. Essais de formylation du squelette tétracyclique *114*
7.2.3.2. Essai d'acétylation du squelette tétracyclique *115*
7.2.4. CONCLUSIONS 116
7.3. FORMATION DES ANALOGUES DE L'OLIVACINE 116
7.3.1. INTRODUCTION 117
7.3.2. PREPARATION DES CETONES TRICYCLIQUES 118
7.3.2.1. A partir des dérivés β-chloroacroléiniques *118*
7.3.2.2. A partir des composés tricycliques non substitués *119*
7.3.3. ESSAIS D'ANNELATION DU NOYAU D 120
7.4. CONCLUSIONS 121

Chapitre 8 : Construction des analogues de l'ellipticine *via* les réactions de couplage

8.1. INTRODUCTION 122

8.2. CONDENSATION D'UNE AMINOPYRIDINE SUR UNE CETONE BICYCLIQUE 124

8.3. COUPLAGE DE GOLDBERG 124

8.3.1. INTRODUCTION 126
8.3.2. N-ACETYLATION DE LA 3-AMINOPRYRIDINE 127
8.3.3. PREPARATION DES PRODUITS HALOGENES 128
8.3.3.1. Synthèse des produits bromés *128*
8.3.3.2. Synthèse du 3-chlorobenzofurane *129*
8.3.4. ESSAIS DU COUPLAGE DE GOLDBERG 130

8.4. CONCLUSIONS **131**

Chapitre 9 : Partie expérimentale 1

9.1. GENERALITES **132**

9.2. PREPARATION DES 2,3-DILYDRO-3-OXOBENZO[*B*]FURANES **134**

9.2.1. PREPARATION DES DIESTERS *O*-CARBETHOXYMETHYLSALICYLATE D'ETHYLE 134

9.2.2. PREPARATION DES 3-ACETOXY BENZO [B] FURANES VIA LA CYCLISATION DE RÖSSING 135

9.2.3. SYNTHESE DES 3-OXOBENZO[B]FURANES 136

9.3. PREPARATION DU 2,3-DIHYDRO-3-OXOBENZO[*B*]SELENOPHENE **137**

9.3.1. PREPARATION DE L'ACIDE 2,2'-DISELENOSALICYLIQUE 137

9.3.2. PREPARATION DE L'ACIDE 2-(CARBOXYMETHYLSELENO) BENZOIQUE 138

9.3.3. SYNTHESE DU 3-OXOBENZO[B]SELENOPHENE 139

9.4. PREPARATION DU 2,3-DIHYDRO-3-OXOBENZO[*B*]THIOPHENE **140**

9.4.1. A PARTIR DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE 140

9.4.1.1. Préparation de l'acide 2,2'-dithiosalicylique *140*

9.4.1.2. Préparation du 3-acétoxy-benzo[b]thiophène *140*

9.4.1.3. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[b]thiophène *141*

9.4.2. A PARTIR DU THIOPHENOL **142**

9.4.2.1. Préparation de l'acide phénylthioacétique *142*

9.4.2.2. Synthèse du 3-oxobenzo[b]thiophène *143*

9.5. PREPARATION DU N-ACETYLINDOXYLIQUE **143**

9.5.1. PREPARATION DE L'ACIDE *O*-PHENYLGLYCINE CARBOXYLIQUE 144

9.5.2. PREPARATION DE L'ACIDE *O*-(N-ACETYLPHENYLGLYCINE) CARBOXYLIQUE 144

9.5.3. PREPARATION DU N, O-DIACETYLINDOXYLE 144

9.5.4. PREPARATION DE L'ACETYLINDOXYLE 145

9.6. REACTION DE VILSMEIER-HAACK-ARNOLD **146**

9.7. PREPARATION DES ESTERS TRICYCLIQUES **150**

9.7.1. CAS DES ESTERS THIENO BENZOHETEROCYCLES 150
9.7.2. CAS DES ESTERS SELENOLO BENZOHETEROCYCLES 150
9.7.3. CAS DES ESTERS PYRROLO BENZOHETEROCYCLES 150

9.8. REDUCTION DES ESTERS PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM 157

9.9. OXYDATION DES ALCOOLS PAR LE CHLOROCHROMATE DE PYRIDINIUM 161

9.10. PREPARATION DES BASES DE SCHIFF 164

9.11. CYCLISATION DES BASES DE SCHIFF : PREPARATION DES DERIVES TETRACYCLIQUES 169

9.12. SYNTHESE DES CARBAMATES 172

9.13. SYNTHESE DES CETONES TRICYCLIQUES 174

9.14. BROMATION DES BENZO[*B*]FURANE ET THIOPHENE 176

9.15. N-ACETYLATION DE LA 3-AMINOPYRIDINE 177

Chapitre 10 : Conclusions sur les synthèses des analogues des ellipticines

10. CONCLUSIONS 179

PARTIE III

Chapitre 11 : Synthèse des analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine

11.1. INTRODUCTION 181

11.2. METHODE DE CYCLISATION DE BISCHLER-NAPIERALSKI 184

11.2.1. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE 185
11.2.2. APPLICATION A LA SYNTHESE DES ANALOGUES DE L'ISOELLIPTICINE 185

11.2.2.1. Préparation des amines et des amides intermédiaires *187*
11.2.2.2. Essais de cyclisation des acétamides *188*
11.2.3. CONCLUSIONS 191

11.3. REACTION DE STAUDINGER SUIVIE D'UNE AZA-WITTIG PUIS D'UNE ELECTROCYCLISATION 192

11.3.1. INTRODUCTION 192
11.3.2. EXTENSION AUX ALDEHYDES TRICYCLIQUES IA 193
11.3.2.1. Formation des iminophosphoranes selon STAUDINGER *194*
11.3.2.2. Aza-WITTIG et cyclisation des azadiènes formés *195*
11.3.3. CONCLUSIONS 195

11.4. DECOMPOSITION THERMIQUE D'AZIDOACRYLATES 196

11.4.1. INTRODUCTION 196
11.4.2. CONSTRUCTION DES ANALOGUES BIHETEROCYCLIQUES DE L'ISOELLIPTICINE VIA LA DECOMPOSITION THERMIQUE D'AZIDOACRYLATES 197
11.4.2.1. Synthèse des dérivés α-acétyl β-halogénés *198*
11.4.2.2. Préparation des aldéhydes tricycliques 2-formyl 3-méthylés *200*
11.4.2.3. Construction du cycle isoquinoléinique *202*
11.4.2.4. Mécanisme proposé *203*
11.4.3. CONCLUSIONS 204

Chapitre 12 : Partie expérimentale 2

12.1. SYNTHESE DES DERIVES NITRO-VINYLIQUES 206

12.2. PREPARATION DES AMINES PRIMAIRES 207

12.3. SYNTHESE DES ACETAMIDES 209

12.4. CYCLISATION DE L'ACETAMIDE THIENO[3,2-*B*][1]BENZOTHIOPHENE 211

12.5. FORMATION DES AZIDOACRYLATES TRICYCLIQUES NON SUBSTITUES 212

12.6. SYNTHESE DES IMINOPHOSPHORANES 214

12.7. ACTION DU REACTIF DE GRIGNARD SUR LES HALOACROLEINES 215

12.8. OXYDATION PAR LE REACTIF DE JONES 216

12.9. FORMATION DES ESTERS TRICYCLIQUES 3-METHYLES 218

12.10. REDUCTION PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM 221

12.11. OXYDATION PAR LE CHLOROCHROMATE DE PYRIDINIUM 223

12.12 SYNTHESE DES AZIDOACRYLATES METHYLES 225

12.13. SYNTHESE DES DERIVES TETRACYCLIQUES 226

Chapitre 13 : Conclusions générales - Remarques - Perspectives

13.1. SUR LA SYNTHESE DES COMPOSES TRICYCLIQUES 229

13.2. SUR LA SYNTHESE DES SYSTEMES TETRACYCLIQUES 230

CODES DES OUVRAGES 233

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 235

ABREVIATIONS ET ACRONYMES 253

SUMMARY 254

PARTIE I

CHAPITRE 1

Historique et modes d'action de pyridocarbazoles à activité anticancéreuse

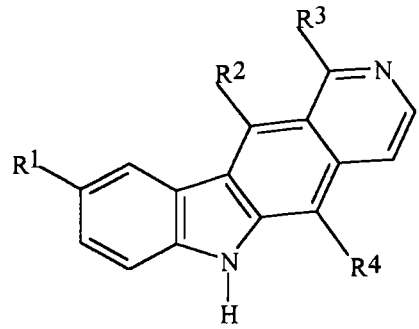
1.1. Historique

De tout temps, la maladie, la souffrance et la mort ont constitué des soucis majeurs pour l'homme. Bien souvent, les remèdes trouvaient leur origine dans la nature. Le développement des sciences a permis de découvrir des principes actifs à partir de modèles naturels. Par la connaissance de leur formule chimique, les scientifiques se sont alors lancés dans la synthèse de composés analogues afin d'essayer de trouver des remèdes pour toutes les maladies dont le cancer. Le progrès récent réalisé afin de comprendre le mécanisme de développement d'une cellule cancéreuse (**oncogenèse**) offre aux scientifiques l'espoir de découvrir, un jour, une thérapie spécifique contre le cancer. La chimiothérapie (une thérapie faisant intervenir des agents anticancéreux) demeure l'un des principaux traitements dits " généraux " contre les cancers dissiminés, avec l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Les substances utilisées dans la chimiothérapie anticancéreuse sont nombreuses et sont parfois puisées dans la nature. Les produits naturels, notamment les plantes, sont à la base de très nombreux médicaments dont les antitumoraux. Parfois, ces produits naturels nécessitent des transformations (hémisynthèse). A noter que seulement 10 % des plantes de la planète ont été étudiés pour leurs activités biologiques. Cette " **terra incognita** " est désormais immense <86PAC(58)737>.

C'est le cas de l'ellipticine et de ses dérivés dont l'histoire remonte à 1742, quand RUMPHIUS a décrit l'utilisation du latex d'*Ochrosia oppositifolia*, dans la médecine populaire, contre certains cancers du nez et de la face < 1742MI255 >.

Ultérieurement, en 1959, parmi les différents alcaloïdes isolés par GOODWIN et ses collaborateurs < 59JA(81)1930 > à partir des feuilles d'*Ochrosia elliptica labill*, un arbuste d'origine tropicale, figurent l'ellipticine (5,11-diméthyl-*6H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole) et la 9-méthoxyellipticine < 59JA(81)4434 > (Schéma 1).



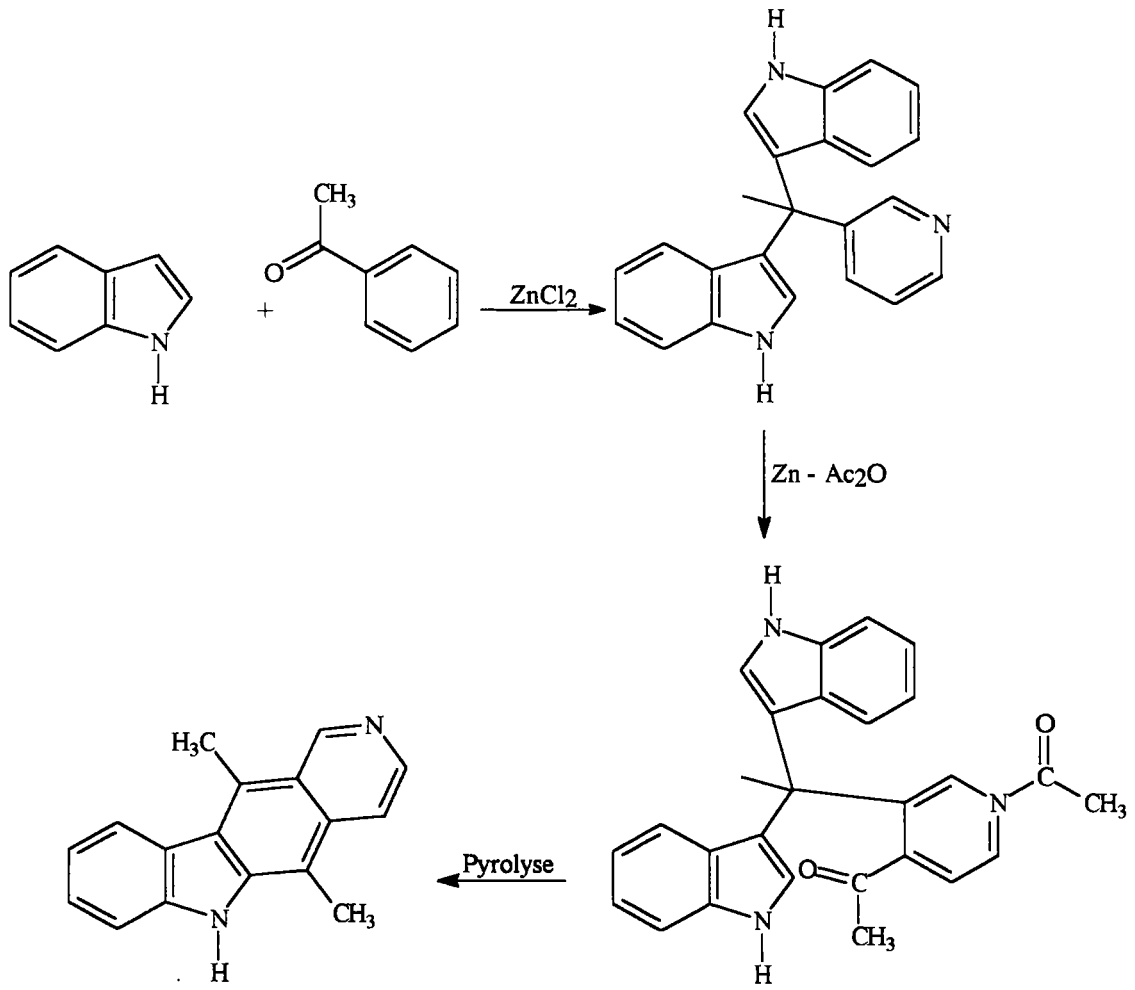
$R^1 = R^3 = H$; $R^2 = R^4 = CH_3$	Ellipticine
$R^1 = OCH_3$; $R^3 = H$; $R^2 = R^4 = CH_3$	9-Méthoxyellipticine
$R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = CH_3$	Olivacine
$R^1 = R^3 = H$; $R^2 = CH_3$; $R^4 = CHO$	17-Oxoellipticine
$R^1 = OH$; $R^3 = H$; $R^2 = R^4 = CH_3$	9-Hydroxyellipticine
$R^1 = R^3 = H$; $R^2 = CH_2OH$; $R^4 = CH_3$	18-Hydroxyellipticine

Schéma 1

D'autres espèces de la famille des Apocynacées (*Aspidosperma*, *Tabernaemontana*, *Strychnos dinklagei*) se sont avérées être une bonne source d'alcaloïdes de la série des ellipticines < 82MI(45)489 > < 84MI(47)872 > < 88T(44)3627 >.

En plus des deux produits naturels cités précédemment, d'autres pyridocarbazoles ont été isolés : l'olivacine, la 17-oxoellipticine, la 9-hydroxyellipticine et la 18-hydroxyellipticine <94MI261> (Schéma 1).

Les structures des différents composés pyridocarbazoliques ont été établies, suite à la première synthèse globale de l'ellipticine réalisée par WOODWARD et ses collaborateurs <86T(42)2389> (Schéma 2).

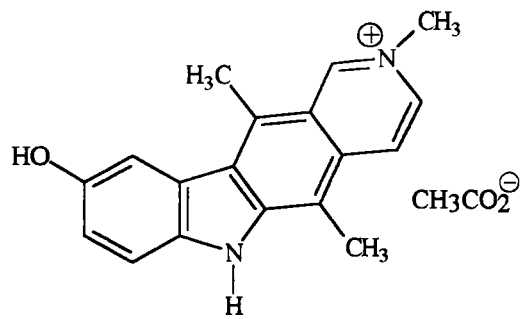


Ellipticine
(Rendement global = 2%)

Schéma 2

Bien que les structures de l'ellipticine et ses dérivés aient été connues, rien n'avait été mentionné sur leur activité biologique. Ce n'est qu'en 1967, que DALTON et ses collaborateurs < 67AJC(20)2715 > montrent l'activité antitumorale de l'ellipticine sur différentes tumeurs animales expérimentales comme la leucémie L-1210. En 1968, SVOBODA et ses collaborateurs mettent en évidence l'activité anticancéreuse de la 9-méthoxyellipticine <68JPS(57)1720>. Depuis, la cytotoxicité de ces alcaloïdes s'est révélée significative sur les cultures de carcinone humain.

La faible teneur en alcaloïdes dans les extraits de plantes et surtout l'intérêt thérapeutique de l'ellipticine et ses dérivés < 94MI(41)371 > < 92CSR113> ont conduit les chimistes et les pharmacologues à développer des synthèses pour accéder à ces composés en vue d'une évaluation pharmacologique. En 1973, la société SANOFI commercialise le "Céliptium®" (acétate de 2-méthyl-9-hydroxyellipticinium), un dérivé de l'ellipticine qui aura une carrière limitée dans la chimiothérapie < 82USP4310 667 > (Schéma 3). Malgré la grande efficacité de ce composé sur certains cancers tels le cancer du sein et des poumons, le "Céliptium®" possède des effets secondaires considérables : l'organisme fabrique des anrticorps appelés "anti-Céliptium" qui provoquent la lyse des cellules sanguines.



Céliptium®

Schéma 3

Depuis lors, ces pyridocarbazoles n'ont cessé de susciter l'intérêt des chimistes organiciens et des pharmacologues, afin de déterminer le mode d'action des anticancéreux de la famille des ellipticines.

1.2. Modes d'action de l'ellipticine et de ses dérivés

Les anticancéreux sont des médicaments ayant pour but d'entraver la prolifération des cellules tumorales en agissant sur leur ADN, d'où leur dénomination de cytostatiques ou antinéoplasiques. Bien que le mécanisme d'action des ellipticines, " *in vivo* ", ne soit pas encore bien connu, il est évident que ces dérivés interagissent avec l'ADN soit

directement en s'intercalant entre ses différentes paires de bases, soit indirectement en inhibant la fonction normale de la topoisomérase II < 88JCS(P1)2933 >. De nombreux travaux ont été réalisés afin de pouvoir mieux comprendre le mode d'action de l'ellipticine et ses dérivés, classés jusqu'à présent comme agents intercalants.

1.2.1. Affinité des ellipticines pour l'ADN

En général, les dérivés de l'ellipticine s'associent à la double hélice de l'ADN avec un coefficient d'affinité (appelé aussi constante d'association) de l'ordre de 10^5-10^{10} M^{-1}, détruisant ainsi l'ADN kinoplasique et dissociant les différentes paires de bases. Ceci provoque la dénaturation de l'ADN < 92MI(1)21 >.

La grande affinité de l'ellipticine et ses dérivés pour l'ADN et leur intercalation entre les différentes paires de bases ont été, depuis toujours, considérées comme les principaux facteurs responsables de l'activité antitumorale < 92CSR113 >. Cependant, certains de ces dérivés tels que la 9-amino ou 9-fluoroellipticine ont peu ou pas d'activité *in vivo*, malgré leur grande affinité pour l'ADN < 78MI(60)1003 >. Ainsi, il n'existe pas de corrélation directe entre le coefficient d'affinité et l'activité antitumorale mais une valeur élevée de la constante d'association d'un agent anticancéreux est nécessaire pour que le composé présente une certaine activité.

Cette observation nous permet de déduire que l'ellipticine et ses dérivés possèdent, *in vivo*, différents modes d'action. En effet, des expériences réalisées *in vitro* et *in vivo* ont permis de déduire que le mécanisme cytostatique de l'ellipticine et ses dérivés est dû à trois principaux facteurs:

1 - Interactions de ces composés avec l'ADN.

2 - Biotransformation des agents pyridocarbazoliques en dérivés " quinone - imine " réagissant, d'une façon irréversible, comme agents alkylants sur des substrats nucléophiles.

3 - Inhibition de l'activité de la topoisomérase II.

1. 2. 1. 1. Interactions ellipticines - ADN par liaisons faibles

Des études récentes ont montré l'existence de deux types d'interactions des ellipticines avec l'ADN:

1 - Interaction de l'ellipticine et ses dérivés dans la double hélice de l'ADN.

2 - Interaction externe à la double hélice de l'ADN.

Intercalation dans la double hélice de l'ADN

L'intercalation d'un principe actif dans la double hélice de l'ADN est due, principalement, à l'insertion de la partie chromophorique (plane) de la molécule entre les deux brins de l'ADN. Pour une intercalation optimale, la partie plane de la molécule (possédant des chromophores) doit comporter, au maximum, trois ou quatre cycles < 93MI(70)263 >.

Ainsi, l'intercalation de l'ellipticine et de ses analogues (notamment la 9-hydroxyellipticine) est sans doute prédéterminée par la structure tétracyclique plane de l'ellipticine et la présence de chromophores similaires à ceux d'une paire de bases purine-pyrimidine lui permettant de s'intercaler aisément entre les différentes paires de bases de l'ADN < 84JBC(259)9182 >. Rappelons que l'adénine (A) et la guanine (G) sont les bases puriques tandis que la cytosine (C) et la thymine (T) sont les bases pyrimidiques.

SOBELL et ses collaborateurs ont mis en évidence l'intercalation de l'ellipticine entre les deux brins de l'ADN par cristallographie aux rayons X du complexe ellipticine/5-iodocytidylyl-3',5'-guanosine (Figure 1).

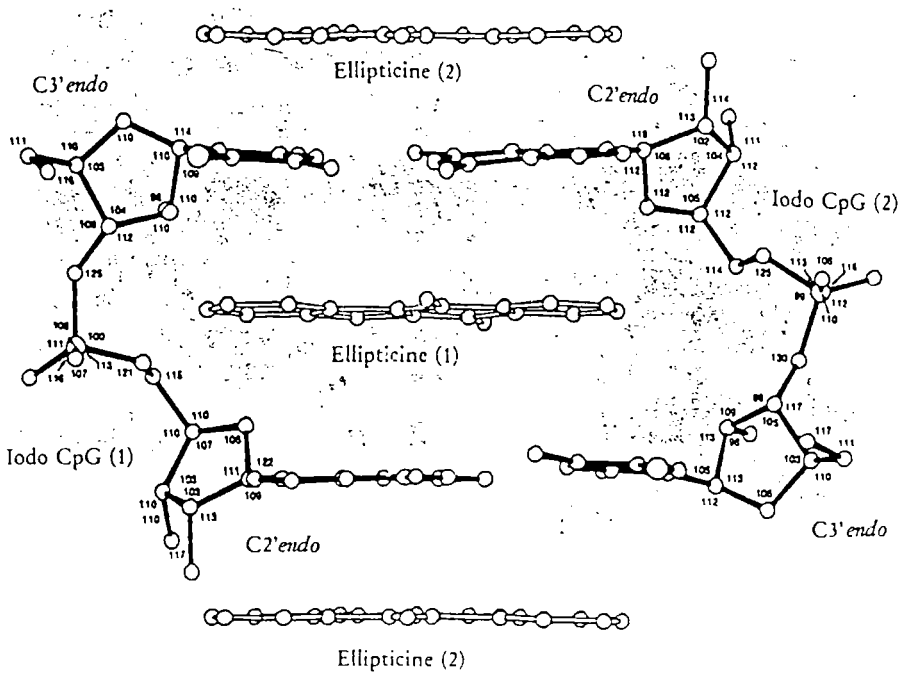


Figure 1

Structure déterminée par rayons X du complexe intercalant ellipticine (5 - iodo - CpG) 2

< 79M (135)813 >

Cette intercalation de l'ellipticine dans la double hélice provoque le doublement de la distance entre les bases appariées (qui passe de 3.4 à 7-8 A°), entraînant la déformation topologique de l'ADN (Figure 2).

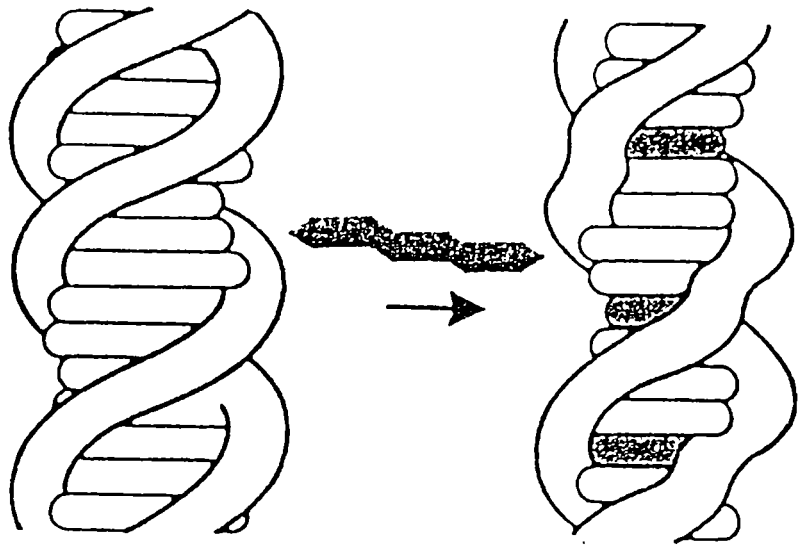


Figure 2

Schéma de l'intercalation d'un chromophore entre les deux brins de l'ADN

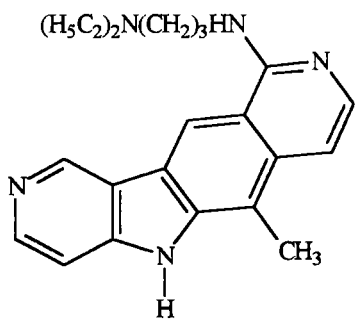
La modification du double brin d'ADN peut causer la perte de la reconnaissance de sites spécifiques par les protéines fonctionnelles telles l'ARN polymérase et / ou la topoisomérase II < 93(70)263 >. Toutes ces interactions sont de type électrostatique, VAN DER WAALS et. *in vitro*, spécialement des forces de type hydrophobe.

Les facteurs déterminant la capacité d'insertion des chromophores sont leur taille et leur forme. Ainsi, l'introduction d'un groupement volumineux en position 9 sur l'ellipticine, comme le brome, empêche l'intercalation du dérivé et conduit à la diminution de la cytotoxicité et la perte de l'activité antitumorale par rapport à l'ellipticine < 86T(42)2389 > . la 9-bromoellipticine est inactive.

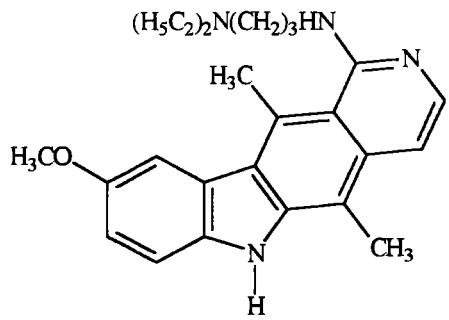
Cependant, la 9-hydroxyellipticine possède une activité antitumorale très supérieure à celle de l'ellipticine < 78T(19)1261 > bien que sa capacité d'insertion ne soit pas trop différente de celle de l'ellipticine non hydroxylée. Par conséquent, la capacité d'insertion est une condition nécessaire mais non suffisante pour justifier l'activité antitumorale d'une molécule.

Interaction externe à la double hélice de l'ADN

Toujours, dans l'optique d'étudier les propriétés pharmacologiques des alcaloïdes de la famille des *6H*-pyridocarbazoles, plusieurs dérivés de l'ellipticine, substitués en position 1 par une chaîne (dialkylamino) alkylamino, ont été synthétisés tels la (BD40) : 10-[[(γ-(diéthylamino)propyl]amino]-6-méthyl-5*H*-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[2, 3-*g*] isoquinoléine et la (BD84) :1-[[γ-(diéthylamino)propyl]amino]-9-méthoxyellipticine < 88JMC(31)1951 > (Schéma 4).



(BD 40)

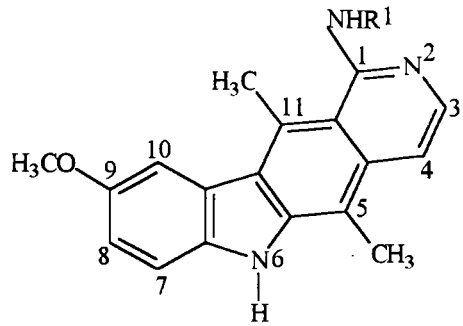


(BD 84)

Schéma 4

Ces deux composés présentent une activité antitumorale supérieure à celle de la 9-azaellipticine (BR1376) < 77CR(285D)945 > et la 9-méthoxyellipticine < 83JMC(26)181 > sur la leucémie expérimentale L-1210 de la souris.

Plus tard, d'autres analogues de la 9-méthoxyellipticine, substitués en position 1 par des chaînes alkylaminées de longueurs différentes ont été préparés (Schéma 5).



R1 = H; C_2H_5; n - C_3H_7; $CH_2CH(CH_3)_2$; $(CH_2)_nCH_3$

Schéma 5

Ces nouveaux dérivés présentent une cytotoxicité et une activité antitumorale au moins aussi importantes que celles de la 9-méthoxyellipticine. Bien qu'il n'existe pas de corrélation directe entre la cytotoxicité et la capacité d'intercalation d'un agent antitumoral entre les différentes paires de bases de l'ADN, une chaîne alkylaminée courte, provoque une forte toxicité. Ainsi, la capacité d'insertion dépend de la longueur de la chaîne substituante : cette propriété pourrait être responsable du passage d'un type d'interaction (interne ou externe) à l'autre, une longue chaîne favorisant une interaction externe à la double hélice de l'ADN.

1.2.1.2. Liaisons covalentes entre l'ADN et les ellipticines

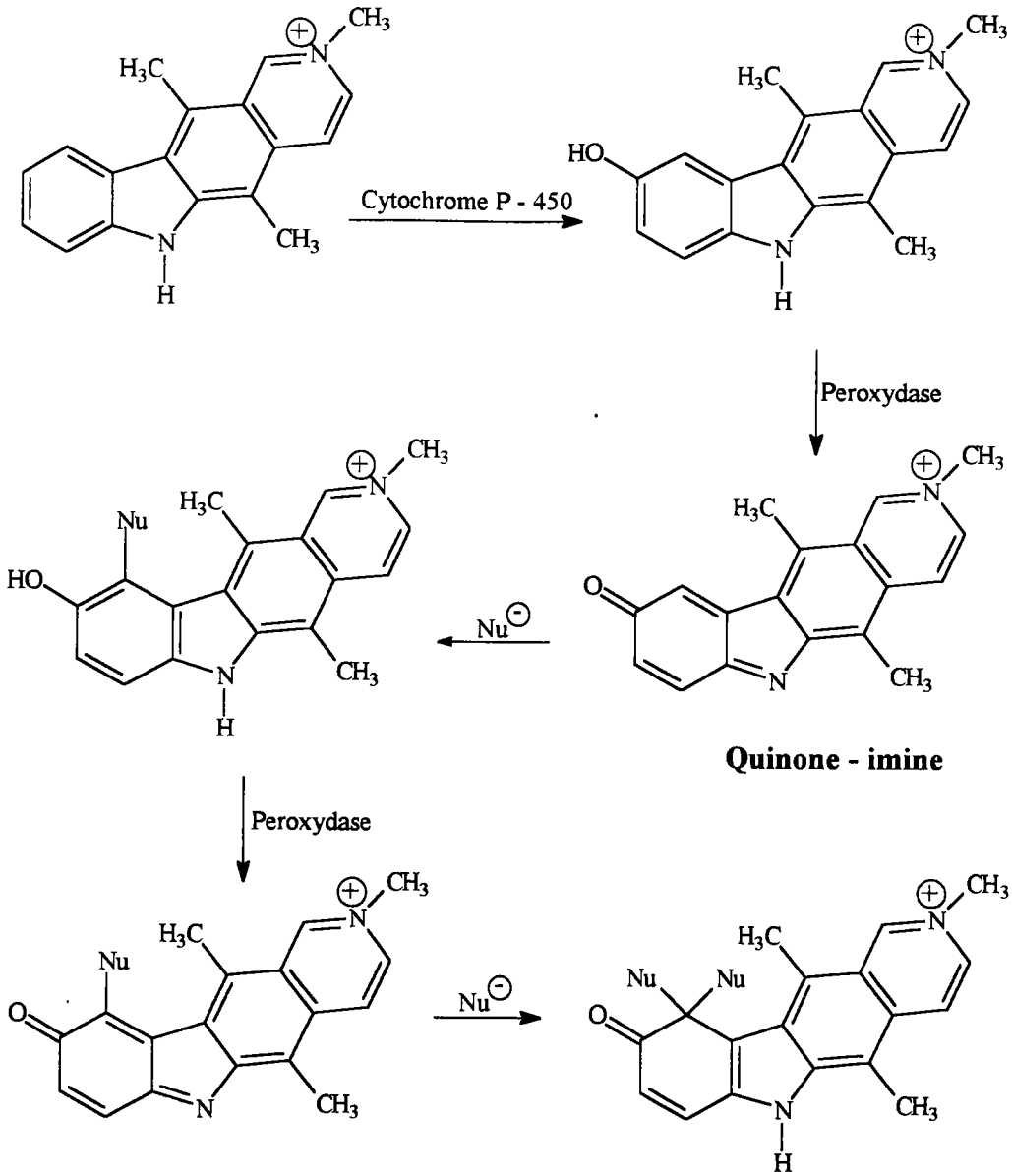
Des études réalisées < 78MI(60)1003 > ont révélé que les dérivés hydroxylés de l'ellipticine sont des agents antitumoraux plus efficaces que l'ellipticine même <74PNA(71)5078> < 75CR(281D)1365 >. En effet, les agents 9-hydroxylés présentent, *in vitro*, une activité cytotoxique et antitumorale potentielle sur la leucémie L-1210 chez le rat <81JMC(24)289>.

Des études plus récentes < 75MI(16)135 > < 76CR(282D)1457 > ont montré que l'ellipticine est facilement hydroxylée, *in vitro*, donnant la 9-hydroxyellipticine (9-OH-E) comme principal produit de son métabolisme d'oxydation. Par conséquent, l'activité biologique de l'ellipticine doit être liée à celle de son métabolite, la 9-hydroxyellipticine < 87MI(33)93 >.

AUCLAIR et PAOLETTI < 81JMC(24)289 > ont montré que l'ellipticine et certains de ses congénères peuvent être oxydés d'une façon enzymatique ou par une molécule d'oxygène via des intermédiaires radicaux libres.

Formation des quinone-imines

L'ellipticine ou son dérivé quaternaire, le " Céliptium® ", est hydroxylé en position 9 au niveau des monoxygènases à cytochrome P - 450. Cette réaction serait suivie d'une seconde oxydation sous l'action de peroxydases, donnant accés à une imino-quinone (quinone-imine) < 86PAC(58)737 > < 86T(42)2389 > (Schéma 6). Les systèmes imino-quinones sont d'excellents électrophiles réagissant avec des différents nucléophiles tels que : la pyridine < 83TL(24)365 >, les amino-acides < 85TL(26)4933 >, les amines primaires α-substituées, les thiols < 83TL(24)365 >, les alcools (méthanol), l'éthylène glycol, les ribonucléosides et les ribonucléotides < 84TL2351 > < 85MI(128)1173 >. MEUNIER et ses collaborateurs ont montré que ces nucléophiles s'additionnent, d'une façon régiosélective selon une addition de type MICHAEL, sur le carbone 10 du chromophore de l'ellipticine malgré la présence des deux groupements méthyle en positions 5 et 11 < 86MI(25)1240 >. Certaines de ces réactions pourraient se produire *in vivo* et expliquer le métabolisme biologique des ellipticines permettant de former des systèmes imino - quinones (quinone - imines) (Schéma 6).



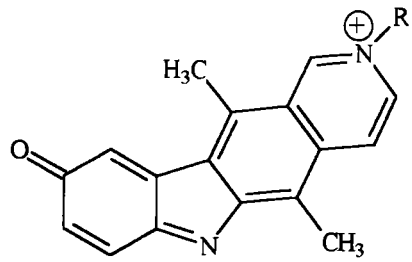
$Nu^{\ominus}$ = pyridine, méthanol, aminoacides, nucléosides, nucléotides

Schéma 6

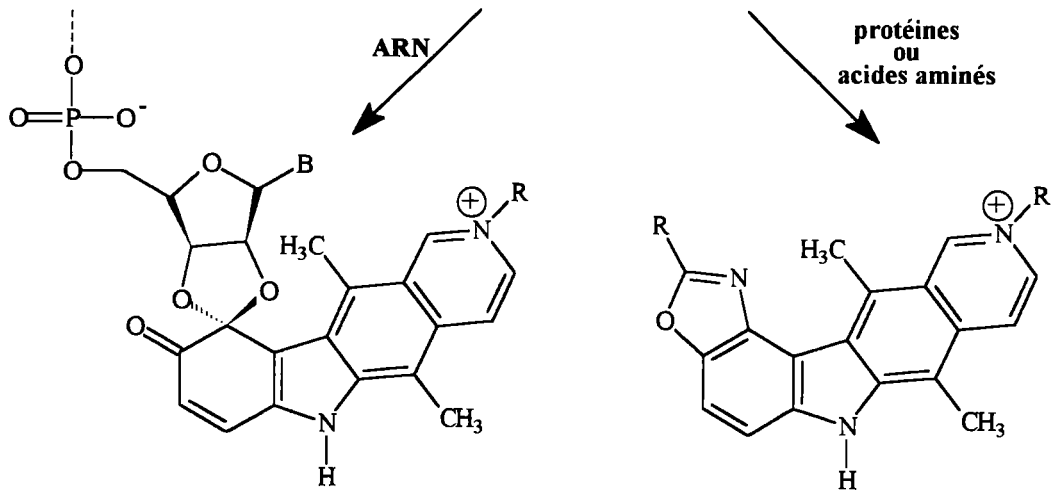
Un agent antitumoral doit pénétrer dans la cellule, traverser le cytoplasme et entrer dans le noyau, avant de pouvoir interférer avec les structures de l'ADN nucléaire. En traversant le cytoplasme, il peut rencontrer d'autres structures d'acides nucléiques comme l'ARNS, qui joue un rôle crucial dans le transfert de l'information génétique, la synthèse des

protéines et d'autres processus biologiques. La grande réactivité des ribonucléosides et ribonucléotides avec les 9- hydroxyellipticines, sous des conditions oxydantes, aboutissant à la formation régiospécifique et stéréosélective de dérivés dioxolannes, suppose la réalisation de ces réactions *in vivo* (Schéma 7). Il s'est avéré que les bases puriques (Adénine (A) et Guanine (G)) sont plus réactives que les bases pyrimidiques (Thymine (T) (Uracile(U)) et Cytosine (C)) vis à vis des hydroxyellipticines : A > G >>> T (U) > C. Cette différence de réactivité est peut être due à une meilleure affinité de l'adénine ou de la guanine pour le système pyridocarbazolique de l'ellipticine.

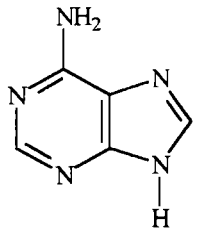
La formation de dioxolannes (avec le ribose ou d'autres structures glycoliques) et d'oxazolines (avec les amino-acides) (Schéma 7) sont des exemples de formation de "liaisons covalentes réversibles" jouant un rôle important dans le contrôle de nombreux processus biologiques. Ces liaisons peuvent être facilement clivées par des faibles variations de pH (ou conditions d'oxydoréduction), rencontrées lors du passage d'un compartiment cellulaire à un autre < 85JCS(CC)60 >.



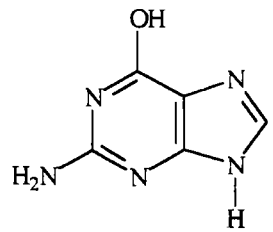
Quinone - imine



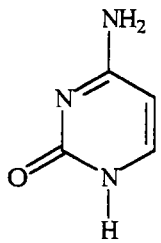
B = Adénine
Guanine
Cytosine
Uracile



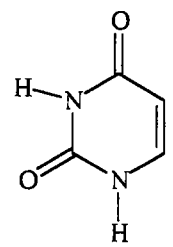
Adénine



Guanine



Cytosine



Uracile

Schéma 7

Autres mécanismes

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ellipticine est métabolisée, *in vivo*, en 9-hydroxyellipticine. LE PECQ et ses collaborateurs < 74PNA(71)5078 > < 85JMC(28)708 > ont montré que la 9-hydroxyellipticine est un agent intercalant antitumoral plus actif que l'ellipticine même: formation de liaisons covalentes entre les quinone-imines et différentes macromolécules telles que l'ADN.

Plus tard, ARCHER et ses collaborateurs < 87JMC(30)120 > ont expliqué l'activité antitumorale de l'ellipticine et certains de ses congénères actifs en proposant un nouveau mécanisme < 94MI(2)781 >: le mécanisme alternatif. En fait, l'ellipticine est oxydée en 9-hydroxyellipticine. Le groupement méthyle de la position 5 est transformé, de manière enzymatique, en carbinol qui sera, à son tour, converti toujours d'une manière enzymatique, en phosphate ou en sulfate (Schéma 8). Possédant un bon groupement partant, ces intermédiaires vont alkyler des macromolécules nucléophiles telles l'ADN ou la topoisomérase II (Schéma 8).

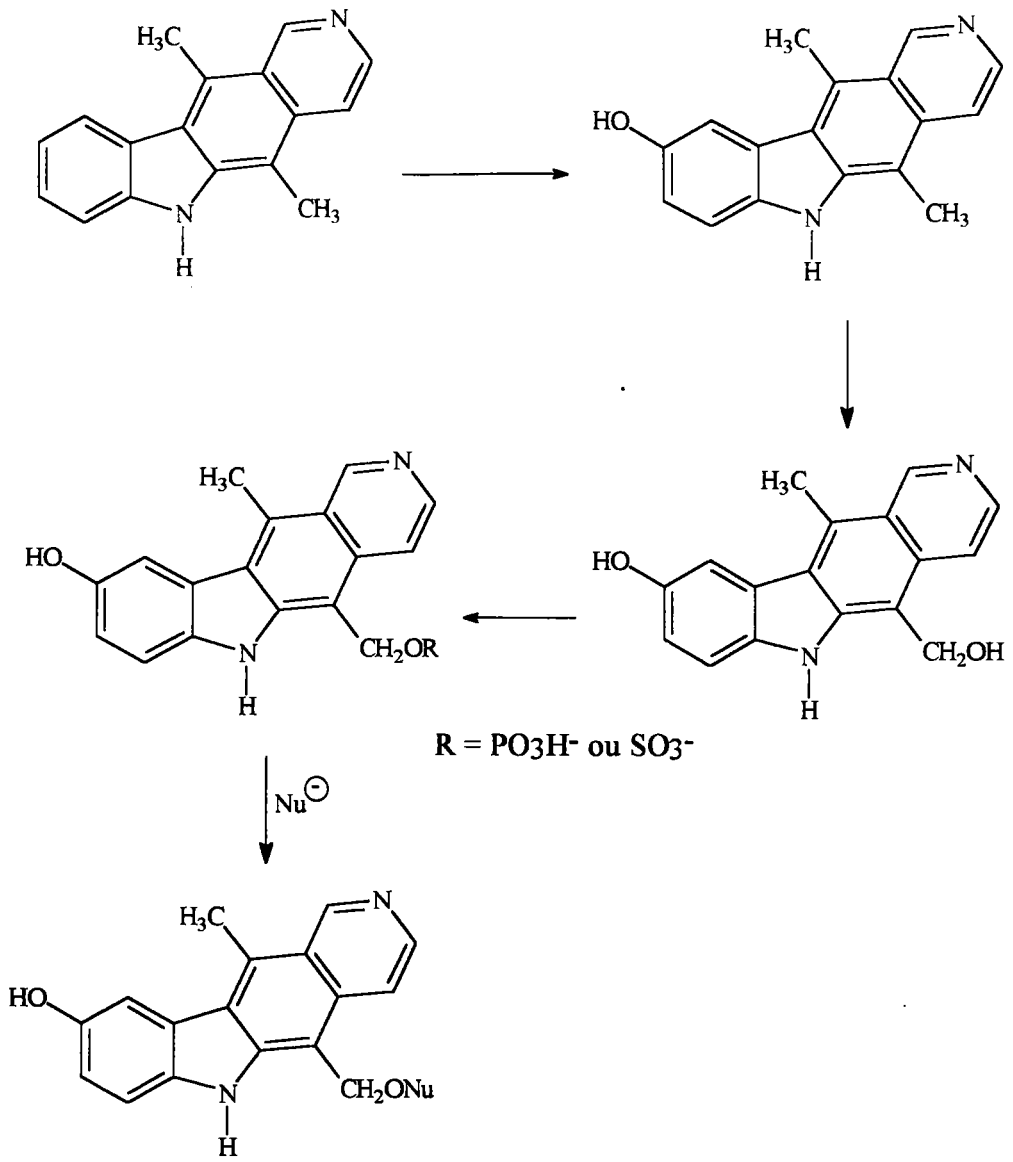


Schéma 8

1.2.2. Inhibition de l'ADN - topoisomérase II

Les ADN topoisomérases sont apparues dans les dernières années comme des cibles de certains agents antitumoraux < 93MI(80)923 >. Elles constituent une famille d'enzymes modifiant la topologie de l'ADN. Les fonctions biologiques de ces

enzymes sont aussi multiples qu'importantes puisqu'elles interviennent au niveau de processus cellulaires très variés tels que la réplication, la transcription, la recombinaison, la réparation et l'organisation de la chromatine < 95MI(270)21429 >. Elles ont, entre autres, pour fonction de relâcher les contraintes topologiques créées dans l'ADN lors du désenlacement de ses brins par l'avancement de la fourche de réplication. Elles sont nécessaires pour la viabilité de tous les organismes, de la bactérie à l'homme (Corbett et Osheroff, 1993 ; Pommier, 1994; Watt et Hickson, 1994 ; Binaschi et Coll, 1995 ; Wang, 1996).

1.2.2.1. Activité des ADN - topoisomérases

L'importance fonctionnelle des ADN-topoisomérases est illustrée par leur caractère ubiquitaire puisqu'elles ont été identifiées aussi bien dans les plantes que dans les bactéries ou les cellules eucaryotes normales ou malignes < 94MI(10)953 >.

RIOU et DUGUET < 94MI(10)963 > ont montré que la structure en hélice de l'ADN induit des contraintes topologiques que les topoisomérases résolvent afin de permettre la séparation des deux brins de l'ADN lors des processus de transcription, de réplication et de réparation de l'ADN. Les ADN-topoisomérases sont classées en deux groupes fonctionnels suivant qu'elles ouvrent et referment les liaisons phosphodiesters sur un seul ou sur les deux brins de l'ADN : < 81MI(50)879 > < 85BP(34)4191 > < 95MI(270)21429 >.

Les ADN - topoisomérases de type I sont des enzymes monomériques induisant des cassures sur un seul des deux brins d'ADN et permettant, ainsi, le passage d'un ADN monobrin intact au travers des segments coupés avant de ressouder ceux-ci.

Les ADN - topoisomérases de type II sont des enzymes homodimériques induisant des coupures double - brins d'ADN et permettant, ainsi, le passage d'une autre hélice d'ADN au travers des segments coupés avant de ressouder ceux-ci.

La topoisomérase II est indispensable à la survie cellulaire : en l'absence de cette enzyme, les chromosomes ne se séparent pas lors de la mitose, car les boucles d'ADN ne peuvent pas passer au travers les unes des autres < 94MI(10)953 >. Ceci conduit à la mort des cellules qui ne peuvent pas terminer leur mitose. Les topoisomérases II coupent et referment les deux brins d'ADN au niveau des ponts phosphodiesters de l'ADN en

formant des complexes enzymatiques de clivage (complexes covalents ADN - topoisomérase). sorte de " barrières topologiques " <85MI(54)665> < 85MI(114)19 >. Les topoisomérases catalysent les réactions d'interconversion entre les isomères " topologiques " des molécules d'ADN (Figure 3).

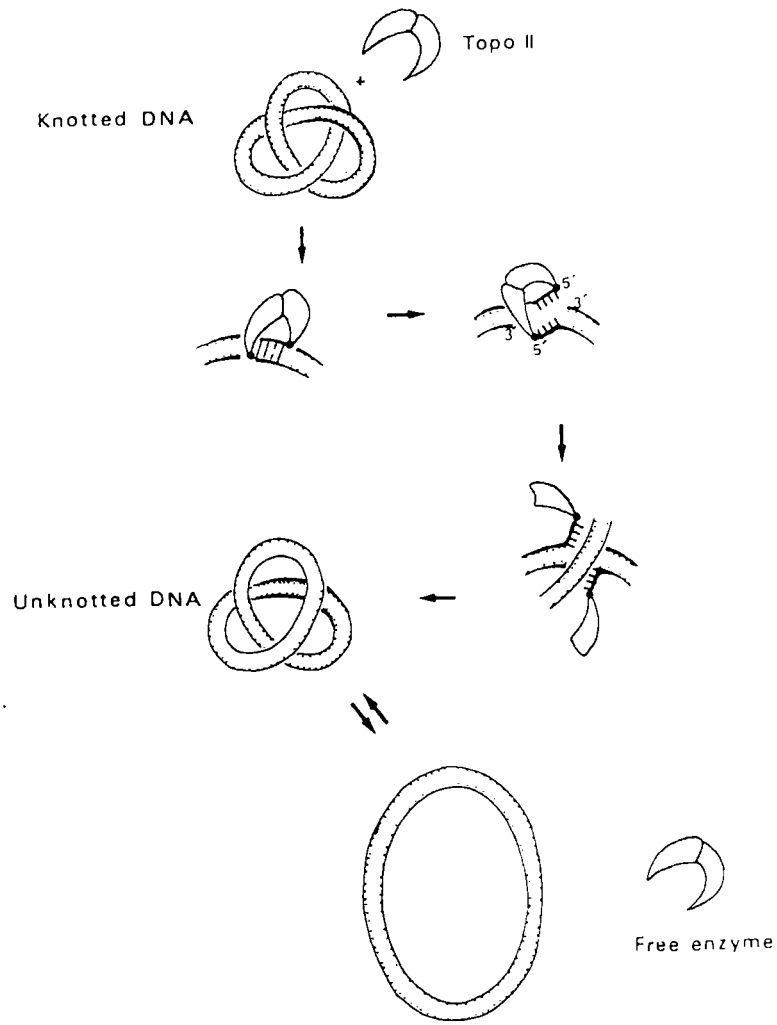


Figure 3

Différentes étapes impliquées dans le processus de coupure et de reformation catalysées par la topoisomérase II.

Vu la structure dimérique de la topoisomérase II, chaque monomère se lie à l'extrémité 5' de chaque brin d'ADN, pendant la réaction de "topoisomérisation ", provoquant ainsi la rupture du brin d'ADN < 88MI(64)145 >. Ce sont ces liaisons covalentes entre l'ADN et l'enzyme qui

conservent l'énergie des ponts phosphodiesters facilitant la ressoudure des deux brins d'ADN après la rupture.

Les topoisomérases II catalysent trois types de réaction de " topoisomérisation " : une réaction de relaxation (Figure 4A), de dénouement (unknotting) (Figure 4B) ou de décaténation (Figure 4C).

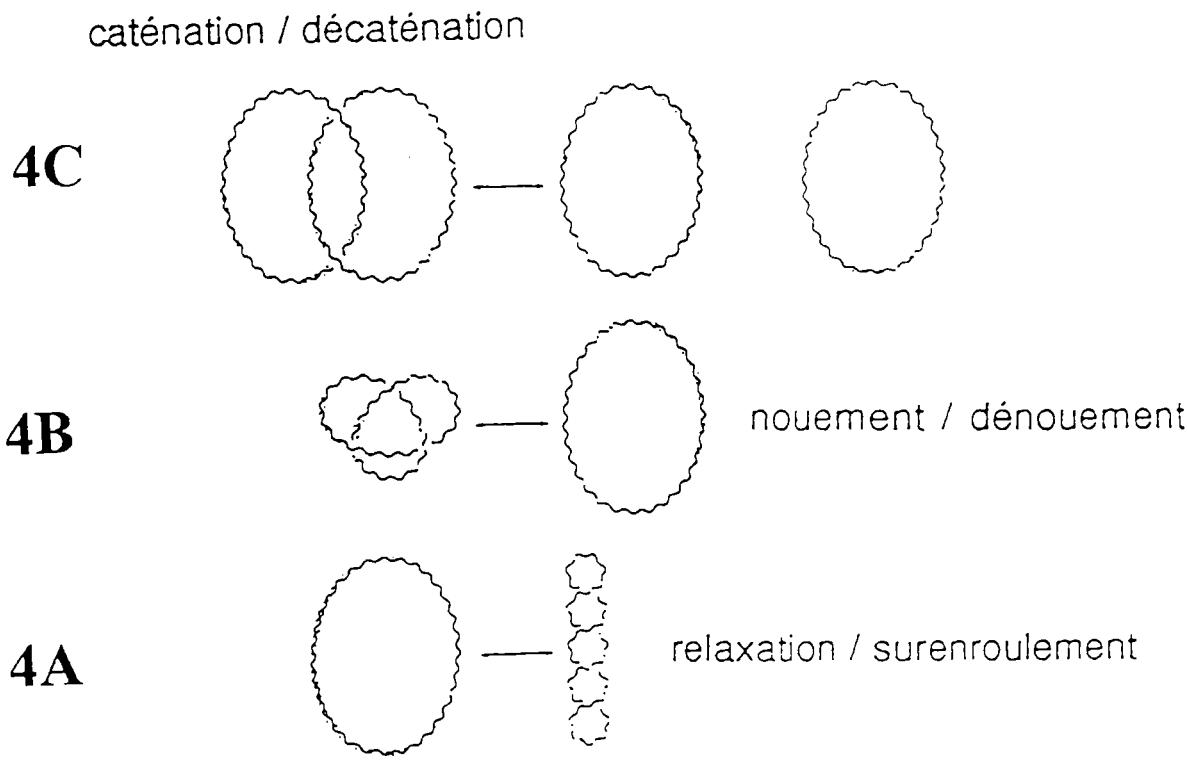


Figure 4

Réactions de " topoisomérisation "

A : relaxation ; B : dénouement ; C : décaténation

1.2.2.2. Interaction ellipticine - topoisomérase II - ADN

Certains travaux indiquent que les topoisomérases II sont plus abondantes dans les cellules tumorales que dans les cellules saines < 85MI(146)483 > < 86MI(103)256 > < 88MI(64)145 > < 94MI(10)953 > < 95MI(270)21429 >.

Un grand nombre d'antibiotiques et d'agents cytotoxiques agissent en bloquant les topoisomérases, c'est-à-dire en empêchant (" sabotant ") l'ouverture et la fermeture des barrières topologiques (complexes de clivage) < 94MI(10)953 >. Ceci conduirait à la rupture de l'ADN nucléaire.

Une altération de l'activité de la topoisomérase II sous l'action d'un agent antitumoral pourrait justifier la dénaturation de l'ADN. En effet, la stabilisation de la topoisomérase II sur l'ADN à (aux) l'étape (s) précise (s) où elle réalise la coupure double brin sur l'ADN, provoque un blocage de la fourche de réplication. L'arrêt de la synthèse de l'ADN provoqué par la formation de complexes ADN-topoisomérase II stables, clivables sous l'action de la protéinase K, engendre probablement une suite d'événements, dont la dégradation de l'ADN qui se termine par la mort de la cellule (Figure 5) < 85PNA(82)307 >.

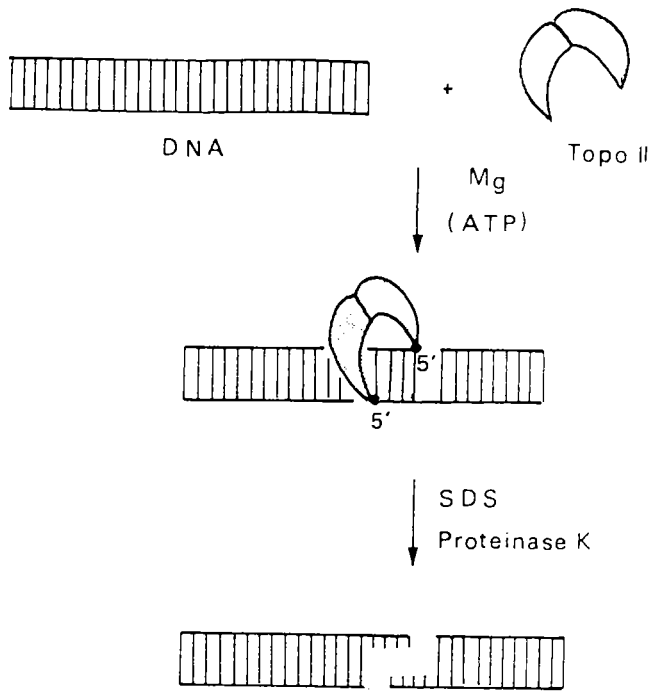


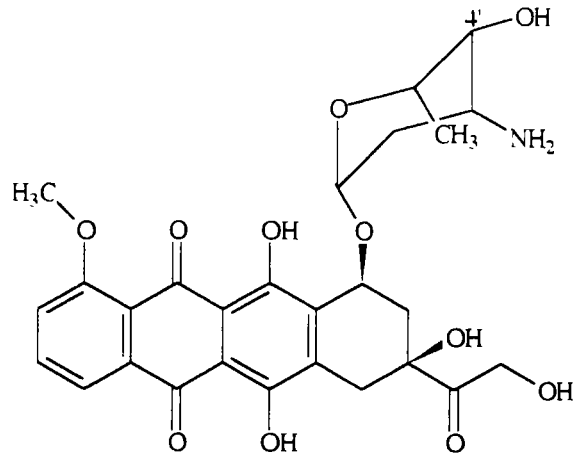
Figure 5

Formation du complexe clivable ADN - topoisomérase II

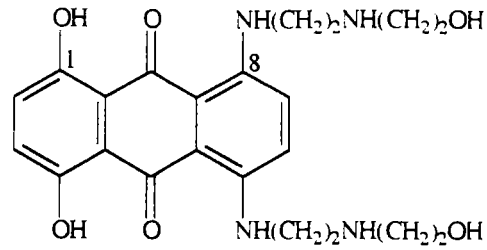
SDS : " sodium dodecyl sulfate "

Le complexe clivable est certainement impliqué dans la cytotoxicité des poisons des topoisomérases. De plus, il apparaît que l'effet antitumoral de ces agents dépend de leur capacité à stabiliser les complexes clivables, plutôt que de leur effet inhibiteur de l'activité catalytique de la topoisomérase.

Les principaux antitumoraux inhibiteurs de la topoisomérase II sont la doxorubicine, la mitoxantrone et leurs dérivés, les acridines et les ellipticines. DOUC-RAST et ses collaborateurs ont mis en évidence l'inhibition *in vitro* de la topoisomérase II par des dérivés de l'ellipticine < 88MI(64)145 >. ZWELLING et ses collaborateurs ont montré que, *in vitro*, la 2-méthyl-9-hydroxyellipticine provoque la rupture de l'ADN < 82BP(31)3261 >.



Doxorubicine



Mitoxantrone

< 92MI(1)21 >

1.3. Conclusions

Le mode d'action, *in vitro,* des composés pyridocarbazoliques n'est pas encore bien connu. Cependant, les informations trouvées dans la littérature nous permettent de constater que ces dérivés possèdent, *in vivo*, plusieurs modes d'action.

En plus de leur capacité d'insertion dans la double hélice de l'ADN, les pyridocarbazoles subissent *in vivo* un métabolisme conduisant à des structures plus actives et très électrophiles qui sont les quinone - imines et agissent comme inhibiteurs de la topoisomérase II.

Néanmoins, malgré les efforts des chimistes et des pharmacologues, beaucoup d'informations manquent encore sur le véritable mécanisme d'action des agents intercalants: la biotransformation des ellipticines est - elle nécessaire pour que l'agent intercalant présente une activité antitumorale?

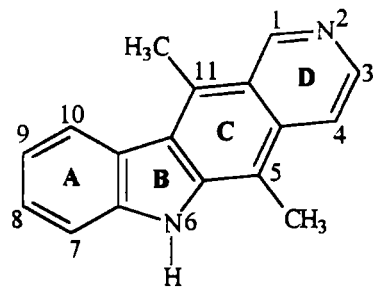
En ce qui concerne les topoisomérases, leurs propriétés ont été étudiées *in vitro* tandis que leurs activités, *in vivo*, ne sont pas encore bien connues. Plusieurs questions importantes restent à résoudre dans le domaine des topoisomérases et de leurs inhibiteurs. La première est, sans doute, celle des relations structurales entre les enzymes, l'ADN et les inhibiteurs des enzymes < 94MI(10)953 >.

CHAPITRE 2

Etude bibliographique et synthèse des ellipticines

2.1. Bilan bibliographique sur les différentes variations structurales et les analogues de l'ellipticine

L'ellipticine est connue pour son activité biologique (antitumorale) chez l'homme et chez l'animal < 86PAC(58)737 >. Dans l'optique de bien comprendre le mécanisme d'action, *in vivo*, de l'ellipticine et de préparer des dérivés ayant une activité antitumorale potentielle voire supérieure à celle de l'ellipticine elle-même, de nombreux analogues ont été synthétisés.



Ellipticine

Ces composés ont été obtenus suite à des modifications apportées au squelette tétracyclique de l'ellipticine soit en gardant la structure carbazolique (cycles A, B et C) soit en la modifiant.
Ces modifications étant très nombreuses, nous ne donnerons pas ici d'étude bibliographique exhaustive mais nous en rappelons les principales.
Le tableau 1 résume les différentes modifications structurales apportées à l'ellipticine en conservant la structure tricyclique carbazolique.

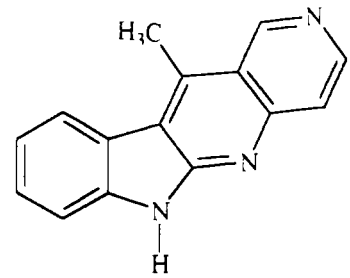
Tableau 1

VARIATIONS STRUCTURALES	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
Addition de chaînes β et ω - dialkylamino[alkylamine] ou / et des halogénures (F,Cl) en position 1	< 79JCS(P1)1706 > < 80JMC(23)1212 > < 80JOC(45)2176 > < 80MI(67)1 > < 83JMC(26)181 > < 88H(27)1671 > < 92JOC(57)565 >
Déplacement de l'azote pyridinique de la position 2 à la position 3 conduisant à la série des isoellipticines	< 67JMC(10)126 > < 83JOC(48)2690 > < 94MI(2)781 > < 92T(48)10645 >
Suppression du groupement méthyle en position 5 ou / et remplacement par une autre fonction (amine, méthoxy, méthylthio)	< 81CPB(29)1606 > < 81H(15)207 > < 87JMC(30)1204 > < 89JHC(26)1135 > < 92T(48)10645 > < 93T(49)4741 >
Hydroxylation ou méthoxylation en position 7 ou / et 9	< 78TL(19)1261 > < 79JCS(P1)142 > < 80JMC(23)1212 > < 81TL(22)2119 > < 89JHC(26)1135 >
Déplacement du groupement méthyle de la position 11 à la position 1 conduisant à la série des olivacines	< 73CR(276C)1727 > < 78TL(19)4055 > < 82CJC(60)2426 > < 82H(19)1673 > < 82H(19)2295 >
Suppression du groupement méthyle en position 11 ou / et remplacement par une autre fonction (amine, alcool, ...)	< 66JMC(9)237 > < 91BCJ(64)68 > < 91JCS(P1)3165 > < 92JOC(57)565 > < 92TL(33)2179 >
Remplacement du cycle pyridinique (cycle D) par un autre hétérocycle (furanne, indole, thiazole, thiophène, ...)	< 89JOC(54)3249 > < 91BCJ(64)68 > < 93T(49)4741 > < 94JCS(P1)1765 > < 95JCR(M)2001 > < 95JCR(M)2557 > < 95JCR(S)350 > < 95JCR(S)448 > < 95JCS(P1)2941 > < 96H(43)367 >
Méthylation ou / et carbéthoxylation de l'azote indolique (N6)	< 83T(39)3673 > < 88H(27)1671 > < 89JOC(54)3249 > < 92TL(33)2179 > < 93T(49)4741 >

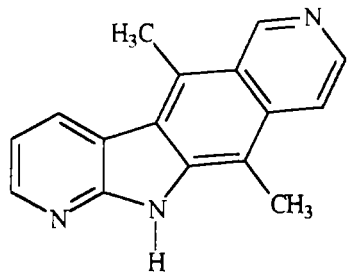
Le tableau 2 présente les composés obtenus suite aux changements de la structure carbazolique.

Tableau 2

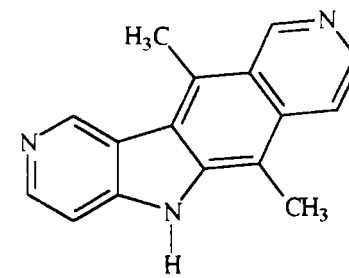
ANALOGUES DES ELLIPTICINES	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
Insertion d'un atome d'azote à la place des carbones 5,7 ou 9 donnant accès à la série des azaellipticines (Schéma 9)	< 77CR(285D)945 > < 79JCS(P1)138 > < 80JOC(45)2176 > < 81T(37)2097 > < 82KGS1211 >
Addition de chaînes β et ω - dialkylamino [alkylamine] ou / et d'halogénures sur les azaellipticines (Schéma 10)	< 79JCS(P1)142 > < 88H(27)1671 > < 91JCS(P1)3173 >
Suppression du groupement méthyle en position 11 de la 9-azaellipticine conduisant à la série des pazellipticines (Schéma 11)	< 79JCS(P1)142 > < 80JMC1212 > < 80JOC(45)2176 > < 80MI(67)1 > < 83JMC(26)181 >
Remplacement du noyau indolique par d'autres isostères hétéroatomiques de type furanne, thiophène et sélénophène conduisant à une nouvelle série d'ellipticines et d'olivacines (Schéma 12)	< 68JHC(5)853 > < 69JHC379 > < 69JHC875 > < 91TH189 >
Remplacement du noyau pyridinique par un noyau pyrrolique dans la 6-oxa et la 6-thiaellipticine (Schéma 13)	< 92JCS(P1)1779 >
Préparation de dérivés avec deux hétérocycles différents (Schéma 14)	< 62JOC(27)586 > < 68JCS(C)609 > < 87BSC(1)193 > < 88CJC(66)1405 >



5-Azaellipticine

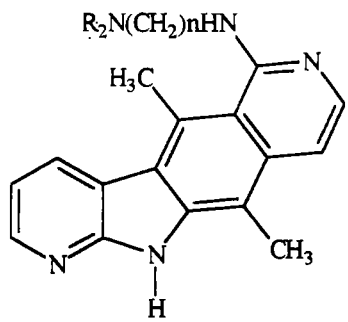


7-Azaellipticine

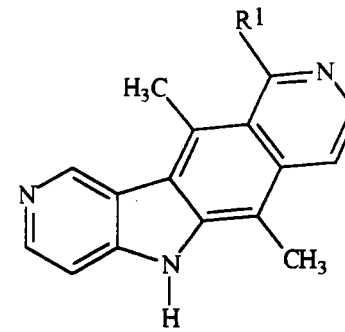


9-Azaellipticine
(BR 1376)

Schéma 9



n = 2 R = C_2H_5
n = 3 R = CH_3
n = 3 R = C_2H_5



R1 = Cl , NH-$(CH_2)_n$-NR_2
n = 2 R = CH_3
n = 3 R = CH_3
n = 3 R = C_2H_5

Schéma 10

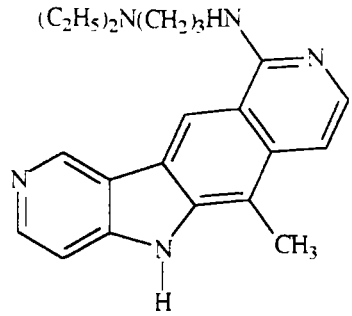
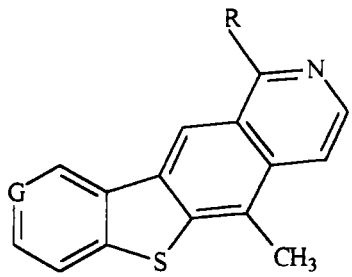
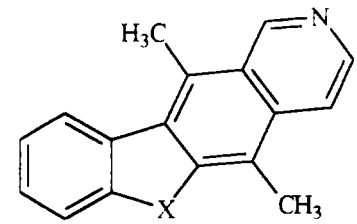


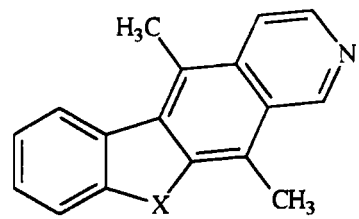
Schéma 11



G = CH ; R = CH_3 6-Thiaolivacine
G = N ; R = H 9-Aza-11-Nor-6-Thiaellipticine

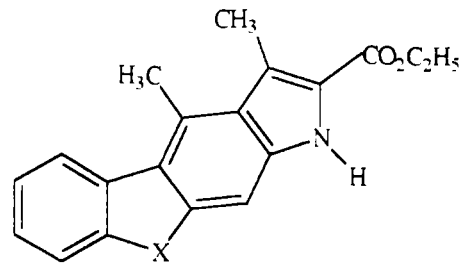


X = O 6-Oxaellipticine
X = S 6-Thiaellipticine
X = Se 6-Sélénoellipticine



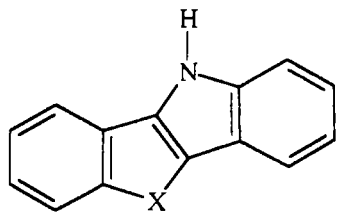
X = O 6-Isooxaellipticine
X = S 6-Isothiaellipticine

Schéma 12

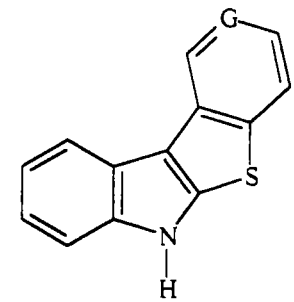


X = O 1H-Benzofuro[*3,2-f*]indole
X = S 1H-Benzothiéno[*3,2-f*]indole

Schéma 13



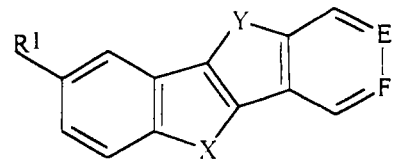
X = O, S, Se



G = CH, N

Schéma 14

Nous avons envisagé plus particulièrement la synthèse de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'**ellipticine** et de l'**isoellipticine** en remplaçant les noyaux pyrrolique ou / et benzénique (désignés par noyaux B et C) par différents isostères hétéroatomiques de type furanne, pyrrole, sélénophène et thiophène (Schéma 15).



R^1 = H, CH_3O
X ou / et Y = O, S, Se, N (H, $COCH_3$)
E = N ; F = CH **Analogues de l'ellipticine**
E = CH ; F = N **Analogues de l'isoellipticine**

Schéma 15

2.2. Méthodes de synthèse de l'ellipticine et de ses dérivés

Les propriétés anticancéreuses d'alcaloïdes naturels de type ellipticine ainsi que la faible teneur en alcaloïdes dans les extraits de plantes tropicales ont conduit les chimistes à développer des synthèses pour accéder à ces composés et à des analogues en vue d'une évaluation pharmacologique < 80MI(71)107 > < 93T(49)2885 >. La synthèse de ces composés a fait l'objet de nombreuses revues < 77S437 > < 81H(16)1357 > < 84S289 > <85H(23)1277> < 86T(42)2389 > depuis les travaux initiaux de WOODWARD et ses collaborateurs <59JA(81)4434>. En effet, dans le but de préparer des composés ayant une activité anticancéreuse potentielle voire supérieure à celle de l'ellipticine elle-même, plusieurs méthodes de synthèse de l'ellipticine ou / et de ses dérivés ont été décrites. Etant donné que ces voies de synthèse sont très nombreuses, nous ne présenterons que quelques exemples de synthèse afin d'illustrer chaque type de stratégie donnant accès à l'ellipticine ou / et ses congénères. Dans son article, SAINSBURY <77S437> a classé les différentes approches de synthèse des pyridocarbazoles en trois grandes familles B, C et D selon la nature du noyau (B, C ou D) formé en étape ultime au cours de la construction du système tétracyclique (Schéma 16).

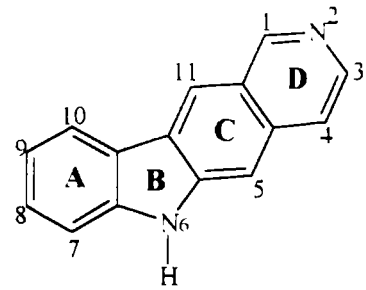


Schéma 16

2.2.1. Synthèses de type B

Dans ce cas, le noyau pyrrolique B est formé en dernière étape de la synthèse du pyridocarbazole.

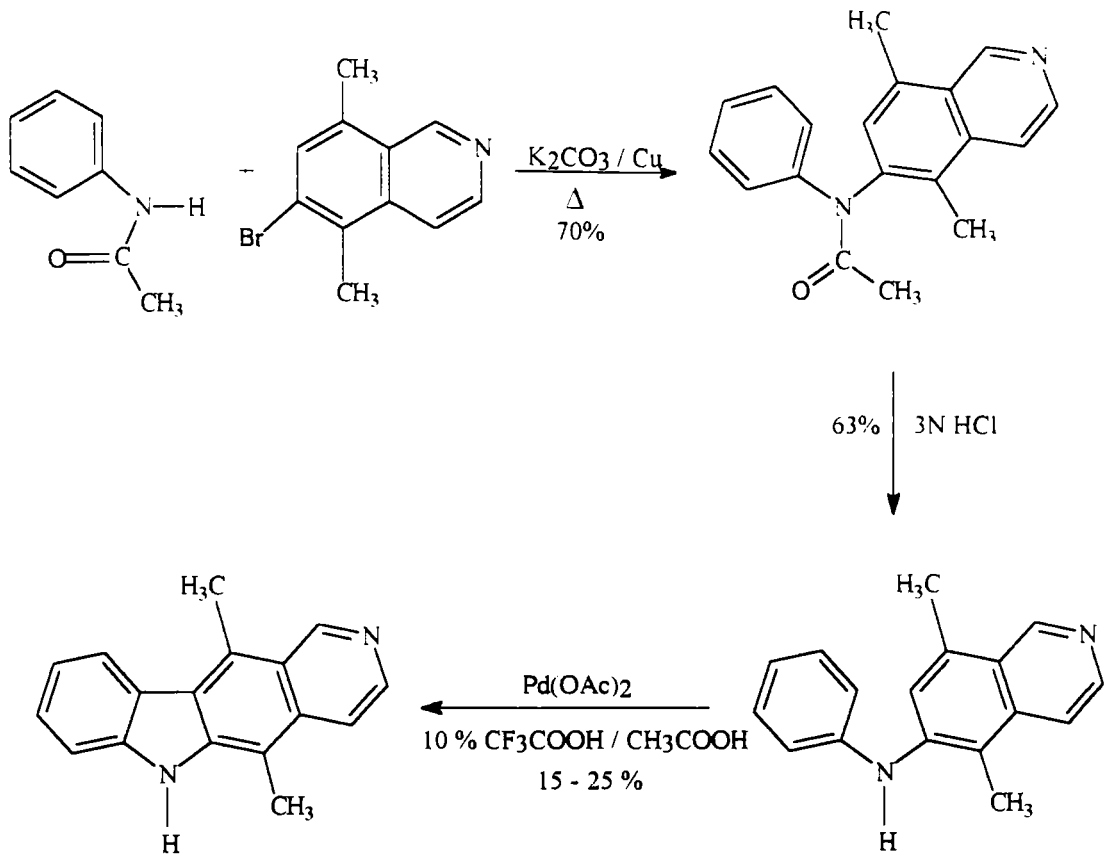
Les méthodes de construction des ellipticines selon la stratégie B procèdent par :

- La cyclisation indolique de FISCHER des arylhydrazones <77S437> <85H(23)1277>.

- La cyclisation thermique de nitrènes < 89TL(30)297 >.

- La cyclisation thermique ou photochimique des benzotriazoles. Cette voie de synthèse a permis à BISAGNI et ses collaborateurs de synthétiser des azaellipticines substituées par une chaîne alkylaminée < 83JOC(48)886 > < 84S289 > < 86T(42)2389 >.

- La cyclisation, à l'aide de l'acétate de palladium, des diarylamines synthétisées selon le couplage de GOLDBERG < 80TL(21)3319 > < 84S289 > <85H(23)1277>. Cette approche a été choisie afin d'illustrer la synthèse des pyridocarbazoles selon la stratégie de type B (Schéma 17).



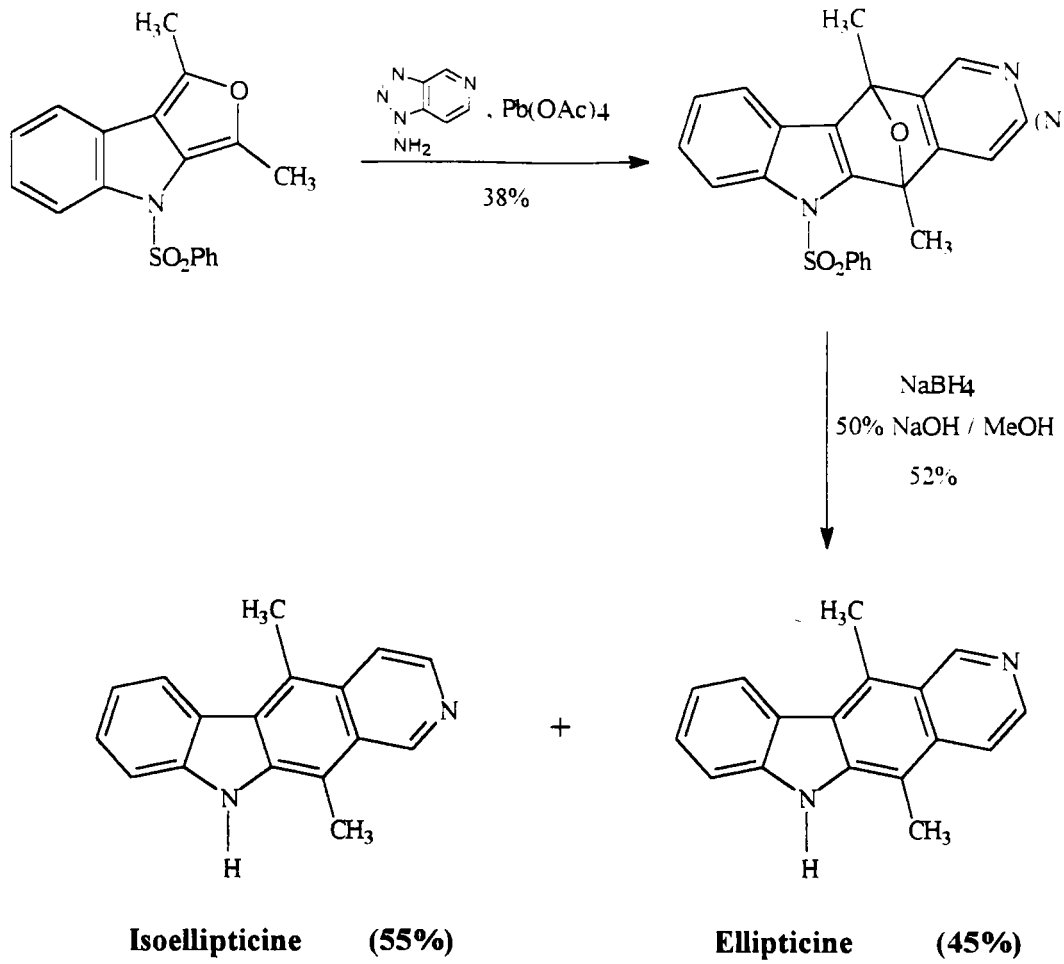
< 80TL(21)3319 >

Schéma 17

2.2.2. Synthèses de type C

Dans ce cas, le cycle benzénique C est formé en étape ultime de la construction du système tétracyclique. Les synthèses de type C sont les plus nombreuses. Les méthodes permettant de construire le cycle C procèdent, principalement, par :

- La réaction de DIELS-ALDER < 64MI(97)667 > < 91SYN290 > <92H(34)781> < 92JOC(57)5878 > < 94MI261 > (Schéma 18)

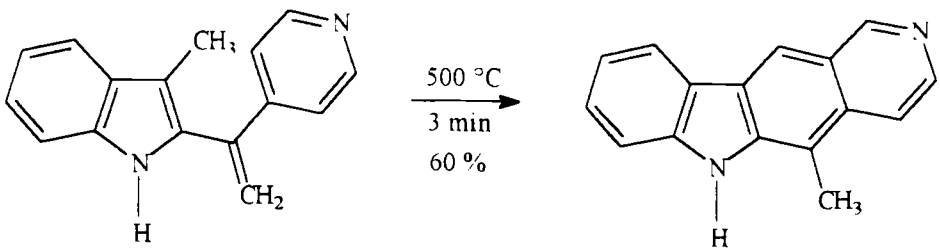


Isoellipticine (55%) **Ellipticine (45%)**

< 90TL(31)1081>
< 84JOC(49)4518 >

Schéma 18

- Des cyclisations thermiques < 51JA(81)4434 > < 59JA(81)1903 > <77TL4663> < 78TL(19)4055 > < 81JOC(46)2979 > et photochimiques <76CR(283D)1109> < 80JMC(23)1330 > < 84S289 > (Schéma 19).



< 84S289 >

Schéma 19

- Des cyclisations de composés possédant un centre électrophile ou
e <72JCS(P1)2264> <82JOC(47)2810> <84TL(25)2105> <85H(23)1277>
4)3264> < 90T(46)5555 > < 91SYN290 > < 92JOC(57)565 > < 92JOC(57)5891 >.
de synthèse est illustrée par le schéma réactionnel développé par GRIBBLE et ses
eurs pour la synthèse de l'isoellipticine, isomère de synthèse de l'ellipticine (Schéma

ıstruit en

rbazoles.
synthèse
formyle
:lle du "

: réalisée

- **BISCHLER-NAPIERALSKI** <51OR(6)74> 69JHC(6)875 <70JOC(35)1867> < 76JCS(P1)1479 > < 86T(42)2389 >.

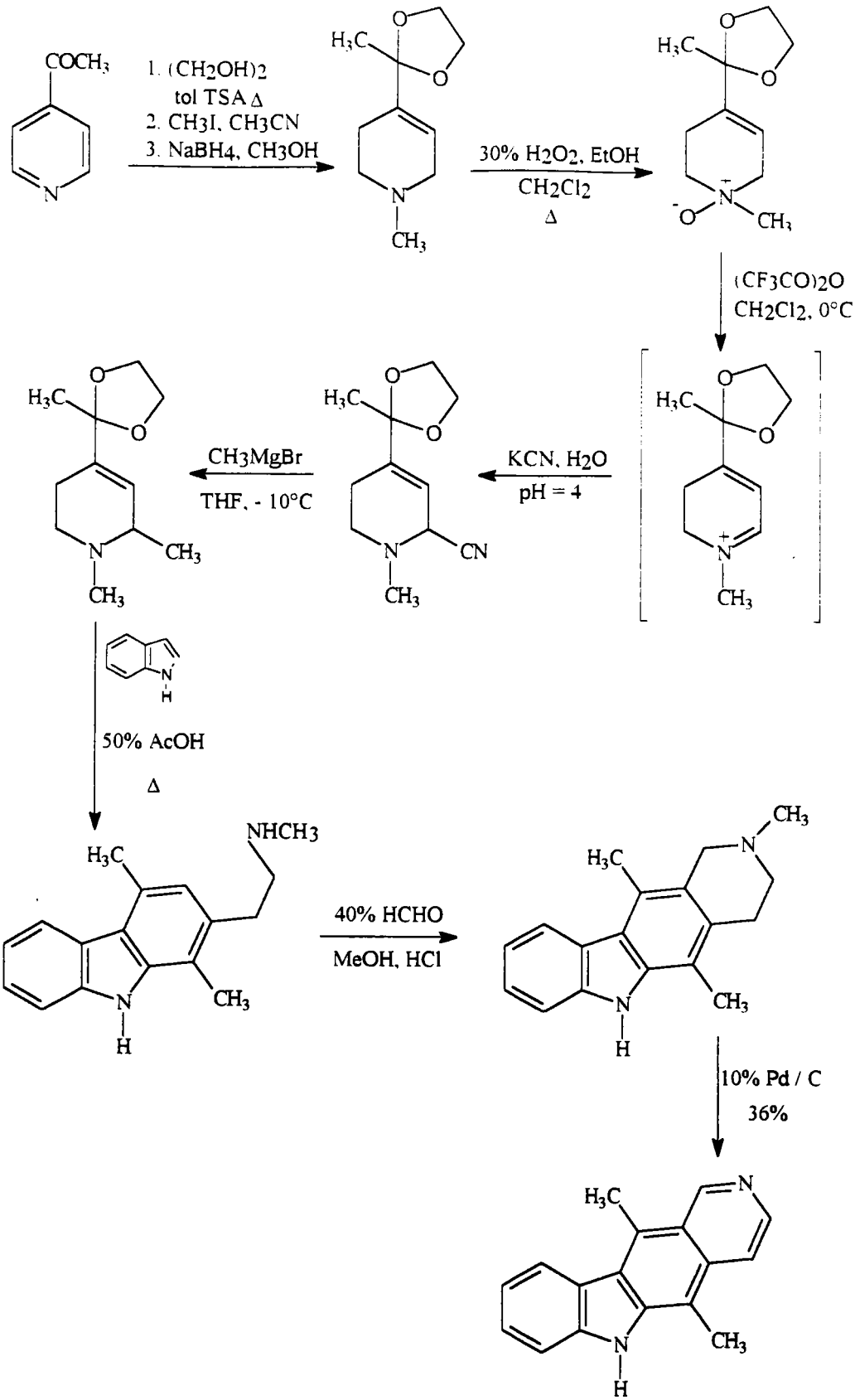
Cette méthode est parmi celles permettant de construire le cycle isoquinoléinique de nos composés. Sa présentation sera détaillée dans un prochain chapitre.

- **PICTET-SPENGLER** < 51OR(6)151 > < 85H(23)1277 > < 87S1031 > <94T(50)11865> < 95CR(95)1797 > < 95SC(25)49 > <95TL(36)1857> < 96TL(37)5453 >.

- **POMERANZ-FRITSCH** <51OR(6)191> < 65JOC(30)2247 > <68JOC(33)856> < 71T(27)1253 > < 72TL(47)4789 > < 81JCS(P1)2906 > < 94T(50)6299 >

Cette voie de cyclisation sera détaillée dans un prochain chapitre.

La stratégie de type D sera illustrée par la synthèse de l'ellipticine où la formation du cycle pyridinique est réalisée selon les conditions de cyclisation de **PICTET-SPENGLER** (Schéma 21).



< 85H(23)1277 >

Schéma 21

2.3. Conclusions

Comme nous venons de le constater, les méthodes de synthèse des ellipticines et de leurs congénères sont très nombreuses. Contrairement à l'intérêt intense que les chimistes et les pharmacologues ont manifesté pour la synthèse des pyrido[4,3-*b*] carbazoles, aucune ou peu d'attention a été montrée pour les isomères de ces pyridocarbazoles comme le 5,11-diméthyl-10*H*-pyrido[3,4-*b*] carbazole souvent appelé **isoellipticine** < 67JMC(10)126 > <83JOC(48)2690> < 90MI(39)239 > < 92JOC(57)5878 > < 92T(48)10645 >. C'est pourquoi, nous avons envisagé de synthétiser de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'**ellipticine** et de l'**isoellipticine**. En outre, quelques essais ont été réalisés dans le but de synthétiser certains analogues de la 9-méthoxyellipticine et de l'olivacine. Le chapitre suivant traitera des différentes méthodes essayées afin d'obtenir ces nouveaux dérivés.

CHAPITRE 3

Stratégies de synthèse

3.1. Introduction

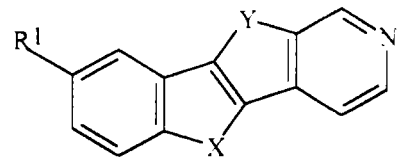
Comme nous l'avons vu précédemment (cf. § 2.1. Schéma 15), l'objectif de notre recherche consiste à synthétiser des nouveaux analogues bihétérocycliques des pyridocarbazoles, notamment l'ellipticine, la 9-méthoxyellipticine, l'olivacine et l'isoellipticine.

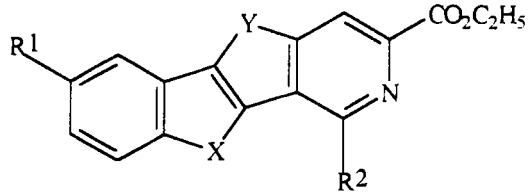
3.2. Choix des structures à synthétiser

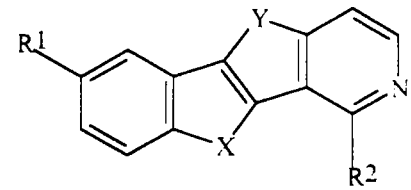
Le but que nous nous sommes fixés sera atteint en remplaçant les noyaux pyrrolique et benzénique, désignés par B et C dans la structure des pyridocarbazoles, par différents isostères et analogues hétéroatomiques (Schéma 22).

Ces derniers pourront être du type :

- furane,
- thiophène,
- sélénophène,
- pyrrole.







R^2 = H, C_6H_5, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$ $R^2 = CH_3$

R^1 = H, OCH_3

X et / ou Y = O, S, Se, N(H, $COCH_3$)

Schéma 22

Nous avons choisi de réaliser ces synthèses par une voie D, c'est à dire, dans un premier temps, construire les systèmes tricycliques et d'y adjoindre le cycle D par une des stratégies décrites ci-après.

3.3. Stratégies de type D

Ces stratégies consistent à former le cycle D en dernière étape de la construction du système tétracyclique. Plusieurs méthodes de cyclisation vers des noyaux pyridiniques (ou isoquinoléiniques) sont connues dans la littérature :

BISCHLER-NAPIERALSKI < 69JHC(6)379 > < 69JHC(6)875 > < 95JMC(38)4234 > <96SYN1036>, **POMERANZ-FRITSCH** et ses modifications < 68JHC(5)853 > <74JCS(P1)2185> < 81T(37)3977 > < 83JOC(48)3344 >, **STAUDINGER** suivie d'une aza-WITTIG/électrocyclisation <84JCS(CC)776> < 94S1197 > <95TL(36)3581>. Ces méthodes

étant très nombreuses, nous ne donnerons pas ici d'étude bibliographique exhaustive mais nous en présenterons un résumé (Schéma 23) et nous détaillerons, d'une façon générale, les voies de synthèse adoptées dans notre recherche.

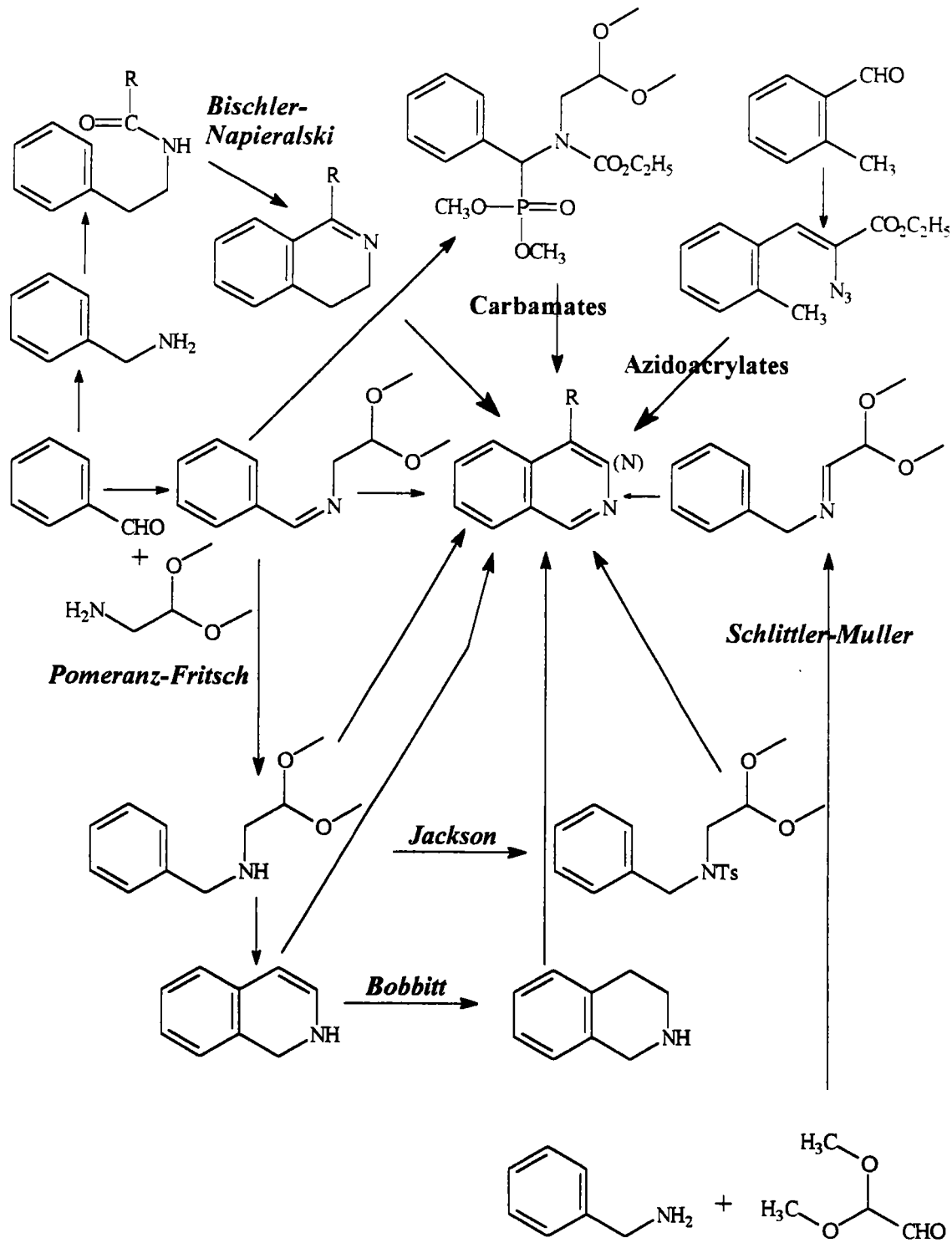


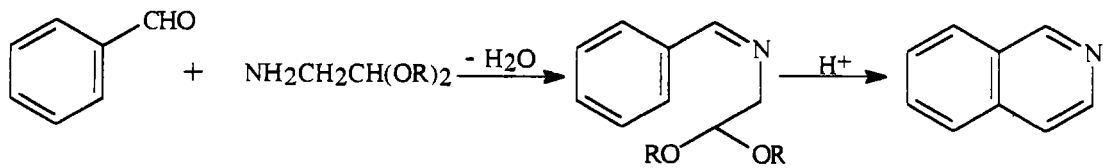
Schéma 23

Les méthodes de synthèse utilisées dans notre travail sont la:

- Cyclisation de **POMERANZ-FRITSCH.**
- Cyclisation de **BISCHLER-NAPIERALSKI.**
- Réaction de **STAUDINGER** suivie d'une **aza - WITTIG** puis d'une électrocyclisation.
- Décomposition thermique d' **azidoacrylates.**

3.3.1. Cyclisation de POMERANZ-FRITSCH

Elle consiste en la cyclisation acide d'un benzylidèneaminoacétal (**base de Schiff**) en isoquinoléine (Schéma 24).



Base de Schiff **Isoquinoléine**

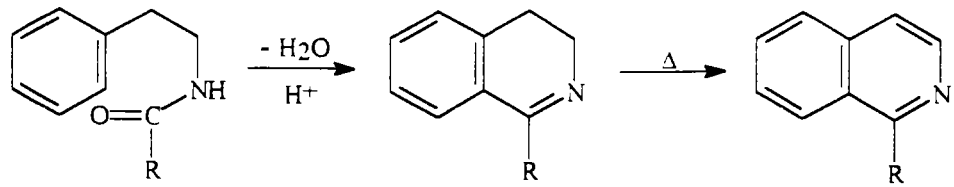
Schéma 24

Cette voie de synthèse permettra d'obtenir, d'une façon directe, le cycle isoquinoléinique.

Plusieurs agents de cyclisation peuvent être utilisés: l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$), l'acide polyphosphorique (APP), l'anhydride phosphorique (P_2O_5), l'acide sulfurique (H_2SO_4),...< 51OR(6)191>. Les rendements de cyclisation sont variables (0-80%) et dépendent de la concentration de l'agent de cyclisation utilisé.

3.3.2. Cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI

Elle consiste en la cyclodéshydratation des β-phénéthylamides en 3,4-dihydroisoquinoléines qui, dans une étape ultérieure, donnent les isoquinoléines (Schéma 25).



3, 4 - dihydroisoquinoléine **Isoquinoléine**

R = H, CH_3, $CO_2C_2H_5$,...

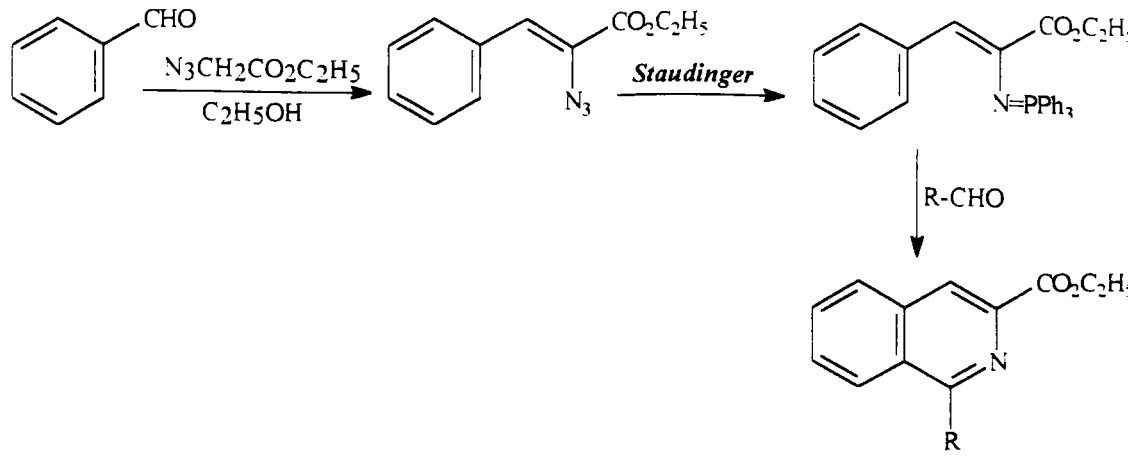
Schéma 25

Plusieurs agents de cyclisation peuvent être utilisés: le chlorure de zinc ($ZnCl_2$), l'acide polyphosphorique (APP), l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$)...<51OR(6)74>. Parfois, la cyclisation peut être réalisée dans un solvant comme le chloroforme, le toluène, etc.

Par comparaison avec la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH, cette voie nécessite une étape supplémentaire d'aromatisation donnant accès au cycle isoquinoléinique.

3.3.3. Réaction de Staudinger suivie d'une aza-WITTIG puis d'une électrocyclisation

Cette approche consiste en une aza-WITTIG réaction d'un iminophosphorane (formé dans les conditions classiques de STAUDINGER) sur un groupement carbonyle ou carboxyle < 92T(58)1406 > < 94S1197 > (Schéma 26).



Isoquinoléine

R = CH_3, C_6H_5, 4-$CH_3C_6H_4$,....

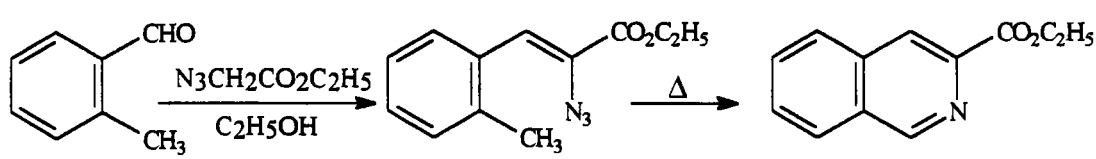
Schéma 26

Lors de la condensation de l'aldéhyde sur l'iminophosphorane et dans les conditions réactionnelles, il y aura électrocyclisation de l'azadiène formé donnant accés à l'isoquinoléine.

Cette voie de synthèse est considérée comme l'une des meilleures procédures donnant accès à la formation d'une double liaison C=N dans des conditions neutres et non-drastiques quant au chauffage.

3.3.4. Décomposition thermique des azidoacrylates

Cette synthèse a lieu dans des conditions neutres et consiste en l'"insertion d'un nitrène", formé par décomposition thermique d'un azidure, dans une liaison C-H (Schéma 27).



Azidoacrylate **Isoquinoléine**

Schéma 27

C'est une méthode simple et générale permettant de construire des cycles pyridiniques ou isoquinoléiniques. < 79JCS(CC)627 >.

Dans ce cas, les isoquinoléines formées sont substituées par une fonction ester.

3.4. Implication dans la réalisation des travaux

Il est à remarquer que dans les méthodes précédentes, des aldéhydes sont souvent utilisés comme produits de départ. Ces composés pourront être utilisés en tant que tel ou être transformés en d'autres dérivés comme des amines primaires.

Dans une analyse rétrosynthétique simple sur nos molécules cibles, apparaissent des aldéhydes (Schéma 28).

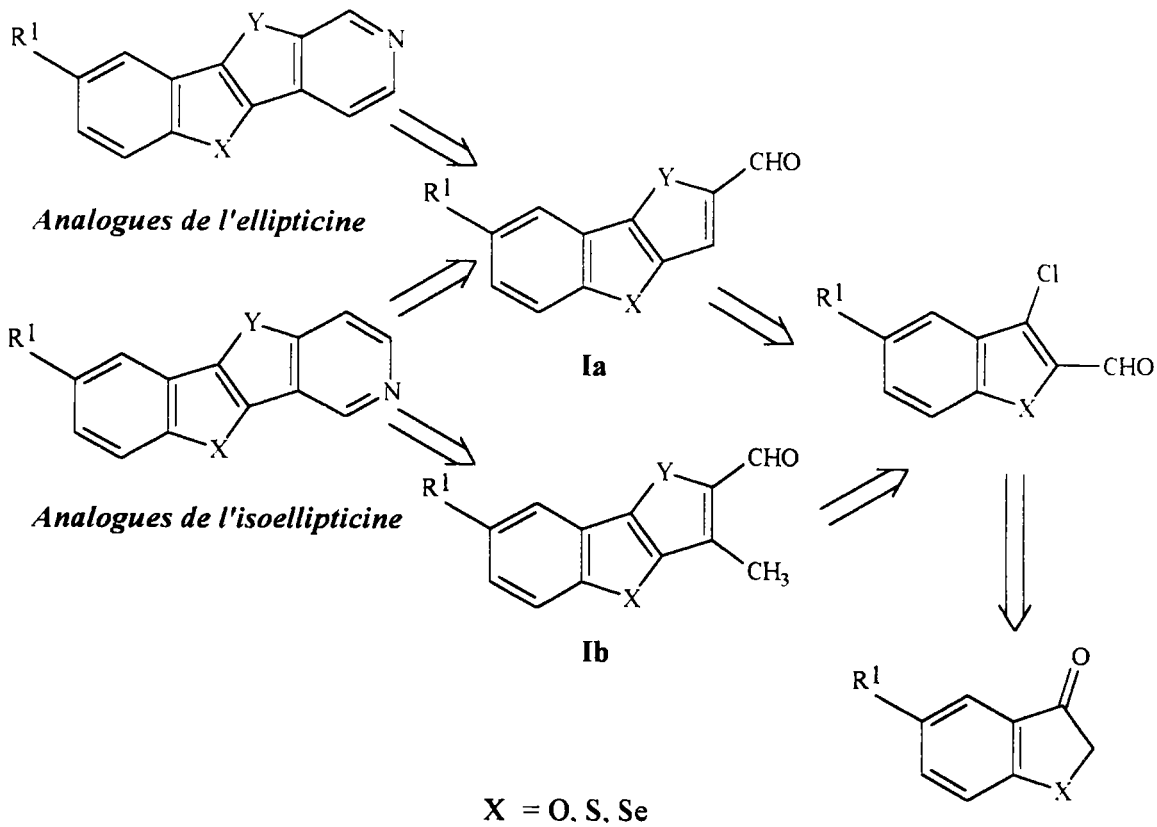


Schéma 28

Les aldéhydes tricycliques nécessaires pour la construction de nos systèmes tétracycliques sont issus de transformations pouvant être effectuées à partir de dérivés 3-oxobenzohétérocycliques (Schéma 28).

En outre, ce schéma rétrosynthétique nous montre que les aldéhydes tricycliques **Ia** nous permettent de synthétiser les analogues de **l'ellipticine** par la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH et les analogues de **l'isoellipticine** par la méthode de cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI et la réaction de STAUDINGER. Alors que les aldéhydes **Ib** donneront accès aux analogues de **l'isoellipticine** par la décomposition thermique des azidoacrylates.

***N.B**: N'ayant synthétisé que les cétones de la série benzo[b], dans un souci d'allègement, nous supprimerons cette lettre[b] dans le texte, excepté dans le cas des nomenclatures officielles.*

PARTIE II

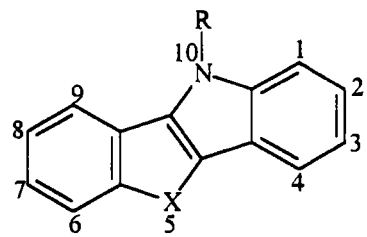
CHAPITRE 4

Préparation des cétones bicycliques et réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

Réalisation et optimisation

4.1. Introduction

Les aldéhydes tricycliques **Ia** et **Ib** sont synthétisés aux dépens de dérivés cétoniques d'indole, de benzo*[b]*furane, thiophène et sélénophène. La relation de ces oxo composés avec l'indoxyle et la chimie de l'indigo font que ces composés sont connus de longue date. En outre, différents composés thianaphténo[3,2-*b*]indoles **IIa** substitués en position 10 (Schéma 29) ont manifesté une activité pharmacologique intéressante < 57JA(79)1675 >: certains présentent une propriété antihistaminique. Ceci a poussé les chimistes à essayer de synthétiser des nouveaux analogues tétracycliques de ces composés comme les benzofuro ou benzosélénolo[3,2-*b*]indoles **IIb** et **IIc** respectivement (Schéma 29) < 62JOC(27)586 > <68JCS(C)609>.



R=H, C_nH_{2n}(alkyl)$_2$

X=S **IIa**

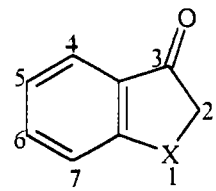
X=O **IIb**

X=Se **IIc**

Schéma 29

D'où, l'intérêt depuis des années pour la synthèse des 3-oxobenzo*[b]*furane, sélénophène et thiophène, produits de départ importants dans la synthèse de ces tétracycles. Ces cétones bicycliques ne sont pas disponibles commercialement et sont préparées au laboratoire d'une façon originale < 67RRC(12)105 > < 73TH14 > < 73TH86 >.

Le schéma 30 présente les différents 3-oxobenzo*[b]*hétérocycles dont nous allons décrire les préparations.



X = O	2, 3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]furane **3a**
X = Se	2, 3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]sélénophène **7**
X = S	2, 3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]thiophène **11**
X = $NCOCH_3$	N-acétylindoxyle **17**

Schéma 30

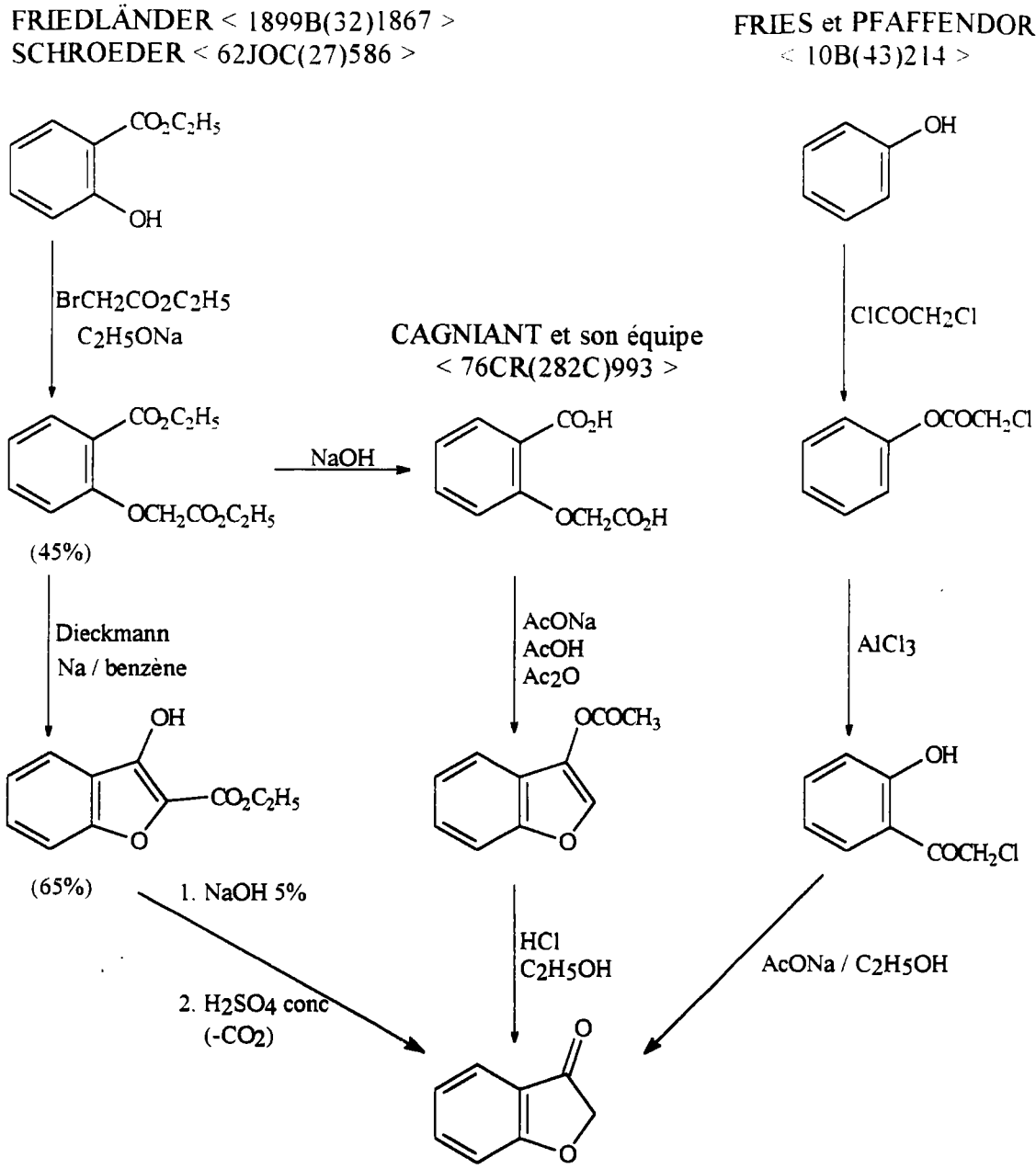
4.2. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*furane

Nous présenterons les différentes voies de synthèse donnant accès à cette cétone furanique puis nous détaillerons les méthodes essayées au laboratoire.

4.2.1. Introduction

Depuis longtemps, les chimistes se sont intéressés à la synthèse du 3-oxobenzo*[b]*furane et en ont développé plusieurs méthodes de synthèse < 74HC(29)210 >.
En 1897 puis 1899 FRIEDLÄNDER a préparé cette cétone furanique à partir du salicylate d'éthyle selon la cyclisation de Dieckmann (Schéma 31) < 1897B(30)1081 > <1899B(32)1867> < 11JCS(99)911 >. L'hydrolyse et la décarboxylation du benzo*[b]*furane-3-hydroxy-2-carboxylate d'éthyle présentaient de sérieuses difficultés < 12MI(393)354 > qui ont été partiellement surmontées par SCHROEDER et ses collaborateurs < 62JOC(27)586 >: l'hydrolyse alcaline de ce composé, aboutissant à la cétone furanique après acidification, durait une à quatre semaines à température ambiante suivant les substituants sur le salicylate d'éthyle (Schéma 31).

En 1910, FRIES et PFAFFENDORF < 10B(43)214 > ont préparé différentes benzo*[b]*furanones-3 substituées à partir d'*o*-haloacylphénols (Schéma 31). Cette méthode demeure couramment utilisée pour l'obtention de 3-oxobenzo*[b]*furanes diversement substitués. Mais, CAGNIANT et son équipe < 73TH14 > ont montré que cette voie de synthèse n'était pas générale: elle est, à priori, inapplicable en série séléniée par suite de l'aptitude des sélénophénols à se transformer en diséléniures. Ainsi, CAGNIANT et son équipe ont synthétisé des 3-oxobenzo*[b]*furanes diversement substitués en partant de l'acide salicylique et en utilisant la cyclisation de RÖSSING (Schéma 31) < 76CR(282C)993 >.



3a

Schéma 31

Nous avons choisi de préparer les 3-oxobenzo*[b]*furanes selon deux méthodes différentes:

1-La méthode de HIGGINBOTHAM, à partir du phénol.

2-La méthode de CAGNIANT, à partir de l'acide salicylique.

4.2.2. Synthèse à partir du phénol

La méthode de HIGGINBOTHAM < 20JCS(117)1534 > consiste à synthétiser le 3-oxobenzo*[b]*furane par cyclisation de l'acide phénoxyacétique correspondant. Cet acide se prépare facilement par condensation du phénol avec le bromo- ou chloro-acétate d'éthyle puis saponification de l'ester résultant en milieu basique (Schéma 32). L'action du chlorure de thionyle sur l'acide phénoxyacétique formé conduit au chlorure d'acide correspondant (non isolé) qui, traité par le trichlorure d'aluminium ou tétrachlorure d'étain donne accès, après cyclisation, à la cétone furanique **3a** attendue (Schéma 32). Le rendement global des suites de réactions est de 33%.

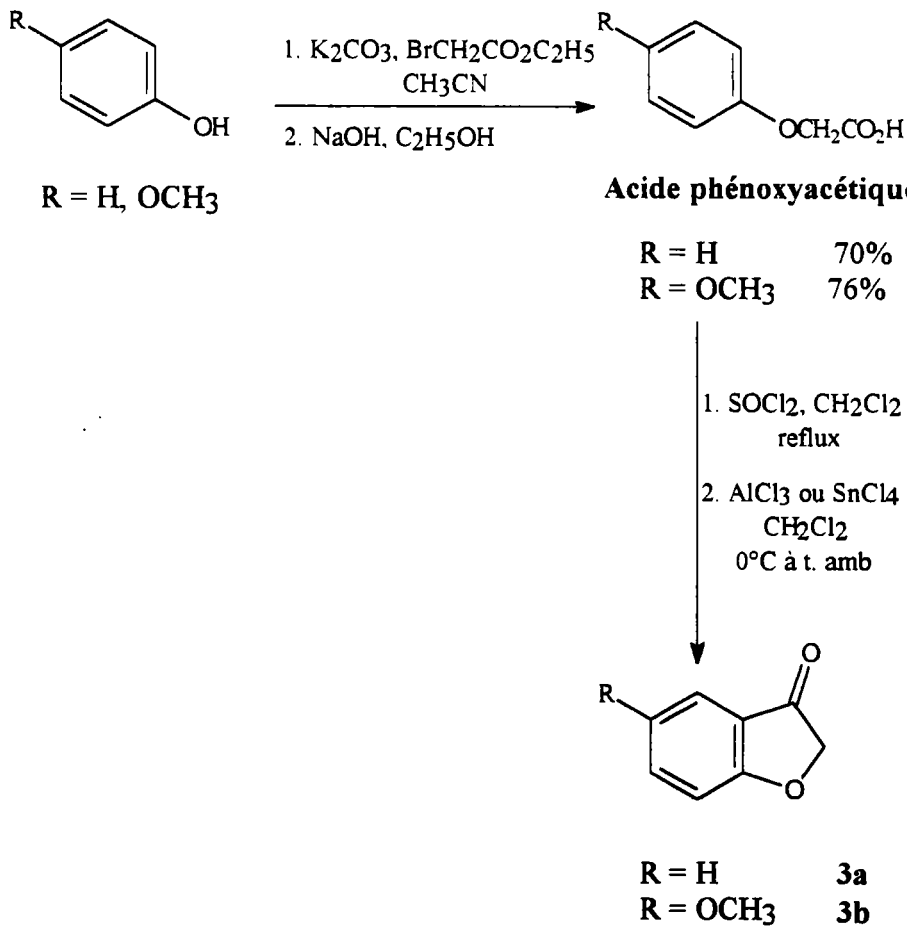


Schéma 32

La même procédure a été appliquée au *p*-méthoxyphenol afin d'accéder au 2,3-dihydro-5-méthoxy-3-oxobenzo*[b]* furane **3b**. Comme précédemment, cette cétone furanique **3b** a été obtenue avec d'assez bons rendements. Le rendement global des suites de réactions est de 42%. Différentes quantités de trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) et de tétrachlorure d'étain ($SnCl_4$) (1.5eq, 3eq) ont été testées. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec l'acide de Lewis utilisé en large excès (3eq) . Malgré cela, les rendements de l'étape de cyclisation ne sont pas élevés.

Ceci peut s'expliquer par le fait que l'atome d'oxygène pourrait complexer, par ses doublets libres, les différents acides de Lewis utilisés: $AlCl_3$ ou $SnCl_4$. Par conséquent, il y a risque de polymérisation, condensation intermoléculaire, coupure de liaison au niveau de l'oxygène, etc.

4.2.3. Synthèse à partir de l'acide salicylique

Dans ce cas, le 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*furane **3a** est préparé à partir de salicylate d'éthyle par condensation avec le bromo-ou chloro-acétate d'éthyle, en milieu basique, et saponification du diester **1a** en résultant. Le diacide obtenu < 32JCS1380 > est cyclisé, selon la cyclisation décarboxylative de RÖSSING < 1884MI(17)2988 > au moyen du mélange acétate de sodium (AcONa)-acide acétique (AcOH)-anhydride acétique (Ac_2O) (pour une partie de diacide proportion 1-3-5) et conduit au 3-acétoxy benzo*[b]*furane **2a** (Schéma 33) < 76CR(282C)993 > < 95SC(25)915 >. L'hydrolyse en milieu acide du composé **2a** fournit la cétone **3a** (Schéma 33) < 75JHC(12)1051 > < 95SC(25)915 >.

Le rendement global des suites de réactions est de 17 %. Le 2,3-dihydro-5-méthoxy-3-oxobenzo*[b]*furane **3b** a été synthétisé de la même façon à partir du dérivé méta-méthoxylé de l'acide salicyclique (Schéma 33). Le rendement global des suites de réactions est de 16 %.

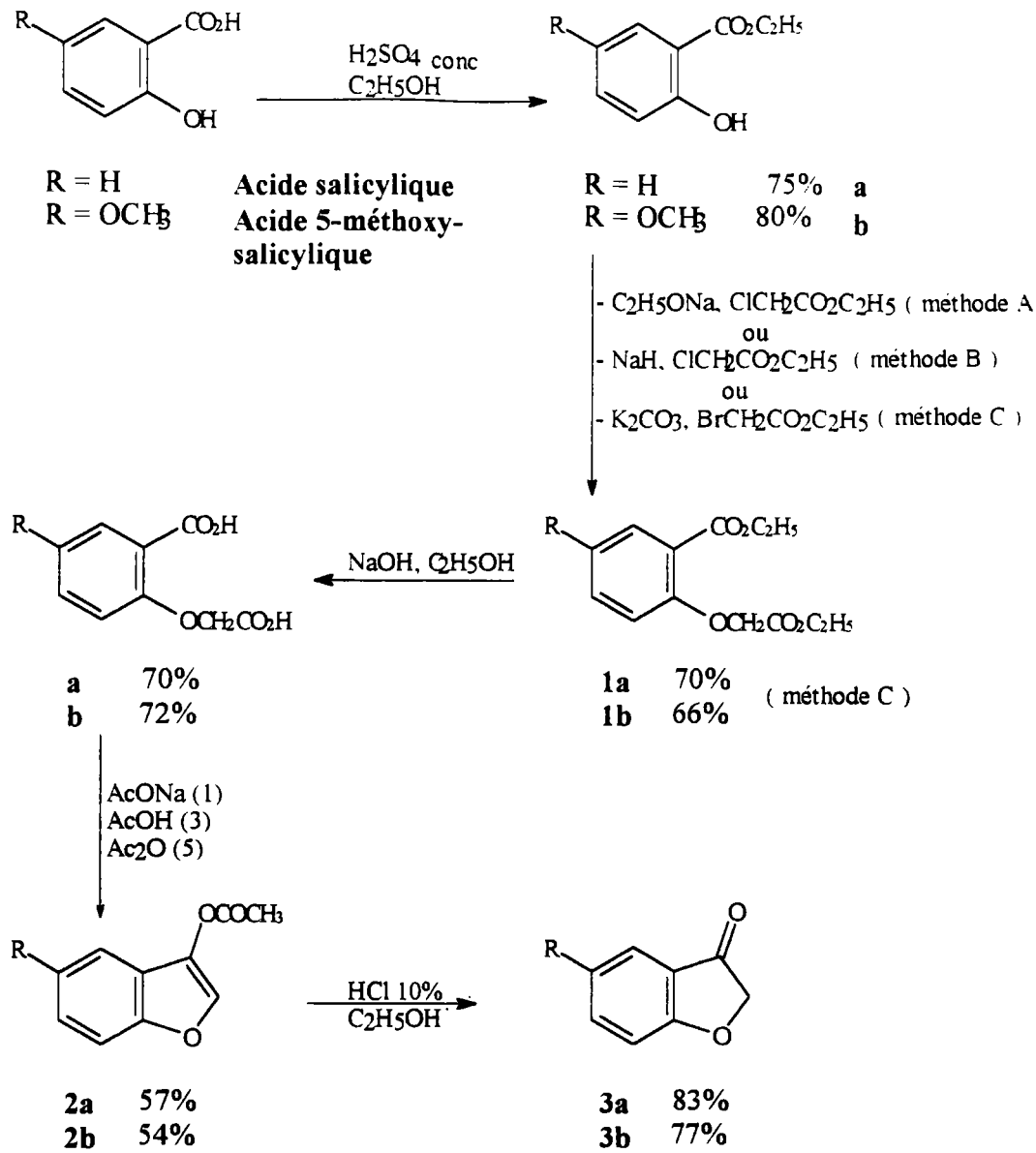
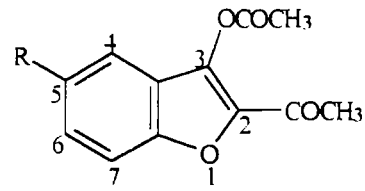


Schéma 33

La cyclisation décarboxylative de RÖSSING se fait par chauffage 3-4 heures au reflux. Avec les 3-acétoxy benzo*[b]*furanes, des produits secondaires ont été isolés en faibles pourcentages: ce sont les 3-acétoxy-2-acétyl benzo*[b]*furanes, recueillis en queue de distillation.



3-acétoxy-2-acétyl benzo[*b*]furanes

Si le temps de chauffage est prolongé jusqu'à 12-15 heures, le pourcentage de ces produits secondaires augmentera. D'une manière générale, pour tous les diacides réagissant selon les conditions de RÖSSING, un chauffage excédant 15 heures conduit à une résinification importante < 76CR(282C)993 >.

En ce qui concerne le mécanisme de la cyclisation décarboxylative de RÖSSING, des travaux antérieurs de CARVALHO et SARGENT < 84JCS(P1)1605 > ont démontré que l'acétoxy benzofurane se forme selon le mécanisme d'une condensation intramoléculaire de PERKIN < 42OR(1)210 > (cf. § 4.3.2 Schéma 36). Le mécanisme de cette cyclisation est décrit dans le schéma 36, § 4.3.2.

4.2.4. Conclusions

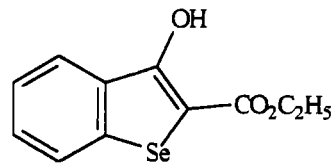
Comme nous venons de voir, les deux cétones 3-oxobenzofuranes **3a** et **3b** ont été obtenues, avec d'assez bons rendements, à partir de phénols et de salicylates d'éthyle diversement substitués. Malgré le rendement pas très satisfaisant , dans notre cas, de la cyclisation de RÖSSING, ce chemin réactionnel demeure une bonne voie de synthèse permettant d'accéder à des différents 3-oxobenzofuranes. Elle permet d'éviter la formation d'isomères. En outre, comme pour la cyclisation de RÖSSING, le reflux ne doit pas durer trop longtemps lors de l'hydrolyse de l'acétate d'énol. Sinon, il y aura formation d'une quantité importante de " furoindigo ".

4.3. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*sélénophène

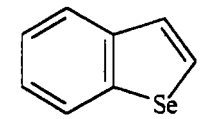
Comme en série oxygénée, les chimistes se sont aussi intéressés à la synthèse du 3-oxobenzosélénophène.

4.3.1. Introduction

En série séléniée, la réaction de Dieckmann s'est révélée inutilisable pour les mêmes raisons qu'en série oxygénée < 72T(28)5397 >: les difficultés de saponification du benzo*[b]*sélénophène-3-hydroxy-2-carboxylate d'éthyle **III** (Schéma 34) ont conduit des auteurs belges à réaliser " in situ " la réduction de cet ester, en milieu $NaOH\text{-}NaBH_4$, afin d'accéder au benzo*[b]*sélénophène **IV**. Cette voie est donc peu applicable à la synthèse du 3-oxobenzosélénophène **7** (Schéma 35)



III



IV

Schéma 34

Par contre, en 1912 LESSER et WEISS < 12B(45)1835 > ont réalisé la synthèse du 3-oxobenzosélénophène **7** par hydrolyse alcaline de l'acétate d'énol correspondant.

Plus tard, CAGNIANT et son équipe < 72CR(274C)711 > ont amélioré cette technique difficilement reproductible, en isolant le composé **6** et en le soumettant à une hydrolyse acide: la cétone **7** est ainsi obtenue avec un bon rendement à partir de l'acide anthranilique, selon le Schéma 35.

4.3.2. Synthèse du 3-oxobenzosélénophène

La diazotation de l'acide anthranilique par le nitrite de sodium en milieu acide, fournit le diazoïque correspondant qui réagit sur le diséléniure de sodium Na_2Se_2, fraîchement préparé < 84S439 >, pour donner l'acide 2,2'-disélénosalicyclique **4** <66MI(75)157> (Schéma 35). Dans cette réaction, il s'agit d'une condensation entre le diazoïque formé et le Na_2Se_2 préparé.

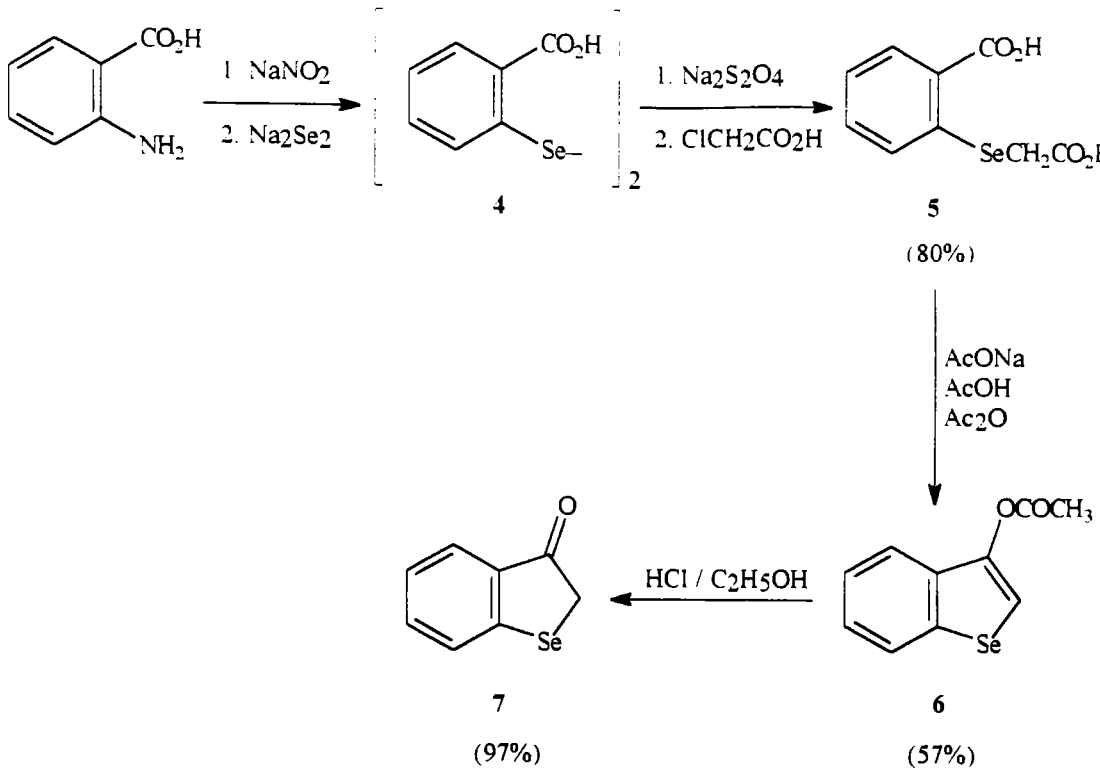
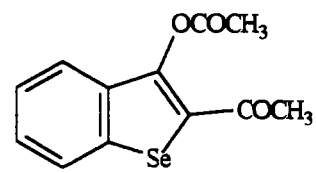


Schéma 35

L'acide brut **4** est réduit directement en milieu basique par le dithionite de sodium $Na_2S_2O_4$ en sel sodique qui est ensuite condensé sur l'acide monochloroacétique pour donner le diacide **5** avec un très bon rendement (Schéma 35). Ce diacide est cyclisé, dans les mêmes conditions opératoires qu'en série oxygénée (cf. § 4.2.3.), selon RÖSSING, en 3-acétoxy benzo*[b]*sélénophène **6** aussi appelé acétate de sélénoindoxyle, par reflux dans l'anhydride acétique. Il est important de contrôler la durée du reflux du diacide dans ces conditions. Comme en série oxygénée, un long chauffage favorise la formation d'un faible pourcentage de 3-acétoxy-2-acétyl benzo*[b]*sélénophène **V**.



V

L'hydrolyse acide de l'acétate d'énol **6** formé fournit la cétone **7** attendue (Schéma 35). Le rendement global des suites de réactions est de 42%.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la cyclisation de RÖSSING a lieu selon le mécanisme d'une condensation de PERKIN (Schéma 36).

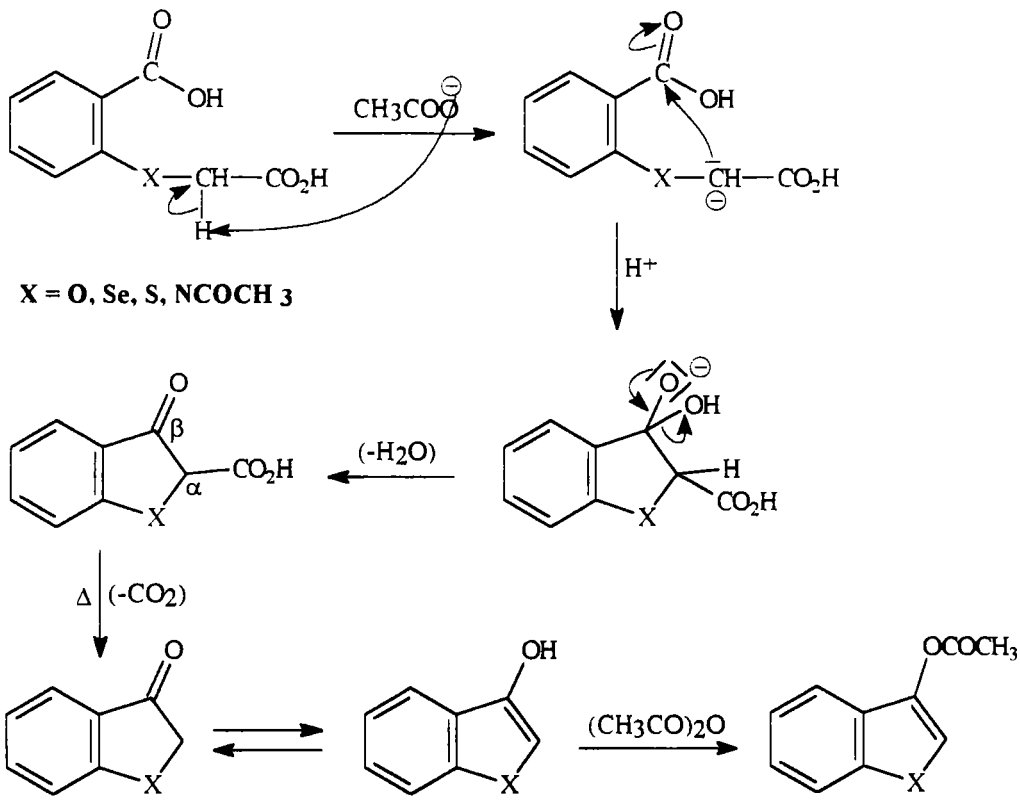
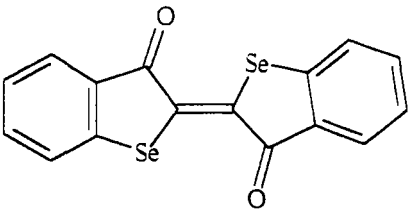


Schéma 36

4.3.3. Conclusions

Cette voie de synthèse nous permet de synthétiser le 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*sélénophène **7** avec de très bons rendements.

Comme pour la cyclisation de RÖSSING, le reflux ne doit pas durer trop longtemps lors de l'hydrolyse de l'acétate d'énol. Comme en série oxygénée il y a risque de formation de sélénoindigo.



Sélénoindigo

Par conséquent, la durée de reflux de la dernière étape de la synthèse des hétérocyclanones-3 ne doit pas dépasser 2 heures.

4.4. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*thiophène

Dans ce cas, le 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*thiophène **11** est synthétisé selon différentes méthodes.

4.4.1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment (cf. § 4.3), les chimistes se sont intéressés à la synthèse du 3-oxobenzothiophène depuis plusieurs années.

Bien avant, en 1945, HANSCH et ses collaborateurs ont synthétisé cette cétone afin d'accéder au benzo*[b]*thiophène (thianaphtène), suite aux difficultés rencontrées lors de la synthèse directe de ce dernier < 45JOC(10)381 >.

Le 3-oxobenzothiophène **11** a été préparé au laboratoire selon trois méthodes différentes que nous allons présenter.

4.4.2. Synthèse à partir de l'acide thiosalicylique

Afin de préparer cette cétone thiophénique, nous avons essayé de suivre le même chemin réactionnel qu'en série oxygénée en partant de l'acide thiosalicyclique (Schéma 37).

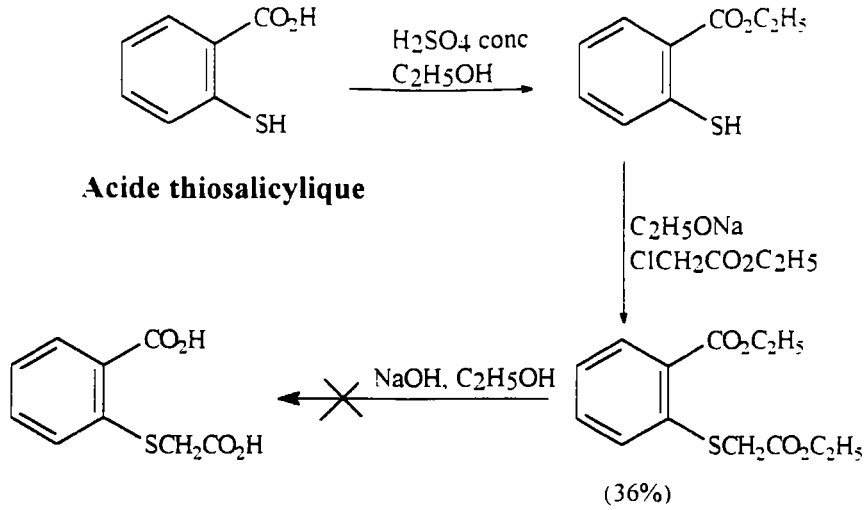


Schéma 37

Mais, la saponification du diester en diacide n'a pas donné le résultat attendu: au moment de l'hydrolyse acide dans l'eau, un important dégagement de dioxyde de carbone a été observé et la solution a viré au rose - violet, couleur caractéristique des thioindigos. Peut-être, y a-t-il eu une cyclisation décarboxylative instantanée conduisant à la formation d'une petite quantité de 3-oxobenzothiophène **11** et d'autres produits secondaires majoritaires comme les thioindigos.

4.4.3. Synthèse à partir de l'acide anthranilique

Etant donné que la préparation de la cétone thiophénique **11** à partir de l'acide thiosalicyclique est restée infructueuse, nous avons essayé de synthétiser ce composé en suivant le même chemin réactionnel qu'en série séléniée.

La diazotation de l'acide anthranilique par le nitrite de sodium en milieu acide, fournit le diazoïque qui réagit sur le disulfure de sodium Na_2S_2, fraîchement préparé, pour donner l'acide 2,2'-dithiosalicyclique **8** < 44OS(2)580 > < 45JOC(10)381 > (Schéma 38).

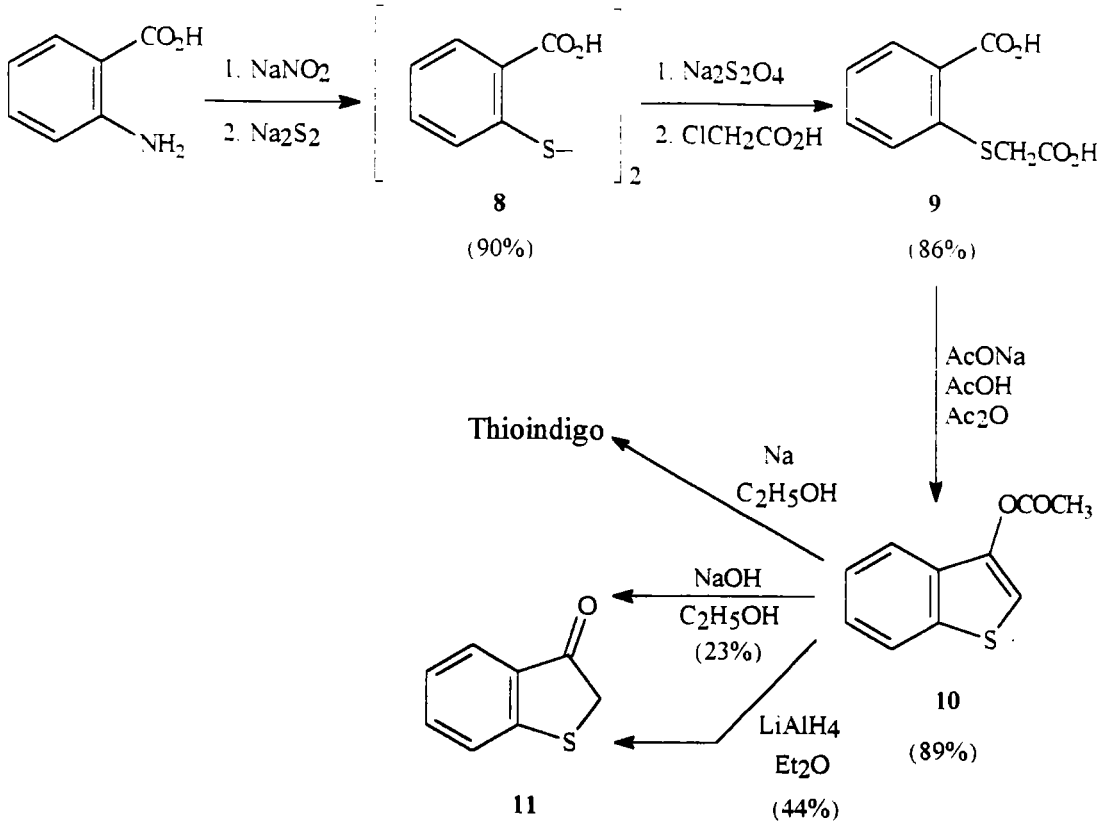
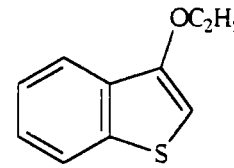


Schéma 38

L'acide brut **8** (Schéma 38) est réduit directement en milieu basique par le dithionite de sodium $Na_2S_2O_4$ en sel sodique qui est ensuite condensé sur l'acide monochloroacétique pour donner le diacide **9** avec un très bon rendement (Schéma 38). Ce diacide est cyclisé, selon RÖSSING (cf. § 4.2.3), en 3-acétoxy benzo*[b]*thiophène **10** (acétate de thioindoxyle), par reflux dans l'anhydride acétique. Comme les séries oxygénée et séléniée, il est important de contrôler la durée du reflux du diacide **9** lors de la cyclisation de RÖSSING (cf. § 4.2.3 et 4.3.2). Le rendement global des suites de réactions, jusqu'à la formation de l'acétate **10**, est de 69%.

L'hydrolyse alcaline de l'acétate d'énol **10** formé fournit la cétone **11** attendue (Schéma 38). Trois méthodes d'hydrolyse de l'acétoxy benzothiophène **10** ont été testées, à cause de la formation du thioindigo au détriment du produit attendu **11**. Le meilleur rendement a été obtenu suite à la réduction du composé **10** par $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre tandis qu'avec les deux autres méthodes, le thioindigo est resté majoritaire même après purification.

Contrairement aux séries oxygénée et séléniée, l'hydrolyse de l'acétate d'énol **10** a eu lieu en milieu alcalin. En effet, CAGNIANT et son équipe < 74TH16 > avaient essayé de réaliser l'hydrolyse acide de ce composé. Ils avaient obtenu un mélange de 3-oxobenzothiophène **11** (50%) et d'un produit secondaire (50%) qu'ils ont identifié comme étant le 3-éthoxy benzothiophène. Ce dernier pourrait éventuellement résulter d'une hémiacétalisation par l'éthanol de la fonction carbonylée, intermédiairement formée, suivie de déshydratation.



3-éthoxy benzo[*b*]thiophène

Cette réaction secondaire est évitée par hydrolyse alcaline dans les conditions utilisées par BADGER et ses collaborateurs < 57JCS2624 > au cours de la préparation du 5-bromo thioindoxyle.

Rappelons que l'acétate d'énol **10** est formé selon le mécanisme d'une condensation de PERKIN (cf. § 4.3.2 Schéma 36).

4.4.4. Synthèse à partir du thiophénol

Comme en série oxygénée, l'acide phénylthioacétique **13** se prépare facilement par condensation du thiophénol avec le bromoacétate d'éthyle puis saponification de l'ester **12** résultant en milieu basique (Schéma 39). L'action du chlorure de thionyle sur l'acide **13** formé conduit au chlorure d'acide correspondant (non isolé) qui, traité par le trichlorure d'aluminium donne accès au 3-oxobenzo*[b]*thiophène **11** (Schéma 39) < 57JCS2624 > <92BCJ(65)649>. Le rendement global des suites de réactions est de 58%.

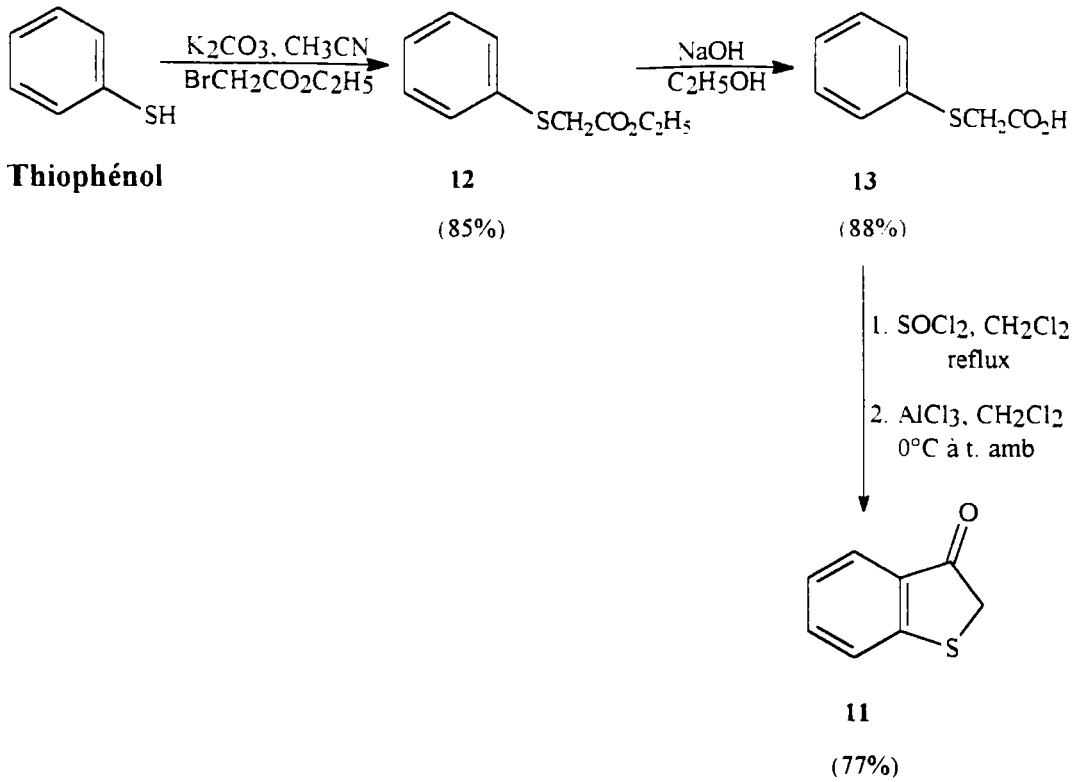


Schéma 39

4.4.5. Conclusions

Etant donné les très bons rendements obtenus lors de la synthèse à partir du thiophénol, nous avons préféré préparer le 2,3-dihydro-3-oxobenzo*[b]*thiophène **11** selon cette voie. Cette voie est valable dans le cas où la cyclisation ne conduit pas à un mélange d'isomères.

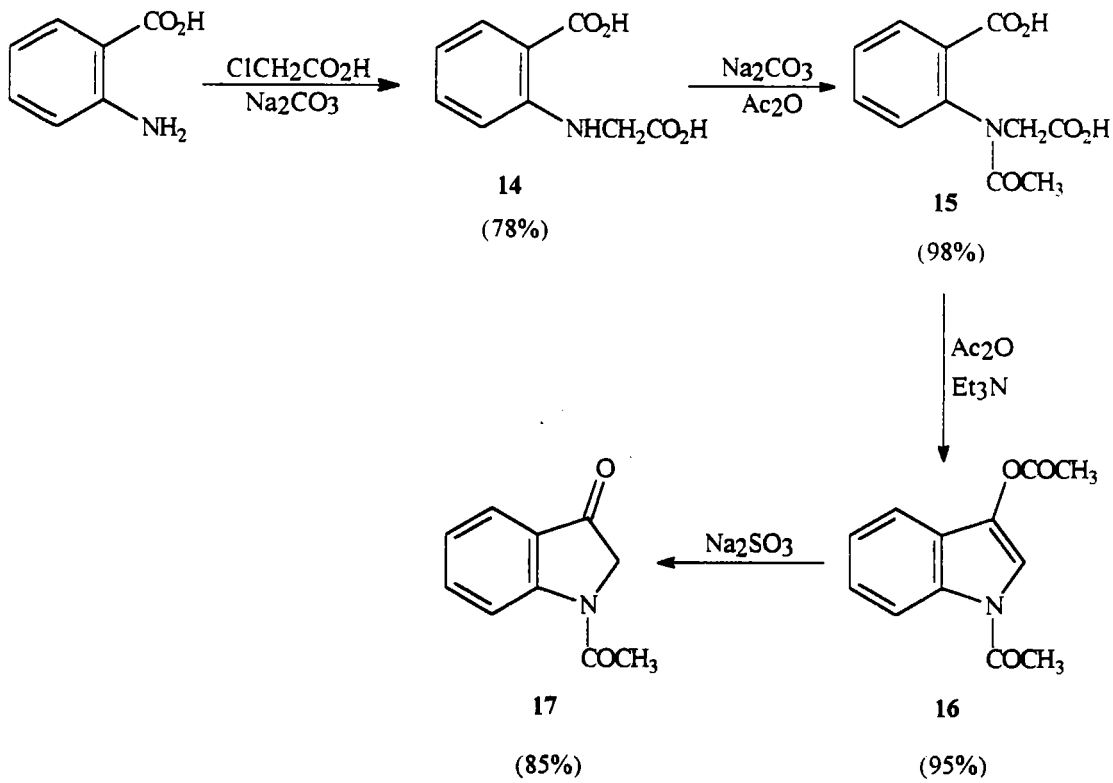
4.5. Préparation du N-acétylindoxyle

L'N-acétylindoxyle **17** a été préparé selon la méthode décrite par RAILEANU et ses collaborateurs en 1967. Les auteurs roumains ont préféré utiliser ce produit dans leurs synthèses à cause de la grande instabilité de l'indoxyle même sous les conditions atmosphériques.

4.5.1. Synthèse du dérivé cétonique

Comme en séries séléniée et sulfurée, le N-acétylindoxyle **17** est synthétisé à partir de l'acide anthranilique < 67RRC(12)1058 >.

La condensation de cet acide avec l'acide monochloroacétique, neutralisé au préalable avec du carbonate de sodium, en milieu basique conduit à l'acide *o*-phénylglycine carboxylique **14** (Schéma 40). Le diacide obtenu, donnant accès au diacide N-acétylé **15** après acétylation par l'anhydride acétique, est cyclisé au moyen du mélange anhydride acétique, triéthylamine et conduit au N-O diacétylindoxyle **16** (Schéma 40). L'hydrolyse de ce dernier, dans une solution de sulfite de sodium, aboutit à la cétone N-acétylindoxyle **17**.



14 (78%) **15** (98%) **16** (95%) **17** (85%)

Schéma 40

Le rendement global des suites de réactions est de 62 %. L'acétate d'énol **16** est formé selon le mécanisme de la condensation de PERKIN (cf. § 4.3.2 Schéma 36).

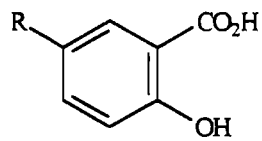
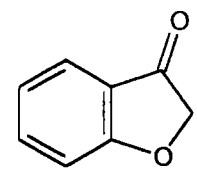
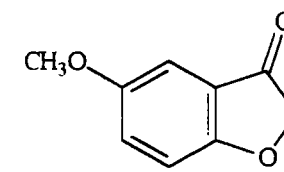
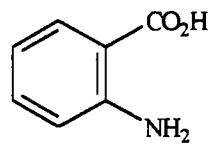
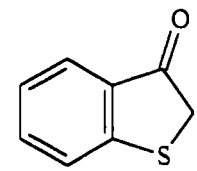
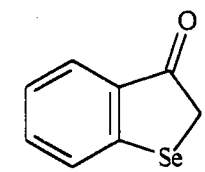
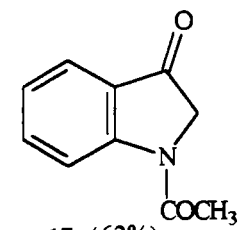
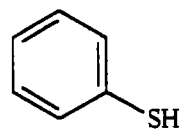
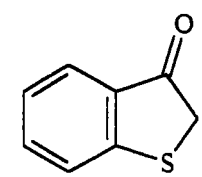
4.5.2. Conclusions

Les rendements des différentes étapes ont été améliorés par rapport à la littérature. La cétone **17** a été préparée avec de très bons rendements.

4.6. Conclusions sur les synthèses des cétones

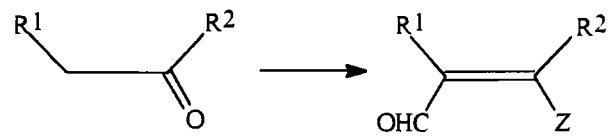
Différentes cétones bicycliques ont été synthétisées à partir de produits de départ variés et les résultats sont résumés dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3

PRODUITS DE DEPART	**CETONES BICYCLIQUES (Rendement global %)**
 R = H, CH_3O	 **3a** (17%)  **3b** (16%)
	 **11** (23-44%)  **7** (42%)  **17** (62%)
	 **11** (58%)

4.7. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

En général, l'action du réactif de VILSMEIER-HAACK (V-H) sur les fonctions carbonylées conduit à des composés de structure β-haloacroléinique (halo = bromo, chloro) <59MI(24)2385> (Schéma 41).



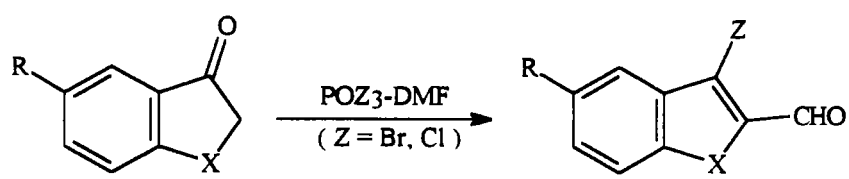
β- haloacroléine

Z = Br, Cl

Schéma 41

4.7.1. Application sur les cétones bicycliques

Dans notre cas, l'introduction du cycle C hétéroatomique commence par une transformation des dérivés cétoniques **3a-b, 7, 11, 17** déjà préparés, par le réactif de Vilsmeier-Haack, en dérivés β-haloacroléiniques **18-23** (Schéma 42). La méthode employée est celle décrite par RICCI et ses collaborateurs < 69MI(27)279 >.



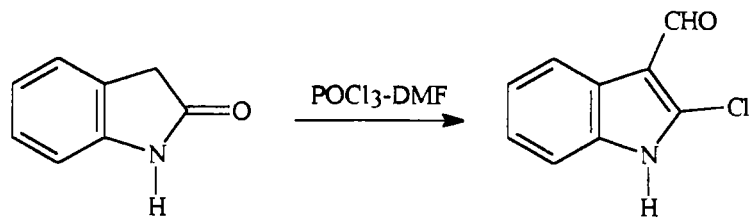
3a-b, 7, 11, 17 **18-23**

R = H, OCH_3
X = O, S, Se, $NCOCH_3$

Schéma 42

Nous avons préparé les dérivés β-bromoacroléiniques de la même façon que les β-chloroacroléines en remplaçant l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) par l'oxybromure de phosphore ($POBr_3$). Nous avons utilisé dans ce cas le chloroforme comme solvant (cf. § 9.6). Les différents dérivés β-haloacroléiniques ont été synthétisés avec de bons rendements.

La réaction classique de Vilsmeier-Haack a été appliquée à l'oxindole. Le produit attendu a été obtenu avec un faible rendement de 19% (produit purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice) (Schéma 43):



Oxindole **24**

Schéma 43

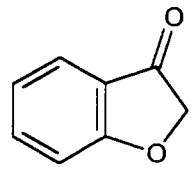
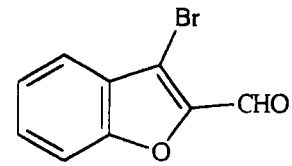
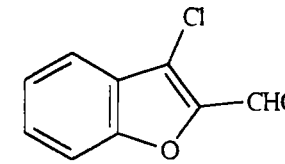
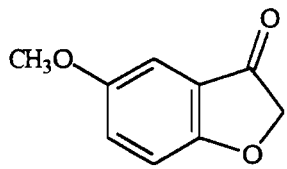
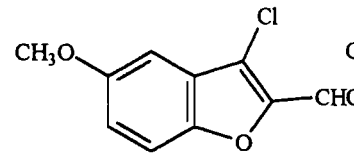
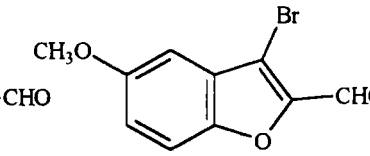
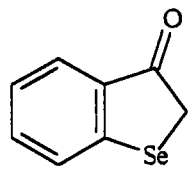
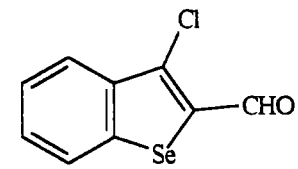
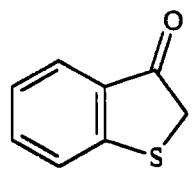
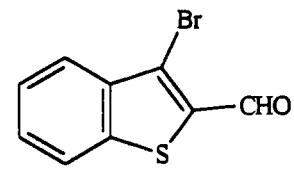
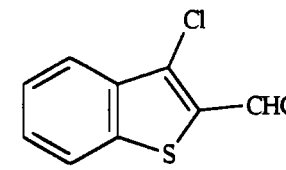
Quelques modifications ont été nécessaires pour améliorer le rendement qui est passé de 19 à 90% < 72MI(305)523 >:

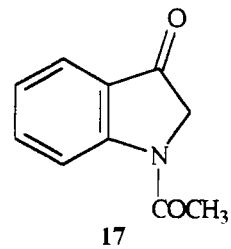
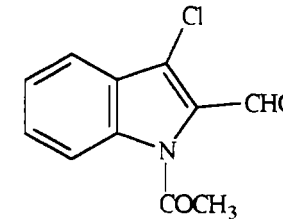
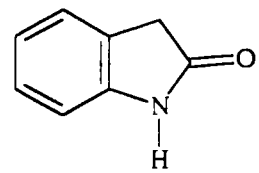
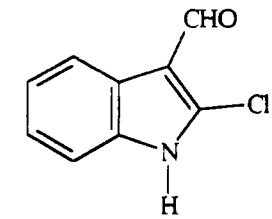
- L'oxindole a été dissoute dans du chloroforme à chaud puis ajoutée au milieu réactionnel.

- la réaction est laissée une nuit à température ambiante puis 8 heures à reflux au lieu de 5 heures.

Le tableau 4 présente les différentes β-bromo (chloro) acroléines synthétisées.

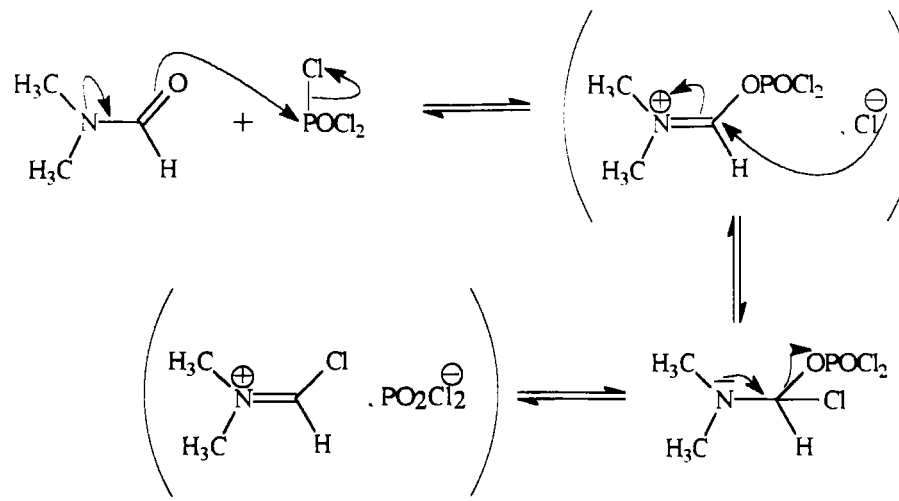
Tableau 4

PRODUITS DE DEPARTS	PRODUITS OBTENUS (RENDEMENT %)
 **3a**	 **19a (60%)**  **18a (90%)**
 **3b**	 **18b (97%)**  **19b (45%)**
 **7**	 **20 (98%)**
 **11**	 **22 (74%)**  **21 (88%)**

PRODUITS DE DEPARTS	PRODUITS OBTENUS (RENDEMENT %)
 17	 **23 (50%)**
	 **24 (90%)**

En nous basant sur la publication de MURAKAMI < 90JCS(P1)1319 >, nous avons essayé d'expliquer la formation des dérivés β-haloacroléiniques à partir des cétones bicycliques. Nous prenons l'exemple où le réactif de VILSMEIER-HAACK est formé à partir de l'oxychlorure de phosphore et le diméthylformamide (Schéma 44).

* Mécanisme de formation du réactif de VILSMEIER-HAACK



* Mécanisme de formation des β-chloroacroléines

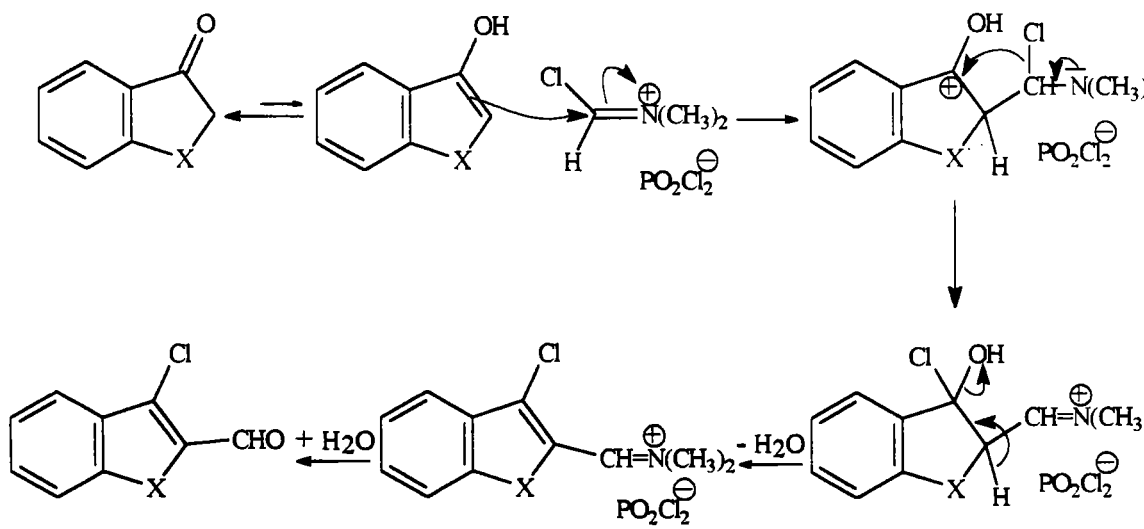


Schéma 44

Connaissant le caractère électrophile de ce réactif, la réaction de Vilsmeier-Haack est assimilée à une substitution électrophile.

4.7.2. Conclusions

Les composés β-haloacroléiniques étant synthétisés, nous pouvons préparer les différents composés tricycliques nécessaires pour la construction des nouveaux systèmes tétracycliques.

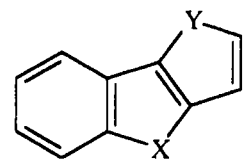
CHAPITRE 5

Construction du noyau C

Formation des analogues bihétérocycliques du phénanthrène

5.1. Introduction

La synthèse et les propriétés physicochimiques des hétérocycles à deux hétéroatomes, "analogues bihétérocycliques" du phénanthrène, de même que leur réactivité ont depuis longtemps retenu l'attention des chercheurs de notre laboratoire < 73TH51 > < 73TH59 > <81TH49> (Schéma 45).



Analogues bihétérocycliques du phénanthrène

X, Y = O, S, Se, NCH_3

Schéma 45

Il semblerait que ces composés présentent quelques intérêts du point de vue pharmacologique. Par exemple, le furo[3,2-*b*] indole (X = NH, Y = O) (Schéma 45) et ses dérivés sont des agents psychotropes < 74JK125396, 75CA(82)170867y >.

La synthèse des analogues bihétérocycliques du phénanthrène est relativement récente. Le premier à être cité fut le thiéno[3,2-*b*][1] benzothiophène, obtenu en 1953 par GHAISAS et TILAK < 53CS(22)184 > < 54MI(39A)14 > par cyclodéshydratation suivie de désydrogénation de la (3-thiénylthio)-2 cyclohexanone (Schéma 46).

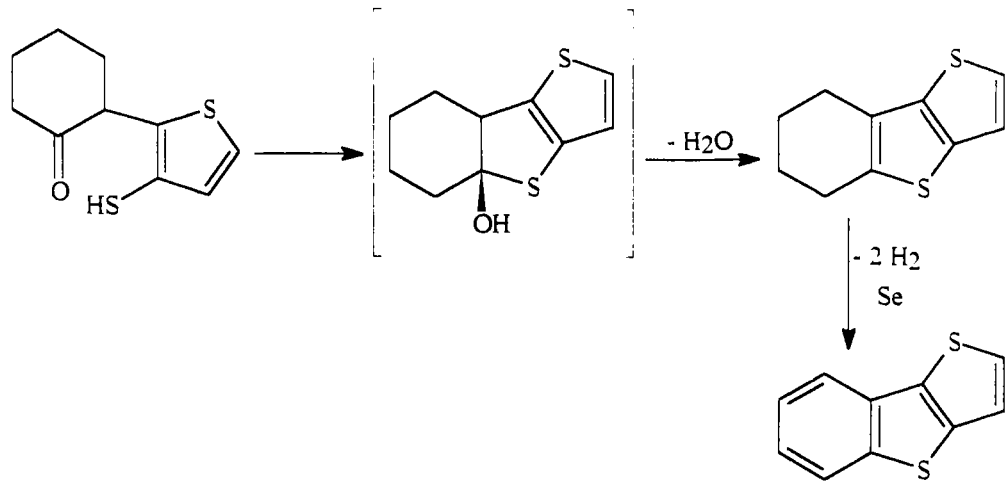
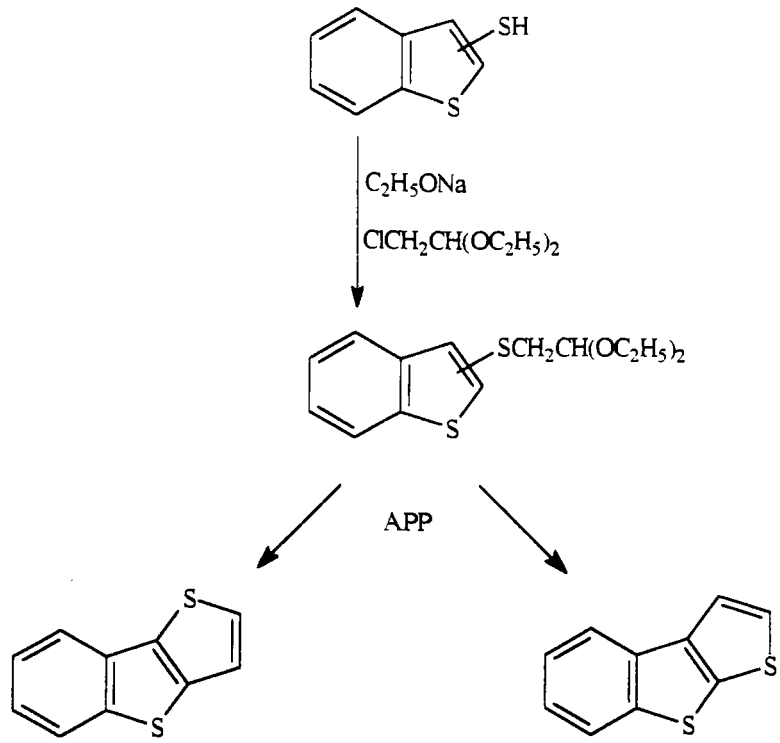


Schéma 46

Plus récemment des thiéno[2,3-*b*][1]benzothiophènes et thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophènes diversement substitués ont été obtenus par CHAPMAN et ses collaborateurs <70JCS(C)2431> < 71JCS(C)463 > à partir des 2- et 3-thiol benzothiophènes préparés respectivement aux dépens des dérivés benzothiophéniques-2 lithiés et des acides-3 sulfoniques appropriés (Schéma 47).



Thiéno[3, 2-*b*][1]benzothiophène **Thiéno[2, 3-*b*][1]benzothiophène**

Schéma 47

Une autre voie d'accès a simultanément été décrite par RICCI et ses collaborateurs <71MI(101)774> à partir du 3-chlorobenzothiophène-2-carbaldéhyde (Schéma 48A).

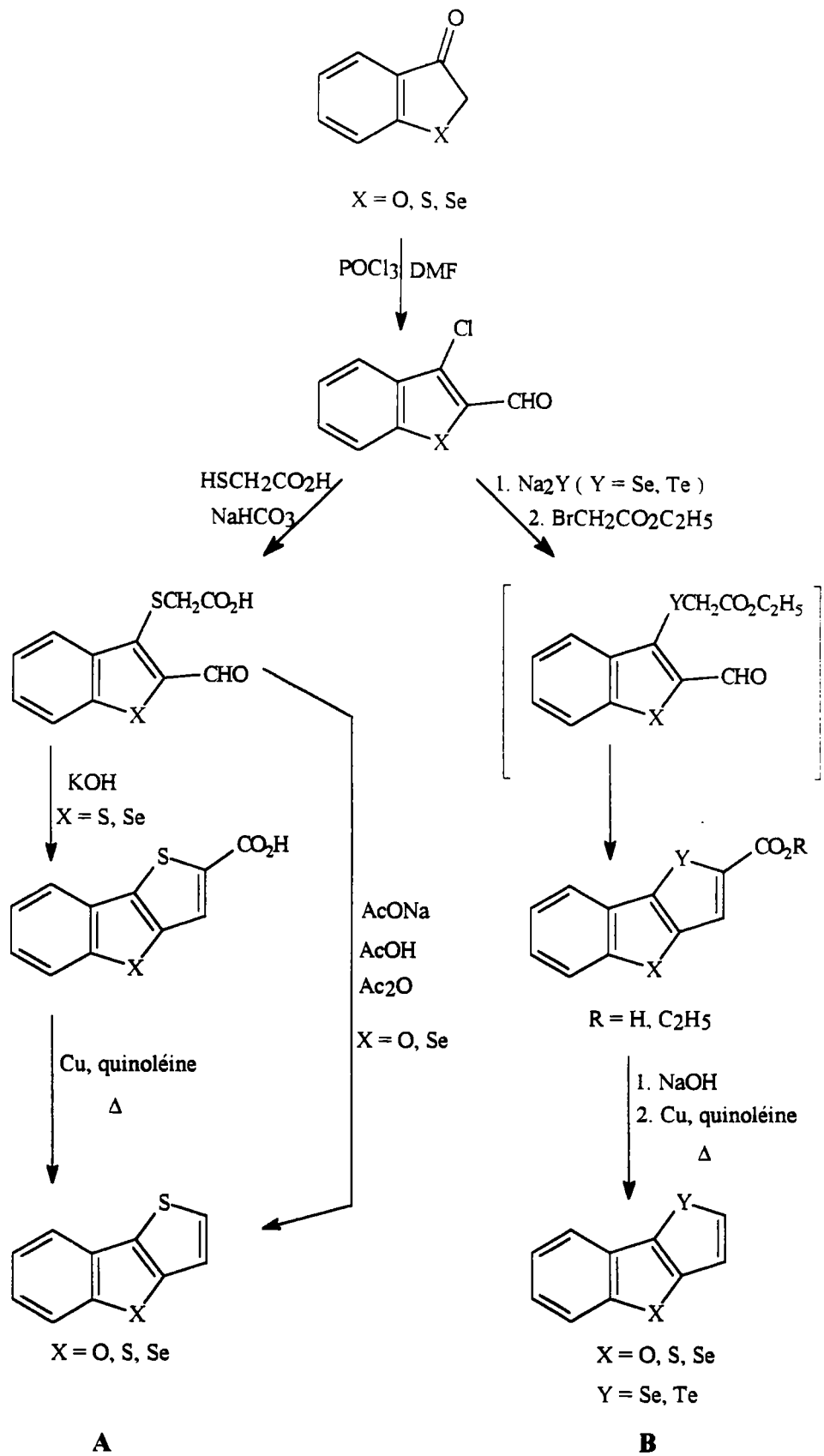

X = O, S, Se
POCl3 DMF
Cl
CHO
HSCH2CO2H
NaHCO3
1. Na2Y (Y = Se, Te)
2. BrCH2CO2C2H5
SCH2CO2H
CHO
YCH2CO2C2H5
CHO
KOH
X = S, Se
CO2H
AcONa
AcOH
Ac2O
X = O, Se
Cu, quinoléine
Δ
CO2R
R = H, C2H5
1. NaOH
2. Cu, quinoléine
Δ
X = O, S, Se
X = O, S, Se
Y = Se, Te
A
B

Schéma 48

Cette technique a été, par la suite, étendue dans notre laboratoire à la synthèse d'autres composés tricycliques (X = O, Se). La cyclisation du produit correspondant par KOH (méthode initiale de RICCI) se fait en série séléniée et non en série oxygénée. Pour cette dernière, la cyclisation décarboxylative de RÖSSING < 84B(17)2988 > a été utilisée avec succès. Elle a pu également être appliquée en série séléniée (Schéma 48A).

L'annélation d'un noyau sélénophénique ou tellurophénique à un système benzo[*b*] hétérocyclique se fait par condensation dans un premier temps de Na_2Y (Y = Se, Te) sur un dérivé β-chloroacroléinique approprié, suivie de celle avec le bromoacétate d'éthyle. L'ester tricyclique correspondant est saponifié puis décarboxylé, conduisant au système attendu (Schéma 48B).

ITEKE et collaborateurs < 72BCS(12)4767 > ont obtenu, de façon similaire à celle de RICCI, les benzo[1] sélénolo[2,3-*b*] et [3,2-*b*] thiophènes par condensation du thioglycolate d'éthyle sur les dérivés α- ou β-bromoacroléiniques du benzo[*b*] sélénophène (Schéma 49).

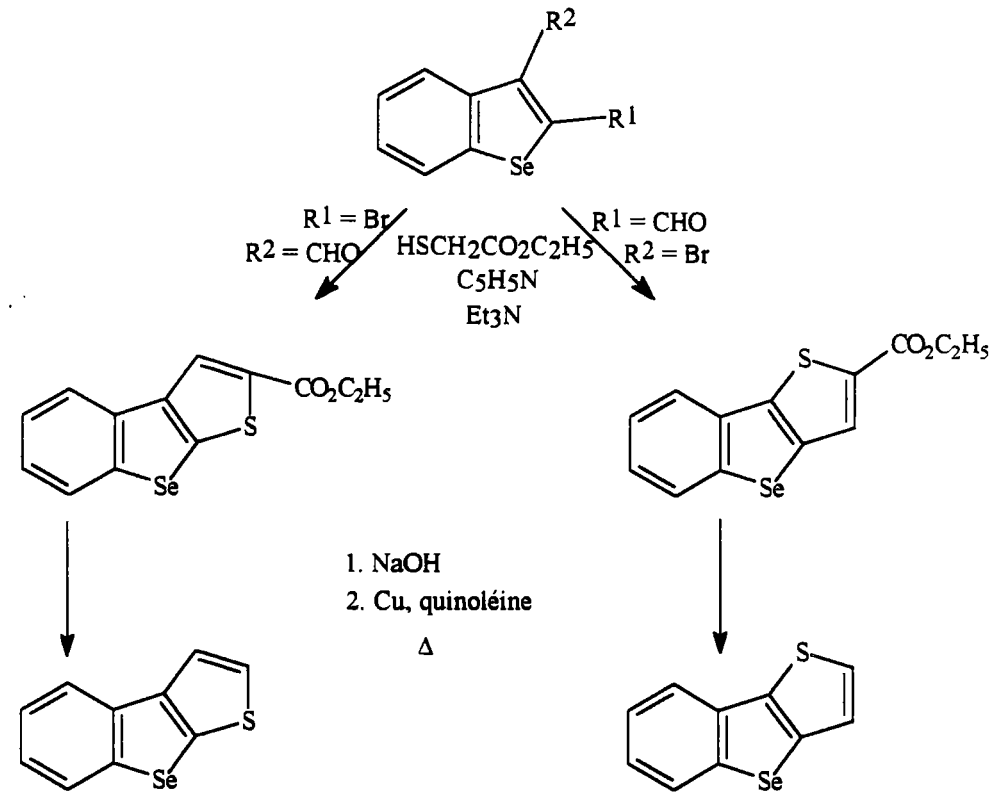
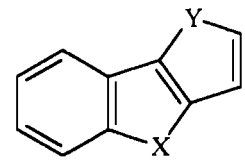


Schéma 49

Ainsi, un certain nombre d'analogues oxygénés, azotés, séléniés et tellurés (non substitués) ont fait leur apparition. La liste bibliographique est très longue. Nous ne donnerons pas ici d'étude exhaustive mais nous résumerons dans un tableau certains de ces analogues connus à ce jour.

Tableau 5

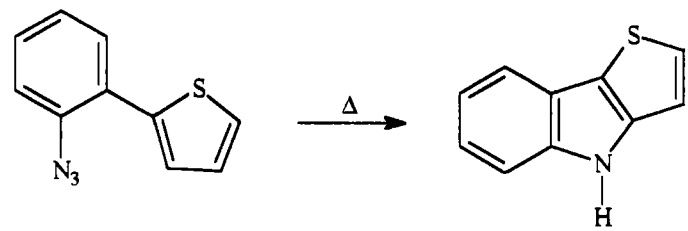
Analogues bihétérocycliques



X	Y	**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**
S	S	< 53CS(22)184 > < 54MI(39A)14 > < 70JCS(C)2431> < 71MI(101)774 >
S	Se	<72BSC(12)4767> <74CR(278C)1011>
S	NH, N-CH_3	<66KGS(4)634> <67MI(2)112>
Se	S	<73TH50> <72BSC(12)7467>
Se	Se	<72BSC(12)4767>
O	S	<73TH59>
O	Se	<74CR(278C)1011>

X	Y	**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**
O	NH	<67MI(2)112>
NH	S	<51JA(73)2626>
NH	O	<77JHC(14)975>

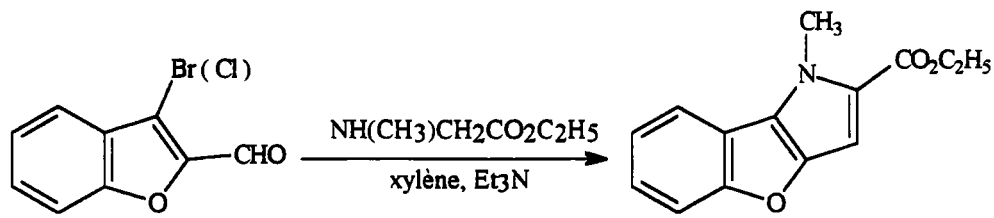
A noter qu'en série azotée, les méthodes de synthèse sont différentes. L'annélation d'un cycle pyrrolique central, par exemple, est obtenue par chauffage d'un azidure approprié (Schéma 50). Cette technique est due à SMITH et ses collaborateurs < 51JA(73)2626>.



93%

Schéma 50

L'action du sarcosinate d'éthyle sur le dérivé haloacroléinique du benzo[*b*] furane donne accès à un analogue bihétérocyclique du phénanthrène avec l'azote dans le cycle C (Schéma 51).



30-35%

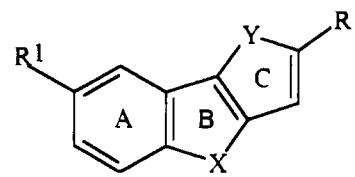
Schéma 51

Cette voie de synthèse est limitée à la série oxygénée. Elle n'est applicable ni en série soufree ni séléniée et les rendements sont faibles.

De notre côté, les recherches entreprises s'inscrivent dans le prolongement des travaux réalisés ces dernières années dans notre laboratoire, afin d'obtenir des composés tricycliques fonctionnalisés en position-2. Ces dérivés substitués sont nécessaires afin de construire les systèmes tétracycliques.

Les méthodes de synthèse mises au point à ce propos, utilisent la réactivité de dérivés haloacroléiniques de benzo[*b*] hétérocycles vis-à-vis de l'acide thioglycolique ou des chalcogénures alcalins Na_2Y (Y= S, Se) suivie de l'action du bromo-(chloro)-acétate d'éthyle.

Dans tout ce qui va suivre, l'appellation " composé tricyclique ", se rapportera à un système comportant un cycle benzénique occupant une position " latérale " et accolé à deux hétérocycles pentagonaux fusionnés entre eux par annélation [3,2-*b*] (Schéma 52).



R^1 = H, OCH_3
X = O, S, Se, $NCOCH_3$
Y = S, Se, NH
R = $CO_2C_2H_5$, CO_2H, CH_2OH, CHO

Schéma 52

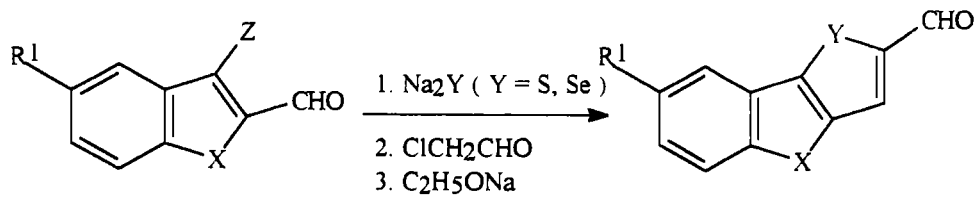
Nous nous limiterons surtout aux méthodes de synthèse conduisant à des systèmes tricycliques substitués en position-2 (Schéma 52). Ces composés seront obtenus en formant le cycle C en dernier, celui-ci pouvant être de type thiophénique, sélénophénique ou pyrrolique.

5.2. Préparation des aldéhydes tricycliques

Comme nous l'avons précédemment énoncé (cf. § 3.4 Schéma 28), les aldéhydes tricycliques de formule générale **Ia** constituent une étape nécessaire dans la construction du cycle isoquinoléinique D.

Ces composés peuvent être préparés de diverses manières:

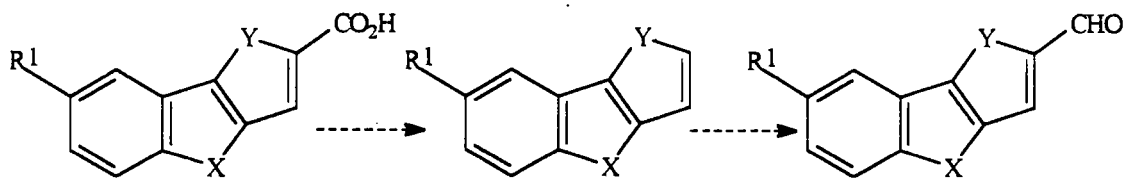
1- Introduction directe de la fonction aldéhyde en condensant le chloroacétaldéhyde sur le dérivé β-haloacroléinique.



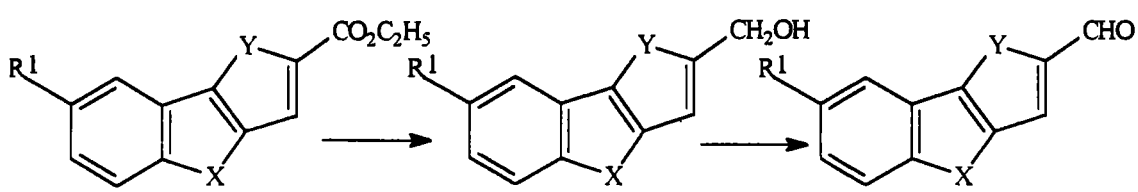
Z = Br, Cl

2- Introduction indirecte de la fonction aldéhyde par:

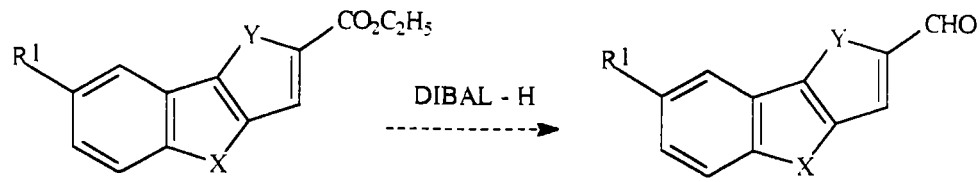
a- Décarboxylation de l'acide (cf. 5.1 Schéma 52, R = CO_2H) suivie de formylation du dérivé obtenu via le lithien.



b- Réduction de la fonction ester (cf. Schéma 52, R = $CO_2C_2H_5$) suivie par l'oxydation de l'alcool préparé.

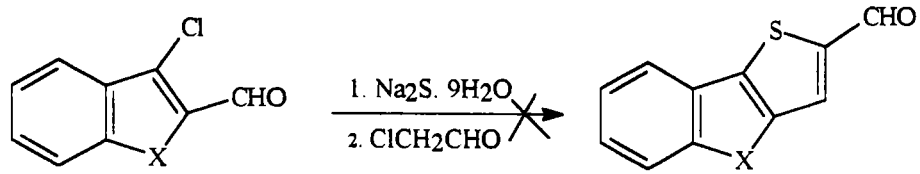


c- Réduction directe de la fonction ester en aldéhyde par l'hydrure de diisobutylaluminium.



5.2.1. Introduction directe de la fonction aldéhyde

Dans un premier temps, nous avons essayé de synthétiser les aldéhydes tricycliques en construisant le cycle thiophénique directement substitué en position-2 par la fonction aldéhyde (Y = S) (cf. § 5.1 Schéma 52). Pour cela, nous avons suivi le chemin réactionnel du Schéma 48B en remplaçant le chloroacétate d'éthyle par le chloroacétaldéhyde. Dans ce cas, la condensation du sulfure de sodium (Na_2S) sur le dérivé β-chloroacroléinique suivie de celle du chloroacétaldéhyde devait aboutir au composé souhaité (Schéma 53).



X = O **18a** X = O **39a**

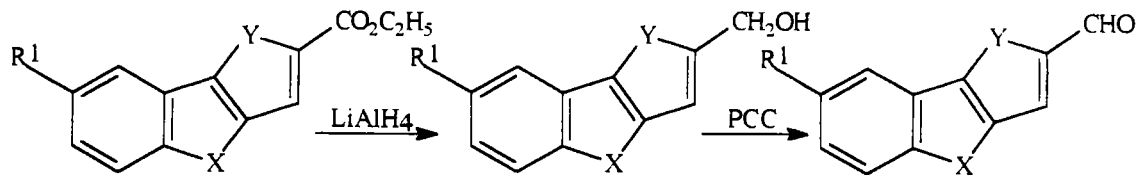
X = Se **20** X = Se **42a**

Schéma 53

Ces synthèses appliquées aux β-chloroacroléines **18a** et **20** sont restées infructueuses. Une hypothèse pourrait expliquer ce résultat: après la condensation du sulfure de sodium sur le dérivé β-chloroacroléinique, peut-être, il y a eu, une dimérisation de l'état intermédiaire formé, avant la condensation avec le chloroacétaldéhyde.

5.2.2. Introduction indirecte de la fonction aldéhyde

La préparation directe des aldéhydes **39-44** ayant échoué, nous avons pensé à préparer ces composés d'une manière indirecte. La réduction des esters **25-30** par l'hydrure de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$) suivie de l'oxydation par le chlorochromate de pyridinium (PCC) sera la méthode adoptée (Schéma 54).



25-30 **33-38** **39-44**

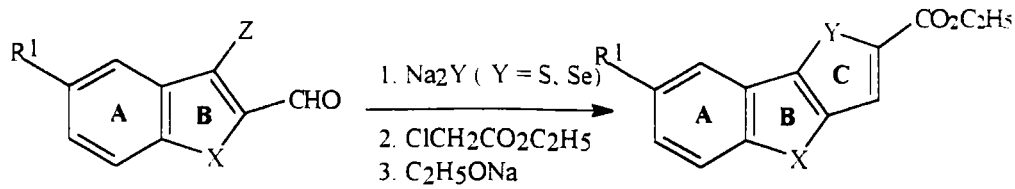
R^1 = H, OCH_3
X = O, S, Se, $NCOCH_3$
Y = S, Se, NH

Schéma 54

Dans un premier temps, nous allons synthétiser les différents esters **25-30**.

5.3. Formation des esters tricycliques

La construction des systèmes tricycliques **25-30** est réalisée à partir des β-haloacroléines déjà synthétisées (cf. § 4.7.2), suivant le schéma 55:



Z = Cl, Br

R^1 = H, OCH_3
X = O, S, Se, $NCOCH_3$
Y = S, Se, NH

Schéma 55

Pour la formation du thiophène (Y = S) ou sélénophène (Y = Se) en noyau C, les méthodes sont identiques. Pour la construction du pyrrole (Y = NH), la voie de synthèse adoptée est différente.

5.3.1. Cas des esters thiéno ou sélénolo benzohétérocycles

Dans ce cas, la condensation des composés β-haloacroléiniques **18-22** (cf. § 4.7.2 Schéma 42) avec du sulfure de sodium (Na_2S) ou séléniure de sodium (Na_2Se) fraîchement préparé, suivie de celle avec le bromo- ou chloro-acétate d'éthyle, dans le diméthyllformamide, donne accès à un mélange d'acide et d'ester (Schéma 56).

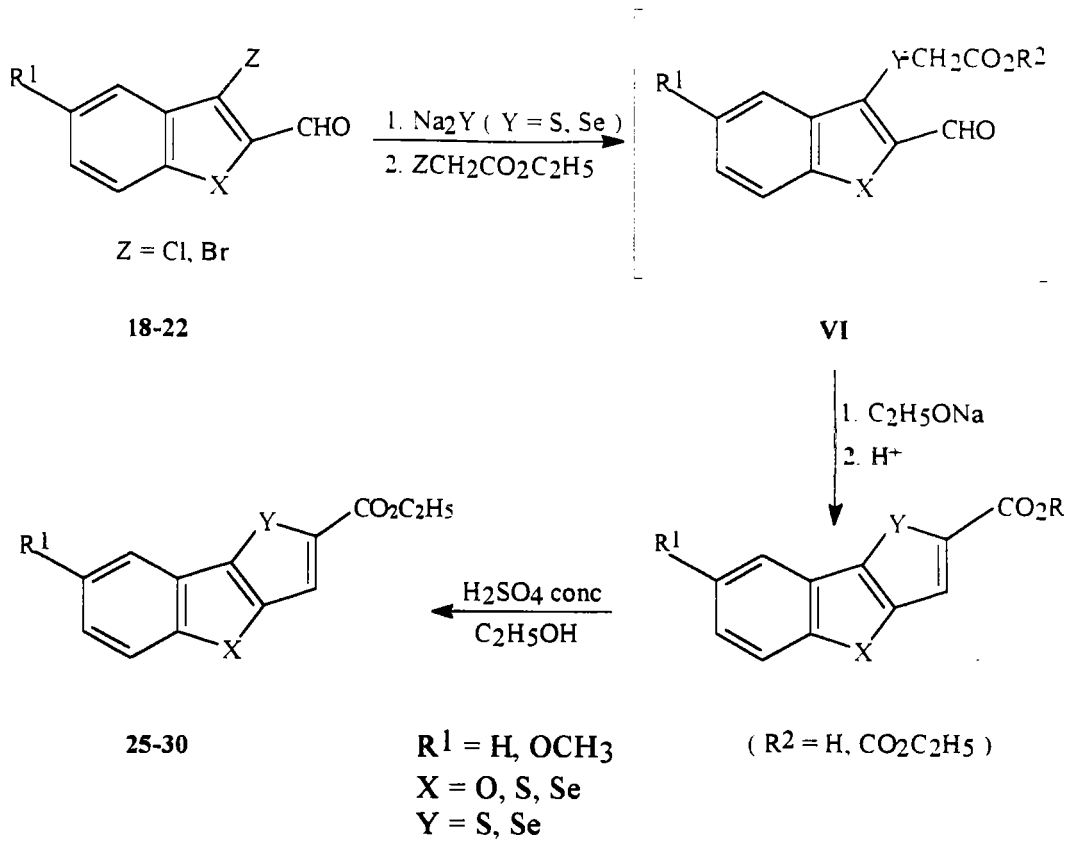


Schéma 56

L'estérification du mélange brut obtenu permettra d'aboutir aux esters thiéno ou sélénolo[3,2-*b*]benzohétérocycles **25-30** attendus avec de bons rendements (50-80 %).

Dans tous ces cas, les intermédiaires visés pour l'obtention du cycle C sont les dérivés de la forme générale **VI** dont la cyclisation conduit au mélange d'acide et d'ester.

La RMN ^{1}H a confirmé la formation de ce mélange où l'acide est majoritaire.

* Mécanisme de formation du cycle thiophénique ou sélénophénique

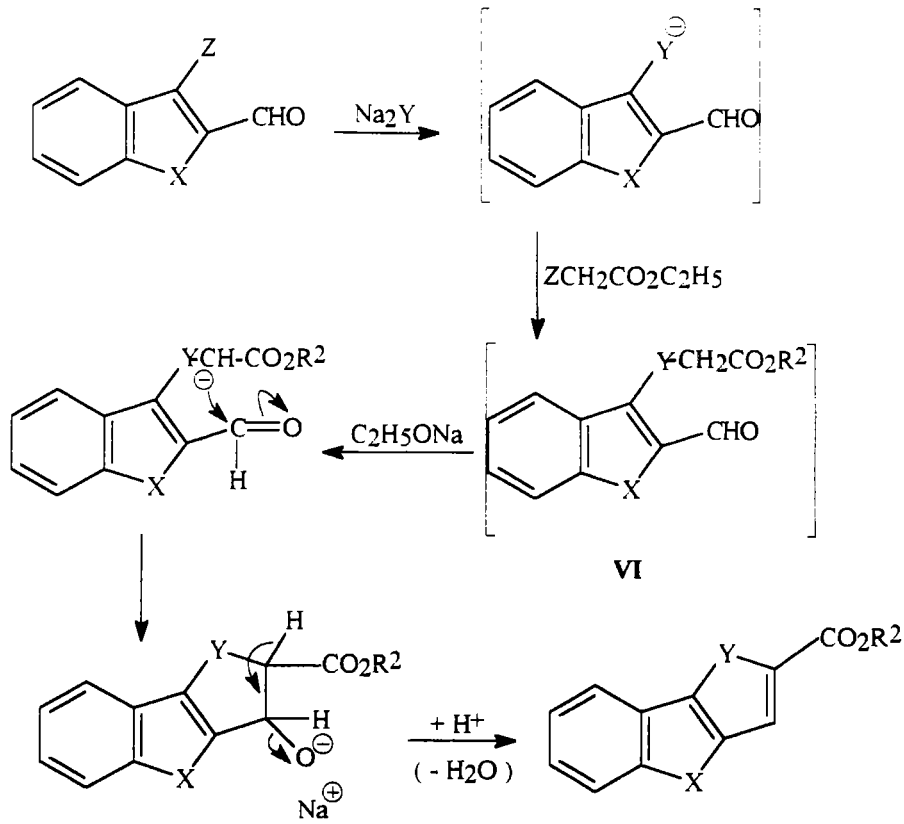
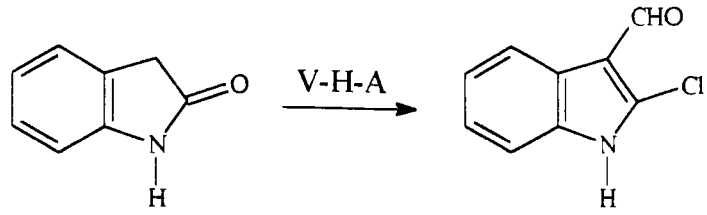


Schéma 57

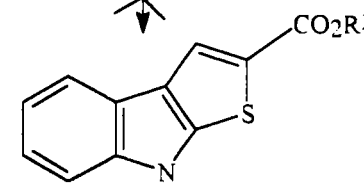
Dans le but de préparer des esters tricycliques (X = NH, $NCOCH_3$) à partir des cétones indoliques, l'oxindole et l'N-acétylindoxyle, nous avons traité les dérivés α- ou β-chloroacroléiniques correspondants suivant les protocoles déjà testés (Schéma 58).

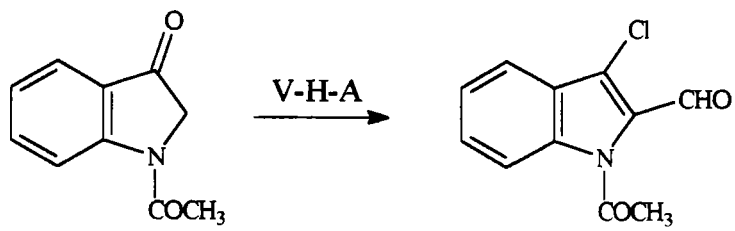


Oxindole **24**

(90%)

1. $Na_2S.\ 9H_2O$
2. $ClCH_2CO_2C_2H_5$

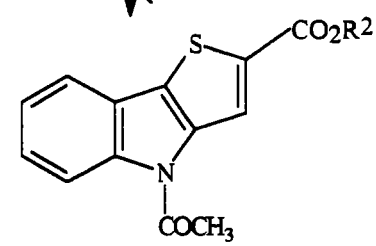




N-acétylindoxyle **23**

(50%)

1. $Na_2S.\ 9H_2O$
2. $ClCH_2CO_2C_2H_5$



V-H-A: Vilsmeier-Haack-Arnold

Schéma 58

Dans les deux cas, une résine colorée a été isolée du milieu réactionnel. La possibilité de formation d'indigo n'est pas à exclure. Ainsi, nous avons essayé de synthétiser ces différents dérivés d'indole en utilisant d'autres méthodes:

- Sur le 2-chloroindole-3-carbaldéhyde **24**: nous avons appliqué les conditions opératoires utilisées par CAGNIANT et son équipe < 73TH86 > afin de construire un cycle thiophénique sur les dérivés β-chloroacroléiniques des cétones 3-oxobenzo[*b*]furane **3a** et sélénophène **7** (Schéma 59).

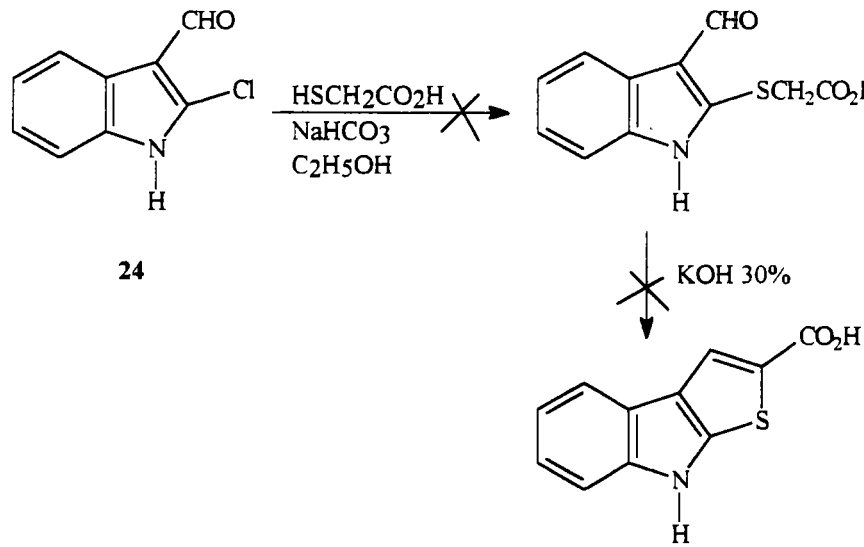
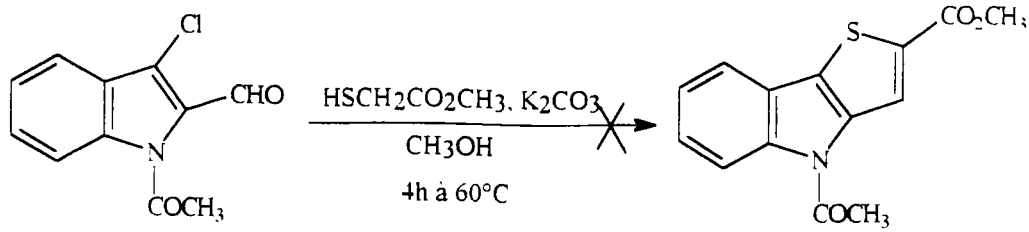


Schéma 59

La première étape a été effectuée au reflux du solvant pendant cinq heures ou huit heures en présence de 1 équivalent d'acide thioglycolique et 2.5 équivalents de bicarbonate de sodium, mais le produit de départ demeure inchangé.

- Sur le N-acétyl-3-chloro-indole-2-carbaldéhyde **23**: nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires décrites par OLESEN et ses collaborateurs < 95JHC(32)1641 > (Schéma 60).



23

Schéma 60

Cet essai de cyclisation n'a pas permis d'accéder au produit attendu (Schéma 60). La réaction a été réalisée à 60°C pendant quatre heures ou à 30°C pendant une heure en présence de 1.1 équivalents de carbonate de potassium et de thioglycolate de méthyle, mais une résine colorée a été récupérée à la fin de la réaction.

Pour l'annélation du cycle C, seuls des composés appartenant aux dérivés des benzo[*b*]furane, thiophène et sélénophène ont pu être préparés.

5.3.2. Cas des esters pyrrolo benzohétérocycles

Dans la littérature, les voies de synthèse permettant de construire un noyau pyrrolique sur un système hétérocyclique sont nombreuses < 72MI(103)194 > <84JCS(P1)2903> < 95JCS(P1)2141 > < 96JCS(CC)1909 >. Plusieurs produits comportant un cycle pyrrolique, substitué ou non, ont été synthétisés ces dernières années. Dans notre laboratoire, CAGNIANT et son équipe se sont intéressés à la synthèse d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène < 81TH77 > et à la synthèse de dérivés de thiéno[2,3-*b*]pyrroles < 77TH6 >.

De notre côté, nous avons envisagé de construire le cycle pyrrolique en utilisant la méthode de HEMETSBERGER permettant de synthétiser le thiéno[2,3-*b*]pyrrole à partir du thiophène-3-carbaldéhyde < 72MI(103)194 >.

Nous avons appliqué cette voie de synthèse à des composés bicycliques substitués en position 2 par une fonction aldéhyde. Ainsi, nous avons pu synthétiser l'ester pyrrolo-benzothiophénique en partant du benzothiophène-2-carbaldéhyde **31a** préparé à son tour par formylation du benzo[*b*]thiophène (Schéma 61).

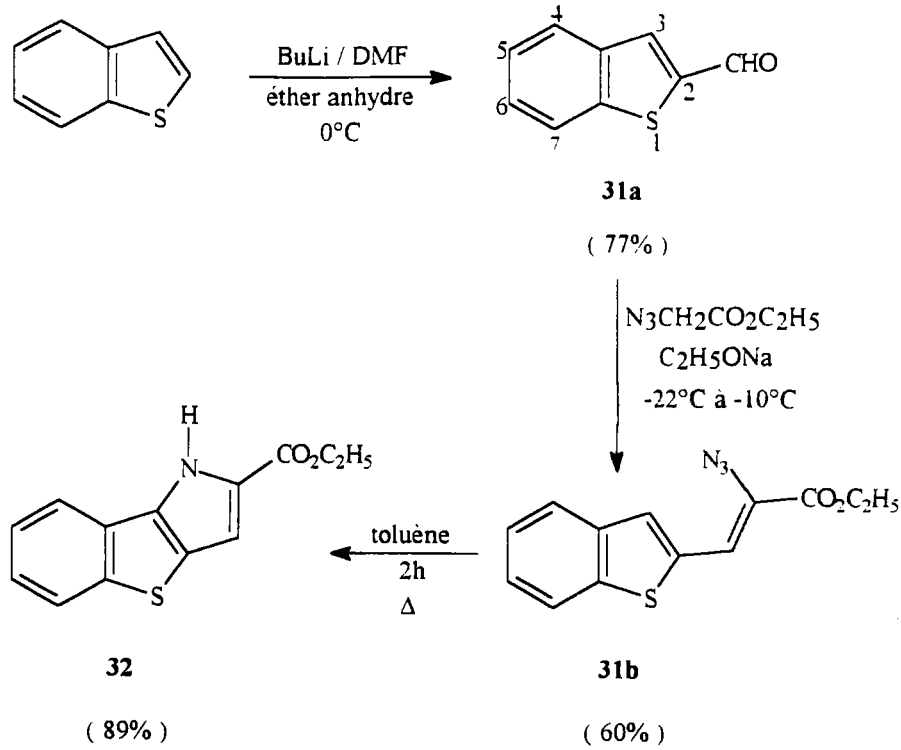


Schéma 61

La condensation à 0°C du 2-benzo[*b*]thiényl lithium avec le diméthylformamide permet l'obtention du composé **31a** qui réagira en milieu basique avec l'azidoacétate d'éthyle pour donner accès à l'azidoacrylate **31b**. Ce composé, chauffé pendant deux heures à reflux dans le toluène aboutit à l'ester pyrrolo-[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle **32** avec de très bons rendements (Schéma 61). Le rendement global de la réaction est de 41 %.

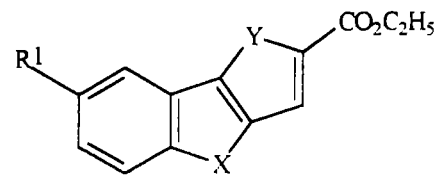
L'annélation du cycle pyrrolique a lieu dans des conditions neutres. Aucune catalyse acide ni basique n'est exigée afin de former le noyau pyrrolique.

5.4. Conclusions sur la formation des esters tricycliques

Comme nous venons de le constater, nous avons préparé différents esters thiéno, sélénolo ou pyrrolo benzohétérocycles de diverses manières: qu'il s'agisse d'un cycle thiophénique, sélénophénique ou pyrrolique, les voies de synthèse aboutissant aux esters appropriés sont différentes.

Le tableau 6 résume les divers esters formés avec les rendements calculés à partir des β-haloacroléines.

Tableau 6



N° du produit	R^1	X	Y	Rendement %
25a	H	O	S	70
25b	CH_3O	O	S	80
26	H	S	S	60
27	H	Se	S	70
28a	H	O	Se	50
28b	CH_3O	O	Se	50
29	H	S	Se	65
30	H	Se	Se	75
32*	H	S	NH	41

*** Pour cet ester, le rendement a été calculé à partir du benzothiophène-2-carbaldéhyde 31a.**

A partir de ces dérivés, nous allons pouvoir synthétiser les alcools bihétérocycliques correspondants.

5.5. Préparation des alcools tricycliques: réduction des esters

La réduction des esters a été faite par:

l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther ou le tétrahydrofurane anhydre, aux dépens des acides, esters et chlorures d'acides,

le borane dans le tétrahydrofurane anhydre, aux dépens des acides,

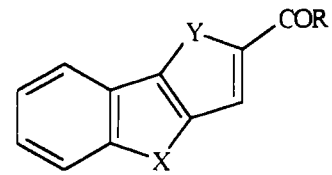
un mélange de borohydrure de sodium et de chlorure de lithium dans le tétrahydrofurane anhydre ou l'éthanol absolu, aux dépens des esters.

Ces différentes voies de réduction ont surtout été testées, sur les esters thiéno ou/et sélénolo benzo[*b*]furane, thiophène et sélénophène.

5.5.1. Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium

Nous avons tenté de réduire les esters **25-30** par 0.75 équivalent d'hydrure de lithium et d'aluminium et dans les conditions opératoires générales décrites dans la littérature < 47JA(69)1197 >. Les rendements n'étaient pas satisfaisants (<25%) et l'ester de départ était récupéré. Nous avons donc effectué la réduction en changeant les conditions voire la fonction.
Dans le tableau 7, nous avons résumé les résultats obtenus lors de la réduction des différents composés tricycliques ainsi que les modes opératoires employés.

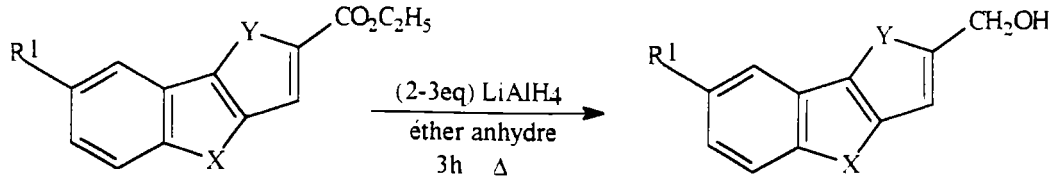
Tableau 7



PRODUITS DE DEPART			CONDITIONS OPERATOIRES	RENDEMENT (%) en alcool
X	Y	R		
Se	S	OC_2H_5	0.75 eq $LiAlH_4$, 3h à reflux dans éther anhydre	20
O	S	OC_2H_5	idem	23
Se	S	OCH3	0.75 eq $LiAlH_4$, 1 nuit à reflux dans THF anhydre	9
Se	S	OH	0.75 eq $LiAlH_4$, 3h à reflux dans éther anhydre	18
O	S	OH	idem	Acide de départ
Se	S	OH	0.75 eq $LiAlH_4$, 1 nuit à reflux dans THF anhydre	idem
O	S	Cl	0.75 eq $LiAlH_4$, 3h à reflux dans éther anhydre	< 5
O	S	Cl	1 eq $LiAlH_4$, 3h à reflux dans éther anhydre	< 5
Se	Se	Cl	0.75 eq $LiAlH_4$, 3h à reflux dans éther anhydre	Acide de départ

Vu les résultats obtenus, nous avons tenté la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium en large excès.

Dans ce cas, la réduction a été réalisée avec un grand excès d'hydrure de lithium et d'aluminium: 2-3 équivalents $LiAlH_4$ / mole d'ester (Schéma 62).



25-30

R^1 = H, OCH_3
X = O, S, Se
Y = S, Se

33-38

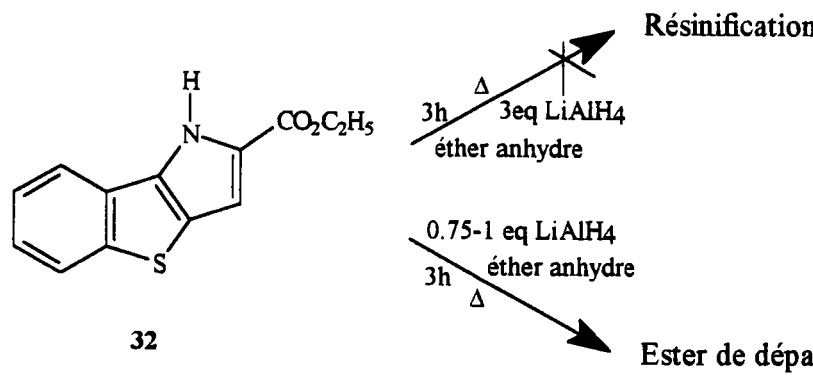
Schéma 62

Après trois heures à reflux dans l'éther anhydre et traitements usuels, les alcools **33-38** ont été synthétisés avec de très bons rendements variant de 60 à 90 %, après purification.

A noter que les réductions ont été réalisées sur les esters tricycliques parce qu'ils sont plus solubles que les acides correspondants.

Cette méthode de réduction a donné des résultats très satisfaisants principalement dans le cas des esters thiéno ou séléno benzo[*b*]hétérocycles (furane, thiophène et sélénophène) (Schéma 62).

Dans le cas de l'ester pyrrolo-[3,2-*b*][1]benzothiophène **32**, l'alcool correspondant n'a pas été obtenu (Schéma 63). Les essais réalisés sont restés infructueux.



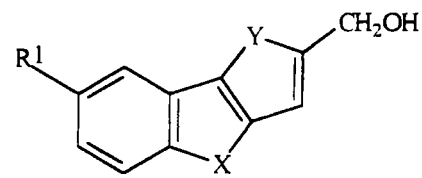
32

Schéma 63

Jusqu'à présent, nous ignorons les raisons pour lesquelles la réduction de cet ester pyrrolique n'a pas abouti au composé attendu.

Le tableau 8 présente les alcools tricycliques synthétisés avec les rendements calculés à partir des esters appropriés.

Tableau 8



N° du produit	R^1	X	Y	Rendement %
33a	H	O	S	90
33b	CH_3O	O	S	90
34	H	S	S	67
35	H	Se	S	88
36a	H	O	Se	50
36b	CH_3O	O	Se	55
37	H	S	Se	65
38	H	Se	Se	60

5.5.2. Réduction par le borane

Le borane est un réducteur permettant de réduire les acides carboxyliques en alcools. La réaction a été effectuée dans le tétrahydrofurane anhydre et le borane a été utilisé sous forme de complexe " borane-diméthyl sulfure (BH_3-$S(CH_3)_2$) " et en présence de triméthylborate < 93T(49)77 >. Les essais tentés, dans notre cas, n'ont conduit qu'à des échecs.

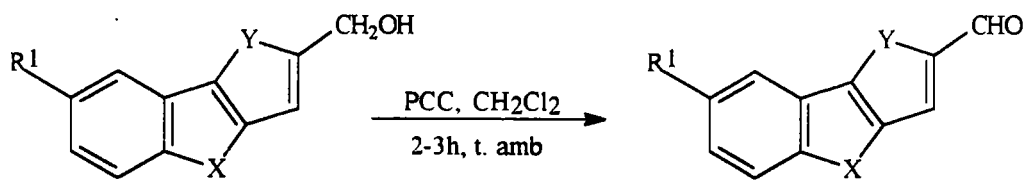
5.5.3. Réduction par un mélange de borohydrure de sodium et de chlorure de lithium

La réaction a été effectuée dans le tétrahydrofurane anhydre ou l'éthanol absolu, à température ambiante, pendant une nuit en présence de 2 equivalents de borohydrure de sodium-chlorure de lithium < 87JOC(52)1252 >. L'ester de départ demeure inchangé.

5.6. Oxydation des alcools tricycliques: obtention des aldéhydes

Plusieurs méthodes d'oxydation d'alcools primaires et secondaires en aldéhydes et cétones, respectivement, sont connues dans la littérature < 75TL2647 > < 76S65 > <94JCS(P1)3129> < 94JOC(59)5643 > < 96JCS(P1)2817 >. Les agents d'oxydation sont nombreux: le chlorochromate de pyridinium (PCC), le dioxyde de manganèse (MnO_2), le dichromate de pyridinium (PDC), le réactif de Jones (H_2SO_4 / CrO_3),....

Dans notre recherche, nous avons utilisé le chlorochromate de pyridinium afin de préparer les différents aldéhydes tricycliques. L'action du chlorochromate de pyridinium, en léger excès (1.05 équivalent), sur l'alcool tricyclique, donne accès, après 2 à 3 heures à température ambiante, au composé attendu < 75TL2647 > (Schéma 64).



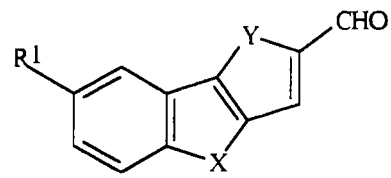
33-38 **39-44**

R^1 = H, OCH_3
X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 64

Les composés **39-44** ont été synthétisés avec de très bons rendements (65-86 %): rendements calculés à partir de l'alcool. Le tableau 9 présente les aldéhydes synthétisés avec les rendements calculés à partir des β-haloacroléines.

Tableau 9



N° du produit	R^1	X	Y	Rendement %
39a	H	O	S	54
39b	CH_3O	O	S	55
40	H	S	S	27
41	H	Se	S	43
42a	H	O	Se	20
42b	CH_3O	O	Se	18
43	H	S	Se	29
44	H	Se	Se	29

5.7. Conclusions

La réduction des esters tricycliques à noyau différent du noyau pyrrolique a été réalisée avec l'hydrure de lithium et d'aluminium utilisé en large excès. L'oxydation des alcools obtenus a fourni les aldéhydes correspondants avec de très bons rendements. Ainsi, les aldéhydes tricycliques, de formule générale **Ia**, étant préparés, nous allons pouvoir construire les différents composés tétracycliques, nouveaux analogues bihétérocycliques de l'**ellipticine** et la **9-méthoxyellipticine**.

CHAPITRE 6

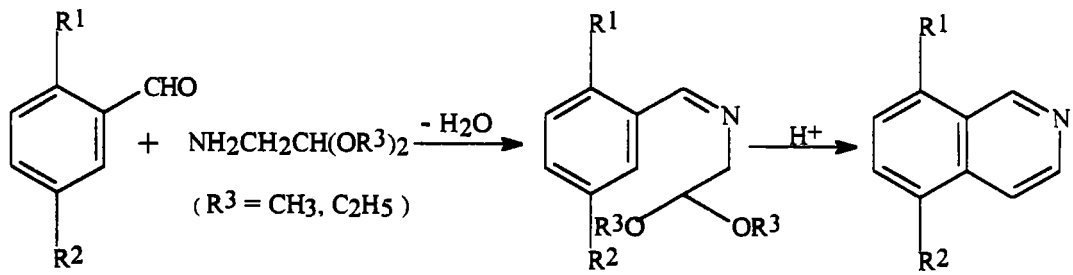
Synthèse des analogues bihétérocycliques de l'ellipticine par construction du noyau pyridinique D

6.1. Introduction

Plusieurs méthodes de cyclisation vers des noyaux pyridiniques ou isoquinoléiniques sont connues dans la littérature, dont la cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI (donnant accès à des dihydroisoquinoléines) < 51OR(6)74 >, celle de PICTET-SPENGLER (aboutissant à des tétrahydroisoquinoléines) < 51OR(6)151 > et la réaction de POMERANZ-FRITSCH <51OR(6)191>. Cette dernière connaît quelques variantes dont une utilisant des carbamates intermédiaires. Afin de construire des nouveaux analogues bihétérocycliques de l'ellipticine, nous avons essayé la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH < 77JCS(P1)1698 > ainsi que la variante via les carbamates

6.2. Rappel bibliographique sur la cyclisation de Pomeranz-Fritsch

Cette méthode de synthèse < 88JCS(P1)2945 > consiste en une cyclisation acide d'un benzylidèneaminoacétal en isoquinoléine (Schéma 65).



Benzylidèneaminoacétal **Isoquinoléine**

(imine)

Schéma 65

Cette réaction décrite, en premier, par POMERANZ < 1893MI(14)116 > <1894MI(15)299> et par FRITSCH < 1893B(26)419 > < 1895MI(1)286 >, a été depuis, utilisée pour la synthèse de différentes isoquinoléines diversement substituées (Schéma 65). Elle se déroule en deux étapes: formation d'une imine suivie de sa cyclisation en milieu acide <71T(27)1253> < 81T(37)3977 >. Les rendements de formation de l'imine sont généralement élevés et presque quantitatifs, alors que ceux de sa cyclisation varient de 0 à 80%: ils dépendent de la concentration de l'acide utilisé et des différents substituants sur le système aromatique. En outre, lors de la formation de l'isoquinoléine, il y a risque de compétition entre l'hydrolyse et la cyclisation de la base de Schiff.

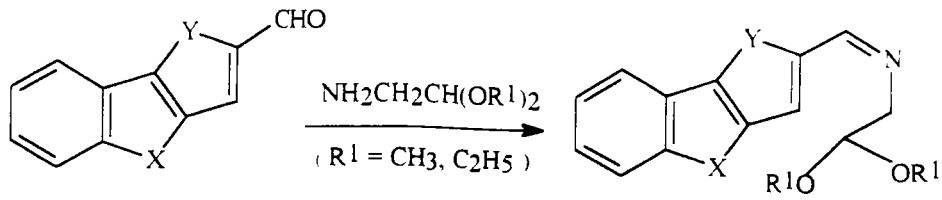
L'intérêt de la méthode de POMERANZ-FRITSCH est qu'elle offre la possibilité de préparer des isoquinoléines diversement substituées, non accessibles ou difficiles à obtenir par les autres voies de synthèse comme BISCHLER-NAPIERALSKI et PICTET-SPENGLER. Bien que les rendements de cette méthode soient plus bas que ceux des deux autres voies de synthèse et que la réaction donne beaucoup de produits secondaires, la méthode de POMERANZ et FRITSCH demeure la plus intéressante: c'est la seule méthode permettant d'accéder, directement, au système complètement aromatique alors que les autres voies de cyclisation, mentionnées précédemment, aboutissent à des cycles partiellement hydrogénés.

CRANWELL et SAXTON < 62JCS3842 > ont été les premiers à avoir utilisé cette méthode de cyclisation dans le but de construire le cycle pyridinique D de différentes ellipticines. Leur méthode, modifiée par BIRCH et ses collaborateurs < 74JCS(P1)2185 >, a été souvent utilisée dans la synthèse de différents analogues des ellipticines conservant le cycle D sous sa forme pyridinique.

Nous appliquerons cette voie de synthèse aux aldéhydes tricycliques décrits précédemment.

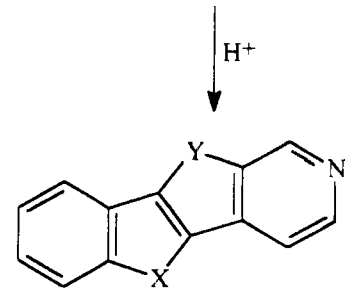
6.3. Annélation du noyau pyridinique D par la méthode de Pomeranz-Fritsch

Cette méthode utilise au départ la base de Schiff préparée à partir des aldéhydes synthétisés au préalable (Schéma 66).



Bases de Schiff

39-44 **45-50**



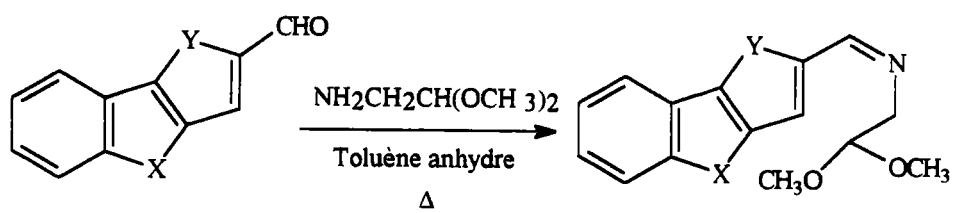
51-56

Schéma 66

La formation de l'imine constitue une étape importante dans la construction du noyau D.

6.3.1. Synthèse des bases de Schiff

La condensation de l'aminoacétaldéhyde diméthyl acétal sur les aldéhydes aromatiques **39-44** fournit les composés attendus **45-50** <65JOC(30)224> <74JCS(P1)2185> (Schéma 67).



39-44 **45-50**

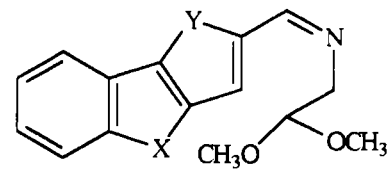
X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 67

Cette réaction se fait avec élimination d'eau dans une distillation azéotropique avec le toluène anhydre. Le temps de chauffage est variable (4-9 heures), suivant les composés. La base de Schiff est obtenue avec d'excellents rendements (même) après purification <77JCS(P1)1698> < 88TL(29)6505 >. L'utilisation de l'aminoacétaldéhyde diéthyl acétal ne change rien dans les rendements de la réaction.

Le tableau 10 présente les différentes imines préparées avec leurs rendements calculés à partir de l'aldéhyde.

Tableau 10



N° du produit	X	Y	Rendement %
45a	O	S	90
46	S	S	71
47	Se	S	60
48a	O	Se	86
49	S	Se	81
50	Se	Se	85

La stéréochimie de la double liaison de l'imine n'est pas bien connue.

6.3.2. Cyclisation des bases de SCHIFF

La cyclisation de cette imine conduit au système tétracyclique attendu. D'après POMERANZ et FRITSCH, cette étape a lieu en milieu acide < 51OR(6)191 > <71T(27)1253> < 77S437 > < 84S289 >.

Malgré la variété des méthodes décrites pour l'étape de cyclisation, elles préconisent l'utilisation de l'acide sulfurique comme agent cyclisant. Cet acide est utilisé seul, à des concentrations allant de 70% jusqu'à l'acide sulfurique fumant, ou associé à d'autres réactifs

tels l'acide chlorhydrique gazeux, l'acide acétique, l'oxychlorure de phosphore ou l'anhydride phosphorique. POMERANZ < 1894MI(15)299 > avait décrit qu'en absence d'acide sulfurique, l'imine ne se cyclise pas à l'aide du chlorure de zinc, du pentachlorure de phosphore, d'acide oxalique ou d'oxychlorure de phosphore.

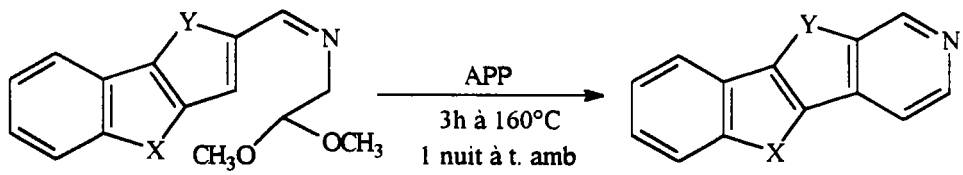
Afin de cycliser les bases de Schiff, nous avons essayé différents réactifs:

- L'acide sulfurique à 98%: chauffée pendant deux heures à 140°C ou pendant quatre heures à 120°C, l'imine n'a pas conduit au composé attendu. En milieu fortement acide, elle s'est hydrolysée et a regénéré l'aldéhyde de départ.

- L'acide orthophosphorique à 85%: la réaction a été effectuée à 165°C pendant deux heures et laissée une nuit à température ambiante en présence de 80 équivalents de cet acide < 77S477 >, mais l'aldéhyde de départ a été récupéré.

- L'acide polyphosphorique (APP) dans le toluène: la réaction a été chauffée au reflux du solvant pendant trois heures et laissée une nuit à température ambiante en présence de 80 équivalents d'acide polyphosphorique. Ceci n'a conduit qu'à un échec.

- L'acide polyphosphorique (APP): la base de Schiff chauffée à 160°C en présence de 80 équivalents d'APP, donne le composé tétracyclique escompté après trois heures de chauffage et une nuit à température ambiante < 56JOC(21)975 > < 69T(25)1585 >. Les différents analogues bihétérocycliques ont ainsi été synthétisés avec des rendements modestes mais satisfaisants et ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 68).



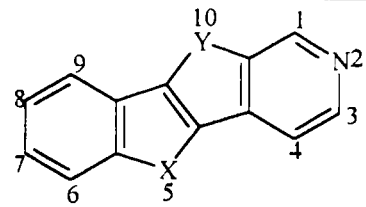
45-50 **51-56**

X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 68

Nous présentons dans le tableau 11, les différents composés pyrido-hétérocycliques préparés avec les rendements calculés à partir des aldéhydes **39-44**.

Tableau 11

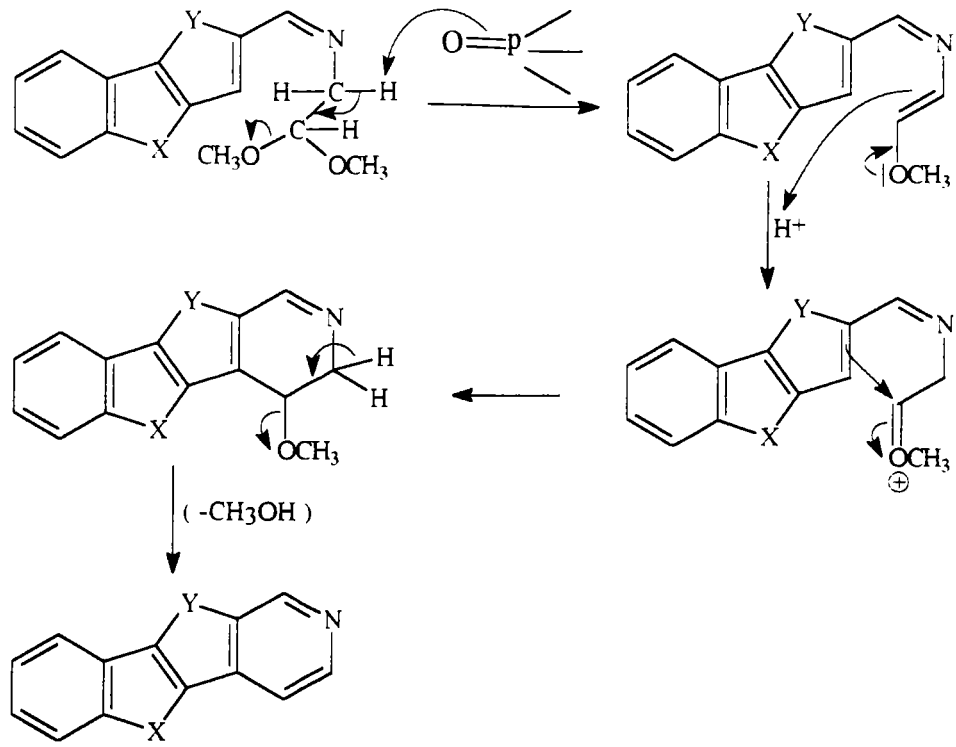


N° du produit	X	Y	Rendement %
51a	O	S	20
52	S	S	26
53	Se	S	16
54	O	Se	28
55	S	Se	27
56	Se	Se	18

6.3.3. Mécanisme de l'annélation du cycle pyridinique

BRADSHER < 46CR(38)447 > a montré la relation entre la cyclisation de POMERANZ-FRITSCH et les réactions de cyclodéshydratation aromatique. Pour cette méthode de synthèse, il a proposé un mécanisme de substitution électrophile intramoléculaire.

Certainement, la formation de la liaison entre le carbone de la fonction acétal de la base de Schiff et le système aromatique a lieu selon une attaque électrophile. La facilité de la cyclisation dépendra de la susceptibilité du cycle aromatique à l'attaque électrophile. Le schéma 69A présente le mécanisme proposé par BEVIS et ses collaborateurs <69T(25)1585> pour la formation des dérivés pyrido-hétérocycliques.



< 69T(25)1585 >

Schéma 69A

Pour notre part, le mécanisme que nous proposons pour cette étape de cyclisation est présenté dans le schéma 69B.

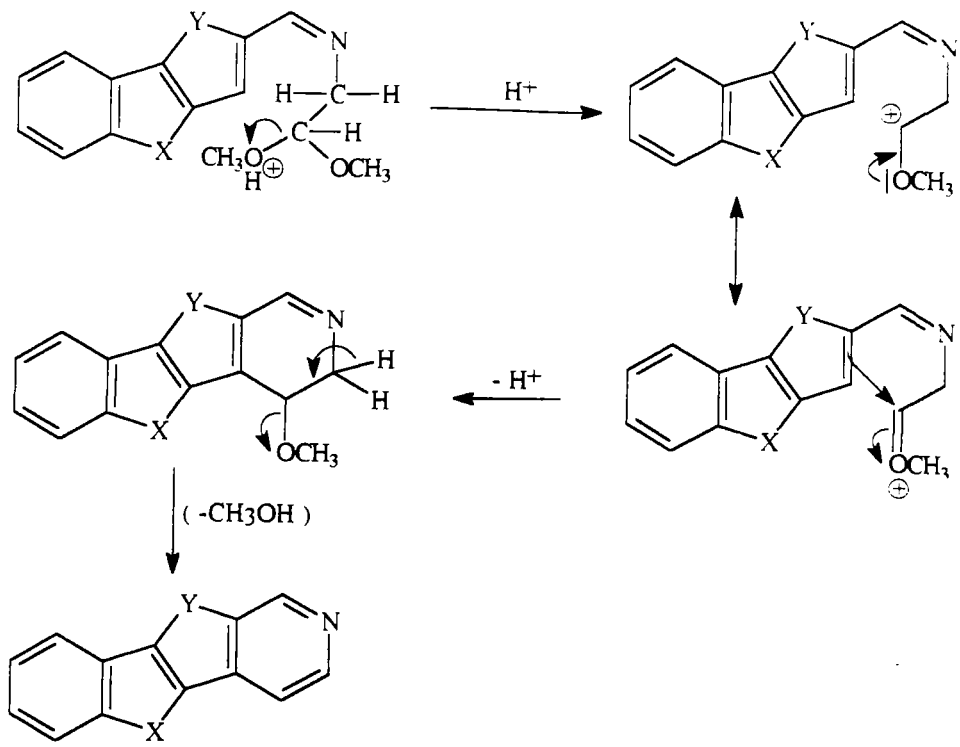


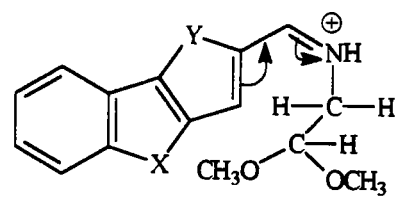
Schéma 69B

Malgré cela, des questions subsistent toujours sur la réactivité de la base de Schiff. Réagit-elle comme un acétal ou un vinyl éther ?.

Deux hypothèses permettraient d'interpréter les rendements moyens de l'étape de cyclisation:

- La base de Schiff formée s'hydrolyse et regénère l'aldéhyde de départ.

- D'autre part, d'après le mécanisme, la base de Schiff pourrait former en milieu acide, un sel d'immonium **VII** provoquant la désactivation du système aromatique face à l'attaque électrophile et par conséquent, empêchant la cyclisation et la formation du cycle.



Sel d'immonium VII

6.3.4. Conclusions

Différents composés pyrido-hétérocycliques ont été synthétisés par la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH utilisant l'acide polyphosphorique (APP) comme agent cyclisant. Malgré les rendements modestes obtenus, cet agent de cyclisation nous a permis de préparer de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'ellipticine que l'acide sulfurique n'a pas pu former.

6.4. Formation des cycles pyridiniques à partir de carbamates

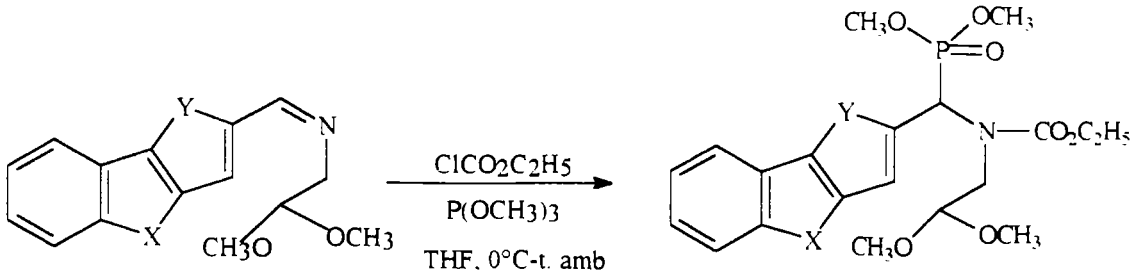
La construction du cycle pyridinique D des nouveaux analogues de l'ellipticine par cyclisation directe du benzylidèneaminoacétal, a abouti aux produits escomptés avec des rendements modestes. Ces résultats ainsi que les conditions opératoires et les nombreux produits secondaires accompagnant cette réaction, ont poussé les chimistes à développer d'autres procédures de cyclisation plus simples < 81T(37)3977 >. Par conséquent, plusieurs modifications ont été apportées à la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH: elles préconisent la cyclisation d'un dérivé de la base de Schiff (cf. § 3.3 Schéma 23).

Parmi ces modifications existent celles de BOBITT et JACKSON, par exemple, < 90JCS(P1)1319 > < 96JCS(P1)2497 > qui consistent à réduire l'imine formée et cycliser, en milieu acide, le benzylaminoacétal résultant.

Une autre variante consiste à transformer la base de Schiff en carbamate et cycliser ce dernier.

6.4.1. Synthèse des carbamates

Les carbamates **57-59** ont été préparés par action du chloroformiate d'éthyle et du triméthyl phosphite, à 0°C, sur les bases de Schiff appropriées<83JOC(48)3344> (Schéma 70).



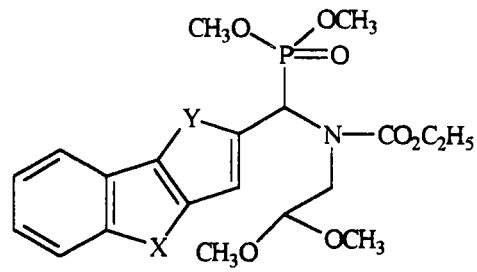
45a, 48a, 49 **57-59**

X = O, S
Y = S, Se

Schéma 70

Après 15 heures à température ambiante et selon un réarrangement d'ARBUZOV, les carbamates ont été obtenus sous forme d'huile, avec de bons rendements. Le tableau 12 présente les différents carbamates synthétisés.

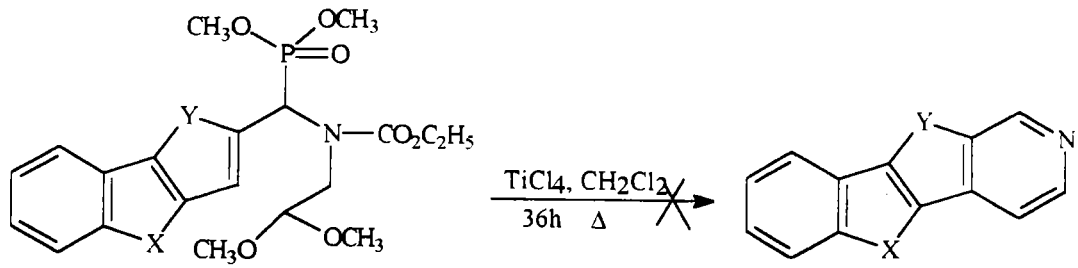
Tableau 12



N° du produit	X	Y	Rendement % (produit brut)
57	O	S	82
58	O	Se	88
59	S	Se	89

6.4.2. Essais de cyclisation des carbamates

Les carbamates seront cyclisés sans purifications ultérieures. Des essais de cyclisation par le tétrachlorure de titane, n'ont pas permis d'accéder aux composés pyrido-hétérocycliques **51a**, **54**, **55** (Schéma 71). Le carbamate obtenu, chauffé au reflux dans du dichlorométhane anhydre en présence de 6 équivalents de tétrachlorure de titane, n'a pas abouti, au bout de 36 heures de chauffage, au composé tétracyclique attendu.



57-59

Schéma 71

Une résine colorée a été isolée du milieu réactionnel.

Deux hypothèses permettraient d'interpréter les résultats obtenus:

- Sous les conditions opératoires fortes, le carbamate s'est décomposé.
- Le système aromatique n'est pas assez réactif vis-à-vis de l'attaque électrophile.

6.4.3. Conclusions

Cette variante de POMERANZ-FRITSCH est une méthode assez facile et ne comporte pas beaucoup d'étapes de synthèse. Bien qu'elle n'ait pas fourni les résultats attendus, elle demeure une voie de synthèse interéssante pour des isoquinoléines diversement substituées.

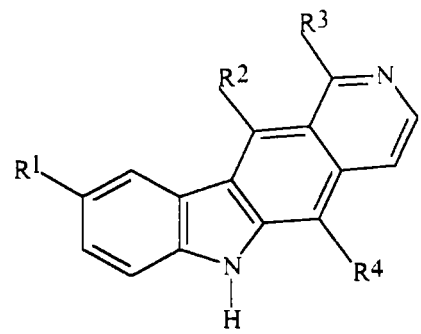
CHAPITRE 7

Synthèse de nouveaux analogues hétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine et l'olivacine

7.1. Rappel bibliographique

Comme l'ellipticine, la 9-méthoxyellipticine et l'olivacine sont des alcaloïdes naturels issus de plantes d'origine tropicale de la famille des *Apocynacées* < 59JA(81)1903 >. Depuis longtemps, l'intérêt qu'ont manifesté les chimistes organiciens et les pharmacologues pour la synthèse des pyrido[4,3-*b*]carbazoles, notamment l'ellipticine et la 9-méthoxyellipticine, et de leurs dérivés est intense. Nombreuses sont les revues traitant les synthèses de ces composés pyridocarbazoliques et de leurs analogues < 77S477 > < 84S289 > < 85H(23)1277>... (Schéma 72).

Par contre, bien que l'olivacine et ses dérivés possèdent des propriétés cytotoxiques et antitumorales contre certains cancers tels la leucémie L-1210 <62JA(84)98> <86PAC(58)737> < 86T(42)2389 >, ils n'ont pas connu, jusqu'à présent, l'ampleur du développement de l'ellipticine et de ses congénères. Néanmoins, plusieurs revues décrivent différentes voies de synthèse donnant accès à ce pyridocarbazole et ses analogues<62JA(84)94><76JCS(P1)1479> < 78TL(42)4055 >.



$R^1 = R^3 = H$; $R^2 = R^4 = CH_3$	**Ellipticine**
$R^1 = OCH_3$; $R^2 = R^4 = CH_3$; $R^3 = H$	**9-Méthoxyellipticine**
$R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = CH_3$	**Olivacine**

Schéma 72

Nous présenterons, dans ce chapitre, les essais réalisés afin de préparer quelques nouveaux analogues bihétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine et l'olivacine.

7.2. Formation des analogues de la 9-méthoxyellipticine

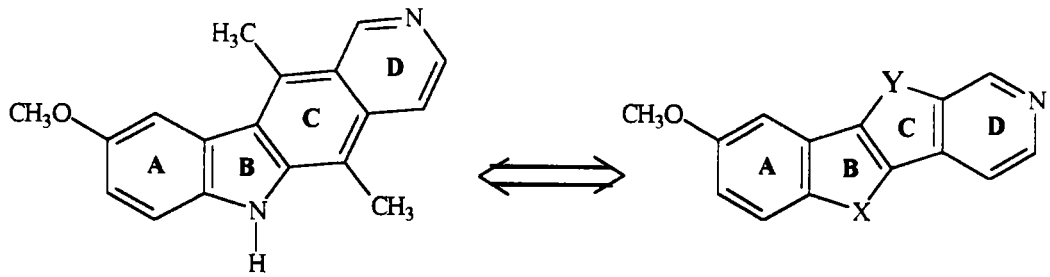
L'activité de la 9-méthoxyellipticine contre certaines tumeurs solides < 68JPS(57)1720 > et contre la leucémie lymphocytique < 83JMC(26)574 > lui a valu d'être classée parmi les agents anticancéreux les plus intéressants. MEUNIER et ses collaborateurs ont montré que, *in vitro*, la 9-méthoxyellipticine peut-être oxydée ou O-déméthylée < 87MI(33)93 >. Ainsi, nous pouvons déduire qu'elle aura, *in vivo*, un mode d'action identique à celui de l'ellipticine (cf. chapitre 2).

La liste bibliographique décrivant la synthèse de ce pyridocarbazole est énorme. Souvent, les mêmes méthodes permettent d'accéder à l'ellipticine et à son dérivé méthoxylé <81H(16)1357> < 86T(42)2389 >.

7.2.1. Introduction

Depuis quelques années, les chercheurs de notre laboratoire se sont intéressés à la synthèse de nouveaux analogues hétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine, en remplaçant le noyau pyridinique **D** par différents hétérocycles de type furane, thiazole, thiophène, ... < 95JCR(M)2557 > < 95JCR(S)350 > < 95JCS(P1)2941 >.

Le but de notre travail consiste, aussi, à préparer des analogues de ce composé pyridocarbazolique mais en changeant les noyaux **B** et **C** dans la structure mère des pyridocarbazoles, par différents hétérocycles de type furane, thiophène et sélénophène (Schéma 73).



X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 73

Ce but sera atteint de deux façons différentes:

1- Cyclisation directe de la base de Schiff formée par la méthode de POMERANZ-FRITSCH.

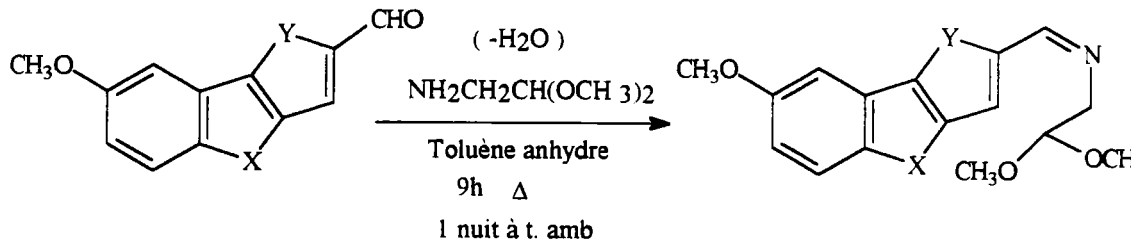
2- Introduction du groupement " méthoxy " sur les systèmes tétracycliques non substitués (cf. § 6.3.2).

7.2.2. Synthèse des analogues de la 9-méthoxyellipticine par la méthode de POMERANZ-FRITSCH

Dans ce cas, nous appliquerons les mêmes conditions opératoires précédemment décrites (cf. chapitre 6) sur des composés substitués par un groupement méthoxy. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la synthèse de systèmes tétracycliques à partir du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]furane **3b**.

7.2.2.1. Préparation de la base de Schiff

Les différentes bases de Schiff **45b** et **48b** sont synthétisées avec d'assez bons rendements (Schéma 74).



X = O	Y = S	**39b**	**45b**	(48%)
X = O	Y = Se	**42b**	**48b**	(55%)

Schéma 74

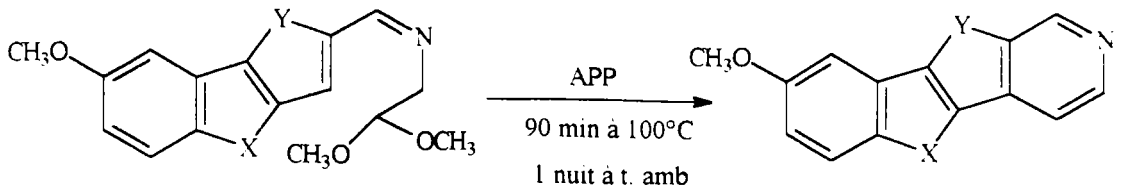
7.2.2.2. Cyclisation acide de la base de Schiff

L'annélation du noyau pyridinique D se fait par la cyclisation en milieu acide des imines **45b** et **48b**. Ces imines peuvent être utilisées sans purifications ultérieures.

Comme dans le cas de l'ellipticine, plusieurs agents de cyclisation ont été testés. Le tableau 13 résume les différentes conditions de cyclisation expérimentées et les résultats obtenus.

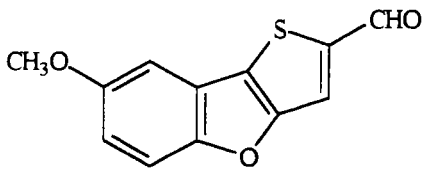
Tableau 13

REACTIFS	CONDITIONS	RESULTATS
H_2SO_4 98%	2 heures à 140°C ou 4 heures à 120°C	aldéhydes de départ
H_3PO_4 85% (80 équivalents)	3 heures à 150°C et une nuit à température ambiante	aldéhydes de départ
$POCl_3$ (15 équivalents) / Toluène	3 heures au reflux et une nuit à température ambiante	aldéhydes de départ
PCl_5 (2 équivalents) / chloroforme	4 heures à température ambiante	aldéhydes de départ
APP (80 équivalents)	3 heures à 160°C et 1 nuit à température ambiante	résinifications
APP (80 équivalents)	90 minutes à 100°C et 1 nuit à température ambiante	produit cyclisé (cf. Schéma 75)

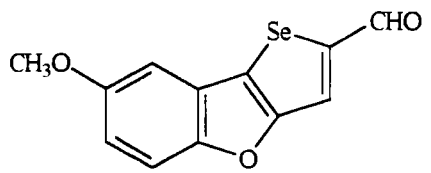


X = O Y = S **45b** — **51b** (9%) + **39b** (80%)

X = O Y = Se **48b** — **54b** (0%) + **42b** (100%)



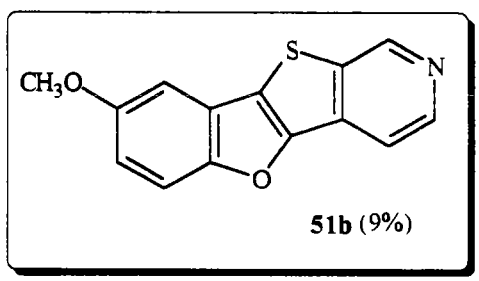
39b



42b

Schéma 75

Dans le cas du composé **48b**, la réaction est restée infructueuse.



51b (9%)

7.2.3. Essais d'introduction d'un groupement méthoxy sur les systèmes tétracycliques non substitués

Etant donné les résultats obtenus, nous avons envisagé de préparer les analogues de la 9-méthoxyellipticine en essayant de "méthoxyler" les systèmes tétracycliques décrits précédemment (cf. § 6.3.2).

Deux possibilités permettraient d'atteindre notre objectif:

1- Introduction directe d'un groupement hydroxyle en position 8 du composé tétracyclique mais de telles méthodes sont rares.

2- Introduction d'un groupement potentiellement hydroxyle tel le formyle (CHO) ou / et l'acétyle ($COCH_3$).

En nous basant sur les travaux de PLUG et ses collaborateurs < 92S1221 > sur la synthèse de la 9-hydroxyellipticine, nous avons tenté, dans un premier temps, de substituer la position 8 du squelette tétracyclique par un groupement formyle.

7.2.3.1. Essais de formylation du squelette tétracyclique

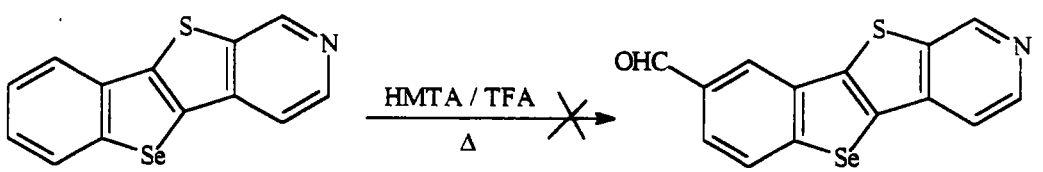
Afin d'atteindre notre objectif, nous avons tenté deux façons différentes:

a- Formylation directe.

b- Formylation indirecte.

a- <u>Formylation directe</u>

Des essais de formylation par l'hexaméthylène tétramine (HMTA) et l'acide trifluoroacétique (TFA), n'ont pas permis d'accéder au pyrido - hétérocycle 60 (Schéma 76).



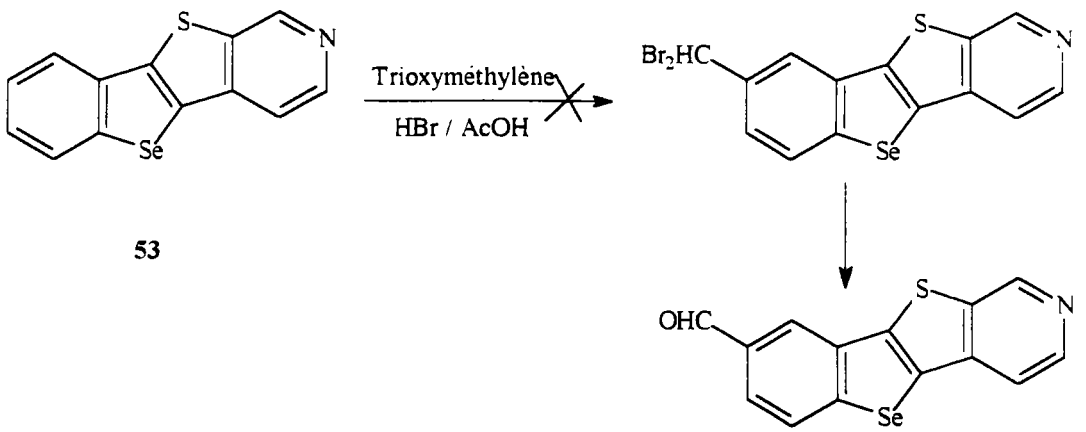
53 **60**

Schéma 76

La réaction a été effectuée au reflux de l'acide trifluoroacétique pendant vingt minutes ou quatre heures en présence de 11 équivalents d'hexaméthylène tétramine, mais le produit de départ demeure inchangé.

b- Formylation indirecte

Vu les résultats précédents, nous avons pensé passer par la réaction de SOMMELET afin d'accéder au composé **60** (Schéma 77).



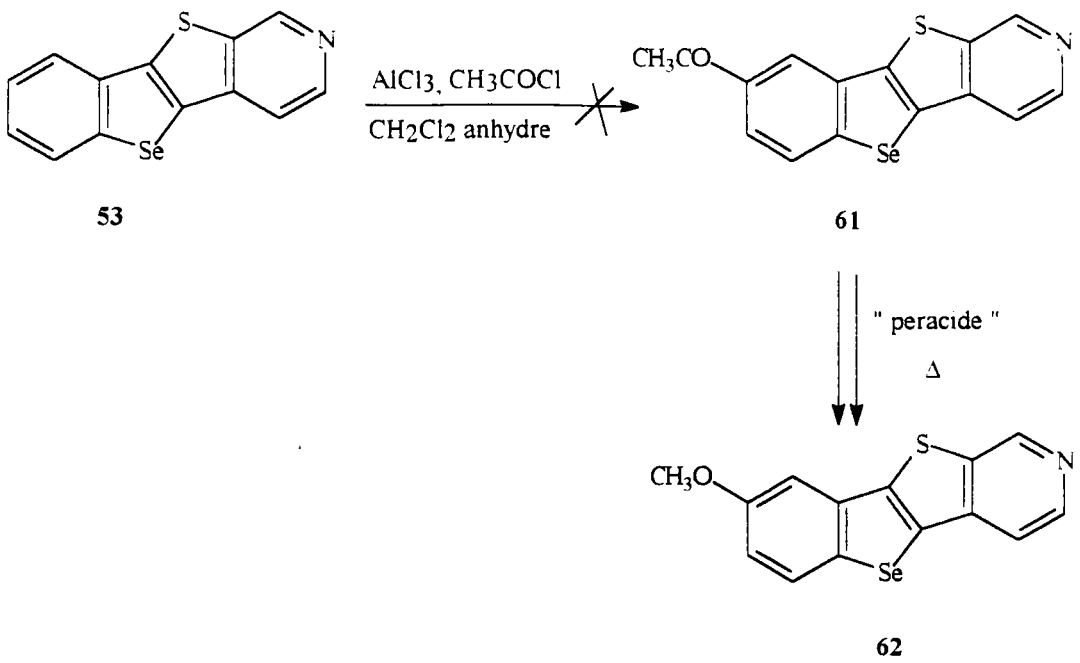
53 **60**

Schéma 77

La réaction a été réalisée en chauffant au reflux de l'acide acétique pendant quatre heures et en présence de 1 équivalent de trioxyméthylène. Après une nuit à température ambiante, le produit de départ **53** est récupéré. Aussi, nous avons essayé d'introduire un groupement acétyle à la place du groupement formyle

7.2.3.2. Essai d'acétylation du squelette tétracyclique

Etant donné les échecs rencontrés lors des essais de formylation du composé **53**, il a été envisagé d'essayer de synthétiser le dérivé méthoxylé **62** en réalisant l'acétylation du pyrido - hétérocycle **53** suivie d'une réaction de BAEYER-VILLIGER (Schéma 78).



53 61 62

Schéma 78

Les essais d'acétylation réalisés dans les conditions classiques de FRIEDEL et CRAFTS n'ont pas permis d'accéder au produit **61** (Schéma 78). Le pyrido - hétérocycle de départ demeure inchangé.

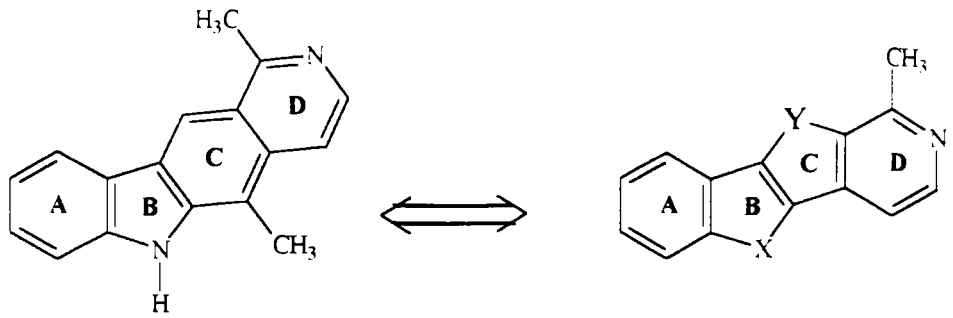
7.2.4. Conclusions

Malgré le faible rendement obtenu suite à la réaction de cyclisation par l'acide polyphosphorique, la méthode de POMERANZ-FRITSCH est la seule voie de synthèse qui a permis d'accéder à un nouvel analogue bihétérocyclique de la 9-méthoxyellipticine.

Les échecs rencontrés lors des essais de formylation et d'acétylation du composé tétracyclique semblent être, dûs à la non réactivité de ces dérivés face aux réactions de substitution électrophile (Friedel et Crafts, bromométhylation,..).

7.3. Formation des analogues de l'olivacine

Nous allons développer les essais réalisés dans le but de préparer des analogues bihétérocycliques de l'olivacine (Schéma 79).



X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 79

7.3.1. Introduction

Dans notre recherche, nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse de certains analogues bihétérocycliques de l'olivacine.

Rappelons notamment que la présence du groupement méthyle sur le noyau pyridinique est beaucoup intéressante: il permettrait l'introduction d'une chaîne aminoalkylée pour l'habillage thérapeutique.

La voie de synthèse adoptée est la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH. Ceci nous a permis de comparer la réactivité entre les fonctions aldéhyde et cétone vis-à-vis de cette méthode de construction du cycle pyridinique.

Une analyse rétrosynthétique simple nous donne:

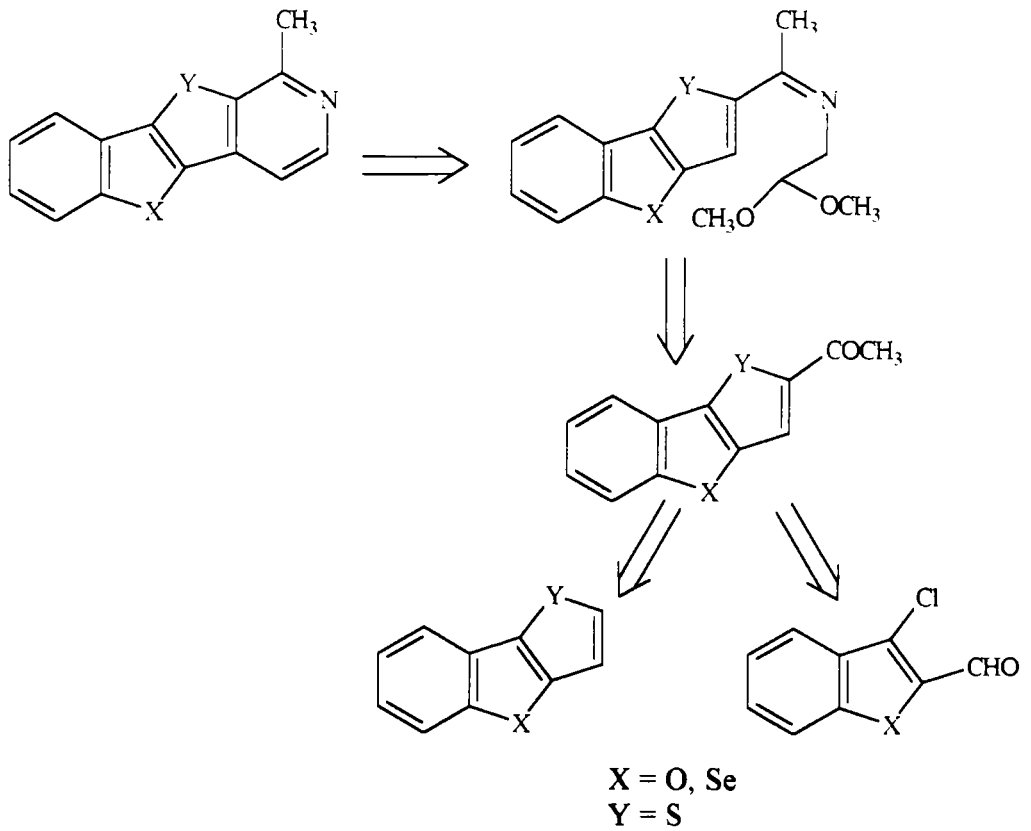


Schéma 80

Au début, nous avons synthétisé les cétones tricycliques

7.3.2. Préparation des cétones tricycliques

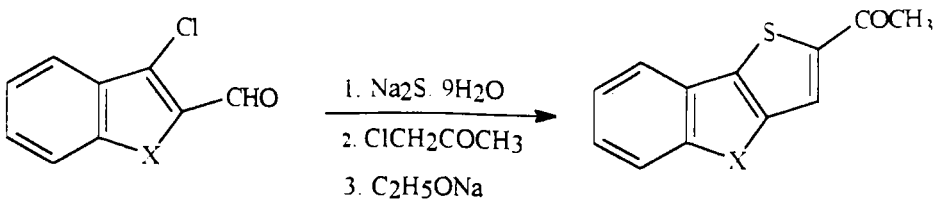
Ces composés cétoniques ont été préparés de deux façons différentes:

1- à partir des dérivés β-chloroacroléiniques.

2- à partir des composés tricycliques non substitués.

7.3.2.1. A partir des dérivés β-chloroacroléiniques

Nous nous sommes limités ici à la préparation des analogues soufrés dans le cycle C. La condensation des produits **18a** et **20** avec le sulfure de sodium suivie de celle avec la chloroacétone, dans le diméthylformamide, donne après une heure à 50°C et une heure à température ambiante, les cétones **67** et **68** attendues (Schéma 81).



X = O **18a**

X = Se **20**

X = O **67** (55%)

X = Se **68** (20-50%)

Schéma 81

Ces cétones ont été obtenues avec d'assez bons rendements.

7.3.2.2. A partir des composés tricycliques non substitués

La condensation des composés **18a** et **20** avec du sulfure de sodium suivie de celle avec le chloroacétate d'éthyle donne accès à un mélange d'acide et d'ester qui, après saponification, aboutit aux acides **63** et **64**. La décarboxylation de ces derniers, en présence de cuivre dans la quinoléine, a permis de préparer les dérivés tricycliques **65** et **66** qui, après acétylation par le chlorure d'acétyle, aboutissent aux cétones attendues **67** et **68** (Schéma 82).

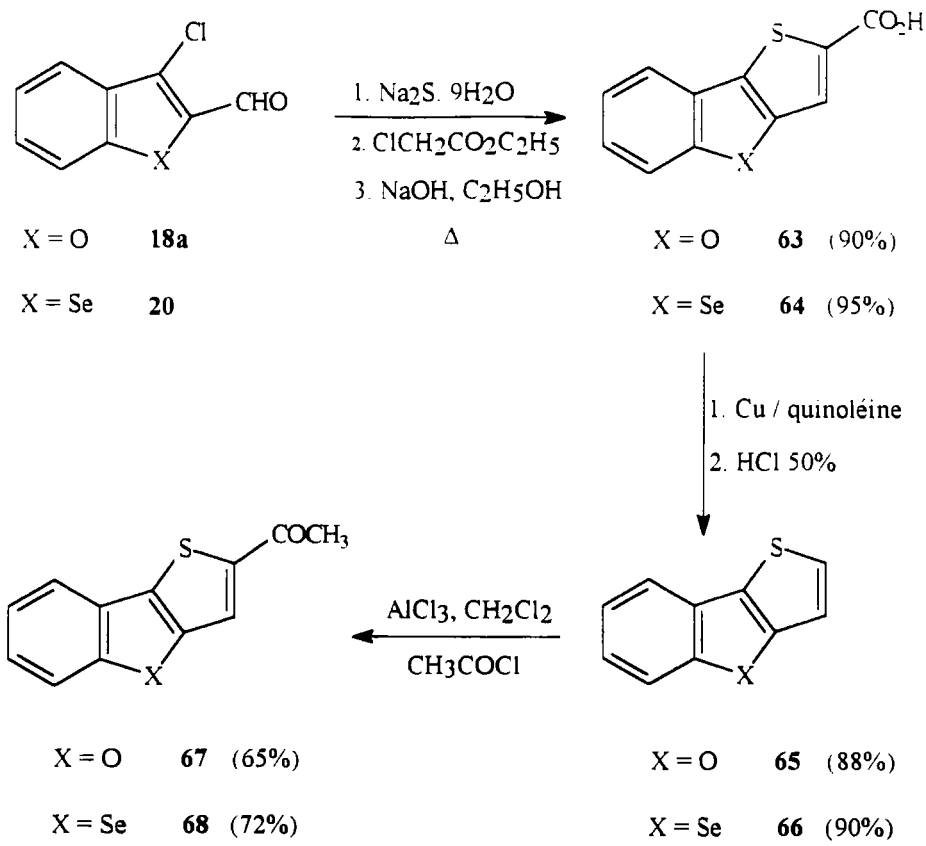
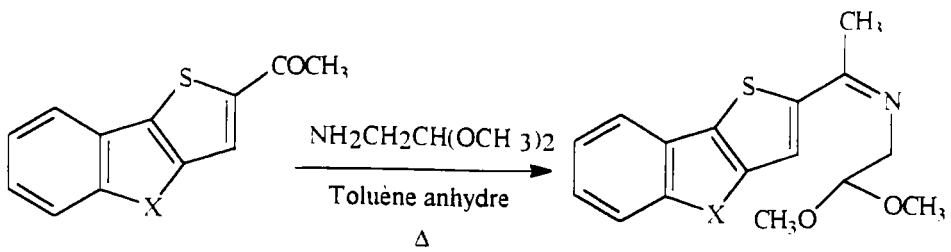


Schéma 82

Les différentes cétones sont synthétisées avec de bons rendements. Pour les composés **67** et **68**, les rendements globaux des suites de réactions sont respectivement 52% et 61%.

7.3.3. Essais d'annélation du noyau D

L'aminoacétaldéhyde diméthyl acétal en léger excès (1.05 équivalent / mole) est condensé sur les cétones **67** et **68** synthétisées précédemment (Schéma 83).



67-68

X = O (5%)

X = Se (3%)

Schéma 83

La réaction a été réalisée en chauffant au reflux du toluène anhydre pendant vingt-quatre heures ou pendant cinq heures en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (distillation azéotropique). Ces essais n'ont pas permis d'aboutir aux bases de Schiff attendues avec des rendements valables: la cétone de départ a été récupérée.

L'échec obtenu pourrait être dû à la non (ou mauvaise) réactivité de la cétone face à l'aminoacétal afin d'aboutir à l'imine attendue < 95SC(25)1411 >.

7.4. Conclusions

La méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH a donné de meilleurs rendements pour les dérivés non substitués en position 8 que leurs analogues 8-méthoxylés. A noter que dans le cas de la synthèse des analogues bihétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine, l'étape de cyclisation a été réalisée à 100°C au lieu de 150°C pour ceux de l'ellipticine.

Quant à l'olivacine, la non (ou mauvaise) réactivité de la fonction cétone vis-à-vis de l'aminoacétal, ne nous a pas permis d'atteindre notre objectif.

CHAPITRE 8

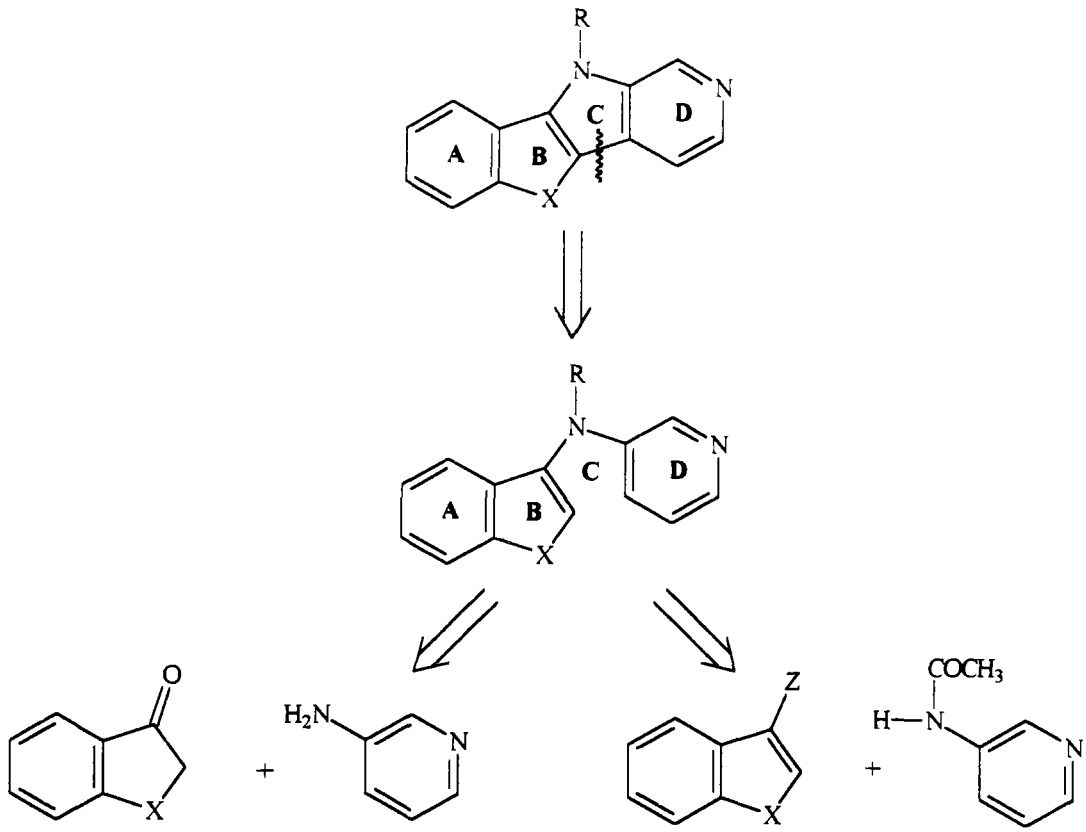
Construction des analogues de l'ellipticine via les réactions de couplage

8.1. Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons décrit la synthèse de nouveaux analogues bihétérocycliques des ellipticines avec différents hétérocycles principalement de type furane, thiophène et sélénophène. Les échecs rencontrés lors des essais de réduction de l'ester pyrrolo[3,2-*b*][1]benzothiophénique **32**, n'ont pas permis d'accéder à des systèmes tétracycliques possédant un cycle pyrrolique en position C.

Par conséquent, nous avons envisagé de construire le noyau azoté en étape ultime de la formation du squelette tétracyclique.

Le schéma rétrosynthétique suivant nous montre les voies de synthèse adoptées afin d'atteindre notre but (Schéma 84).



X = O, $NCOCH_3$ R = H, OCH_3 X = O, S
Z = Br, Cl

Schéma 84

Deux méthodes ont été essayées:

1- Condensation d'une aminopyridine sur une cétone bicyclique notamment le 3-oxobenzofurane **3a** et l'N-acétylindoxyle **17**.

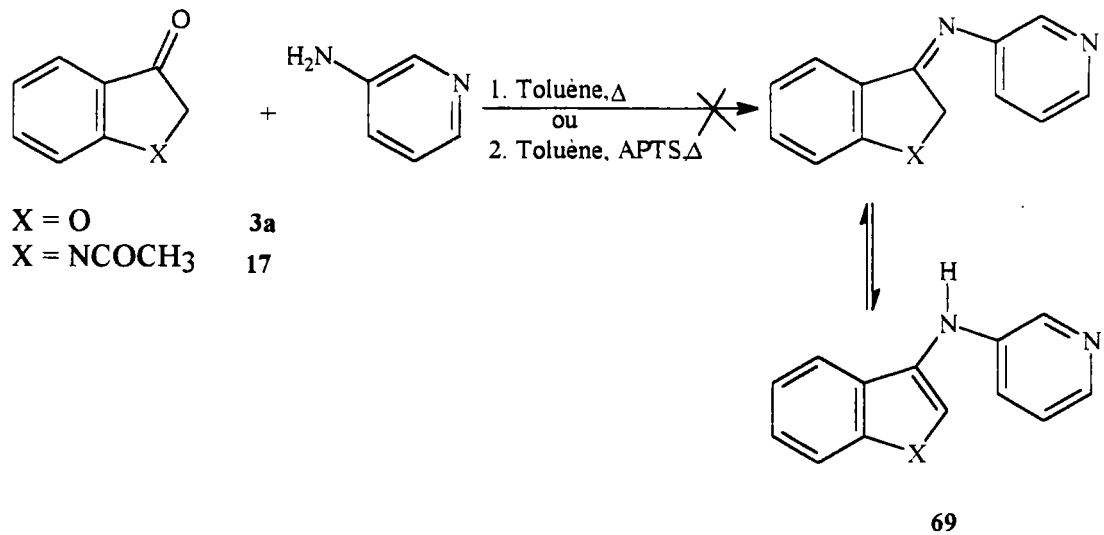
2- Condensation d'une aminopyridine N-acétylée sur un composé halogéné selon le couplage de GOLDBERG, permettant de construire un noyau pyrrolique en position C sur des dérivés bicycliques.

Toutes les deux consistent à construire, en premier, un pont azoté puis former le cycle C par la formation d'une liaison carbone-carbone (Schéma 84). La fermeture du noyau pyrrolique pourra avoir lieu par voie photochimique ou chimique (cyclisation en présence de sels de palladium tels le diacétate de palladium).

8.2. Condensation d'une aminopyridine sur une cétone bicyclique

Comme nous l'avons précédemment vu (cf. chapitre 6), la base de Schiff résulte, en général, de l'action d'une amine primaire sur une fonction carbonylée < 51OR(6)191 > avec élimination d'eau dans une distillation azéotropique avec le toluène anhydre.

Dans notre cas, des essais de condensation de la 3-aminopyridine sur les cétones **3a** et **17** n'ont pas abouti au produit escompté (Schéma 85).



69

Schéma 85

Les différents essais ont été faits au reflux du toluène anhydre pendant dix heures ou pendant vingt-quatre heures en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, mais les produits de départ demeurent inchangés, la condensation n'a pas eu lieu.

Une autre voie de synthèse de **69** nous était possible avec le couplage de GOLDBERG.

8.3. Couplage de GOLDBERG

La réaction du couplage de GOLDBERG < 77JCS(P1)1698 > < 80TL(21)3319 > fait partie des nombreuses méthodes utilisées afin d'accéder à des différents pyrido[4,3-*b*]carbazoles diversement substitués (Schéma 86). Elle permet la construction du cycle pyrrolique, désigné par B, en dernière étape de la formation du dérivé pyridocarbazolique.

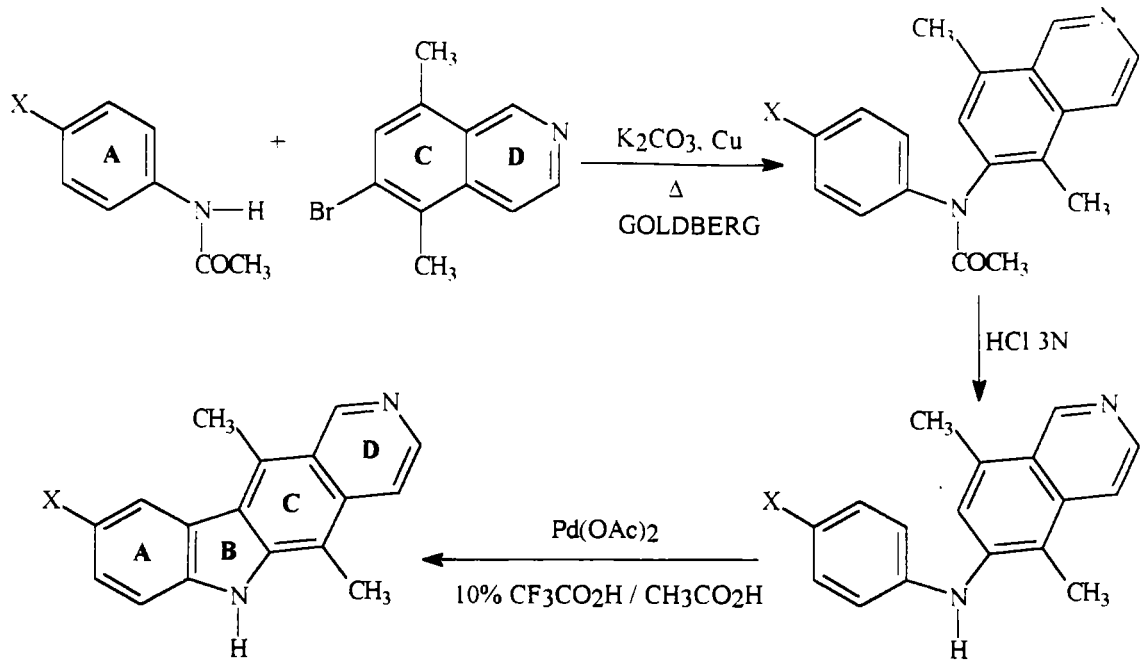


Schéma 86

Ce couplage consiste en une condensation entre un produit halogéné et un acétamide. Deux étapes supplémentaires d'hydrolyse acide et de cyclisation, en présence d'acétate de palladium, sont nécessaires pour aboutir au noyau azoté B (Schéma 86).

Le schéma 87 présente le chemin réactionnel adopté dans notre recherche.

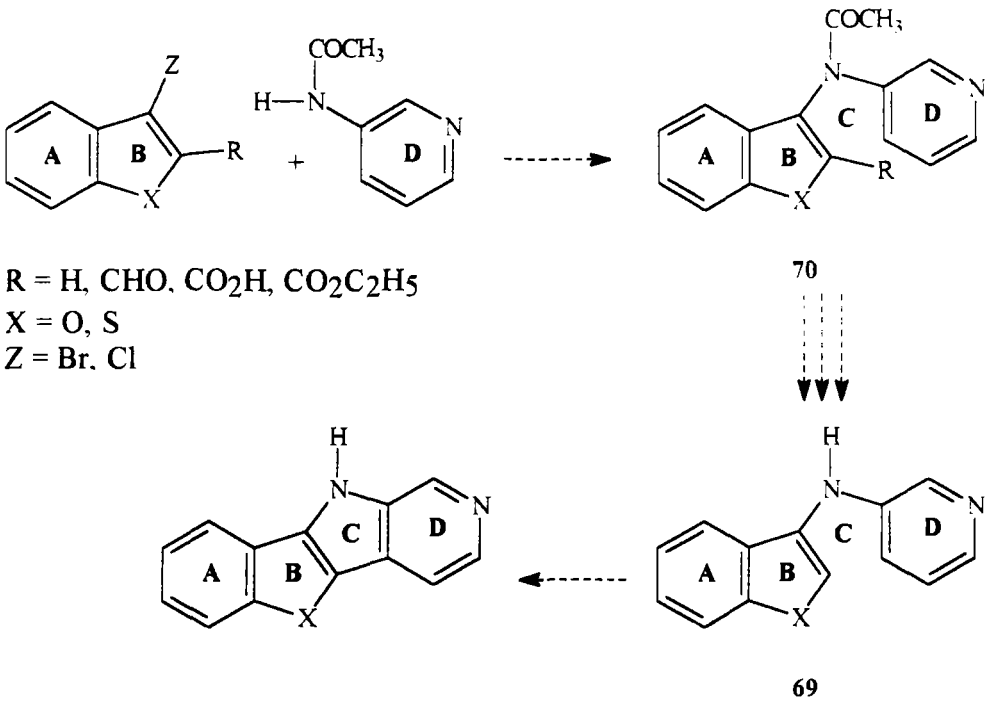


Schéma 87

Dans un premier temps, nous nous intéressons à la synthèse du composé **70**.

8.3.1. Introduction

Le couplage de GOLDBERG consiste en une substitution nucléophile aromatique (SNAr) conduisant au pont hétéroatomique (Schéma 88).

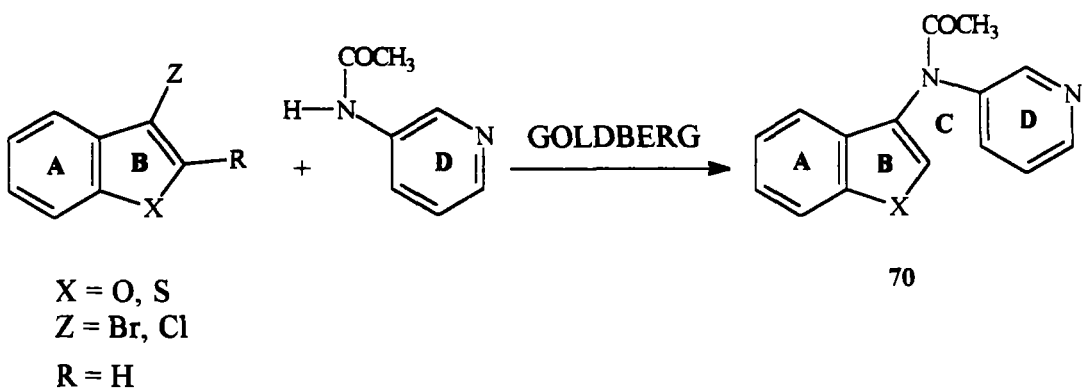
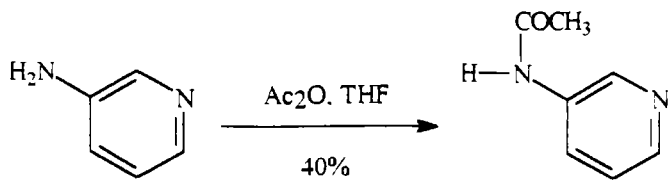


Schéma 88



71

Schéma 89

Dans ces conditions, le composé **71** a été recueilli avec un rendement satisfaisant.

8.3.3. Préparation des produits halogénés

Afin d'avoir la possibilité de comparer la réactivité des dérivés bromés et chlorés vis à vis des conditions du couplage de GOLDBERG, différents composés halogénés ont été synthétisés:

1- les 3-bromobenzo[*b*]furane et thiophène par bromation électrophile des benzohétérocycles appropriés.

2- le 3-chlorobenzofurane à partir du dérivé β-chloroacroléinique correspondant.

8.3.3.1. Synthèse des produits bromés

Le benzo[*b*]thiophène a été traité par le brome dans l'éther anhydre. Le composé obtenu avec un rendement de 63% est le 3-bromobenzo[*b*]thiophène **72**, produit de substitution électrophile (Schéma 90).

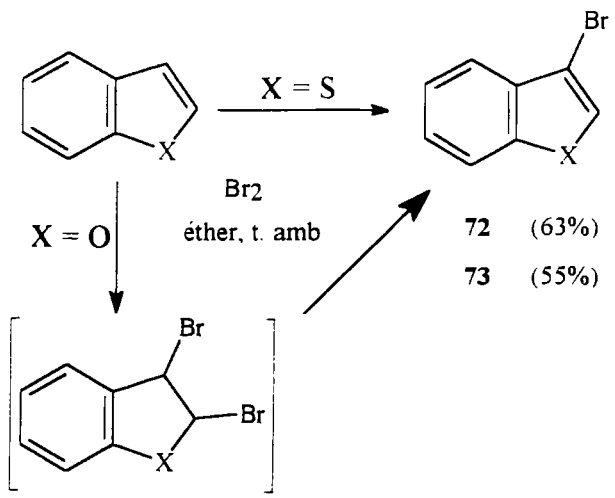
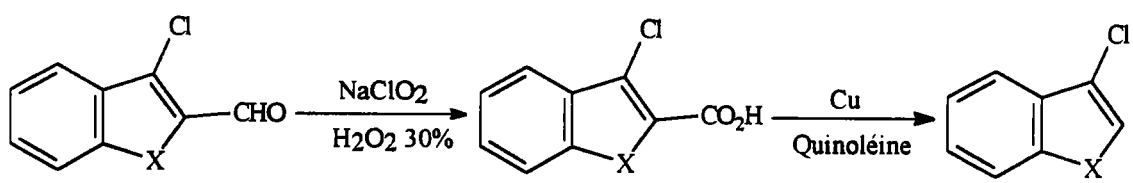


Schéma 90

Le benzo[*b*]furane réagissant dans les mêmes conditions donne accès au composé dibromé qui, traité en milieu basique, conduit au 3-bromobenzo[*b*]furane **73** avec un rendement de 55%.

8.3.3.2. Synthèse du 3-chlorobenzofurane

Le composé **18a** a été oxydé par le chlorite de sodium et le peroxyde d'hydrogène <86JOC(51)567>. L'acide **74a** obtenu avec un rendement de 96%, est ensuite décarboxylé en présence de cuivre dans la quinoléine pour donner accès au 3-chlorobenzofurane **75** avec un rendement de 98% (Schéma 91).



18a **74a** (96%) **75** (98%)

Schéma 91

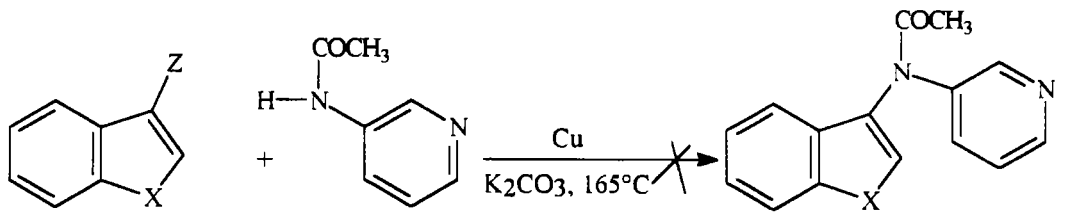
Le rendement global des suites de réactions est de 94%.

Les produits de départ étant synthétisés, le couplage selon GOLDBERG a été tenté.

8.3.4. Essais du couplage de GOLDBERG

Les mêmes conditions opératoires ont été appliquées, parallèlement, aux produits **72**, **73** et **75**.

Le premier essai a été réalisé en chauffant le produit halogéné **72**, **73** ou **75** et l'amine **71** pendant cinq heures en présence de 1 équivalent de carbonate de potassium anhydre et de cuivre (Schéma 92). Mais, les produits de départ demeurent inchangés.



X = O Z = Br **73** **71** **70**
X = O Z = Cl **75**
X = S Z = Br **72**

Schéma 92

Les modifications des conditions opératoires:

- 3 heures de chauffage en présence de 2 équivalents de carbonate de potassium et de cuivre,

- 1 nuit au reflux du diméthylformamide anhydre, en présence de 1,5 équivalent de carbonate de potassium et de cuivre,

- 18 heures à 200°C en présence de 1 équivalent de carbonate de potassium anhydre et d'oxyde cuivreux < 92JCS(P1)3439 >,

n'ont pas permis d'améliorer les résultats.

Suite aux échecs rencontrés, les mêmes réactions ont été essayées sur l'acide **74a** et l'ester **74b** correspondant (obtenu après estérification de **74a**) et n'ont pas abouti au produit escompté (Schéma 93).

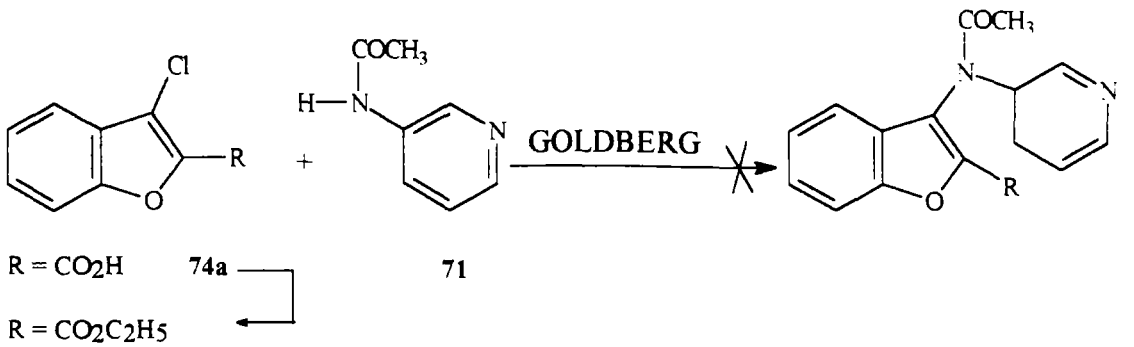


Schéma 93

Quelque soit la nature du composé halogéné, les condensations ne se sont pas faites.

8.4. Conclusions

Devant les difficultés d'obtenir le pont azoté nous avons abandonné la construction des systèmes tétracycliques, avec un noyau pyrrolique en position C, selon le couplage de GOLDBERG.

CHAPITRE 9

Partie expérimentale 1

9.1. Généralités

- Températures de fusion et d'ébullition

* Les points de fusion (P.F.) sont exprimés en degré Celsius (°C) et sont déterminés par projection sur banc KOFFLER ($\Delta T = \pm 2°C$) préalablement étalonné.

* Les points d'ébullition ($Eb_{pression}$) sont donnés en degré Celsisus (°C) sous une pression exprimée en millibars (mbar).

* Les points de fusion et d'ébullition ne sont pas corrigés et les rendements ne sont pas optimisés.

- Spectres RMN

* Les spectres 60 MHz du proton (RMN ^1H) sont enregistrés sur un spectromètre JEOL.

* Les spectres 250 MHz du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre BRUCKER AC 250.

* Les solvants utilisés ($CDCl_3$ ou DMSO-d^6) sont notés entre parenthèses.

* les abréviations suivantes sont utilisées: **s**: singulet, **sl**: singulet large, **d**: doublet, **t**: triplet, **q**: quadruplet, **m**: multiplet: **Ar**: proton aromatique, **Al**: proton aliphatique.

* Les déplacements chimiques (δ_H et δ_C) sont exprimés en ppm (partie par million) par rapport au TMS (triméthylsilane).

* Les constantes de couplage notées J sont exprimées en Hz.

- I.R

* Les spectres infrarouges sont effectués en pastilles de KBr, sur un spectromètre Perkin Elmer 881.

- ***Masse***

* Les spectres de masse sont obtenus sur un spectromètre HEWLETT-PACKARD 5971A en impact électronique (70 eV) après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne capillaire.

- ***Analyses centésimales***

* Les analyses centésimales (élémentaires) sont réalisées sur un appareil CARLO ERBA 1106. Elles ont donné des résultats satisfaisants, dans les limites de précision de l'appareil .

- ***Représentation des composés***

* Les différents composés, décrits dans les parties expérimentales, seront présentés dans des tableaux ou de la façon suivante:

Formule développée	Numéro du produit dans la partie théorique Numéro du paragraphe dans la partie théorique

9.2. Préparation des 2,3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]furanes 3a et 3b

9.2.1. Préparation des diesters o-carbéthoxyméthylsalicylate d'éthyle 1a et 1b

Mode opératoire générale 1:

Le salicylate d'éthyle (166.2g, 1 mol) est additionné en une fois à une solution d'éthanolate de sodium (23.0g, 1 at-g de Na) dans 600ml d'éthanol absolu. Le chloroacétate d'éthyle (128.6g, 1.05 mol) est additionné goutte à goutte et le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après évaporation du solvant, la solution est décomposée dans l'eau. L'extraction à l'éther donne une huile purifiée par distillation.

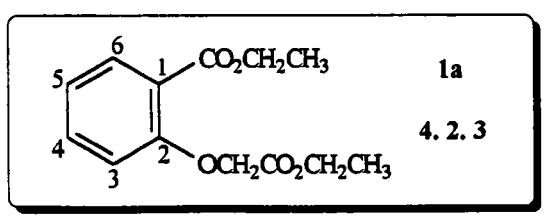
Mode opératoire général 2 :

Le salicylate d'éthyle (16.6g, 0.1 mol) est additionné goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (3.04g, 0.12 mol) dans 100ml de diméthylformamide. Le chloroacétate d'éthyle (14.2g, 0.11mol) est additionné goutte à goutte et la solution est laissée à reflux pendant 1 nuit. La solution refroidie est décomposée dans un mélange glace-eau et acidifiée jusqu'à pH = 1. Après extraction au chloroforme, l'huile obtenue est distillée.

Mode opératoire général 3:

Le salicylate d'éthyle (16.6g, 0.1mol) additionné à une suspension de carbonate de potassium (41.1g, 0.3mol) dans 160ml d'acétonitrile est chauffé à reflux pendant 1 heure. Additionner le bromoacétate d'éthyle (18.6g, 0.11mol) goutte à goutte et mettre de nouveau à reflux pendant 4 heures. Après traitements usuels, le produit est purifié par distillation.

o-Carbéthoxyméthyl-salicylate d'éthyle 1a



1a

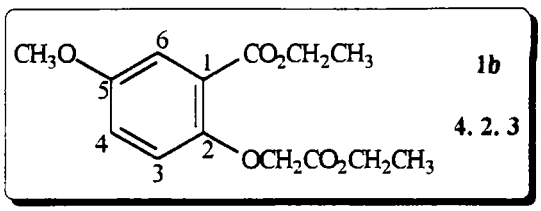
4. 2. 3

* Rendement: 64% (36% salicylate d'éthyle).
* Aspect: huile jaune.
* Eb_1 = 140°C < 1899MI(32)1867 >

*R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H:

1.28 (3H, t, CH_3), 1.29 (3H, t, CH_3), 4.24 (2H, q, CH_2), 4.26 (2H, q, CH_2), 4.70 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, ArH), 7.03 (1H, t, ArH), 7.41 (1H, t, ArH), 7.80 (1H, d, ArH).

2-Carbéthoxyméthyl-5-méthoxy-salicylate d'éthyle 1b



1b

4. 2. 3

* Rendement: 66%

* Aspect: huile jaune

* $Eb_{0.4}$ = 162°C

*R.M.N^1 H ($CDCl_3$) δ_H:

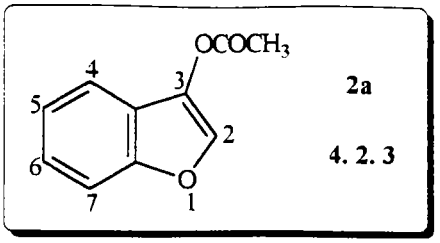
1.22 (3H, t, CH_3), 1.29 (3H, t, CH_3), 3.78 (3H, s, CH_3O), 4.18 (2H, q, CH_2), 4.30 (2H, q, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, d, H6), 6.91 (1H, dd, H4), 7.26 (1H, d, H3).

9.2.2. Préparation des 3-acétoxy benzo [b] furanes 2a et 2b via la cyclisation de RÖSSING

Mode opératoire général pour la cyclisation de RÖSSING:

Après saponification des diesters **1a** et **1b**, introduire dans un ballon 19.0g de diacide, 57.0ml d'acide acétique glacial (trois fois le poids du diacide), 19.0g d'acétate de sodium anhydre et 95.0ml d'anhydride acétique (cinq fois le poids du diacide). Chauffer à doux reflux pendant 4 heures puis chasser l'acide et l'anhydride sous vide. La solution refroidie est décomposée dans l'eau. Après extraction à l'éther et lavage au carbonate de sodium à 10% et à l'eau, le produit obtenu est purifié par distillation.

3-Acétoxy-benzo [b]furane 2a



* Rendement : 58%

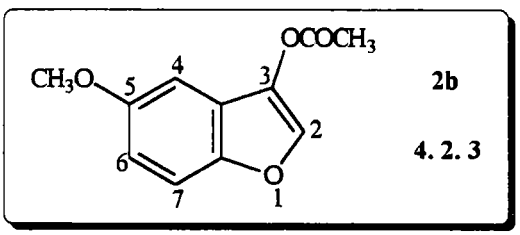
* Aspect : huile jaune-citon

* $Eb_{0.6}$ = 115 °C ($Eb_{0.13}$.lit. = 110°C < 76CR(282C)993 >)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

2.37 (3H, s, $COCH_3$), 7.25-7,30 (1H, m, H5), 7.31 -7,4 0 (1H, m, H6),
7.47 (1H, dd, J 1.5 et 7.6, H4), 7,58 (1H, dd, J 1.8 et 7.0, H_7),8.05 (1H, s, H2)

3-Acétoxy-5-méthoxy-benzo[b]furane 2b



* Rendement : 54%

* Aspect : huile jaune

* Eb_3 = 143°C (Eb_5.lit. = 154°C)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

2.41 (3H, s, $COCH_3$), 3.89 (3H, s, CH_3O), 6.95-7.10 (2H, m, ArH), 7.37 (1H, d, ArH),
8.05 (1H, s, ArH)

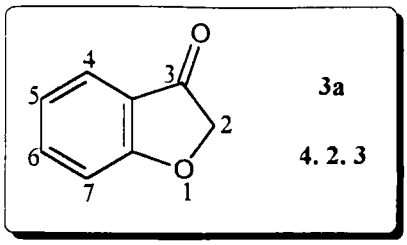
9.2.3. Synthèse des 3-oxobenzo[b]furanes 3a et 3b

Mode opératoire :

Saponifier 0.1mol de composé **2**, dissous dans 200ml d'éthanol, par 50ml d'acide chlorhydrique à 10%. Maintenir à léger reflux pendant 2 heures, refroidir puis décomposer dans 500ml d'eau glacée. La cétone **3** formée précipite progressivement sous forme de cristaux.

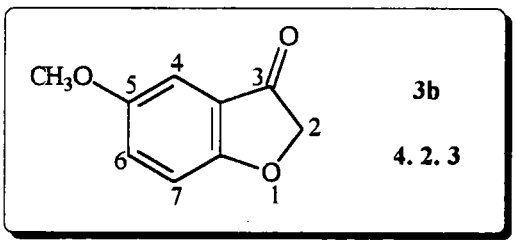
Après filtration et séchage, le 3-oxobenzo[*b*]furane pourra être utilisée sans purifications ultérieures.

2,3-Dihydro-3-oxobenzo[b]furane 3a



< 84JCS(P1)1605 >

2,3-Dihydro-5-méthoxy-3-oxobenzo[b]furane 3b



< 76CR(282C)993 >

Les caractéristiques des cétones **3a** et **3b** sont données dans le tableau 15.

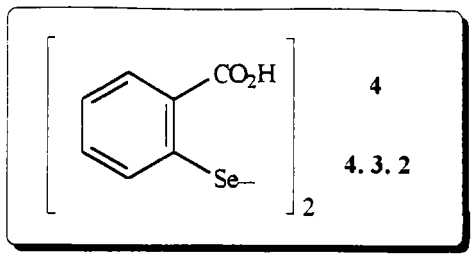
9.3. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]sélénophène 7

9.3.1. Préparation de l'acide 2,2'-disélénosalicylique 4

Mode opératoire :

Une solution de (137g, 1mol) d'acide anthranilique dans 130ml d'eau et 200ml d'acide chlorhydrique concentré est diazoté par une solution de 69g de nitrite sodique dans 200ml d'eau. Ce diazoïque est ensuite ajouté à une température inférieure à 10°C, à une solution de diséléniure sodique préparée à partir de (87g, 1.1 at-g) de sélénium, 44g de soude, 85g de rongalite et 600ml d'eau distillée, et préalablement alcalinisée par addition d'une solution de 60g de soude dans 120ml d'eau. Agiter ensuite quelques minutes après l'addition, en présence de 5g de noir animal pour fixer le sélénium rouge colloïdal. La solution filtrée est

acidifiée et l'acide obtenu est filtré et séché : il est suffisamment pur pour les opérations ultérieures.



4

4. 3. 2

* Rendement : 95%

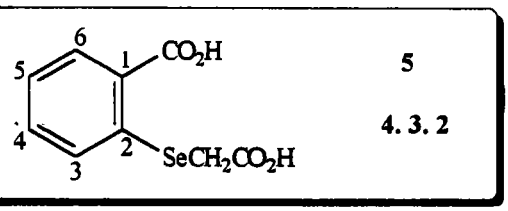
* Aspect : solide rose

* P.F. = 296°C (P.F. lit. = 292-293°C) < 66MI(75)157>

9.3.2. Préparation de l'acide 2-(carboxyméthylséléno) benzoïque 5

Mode opératoire :

200g (0,5mol) d'acide 4 sont dissous dans une solution de soude (150g NaOH dans 1,5l eau). Ajouter ensuite 400g (3,77mol) de carbonate de sodium et chauffer à 60°C. Réduire le diséléniure par 230g (1,32mol) de dithionite de sodium, tout en maintenant le pH entre 9 et 10. Quand le mélange est bien dissous, la solution vire alors du rouge au jaune verdâtre. Laisser 5mn à reflux. Ajouter ensuite 113,4g (1,2mol) d'acide chloroacétique neutralisé au préalable par du carbonate de sodium solide (afin d'éviter une diminution du pH, ce qui risque de bloquer la réaction) et porter à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, acidifier à pH = 1 par l'acide chlorhydrique concentré, filtrer et laisser sécher. Le diacide obtenu peut-être utilisé sans purifications ultérieures.



5

4. 3. 2

* Rendement : 80%

* Aspect : solide blanc

* P.F = 236°C (P.F. = 231°C < 72T(28)5397 >).

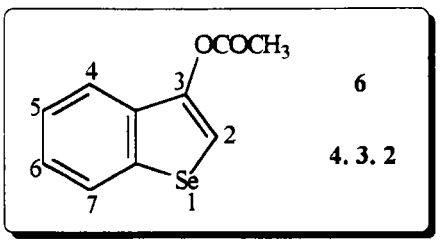
* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

3.45 (2H, s, CH_2), 6.45 (2H, s, COOH), 6.90-8.10 (4H, m, ArH)

9.3.3. Synthèse du 3-oxobenzo[b]sélénophène 7

3-Acétoxy-benzo[b]sélénophène 6

Ce composé est préparé selon la cyclisation de RÖSSING en partant du diacide **5** (cf. § 9.2.2.).



6

4. 3. 2

* Rendement: 60%

* Aspect : huile jaune

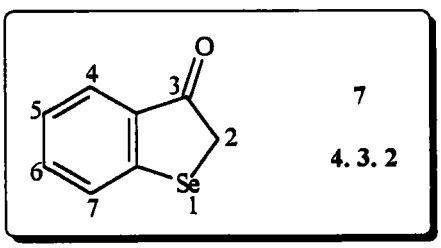
* Eb_1 = 133°C (Eb_2.lit. = 147°C < 72CR(274C)711 >)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

2.39 (3H, s, $COCH_3$), 7.35-7.41 (1H, m, H5), 7.41-7.47 (1H, m, H6),
7.71 (1H, d, J 7.6, H4), 7.81 (1H, s, H2), 7.88 (1H, d, J 7.9, H7).

2,3-Dihydro-3-oxobenzo[b]sélénophène 7

L'hydrolyse acide du composé **6** donne la cétone **7** désirée (cf. § 9.2.3.). Ce produit peut-être utilisé sans purifications ultérieures. Les caractéristiques de la cétone **7** sont données dans le tableau 15.



7

4. 3. 2

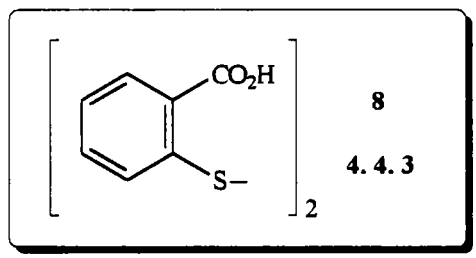
< 72CR(274C)711 >

9.4. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]thiophène 11

9.4.1. A partir de l'acide anthranilique

9.4.1.1. Préparation de l'acide 2,2'-dithiosalicylique 8

Une solution de (137g, 1mol) d'acide anthranilique dans 500ml d'eau et 200ml d'acide chlorhydrique concentré est diazotée par une solution de 69g de nitrite sodique dans 280ml d'eau. Ce diazoïque est ensuite ajouté à une température inférieure à 10°C, à une solution de disulfure préparée, à chaud, à partir de (32g, 1at-g) de soufre, (264g, 1.1mol) de sulfure de sodium nonahydraté et 300ml d'eau distillée, et préalablement alcalinisée par addition d'une solution de 40g de soude dans 100ml d'eau. Laisser agiter pendant 2 heures. Après acidification et filtration, le solide obtenu est utilisé sans purifications ultérieures.



8

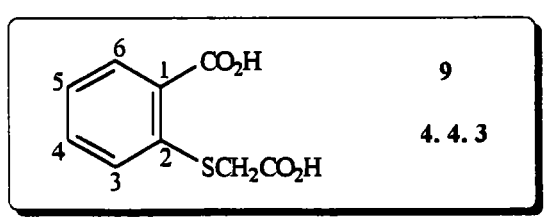
4. 4. 3

* Rendement : 90%
* Aspect : solide blanc
* P.F. = 226°C (P.F. lit. = 218°C < 59OS(2)580 >)

9.4.1.2. Préparation du 3-acétoxy-benzo[*b*]thiophène 10

Acide 2-(carboxyméthylthio) benzoïque 9

La réduction de l'acide **8** par le dithionite de sodium donne le diacide attendu **9** (cf. § 9.3.2.).



9

4. 4. 3

* Rendement : 86 %
* Aspect : solide blanc

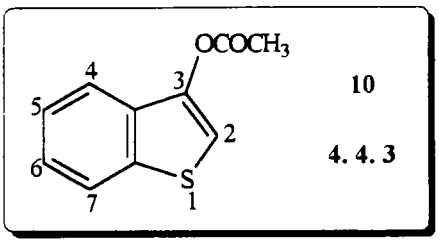
* P.F. = 226°C (P. F. lit = 218°C < 45JOC(10)381 >)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$, DMSO) δ_H :

3.65 (2H, s, CH_2), 6.80-8.50 (4H, m, ArH et 2COOH)

3-Acétoxy-benzo[b]thiophène 10

Le composé 10 est préparé selon la cyclisation de RÖSSING appliquée au diacide 9 (cf. § 9.2.2.).



10

4. 4. 3

* Rendement : 89%

* Aspect : huile rouge (< 74TH15>)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

2.25 (3H, s, $COCH_3$), 7.33-7.45 (2H, m, ArH), 7.69 (1H, m, H4), 7.83 (1H, s, H2),7.90 (1H, m, H7)

9.4.1.3. Préparation du 2,3-dihydro-3-oxobenzo[*b*]thiophène 11

Mode opératoire 1:

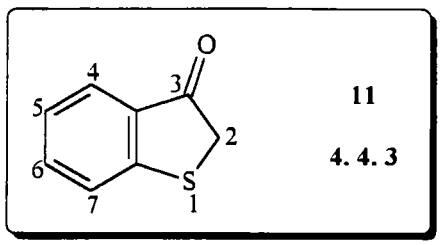
Saponifier (19.2g, 0.1mol) de composé 10, dissous dans 200ml d'éthanol, par (4.4g, 0.11mol) de soude. Laisser à léger reflux pendant 30 minutes et évaporer l'alcool. Décomposer dans eau glacée et acidifiée. La cétone 11 formée précipite sous forme de cristaux. Le précipité est filtré et recristallisé. Rendement = 80%.

Mode opératoire 2 :

Saponifier 0.1mol de composé 10, dissous dans 200ml d'éthanol absolu, par 0.11mol d'éthanolate fraîchement préparé. Laisser à léger reflux pendant 30 minutes. Après traitements usuels, le produit attendu n'est pas obtenu. Il y a eu polymérisation.

Mode opératoire 3 :

Additionner, goutte à goutte, le composé 10 (1eq) dissous dans le minimum d'éther anhydre à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (2eq) dans l'éther anhydre. Laisser à léger reflux pendant 1 heure et hydrolyser l'excès de l'hydrure avec de l'eau et de l'acide sulfurique à 20%. Après extraction à l'éther, le solide obtenu est recristallisé. Rendement=45%.



11

4. 4. 3

< 57JCS2624 >

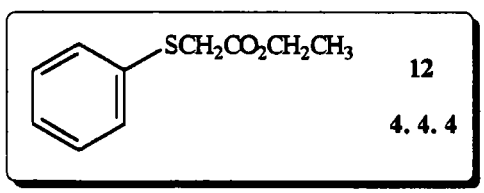
Les caractéristiques de la cétone **11** sont données dans le tableau 15.

9.4.2. A partir du thiophénol

9.4.2.1. Préparation de l'acide phénylthioacétique 13

Phénylthioacétate d'éthyle 12

Le thiophénol (10.0g, 0.09mol) additionné à une suspension de carbonate de potassium (37.7g, 0.27mol) dans 100ml d'acétonitrite est chauffé à reflux pendant 1 heure. Additionner goutte à goutte le bromoacétate d'éthyle (15.9g, 0.095mol) et mettre de nouveau à reflux pendant 4 heures et une nuit à température ambiante. Filtrer et évaporer le solvant. L'huile obtenue est purifiée par distillation.



12

4. 4. 4

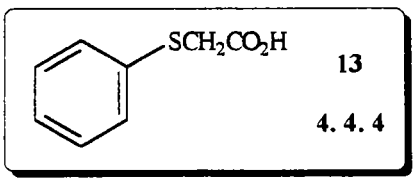
* **Rendement : 85%**
* **Aspect : huile incolore**
* Eb_1 = 110°C (< 92BCJ(65)649 >)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

1.19 (3H, t, CH_3), 3.61 (2H, s, CH_2), 4.13 (2H, q, CH_2), 7.23 (3H, m, ArH), 7.37 (1H, d, ArH), 7.40 (1H, d, ArH).

Acide phénylthioacétique 13

Saponifier (1 eq) d'ester **12** par (1.5 eq) de soude dans 130ml d'éthanol. Laisser 1 heure à reflux. Evaporer le solvant et décomposer sur eau + glace. Acidifier avec de l'acide chlorhydrique concentré et filtrer. Le précipité formé est recristallisé.



13

4. 4. 4

* Rendement: 88%
* Aspect: solide blanc, recristallisable dans l'éther de pétrole
* P.F = 64°C
* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

3.70 (2H, s, CH_2), 7.40 (5H, m, ArH), 11.65 (1H, s, COOH).

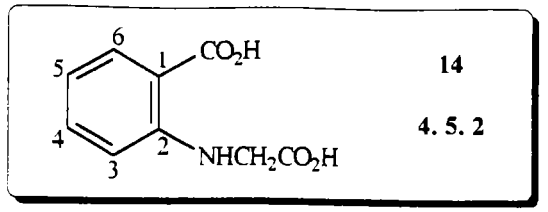
9.4.2.2. Synthèse du 3-oxo-benzo[*b*]thiophène 11

Préparer le chlorure d'acide du composé **13** formé. Additionner, goutte à goutte et à froid, le chlorure d'acide (1eq) préparé et dissous dans du dichlorométhane anhydre à une suspension de chlorure d'aluminium (3eq) dans du dichlorométhane anhydre. Laisser une nuit à température ambiante et décomposer sur eau glacée. Après extraction au dichlorométhane la cétone formée est recristallisée. Rendement = 60-95% (cf. tableau 15).

9.5. Préparation du N-acétylindoxyle 17

Cette cétone a été préparée suivant les conditions expérimentales décrites dans la littérature < 67RRC(12)105 >. Les rendements des différentes étapes ont été améliorés par rapport à la littérature.

9.5.1. Préparation de l'acide o-phénylglycine carboxylique 14



14

4. 5. 2

* Rendement: 78%

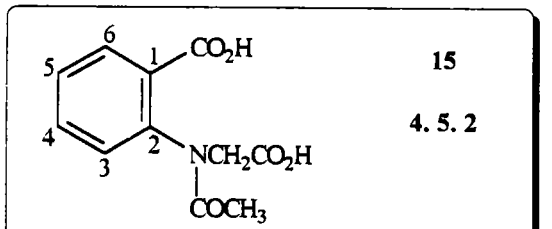
* Aspect: solide brun

* P.F. = 247°C (P.F. lit. = 220°C)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$, DMSO) δ_H :

3.95 (2H, s, CH_2), 6.35-6.75 (2H, m, ArH), 7.35-7.50 (1H, m, ArH), 8.90 (s, $2CO_2H$ et NH)

9.5.2. Préparation de l'acide o-(N-acétylphénylglycine) carboxylique 15



15

4. 5. 2

* Rendement: 98%

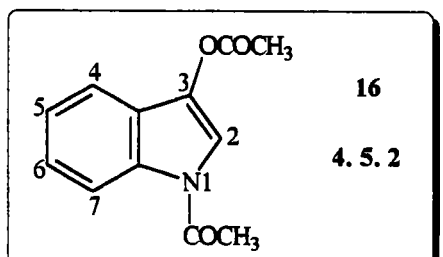
* Aspect: solide marron

* P.F. = 242°C (P.F. lit = 206°C)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$, DMSO) δ_H :

1.72 (3H, s, $COCH_3$), 3.30 -5.00 (2H, sl, CH_2), 7.00 (2H, s, COOH), 7.17-8.17 (4H, m, ArH)

9.5.3. Préparation du N, O-diacétylindoxyle 16



16

4. 5. 2

* Rendement: 95%

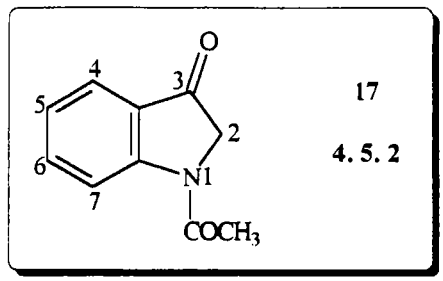
* Aspect: solide jaune-brun

* P.F. = 80°C (P.F. lit .= 80°C)

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H :

2.37 (3H, s, $COCH_3$), 2.67 (3H, s, $COCH_3$), 7.00-7.65 (3H, m. ArH), 7.70 (1H, s, H2), 8.35-8.67 (1H, m, ArH)

9.5.4. préparation de l'acétylindoxyle 17



17

4. 5. 2

Les caractéristiques de cette cétone sont données dans le tableau 15.

Tableau 15

Produits	Aspect (Solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F. lit.)	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δH	Rdt (%)
3a	solide jaune (méthanol)	102 (100-101)	4.57 (2H, s, CH_2), 7.00-7.20 (2H, m, ArH), 7.50-7.70 (2H, m, ArH)	80
3b	solide orange (méthanol)	94 (93)	3.83 (3H, s, CH_3O),4.67 (2H, s, CH_2), 7.07 (1H, d, j 2.08, H4), 7.09 (1H, d, J 8.46, H7), 7.27 (1H, dd, j 2.66 et J 8.95, H6)	87
7	solide jaune (éther)	75 (75)	3.90 (2H, s, CH_2), 7.23-7.30 (1H, m, ArH), 7.51-7.54 (2H, m, ArH), 7.77 (1H, d, ArH)	97
11	solide jaune (méthanol)	69 (70)	3.77 (2H, s, CH_2), 7.19 (1H, t, H5), 7.39 (1H, d, H4), 7.53 (1H, t, H6), 7.75 (1H, d, H7)	45-90
17	solide jaune	143 (138)	2.50 (3H, s, $COCH_3$), 4.45 (2H, s, CH_2), 7.00-7.50 (2H, m, ArH), 7.60-8.00 (2H, m, ArH)	85

9.6. Réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

Mode opératoire général :

Les dérivés β-chloroacroléiniques sont obtenus par la méthode décrite par RICCI et ses collaborateurs et mise au point au laboratoire < 69MI(27)279 >.

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK, en additionnant à 0°C, le DMF (11ml) à l'oxychlorure de phosphore (11ml). Agiter 1 heure à t.amb, puis additionner goutte à goutte la cétone déjà préparée (0,1mol) dans 15ml de DMF. Chauffer 4 à 5 heures à 60°C, laisser refroidir, décomposer dans 1 litre d'eau glacée et neutraliser à l'acétate de sodium jusqu'à pH = 6. Le précipité formé est filtré, séché et purifié par recristallisation.

Les dérivés β-bromoacroléiniques ont été préparés de la même façon en remplaçant l'oxychlorure de phosphore par l'oxybromure de phosphorse. Dans ce cas, utiliser le chloroforme comme solvant, chauffer pendant 6 heures à reflux et opérer ensuite comme précédemment. Les produits préparés:

18a: 3-chlorobenzofurane-2-carbaldéhyde (rdt=90%).

18b: 3-chloro-5-méthoxy-benzo[*b*]furane-2-carbaldéhyde (rdt=97%)

19a: 3-bromobenzo[*b*]furane-2-carbaldéhyde (rdt=45%)

19b: 3-bromo-5-méthoxybenzo[*b*]furane-2-carbaldéhyde (rdt=60%)

20: 3-chlorobenzo[*b*]sélénophène-2-carbaldéhyde (rdt=98%)

21: 3-chlorobenzo[*b*]thiophène-2-carbaldéhyde (rdt=88%)

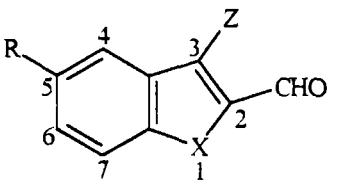
22: 3-bromobenzo[*b*]thiophène-2-carbaldéhyde (rdt=74%)

23: N-acétyl-3-chloro-indole-2-carbaldéhyde (rdt=50%)

2-chloroindole-3-carbaldéhyde 24

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK, en additionnant à 0°C, le DMF (11ml) à l'oxychlorure de phosphore (11ml). Agiter 1 heure à t.amb , puis additionner goutte à goutte l'oxindole (0.1 mol) dissoute dans du chloroforme à chaud. La réaction est laissée une nuit à t.amb, puis 8 heures au reflux du chloroforme. Laisser refroidir et procéder comme précédemment.

Tableau 16



R	X	Z	N° du produit	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F. lit.)	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H
H	O	Cl	**18a**	solide jaune (méthanol)	70 (72) <73TH15>	7.36-7.45 (1H, m, ArH), 7.57-7.36 (2H, m, ArH), 7.74 (1H, d, H7), 10.02 (1H, s, CHO)
CH_3O	O	Cl	**18b**	solide jaune (méthanol)	149	3.90 (3H, s, CH_3O), 7.08 (1H, d, H4), 7.20 (1H, dd, H6), 7.48 (1H, d, H7), 10.00 (1H, s, CHO)
H	O	Br	**19a**	solide jaune (éthanol 95)	80 (82) <73TH86>	7.40-7.48 (1H, m, ArH), 7.60-7.68 (2H, m, ArH), 7.79 (1H, d, H7), 10.14 (1H, s, CHO)
CH_3O	O	Br	**19b**	solide orange (éthanol 95)	162	3.90 (3H, s, CH_3O), 7.04 (1H, s, j 2.47, H4), 7.19 (1H, dd, j 2.50 et J 9.15, H6), 7.49 (1H, d, J 9.10, H7) 9.96 (1H, s, CHO)

R	X	Z	N° du produit	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F. lit.)	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H
H	Se	Cl	**20**	solide orange (éthanol 95)	83 (83) <73TH86>	7.51 (2H, m, ArH), 7.90 (1H, m, ArH), 8.06 (1H, m, ArH), 10.25 (1H, s, CHO)
H	S	Cl	**21**	solide orange (éthanol 95)	102	7.55 (2H, m, ArH), 7.87 (1H, dd, ArH), 8.00 (1H, dd, ArH), 10.34 (1H, s, CHO)
H	S	Br	**22**	solide rouge (éthanol 95)	105	7.48 (2H, m, H5, H6), 7.81 (1H, dd, H4), 7.95 (1H, dd, H7), 10.22 (1H, s, CHO)
H	$NCOCH_3$	Cl	**23**	solide marron-clair	118	2.66 (3H, s, $COCH_3$) 7.39 (1H, t, ArH), 7.58 (1H, t, ArH), 7.75 (1H, d , J 7.9, H4), 8.11 (1H, d, J 8.6, H7), 10.19 (1H, s, CHO)

9.7. Préparation des esters tricycliques

9.7.1. Cas des esters thiéno benzohétérocycles

Mode opératoire général:

A une suspension de (24.0 g, 0.1 mol) de sulfure de sodium nonahydraté dans du diméthylformamide, additionner le composé chloroformylé (0.1 mol) dissous dans le minimum de diméthylformamide et chauffer, pendant une heure, à 40-50 °C. Laisser revenir à température ambiante et additionner en une fois (12.2 g, 0.1 mol) de chloroacétate d'éthyle. Laisser une heure à température ambiante. Additionner (0.1 mol) d'éthanolate de sodium fraîchement préparé, décomposer sur eau glacée, acidifier et filtrer. Le solide obtenu est un mélange d'ester et d'acide. L'ester tricyclique est obtenu après estérification du mélange (0.1 mol) dans 40ml d'éthanol absolu et en présence de 4ml d'acide sulfurique (cf. tableaux 17,18).

9.7.2. Cas des esters sélénolo benzohétérocycles

Dans ce cas, il faut préparer le séléniure de sodium.

Mode opératoire général:

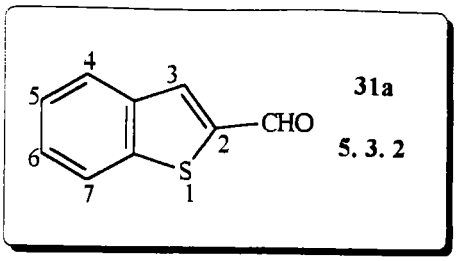
A une solution de soude (0.56mol de NaOH dans 100ml d'eau), additionner (0.21 mol) de rongalite et bien agiter. Additionner (0.1 at-g) de sélénium et agiter jusqu'à dissolution totale du sélénium: formation d'un précipité blanc de séléniure de sodium. Après filtration à l'abri de l'air, mettre le séléniure formé en suspension dans le diméthylformamide et opérer ensuite comme précédemment (cf. tableaux 17, 18).

9.7.3. Cas des esters pyrrolo benzohétérocycles

Benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde 31a

Sous atmosphère inerte, ajouter à la seringue (40ml, 0.1mol) de Buli (2.5M dans le cyclohexane) dans 100 ml d'éther anhydre à 0°C. Additionner goutte à goutte (13.4g, 0.1mol) de benzo[*b*]thiophène puis laisser agiter 1h à température ambiante. Refroidir la solution à 0°C et additionner (8.65ml, 0.1mol) de DMF anhydre. Le milieu réactionnel est agité

1h à température ambiante puis décomposé dans l'eau. Après extraction à l'éther, la phase organique est séchée, filtrée puis concentrée.



31a

5. 3. 2

* Rendement: 77%

* Aspect: solide rouge-orangé

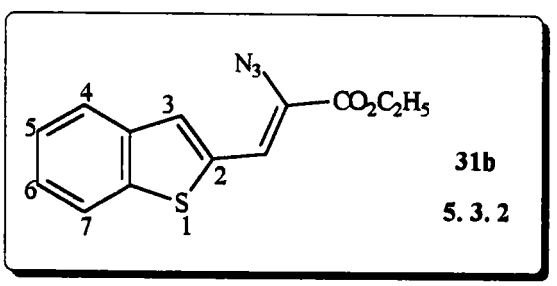
* P.F. = 42°C

*R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H:

7.42-7.49 (2H, m, H5, H6), 7.86 (1H, d, J 7.87, H4), 7.91 (1H, d, J 8.35, H7), 7.99 (1H, s, H3), 10.08 (1H, s, CHO)

2-Azido-3-(benzo[b]thiophén-2-yl)-propénoate d'éthyle 31b

Préparer (4eq) d'éthanolate de sodium et laisser le refroidir à -20°C. Le composé **31a** (1eq) dissous dans (4eq) d'azidoacétate d'éthyle est additionné goutte à goutte de façon à maintenir la température inférieure à -10°C. Si l'aldéhyde est insoluble dans l'azidoacétate d'éthyle, ajouter suffisamment d'éthanol absolu ou du THF pour bien le dissoudre. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à -10°C. Laisser revenir à température ambiante et décomposer sur eau-glacée. Après filtration, le solide récupéré est purifié par recristallisation.



31b

5. 3. 2

* Rendement: 62%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans un mélange éther - éther de pétrole

* P.F. = 95°C

* R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H:

1.42 (3H, t, J 7.07, CH_3), 4.40 (2H, q, J 6.93, CH_2), 7.22 (1H, s, H3), 7.35-7.38 (2H, m, H5, H6), 7.53 (1H, s, CH-N_3), 7.77 (1H, dd, H4), 7.83 (1H, dd, H7).

* R.M.N.^{13}C ($CDCl_3$) δ_C:

14.42 (CH_3), 62.29 (CH_2), 124.00, 124.12, 124.28, 124.64, 124.74, 125.63 (CHAr), 124.58, 128.69, 135.86, 142.01 (CAr), 162.88 (CO_2)

* Microanalyse: Formule brute $C_{13}H_{11}N_3O_2S$ (273g/mol)

	C %	H %	N %
Calculé	57.14	4.03	15.38
Trouvé	57.02	3.98	15.29

* I.R: ν_{max} (KBr) cm^{-1} = 1675F (CO_2) , 2974f (CH_2, CH_3)

Pyrrolo[3,2-b][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle 32

Le composé **31b** est chauffé au reflux du toluène pendant 2 heures. Laisser revenir à température ambiante, évaporer le maximum de solvant et filtrer. Le solide récupéré sera utilisé sans purifications ultérieures.(cf; tableaux 17, 18). Les esters préparés:

25a: thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

25b: 7-méthoxy-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

26: thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle

27: thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylate d'éthyle

28a: sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

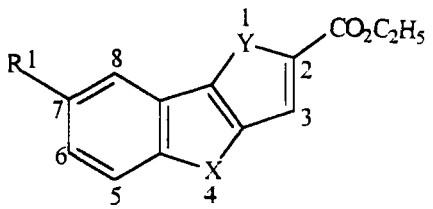
28b: 7-méthoxy-sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carboxylate d'éthyle

29: sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle

30: sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylate d'éthyle

32: pyrrolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle

Tableau 17



R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F. lit.)	C% H% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	O	S	**25a**	$C_{13}H_{10}O_3S$ (246g/mol)	solide jaune (éther de pétrole)	91	63.4 4.0 63.5 4.0	60-78
CH_3O	O	S	**25b**	$C_{14}H_{12}O_4S$ (276g/mol)	solide jaune (chloroforme-éther de pétrole)	81	60.87 4.35 60.79 4.22	80
H	S	S	**26**	$C_{13}H_{10}O_2S_2$ (262g/mol)	solide rouge (acétate d'éthyle-éther de pétrole)	126	59.54 3.82 59.32 3.71	50-65
H	Se	S	**27**	$C_{13}H_{10}O_2SSe$ (309g/mol)	solide beige (éther-éther de pétrole)	102 (97)	50.48 3.23 50.37 3.12	70
H	O	Se	**28a**	$C_{13}H_{10}O_3Se$ (293g/mol)	solide orange (éther)	90 (91)	53.24 3.41 52.99 3.38	46-64
CH_3O	O	Se	**28b**	$C_{14}H_{12}O_4Se$ (323.00)	solide orange (dichlorométhane-éther de pétrole)	105	52.01 3.71 51.89 3.65	50
H	S	Se	**29**	$C_{13}H_{10}O_2SSe$ (309g/mol)	solide orange (éther de pétrole)	113 (112)	50.48 3.24 51.12 3.18	50-70

R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F. lit.)	C% H% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	Se	Se	**30**	$C_{13}H_{10}O_2Se$ (256g/mol)	solide beige (éthanol 95)	102 (101)	43.82 2.81 43.45 2.84	75
H	S	NH	**32**	$C_{13}H_{11}NO_2S$ (245g/mol)	solide beige	226	68.97 4.49 68.63 4.40	90

Tableau 18

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}	m/z C/T
25a	1.42 (3H, t, CH_3) , 4.40 (2H, q, CH_2), 7.32 (1H, t, H7), 7.40 (1H, t, H6), 7.56 (1H, d, J 8.0, H8), 7.71 (1H, d, J 7.6, H5), 7.81 (1H, s, H3)	14.27 (CH_3), 61.41 (CH_2), 112.60, 116.44, 120.01, 122.85, 123.35 (CHAr), 125.44, 126.21, 134.38, 157.18, 159.60 (CAr), 162.46 (CO_2)	1712F (CO_2) 2984f (CH_2,CH_3)	246/246
25b	1.42 (3H , t, CH_3, J 7.15), 3.89 (3H ,s, CH_3O) 4.42 (2H, q, CH_2, J 7.13, CH_2), 7.00 (1H, dd, j 2.67 et J 9.00, H6) 7.17 (1H, d, J 2.54, H8) 7.47 (1H, d, J 9.06, H5),7.80(1H,s,H3)	14.33 (CH_3), 55.91 (OCH_3), 61.46 (CH_2) 102.60, 113.19, 114.85, 115.23 (CHAr), 13.30, 124.15, 134.31, 154.50, 156.19, 157.96 (CAr), 162.57 (CO_2)	1697f (CO_2) 2979f (CH_2,CH_3)	276/276

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}	m/z C/T
26	1.43 (3H, t, CH_3), 4.42 (2H, q, CH_2), 7.40-7.43 (2H, m, H6, H7), 7.82-7.86 (2H, m, H5, H8), 8.00 (1H, s, H3)	30.92 (CH_3), 61.50 (CH_2), 121.77, 123.94, 124.96, 125.94.126.26 (CHAr), 132.02, 135.35, 137.31, 139.91, 143.79 (CAr), 162.27(CO_2)	1700F (CO_2) 2982f (CH_2,CH_3)	262/262
27	1.42 (3H, t, CH_3), 4.41 (2H, q, CH_2), 7.34 (1H, t, H7), 7.44 (1H, t, H6), 7.88 (1H, d, J 7.82, H8), 7.91 (1H, d, J 7.88, H5), 8.03 (1H, s, H3)	14.33 (CH_3), 61.46 (CH_2), 123.15, 125.40, 126.06, 126.94, 129.25 (CHAr), 134.10, 134.39, 134.69, 142.70, 143.65 (CAr), 162.10 (CO_2)	1720F (CO_2) 2984f (CH_2,CH_3)	309/310
28a	1.28 (3H, t, CH_3), 4.25 (2H, q, CH_2), 7.13-7.23 (2H, m, H6, H7), 7.44 (1H, d, J 8.16, H8), 7.56 (1H, d, J 7.82, H5), 8.00 (1H, s, H3)	14.28 (CH_3), 61.52 (CH_2), 112.41, 119.70, 120.36, 123.31, 125.43 (CHAr), 125.54, 126.13, 138.15, 158.10, 158.56 (CAr), 163.34 (CO_2)	1686F (CO_2) 2981f (CH_2,CH_3)	293/294
28b	1.41 (3H, t, J 7.13, CH_3), 3.90 (3H, s, CH_3O), 4.39 (2H, q, J 7.14, CH_2), 7.00 (1H, dd, j 2.39 et J 9.04, H6), 7.16 (1H, d, j 2.30, H8), 7.48 (1H, d, J 9.03,	14.33 (CH_3), 55.92 (CH_3O), 61.60 (CH_2), 102.70, 113.02, 114.98 119.88 (CHAr), 125.46, 125.92, 138.04, 153.50, 156.21, 158.93 (CAr), 163.48 (CO_2)	1695F (CO_2) 2980f (CH_2,CH_3)	323/324

	H5), 8.12 (1H, s. H3)			

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}	m/z C/T
29	1.42 (3H, t, CH_3), 4.39 (2H, q, CH_2), 7.42 (2H, m, H6, H7), 7.86 (2H, m, H5, H8), 8.26 (1H, s, H3)	14.32 (CH_3), 61.52 (CH_2), 124.99, 125.82, 125.94, 126.59, 127.00 (CHAr), 135.59, 136.82, 138.68, 142.19, 143.89 (CAr), 162.88 (CO2)	1692F (CO2) 2973f (CH_2,CH_3)	309/310
30	1.41 (3H, t, CH_3), 4.40 (2H, q, CH_2), 7.35 (1H, t, H7), 7.44 (1H, t, H6), 7.85 (1H, d, J 8.00, H8), 7.92 (1H, d, J 7.92, H5), 8.27 (1H, s, H3)	14.33 (CH_3), 61.55 (CH_2), 125.45, 125.87, 125.94, 126.67, 126.94 (CHAr), 135.63, 136.94, 138.72, 143.20, 144.35,(CAr), 163.14 (CO_2)	1710F (CO_2) 2872f (CH_2,CH_3)	356/357
32	1.44 (3H, t, J 7.27, CH_3), 1.62 (1H, s, NH), 4.45 (2H, q, J 7.23, CH_2), 7.19 (1H, s, H3), 7.30-7.42 (2H, m, H6, H7), 7.81 (1H, d, J 7.66, H8), 7.89 (1H, d, J 7.44, H5)	14.19 (CH_3), 60.10 (CH_2), 107.46, 120.26, 122.19, 123.49, 123.92 (CHAr), 124.17, 126.27, 126.56, 136.51, 143.15 (CAr), 161.23 (CO_2)	1678F (CO_2) 2971f (CH_2,CH_3) 3325f (NH)	/

9.8. Réduction des esters par l'hydrure de lithium et d'aluminium

Mode opératoire général :

A une suspension de (2-3eq) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre, additionner (1eq) d'ester déjà synthétisé. Laisser agiter 3 heures à reflux. Laisser revenir à température ambiante puis hydrolyser l'excès de $LiAlH_4$ avec de l'eau et l'acide sulfurique 20%. Après extraction à l'éther, l'alcool obtenu est purifié par recristallisation. Les produits préparés:

33a: thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-hydroxyméthylène

33b: 7-méthoxy-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-hydroxyméthylène

34: thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-hydroxyméthylène

35: thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-hydroxyméthylène

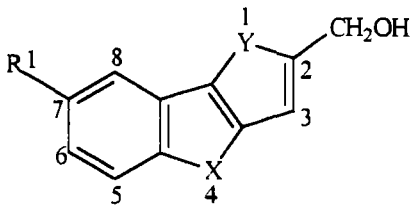
36a: sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-hydroxyméthylène

36b: 7-méthoxy-sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-hydroxyméthylène

37: sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-hydroxyméthylène

38: sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-hydroxyméthylène

Tableau 19



R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	O	S	**33a**	$C_{11}H_8O_2S$ (204g/mol)	solide jaune (éther)	116	64.7 3.9 64.5 3.8	90
CH_3O	S	O	**33b**	$C_{12}H_{10}O_3S$ (234g/mol)	solide orange (éther-éther de pétrole)	103	61.5 4.2 61.8 4.8	90
H	S	S	**34**	$C_{11}H_8OS_2$ (220g/mol)	solide beige (éther)	115	60.00 3.64 59.89 3.60	67
H	Se	S	**35**	$C_{11}H_8OSSe$ (267g/mol)	solide beige-clair (chloroforme-éther de pétrole)	116	49.5 2.9 49.8 3.0	88
H	O	Se	**36a**	$C_{11}H_8O_2Se$ (251g/mol)	solide blanc (éther)	130	52.58 3.18 52.40 3.14	50
CH3O	O	Se	**36b**	$C_{12}H_{10}O_3Se$ (281g/mol)	solide jaune (éther)	122	51.24 3.56 51.02 3.44	55
H	S	Se	**37**	$C_{11}H_8OSSe$ (267g/mol)	solide blanc (éther)	136	49.44 2.99 49.58 3.10	65
H	Se	Se	**38**	$C_{11}H_8OSe_2$ (314g/mol)	solide beige (dichlorométhane-éther de pétrole	118	42.04 2.55 42.33 2.25	60

Tableau 20

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
33a	2.78 (1H, s, OH), 4.74 (2H, s, CH_2), 6.98 (1H, s, H3), 7.16-7.19 (2H, m, H6, H7) 7.42 (1H, t, H8), 7.52 (1H, t, H5)	61.01 (CH_2), 109.90, 112.28, 118.84, 118.89, 122.97 (CHAr), 123.67, 124.29, 146.36, 157.87, 158.39 (CAr)	3252F, bande large. (OH)
33b	3.00 (1H, s, OH), 3.09 (1H, s, CH_3O), 4.87 (2H, s, CH_2), 6.93 (1H, dd, j 2.40 et J 8.88, H6), 7.06 (1H, s, H3), 7.11 (1H, d, j 2.38, H8), 7.44 (1H, d, J 9.00, H5)	55.83 (CH_3O), 60.85 (CH_2), 101.94, 109.86, 112.28, 122.60 (CHAr), 118.73, 124.05, 146.41, 153.11, 155.80, 158.62 (CAr)	3080f, (CH_3O) 3300F, bande large, (OH)
34	2.18 (1H, s, OH), 4.91 (2H, s, CH_2), 7.21 (1H, s, H3), 7.34-7.41 (2H, m, H6, H7), 7.83 (2H, t, J 8.80, H5, H8)	60.84 (CH_2), 118.48, 120.82, 123.81, 124.41, 124.64 (CHAr), 132.65, 134.49, 137.09, 142.17, 146.96 (CAr)	3239F, bande large, (OH)
35	2.33 (1H, s, OH), 4.92 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, s, H3), 7.30 (1H, m, H7), 7.41 (1H, m, H6), 7.80 (1H, d, J 7.7, H8) 7.88 (1H, d, J 7.8, H5)	60.61 (CH_2), 121.35, 122.24, 124.58, 125.10, 126.81 (CHAr), 134.20, 134.78, 136.95, 142.08, 146.26 (CAr)	3357F, bande large, (OH)
36a	2.26 (1H, s, OH), 4.92	62.35 (CH_2), 111.08, 111.97,	3206F,

	(2H, s, CH_2), 7.29 (1H, s, H3), 7.30-7.32 (2H, m, H6, H7), 7.57 (1H, t, H8), 7.62 (1H, t, H5)	117.36, 119.09, 122.82 (CHAr), 123.97, 126.20, 154.06, 157.21, 158.57 (CAr)	bande large, (OH)
36b	3.02 (1H, s, OH), 3.88 (1H, s, CH_3O), 4.85 (2H, s, CH_2), 7.04 (1H, dd, j 3.00 et J 8.98, H6), 7.20 (1H, d, j 2.87, H8), 7.50 (1H, d, J 9.00, H5), 8.00 (1H, s, H3)	55.88 (CH_3O), 62.24 (CH_2), 110.87, 110.34, 114.87, 117.97, 121.83 (CHAr), 121.82, 124.38, 152.55, 156.69, 157.90 (CAr)	3082f (CH_3O) 3225F, bande large, (OH)
37	2.09 (1H, s, OH), 4.96 (2H, s, CH_2), 7.39 (1H, s, H3), 7.37-7.41 (2H, m, H6, H7), 7.79 (1H, d, J 8.35, H8), 7.87 (1H, d, J 7.32, H5)	62.85 (CH_2), 12.55, 123.63, 123.77, 124.35, 124.68 (CHAr), 134.94, 135.37, 138.00, 141.43, 153.05 (CAr)	3195F, bande large, (OH)
38	2.05 (1H, s, OH), 4.09 (2H, s, CH_2), 7.29 (1H, s, H3), 7.37-7.42 (2H, m, H6, H7), 7.76 (1H, d, J 7.83, H8), 7.90 (1H, d, J 7.91, H5)	62.27 (CH_2),123.15, 124.56,125.20, 125.50, 126.70 (CHAr), 135.30, 137.53,137.87, 141.67, 152.45(CAr)	3288F, bande large, (OH)

9.9. Oxydation des alcools par le chlorochromate de pyridinium

Mode opératoire général :

A une suspension de (0.15mol) de chlorochromate de pyridinium dans 260ml de dichlorométhane, additionner (0.1mol) d'alcool préparé et laisser 1-2 heures à température ambiante. L'aldéhyde formé est extrait 3 fois avec 50ml d'éther anhydre. Les phases éthérées sont filtrées sur gel de silice. Après évaporation, le solide obtenu est recristallisé. Les produits préparés:

39a: thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carbaldéhyde

39b: 7-méthoxy-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carbaldéhyde

40: thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carbaldéhyde

31: thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carbaldéhyde

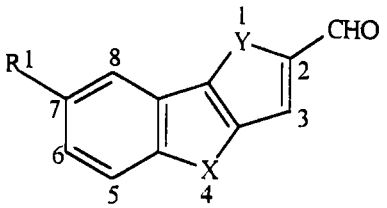
42a: sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carbaldéhyde

42b: 7-méthoxy-sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carbaldéhyde

39a: sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carbaldéhyde

39a: sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carbaldéhyde

Tableau 21



R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	S	S	**39a**	$C_{11}H_6O_2S$ (202g/mol)	solide jaune (éther-éther de pétrole)	122	65.34 2.97 65.32 3.11	86
CH_3O	Se	S	**39b**	$C_{12}H_8O_3S$ (232g/mol)	solide jaune	125	62.07 3.45 61.98 3.27	77
H	S	S	**40**	$C_{11}H_6OS_2$ (218g/mol)	solide beige	101	60.55 2.75 60.38 2.62	67
H	Se	S	**41**	$C_{11}H_6OSSe$ (265g/mol)	solide verdâtre (acétate d'éthyle-éther de pétrole)	132	49.81 2.26 49.77 2.54	70
H	O	Se	**42a**	$C_{11}H_6O_2Se$ (249g/mol)	solide jaune (éther)	112	53.01 2.41 53.00 2.34	80
CH_3O	O	Se	**42b**	$C_{11}H_6O_2Se$ (249g/mol)	solide orange (éther)	118	53.01 2.41 52.89 2.39	65
H	S	Se	**43**	$C_{11}H_6OSSe$ (265g/mol)	solide jaune	95	49.81 2.26 50.10 2.04	68
H	Se	Se	**44**	$C_{11}H_{60}Se_2$ (312g/mol)	solide vert (éther)	134	42.31 1.92 42.07 1.80	65

Tableau 22

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
39a	7.37 (1H, t, J 7.2 et 7.4, H7), 7.47 (1H, t, J 7.2 et 7.8, H6), 7.60 (1H, d, J 8.1, H8) 7.76 (1H, s, H3), 7.78 (1H, d, J 9.2, H5)	112.75, 118.95, 120.68, 123.70, 127.19 (CHAr), 122.51, 128.19, 143.88, 157.57, 160.23 (CAr), 182.97 (CO)	1662F (CO)
39b	3.90 (3H, s, CH_3O), 7.03 (1H, d, J 8.3, H6), 7.17 (1H, s, H3), 7.46 (1H, d, J 8.6, H8), 7.72 (1H, s, H5), 9.93 (1H, s, CHO)	55.86 (CH_3O),102.69, 113.29, 116.10, 119.11, 122.87 (CHAr), 128.16, 143.66, 155.08, 156.32 158.22 (CAr), 183.02 (CO)	1667F(CO) 3078f (CH_3O)
40	7.44-7.47 (1H, m, H7), 7.48-7.50 (1H, m, H6), 7.90 (1H, dd, j 3.8 et J 7.9, H8) 7.95 (1H, dd, j 3.4 et J 7.8, H5), 7.99 (1H, s, H3), 10.00 (1H, s, CHO)	122.22, 123.85, 125.07, 126.59, 129.39 (CHAr) 131.50, 137.65, 141.92, 144.35, 145.17 (CAr), 182.95 (CO)	1656F (CO)
41	7.37-7.47 (2H, m, H6, H7), 7.93 (2H, t, J 7.00 et 7.15, H5, H8), 7.99 (1H, s, H3), 9.99 (1H, s, CHO)	123.82, 125.67, 126.87, 127.05, 132.51 (CHAr), 133.80, 134.91, 144.41, 144.59, 145.09 (CAr), 182.84 (CO)	1660F (CO)

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
42a	7.38 (1H, t, J 7.4 et 7.7, H7), 7.48 (1H, t, J 7.3 et 7.9, H6), 7.63 (1H, d, J 8.1, H8), 7.79 (1H, d, J 7.7, H5), 8.11 (1H, s, H3), 9.85 (1H, s, CHO)	112.68, 121.15, 122.89, 123.76, 125.30 (CHAr), 127.20, 127.99, 148.60, 158.66, 159.32 (CAr), 184.01 (CO)	1654F (CO)
42b	3.88 (3H, s, CH_3O), 7.05 (1H, d, J 8.1, H6), 7.19 (1H, s H3), 7.48 (1H, d, J 8.4, H8), 7.75 (1H, s, H5), 9.95 (1H, s, CHO)	55.84 (CH_3O), 102.73, 114.05, 115.98, 118.29, 123.02 (CHAr), 129.01, 143.45, 154.78, 155.22, 158.01 (CAr), 184.05 (CO)	1662F (CO) 3080f (CH_3O)
43	7.44-4.48 (2H, m, H6, H7), 7.89 (1H, d, J 3.4, H8), 7.92 (1H, d, J 3.4, H5), 8.22 (1H, s, H3), 9.87 (1H, s, CHO)	123.12, 123.79, 125.22, 126.58, 132.68 (CHAr), 134.53, 138.73, 142.9, 143.69, 149.96 (CAr), 184.15 (CO)	1648F (CO)
44	7.39-7.50 (2H, m, H6, H7), 7.92 (2H, t, J 7.90 et 7.90, H5, H8), 8.22 (1H, s, H5), 9.86 (1H, s, CHO)	124.72, 125.72, 126.72, 126.88, 135.64 (CHAr), 135.95, 136.64, 143.91, 146.32, 149.36 (CAr), 183.99 (CO)	1638F (CO)

9.10. Préparation des bases de Schiff

Mode opératoire général :

(0.042mol) d'aminoacétaldéhyde diméthyl acétal (diméthoxy-2,2-éthylamine) est additionné à (0.04mol) d'aldéhyde synthétisé dissous dans 100ml de toluène anhydre. Le mélange réactionnel est laissé à reflux, dans un Dean-Stark, pendant 5-7 heures.

L'évaporation du solvant donne la base de Schiff purifiée par recristallisation ou par distillation. Les bases de Schiff préparées:

45a: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

45b:2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-7-méthoxy-thiéno[3,2-*b*][1] benzofurane

45a: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

45a: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

46: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène

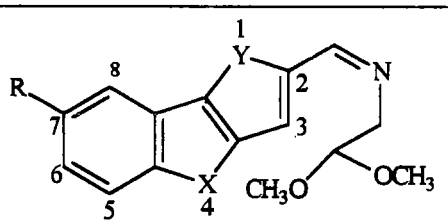
48a: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène

48b: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-7-méthoxy-sélénolo[3,2-*b*][1] benzofurane

49: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène

50: 2-(2,2-diméthoxyéthyliminométhyl)-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène

Tableau 23



R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	O	S	**45a**	$C_{15}H_{15}NO_3S$ (289g/mol)	solide orange (éther de pétrole)	85	62.28 5.19 4.84 62.30 5.04 4.80	90
CH_3O	O	S	**45b**	$C_{16}H_{17}NO_4S$ (319g/mol)	huile orange	/	60.18 5.33 4.39 59.89 5.10 4.32	50
H	S	S	**46**	$C_{15}H_{15}NO_2S_2$	solide jaune	45	59.01 4.92 4.60	71

				(305g/mol)	(éther de pétrole)		58.80 4.90 4.45	
H	Se	S	**47**	$C_{15}H_{15}NO_2SSe$ (352g/mol)	huile orange visqueuse	/	51.13 4.26 3.97 50.86 4.20 3.72	60
H	O	Se	**48a**	$C_{15}H_{15}NO_3Se$ (336g/mol)	solide blanc (éther-éther de pétrole)	89	53.57 4.46 4.16 53.40 4.20 4.20	86
CH_3O	O	Se	**48b**	$C_{16}H_{17}NO_4Se$ (366g/mol)	huile jaune	/	53.57 4.46 4.16 53.40 4.26 4.02	60
H	S	Se	**49**	$C_{15}H_{15}NO_2SSe$ (352g/mol)	solide blanc (éther de pétrole)	60	51.14 4.26 3.97 51.09 4.20 3.90	81
H	Se	Se	**50**	$C_{15}H_{15}NO_2Se_2$ (399g/mol)	huile orange	/	45.11 3.76 3.51 45.08 3.57 3.44	85

Tableau 24

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
45a	3.46 (6H, s, CH_3O), 3.08 (2H, d, CH_2), 4.07 (1H, t, CH), 7.30-7.35 (2H, m, H6, H7), 7.39 (1H, s, H3), 7.58 (1H, d, J 7.2, H8), 7.72 (1H, d, J 7.0, H5), 8.41(1H, s, CH=N)	54.47 (CH_3O), 63.23 (CH_2), 103.83 (CHAl), 112.46, 114.54, 119.80, 122.08, 123.29 (CHAr), 123.38, 125.89, 157.92 (CAr), 159.37 (CH=N)	1632m (C=N) 2950f Bande large (CH,CH_2)
45b	3.45 (6H, s, CH_3O), 3.77 (2H, d, J 7.15, CH_2), 3.80 (3H, s, CH_3O), 4.40 (1H, t, J 7.23, CH), 7.16 (1H, dd, j 2.57 et J 7.70, H6), 7.35 (1H, s, H3), 7.46 (1H, d, j 2.86, H8), 7.81 (1H, d, J 8.13, H5), 8.39 (1H, s, CH=N)	54.48, 55.95 (CH_3O), 63.23 (CH_2), 102.58, 103.82, 112.93, 113.19, 114.69 (CHAr), 122.07, 123.33, 143.55, 154.21, 156.15, 156.21 (CAr), 158.66 (CH=N)	1630m (C=N) 2960f bande large (CH,CH_2)
46	3.44 (6H, s, CH_3O), 3.79 (2H, d, CH_2, J 5.13), 4.69 (1H, t, J 5.27, CH), 7.37-7.45 (2H, m, H6, H7), 7.51 (1H, s, H3), 7.85 (2H, d, J 7.46, H5, H8), 8.43 (1H, s CH=N)	54.49 (CH_3O), 63.29 (CH_2), 103.85 (CHAl), 123.94, 124.97, 125.29, 125.94, 126.50 (CHAr), 132.39, 137.08, 137.32, 143.28, 144.75 (CAr), 156.77	1540m (C=N) 2875f bande large (CH,CH_2)
47	3.42 (6H, s, CH_3O), 3.76 (2H, d, CH_2), 4.67 (1H, t, CH), 7.30 (1H, t, H7), 7.42 (1H, t, H6), 7.53 (1H, s, H3), 7.86 (2H, t, H5, H6), 8.42 (1H, s, CH=N)	54.42 (CH_3O), 63.23 (CH_2), 103.79, 122.24, 124.80, 125.29, 125.40, 126.81 (CHAr), 134.40, 134.45, 139.68, 143.15, 143.87 (CAr), 156.53 (CH=N)	1620m (C=N) 2882f bande large (CH,CH_2)
48a	3.44 (6H, s, CH_3O), 3.76 (2H, d, CH_2), 4.66 (1H, t, CH),	54.44 (CH_3O), 62.92 (CH_2), 103.77, 112.22, 117.69, 120.20, 120.67,	1618F(C=N)

	7.29-7.41 (2H, m, H6, H7), 7.56 (1H, d, J 7.9 ,H8), 7.61 (1H, s, H3), 7.69 (1H, dd, j 1.6 et J 7.0, H5), 8.31 (1H, s, CH=N)	123.21 (CHAr), 125.33, 125.85, 148.58, 158.07, 158.39 (CAr), 158.80 (CH=N)	2876f bande large (CH,CH_2)
48b	3.45 (6H, s, CH_3O), 3.77 (2H, d, CH_2), 4.68 (1H, t, CH), 7.30-7.43 (2H, m, H6, H7), 7.58 (1H, d, J 7.7, H8), 7.63 (1H, s, H3), 7.70 (1H, dd, j 1.9 et J 7.5, H5), 8.34 (1H, s, CH=N)	54.50, 56.00 (CH_3O), 63.36 (CH_2), 102.70, 103.87, 112.95, 113.26, 114.82 (CHAr), 122.23, 123.43, 143.74, 155.06, 156.25, 156.56 (CAr), 159.60 (CH=N)	1624m (C=N) 2874f bande large (CH, CH_2)
49	3.45 (6H, s, CH_3O), 3.78 (2H, d, CH_2), 4.67 (1H, t, CH), 7.38-7.42 (2H, m, H6, H7), 7.70 (1H, s, H3), 7.80-7.86 (2H, m, H5, H8), 8.34 (1H, s, CH=N)	54.48 (CH_3O), 63.09 (CH_2), 103.87, 122.39, 123.64, 124.87, 125.19, 126.43 (CHAr), 135.16, 137.09, 138.50, 142.60, 149.75 (CAr), 158.09 (1H, s, CH=N)	1682m (C=N) 2867 bande large (CH,CH_2)
50	3.47 (6H, s, CH_3O), 3.80 (2H, d, CH_2), 4.72 (1H, t, CH), 7.34-7.38 (2H, m, H6, H7), 7.43 (1H, s, H3), 7.62 (1H, d, J 7.4, H8), 7.74 (1H, d, J 6.89, H5), 8.44 (1H, s, CH=N)	54.42 (CH_3O), 63.25 (CH_2), 102.88, 112.43, 113.98, 119.80, 121.79, 123.21 (CHAr), 124.01, 125.41, 142.80, 157.02, 157.89 (CAr), 160.21 (1H, s, CH=N)	1644m (C=N) 2925f bande large (CH,CH_2)

9.11. Cyclisation des bases de Schiff : préparation des dérivés tétracycliques

Mode opératoire général :

Un mélange de (1g) de base de Schiff et de (80g) d'acide polyphosphorique est chauffé à 130-150°C pendant 3 heures. Après une nuit à température ambiante, le mélange réactionnel est décomposé sur eau-glacée, basifié avec une solution de soude 20% et extrait au dichlorométhane. L'évaporation du solvant donne un solide purifié par chromatographie sur gel de silice avec, comme éluant un mélange dichlorométhane: acétate d'éthyle (8: 2). Les composés tétracycliques synthétisés:

51a: [benzofuro[2,3-*f*]]thiéno[2,3-*c*]pyridine

51b: 8-méthoxy-[benzofuro[2,3-*f*]]thiéno[2,3-*c*]pyridine

52: [benzothiéno[2,3-*f*]]thiéno[2,3-*c*]pyridine

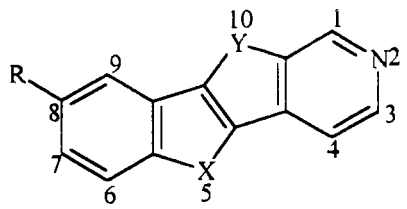
53: [benzosélénolo[2,3-*f*]]thiéno[2,3-*c*]pyridine

54a: [benzofuro[2,3-*f*]]sélénolo[2,3-*c*]pyridine

55: [benzothiéno[2,3-*f*]]sélénolo[2,3-*c*]pyridine

56: [benzosélénolo[2,3-*f*]]sélénolo[2,3-*c*]pyridine

Tableau 25



R	X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse Molaire)	Aspect	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
H	O	S	**51a**	$C_{13}H_7NOS$ (225g/mol)	solide jaune	195	69.33 3.11 6.22 69.63 3.30 6.11	22
CH_3O	O	S	**51b**	$C_{14}H_9NO_2S$ (255g/mol)	solide orange	198	65.88 3.53 5.49 65.74 3.26 5.44	9
H	S	S	**52**	$C_{13}H_7NS_2$ (241g/mol)	solide orange	193	64.73 2.90 5.81 64.65 2.75 5.69	37
H	Se	S	**53**	$C_{13}H_7NSSe$ (288g/mol)	solide orange	202	54.16 2.43 4.86 54.02 2.62 5.03	27
H	O	Se	**54a**	$C_{13}H_7NOSe$ (272g/mol)	solide rouge	172	57.35 2.57 5.14 57.46 2.82 5.08	33
H	S	Se	**55**	$C_{13}H_7NSSe$ (288g/mol)	solide jaune	186	54.16 2.43 4.86 53.89 2.29 4.74	34
H	Se	Se	**56**	$C_{13}H_7NSe_2$ (335g/mol)	solide orange-foncé	212	46.56 2.08 4.17 46.52 2.33 4.35	21

Tableau 26

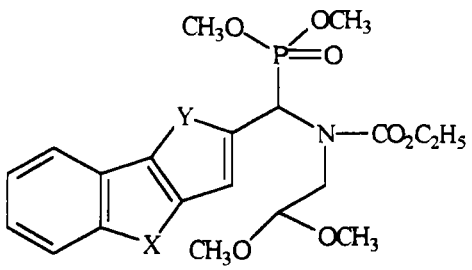
N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
51a	7.36 (1H, t, J 7.32 et 7.43, H8) 7.45 (1H, t, J 7.11 et 7.41, H7) 7.64 (1H, d, J 8.13, H9) 7.76 (1H, d, J 7.61, H6) 7.81 (1H, d, J 5.4, H4) 8.59 (1H, d, J 5.3, H3) 9.11 (1H, s, H1)	112.83, 113.62, 119.62, 123.05, 123.67, 123.90, 125.07(CHAr), 120.30, 123.05, 125.65, 126.90, 149.74, 159.41(CAr)	1587f(C=N)
51b	3.90 (1H, s, CH_3O), 7.47(1H, dd, j 3.00 et J 9.00, H7), 7.66 (1H, d, j 2.88, H9), 7.80 (1H, d, J 8.89, H6), 7.85 (1H, d, J 5.1, H4), 8.64 (1H, d, J 5.00, H3), 9.12 (1H, s, H1)	55.96 (CH_3O), 113.41, 113.90, 118.89, 124.11, 124.95, 125.03, 125.12 (CHAr), 124.70, 125.44, 126.04, 127.10, 150.06, 160.09 (CAr)	1583f(C=N) 3080f (CH_3O)
52	7.46-7.52 (2H, m, H7, H8), 7.72 (1H, d, J 5.3, H4), 7.92 (1H, dd, j 2.13 et J 5.05, H9), 7.94 (1H, dd, j 2.18 et J 4.05, H6), 8.06 (1H, d, J 4.84, H3) 9.17 (1H, s, H1)	115.55, 115.88, 122.30, 124.17, 125.21, 126.35, 145.64 (CHAr), 132.00, 132.19, 137.86, 138.36, 143.21, 143.94 (CAr)	1571f(C=N)
53	7.39 (1H, t, J 7.49, H8), 7.45 (1H, t, J 7.21, H7), 7.93 (1H, d, J 7.84, H9), 7.97 (1H, t, J 7.82, H6), 8.50 (1H, d, J 4.98, H3) 9.11 (1H, s, H1)	116.05, 124.52, 125.56, 125.63, 126.46, 143.90, 145.44 (CHAr), 130.09, 134.21, 137.42, 140.30, 140.88, 143.10 (CAr)	1575f(C=N)
54a	7.34-7.42 (1H, m, H8), 7.43-7.49 (1H, m, H7), 7.66 (1H, d, J 8.14, H9)	112.64, 115.40, 120.64, 123.65, 125.41, 144.64, 145.50 (CHAr), 121.61, 126.43, 132.53, 137.47,	1544f(C=N)

	7.74 (1H, d, J 7.65, H6), 7.85 (1H, d, J 5.32, H4), 8.60 (1H, d, J 5.30, H3), 9.11 (1H, s, H1)	152.80, 158.36(CAr)	
55	7.47-7.51 (2H, m, H7, H8), 7.75 (1H, d, J 5.03, H4), 7.88 (1H, t, J 8.00, H9), 7.94 (1H, t, J 7.80, H6), 8.61 (1H, d, J 5.03, H3), 9.17 (1H, s, H1)	118.40, 124.89, 125.75, 126.78, 127.01, 142.85, 145.04 (CHAr), 134.12, 134.86, 136.75, 138.44, 140.89, 142.15 (CAr)	1574f(C=N)
56	7.45 (1H, t, J 7.37 et 7.66, H8) 7.54 (1H, t, J 7.26 et J 7.70, H7), 7.71 (1H, d, J 5.06, H4) 7.92 (1H, d, J 7.61, H9), 8.04 (1H, d, J 7.93, H6), 8.63 (1H, d, J 5.04, H3), 9.23 (1H, s, H1)	117.89, 124.58, 125.68, 126.44, 126.94, 143.50, 144.50 (CHAr), 132.46, 136.82, 139.83, 142.22, 143.58, 143.10 (CAr)	1564f(C=N)

9.12. Synthèse des carbamates

A -10°C, additionner (1eq) de chloroformiate d'éthyle à (1eq) de base de Schiff **45a**, **48a** ou **49** dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre et laisser agiter pendant 5 minutes. A température ambiante, additionner (1.2eq) de triméthylphosphite et laisser le milieu réactionnel agiter pendant 1 nuit. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est réevaporée 3 fois avec du toluène pour enlever les traces du triméthylphosphite. Le carbamate formé est utilisé sans purifications ultérieures.

Tableau 27



X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	Rdt (%)
O	S	**57**	$C_{20}H_{26}NO_8PS$ (471g/mol)	huile orange	1.30 (3H, t, CH_3), 3.50 (6H, s, CH_3O), 3.70 (6H, s, CH_3O), 3.82 (2H, d, CH_2), 4.42 (2H ,q, CH_2), 4.70 (1H, t, CH), 4.95 (1H, s, CH), 7.00-7.80 (5H, m, ArH)	85
O	Se	**58**	$C_{20}H_{26}NO_8PSe$ (518g/mol)	huile orange	1.32 (3H, t, CH_3), 3.53 (6H, s, CH_3O), 3.74 (6H, s, CH_3O), 3.80 (2H, d, CH_2), 4.46 (2H ,q, CH_2), 4.77 (1H, t, CH), 4.92 (1H, s, CH), 7.10-7.60 (5H, m, ArH)	89
S	Se	**59**	$C_{20}H_{26}NO_7PSSe$ (534g/mol)	huile orange	1.36 (3H, t, CH_3), 3.58 (6H, s, CH_3O), 3.74 (6H, s, CH_3O), 3.89 (2H, d, CH_2), 4.43 (2H ,q, CH_2), 4.68 (1H, t, CH), 4.92 (1H, s, CH), 7.25-7.86 (5H, m, ArH)	82

9.13. Synthèse des cétones tricycliques

Méthode A

Les cétones **67** et **68** sont synthétisées en suivant le même mode opératoire décrit pour la synthèse des esters thiéno benzohétérocycliques (cf. § 9.7.1), mais en remplaçant le chloroacétate d'éthyle par la chloroacétone.

Méthode B

1- Préparation des acides thiéno benzohétérocycle-2-carboxyliques 63, 64

Les β-chloroacroléines **18a** et **20**, réagissant dans les mêmes conditions opératoires décrites pour la synthèse des esters thiéno benzohétérocycles (cf. § 9.7.1), conduisent à un mélange d'acide et d'ester. La saponification de ce mélange donne accès aux acides **63** et **64**.

2- Décarboxylation des acides

(0.020 mol) d'acide **63** ou **64**, 1g de cuivre dans 50ml de quinoléine sont chauffés au reflux pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé dans 300ml d'acide chlorhydrique 50%. Laisser agiter pendant 1 heure, filtrer sur célite et extraire au chloroforme. Les composés **65**, **66** sont purifiés par distillation.

3- Acétylation des composés 65 et 66

Additionner (1eq) de composé **65** ou **66** dissous dans (1eq) de chlorure d'acétyle à (1.1eq) de $AlCl_3$ dans 80ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionel est chauffé pendant 1 heure au reflux puis décomposé sur un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique. Après extraction au dichlorométhane, les cétones **67**, **68** sont purifiées par recristallisation. Les produits obtenus:

63: acide thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane-2-carboxylique

64: acide thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylique

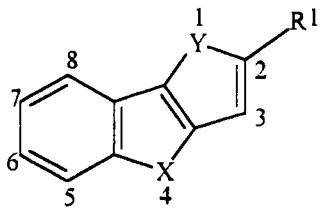
65: thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

66: thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène

67: 2-acétyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

68: 2-acétyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzofurane

Tableau 28



X	Y	R^1	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C (P.F.lit.)	C% H% Calculé Trouvé	Eb_p (Eb_p.lit.)
O	S	CO_2H	**63**	$C_{11}H_6O_3S$ (218g/mol)	solide jaune	210	/	/
Se	S	CO_2H	**64**	$C_{11}H_6O_2SSe$ (281.18g/mol)	solide beige	250 (247)	/	/
O	S	H	**65**	$C_{10}H_6OS$ (174.22g/mol)	solide incolore (éthanol absolu)	65 (63)	/	114_1 (117_2)
Se	S	H	**66**	$C_{10}H_6SSe$ (237g/mol)	solide incolore (éthanol absolu)	76 (74)	/	$175_{0.6}$ ($185_{1.5}$)
O	S	$COCH_3$	**67**	$C_{12}H_8O_2S$ (216.25g/mol)	solide beige (éthanol absolu)	203 (200)	66.89 3.70 66.44 3.53	/
O	Se	$COCH_3$	**68**	$C_{12}H_8OSSe$ (279g/mol)	solide jaune (éthanol absolu)	182 (177)	51.62 2.89 51.80 2.70	/

Tableau 29

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	Rdt (%)
63	4.30 (1H, s, CO_2H), 7.00-7.95 (5H, m, ArH)	92
64	5.65 (1H, s, CO_2H), 7.00-8.10 (5H, m, ArH)	89
65	6.89 (1H, s, H3), 7.05 (1H, s, H2), 7.10-8.0 (4H, m, H5, H6, H7 et H8)	75
66	7.32 (1H, s, H3), 7.45 (1H, s, H2), 7.50-8.10 (4H, m, H5, H6, H7 et H8)	77
67	2.15 (3H, s, $COCH_3$), 6.93 (2H, m, ArH), 7.43 (2H, t, ArH), 7.56 (1H, s, H3)	55* (méthode A) 52* (méthode B)
68	2.19 (3H, s, $COCH_3$), 6.97 (2H, m, ArH), 7.48 (2H, t, ArH), 7.59 (1H, s, H3)	50* (méthode A) 61* (méthode B)

*** Rendement calculé à partir de la β-chloroacroléine 18a ou 20.**

9.14. Bromation des benzo[*b*]furane et thiophène

A 0°C, additionner goutte à goutte (1eq) de brome à une solution de benzofurane ou benzothiophène dans 20ml d'éther anhydre. Agiter pendant 2 heures à température ambiante puis décomposer dans l'eau. Dans le cas du benzothiophène, extraire à l'éther, laver avec une solution de carbonate de sodium puis à l'eau. Sécher, filtrer et évaporer le solvant.

Dans le cas du benzofurane, le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure dans une solution de potasse. Après extraction à l'éther, et lavage à l'eau, la phase organique est concentrée sous vide. Le produit brut **72** ou **73** est purifié par distillation ou recristallisation.

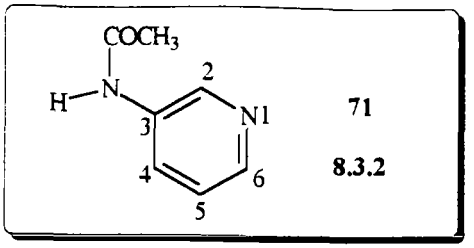
Tableau 30

X	Nom du produit (n°)	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	P.F.°C	Eb_p	R.M.N. ^1H (CDCl3) δ_H	Rdt (%)
S	3-bromo-benzo[b] thiophène (72)	C_8H_5BrS (213g/mol)	huile jaune	/	$62_{0.1}$	7.38-7.78 (2H, m, H5, H6), 7.52 (1H, s, H2), 7.88 (1H, d, J 6.20, H4), 7.92 (1H, d, J 6.11, H7)	63
O	3-bromo-benzo[b] furane (73)	C_8H_5BrO (197g/mol)	solide rose (éther de pétrole)	88	/	5.78 (1H, s, H2), 7.08 (1H, d, J 8.16, H5), 7.17 (1H, t, H6), 7.39 (1H, t, H4), 7.54 (1H, d, J 7.49, H7)	55

9.15. N-acétylation de la 3-aminopyridine

Additionner (2q) d'anhydride acétique à (1eq) de 3-aminopyridine dans 10ml de tétrahydrofurane anhydre. Agiter pendant 4 heures et une nuit à température ambiante. Décomposer sur eau-glacée et filtrer.

N-acétyl-3-aminopyridine 71



71

8.3.2

* Rendement: 40%

* Aspect: solide blanc

* P.F.°C: 134°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H:

2.17 (3H, s, $COCH_3$), 7.25 (1H dd, j 4.30 et J 8.28, H4), 8.09 (1H, d, J 8.24, H5), 8.24 (1H, d, j 4.39, H3), 8.64 (1H, s, NH), 9.53 (1H, s, H1)

* Microanalyse: Formule brute $C_7H_8N_2O$ (136g/mol)

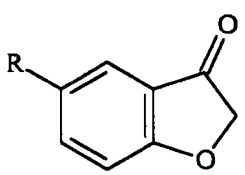
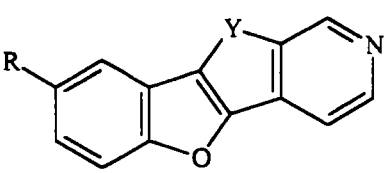
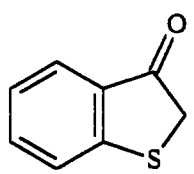
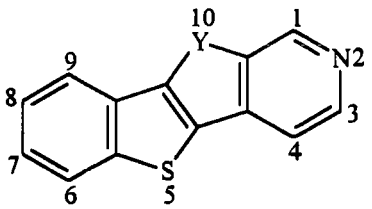
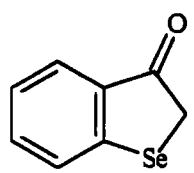
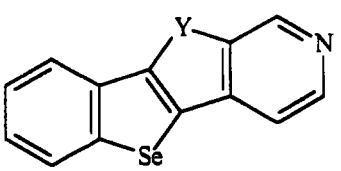
	C %	H %	N %
Calculé	61.76	5.88	20.59
Trouvé	62.57	5.82	19.99

CHAPITRE 10

Conclusions sur les synthèses des analogues des ellipticines

Dans le tableau 31, nous avons résumé les rendements obtenus lors de la préparation des différents analogues bihétérocycliques des ellipticines par la méthode de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH. Ce sont les résultats des synthèses de ces systèmes tétracycliques à partir des cétones bicycliques.

Tableau 31

CETONES BICYCLIQUES	COMPOSES TETRACYCLIQUES		Rdt (%)
		R = H; Y = S R = H; Y = Se R = CH_3O; Y = S	10% 5% 2%
		Y = S Y = Se	6% 7%
		Y = S Y = Se	7% 5%

Ces résultats observés appellent quelques remarques:

Malgré les rendements modestes de la cyclisation de POMERANZ-FRITSCH. cette méthode nous a permis de construire de nouveaux analogues bihétérocycliques des ellipticines, en utilisant l'acide polyphosphorique comme agent cyclisant. Cependant. les rendements obtenus pour les dérivés 8-méthoxylés sont inférieurs à ceux obtenus pour leurs analogues non - substitués en position 8.

Ces résultats varient entre 2 et 10%. Toutefois, ces rendements sont corrects puisqu'ils tiennent compte de six étapes: réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold, synthèse des esters tricycliques, réduction, oxydation, synthèse de la base de Schiff et cyclisation. Sans oublier que l'étape d'annélation du cycle pyridinique, entraîne la formation de beaucoup de produits secondaires non isolés.

En ce qui concerne les dérivés 8-méthoxylés synthétisés à partir du 3-oxobenzofurane **3b**, une amélioration serait envisageable en utilisant d'autres agents cyclisants tels l'éthérate de trifluorure de bore ($BF_3.OEt_2$). Quant aux analogues de ces dérivés synthétisés à partir des cétones sélénophéniques et thiophéniques, il serait envisageable d'introduire des systèmes méthoxylés au stade des esters tricycliques appropriés, étant donné les échecs rencontrés lors des essais d'introduire un groupement méthoxy sur les composés tétracycliques correspondants.

Dans le cas de la synthèse des analogues tétracycliques avec un cycle pyrrolique en position C, des améliorations seraient envisageables, comme par exemple, une méthylation de l'azote indolique afin d'augmenter la solubilité de l'ester pyrrolo-benzohétérocylique dans l'éther anhydre.

Quant aux analogues de l'olivacine, la faible ou la non réactivité des cétones à former les bases de Schiff n'a pas permis d'accéder aux produits escomptés. Une amélioration serait envisageable en essayant la méthode de BISCHLER-NAPIERALSKI sur des composés tricycliques 3-méthylés (cf. Chapitre 13).

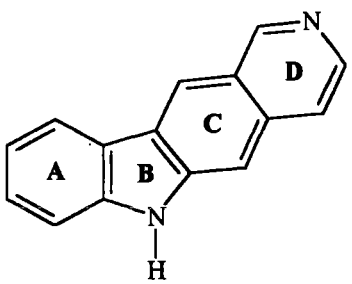
PARTIE III

CHAPITRE 11

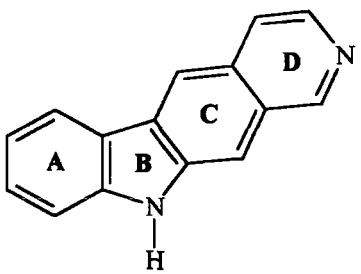
Synthèse des analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine

11.1. Introduction

Contrairement à l'activité intense des chimistes organiciens dirigée vers la synthèse des pyrido[4,3-*b*]carbazoles, peu ou aucune attention a été focalisée sur leurs isomères [3,4-*b*]carbazoliques tels le 5,11-diméthyl-10*H*-pyrido[3,4-*b*]carbazole souvent appelé "isoellipticine" < 83JOC(48)2690 >. En réalité, une seule synthèse totale et complète de ce pyridocarbazole, isomère de synthèse de l'ellipticine, avait été décrite en 1967 par FUJIWARA et ses collaborateurs < 67JMC(10)126 >. Depuis, les travaux concernant sa synthèse et celle de certains de ses dérivés, se sont multipliés mais ne sont pas pour autant nombreux <92JOC(57)5878> < 92T(48)10645 > < 94MI(2)781 >.



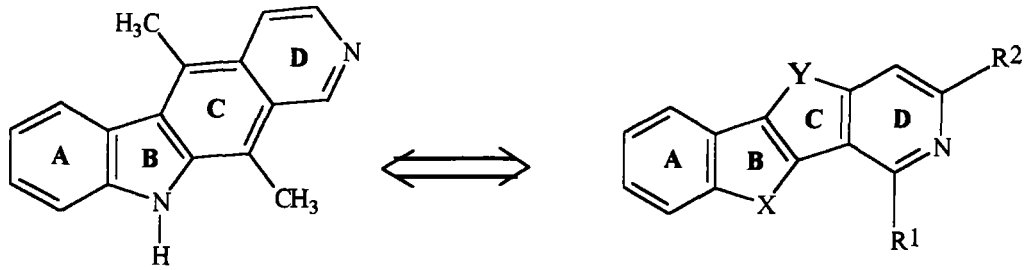
Pyrido[4,3-*b*]carbazole



Pyrido[3,4-*b*]carbazole

La voie de synthèse, aboutissant aux dérivés pyrido[3,4-*b*]carbazoliques, la plus utilisée et la plus décrite, est la réaction de Diels-Alder permettant la construction de ces systèmes en formant le cycle benzénique C en dernière étape < 84JOC(49)4518 > (cf. § 2.2.2 Schéma 18).

Pour notre part, dans le cadre de notre travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine substitués en positions 1 et 3 (Schéma 94).



X = O, S, Se
Y = S, Se
R1 = H, CH_3, C_6H_5, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$
R2 = H, $CO_2C_2H_5$

Schéma 94

En outre, comme dans le cas de l'olivacine la présence d'un substituant tel le groupement méthyle (CH_3) ou éthoxycarbonyle ($CO_2C_2H_5$) est intéressante: elle permettra l'introduction d'une chaîne alkylaminée qui pourrait jouer un rôle important dans une éventuelle évaluation biologique de ces dérivés.

Notre but sera atteint en remplaçant les noyaux pyrrolique et benzénique par différents isostères hétéroatomiques de type furane, thiophène et sélénophène. Les voies de synthèse adoptées appartiennent à la stratégie D, qui consiste à former le système tricyclique ABC et y adjoindre le cycle pyridinique D.

Etant donné que les méthodes d'annélation du noyau pyridinique (ou isoquinoléinique) sont nombreuses (cf. Chapitre 3), nous avons choisi de former nos analogues tétracycliques par:

1- la méthode de cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI.

2- la réaction de STAUDINGER suivie d'une Aza-WITTIG puis d'une électrocyclisation.

3- la décomposition thermique d'azidoacrylates.

Pour toutes ces voies de synthèse, la construction du cycle D se fera à partir des aldéhydes tricycliques de formule générale **Ia** ou / et **Ib** (Schéma 95a).

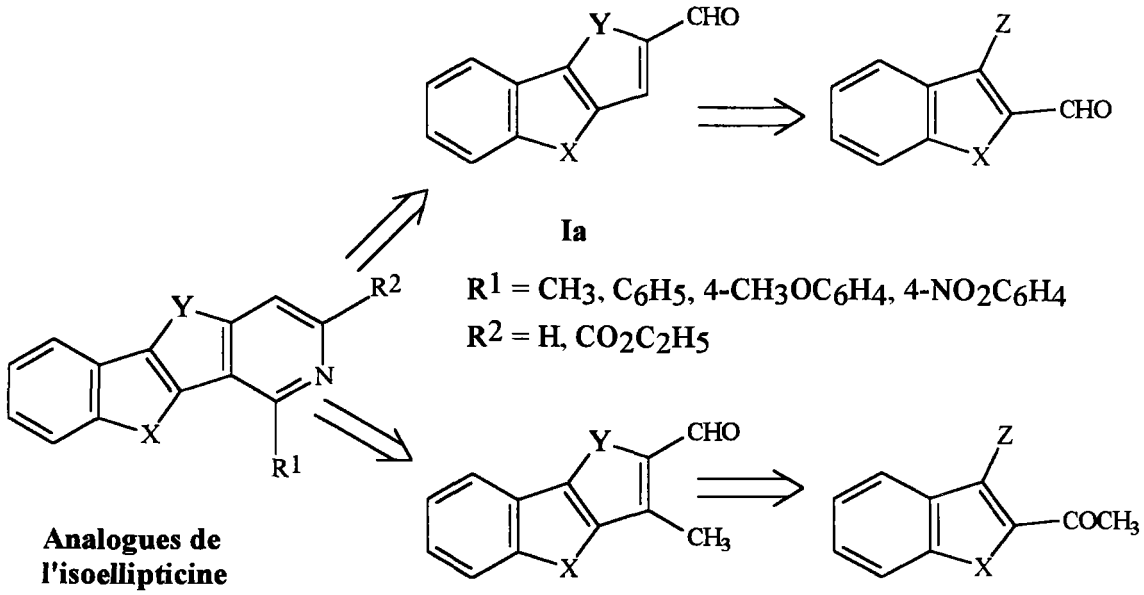
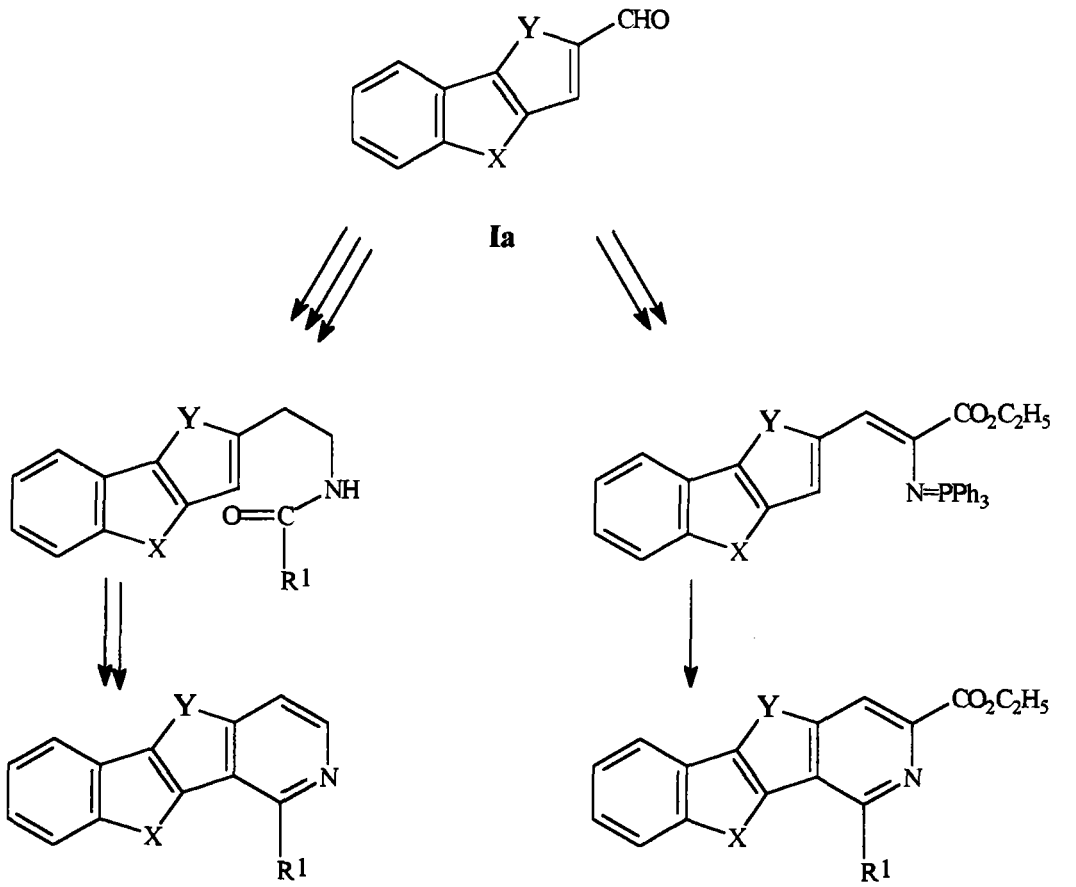


Schéma 95a

Ces produits de départ sont aisément accessibles; les réactions sont faciles à mettre en oeuvre et les rendements assez élevés.

Notons que les méthodes de BISCHLER-NAPIERALSKI et STAUDINGER possèdent les mêmes composés de départ **Ia** (Schéma 95b).



$R^1 = CH_3$

BISCHLER-NAPIERALSKI

$R^1 = C_6H_5$, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$

STAUDINGER / AZA-WITTIG

X = O, S, Se
Y = S, Se

Schéma 95b

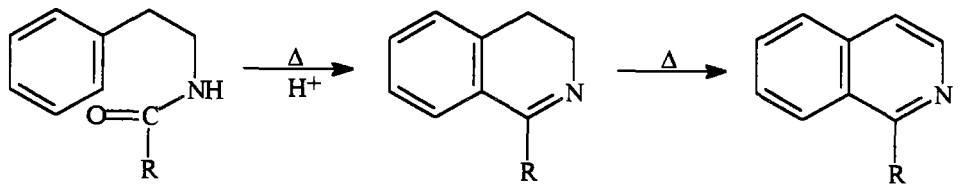
11.2. Méthode de cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI

Elle utilise comme produits de départ les composés ayant pour formule générale **Ia**.

11.2.1. Rappel bibliographique

La réaction de cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI fait partie des plus vieilles méthodes décrites dans le but de synthétiser des dérivés isoquinoléiniques <1893B(26)1903> < 69JHC(6)379 >.

Elle consiste en une cyclodéshydratation des β-phénéthylamides en 3,4-dihydroisoquinoléines (Schéma 96).



β- phénéthylamides **3, 4 - dihydroisoquinoléines** **Isoquinoléines**

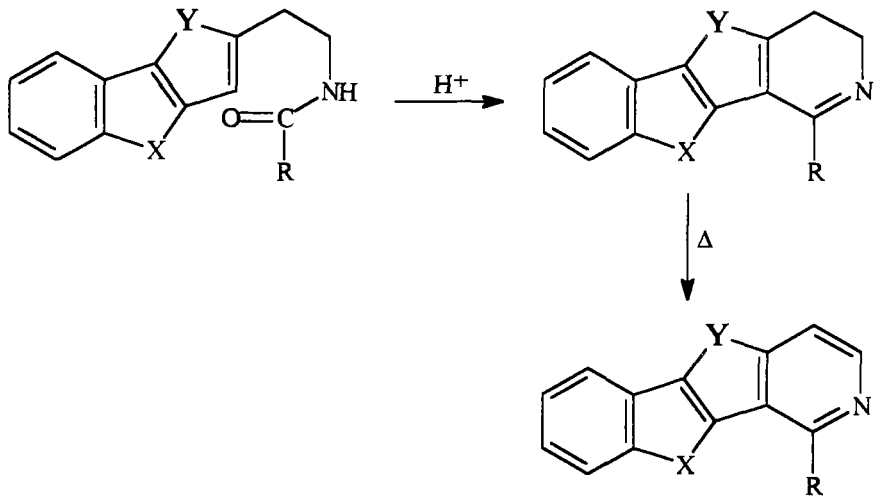
Schéma 96

Une étape supplémentaire d'aromatisation est nécessaire pour accéder aux isoquinoléines < 69JHC(6)875 > < 84JCS(CC)127 > <90JOC(55)4529 >.

Plusieurs agents de cyclisation peuvent être utilisés tels le chlorure de zinc, l'acide polyphosphorique, l'anhydride phosphorique, l'oxychlorure de phosphore..., dans des solvants variés comme le chloroforme et le toluène. En général, les rendements de l'étape de cyclisation sont faibles et dépendent de la réactivité du cycle aromatique face à l'attaque électrophile de l'amide.

11.2.2. Application à la synthèse des analogues de l'isoellipticine

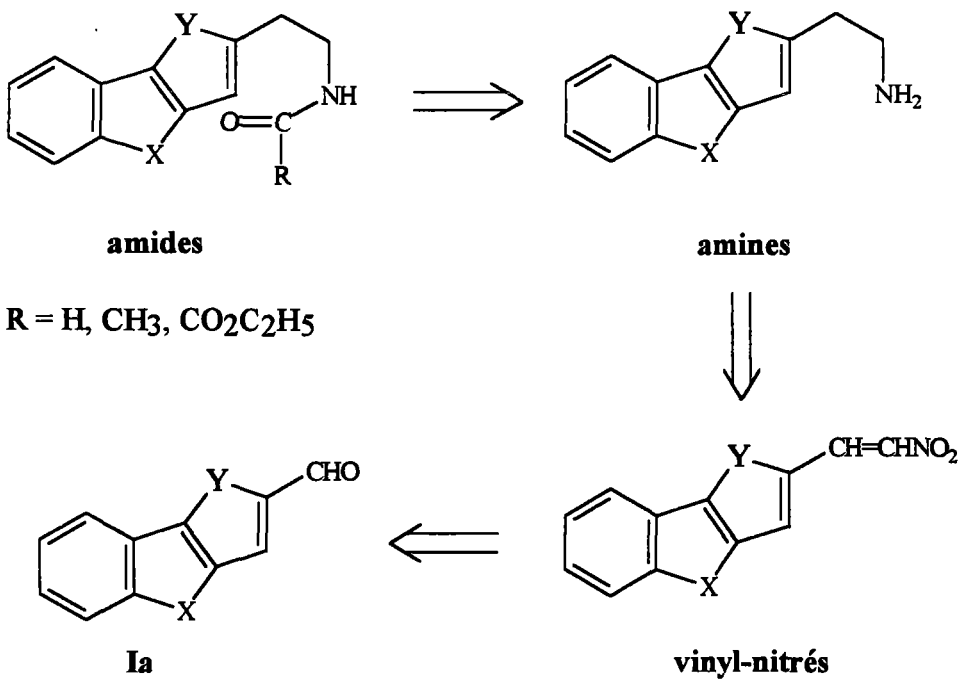
La voie de synthèse décrite ci-dessus sera appliquée, dans notre cas, aux amides présentés par le schéma 97.



X = O, S, Se
Y = S
R = H, CH_3, $CO_2C_2H_5$

Schéma 97

Une analyse rétrosynthétique simple nous montre le chemin réactionnel donnant accès à ces amides (Schéma 98).



amides **amines**

R = H, CH_3, $CO_2C_2H_5$

Ia **vinyl-nitrés**

Schéma 98

Ils peuvent résulter de l'action de différents réactifs sur l'amine, ces derniers pourront être:

- l'oxalate de diéthyle (R = $CO_2C_2H_5$) < 88H(27)1709 >,
- le formiate d'éthyle ou l'acide formique (R = H) < 90JOC(55)4528 >,
- l'anhydride acétique (R = CH_3) < 95JMC(38)4906 >.

11.2.2.1. Préparation des amines et des amides intermédiaires

Les aldéhydes **39a**, **40**, **41**, chauffés à reflux dans le nitrométhane en présence d'acétate d'ammonium < 44JOC(9)170 > aboutissent aux composés vinyl-nitrés **76-78** avec de bons rendements (Schéma 99).

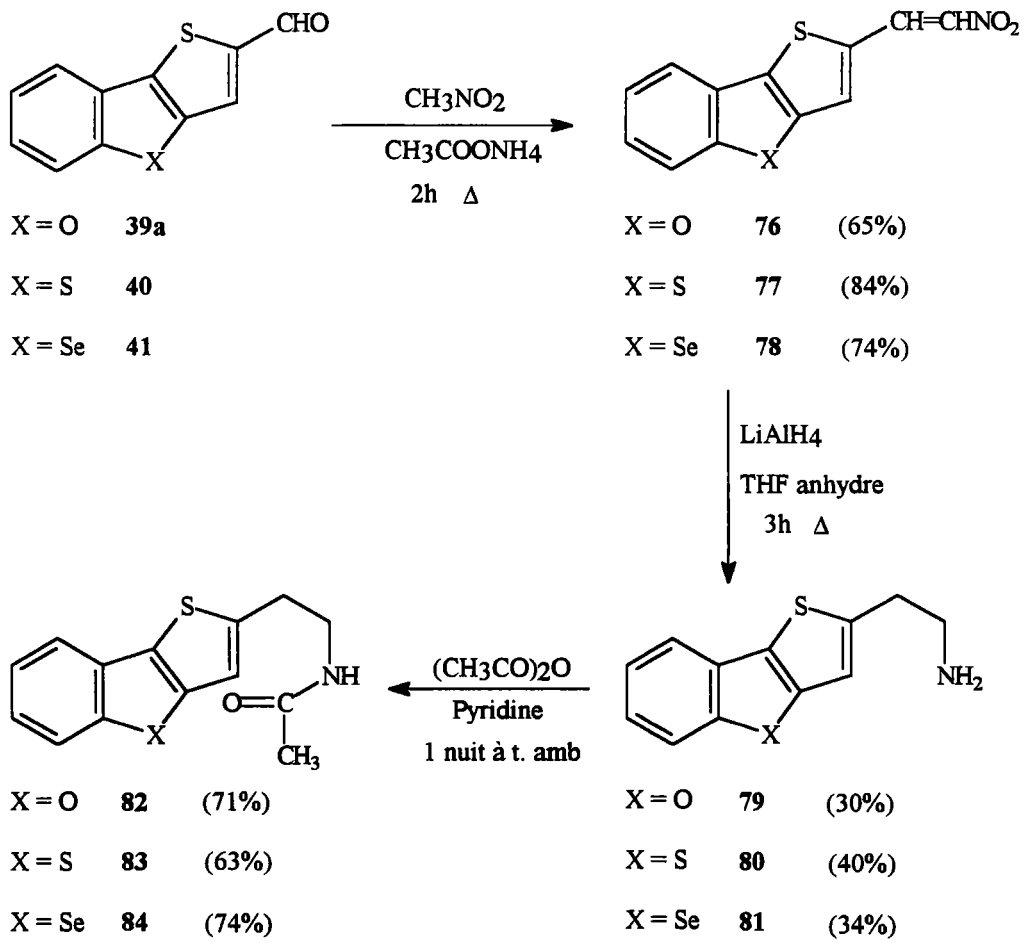
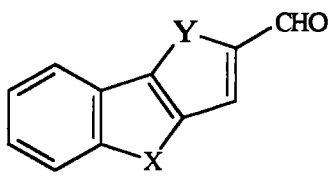
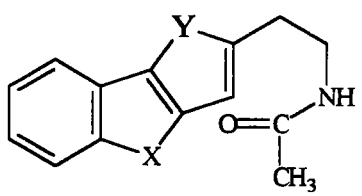


Schéma 99

La réduction de ces produits par l'hydrure de lithium et d'aluminium <95JMC(38)4929> < 50JA(72)2781 > dans le tétrahydrofurane anhydre donne accès aux amines **79-81** qui, réagissant dans l'anhydride acétique en présence de pyridine <95JMC(38)4234> <95JMC(38)4897 >, permettent la formation des amides **82-84** (Schéma 99). Les amines sont purifiées sous forme d'oxalates <81S57> <96JMC(39)4717>.

Les rendements globaux des suites de réactions sont respectivement 14% (X = O), 21% (X=S) et 19% (X = Se). Dans notre cas, seuls les acétamides ont été préparés. Dans le tableau 32, nous avons résumé les rendements obtenus lors de la préparation des différents acétamides à partir des aldéhydes tricycliques.

Tableau 32

			
N° du produit	**X**	**N° du produit**	**Rendement (%)**
39a	O	**82**	14
40	S	**83**	21
41	Se	**84**	19

Les amides étant préparés, nous avons tenté de les cycliser

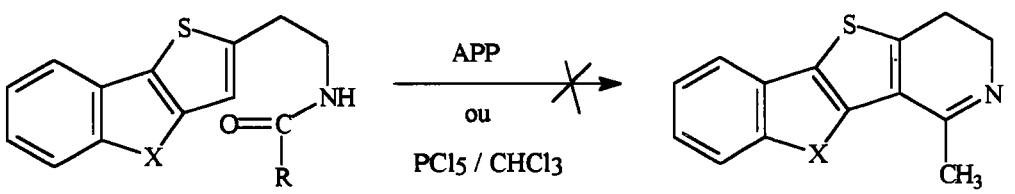
11.2.2.2. Essais de cyclisation des acétamides

Plusieurs agents cyclisants ont été testés afin d'essayer d'annéler les composés **82-84**. Le tableau 33 résume les réactifs utilisés, les conditions opératoires et les résultats obtenus.

Tableau 33

REACTIFS	CONDITIONS OPERATOIRES	RESULTATS OBTENUS
Acide polyphosphorique (APP) (80 équivalents)	3 heures à 150°C et 1 nuit à température ambiante	Résinifications
Pentachlorure de phosphore (PCl_5) (2 équivalents)	4 heures à température ambiante dans le chloroforme < 80S469 >	Amide de départ
Oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) (15 équivalents)	3 heures au reflux du toluène et une nuit à température ambiante	Cyclisation

Dans les deux premiers cas, les réactions réalisées sur les différents acétamides hétérocycliques (préparés précédemment) n'ont pas permis d'accéder aux composés cyclisés attendus (Schéma 100).

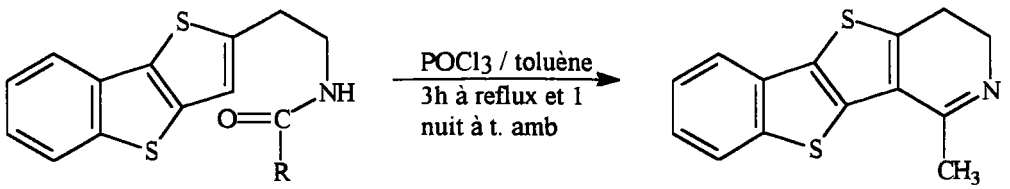


81-83

X = O, S, Se

Schéma 100

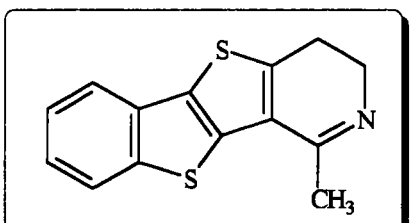
Par contre, la cyclisation avec l'oxychlorure de phosphore < 81H(15)207 > <81MI(29)1606>, essayée sur le produit **83** (X = S) a donné accès au dérivé tétracyclique **85** (Schéma 101) avec un rendement modeste mais satisfaisant.



81-83 **85** (40%)

Schéma 101

Cette voie de synthèse nous a donné l'occasion de synthétiser un analogue bihétérocyclique de la 3, 4 dihydroisoellipticine.



85 (40%)

* Mécanisme proposé de la cyclisation

L'annélation de l'amide se fait *via* le passage par un ion nitrilium. Elle dépend de la réactivité du système aromatique face à l'attaque électrophile (Schéma 102).

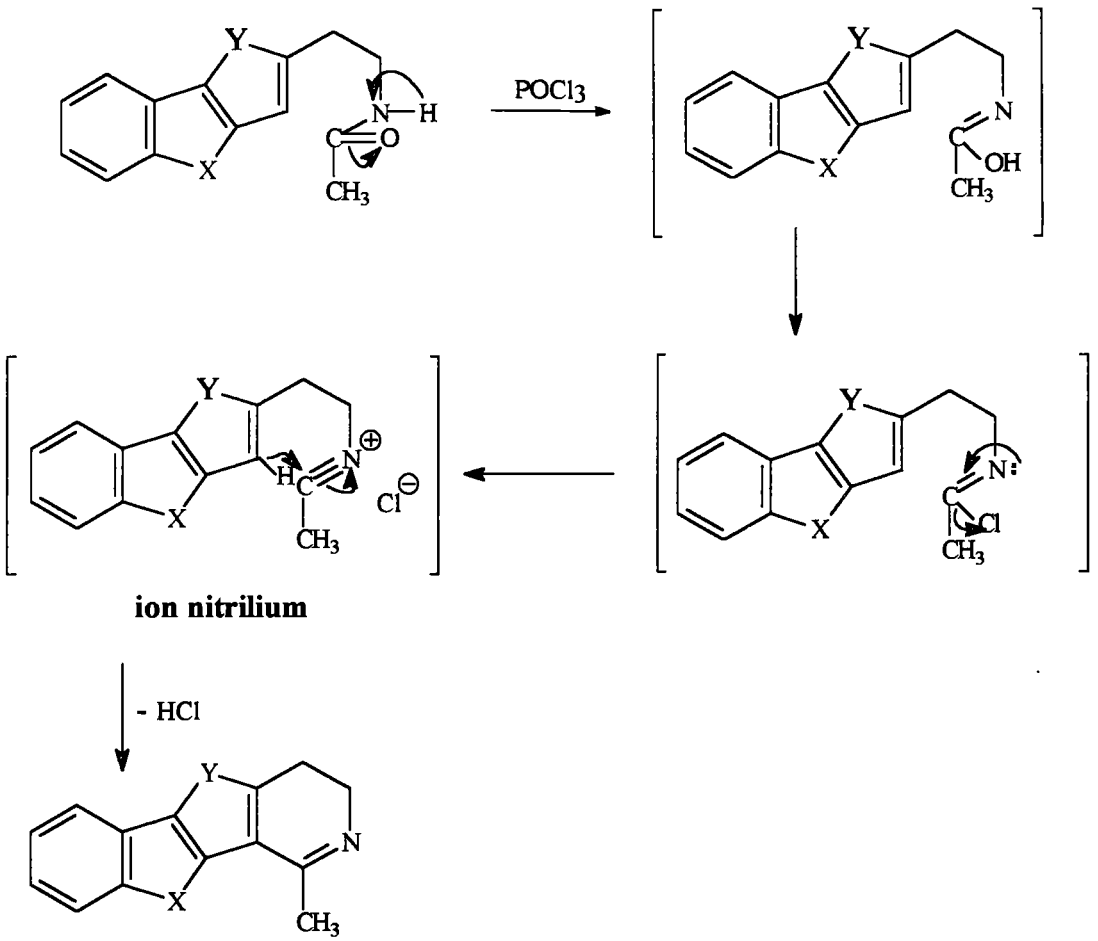


Schéma 102

11.2.3. Conclusions

Les essais d'annélation des acétamides avec l'acide polyphosphorique et le pentachlorure de phosphore ont été infructueux.

Deux hypothèses permettraient d'interpréter ces résultats:

- la faible réactivité des amides pourrait empêcher la cyclisation,
- dans le cas de l'acide polyphosphorique, le chauffage à température élevée pendant trois heures, pourrait provoquer la décomposition de l'amide.

11.3. Réaction de STAUDINGER suivie d'une Aza-WITTIG puis d'une électrocyclisation

Comme la précédente, cette voie de synthèse utilise au départ les aldéhydes tricycliques de formule générale **Ia** (cf. 11.1 Schéma 95b).

11.3.1. Introduction

La réaction de STAUDINGER consiste à la formation d'un iminophosphorane par action d'une trialkylphosphine (alkyl = butyl, phényl,...) ou d'un trialkylphosphite (alkyl = méthyl, éthyl,...) sur un α-azidoacrylate: ce dernier résultant de la condensation de l'azidoacétate d'éthyle sur un aldéhyde aromatique < 84JCS(CC)776 > <88JCS(P1)1819> < 92TL(33)2891 > (Schéma 103).

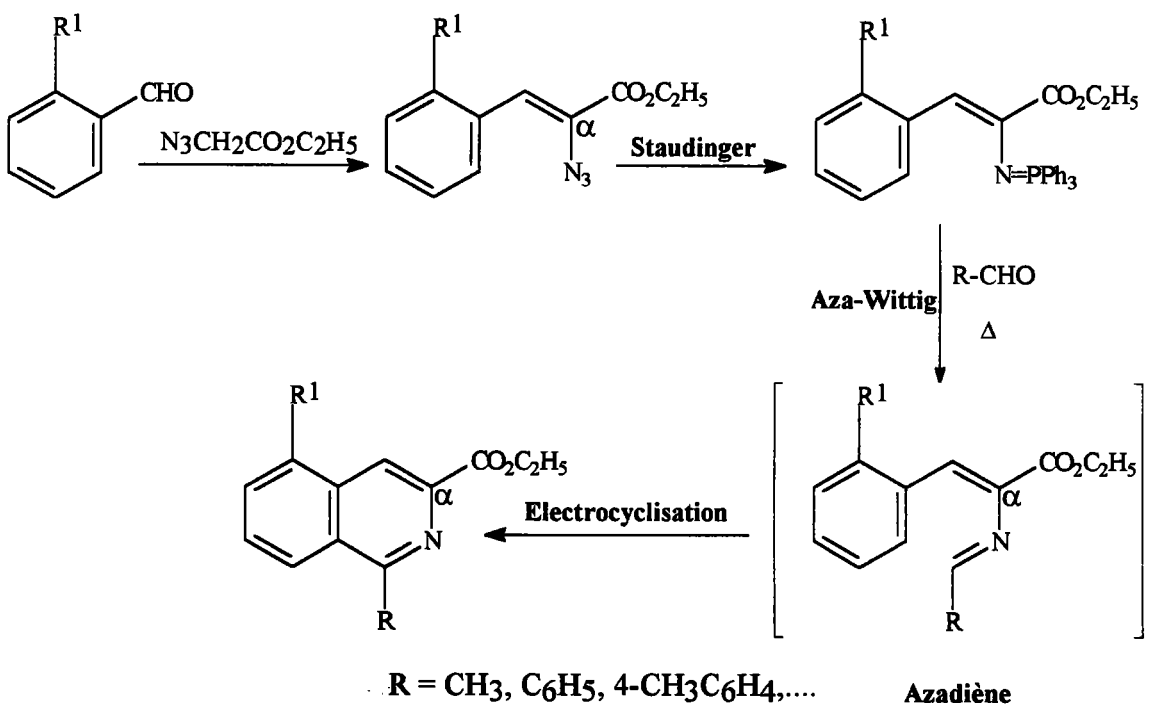


Schéma 103

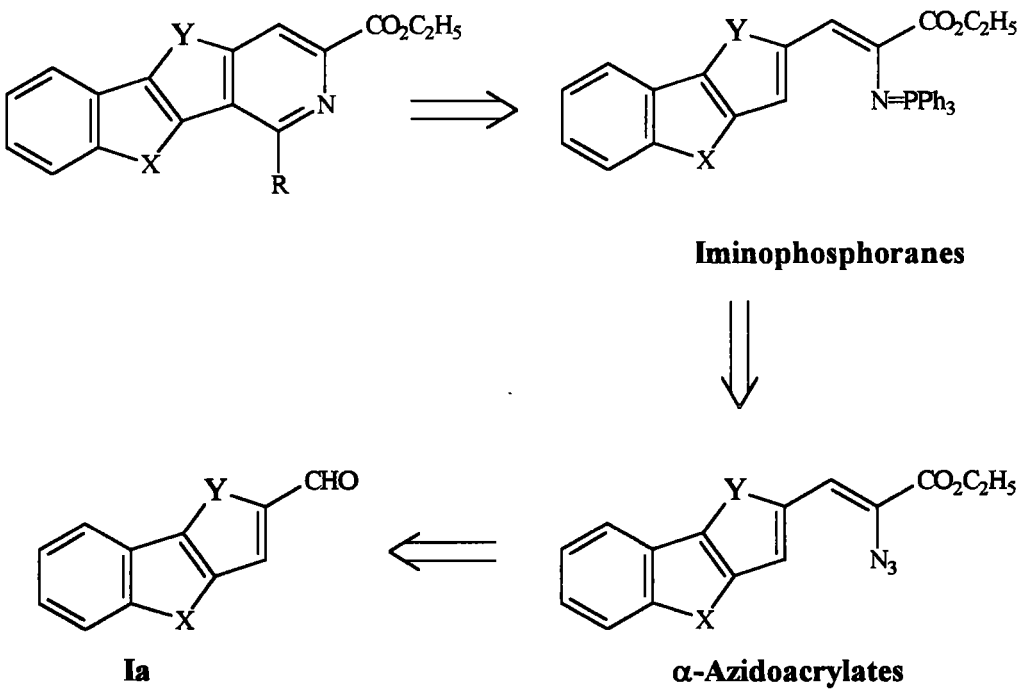
L'iminophosphorane synthétisé réagira avec une fonction aldéhyde et conduira à la formation d'un système isoquinoléinique substitué par une fonction ester en position α de l'atome d'azote.

La condensation de l'aldéhyde sur l'iminophosphorane a lieu selon le " tandem aza-WITTIG / électrocyclisation " stratégie. En effet, le cycle isoquinoléinique est obtenu suite à une aza-WITTIG intermoléculaire suivie de l'électrocyclisation de l'azadiène intermédiaire formé <81T437> <94S1197>.

La réaction est menée dans des conditions neutres et non excessives quant au chauffage, mais sous " pression " < 94TL(35)1453 > < 95SYN43 > < 95TL(36)3581 >.

11.3.2. Extension aux aldéhydes tricycliques Ia

L'extension de cette méthode à notre synthèse, met en évidence les aldéhydes tricycliques nécessaires (Schéma 104).

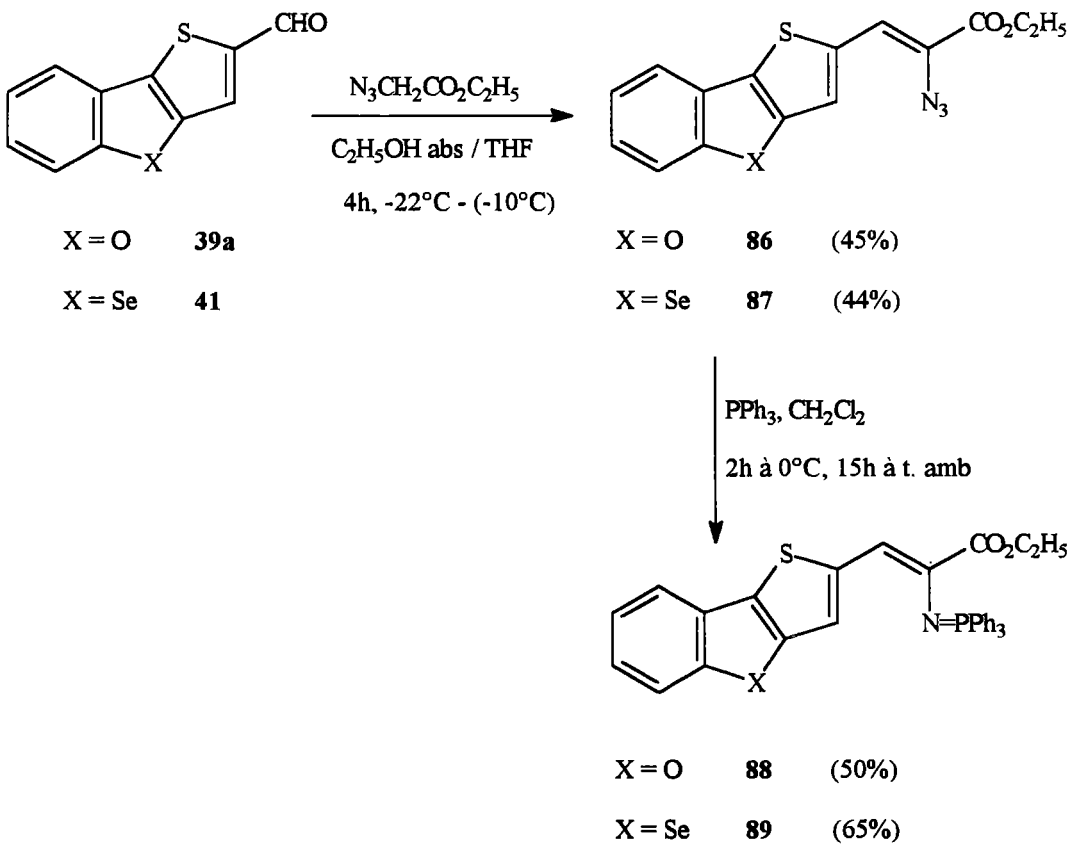


X = O, Se
Y = S
R = C_6H_5, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$

Schéma 104

11.3.2.1. Formation des iminophosphoranes selon STAUDINGER

La condensation de l'azidoacétate d'éthyle, à froid, sur les composés **39a**, **41** aboutit aux α-azidoacrylates **86**, **87** qui, suite à leur réaction avec la triphénylphosphine dans le dichlorométhane à température ambiante, conduit aux produits **88**, **89** < 96JCS(P1)2561 > (Schéma 105) avec de bons rendements.



X = O **39a**

X = Se **41**

X = O **86** (45%)

X = Se **87** (44%)

X = O **88** (50%)

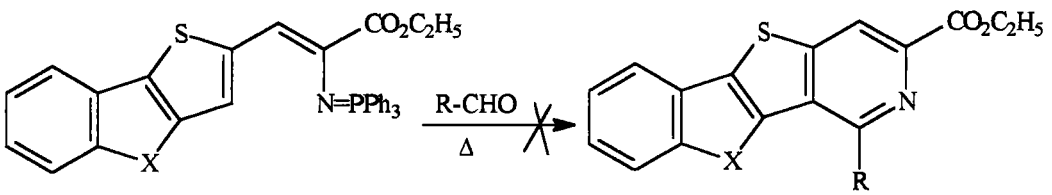
X = Se **89** (65%)

Schéma 105

Les rendements globaux des suites de réactions sont respectivement 22% (X = O) et 29% (X=Se).

11.3.2.2. Aza-WITTIG et cyclisation des azadiènes formés

L'action des composés **88-89** sur des aldéhydes aromatiques diversement substitués n'a pas permis d'accéder aux dérivés tétracycliques attendus (Schéma 106).



88-89 R = C_6H_5, 4-$CH_3OC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$

Schéma 106

Les réactions ont été effectuées au reflux du toluène ou xylène, pendant une nuit en présence de 1 équivalent de benzaldéhyde, de 4-méthoxybenzaldéhyde ou de 4-nitrobenzaldéhyde. Les produits de départ demeurent inchangés: la formation de l'azadiène par réaction de WITTIG ne s'est pas faite. Dans le cas du produit **88**, un essai a été réalisé avec le benzaldéhyde dans un tube scellé. Ceci n'a pas amélioré les résultats.

11.3.3. Conclusions

Les échecs rencontrés ci-dessus sont peut être dus à la non réactivité des iminophosphoranes face aux différents aldéhydes utilisés dans les conditions de la réaction. Que le substituant sur l'aldéhyde soit attracteur ou donneur, le résultat est le même.

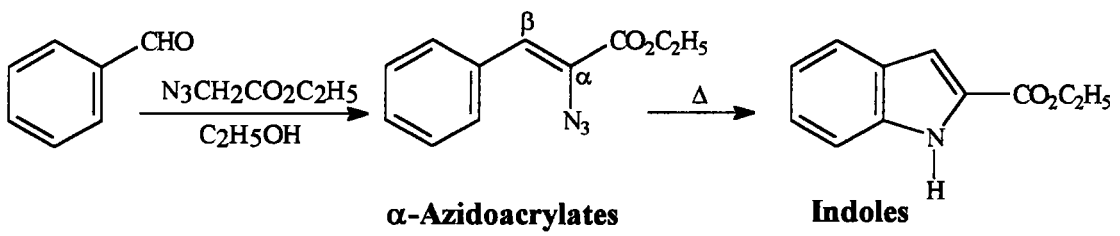
Etant donné que cette voie de synthèse n'a pas conduit aux dérivés attendus, nous avons envisagé de construire les nouveaux analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine via la décomposition thermique d'α - azidoacrylates.

11.4. Décomposition thermique d'α - azidoacrylates

Cette méthode de formation de dérivés isoquinoléiniques utilise les aldéhydes tricycliques **Ib** comme produits de départ (cf. 11.1 Schéma 95a).

11.4.1. Introduction

Il a été montré que les α-azidoacrylates synthétisés lors de la condensation de l'azidoacétate d'éthyle sur un aldéhyde aromatique < 79MI(100)1599 >, permettent la formation de composés avec un noyau à cinq chaînons qu'est le noyau pyrrolique < 77CL397 > (Schéma 107).

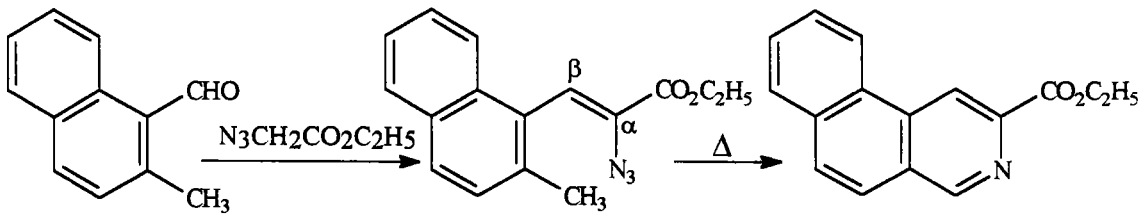


α-Azidoacrylates **Indoles**

Schéma 107

Pour la condensation, les meilleurs rendements sont obtenus quand l'azidoacétate d'éthyle est utilisé en large excès.

REES et ses collaborateurs < 79JCS(CC)627 > ont révélé la possibilité de construire un cycle à six chaînons (cycle pyridinique ou isoquinoléinique) à partir de ces α-azidoacrylates si la position de cyclisation aboutissant normalement au noyau pyrrolique a été bloquée par un groupement méthyle < 75JA(97)4682 > < 77CL401 > < 77JCR(S)247 > (Schéma 108).



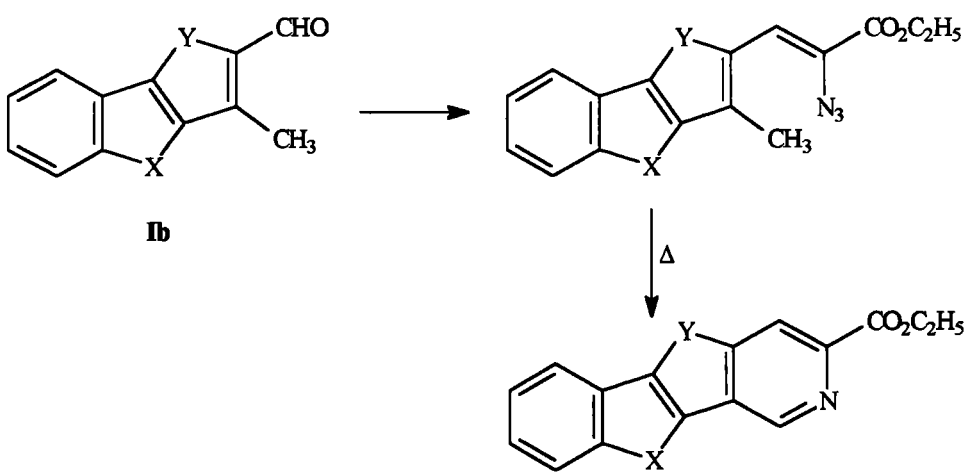
α-Azidoacrylates **Isoquinoléines**

Schéma 108

C'est une voie de synthèse simple et générale permettant de construire les cycles pyridiniques ou isoquinoléiniques dans des conditions neutres: en général, l'étape de cyclisation a lieu en chauffant dans un solvant apolaire tel le toluène < 79JCS(CC)627 >.

11.4.2. Construction des analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine via la décomposition thermique d'α - azidoacrylates

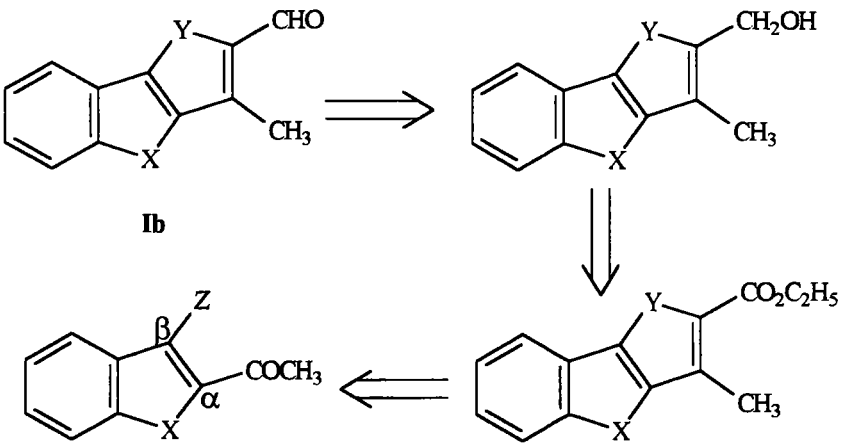
La méthode décrite précédemment sera appliquée aux composés de formule générale **Ib** (Schéma 109).



X, Y = S, Se

Schéma 109

La synthèse des dérivés tétracycliques est donc prévue aux dépens d'aldéhydes **Ib** obtenus à partir de dérivés α-acétyl β-halogénés de benzo[*b*]furane, thiophène et sélénophène. Une analyse rétrosynthétique simple nous montre le chemin réactionnel suivi afin d'accéder aux produits **Ib** (Schéma 110).



X = O, S, Se
Z = Br, Cl

Y = S, Se

Schéma 110

Les transformations fonctionnelles à partir des esters sont des réactions classiques dans la synthèse organique, permettant ainsi d'accéder aux composés **Ib**.

La méthode de synthèse procède selon plusieurs grandes étapes:

* Préparation des composés α-acétyl β-halogénés,

* Annélation du noyau hétéroaromatique substitué par un groupement méthyle,

* Réduction des esters préparés suivie de l'oxydation des alcools obtenus.

11.4.2.1. Synthèse des dérivés α-acétyl β-halogénés

Les β-haloacroléines **18a**, **20** et **22** ont été traitées par le réactif de GRIGNARD (CH_3MgI) dans l'éther anhydre. Les alcools obtenus **90-92** avec des rendements respectifs de 85% (X = O), 75% (X = Se) et 70% (X = S) sont ensuite oxydés permettant ainsi l'accès aux cétones 2-acétyl 3-chlorobenzo[*b*]furane **93**, 2-acétyl 3-chlorobenzo[*b*]sélénophène **94** et 2-acétyl 3-bromo benzo[*b*]thiophène **95** (Schéma 111).

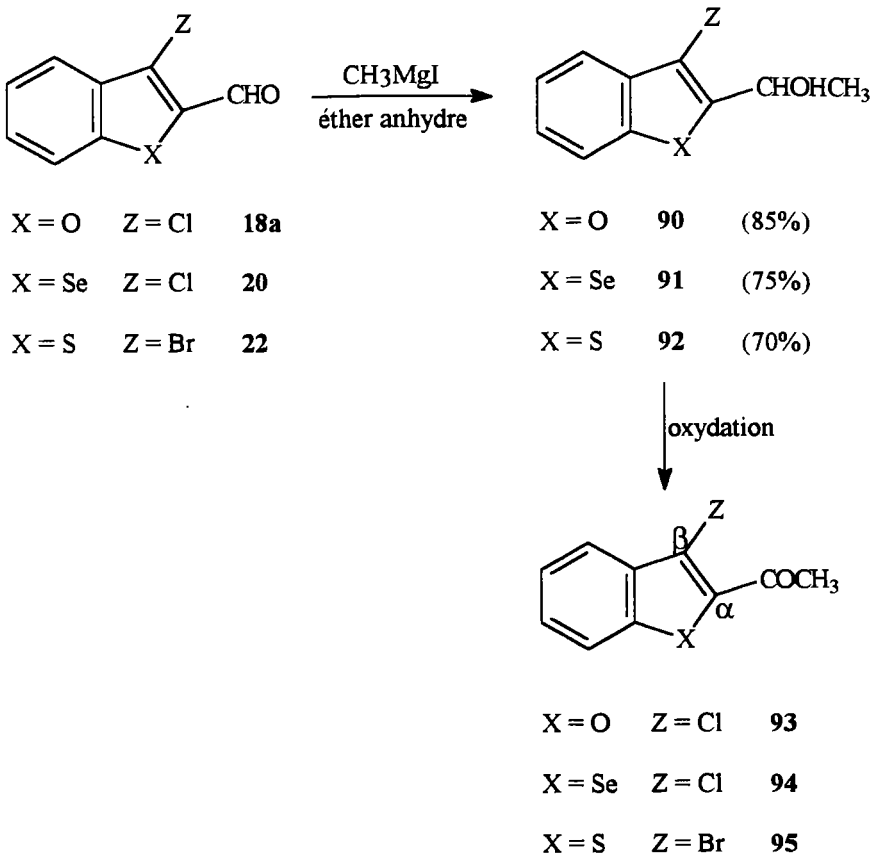


Schéma 111

Pour la préparation des cétones **93-95**, nous avons étudié différentes conditions d'oxydation. Le tableau 32 résume ces conditions et les rendements obtenus.

Tableau 32

CONDITIONS	RENDEMENT %
Chlorochromate de pyridinium (PCC)	**93** 34% **94** 30% **95** 26%
Dichromate de pyridinium (PDC) < 95TL(36)1685 > < 96JCS(CC)1679 > < 96JCS(P1)2371 >	Alcools de départ récupérés
Réactif de Jones (CrO_3 / H_2SO_4) < 94JOC(59)5643 > <94SYN767 >	**93** 65% **94** 60% **95** 55%

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le réactif de Jones (2 équivalents).

11.4.2.2. Préparation des aldéhydes tricycliques 2-formyl 3-méthylés

Les conditions de construction des systèmes tricycliques hétérocycliques pentagonaux ont déjà été décrits précédemment (cf. § 5.3.1) < 86HC(44)130 > (Schéma 112).

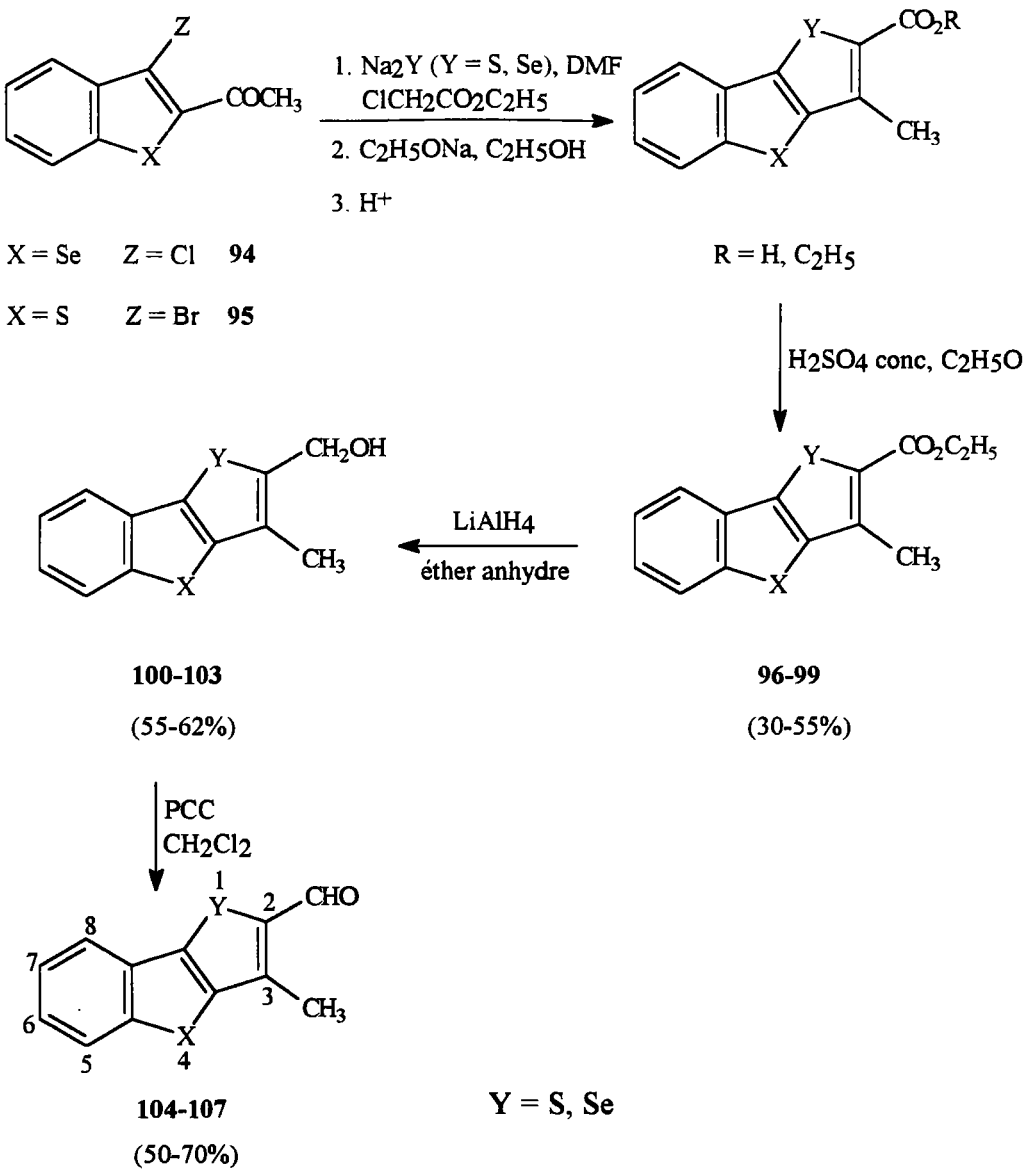
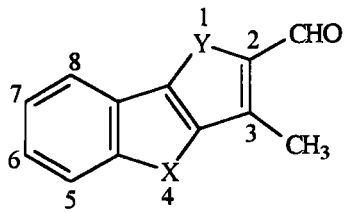


Schéma 112

La réduction des esters **96-99** par 2-3 équivalents d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre suivie de l'oxydation des alcools **100-103** par le chlorochromate de pyridinium dans le dichlorométhane, donne accès aux aldéhydes **104-107** avec de bons rendements (50-70%) (Schéma 112). Le tableau 33 résume les différents aldéhydes avec les rendements calculés à partir des composés α-acétyl β-halogénés **94, 95**.

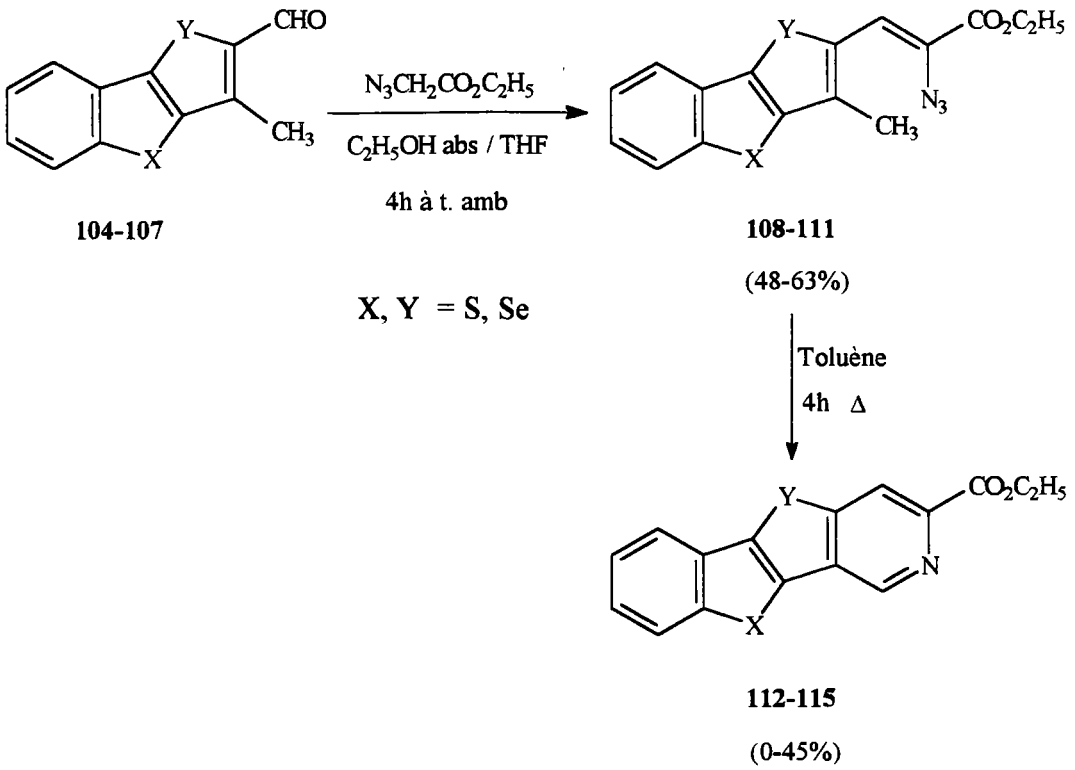
Tableau 33



N° du produit	X	Y	Rendement %
104	Se	S	14
105	Se	Se	11
106	S	S	21
107	S	Se	11

11.4.2.3. Construction du cycle isoquinoléinique

Les α-azidoacrylates résultent de la condensation de l'azidoacétate d'éthyle, à température ambiante, sur les composés **104-107** précédemment préparés < 84JCS(P1)2189 > (Schéma 113).



104-107

108-111

(48-63%)

X, Y = S, Se

112-115

(0-45%)

Schéma 113

La décomposition thermique des α-azidoacrylates **108-111**, chauffés au reflux du toluène pendant quatre heures, conduit aux dérivés tétracycliques escomptés **112-115** avec des rendements variables. Dans le cas de l'azidure **108**, le produit de départ demeure inchangé.

La stéréochimie de la double liaison des α-azidoacrylates **108-111** n'est pas encore bien connue. HENN et ses collaborateurs < 84JCS(P1)2189 > estime qu'elle est Z puisque dans ce cas, cet isomère est thermodynamiquement le plus stable. Néanmoins, la stéréochimie de la double liaison n'a pas d'influence sur l'annélation du cycle isoquinoléinique. En effet, lors de leur décomposition, les α-azidoacrylates donnent les 2H-azirines qui sont en équilibre thermique avec les vinyl-nitrènes correspondants et par conséquent la stéréochimie est perdue.

11.4.2.4. Mécanisme proposé

ISOMURA et ses collaborateurs < 80TL(21)3879 >, nous proposent un mécanisme expliquant la décomposition thermique des α-azidoacrylates donnant accès aux cycles isoquinoléiniques. L'extension à nos dérivés est donnée ci-après (Schéma 114).

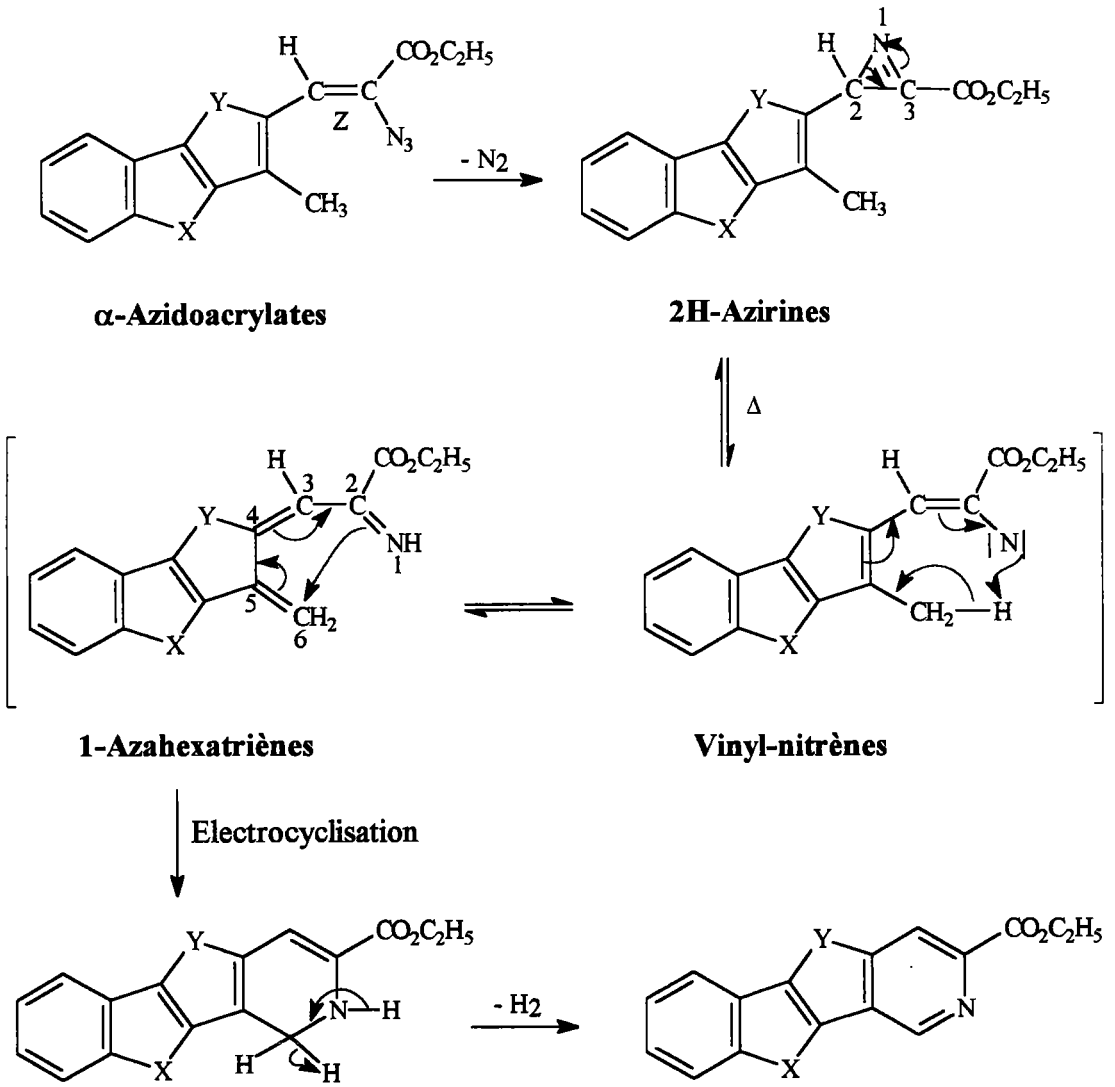


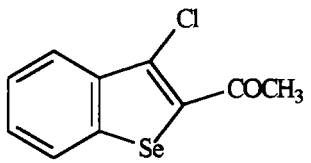
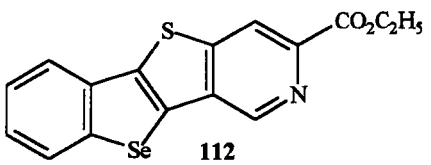
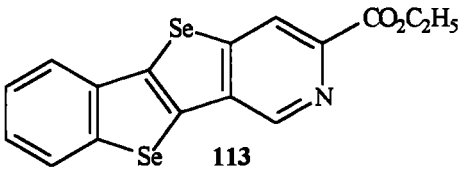
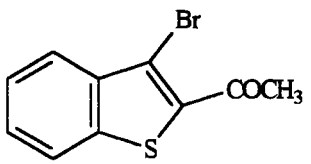
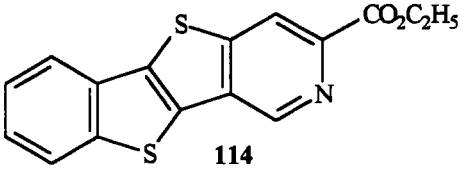
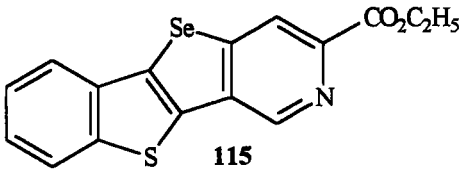
Schéma 114

11.4.3. Conclusions

Cette voie de synthèse nous a permis de comparer la réactivité des dérivés bicycliques β-haloacroléiniques et de leurs analogues α-acétyl β-halogénés dans la réaction de formation de cycles pentagonaux. Réagissant dans les mêmes conditions opératoires, les β-haloacroléines ont donné de meilleurs rendements.

Dans le tableau 34, nous avons résumé les résultats obtenus lors de la préparation des analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine à partir des produits **94**, **95**.

Tableau 34

CETONES	ANALOGUES TETRACYCLIQUES	RENDEMENT %
 **94**	 **112**	**112** 0% (produit de départ)
	 **113**	**113** 1%
 **95**	 **114**	**114** 5%
	 **115**	**115** 2%

CHAPITRE 12

Partie expérimentale 2

12.1. Synthèse des dérivés nitro-vinyliques

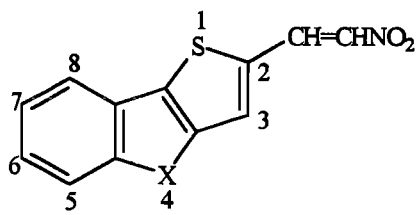
Additionner (0.0066mol) d'acétate d'ammonium à (0.005mol) d'aldéhyde **39a**, **40** ou **41** dans 10ml de nitrométhane. Laisser agiter 90 minutes au reflux puis décomposer sur eau glacée. Le précipité formé est récupéré après filtration et est purifié par recristallisation. Les produits formés:

76: 2-(2-nitrovinyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

77: 2-(2-nitrovinyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène

78: 2-(2-nitrovinyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène

Tableau 35



X	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (Solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
O	**76**	$C_{12}H_7NO_3S$ (245g/mol)	solide marron (éthanol 95)	192	58.77 2.86 5.71 58.64 2.83 5.52	50
S	**77**	$C_{12}H_7NO_2S_2$ (261g/mol)	solide rouge (éthanol 95)	174	55.17 2.68 5.36 55.05 2.64 5.27	84
Se	**78**	$C_{12}H_7NO_2SSe$ (308g/mol)	solide rouge (méthanol)	168	46.75 2.27 4.54 46.72 2.29 4.02	74

Tableau 36

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
76	7.30 (1H, d, J 13.46, Ha) 7.38 (1H, d, J 8.22, H7) 7.43 (1H, d, J 7.87, H6) 7.48 (1H, s, H3) 7.57 (1H, d, J 8.85, H8) 7.73 (1H, d, J 8.22, H5) 8.17 (1H, d, J 13.35, Hb)	112.11, 124.11, 125.68, 126.89, 127.43, 127.87, 133.11 (CHAr), 132.10, 135.75, 139.88, 141.59, 143.81, (CAr)	1617m (C=C)
77	7.43-7.46 (2H, m, H6, H7), 7.49 (1H, d, J 13.16, Ha) 7.59 (1H, s, H3), 7.84 (1H, d, J 7.62, H8) 7.87 (1H, d, J 7.69, H5) 8.16 (1H, d, J 13.30, Hb)	121.91, 124.04, 125.28, 126.48, 127.62, 127.70, 132.59 (CHAr), 131.58, 135.65, 138.56, 139.14, 143.87 (CAr)	1614m (C=C)
78	7.28 (1H, d, J 12.27, Ha) 7.36 (1H, d, J 7.47, H7) 7.42 (1H, d, J 7.00, H6) 7.56 (1H, s, H3) 7.81 (1H, d, J 7.66, H8) 7.88 (1H, d, J 7.71, H5) 8.11 (1H, d, J 13.25, Hb)	123.41, 123.89, 125.75, 126.64, 127.09, 130.83, 132.47 -CHAr), 133.72, 135.01, 135.80, 142.00, 143.87 (CAr)	1620m (C=C)

12.2. Préparation des amines primaires

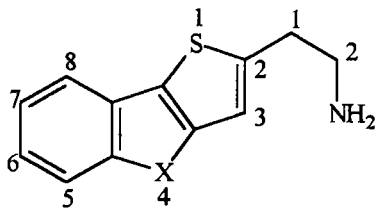
A une suspension de (9eq) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane anhydre, additionner (1eq) de composé **76**, **77** ou **78**. Laisser agiter 90 minutes à reflux. Hydrolyser l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium avec un mélange eau/THF (50/50) et filtrer sur célite. Après extraction à l'éther, la phase organique est concentrée sous vide. L'amine formée est séparée du produit brut sous forme d'oxalate. Les amines préparées:

79: 2-(2-aminoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

80: 2-(2-aminoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène

80: 2-(2-aminoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène

Tableau 37



X	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	P.F.°C	Rdt (%)
O	79	$C_{12}H_{11}NOS$ (217g/mol)	huile orange	/	30
S	80	$C_{12}H_{11}NS_2$ (233g/mol)	huile orange	/	40
Se	81	$C_{12}H_{11}NSSe$ (280g/mol)	huile orange	/	34

Tableau 38

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
79	1.67 (1H, sl, NH_2), 3.04 (2H, t, $ArCH_2$), 3.70 (2H, t, NCH_2), 6.95 (1H, s, H3), 7.28-7.32 (2H, m, H6, H7), 7.54 (1H, t J 7.38, H8), 7.60 (1H, t, J 7.52, H5)	60.21, 61.78 (CH_2), 120.11, 123.45, 124.33, 132.65, 132.87(CHAr), 132.89, 137.12, 138.07, 142.10, 145.42 (CAr)	3217f, bande large, (NH_2)
80	1.70 (1H, sl, NH_2),3.06 (2H, t, $ArCH_2$), 3.89 (2H, t, NCH_2), 7.04 (1H, s, H3), 7.30-7.38 (2H, m, H6, H7), 7.75 (1H, d J 7.40, H8), 7.82 (1H, d, J 7.60, H5)	60.37, 62.03 (CH_2), 120.50, 123.74, 124.52, 132.58, 132.74(CHAr), 133.00, 137.21, 137.33, 141.81, 145.51 (CAr)	3223f, bande large, (NH_2)
81	1.68 (1H, sl, NH_2),3.02 (2H, t, $ArCH_2$), 3.69 (2H, t, NCH_2), 6.98 (1H, s, H3), 7.22-7.32 (2H, m, H6, H7), 7.72 (1H, d J 7.53, H8), 7.88 (1H, d, J 8.05, H5)	60.40, 61.89 (CH_2), 120.34, 123.72, 124.32, 132.49, 133.04(CHAr), 133.76, 137.41, 137.87, 142.01, 144.89 (CAr)	3234f, bande large, (NH_2)

12.3. Synthèse des acétamides

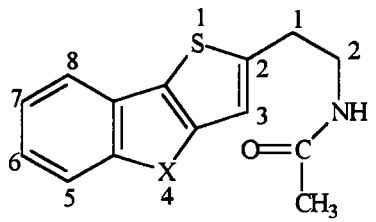
A 0°C, additionner goutte à goutte 1ml d'anhydride acétique à (0.008mol) d'amine **79**, **80** ou **81** dans 10ml de pyridine. Laisser agiter une nuit à température ambiante puis décomposer sur eau glacée. Extraire au dichlorométhane et laver le mélange avec une solution d'acide chlorhydrique 50% puis à l'eau. Sécher, filtrer et évaporer le solvant. L'amide formé est utilisé sans purifications ultérieures. Les acétamides synthétisés:

82: 2-(2-acétamidoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzofurane

83: 2-(2-acétamidoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène

84: 2-(2-acétamidoéthyl)thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène

Tableau 39



X	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (Solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
O	**82**	$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259g/mol)	solide beige (éther)	115	64.86 5.02 5.40 64.72 4.89 5.36	71
S	**83**	$C_{14}H_{13}NOS_2$ (275g/mol)	solide orange	75	61.09 4.27 5.09 60.87 4.19 4.92	63
Se	**84**	$C_{14}H_{13}NOSSe$ (322g/mol)	huile orange	/	52.17 4.04 4.35 52.04 3.90 4.32	74

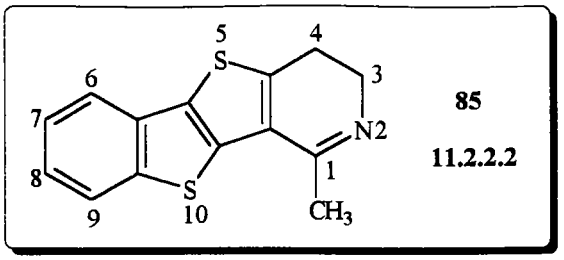
Tableau 40

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
82	1.98 (3H, s, $COCH_3$), 3.11 (2H, t, J 7.95, $ArCH_2$), 3.57 (2H, t, J 7.32, NCH_2), 5.72 (1H, sl, NH), 6.95 (1H, s, H3), 7.27-7.31 (2H, m, H6, H7), 7.54 (1H, t, J 5.14, H8), 7.61 (1H, t, J 5.13, H5)	1732m ($COCH_3$) 2922f (CH_2) 3248f, bande large, (NH)
83	1.98 (3H, s, $COCH_3$), 3.14 (2H, t, J 6.50, $ArCH_2$), 3.59 (2H, t, J 6.31, NCH_2), 5.70 (1H, sl, NH), 7.60 (1H, s, H3), 7.35-7.40 (2H, m, H6, H7), 7.77 (1H, d, J 7.17, H8), 7.84 (1H, d, J 7.79, H5)	1735m ($COCH_3$) 2929f (CH_2) 3252f, bande large, (NH)
84	1.99 (3H, s, $COCH_3$), 3.11 (2H, t, J 6.57, $ArCH_2$), 3.61 (2H, t, J 6.42, NCH_2), 5.78 (1H, sl, NH), 7.07 (1H, s, H3), 7.30-7.42 (2H, m, H6, H7), 7.75 (1H, d, J 7.84, H8), 7.87 (1H, d, J 7.91, H5)	1740m ($COCH_3$) 2945f (CH_2) 3264f, bande large, (NH)

12.4. Cyclisation de l'acétamide thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène

Additionner (14eq) d'oxychlorure de phosphore à (1eq) d'acétamide **83** dans 20ml de toluène anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à reflux et laissé une nuit à température ambiante. Evaporer le maximum de solvant et décomposer sur eau-glacée. Extraire au dichlorométhane et laver avec une solution d'ammoniaque puis à l'eau. Sécher et concentrer sous vide la phase organique. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

[1-Méthyl-3,4-dihydro-benzothiéno[3,2-g]]thiéno[3,2-c]pyridine



85

11.2.2.2

* Rendement: 40%

* Aspect: solide orange, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2 /AcOEt: 8/2)

* P.F.°C = 196°C

* R.M.N. ^1H (CDCl3) δ_H:

2.36 (3H, s, CH_3), 2.97 (2H, t, J 6.56, $ArCH_2$), 3.92 (2H, t, J 6.24, NCH_2), 7.27-7.34 (2H, m, H7, H8), 7.80 (1H, d, J 8.16, H6), 7.88 (1H, d, J 7.89, H9)

* Microanalyse: Formule brute $C_{14}H_{11}NS_2$ (257g/mol)

	C %	H %	N %
Calculé	65.37	4.28	5.44
Trouvé	65.15	4.23	5.37

* IR: ν_{max} (KBr) cm^{-1} = 1623f(C=N)

12.5. Formation des azidoacrylates tricycliques non substitués

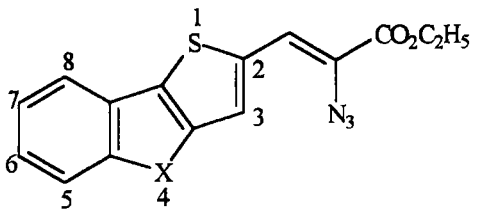
Mode opératoire général:

Les α-azidoacrylates **86, 87** sont préparés selon le mode opératoire décrit dans le chapitre 9 (cf. § 9.3.3) pour la synthèse de l'ester pyrrolo benzothiophénique. Les composés obtenus sont purifiés par recristallisation. Les azidoacrylates synthétisés:

86: 2-azido-3-(thiéno[3,2-*b*][1]benzofuran-2-yl)-propénoate d'éthyle

87: 2-azido-3-(thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle

Tableau 41



X	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (Solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
O	**86**	$C_{15}H_{11}N_3O_3S$ (313g/mol)	solide jaune (éther-éther de pétrole)	112	57.51 3.51 13.42 57.22 3.48 13.36	45
S	**87**	$C_{15}H_{11}N_3O_3SSe$ (392g/mol)	solide orange (dichlorométhane-éther de pétrole)	153	45.92 2.81 10.71 45.87 2.77 10.56	44

Tableau 42

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
86	1.39 (3H, t, J 7.40, CH_3), 4.35 (2H, q, J 7.00, CH_2), 7.15 (1H, s, H3), 7.28 (1H, t, J 7.56, H7), 7.40 (1H, t, J 7.37, H6), 7.50 (1H, s, CH-N_3), 7.89 (2H, d, J 7.50, H5, H8)	2105F (N_3) 1700F (CO_2) 1602f (C=C)
87	1.42 (3H, t, J 7.44, CH_3), 4.39 (2H, q, J 6.78, CH_2), 7.19 (1H, s, H3), 7.32 (1H, t, J 7.63, H7), 7.42 (1H, t, J 7.41, H6), 7.52 (1H, s, CH-N_3), 7.87 (2H, d, J 7.48, H5, H8)	2111F (N_3) 1702F (CO_2) 1607f (C=C)

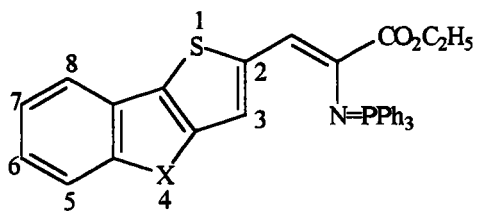
12.6. Synthèse des iminophosphoranes

L'α-azidoacrylate **86** ou **87** (1eq) dans 5ml de dichlorométhane anhydre est additionné, goutte à goutte, à température ambiante à (1eq) de triphénylphosphine dans 10ml de dichlorométhane anhydre. Laisser agiter 1 à 3 heures à reflux puis évaporer le solvant. Le composé brut est purifié par recristallisation. Les composés formés:

88: 2-iminophosphorane-3-(thiéno[3,2-*b*][1]benzofuran-2-yl)-propénoate d'éthyle

89: 2-iminophosphorane-3-(thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle

Tableau 43



X	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (Solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
O	**88**	$C_{33}H_{26}NO_3PS$ (547.29/mol)	solide orange (éther)	184	72.35 4.75 2.56 72.17 4.71 2.47	50
Se	**89**	$C_{33}H_{26}NO_2PSSe$ (610g/mol)	solide orange (acétate d'éthyle)	180	64.92 4.26 2.29 64.76 4.22 2.18	65

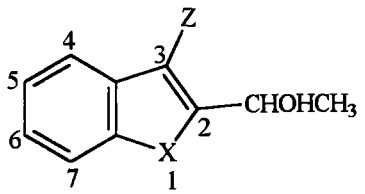
Tableau 44

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
88	1.52 (3H, t, J 7.04, CH_3), 4.39 (2H, q, J 7.07, CH_2), 7.68-8.31 (21H, complexe m, ArH)	1678F (CO_2)
89	1.01 (3H, t, J 7.05, CH_3), 3.90 (2H, q, J 7.11, CH_2), 7.48-7.83 (21H, complexe m, ArH)	1681F (CO_2)

12.7. Action du réactif de GRIGNARD sur les β-haloacroléines

Préparer le réactif de GRIGNARD en additionnant goutte à goutte, (4eq) d'iodométhane à une suspension de (4eq) de magnésium dans de l'éther anhydre. Agiter 30 minutes à reflux puis, additionner goutte à goutte le composé **18a**, **20** ou **22** dans de l'éther anhydre. Chauffer à reflux pendant 90 minutes. Le mélange refroidi est versé dans une solution glacée de chlorure d'ammonium. Séparer la phase organique, sécher et concentrer sous vide. Purifier par distillation.

Tableau 45



X	Z	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	Eb_p	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	Rdt (%)
O	Cl	**90**	$C_{10}H_9ClO_2$ (196.50/mol)	huile jaune	121_6	1.63 (3H, d, J 6.69, CH_3), 3.24 (1H, s, OH), 5.19 (1H, q, J 6.67, CH), 7.27-7.33 (2H, m, H5, H6), 7.44 (1H, d J 7.63, H4), 7.53 (1H, d, J 8.12, H7)	85
Se	Cl	**91**	$C_{10}H_9ClOSe$ (259.50/mol)	huile orange	130_1	1.60 (3H, d, J 6.26, CH_3), 3.25 (1H, s, OH), 5.39 (1H, q, J 6.27, CH), 7.32-7.44 (2H, m, H5, H6), 7.80 (1H, d J 8.38, H4), 7.86 (1H, d, J 9.71, H7)	75
S	Br	**92**	$C_{10}H_9BrOS$ (257.00/mol)	huile orange	/	1.62(3H, d, J 6.54, CH_3), 3.23 (1H, s, OH), 5.42 (1H, q, J 6.57, CH), 7.30-7.37 (2H, m, H5, H6), 7.75 (1H, d J 7.88, H4), 7.81 (1H, d, J 9.00, H7)	70

12.8. Oxydation par le réactif de Jones

A 0°C, additionner goutte à goutte (2eq) de réactif de Jones 2.67M, fraîchement préparé (26.7 g de CrO_3 dans 23ml de H_2SO_4 conc, dilué jusqu'à 100ml avec de l'eau) à (1eq) d'alcool **90**, **91** ou **92** dans l'acétone pure. Laisser à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est versé dans une solution glacée de chlorure d'ammonium et filtrer sur

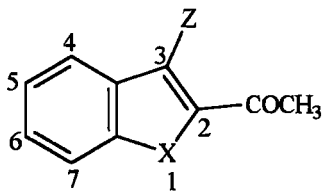
célite. Extraire à l'acétate d'éthyle et laver avec une solution saturée de carbonate de sodium puis à l'eau. La phase organique est concentrée sous vide. Le solide obtenu est purifié par recristallisation.

93: 2-acétyl-3-chlorobenzo[*b*]furane

94: 2-acétyl-3-chlorobenzo[*b*]sélénophène

95: 2-acétyl-3-bromobenzo[*b*]thiophène

Tableau 46



X	Z	N° du pdt	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	Rdt (%)
O	Cl	93	$C_{10}H_7ClO_2$ (194.50/mol)	huile rouge	/	2.64 (3H, s, $COCH_3$), 7.32-7.37 (2H, m, H5, H6), 7.50 (1H, d, J 7.86, H4), 7.64 (1H, d, J 7.91, H7)	65
Se	Cl	94	$C_{10}H_7ClOSe$ (257.50/mol)	solide rouge (méthanol)	100	2.84 (3H, s, $COCH_3$), 7.46-7.51 (2H, m, H5, H6), 7.87 (1H, d, J 9.00, H4), 8.00 (1H, d, J 9.27, H7)	55
S	Br	95	$C_{10}H_7BrOS$ (255.00/mol)	solide beige	100	2.82 (3H, s, $COCH_3$), 7.48-7.52 (2H, m, H5, H6), 7.82 (1H, d, J 7.52, H4), 7.97 (1H, d, J 7.60, H7)	65

12.9. Formation des esters tricycliques 3-méthylés

Ces composés ont été synthétisés suivant le mode opératoire décrit précédemment (cf. § 9.7.1 et 9.7.2). Les produits formés:

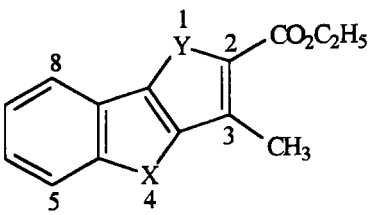
96: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylate d'éthyle

97: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylate d'éthyle

98: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle

99: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle

Tableau 47



X	Y	N° du pdt	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recrstallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
Se	S	**96**	$C_{14}H_{12}O_2SSe$ (323g/mol)	solide orange (acétate d'éthyle-éther de pétrole)	120	52.01 3.71 51.96 3.85	44
Se	Se	**97**	$C_{14}H_{12}O_2Se_2$ (370g/mol)	solide orange (acétate d'éthyle-éther de pétrole)	125	45.40 3.24 45.64 3.18	35
S	S	**98**	$C_{14}H_{12}O_2S_2$ (276g/mol)	solide beige (éther)	107	60.87 4.35 60.78 4.30	55
S	Se	**99**	$C_{14}H_{12}O_2SSe$ (323g/mol)	solide orange (dichlorométhane-éther de pétrole)	100	52.01 3.71 52.16 3.77	30

Tableau 48

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
96	1.42 (3H, t, J 7.14, CH_3), 2.70 (3H, s, CH_3), 4.39 (2H, q, J 7.11, CH_2), 7.29-7.36 (1H, m, j 3.10 et J 6.35, H7), 7.39-7.46 (1H, m, j 1.00 et J 7.91, H6), 7.85 (1H, d, J 7.18, H8), 7.92 (1H, d, J 7.65, H5)	14.37 (CH_3), 16.18 (CH_3), 61.00 (CH_2),123.09, 125.39, 125.85, 127.02 (CHAr), 127.12, 134.71, 138.86, 139.04, 141.21, 142.64 (CAr), 162.77 (CO_2)	1685F (CO_2) 2979f (CH_3)
97	1.41 (3H, t, J 7.20, CH_3), 2.68 (3H, s, CH_3), 4.38 (2H, q, J 7.23, CH_2), 7.35 (1H, J 7.05, H7), 7.43 (1H, t, J 7.17, H6), 7.84 (1H, d, J 7.30, H8), 7.94 (1H, d, J 7.84, H5)	14.37 (CH_3), 17.53 (CH_3), 61.12 (CH_2), 123.92, 125.43, 125.73, 126.78 (CHAr), 130.22, 137.53, 139.93, 141.03, 141.81, 143.39 (CAr), 163.47 (CO_2)	1686F (CO_2) 2978f (CH_3)
98	1.43 (3H, t, J 7.11, CH_3), 2.71 (3H, s, CH_3), 4.40 (2H, q, J 7.12, CH_2), 7.42-7.44 (2H, m, H6, H7), 7.85 (1H, d, J 7.25, H8), 7.89 (1H, d, J 7.46,H5),	14.36 (CH_3), 15.07 (CH_3), 61.01 (CH_2), 121.74, 124.00, 124.92, 125.73 (CHAr), 128.17, 132.52, 136.51, 138.57, 140.53, 142.89 (CAr), 162.95 (CO2)	1688F (CO_2) 2978f (CH_3)
99	1.41 (3H, t, J 7.12, CH_3), 2.69 (3H, s, CH_3), 4.37 (2H, q, J 7.14, CH_2), 7.42-7.44 (2H, m, H6, H7), 7.85 (1H, d, J 7.38, H8) 7.88 (1H, d, J 7.52, H5)	14.37 (CH_3), 16.37 (CH_3), 61.15 (CH_2), 122.50, 123.81, 124.65, 124.99 (CHAr), 131.19, 135.37, 137.10, 140.94, 141.83, 142.39 (CAr), 163.91 (CO_2)	1688F (CO_2) 2978f (CH_3)

12.10. Réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium

La réduction des esters tricycliques 3-méthylés est réalisée dans les mêmes conditions opératoires décrites précédemment (cf. § 9.8). Les produits formés sont:

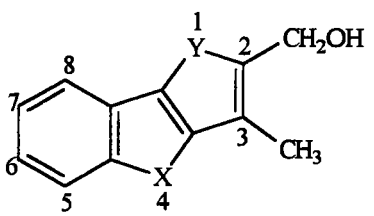
100: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-hydroxyméthylène

101: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-hydroxyméthylène

102: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-hydroxyméthylène

103: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-hydroxyméthylène

Tableau 49



X	Y	N° du pdt	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
Se	S	**100**	$C_{12}H_{10}OSSe$ (281g/mol)	solide beige (éther)	135	51.24 3.55 51.25 3.70	62
Se	Se	**101**	$C_{12}H_{10}OSe_2$ (328g/mol)	solide orange (éther)	141	43.90 3.05 44.02 3.23	60
S	S	**102**	$C_{12}H_{10}OS_2$ (234g/mol)	solide beige (éther)	135	61.54 4.27 61.37 4.22	55
S	Se	**103**	$C_{12}H_{10}OSSe$ (281g/mol)	solide rose (éther)	156	51.24 3.56 51.22 3.70	55

Tableau 50

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C ($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
100	1.86 (1H, s, OH), 2.39 (3H, s, CH_3), 4.89 (2H, s, CH_2), 7.29 (1H, t, J 7.87, H7), 7.43 (1H, t, J 7.60, H6), 7.80 (1H, d, J 7.80, H8), 7.90 (1H, d, J 7.90, H5)	13.75 (CH_3), 58.64 (CH_2), 122.17, 124.35, 125.11, 126.90 (CHAr), 13.048, 134.07, 135.30, 138.09, 138.17, 141.29 (CAr)	3341f, bande large, (OH)
101	2.16 (1H, s, OH), 2.53 (3H, s, CH_3), 4.75 (2H, s, CH_2), 7.15-7.29 (2H, m, H6, H7), 7.63 (1H, d, J 7.57, H8), 7.80 (1H, d, J 7.77, H5)	14.74 (CH_3), 59.66 (CH_2), 122.56, 123.69, 124.88, 126.40 (CHAr), 129.25, 133.48, 138.01, 139.76, 140.09, 146.42 (CAr)	3254f, bande large, (OH)
102	1.97 (1H, s, OH), 2.36 (3H, s, CH_3), 4.85 (2H, s, CH_2), 7.32-7.37 (2H, m, H6, H7), 7.80 (1H, d, J 7.60, H8), 7.85 (1H, d, J 7.88, H5)	12.81 (CH_3), 58.70 (CH_2), 120.81, 123.91, 124.21, 124.64 (CHAr), 127.83, 131.84, 133.12, 139.20, 139.88, 141.52 (CAr)	3330f, bande large, (OH)
103	2.17 (1H, s, OH), 2.55 (3H, s, CH_3), 4.75 (2H, s, CH_2), 7.24-7.64 (1H, d, J 7.64, H8), 7.75 (1H, d, J 7.80, H5)	13.62 (CH_3), 59.53 (CH_2), 120.95, 123.26, 123.47, 124.26 (CHAr), 126.46, 130.83, 135.68, 139.86, 141.11, 147.37 (CAr)	3160f, bande large, (OH)

12.11. Oxydation par le chlorochromate de pyridinium

Les alcools tricycliques 3-méthylés sont oxydés suivant le même mode opératoire que leurs analogues non substitués (cf. § 9.9). Les produits formés sont:

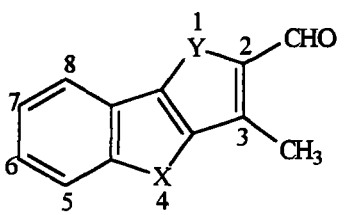
104: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carbaldéhyde

105: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carbaldéhyde

106: 3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carbaldéhyde

107: 3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophène-2-carbaldéhyde

Tableau 51



X	Y	N° du pdt	Formule brute (Masse molaire)	Aspect (solvant de recristallisation)	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
Se	S	**104**	$C_{12}H_8OSSe$ (279g/mol)	solide beige (éther)	181	51.61 2.87 51.10 2.99	50
Se	Se	**105**	$C_{12}H_8OSe_2$ (326g/mol)	solide orange (éther)	175	44.17 2.45 44.33 2.60	53
S	S	**106**	$C_{12}H_8OS_2$ (232g/mol)	solide beige (éther)	180	62.07 3.44 62.16 3.24	70
S	Se	**107**	$C_{12}H_8OSSe$ (279g/mol)	solide orange (éther)	176	51.61 2.87 51.50 3.05	68

Tableau 52

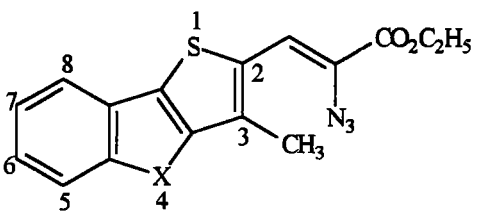
N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N.^{13}C($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
104	2.72 (3H, s, CH_3), 7.39-7.47 (2H, m, H6, H7), 7.88 (1H, d, J 7.38, H8), 7.93 (1H, d, J 7.41, H5), 10.11 (1H, s, CHO)	14.54 (CH_3), 123.74, 125.62, 126.67, 127.08 (CHAr), 134.27, 137.77, 138.62, 142.77, 143.20, 143.30 (CAr), 182.10 (CO)	1637F (CO) 2360f (CH_3)
105	2.67 (3H, s, CH_3), 7.35-7.48 (2H, m, H6, H7), 7.89 (1H, d, J 8.25, H8), 7.93 (1H, d, J 7.50, H5), 10.00 (1H, s, CHO)	15.86 (CH_3), 124.69, 125.75, 126.59, 126.92 (CHAr), 137.30, 140.56, 142.29, 144.25, 145.3 (CAr), 167.11 (CO)	1639F (CO) 2358f (CH_3)
106	2.71 (3H, s, CH_3), 7.44 (1H, m, H7), 7.46 (1H, m, H6), 7.86-7.94 (2H, m, H5, H8), 10.11 (1H, s, CHO)	13.45 (CH_3), 122.30, 124.00, 125.13, 126.50 (CHAr), 132.09, 138.77, 140.00, 140.32, 140.35, 143.53 (CAr), 182.18 (CO)	1638F (CO) 2859f (CH_2)
107	2.68 (3H, s, CH_3), 7.43 (1H, m, H7), 7.45 (1H, m, H6), 7.88 (1H, d, J 7.89, H8), 7.94 (1H, d, J 7.65, H5), 10.02 (1H, s, CHO)	14.83 (CH_3), 123.12, 123.82, 125.22, 126.43 (CHAr), 135.09, 141.02, 141.97, 142.53, 142.74, 143.13 (CAr), 183.03 (CO)	1639F (CO) 2815f (CH_3)

12.12 Synthèse des azidoacrylates méthylés

Ces azidures ont été préparés suivant les conditions opératoires utilisées pour la synthèse du composé **31b** (cf. § 9.3.3). Mais, dans ce cas, la réaction a été effectuée à température ambiante. Les produits formés sont:

108: 2-azido-3-(3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzosélénophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle
109: 2-azido-3-(3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle
110: 2-azido-3-(3-méthyl-thiéno[3,2-*b*][1]benzothiophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle
111: 2-azido-3-(3-méthyl-sélénolo[3,2-*b*][1]benzothiophèn-2-yl)-propénoate d'éthyle

Tableau 53



X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	P.F.°C	Rdt (%)
Se	S	**108**	$C_{16}H_{13}N_3O_2SSe$ (390g/mol)	solide orange	112	63
Se	Se	**109**	$C_{16}H_{13}N_3O_2Se_2$ (437g/mol)	solide orange	118	60
S	S	**110**	$C_{16}H_{13}N_3O_2S_2$ (343g/mol)	solide jaune	115	56
S	Se	**111**	$C_{16}H_{13}N_3O_2SSe$ (390g/mol)	solide orange	120	48

Tableau 54

N° du produit	R.M.N.^{1}H ($CDCl_3$) δ_H	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
108	1.42 (3H, t, J 7.02, CH_3), 2.48 (3H, s, CH_3), 4.40 (2H, q, J 7.03, CH_2), 7.34-7.41 (1H, m, H7), 7.41-7.44 (1H, m, H6), 7.46 (1H, s, CH-N_3), 7.86 (1H, d, J 7.24, H8), 7.90 (1H, d, J 7.37, H5)	2107F (N_3) 1640F (CO_2)
109	1.44 (3H, t, CH_3), 2.52 (3H, s, CH_3), 4.45 (2H, q, CH_2), 7.37 (1H, m, H7), 7.46 (1H, m, H6), 7.53 (1H, s, CH-N_3), 7.88 (1H, d, J 7.50, H8), 7.92 (1H, d, J 7.88, H5)	2114F (N_3) 1645F (CO_2)
110	1.42 (3H, t, CH_3), 2.48 (3H, s, CH_3), 4.40 (2H, q, CH_2), 7.40-7.43 (2H, m, H6, H7), 7.52 (1H, s, CH-N_3), 7.86-8.00 (2H, m, H5, H8)	1650F (CO_2)
111	1.41 (3H, t, CH_3), 2.47 (3H, s, CH_3), 4.38 (2H, q, CH_2), 7.33-7.42 (2H, m, H6, H7), 7.50 (1H, s, CH-N_3), 7.85-7.88 (2H, m, H5, H8)	1654F (CO_2)

12.13. Synthèse des dérivés tétracycliques

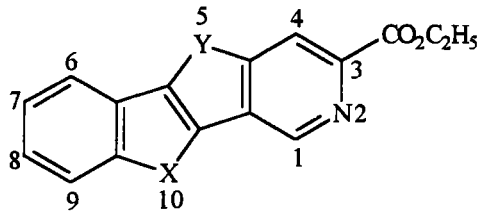
(0.0050mol) du composé **108**, **109**, **110** ou **111** est chauffé à reflux pendant 4 heures dans 150ml de toluène anhydre. Après évaporation du solvant, le composé tétracyclique obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/AcOEt: 8/2). Les produits formés sont:

113: [benzoséléno [3,2-*g*]]sélénolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl-carboxylate d'éthyle

114: [benzothiéno[3,2-*g*]]thiéno[3,2-*c*]pyridin-3-yl-carboxylate d'éthyle

115: [benzoséléno[3,2-*g*]]thiéno[3,2-*c*]pyridin-3-yl-carboxylate d'éthyle

Tableau 55



X	Y	N° du produit	Formule brute (Masse molaire)	Aspect	P.F.°C	C% H% N% Calculé Trouvé	Rdt (%)
Se	Se	**113**	$C_{16}H_{11}NO_2Se_2$ (407g/mol)	solide orange-foncé	215	47.17 2.70 3.44 47.02 2.63 3.39	40
S	S	**114**	$C_{16}H_{11}NO_2S_2$ (313g/mol)	solide orange	198	61.34 3.51 4.47 61.50 3.50 4.12	43
S	Se	**115**	$C_{16}H_{11}NO_2SSe$ (360g/mol)	solide jaune	192	53.33 3.05 3.88 53.20 2.98 3.76	45

Tableau 56

N° du produit	R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) δ_H	R.M.N. ^{13}C($CDCl_3$) δ_C	IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}
113	1.53 (3H, t, CH_3), 4.57 (2H, q, CH_2), 7.45 (1H, t, J 7.65, H7), 7.54 (1H, t, J 7.70, H8), 7.95 (1H, d, J 7.70, H6), 8.04 (1H, d, J 7.66, H9), 8.68 (1H, s, H4), 9.23 (1H, s, H1)	14.20 (CH_3), 62.45 (CH_2), 121.35, 122.24, 124.64, 125.40, 126.77, 131.82 (CHAr), 131.87, 132.00, 136.89, 142.01, 142.86, 143.55, 151.04 (CAr), 164.87 (CO_2)	1711F (CO_2) 1565f (C=N)
114	1.50 (3H, t, CH_3), 4.55 (2H, q, CH_2), 7.50 (2H, m, H7, H8), 7.92 (1H, d, J 6.55, H6), 7.95 (1H, d, J 6.40, H9), 8.72 (1H, s, H4), 9.24 (1H, s, H1)	14.18 (CH_3), 62.10 (CH_2), 121.05, 122.10, 124.25, 125.38, 126.39, 131.46 (CHAr), 131.57, 131.98, 137.10, 141.97, 142.96, 143.12, 150.33 (CAr), 165.22 (CO_2)	1708F (CO_2) 1572f (C=N)
115	1.51 (3H, t, CH_3), 4.53 (2H, q, CH_2), 7.47-7.51 (2H, m, H7, H8), 7.88 (1H, t, J 8.00, H6), 7.94 (1H, t, J 7.80, H9), 8.70 (1H, s, H4), 9.20 (1H, s, H1)	14.23 (CH_3), 62.67 (CH_2), 122.36, 124.60, 125.66, 126.45, 126.95, 132.04 (CHAr), 132.44, 136.84, 139.85, 142.24, 143.60, 144.11, 151.67 CAr), 162.46 (CO_2)	1713F (CO_2) 1564f (C=N)

CHAPITRE 13

Conclusions générales - Remarques - Perspectives

Des conclusions ayant été données pour chaque étude, nous ne les reprendrons pas ici entièrement. Par contre, nous présenterons quelques autres approches de ces analogues tétracycliques d'ellipticines, qui pourraient être développées par la suite.

13.1. Sur la synthèse des composés tricycliques

Les différentes études décrites dans la littérature portant sur la synthèse d'analogues bihétérocycliques du phénanthrène, ont permis de préparer certains esters tricycliques. Ces composés ont été utilisés pour les transformer en fonctions aldéhydes, nécessaires pour la construction du cycle D.

Les préparations des divers esters tricycliques nous ont permis de constater que les rendements des étapes de construction du noyau C étaient meilleurs en partant des dérivés " β-haloacroléiniques " que de leurs analogues bicycliques 2-acétyl-3-halogénés.

Il faut rappeler notamment que dans le cas des systèmes tricycliques préparés à partir du N-acétylindoxyle, des améliorations seraient envisageables afin d'essayer de préparer les composés tricycliques et tétracycliques correspondants: remplacer le groupement acétyle du N-acétyl-3-chloro-indole-2-carbaldéhyde par un groupement benzyle, méthyle, mésyle ou tosyle (Schéma 115)

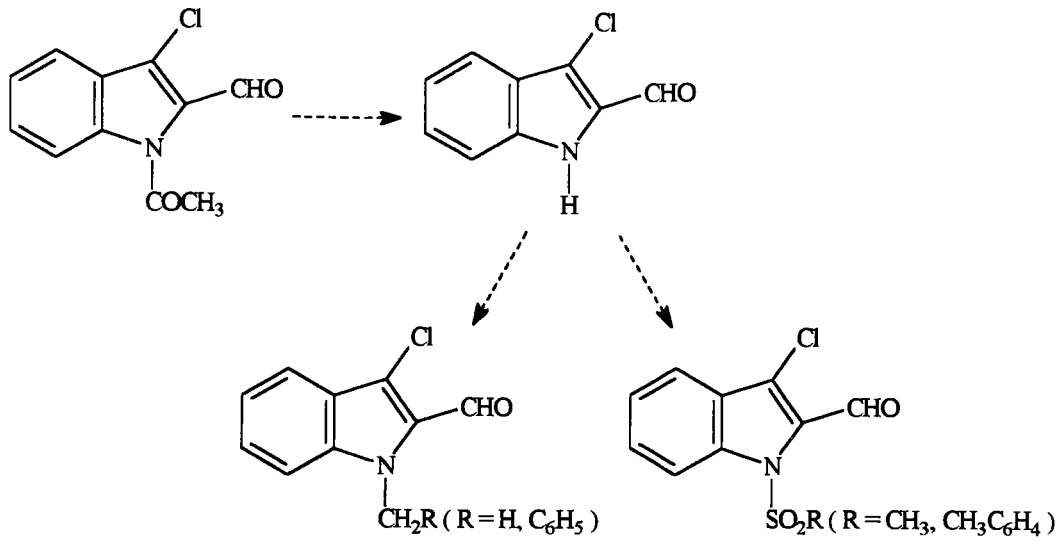
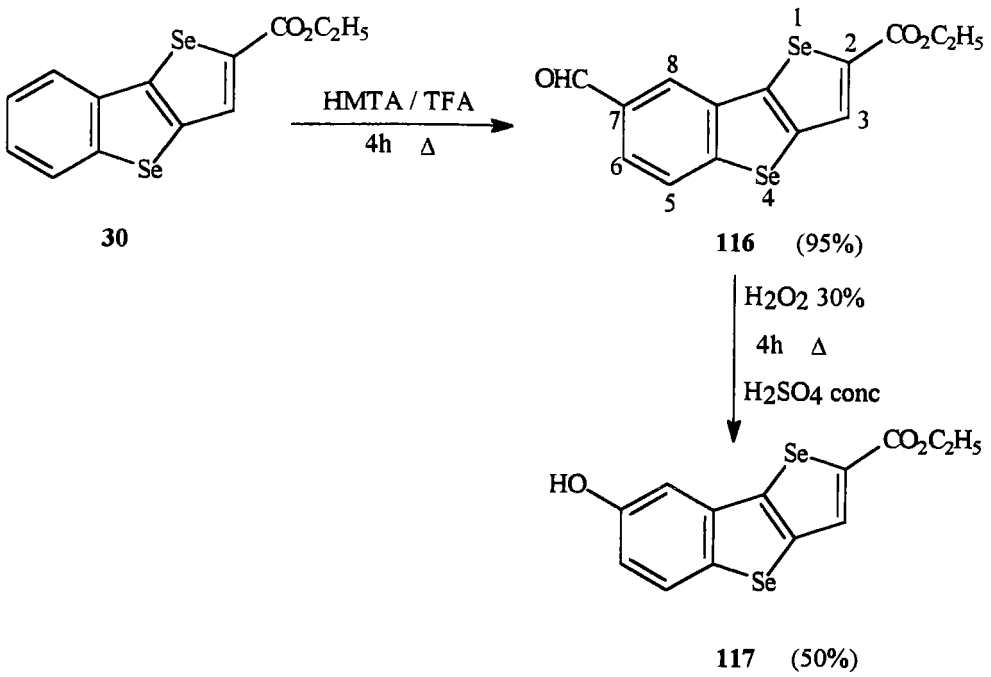


Schéma 115

13.2. Sur la synthèse des systèmes tétracycliques

Les méthodes de cyclisation de POMERANZ-FRITSCH et de BISCHLER-NAPIERALSKI se déroulent dans des conditions acides. La première voie de synthèse est plus intéressante du fait qu'elle permet la construction du noyau isoquinoléinique avec le nombre minimal de réactions et sans étape supplémentaire d'aromatisation.

En ce qui concerne les analogues bihétérocycliques de la 9-méthoxyellipticine préparés à partir des 3-oxobenzo[*b*]thiophène et sélénophène, nous avons envisagé d'introduire le groupement méthoxy sur les esters tricycliques correspondants. Un essai a été réalisé sur le sélénolo[3,2-*b*][1]benzosélénophène-2-carboxylate d'éthyle **30** (Schéma 116).



30 **116** (95%) **117** (50%)

Schéma 116

Une réaction de formylation dans l'acide trifluoroacétique, en présence d'hexaméthylènetétramine, suivie d'une réaction de DAKIN, a permis d'accéder à l'ester substitué par un groupement hydroxyle en position 7. Une étape supplémentaire de méthylation devrait aboutir au composé 7-méthoxylé à partir duquel nous pourrions construire l'analogue tétracyclique.

Quant aux analogues de l'olivacine, nous aurons la possibilité de les synthétiser dans les conditions de BISCHLER-NAPIERALSKI sur les amines obtenues à partir de composés tricycliques méthylés en position 3, comme présenté dans le schéma 117.

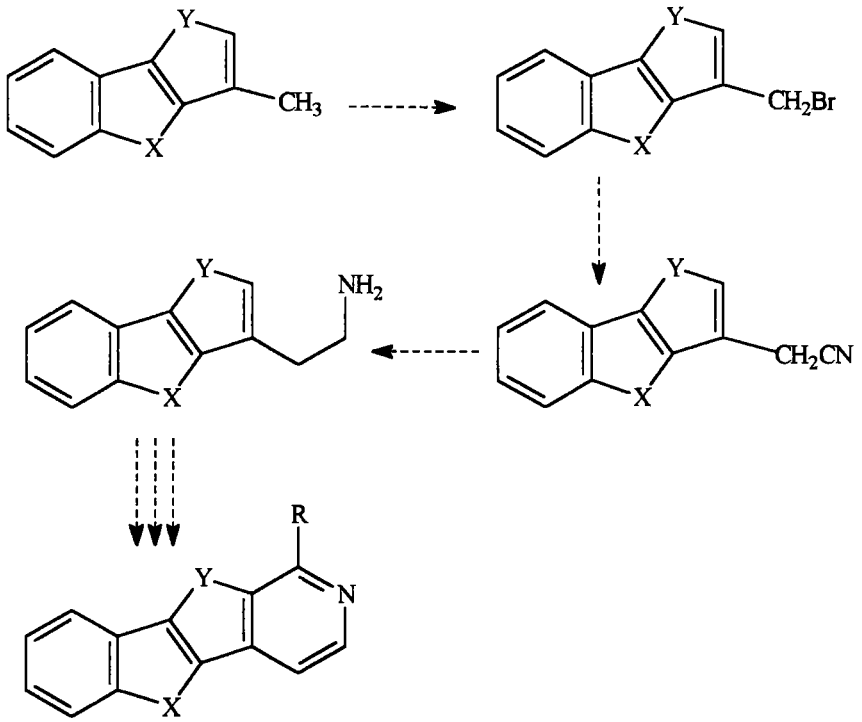


Schéma 117

Par comparaison aux méthodes de cyclisation de BISCHLER-NAPIERALSKI et de POMERANZ-FRITSCH, la réaction de STAUDINGER, (suivie du tandem aza-WITTIG/électrocyclisation) et la décomposition thermique des azidoacrylates ont lieu dans des conditions neutres (ni acides ni basiques). Notons que la dernière voie de synthèse mentionnée ci-dessus, donne accès à de nouveaux analogues bihétérocycliques de l'isoellipticine par cyclisation directe d'α-azidoacrylates préparés.

Enfin, à partir des esters tétracycliques obtenus, d'autres études devront être menées dans le but d'introduire des chaînes aminoalkylées pour l'habillage thérapeutique.

CODES DES OUVRAGES

Revues

Aust. J. Chem.	AJC
Ber	B
Bull. Chem. Soc. Japan	BCJ
Biochem. Pharmacol.	BP
Bull. Soc. Chim. Fr.	BSC
Chemistry Lett.	CL
Can. J. Chem.	CJC
Chem. Rev.	CR
C. R. Acad. Sc. Paris, Série C	CR(C)
Current Sci	CS
Chem. Soc. Rev.	CSR
Heterocycles	H
J. Am. Chem. Soc.	JA
J. Biol. Chem.	JBC
J. Chem. Res., Synop.	JCR
J. Chem. Soc., Chem. Commun.	JCS(CC)
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1	JCS(P1)
J. Heterocyclic. Chem.	JHC
J. Med. Chem.	JMC
J Org. Chem.	JOC
J. Pharm. Sci.	JPS

Khim. Geterotsikl. Soedin.	KGS
Org. Reactions	OR
Org. Synth.	OS
Pure and Appl. Chem.	PAC
Proc. Nat. Acad. Sci.	PNA
Rev. Roum. Chim.	RRC
Synthesis	S
Syn. Commun.	SC
Synlett	SYN
Tetrahedron	T
Tetrahedron Lett.	TL
U. S. .Pat.	USP

Brevets

Japan Kokai	JK

Livres (Séries)

Heterocyclic Compounds	HC

Autres publications

Thèses	TH
Tous les autres livres et revues	MI

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1742MI255 Rumphius
" *Herbarium Amboinense, II* ". **1742**, 255

1884MI(17)2988 A. Rössing
Chem. Ber. **1884**, *17*, 2988

1893B(26)419 Fritsch
Ber. **1893**, *26*, 419

1893MI(14)116 Pomeranz
Monatsh. **1893**, *14*, 116

1894MI(15)299 Pomeranz
Monatsh. **1894**, *15*, 299

1895MI(1)286 Fritsch
Ann. **1895**, *1*, 286

1897B(30)1081 P. Friedländer; J. Neudörf
Ber. **1897**, *30*, 1081

1899B(32)1867 P. Friedländer
Ber. **1899**, *32*, 1867

10B(43)214 K. Fries; W. Pfaffendorf
Ber. **1910**, *43*, 214

11JCS(99)911 R. W. Merriman
J. Chem. Soc. **1911**, *99*, 911

12B(45)1835 R. Lesser; R. Weiss
Ber. **1912**, *45*, 1835

12MI(393)354 K. V Auwers
Ann. Chem. **1912**, *393*, 354

20JCS(117)1534 L. Higginbothan; H. Stefen
J. Chem. Soc. **1920**, *117*, 1534

32JCS1380 A. Robertson
J. Chem. Soc. **1932**, 1380

32OS(12)76 Allen and Mackay
Org. Synth. **1932**, *12*, 76

44JOC(9)170 L. C. Raiford; D. E. Fos
J. Org. Chem. **1994**, *9*, 170

44OS(2)580 Allen and Mackay
Org. Synth. **1944**, *2*, 580

45JOC(10)381 C. Hansch; H. G. Lindwall
*J. Org. Chem.***1945**, *10*, 381

46CR(38)447 Bradsher
Chem. Rev. **1946**, *38*, 447

47JA(69)1197 R. F. Nystron; W. G. Brown
J. Am. Chem. Soc. **1947**, *69*, 1197

50JA(72)2781 F. A. Ramirez; A. Berger
J. Am. Chem. Soc. **1950**, *72*, 2781

51JA(73)2626 P. A. S. Smith; J. H. Boyer
J. Am. Chem. Soc. **1951**, *73*, 2626

51JA(81)4434 R. B. Woodward; G. A. Iacobucci; F. A. Hochstein
J. Am. Chem. Soc. **1951**, *81*, 4434

51JOC(21)975 E. G. C. Djerassi; F. X. Markley; R. Ehrlich
J. Org. Chem. **1951**, *21*, 975

51OR(6)74 W. M. Whaley; T. R. Govindachari
Org. Reactions. **1951**, *6*, 74

51OR(6)151 W. M. Whaley; T. R. Govindachari
Org. Reactions. **1951**, *6*, 151

51OR(6)191 W. J. Gensler
Org. Reactions. **1951**, *6*, 191

53CS(22)184 V. V. Ghaisis; B. D. Tilak
Current Sci. **1953**, *22*, 184

54MI(39A)14 V. V. Ghaisis; B. D. Tilak
Proc. Indian Acad. Sci. **1954**, *39A*, 14

57JA(79)1675 L. H. Werner; D. C. Schroeder; S. Ricca
J. Am. Chem. Soc. **1957**, *79*, 1675

57JCS2624 G. M. Badger; D. J. Clark; W. Davies
J. Chem. Soc. **1957**, 2624

59JA(81)1903 S. Goodwin; A. F. Smith; E. C. Horning
J. Am. Soc. **1959**, *81*, 1903

59JA(81)4434 R. B. Woodward; G. A. Iacobucci; F. A. Hochstein
J. Am. Chem. Soc. **1959**, *81*, 4434

59MI(24)2385 Z. Arnold; J. Zemlicka
Collection. Czechoslov. Chem. Commun. **1959**, *24*, 2385

59OS(2)580 C. Ainsworth
Org. Synth. **1959**, *2*, 580

62JA(84)94 E. Wenkert; K. G. Dave
J. Am. Chem. Soc. **1962**, *84*, 94

62JA(84)98 E. Wenkert
J. Am. Chem. Soc. **1962**, *84*, 98

62JCS3482 P. A. Cranwell; J. E. Saxton
J. Chem. Soc. **1962**, 3482

62JOC(27)586 D. C. Schroeder; P. O. Corcoran; C. A. Holden;
M. C. Mulligan
J. Org.Chem. **1962**, *27*, 586

64MI(97)667 H. Plieninger ; W. Müller; K. Weinerth
Chem. Ber. **1964**, *97*, 667

65JOC(30)2247 J. M. Bobbitt; J. Mc New Kiely ; K. L. Khanna;
R. Ebermann
J. Org. Chem. **1965**, *30*, 2247

66JMC(9)237 C. W. Mosher; O. P. Grews; E. M. Acton;
L. Goodman
J. Med. Chem. **1966**, *9*, 237

66KGS(4)634 O. P. Shurko; V. P. Mamaev
Khim. Geterotsikl. Soedin. **1966**, *4*, 634

66MI(75)157 A. Ruwet; M. Renson
Bull. Soc. Chim. Belges. **1966**, *75*, 157

67AJC(20)2715 L. K. Dalton ; S. Demerac ; B. C. Elmes ; J. W. Loder ; J. M. Swan ; T.
Teitei
Aust. J. Chem. **1967**, *20*, 2715

67JMC(10)126 A. N. Fujiwara; E. M. Acton; L. Goodman
J. Med. Chem. **1967**, *10*, 126

67MI(2)112 O. P. Shkurko; V. P. Mamaev
Izv. Sil. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk. **1967**, *2*, 112
Chem. Abstr. 69, 27290f

67RRC(12)105 D. Rãileanu ; E. Mosanu
Rev. Roum. Chim. **1967**, *12*, 105

68JCS(C)609 N. P. Buu-Hoï; G. Saint-Ruf; A. Martani; A. Ricci; D. Balucani
J. Chem. Soc. (C), **1968**, 609

68JHC(5)853 A. N. Fujiwara; E. M. Acton; L. Goodman
J. Heterocyclic. Chem. **1968**, *5*, 853

68JOC(33)856 J. M. Bobbitt; J. C. Sih
J. Org. Chem. **1968**, *33*, 856

68JPS(57)1720 G. H. Svodolva; G. A. Poore; M. L. Monfort
J. Pharm. Sci. **1968**, *57*, 1720

69JHC379 A. N. Fujiwara; E. M. Acton; L. Goodman
J. Heterocyclic. Chem. **1969**, 379

69JHC875 E. Campaigne; J. Ashby
J. Heterocyclic. Chem. **1969**, 875

69MI(27)279 A. Ricci; D. Balucani; C. Rossi; A. Croisy
Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna. **1969**, *27*, 279

69T(25)1585 M. J. Bevis; E. J. Forbes; B. C. Uff
Tetrahedron. **1969**, *25*, 1585

70JCS(C)2431 N. B. Chapman; C. G. Hughes; R. M. Scrowston
J. Chem. Soc. **1971**, 2431

70JOC(35)1867 M. P. Cava; M. V. Lakshmikantham
J. Org. Chem. **1970**, *35*, 1867

71JCS(C)463 N. B. Chapman; C. G. Hughes; R. M. Scrowston
J. Chem. Soc. **1971**, 463

71MI(101)74 A. Ricci ; D. Balucani ; M. Bettelli
Gazz. Chim. Ital. **1971**, *101*, 774

71T(27)1253 M. J. Bevis; E. J. Forbest; N. N. Naik; B. C. Uff
Tetrahedron. **1971**, *27*, 1253

72BSC(12)4767 E. Iteke ; L. Christiaens ; M. Renson
Bull. Soc. Chim. Fr. **1972**, *12*, 4767

72CR(274C)711 P. Cagniant; G. Kirsch; D. Cagniant
C. R. Acad. Sc. Paris. **1972**, *274C*, 711

72JCS(P1)2264 K. N. Kilminster; M. Sainsbury
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1972**, 2264

72MI(103)194 H. Hemetsberger; D. Knittel
Monatsh. Chem. **1972**, *103*, 194

72MI(305)523 K. E. Schulte; D. Reischt
Arch. Pharmaz. **1972**, *305*, 523

72T(28)5397 T. Q. Minh; L. Christiaens ; M. Renson
Tetrahedron. **1972**, *28*, 5397

72TL(47)4789 A. J. Birch; A. H. Jackson; P. V. R. Shannon
Tetrahedron Lett. **1972**, *47*, 4789

73CR(276C)1727 P. Potier; M. M. Janot
C. R. Acad. Sc. **1973**, *276C*, 1727

73TH71 L. Perrin
Thèse " Synthèse et réactivité de composés bihétérocycliques oxygénés sulfurés à squelette benzo[b]furannique, comparaison avec leurs analogues à squelette benzo[b]sélénophénique "
Sept 1973, Metz, France

73TH86 G. Kirsch.
Thèse " Synthèse et réactivité de composés bihétérocycliques séléniés-sulfurés à squelette benzo[b]sélénophénique "
Sept 1973, Metz, France

74CR(278C)1011 P. Cagniant; P. Perrin; G. Kirsch
C. R. Acad. Sc. **1974**, *278C*, 1011

74HC(29)210 A. Mustafa
" *Heterocyclic compounds: Benzofurans* "ed. Wiley Intersciences, **1974**, *29*, 210

74JCS(P1)2185 A. J. Birch; A. H. Jackson; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1974**, 2185

74JK125396 S. Yoshina; A. Tanaka; K. Yakushijin
75CA(82)170867y *Japan Kokai 74* 125396
Chem. Abstr. **1975,** *82*, 170867y

74PNA(71)5078 J. B. LE Pecq; N. Dat-xuong; Ch. Gosse; C. Paoletti
Proc. Nat. Acad .Sci. **1974**, *71*, 5078

74TH15 F. Lepage
Thèse " Méthyl cétones mono et bihétérocyclique à squelette benzo [b] furanique et leurs analogues sulfurées et séléniées "
Janvier **1974**, Metz, France

75CR(281D)1365 J. B. LE Pecq; Ch.Gosse; N.Dat-xuong; C. Paoletti
C. R. Acad. Sc. Paris. **1975**, *281D*, 1365

75JA(97)4682 A. Padwa; J. Smolanoff; A. Tremper
J. Am. Chem. Soc. **1975**, *97*, 4682

75JHC(12)1051 D. R. Amick
J. Heterocyclic. Chem. **1975**, *12*, 1051

75MI(16)135 V. Rheinhold; L. Bittman; R. Bruni; K. Thrun; D. Sibrevia
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. **1975**, *16*, 135

75TL2647 E. J. Corey; J. W. Suggs
Tetrahedron Lett. **1975**, 264

76CR(282C)993 P. Cagniant; G. Kirsch
C. R. Acad. Sc. Paris **1976** *282C*, 993

76CR(283D)1109 D. Palaprat; R. Oberlin; B.-P. Roques; J.-B. Le Pecq
C. R. Acad. Sc. Paris. **1976**, *283D*, 1109

76CR(282D)1457 P. Lesca ; P. Lecointe; C. Paoletti; D. Mansuy
C. R. Acad. Sci. Paris. **1976**, *282D*, 1457

76JCS(P1)1479 Y. Oikawa; O. Yonemitsu
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1976**, 1479

76S65 A. J. Fatiadi
Synthesis, **1976**, *65*

77CL397 K. Isomura; T. Tanaka; H. Taniguchi
Chemistry Lett. **1977**, 397

77CL401 K. Isomura; H. Taguchi; T. Tanaka; H. Taniguchi
Chemistry Lett. **1977**, 401

77CR(285D)945 J. C. Chermann; J. Gruest; L. Montagnier; F. Wendeling; P. Tambourin; M. Tourbez-Perrin; F. Pochon; C. Ducrocq; C. Rivalle; E. Bisagni
C. R. Acod. Sc. Paris. **1977**, *285D*, 945

77JCR(S)247 H. Hemetsberger; I. Spira; S. Schonfelder
J. Chem. Res, Synop. **1977**, 247

77JCS(P1)1698 A. H. Jackson; P. R. Jenkins; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1977**, 1698

77JHC(14)975 A. Tanaka; K. Yakushijin; S. Yoshina
J. Heterocyclic. Chem. **1977**, *14*, 975

77S437 M. Sainsbury
Synthesis. **1971**, 437

77TH6 M. Wierzbicki
Thèse " Synthèse et réactivité dans la série des thiéno[2,3-b]pyrroles "
Oct. **1977**, Metz, France

77TL4663 J. Bergman; R. Carlsson
Tetrahedron Lett. **1977**, 4663

78MI(60)1003 C. Paoletti; P. Lecointe; P. Lesca; D. Mansuy
Biochimie. **1978**, *60*, 1003

78TL(19)1261 J. Y. Lallemand; P. Lemaitre; L. Beeley
Tetrahedron Lett. **1978**, *19*, 1261

78TL(19)4055 J. Bergman; R. Carlsson
Tetrahedron Lett. **1978**, *19*, 4055

79JCS(CC)627 T. L. Gilchrist; C. W. Rees; J. A. R. Rodrigues
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 627

79JCS(P1)138 C. Rivalle; C. Ducrocq; E. Bisagni
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1979**, 138

79JCS(P1)142 C. Ducrocq; E. Bisagni; C. Rivalle ; J. M. Lhoste
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1979**, 142

79JCS(P1)1706 E. Bisagni; C. Ducrocq; J. M. Lhoste; C. Rivalle; A. Civier
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1979**, 1706

79MI(100)1599 H. Hemetsberger; D. Knittel; H. Weidmann
Monatsh. Chem. **1979**, *100*, 1599

79MI(135)813 S. C. Jain; K. K. Bhandary; H. M. Sobell
J. Mol. Biol. **1979**, *135*, 813

80JMC(23)1212 C. Ducrocq; F. Wendling; M. Tourbez-Perrin; C. Rivalle; P. Tambourin; F. Pochon; E. Bisagni; J. C. Chermann
J. Med. Chem. **1980**, *23*, 1212

80JMC(23)1330 D. Pelaprat et coll.
J. Med. Chem. **1980**, *23*, 1330

80JOC(45)2176 C. Rivalle; C. Ducrocq; J. M. Lhoste; E. Bisagni
J. Org. Chem. **1980**, *45*, 2176

80MI(67)1 P. Lindereau; J. C. Chermann; J. Gruest; L. Montagnier; C. Ducrocq; C. Rivalle; E. Bisagni
Bull. Cancer. **1980**, *67*, 1

80MI(74)107 C. Paoletti; J. B. LE Pecq; N. Dat-xuong; P. Juret; H. Garnier; J. L. Amiel; J. Rouesse
Recent Results Cancer Res. **1980**, *74*, 107

80S469 S. Jeganathan; D. Kuila; M. Srinivasan
Synthesis. **1980**, 469

80TL(21)3319 R. B. Miller; T. Moock
Tetrahedron Lett. **1980**, *21*, 3319

80TL(21)3879 K. Isomura; S. Noguchi; M. Saruwatari; S. Hatano
Tetrahedron Lett. **1980**, *21*, 3879

80TL(31)1081 D. A. Davis; G. W. Gribble
Tetrahedron Lett. **1980**, *31*, 1081

81CPB(29)1606 Y. Oikawa; M. Tanaka; H. Hirasawa; O. Yonemitsu
Chem. Pharm. Bull. **1981**, *29*, 1606

81H(15)207 Y. Oikawa; M. Tanaka; H. Hirasawa; O. Yonemitsu
Heterocycles. **1981**, *15*, 207

81H(16)1357 R. Barone; M. Chanon
Heterocycles. **1981**, *16*, 1357

81JCS(P1)2906 M. J. E. Hewlins; A. H. Jackson; A. M. Oliveira-Campos ; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1981**, 2906

81JMC(24)289 C. Auclair; C. Paoletti
J. Med. Chem. **1981**, *24*, 289

81JOC(46)2979 S. Kano; E. Sugino; S. Shibuya; S. Hibino
J. Org. Chem. **1981**, *46*, 2979

81MI(29)1606 Y. Oikawa; M. Tanaka; H. Hirasawa; O. Yonemitsu
Chem. Pharm. Bull. **1981**, *29*, 1606

81MI(50)879 M. Gellert
A. Rev. Biochem. **1981**, *50*, 879

81S57 J. Kowalik; L. Kupczyk-Subotkowska; P. Mastalerz
Synthesis. **1981**, *57*

81T(37)2097 C. Rivalle; C. Ducrocq; J. M. Lhoste; F. Wendling; E. Bisagni
Tetrahedron. **1981**, *37*, 2097

81T(37)3977 D. L. Boger; C. E. Brotherton; M. D. Kelley
Tetrahedron. **1981**, *37*, 3977

81T(37)3977 D. L. Boyer; C. E. Brotherton; M. D. Kelley
Tetrahedron. **1981**, *37*, 3977

81T437 Y. G. Gololobov; I. N. Zhmurova; L. F. Kasuklin
Tetrahedron **1981**, 437

81TH49 J. M. Webert
Thèse " Synthèse et réactivité d'analogues bihétérocycliques pyrroliques du phénanthrène "
Mai **1981**, Metz, France

81TL(22)2119 D. Dolman; M. Sainsbury
Tetrahedron Lett. **1981**, *22*, 2119

82BP(31)3261 L. A .Zwelling; S. Michaels; D. Kerrigan; Y. Pommier; K. W. Kohn
Biochem. Pharmacol. **1982**, *31*, 3261

82CJC(60)2426 J. P. Kutney; M. Noda; N. G. Lewis; B. Monteiro; D. Mostowiez; B. R. Worth
Can. J. Chem. **1982**, *60*, 2426

82H(19)1673 S. Kano; E. Sugino; S. Hibino
Heterocycles. **1982**, *19*, 1673

82H(19)2295 M. J. Wanner; G. J. Koomen; U. K. Pandit
Heterocycles. **1982**, *19*, 2295

82JOC(47)2810 M. G. Saulnier; G. W. Gribble
J. Org. Chem. **1982**, *47*, 2810

82KGS1211 V. V. Konova; A. A. Semenov
Khim. Geterotski. Soedin. **1982**, 1211

82MI(45)489 S. Michel; F. Tillequin; M. Koch
J. Nat. Prod. **1982**, *45*, 489

82USP4310667 J. B. LE Pecq; C. Paoletti; U. S. Patent, 4 310 667, **1982**
Chem. Abstr. **1982**, *96*, 181489s

83JMC(26)181 C. Rivalle; F. Wedling; P. Tambourin; J. M. Lhoste; E. Bisagni; J. C. Chermann
J. Med. Chem. **1967**, *10*, 126

83JMC(26)181 C. Rivalle; F.Wendling; P. Tambourin; J. M. Lhoste; E. Bisagni; J. C. Cherman
J. Med. Chem. **1083**, *26*, 181

83JOC(48)886 R. B. Miller; J. G. Stowell
J. Org. Chem. **1983**, *48*, 886

83JOC(48)2690 M. G. Saulnier; G. W. Gribble
J. Org. Chem. **1983**, *48*, 2690

83JOC(48)3344 J. B. Hendrickson; C. Rodriguez
J. Org. Chem. **1983**, *48*, 3344

83T(39)3673 M. J. Wanner; G. J. Koomen; U. K. Pandit
Tetrahedron. **1983**, *39*, 3673

83TL(24)365 G. Meunier; B. Meunier; C. Auclair; J. Bernadou; C. Paoletti
Tetrahedron Lett. **1983**, *24*, 365

84JBC(259)9182 K. M. Tewey; G. L. Chen; E. M. Nelson; L. F. Liu
J. Biol. Chem. **1984**, *259*, 9182

84JCS(CC)127 M. R. Euerly; R. D. Waigh
J. Chem. Soc. , Chem. Commun. **1984**, 127

84JCS(CC)776 D. M. B. Hickey; A. R. Mackenzie; C. J. Moody; C. W. Rees
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 776

84JCS(P1)1605 C. F. Carvalho; M. V. Sargent
J. Chem. Soc., Perkin trans 1. **1984**, 1605

84JCS(P1)2189 L. Henn; D. M. B. Hickey; C. J. Moody; C. W. Rees
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1984**, 2189

84JCS(P1)2903 C. J. Moody; J. G. Ward
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1984**, 2903

84JOC(49)4518 G. W. Grible; M. G. Saulnier; M. P. Sibi; J. A. Obaza-Nutaitis
J. Org. Chem. **1984**, *49*, 4518

84MI(47)872 K. Kouadio; J. C. Chenieux; M. Rideau; C. Viel
J. Nat. Prod. **1984**, *47*, 872

84S289 M. J. E. Hewlins; A. M. Oliveira-Campos; P. V. R. Shannon
Synthesis. **1984**, 289

84S439 L. Syper ; J. Mlochowski
Synthesis. **1984**, 439

84TL(25)2105 D. D. Weller; D. W. Ford
Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 2105

84TL2351 V. K. Kansal; S. Funakoshi; P. Mangeney; P. Potier; B. Gillet; E. Guittet; J. Y. Lallemand
Tetrahedron Lett. **1984**, 2351

85BP(34)4191 W.E. Ross
Biochem.Pharmaco. **1995**, *34*, 4191

85H(23)1277 G. W. Grible; M. G. Saulnier
Heterocycles. **1985**, *23*, 1277

85JCS(CC)60 G. Pratveil; J. Bernadou; B. Meunier
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, *60*

85JMC(28)708 M. Maftouh; R. Besselievre; B. Monserrat; P. Lesca; B. Meunier; H. P. Husson; C. Paoletti
J. Med. Chem. 1985, *28*, 708

85MI(114)19 H. P. Vosberg
Current topics in Microbiology and Immunology. **1985**, *114*, 19

85MI(128)1173 G. Pratviel; J. Bernadou; C. Paoletti; B. Mrunier; B. Gillet; E. Guittet; J.Y. Lallemand
Biochem. Biophys .Res. Comm. **1985**, *128*, 1173

85MI(146)483 G. Riou; M. Gabillot; M. Barrois; F. Breitburd; G. Orth
Eur. J. Biochem. **1985**, *146*, 483

85MI(54)665 J. C. Wang
Annu .Rev. Biochem. **1981**, *54*, 665

85PNA(82)307 L. L. Shen; A. G. Pernet
Proc..Nat. Acad. Sci. **1985**, *82*, 307

85TL(26)4933 V. K. Kansal; R. Sundaramoorthi; B. L. Das; P. Potier
Tetrahedron Lett. **1985**, *26*, 4933

86HC(44)130 P. Cagniant; D. Cagniant; G. Kirsch; D. Paquer
Heterocyclic Componds, Thiophène and its derivatives. **1986**, *44*, 130

86JOC(51)567 E. Dalcanale; F. Montanari
J. Org. Chem. **1986**, *51*, 567

86MI(25)1240 C. Auclair; B. Dugué; B. Meunier; C. Paoletti
Biochemistry. **1986**, *25*, 1240

86MI(103)2569 M. M. Heck; W. C. Earnshaw
J. Cell. Biol. **1986**, *103*, 2569

86PAC(58)737 P. Potier
Pure and Appl. Chem. **1986**, *58*, 737

86T(42)2389 V. K. Kansal; P. Potier
Tetrahedron. **1986**, *42*, 2389

87BSC(1)193 J. Levy; D. Royer; J. Guilhem; M. Cesario; C. Pascard;
Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, *1*, 193

87JMC(30)1204 S. Archer; B. S. Ross; L. P. Mattoccia; D. Cioli
J. Med .Chem. **1987**, *30*, 1204

87JOC(52)1252 Y. Hamada; M. Shibata; T. sugiura; S. Kato; T. Shioiri
J. Org. Chem. **1987**, *52*, 1252

87MI(33)93 G. Meunier; D. De Montauzon; J. Bernadou; G. Grassy ; M. Bonnafous; S.Gros; B.Meunier
Molecular Pharmacology. **1987**, *33*, 93

87S1031 B. K. Lukanov; A. P. Venkov; N. M. Mollov
Synthesis. **1987**, 1031

88CJC(66)1405 D. M. McKinnon; K. R. Lee
Can .J. Chem. **1988**, *66*, 1405

88H(27)1671 E. Bisagni; M. Rautureau; C. Huel
Heterocycles. **1988**, *27*, 1671

88H(27)1709 Q. Syu; A. Brossi
Heterocycles. **1988**, *21*, 1709

88JCS(P1)1819 P. Molina; P. M. Fresneda
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. , **1988**, 1819

88JCS(P1)2933 A. J. Ratchiffe; M. Sainsbury; A. D. Smith
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1988**, 2933

88JCS(P1)2945 M. Sainsbury; A. D. Smith; K. K. Vong
J. Chem. Soc., Pekin Trans 1. **1988**, 2945

88JMC(31)1951 L. Larue; C. Rivalle; G. Muzard; C. Paoletti; E. Bisagni; J. Paoletti
J. Med. Chem. **1988**, *31*, 1951

88MI(64)145 S. Douc-Rasy; J. F. Riou; J. C. Abomadegbe; G.Riou
Biology of the Cell. **1988**, *64*, 145

88T(44)3627 A. Langendoen; G. J. Koomen; U. K. Pandit
Tetrahedron. **1988**, *44*, 3627

88TL(29)6505 I. Hogan; P.Jenkins; M. Sainsbury
Tetrahedron. Lett. **1988**, *29*, 6505

89JHC(26)1135 J. M. Gazengel; J. C. Lancelot; S. Rault; M. Robba
J. Heterocyclic. Chem. **1989**, *26*, 1135

89JOC(54)3249 W. E. Bauta; W. D. Wulff; S. F. Pavkovi ; E. J. Zaluzec
J. Org. Chem. **1989**, *54*, 3249

89JOC(54)3264 G. W. Gribble; G. L. Fletcher; D. M. Ketcha ; M. Rajopadhye
J. Org. Chem. **1989**, *54*, 3264

89TL(30)297 R. B. Miller; S. Dugar
Tetrahedron Lett. **1989**, *30*, 297

90JCS(P1)1319 Y. Yokoyama; N. Okuyama; S. Iwadate ; T. Momoï; Y. Murakami
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1990**, 1319

90JOC(55)4528 J. E. Bäckvall; N. A. Plobeck
J. Org. Chem. **1984**, 127

90MI(39)239 G. W. Gribble
" *The Alkaloïds " ed. Academic Press, New york,* " **1990**, *39*, 239

90T(46)5555 S. P. Modi; T. McComb; A. H. Zayed; R. C. Oglesby; S. Archer
Tetrahedron. **1990**, *46*, 5555

91BCJ(64)68 S. Mataka; K. Takahaski; Y. Ikazaki; T. Hatta
Bull. Chem. Soc. Japan. **1991**, *64*, 68

91JCS(P1)3165 I. P. Derez; C. Rivalle; C. Huel; J. Belehradeck; C. Paoletti; E. Bisagni
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1991**, 3165

91JCS(P1)3173 I. P. Deprez; C. Rivalle; J. Belehradek; C. Huel; E. Bisagni
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1991**, 3173

91SYN290 G. W. Grible
Synlett. **1991**, 290

91TH189 A. Dari
Thèse " Synthèses et propriétés d'analogues séléniés de la psicoline et de l'ellipticine "
Sept **1991**, Liège

92BCJ(65)649 T. Yamaguchi; T. Seki; K. Ichimura
Bull. Chem. Soc. Japan. **1992**, *65*, 649

92CSR113 P. Potier
Chem. Soc. Rev. **1992**, 113

92H(34)781 U. Pindur; M. Haber; H. Erfanian-abdoust
Heterocycles. **1992**, *34*, 781

92JCS(P1)1779 L. Chunchat Parsert; K. R. Nagarajo Rao; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1992**, 1779

92JCS(P1)3439 R. J. Hall; J. Marchant; A. M. F. Oliveira-Compos; M. J. R. P. Queiroz; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. , **1992**, 3439

92JOC(57)565 F. Maesais; P. Pineau; F. Nivolliers; M. Mallet; A. Turck; A. Godard; G. Queguiner
J. Org. Chem; **1992**, *57*, 565

92JOC(57)5878 G. W. Gribble; D. J. Keavy; D. A. Davis; M. G. Saulnier; B. Pelcman; T. C. Barden; M. P. Sibi; E. R. Olson; J. J. Belbruno
J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5878

92JOC(57)5891 G. W. Gribble; M. G. Saulnier; J. A. Obaza-Nutaitis; D. M. Ketcha
J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5891

92S1221 J. P. M. Plug; G. J. Koomen; U. K. Pandit
Synthesis. **1992**, 1221

92T(48)1406 Y. G. Gololobov; L. F. Kasuklin
Tetrahedron. **1992**, *48*, 1406

92TL(33)2179 J. P. M. Plug; G. J. Koomen; U. K. Pandit ;
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 2179

92TL(33)2891 P. Molina; P. M. Fresneda; M. Canovas
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 2891

93MI(70)263 U. Pindur; M. Harber; K.Sattler
J. Chem. Educ. **1993**, *70*, 263

93MI(80)923 J. Y. Charcosset; S. Soues; F. Lavol
Bull. Cancer. **1993**, *80*, 923

93T(48)10645 C. K. Shan; J. F. Yang
Tetrahedron. **1992**, *48*, 10645

93T(49)77 N. Langlois; A. Rojas
Tetrahedron. **1993**, 49, 77

93T(49)2885 J. R. Dormry; A. Heymès
Tetrahedron. **1993**, *49*, 2885

93T(49)4741 E. M. Beccail; A. Marchesini; T. Pilati
Tetrahedron. **1993**, *49*, 4741

94JCS(P1)1765 L. Chunchatprasert; P. V. R. Shannon
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1994**, 1765

94JCS(P1)3129 H. Shimizu; S. Miyazaki; T. Kataoka; M. Hori; O. Muraka
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1994**, 3129

94JOC(59)5643 M. Mori; N. Ueska; F. Saitoh; M. Shibasaki
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 5643

94MI(10)953 Y. Pommier
Médecine / Sciences. **1994**, *10*, 953

94MI(10)963 J. F. Riou; M. Duguet
Médecine / Scienses. **1994**, *10*, 963

94MI(2)781 R. L. Weinkauf; A. Y. Chen; C. Yu; L. Liu; L. Barrows; E. J. LaVoie
Biorganic and Medicinal Chemistry. **1994**, *2*, 781

94MI(41)371 K. H. Lee; L. Sun; H. K. Wang
J Chin. Chem. Soc. **1994**, *41*, 371

94MI261 M. Alvarez
" *The Monoterpoid Indole Alkaloids* "
ed. J. E. Saxton, Wiley, New york, **1994**, 261

94S1197 P. Molina; M. J. Vilaplana
Synthesis. **1994**, 1197

94SYN765 W. Y. Lee
Synlett. **1994**, 765

94T(50)6299 M. Deklane; R. H. Dodd
Tetrahedron. **1994**, *50*, 6299

94T(50)11865 H. Waldmann; G. Schmidt
Tetrahedron. **1994**, *50*, 11865

94TL(35)1453 P. Molina; F. Murcia; P. M. Fresneda
Tetrahedron Lett. **1994**, *35*, 1453

95CR(95)1797 E. D. Cox; J. M. Cook
Chem. Rev. **1995**, *95*, 1797

95JBC(270)21429 S. J. Froelich-Ammon; N. Osheroff
J. biol. Chem. **1995**, *270*, 21429

95JCR(M)2001 D. Joseph; L. Martarello; G. Kirsch
J. Chem. Research. **1995**, *M*, 2001

95JCR(M)2557 D. Joseph; L. Mararello; G. Kirsch
J. Chem. Research. **1995**, *M*, 2557

95JCR(S)350 D. Joseph; L. Martarello; G. Kirsch
J. Chem. Research. **1995**, *S*, 350

95JCR(S)448 D. Joseph; L. Martarello; G. Kirsch
J. Chem. Research. **1995**, *S*, 448

95JCS(P1)2141 A. Deg'Innocenti; M. Funicello; P. Scafato; P. Spagnolo
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1995**, 2141

95JCS(P1)2941 L. Martarello; D. Joseph; G. Kirsch
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. **1995**, 2941

95JHC(32)1641 P. H. Plesen; J. B. Hansen; M. Engelstoft
J. Heterocyclic. Chem. **1995**, *32*, 1641

95JMC(38)4234 M. C. Liu; T. S. Lin; P. Penketh A. C. Sartorelli
J. Med. Chem. **1995**, *38*, 4234

95JMC(38)4897 C. S. Li; W. C. Black; P. Prasit
J. Med. Chem. **1995**, *38*, 4897

95JMC(38)4901 T. C. Külher; H. Larsson
J. Med. Chem. **1995**, *38*, 4901

95JMC(38)4929 F. W. Bell; A. S. Cantrell; M. Högberg; S. R. Jaskunas; M. D. Kinnick; R. J. Ternansky
J. Med. Chem. **1995**, *38*, 4929

95SC(25)49 H. G. Chem; O. P. Goel
Syn. Commun. **1995**, *25*, 49

95SC(25)915 W. M. Bryant III; G. F. Huhn
Syn. Commun. **1995**, *25*, 915

95SC(25)1411 N. Doitsides; D. Mentzafos; S. Mitkidou; A. Terzi ; J. Stephanidou-stephanatou
Syn. Commun. **1995**, *25*, 1411

95SYN(43) P. Molina; S. Garcia-Zafra
Tetrahedron Lett. **1995**, *43*

95TL(36)1685 T. Kamikubo; K. Ogasawara
Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 1685

95TL(36)1857 T. Soe; T. Kawate; N. Fukui; M. Nakagawa
Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 1857

95TL(36)3581 P. Molina; P. M. Fresneda; S. G. Zafra
Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 3581

96H(43)367 L. Martarello; D. Joseph; G. Kirsch
Heterocycles. **1996**, *43*, 367

96JCS(CC)1679 T. Kamikubo; K. Ogasawara
J. Chem. Soc. , Chem. Commun. **1996**, 1679

96JCS(CC)1909 E. T. Pelky; L. Chang; G. W. Gribble
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1996**, 1909

96JCS(P1)2371 J. M. Harris; W. J. Watkins; A. R. Hawkins; J. R. Coggins C. Abell
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1996**, 2371

96JCS(P1)2497 T. S. Kaufman
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1996**, 2497

96JCS(P1)2561 A. Degl'Innocenti; M. Funicello; P. Scafato; P. Spagnolo; P. Zanirato
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. **1996**, 2561

96JCS(P1)2817 D. R. Groves M. V. Itestein
J. Chem. Soc. , Perkin Trans 1. **1996**, 2817

96JMC(39)4717 T. A. Barf; P. de Boer; H. Wikström; S. J. Peroutka; K. Svensson; M. D. Ennin; N. B. Ghazal; J. C. McGuire; M. W. Smith
J. Med. Chem. **1996**, *39*, 4717

96SYN1036 K. Rölfing; M. Thiel; H. Künzer
Synlett. **1996**, 1036

96TL(37)5453 G. E. Stokker
Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 5453

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

mol	mole
at-g	atome-gramme
eq	équivalent
Rdt	rendement
C/T	calculé/trouvé
F	fort
m	moyen
f	faible
abs	absolu
conc	concentré

$LiAlH_4$	hydrure de lithium et d'aluminium
PCC	" pyridinium chlorochromate " (chlorochromate de pyridinium)
AcONa	acétate de sodium
AcOH	acide acétique glacial
Ac_2O	anhydride acétique
Et_2O	éther anhydre
AcOEt	acétate d'éthyle
$AlCl_3$	trichlorure d'aluminium
TFA	acide trifluoroacétique
HMTA	hexaméthylène tétramine
DMF	diméthylformamide
THF	tétrahydrofurane
BuLi	butyllithium

SUMMARY

Certain 6*H*-pyrido[4,3-*b*][1]carbazoles, like, **ellipticine**, **9-methoxyellipticine** and **olivacine**, occur as alkaloids in plants of the family *Apocyanaceae*. These natural products, despite their apparent structural simplicity, are the subject of continuing interest because of their potential anti-cancer activity.

In the last fifteen years, for example, no less than fifteen different synthetic routes to pyridocarbazoles have been investigated, this effort being largely stimulated by the desire to obtain new derivatives and analogues for pharmacological evaluation.

The first objective of this work was to synthesize some new biheterocyclic analogues of ellipticines and **isoellipticine** by different routes:

* **POMERANZ-FRITSCH** cyclisation.

* **BISCHLER-NAPIERALSKI** method.

* **STAUDINGER** reaction followed by the tandem **aza-Wittig/electrocyclisation** strategy.

* Thermal decomposition of **azidoacrylates**.

All efforts to prepare these analogues are described here.