

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR ANNABA UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

FACULTE DES SCIENCES

Année : 2017

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT en Sciences

Conception, synthèse d'hybrides issus de l'ellipticine et des anthracyclines dans le cadre des stratégies de chimiothérapie anticancéreuse

Option

Chimie Organique Pharmaceutique

Par

BENGAOUER MOHAMED LARBI

Devant le jury composé de :

PRESIDENT :	F. Ismail	Professeur Université d'Annaba
Directeur de thèse :	A. Boukhari	Professeur Université d'Annaba
Examineurs :	C. Bidjou-Haiour	Professeur Université d'Annaba
	S. Michel	Professeur Université Paris Descartes
	C. Bahloul	Professeur Université de constantine
	D. Tebbani	Professeur Université de constantine
Membre invité :	E. Seguin	Professeur Université de Rouen

Année universitaire

2016-2017

عن أبي هريرة رضي الله عنه - عن النبي - صلى الله عليه وسلم - أنه قال:
" ما أنزل الله داء إلا أنزل له شفاء "

" Dieu n'a fait apparaître aucune maladie sans en révéler sa guérison. "

Le Prophète Mohammad (psl)

*À la mémoire de mes parents,
Et à tous ceux qui me sont chers.*

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au Laboratoire de Pharmacognosie de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques René Descartes Paris dans l'équipe du Professeur Michel KOCK, et au Laboratoire de synthèse organique, modélisation et optimisation des procédés chimiques de l'université Badji Mokhtar Sidi amar Annaba dirigé par le Professeur A. Boukhari

Je tiens à remercier en premier lieu, Monsieur le Professeur M. Kock pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur F. Tillequin qui nous a malheureusement quitté, pour m'avoir accordé un peu de son temps précieux. Je le remercie sincèrement pour ses conseils avisés, son soutien et sa patience. Ses compétences scientifiques m'ont permis d'avancer tout le long de la thèse.

J'adresse mes remerciements à Madame le Professeur Sylvie Michel pour son précieux soutien durant ces trois dernières années. Je vous remercie énormément pour votre aide, votre grande patience, votre disponibilité et aussi pour votre gentillesse.

J'adresse aussi mes remerciements à Madame le Professeur E. Seguin qui m'a accompagné à mes débuts.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Abbes Boukhari. J'ai beaucoup appris en vous côtoyant. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée pour mener à bien ce projet de thèse. J'espère que nos souhaits en ce qui concerne la recherche en Algérie se réaliseront.

Je souhaite ensuite remercier Monsieur le Professeur Ismail Fadhel d'avoir accepté d'être président de mon jury de thèse. Je vous adresse toute ma gratitude et je vous remercie pour votre disponibilité, votre sympathie et pour avoir été présent chaque fois que j'avais besoin de conseils.

Je remercie Monsieur le Professeur Leandros Skaltsounis pour tout le temps que nous avons passé ensemble à épilucher minutieusement les spectres. J'ai appris beaucoup avec toi sur les différentes analyses spectrales.

Ainsi que mes rapporteurs Madame la Professeur Bidjou-Haiour, le professeur Bahloul ainsi que le professeur Tebbani pour le temps qu'ils ont accordé à la lecture de cette thèse et à l'élaboration de leur rapport. L'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux ainsi que leurs critiques ont permis d'améliorer cette thèse.

Je souhaite remercier aussi tous les services analytiques de la faculté de pharmacie René Descartes, qui m'ont aidé à avancer ce travail.

Enfin un énorme merci à ma chère et tendre épouse à qui je dédie ce modeste travail et qui sans ses conseils et son insistance, je n'aurai pu soutenir cette thèse. Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années.

Résumé

Dans la chimie des substances naturelles à activité anti tumorale, une place toute particulière est tenue par deux grandes séries chimiques. Les anthracyclines qui constituent une classe originale d'agents anti tumoraux dont les principaux représentants sont la *daunomycine* et *l'épirubicine*, (anthracyclines de deuxième génération) et qui englobent actuellement la base de la chimiothérapie anticancéreuse, et les alcaloïdes dérivants du noyau pyrido [4,3b] carbazole qui ont montré une activité anti tumorale intéressante et dont les principaux représentants sont l'*ellipticine*, *9-méthoxy-ellipticine* et *9-l'hydroxy-ellipticine*.

Notre travail a consisté à élaborer une synthèse d'un analogue d'ellipticine à partir du 1,4-diméthyl-méthoxy-carbazole, en utilisant la réaction de Friedel-Crafts, pour une substitution électrophile et une cyclisation intramoléculaire. Les rendements obtenus pour les différentes étapes employées ont été satisfaisants. La perspective de notre travail est d'achever la synthèse de la molécule chirale, dérivée hybride de l'ellipticine et des anthracyclines.

Mots-clés : 6-Methoxy-1;4-dimethyl-9H-carbazole; Trifluoroaceticanhydride; tramolecular cyclisation; Lemieux-Johnson oxidation; Tin tetrachloride.

ماخص

في علم كيمياء المواد الطبيعية التي تعالج السرطان، هناك مكانة خاصة لعائلتين اثنتين كبيرتين، وهما عائلة Anthacyclines التي تشكل مجموعة أصلية ضد السرطان والممثلين الرئيسيين هما *l'épirubicine* و *daunomycine* ، اللذان يمثلان الجيل الثاني و يشملان العلاج الكيميائي الأساسي للسرطان و عائلة Alcaloïdes المحتوية على نواة أساسي pyrido [4,3b] carbazole و التي أظهرت فعالية جد مهمة ضد السرطان والممثلين الرئيسيين هم *l'ellipticine* ، و *9-méthoxy-ellipticine* و

9-l'hydroxy-ellipticine

والعمل الذي قمنا به هو عبارة عن تطوير جميع مواد جديدة شبه-إيبيتيسينية انطلاقاً من *1,4-diméthyl-méthoxy-carbazole* ، باستخدام تفاعل فريدل-كرافت الذي يستعمل الإستبدال الإلكتروفيلي و التفاعل الذي يسبب تكوين حلقة ضم جزئية. وكانت عائدات للخطوات المستخدمة مرضية تماماً. أملنا مستقبلاً أن نكمل جميع الجزئ اللانطباقي الذي بدأنا في تجميعه و الذي تتمثل في خليط من جزئ *ellipticine* و جزئ *anthracyclines*.

Summary

In the chemistry of natural substances with anti-tumor activity, a particular place is held by two large chemical series. Anthracyclines which constitute an original class of anti-tumor agents whose principal representatives are daunomycin and epirubicin (anthracyclines of the second generation), which currently include the basis of cancer chemotherapy, and alkaloids derived from the pyrido [4,3b] carbazole which have shown an interesting anti-tumor activity and whose principal representatives are ellipticine, 9-methoxy-ellipticine and 9-hydroxy-ellipticine.

Our work consisted in producing a synthesis of an ellipticin analog from 1,4-dimethyl-methoxycarbazole, using the Friedel-Crafts reaction, for electrophilic substitution and intramolecular cyclization. The yields obtained for the various steps used were satisfactory. The perspective of our work is to complete the synthesis of the chiral molecule, a hybrid derivative of ellipticine and anthracyclines.

Abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AIBN	azaisobutyronitrile
Anhy.	anhydre
Aq.	aqueux
Ar.	aryle
BoC	tert-Butoxycarbonyl
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CS ₂	sulfure de carbone
δ	déplacement chimique
dATP	désoxyAdénosine TriPhosphate
dCTP	désoxyCytidine TriPhosphate
dGTP	désoxyGuanosine TriPhosphate
dTTP	désoxyThymidine TriPhosphate
DCI	désorption-ionisation chimique
DCM	dichlorométhane
DOPA	dihydroxyphénylalanine
Eq.	équivalent
h	heure
Hz	hertz
DIC	Désorption ionisation chimique
IE	Impact électronique
MHz	mégahertz
mn	minute
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
ppm	partie par million
Rdt.	Rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
SM	spectroscopie de masse
TA	température ambiante

TCDI	thiocarbonyl diimidazole
THF	tétrahydrofurane
TMS	tétraméthylsilane

Table des matières

Abréviations	VIII
Introduction générale.....	1
CHAPITRE I : GENERALITES	5
1. Introduction.....	6
2. Cancer.....	12
3. Division cellulaire et le cancer	14
4. Comment les cellules cancéreuses se propagent à d'autres tissus?.....	15
5. Tumorigenèse : Dommages à l'ADN.....	16
6. Différents traitements du cancer	17
6.1. Historique de la chimiothérapie	18
6.2. Cibles thérapeutiques classiques	19
6.3. Les nouvelles cibles thérapeutiques.....	26
7. La famille des anthracyclines	30
7.1. Rappel bibliographique	30
7.2. Structure	31
7.3. Relation structure activité.....	32
8. La famille des alcaloïdes dérivés de l'ellipticine.....	33
8.1. Rappel bibliographique	33
8.2. Structure.....	34
8.3. Relation structure activité	35
8.4. Méthodes de synthèse de l'ellipticine et de ses dérivés.....	37
8.4.1 Synthèses d'ellipticine	37
8.4.2 Analogues de l'ellipticine et dérivés.....	49
9. Carbazole et dérivés	55
9.1 Origine naturelle du carbazole	55
9.2 Synthèse des carbazoles et de leurs dérivés.....	56
9.2.1 Synthèse de Graebe-Ullmann.....	57
9.2.2 Réactions électrocycliques'	57
9.2.3 Cyclisation catalysée.....	58
9.2.4 Réaction de Diels-Alder	59
CHAPITRE II : ESSAI DE SYNTHÈSE DU CROCOLION	60
1. Introduction.....	61

2.	Synthèse de la molécule chirale : 1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxyméthyl-2,4-dihydroxy-5,7-diméthyl-9-méthoxy-6H-benzo[b]carbazole (<i>figure 37</i>)	66
2.1	Préparation de l'aldéhyde	67
2.1.1	Préparation de (5S)-8-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-1,3,7-trioxaspiro[4.4]nonan-6-one 12'	67
2.1.2	Préparation de l'aldéhyde 11	69
2.2	Préparation du 3-bromo-6-méthoxy-1,4-diméthyle-9H-carbazole 7.....	72
2.3	Essai de condensation de l'aldéhyde 11 avec le bromo-carbazole 7a	74
3.	Synthèse de la (\pm) 4-hydroxy-9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]carbazole.....	81
3.1	Condensation avec l'acide 1- chloro-4 penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.	85
3.1.1.	Chloration de l'acide.....	85
3.1.2.	Essai de condensation	85
3.2.	Condensation avec le 4-chloro-4-oxobutanoate d'éthyle c	88
3.3.	Réduction de Clemmensen	89
3.4.	Suite de la synthèse selon la voie A	92
3.4.1.	Oxydation de l'alcène	92
3.4.2	Cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde 16	93
3.5.	Suite de la synthèse selon la voie B.....	96
3.5.1	Saponification de l'ester 19.....	97
3.5.2	Cyclisation à partir de l'acide	98
3.5.3	Réduction de la cétone 21.....	99
4.	Reprise de la synthèse de la molécule chirale (<i>crocolion</i>)	101
4.1.	Création de la première liaison carbone-carbone par condensation	103
4.1.1	Par acylation de Friedel et Crafts	103
4.1.2	Par échange halogène-métal.....	104
4.2.	Déshydroxylation.....	105
CHAPITRE III : CONCLUSION		110
ET PERSPECTIVES.....		110
1.	Conclusion	111
2.	Perspectives.....	112
CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE		113
1.	Considérations générales	114
2.	Modes opératoires	117
	6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole 8	117

Chlorure de pent-4-énoyle b	119
1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl) pent-4-en-1-one 14a.....	120
1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-7-yl) pent-4-en-1-one 14a.....	122
1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-8-yl) pent-4-en-1-one 14a.....	123
6-methoxy-1,4-dimethyl-3-pent-4-enyl-9H-carbazole 15	124
4-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl)butanal 16.....	126
9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]carbazole 17.....	127
4-(6-méthoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18.....	129
4-(6-méthoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-7-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18a'	131
4-(6-méthoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-8-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18a''	132
4-(6-méthoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-7-yl)-4-butanoate d'éthyle 19.....	133
Acide 4-(6-methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl) butanoïque 20.....	134
2,3-dihydro-9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-benzo[b] carbazole-4(1H)-one 21	136
1,2,3,4-tétrahydro-4-hydroxy- 9-methoxy-5,11-diméthyl-6H-benzo[b] carbazole 22.....	138
3-bromo-6-methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazole 7.....	140
3,8-dibromo-6-methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazole 7''	142
6-méthoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 8'	143
6-méthoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 8''	144
(R)-3-((4'-allyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)hydroxyméthyl)-6-methoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 6'	147
(R)-3-((4'-allyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)	148
méthyl)-6-methoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 5'	148
V- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	150

Liste des tableaux

Tableau 1 : Bromation du carbazole avec le NBS/SiO ₂	64
Tableau 2 : Protection du NH	76
Tableau 3 : Essais de condensation.....	77
Tableau 4 : Essais de condensation.....	79
Tableau 5 : Différents essais de chloration de l'acide penténoïque a et condensations.....	87

Liste des figures

Figure 1 : Les principaux représentants de la famille des anthracyclines.....	1
Figure 2 : Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'ellipticine	2
Figure 3 : Premier médicament commercialisé dérivé de l'ellipticine.....	3
Figure 4 : Exemples de médicaments.....	7
Figure 5 : Exemples de médicaments suite	8
Figure 6 : Exemples de médicaments suite 2	10
Figure 7 : Estimation de l'incidence des cancers les plus fréquents en 2012 en Europe par l'OEC.....	14
Figure 8 : Représentation schématique d'une division cellulaire normale et d'une division anormale	15
Figure 9 : Microévolution d'une cellule cancéreuse	15
Figure 10 : Propagation de cellules tumorales.....	16
Figure 11 : (A) Structure de l'ADN. (B) Appariement des bases nucléiques.....	17
Figure 12 : Cibles des différents agents anti tumoraux.....	20
Figure 13 : Exemples d'agents alkylants.....	21
Figure 14 : Structure du Méthotrexate	21
Figure 15 : Structure de l'Acridine.....	22
Figure 16 : Cellule en apoptose.....	23
Figure 17 : Exemple d'inhibiteurs de la topoisomérase I	23
Figure 18 : Structure de la colchicine	24
Figure 19 : Exemples de poisons du fuseau	25
Figure 20 : Action de la vinblastine (V) : Les molécules de tubuline sont constituées de deux sous-unités, alpha et bêta.....	28
Figure 21 : Structure cristallographique montrant un dérivé de l'ellipticine inhiber la protéine-kinase CK2.....	29
Figure 22 : L'acide stictique.....	30
Figure 23 : Modifications chimiques des premières anthracyclines	31
Figure 24 : Squelette principal des anthracyclines.....	32
Figure 25 : Structure de l'olivacine.....	34
Figure 26: Numérotation de l'ellipticine	35
Figure 27 : Analogues de l'ellipticine qui ont fait l'objet d'étude clinique.....	50
Figure 28 : Analogues assez éloignés de l'ellipticine.....	51
Figure 29 : Analogues de l'ellipticine possédant un noyau pyridazinique	52
Figure 30 : dérivés pyridopyrroloquinolines via une approche photochimique.....	52
Figure 31 : structures benzoxathine ou benzothiazine	54
Figure 33 : Analogues benzoxaziniques de l'ellipticine	54
Figure 34 : Structure et numérotation du carbazole.....	55
Figure 35 : Structure de la murrayanine	56
Figure 36 : Exemples de structures isolées du genre Murraya	56
Figure 37 : Structure de la molécule hybride chirale ellipticine-anthracycline.....	66
Figure 38 : Carbazole dibromé	73
Figure 39 : Les différents produits de départ.....	82

Liste des schémas

Schéma 1 : Structure de l'hybride	3
Schéma 2 : L'association d'un carbazole (face b) avec une pyridine (en 3 et 4) aboutissant	34
Schéma 3 : Hypothèse de bioactivation des elliptiques	36
Schéma 4 : Première synthèse de l'ellipticine selon Woodward et coll.	37
Schéma 5 : Synthèse indolique de Fischer	38
Schéma 6 : Cyclisation thermique de nitrènes	39
Schéma 7 : Cyclisation intramoléculaire par couplage au palladium	39
Schéma 8 : Cyclisation thermique de benzotriazoles	40
Schéma 9 : Cyclisation intramoléculaire dans du mesitylène	40
Schéma 10: Couplage palladocatalysé par formation du cycle B	41
Schéma 11: Synthèse d'analogue de l'ellipticine et sa quinone correspondante	41
Schéma 12 : Réaction entre un centre électrophile et un centre nucléophile	42
Schéma 13 : Cyclisations thermiques ou photochimiques	42
Schéma 14 : Réaction de Diels et Alder	43
Schéma 15 : cycloaddition intramoléculaire de Diels et Alder	43
Schéma 16 : l'intermédiaire benzoenynyl carbodiimide	44
Schéma 17 : Autre voie de synthèse de l'ellipticine	44
Schéma 18 : Modification de la synthèse de Zhang	45
Schéma 19 : Synthèse d'un dérivé de l'ellipticine déméthylé	45
Schéma 20 : Réaction de Pomeranz et Fritsch	46
Schéma 21 : Réaction de Bischler et Napieralski	46
Schéma 22 : Réaction de Pictet et Spengler	47
Schéma 23 : La méthode d'Eloy et Deryckere	47
Schéma 24 : Réaction entre un dérivé iminophosphorane du carbazole et un isocyanate	48
Schéma 25 : Via un sel de pyrilium	48
Schéma 26 : Analogues 5-aza- de l'ellipticine	51
Schéma 27 : Dérivés thiazolo-tétracycliques	53
Schéma 28 : transformation du 1-phénylbenzotriazole en carbazole	57
Schéma 29 : Réaction électrocyclique	58
Schéma 30 : cyclisation catalysée en présence de palladium	59
Schéma 31 : synthèse totale d'un ensemble d'alcaloïdes carbazoliques	59
Schéma 32: Rétro-synthèse du crocolion	62
Schéma 33 : Synthèse des précurseurs du crocolion	63
Schéma 34 : Synthèse du carbazole bromé	64
Schéma 35 : Synthèse de (3S)-3-hydroxy-3,5-bis(hydroxyméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one 12'	68
Schéma 36 : Protection de (3S)-3-hydroxy-3,5-bis(hydroxyméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one	69
Schéma 37 : Synthèse de l'acide insaturé 25	70
Schéma 38 : Synthèse de l'aldéhyde	71
Schéma 39 : Synthèse du 3-bromo-6-méthoxy-1,4-diméthyle-9H-carbazole	74
Schéma 40 : Condensation	75
Schéma 41 : Protection de l'azote indolique	76
Schéma 42: Préparation du tosylate	77

Schéma 43 : Condensation du bromocarbazole avec le tosylate	78
Schéma 44 : Condensation de l'aldéhyde chiral avec le 2-bromo-1,4-diméthoxybenzène	78
Schéma 45 : Condensation du carbazole N-COCF ₃ avec le bromure de benzyle	79
Schéma 46 : Voies de synthèse de la molécule achirale	83
Schéma 47 : Condensation d'un dérivé organométallique avec un aldéhyde	84
Schéma 48 : La condensation à partir d'un dérivé halogéné avec un aldéhyde	84
Schéma 49 : Acylation	85
Schéma 50 : Formation du sel d'ammonium	86
Schéma 51 : Condensation de l'acide avec le carbazole N-méthylé via l'anhydride	87
Schéma 52 : Condensation du carbazole avec le chlorure d'acide	88
Schéma 53 : Condensation du carbazole avec le 4-chloro-4-oxobutanoate d'éthyle	89
Schéma 54 : Réduction de la fonction cétone et de la double liaison vinylique.....	90
Schéma 55 : Formation du triol.....	91
Schéma 56 : Réduction de 12a et 16a	92
Schéma 57 : Oxydation de l'alcène	93
Schéma 58 : Cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde	94
Schéma 59 : Mécanisme suggéré expliquant l'obtention du produit 17.	95
Schéma 60 : Essai de synthèse de l'acide par oxydation de la fonction	96
Schéma 61 : Les deux voies de synthèse de l'acide 20	97
Schéma 63 : Réduction de la cétone	100
Schéma 64 : Synthèse du crocolion.....	102
Schéma 65 : Réaction de condensation avec le chlorure d'acide	103
Schéma 66 : Condensation.....	104
Schéma 67 : Déshydroxylation radicalaire selon Hartwig	107

Introduction générale

Dans la chimie des substances naturelles à activité anti tumorale, une place toute particulière est tenue par deux grandes séries chimiques.

1. **Les anthracyclines** qui constituent une classe originale d'agents anti tumoraux dont les principaux représentants sont la *daunomycine* ou *daunorubicine*, l'*adriamycine* ou la *doxorubicine* et plus récemment l'*épirubicine*, anthracycline de deuxième génération et qui englobent actuellement la base de la chimiothérapie anticancéreuse (*figure 1*).

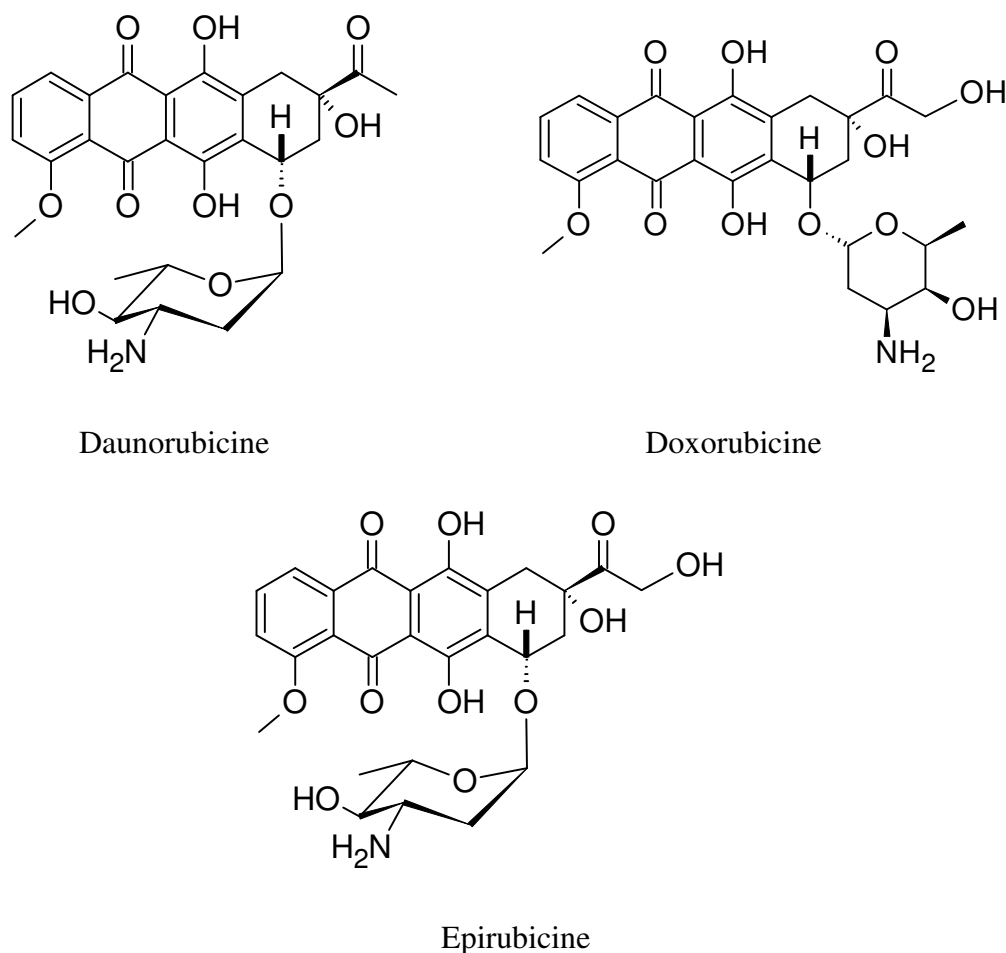


Figure 1: Les principaux représentants de la famille des anthracyclines

Outre leur toxicité pour les cellules sanguines et les muqueuses du tube digestif, les anthracyclines ont une toxicité cardiaque cumulative qui limite leur utilisation à long terme.

2 Les alcaloïdes dérivant du noyau pyrido [4-3b] carbazole qui ont montré une activité anti tumorale¹ intéressante et dont les principaux représentants sont l'*ellipticine*², *méthoxy-10- ellipticine* et *l'hydroxy-10-ellipticine* (figure 2).

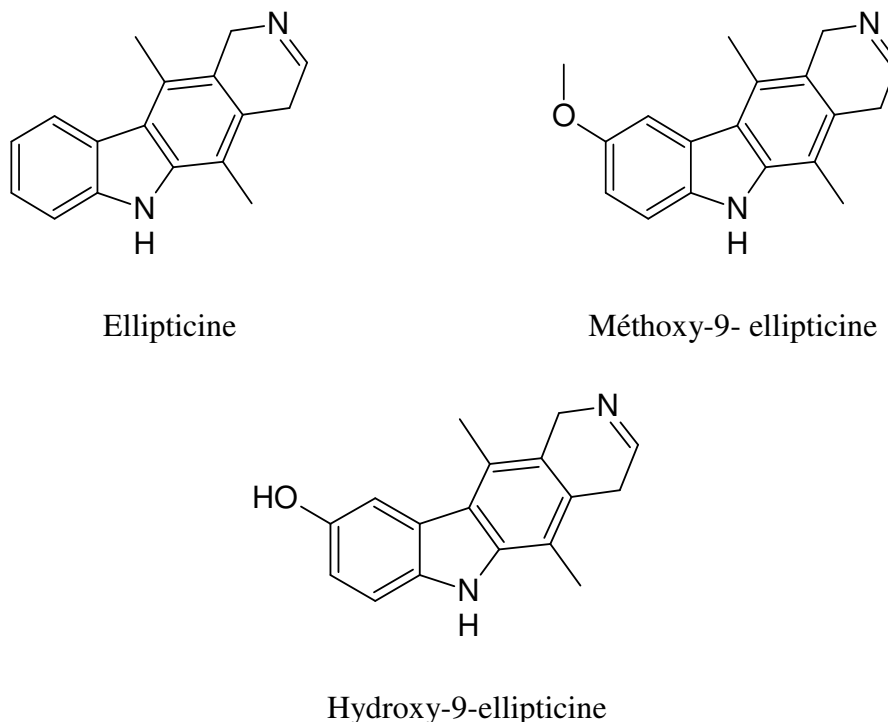


Figure 2 : Exemples d'alcaloïdes dérivés de l'ellipticine

En 1983, le "Céliptium@" (figure 3), un dérivé de l'ellipticine (acétate de 2-méthyl-9-hydroellipticinium), a été commercialisé. Il aura malheureusement une carrière limitée dans la chimiothérapie³. 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^{4,5}. L'organisme fabrique des anticorps appelés "anti-Céliptium" qui provoquent la lyse des cellules sanguines.

¹ N.C. Garbett, D.E. Graves. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. **2004**;4:149.

² H.J. Knolker, K.R. Reddy. *Chem Rev*. **2002**;102:4303.

³ J. B. LE Pecq; C. Paoletti; . S.P atent4, 3106 67, **1982** ChemA. bstr. **1982**, 9 6, 181489s

⁴ N.Thomas , B.Moulin , G. Raguenez-Viotte et J-P. Fillastre **1991**, Vol. 13, n ° 4, Pages 243-25.

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780492>

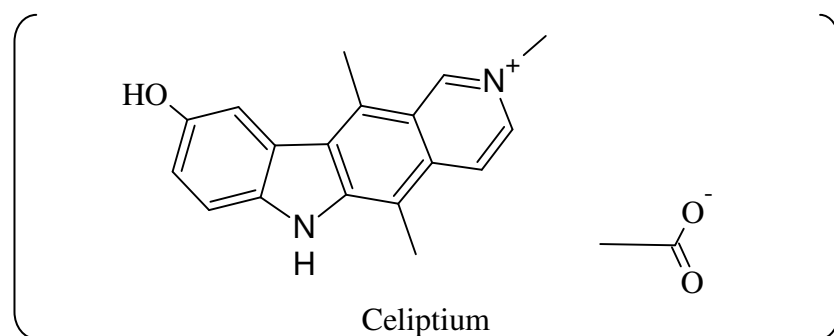


Figure 3 : Premier médicament commercialisé dérivé de l'ellipticine

3 L'hybride

Dans cette optique, une nouvelle idée de synthèse de la combinaison des structures des deux molécules est projetée. Elle met à profit leurs parties actives :

- ✓ le cycle D des anthracyclines comportant le carbone asymétrique
- ✓ et le diméthyle carbazole des alcaloïdes dérivés de l'ellipticine.

Il s'agit donc de greffer la partie (b) sur la partie (a) afin d'aboutir à une série chimique totalement nouvelle **dans l'espoir d'augmenter leur affinité pour l'ADN et peut-être inhiber leur effet toxique** (Schéma 1).

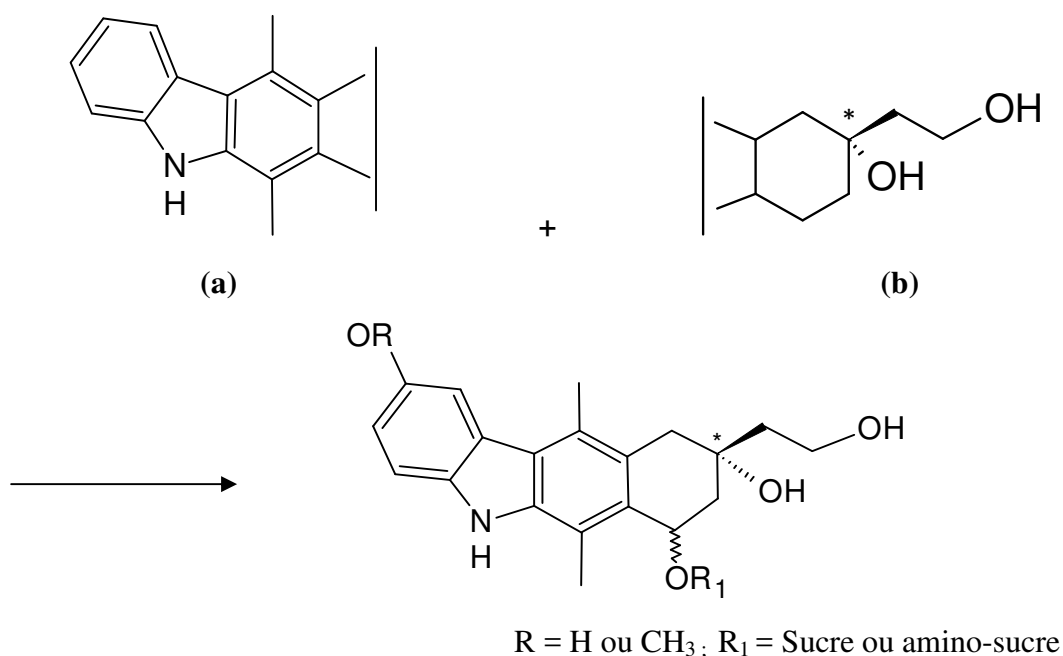


Schéma 1 : Structure de l'hybride

L'originalité de cette synthèse tient à l'utilisation d'une part de l' **α -D- isosacharino-lactone 11** qui est obtenu à partir de matières premières accessibles (lactose, maltose, xylose ou cellulose) avec un rendement convenable et qui permet l'obtention d'une molécule chirale en une seule étape et d'autre part le **6-méthoxy 1,4 diméthyl-carbazole 8** qui est aussi obtenu aisément avec un bon rendement en une seule étape, en faisant réagir le méthoxy-5-indole **9** avec l'hexane-dione **10** (*Schéma 39*).

CHAPITRE I : GENERALITES

1. Introduction.

«**La nature est le médecin des malades**». Depuis qu'Hippocrate a prononcé cette phrase, il y a vingt-cinq siècles, la pratique médicale a certes considérablement évolué. L'affirmation du médecin grec reste toutefois d'actualité car les plantes occupent toujours une place de choix dans le traitement médicamenteux. Depuis l'Antiquité, la nature constitue la source et la base de la médecine traditionnelle. Les premiers rapports faisant état de l'utilisation de plantes dans un but médicinal proviennent de Mésopotamie et sont datés de 2600 av. J.C. environ. Bien que les médecines chinoise et égyptienne relatent l'emploi de plantes comme médicament, cette médecine traditionnelle s'est largement développée sous l'impulsion gréco-romaine.

Après avoir dans un premier temps isolé les substances actives de certains végétaux et autres organismes vivants, *l'homme s'est mis à les fabriquer lui-même, puis à inventer de nouvelles molécules médicinales* qui ne se trouvent pas dans la nature. La date de naissance de la synthèse organique généralement acceptée est 1828, l'année de préparation de l'urée par l'Allemand Wöhler⁶. A partir de ce moment, des millions de molécules organiques ont été synthétisées parmi lesquelles on compte de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui. Il y a par exemple l'aspirine ou acide acétylsalicylique, analgésique et antipyrétique bien connu, synthétisé pour la première fois en 1853 par le Français Gerhardt⁷, qui est un dérivé de la salicine isolée du saule (*Salix alba*) au début du XIXème siècle. La quinine, extraite en 1820 du quinquina jaune *Cinchona calisaya*. Sa première synthèse par Woodward sera publiée en 1944⁸ et la première synthèse énantiosélective en 2001 par Stork⁹. Elle est encore utilisée dans le traitement du paludisme. La pénicilline G, aux propriétés antibiotiques, découverte par Fleming en 1928, sera isolée en 1939 par Florey, Chain et Fleming¹⁰ à partir du champignon *Penicillium notatum*, est la première de la famille des pénicillines qui a marqué une révolution dans la lutte contre les infections bactériennes.

⁶ G.B. Kauffman, S.H. Chooljian: F.Wöhler (1800-1882), on the Bicentennial of his Birth. In: *The Chemical Educator* 6 **2001**, 121-133.

⁷ Grimaux, Édouard et Gerhardt, Charles : *Charles Gerhardt, sa vie, son oeuvre, sa correspondance, 1816-1856 : document d'histoire de la chimie*, Paris, Masson, **1900**.

⁸ T.S. Kaufman, E.A. Ruveda ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 854 et J.I. Seeman ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1378.

⁹ G. Stork, D. Niu, A. Fujimoto, E.R. Koft, J. M. Balkovec, J.R. Tata, and G.R. Dake *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**; 123(14), 3239 - 3242

¹⁰ http://www.jf-doucet.com/approche/Personnes/Savants/Savants/pages/flemingportait_gif.htm

La première synthèse totale d'une pénicilline est celle de la pénicilline V par Sheehan¹¹ en 1959 (figure 4).

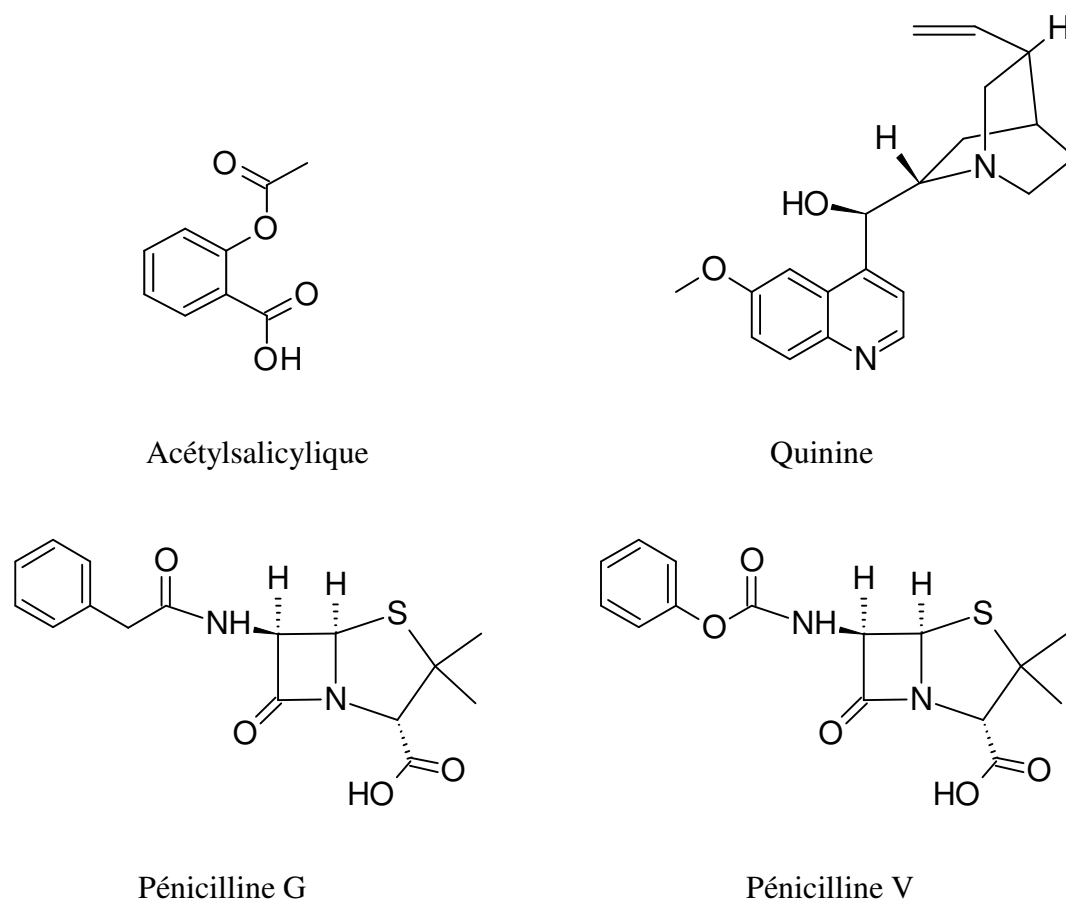


Figure 4 : Exemples de médicaments

La L-DOPA isolé en 1913 de *Vicia faba* par le jeune chimiste suisse Marcus Guggenheim, et dont la première synthèse du mélange racémique date de 1911¹², est utilisée depuis près de 40 ans pour traiter les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. La morphine découverte simultanément par le pharmacien allemand Sertürner¹³ et les français Courtois¹⁴, Seguin, à partir de *Papaver somniferum* au début du XIX^e siècle, synthétisée en 1952¹⁵, est un analgésique beaucoup plus puissant que l'aspirine, et utilisé entre autres pour calmer les sévères douleurs des malades en phase terminale de cancer. L'artémisinine isolée en 1972 d'*Artemisia annua* est actuellement

¹¹ J.C. Sheehan, K. R. Henery-Logan « The total synthesis of penicillin V » JACS, **1959**, 3089, 81.

¹² P.B. Foley, *Beans, roots, and leaves : a history of the chemical therapy of Parkinsonism*, Tectum Verlag, **2003**

¹³ P. Bachoffner, « Sertürner et la morphine », *Revue d'histoire de la pharmacie 1^{re} année*, n° 258, **1983** p. 199-200

¹⁴ P.A. Cap, *Études biographiques pour servir à l'histoire des sciences*, **1857**.

¹⁵ M.Gates, G.Tschudi. "The Synthesis of Morphine". *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, 78 (7): 1380–1393.

commercialisée sous forme de dérivés d'hémisynthèse, synthétisée en 1983¹⁶ et s'est montré très utile dans le traitement du paludisme à souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux autres traitements. En 2001 l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclare l'artémisinine «le plus grand espoir mondial contre le paludisme». En 2006, elle recommandait toutefois d'arrêter la monothérapie afin d'éviter les risques de résistance : l'artémisinine affaiblit le parasite mais ne le tue pas systématiquement, et elle présente son efficacité maximale en association avec d'autres anti-paludiques¹⁷. Malgré cela, en mai 2009 deux études indépendantes ont rapporté pour la première fois une augmentation significative de la résistance à l'artémisinine de *P. falciparum* sur le terrain, au Cambodge, probablement en conséquence de pratiques et de traitements incorrects, tel que cela avait été prédit en 2006 par l'OMS¹⁸. Nombreux sont les autres exemples que l'on peut citer (*figure 5*).

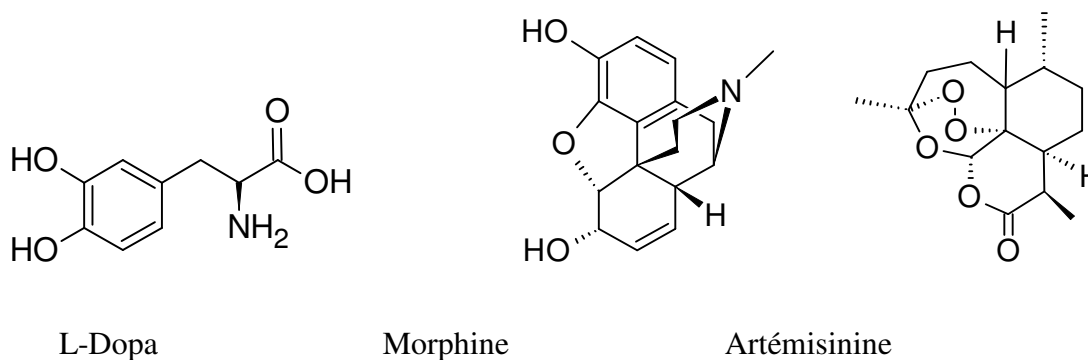


Figure 5 : Exemples de médicaments suite

Les scientifiques ne cessent d'explorer les règnes végétal (**plus de 80% des médicaments**) et animal à la recherche de nouvelles substances pour combattre les pathologies qui n'ont pas encore aujourd'hui de remède efficace. C'est donc tout naturellement que la diversité chimique offerte par le monde végétal s'est révélée une aide précieuse dans la lutte contre un des grands fléaux de notre époque : "**le cancer**", qui est devenu la troisième cause de mortalité en Algérie, après les maladies cardiovasculaires

¹⁶ P.McKenna, « The modest woman who beat malaria for China », *Health*, sur *newscientist.com*, New Scientist, 2011

¹⁷ OMS, 2006 janvier 19

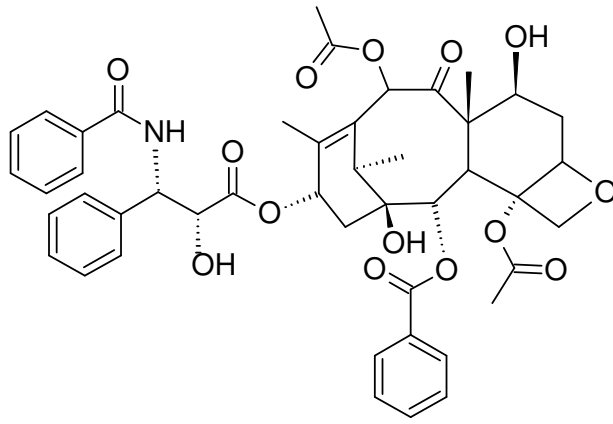
¹⁸ M.Arjen. Dondrop, François Nosten *et al.*, « Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum Malaria », *The New England Journal of Medicine*, Waltham, Massachusetts Medical Society, vol. 361, n° 5, 2009 ,445-454.

et les accidents de la route, a assuré Mr. Ould Abbas, ministre de la santé le 24 décembre 2011¹⁹

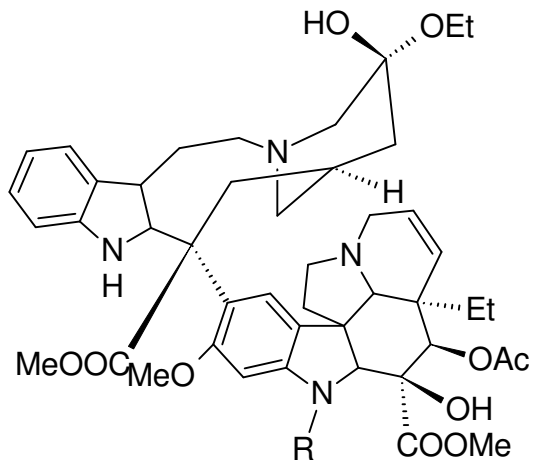
Les végétaux constituent une source considérable de substances chimiquement définies et même d'extraits qui enrichissent la pharmacopée actuelle. C'est ainsi que dans le domaine des antitumoraux, le paclitaxel (isolé l'écorce de tronc de l'if américain *Taxus brevifolia* en 1971 est obtenu par hémisynthèse en 1988 par Pierre Potier à partir de la 10-désacétylbaccatine III isolée des feuilles de l'if européen. Ce même chercheur a permis la production industrielle d'autres antitumoraux isolés en faible quantité des parties aériennes de la pervenche de Madagascar *Catharantus roseus*²⁰ en 1958 (vinblastine) et en 1961 (la vincristine). Enfin, la camptothécine isolée en 1966 de *Camptotheca acuminata* est actuellement utilisée sous forme de dérivés comme l'irinotécan ou le topotécan dans le traitement de tumeurs. (*figure 6*).

¹⁹ http://www.tsa-algerie.com/divers/le-cancer-troisieme-cause-de-mortalite-en-algerie_18720.html

²⁰ JR. Wright Jr, « Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine », *CMAJ*, vol. 167, n° 12, .2002 p. 1391-6.

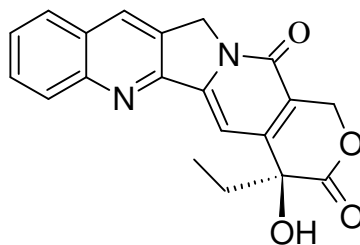


Paclitaxel



Vinblastine **R= CH₃**

Vincristine **R= CHO**



Camptothécine

Figure 6 : Exemples de médicaments suite 2

Le cancer constitue l'une des principales causes de décès dans l'ensemble des pays développés puisqu'il représente la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. De par l'importance du nombre de personnes qu'il atteint, il constitue un problème majeur de santé publique. En effet, en Algérie on dénombre environ **40.000 nouveaux cas de cancer** recensés annuellement dont 20.000 cas chez les femmes et plus de 19.000 chez les hommes, selon les déclarations du Professeur **Kamel Bouzid**, président de la société algérienne d'oncologie.

Le cancer appartient au groupe des maladies néoplasiques, c'est-à-dire liées à une prolifération cellulaire anormale de type anarchique. Ce dérèglement de la division de quelques-unes des milliards de cellules qui constituent l'organisme humain, issu de mutations génétiques successives, échappe donc au mécanisme normal du contrôle par les cellules voisines et par l'ensemble de l'organisme. Si les cellules se divisent sans besoin, il y a apparition d'une masse de tissus excédentaires nommée **tumeur**.

Aujourd'hui plus de cent types de cancers, dont les causes, les évolutions et les conséquences s'avèrent très diverses, ont été décrits. Ils peuvent être répartis en groupes principaux en fonction de la nature du tissu atteint: les tumeurs solides (carcinomes, environ 85%) et/ou les leucémies et lymphomes (environ 8%). Dans ce dernier cas, les cellules malignes sont disséminées dans l'organisme dès leur apparition. Quant aux tumeurs solides, elles se localisent dans un tissu ou un organe. Deux cas se présentent :

◆ Si cette prolifération se fait sans envahissement destructif des tissus environnants ni dissémination, la tumeur est dite bénigne.

◆ Si, au contraire, la tumeur s'accroît aux dépens des tissus adjacents, il s'agit d'une tumeur maligne.

Il y a un phénomène de métastase lorsque des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primaire et sont transportées par le sang ou le système lymphatique vers un autre organe ou des tissus plus éloignés où elles vont pouvoir se diviser pour former une tumeur secondaire. Ceci constitue l'une des principales difficultés dans le traitement du cancer.

L'objet de cette thèse s'inscrit dans cette optique d'amélioration de l'efficacité des antitumoraux et de la diminution de leur toxicité. Les objectifs sont donc de synthétiser

différentes molécules anticancéreuses issues de cette association dans le cadre de stratégies thérapeutiques afin d'améliorer leurs performances curatives.

La première partie de cette thèse présentera d'abord de façon générale **la famille des anthracyclines** et ensuite celle **des alcaloïdes dérivés de leur représentant majeur l'ellipticine**. En second point seront abordées les stratégies de synthèses choisies en commençant par une synthèse dite **achirale** afin de nous permettre de nous familiariser avec la chimie des dérivés du carbazole pour enfin arriver à la synthèse proprement dite de la **molécule hybride chirale**.

Dans un deuxième temps, l'ensemble des résultats des travaux personnels de cette thèse sera exposé. Les points clefs seront la conception, la synthèse et la détermination structurale des différents composés obtenus.

2. Cancer

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie. Les premières descriptions connues de cancer datent de la haute Antiquité !

Etymologie

Hippocrate (460-370 av. J.-C.)

Fit des descriptions précises de cancer et utilisa les termes grecs "*carcinosis*", "*carcinoma*" pour désigner des ulcérations chroniques ou des grosseurs qui semblaient être des tumeurs malignes et "*squirr(h)e*" pour désigner une forme de cancer (épithéliome) de consistance dure du fait de la prédominance d'une sclérose avec rétraction des tissus.

D'après le dictionnaire A. Bailly, ces deux termes grecs signifient respectivement :
- "*carcinosis*" : 1) écrevisse, 2) chancre, cancer, tumeur - "*skirros*" : en tant que nom : tumeur dure; en tant d'adjectif : dur, endurci.

Celsius (28 av. J.-C. - 50 ap. J.-C.)

Médecin romain, traduit le mot grec "*carcinosis*" en "*cancer*", mot latin signifiant : 1) crabe, écrevisse, cancre et 2) cancer, chancre. Il introduisit par contre, tel quel, le mot grec "*carcinoma*" dans le langage latin. Le terme "*cancer*" désignait plutôt des ulcères d'allure maligne avec pénétration profonde tandis que le terme "*carcinoma*" désignait plutôt des lésions pré-malignes et malignes de type plus superficiel.

Une hypothèse avance que la forme de certaines lésions cancéreuses évoquait la forme d'un crabe; ceci explique l'origine des mots "*carcinosis*" et "*cancer*" pour désigner ces maladies.

Le terme grec "*cacoethes*", utilisé tel quel en latin par Celsus pour désigner des tumeurs de stade précoce, signifie en français médical et en tant qu'adjectif : pernicieux, malin; en tant que nom il signifie tumeur difficile à distinguer du carcinome. "Cacoethes" provient du mot grec "cacos" qui signifie "mauvais, sale".

Galien (130-200)

Utilisa le terme grec "*oncos*" pour désigner une grosseur ou une tumeur d'allure maligne. Il y eut peu de nouveaux termes introduits par la suite pour désigner ces gonflements et tumeurs. Au début du 19ème siècle "carcinoma" devint synonyme de "cancer" et la terminaison "*-oma*" fut utilisée pour désigner certaines lésions cancéreuses.

Le mot "cancer" est donc très ancien.

Il n'a cependant pas de signification scientifique dans la nomenclature des maladies. Il est, en effet, attribué à un grand nombre de maladies différentes avec une étiologie et des manifestations très variées impliquant des soins et des traitements différents. Le pronostic après traitement, est également très différent. De plus, le mot "cancer" a été associé pendant très longtemps à la souffrance et à la mort et possède actuellement une connotation très péjorative.

La tendance actuelle vise à utiliser plus justement la dénomination de "*maladies oncologiques*". *L'oncologie est, en effet, la science qui s'intéresse à la nature, l'étiologie, la prévention, le diagnostic, le traitement, la réhabilitation et les soins palliatifs de l'ensemble des maladies que l'on nomme "le cancer"*. Elle comprend : la chirurgie, l'oncologie médicale (médecine interne), la radiothérapie, l'anatomie pathologique et comprend, de nos jours, les recherches clinique et fondamentale. Par conséquent, un oncologue ne peut travailler de manière isolée car il fait partie de toute une équipe pluridisciplinaire dans laquelle chacun doit avoir une large connaissance de toutes les autres disciplines impliquées dans l'étude du cancer.

Il y a plusieurs siècles, le cancer n'était pas aussi fréquent car l'espérance de vie était moins élevée. La peste, la tuberculose ou encore la diphtérie représentaient les premières causes de mortalité. Depuis le 20ème siècle, avec l'accroissement de l'espérance de vie et l'augmentation de l'exposition à des éléments cancérogènes (tabac, aliments riches, polluants chimiques...), le cancer est devenu l'une des premières causes de mortalité. Ainsi, dans le **monde**, plus de **11 millions de personnes** sont diagnostiquées avec un cancer chaque année, et il tue environ **8 millions de personnes** tous les ans (8,2 million en 2012). Selon l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé), le nombre de cancers pourrait atteindre **14 millions de nouveaux cas par an dès 2020**²¹. Selon les dernières statistiques publiées pour l'**Europe** par l'OEC (Observatoire Européen du Cancer) en 2012, le nombre de cas incidents (nouveaux cas diagnostiqués) de cancer est

²¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>

d'environ **3,5 million** (en dehors des cancers de la peau non mélanomes) et le nombre de décès d'environ **2 million**²². Le cancer est moins fréquent chez la femme (45% des cas diagnostiqués) que chez l'homme (55% des cas diagnostiqués) (*figure 7*).

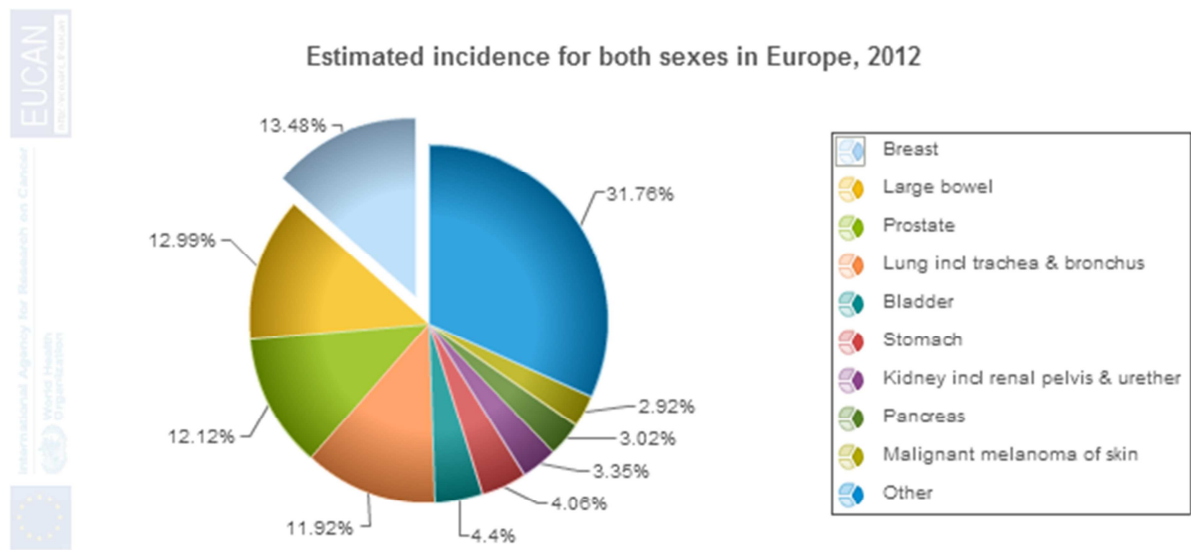


Figure 7 : Estimation de l'incidence des cancers les plus fréquents en 2012 en Europe par l'OEC

Actuellement, un cancer sur deux en moyenne (toutes localisations confondues) peut être guéri à condition d'être traité précocement. De manière générale, les traitements antitumoraux combattent la croissance incontrôlée de la tumeur, l'invasion des tissus sains et la formation des métastases.

3. Division cellulaire et le cancer

Dans un corps sain certaines cellules peuvent se diviser pour en produire des nouvelles. Ceci est un processus très contrôlé qui permet au corps de grandir et de remplacer les cellules perdues ou endommagées pendant la vie adulte.

Dans le cas du cancer, les cellules se divisent d'une façon non contrôlée, formant, éventuellement, une masse anormale de cellules, ce qu'on appelle une tumeur (*figure 8*). Les cellules cancéreuses sont hors contrôle à cause de mutations (changements) dans leurs gènes.

²² <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>

cellules cancéreuses peuvent pénétrer la membrane qui sépare les différents tissus (première flèche en haut à gauche de l'illustration). Après avoir envahi les tissus adjacents, les cellules cancéreuses pénètrent dans le sang et les vaisseaux lymphatiques ou les cavités du corps. Lorsque les cellules s'échappent des vaisseaux dans les tissus environnants, ils peuvent former des tumeurs secondaires loin de l'emplacement d'origine de cancers.

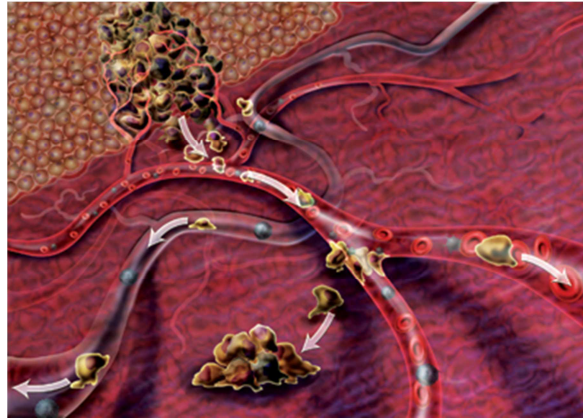


Figure 10 : Propagation de cellules tumorales

5. Tumorigenèse : Dommages à l'ADN

Bien que protégé au sein du noyau, notre ADN subit en permanence des agressions de toutes sortes qui provoquent des lésions. Les sources de ces dommages peuvent être aussi bien endogènes qu'environnementales (rayonnements ou agents chimiques). L'ADN est le support de l'information génétique, il est empaqueté sous forme de chromosomes par association à des protéines chromatiniennes au sein des noyaux des cellules eucaryotes. Selon le modèle de Watson et Crick²³ (Figure 11A) [18], la molécule d'ADN est formée de deux brins complémentaires enroulés en hélice de façon antiparallèle, donnant naissance à un grand et à un petit sillon. Ces deux brins sont constitués d'un enchaînement précis (séquence) d'unités élémentaires que sont les nucléotides (dATP, dGTP, dCTP et dTTP). Un nucléotide est composé d'un phosphate relié à un sucre, le 2'-désoxyribose, lui-même relié à une base azotée. L'adénine (A) et la guanine (G) sont des bases puriques, la cytosine (C) et la thymine (T) des bases pyrimidiques. Les liaisons hydrogènes qui lient les bases des deux brins complémentaires vont stabiliser la double hélice (figure 11B).

²³ J.D.Watson and F.H. Crick, *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*. Nature, **1953**. 171(4356), 737-8.

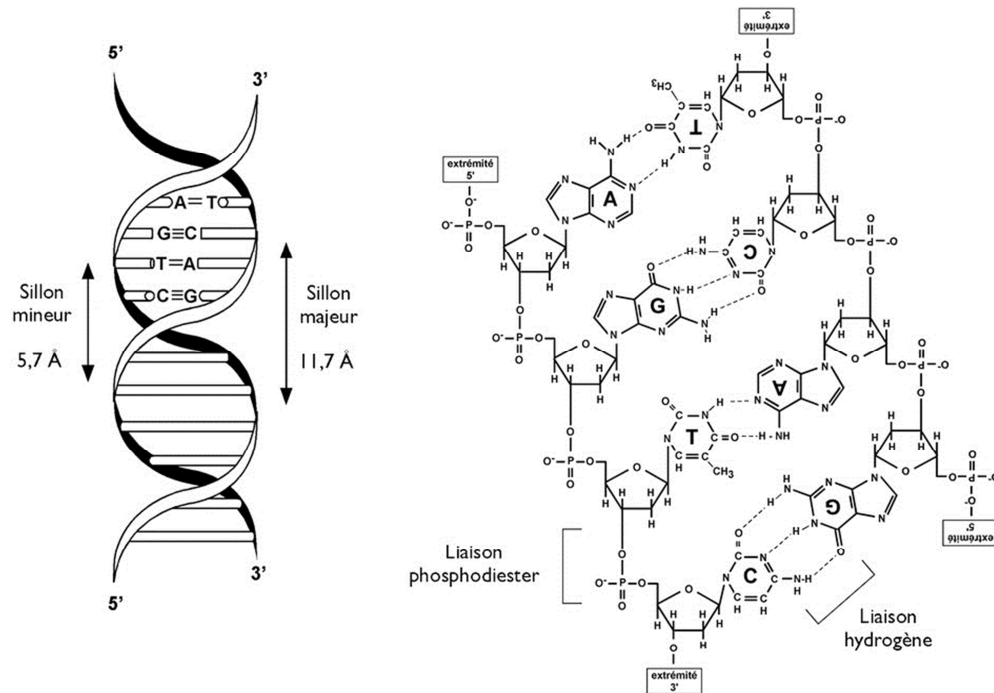


Figure 11 : (A) Structure de l'ADN. (B) Appariement des bases nucléiques

Cet ADN est continuellement soumis à des agressions. Ces altérations sont soit dues à des facteurs internes (mutations, additions ou délétions au niveau de la séquence d'ADN, modifications épigénétiques), soit dues à des facteurs externes (virus, bactéries, agents chimiques ou radioactifs, radiations électromagnétiques). En majeure partie, les modifications de l'ADN de nos cellules passent inaperçues car les systèmes de réparation de l'ADN corrigent ces défauts. Mais dans de rares cas, une mutation peut subsister et modifier l'expression de facteurs qui contrôlent la prolifération cellulaire, comme les oncogènes ou les suppresseurs de tumeur ; ces dérégulations conduiront à plus ou moins long terme à l'apparition d'un cancer.

6. Différents traitements du cancer

La première thérapie utilisée dans la lutte contre le cancer, en particulier pour les tumeurs solides, est la **chirurgie**. Malheureusement, celle-ci ne garantit pas l'élimination des extensions microscopiques souvent associées au cancer. La chirurgie s'intègre donc maintenant dans des stratégies pluridisciplinaires. Chirurgiens, chimiothérapeutes et radiothérapeutes décident ensemble de la chronologie de leurs différentes interventions. Le médecin a le choix entre différents protocoles et choisira le plus adapté selon plusieurs critères : le type et la taille de la

tumeur, la tumeur localisée ou non, l'existence ou non de l'atteinte d'un autre organe, savoir si le patient a déjà reçu ou non de la chimiothérapie, selon les résultats des prises de sang et des examens complémentaires.

La **radiothérapie**, comme la chirurgie, est un traitement local utilisant l'effet des radiations ionisantes délivrées sur une zone définie, donc sur les tissus biologiques atteints, en préservant le plus possible les tissus sains. Souvent, la dose qui serait efficace ne peut être délivrée, car elle entraînerait des effets secondaires au niveau des tissus avoisinants.

L'**immunothérapie**, qui représente une nouvelle approche et qui fait l'objet de nombreux travaux de recherche récents, prend une place de plus en plus importante dans le traitement des cancers. Ce terme regroupe cependant des stratégies thérapeutiques très différentes selon qu'elles mobilisent ou renforcent les ressources du système immunitaire du malade (immunothérapie active) ou au contraire qu'elles utilisent des réactifs immunologiques apportés de l'extérieur (immunothérapie passive).

A l'heure actuelle, la **chimiothérapie anticancéreuse**, indispensable pour le traitement des leucémies et des métastases, reste très utilisée grâce à ses indications de plus en plus étendues, les produits disponibles étant également de plus en plus nombreux et performants.

L'objectif de cet outil thérapeutique est de traiter le malade par des molécules capables de réduire la prolifération des cellules cancéreuses. Il s'agit donc de l'absorption de médicaments qui pénètrent les vaisseaux sanguins pour détruire les cellules cancéreuses, soit directement dans le sang, soit en étant distribués vers les organes touchés par le cancer. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir traiter des cancers localisés tout autant que des **cancers circulants**.

6.1. Historique de la chimiothérapie

En 1783, le Pr Flores, professeur de médecine Guatémaltèque, décrit dans une publication les propriétés antitumorales d'un lézard d'Amérique Central. Celui-ci devait être décapité, bouilli et avalé entier. La posologie recommandée était de un lézard le premier jour, deux le deuxième et ainsi de suite jusque ce que les nausées deviennent intolérables²⁴. Peut-être du fait de son aspect exotique, ce traitement aura son heure de gloire en France, faisant l'objet de nombreuses publications et thèses de médecine²⁵.

²⁴ J.Flores Especifico nuevamente descubierto en el reyno de Goatemala para la curacion the horriblemal de cancro y otrosmas frecuentes, Cadiz, 1783.

²⁵ GB.Faguet. The war on cancer. Springer Editors, 2005.

Le traitement par la faim consistait à « affamer » le cancer par une restriction hydrique de 40 à 50 jours. Cette approche fut cependant rapidement abandonnée devant la mauvaise compliance des patients. Selon le même rationnel, il fut proposé au début du 19^{ème} siècle de couper l'apport vasculaire de la tumeur²⁶. Cette idée provenait de l'observation de William Harvey que la ligature du cordon testiculaire induisait la nécrose du testicule. Cent cinquante plus tard, ce concept fut repris par Judah Folkman sous le nom de thérapie anti-angiogénique.

A la même période, un chirurgien écossais, John Hughes Bennett prétendit que l'application de froid sur la tumeur ralentissait sa progression²⁷. Cette observation ne fut pas confirmée mais l'effet antalgique d'une application de froid fut constaté à cette occasion.

La méchlorétamine (ou Caryolisine®), appelée plus communément gaz moutarde, est la première molécule à avoir fait la preuve d'une efficacité significative pour le traitement du cancer.

6.2. Cibles thérapeutiques classiques

De façon générale, l'emploi de médicaments aujourd'hui en chimiothérapie anticancéreuse met à profit l'une des caractéristiques les plus spécifiques des cellules tumorales.

Il s'agit de leur reproduction anarchique et **rapide**. Les médicaments ont pour but de bloquer la reproduction du cycle cellulaire, leur phase d'action dépendant de leur mécanisme d'action (*figure 12*). Ces médicaments sont classés en fonction de leur mode d'action cellulaire. On compte ainsi **quatre grandes familles d'anticancéreux** : les agents alkylants, les antimétabolites, les substances interagissant avec l'ADN et / ou les complexes ADN-enzymes (les antibiotiques) et les poisons du fuseau.

²⁶ CT.Maunoir.Nouvelle méthode pour traiter le sarcocele sans extirper le testicule. Genève, 1820.

²⁷ H.Bennett On cancerous and cancriod growths, Edinburgh, 1849, p237.

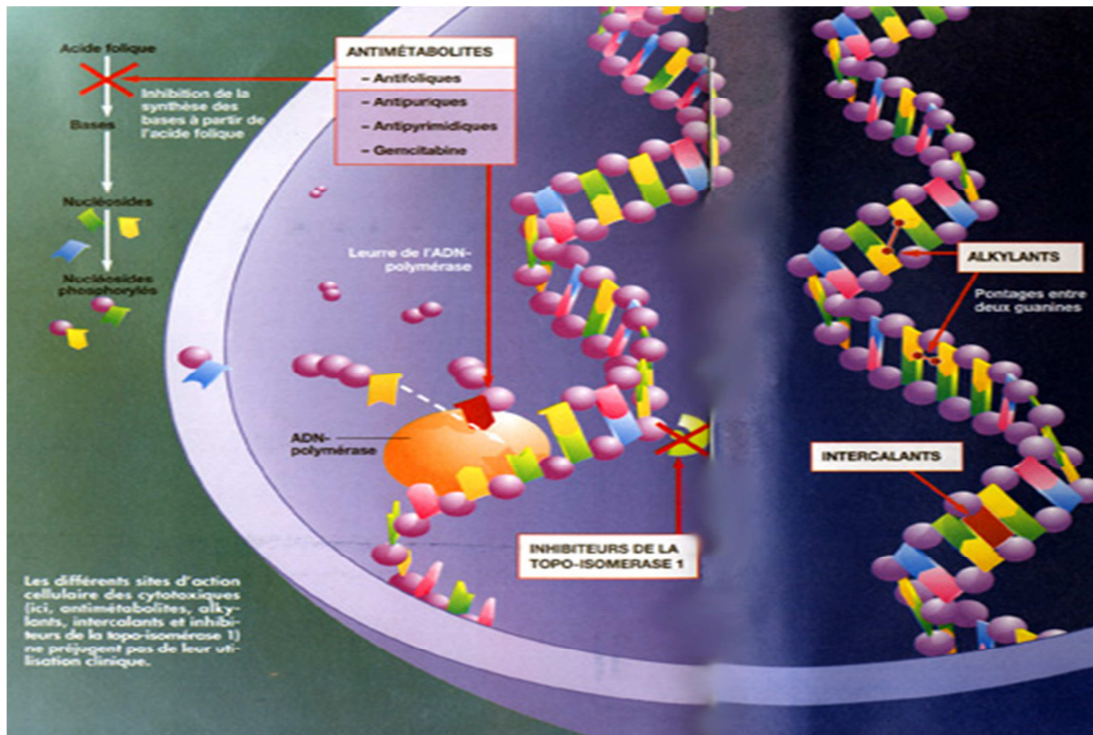


Figure 12 : Cibles des différents agents anti tumoraux

Si l'arsenal thérapeutique s'est enrichi au fil des années, il faut cependant remarquer que la plupart des médicaments antitumoraux récents plus actifs ont principalement permis d'améliorer la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie, comparativement aux anciennes molécules.

6.2.1. Les agents alkylants ou électrophiles

Les **agents alkylants** agissent sur la duplication de l'ADN ou sur sa transcription en formant des ponts intramoléculaires entre deux bases appartenant au même brin ou à des brins opposés de l'ADN. Ces alkylations (lien chimique covalent fort) sur les brins d'ADN ont pour conséquence d'interdire leur duplication, de créer des altérations immédiates ou des mutations géniques et, éventuellement, de bloquer la mitose. Historiquement, les moutardes à l'azote (MBA et cyclophosphamide) furent les premiers représentants de cette classe. Le cis-platine, utilisé contre un large éventail de tumeurs solides, entre également dans cette catégorie (*figure 13*).

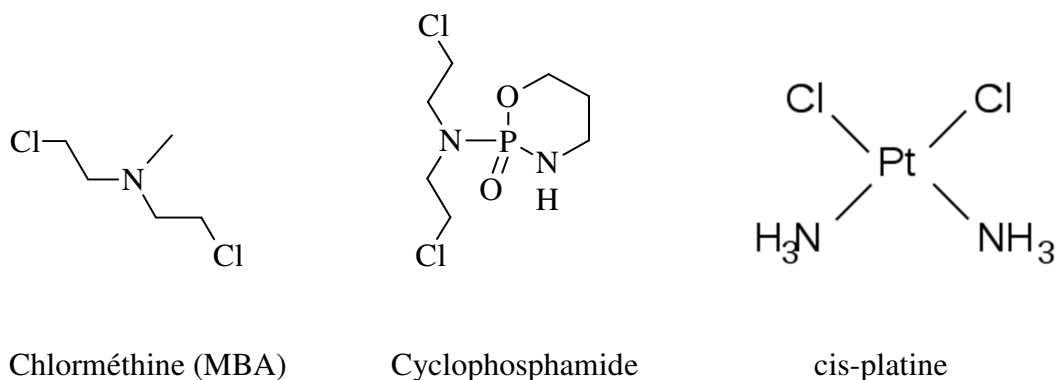


Figure 13 : Exemples d'agents alkylants

6.2.2. Les antimétabolites

Les *antimétabolites* inhibent la synthèse des acides nucléiques en se substituant aux bases puriques et pyrimidiques indispensables à cette synthèse. La synthèse des acides nucléiques étant la première étape nécessaire à la reproduction cellulaire, les antimétabolites sont donc responsables de la mort de la cellule incapable de se reproduire. Ces substances possèdent une structure similaire à celle de composants métaboliques intermédiaires indispensables et sont acceptées comme substrat leurre bloquant au final la synthèse de l'ADN.

Un exemple ancien et bien connu est le méthotrexate (*figure 14*), un analogue de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate-réductase (DHFR) provoquant ainsi l'arrêt de la synthèse de la thymine, de la méthionine et des bases puriques.

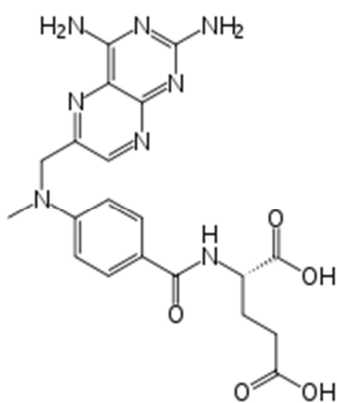


Figure 14 : Structure du Méthotrexate

6.2.3. Agents intercalant et/ou anti-topoisomérase I et II

Les substances intercalantes forment le groupe le plus important de molécules interagissant avec l'ADN. Ces molécules, présentant une structure plane toujours constituée de noyaux aromatiques condensés, s'insèrent dans la double hélice de l'ADN entre plateaux de bases, plus parfois une interaction supplémentaire avec petit ou grand sillon, induisant ainsi allongement et distorsion.

Les nombreux dérivés de l'acridine (*figure 15*) et de l'ellipticine sont des composés aux propriétés intercalantes connues.

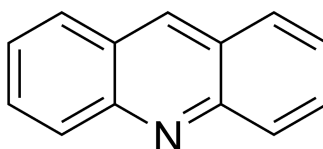


Figure 15 : Structure de l'Acridine

Cependant ce phénomène ne suffit pas à expliciter la toxicité de ces agents. Un des éléments essentiels est en effet leur rôle d'inhibiteur des ADN-topoisomérase I et II.

Les ADN-topoisomérase I et II gèrent les contraintes topologiques de l'ADN lors des processus de réplication, transcription, réparation, condensation des chromosomes et leur ségrégation lors de la mitose. Pour ce faire, elles rompent un seul brin (topoisomérase I) ou deux brins (topoisomérase II) de la double hélice, les décroisent puis les relient ensuite immédiatement. Les inhibiteurs empêchent cette reliaison, entraînant des cassures qui, si elles sont trop nombreuses, font entrer la cellule en apoptose (*figure 16*).

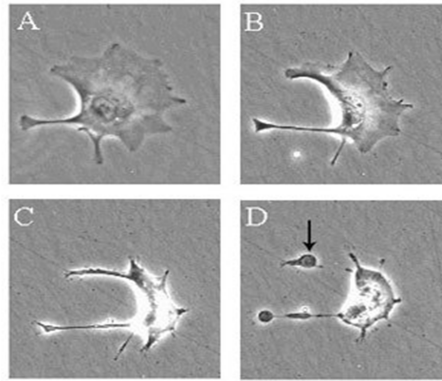


Figure 16 : Cellule en apoptose

La camptothécine et ses dérivés sont des inhibiteurs de la topoisomérase I, de même que la β -lapachone ou la ménadione ou vitamine K3 (figure 17).

La daunorubicine et la doxorubicine (figure 1), appartiennent à la famille des anthracyclines et sont des inhibiteurs de la topoisomérase II. Le problème majeur de cette série de composés très actifs est leur toxicité cardiaque. Néanmoins, la doxorubicine reste encore très utilisée dans le traitement de nombreux cancers (sein, poumon, diverses leucémies) et reste l'objet de nombreuses études, notamment comme « proof of principle » de stratégies diverses et variées.

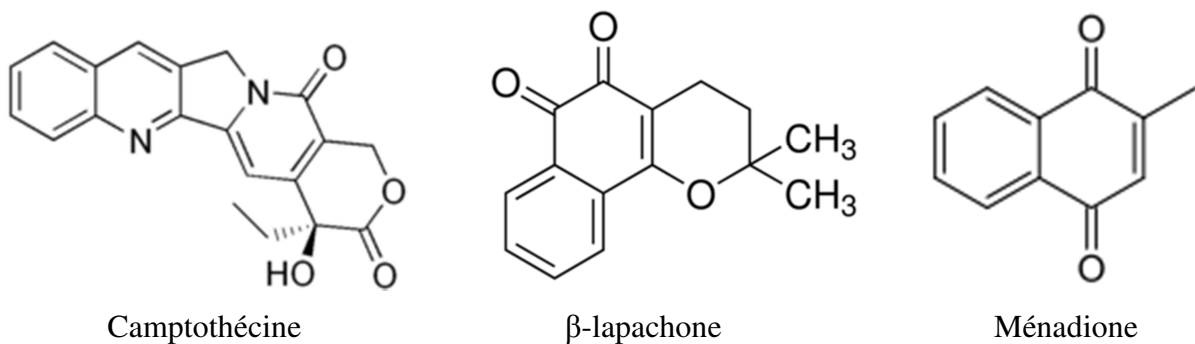
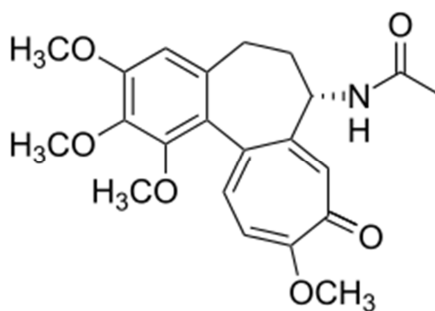


Figure 17 : Exemple d'inhibiteurs de la topoisomérase I

6.2.4. Poisons du fuseau

Lors de la division cellulaire, la migration des chromosomes au cours de l'anaphase est assurée par le fuseau mitotique. Celui-ci est constitué de l'assemblage de microtubules résultant elles-mêmes de la polymérisation d'une protéine hétéro-dimérique : la tubuline.

Cet assemblage de la tubuline en microtubules est inhibé par des composés de nature chimique et d'origine très différentes tels des produits naturels isolés de végétaux : la vinblastine, la vincristine (*Cataharantus roseus*) et la colchicine (*Colchicum autumnale*) (figure 18), qui bloquent la cellule en métaphase prolongée et déclenchent l'apoptose. C'est pourquoi le fuseau mitotique a été et reste une cible oncologique de premier ordre²⁸.

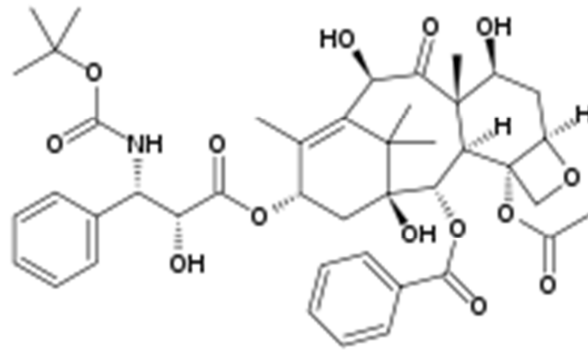


Colchicine

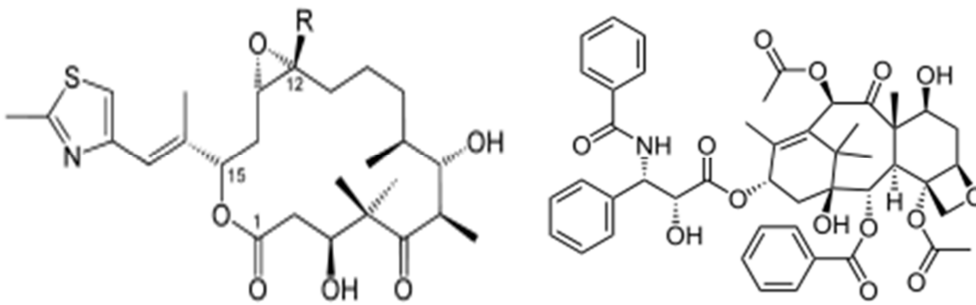
Figure 18 : Structure de la colchicine

Le paclitaxel, isolé de *Taxus brevifolia* et les dérivés hémisynthétiques docetaxel et cabazitaxel, ainsi que de nouveaux composés très prometteurs tels les épothilones A et B, l'éleuthérobine, le laulimalide ou la (+)-discodermolide, favorisent au contraire l'assemblage et inhibent le désassemblage des microtubules (figure 19). Comme précédemment ils bloquent la division cellulaire en métaphase.

²⁸ K.W.Wood, W.D.Cornwell, et J.R. Jackson. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, 1(4), p. 370-377.



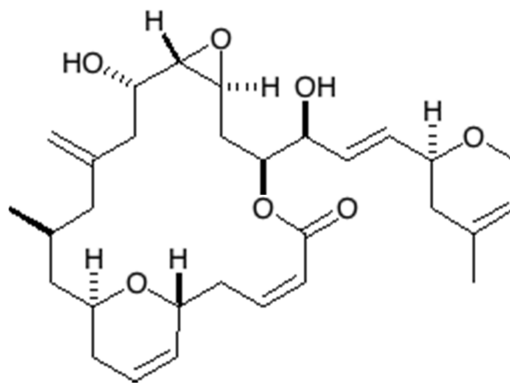
Docetaxel



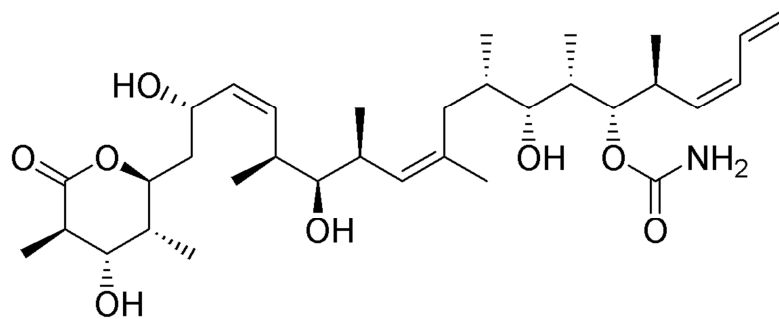
Epothilone A R=H

Epothilone B R= Me

Eleuthérobine



Laulimalide



Discodermolide

Figure 19 : Exemples de poisons du fuseau

6.3. Les nouvelles cibles thérapeutiques

Ces nouvelles cibles potentielles décrites pour la recherche de molécules anticancéreuses mettent en jeu des mécanismes pouvant être rassemblés dans l'une des catégories suivantes :

o Transduction du signal : les différents facteurs de croissance et leurs récepteurs ou les sérines/thréonines kinases intervenant dans les cascades de transduction cellulaire sont fortement impliqués dans la prolifération cellulaire; leur surexpression a été observée dans nombre de cancers.

o Cycle cellulaire : faisant suite à cette transduction du signal, des protéines kinases dépendantes des cyclines (par ex. cdk2) interviennent dans l'initiation du cycle cellulaire ; ces protéines sont également surexprimées dans la plupart des cancers.

o Apoptose : la surexpression d'oncoprotéines anti-apoptotiques telle Bcl-2, ou bien Mdm2 inhibitrice du gène suppresseur de tumeur p53, est aussi constatée dans la majorité des cancers.

o Angiogenèse, métastases et matrice extra-cellulaire : il apparaît essentiel, en parallèle à la lutte contre la division cellulaire, d'empêcher la progression et l'extension de la maladie vers d'autres zones de l'organisme que la tumeur initiale. L'inhibition de l'angiogenèse permet ainsi de limiter la vascularisation des tumeurs (point critique lorsqu'elles croissent) et diminue leur pouvoir métastatique.

Exemples de recherches actuelles :

Exemple 1 :

Des équipes du CNRS, de l'Inserm, de l'European Molecular Biology Laboratory et du Paul Scherrer Institute ont déterminé la structure d'un complexe entre un médicament anti-cancéreux et sa cible, la tubuline, une protéine clef de la division cellulaire. Ces travaux, publiés dans la revue Nature du 26 mai 2005²⁹, permettent d'envisager la conception de nouvelles molécules anti-tumorales. Ils ouvrent ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le domaine du cancer.

²⁹ B.Gigant, C.Wang, R.B.G. Ravelli, F.Roussi3, M.O.Steinmetz, P.A.Curmi, A.Sobel & M.Knossow. Nature, 26 mai 2005.

La vinblastine est un alcaloïde naturel extrait des pervenches. Utilisée en cancérothérapie depuis une quarantaine d'années, elle a notamment permis d'inverser le pronostic des leucémies de l'enfant. Sa cible cellulaire est la tubuline, une protéine qui s'auto- assemble pour constituer les microtubules. Lors de la division cellulaire, les microtubules forment le fuseau mitotique ; une structure nécessaire pour la bonne partition des chromosomes vers les deux cellules filles. Sous l'effet de la vinblastine, le fuseau mitotique est endommagé, les cellules ne sont plus capables de se diviser et s'engagent dans un processus de mort cellulaire (*figure. 20*). Les cellules tumorales, du fait de leur propension à se diviser, sont particulièrement sensibles à la vinblastine. Mais jusqu'ici le mécanisme moléculaire d'action de la vinblastine était mal compris.

Des chercheurs du Laboratoire d'enzymologie et biochimie structurales (CNRS) ont déterminé la structure d'un complexe tubuline-vinblastine, en collaboration avec des chercheurs de l'Unité Inserm 440 « Signalisation et différenciation cellulaires dans les systèmes nerveux et musculaire », de l'European molecular biology laboratory (EMBL), du Paul Scherrer Institute, et de l'Institut de chimie des substances naturelles (CNRS). Ils ont montré, en analysant la structure atomique du complexe, que la vinblastine se fixe à l'interface de deux molécules de tubuline. En interférant ainsi avec les contacts entre tubulines, la vinblastine empêche leur assemblage en microtubule.

Les chercheurs montrent ici un nouveau mécanisme, différent de celui des taxoïdes, l'autre famille de médicaments anti-cancéreux ciblant la tubuline. Ces travaux ouvrent la voie à la synthèse de nouveaux médicaments, le défi étant de garder l'activité anti-cancéreuse de la vinblastine tout en limitant ses effets secondaires, neurotoxiques notamment³⁰.

³⁰ B.Gigant, C.Wang, R.B.G. Ravelli, F.Roussi3, M.O.Steinmetz, P.A.Curmi, A.Sobel & M.Knossow. Nature, 26 mai 2005.

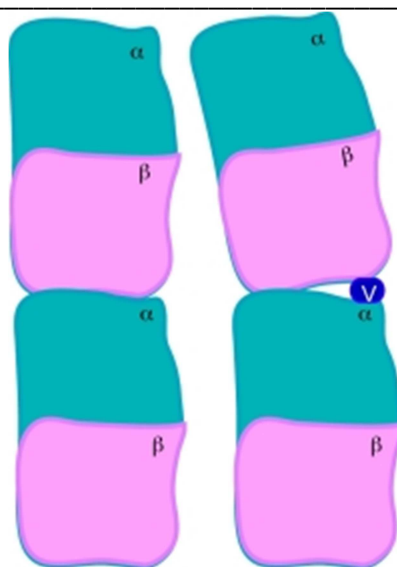


Figure 20 : Action de la vinblastine (V) : Les molécules de tubuline sont constituées de deux sous-unités, alpha et béta. En s'insérant entre les sous-unités alpha et béta de deux molécules de tubuline différentes, la vinblastine empêche la formation des microtubules.

Exemple 2 :

Des résultats récents, effectués par une équipe de chercheurs, ont montré que certains dérivés de l'ellipticine avaient un mode d'action beaucoup plus ciblé que celui qui avait été publié à l'origine), en agissant spécifiquement sur des protéine-kinases. Les protéine-kinases sont des composants majeurs dans la propagation de signaux contrôlant la prolifération et la survie des cellules. Le dysfonctionnement de certaines de ces kinases est associé au développement de cancers. C'est le cas notamment de la protéine-kinase CK2 (anciennement appelée caséine kinase), hyperactive dans de nombreux cancers, notamment ceux du sein et de la prostate. D'où l'idée des chercheurs du CEA, du CNRS, de l'Inserm, de l'Institut Curie et de l'Université Joseph Fourier de cribler les 6 560 molécules de la chimiothèque de l'Institut Curie, à la recherche de dérivés de l'ellipticine ciblant spécifiquement la protéine-kinase CK2. Ils ont ainsi trouvé des inhibiteurs dont le mode d'action est lié à la parfaite adéquation entre leur forme et le site actif de CK2 dans lequel ils viennent se placer (*figure 21*). Ces inhibiteurs sont non seulement capables d'empêcher la prolifération des cellules *in vitro*, mais leur potentiel anti-tumoral a été confirmé chez la souris³¹.

³¹ R.Prudent, V. Moucadel, C.H. Nguyen, C. Barette, F. Schmidt, J.C. Florent, L.Lafanechère, C. F. Sautel, E. Duchemin-Pelletier, E.Spreux, O. Filhol, J.B.Reiser, and C. Cochet. Cancer Research, online, 2010.

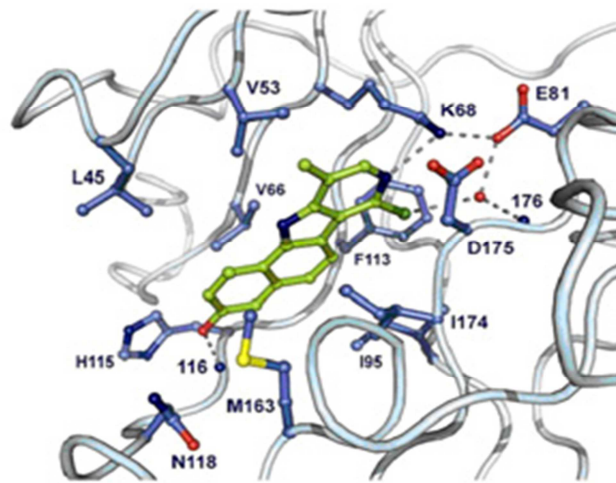


Figure 21 : Structure cristallographique montrant un dérivé de l'ellipticine inhiber la protéine-kinase CK2

La structure plane de cette molécule chimique lui permet de s'engager dans le site catalytique et de prendre la place du substrat de l'enzyme

Exemple 3 :

Des chercheurs de l'Université de Californie ont découvert une nouvelle cible prometteuse pour bloquer différents cancers. *Ils ont montré qu'une mutation spécifique de la protéine p53 est impliquée dans près de 40 % des cas de cancer diagnostiqués.* Dans sa forme normale, la protéine p53, surnommée le « gardien du génome » contribue à réparer l'ADN endommagé dans les cellules ou provoque l'apoptose (mort cellulaire). Mais lorsque cette protéine mute, elle ne reconnaît plus les cellules tumorales et celles-ci échappent aux mécanismes de contrôle et peuvent essaimer. Cette protéine est donc une cible clé de la recherche en matière de cancer. Dans les cellules, les protéines p53 ondulent constamment, comme le font les algues sur le fond de la mer. De ce fait, il est difficile de localiser les sites de liaison utiles pour concevoir des médicaments ciblés. Mais ces chercheurs ont réussi à modéliser ce mouvement et ont pu identifier ainsi une fenêtre de liaison. Les scientifiques ont alors testé plusieurs centaines de molécules et ont découvert qu'un acide, *l'acide stictique* (figure 22), était capable, en utilisant le site de liaison, d'actionner chez ces protéines p53 mutantes des mécanismes suppresseurs de tumeur. La prochaine étape va consister à trouver des molécules d'une structure proche de celle de cet acide et qui pourront agir sur la protéine p53 altérée. L'intérêt de cette approche est qu'elle

concerne potentiellement toutes les mutations d'une même protéine. Elle devrait donc pouvoir déboucher sur les médicaments efficaces pour de multiples formes de cancer³².

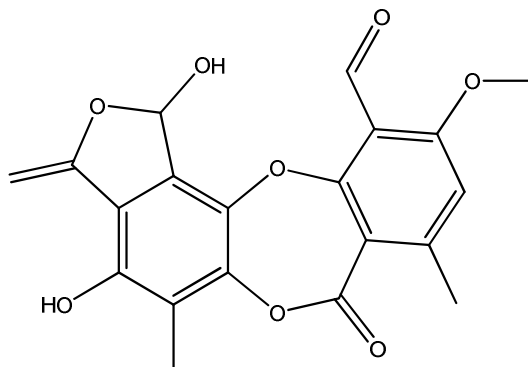


Figure 22 : L'acide stictique

7. La famille des anthracyclines

7.1. Rappel bibliographique

Cette famille de médicaments anticancéreux d'origine naturelle, isolés de micro-organismes (actinobactéries du genre *Streptomyces*), a été découverte en 1963³³. La première anthracycline était la **daunorubicine**, surtout active dans les hémopathies malignes (leucémies et lymphomes), alors que la **doxorubicine**, isolée quelques années plus tard en Italie, est également active dans les adénocarcinomes et les sarcomes: On la considère comme le chef de file de ces médicaments.

Deux objectifs ont guidé la recherche de nouvelles anthracyclines : **découvrir des molécules ne présentant ni chimiorésistance croisée avec les premières, ni toxicité pour le coeur**. Plus de sept cents molécules ont été isolées, soit à partir de souches de *Streptomyces*, soit par modifications chimiques des premières anthracyclines, mais seules quelques-unes sont devenues des médicaments : l'épirubicine, la pirarubicine, l'idarubicine, la zorubicine et l'aclarubicine (figure 23). Le suffixe "rubicine" rappelle leur couleur rouge intense. Ces composés s'administrent par voie veineuse stricte, en injections rapides, pour éviter une extravasation à côté de la veine, qui endommagerait les tissus. Outre leur toxicité pour les cellules

³² C.D. Wassman, R. Baronio, Ö. Demir, B. D. Wallentine, C.K. Chen, L. V. Hall, F. Salehi, D.W. Lin, B. P. Chung, G. W. Hatfield, A. R. Chamberlin, H. Luecke, R. H. Lathrop, P. Kaiser & R. E. Amaro. *Nature Communications* 4, Article number: 2013, 1407.

³³ <http://sfc.asso.fr/le-dictionnaire-du-cancer?p=8>

sanguines et les muqueuses du tube digestif, les **anthracyclines ont une toxicité cardiaque cumulative qui limite leur utilisation à long terme**³⁴.

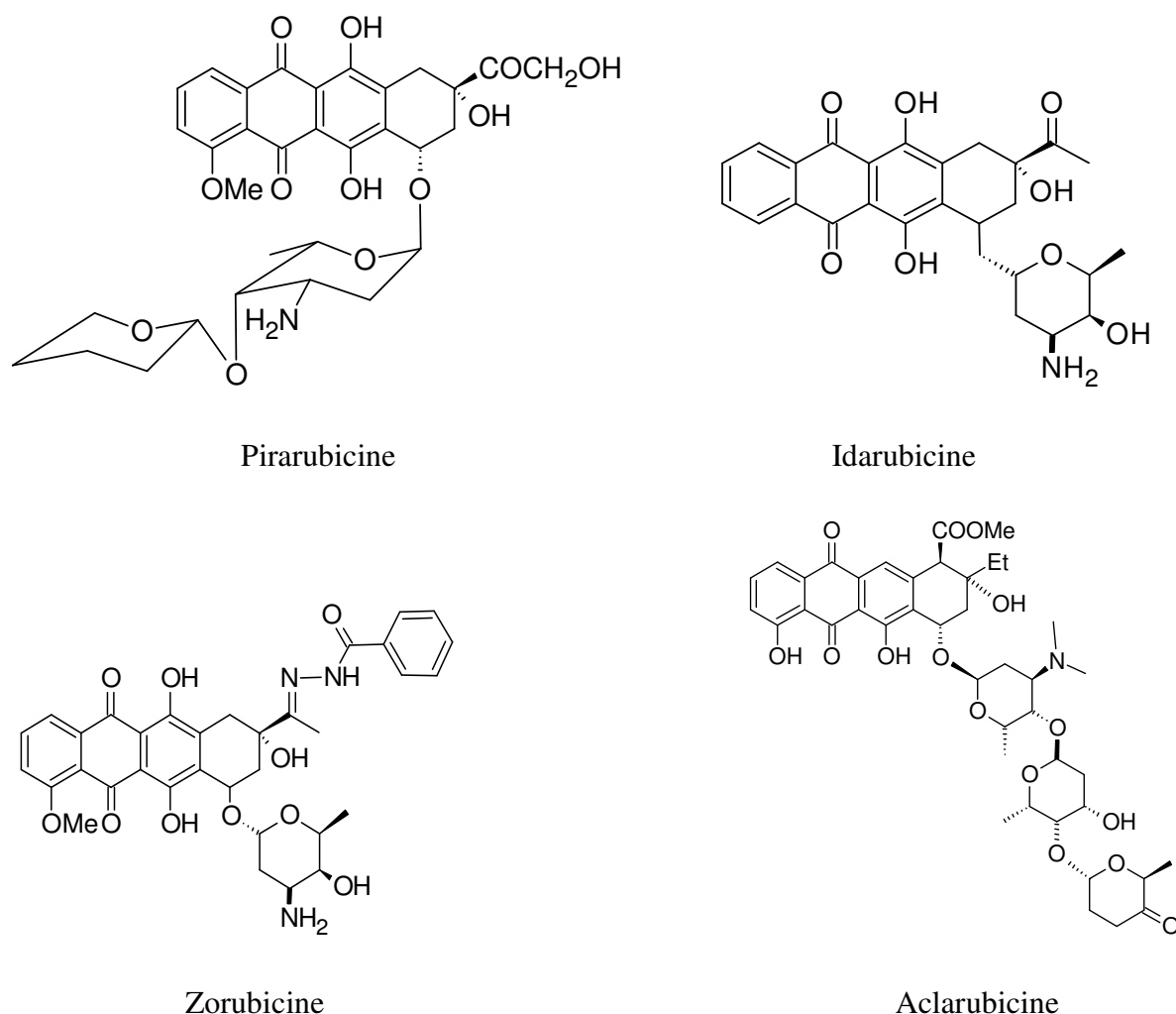


Figure 23 : Modifications chimiques des premières anthracyclines

7.2. Structure

Les anthracyclines ont pour squelette de base l'unité 7,8,9,10-tétrahydro-naphtacène-5,12 dione polyhydroxylée (aglycone) liée par l'intermédiaire d'une liaison glycosidique, à un ou plusieurs sucres configuration α ,L généralement en position 7 et/ou plus rarement en 10³⁵(figure 24).

³⁴ <http://www.medicopedia.net/term/5900,1,xhtml#ixzz2MdxU8OIC>

³⁵ S.T Crooke- The anthracyclines, in : Cancer and chemotherapy III ; Crooke and A.W. Prestakio ed. ; Academic Press **1981**, New York, 112-132.

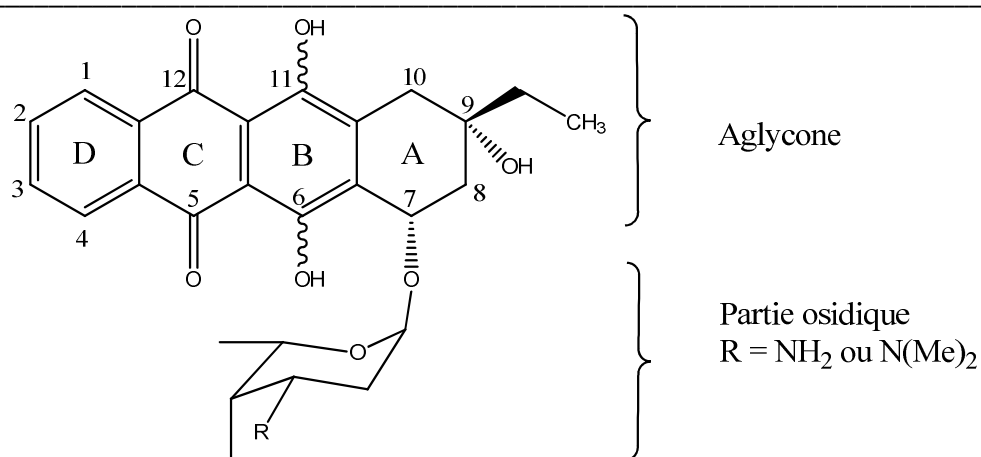


Figure 24 : Squelette principal des anthracyclines

L'aglycone présente deux carbones asymétriques en position 7 et 9 tous deux de configuration S. La désignation des noyaux se fait de droite à gauche à l'aide des lettres A, B, C et D comme indiqué ci-dessus.

7.3. Relation structure activité

L'activité cytotoxique des anthracyclines relève de trois grands mécanismes qui atteignent tous les mêmes cibles : l'acide désoxyribonucléique (ADN).

- ✓ Une initiation avec l'ADN par intercalation
- ✓ Une liaison avec la topoisomérase II
- ✓ Une activité oxydo-réductrice

Apparemment, ces mécanismes ne sont pas toujours impliqués simultanément par toutes les anthracyclines, ce qui explique leur complexité.

Le mécanisme le plus généralement admis est celui de l'intercalation au sein de l'ADN (mécanisme similaire à celui des alcaloïdes). Il est bien établi que les anthracyclines s'intercalent au sein de la double hélice de l'ADN entraînant alors une modification de la conformation de l'acide nucléique et une inhibition des synthèses macromoléculaires³⁶. Ainsi une inversion de configuration en C7 et/ou en C9 au niveau de l'aglycone entraîne une diminution de l'affinité ce qui implique que la configuration doit être obligatoirement de type 7S-9S³⁷.

³⁶ F.Arcamone. Doxorubicin anticancer antibiotics. Med. Chem., 17, Academic press, New York 1981.

³⁷ F.Arcamone. Lloydia, 1977, 40, 45.

Par ailleurs la présence sous le plan de l'hydroxyle en C9 est indispensable³⁸. La liaison avec l'ADN est encore plus sensible aux modifications apportées au niveau de l'aminosucré. Celui-ci doit être relié à l'aglycone par une liaison osidique de configuration alpha et le sucre doit être de série L³⁹.

Des travaux récents réalisés par une équipe Inserm, dont les résultats ont été publiés dans la revue « *Immunity* »⁴⁰, permettent ainsi de décrire un nouveau mode d'action des anthracyclines sur les cellules cancéreuses. Non seulement les anthracyclines agissent en détruisant la cellule tumorale, mais **elles stimuleraient également de façon indirecte le système immunitaire** des patients. Les chercheurs ont en effet constaté que **les cellules cancéreuses qui meurent sous l'action des anthracyclines émettent des signaux qui activent le système immunitaire local**.

8. La famille des alcaloïdes dérivés de l'ellipticine

8.1. Rappel bibliographique

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 face⁴¹. En 1959, GOODWIN⁴² et ses collaborateurs isolèrent à partir des feuilles d'*Ochrosia elliptica* Labill, un arbuste d'origine tropicale, l'ellipticine et des dérivés dont la 9-méthoxyellipticine⁴³. En 1982, Michel et coll. isolèrent ces mêmes produits des écorces de *Strychnos dinklagei* Gilg. D'autres espèces de la famille des Apocynacées (*Aspidosperma*⁴⁴, *Tabernaemontana*⁴⁵, *Strychnos dinklagei*⁴⁶) se sont avérées être une bonne source d'alcaloïdes de la série des elliptiques.

Des composés de série ellipticine ont été isolés d'*Ochrosia alyxioides* 7 années plus tard grâce aux travaux de Bengaouer, Boughandjioua et coll⁴⁷. Les structures des premiers composés de type pyridocarbazoliques ont été établies, suite à la première synthèse totale de l'ellipticine réalisée par WOODWARD et ses collaborateurs⁴⁸. L'olivacine (figure 25), isomère de position de l'ellipticine, fut isolée en 1958⁴⁹, et synthétisée pour la première fois en 1960⁵⁰.

³⁸ F.Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino. *Cancer treat. Rep.* **1976**, *60*, 829.

³⁹ T.W. Doyle. Anthracycline oligosaccharides, in : Anthracyclines, Current status and new developments. S.T. Crooke and S.D. Reich eds. Academic Press, New York, **1980**, pp. 27-39.

⁴⁰ Y.Ma, S. Adjemian, SR.Mattarollo, T.Yamazaki, L.Aymeric, H.Yang, JP.Portela Catani, D.Hannani, H.Duret, K.Steeh, I.Martins, F.Schlemmer, M.Michaud, O.Kepp, AQ.Sukkurwala, L.Menger, E.Vacchelli, N.Droin, L.Galluzzi, R.Krzysiek, S.Gordon, PR.Taylor, P.Van Endert, E.Solary, MJ.Smyth, L.Zitvoe, G.Kroemer. *Immunity*, **2013**, Volume 38, Issue 4, 729-741.

⁴¹ Ruryhius " HerbariumA mboinenseII, ". **1742**-2 55

⁴² S.GoodwinA; F.Smith; E.C.Honring *J. Am.S oc.***1959**,*811*,9 03

⁴³ R B.WoodwardG; A. Iacobucci; . A. Hochstein *J. Am.C hemS. oc.***1 959**,*8 1,4 434*

⁴⁴ S.Michel; F.Tillequin; M.Koch *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 489

⁴⁵ K.Kouadio; J.C.Chenieux ; M.Rideau; C.Viel *J. Nat. Prod.* **1984**,*47*,872.

⁴⁶ A.Langendoen; G.J.Koomen; U.K.Pandit. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3627.

⁴⁷ L.Bengaouer; N.Boughandjioua; F.Hotellier; E.Seguin; F.Tillequin; M.Kock. *Journal of natural products.* **1989**, *52*, 1107-1112.

⁴⁸ V.K.Kansal; P.Potier *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2389.

⁴⁹ J.Schmutz, F.Hunziker, *Pharmac. Acta Helv.* **1958**, *33*, 341

⁵⁰ J.Schmutz, H.Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 793

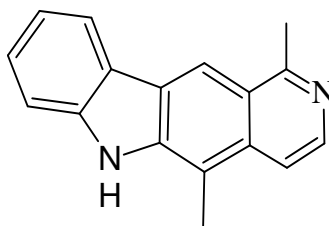


Figure 25 : Structure de l'olivacine

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 collaborateurs⁵¹ montrèrent *l'activité antitumorale de l'ellipticine* sur différentes tumeurs animales expérimentales comme la leucémie L1210. En 1968, SVODOLVA et ses collaborateurs⁵² mettront en évidence l'activité anticancéreuse de la 9-méthoxyellipticine. Depuis, la cytotoxicité de ces alcaloïdes s'est révélée significative sur les cultures de carcinome humain.

8.2. Structure

Le noyau pyrido [4-3b] carbazole est constitué par l'association d'un carbazole (face b) avec une pyridine (en 3 et 4). (Schéma 2). Ce noyau pyrido-carbazole est numéroté selon une numérotation biogénétique proposée par LE MEN et TAYLOR⁵³ pour les alcaloïdes indoliques et que l'hypothèse de POTIER et JANOT a permis d'étendre aux alcaloïdes de type ellipticine.

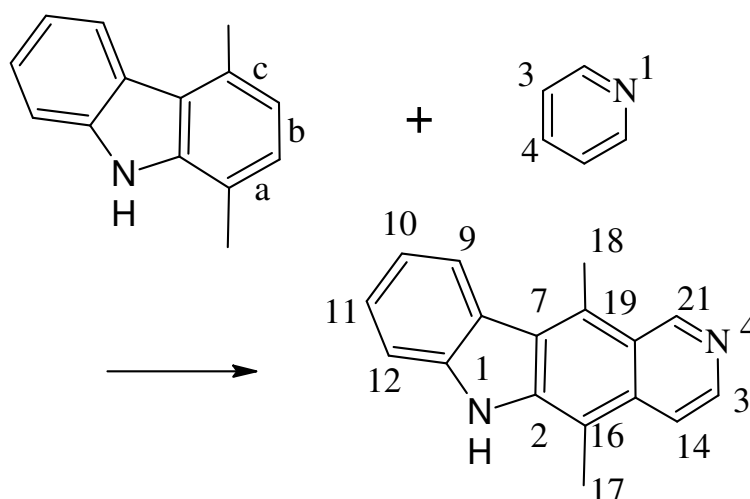


Schéma 2 : L'association d'un carbazole (face b) avec une pyridine (en 3 et 4) aboutissant au noyau pyrido [4-3b] carbazole

⁵¹ L.I.Dalton ; S.Demerac; B.C.Elmes ; J.W.Loder ; J.M.Swan; T.Teitei Aust. J. Chem. **1967**, 20, 27 15

⁵² G.H.Svodofua; G.A.Poore; M.L.Monfort J.Pharm. Sci. **1968**, 57, 1720

⁵³ J.Le Men ; W.I.Taylor. Experientia **1965**, 21, 508-510

Mais nous allons utiliser une nomenclature classique dont les atomes sont numérotés à partir de la position 1 du noyau pyridinique (*figure 26*), ainsi l'ellipticine sera nommée 5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-*b*]carbazole.

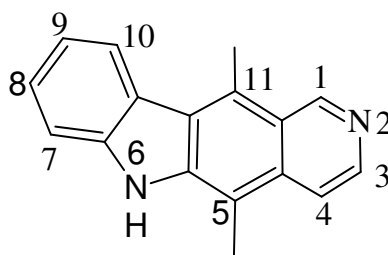


Figure 26: Numérotation de l'ellipticine

8.3. Relation structure activité

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

L'ellipticine et ses dérivés sont des molécules au squelette pyrido-carbazole dont la structure est quasi plane. Ils ont toujours été considérés comme agents intercalant. Ils s'associent à la double hélice de l'ADN, la détruisent en dissociant les différentes paires de bases⁵⁴. Des études ont montré que leur mécanisme d'action est peu sélectif. 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 mécanismes:

- 1- Interactions de ces composés avec l'ADN.⁵⁵
- 2- Biotransformation des agents pyridocarbazoliques en dérivés " quinone - imine " réagissant, d'une façon irréversible, comme agents alkylantssur des substrats nucléophiles^{56,57}.
- 3- Inhibition de l'activité de la topoisomérase II.⁵⁸
- 4- inhibition de tyrosines kinases (c-Kit).⁵⁹
- 5- Interaction avec la protéine p53 6.3).

⁵⁴ P.Potier Chem. Soc. Rev. **1992**, 113

⁵⁵ B.Festy, J.Poisson, C.Paoletti, *FEBS Letters* **1971**, 17, 321

⁵⁶ C.Auclair, C.Paoletti, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 289

⁵⁷ J.Bernardou, G.Meunier, C.Paoletti, B.Meunier, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 574

⁵⁸ L.A.Zwelling, S.Michaels, D.Kerrigan, Y.Pommier, K.W.Kohn, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, 31, 3261

⁵⁹ J.Vendôme, S.Létard, F.Martin, F.Svinarchuk, P.Dubreuil, C.Auclair, M. Le Bret, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6194

En 1986, Bisagni et Chi Hung⁶⁰ ont émis une hypothèse de bioactivation des ellipticines (Schéma 3) :

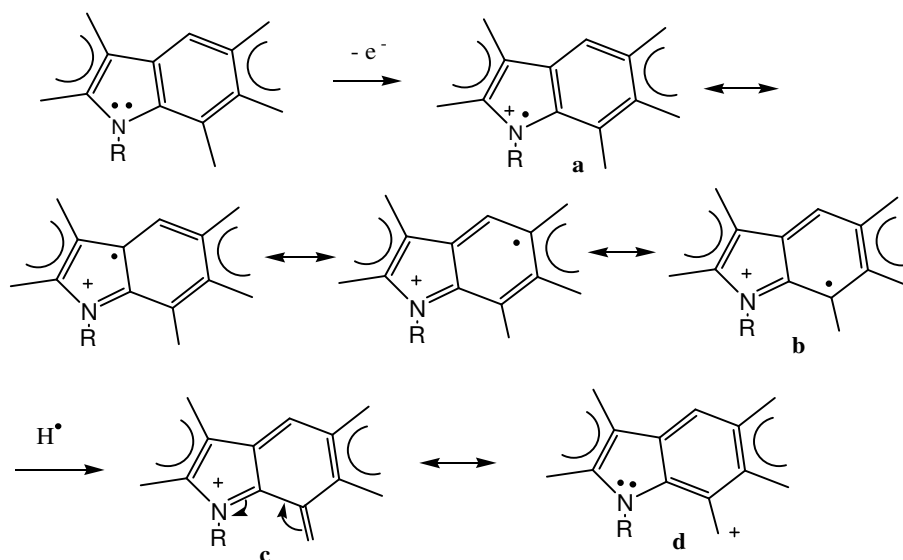


Schéma 3 : Hypothèse de bioactivation des ellipticines

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

De manière générale, **ce groupement méthyle est en effet essentiel dans l'activité des dérivés de l'ellipticine.**

Plusieurs études effectuées sur la relation structure/activité, ont montré le rôle fondamental des méthyles en C₅ et C₁₁^{61,62}. En effet, si les dérivés 5-nor ellipticine (absence du CH₃ en position 11) conservent une certaine activité, les dérivés 11-nor sont totalement inactifs⁶³.

Selon une étude récente, le mode d'action biologique, qui vient d'être mis en évidence par l'équipe de Claude Cochet est beaucoup plus ciblé. Il est lié à la parfaite adéquation entre la structure des dérivés de l'ellipticine et l'enzyme CK2 (Fig. 19). La structure plane d'un dérivé de

⁶⁰ E.Bisagni, N.Chi Hung, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2311

⁶¹ W.Peczynska-Czoch, F.Pognan, L.Kaczmarek, J.Boratynski. *J Med Chem.* **1994**;37:3503.

⁶² C.Ducrocq, F.Wendling, M.Tourbez-Perrin, C.Rivallé, P.Tambourin, F.Pochon, E.Bisagni, J.C.Chermann. *J. Med. Chem.* **1980**;23:1212.

⁶³ P.Formisyn. *Thèse de Doctorat* N° 26,90. Ecole nationale supérieure des mines de St-Etienne, **1990**, p10.

l'ellipticine (représenté en vert figure 19) lui permet de s'engager dans le site actif de la CK2 et de l'occuper⁶⁴.

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

La structure initiale de l'ellipticine a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux et a donné lieu à de très nombreuses modifications :

- insertion d'hétéroatomes,
- remplacement de la sous-structure indolique par d'autres hétérocycles,
- greffage de substituants et de chaînes latérales aminées...

Depuis, de nombreuses molécules ont été découvertes et synthétisées afin de pouvoir trouver d'autres analogues présentant de meilleures activités biologiques.

8.4.1 Synthèses d'ellipticine

C'est Woodward et coll. qui, en 1959 rapportent la première synthèse de l'ellipticine³⁵ en trois étapes à partir de produits de départ simples (indole et 3-acétylpyridine), avec un rendement global très médiocre d'environ 2% (Schéma 4).

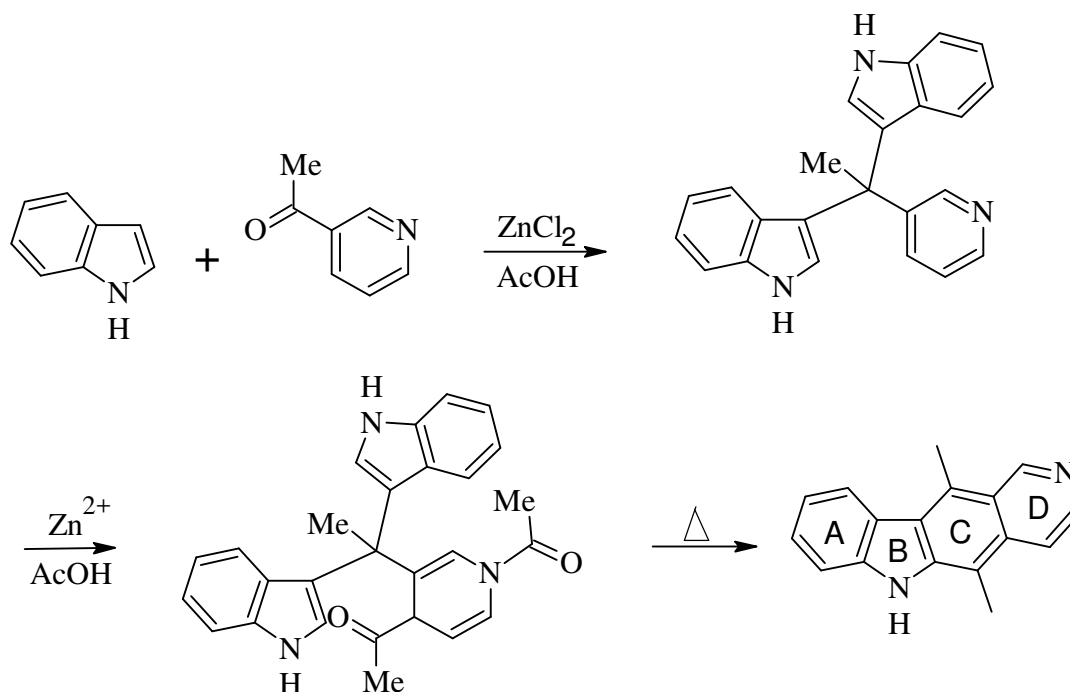


Schéma 4 : Première synthèse de l'ellipticine selon Woodward et coll.

⁶⁴ R.Prudent, V.Moucadel, C.H.Nguyen et al., Cancer Research, **2010**, 70(23), 9865-9874

Les synthèses d'ellipticine sont classées selon Sainsbury en trois groupes (type B, C, ou D), en fonction du dernier cycle de la molécule qui est construit⁶⁵. De ce fait, la synthèse de Woodward et coll. précédente fait partie des synthèses de type C.

8.4.1.1 Synthèses de type B

Dans les synthèses de type B⁶⁶, un dérivé de l'isoquinoléine (cycles C et D) diversement substitué est d'abord synthétisé puis la synthèse du cycle indolique se fait :

- par synthèse indolique de Fischer : Archer et coll.⁶⁷ (Schéma 5)

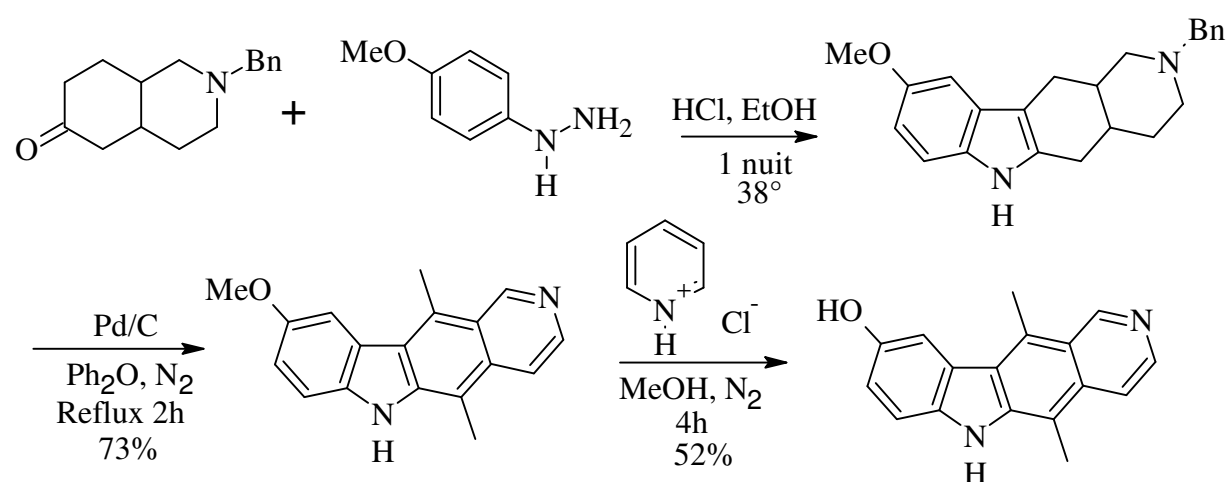


Schéma 5 : Synthèse indolique de Fischer

⁶⁵ M.Sainsbury, *Synthesis* **1977**, 7, 437

⁶⁶ F.Dufour. *Thèse de Doctorat, université paul verlaine-metz*. **2007**.

⁶⁷ S.Archer, B.S.Ross, L.Pica-Mattoccia, D.Cioli, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1204

- par cyclisation thermique de nitrènes : Miller et coll.⁶⁸ (Schéma 6)

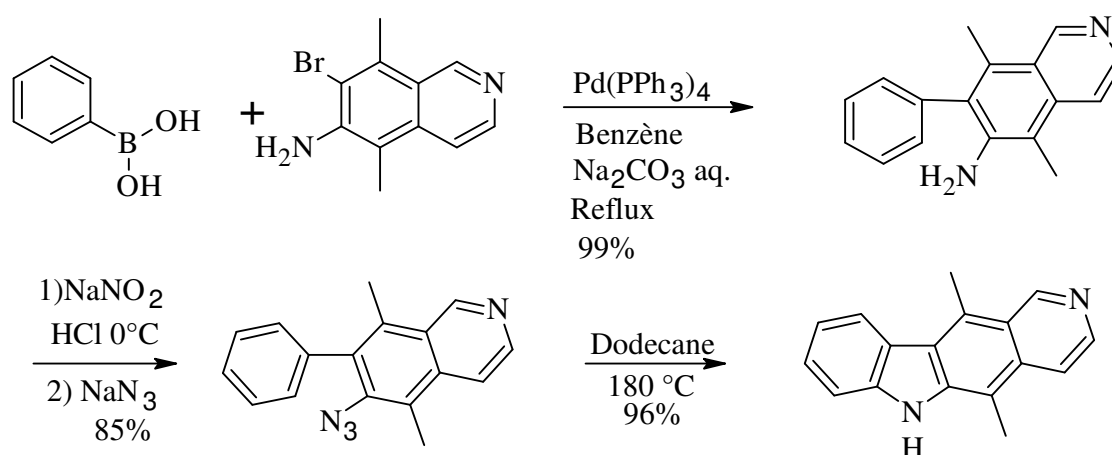


Schéma 6 : Cyclisation thermique de nitrènes

- couplage au palladium : Miller et coll.⁶⁹ (Schéma 7)

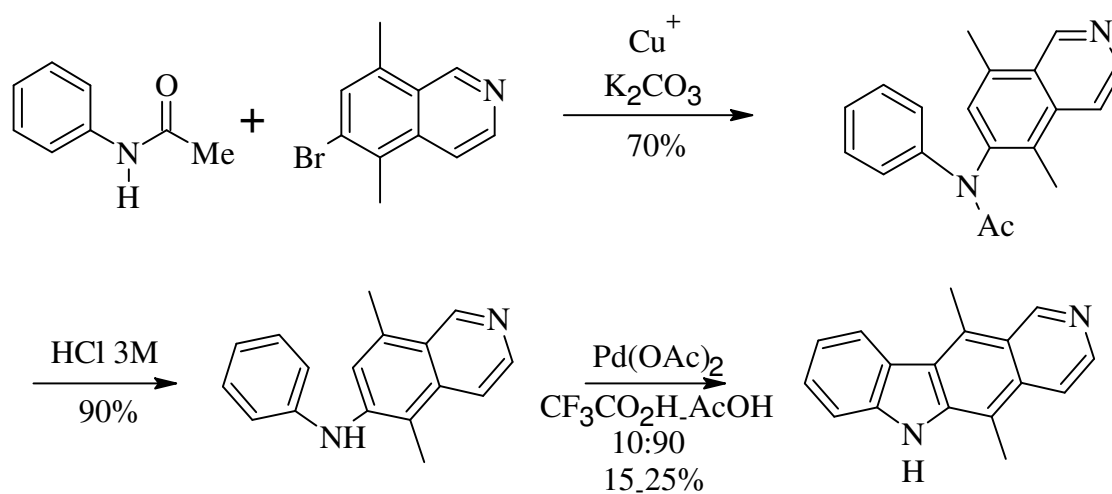


Schéma 7 : Cyclisation intramoléculaire par couplage au palladium

⁶⁸ R.B.Miller, S.Dugar, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 297

⁶⁹ R.B.Miller, T.Moock, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3319

- cyclisation thermique de benzotriazoles : Miller et coll.⁷⁰ (Schéma 8)

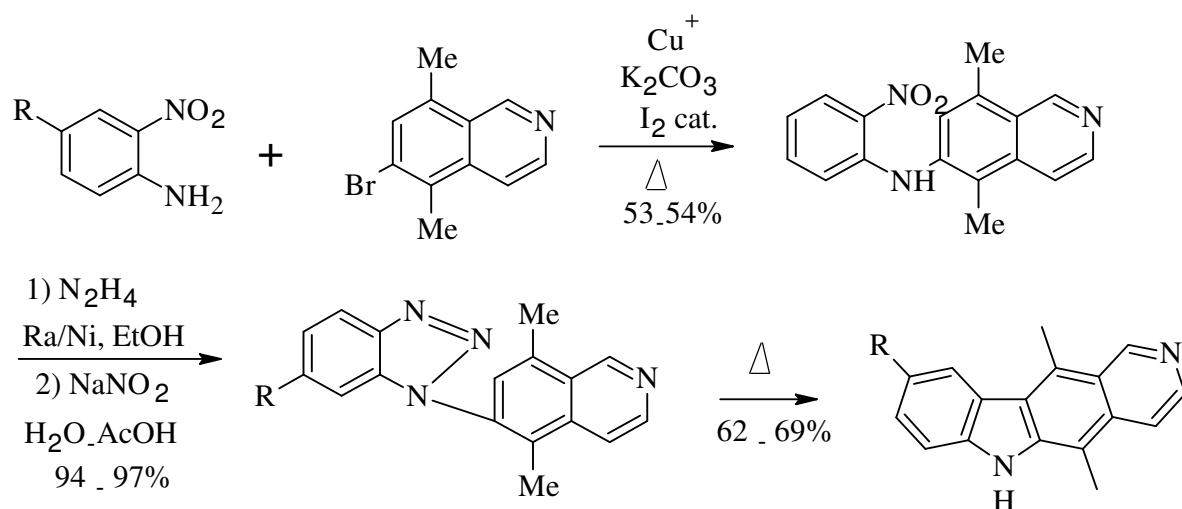


Schéma 8 : Cyclisation thermique de benzotriazoles

✓ Par cyclisation dans du mésitylène : Knochel et coll.⁷¹. (Schéma 9)

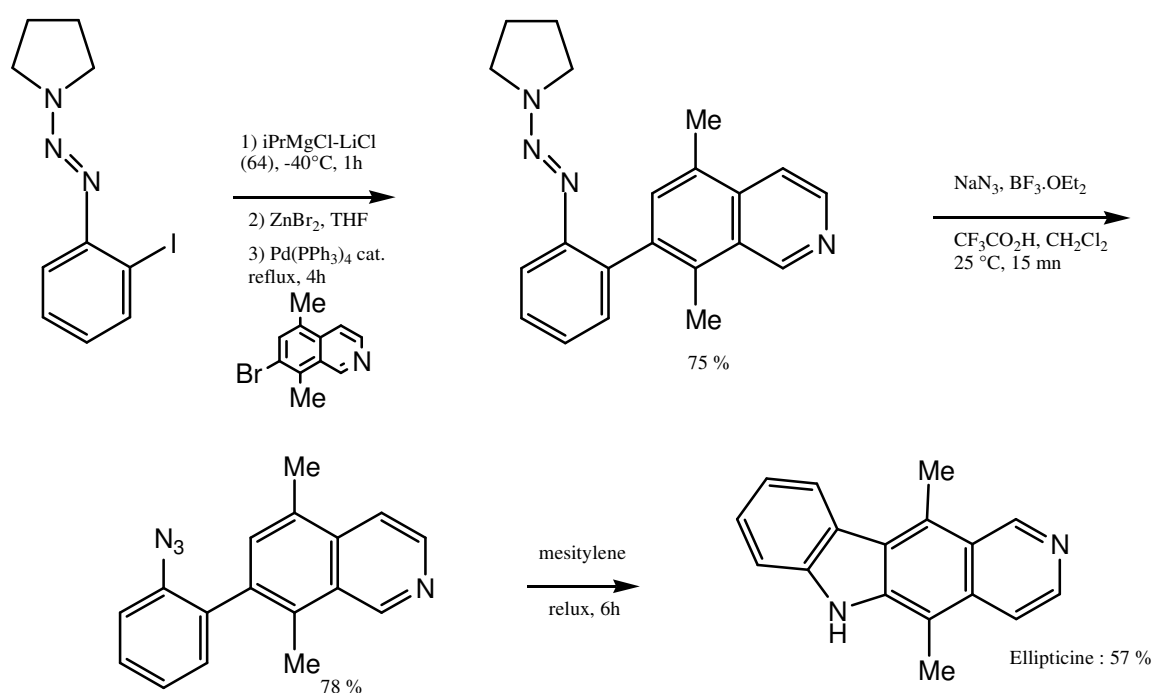


Schéma 9 : Cyclisation intramoléculaire dans du mésitylène

⁷⁰ R.B.Miller, J.G.Stowell, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 886

⁷¹ C.Y.Liu ; P.Knochel. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7106–7115.

En 2010, l'équipe de Sakai, décrit une nouvelle synthèse de l'Ellipticine grâce à un couplage palladocatalysé de type Suzuki-Miyaura. Cette étape permet la formation du cycle B du carbazole à partir d'un biphenyltriflate⁷². (Schéma 10)

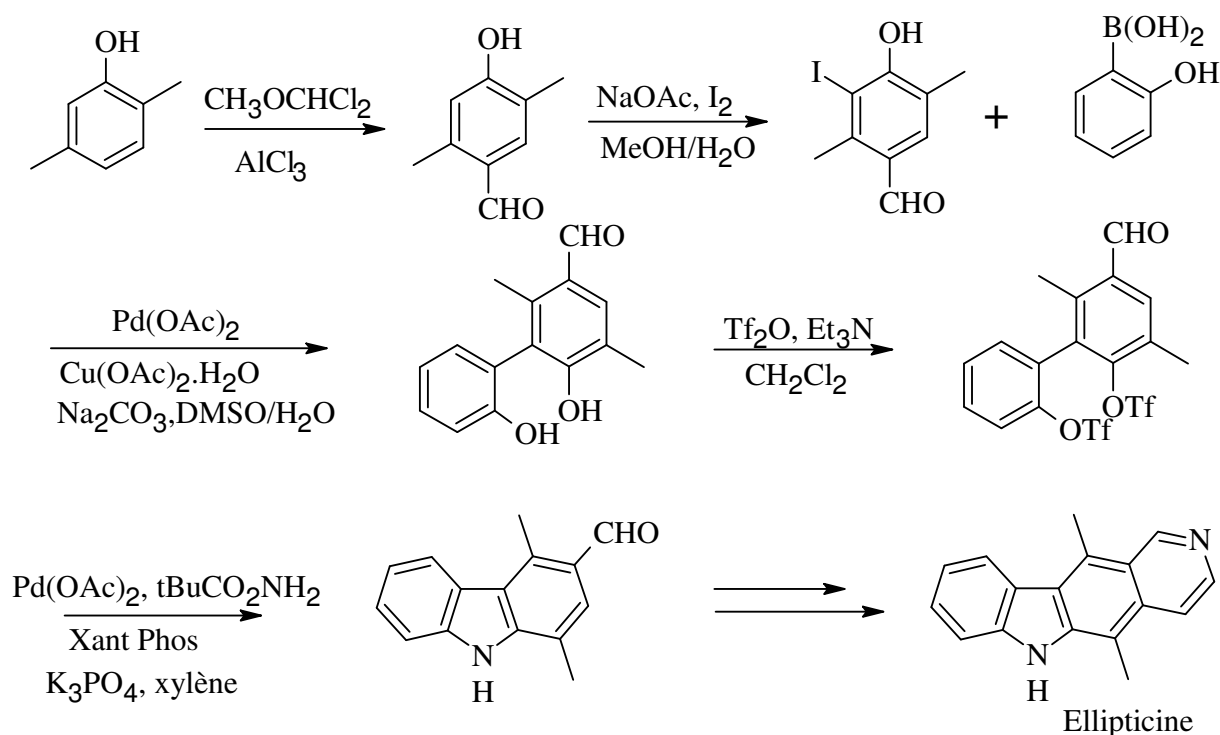


Schéma 10: Couplage palladocatalysé par formation du cycle B du carbazole à partir d'un biphenyltriflate

En 2012, Miller & McCarthy⁷³ décrivent une autre synthèse de type B réalisée par Asche et col. par modification de la réaction de Nenitzescu

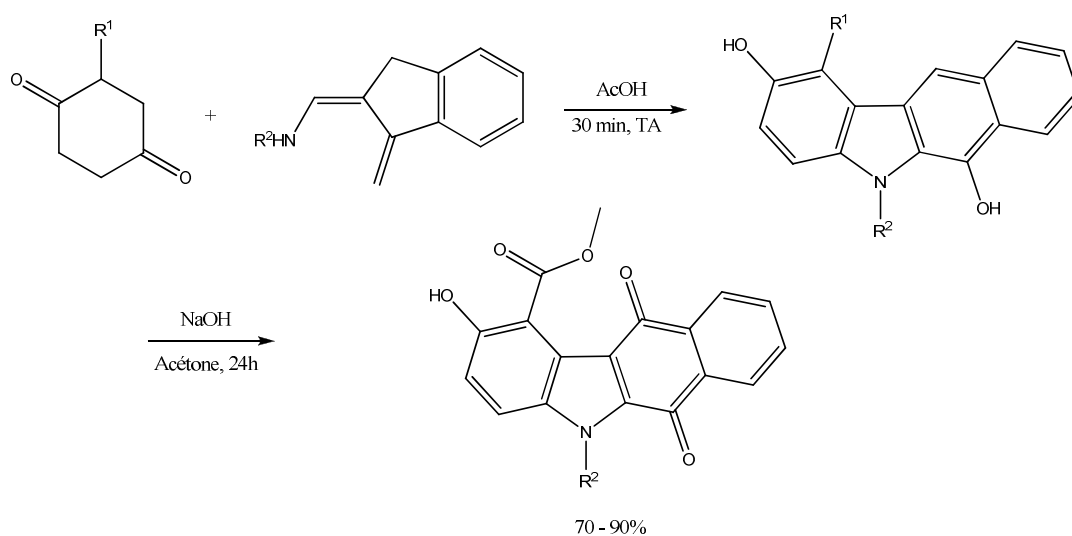


Schéma 11: Synthèse d'analogue de l'ellipticine et sa quinone correspondante

⁷² T.Konakahara; Y.B.Kiran; Y.Okuno; R.Ikeda; N.Sakai. *Tet. Lett.*, **2010**, *51*, 2335-2338.

⁷³ C.M.Miller and F.O.McCarthy. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 8883-8918

8.4.1.2 Synthèses de type C

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

- par réaction entre un centre électrophile et un centre nucléophile (substitution électrophile aromatique, addition nucléophile, etc.) : Bisagni et coll.⁷⁴ (Schéma 11)

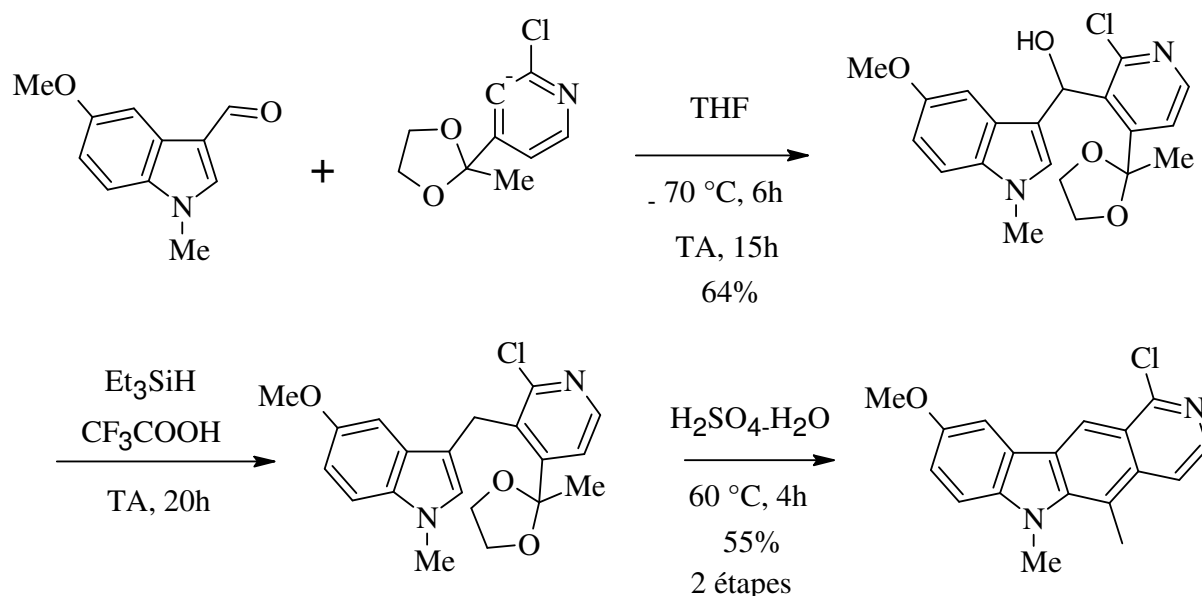


Schéma 12 : Réaction entre un centre électrophile et un centre nucléophile

- par cyclisations thermiques ou photochimiques : Bergman et Carlsson⁷⁵ (Schéma 12)

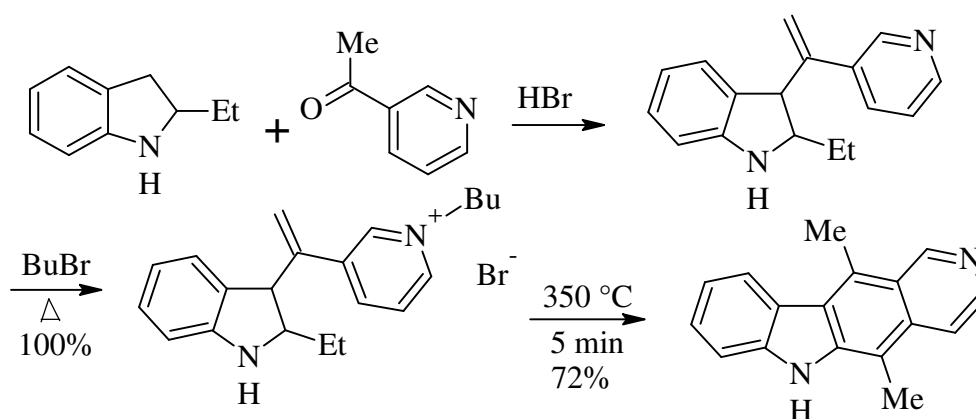


Schéma 13 : Cyclisations thermiques ou photochimiques

⁷⁴ E.Bisagni, M.Rautureau, C.Huel. *Heterocycles* **1988**, 27, 1671

⁷⁵ J.Bergman, RCarlsson. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4663

- par réaction de Diels et Alder : Gribble et coll.⁷⁶ (Schéma 13)

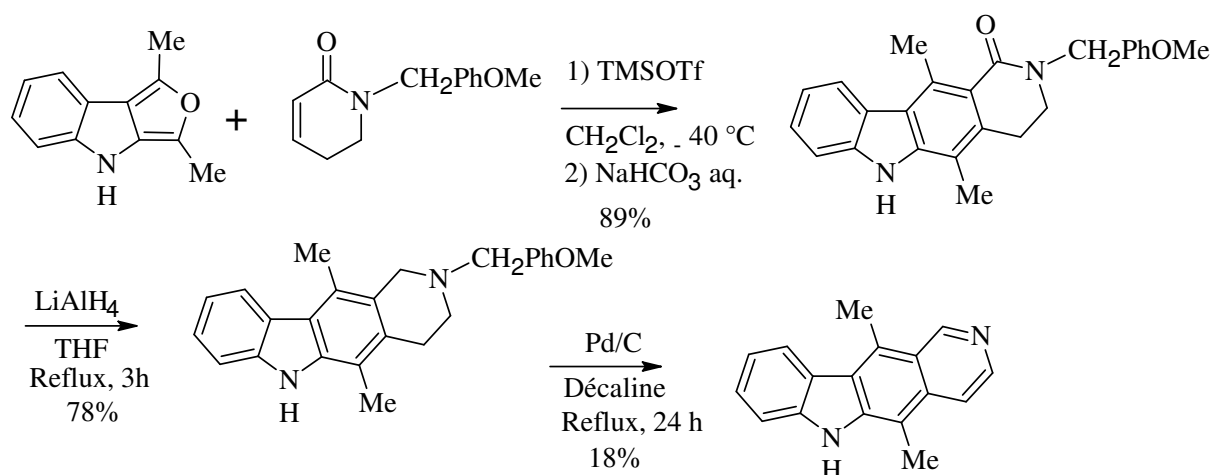


Schéma 14 : Réaction de Diels et Alder

8.4.1.3 Synthèses de type B+C

Ce type de synthèse se fait par cyclisation simultanée des cycles B et C généralement par cyclisation intramoléculaire via un mécanisme radicalaire.

-par cycloaddition intramoléculaire de Diels et Alder : Differding et Ghosez⁷⁷

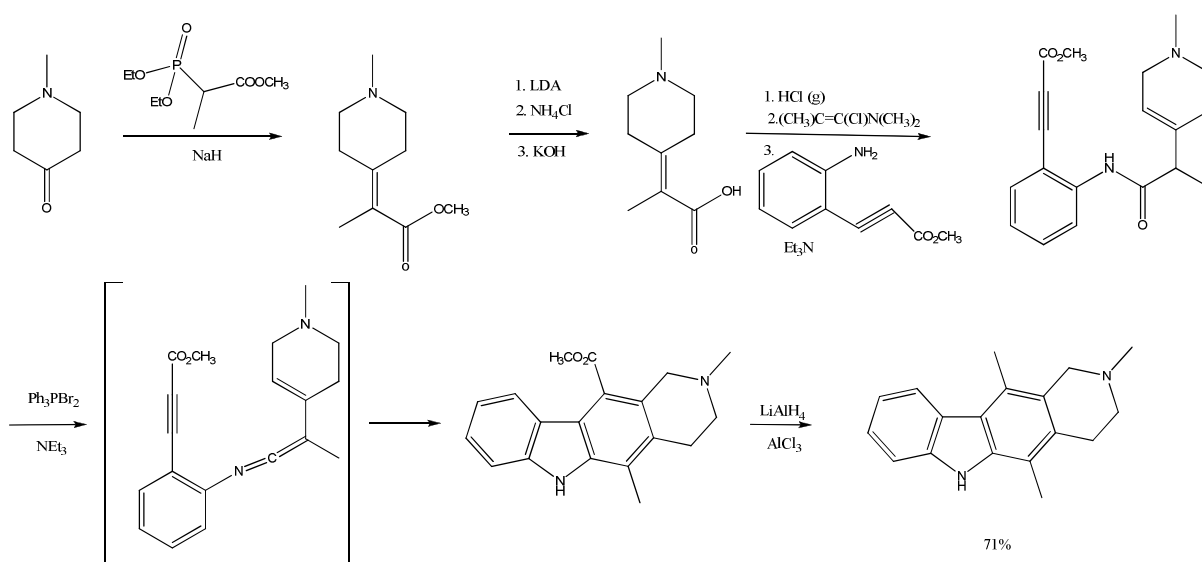


Schéma 15 : cycloaddition intramoléculaire de Diels et Alder

⁷⁶ 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.

⁷⁷ E.Differding and L.Ghosez *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1647-1650.

-par l'intermédiaire benzoenynyl carbodiimide : Zhang et coll.⁷⁸ (Schéma 16)

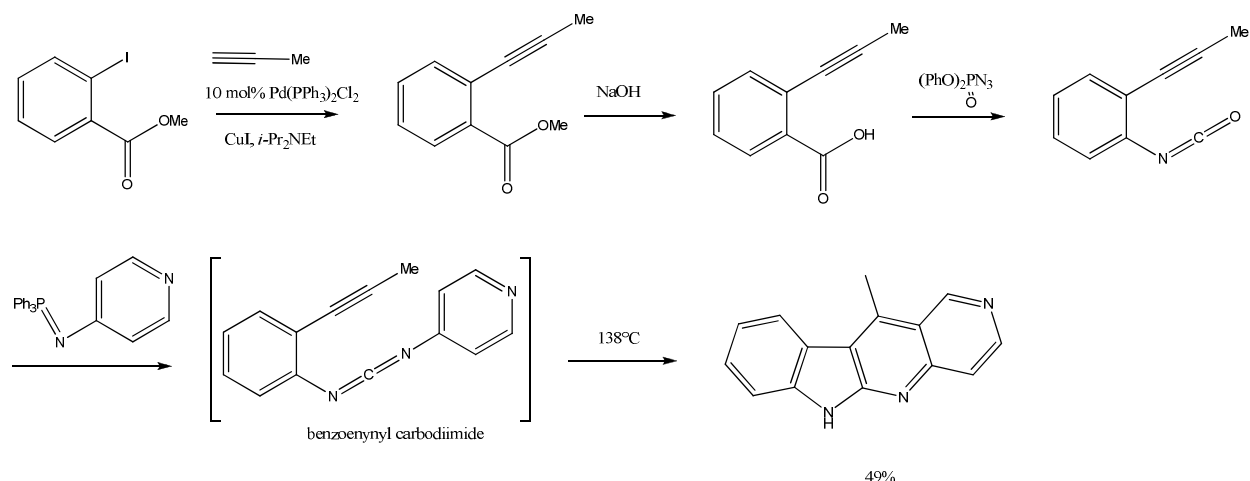


Schéma 16 : l'intermédiaire benzoenynyl carbodiimide

En 2005, Pederson et coll. développent une autre voie de synthèse de l'ellipticine⁷⁹. (Schéma 17).

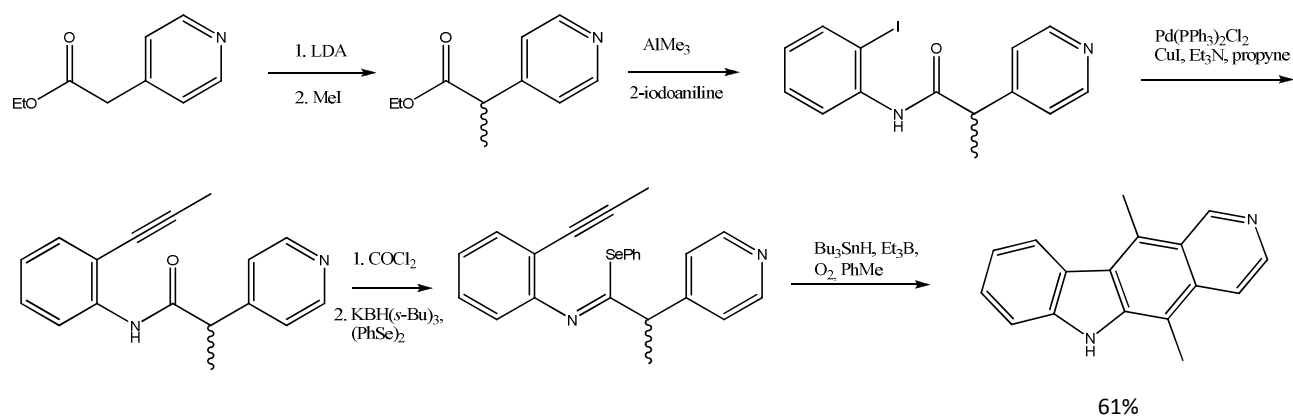


Schéma 17 : Autre voie de synthèse de l'ellipticine

Sept années plus tard, Moody et coll. procèdent à une légère modification de la synthèse de Zhang⁸⁰ (schéma 18).

⁷⁸ Q.Zhang, C.S.Shi, H.R.Zhang and K.K.Wang. J. Org. Chem., **2000**, 65, 7977–7983.

⁷⁹ J.M.Pedersen, W.R.Bowman, M.R.J.Elsegood, A.J.Fletcher and P.J.Lovell. J. Org. Chem., **2005**, 70, 10615–10618.

⁸⁰ D.L.Moody, M.Dyba, T.Kosakowska-Cholody, N.I.Tarasova and C.J.Michejda. Bioorg. Med. Chem. Lett., **2007**, 17, 2380–2384.

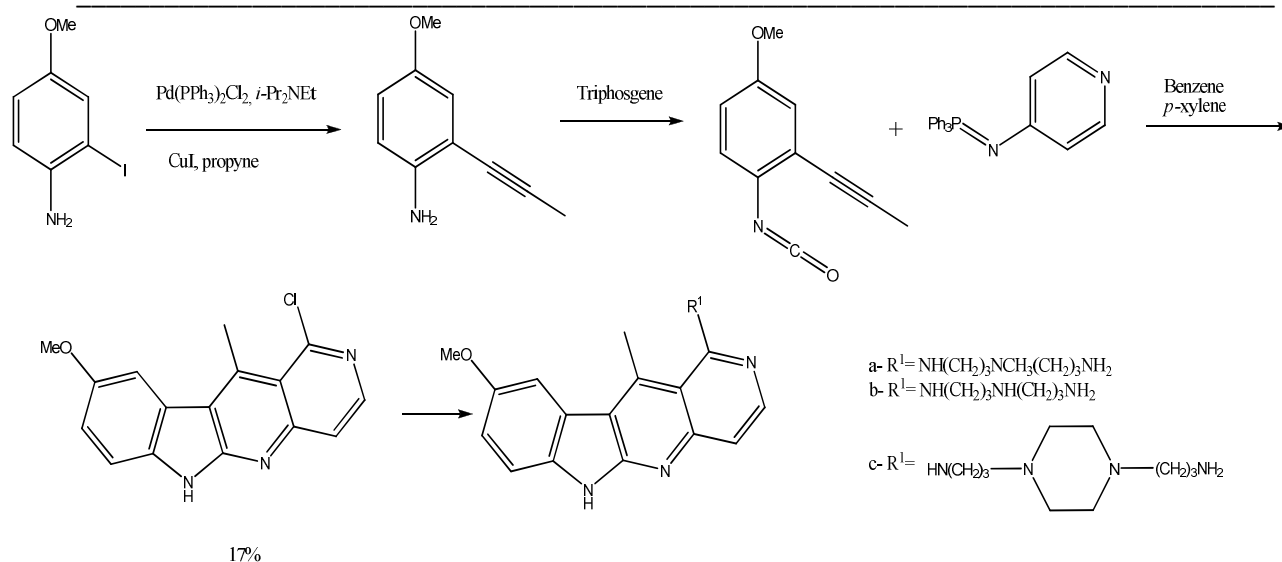


Schéma 18 : Modification de la synthèse de Zhang

Enfin, Martinez-Esperon et coll. développent une autre voie aboutissant à un dérivé de l'ellipticine déméthylée⁸¹. (Schéma 19)

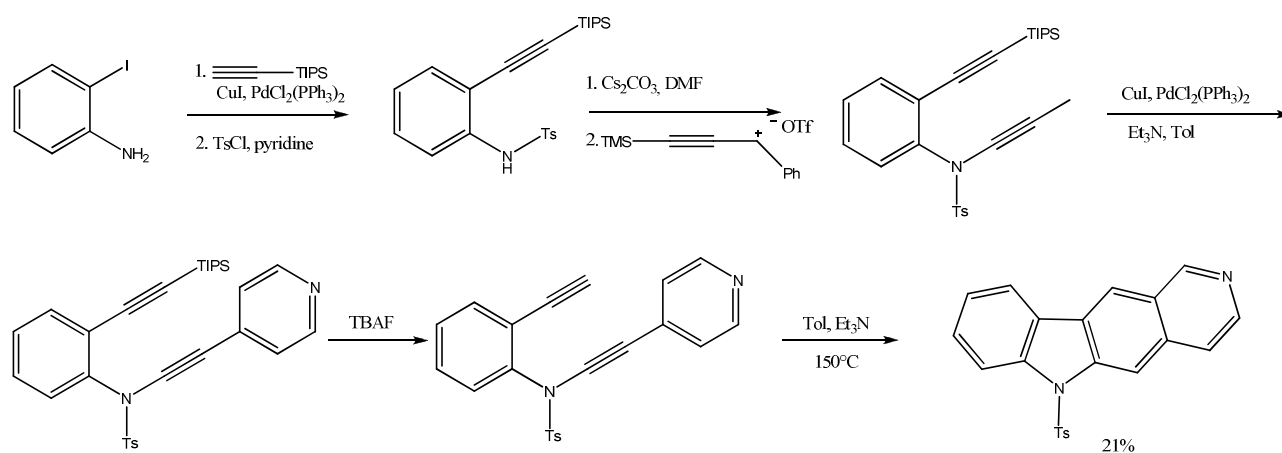


Schéma 19 : Synthèse d'un dérivé de l'ellipticine déméthylé

8.4.1.4 Synthèses de type D

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

- par la réaction de Pomeranz et Fritsch^{82, 83} (schéma 14)

⁸¹ A.F.Martinez-Esperon, D.Rodriguez, L.Castedo and C.Saa. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3674–3686.

⁸² P.A.Cranwell, J.E.Saxton. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482.

⁸³ P.A.Cranwell, J.E.Saxton. *Chem. & Ind.* **1962**, 45.

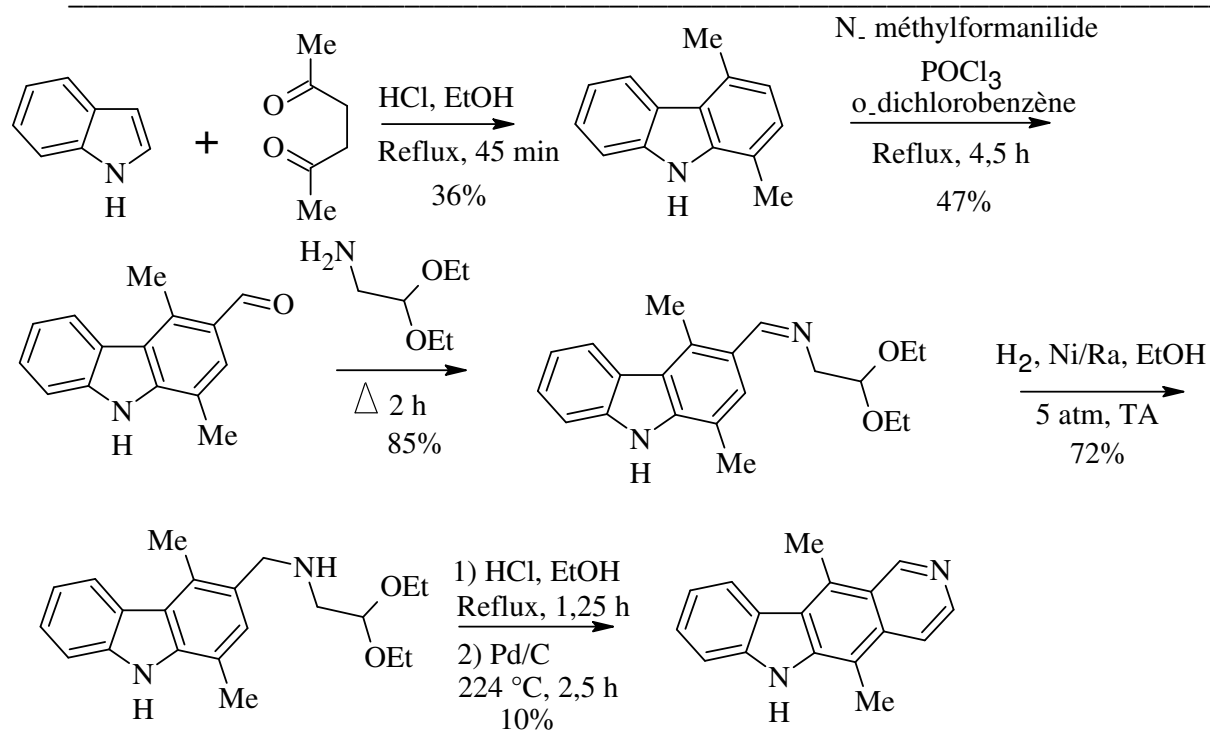


Schéma 20 : Réaction de Pomeranz et Fritsch

- par la réaction de Bischler et Napieralski : Schmutz et Wittwer⁸⁴ (schéma 15)

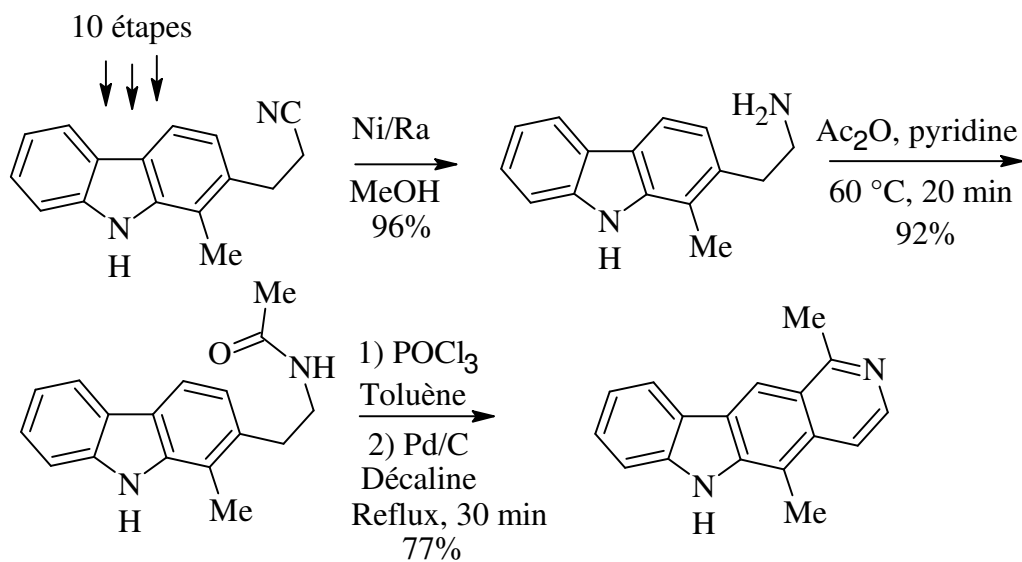


Schéma 21 : Réaction de Bischler et Napieralski

⁸⁴ J.Schmutz, H.Wittwer. *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 793.

- par la réaction de Pictet et Spengler : Besselièvre et Husson⁸⁵ (schéma 16)

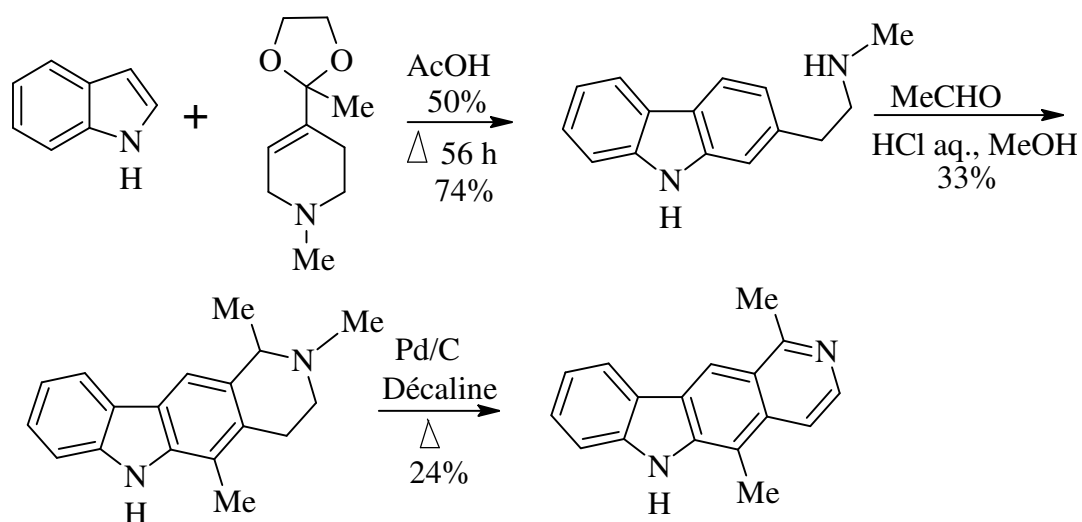


Schéma 22 : Réaction de Pictet et Spengler

- par la méthode d'Eloy et Deryckere pour obtenir une isoquinoléin-1-one : Bisagni et coll.⁸⁶ (schéma 17)

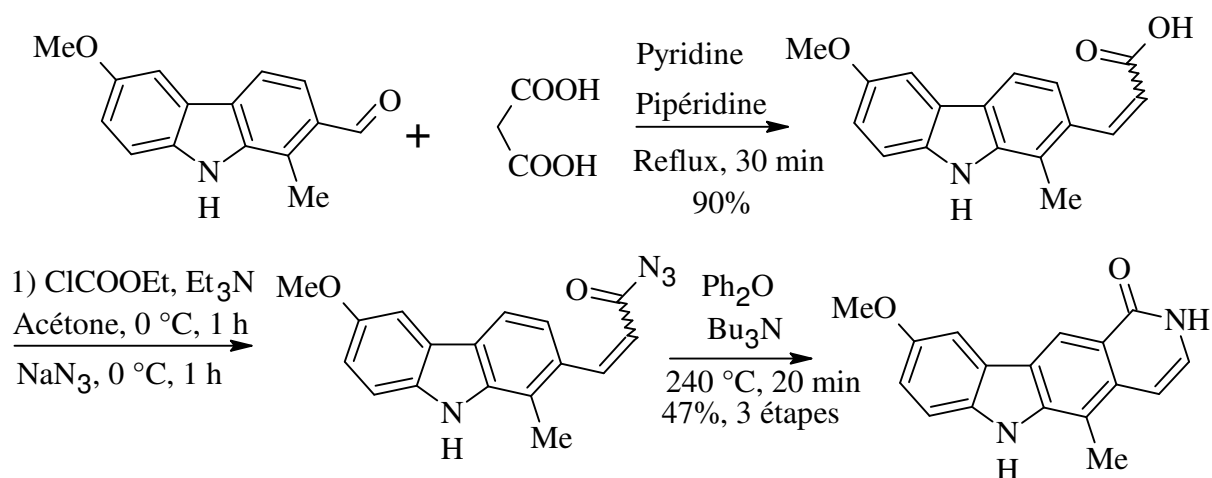


Schéma 23 : La méthode d'Eloy et Deryckere

⁸⁵ R.Besselièvre, H.-P.Husson. *Tetrahedron Suppl. No1* **1981**, 37, 241.

⁸⁶ E.Bisagni, C.Ducrocq, J.-M.Lhoste, C.Rivallé, A.Civier. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1706.

- par réaction entre un dérivé iminophosphorane du carbazole et un isocyanate : Molina et coll.⁸⁷ (schéma 18)

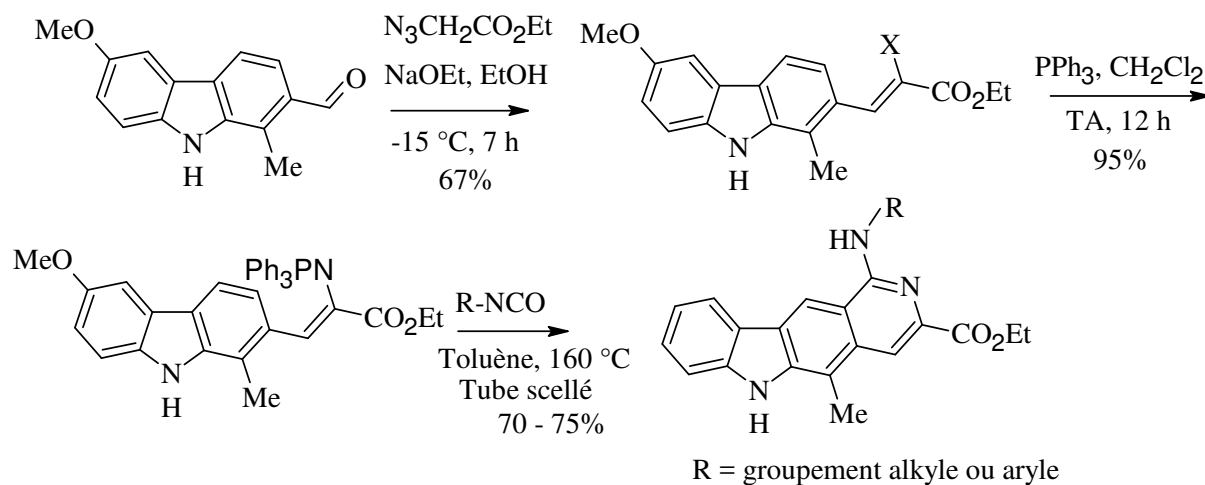


Schéma 24 : Réaction entre un dérivé iminophosphorane du carbazole et un isocyanate

- via un sel de pyrilium : Kibal'nyi et coll.⁸⁸ (schéma 19)

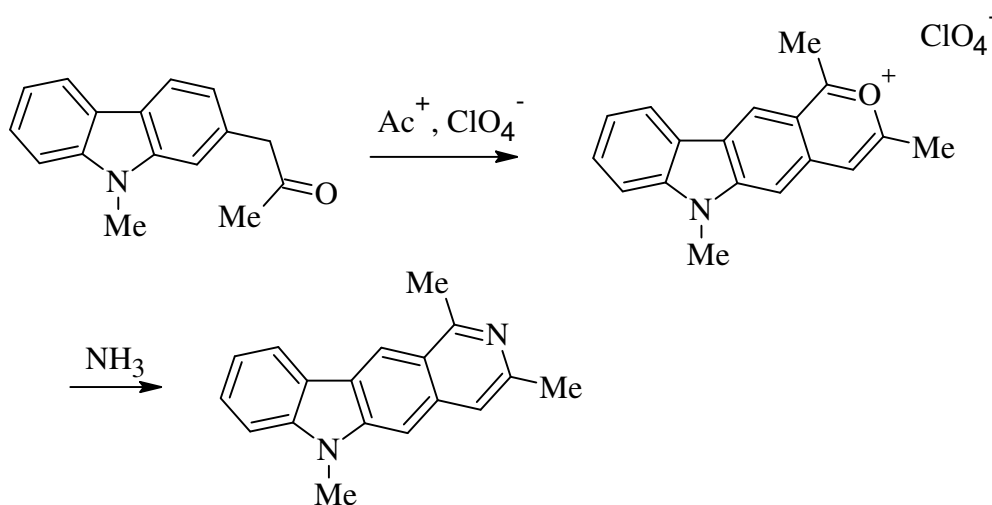


Schéma 25 : Via un sel de pyrilium

De manière générale, les synthèses de types B sont les moins intéressantes des points de vue rendement, accès aux matières premières et possibilité d'obtention de nombreux dérivés. Les suites réactionnelles de type C sont les plus variées et sont efficaces (particulièrement la synthèse de Bergman et Carlsson (schéma 12)). Dans la synthèse de type D, une fois la synthèse du dérivé

⁸⁷ P.Molina, P.M.Fresneda, P.Almendros. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1223.

⁸⁸ A.V.Kibal'nyi, O.I.Kharaneko, V.I.Dulenko. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2001**, *37*, 1310.

carbazolique adéquat achevée, la construction du cycle pyridinique se fait généralement facilement et rapidement.

8.4.2 Analogues de l'ellipticine et dérivés

La structure initiale de l'ellipticine a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux et a donné lieu à de très nombreuses modifications :

- ✓ insertion d'hétéroatomes
- ✓ remplacement de la sous-structure indolique par d'autres hétérocycles
- ✓ greffage de substituants et de chaînes latérales aminées...
- ✓ isomères où l'azote pyridinique change de position
- ✓ isomères angulaires
- ✓ analogues hétérocycliques divers
- ✓ composés comportant un cycle en moins ou un cycle supplémentaire

Les améliorations les plus significatives ont ainsi été obtenues avec l'apport d'un groupement hydroxy ou méthoxy en position 9 et l'introduction d'une chaîne latérale aminée sur le cycle D, favorisant la biodistribution *in vivo* et la diffusion à travers la membrane cellulaire^{89,90,91,92}. Ainsi récemment, des composés analogues de seconde génération, plus actifs et moins toxiques, tels que le Datellipticinium⁹³, le SR-16020⁹⁴ et la Retelliptine (BD84)⁹⁵ ont fait l'objet d'études cliniques⁹⁶ (figure 27).

⁸⁹ J.Y.Lallemand; P.Lemaitre; L.Beeley; P.Lesca; D.Mansuy. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19,126.

⁹⁰ A.Gouyette; R.Reynaud; J.Sadet; M.Baillagé; C.Gansser; S.Cros; F.Le GofEc; J.B.Le Pecq; C.Paoletti; C.Viel. *Eur.J.Med.C hem.-Chim Ther* **1980**, i ,5,503.

⁹¹ M.J.E.Hewlins; A.H.Jackson; A.M.Oliveira-campos; P.V.R.Shannoru. *Chem- Ind.* **1981**,338.

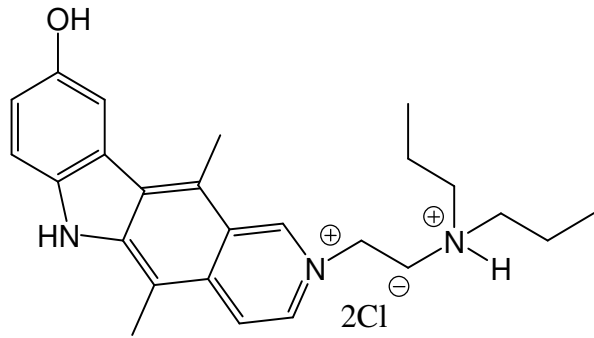
⁹² a) S.Sainsbury, A.D.Smith; K.K.Vong; D.I.C.Scopes. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1988**, 2945-2954 ; b) C.Gansser ; C.Viel ; B.Viossat ; N.Rodier ; C.Merienne. *Il Farmaco*, Ed. Sci., **1988**, 43, 301-309.

⁹³ a) C.Auclair; A.Pierre; E.Voisin; O.Pepin; S.Cros; C.Colas; J.-M.Saucier; B.Verschuere; P.Gros; C.Paoletti. *Cancer Res.*, **1987**, 47, 6254-6261; b) D.Khayat; C.Borel; M.Azad; D.Paraisot; E.Malaurie; C.Bouloux; M.Weil. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1992**, 30, 226-228.

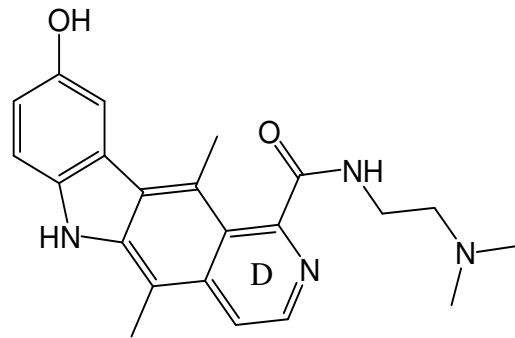
⁹⁴ a) S.Léonce; V.Perez; M.R.Casabianca-Pignede; M.Ansett; E.Bisagni; A.Pierré; G.Atassi. *Invest. New Drugs*, **1996**, 14, 365 ; b) N.Guilbaud; L.Kraus-Berthier; D.Saint-Dizier; M.H.Rouillon; M.Jan; M.Burbridge; M.Visalli; E.Bisagni; A.Pierré; G.Atassi. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **1996**, 38, 513-521; c) A.Pierré; G.Atassi; M.Devissaguet; E.Bisagni. *Drug of the Future*, **1997**, 22, 53-59.

⁹⁵ R.Jasztold-Howorko, C.Landras, A.Pierré, G.Atassi, N.Guilbaud, L.Kraus-Berthier, S.Léonce, Y.Rolland, J.F.Prost, E.Bisagni, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2445-2452.

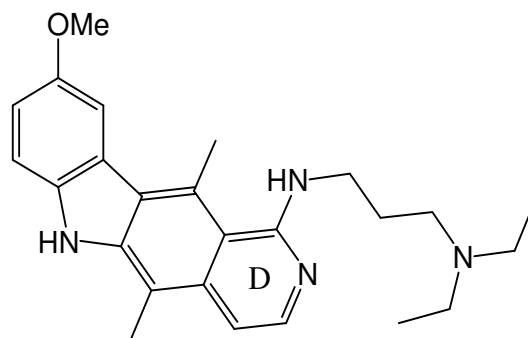
⁹⁶D.Mousset. Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine.Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides. Université d'Orléans, **2005**.



Datellipticinium



SR 16020



Retelliptine

Figure 27 : Analogues de l'ellipticine qui ont fait l'objet d'étude clinique

En 2007, l'équipe de Michejda⁹⁷ a réalisé des analogues 5-aza- de l'ellipticine, nouvelle classe d'inhibiteurs de la topoisomérase II (schéma 20) facilement accessible.

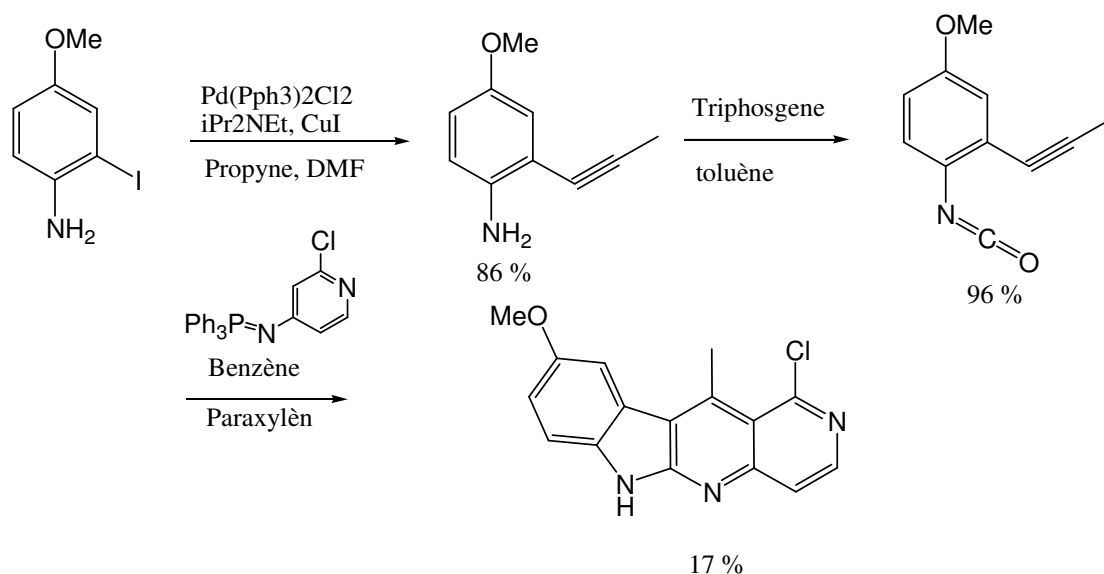


Schéma 26 : Analogues 5-aza- de l'ellipticine

Quant à Trinh-Van-Dufat⁹⁸, il a réalisé la préparation d'analogues assez éloignés de l'ellipticine (figure 28) en série pyranocarbazole dont l'activité testée *in vitro* sur les cellules leucémiques de la lignée L1210 s'est avérée décevante.

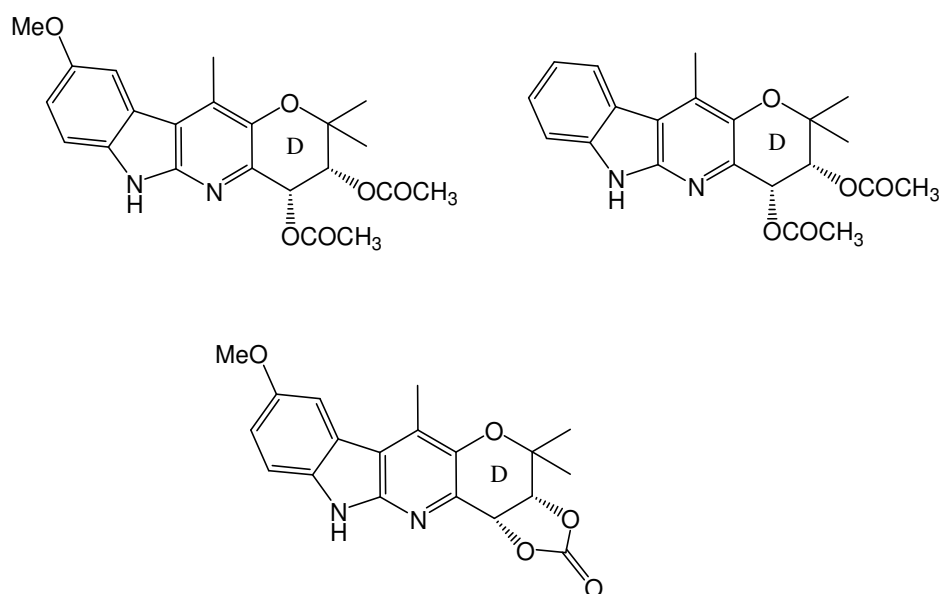


Figure 28 : Analogues assez éloignés de l'ellipticine

⁹⁷ D.L.Moody, M.Dyba, T.Kosakowska-Cholody, N.I.Tarasova, C.J. Michejda. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Volume 17, Issue 8, 15 April 2007, Pages 2380–2384.

⁹⁸ H.A.Tran-Thi, T.Nguyen-Thi, S.Michel, F.Tillequin, M.Koch, B.Pfeiffer, A.Pierré, H.Trinh-Van-Dufat. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52, 540-545.

Il est à noter que Haider⁹⁹ a également travaillé sur la préparation d'analogues de l'ellipticine, en remplaçant le noyau pyridinique par un noyau pyridazinique (*figure 29*), mais sans toutefois obtenir une activité biologique significative.

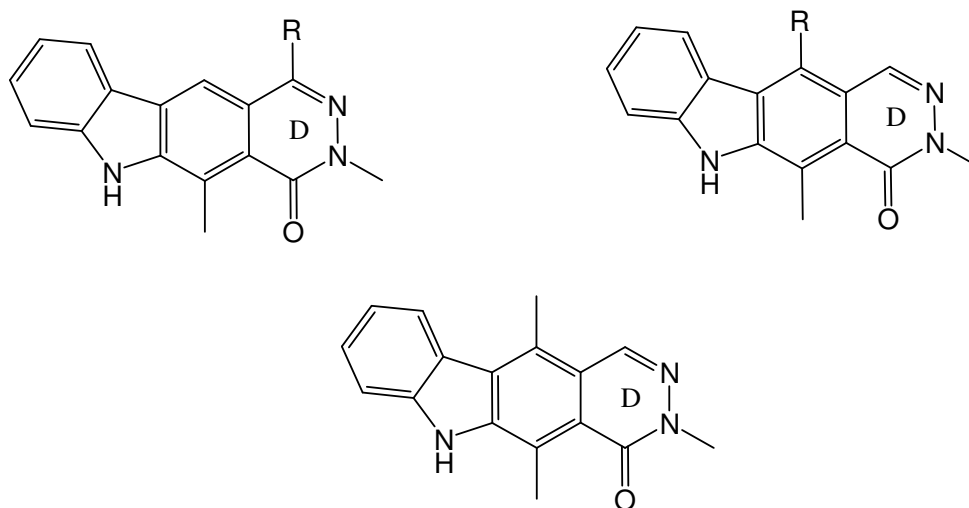


Figure 29 : Analogues de l'ellipticine possédant un noyau pyridazinique

En ce qui concerne les structures angulaires, Blache et collaborateurs¹⁰⁰ ont réalisé des dérivés pyridopyrroloquinolines *via* une approche photochimique (*figure 30*). Les premières études *in vitro* révèlent que le principal intérêt de ces composés réside dans leur activité envers les lignées cellulaires résistantes.

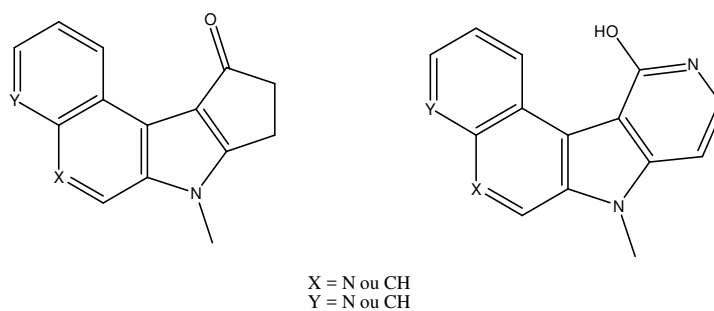


Figure 30 : dérivés pyridopyrroloquinolines via une approche photochimique

⁹⁹ N.Haider, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39, 511-521.

¹⁰⁰ P.J.Aragon, A.-D. Yapi, F.Pinguet, J.-M.Chezal, J.-C.Teulade, J.-P.Chapat, Y.Blache, *Chem. Pharm.Bull.*, **2004**, 52, 659-663.

Quelques années plus tard, G. Desforges et al.¹⁰¹ ont réalisé des dérivés thiazolo-tétracycliques (Schéma 21) qui ont montré une activité cytotoxique significative sans un effet réel sur le cycle cellulaire.

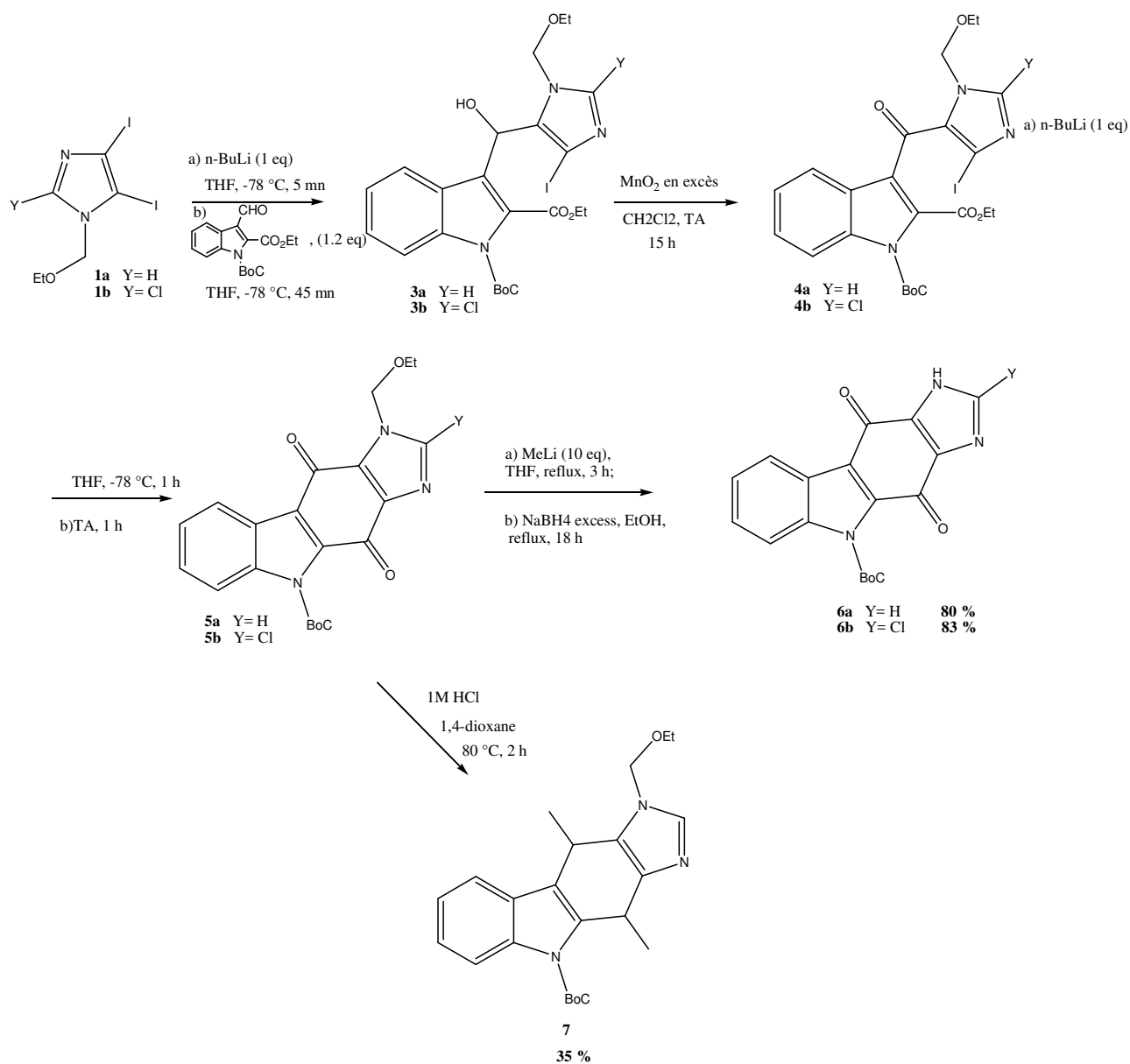


Schéma 27 : Dérivés thiazolo-tétracycliques

En revanche, la préparation de déazaellipticines^{102, 103} et le remplacement du noyau indolique par un noyau benzofurane et benzothiophène¹⁰⁴, ou encore par des structures

¹⁰¹ G.desforges, L.picot, C.Montagne, V.Thiéry, T.Besson2, B.Joseph. Synthesis and preliminary antiproliferative evaluation of 1,3,9-triazacyclopenta[b]fluorene derivatives. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal chemistry, December 2005; 20(6): 569–574.

¹⁰² J.Hayler, M.Sainsbury, *J. Chem. Res. Synop.*, 1988, 312-313.

¹⁰³ C.M.Miller, E.C.O'Sullivan, K.J.Devine, F.O.McCarthy. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 7912.

¹⁰⁴ a) A.N.Fujiwara, E.M.Acton, L.Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, 1968, 5, 853-858 ; b) A.N.Fujiwara, E.M.Acton, L.Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, 1969, 5, 379-387 ; c) E.M.Acton, V.L.Narayanan, P.A.Risbood, R.H.Shoemaker, D.T.Vistica, M.R.Boyd, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2185-2189.

benzoxathine ou benzothiazine¹⁰⁵ (figure 31) conduisent à une diminution de l'activité antitumorale par rapport à l'ellipticine.

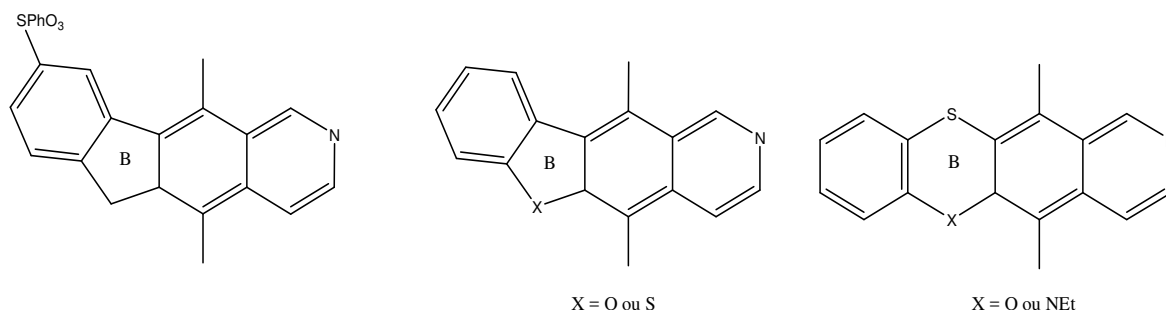


Figure 31 : structures benzoxathine ou benzothiazine

Récemment N. Ramkumar et R. Nagarajan¹⁰⁶ ont développé une nouvelle voie de synthèse d'analogues d'ellipticines quinones actifs (figure 32), d'olivacine et de calothrixin B en seulement trois étapes.

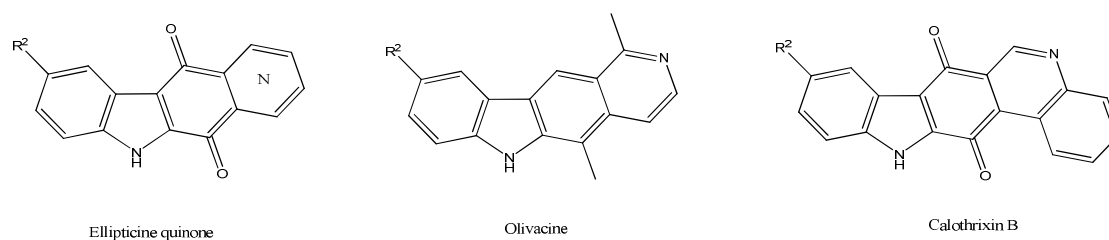


Figure 32 : Analogues de l'ellipticine

Enfin pour terminer, nous citerons les travaux de thèse de D. Mousset¹⁰⁷ caractérisés par la synthèse d'analogues benzoxaziniques de l'ellipticine.

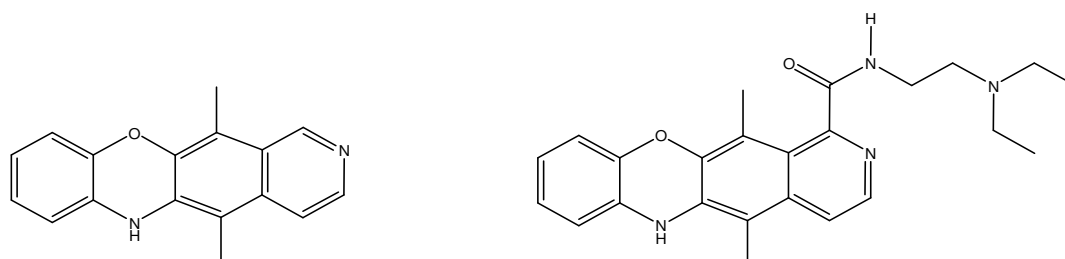


Figure 33 : Analogues benzoxaziniques de l'ellipticine

¹⁰⁵ D.Sengupta, N.Anand, *Indian. J. Chem.*, **1986**, 25B, 72-75.

¹⁰⁶ N.Ramkumar et R.Nagarajan, *J Org Chem.* **2014**, 79, 736-41.

¹⁰⁷ D.Mousset. Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine. Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides. Université d'Orléans, **2005**.

Comme tous les dérivés de l'ellipticine découlent d'un seul composé le **Carbazole**, nous avons jugé utile d'en consacrer un chapitre.

9. Carbazole et dérivés

9.1 Origine naturelle du carbazole

Les carbazoles, sont des composés organiques aromatiques, comprenant au moins trois cycles avec un azote dans le cycle central à 5 liaisons (*figure 34*). Ces structures forment une grande famille de composés qui n'est qu'une infime partie de la grande famille des alcaloïdes dont, est issue entre autres, l'ellipticine et ses dérivés.

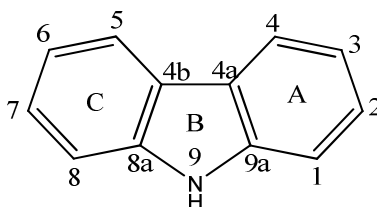


Figure 34 : Structure et numérotation du carbazole

Il y a plus d'un siècle, en 1872, Graebe et Glaser¹⁰⁸ ont été les premiers à décrire le composé parent le « 9H-carbazole », qui a été obtenu à partir de distillat du goudron de houille. C'est l'élément structural le plus simple dont dérivent les autres structures.

Quatre-vingt-dix ans plus tard, les propriétés antimicrobiennes de la murrayanine¹⁰⁹, un dérivé très proche de la structure naturelle du carbazole, le formyl-1-methoxy-3- carbazole (*figure 35*), isolé de la plante *Murraya koenigii*, ont été mises en évidence.

¹⁰⁸ C.Graebe; C.Glaser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1872**, 5, 12.

¹⁰⁹ D.P.Chakraborty; B.K.Barman; P.K.Bose. Tetrahedron, **1965**, 21, 681.

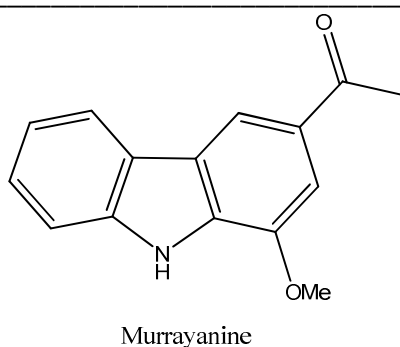


Figure 35 : Structure de la murrayanine

Plus tard, l'équipe de Furukawa¹¹⁰ a pu isoler plus d'une vingtaine de nouveaux composés, issus de ces plantes. Toutes les structures alors définies, présentent le noyau carbazole différemment substitué, sous forme mono ou dimérique (*figure 36*).

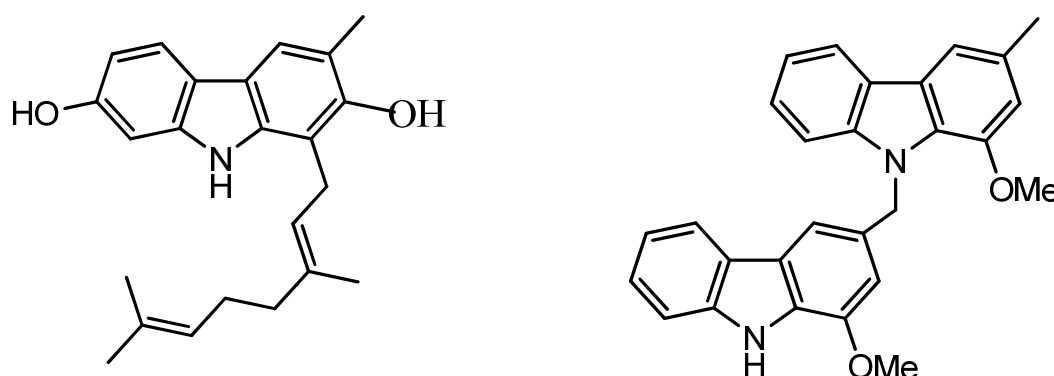


Figure 36 : Exemples de structures isolées du genre Murraya

Toutes ces structures présentent de bonnes activités thérapeutiques, notamment en tant qu'agents antitumoraux et font donc l'objet encore aujourd'hui de nombreuses recherches.

9.2 Synthèse des carbazoles et de leurs dérivés

Un grand nombre de méthodes classiques et non classiques ont été développés pour la synthèse du carbazole et de ses dérivés. Probablement la meilleure façon d'accéder aux

¹¹⁰ a) H.Furukawa; T. S.Wu; T.Ohta; C. .Kuoh, Chem. Pharm. Bull. **1985**, 33, 4132-4138. b) H.Furukawa; C.Ito; M.Yogo; T. S.Wu, Chem. Pharm. Bull., **1986**, 34, 2672-2675. c) C.Ito; T. S.Wu, H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., **1987**, 35, 450-452. d) C.Ito; H.Kanbara; T.S.Wu; H.Furukawa, Phytochemistry, **1992**, 31, 1083-1084. e) C.Ito; M.Nakagawa; T.S Wu; H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., **1991**, 39, 1668-1671. f) H.Furukawa; T. S.Wu; T.Ohta, Chem. Pharm. Bull., **1983**, 31, 4202-4205. g) C.Ito; T.S.Wu, H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., **1990**, 38, 1143-1146. h) C.Ito; H.Furukawa, H. Chem. Pharm. Bull., **1991**, 39, 1355-1357.

carbazoles entièrement aromatisées est la construction de l'anneau de pyrrole central par cyclisation de biphényles soit avec un substituant ortho-azoté ou des diarylamines.

Plus récemment, une variété de modes opératoires de synthèse en utilisant des conditions douces de réaction, a été développée. Certains d'entre eux se sont révélés avoir une portée générale. Beaucoup de ces méthodes donnent d'excellents rendements et utilisent de la matière première disponible dans le commerce ou facile à préparer. Schmidt et coll.¹¹¹, ont résumé quelques unes des méthodes appliquées fréquemment à la synthèse totale des alcaloïdes carbazoliques biologiquement actifs. Nous avons jugé utile d'en citer quelques unes.

9.2.1 Synthèse de Graebe–Ullmann¹¹²

La transformation du 1-phénylbenzotriazole en carbazole dans des conditions de réaction thermique (*schéma 28*).

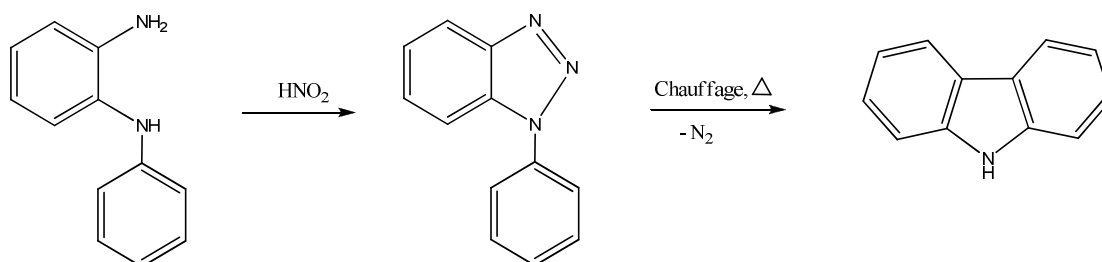


Schéma 28 : transformation du 1-phénylbenzotriazole en carbazole

9.2.2 Réactions électrocycliques^{113, 114}

La réaction est habituellement effectuée à des températures élevées en présence d'agents de déshydrogénation tels que le palladium sur charbon actif ou le 2,3-dichloro- 5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (*schéma 29*).

¹¹¹ A.W.Schmidt, K.R.Reddy and H.J.Knölker, Chem. Rev. **2012**, 112, 3193–3328.

¹¹² C.Graebe; F.Ullmann, Liebigs Ann. Chem. **1896**, 291, 16.

¹¹³ S.Kano; E.Sugino; S.Shibuya; S.J.Hibino, Org. Chem. **1981**, 46, 3856.

¹¹⁴ S.Hibino; A.Tonari; T.Choshi; E.Sugino, Heterocycles **1993**, 35, 441.

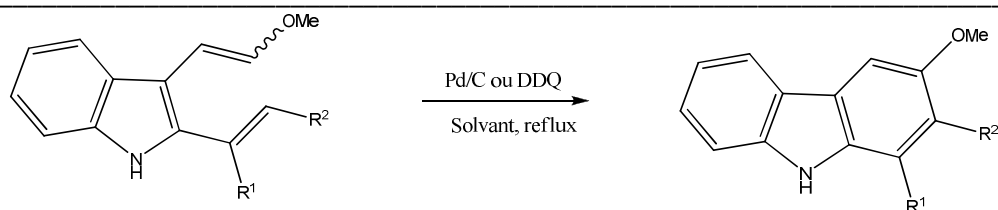


Schéma 29 : Réaction électrocyclique

9.2.3 Cyclisation catalysée

La cyclodéhydrogénation de diarylamine est le procédé le plus pratique pour la synthèse des carbazoles. Dans un premier temps, cette réaction a été réalisée photochimiquement et thermiquement, en présence d'iode à 350 °C ou de platine à 500 °C, en passant par la formation de radicaux libres comme intermédiaires en utilisant le peroxyde de benzoyle dans du chloroforme, ou en utilisant des métaux activés tels que le nickel de Raney ou du palladium sur charbon actif dégazé. Cependant, la plupart de ces méthodes donnent des rendements faibles à modérés et dans certains cas elles sont réalisées dans des conditions de réactions sévères^{115,116,117}.

Larock et coll.^{118,119} ont développé une méthode de synthèse de carbazoles en deux étapes par l'intermédiaire de couplage croisé du 2- halogénoanilines avec le triflate de silylaryl en présence de fluorures de césium. La réaction passe probablement par la formation d'un intermédiaire aryne, suivi par à une cyclisation catalysée en présence de palladium (*schéma 30*).

¹¹⁵H.-J.Knölker; K.R.Reddy, Chem. Rev. **2002**, 102, 4303.

¹¹⁶J.A.Joule, In Adv. Heterocycl. Chem.; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 35, p 83.

¹¹⁷H.-J.Knölker; K.R.Reddy, In The Alkaloids; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, **2008**; Vol. 65,p1.

¹¹⁸Z.Liu; R.C.Larock, Org. Lett. **2004**, 6, 3739.

¹¹⁹Z.Liu; R.C.Larock, Tetrahedron **2007**, 63, 347.

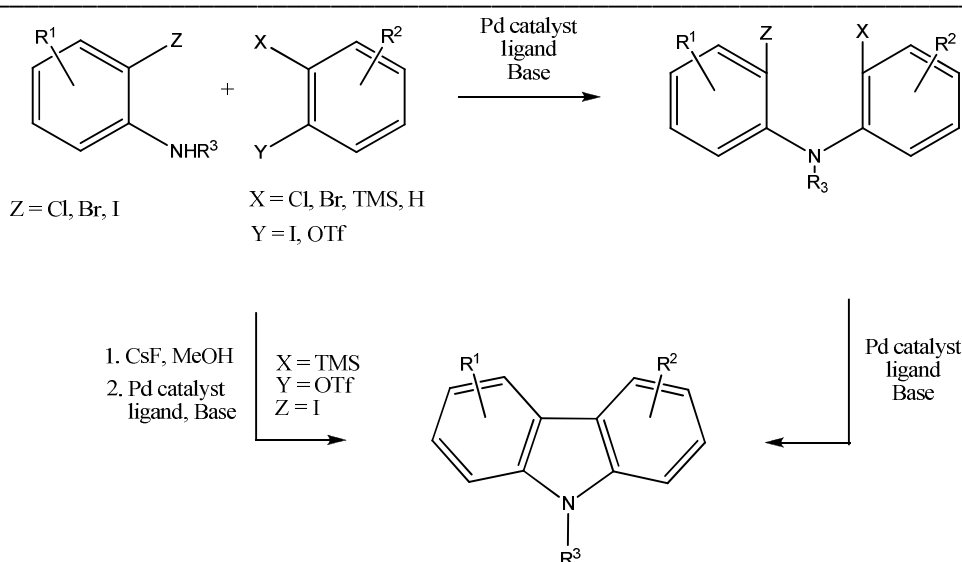


Schéma 30 : cyclisation catalysée en présence de palladium

9.2.4 Réaction de Diels-Alder

L'exploitation des indolo-2,3-quinodiméthanés et leurs analogues cycliques pour la synthèse d'alcaloïdes carbazole, a suscité un grand intérêt, car ces composés peuvent subir des réactions de Diels-Alder avec une grande variété de diénoophiles pour donner des carbazoles polyfonctionnalisés¹²⁰.

Parmi les divers analogues cycliques des indolo-2,3-quinodiméthanés, le pyranno [3,4-b] indole a été utilisé pour la synthèse totale d'un ensemble d'alcaloïdes carbazoliques. Les diènes cycliques réagissent avec des diénoophiles, qui après élimination d'une molécule de dioxyde de carbone donne le carbazole¹²¹ (schéma 31).

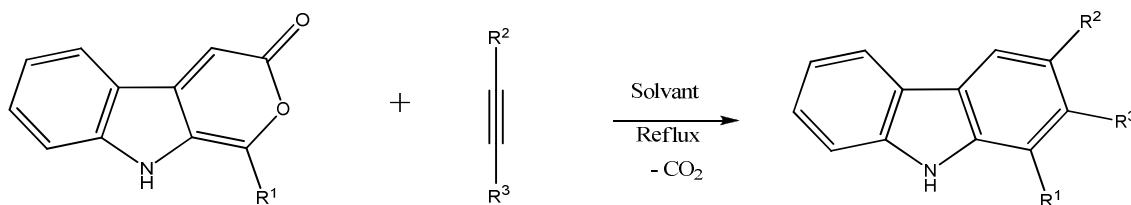


Schéma 31 : synthèse totale d'un ensemble d'alcaloïdes carbazoliques

¹²⁰ U.Pindur; H.Erfanian-Abdoust, Chem. Rev., **1989**, 89, 1681.

¹²¹ C.J.Moody, Synlett, **1994**, 681.

CHAPITRE II : ESSAI DE SYNTHÈSE DU CROCOLION

1. Introduction

Afin de mieux comprendre notre stratégie de synthèse, il est primordial de revenir sur la relation structure/activité des deux familles de molécules.

Comme nous l'avons préalablement énoncé dans le paragraphe 7.3, il est bien établi que les anthracyclines s'intercalent au sein de la double hélice de l'ADN et entraînent une modification de la conformation de l'acide nucléique et une inhibition des synthèses macromoléculaires. Ainsi la présence des deux carbones asymétriques en position 7 et 9 de configuration S est indispensable (*figure 24*). Ensuite nous avons vu dans le paragraphe 8.3 que le groupement méthyle en C5 (*figure 26*) est essentiel pour conserver l'activité cytotoxique de l'ellipticine.

Le but de notre travail sera donc de préparer des analogues hétérocycliques dérivés des pyrido-carbazoles, en remplaçant le cycle pyridinique D par un autre cycle saturé possédant les deux carbones asymétriques ainsi que le groupement méthyle en C5.

Nous avons nommé le produit final **1** « crocolion » (*Schéma 32*) à la mémoire du Professeur François Tillequin disparu brutalement en 2011 qui est à l'origine du projet de synthèse ainsi que de l'appellation.

Nous avons choisi de réaliser ces synthèses par une voie D, c'est à dire, dans un premier temps, construire les systèmes tricycliques et par la suite y adjoindre le cycle D. La stratégie consistait donc à condenser le méthoxy-6-diméthyl-1,4-carbazole **8** obtenu à partir du 5-méthoxy-1H-indole **9** et de l'hexane-2,5-dione **10** avec un aldéhyde dérivé de l'alpha-D-isosaccharino-1,4 lactone **11** lui-même issu du lactose dont la synthèse sera développée ultérieurement (*Schéma 23*).

Le schéma de rétro-synthèse proposé (*Schéma 32*) pour accéder à cette molécule est résumé ci-contre :

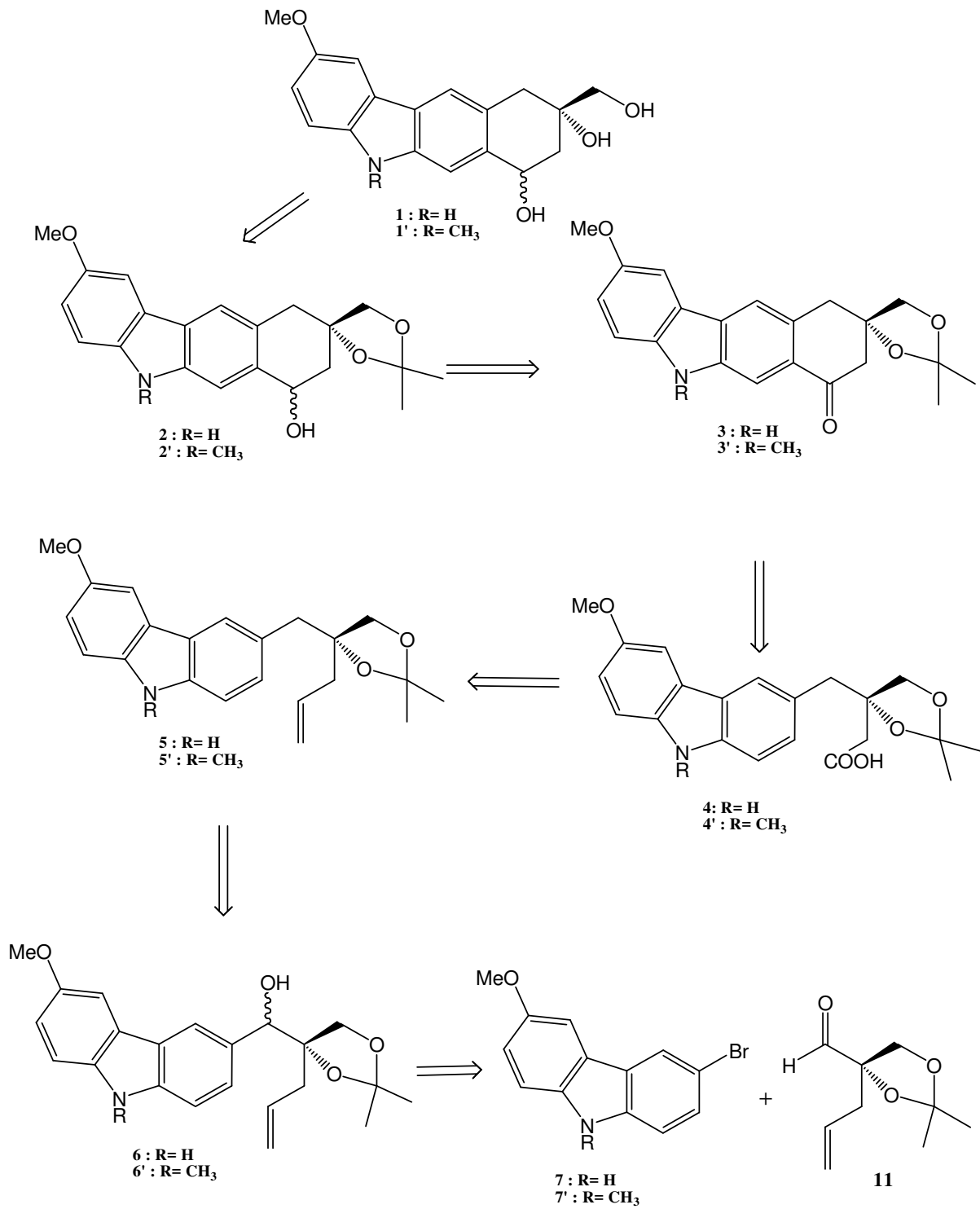


Schéma 32: Rétro-synthèse du crocolion

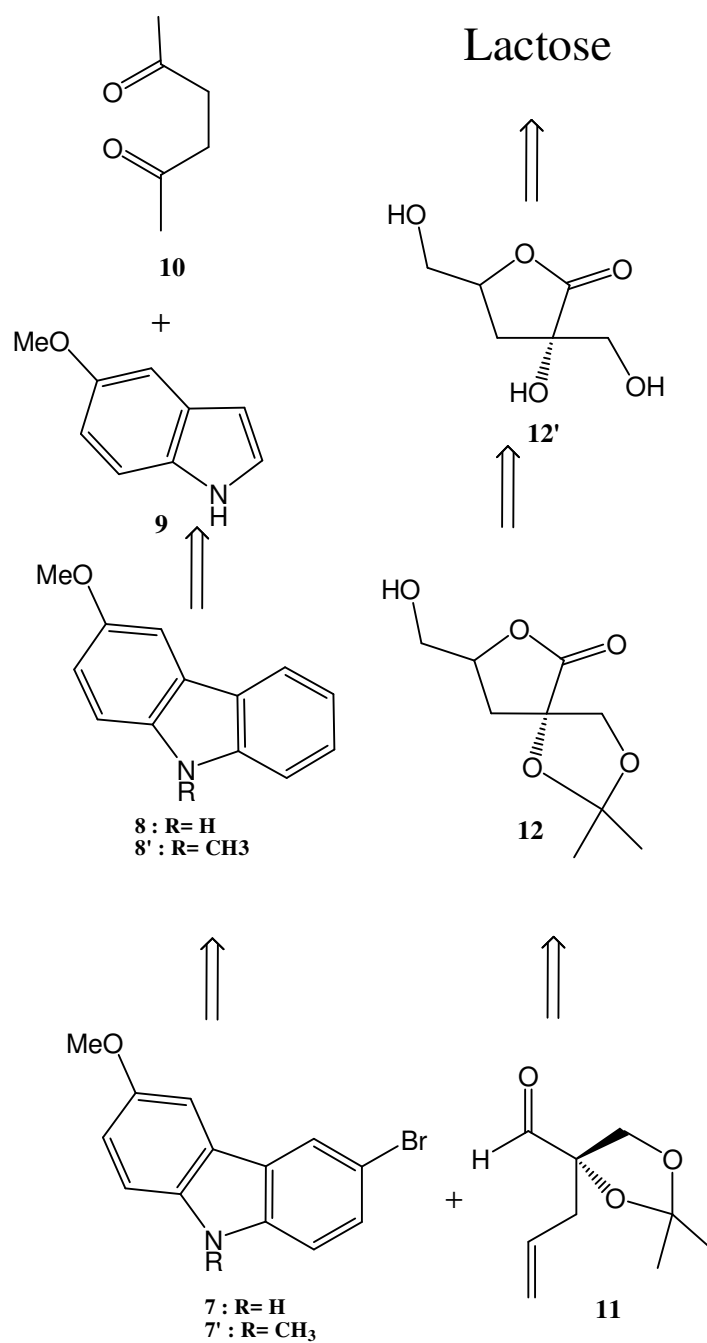


Schéma 33 : Synthèse des précurseurs du crocolion

Avant d'entamer la synthèse du *crocolion* c'est-à-dire la molécule chirale, voyons d'abord pourquoi nous avons choisi d'utiliser le diméthyle carbazole méthoxylé en position 3.

Comme nous allons le voir un peu plus loin, la synthèse du *crocolion* se fait en premier lieu par la préparation du diméthyl-carbazole bromé en C6. Afin d'obtenir ce dernier composé

avec un bon rendement, il est primordial de le protéger en position C3 (*Schéma 34*) celui-ci étant beaucoup plus réactif. En effet, d'après K. Smith et coll.¹²², lors de la bromation du 9-H-carbazole **13** par le NBS (1 Eq)/SiO₂ (*Schéma 34*), il se forme toujours l'isomère Bromé en C3 avec un rendement beaucoup plus important que les autres isomères (*Tableau 1*).

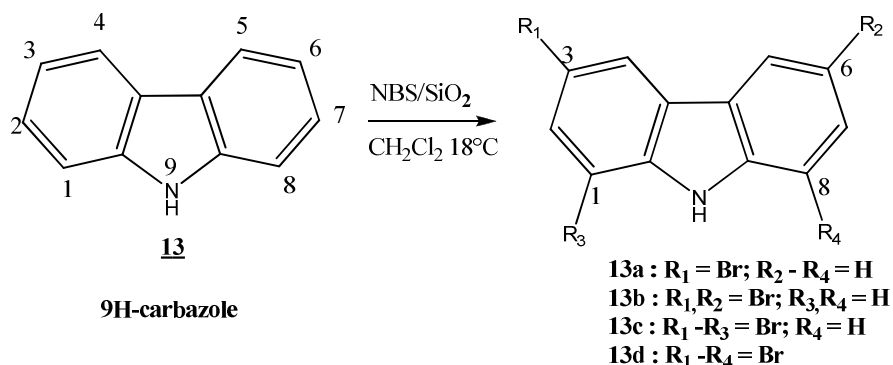


Schéma 34 : Synthèse du carbazole bromé

Tableau 1 : Bromation du carbazole avec le NBS/SiO₂

Equiv. NBS (n)	Reaction time (h)	Pourcentage des différents produits (%)				
		13	13a	13b	13c	13d
1	0.33	21	61	18	/	/
2	4.5	/	/	100	/	/
3	60	/	/	31	69	/
4	72	/	/	6	87	7

Lancelot et coll.¹²³ ont, quant à eux démontré que la nitration du diméthyl-carbazole en position 3 dépend du groupement en position 6. En effet lorsque le radical en position 6 est une fonction OH, ils obtiennent le mono et dinitro- carbazole. Alors que lorsqu'ils le remplacent par un radical acétate d'éthyle, ils obtiennent sélectivement le dérivé nitré en position 3. Enfin, Caruso et coll.¹²⁴ rapportent dans leurs travaux que les réactions de substitution électrophile standard sur le 1,4-diméthyl- 9H-carbazole, sont généralement non sélectives, et ont lieu soit à la position 3, à la position 6 ou à la position 9.

¹²² K.Smith, D.Martin James, A.G.M.Martin; R.Byeb and D. John Faulknel. *Tetrahedron* **1992**, Vol. 48. No. 36, pp. 7479-7488.

¹²³ J.C.Lancelot; B.Letois; S.Rault; M.Robba. *Heterocycles* **1990**, Vol. 31, N° 2 pp 241-246.

¹²⁴ A.Caruso; A.S.Voisin-Chiret; J.C.Lancelot; M.S.Sinicropi; A.Garofalo; S.Rault. *Molecules* **2008**, Vol. 13, pp 1312-1320.

De plus, l'activité antitumorale de la 9-OCH₃ ellipticine (*figure 2*) a été confirmée par de nombreux chercheurs, notamment aux Etats-Unis¹²⁵. En 1970, Mathé et al.¹²⁶ rapportent l'activité antitumorale de la 9-OCH₃ ellipticine, sur la leucémie myéloblastique aiguë chez l'homme¹²⁷. Les propriétés intercalantes de la 9-OCH₃ ellipticine sur l'acide désoxyribonucléique furent aussi démontrées¹²⁸.

¹²⁵ I.P.Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 196, 525-535.

¹²⁶ G.Mathe, M.Hayat, F.Devassal, L.Schwarzenberg, J.R.Schlumberger, M.Schneider, *Rev. Eur. et. Clin. Biol.* **1970**, 15, 541-545.

¹²⁷ B.M.Ansari, E.N., Thompson *Postgrad. Med. J.* **1975**, 51, 103-105.

¹²⁸ G.H.Svodolva; G.A.Poore; M.L.Monfort, *J. Pharm. Sci.* **1968**, 57, 1720.

2. Synthèse de la molécule chirale : 1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxyméthyl-2,4-dihydroxy-5,7-diméthyl-9-méthoxy-6H-benzo[b]carbazole (*figure 37*)

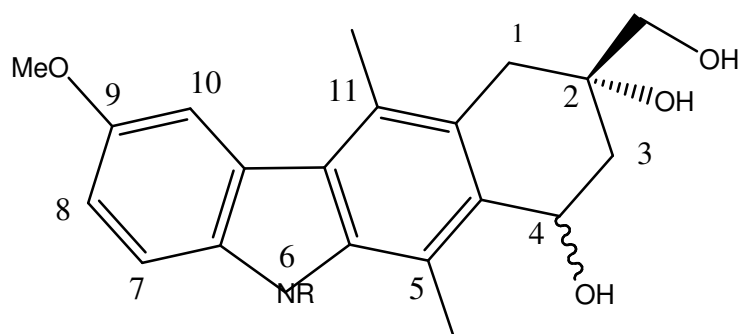


Figure 37 : Structure de la molécule hybride chirale ellipticine-anthracycline

Nous avons donc procédé à la synthèse de la molécule chirale (*crocolion*). Pour cela nous avons dans un premier temps, entrepris la préparation des composés **11**, **7 (7')** et **8 (8')** (*schéma 33*).

2.1 Préparation de l'aldéhyde.

2.1.1 Préparation de (5S)-8-(hydroxyméthyl)-2,2-diméthyl-1,3,7-trioxaspiro[4.4]nonan-6-one **12'**

On utilise une réaction décrite par Whistler et coll. qui consiste à traiter des monosaccharides réducteurs en milieu basique aqueux, ce qui provoque généralement une suite de réactions¹²⁹ :

- ✓ Anomérisation (a)
- ✓ Isomérisation aldose \longrightarrow cétose (b)
- ✓ Enolisation (c)
- ✓ β -élimination avec formation de dérivés dicarbonylés (d), suivie d'un réarrangement de type benzylique (e).
- ✓ Lactonisation (f).

Cette succession de réactions conduit à des composés que l'on désigne communément sous le nom d'acides sacchariniques. Ainsi, le traitement du lactose par de la chaux aqueuse conduit, après acidification du sel de calcium intermédiaire, à l' α -D-isosaccharino lactone **12'**¹³⁰ (Rdt 50%) (*Schéma 35*).

¹²⁹ R.L. Whistler and J.N. Be Miller Ibid, **1958**, 13, 289.

¹³⁰ a) R.L. Whistler and J.N. Be Miller J. Org. Chem., **1960**, 25, 3705. b) R.L. Whistler and J.N. Be Miller. Methods in carbohydr. Chem., Vol. 2, Academic Press, **1963**, p. 477.

Les deux fonctions alcools de cette lactone sont temporairement protégées par un acétal isopropylidénique préparé par traitement de **12'** par l'acétone en milieu acide (HCl) et en présence de sulfate de cuivre pour aboutir au produit **12** (Schéma 36).

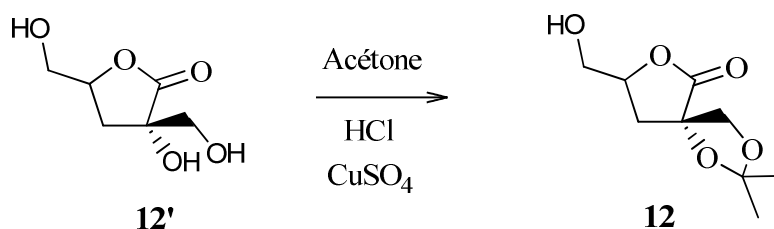


Schéma 36 : Protection de (3S)-3-hydroxy-3,5-bis(hydroxyméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one

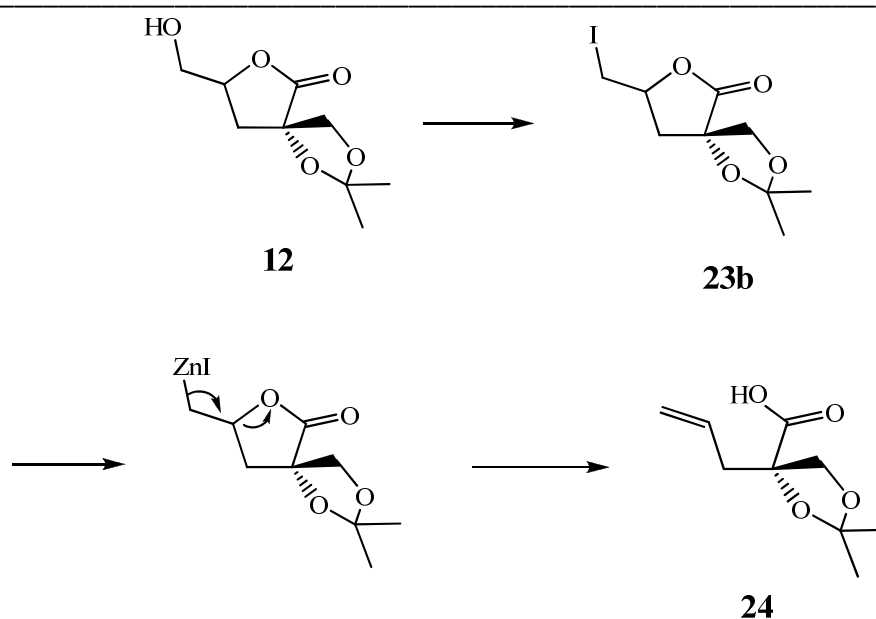
2.1.2 Préparation de l'aldéhyde **11**

Afin de préparer l'O-isopropylidène lactone **12** dérivé de **12'** nous nous sommes appuyés sur les travaux de Monneret et coll.¹³¹ qui l'ont réalisé en cinq étapes clés à partir de **12'** :

Tout d'abord, l'ouverture réductrice du cycle lactonique suivie de la protection des deux fonctions alcool, pour donner l'O-isopropylidène lactone **12** réalisée par la réaction de Vasella¹³², suivie de la transformation en dérivé iodo **23b** avec un rendement global de 62% en deux étapes, impliquant une réaction avec du chlorure de tosylate dans la pyridine pour donner le tosylate **23a** suivi d'un reflux avec de l'iodure de sodium dans la 2-butanone. L'organozincique formé à partir du dérivé iodé **23b** sous l'action du zinc est instable et conduit à une réaction d'élimination par la présence de l'oxygène vicinal engendrant quantitativement l'acide insaturé attendu **24** (schéma 37).

¹³¹ J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin, and C.Monneret. *J. Org. Chem.* **1987** Vol. 52, N° 6, p 1051-1056

¹³² B.Bernet, A.Vasella. *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 1990, 2400, 2411.

Schéma 37 : Synthèse de l'acide insaturé **25**

Afin d'obtenir l'aldéhyde **11** à partir de l'acide **24**, nous pouvons envisager deux procédés. Le premier ayant comme intermédiaire le chlorure d'acide **26** obtenu par action du chlorure d'oxalyle¹³³ et le second ayant comme intermédiaire, l'alcool **25** obtenu par réduction (*schéma* 38).

¹³³ J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin et C.Monneret. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1051-1056.

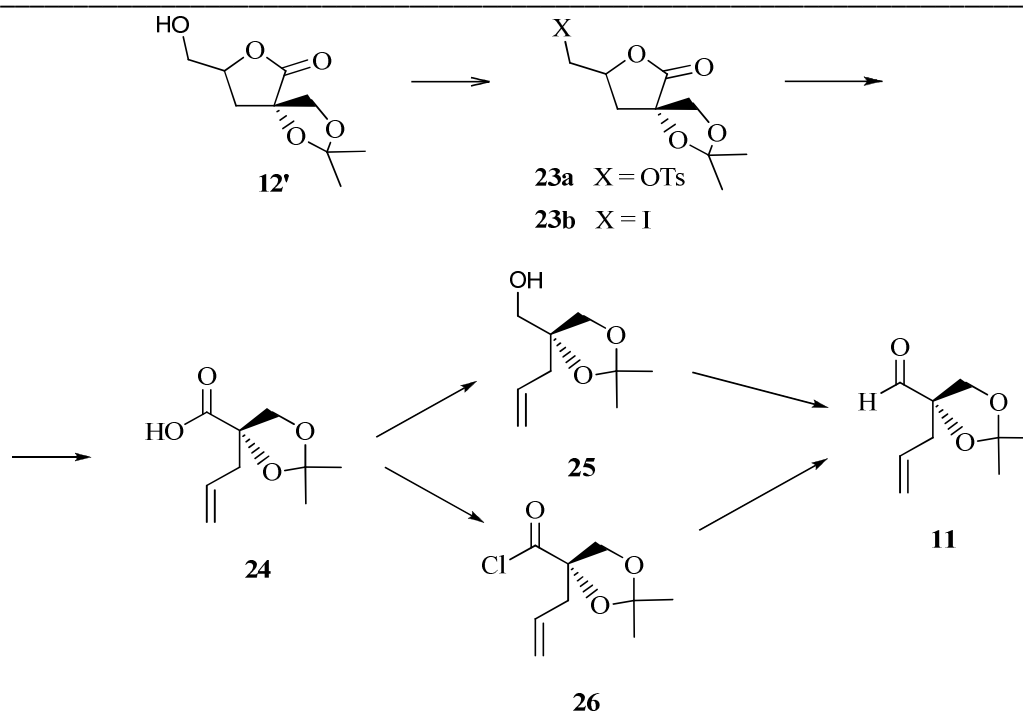


Schéma 38 : Synthèse de l'aldéhyde

Il existe plusieurs techniques rapportées dans la littérature pour réduire un chlorure d'acyle en aldéhyde. Parmi elles, nous pouvons citer :

- ✓ La réduction catalytique d'après la méthode de Rosemund¹³⁴ non applicable sur notre molécule en raison de la présence de la double liaison ;
- ✓ L'hydrure de tri-tert-butoxyaluminium lithium¹³⁵ qui n'a pas donné de résultat ;
- ✓ Le borohydrure de bis (triphenylphosphine)^{136,137} cuivre ne donne pas de bons rendements ;
- ✓ Le borohydrure de sodium mélangé dans le DMF/THF¹³⁸, donne un mélange complexe non analysable.

C'est donc le procédé de réduction de l'alcool, puis réoxydation¹³⁹ qui a donné de bons résultats.

¹³⁴ E.Mossettig, R.Mozingo. *Org. Reactions*, **1948**, 4, 368

¹³⁵ H.C.Brown, B.C.Subbo Rao. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5377

¹³⁶ G.W.J.Fleet, C.J.Fuller, P.J.C.Harding. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1437

¹³⁷ T.N.Sorell, R.J.Spillane. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2437

¹³⁸ a)J.H.Babler. *Synthetic communications*, **1982** 12, 839.b)J.B.Babler, B.J.Invergo. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 11,

¹³⁹ E.J. Corey, G. Schmidt. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 5, 399-402

2.2 Préparation du 3-bromo-6-méthoxy-1,4-diméthyle-9H-carbazole **7**.

La préparation se fait en deux étapes.

Nous avons commencé tout d'abord par préparer le 6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole **8** selon la méthode de **Cranwell et Saxton**^{140,141} qui a consisté à condenser le 5-méthoxy-1H-indole **9** avec l'hexane-2,5-dione **10** en présence d'acide tosylique (TsOH) et en chauffant à reflux. Nous avons obtenu un produit sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 65%. Sa structure est confirmée par son spectre :

- de masse qui donne un ion moléculaire M^+ à $m/z = 226$ correspondant à la formule brute $C_{15}H_{15}NO$.

- de RMN du 1H ($CDCl_3$; 270 MHz) qui présente les éléments caractéristiques suivants :

- ❖ Dans la zone aromatique, trois signaux intégrant pour un proton chacun correspondant au système de couplage ortho, méta et para (H_5 , H_7 , H_8) et deux doublets correspondant au proton H_2 et H_3 .
- ❖ Deux singulets à 2,51 et 2,82 ppm intégrant pour trois protons chacun correspondant aux deux méthyles portés par les carbones C_1 et C_4 .
- ❖ Un singulet à 3,95 intégrant pour trois protons correspondant au groupement méthoxyle.

Ensuite, nous avons procédé à la préparation du dérivé bromé **7** en faisant réagir tout d'abord le carbazole **8** dissous dans le chloroforme avec du brome (Br_2). La réaction a donné un mélange de plusieurs produits. Après séparation sur colonne de silice H (Hexane 92, AcOEt 8), nous avons isolé seulement le dibromo-carbazole (*figure 33*) avec un rendement médiocre de 4%. En effet Letois et coll.¹⁴², ont confirmé dans leur étude que les tentatives de mononitration du 6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole conduisent toujours à la formation d'un dérivé dinitré même avec un seul équivalent d'acide nitrique. Devant ce résultat décevant, nous avons tenté la bromation avec du NBS dans le même solvant, le $CHCl_3$ et à reflux pendant 70 heures. Nous avons constaté une légère amélioration puisque nous avons réussi à isoler le monobromé **7** avec un rendement de 7%. La même réaction réalisée à température ambiante, nous a permis d'augmenter le rendement en faveur de **7** (Rdt : 57%).

¹⁴⁰ Cranwell P.A. & Saxton J.E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482

¹⁴¹ T.Tabka, B.Letois, J.C.Lancelot, P.Gauduchon, J.F.Heron, J.Y.Le Taler, S.Rault, M.Robba, *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24 605-610.

¹⁴² B.Letoisl, J.C.Lancelotl, S.Raultl, M.Robbal, T.Tabka, P.GauduchorW, E.Bertreuxz, J.Y. Le Talaer. l'étude de la cytotoxicité in vitro de dérivé du carbazole III.3-Amino et 3-nitro-1,4-diméthyl-9H-carbazoles diversement substitué en position 6. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 775-784.

Sa structure est confirmée par son spectre :

- de masse qui donne deux ions moléculaires caractéristiques du brome à $m/z = 303$ et $m/z = 305$.

- de RMN du ^1H (CDCl_3 ; 270 MHz) qui présente le même système de couplage ortho, méta et para des protons (H_5 , H_7 , H_8) mais seulement un singulet correspondant au proton H_2 avec la disparition du couplage ortho entre le proton H_2 et H_3 .

Ce rendement moyen est dû, à la non sélectivité de la réaction de bromation puisque nous avons obtenu aussi le dérivé dibromé **7''** (figure 38), dont la structure est confirmée par la présence

- en spectre de masse d'un amas d'ions isotopiques au voisinage de l'ion moléculaire $m/z = 383$ dû aux isotopes du brome : $m/z = 381$ et 385 ,
- en RMN du ^1H par la disparition du couplage ortho entre le proton H_7 et H_8 et à la présence d'un couplage méta dû aux protons H_5 et H_7 avec une constante de couplage $J = 2\text{Hz}$.

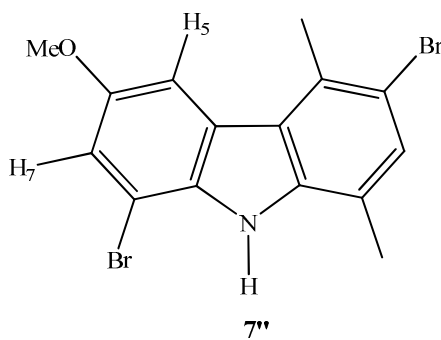


Figure 38 : Carbazole dibromé

Dans le but d'augmenter le rendement en faveur du monobromé, nous avons procédé à d'autres essais en faisant varier la température et la quantité de moles de NBS, tout en gardant le même solvant le CHCl_3 :

- ✓ (-) 20 °C avec 1 mole de NBS
- ✓ (-) 30 °C avec 1 mole de NBS
- ✓ 0 °C avec 1 mole de NBS
- ✓ 0 °C avec une demi-mole de NBS

Tous ces essais n'ont pas abouti aux résultats désirés. Toutefois, nous avons réussi à augmenter le rendement en faveur du monobromé en C3, en rendant l'halogénéation plus

régiospécifique et ceci en utilisant un large excès de CCl_4 . La réaction est presque quantitative puisque nous obtenons un rendement de 98% (Schéma 39).

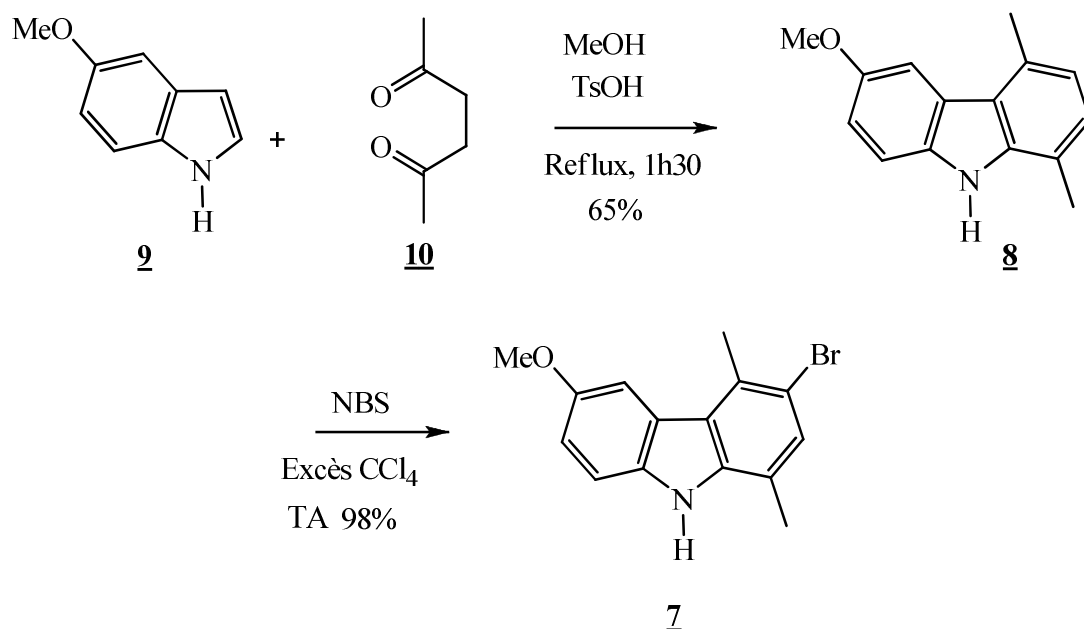


Schéma 39 : Synthèse du 3-bromo-6-méthoxy-1,4-diméthyle-9H-carbazole

2.3 Essai de condensation de l'aldéhyde **11** avec le bromo-carbazole **7a**

Après avoir obtenu les deux produits, nous avons essayé de les condenser. Nous avons donc commencé par une réaction d'échange halogène-métal classique dans du THF anhydre sous argon à une température de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en présence d'un équivalent de $n\text{-BuLi}$. Un produit s'est formé mais d'après le spectre de masse, il s'est avéré être le méthoxycarbazole débromé **8** (Schéma 40), confirmé sur plaque CCM par rapport à un témoin.

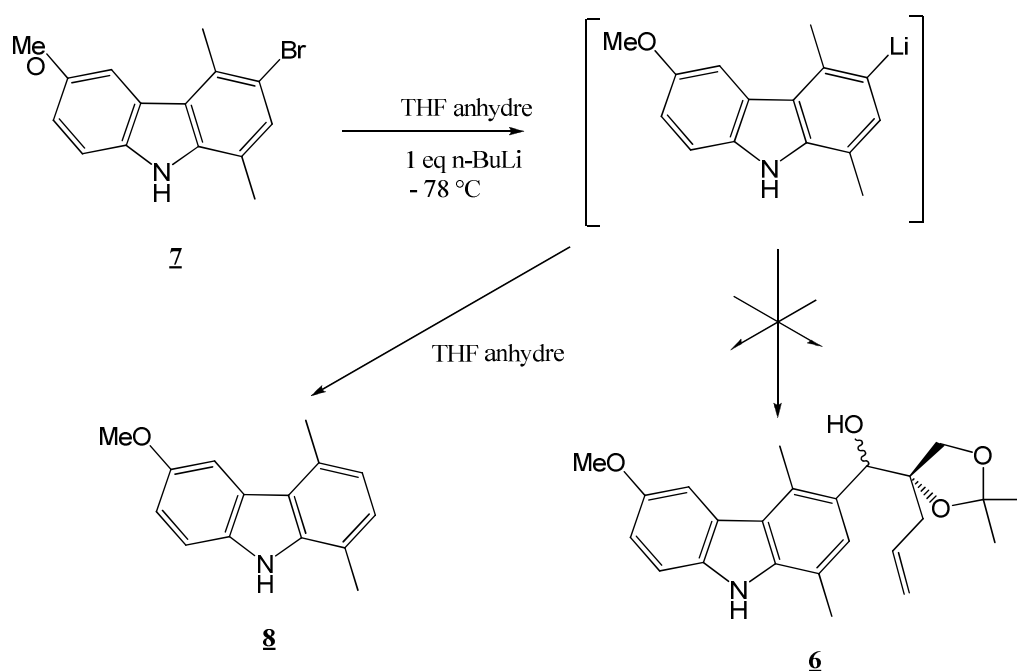


Schéma 40 : Condensation

La formation inattendue du méthoxycarbazole **8** (Schéma 40) est dûe sans doute à la présence d'une infime quantité d'eau dans le milieu réactionnel qui aurait réagi avec l'organolithien formé. Nous avons donc refait la même réaction dans les mêmes conditions mais avec deux équivalents de nBuLi. Le résultat n'a pas été concluant. De ce fait, nous avons effectué plusieurs essais afin de s'assurer que le milieu soit complètement anhydre (tamis moléculaire, dosage du BuLi, première utilisation du réactif BuLi etc...).

Mais malheureusement toutes ces tentatives n'ont pas permis d'obtenir le produit escompté. Une autre possibilité nous a amené à considérer que peut-être c'est le proton lié à l'atome d'azote indolique qui a pu réagir avec l'organolithien et empêcher que la réaction n'ait lieu.

Nous avons alors opté pour la protection de l'azote carbazolique (Schéma 41), en espérant aboutir avec succès à la réaction de condensation. Tous les essais de N-alkylation sont regroupés dans le tableau 2 accompagnés des résultats trouvés et des différentes conditions opératoires .

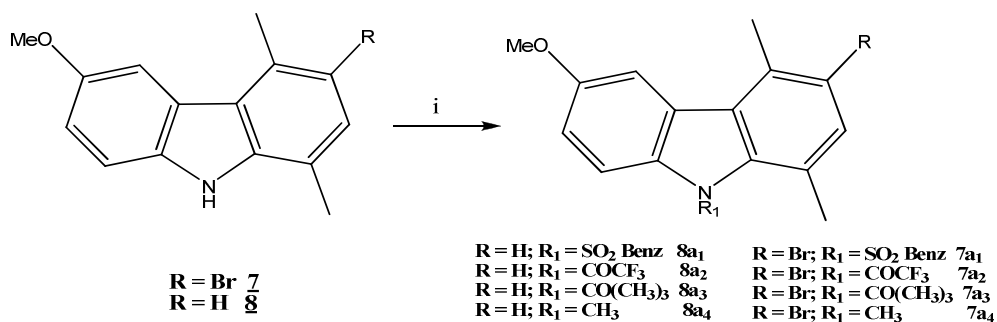


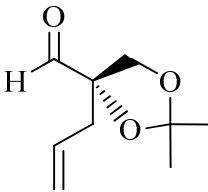
Schéma 41 : Protection de l'azote indolique

Tableau 2 : Protection du NH

Produits	Réactifs	Conditions	Résultats	Rdts %
8, 7		nBuLi, THF ; -78°C	7a ₁	23
			8a ₁	62
8		Pyridine, TA	Pas de résultat	
		CH ₂ Cl ₂ , TA, 24h		
8		Pyridine, TA	Pas de résultat	
		CH ₂ Cl ₂ , TA, 48h		
8		BuLi,; -78°C, THF/Ether (50/50)	Pas de résultat	
		DMAP, TA		
		Pyridine, TA		
8	RCH ₃	(CH ₃) ₂ SO ₄ , NaOH 1N, H ₂ O/Hexane/Acétone, 0°C et 30°C	Pas de résultat	
		NaH, DMF anhydre, CH ₃ I	8a ₄	77

Une fois les différents produits protégés sont obtenus, nous avons repris les essais de condensation avec l'aldéhyde. Tous les essais de couplage sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Essais de condensation

Produits	Réactif	Conditions	Résultats
7a₁	 11	BuLi (1 ou 2 Eq), THF ; -78°C	Pas de résultat
8a₂, 7a₂		Pyridine	
		CH ₂ Cl ₂ , TA, 48h	
8a₃, 7a₃		BuLi,; -78°C, THF/Ether (50/50)	
		Pyridine, TA	
8a₄, 7a₄		(CH ₃) ₂ SO ₄ , NaOH 1N, H ₂ O/Hexane/Acétone, 0°C et 30°C	
	NaH, DMF anhydre, CH ₃ I		

Malheureusement aucune d'entre elles n'a donné le résultat escompté.

Une autre approche a consisté en la préparation du tosylate qui se trouve être un bon groupement partant, à partir de **25** en le faisant réagir avec le chlorure de tosyloxy dans la pyridine et dichlorométhane à 0°C.

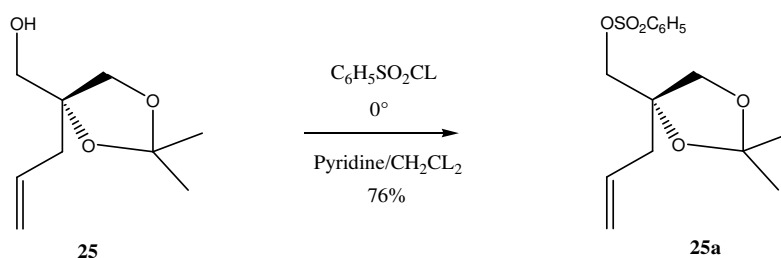


Schéma 42: Préparation du tosylate

Par cette réaction, nous espérons que lors de la formation de l'organolithien, nous pourrions obtenir directement le groupement méthylène par l'attaque sur le tosylate. Mais, malheureusement la condensation n'a pas eu lieu (*Schéma 43*).

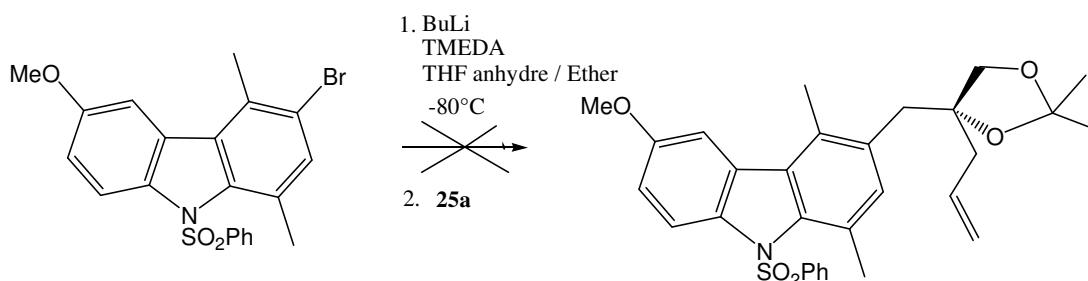


Schéma 43 : Condensation du bromocarbazole avec le tosylate

- ❖ Afin de comprendre au mieux ces échecs de condensation, nous avons décidé de faire un essai en remplaçant le bromo-diméthylcarbazole **7** par le bromure de diméthoxybenzène en le faisant réagir avec l'aldéhyde chiral, en utilisant les mêmes conditions opératoires (*schéma 44*). Nous avons obtenu l'alcool correspondant avec un rendement de 30%. Sa structure a été confirmée par le spectre de masse (DCI/NH₃) qui montre un ion moléculaire M⁺ m/z = 309 correspondant à la formule brute C₁₇H₂₄O₅ (12%) et un autre pic plus important (100%) à M⁺ = 292 correspondant à la [M⁺ - OH].

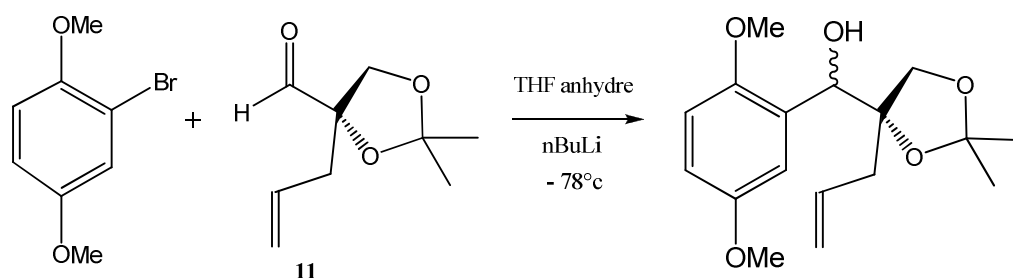


Schéma 44 : Condensation de l'aldéhyde chiral avec le 2-bromo-1,4-diméthoxybenzène

Par contre la même réaction effectuée avec le bromo-carbazole **7** n'a pas abouti à l'alcool escompté. Ceci est probablement dû à la présence du méthyle qui a un effet inductif donneur,

contrairement au groupe méthoxy qui possède un effet mésomère donneur supérieur à celui du méthyle entraînant une grande nucléophilie du carbone responsable de l'attaque sur le carbonyle.

Une autre approche a consisté en la condensation de **8a₂** avec le bromure de benzyle mais au lieu d'obtenir le dérivé alkylé en position 3, c'est le produit substitué au niveau de l'azote carbazolique qui s'est formé (schéma 45).

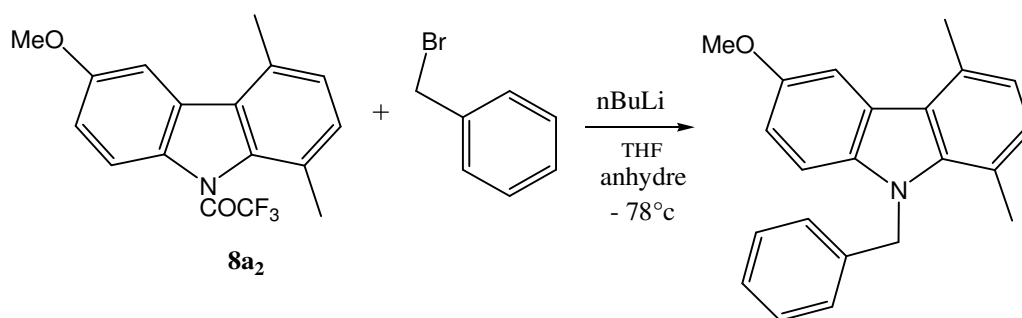


Schéma 45 : Condensation du carbazole N-COCl₃ avec le bromure de benzyle

Sa structure a été confirmée par l'examen des données spectrales. Effectivement le spectre de proton montre:

- un singulet à 5,83 ppm intégrant pour deux protons correspondant à ceux du groupement méthylène benzylique.
- Entre 6,80 et 7,30 ppm un amas de multiplet intégrant pour neuf protons correspondant aux protons aromatiques. Un dixième proton apparaît à 7,80 ppm.
- Disparition du proton du NH carbazolique.

Le spectre de masse (DCI/NH₃) présente un ion moléculaire M⁺ = 316 correspondant à sa formule brute C₂₂H₂₁NO.

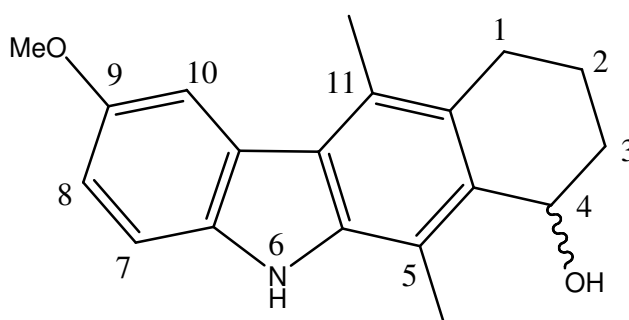
Nous avons effectué d'autres essais infructueux qui sont rassemblés ci-dessous dans le tableau 4:

Réactifs	Conditions
Bromure d'allyle	SnCl ₄ / THF anhydre
Bromo-butyronitrile	SnCl ₄ / CH ₂ Cl ₂
	AlCl ₃ / CH ₂ Cl ₂

Tableau 4 : Essais de condensation

Face à tous ces échecs, nous avons finalement fait abstraction de la condensation avec l'aldéhyde pour nous tourner vers la synthèse de la molécule dite «achirale» plus ou moins similaire à celle de l'hybride afin de gagner du temps et surtout d'éviter de gaspiller l'aldéhyde **11** difficilement synthétisable et facilement dégradable.

3. Synthèse de la (±) 4-hydroxy-9-methoxy-5,11-diméthyl-6H-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]carbazole.



Selon les résultats obtenus auparavant et en s'inspirant de ce qui se fait dans la littérature, nous pouvons envisager que la synthèse de la molécule achirale pourrait se faire par la condensation du 6-méthoxy-1,4-diméthyl-carbazole **8** avec:

1) l'acide 1-chloro-4-penténoïque **b** obtenu par réaction de l'acide 4-penténoïque **a** avec le chlorure de thionyle (voie A), qui passe par la formation de l'aldéhyde suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour aboutir à l'alcool escompté.

2) ou le 4-chloro-4-oxobutanoate d'éthyle **c**, produit commercialisé (*figure 39*) en présence d'un acide de Lewis, en l'occurrence le tétrachlorure d'étain (SnCl_4), utilisé comme catalyseur (voie B). L'ester formé est saponifié pour donner l'acide et après la cyclisation intramoléculaire, la fonction carbonyle est réduite pour donner l'alcool correspondant (*Schéma 46*).

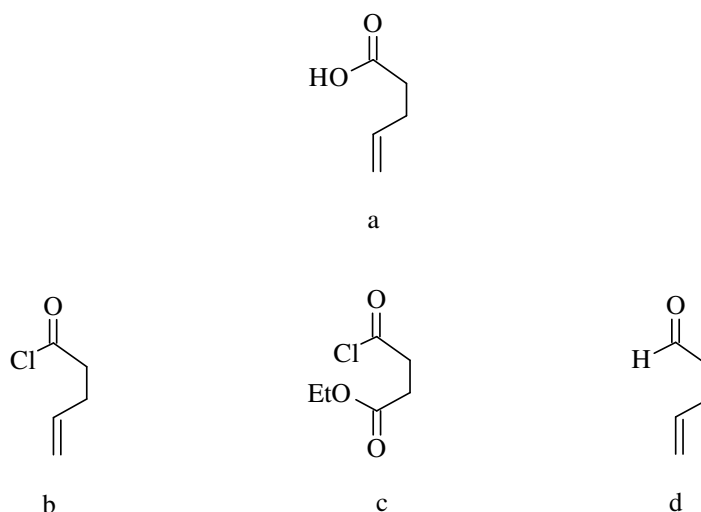


Figure 39 : Les différents produits de départ

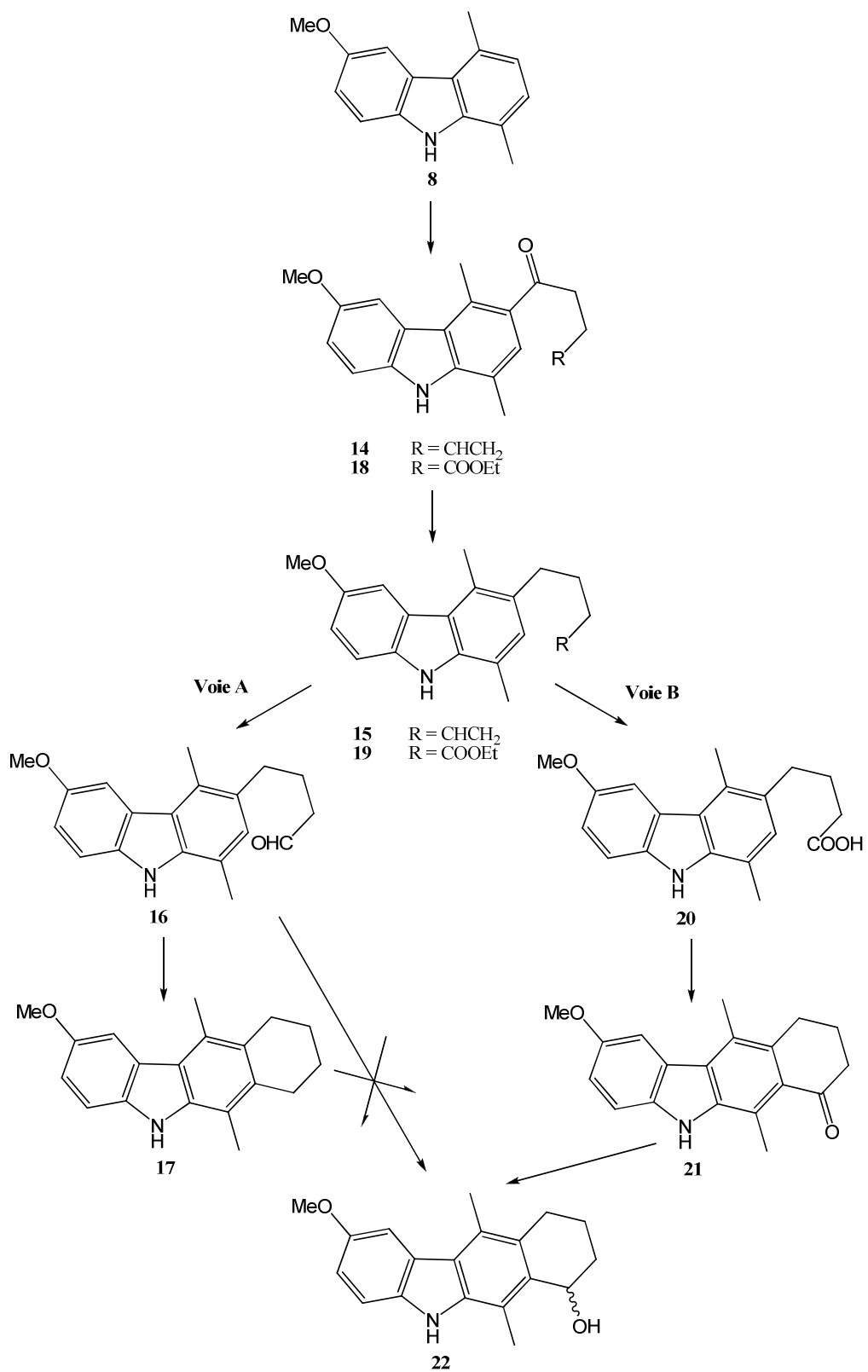


Schéma 46 : Voies de synthèse de la molécule achirale

La condensation à partir d'un dérivé halogéné avec un aldéhyde se fait généralement en faisant intervenir des organométalliques (*schéma 47*) :

- ✓ Soit un organomagnésien mais du fait de l'encombrement, elle parait peu probable à réaliser.
- ✓ Soit un organolithien qui, par contre est beaucoup plus favorable.

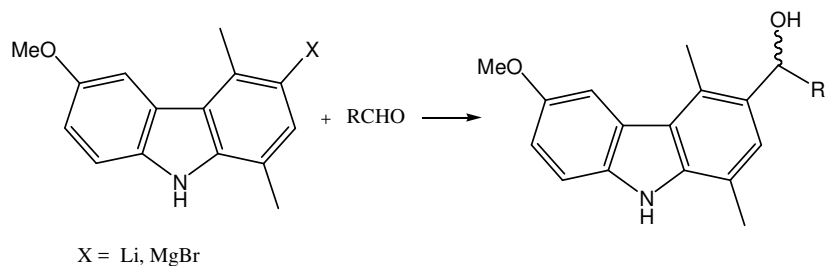


Schéma 47 : Condensation d'un dérivé organométallique avec un aldéhyde

Nous avons donc tenté de préparer l'organolithien sous atmosphère d'argon dans du THF anhydre en faisant réagir le n BuLi ou le ter-BuLi ou le LDA sur le bromo-carbazole **7** (dont la synthèse sera décrite ultérieurement), et additionner ensuite l'aldéhyde **d** (*Schéma 48*). Mais malheureusement, cette réaction n'a pas abouti au produit **23** attendu.

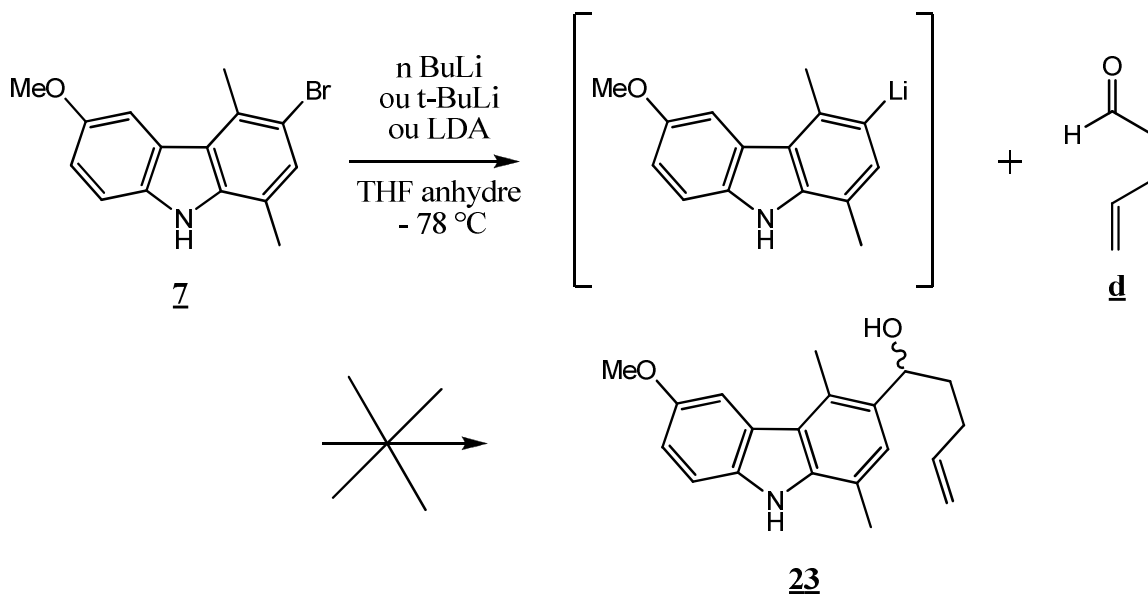


Schéma 48 : La condensation à partir d'un dérivé halogéné avec un aldéhyde

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque **b** selon la réaction de Friedel-Crafts.

3.1.1. Chloration de l'acide

Le premier essai de chloration de l'acide **a**, a été réalisé en ajoutant le chlorure d'oxalyle dans du dichlorométhane anhydre en présence de pyridine¹⁴³. (voir les autres chlorations)

3.1.2. Essai de condensation

Ensuite le **8** est additionné au milieu réactionnel. Ce qui nous a permis d'obtenir pour la première fois le produit alkylé en position 3 : **14** avec un rendement très médiocre (schéma 49).

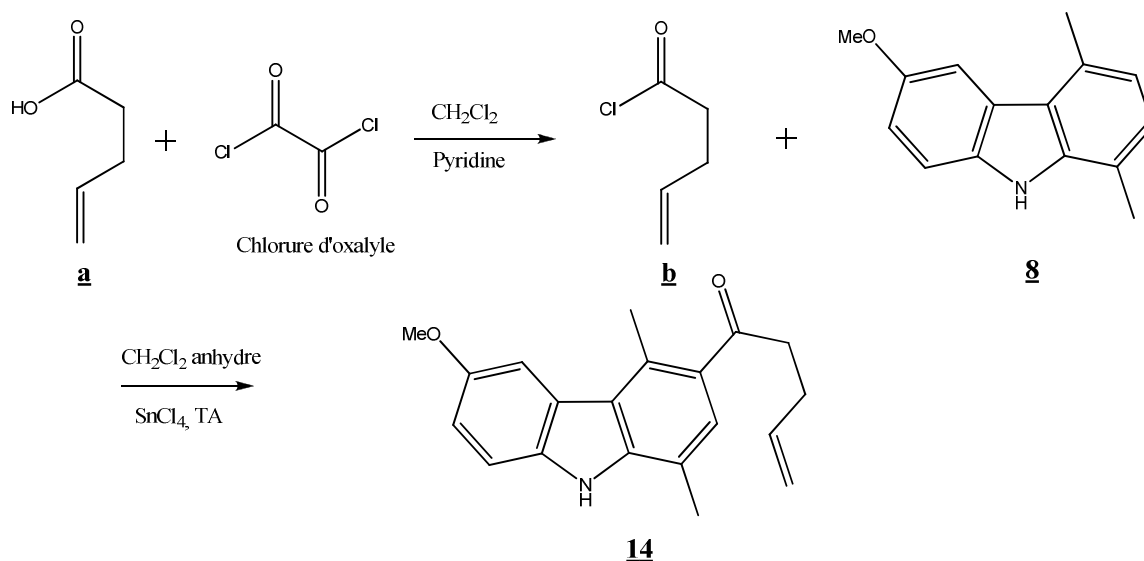


Schéma 49 : Acylation

Sa structure a été confirmée par l'examen des données spectrales mentionnées dans la partie expérimentale. Effectivement le spectre de proton montre:

- un singulet à 7,11 ppm correspondant au proton H₂ avec disparition du couplage métra des protons H₂ et H₃.

¹⁴³ J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin, C.Monneret. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1051-1056.

- Un multiplet à 5,95 ppm intégrant pour un proton et deux doublés de doublet respectivement à 5,04 et 5,11 ppm intégrant pour deux protons correspondant au système de couplage de protons vinyliques.

Le spectre de masse (DCI/NH₃) présente un ion moléculaire M⁺ = 308 correspondant à la formule brute C₂₀H₂₁NO₂.

Au vu de ce résultat, nous avons envisagé d'effectuer d'autres chlorations de l'acide en espérant augmenter le rendement du produit final. Pour cela, nous nous sommes inspirés du travail de Tamotsu Fujisawa et de Toshio Sato¹⁴⁴ qui ont réalisé la chloration de l'acide en présence de DMF et de chlorure d'oxalyle. Cette première étape passe tout d'abord par la formation d'un sel, le chlorure de N,N-diméthylchlorométhylammonium (*schéma 50*). Ensuite nous avons ajouté l'acide préalablement dissous dans du THF auquel nous avons additionné la N-méthylmorpholine et de l'acétonitrile.

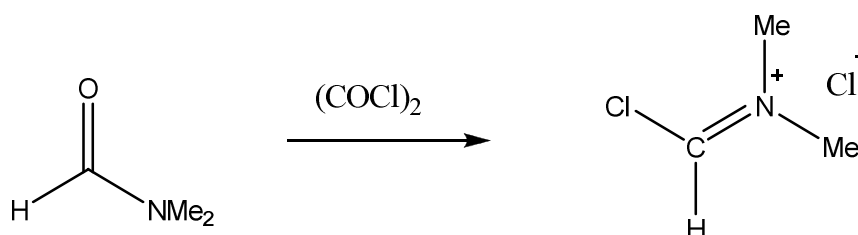


Schéma 50 : Formation du sel d'ammonium

Nous avons abouti malheureusement au même résultat sans amélioration du rendement. Plusieurs autres essais de condensation ont été tentés que nous avons regroupés dans le tableau 5 ci-dessous.

¹⁴⁴ T.Fujisawa; T.Sato. *Organic syntheses* vol. **1988**, 66, p. 121.

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque **a** selon la réaction de Friedel-Crafts.

Produits	Réactifs	Conditions	Résultats	Rdts %
L'acide <u>a</u>	Carbazole <u>8</u>	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂	Pas de résultat	
		Anhydride benzoïque, SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , TA, 24h	Pas de résultat	
	<u>8a₄</u>	CH ₂ Cl ₂ , Triéthylamine, Chloroformiate d'éthyle, - 10°C	<u>27</u> et <u>28</u>	

Tableau 5 : Différents essais de chloration de l'acide penténoïque **a** et condensations

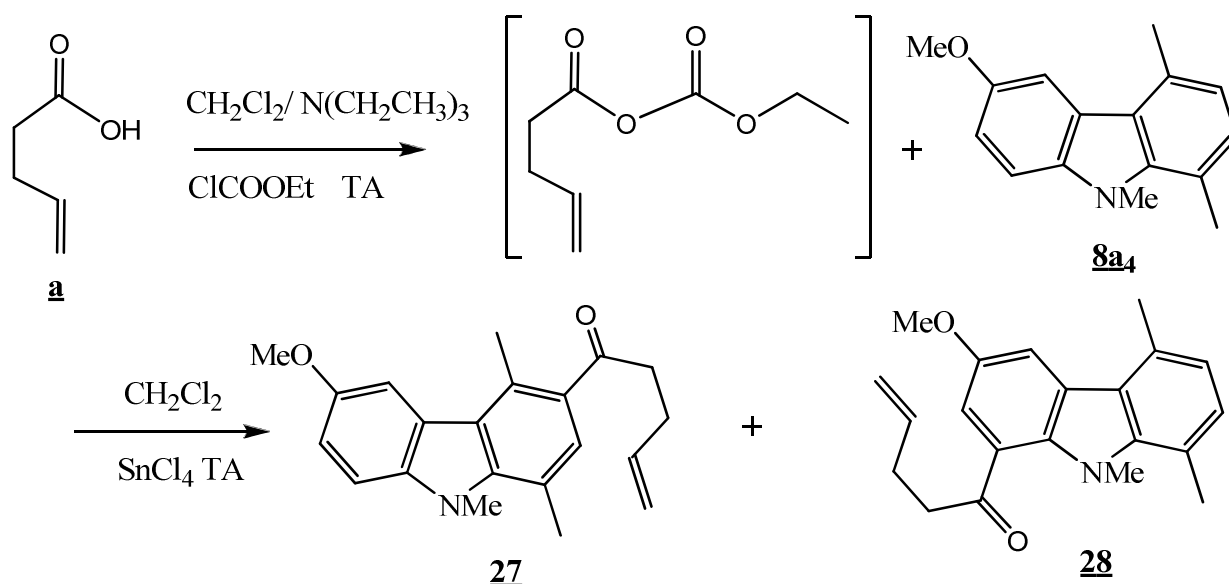


Schéma 51 : Condensation de l'acide avec le carbazole N-méthylé via l'anhydride

La seule réaction qui a donné des résultats satisfaisant est celle de Friedel-Crafts. Après plus de 125 ans c'est encore *l'une des réactions les plus étudiées et les plus utilisées en synthèse organique*^{145,146}.

¹⁴⁵ C.Friedel et J.Crafts, « Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. », *C. r. hebd. séances Acad. sci.*, **1877**, vol. 84, n° 1, p. 1392-1450

¹⁴⁶ C.C.Price. The Alkylation of Aromatic Compounds by the Friedel-Crafts Method *Organic Reactions*, vol. 3, New York, NY, John Wiley & Sons, **1946**, 486

Nous avons tout d'abord préparé le chlorure d'acide **b** en faisant réagir le chlorure de thionyle (SOCl_2) sur une solution d'acide penténoïque **a** dans le dichlorométhane anhydre et en chauffant à reflux. Nous avons ajouté ensuite une solution de **8** sous atmosphère d'argon et enfin deux équivalents de tétrachlorure d'étain (SnCl_4) pour aboutir à un mélange de trois produits (*schéma 51*).

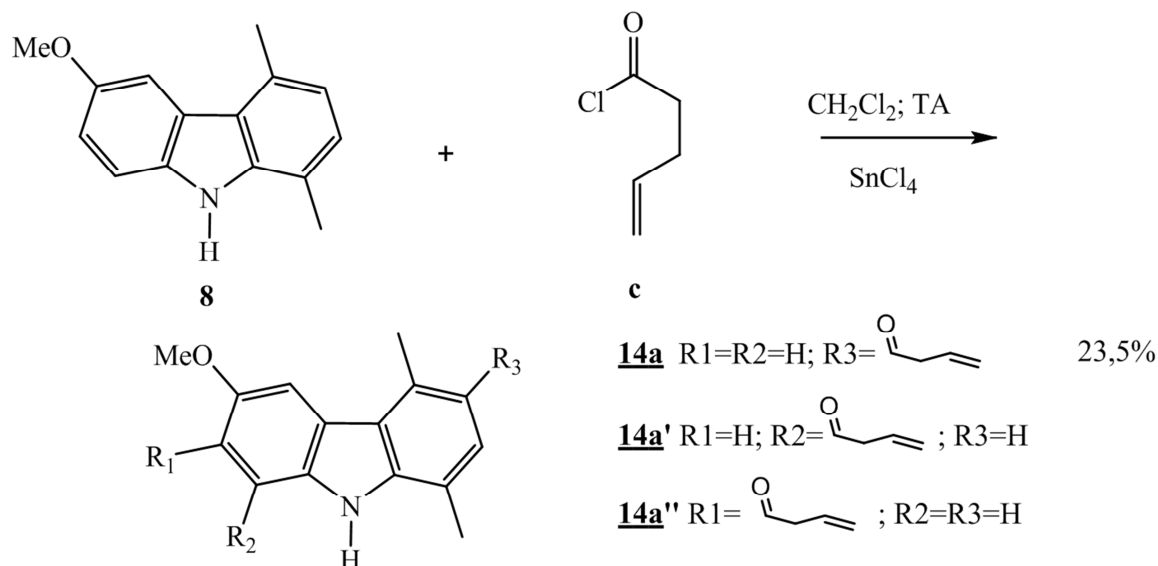


Schéma 52 : Condensation du carbazole avec le chlorure d'acide

Tous ces produits ont été isolés par chromatographie dans l'ordre d'élution, **14a'**, **14a''** (à l'état de traces) et enfin **14a** (23,5%) et dont les structures ont été déterminées par leurs données spectrales.

La même réaction effectuée avec le chlorure d'aluminium (AlCl_3), comme acide de Lewis, conduit non pas aux produits obtenus précédemment mais, à un produit dont le spectre de masse (DCI/ NH_3) présente un ion moléculaire $\text{M}^+ = 449$ suggérant une molécule contenant 2 atomes d'azote.

3.2. Condensation avec le 4-chloro-4-oxobutanoate d'éthyle **c**

La réaction de condensation est réalisée dans les mêmes conditions que lors de la préparation des produits **14**. On obtient également un mélange de trois produits (*schéma 52*). Le **18a** est obtenu avec un rendement de 43%.

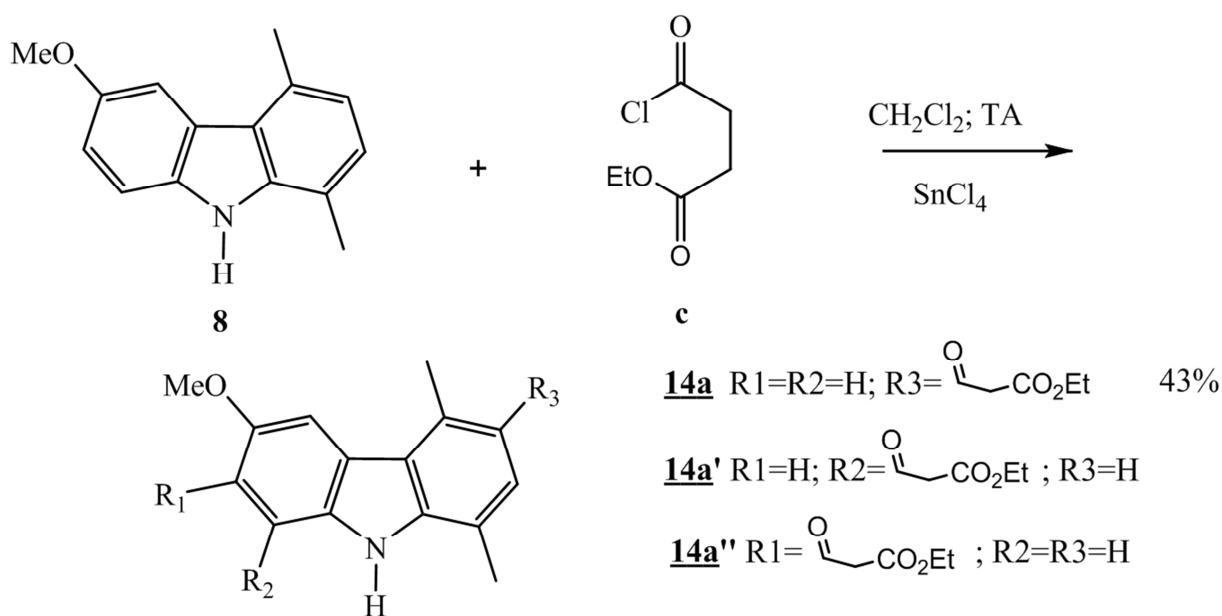


Schéma 53 : Condensation du carbazole avec le 4-chloro-4-oxobutanoate d'éthyle

3.3. Réduction de Clemmensen

Au début, nous avons pensé obtenir l'aldéhyde **16** en trois étapes en passant par la réduction de la fonction cétone en alcool, suivie d'une déshydroxylation et enfin d'une oxydation de la double liaison. Mais malheureusement la réduction en présence de charbon/ palladium sous atmosphère d'hydrogène a non seulement donné l'alcool mais en même temps la réduction de la double liaison **16'** (schéma 53).

Son spectre de masse montre un ion moléculaire M⁺ à m/z = 311 correspondant à la formule brute C₂₀H₂₅NO₂.

En RMN du ¹H (CDCl₃; 270 MHz) le spectre présente les éléments caractéristiques suivants :

- ❖ Dans la zone aromatique, trois signaux intégrant pour un proton chacun correspondant au système de couplage ortho, méta et para (H₅, H₇, H₈) et un singulet correspondant au proton H₂.
- ❖ Deux singulets à 2,51 et 2,82 ppm intégrant pour trois protons chacun correspondant aux deux méthyles portés par les carbones C₁ et C₄.

- ❖ Un singulet à 3,95 intégrant pour trois protons correspondant au groupement méthoxyle.
- ❖ Et plus particulièrement un triplet intégrant pour un proton à 4,72 ppm correspondant au proton CHOH et un doublet de triplet à 3,34 ppm intégrant pour 2 protons correspondant au CH_2 en position 11 (*schéma 53*).
- ❖ Disparition du couplage vinylique.

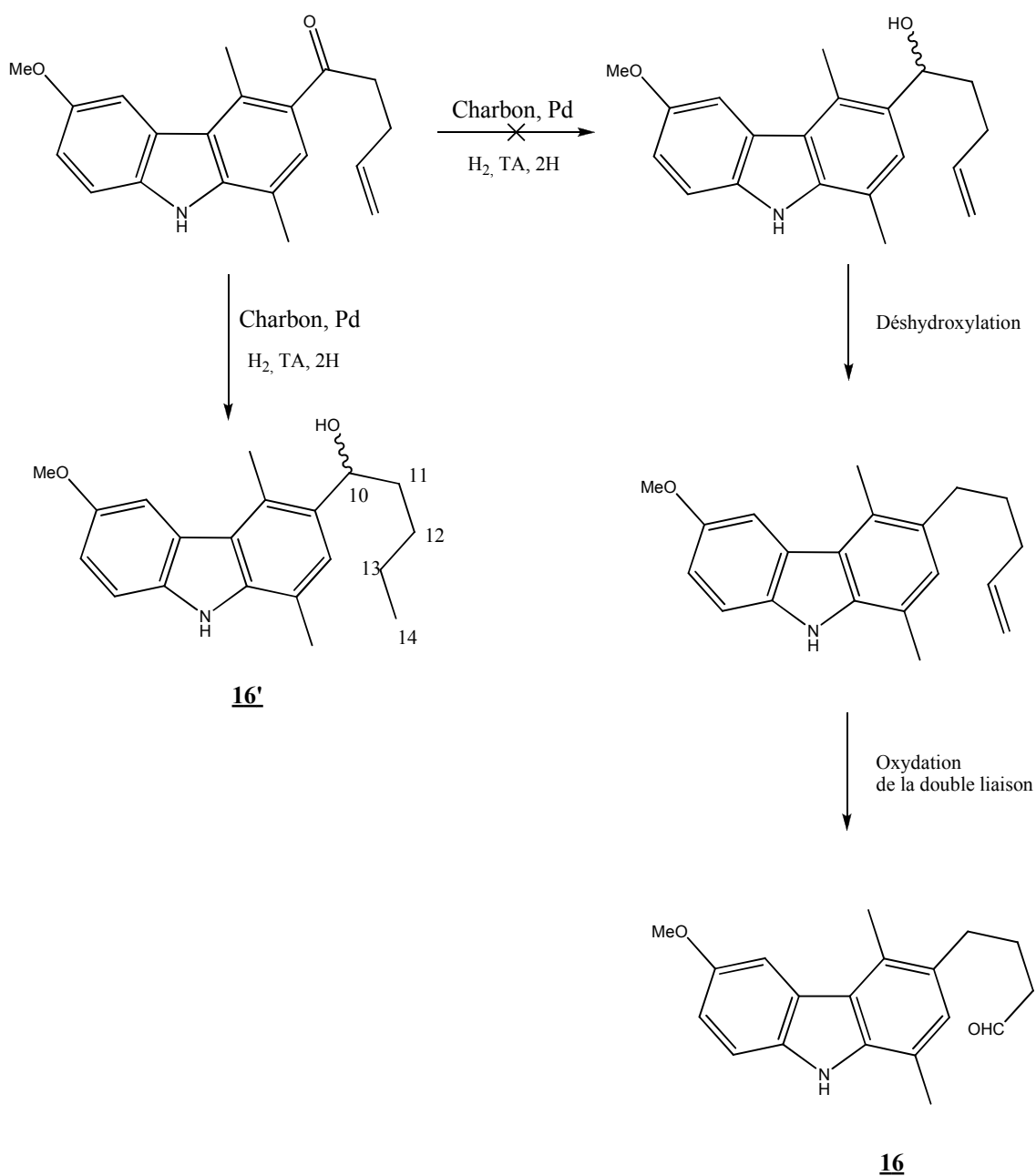


Schéma 54 : Réduction de la fonction cétone et de la double liaison vinylique

Une autre approche a consisté en la réduction de la fonction carbonyle de **14a** et **18a** avec le NaBH_4 dans de l'éthanol absolu et à température ambiante. Cette réaction nous a permis d'obtenir l'alcool correspondant. Ensuite nous avons tenté d'oxyder la double liaison en présence de OsO_4 et NaIO_4 mais au lieu d'obtenir l'aldéhyde **16**, nous avons obtenu un autre produit dont le spectre de masse montre un ion moléculaire $M^+ = 344$ correspondant à la formule $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (schéma 54). Son spectre infra-rouge montre une absence de bandes aux environs de $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ ce qui signifie qu'il n'existe pas de fonction carbonyle par contre il y a présence d'une très large bande à $3400\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ attribuable à des fonctions hydroxyle. Il s'agit probablement d'un triol **16''**.

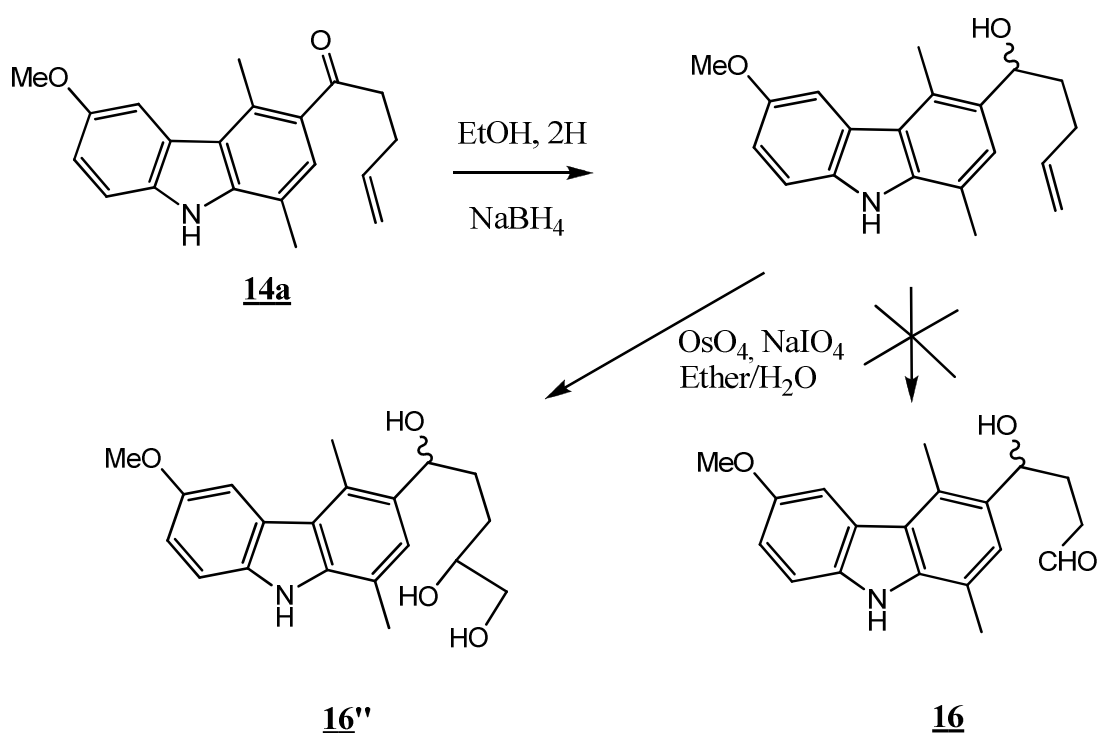


Schéma 55 : Formation du triol

Suite à ses échecs, nous nous sommes tourné vers la réduction de Clemmensen^{147,148} qui permet la désoxygénation d'aldéhydes ou de cétones pour donner l'hydrocarbure correspondant. En effet, l'addition de l'amalgame de zinc permet la réduction de la fonction carbonyle en groupement méthylène sans toutefois altérer la double liaison Carbone-Carbone qui est le cas de notre molécule, comparativement à la simple hydrogénation catalytique.

¹⁴⁷ E.Clemmensen, « Über eine allgemeine Methode zur Reduktion der Carbonylgruppe in Aldehyden und Ketonen zur Methylengruppe », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 47, n° 1, **1914**, p. 51-63 et p 681-687

¹⁴⁸ S.Yamamura et Y.Hirata, « Zinc reductions of keto-groups to methylene groups », *Journal of the Chemical Society C: Organic*, **1968**, p. 2887-2889

Nous avons donc procédé à la réduction de **14a** et **18a** selon cette technique. Le carbonyle est réduit en méthylène par l'amalgame de zinc en présence d'acide chlorhydrique (HCl). Les produits réduits sont obtenus avec un rendement successivement de 97% et de 95% (*Schéma 55*).

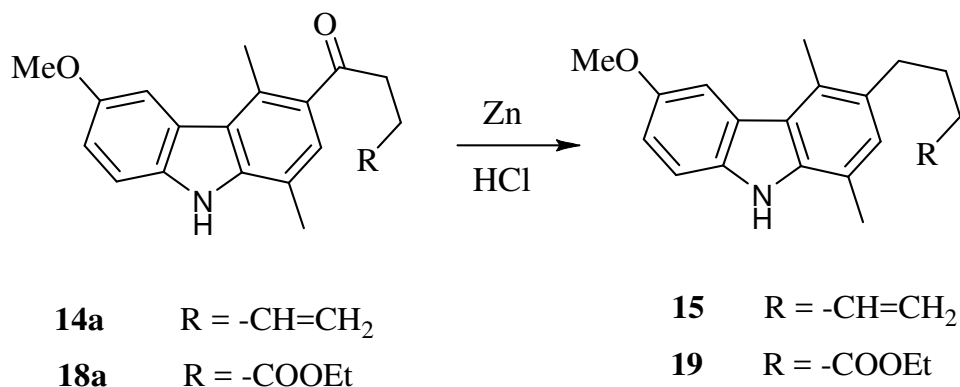


Schéma 56 : Réduction de 12a et 16a

3.4. Suite de la synthèse selon la voie A

3.4.1. Oxydation de l'alcène

L'oxydation qui permet d'obtenir l'aldéhyde correspondant peut être conduite soit par ozonolyse ou avec du tétr oxyde d'osmium. Nous avons utilisé la deuxième technique. Il s'agit de la technique de Lemieux-Johnson¹⁴⁹ qui permet une oxydation ménagée d'un alcène en aldéhyde et qui associe deux réactifs complémentaires, le tétr oxyde d'osmium (OsO₄) et le métapériodate de sodium (NaIO₄).

Dans un premier temps, il y a addition d'OsO₄ sur la double liaison avec formation d'un ester osmique. Le NaIO₄ a un double rôle. Il va d'une part, réaliser la coupure du glycol avec formation du dérivé carbonylé et d'autre part, réoxyder le dioxyde d'osmium en tétr oxyde d'osmium (*Schéma 56*).

¹⁴⁹ R.Pappo; D.S.Jr.Allen; R.U.Lemieux; W.S.Johnson, "Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds.". *J. Org. Chem* **1956**, 21 (4): 478-479.

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.

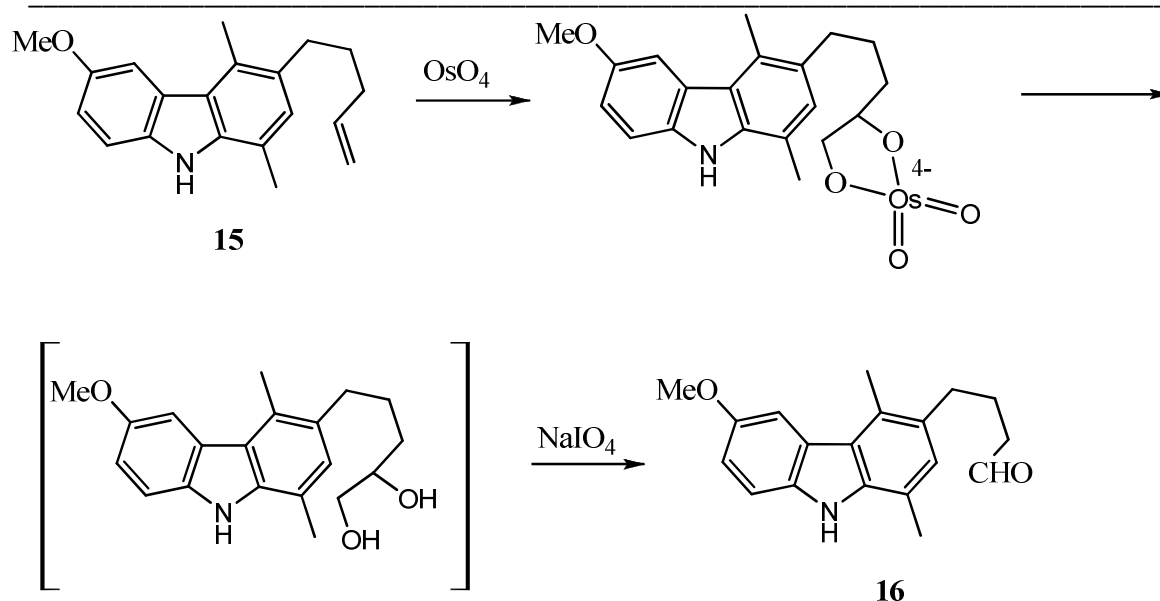


Schéma 57 : Oxydation de l'alcène

Cette technique a été appliquée avec succès à notre molécule et nous a permis d'obtenir l'aldéhyde **16** avec un rendement de 78%.

3.4.2 Cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde **16**

A. Genot¹⁵⁰ rapporte dans sa thèse « Synthèse énantiospécifique et activité de nouvelles anthracyclines » que les essais de cyclisation à partir de l'acide ou du chlorure d'acide n'ont pas donné de résultat. La seule qui a permis la cyclisation intramoléculaire est celle réalisée à partir de l'aldéhyde et qui conduit au produit déshydroxylé. Un essai sur notre molécule a abouti au même résultat. La cyclisation est réalisée dans du dichlorométhane anhydre à -78 °C en présence de SnCl₄. Mais la réaction n'a pas abouti comme prévue à l'alcool attendu **22** mais plutôt à un produit possédant un cycle D saturé déshydroxylé **17** (Schéma 57) dont :

- ✓ Le spectre RMN du ¹H présente 2 multiplets à 1,90 ppm et 2,80 ppm intégrant pour 4 protons chacun, suggérant un noyau tétrahydro.
- ✓ Le spectre de masse (IE) présente un ion moléculaire M⁺ = 280 correspondant à la formule brute C₁₉H₂₁NO. Les autres fragmentations observées sont analysées dans la partie expérimentale.

¹⁵⁰ A.Genot. Synthèse énantiospécifique et activité de nouvelles anthracyclines. Université René Descartes Paris. **1988**, p 88-96

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.

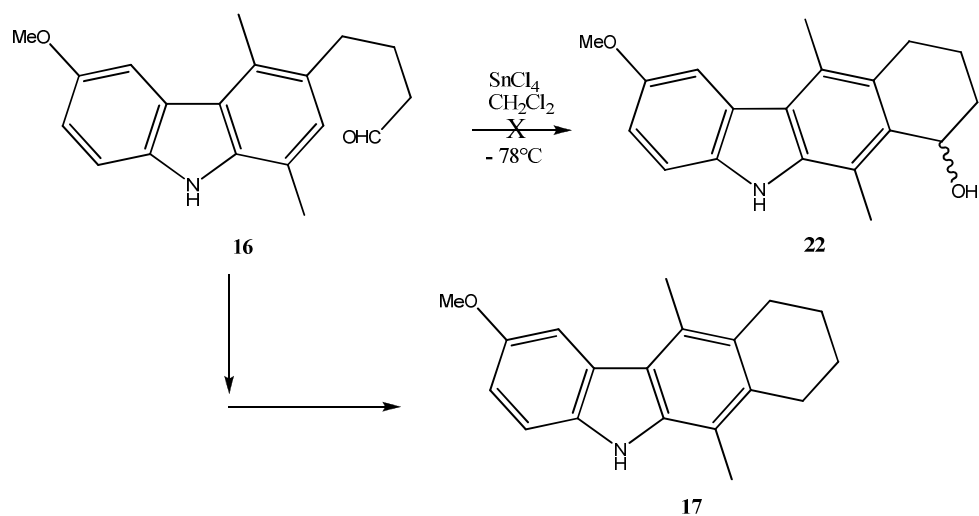


Schéma 58 : Cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde

L'absence de la fonction hydroxyle nous a permis de suggérer un mécanisme dont le développement est montré dans le schéma 58.

3.1 Condensation avec l'acide 1- chloro-4 penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.

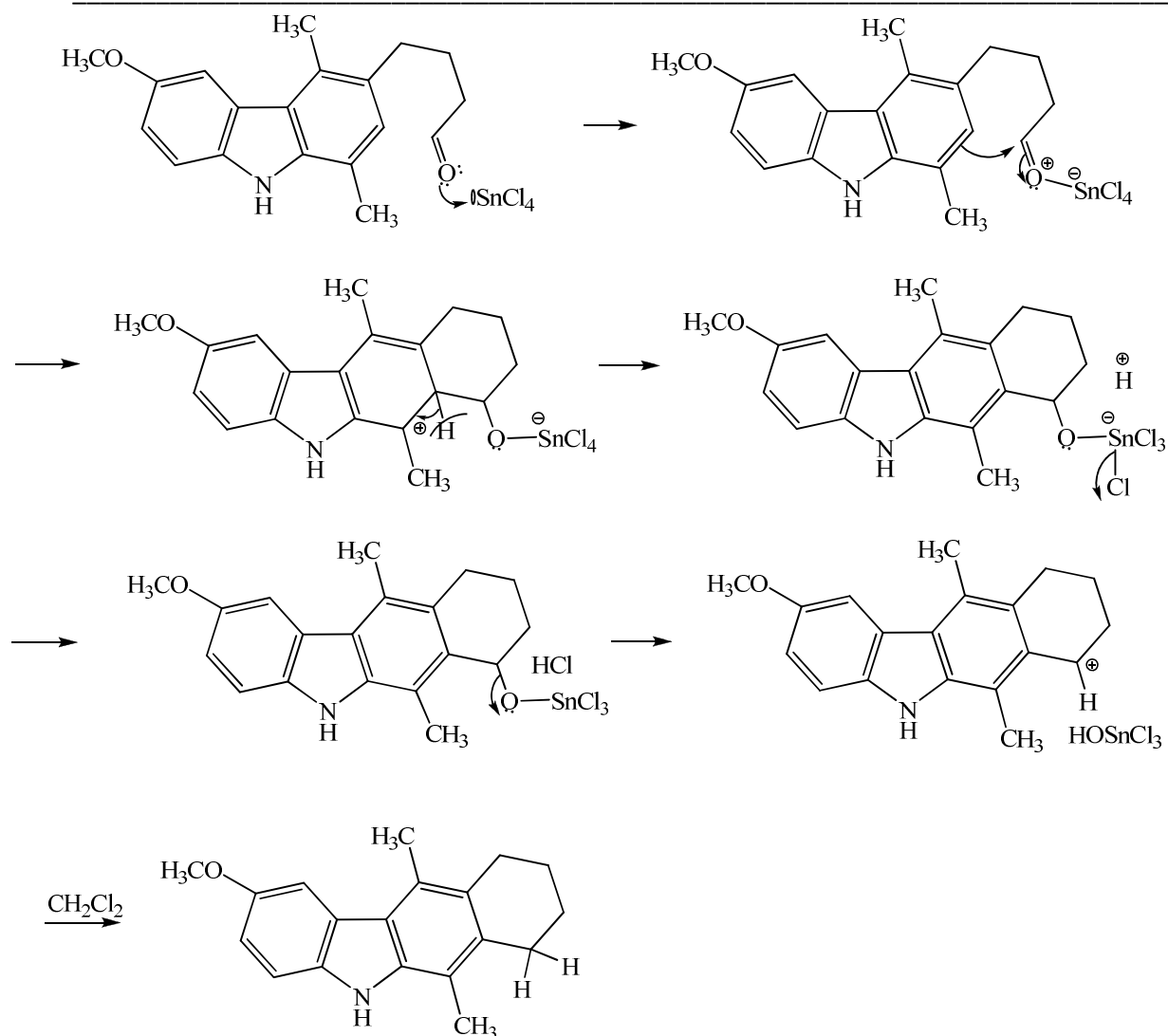


Schéma 59 : Mécanisme suggéré expliquant l'obtention du produit 17.

Devant ce résultat imprévisible, nous avons pensé exploiter une autre approche qui consistait en l'oxydation, soit de la double liaison¹⁵¹ soit de la fonction aldéhyde^{152, 153} pour aboutir à l'acide correspondant **20**, sur lequel on pourrait réaliser une cyclisation intramoléculaire qui aboutirait à la cétone correspondante qui, après réduction nous fournirait l'acide désiré (Schéma 59).

¹⁵¹ A.P.Krapcho, J.R.Larson, J.M.Eldridge. *J. Org. Chem.*, **1977**, Vol. 42, N° 23.

¹⁵² P.G.M.Wuts, C.L.Berg. *Tetrahedron Letters*, **1986**, Vol. 27, N° 34, pp 3995-3998.

¹⁵³ A.Abiko, J.C.Roberts, T.Takemasa, S.Masamune. *Tetrahedron Letters*, **1986**, Vol. 27, N° 38, pp 4537-4540.

Malheureusement les deux essais n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

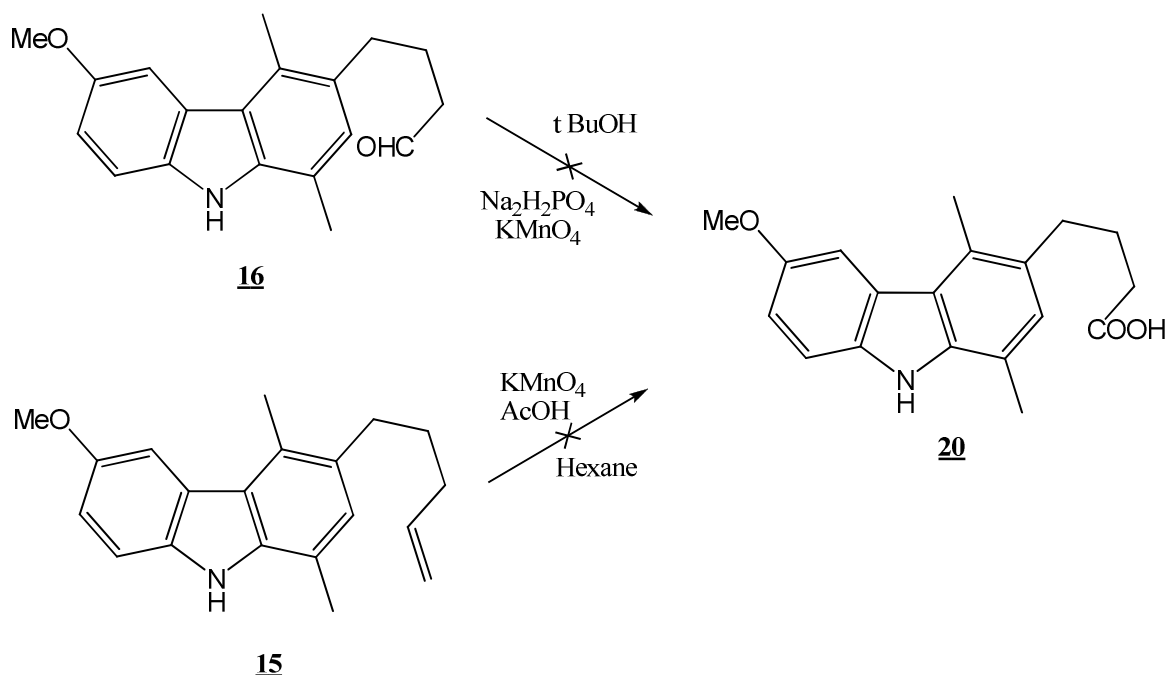


Schéma 60 : Essai de synthèse de l'acide par oxydation de la fonction aldéhyde ou de la double liaison

Ceci nous a amené à reconsidérer notre approche synthétique. Nous avons donc décidé de réaliser la réaction de Friedel-Crafts (Voie B) en utilisant le chlorure d'ester que nous avons trouvé dans le commerce, à la place de l'acide penténoïque. Cette nouvelle approche nous permettra :

- De vérifier l'hypothèse émise dans le paragraphe cité ci-dessus.
- D'utiliser directement le chlorure sans passer par la réaction de chloration de l'acide

3.5. Suite de la synthèse selon la voie B

Nous avons le choix entre deux voies, selon que l'on saponifie l'ester **18a** avant la réduction du carbonyle ou que l'on réduise la cétone avant de saponifier l'ester (Schéma 60).

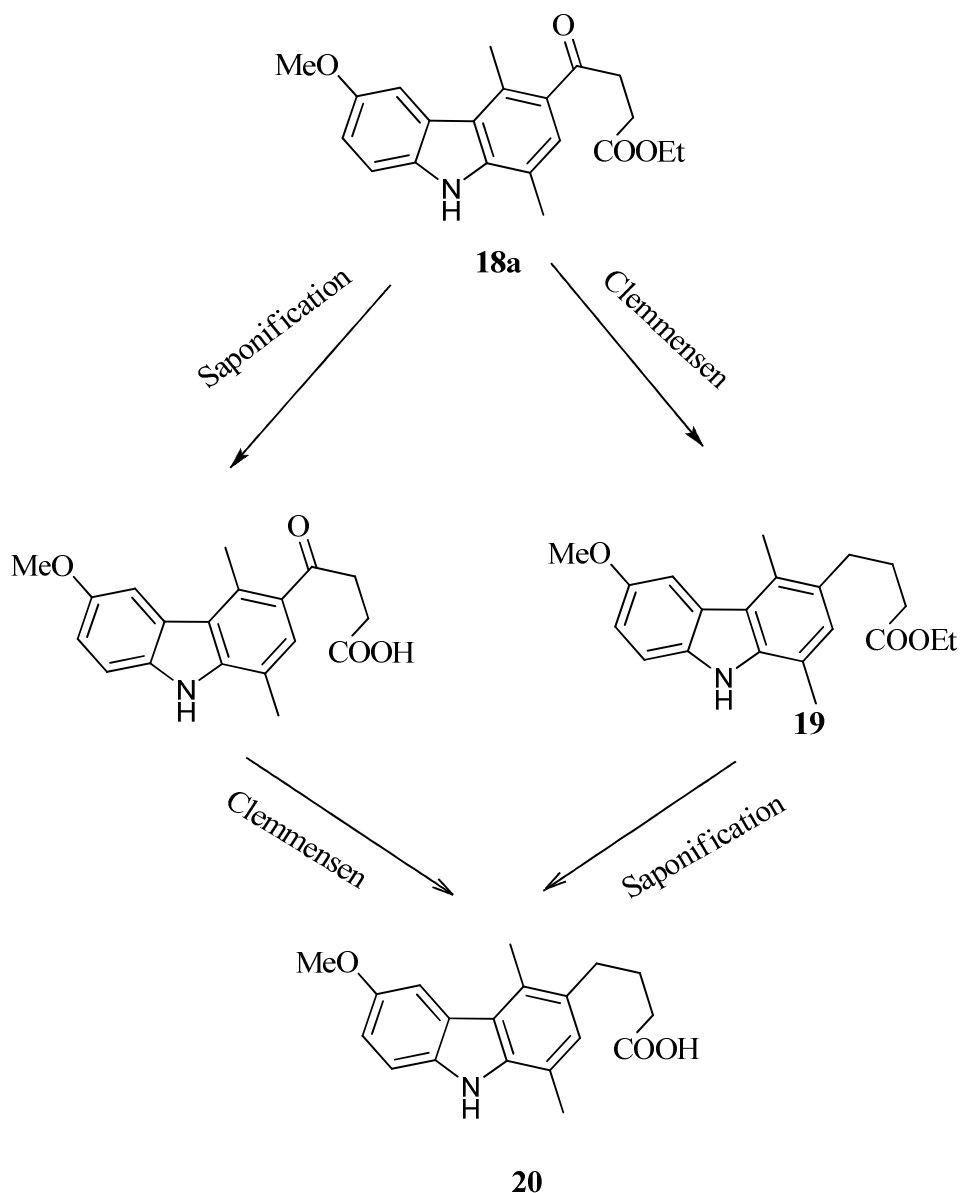


Schéma 61 : Les deux voies de synthèse de l'acide 20

3.5.1 Saponification de l'ester 19

Comme nous avons déjà réduit le céto-ester **18a** en ester **19** (*Schéma 55*), nous avons procédé donc à sa saponification. L'ester **19** est dissous dans un mélange méthanol-eau (1/1) auquel nous ajoutons 4 équivalents de potasse (KOH). Le résultat est remarquable puisqu'on obtient quantitativement l'acide **20** (*schéma 61*).

Le spectre de masse (DIC/NH₃) présente un ion moléculaire M⁺ = 312 correspondant à la formule brute C₁₉H₂₁NO₃. Le spectre infrarouge présente les bandes caractéristiques d'un

acide carboxylique soit, une bande large vers 3600 cm^{-1} correspondant à la vibration de valence de OH et une bande à 1725 cm^{-1} de la fonction carbonyle. En plus, en milieu méthanol deutéré, la RMN du ^1H montre clairement la disparition des signaux à 7.90 et 8.60 ppm correspondant respectivement aux protons NH et COOH.

3.5.2 Cyclisation à partir de l'acide

La cyclisation d'acides arylalcanoïques en cétones correspondantes est généralement effectuée :

- ✓ Soit par l'utilisation d'un acide fort¹⁵⁴ (acide fluorhydrique, méthanesulfonique ou polyphosphorique).
- ✓ Soit par l'intermédiaire de leurs dérivés, chlorure d'acide avec comme catalyseur un acide de Lewis le chlorure d'aluminium (AlCl_3), ou le bromure de zinc (ZnBr_2).
- ✓ Soit encore par activation du carbonyle en créant un anhydride mixte intermédiaire par l'action de l'anhydride trifluoroacétique ou trifluorométhanesulfonique sur l'acide carboxylique¹⁵⁵. Nous avons finalement opté pour cette dernière à cause de ses conditions douces.

Nous avons essayé la cyclisation par l'action de l'anhydride trifluoroacétique pour ses conditions douces. Le résultat est remarquable puisque nous l'avons obtenu avec un rendement de 99%. Vu ce résultat, nous n'avons pas tenté l'essai avec le trifluorométhanesulfonique.

Ce type de réaction nous a permis d'obtenir aisément la cétone **21** correspondante, en faisant réagir l'acide **20** avec l'anhydride trifluoroacétique dans du dichlorométhane, en passant par un anhydride mixte intermédiaire par activation du carbonyle (*Schéma 61*), avec un rendement de 99%.

¹⁵⁴ H. Brockman and M. Legrand. *Tetrahedron*, **1983**, 19, 395, 7777.

¹⁵⁵ a) F. Effenberger, G. Epple. *Angew. Chem. Internat.*, **1972**, Edit., II, 299. b) W. D. Wulff and P. C. Tang. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 434.

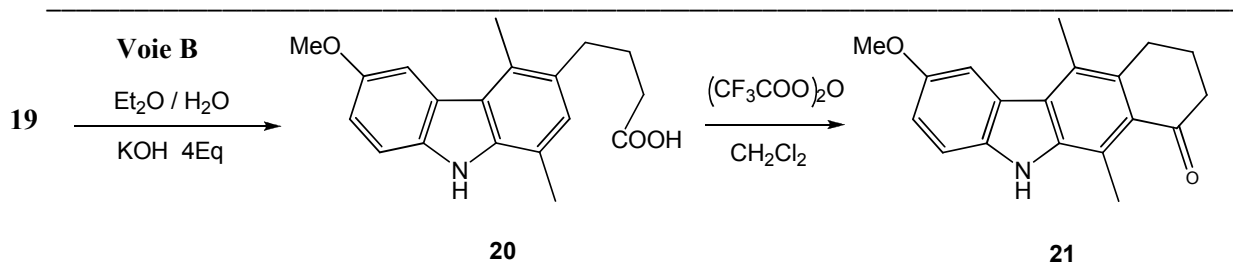


Schéma 62 : Cyclisation intramoléculaire

Le spectre IR montre qu'il y a disparition de la bande large de la fonction hydroxyle de l'acide. Dans le spectre RMN du proton nous constatons que le signal du pic du proton en position 2 par rapport au carbazole a disparu. En RMN du carbone 13 un signal apparaît très déblindé à 197 ppm correspondant à une fonction cétone ce qui confirme bien la cyclisation.

3.5.3 Réduction de la cétone 21

Une grande variété de réactifs a été développée¹⁵⁶ pour la réduction de composés carbonyles conduisant généralement à la formation d'alcools. Nous citerons comme exemple :

- ✓ L'hydrogène en présence d'un catalyseur : l'addition de gaz hydrogène (H₂) à une molécule organique en présence d'un catalyseur, habituellement un métal de transition, tels que le nickel de Raney ou le palladium déposé sur charbon.
- ✓ La réduction par les hydrures métalliques : Les plus couramment utilisés sont l'hydruure d'aluminium et de lithium (LiAlH₄) ou le borohydruure de sodium (NaBH₄). Ce dernier possède une réactivité plus faible par rapport à celle de LiAlH₄ et permet son utilisation dans des solvants protiques tels que l'alcool et l'eau.

La réduction donc par action du borohydruure de sodium (NaBH₄) dans du méthanol, de 21, a abouti à l'alcool désiré 22 (Schéma 62). Le rendement est de 84%.

Le spectre de masse (DIC/NH₃) présente un ion moléculaire M⁺ = 295 correspondant à la formule brute C₁₉H₂₃NO₂ et un autre ion m/z = 278 correspondant à M⁺ - OH. Le spectre de RMN du ¹H présente en particulier un signal à 5,15 ppm intégrant pour un proton correspondant au CH-OH de la molécule. De plus, en RMN du carbone 13, ce même atome de carbone montre

¹⁵⁶ M.Wills, J.R.Studley, *Chem. & Ind.*, **1994**, 552.

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.

un signal à 65,8 ppm caractéristique de la simple liaison C – O, et qu'aucun signal n'apparaît dans la zone allant de 160 ppm à 200 ppm signifiant la disparition de la fonction carbonyle.

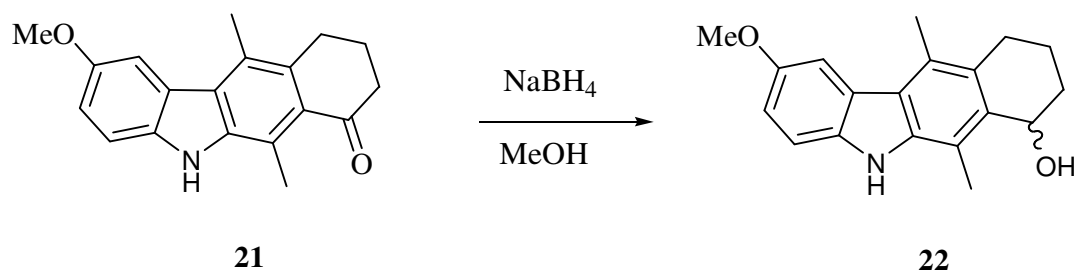
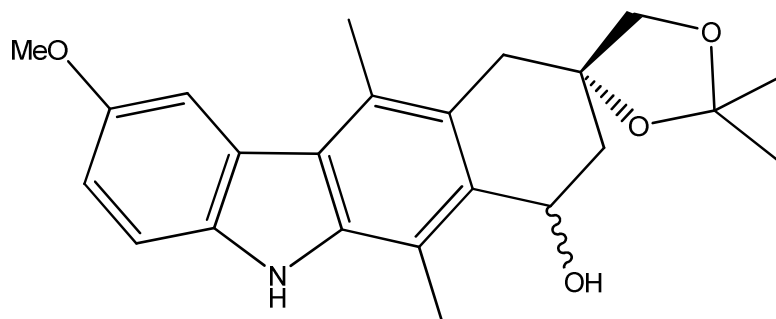


Schéma 63 : Réduction de la cétone

4. Reprise de la synthèse de la molécule chirale (*crocolion*)



Dans cette section, nous allons reprendre la synthèse de la molécule chirale en prenant en considération les résultats obtenus précédemment et dont le schéma général est résumé ci-contre (Schéma 63) :

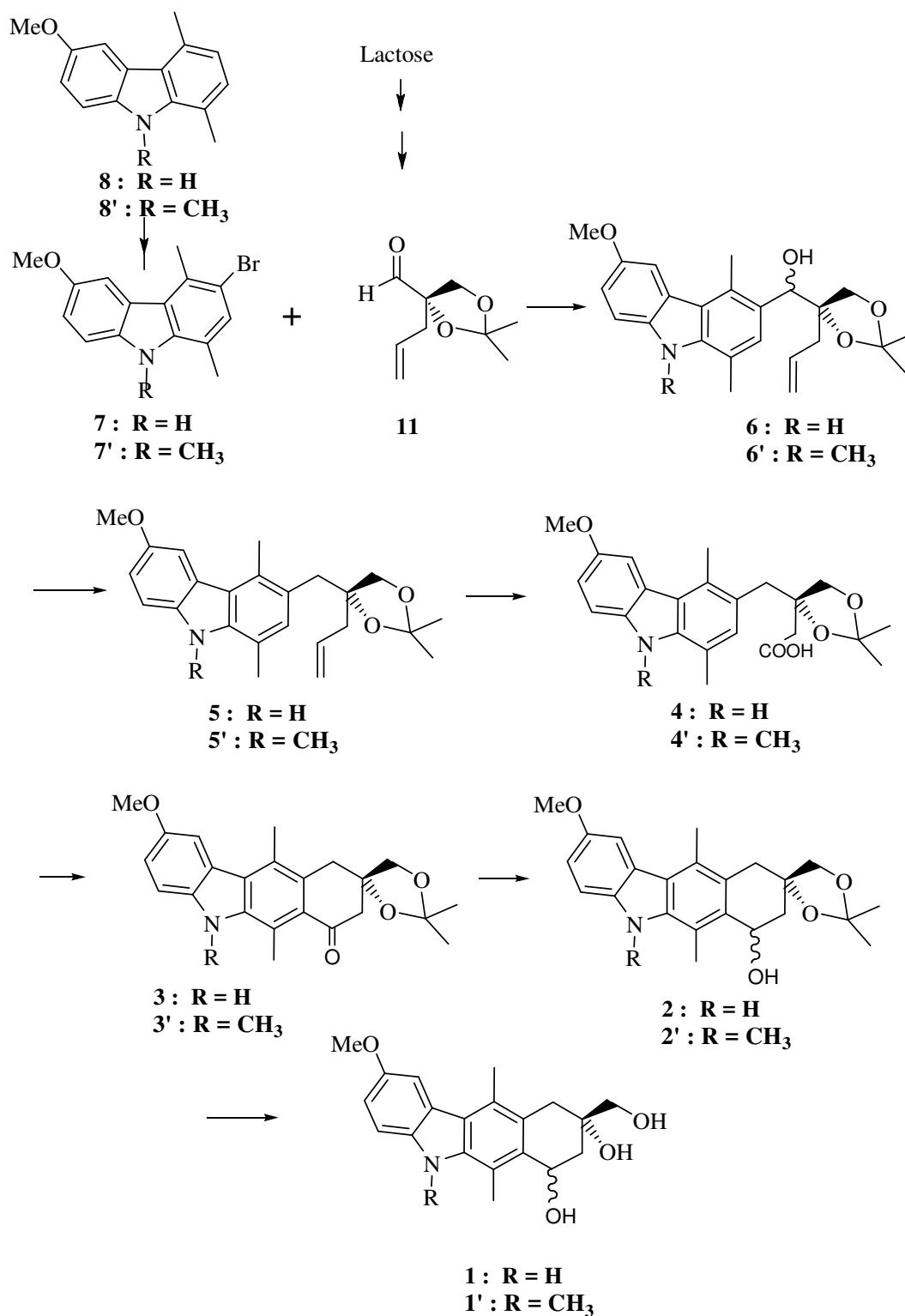


Schéma 64 : Synthèse du crocolion

Ce schéma se décompose en effet en 4 étapes clés :

- 1- Préparation de l'aldéhyde **11**
- 2- Préparation du bromo-3-méthoxy-5-diméthyle 1,4 carbazole **7**.
- 3- Création de la première liaison carbone-carbone par condensation de **7** avec **11**.
- 4- Cyclisation après transformations

4.1. Création de la première liaison carbone-carbone par condensation

4.1.1 Par acylation de Friedel et Crafts

Nous avons pensé exploiter cette technique par comparaison avec la synthèse de la molécule achirale **22**. Nous avons procédé donc à la chloration de l'acide **24** en présence de chlorure d'oxallyle et de quelques millilitres de pyridine dans du dichlorométhane anhydre. Après environ deux heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est réutilisé sans purification, redissout dans du dichlorométhane auquel nous ajoutons ensuite une solution de **8** et enfin 2Eq de tétrachlorure d'étain. La réaction n'a pas eu lieu ; il n'y a pas eu de condensation (*Schéma 64*).

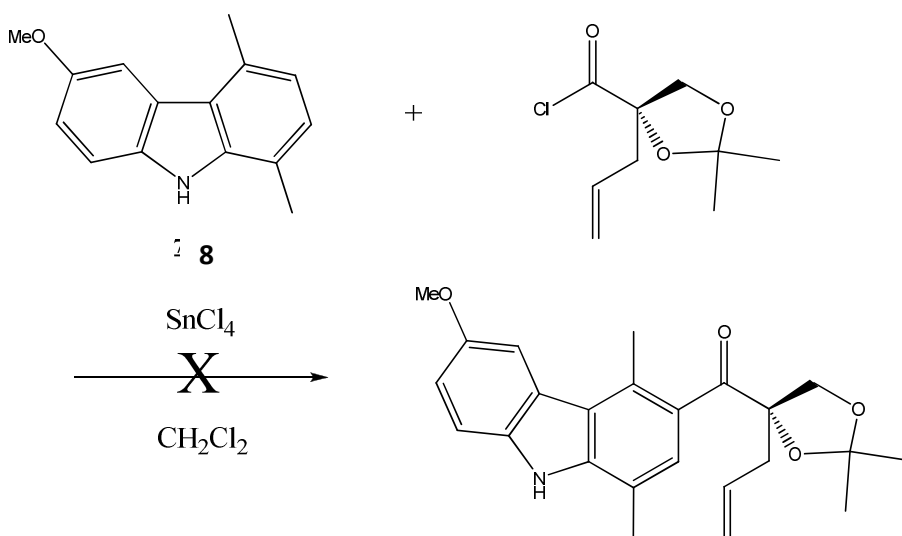


Schéma 65 : Réaction de condensation avec le chlorure d'acide

4.1.2 Par échange halogène-métal

Tous les essais effectués avec le nBuli, ou le ter-Buli que ce soit dans le THF, l'éther diéthylique ou le mélange THF/éther, ont conduit à des échecs même en faisant varier la température. La seule réaction qui a donné un échange, c'est bien avec le sec-Buli dans du **toluène** à température ambiante. En effet, Lecomte a montré que les résultats obtenus indiquent que le toluène est un excellent milieu pour ce genre d'addition¹⁵⁷.

L'organolithien est donc préparé sous atmosphère d'argon dans le toluène en faisant réagir le Butyl-lithium secondaire sur le dérivé bromé **7**. La condensation est ensuite réalisée, par addition lente de l'aldéhyde **11**. On obtient l'alcool **6**, mais avec seulement un rendement de 10% (Schéma 65), ainsi que d'autres produits que nous n'avons pas pu séparer.

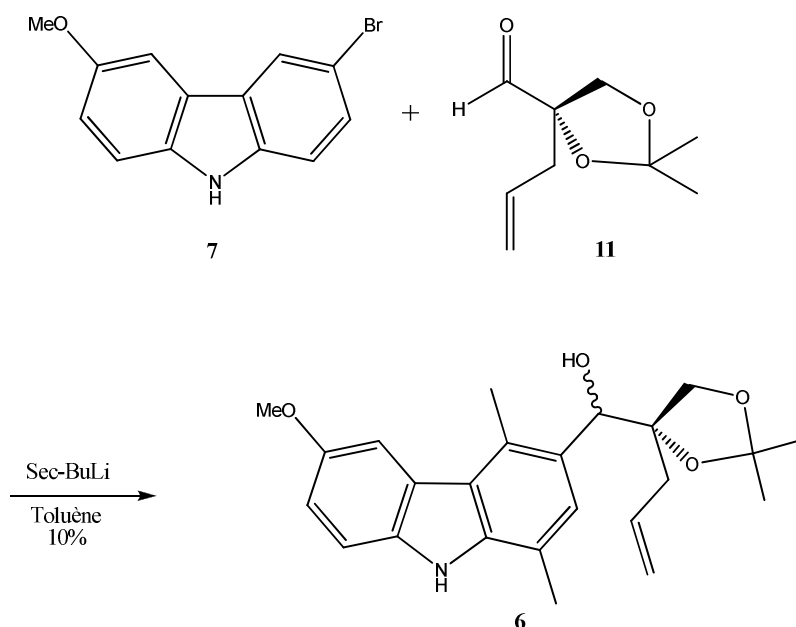


Schéma 66 : Condensation

La structure de l'alcool **6** est confirmée par les données spectrales :

¹⁵⁷V.Lecomte. Préparation d'androst-5-ènes modifiés en position 11 via l'étude de la réactivité de cétones énoles et d'alcools tertiaires en série encombrée. *Chemical Sciences*. **2004**, Chimie ParisTech, 23-24

- ✓ Le spectre de masse (DCI/NH₃), présente un ion moléculaire M⁺ = 396 correspondant à C₂₄H₂₉NO₄ ainsi qu'un important ion à M⁺ = 378 correspondant à M⁺ avec le radical OH en moins.
- ✓ Le spectre de RMN du ¹H (CDCl₃ ; 270 MHz) présente les éléments caractéristiques suivants :
 - ❖ Dans la zone des aromatiques, trois signaux intégrant pour un proton chacun correspondant au système de couplage ortho, méta et para (H₅, H₇, H₈) et un singulet correspondant au proton H₂.
 - ❖ Un singulet à 5,21 ppm intégrant pour un proton correspondant au proton appartenant au groupement CHOH.
 - ❖ Un multiplet à 5,89 ppm intégrant pour un proton et deux doublets de doublet à 5,06 ppm intégrant pour deux protons correspondant au système de couplage de protons vinyliques.

Ce faible rendement s'explique peut-être par le fait que le proton de l'azote carbazolique pourrait réagir en milieu non aqueux, avec des bases très fortes telles que le sec-BuLi ce qui réduit considérablement la formation de l'organolithien attendu.

Afin de vérifier cette hypothèse nous avons décidé de refaire la même réaction avec le carbazole N-méthylé bromé **7'**. Nous avons obtenu le composé recherché **6'** avec une légère amélioration du rendement (21%). Le spectre de masse (DCI/NH₃), présente un ion moléculaire M⁺ = 410 correspondant à C₂₅H₃₂NO₄ ainsi qu'un important ion à m/z = 392 correspondant à M⁺ avec le radical OH en moins.. Le spectre de RMN du ¹H présente les mêmes caractéristiques que **6** mais avec un singulet en plus à 3,99 ppm correspondant au méthyle sur l'atome d'azote.

4.2. Déshydroxylation

L'élimination d'un groupe hydroxyle dans des conditions réactionnelles douces est difficile, parce que la force de liaison carbone-oxygène est élevée et peut être diminuée par la conversion de l'alcool en un dérivé approprié, comme un éther ou un ester. La plupart des méthodes pour la déshydroxylation des alcools comportent deux étapes.

La méthode de déshydroxylation la plus communément utilisée est l'élimination suivie d'une hydrogénation de la double liaison carbone-carbone qui en résulte¹⁵⁸.

Une autre possibilité est la conversion du groupe hydroxyle en un groupe facilement partant, qui est ensuite éliminé dans la deuxième étape. La conversion en un halogénure, suivie par la déshalogénéation est une stratégie largement utilisée. Aussi, la conversion en éthers ou en esters passe par des dérivées typiques comme les O-thiocarbonyles. Ils peuvent être réduits par un transfert d'électrons en utilisant des métaux alcalins dans soi-disant la technique de réduction par du métal dissous ou des stannanes dans la déshydroxylation de Barton-McCombie^{159,160}.

L'utilisation de stannanes comme source d'hydrure pour la déshydroxylation comporte des inconvénients car ils sont *toxiques et sont difficiles à extraire du mélange réactionnel*. Par conséquent, les stannanes ne peuvent pas être utilisés dans la synthèse de produits pharmaceutiques. Plusieurs améliorations comme l'utilisation d'autres sources d'hydrures comme les silanes ont été faites. Toutefois, la production de radicaux indésirables rend cette approche désavantageuse. La déshydroxylation directe et l'utilisation de catalyseurs sont beaucoup plus souhaitables.

Il existe différentes techniques envisageables pour éliminer l'hydroxyle notamment :

- L'hydrogénolyse catalytique avec le palladium sur charbon.
- L'utilisation du phosphore rouge comme agent réducteur dans un milieu réactionnel biphasique toluène/eau¹⁶¹.
- La technique d'Hartwig¹⁶², qui passe par un intermédiaire thiocarbonate par addition de thiocarbonyl diimidazole (TCDI) et qui est ensuite réduit par déshydroxylation radicalaire par l'hydrure de tributylétain (Bu₃SnH) (*Schéma 66*). Un essai a été effectué sur l'alcool N-méthylé **6'** mais a abouti à un échec.

¹⁵⁸ J.N.Chheda; J.A.Dumesic, *Catal. Today*, **2007**, 123, 59.

¹⁵⁹ W.Hartwig, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2609.

¹⁶⁰ McCombie, S.W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Editor-in-Chief: Barry, M. T., Ian, F., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, p 811.

¹⁶¹ M.Dobmeier, J.M.Herrmann, D.Lenoir, B.König. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**; 8: 330–336.

¹⁶² W.Hartwig, Modern methods for the radical deoxygenation of alcohols, *Tetrahedron*, **1983**, IV, 16, 2609-45

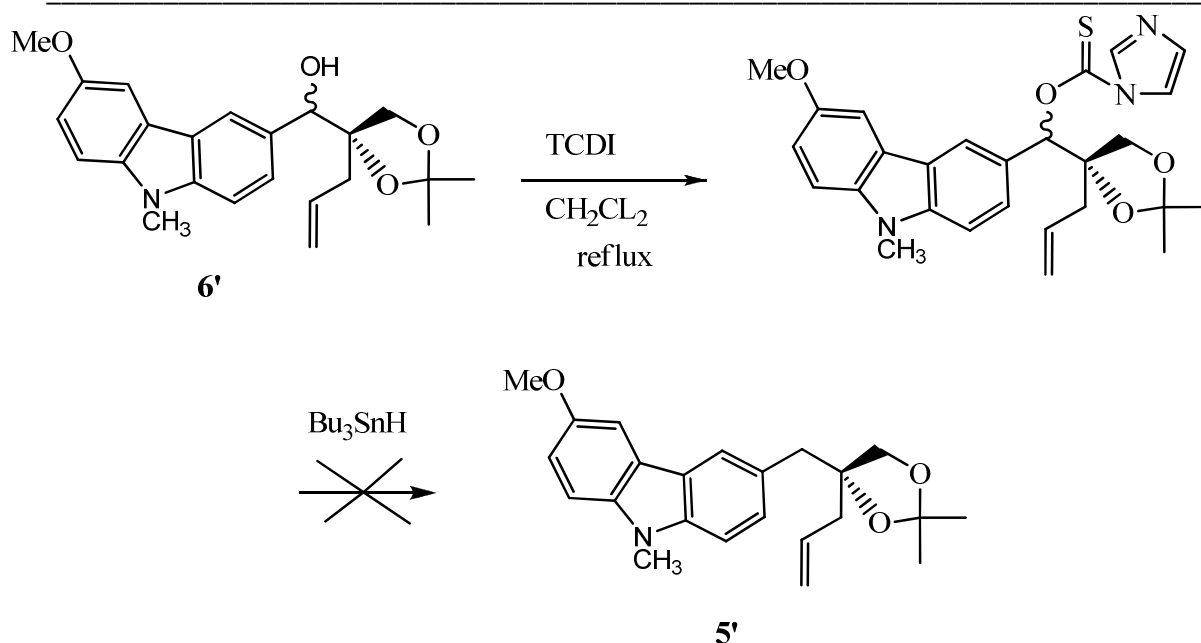


Schéma 67 : Déshydroxylation radicalaire selon Hartwig

- La déshydroxylation radicalaire selon Barton¹⁶³ qui a fait l'objet de plusieurs études dans le but de l'améliorer¹⁶⁴ mais dans notre cas, nous nous sommes contentés d'utiliser l'ancienne technique qui a donné des résultats avec succès. Le rendement est presque quantitatif. Le mécanisme de la réduction est mentionné ci-après (*schéma 67*).

Dans un premier temps, il y a formation du sel de sodium par addition d'hydruure de sodium à une solution de **6'** dans du THF anhydre, suivi dans un second temps, de l'addition de sulfure de carbone puis d'iodure de méthyle.

Ensuite, on traite le mélange par de l'hydruure de tributylétain en présence d'initiateurs de radicaux, l'azaisobutyronitrile (AIBN) qui conduit, aux dérivés désoxygénés **5'**.

¹⁶³ D.H.R.Barton & S.W.Mac Combie. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1975**, 1574.

¹⁶⁴ S.W.McCombie, W.B.Motherwell, M.J.Tozer, In *Organic Reactions*; S.E.Denmark, Ed.; John Wiley & Sons. Inc.: Hoboken, New Jersey, **2012**, Vol. 77, p 161.

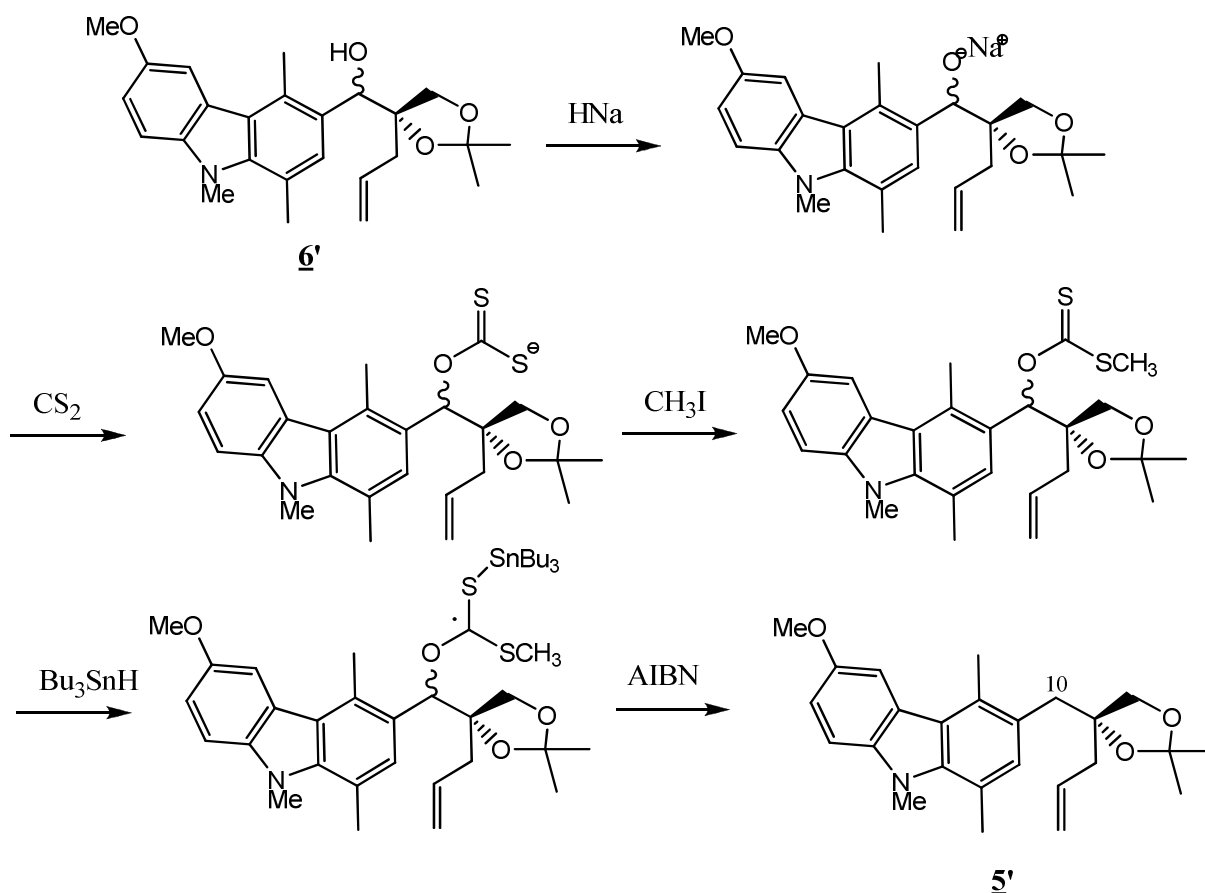


Schéma 68 : Déshydroxylation radicalaire selon Barton

La structure de **5'** est confirmée par les données spectrales :

- ✓ Le spectre de RMN du ^1H (CDCl_3 ; 270 MHz) présente les éléments caractéristiques suivants :
 - ❖ Dans la zone des aromatiques, trois signaux intégrant pour un proton chacun correspondant au système de couplage ortho, méta et para (H_5 , H_7 , H_8) et un singulet correspondant au proton H_2 .
 - ❖ Deux singulets à 2,52 et 2,57 ppm intégrant pour un proton chacun correspondant aux deux protons du carbone en position 10 (CH_2).
 - ❖ Un multiplet à 5,89 ppm intégrant pour un proton et deux doublets de doublet à 5,06 ppm intégrant pour deux protons correspondant au système de couplage de protons vinyliques.
 - ❖ Disparition du singulet correspondant au proton du CHOH .

3.1 Condensation avec l'acide 1-chloro-4-penténoïque b selon la réaction de Friedel-Crafts.

Nous n'avons malheureusement pas pu entamer la synthèse entière faute de temps et de matières premières. Le dernier composé déshydroxylé est obtenu avec un rendement très faible ce qui a empêché de continuer la synthèse jusqu'à la cyclisation. Nous envisageons, dans l'avenir, de poursuivre cette approche synthétique.

CHAPITRE III : CONCLUSION

ET PERSPECTIVES

1. Conclusion

A nos jours, le cancer est toujours considéré comme une maladie difficile à vaincre et plusieurs millions de personnes dans le monde en meurent chaque année. Si cette maladie s'affirme comme un problème de santé publique, le souci économique qu'il exerce auprès des sociétés modernes n'est pas moins important.

Il est encore de mise de rappeler qu'aujourd'hui des millions de personnes vivent dans le monde avec un cancer ou après avoir eu un cancer. Il devient alors impératif que les chercheurs soient dans l'obligation de développer de nouvelles molécules afin de mener une lutte sans merci contre le cancer, et enfin trouver de nouveaux traitements.

Nous avons pu voir préalablement que les alcaloïdes étaient une famille de molécules très diversifiée, et que certaines familles de composés, comme les carbazoles, les dérivés de l'ellipticine ou les anthracyclines, pouvaient offrir de nombreuses activités thérapeutiques notamment en tant qu'anticancéreux.

Au départ, le but que nous nous sommes fixé, était d'arriver à concevoir une nouvelle série de composés chimiques comportant deux parties issues de deux produits naturels à activité antitumorale et appartenant à des séries chimiques différentes : une anthracycline et l'ellipticine. La structure de la molécule en question, comportera quatre cycles condensés (A, B, C et D). Les trois premiers cycles condensés A, B et C représentant la structure du carbazole dont l'activité anti-tumorale a été confirmée, seront fusionnés au dernier cycle saturé de l'anthracycline, le cycle D, la partie active des anthracyclines et comportant deux carbones asymétriques.

En premier lieu, nous avons préparé la molécule comportant les trois cycles, à savoir le 6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole **8**. Ensuite, pour rajouter le cycle D, nous avons greffé un aldéhyde **11** en position 3 comportant un carbone asymétrique.

Nous avons effectué la bromation du composé **8** que nous avons fait réagir avec le n-butyl-lithium pour ensuite le condenser sur l'aldéhyde **11**. L'alcool correspondant obtenu subit une déshydroxylation réussie. L'aldéhyde **11** étant difficilement synthétisable, car comportant plusieurs étapes très longues, et de plus ce composé est facilement dégradable, nous avons opté pour la synthèse d'une molécule modèle dont le cycle D ne comporte pas de carbone asymétrique.

L'essai de condensation classique avec un autre aldéhyde plus simple n'a pas abouti. Par contre l'acylation par l'intermédiaire du tétrachlorure d'étain entre le carbazole **8** et le chlorure d'acide **h** ayant une fonction vinyle à son extrémité, d'une part et le chlorure d'acide **c** ayant une fonction ester à son extrémité d'autre part, a donné les produits escomptés acylés **14** et **18**, en position 3 du carbazole.

La réduction de la fonction carbonyle de ces derniers par l'intermédiaire de la réaction de Clemmensen a donné d'excellents résultats, en l'occurrence les composés **15** et **19**.

Nous avons oxydé la double liaison du composé **15** en aldéhyde et puis la cyclisation intramoléculaire, qui devrait aboutir à un produit hydroxylé nous a fourni finalement un composé déshydroxylé **17**.

Par contre, la saponification du produit **19** et sa cyclisation intramoléculaire nous a donné un composé dont la réduction par NaBH₄ nous a donné un produit hydroxylé **22**.

2. Perspectives

En premier lieu, il est primordial de continuer la synthèse de la molécule hybride. Dans la littérature, ce type de structure est une nouveauté puisqu'elle n'a fait objet d'aucune publication. Il serait donc intéressant d'arriver à la synthétiser et de l'évaluer biologiquement. D'autant plus qu'il ne reste que deux étapes pour aboutir à la synthèse finale. Une oxydation de la double liaison suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

Si nous arrivons à atteindre notre but, ce type de molécule une fois obtenue, ouvre différentes voies de modulations chimiques autour de sa nouvelle structure. La fonction hydroxyle en position 4 permettra à l'avenir, de greffer des sucres ou des amino-sucres ce qui permettra à la molécule d'être plus soluble et aussi beaucoup plus bio-disponible.

En deuxième lieu, comme nous sommes arrivés à synthétiser la molécule modèle achirale, qui s'est avérée être une nouvelle molécule, puisqu'elle n'a fait l'objet d'aucune étude dans la littérature, il serait intéressant de l'évaluer biologiquement. Qui c'est, possible qu'elle présentera des effets pharmacologiques intéressants !

CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE

1. Considérations générales

Résonance Magnétique Nucléaire – RMN

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur des appareils Bruker HX RMN ^1H 270; RMN ^{13}C , Bruker AC 300. Tous les spectres ont été enregistrés dans le CDCl_3 et les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million sur l'échelle delta (δ). Le tétraméthylsilane (TMS) est la référence interne pour les spectres du proton (singulet, $\delta = 0$ ppm) et le signal du chloroforme deutéré pour les spectres du carbone (triplet, $\delta = 77,26$ ppm). La multiplicité est exprimée en lettres minuscules : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublet), m (multiplet) et les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Spectrométrie de Masse – SM

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre sm, Nermag **R-10-10C** en impact électronique (EI) et en ionisation chimique (CI) ou **AEI MS-902** (haute résolution).

Spectroscopie Infrarouge – IR

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Beckman 4250 sur pastille de KBr ou de NaCl. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} à leur maximum d'intensité.

Chromatographies

Les analyses par **chromatographie sur couche mince (CCM)** ont été réalisées sur plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice Kieselgel Merck 60 F254 d'épaisseur 0.2 mm, déposé sur feuille d'aluminium. Elles sont utilisées, soit pour suivre l'avancement des réactions, soit pour optimiser le choix d'un mélange de solvants chromatographiques. La position des composés sur plaque est visualisée à l'aide d'une lampe Ultra-Violet ($\lambda = 254$ et 356 nm) et par usage d'un des révélateurs suivants :

- Réactif de MAYER :

Chlorure de mercure.....1,36 g
Iodure de potassium.....5 g
Eau distillée.....qsp 100 ml

- Réactif de DRAGENDORFF

Il s'agit d'un mélange (V/V) de deux solutions A et B.

Solution A

Nitrate de bismuth.....1,7 g
Acide tartrique concentré.....20 g
Eau distillée.....qsp 100 ml

Solution B

Iodure de potassium.....10 g
Eau distilléeqsp 100 ml

Le mélange est ensuite additionné de 10 g d'acide tartrique et son volume est ramené à 100 ml avec de l'eau distillée.

Sauf mention spéciale, les **séparations par chromatographie sur silice** ont été réalisées sur des gels de silice 60 A C.C 35-70 μm avec une masse de 50 à 100 fois celle du produit brut. Les fractions sont contrôlées par CCM dans les conditions énoncées précédemment.

a) Dépôt de l'échantillon

Les extraits sont analysés sur une plaque de gel de silice prête à l'emploi découpée aux dimensions voulues. Ils sont déposés à l'aide d'un capillaire à 1,5 cm du bord inférieur de la plaque, et à 1,3 cm à partir des bords latéraux, en tirets de 7 mm de large espacés de 6 mm. Les dépôts sont séchés au moyen d'un séchoir à main.

b) Développement de la plaque

La plaque est ensuite placée dans une cuve à chromatographie DESAGA préalablement saturée par les vapeurs de solvant de migration grâce à l'application de papier filtre imprégné du solvant contre les parois internes du récipient.

Le solvant migre par capillarité vers le haut de la plaque (chromatographie ascendante), et lorsque le front du solvant se trouve à 0,5 cm du bord supérieur de la plaque, la chromatographie est arrêtée. La plaque est ensuite retirée de la cuve puis séchée à l'aide d'un séchoir à main.

c) Révélation du chromatogramme

La révélation se fait :

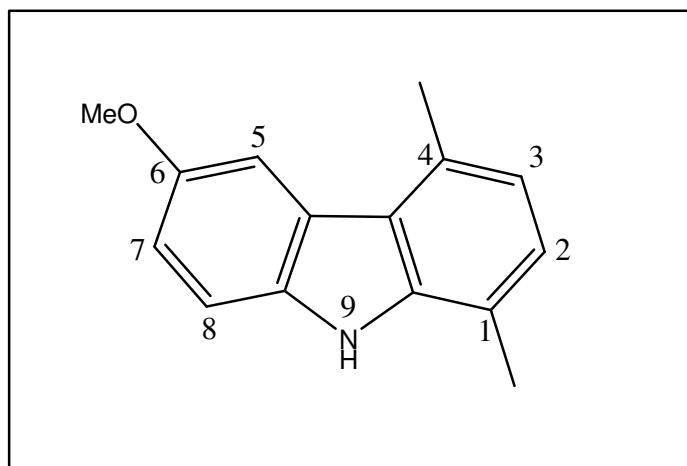
- soit par visualisation des substances ayant migré sous lumière ultraviolette à 254 nm et à 366 nm.

Les constituants apparaissent sous forme de taches fluorescentes ;

- soit par pulvérisation de la plaque avec le réactif à la vanilline sulfurique. Les constituants apparaissent sous forme de taches rose-violacé qui deviennent noires après chauffage à 120°C pendant 5 min.

2. Modes opératoires

6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole **8**



Rendement : 55% (4.2g)

Cristaux blancs

$C_{15}H_{15}NO$

PM : 225.2857

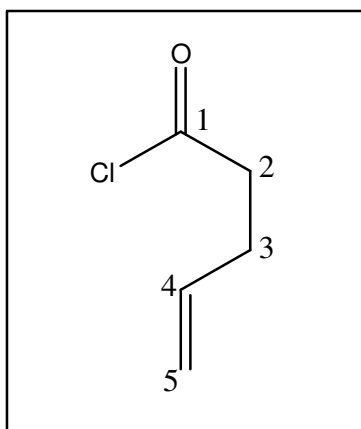
Composition = C(79.97%) H(6.71%) N(6.22%) O(7.10%)

5g (34 mmol) de 5-méthoxy-1H-indole **9** sont dissous dans 100 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 4 ml (34,2 mmol) de l'hexane-2,5-dione et 3g (15,8 mmol) d'acide para toluène sulfonique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h 30 min. Après concentration, on additionne 150 ml d'eau et on extrait avec de l'éther la solution aqueuse. La phase organique est alors séchée sur Na_2SO_4 , puis évaporée, puis redissoute dans l'hexane à chaud et enfin filtrée sur verre fritté. On obtient 4,2 g de **8**.

DIC/NH₃ (*m/z*, %) 226 (M^+ , 100) ; 210 [($M-CH_3$), 6].

RMN ¹H (270 MHz, $CDCl_3$) : 2.51(s, 3H, Me); 2.82(s, 3H, Me); 3.,93 (s, 3H, OMe); 6.91 (d, 1H, J = 7Hz, H₂); 7.03 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, H₇); 7.07 (d, 1H, J = 7 Hz H₃); 7.35 (d, 1H, J = 9 Hz, H₈); 7.65 (d, 1H, J = 2 Hz, H₅); 7.87 (sl, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 19.5 (ArCH₃), 21.7 (ArCH₃), 55.9 (O-CH₃), 102.1 (Ar-CH), 106.0 (Ar-C), 109.6 (Ar-CH), 112.2 (Ar-CH), 117.5 (Ar-C), 118.3 (Ar-CH), 120.4 (Ar-CH), 124.1 (Ar-C), 128.3(Ar-C), 134.7 (Ar-C), 136.5 (Ar-C), 155.6 (Ar-C)

Chlorure de pent-4-énoyle b

Rendement 97% (0.97g)

C_5H_7ClO

PM: 118.5614

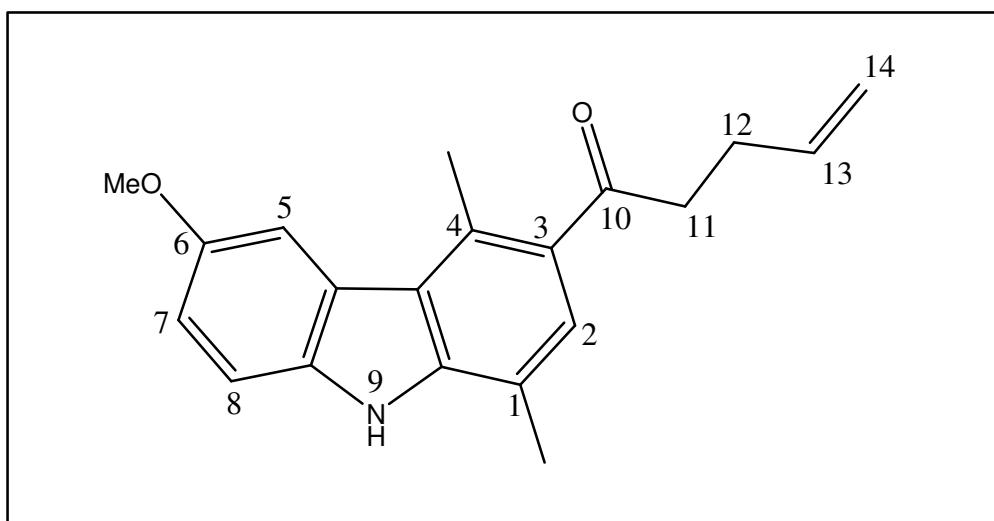
Composition: C(50.65%), H(5.95%), Cl(29.90%), O(13.49%)

A 1g d'acide penténoïque (10 mmol), on ajoute 0.85 ml de $SOCl_2$ (116 mmol). On chauffe à reflux dans un bain d'huile à 80-90°C. Après 15 mn, on arrête la réaction et on laisse refroidir. Enfin on récupère le chlorure d'acide par distillation sous pression réduite.

DIC/ NH_3 (m/z , %) 118 (3); 101 (53); 102 (100); 101 (13); 86 (20); 78 (6); 70 (8);

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$) : 2.41 (m, 2H, H_3); 4.34 (dd, 2H, H_2); 5,00 (d, 1H, 10 Hz, H_{5b}); 5,10 (d, 1H, 17 Hz, H_{5a}); 5,95 (m, 1H, H_4);

1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl) pent-4-en-1-one 14a



Rendement : 37% (1.400 g)

$C_{20}H_{21}NO_2$

PM: 307.38624

Composition = C(78.15%) H(6.89%) N(4.56%) O(10.41%)

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}NO_2$: C, 78.15; H, 6.89; N, 4.56. Found: C, 78.24; H, 6.78; N, 4.61 %.

3g (13,3 mmol) de **7** sont dissous dans 10 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite le chlorure d'acide **b**. On laisse sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'argon pendant 5 min. On additionne goutte à goutte 30 ml (26,6 mmol) de tétrachlorure d'étain. Après 5 min d'agitation, la réaction est ensuite arrêtée lors de l'addition de 1 ml de triéthylamine. Après évaporation sous vide du solvant, on dilue le résidu obtenu dans du dichlorométhane et on lave avec une solution de soude 1N. Les phases organiques sont séchées sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4), filtrée et évaporées. Le résidu est ensuite chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2 - C_6H_{12} : 74/26).

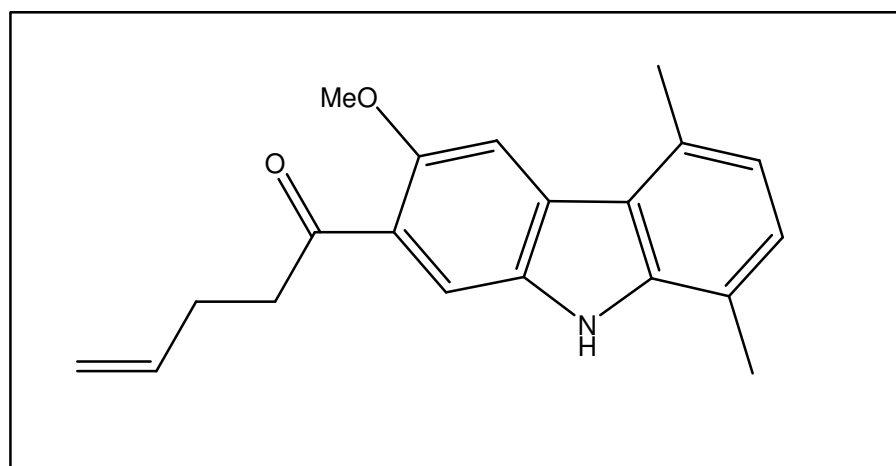
PF : 142-144°C

DIC/ NH_3 (m/z , %) 308 (M+, 100) ; 252 (4) ; 226(2)

IR spectrum (KBr), ν , cm^{-1} : 3340 (NH); 3050(C-H); 3020(C-H); 1680(C=O); 1640(C=C); 1575(C=C); 1450(C=C); 1220(C-O); 1215(C-O); 1140(C-O); 990(C-H out of plane).

^1H NMR spectrum (270 MHz, CDCl_3), δ , ppm (J , Hz): 2.53 (2H, m, H-12); 2.55 (3H, s, CH_3); 3.02 (3H, s, CH_3); 3.11 (2H, t, H-11); 3.95 (3H, s, O- CH_3); 5.04 (1H, dd, $^3J=10$, $^4J=2$, H-14b); 5.11 (1H, dd, $^3J=17$, $^4J=2$, H-14a); 5.95 (1H, m, H-13); 7.11 (1H, dd, $^3J=9$, $^4J=2$, H-7); 7.42 (1H, d, $J=$, H-8); 7.51 (1H, s, H-2); 7.80 (1H, d, $^4J=2$, H-5); 8.08 (s, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 15.0 (Ar CH_3), 19.5 (Ar CH_3), 31.9 (Aliphatic CH_2), 38.0 (Aliphatic CH_2), 55.9 (O- CH_3), 102.1 (Ar-CH), 106.0 (Ar-C), 110.0 (Ar-CH), 112.2 (Ar-CH), 116.3 (vinyl CH_2), 117.3 (Ar-C), 120.3 (Ar-CH), 124.1 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 131.2 (Ar-C), 134.3 (vinyl CH), 134.7 (Ar-C), 140.8 (Ar-C), 155.7 (Ar-C), 200.3 (C=O).

1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-7-yl) pent-4-en-1-one 14a

Rendement : 5% (0.190 g)

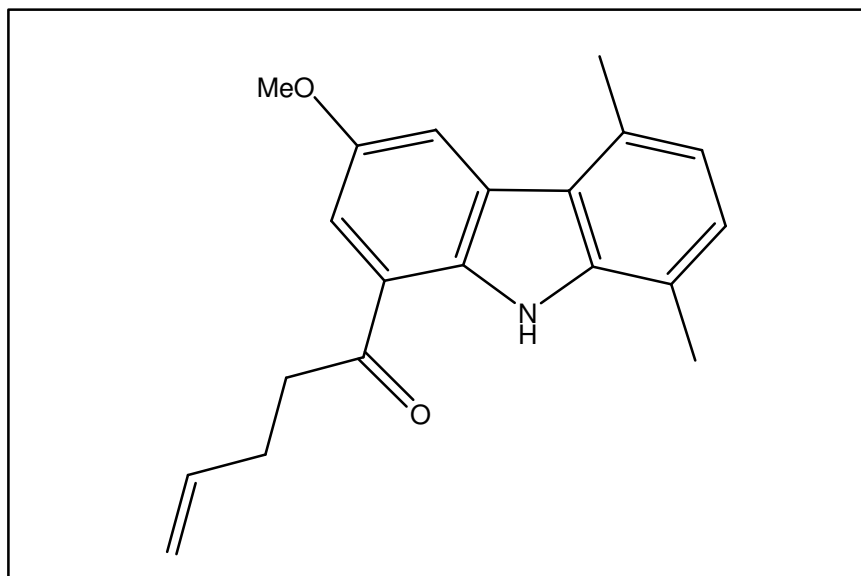
$C_{20}H_{21}NO_2$

PM: 307.38624

Composition = C(78.15%) H(6.89%) N(4.56%) O(10.41%)

DIC/NH₃ (*m/z*, %): 308 [M+H]⁺ (42), 292 (3), 252 (6), 226 (100), 210 (10), 177 (7)

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃): 2.52(2H, m, H-12); 2.53(3H, s, CH₃); 2.87(3H, s, CH₃); 3.21(2H, t, H-11); 4.03(3H, s, O-CH₃); 5.00 (1H, dd, ³J=10, ⁴J=2, H-14b); 5.10 (1H, dd, ³J=17, ⁴J=2, H-14a); 5.95 (1H, m, H-13); 6.92 (1H, d, ³J=7, H-3); 7.18 (1H, d, ³J=7 Hz; H-2); 7.58 (1H, s, H-8); 7.92 (1H, s, H-5); 8.15 (sl, NH).

1-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-8-yl) pent-4-en-1-one 14a

Rendement : 18% (0.682 g)

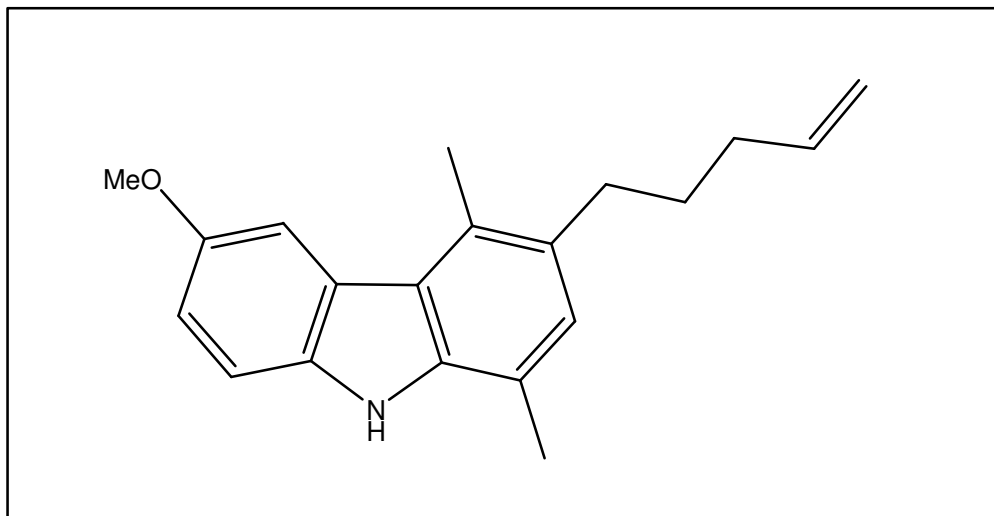
$C_{20}H_{21}NO_2$

PM: 307.38624

Composition = C(78.15%) H(6.89%) N(4.56%) O(10.41%)

DIC/NH₃ (*m/z*, %): 308[M+H]⁺ (100), 296(19), 252(4), 223(46), 177(7).;

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) : 2.60 (2H, m, H-12); 2.58(3H, s, CH₃); 2.88(3H, s, CH₃); 3.30(2H, t, H-11); 4.00(3H, s, O-CH₃); 5.00 (1H, dd, ³J=10, ⁴J = 2, H-14b); 5.10 (1H, dd, ³J= 17, ⁴J =2, H-14a); 6.00 (1H, m, H-13); 6.90 (1H, d, ³J = 7, H-3); 7.15 (1H, d, ³J = 7, H-2); 7.60 (1H, d, ⁴J= 2, H-5); 7.95 (1H, d, ⁴J= 2, H-7); 10.20 (sl, NH).

6-methoxy-1,4-dimethyl-3-pent-4-enyl-9H-carbazole 15

Rendement : 97% (0,93 g)

$C_{20}H_{23}NO$

PM: 293.40272

Composition = C(81.87%) H(7.90%) N(4.77%) O(5.45%)

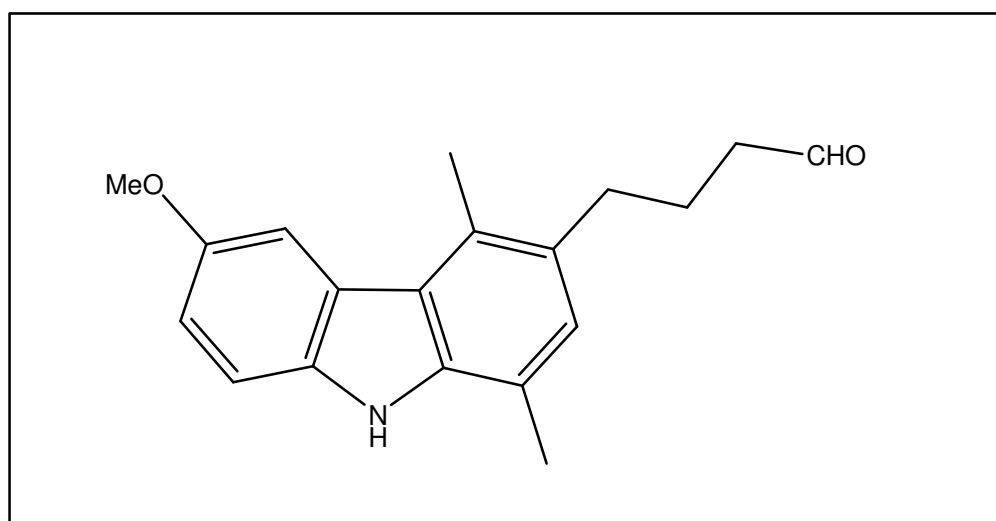
Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}NO$: C, 81.87; H, 7.90; N, 4.77. . Found: C, 81.90; H, 7.95; N, 4.67 %.

On mélange 12g de laine de zinc avec 1,2g de chlorure de mercure ($HgCl_2$). On ajoute 15 ml d'eau et 0,6 ml d'acide chlorhydrique. Le mélange est agité pendant 5 mn sous hotte et décanté. A cet amalgame de zinc, on additionne 1g de **14a** (4,44 mmol), 40 ml d'acide acétique et 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe le tout pendant environ 1h 00 puis on verse 400 ml d'eau et on extrait avec du dichlorométhane. Enfin, on sèche avec du sulfate de sodium. Poids brut : 0,97 g.

DIE/ NH_3 (m/z , %) 293 (M^+ , 57) ; 252(9); 238(100) ; 223(15); 195(21); 174(50); 167(6); 147(40); 133(12); 117(4); 104(8)

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$): 1.73 (2H, m, H-11); 2.17 (2H, m, H-12); 2.49 (3H, s, CH_3); 2.78 (2H, t, H-10); 2.80 (3H, s, CH_3); 3.95 (3H, s, O- CH_3); 4.99 (1H, dd, $J_1=10$ Hz, $^2J=2$ Hz, H-14b); 5.07 (1H, dd, $^3J=17$, $^4J=2$, H-14a); 5.87 (1H, m, H-13); 7.04 (1H, dd, $^3J=9$, $^4J=2$, H-7); 7.25 (1H, s, H-2); 7.36 (1H, d, $^3J=9$, H-8); 7.75 (1H, d, $^4J=2$, H-5); 7.75 (sl, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 15.4 (ArCH₃), 19.7 (ArCH₃), 30.1 (Aliphat.CH₂), 30.5 (Aliphat.CH₂), 33.8 (Aliphat.CH₂), 55.9 (O-CH₃), 102.1 (Ar-CH), 105.8 (Ar-C), 109.7 (Ar-CH), 112.1 (Ar-CH), 115.7 (vinyl CH₂), 117.5 (Ar-C), 119.5 (Ar-CH), 124.2 (Ar-C), 126.5 (Ar-C), 132.6 (Ar-C), 133.6 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 135.0 (vinyl CH), 155.6 (Ar-C)

4-(6-Methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazol-3-yl)butanal **16**

Rendement : 79% (0.514g)

$C_{19}H_{21}NO_2$

PM: 295.37554

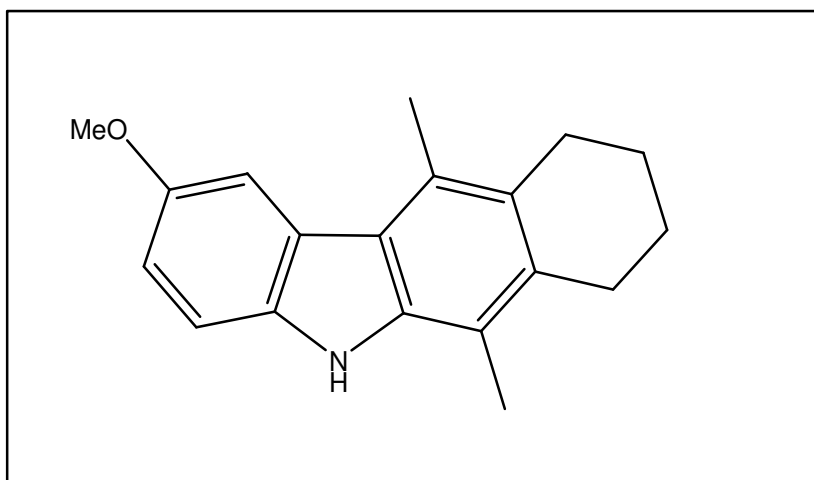
Composition = C(77.26%) H(7.17%) N(4.74%) O(10.83%)

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}NO_2$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 77.28; H, 7.19; N, 4.81 %

A 0,65g de **15** (2,20 mmol) mis en solution dans un mélange eau/ether (1/1), refroidi à 0°C, on ajoute 0,06g (0,23 mmol) de tétr oxyde d'osmium (OsO_4) à 2,5 % en solution dans du 2-méthyl-2-propanol. Ensuite on ajoute graduellement 1,39g (6,5 mmol) de métapériodate de sodium ($NaIO_4$). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation une nuit. La phase aqueuse est isolée et extraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées à l'eau pure, à l'eau salée, séchée avec du sulfate de sodium, évaporées et purifiées par chromatographie flash (Hexane, acétate d'éthyle 90/10). On obtient 0.514g de **16**.

DIE/ NH_3 (m/z , %) : 296 [$M+H$]⁺ (100), 278(11), 238(4).

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (3H, s, CH_3); 2.53 (2H, m, H-11); 2.81 (3H, s, CH_3); 2.83 (2H, m, H-10); 3.91 (2H, t, H-12); 3.92 (3H, s, O- CH_3); 7.02 (1H, dd, $^3J=9$, $^4J=2$, H-7); 7.37 (1H, d, $^3J=9$, H-8); 7.72 (1H, d, $^4J=2$ Hz, H-5); 7.77 (sl, NH); 9.74 (s, 1H, CHO).

9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]carbazole 17

Rendement : 64% (0,06g)

$C_{19}H_{21}NO_2$

PM: 279.37674

Composition = C(81.68%) H(7.58%) N(5.01%) O(5.73%)

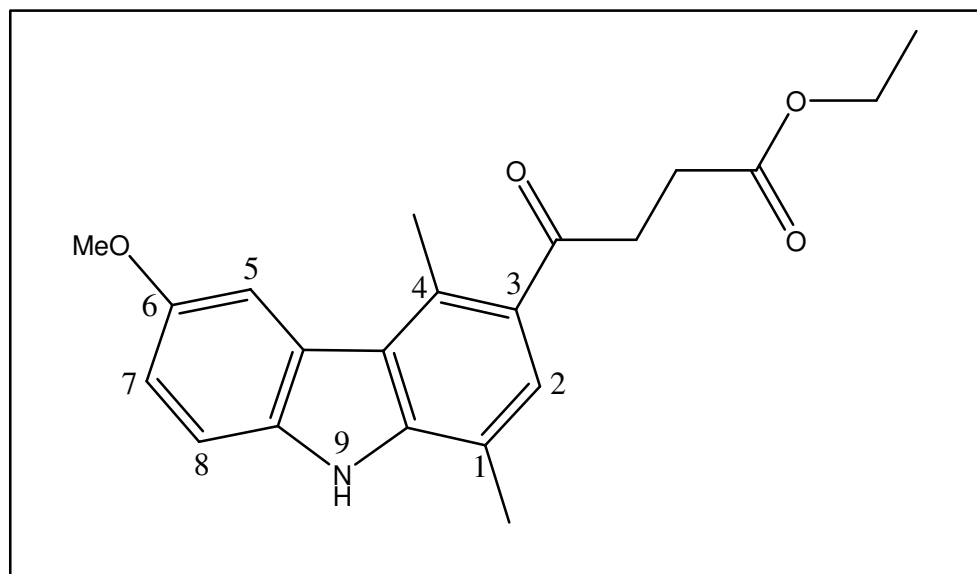
Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}NO$: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01. Found: C, 81.38; H, 7.49; N, 4.97 %.

A une solution d'aldéhyde **16** 0,1g (0,34 mmol) diluée dans du dichlorométhane anhydre (10 ml), on ajoute à température ambiante, goutte à goutte, sous argon 0,09 ml (0,34 mmol) de tétrachlorure d'étain ($SnCl_4$). Le mélange est agité durant 5 mn. La réaction est ensuite arrêtée après addition de quelques gouttes de triéthylamine. Après évaporation du solvant, on dilue le résidu obtenu dans du dichlorométhane et on lave avec une solution de soude 1N. On sèche les phases organiques dans le sulfate de sodium et on évapore le solvant. Après purification par flash chromatographie, (Hexane, acétate d'éthyle 94/6) on obtient 0,06g de **17**. (Rdt : 64%).

DIE/ NH_3 (m/z , %): 280 (M^+ , 35); 279 (100); 264 (81); 251 (9); 238 (15); 225 (13); 210 (15); 191 (7); 149 (33).

DIC/ NH_3 (m/z , %): 280 [$M+H$] $^+$ (13), 256 (100), 240 (9).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3): 1,90 (m, 4H, 2 CH_2); 2,30 (s, 3H, Me); 2,75 (s, 3H, Me); 2,80 (m, 4H, 2 CH_2); 3,93 (s, 3H, OMe); 7,02 (dd, 1H, $J_1=9$ Hz, $J_2=2$ Hz, H_7); 7,33 (d, 1H, $J=9$ Hz, H_8); 7,68 (s, NH); 7,73 (d, 1H, $J=2$ Hz, H_5).

4-(6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18

Rendement : 43 % (2.029 g)

$C_{21}H_{23}NO_4$

PM: 353.41162

Composition = C(71.37%) H(6.56%) N(3.96%) O(18.11%)

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}NO_4$: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96. Found: C, 71.42; H, 6.59; N, 3.99 %.

Voir mode opératoire de la synthèse de 14a

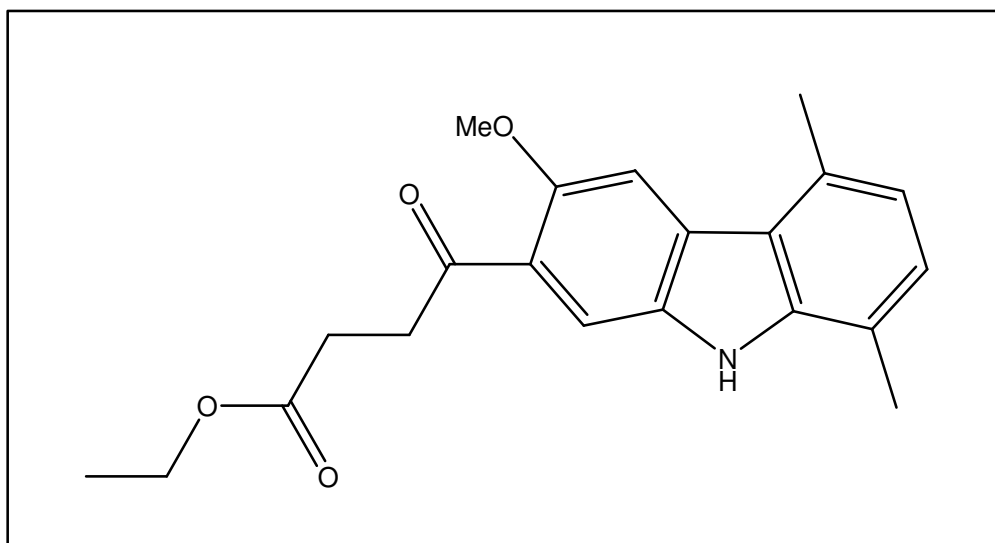
PF : 142°C

DIC/NH₃ (*m/z*, %) 354[M+H]⁺ (5), 308(3), 280(100), 252(21).

IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 3360(N-H); 3980(C-H); 2920(C-H); 1740(C=O); 1670(C=O); 1580(C=C); 1470(C=C); 1350(C-O); 1220(C-O); 1170(C-O); 990(C-H out of plane)

RMN du ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.30(3H, t, CH₂CH₃); 2.53(3H, s, CH₃); 2,80 (2H, t, H-12); 3.00 (3H, s, CH₃); 3.32(2H, t, H-11); 3.95(3H, s, O-CH₃); 4.20 (2H, q, CH₂CH₃); 7.10 (1H, dd, ³J = 9, ⁴J = 2, H-7); 7.42 (1H, d, ³J = 9, H-8); 7.58 (1H, s, H-2); 7.79 (1H, s, H-5); 8.09 (sl, NH).

RMN du ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 14.1 (Aliphat. CH_3); 16.4 (Ar CH_3); 17.4 (Ar CH_3); 28.9 (Aliphat. CH_2); 36.3 (Aliphat. CH_2); 55.9 (O- CH_3); 60.6 (O- CH_2); 106.7 (Ar-CH); 111.2 (Ar-C); 113.8 (Ar-CH); 116.3 (Ar-CH); 122.1 (Ar-C); 124.9 (Ar-C); 126.7 (Ar-CH); 128.9 (Ar-C); 133.0 (Ar-C); 134.7 (Ar-C); 141.0 (Ar-C); 153.6 (Ar-C); 173.5 (O-C=O); 201.9 (C=O).

4-(6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazol-7-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18a'


Rendement : 7 % (0.33 g)

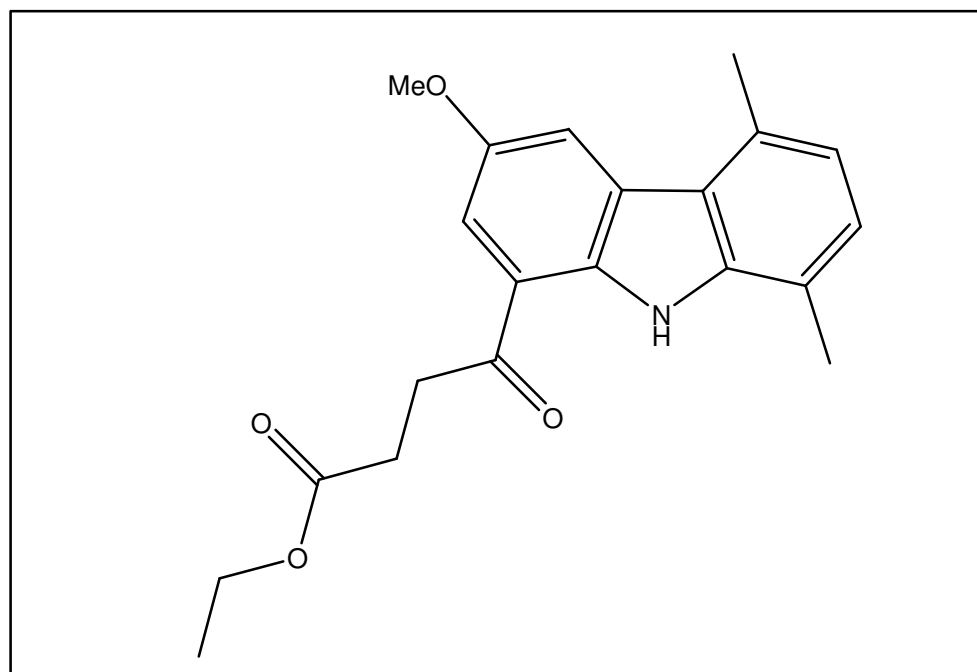
$C_{21}H_{23}NO_4$

PM: 353.41162

Composition = C(71.37%) H(6.56%) N(3.96%) O(18.11%)

RMN du 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.29(t, 3H, Me), 2.49(s, 3H, Me), 2,77 (t, 2H, H- C_{12}), 3.02 (s, 3H, Me), 3.34(t, 2H, H- C_{11}), 3.92(s, 3H, O- CH_3), 4.18 (t, 2H, H- C_{14}), 6.95 (d, 1H, J = 7Hz, ArH- C_2), 7.08 (d, 1H, J = 7Hz, ArH- C_3), 7.62 (s, 1H, ArH- C_8), 7.78 (s, 1H, ArH- C_5), 8.09 (bs, NH)

RMN du ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.1 (Aliphatic. CH_3), 21.5 (Ar CH_3), 19.5 (Ar CH_3), 28.6 (Aliphatic. CH_2), 34.7 (Aliphatic. CH_2), 56.0 (O- CH_3), 61.3 (O- CH_2), 102.0 (Ar-CH), 106.1 (Ar-C), 112.2 (Ar-CH), 114.1 (Ar-C), 117.3 (Ar-C), 118.3 (Ar-CH), 120.5 (Ar-CH), 124.0 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 134.6 (Ar-C), 136.5 (Ar-C), 161.0 (Ar-C), 173.1 (O-C=O), 200.2 (C=O)

4-(6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazol-8-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 18a''


Rendement : 15 % (0.63 g)

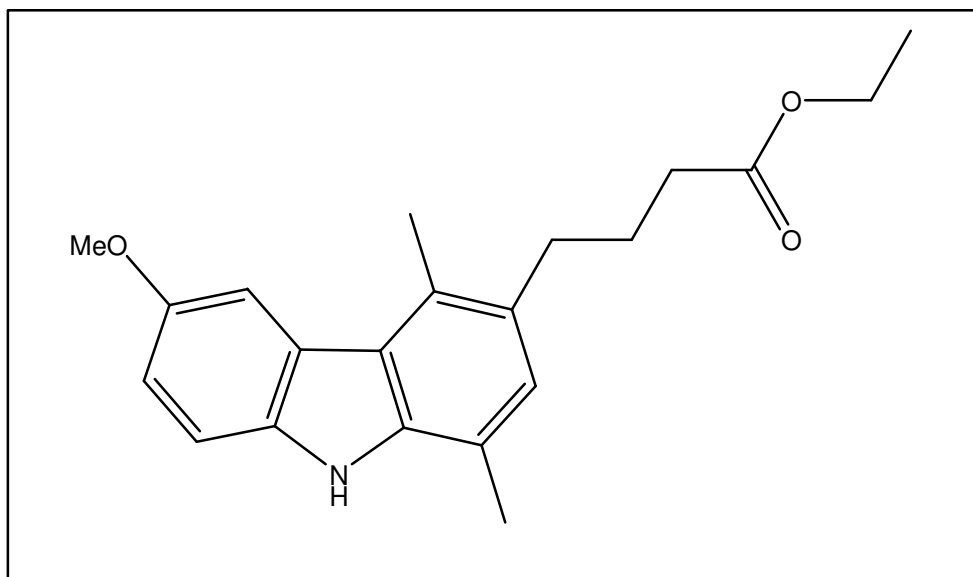
$C_{21}H_{23}NO_4$

PM: 353.41162

Composition = C(71.37%) H(6.56%) N(3.96%) O(18.11%)

RMN du 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.35(t, 3H, Me), 2.51(s, 3H, Me), 2,79 (t, 2H, H- C_{12}), 2.97 (s, 3H, Me), 3.26(t, 2H, H- C_{11}), 3.92(s, 3H, O- CH_3), 4.23 (t, 2H, H- C_{14}), 6.93 (d, 1H, J = 7 Hz; ArH- C_2), 7.12 (d, 1H, J = 7 Hz; ArH- C_3), 7.57 (d, 1H, J = 2Hz, ArH- C_7), 7.79 (d, 1H, J = 2Hz, ArH- C_5), 8.09 (bs, NH)

RMN du ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 14.1 (Aliphatic. CH_3), 19.5 (Ar CH_3), 21.7 (Ar CH_3), 28.3 (Aliphatic. CH_2), 34.2 (Aliphatic. CH_2), 55.9 (O- CH_3), 61.3 (O- CH_2), 106.0 (Ar-CH), 106.6 (Ar-C), 107.2 (Ar-CH), 121.1 (Ar-CH), 117.5 (Ar-C), 118.5 (Ar-CH), 120.8 (Ar-CH), 123.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 136.5 (Ar-C), 155.5 (Ar-C), 173.1 (O-C=O), 200.1 (C=O)

4-(6-méthoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazol-7-yl)-4- butanoate d'éthyle 19

Rendement : 95% (0.95 g)

$C_{21}H_{25}NO_3$

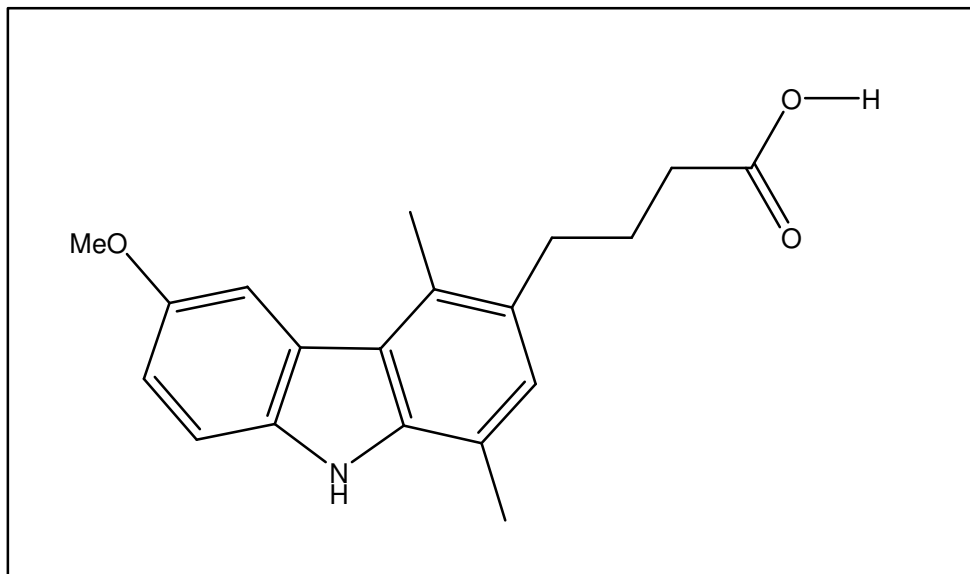
PM: 339.4281

Composition = C(74.31%) H(7.42%) N(4.13%) O(14.14%)

Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}NO_3$: C, 74.31; H, 7.42; N, 4.13. Found: C, 74.21; H, 7.49; N, 4.15 %.

Mode opératoire : voir préparation du 15

RMN du 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.28(3H, t, CH_2CH_3); 1.95 (2H, m, H-11); 2.40(2H, t, H-10); 2.55(3H, s, CH_3); 2.98(3H, s, CH_3); 2.82(2H, t, H-12); 3.95 (3H, s, O- CH_3); 4.15(2H, q, CH_2CH_3); 7.02 (1H, s, H-2); 7.08 (1H, dd, $^3J = 9$, $^4J = 2$, H-7); 7.36 (1H, d, $^3J = 9$, H-8); 7.75 (1H, d, $^4J = 2$, H-5); 7.80 (sl, NH).

Acide 4-(6-methoxy-1,4-diméthyl-9H-carbazol-3-yl) butanoïque 20

Rendement : 99% (0.09 g)

$C_{19}H_{21}NO_3$

PM: 311.3794

Composition = C(73.29%) H(6.80%) N(4.50%) O(15.41%)

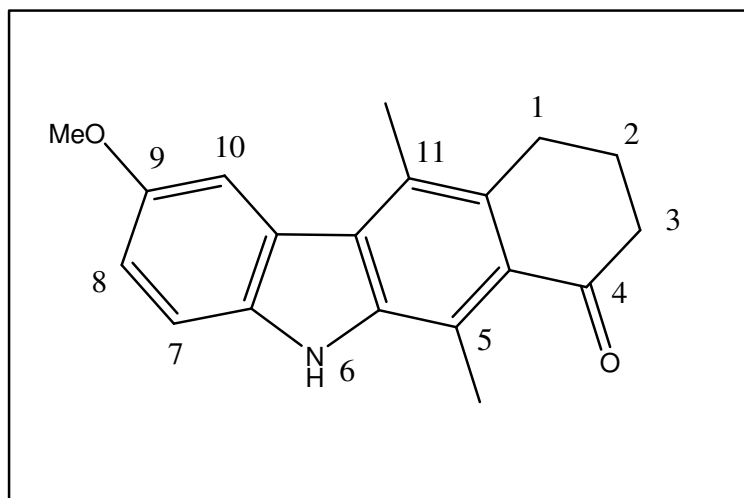
Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}NO_3$: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50. Found: C, 73.32; H, 6.87; N, 4.48%.

0,1 g d'ester **19** (0,28 mmol) sont mis en solution dans 4 ml de mélange eau/ethanol (1/3). On ajoute ensuite 0,17 g de potasse (3 mmol). On laisse sous agitation à température ambiante toute la nuit. Ensuite on chasse l'eau et l'alcool, on redissout le résidu dans de l'eau et on extrait à l'éther. Les phases organiques sont jetées tandis que la phase aqueuse est neutralisée avec une solution molaire d'acide sulfurique et extraite à l'éther. On sèche enfin sur sulfate de sodium et on évapore pour obtenir 0,09 g d'acide (90%).

RMN du 1H (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1,95 (2H, m, H- 11); 2.43(2H, m, H-10); 2.48 (3H, s, CH_3); 2.80(3H, s, CH_3); 2.82 (2H, m, H- 12); 6.98 (1H, s, H-2); 7.00 (1H, dd, $^3J = 9$, $^4J = 2$, H-7); 7.36 (1H, d, $^3J = 9$, H-8); 7.70 (1H, d, $^4J = 2$, H-5); 7.09 (sl, NH, échangeable D_2O). 8.62 (COOH, échangeable D_2O)

RMN du ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 15.7 (Ar CH_3); 19.5 (Ar CH_3); 25.3 (Aliph CH_2); 29.6 (Aliph CH_2); 35.6 (Aliph CH_2); 55.9 (O- CH_3); 102.0 (Ar-CH); 106.1 (Ar-C); 109.8 (Ar-CH);

112.1 (Ar-CH); 117.5 (Ar-C); 119.5 (Ar-CH); 124.0 (Ar-C); 126.9 (Ar-C); 132.4 (Ar-C); 133.7 (Ar-C); 134.5 (Ar-C); 155.6 (Ar-C); 173.4 (COOH).

2,3-dihydro-9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-benzo[b] carbazole-4(1H)-one 21

Rendement : 99% (0,254g),

$C_{19}H_{19}NO_2$

PM: 293.35966

Composition = C(77.79%) H(6.53%) N(4.77%) O(10.91%)

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}NO_2$: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77. Found: C, 77.76; H, 6.56; N, 4.71 %.

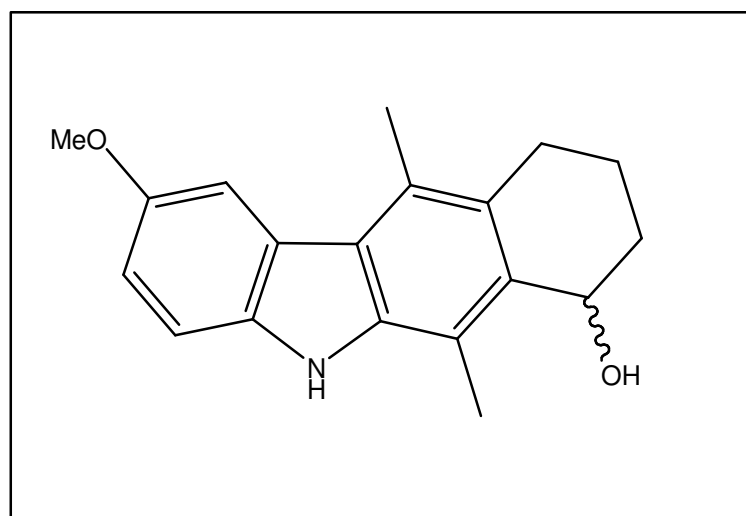
L'acide 20 (0,256 g (0,82 mmol)) dissout dans 100 ml de dichlorométhane anhydre, est traité avec 1 ml d'anhydride trifluoroacétique à température ambiante. Après 5 mn, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, et fournit un résidu brut qui est repris par un mélange de dichlorométhane et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est extraite par deux fois 10 ml de CH_2Cl_2 . Les solutions organiques réunies sont agitées pendant 5 mn avec 15 ml d'une solution de soude à 10%. La phase aqueuse est extraite par deux fois 10 ml de CH_2Cl_2 . Les solutions organiques réunies, séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées puis distillées sous pression réduite fournissent 0,254 g (99%)

DIC/ NH_3 (m/z , %) 354(M^+ , 5), 308(3), 252(21)

IR: ν_{max}/cm^{-1} = 3345(N-H); 2960(C-H); 2920(C-H); 1685 (C=O); 1590 (C=C); 1500 (C=C); 1310(C-O); 1240(C-O); 990(C-H out of plane).

RMN du ^1H (200 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.18$ (2H, m, H-2); 2,72 (2H, t, H-1); 2.83(6H, s, 2 CH_3); 3.11(2H, t, H-3); 3.94(3H, s, O- CH_3); 7.11 (1H, dd, $^3\text{J} = 9$, $^4\text{J} = 2$, H-8); 7.38 (1H, d, Ar, $^3\text{J} = 9$, H-7); 7.79 (1H, s, 6+H-10); 8.05 (s, NH, échangeable D_2O).

RMN du ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 15.8 (Ar CH_3), 16.3 (Ar CH_3); 23.1 (CH_2); 27.4 (CH_2); 41.0 (CH_2); 56.3 (O- CH_3); 107.4 (Ar-CH); 111.4 (Ar-CH); 115.5 (Ar-C); 125.0 (Ar-C); 127.9 (Ar-C); 133.5 (Ar-C); 136.3 (Ar-C); 153.8 (Ar-C); 197.0 (Ar-C=O).

1,2,3,4-tétrahydro-4-hydroxy- 9-methoxy-5,11-diméthyl-6H-benzo[b] carbazole 22

Rendement : 84% (0.073 g)

$C_{19}H_{23}NO_2$

PM: 295.37554

Composition = C(77.26%) H(7.17%) N(4.74%) O(10.83%)

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}NO_2$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 77.31; H, 7.27; N, 4.78 %.

A une solution de cétone 21 0,087 g (0,29 mmol) dissoute dans 40 ml de méthanol, on ajoute 0,044 g (1,16 mmol) de $NaBH_4$. Après 15 mn d'agitation à température ambiante, on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite. Le résidu est repris par 10 ml de CH_2Cl_2 et lavé avec 10 ml d'eau. La phase organique récupérée est séchée sur Na_2SO_4 anhydre et évaporée après filtration pour donner 0,073 g de l'alcool correspondant 22 (Rdt = 84%).

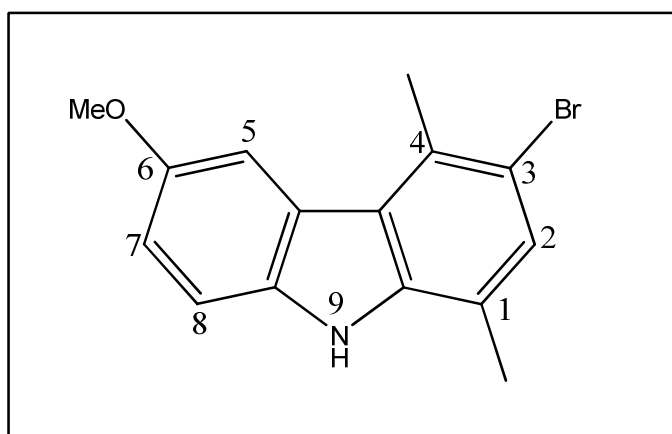
DIC/ NH_3 (m/z , %) 296 $[M+H]^+$ (5), 295(23), 278 $[M-OH]^+$ (100).

IR: ν_{max}/cm^{-1} = 3350 (N-H and O-H); 2980 (C-H); 2920 (C-H); 1650 (C=O); 1580(C=C); 1470(C=C); 1320(C-O); 1220(C-O); 1170(C-O); 990(C-H out of plane)

RMN du ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ =): 2.20 (2H, m, H-2); 2.62(3H, s, CH_3); 2,71 (2H, t, H- 1); 2.72(3H, s, CH_3); 3.07(2H, m, H-3); 3.94(3H, s, O- CH_3); 7.05 (1H, dd, $^3\text{J} = 9$ Hz; $^4\text{J} = 2$, H-8); 7.35 (1H, d, $^3\text{J} = 9$, H-7); 7.74 (1H, d, $^4\text{J} = 2$, H-10); 7.79 (ls, NH, échangeable D_2O).

RMN du ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 15.9 (Ar CH_3); 17.6 (Ar CH_3); 24.1 (CH_2); 29.7 (CH_2); 32.4 (CH_2); 56.1 (O- CH_3); 65.8 (Ar-CHOH); 106.6 (Ar-C); 110.7 (Ar-CH); 112.5 (Ar- CH); 112.9 (Ar-C); 125.3 (Ar-C); 128.5 (Ar-C); 134.9 (Ar-C); 153.4 (Ar-C).

∴

3-bromo-6-methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazole 7

Rendement : 95% (5.13g)

$C_{15}H_{14}BrNO$

PM: 304.18176

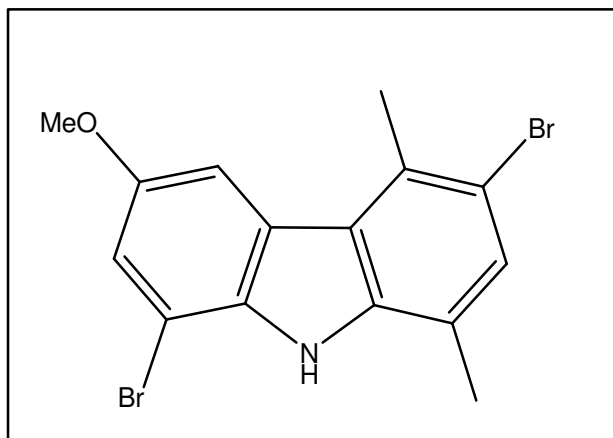
Composition = C(59.23%) H(4.64%) Br(26.27%) N(4.60%) O(5.26%)

A- 200 mg de **8** (0.84 mmol) sont dissous dans 150 ml de tétrachlorure de carbone. Après dissolution complète, on ajoute 0.16 g de N-bromo-succinimide (0.89 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 mn puis on lave à l'eau et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche sur Na_2SO_4 . Après filtration et évaporation on obtient 250 mg de **7'** (Rdt : 94%) qu'on recristallise dans l'hexane chaud.

B- A un mélange de 200 mg de **8** (0.84 mmol), une petite quantité de poudre de fer et 150 ml de CCl_4 , on ajoute progressivement à une température de 5° à 6°C pendant 1 heure une solution de 0.14 g de brome (0.89 mmol). Le mélange réactionnel agité pendant 1 heure à la température ambiante, est versé dans une solution froide à 10% de NaOH et extrait avec du CH_2Cl_2 . La phase organique est extraite avec de l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide pour donner un résidu. Ce dernier, après distillation donne 256 mg de **7'** (Rdt : 96%).

DIE/ NH_3 (m/z , %): 304(M^+ , 93), 303(100), 288(80), 260(21), 224(13), 191(10), 180(72), 152(47), 139(8), 127(12), 91(19), 84(38);

RMN du ^1H (200 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.49(\text{s}, 3\text{H}, \text{Me}), 2.83(\text{s}, 3\text{H}, \text{Me}), 3.94(\text{s}, 3\text{H}, \text{O-CH}_3), 7.10$
(dd, 1H, $J_1 = 9 \text{ Hz}; J_2 = 2 \text{ Hz H-C}_7$), 7.27 (s, 1H, H- C₂), 7.38 (d, 1H, $J_1 = 9 \text{ Hz}, \text{H-C}_8$), 7.69 (d,
1H, $J_2 = 2 \text{ Hz H-C}_5$), 7.76 (ls, NH)

3,8-dibromo-6-methoxy-1,4-dimethyl-9H-carbazole Z''

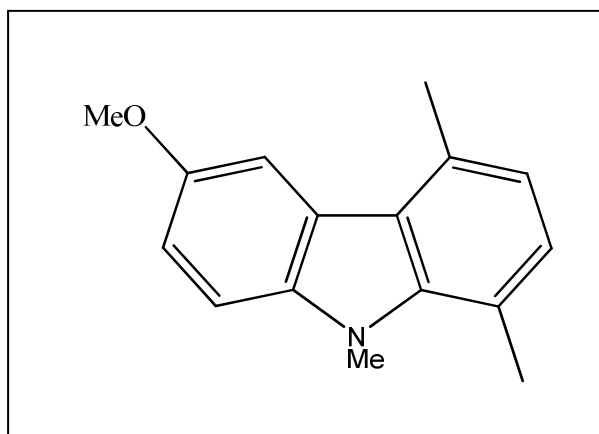
$C_{15}H_{11}Br_2NO$

PM: 383.07782

Composition = C(47.03%) H(3.42%) Br(41.72%) N(3.66%) O(4.18%)

DIE/NH₃ (*m/z*, %): 383(100), 368(80), 340(15), 224(13), 261(24), 192(32), 178(68), 152(49), 128(20), 89(33), 75(38);

RMN du ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.56(s, 3H, Me), 2.91(s, 3H, Me), 3.93(s, 3H, O-CH₃), 7.26 (d, 1H, J = 2 Hz H-C₇), 7.42 (s, 1H, H-C₂), 7.53 (d, 1H, J = 2 Hz, H-C₅), 7.89 (ls, NH)

6-méhoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 8'

Rendement: 82% (2.43 g)

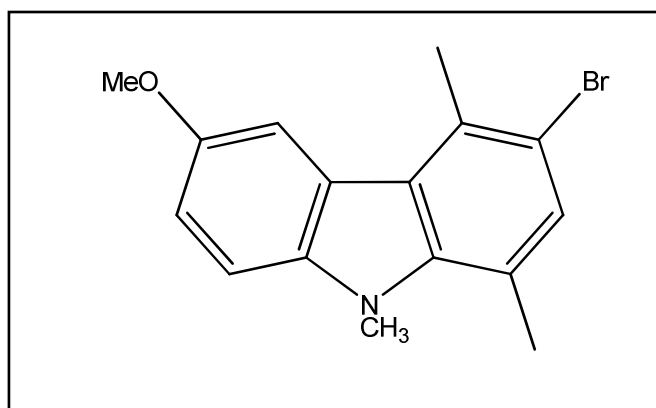
$C_{16}H_{17}NO$

PM: 239,31

Composition = C (80.30%) H (7.16%) N (5.85%) O (6.69%)

2.800 g de 8 (11,648 mmol) sont mis en solution dans 20 mL de DMF. On ajoute lentement 0,3g (12,536 mmol) d'hydrure de sodium (NaH). Après 10 min d'agitation à température ambiante, on additionne 0,78 ml (12,458 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 45 min. Ensuite on lave à l'eau et on extrait avec de l'acétate d'éthyle plusieurs fois, on sèche sur sulfate de sodium et enfin on évapore le solvant. On obtient 2,436 g de 8' (82%).

DIC/NH₃ (*m/z*, %) : 240 (M⁺, 100) ; 241 (14%) ;

6-méhoxy-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole 8''

Rendement: 96% (0.640 g)

C₁₆H₁₆BrNO

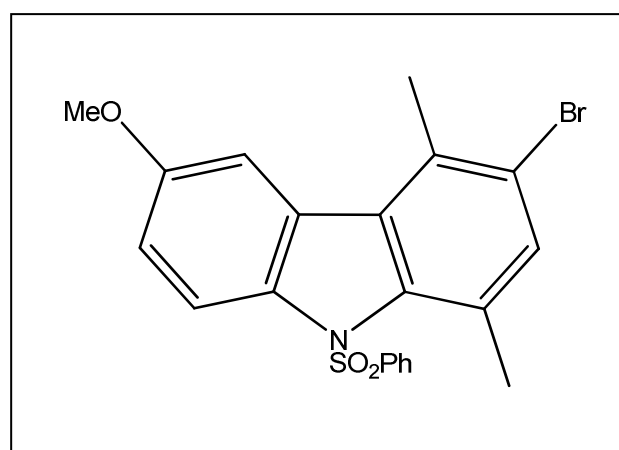
PM: 318.208

Composition = C (60.39%) H (5.07%) Br (25.11) N (4.40%) O (5.03%)

0.500 g de 8' (0.84 mmol) sont dissous dans 250 ml de tétrachlorure de carbone. Après dissolution complète, on ajoute 0.370 g de N-bromo-succinimide (1 Eq, 0.89 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 mn puis on lave à l'eau et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On sèche sur Na₂SO₄. Après filtration et évaporation on obtient 0.640 g de 8'' (Rdt : 96%).

PF : 159°C

DIC/NH₃ (*m/z*, %) : 320 (M⁺, 100%) ; 319 (M⁺, 26%) ; 318 (M⁺, 97%) ; 304 (M-CH₃, 14%) ; 279 (8%) ; 240 (M-Br, 43%)

3-bromo-6-methoxy-1,4-dimethyl-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazole

Rendement: 22% (0.033 g)

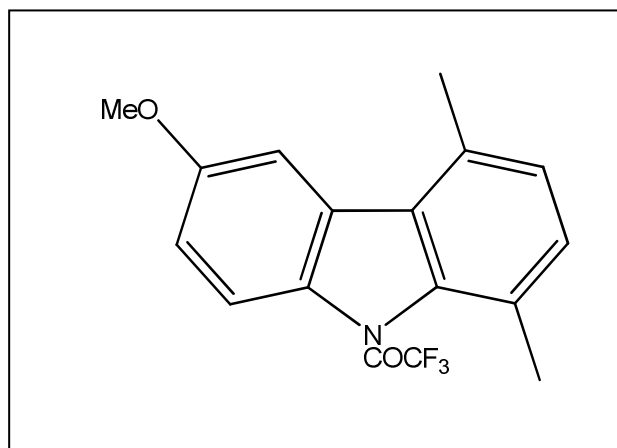
$C_{21}H_{18}BrNO_3S$

PM: 444.342

Composition = C (56.76%) H (4.08%) Br (17.98%) N (3.15%) O (10.80%) S (7.22%)

A une solution du produit bromé **7** (0.175 g, 0.575 mmol) dans 10 mL de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 0.72 mL (1.60 M dans l'hexane, 7.65 mmol) de n-BuLi sous argon à $-78^{\circ}C$. Le ballon réactionnel est retiré du bain de glace et le milieu est agité à température ambiante pendant une heure jusqu'à ce que la température atteigne $0^{\circ}C$. Le mélange est ensuite refroidit à $-78^{\circ}C$ et on additionne à l'aide d'une seringue 0.77 mL (1.06 mmol) de chlorure de benzenesulfonyl. On laisse à TA sous agitation toute la nuit. Ensuite on extrait avec de l'éther, on sèche sur sulfate de sodium et enfin on évapore le solvant. On obtient 0.033 g de **8'** sous forme de cristaux (22%).

DIC/NH₃ (*m/z*, %) : 444 (M⁺, 42%) ; 446 (48%) ; 305 (100%) ; 226 (85%)

6-methoxy-1,4-dimethyl-9-(trifluoro-acétyl)-9H-carbazole

Rendement: 31% (0.200 g)

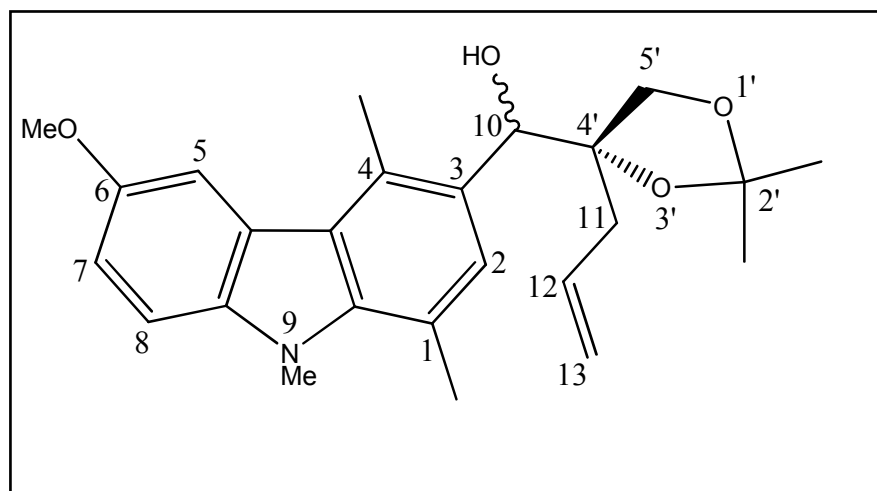
$C_{17}H_{14}F_3NO_2$

PM: 321.29

Composition = C (63.55%) H (4.39%) F (17.74%) N (4.36%) O (9.96%)

Le méthoxy-diméthyl-carbazole **8** (0.450 g ; 2.000 mmol) dissous dans 5 mL de CH_2Cl_2 anhydre, est traité par 1 mL d'anhydride trifluoroacétique à la température ambiante pendant toute la nuit. Le milieu réactionnel, évaporé sous pression réduite, fournit un résidu brut qui est repris par un mélange de CH_2Cl_2 et d'une solution saturée de $NaHCO_3$. La solution aqueuse, est extraite par deux fois 10 mL de CH_2Cl_2 . Les solutions organiques réunies sont agitées pendant 5 mn avec 15 mL d'une solution de NaOH à 10%. La phase aqueuse est extraite par deux fois 10 mL de CH_2Cl_2 . Les solutions organiques, réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées puis distillées sous pression réduite, fournissent 0.200 g de **8a₂** (rendement : 31%).

RMN 1H (270 MHz, $CDCl_3$) : 2.33(s, 3H, Me); 2.83(s, 3H, Me); 3.96 (s, 3H, OMe); 7.10 (dd, 1H, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, H_7); 7.20 (d, 1H, $J = 5$ Hz, H_2); 7.33 (d, 1H, $J = 5$ Hz H_3); 7.70 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H_5); 7.80 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H_5).

(R)-3-((4'-allyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)hydroxymethyl)-6-methoxy-1,4,9-trimethyl-9H-carbazole 6'

Rendement: 21% (0.218 g)

$C_{24}H_{31}NO_4$

PM: 409.51794

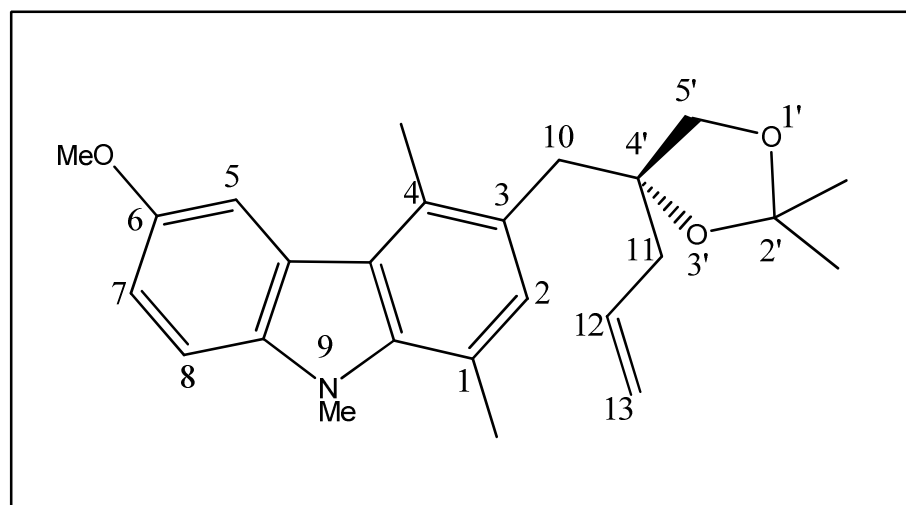
Composition = C (73.32%) H (7.63%) N (3.42%) O (15.63%)

0.800 g du produit bromé 7' (2.516 mmol) sont mis en solution dans du toluène. On ajoute goutte à goutte 3 Eq (5.94 mmol) de sec-BuLi sous argon. Le mélange est agité à température ambiante pendant une demi-heure. Ensuite on ajoute graduellement 0.336 g (1.98 mmol) de l'aldéhyde 11. La phase aqueuse est isolée et extraite à l'éther. Après traitements usuels, une chromatographie colonne sur gel de silice flash permet d'isoler le produit d'addition. On obtient 0.060 g de 6' (Rdt: 21%).

DIC/NH₃ (*m/z*, %) : 410(M⁺, 43), 392(100) ;

RMN du ¹H (270 MHz, CDCl₃) : δ = 1.19 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 2.20 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; H-C_{11b}), 2.75 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; H-C_{11a}), 2.80 (s, 6H, 2Me), 3.76 (d, 1H, H-C_{5'b}), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.99 (s, 3H, NMe), 4.07 (d, 1H, H-C_{5'a}), 5.03 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; J₂ = 2 Hz H-C_{13a}), 5.10 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; J₂ = 2 Hz H-C_{13b}), 5.27 (H-COH), 5.89 (m, 1H, H-C₁₂), 7.09 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; J₂ = 2 Hz H-C₇), 7.24 (s, 1H, H-C₈), 7.42 (d, 1H, J₁ = 9 Hz, H-C₂), 7.74 (d, 1H, J₂ = 2 Hz H-C₅).

(R)-3-((4'-allyl-2',2'-dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)methyl)-6-methoxy-1,4,9-trimethyl-9H-carbazole 5'



Rendement : 59% (0.042g)

$C_{25}H_{31}NO_3$

PM: 393.51854

Composition = C (76.30%) H (7.94%) N (3.56%) O (12.20%).

0.096 g de 6' (0.16 mmol) sont mis en solution dans 5 ml de THF anhydre à 0°C sous argon. On ajoute lentement 0.090 g (0.24 mmol) d'hydruure de sodium et on laisse sous agitation 30mn avant d'ajouter 0.4 ml (0.48 mmol) de sulfure de carbone. Le mélange réactionnel est agité durant 1 heure à 0°C puis on ajoute 0.6 ml d'iodure de méthyle. On laisse à TA sous agitation toute la nuit. Après évaporation du solvant, le résidu est redissous dans le toluène auquel on ajoute 0.6 ml d'hydruure de tributylétain et 5 mg d'AIBN. On porte le mélange au reflux durant 3 heures puis on évapore le solvant. Le résidu obtenu est séparé par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle 70 /30) pour donner 0.057 g de 5' (Rdt : 59%).

RMN du 1H (270 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.44 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 2.38 (s, 2H, H-C₁₀), 2.52 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; H-C_{11b}), 2.57 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; H-C_{11a}), 2.84 (s, 3H, Me), 2.92 (s, 3H, Me), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H, H-C_{5'b}), 4.10 (s, 3H, NMe), 4.12 (d, 1H, H-C_{5'a}), 4.95 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; J₂ = 2 Hz H-C_{12a}), 5.72 (dd, 1H, J₁ = 9 Hz; J₂ = 2 Hz H-C_{12b}), 5.89 (m, 1H, H-C₁₂),

7.09 (dd, 1H, $J_1 = 9$ Hz; $J_2 = 2$ Hz H-C₇), 7.24 (s, 1H, H- C₈), 7.42 (d, 1H, $J_1 = 9$ Hz, H-C₂),
7.74 (d, 1H, $J_2 = 2$ Hz H-C₅).

V- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 N.C. Garbett, D.E. Graves. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2004;4:149.
- 2 H.J. Knolker, K.R. Reddy. *Chem Rev*. 2002;102:4303.
- 3 J. B. LE Pecq;C . PaolettiU; . S.P atent4, 3106 67,**1982** ChemA. bstr.**1982**,9 6, 181489s
- 4 N.Thomas , B.Moulin , G. Raguenez-Viotte et J-P. Fillastre **1991**, Vol. 13, n ° 4, Pages 243-25. 13, n ° 4, Pages 243-25.
- 5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1780492>
- 6 G.B. Kauffman, S.H. Chooljian: F.Wöhler (1800-1882), on the Bicentennial of his Birth. In: *The Chemical Educator* 6 2001, 121-133.
- 7 Grimaux, Édouard et Gerhardt, Charles : *Charles Gerhardt, sa vie, son oeuvre, sa correspondance, 1816-1856 : document d'histoire de la chimie*, Paris, Masson, **1900**.
- 8 T.S. Kaufman, E.A. Ruveda ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 854 et J.I. Seeman ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 1378.
- 9G. Stork, D. Niu, A. Fujimoto, E.R. Koft, J. M. Balkovec, James R. Tata, and Gregory R. Dake J. *Am. Chem. Soc.*;**2001**; 123(14), 3239 – 3242.
- 10 http://www.jf-doucet.com/approche/Personnes/Savants/Savants/pages/flemingportait_gif.htm
- 11 J.C. Sheehan, K. R. Henery-Logan « The total synthesis of penicillin V » *JACS*, **1959**, 3089, 81.
- 12 P.B. Foley, *Beans, roots, and leaves : a history of the chemical therapy of Parkinsonism*, Tectum Verlag, **2003**
- 13 P. Bachoffner, « Sertürner et la morphine », *Revue d'histoire de la pharmacie 1^{re} année*,n° 258 ,**1983** p. 199-200
- 14 P.A. Cap, Études biographiques pour servir à l'histoire des sciences, **1857**.
- 15 M.Gates, G.Tschudi. "The Synthesis of Morphine". *Journal of the American Chemical Society*, **1956**, 78 (7): 1380–1393.
- 16 P.McKenna, « *The modest woman who beat malaria for China* », *Health*, sur *newscientist.com*, New Scientist,**2011**
- 17 OMS,**2006** janvier 19
- 18 M.Arjen. Dondrop, François Nosten *et al.*, « Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum Malaria », *The New England Journal of Medicine*, Waltham, Massachusetts Medical Society, vol. 361, n° 5, **2009** ,445-454.
- 19 http://www.tsa-algerie.com/divers/le-cancer-troisieme-cause-de-mortalite-en-algerie_18720.html
- 20 JR. Wright Jr, « *Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine* », *CMAJ*, **2002**, vol. 167, n° 12, p. 1391-6.
- 21 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
- 22 <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
- 23 J.D.Watson and F.H. Crick, *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*. *Nature*, **1953**. 171(4356), 737-8.
- 24 J.Flores. Especifico nuevamente descubierto en el reyno de Goatemala para la curacion the horriblemal de cancro y otrosmas frecuentes, Cadiz, **1783**.
- 25 GB Faguet. The war on cancer. Springer Editors, **2005**.
- 26 CT.Maunoir.Nouvelleméthode pour traiter le sarcocele sans extirper le testicule. Genève, **1820**.
- 27 H.Bennett.On cancerous and cancroïd growths, Edinburgh, **1849**, p237.
- 28 K.W.Wood, W.D.Cornwell, et J.R. Jackson. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, 1(4), p. 370-377.
- 29 B.Gigant, C.Wang, R.B.G. Ravelli, F.Roussi3, M.O.Steinmetz, P.A.Curmi, A.Sobel & M.Knossow. *Nature*, 26 mai **2005**.
- 30 R.Prudent, V. Moucadel, C.H. Nguyen, C. Barette, F. Schmidt, J.C. Florent, L.Lafanechère, C. F. Sautel, E. Duchemin-Pelletier, E.Spreux, O. Filhol, J.B.Reiser, and C. Cochet. *Cancer Research*, online, **2010**.

- 31 C.D. Wassman, R. Baronio, Ö. Demir, B. D. Wallentine, C.K. Chen, L. V. Hall, F. Salehi, D.W. Lin, B. P. Chung, G. W. Hatfield, A. R. Chamberlin, H. Luecke, R. H. Lathrop, P. Kaiser & R. E. Amaro. *Nature Communications* 4, Article number: **2013**, 1407.
- 32 <http://sfc.asso.fr/le-dictionnaire-du-cancer?p=8>
- 33 <http://www.medicopedia.net/term/5900,1,xhtml#ixzz2MdxU8OIC>
- 34 S.T Crooke- The anthracyclines, in : *Cancer and chemotherapy III* ; Crooke and A.W. Prestakio ed. ; Academic Press **1981**, New York, 112-132.
- 35 F.Arcamone. Doxorubicin anticancer antibiotics. *Med. Chem.*, 17, Academic press, New York **1981**.
- 36 F.Arcamone. *Lloydia*, 40, 45, **1977**.
- 37 F.Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino. *Cancer treat. Rep.* **1976**, 60, 829.
- 38 T.W. Doyle. Anthracycline oligosaccharides, in : *Anthracyclines, Current status and new developments*. S.T. Crooke and S.D. Reich eds. Academic Press, New York, **1980**, pp. 27-39.
- 39 Y.Ma, S. Adjemian, SR.Mattarollo, T.Yamazaki, L.Aymeric, H.Yang, JP.Portela Catani, D.Hannani, H.Duret, K.Steegh, I.Martins, F.Schlemmer, M.Michaud, O.Kepp, AQ.Sukkurwala, L.Menger, E.Vacchelli, N.Droin, L.Galluzzi, R.Krzysiek, S.Gordon, PR.Taylor, P.Van Endert, E.Solary, MJ.Smyth, L.Zitvoige, G.Kroemer. *Immunity*, 2013, Volume 38, Issue 4, 729-741.
- 40 Ruryhius " HerbariumA mboinenseII, ". **1742-2** 55
- 41 S.GoodwinA; F.Smith; E.C.Honring *J. Am.S oc.***1959**,811,9 03
- 42 R B. WoodwardG; A. IacobucciFi; A. Hochstein *J. Am.C hemS. oc.***1959**,8 1,4 434
- 43 S.Michel; F.Tillequin; M.Koch *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 489
- 44 .Kouadio; J.C.Chenieux ; M.Rideau; C.Viel *J. Nat. Prod.* **1984**,47,872.
- 45 A.Langendoen; G.J.Koomen; U.K.Pandit. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3627.
- 46 L.Bengaouer; N.Boughandjioua; F.Hotellier; E.Seguin; F.Tillequin; M.Kock. *Journal of natural products.* **1989**, 52, 1107-1112.
- 47 V.K.Kansal; P.Potier *Tetrahedron* **1986**, 42, 2389.
- 48 J.Schmutz, F.Hunziker, *Pharmac. Acta Helv.* **1958**, 33, 341
- 49 J.Schmutz, H.Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 793
- 50 L.I.Dalton ; S.Demerac; B.C.Elnes ; J.W.Loder ; J.M.Swan; T.Teitei *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 27 15.
- 51 G.H.Svodofua; G.A.Poore; M.L.Monfort *J. Phnrm. Sci.* **1968**, 57, 1720.
- 52 J.Le Men ; W.I.Taylor. *Experientia* **1965**, 21, 508-510.
- 53 P.Potier *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 113
- 54 B.Festy, J.Poisson, C.Paoletti, *FEBS Letters* **1971**, 17, 321
- 55 C.Auclair, C.Paoletti, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 289
- 56 J.Bernardou, G.Meunier, C.Paoletti, B.Meunier, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 574
- 57 L.A.Zwelling, S.Michaels, D.Kerrigan, Y.Pommier, K.W.Kohn, *Biochem. Pharmacol.* **1982**, 31, 3261.
- 58 J.Vendôme, S.Létard, F.Martin, F.Svinarchuk, P.Dubreuil, C.Auclair, M. Le Bret, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6194.
- 59 E.Bisagni, N.Chi Hung, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2311.
- 60 W.Peczynska-Czoch, F.Pognan, L.Kaczmarek, J.Boratynski. *J. Med. Chem.* **1994**;37:3503.
- 61 .Ducrocq, F.Wendling, M.Tourbez-Perrin, C.Rivallé, P.Tambourin, F.Pochon, E.Bisagni, J.C.Chermann. *J. Med. Chem.* **1980**;23:1212.

- 62 P.Formisyn. *Thèse de Doctorat* N° 26,90. Ecole nationale supérieure des mines de St-Etienne, **1990**, p10.
- 63 R.Prudent, V.Moucadel, C.H.Nguyen et al., *Cancer Research*, **2010**, 70(23), 9865-9874
- 64 M.Sainsbury, *Synthesis* **1977**, 7, 437
- 65 F.Dufour. *Thèse de Doctorat, universite paul verlaine-metz*. **2007**.
- 66 S.Archer, B.S.Ross, L.Pica-Mattoccia, D.Cioli, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1204
- 67 R.B.Miller, S.Dugar, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 297
- 68 R.B.Miller, T.Moock, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3319
- 69 R.B.Miller, J.G.Stowell, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 886
- 70 C.Y.Liu ; P.Knochel. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7106–7115.
- 71 T.Konakahara; Y.B.Kiran; Y.Okuno; R.Ikeda; N.Sakai. *Tet. Lett.*, 2010, 51, 2335-2338.
- 72 C.M.Miller and F.O.McCarthy. *RSC Advances*, **2012**, 2, 8883–8918
- 73 E.Bisagni, M.Rautureau, C.Huel. *Heterocycles* **1988**, 27, 1671
- 74 J.Bergman, RCarlsson. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4663
- 75 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.
- 76 E.Differding and L.Ghosez *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1647-1650
- 77 Q.Zhang, C.S.Shi, H.R.Zhang and K.K.Wang. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 7977–7983.
- 78 J.M.Pedersen, W.R.Bowman, M.R.J.Elsegood, A.J.Fletcher and P.J.Lovell. *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 10615–10618.
- 79 D.L.Moody, M.Dyba, T.Kosakowska-Cholody, N.I.Tarasova and C.J.Michejda. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 2380–2384.
- 80 A.F.Martinez-Esperon, D.Rodriguez, L.Castedo and C.Saa. *Tetrahedron*, 2008, 64, 3674–3686.
- 81 P.A.Cranwell, J.E.Saxton. *J. Chem. Soc.* 1962, 3482.
- 82 P.A.Cranwell, J.E.Saxton. *Chem. & Ind.* 1962, 45.
- 83 J.Schmutz, H.Wittwer. *Helv. Chim. Acta* 1960, 43, 793
- 84 R.Besselièvre, H.-P.Husson. *Tetrahedron Supl.* No1 1981, 37, 241.
- 85 E.Bisagni, C.Ducrocq, J.-M.Lhoste, C.Rivalle, A.Civier. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1979, 1706.
- 86 P.Molina, P.M.Fresneda, P.Almendros. *Tetrahedron* 1993, 49, 1223.
- 87 A.V.Kibal'nyi, O.I.Kharaneko, V.I.Dulenko. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2001, 37, 1310.
- 88 J.Y.Lallemand; P.Lemaitre; L Beeley; P.Lesca; D.Mansuy. *Tetrahedron Lett.* 1978, 19,126.
- 89 A.Gouyette; R.Reynaud; J.Sadet; M.Baillagé; C.Gansser; S.Cros; F.Le GofEc; J.B.Le Pecq; C.Paoletti; C.Viel. *Eur.J. Med. Chem.-Chim Ther* 1980,i ,5,503.
- 90 M.J.E.Hewlins; A.H.Jackson; A.M.Oliveira-campos; P.V.R.Shannoru. *Chem- Ind.* 1981,338
- 91 a) S.Sainsbury, A.D.Smith; K.K.Vong; D.I.C.Scopes. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 1988, 2945-2954 ; b) C.Gansser ; C.Viel ; B.Viossat ; N. Rodier ; C.Merienne. *Il Farmaco, Ed. Sci.*, 1988, 43, 301-309.
- 92 a) C.Auclair; A.Pierre; E.Voisin; O.Pepin; S.Cros; C.Colas; J.-M.Saucier; B.Verschuere; P.Gros; C.Paoletti. *Cancer Res.*, 1987, 47, 6254-6261; b) D.Khayat; C.Borel; M.Azad; D.Paraisot; E.Malaurie; C.Bouloux; M.Weil. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1992, 30, 226-228.
- 93 a) S.Léonce; V.Perez; M.R.Casabianca-Pignede; M.Ansett; E.Bisagni; A.Pierré; G.Atassi. *Invest. New Drugs*, 1996, 14, 365 ; b) N.Guilbaud; L.Kraus-Berthier; D.Saint-Dizier; M.H.Rouillon; M.Jan; M.Burbridge; M.Visalli; E.Bisagni; A.Pierré; G.Atassi. *Cancer Chemother.*

- Pharmacol., 1996, 38, 513-521; c) A.Pierré; G.Atassi; M.Devissaguet; E.Bisagni. Drug of the Future, 1997, 22, 53-59.
- 94 R.Jasztold-Howorko, C.Landras, A.Pierré, G.Atassi, N.Guilbaud, L.Kraus-Berthier, S.Léonce, Y.Rolland, J.F.Prost, E.Bisagni, J. Med. Chem., 1994, 37, 2445-2452.
- 95 D.Mousset. Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine.Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides. Université d'Orléans, **2005**
- 96 D.L.Moody, M.Dyba, T.Kosakowska-Cholody, N.I.Tarasova, C.J. Michejda. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volume 17, Issue 8, 15 April **2007**, Pages 2380–2384.
- 97 H.A.Tran-Thi, T.Nguyen-Thi, S.Michel, F.Tillequin, M.Koch, B.Pfeiffer, A.Pierré, H.Trinh-Van-Dufat.Chem. Pharm. Bull., 2004, 52, 540-545.
- 98 N.Haider, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39, 511-521
- 99 P.J.Aragon, A.-D. Yapi, F.Pinguet, J. -M.Chezal, J.-C.Teulade, J.-P.Chapat, Y.Blache, Chem. Pharm.Bull., 2004, 52, 659-663.
- 100 G.desforges, L.picot, C.Montagne, V.Thiéry, T.Besson2, B.Joseph. Synthesis and preliminary antiproliferative evaluation of 1,3,9-triazacyclopenta[b]fluorene derivatives. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal chemistry, December **2005**; 20(6): 569–574
- 101 J.Hayler, M.Sainsbury, *J. Chem. Res. Synop.*, **1988**, 312-313.
- 102 C.M.Miller, E.C.O'Sullivan, K.J.Devine, F.O.McCarthy. Org. Biomol. Chem., **2012**, 10,7912.
- 103 a) A.N.Fujiwara, E.M.Acton, L.Goodman, J. Heterocycl. Chem., 1968, 5, 853-858 ; b) A.N.Fujiwara, E.M.Acton, L.Goodman, J. Heterocycl. Chem., 1969, 5, 379-387 ; c) E.M.Acton, V.L.Narayanan, P.A.Risbood, R.H.Shoemaker, D.T.Vistica, M.R.Boyd, J. Med. Chem., 1994, 37, 2185-2189.
- 104 D.Sengupta, N.Anand, *Indian. J. Chem.*, **1986**, 25B, 72-75.
- 105 N.Ramkumar et R.Nagarajan, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 736-41.
- 106 D.Mousset. Synthèse de l'analogue benzoxazinique de l'ellipticine.Synthèse et réactivité de bis-vinylphosphates dérivés d'imides. Université d'Orléans, **2005**
- 107 C.Graebe; C.Glaser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1872, 5, 12.
- 108 D.P.Chakraborty; B.K.Barman; P.K.Bose. Tetrahedron, 1965, 21, 681.
- 109 a) H.Furukawa; T. S.Wu; T.Ohta; C. .Kuoh, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4132-4138. b) H.Furukawa; C.Ito; M.Yogo; T. S.Wu, Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2672-2675. c) C.Ito; T. S.Wu, H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., 1987, 35, 450-452. d) C.Ito; H.Kanbara; T.S.Wu; H.Furukawa, Phytochemistry, 1992, 31, 1083-1084. e) C.Ito; M.Nakagawa; T.S Wu; H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1668-1671. f) H.Furukawa; T. S.Wu; T.Ohta, Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 4202-4205. g) C.Ito; T.S.Wu, H.Furukawa, Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 1143-1146. h) C.Ito; H.Furukawa, H. Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1355-1357.
- 110 A.W.Schmidt, K.R.Reddy and H.J.Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3193–3328.
- 111 C.Graebe; F.Ullmann, Liebigs Ann. Chem. 1896, 291, 16.
- 112 S.Kano; E.Sugino; S.Shibuya; S.J.Hibino, *Org. Chem.* 1981, 46, 3856.
- 113 S.Hibino; A.Tonari; T.Choshi; E.Sugino, *Heterocycles* 1993, 35, 441.
- 114 H.-J.Knölker; K.R.Reddy, *Chem. Rev.* 2002, 102, 4303.
- 115 J.A.Joule, In *Adv. Heterocycl. Chem.*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 35, p 83.
- 116 H.-J.Knölker; K.R.Reddy, In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Amsterdam, **2008**; Vol. 65,p1
- 117 Z.Liu; R.C.Larock, *Org. Lett.* 2004, 6, 3739.

- 118 Z.Liu; R.C.Larock, *Tetrahedron* **2007**, 63, 347
- 119 U.Pindur; H.Erfanian-Abdoust, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1681.
- 120 C.J.Moody, *Synlett*, **1994**, 681
- 121 K.Smith, D.Martin James, A.G.M.Martin; R.Byeb and D. John Faulknel. *Tetrahedron* 1992, Vol. 48. No. 36, pp. 7479-7488.
- 122 J.C.Lancelot; B.Letois; S.Rault; M.Robba. *Heterocycles* 1990, Vol. 31, N° 2 pp 241-246.
- 123 A.Caruso; A.S.Voisin-Chiret; J.C.Lancelot; M.S.Sinicropi; A.Garofalo; S.Rault. *Molecules* 2008, Vol. 13, pp 1312-1320.
- 124 I.P.Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 196, 525-535.
- 125 G.Mathe, M.Hayat, F.Devassal, L.Schwarzenberg, J.R.Schlumberger, M.Schneider, *Rev. Eur. et. Clin. Biol.* 1970, 15, 541-545.
- 126 B.M.Ansari, E.N., *Thompson Postgrad. Med. J.* 1975, 51, 103-105.
- 127 G.H.Svodolva; G.A.Poore; M.L.Monfort, *J. Pharm. Sci.* 1968, 57, 1720.
- 128 R.L.Whisler and J.N. Be Miller *Ibid*, **1958**, 13, 289.
- 129 a)R.L.Whisler and J.N.Be Miller *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 3705.b) R.L.Whisler and J.N.Be Miller. *Methods in carbohydr. Chem.*, Vol. 2, Academic Press, **1963**, p. 477.
- 130 J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin, and C.Monneret. *J. Org. Chem.* **1987** Vol. 52, N° 6, p 1051-1056
- 131 B.Bernet, A.Vasella. *Helv. Chim. Acta*, **1979** 62, 1990, 2400, 2411
- 132 J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin et C.Monneret. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1051-1056
- 133 E.Mossettig, R.Mozingo. *Org. Reactions*, **1948**, 4, 368
- 134 H.C.Brown, B.C.Subbo Rao. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5377
- 135 G.W.J.Fleet, C.J.Fuller, P.J.C.Harding. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1437
- 136 T.N.Sorell, R.J.Spillane. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2437
- 137 a)J.H.Babler. *Synthetic communications*, **1982** 12, 839.b)J.B.Babler, B.J.Invergo. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 11,
- 138 E.J. Corey, G. Schmidt. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 5, 399-402
- 139 Cranwell P.A. & Saxton J.E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482
- 140 T.Tabka, B.Letois, J.C.Lancelot, P Gauduchon, J.F.Heron, J.Y Le Taler, S.Rault, M.Robba, *Eur. J. Med. Chem.* 1989, 24 605-610.
- 141 B.Letoisl, J.C.Lancelotl, S.Raultl, M.Robbal, T.Tabka, P.GauduchorW, E.Bertreuxz, J.Y. Le Talaer. l'étude de la cytotoxicité in vitro de dérivé du carbazole III.3-Amino et 3-nitro-1,4-diméthyl-9H-carbazoles diversement substitué en position 6. *Eur J. Med. Chem.* **1990**, 25, 775-784
- 142 J.C.Florent, J.Ughetto-Monfrin, C.Monneret. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1051-1056.
- 143 T.Fujisawa; T.Sato. *Organic syntheses* vol. 1988, 66, p. 121.
- 144 C. Friedel et J. Crafts, « Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. », *C. r. hebd. séances Acad. sci.*, **1877**, vol. 84, n° 1, p. 1392-1450
- 145 C.C.Price. *The Alkylation of Aromatic Compounds by the Friedel-Crafts Method**Organic Reactions*, vol. 3, New York, NY, John Wiley & Sons, **1946**, 486
- 146 E.Clemmensen, « Über eine allgemeine Methode zur Reduktion der Carbonylgruppe in Aldehyden und Ketonen zur Methylengruppe », *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 47, n° 1, **1914**,p. 51-63 et p 681-687
- 147 S.Yamamura et Y.Hirata, « Zinc reductions of keto-groups to methylene groups », *Journal of the Chemical Society C: Organic*, **1968**, p. 2887-2889

- 148 R.Pappo; D.S.Jr.Allen; R.U.Lemieux; W.S.Johnson,"Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds.". *J. Org. Chem* 1956, 21 (4): 478–479.
- 149 A.Genot. Synthèse énantiospécifique et activité de nouvelles anthracyclines. Université René Descartes Paris. **1988**, p 88-96
- 150 A.P.Krapcho, J.R.Larson, J.M.Eldridge. *J. Org. Chem.*, 1977, Vol. 42, N° 23.
- 151 P.G.M.Wuts, C.L.Berg. *Tetrahedron Letters*, 1986, Vol. 27, N° 34, pp 3995-3998.
- 152 A.Abiko, J.C.Roberts, T.Takemasa, S.Masamune. *Tetrahedron Letters*, 1986, Vol. 27, N° 38, pp 4537-4540.
- 153 H.Brockman and M.Legrand. *Tetrahedron*, 1983, 19, 395, 7777.
- 154 a)F.Effenberger, G.Epple. *Angew. Chem. Internat.* , 1972, Edit., II, 299. b) W.D.Wulff and P.C.Tang. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 434.
- 155 M.Wills, J.R.Studley, *Chem. & Ind.*, **1994**, 552
- 156 V.Lecomte. Préparation d'androst-5-ènes modifiés en position 11 via l'étude de la réactivité de cétones énolisables et d'alcools tertiaires en série encombrée. *Chemical Sciences*. **2004**, Chimie ParisTech, 23-24
- 157 J.N.Chheda; J.A.Dumesic, *Catal. Today*, 2007, 123, 59.
- 158 W.Hartwig, *Tetrahedron*, 1983, 39, 2609.
- 159 McCombie, S.W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Editor-in-Chief: Barry, M. T., Ian, F., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, p 811.
- 160 M.Dobmeier, J.M Herrmann, D.Lenoir, B.König. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012; 8: 330–336.
- 161 W.Hartwig, Modern methods for the radical deoxygenation of alcohols, *Tetrahedron*, **1983**, IV, 16, 2609-45
- 162 D.H.R.Barton & S.W.Mac Combie. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1975**, 1574.
- 163 S.W.McCombie, W.B.Motherwell, M.J.Tozer, In *Organic Reactions*; S.E.Denmark, Ed.; John Wiley & Sons. Inc.: Hoboken, New Jersey, 2012, Vol. 77, p 161.