



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du

GRADE DE DOCTEUR DE

L'UNIVERSITE DE METZ

Mention: Chimie moléculaire

par

Delphine JOSEPH

**SYNTHESE DE TETRAHYDROCARBAZOLONES ET
APPLICATION A LA PREPARATION D'ANALOGUES
HETEROCYCLIQUES DES PYRIDO-CARBAZOLES**

Soutenue le 23 Octobre 1995 devant la commission d'examen

Mme A.-M. OLIVEIRA CAMPOS: Professeur à l'Université de BRAGA (Portugal) (Rapporteur)

MM. E. BISAGNI : Directeur de Recherche au CNRS (ORSAY)(Rapporteur)

P. COUTROT : Professeur à l'Université de NANCY I

G. RAMOS TOMBO : Directeur de Département CIBA-GEIGY (BALE-Suisse)

G. KIRSCHE : Directeur de l'Université de METZ (Directeur de thèse)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



022 420523 4

VB 105733

UNIVERSITE DE METZ

THESE

présentée en vue de l'obtention du

GRADE DE DOCTEUR DE
L'UNIVERSITE DE METZ

Mention: Chimie moléculaire

par

Delphine JOSEPH

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE -METZ	
N° inv.	19950635
Cote	S/M3 95/33
Loc	Magasin

**SYNTHESE DE TETRAHYDROCARBAZOLONES ET
APPLICATION A LA PREPARATION D'ANALOGUES
HETEROCYCLIQUES DES PYRIDO-CARBAZOLES**

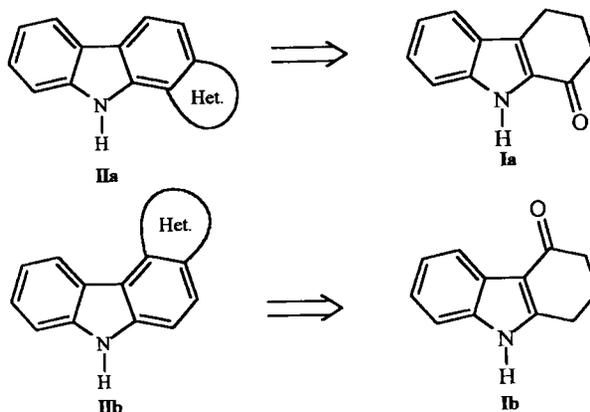
Soutenu le 23 Octobre 1995 devant la commission d'examen

Mme A.-M. OLIVEIRA CAMPOS: Professeur à l'Université de BRAGA (Portugal) (Rapporteur)
MM. E. BISAGNI : Directeur de Recherche au CNRS (ORSAY)(Rapporteur)
P. COUTROT : Professeur à l'Université de NANCY I
G. RAMOS TOMBO : Directeur de Département CIBA-GEIGY (BALE-Suisse)
G. KIRSCH : Professeur à l'Université de METZ (Directeur de thèse)

RESUME

Certains pyridocarbazoles tels que l'ellipticine et l'olivacine sont connus pour leur activité anti-tumorale. Ces dérivés ont subi de nombreuses modifications structurales afin de connaître leur mode d'action et de préparer des composés ayant une activité plus élevée.

Dans cette optique, les travaux présentés, concernent la synthèse de nouveaux analogues des pyridocarbazoles. Les dérivés tétracycliques (**II**) sont obtenus à partir des tétrahydrocarbazolones (**I**) par construction d'hétérocycles à la place du noyau pyridinique.



Une première partie décrit la synthèse des tétrahydrocarbazolones et de leurs dérivés méthylés. Ces cétones sont préparées par synthèse indolique de FISCHER à partir de cyclohexanediones méthylées ou non. De nouvelles conditions ont été étudiées afin d'améliorer les résultats des cyclisations et de généraliser ces méthodes aux dérivés méthylés.

Une seconde partie traite de la synthèse des tétracycles aux dépens des tétrahydrocarbazol-1-ones (**Ia**) et -4-ones (**Ib**). Ainsi, de nouveaux dérivés tels que des furo-, thiéno-, sélénolo-, sélénadiazolo- et pyrazolocarbazoles (**II**) ont été préparés.

MOTS-CLES

- Tétrahydrocarbazolones
- Synthèse indolique de FISCHER
- Pyridocarbazole (ellipticine et olivacine)
- Furocarbazole
- Thiéno-carbazole
- Sélénocarbazole
- Sélénadiazolocarbazole
- Pyrazolocarbazole

REMERCIEMENTS

Je remercie Madame CAMPOS, Docteur à l'Université de Braga (Portugal), Monsieur BISAGNI, Directeur de Recherche au CNRS (ORSAY) et Monsieur COUTROT, Professeur de l'Université de Nancy I, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Je remercie Monsieur RAMOS, Directeur du Département *Plant Protection* de CIBA-GEIGY (Bâle-Suisse) d'avoir accepté d'être membre du jury. Je tiens à lui exprimer ainsi qu'au Dr. P. CHEMLA, Directeur de recherches CIBA-GEIGY, toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie dans leur laboratoire mais aussi pour leur gentillesse, leur bonne humeur et leur disponibilité.

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Metz. Que son Directeur, Monsieur Daniel PAQUER, en soit remercié.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur KIRSCH, Directeur de thèse, pour sa confiance et ses conseils indispensables à la réalisation de ce travail.

Ces travaux n'auraient pu voir le jour sans l'aide des techniciennes du service d'analyse: V. PODDIG pour les microanalyses, M. WANIOVSKI pour les spectres RMN, C. LUCAS pour les spectres de masse. Je remercie aussi la secrétaire du laboratoire, F. WUNSCH pour son aide dans les tâches administratives.

Je ne peux oublier de remercier ceux qui ont partagé les quatre années passées au laboratoire: A. COMEL, M. AADIL, D. PRIM, L. MARTARELLO, N. JARKAS, V. CHARLIER, M. COURREJOU et S. DESPRET ainsi que tous les autres membres du LCO.

Mes pensées vont également aux membres du Laboratoire d'Electrochimie des Matériaux: J.-M. LECUIRE, C. BOULANGER, M. BELEY, E. MEUX, P. MAGRI, P. MULLER, N. STEIN et J.-J. VERMORAL. Je les remercie pour leur gentillesse et leurs conseils.

Je terminerai ces remerciements en pensant à ma mère et à mon frère. Je les remercie d'avoir partagé mes joies, mes peines et mes angoisses avec beaucoup de patience. Qu'ils voient dans ce mémoire l'aboutissement de tous leurs efforts et de tous leurs sacrifices.

SOMMAIRE

Résumés et mots-clés	I
Remerciements	II

PARTIE I

Chapitre 1: Les anticancéreux de la famille des ellipticines et leurs modes d'action	p 1 à 22
1.1 Historique	1
1.2 Principales modifications structurales apportées à l'ellipticine	2
1.3 Origine de l'activité anticancéreuse de l'ellipticine et de ses dérivés	6
1.3.1 Affinité de l'ellipticine et de ses dérivés pour l'ADN	6
1.3.1.1 Liaisons faibles	6
- <i>Interactions internes à la double hélice de l'ADN</i>	6
- <i>Interactions externes à la double hélice de l'ADN</i>	8
1.3.1.2 Liaisons covalentes	9
- <i>Formation et réactivité des quinone-imines</i>	9
- <i>Mécanismes alternatifs</i>	11
1.3.2 Inhibition de la topoisomérase II	13
1.4 Conclusions et avenir de l'ellipticine et de ses dérivés en chimiothérapie	15
1.5 Méthodes de synthèses des ellipticines	17
1.5.1 Stratégies de type B	18
1.5.2 Stratégies de type C	19
1.5.3 Stratégies de type D	21
Chapitre 2: Stratégies de synthèses	23 à 26
2.1 Introduction	23
2.2 Schéma rétrosynthétique	24
2.3 Objectifs du travail	25
2.3.1 Synthèses des tétrahydrocarbazolones	25
2.3.2 Synthèses des analogues hétérocycliques des pyrido-carbazoles	26

Chapitre 3: Etude bibliographique sur les synthèses des différentes tétrahydrocarbazolones	27 à 40
3.1 2,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-1-one	27
3.1.1 Par oxydation du 1,2,3,4-tétrahydro-9 <i>H</i> -carbazole	27
3.1.2 Par photocyclisation	28
3.1.3 Par cyclisation oxydante	28
3.1.4 Par synthèse indolique de FISCHER	29
3.2 1,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-2-one	32
3.2.1 Par réduction par les métaux dissous	32
3.2.2 Par la réaction de Pummerer	32
3.2.3 Par synthèse indolique de FISCHER à partir de la cyclohexane-1,3-dione ou de ses dérivés	33
- <i>A partir de la cyclohexane-1,3-dione</i>	33
- <i>A partir du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione</i>	34
3.3 1,2,4,9-Tétrahydrocarbazol-3-one	35
3.3.1 Par réduction par les métaux dissous	35
3.3.2 Par synthèse indolique de FISCHER à partir de la cyclohexane-1,4-dione ou de ses précurseurs	35
- <i>A partir de la cyclohexane-1,4-dione</i>	35
- <i>A partir de la cyclohexane-1,4-dione monoprotégée</i>	36
- <i>A partir de la 4-hydroxycyclohexanone</i>	37
3.4 1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-one	38
3.4.1 Par oxydation régiosélective du 1,2,3,4-tétrahydro-9 <i>H</i> -carbazole	38
- <i>Oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone</i>	38
- <i>Oxydation par le tétrafluoroborate ou le perchlorate de 2,2,6,6-tétraméthyl- pipéridine-1-oxonium</i>	38
3.4.2 Par construction du cycle azoté	39
3.4.3 Par couplage de type HECK	39
3.4.4 Par synthèse indolique de FISCHER	40

Chapitre 4: Synthèses des tétrahydrocarbazolones: réalisation et optimisation	41
4.1 Préparation des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones	41
4.1.1 Oxydations du 1,2,3,4-tétrahydro-9 <i>H</i> -carbazole et du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-9 <i>H</i> -carbazole	41
4.1.2 Synthèse indolique de FISCHER aux dépens des phénylhydrazones de la cyclohexane-1,2-dione	43
4.1.3 Synthèse indolique de FISCHER aux dépens des phénylhydrazones de la 4-méthylcyclohexane-1,2-dione	45
4.1.4 Conclusions	46
4.2 Préparation des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones	47
4.2.1 Préparation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione	48
4.2.2 Synthèses des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones	49
4.2.2.1 Méthode d'acétalisation-indolisation (en une étape)	49
4.2.2.2 Méthode d'acétalisation puis d'indolisation (en deux étapes)	55
4.2.2.3 Recherche de nouvelles conditions d'indolisation	57
4.2.3 Conclusions	63
4.3 Préparation des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones	64
4.3.1 Synthèse de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one	64
4.3.1.1 Préparation de la cyclohexane-1,4-dione	64
4.3.1.2 Monoprotection de la cyclohexane-1,4-dione	65
4.3.2 Synthèse de la 6,9-diméthyl-1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one	66
4.3.2.1 Préparation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione	66
4.3.2.2. Monoacétalisation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione	67
4.3.3 Synthèse indolique de FISCHER aux dépens des cyclohexane-1,4-diones monoprotégées	68
4.3.3.1 Préparation des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones	68
4.3.3.2 Préparation de la 1,4-diméthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one	69
4.3.4 Conclusions	72
4.4 Préparation des 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones	73
4.4.1 1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-one	73
4.4.2 6-Méthoxy-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one	75
4.4.3 Conclusions	75

Chapitre 5: N-protection et N-alkylation des tétrahydrocarbazolones	76 à 79
5.1 Conditions opératoires utilisées	76
5.2 N-protection et N-alkylation aux dépens des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones ..	77
5.3 N-protection et N-alkylation aux dépens des 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones ..	78
5.4 N-alkylation aux dépens des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones	78
5.5 N-alkylation aux dépens des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones	79
5.6 Conclusion	79
 Chapitre 6: Déprotection de la fonction cétonique: accès aux tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones N-méthylées	 80 à 81
6.1 Préparation des 9-méthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones	80
6.2 Préparation des 9-méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones	80
6.3 Conclusions	81
 Chapitre 7: Conclusions sur les synthèses des tétrahydrocarbazolones	 82 à 84
 Chapitre 8: Partie expérimentale 1: synthèses des tétrahydrocarbazolones	 85 à 146
- Généralités	85
- 1,2,3,4-Tétrahydro-9 <i>H</i> -carbazoles	87
- Monophénylhydrazones de la cyclohexane-1,2-dione	88
- 2,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-1-ones	90
- Séparation à l'aide du réactif de Girard	92
- Monophénylhydrazones de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione	92
- 4-Méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones	94
- Monophénylhydrazones de la cyclohexane-1,3-dione, 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione	96-100
- 1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-ones	100-101
- 2,5-Diméthyl cyclohexane-1,3-dione	102-103
- Monoprotéctions de la cyclohexane-1,3-dione, 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione	103
- 3-Acétoxy cyclohex-2-èn-1-one	106
- Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9' <i>H</i> -carbazole)]	107
- Oxotétrahydrocarbazolénines	112
- Cyclohexane-1,4-dione	115-116

- 2,5-Diméthyl cyclohexane-1,4-dione	117-118
- 1,4,9,12-Tétraoxaspiro[4.2.4.2]tétradécane	119
- 1,4-Dioxaspiro[4.5]décan-8-ones	120
- Spiro[1,3-dioxolane-2,3'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9' <i>H</i> -carbazoles)]	122
- 4-Hydroxy-1,4-diméthyl-9 <i>H</i> -carbazole	124
- N-Méthylation ou N-mésylation	126-139
- 1,2,4,9-Tétrahydrocarbazol-3-ones	139-142
- 1,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-2-ones	142-146

PARTIE II

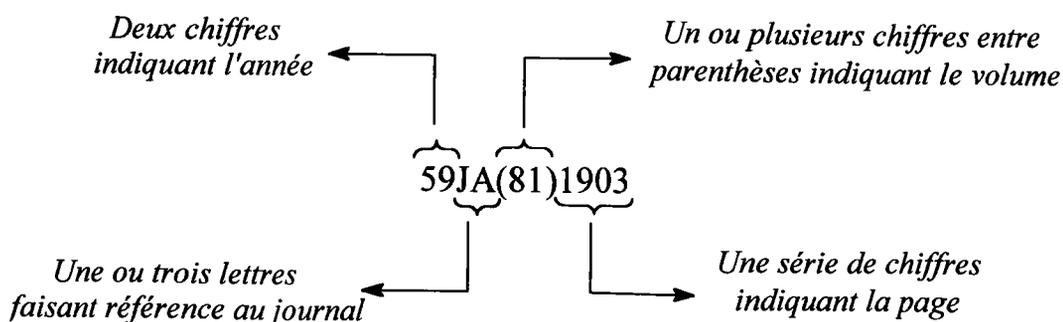
Chapitre 9: Etude bibliographique concernant la synthèse d'analogues hétérocycliques de pyrido-carbazoles	147 à 161
9.1 Synthèse de l'ellipticine et de ses dérivés à partir des tétrahydrocarbazolones	147
9.1.1 Synthèse d'ellipticines substituées en position 1	147
9.1.2 Synthèse de la 5-méthylthioellipticine et de la 5-méthoxyellipticine	149
9.2 Analogues hétérocycliques des pyridocarbazoles	153
9.2.1 Les furo-carbazoles	153
9.2.1.1 Introduction	153
9.2.1.2 Synthèse des furo-carbazoles	153
a. Par synthèse indolique de FISCHER à partir d'hydrazinobenzo[b]furanne ..	153
b. Par synthèse indolique de FISCHER à partir des tétrahydrobenzo[b]furannone	154
c. Par insertion de nitrène	155
d. Par électrocyclisation	155
9.2.2 Les thiéno-carbazoles	156
9.2.2.1 Introduction	156
9.2.2.2 Synthèses des thiéno-carbazoles	158
a. Par photocyclisation	158
b. Par électrocyclisation	159
9.2.3 Les thiadiazolo-carbazoles	160
a. Par synthèse indolique de FISCHER	161
b. Par condensation avec le tétranitruure de soufre	161
9.3 Conclusions	161

Chapitre 10: Synthèse des dérivés tétracycliques à partir des tétrahydrocarbazolones.....	162 à 200
10.1 Préparation des tétracycles aux dépens de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one	162
10.1.1 Synthèse de [1,2,3]sélénadiazolo[4,5- <i>a</i>]carbazoles et essais de synthèse de [1,2,3]thiadiazolo[4,5- <i>a</i>]carbazoles	162
a. [1,2,3]Sélénadiazolo[4,5- <i>a</i>]carbazole	162
b. [1,2,3]Thiadiazolo[4,5- <i>a</i>]carbazole	165
10.1.2 Essais de synthèse du 10 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>a</i>]carbazole	168
10.2 Préparation des analogues tétracycliques à partir des dérivés de la 2,3,4,9- tétrahydrocarbazol-1-one	171
10.2.1 Synthèse de 10 <i>H</i> -furo[2,3- <i>a</i>]carbazoles	171
10.2.2 Synthèse de 10 <i>H</i> -thiéno[3,4- <i>a</i>]- et 10 <i>H</i> -thiéno[2,3- <i>a</i>]carbazoles	172
a. Préparation de 10 <i>H</i> -thiéno[3,4- <i>a</i>]carbazoles à partir des 2-hydroxyméthylidène tétrahydrocarbazol-1-ones	172
b. Essais de préparation de 10 <i>H</i> -thiéno[2,3- <i>a</i>]carbazoles à partir des 1-chloro-4,9- dihydro-3 <i>H</i> -carbazole-2-carbaldéhydes	177
10.2.3 Essais de synthèse de 10 <i>H</i> -thiazolo[4,5- <i>a</i>]carbazoles	182
a. Bromation radicalaire	183
b. Bromation électrophile	183
10.3 Conclusions	185
10.4 Préparation des tétracycles aux dépens de la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one	186
10.4.1 Synthèse de [1,2,3]sélénadiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazoles et essais de synthèse de [1,2,3]thiadiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazoles	186
a. 6 <i>H</i> -[1,2,3]Sélénadiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazole	186
b. 6 <i>H</i> -[1,2,3]Thiadiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazole	188
10.4.2 Essais de synthèse du 7 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>c</i>]carbazole	189
10.5 Préparation des analogues tétracycliques à partir des dérivés de la 1,2,3, 9- tétrahydrocarbazol-4-one	191
10.5.1 Synthèse du 6 <i>H</i> -furo[3,2- <i>c</i>]carbazole	191
a. Préparation du 9-méthyl-3-hydroxyméthylidène-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one	191
b. Aromatisation	192
c. Construction de l'hétérocycle furannique	192

10.5.2 Synthèse du 6 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]carbazole	193
10.5.3 Essais de synthèse du 6 <i>H</i> -thiéno[3,4- <i>c</i>]carbazole	194
10.5.4 Synthèse de 6 <i>H</i> -thiéno[3,2- <i>c</i>]- et 6 <i>H</i> -sélénolo[3,2- <i>c</i>]carbazole	195
a. Préparation du 4-chloro-1,9-dihydro-2 <i>H</i> -carbazole-3-carbaldéhyde	195
b. Construction des cycles thiophénique et sélénophénique	196
c. Aromatisation	196
10.5.5 Essais de synthèse du 6 <i>H</i> -thiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazole	197
a. Bromation radicalaire	197
b. Bromation électrophile	198
c. Essais de synthèse de thiazolo[5,4- <i>c</i>]carbazole	199
10.6 Conclusions	200
 Chapitre 11: Partie expérimentale 2: Synthèse des dérivés tétracycliques	201 à 258
- Semicarbazones	201
- Sélénadiazolo-carbazoles	204
- Carbéthoxyhydrazones	208
- 6-Méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ylidène-malononitrile	214
- Hydroxyméthylidène-tétrahydrocarbazolones	215
- Mode opératoire général d'aromatisation par la DDQ	219
- Furo-carbazoles	223
- Tétrahydrocarbazole-méthylidènesulfénylacétate de méthyle	225
- 10 <i>H</i> -thiéno[3,4- <i>a</i>]carbazoles	227
- Réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD	230
- Bromation des tétrahydrocarbazolones	236
- Pyrazolo[4,3- <i>c</i>]carbazole	242
- Thiéno[3,2- <i>c</i>]carbazoles et sélénolo[3,2- <i>c</i>]carbazoles	244
- 3-Méthylthio-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[<i>c</i>]thiophène-1-carboxylate d'éthyle	247
- Thiéno[3,2- <i>a</i>]carbazoles	248
- 1,4-Diméthyl-9 <i>H</i> -carbazole	251
- 1,4-Diméthyl-9 <i>H</i> -carbazole-3-carbaldéhyde	252
- 1,4,9-Triméthyl-9 <i>H</i> -carbazole-3-carbaldéhyde	253
- Acide 1,4,9-triméthyl-9 <i>H</i> -carbazole-3-carboxylique	254
- Mode opératoire général de formation des amides	255

- Isosélénezolo[5,4- <i>b</i>]carbazole et isothiazolo[5,4- <i>b</i>]carbazole	257
Chapitre 12: Conclusions générales et prospectives	259 à 264
12.1 Conclusions générales	259
a. sur la synthèse des tétrahydrocarbazolones	259
b. sur la synthèse des dérivés tétracycliques	260
12.2 Prospectives	260
12.2.1 Stratégie de type B: synthèse indolique de FISCHER	260
12.2.2 Stratégie de type D: réactions de métallation aux dépens de carbazoles fonctionnalisés	262
Codes des ouvrages	265
Références bibliographiques	267
Abréviations et acronymes	281

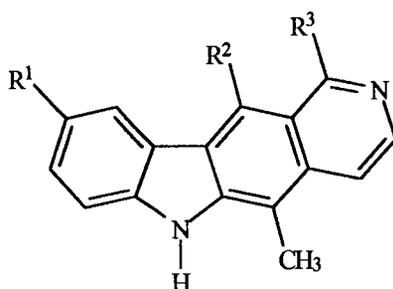
Nota Bene: Les références bibliographiques ont été notées selon le système utilisé par A. R. KATRITZKY et J. M. LAGOWSKI, dans *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Voir p.265 la liste des ouvrages référencés avec leurs codes).



Chapitre 1: Les anticancéreux de la famille des ellipticines et leurs modes d'action.

1.1 Historique

En 1959, GOODWIN et ses collaborateurs <59JA(81)1903> isolent plusieurs alcaloïdes des feuilles d'*Ochrosia elliptica* Labill, arbuste d'origine tropicale. Parmi ces alcaloïdes, on trouve l'ellipticine (5,11-diméthyl pyrido[4,3-*b*]carbazole) et la 9-méthoxyellipticine dont les structures ont été établies par WOODWARD et ses collaborateurs <59JA(81)4434>(Schéma 1).



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

- Schéma 1 -

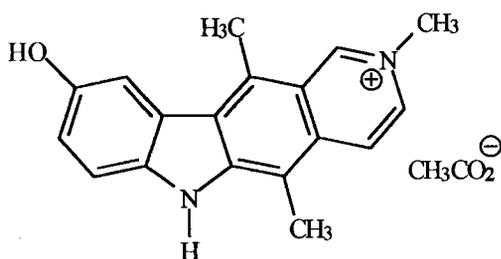
Ultérieurement, l'ellipticine et certains de ses dérivés tels que l'olivacine (Schéma 1) ont été isolés d'autres espèces de la famille des Apocynacées (*Aspidosperma*, *Tabernaemontana*, *Strycnos dinklagei*) <82MI(12)163> <87MI591> et moins fréquemment d'espèces de la famille des Loganiacées.

Bien qu'en 1742 RUMPHIUS <1742MI255> <86T(42)2389> ait décrit l'utilisation du latex d'*Ochrosia oppositifolia* contre certains cancers du nez et de la face, il faudra attendre les travaux de DALTON et de ses collaborateurs en 1967 pour que l'activité anti-tumorale de l'ellipticine sur différentes tumeurs animales expérimentales soit mise en évidence <67AJC(20)2715>. En 1968, SVOBODA et ses collaborateurs décrivent l'activité

anticancéreuse de la 9-méthoxyellipticine <68JPS(57)1720>. Par la suite, la cytotoxicité de ces alcaloïdes s'est révélée significative sur les cultures de carcinome humain.

Depuis lors, ces alcaloïdes n'ont cessé de susciter l'intérêt des chimistes organiciens et des pharmacologues, d'une part pour leurs propriétés anti-tumorales <94MI(41)371> <92CSR113> et d'autre part, du fait de la faible teneur en alcaloïdes dans les extraits de plantes et de la raréfaction de la flore en question.

En 1973, SANOFI commercialise en France un dérivé de l'ellipticine, le « Céliptium[®] » (acétate de 2-méthyl-9-méthoxy ellipticinium) <82USP4 310 667> pour le traitement de la leucémie myéloblastique (Schéma 2) mais ce composé aura une carrière plutôt limitée en chimiothérapie.



Céliptium[®]

- Schéma 2 -

1.2 Principales modifications structurales apportées à l'ellipticine.

La structure tétracyclique de l'ellipticine étant relativement simple, de nombreux dérivés ont été synthétisés <90MI(39)239> afin d'obtenir:

- des informations sur le mécanisme d'action de l'ellipticine *in vivo*,
- des composés ayant une activité plus élevée que celle de l'ellipticine elle-même.

Les principales modifications, apportées à l'ellipticine, sont résumées dans le tableau suivant (tableau 1):

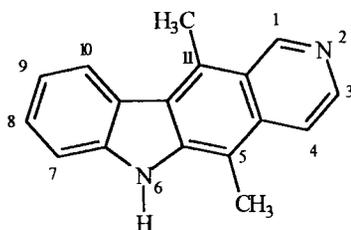
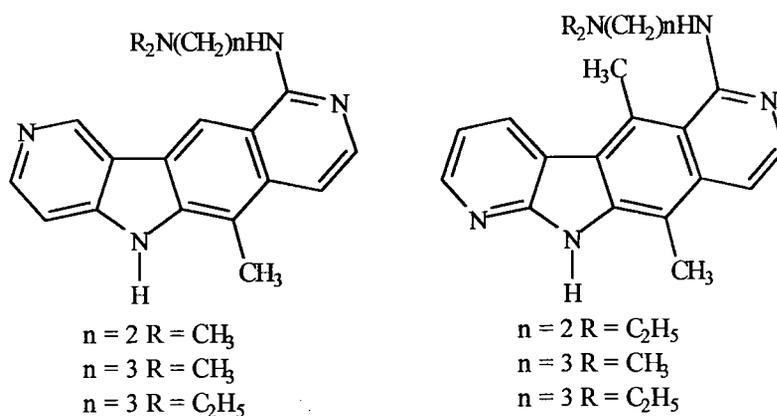


Tableau 1: Principales modifications structurales apportées à l'ellipticine

MODIFICATIONS STRUCTURALES	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
Hydroxylation ou méthylation en position 7 ou/et 9	<78TL1261> <80MI(15)503> <81CI(L)338> <81JCS(P1)2906> <81TL(22)2119> <83JOC(48)886>
Insertion d'un atome d'azote à la place des carbones 7 ou 9 donnant accès à la série des azaellipticines	<79JCS(P1)138> <79JCS(P1)142> <80JMC(23)1212> <80JOC(45)2176> <81T(37)2097>
Quaternisation de l'atome d'azote pyridinique (N2) conduisant à la série des elliptiums	<82CJC(60)2426> <84TL(25)2105>
Méthylation sur l'azote indolique (N6)	<80JA(102)1457> <82H(17)59> <82H(19)2295> <83T(39)3673>
Addition d'un groupement méthoxy ou méthylthio en position 5	<81CPB(29)1606> <81H(15)207>
Addition de chaînes β et ω -dialkylamino[alkylamine] en position 1	<79JCS(P1)1706> <79JCS(P1)142> <80JMC(23)1212> <80JOC(45)2176> <80MI(67)1> <81T(37)2097> <83JMC(26)181>
Déplacement du groupement méthyle de la position 11 à la position 1 conduisant à la série des olivacines	<73CR(C)(276)1727> <76TL1873> <78TL4055> <81T(37)241> <82CJC(60)2426> <82H(19)1673> <82H(19)2295>
Suppression du groupement méthyle en position 11	<79JCR(S)387> <79JCS(P1)142> <79JHC(16)7> <80MI(15)503> <81T(37)2097> <82H(19)1673>
Dimérisation des pyridocarbazoles conduisant aux bispyridocarbazoles	<75PNA(72)2915> <80JMC(23)1330>

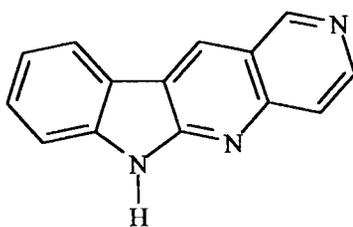
Les modifications structurales, préalablement citées, conservent généralement la structure pyrido[4,3-*b*]carbazole de l'ellipticine. Par ailleurs, des analogues hétérocycliques de l'ellipticine ont été synthétisés:

- BISAGNI et ses collaborateurs ont préparé des 7-azaellipticines et 9-azaellipticines (Schéma 3) <cf. tableau 1>:



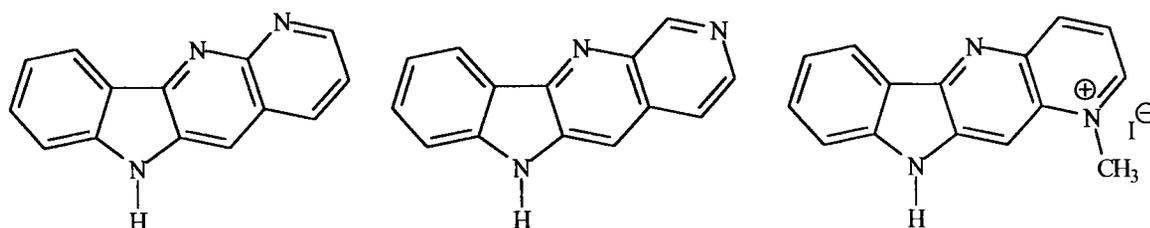
-Schéma 3 -

- KONOVA et SEMNOV décrivent la synthèse de la 5-azaellipticine (Schéma 4) <82KGS1211>:



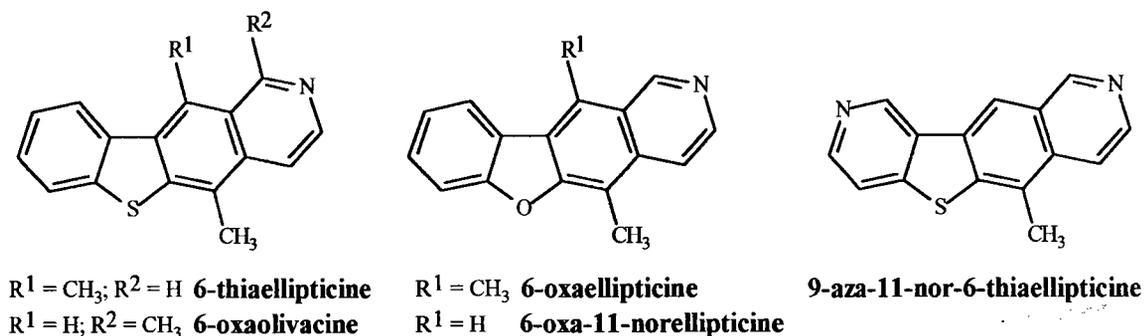
- Schéma 4 -

- QUEGUINER et ses collaborateurs ont préparé de nouvelles azaellipticines telles que les 6*H*-indolo[3,2-*b*]naphtyridines (Schéma 5) <80TL(21)4485>:



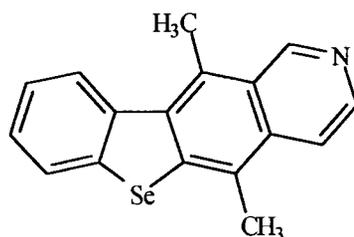
- Schéma 5 -

- GOODMAN et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de la 6-thiaellipticine <68JHC(5)853> et de la 6-oxaellipticine <69JHC(6)379>. CAMPAIGNE et ASHBY, quant à eux, ont préparé l'isostère soufré de l'olivacine, la 6-thiaolivacine <69JHC(6)875>. Plus tard, KANO et ses collaborateurs ont mis au point la préparation de la 6-oxa-11-norellipticine, de la 6-thiaellipticine et 9-aza-11-nor-6-thiaellipticine <82JOC(47)3566> (Schéma 6).



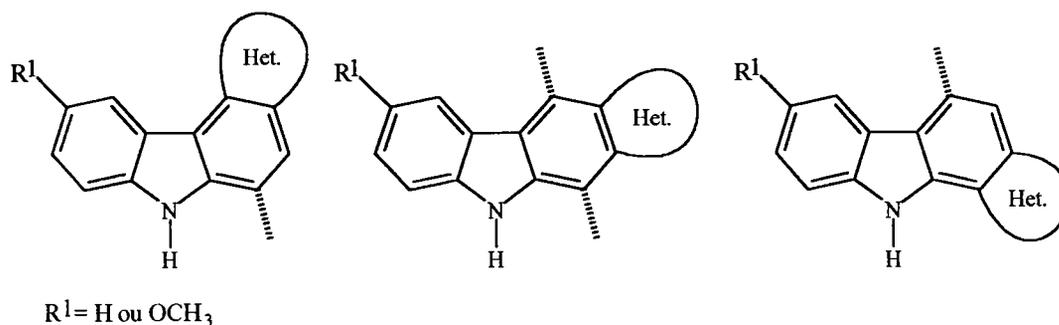
- Schéma 6 -

- DARI a préparé la 6-sélénioellipticine (Schéma 7) <91TH189>:



- Schéma 7 -

Nous avons plus particulièrement orienté nos travaux vers la synthèse d'autres analogues hétérocycliques de l'ellipticine, en remplaçant le noyau pyridinique par des hétérocycles soufrés (et/ou azotés) et sélénisés (et/ou azotés) isoélectroniques ou non de la pyridine (Schéma 8).



- Schéma 8 -

1.3 Origine de l'activité anticancéreuse de l'ellipticine et de ses dérivés

Le mécanisme d'action de l'ellipticine et de ses dérivés *in vivo* n'est pas encore bien connu mais de nombreux travaux et de nombreuses spéculations, plus ou moins basées sur l'expérimentation, ont été réalisés afin de résoudre cette énigme.

1.3.1 Affinité de l'ellipticine et de ses dérivés pour l'ADN.

L'ellipticine s'associe à la double hélice d'ADN avec un coefficient d'affinité (appelé encore constante d'association) de 10^{-5} M <74PNA(71)5078> <78MI(60)1003> <87MI(259)1>. Ceci conduit à la dissociation des paires de bases et à la dénaturation de l'ADN.

L'introduction d'un groupement hydroxyle ou amine en position 9 engendre une augmentation de la valeur de cette constante d'association <86T(42)2389>. Ce phénomène s'explique par la formation de liaisons hydrogène entre le proton de la fonction alcool ou amine avec les groupements phosphate de l'ADN.

Cependant, certains de ses dérivés tels que la 9-amino ou la 9-fluoroellipticine, possédant une constante d'association élevée, n'ont pas ou peu d'activité *in vivo*. Ainsi, il n'existe pas de corrélation directe entre le coefficient d'affinité et l'activité anti-tumorale mais une constante d'association élevée est nécessaire pour que se développe une activité anti-tumorale.

1.3.1.1 Liaisons faibles

- Interactions internes à la double hélice de l'ADN

La structure tétracyclique coplanaire de l'ellipticine et la présence de chromophores similaires à ceux d'une paire de bases purine-pyrimidine lui permettent de s'insérer aisément entre les paires de bases de l'ADN. Ainsi, les composés hydroxylés en position 9 s'insèrent préférentiellement entre la paire Guanine(G)-Cytosine(C), après une séquence (G-C,G-C), suivie d'une paire Adénine-Thymine (A-T) ou G-C <92MI21> <93MI(70)263> (Figure1).

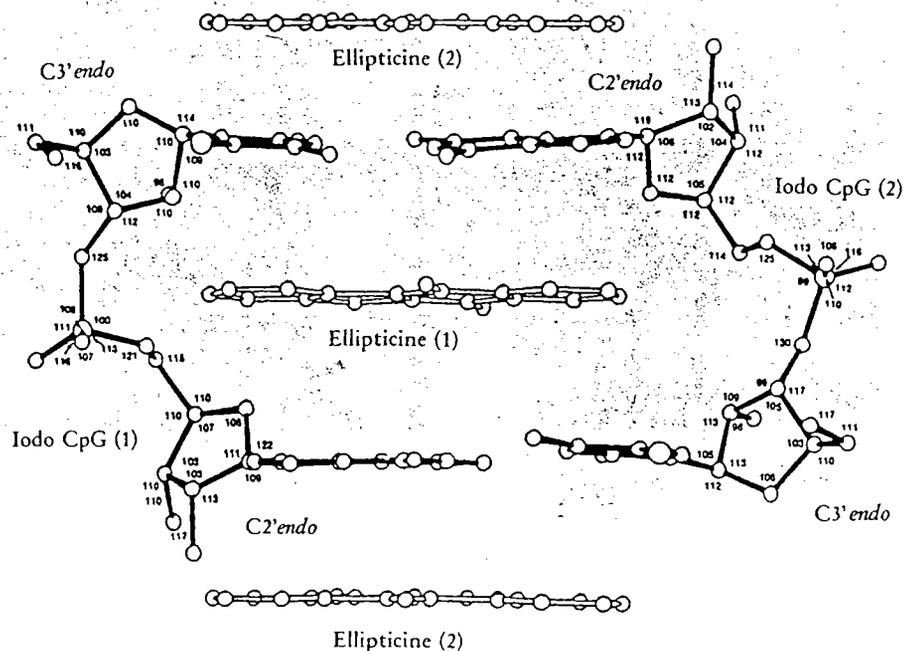


Figure 1: *Structure déterminée par rayons X du complexe intercalant ellipticine-(5-iodo-CpG)₂ <79MI(135)813>*

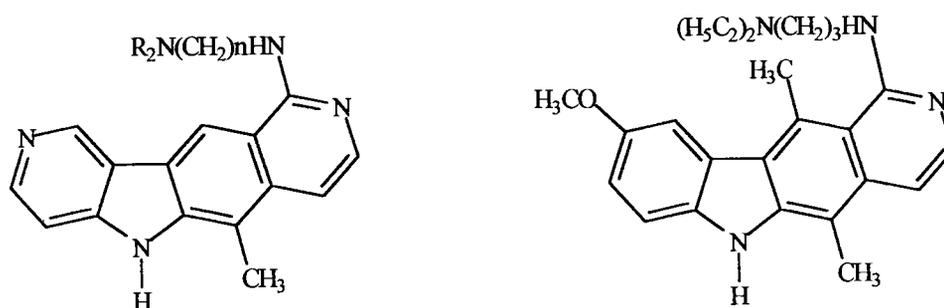
Les interactions sont de type hydrophobe, liaisons hydrogène ou forces de VAN DER WAALS. Aussi, toute modification structurale nuisant à la capacité d'insertion se traduit par une diminution de la cytotoxicité et de l'activité anti-tumorale. En effet, l'introduction de groupement volumineux en position 9 comme le brome ou le groupement nitro empêche l'intercalation du dérivé et conduit à la diminution de la cytotoxicité par rapport à celle de l'ellipticine; la 9-bromoellipticine est inactive.

La forte affinité de l'ellipticine et de ses analogues pour l'ADN et leur intercalation entre les paires de bases sont les principaux facteurs responsables de l'activité anti-tumorale. Toutefois, cette faculté d'insertion (comme l'affinité) constitue une condition nécessaire mais pas suffisante pour justifier cette activité. Ainsi, la 9-hydroxyellipticine possède une activité anti-tumorale très supérieure à celle de l'ellipticine <78TL(19)1261> bien que l'introduction d'un groupement hydroxyle en position 9 ne modifie pas de façon significative la capacité d'insertion.

- Interactions externes à la double hélice de l'ADN

Un second type d'interaction avec l'ADN, externe à la double hélice, a été mis en évidence.

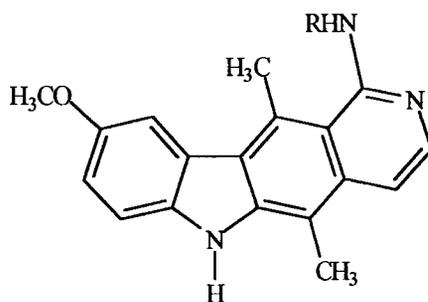
BISAGNI et ses collaborateurs ont synthétisé des 9-azaellipticines <79JCS(P1)142> substituées en position 1 par une chaîne [(dialkylamino)]alkylamino (Schéma 9) et possédant une activité anti-tumorale supérieure à celle de l'ellipticine. Par exemple, la 9-azaellipticine (BD40) et la 9-méthoxyellipticine <79JCS(P1)1706> (Schéma 9), substituées par la chaîne (diéthylamino)propylamino, présentent une action anti-tumorale, sur la leucémie expérimentale L1210 de la souris, supérieure à celle de la 9-azaellipticine (BR1376) <77CR(285D)945> <80JMC(23)1212> et à celle de la 9-méthoxyellipticine <83JMC(26)181> respectivement.



- n = 2 R = CH₃
- n = 3 R = CH₃
- n = 3 R = C₂H₅ (BD40)

- Schéma 9 -

Plus tard, LARUE et ses collaborateurs <88JMC(31)1951> ont préparé une série d'analogues de la 9-méthoxyellipticine, substitués en position 1 par des chaînes alkylamino de différentes longueurs (Schéma 10), afin d'étudier leur influence sur les propriétés pharmacologiques. Bien que l'affinité de ces composés pour l'ADN soit similaire et que ces dérivés possèdent une activité anti-tumorale au moins aussi importante que celle de la 9-méthoxyellipticine, la capacité d'insertion entre les paires de bases diffère suivant la longueur de la chaîne substituante. Il existe donc deux types d'interaction avec l'ADN: une intercalation dans la double hélice et une interaction externe. Les résultats ainsi obtenus laissent supposer que la longueur de la chaîne est responsable du passage d'un type d'interaction à l'autre, une longue chaîne favorisant une interaction externe à la double hélice. Ces interactions externes à la double hélice de l'ADN s'expliquent par la formation de liaisons hydrogène entre les chaînes basiques substituantes et les groupements phosphate de l'ADN.



R = H; C₂H₅; n-C₃H₇; CH₂CH(CH₃)₂; (CH₂)₉CH₃

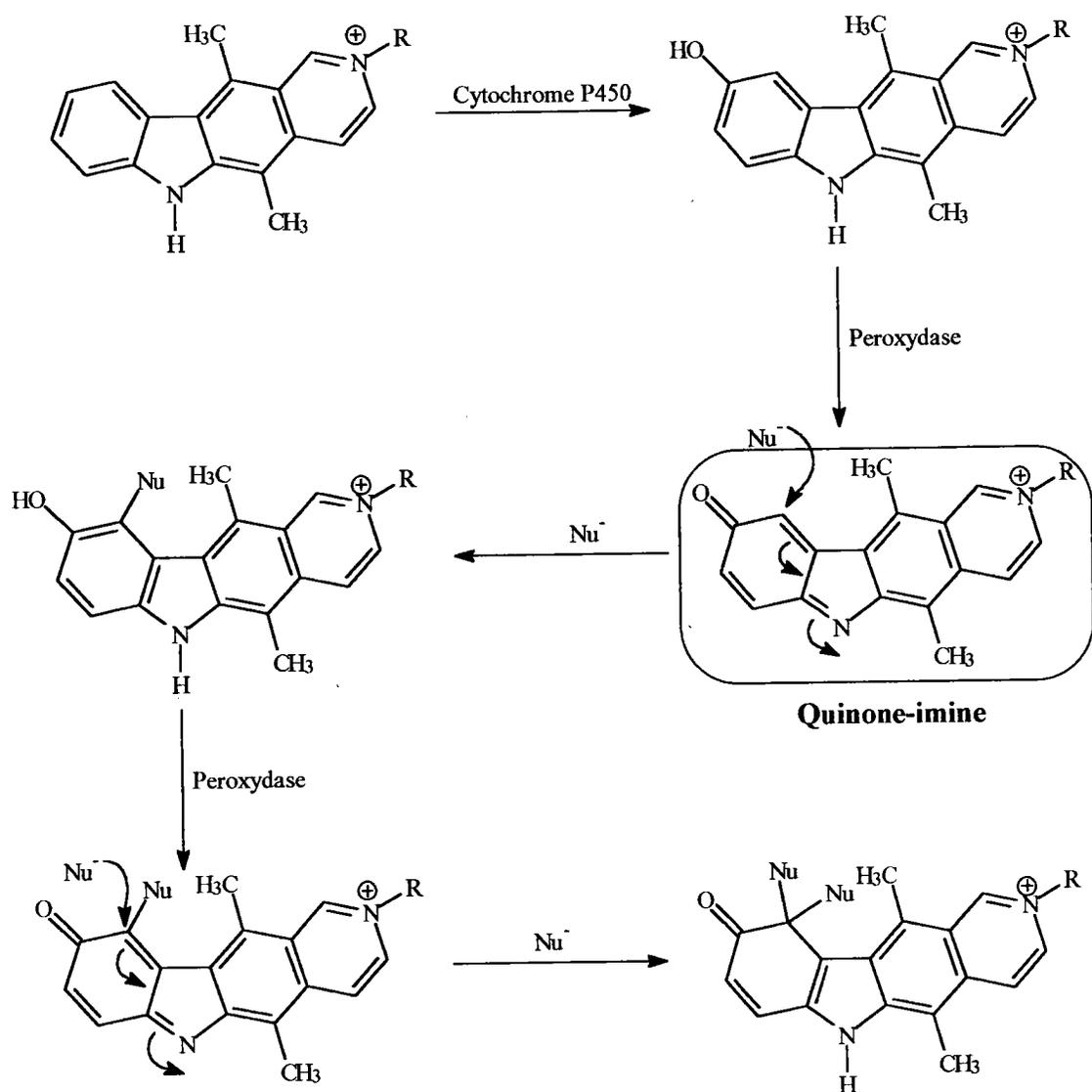
- Schéma 10 -

1.3.1.2 Liaisons covalentes

- Formation et réactivité des quinone-imines

Des études réalisées chez le rat <87TL(19)1261> ont montré que l'ellipticine est métabolisée *in vivo*. En effet, l'ellipticine est oxydée en 9-hydroxyellipticine sous l'action du cytochrome P450 (hydroxylase). Cette réaction serait suivie d'une seconde oxydation sous l'action de peroxydase, donnant accès à une quinone-imine <81JMC(24)289> <83JMC(26)574> (Schéma 11). Les quinone-imines sont des structures très électrophiles qui réagissent avec de nombreux nucléophiles (Schéma 11) tels que: la pyridine <83TL(24)365>, les amines primaires α -substituées, les amino-acides <85TL(26)4933>, les dérivés sulfhydriles <83TL(24)365>, le méthanol et l'éthylène-glycol <83TL(24)365>, les ribonucléosides et les ribonucléotides <84TL(25)2351> <85MI(128)1173> <85TL(26)2891>. L'addition de type MICHAEL, se fait régiosélectivement sur le carbone 10 malgré la présence du groupement méthyle en position 11 <88MI(33)93>.

De plus, des expériences réalisées *in vitro* <84TL(25)2351> <85CC60>, ont mis en évidence l'existence d'une double addition de MICHAEL (Schéma 11) et d'une double oxydation. Certaines de ces réactions pourraient se produire *in vivo* et pourraient apporter une explication à l'activité biologique des ellipticines pouvant former des quinones-imines.

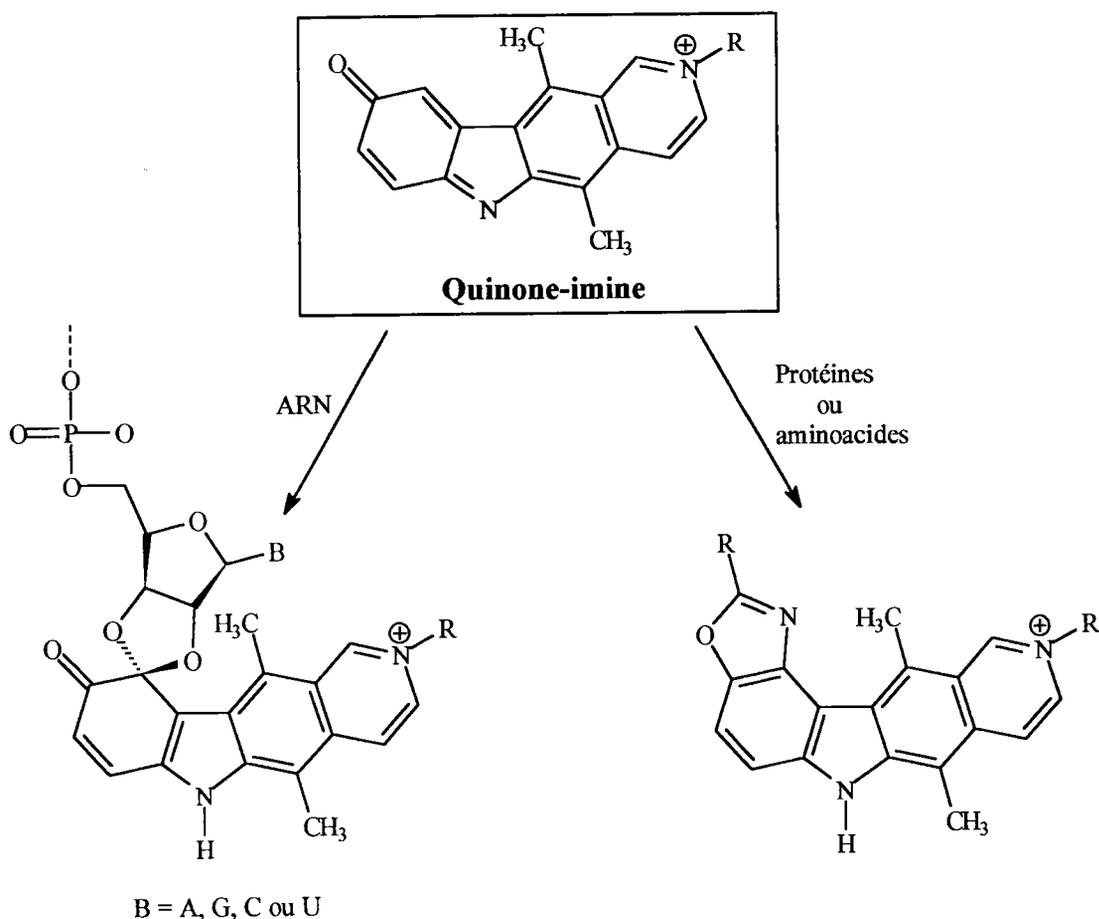


- Sch\u00e9ma 11 -

Avant de pouvoir interf\u00e9rer avec l'ADN cellulaire, un agent anticanc\u00e9reux doit p\u00e9n\u00e9trer dans la cellule, traverser le cytoplasme puis entrer dans le noyau. En traversant le cytoplasme, il peut alors rencontrer d'autres acides nucl\u00e9iques comme l'ARN qui a un r\u00f4le essentiel dans le transfert de l'information g\u00e9n\u00e9tique, dans la synth\u00e8se des prot\u00e9ines ainsi que dans de nombreux autres processus biologiques (ATP, GTP, co-facteur, *etc*). MEUNIER et ses collaborateurs ont montr\u00e9 que la 9-hydroxyellipticine r\u00e9agit facilement dans des conditions oxydantes avec les ribonucl\u00e9otides et les ribonucl\u00e9osides <84TL(25)2351> <85CC60>, pour conduire \u00e0 la formation de d\u00e9riv\u00e9s dioxolannes r\u00e9gios\u00e9lectivement et st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivement (Sch\u00e9ma 12). Les bases puriques s'av\u00e8rent \u00eatre plus r\u00e9actives que les bases pyrimidiques; ceci est probablement

dû à une plus grande affinité (ou « reconnaissance ») de l'adénine ou de la guanine pour le système pyrido-carbazolique de l'ellipticine.

La formation de dioxolanes (avec le ribose) (Schéma 12) ou d'oxazolines (avec les aminoacides) (Schéma 12) est un exemple de « liaisons covalentes réversibles » car celles-ci peuvent être aisément clivées par les faibles variations de pH, rencontrées lors du passage d'un compartiment cellulaire à l'autre (ou lors de conditions oxydo-réductrices). De plus, ces liaisons réversibles jouent un rôle prépondérant dans le contrôle des processus biologiques <86PAC(58)737>.

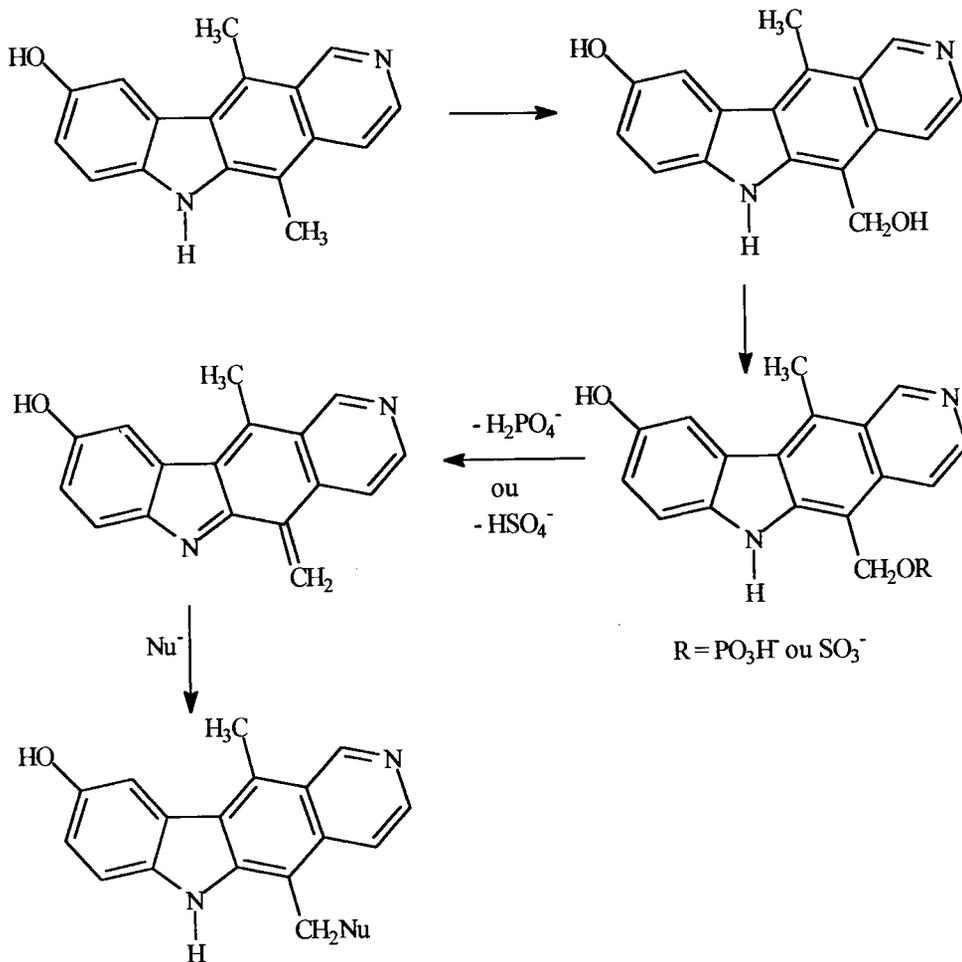


- Schéma 12 -

- Mécanismes alternatifs

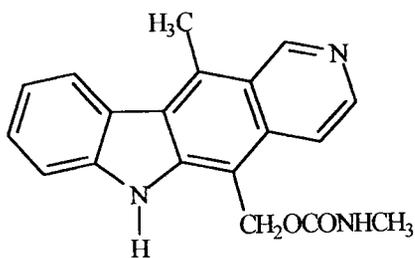
En se basant sur leurs travaux concernant l'action anti-tumorale de la lucanthone et l'hycanthone <72MI(16)12> <85MI(37)161>, ARCHER et ses collaborateurs ont proposé un autre mécanisme permettant d'expliquer l'activité anti-tumorale de l'ellipticine <87JMC(30)1204>. Après la métabolisation de l'ellipticine en 9-hydroxyellipticine, le groupement méthyle en position 5 serait hydroxylé puis transformé de manière enzymatique en

phosphate ou en sulfate (Schéma 13). Possédant un groupement nucléofuge, ces intermédiaires peuvent alors réagir avec des nucléophiles tels que l'ADN ou la topoisomérase II (Schéma 13).



- Schéma 13 -

Seul un tel mécanisme peut justifier l'activité cytotoxique du N-méthylcarbamate du 5-(hydroxyméthyl)-11-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole <87JMC(30)1204> (Schéma 14) qui ne possède pas de fonction hydroxyle en position 9.



- Schéma 14 -

1.3.2 Inhibition de la topoisomérase II

Les topoisomérases sont des enzymes qui catalysent la rupture et la reformation d'un ou des deux brins d'ADN: les topoisomérases de type I coupent de façon transitoire puis referment un seul brin d'ADN, les enzymes de type II coupent et referment les deux brins <85MI(34)4191> <88MI(64)145>. La rupture se fait au niveau des phosphodiester. Il se forme alors un complexe covalent ADN-topoisomérase. Les topoisomérases catalysent les réactions d'interconversion entre les isomères « topologiques » des molécules d'ADN (Figure 2): la topoisomérase II est un dimère et chacun des deux monomères catalyse simultanément la rupture d'un des brins d'ADN de la double hélice. Il se produit ensuite une opération de « topoisomérisation » qui est suivie d'une refermeture des deux brins de l'ADN(Figure 2).

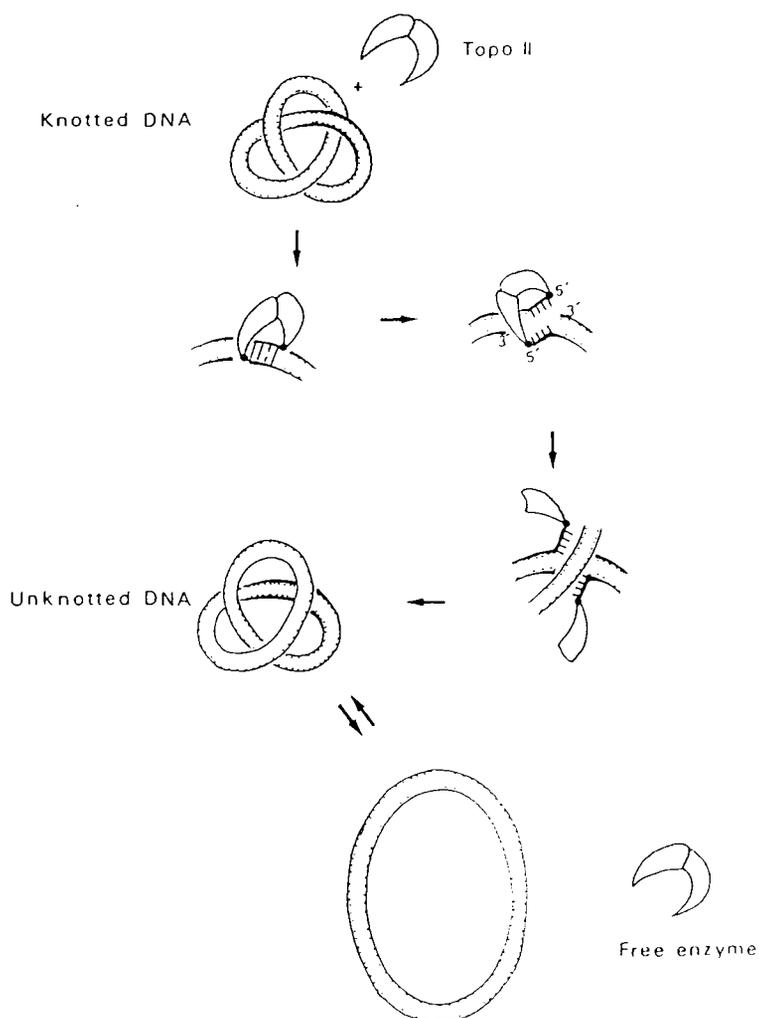


Figure 2: *Différentes étapes impliquées dans le processus de coupure et de reformation catalysées par la topoisomérase II <88MI(64)145>*

Les topoisomérases II catalysent trois types de réactions (de « topoisomérisation »): une opération de relaxation (Figure 3A), de « unknotting » (Figure 3B) ou de décaténation (Figure 3C).

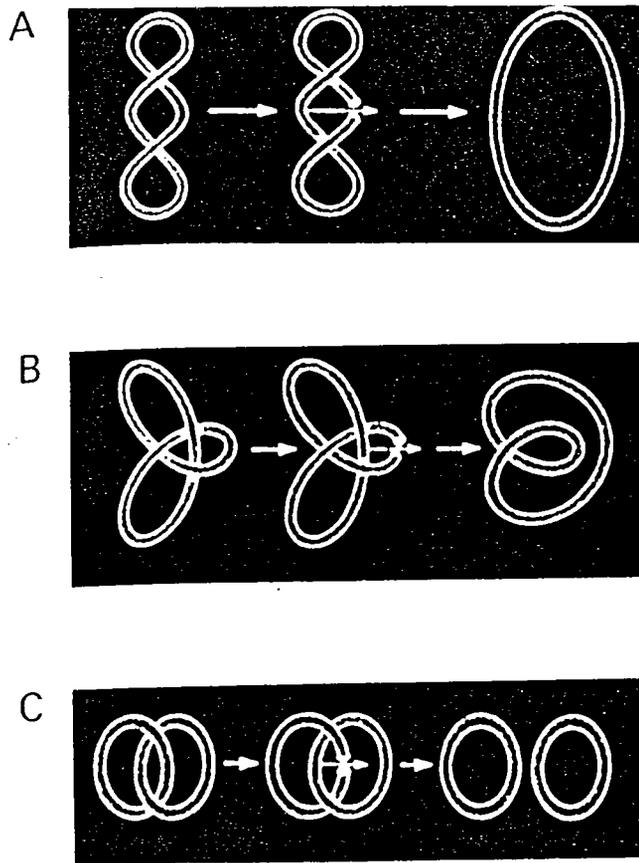


Figure 3: Réaction de « topoisomérisation » catalysée par la topoisomérase II. A, relaxation; B, « unknotting »; C, décaténation <88MI(64)145>

G. RIOU et ses collaborateurs ont montré que l'activité de la topoisomérase II est bien plus importante dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines <85MI(146)483>. De plus, les agents anticancéreux les plus efficaces conduiraient à la rupture de l'ADN nucléaire. Une altération de l'activité de la topoisomérase II sous l'action de la substance anti-tumorale pourrait justifier la dénaturation de l'ADN. En effet, l'inhibition de la topoisomérase II par l'agent anticancéreux, empêcherait la refermeture des deux brins d'ADN par formation d'un complexe ADN-topoisomérase II stable, clivable sous l'action de protéinase (Figure 4). Les ellipticines ainsi que d'autres agents anticancéreux tels que les acridines, les anthracyclines et les épipodophylotoxines agissent en temps qu'inhibiteurs de la topoisomérase II.

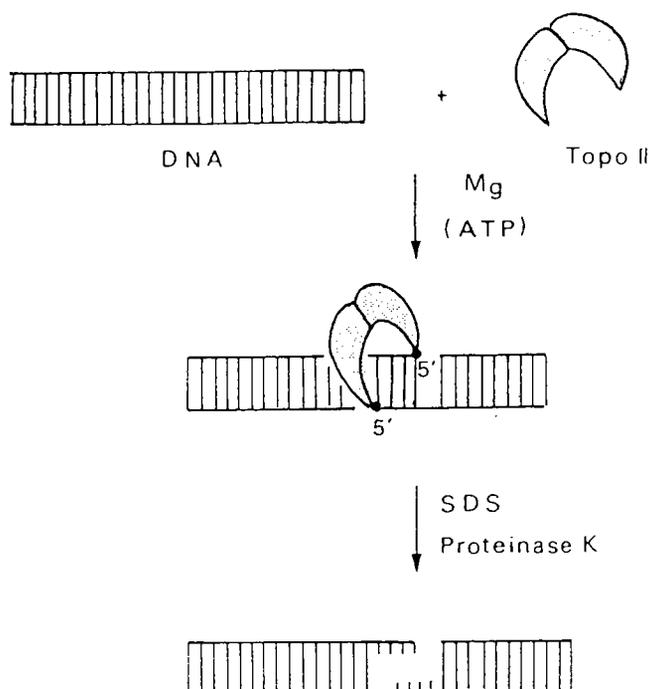


Figure 4 : Formation d'un complexe clivable ADN-topoisomérase <88MI(64)145>

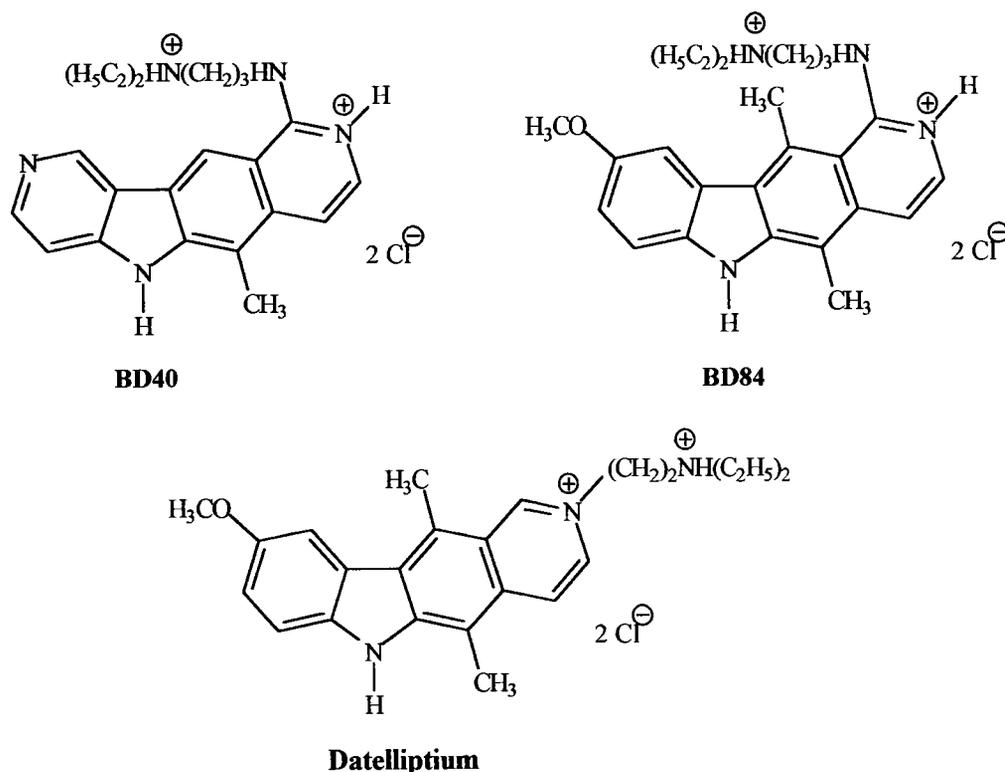
L'ellipticine et ses dérivés agiraient donc en tant qu'inhibiteurs de la topoisomérase II. Cette hypothèse a été corroborée par les travaux de DOUC-RASY et de ses collaborateurs <88MI(64)145> qui ont mis en évidence l'inhibition *in vitro* de la topoisomérase II par des dérivés de l'ellipticine. Les travaux de POMMIER et de ses collaborateurs ont montré que de faibles quantités de « Céliptium » provoquent la rupture de l'ADN.

1.4. Conclusions et avenir de l'ellipticine et de ses dérivés en chimiothérapie

Dans cette première partie, nous avons répertorié les principaux éléments permettant de comprendre le mode d'action de l'ellipticine *in vivo*. Actuellement, trois facteurs semblent être responsables de l'activité anti-tumorale de l'ellipticine et de ses dérivés:

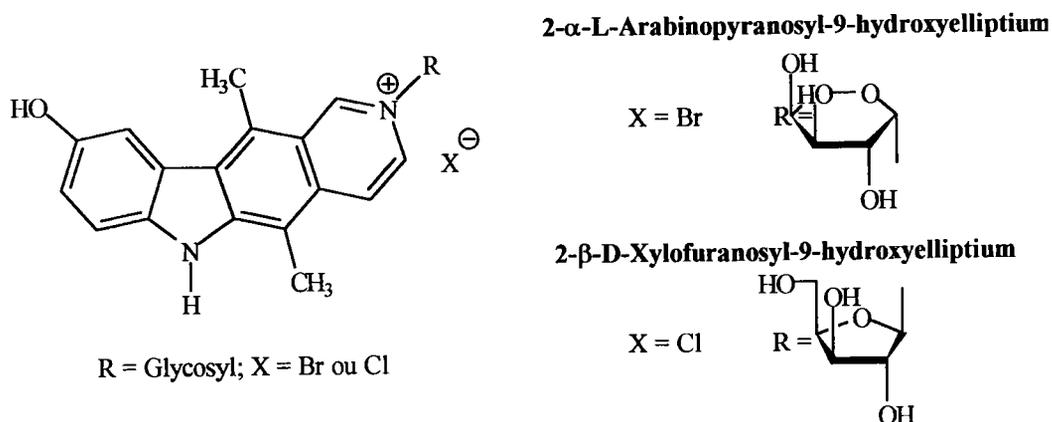
- Une forte affinité pour l'ADN et une capacité d'insertion entre les paires de bases,
- le métabolisme subi par l'ellipticine et ses dérivés conduisant à des structures plus actives très électrophiles telles que la quinone-imine,
- l' inhibition de la topoisomérase II.

Cependant, le « Céliptium », commercialisé depuis 1973, a connu un succès limité en chimiothérapie. En effet, bien qu'il soit efficace contre certains cancers tels que le cancer du poumon et la leucémie, son action s'accompagne d'effets secondaires importants: l'organisme développe notamment des anticorps « anti-Céliptium », conduisant à la lyse des cellules sanguines. C'est pourquoi, afin d'atténuer les effets toxiques, une nouvelle génération de dérivés est actuellement à l'étude: le « BD40 », le « BD84 » et le « Datelliptium » (Schéma 15) sont déjà en phase clinique <90MI(39)239>.



- Schéma 15 -

De plus, l'insolubilité en milieux aqueux des dérivés de l'ellipticine constitue une difficulté considérable dans l'élaboration de structure en vue d'une utilisation clinique. La quaternisation par un groupement alkyle et la salification par l'acide chlorhydrique de l'azote pyridinique (N2) ainsi que la salification des chaînes basiques (Schéma 15) a permis de résoudre ce problème. Plus récemment, HONDA et ses collaborateurs <88JMC(31)1295> ont synthétisé une série de dérivés de la 9-hydroxyellipticine, « quaternisés » par des groupements glycosyles (Schéma 16) <88T(44)3627>. Deux de ces composés, l'un possédant le groupement L-arabinopyranoside et l'autre le D-xylofuranoside, sont solubles dans l'eau et ont une activité anti-tumorale supérieure à celle du « Céliptium » sur des tumeurs expérimentales (Schéma 16).



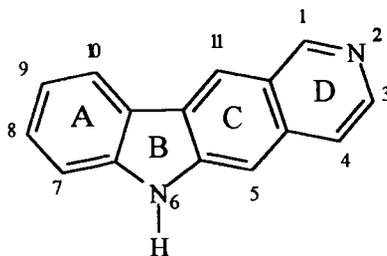
- Schéma 16 -

La complexation de l'ellipticine par une β -cyclodextrine fonctionnalisée augmente la solubilité en milieux aqueux <93TL(34)1145>. Ceci pourrait être à l'origine d'une nouvelle famille de composés anti-tumoraux.

1.5 Méthodes de synthèse des ellipticines

Ces résultats pharmacologiques ont été obtenus grâce à la collaboration entre chimistes et pharmacologues. Depuis la première synthèse de l'ellipticine par WOODWARD et ses collaborateurs, beaucoup d'autres méthodes de synthèses de l'ellipticine ou de ses dérivés ont été réalisées. Elles ont été rassemblées dans plusieurs articles <84S289> <85H(23)1277> <86T(42)2389> <91SYN28> <94MI261>.

Etant donné la quantité importante de synthèses publiées et la possibilité de se référer aux différents articles précédemment cités, nous n'évoquerons que quelques méthodes de synthèse afin d'illustrer chaque type de stratégies: on distingue trois types de stratégie B, C ou D selon la nature du noyau (B, C ou D) formé au cours de la synthèse (Schéma 17).



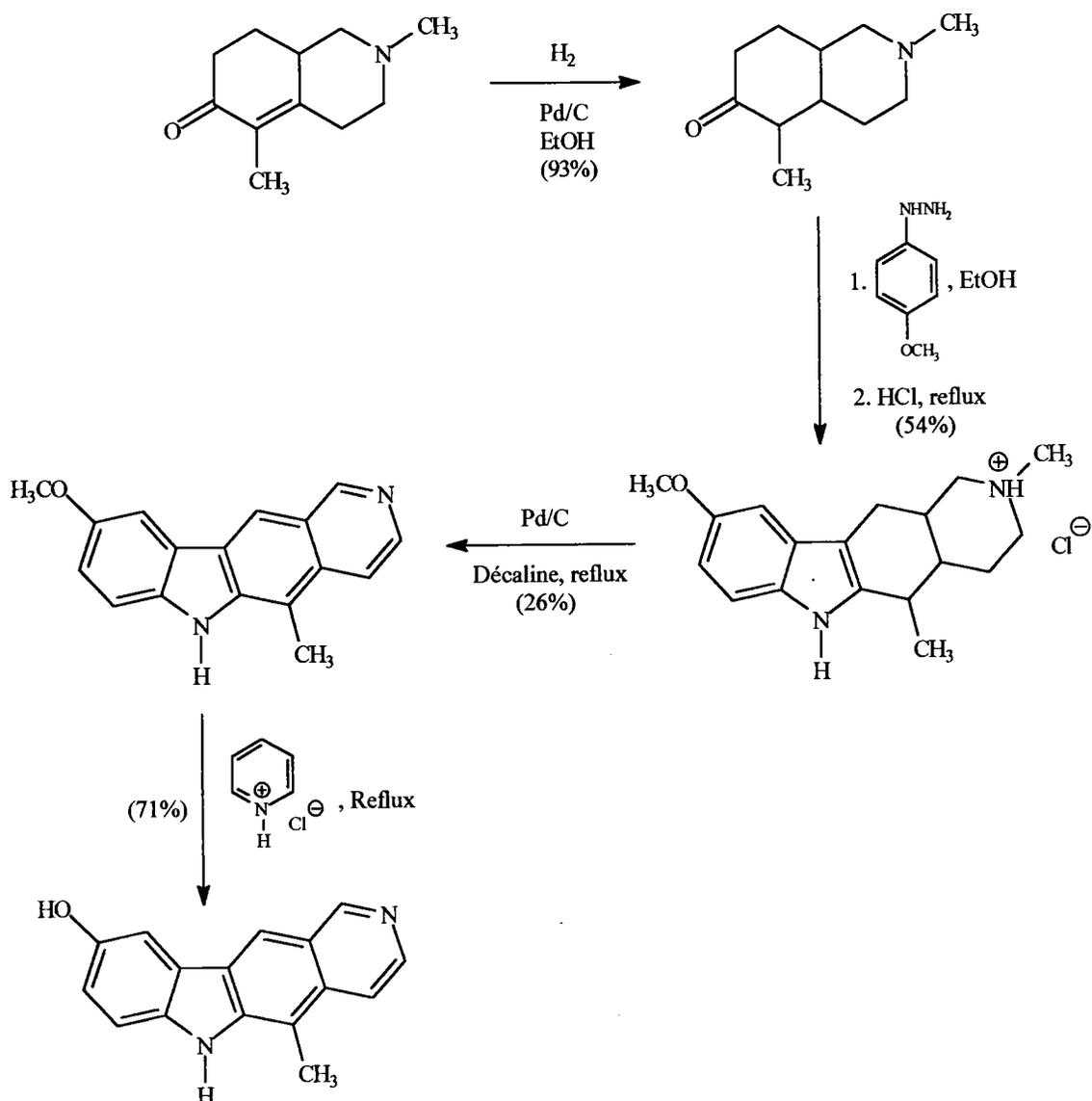
-Schéma 17 -

1.5.1 Stratégies de type B

Les méthodes de synthèse de type B procèdent par:

- des cyclisations indoliques de FISCHER des arylhydrazones <77S437>
<80MI(15)503>,
- des cyclisations oxydatives de diarylaminés et de leurs dérivés
<80TL(21)3319>
- des cyclisations thermiques ou photochimiques de triazoles <79JCS(P1)138>
<79JCS(P1)142> <80JOC(45)2176> <81T(37)2097> <83JOC(48)886>
- et des cyclisations thermiques de nitrènes <89TL(30)297>.

Afin de construire le noyau indolique ou carbazolique, nous utiliserons la cyclisation indolique de FISCHER. C'est pourquoi, nous avons choisi d'illustrer la stratégie de type B par la synthèse de GOUYETTE et ses collaborateurs <80MI(15)503> (Schéma 18):



- Schéma 18 -

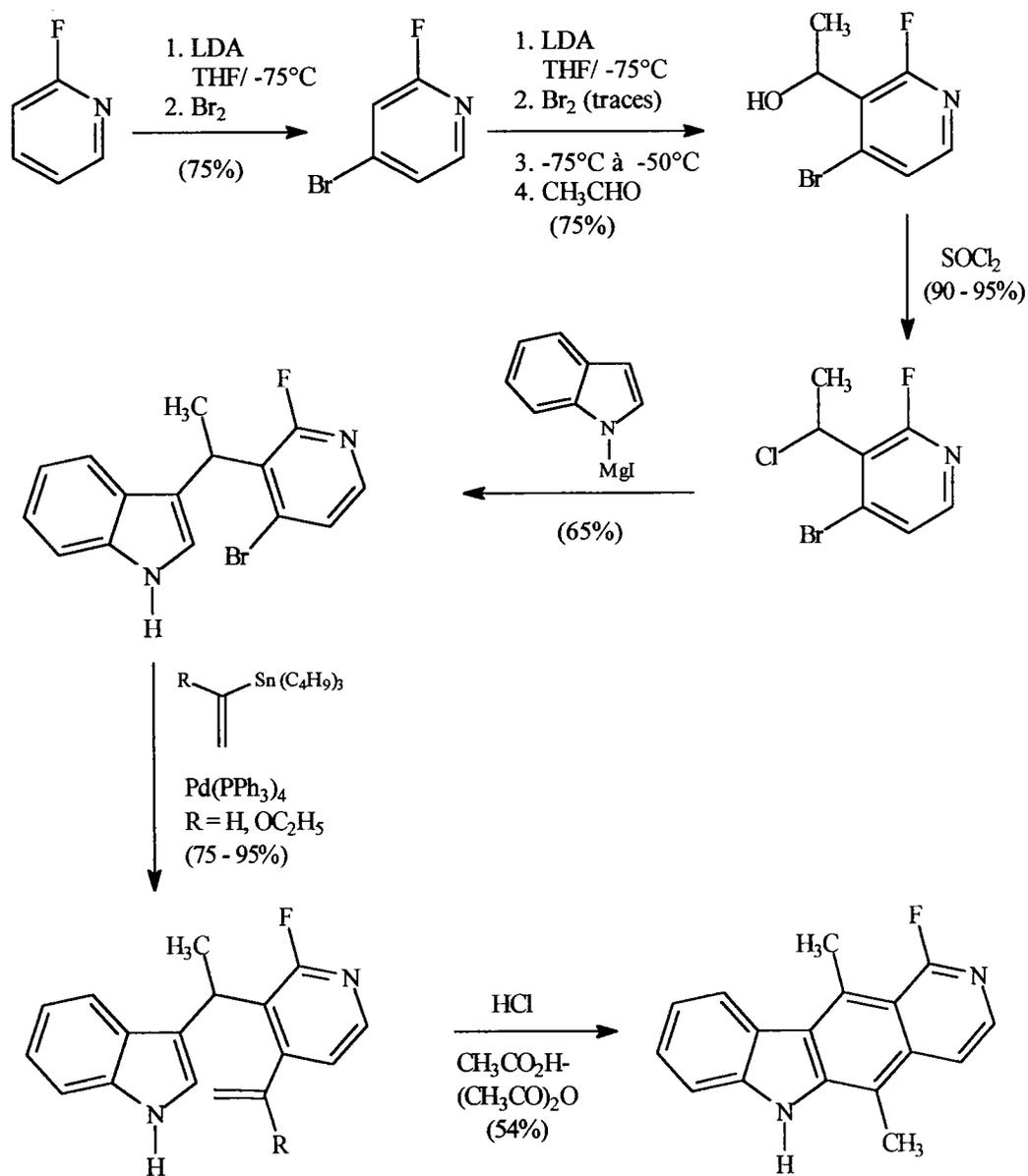
1.5.2 Stratégies de type C

Les synthèses de type C sont les plus nombreuses. Elles sont généralement divisées en deux groupes:

- des cyclisations thermiques <76JCS(P1)1155> <77TL4663> <78TL4055> <79JCS(P1)2506> <81JOC(46)2979> et photochimiques <76CR(283D)1109> <80JMC(23)1330> d'indolylpyridylméthanes et d'oléfines substituées,

- et des cyclisations d'un dérivé indolique possédant un centre électrophile ou nucléophile <73T(29)3357> <79JCR(S)387> <79TL369> <80JA(102)1457> <81CC994> <82JCS(P1)435> <82CJC(60)2426>.

Les exemples de synthèses de type C étant nombreux, le choix s'est avéré difficile. Nous avons donc opté pour une synthèse récente et originale, publiée par QUEGUINER <92JOC(57)565> (Schéma 19). De plus, cette méthode donne accès à des 1-fluoroellipticines qui permettent l'introduction de chaînes latérales.



- Schéma 19 -

1.5.3 Stratégies de type D

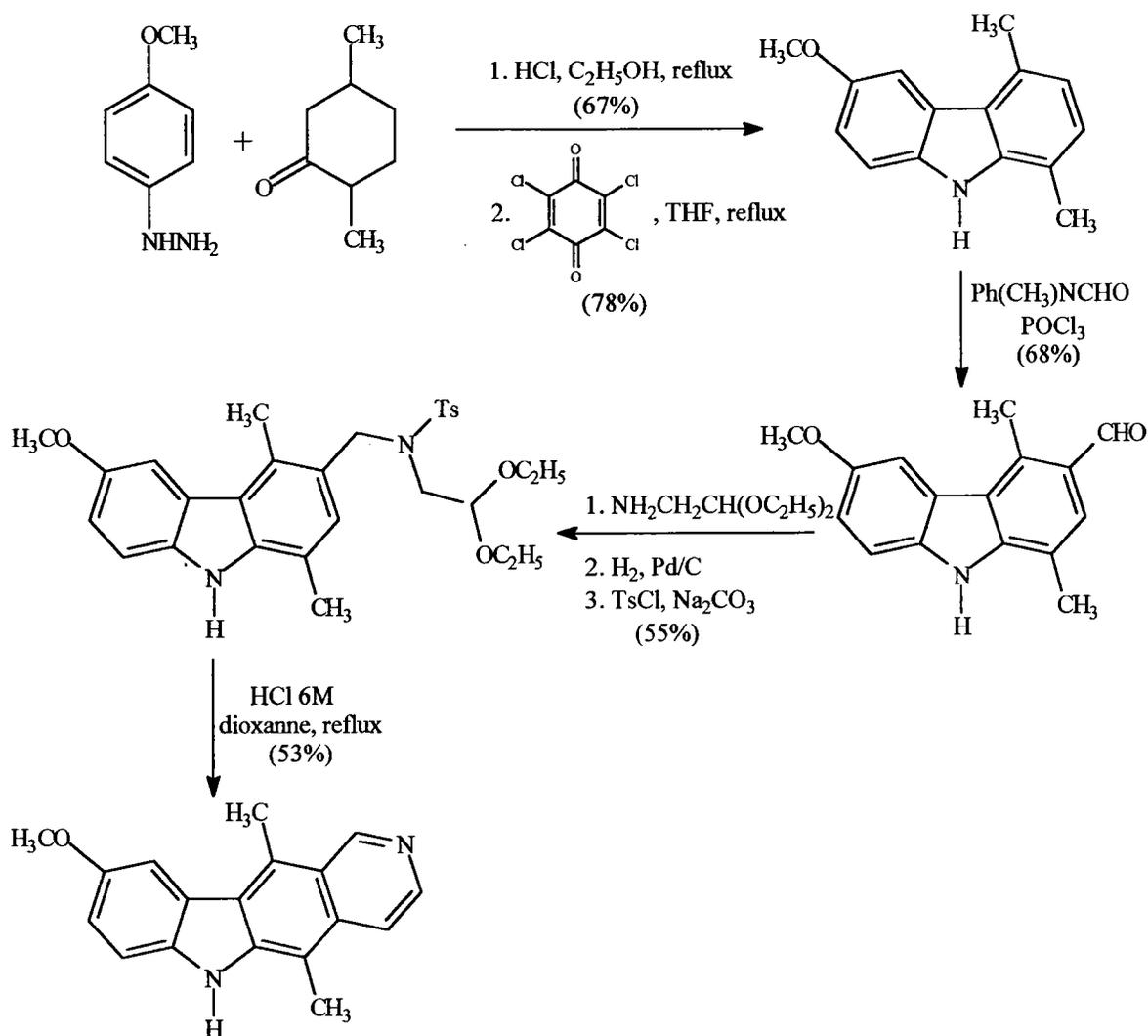
Ce type de stratégie s'envisage à partir de carbazoles fonctionnalisés. Les résultats obtenus dépendent des substituants en position 2 ou 3 qui permettent la construction du noyau pyridinique *via* les réactions de BISCHLER-NAPIERALSKI <60HCA(43)793> <67CJC(45)89> <76JCS(P1)1479> <76TL1873> <81CC44> <81CPB(29)1606> <81H(15)207>, de PICTET-SPENGLER <81T(37)241> ou de POMERANZ-FRITSCH <cf. ci-après>.

Constructions du noyau pyridinique à partir de:

- 2-formyl carbazoles <79JCS(P1)1706>,
- 3-formyl carbazoles <62JCS3482> <77CR(284C)377> <77JCS(P1)1698> <78TL1261> <79JHC(16)7> <80FES(35)887> <81CI(L)338> <81JCR(S)332> <81JCS(P1)2906> <82FES(37)283> <83TL(24)2189>.

La stratégie de synthèse de type D et notamment celle développée par CRANWELL et SAXTON <62JCS3482>, a été appliquée à la préparation industrielle du « Céliptium ». Elle implique une formylation régiosélective en position 3 du carbazole.

Nous avons décidé d'illustrer ce type de stratégie par la synthèse de la 9-méthoxyellipticine et de la 9-méthoxyolivacine <77CR(284C)377> <79JHC(16)7> (Schéma 20). Cette méthode s'inspire de la synthèse originelle de CRANWELL et SAXTON.



- Schéma 20 -

1.5.4 Conclusions

A travers ces quelques exemples de la littérature, nous pouvons constater que:

- les synthèses se font généralement à partir de molécules simples (indoles, carbazoles, pyridines...)

- les synthèses doivent être applicables à grande échelle.

D'autres part, plusieurs étapes étant nécessaires à la synthèse des dérivés tétracycliques, il est donc important que chaque réaction soit efficace.

Nous nous attacherons donc à synthétiser des analogues hétérocycliques de l'ellipticine en tenant compte de ces différentes remarques.

Chapitre 2: Stratégies de synthèses

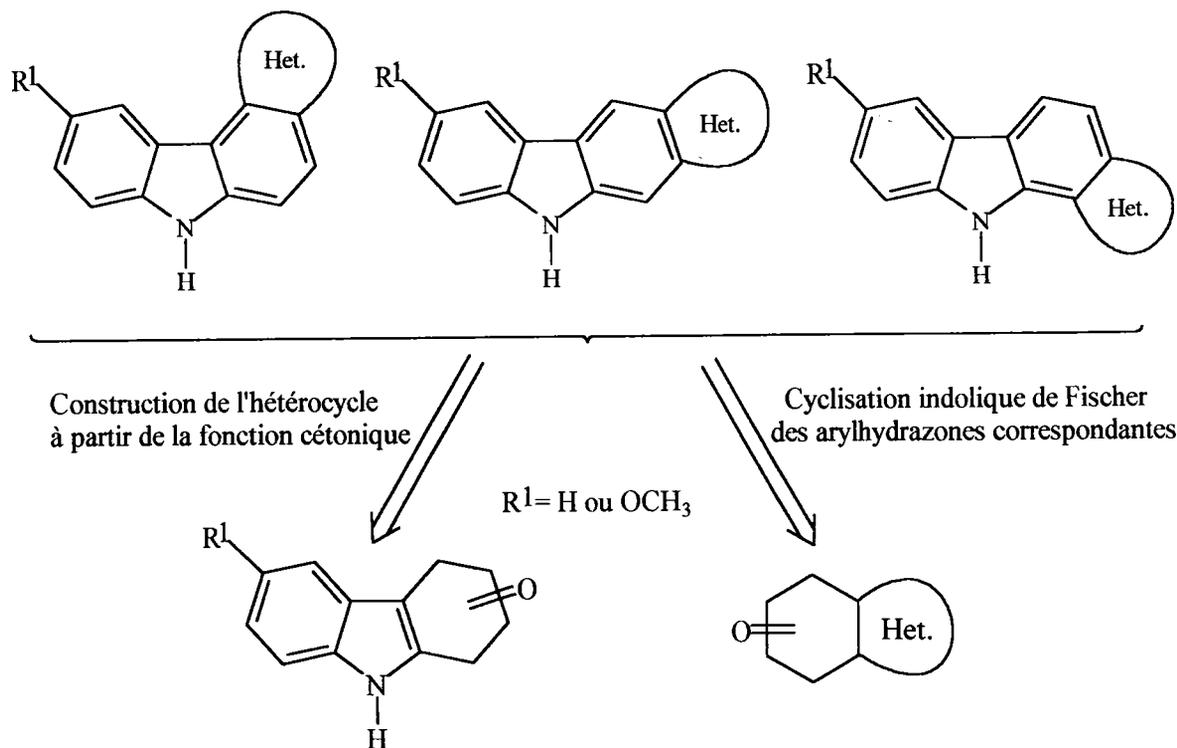
2.1 Introduction

Comme nous l'avons préalablement énoncé (cf. § 1.1 Schéma 8), le but de notre travail consiste à préparer des analogues hétérocycliques des pyrido-carbazoles, en remplaçant le cycle pyridinique par d'autres hétérocycles.

Ces derniers pourront être du type:

- furanne, thiophène et sélénophène,
- thiazole et sélénezole,
- thiadiazole et sélénezadiazole,
- pyrazole.

Deux types de stratégie ont attiré notre attention: l'une consiste à construire le noyau D hétérocyclique à partir des tétrahydrocarbazolones et l'autre consiste par, synthèse indolique de FISCHER, à former le cycle indolique B à partir des hétérocycles « oxotétrahydrobenzo » condensés (Schéma 21).

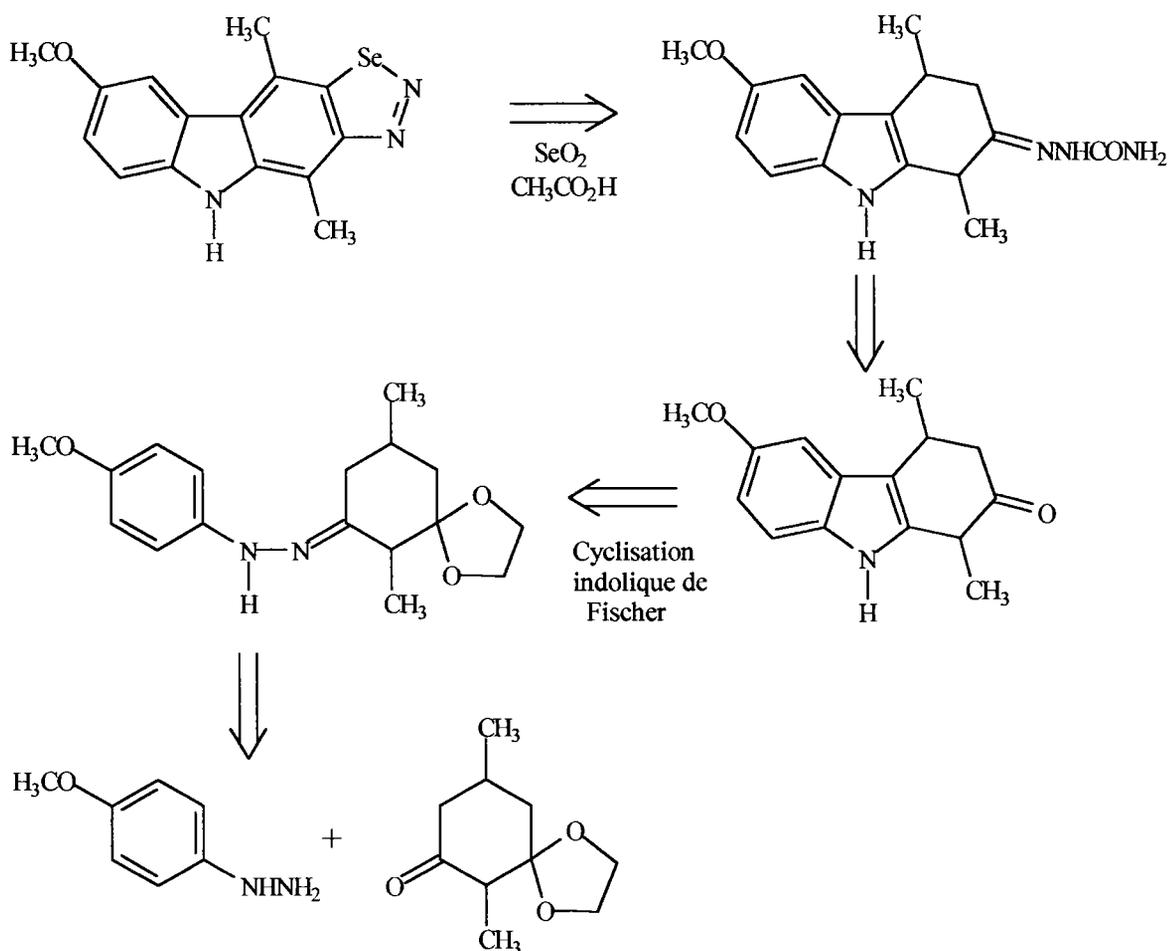


- Schéma 21 -

Nous avons donc choisi de suivre des stratégies de type D ou de type B. Seule la stratégie de type D sera développée dans ce mémoire, la stratégie de type B faisant actuellement l'objet d'une autre thèse.

2.2 Schéma rétrosynthétique

Nous envisageons de construire les hétérocycles à partir de la fonction cétonique des tétrahydrocarbazolones (Schéma 22). Ces dernières pourront être préparées par synthèse indolique de FISCHER à partir des arylhydrazones (Schéma 22). Le schéma suivant propose la rétrosynthèse du 8-méthoxy-4,10-diméthyl-5*H*-[1,2,3]sélénadiazolo[4,5-*b*]carbazole.



- Schéma 22-

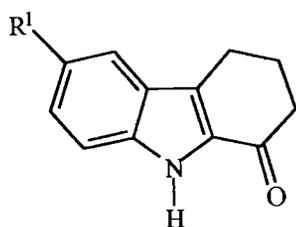
2.3 Objectifs du travail

Nous distinguerons deux parties:

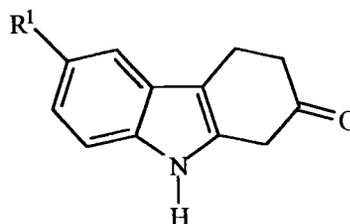
- l'une sera consacrée à la synthèse des tétrahydrocarbazolones
- l'autre traitera de la réactivité des carbazolones et de la préparation des dérivés tétracycliques.

2.3.1 Synthèses des tétrahydrocarbazolones

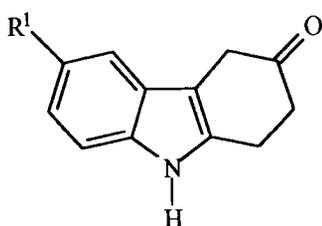
Au cours d'un premier travail, il s'agira de préparer les tétrahydrocarbazol-1-one, -2-one, -3-one et -4-one et d'étendre les résultats obtenus aux dérivés méthylés et diméthylés par analogie avec la structure de l'ellipticine (Schéma 23). Les dérivés cétoniques étant les produits de départ à la synthèse des analogues tétracycliques, leurs synthèses devront être optimisées.



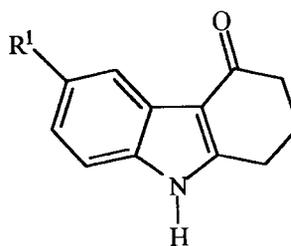
Tétrahydrocarbazol-1-one



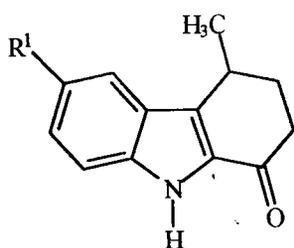
Tétrahydrocarbazol-2-one



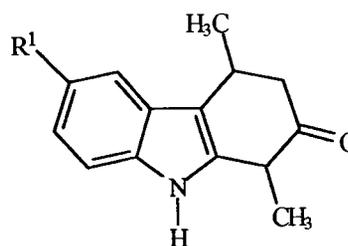
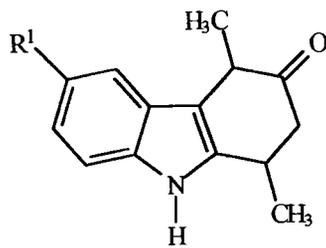
Tétrahydrocarbazol-3-one



Tétrahydrocarbazol-4-one



R¹ = H, OCH₃

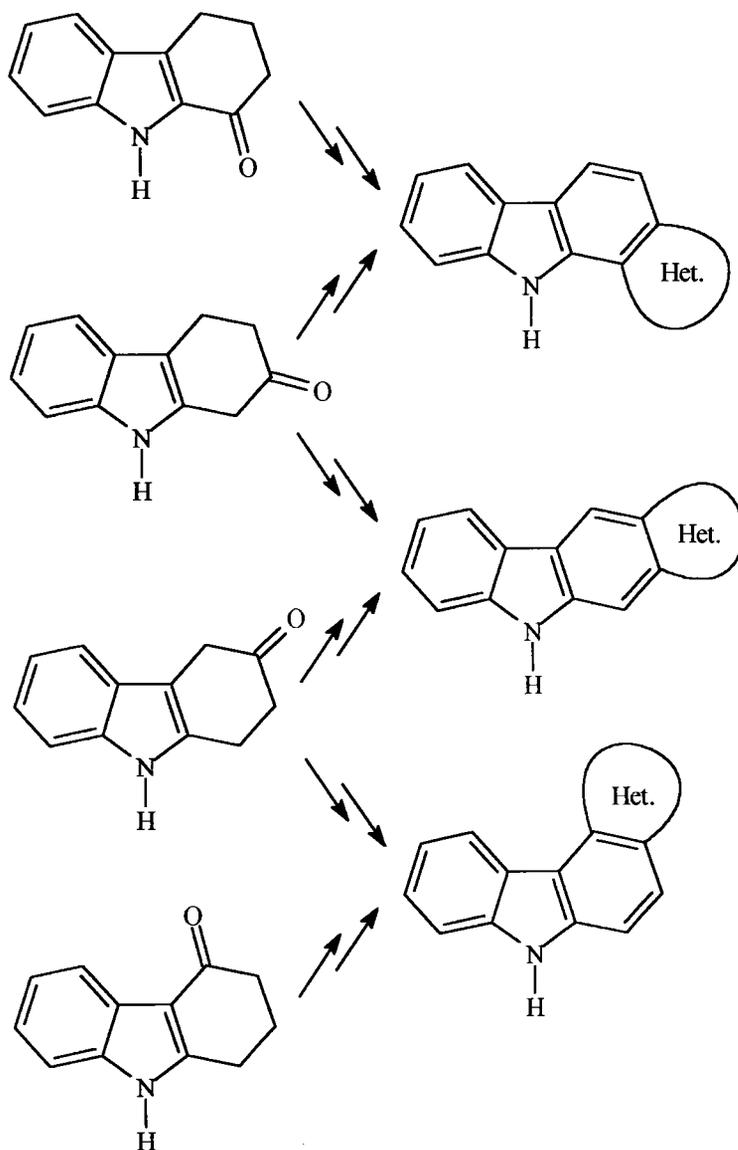


Dérivés méthylés et diméthylés

- Schéma 23 -

2.3.2 Synthèses des analogues hétérocycliques des pyrido-carbazoles

La synthèse des dérivés hétérocycliques à partir des carbazolones, préalablement présentées, permettra d'obtenir les systèmes tétracycliques « linéaires » ou « angulaires » (Schéma 24).



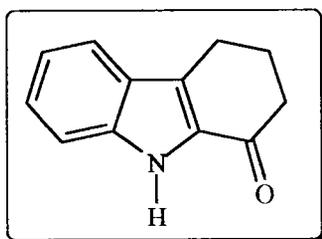
- Schéma 24 -

Les objectifs cités précédemment vont être développés dans les chapitres suivants en proposant une étude bibliographique suivie de la présentation de nos travaux originaux.

Chapitre 3: Etude bibliographique sur les synthèses des différentes tétrahydrocarbazolones.

De nombreuses voies de synthèse donnant accès aux tétrahydrocarbazolones sont répertoriées dans la littérature. La méthode la plus ancienne et commune aux quatre dérivés cétoniques demeure la synthèse indolique de FISCHER à partir des phénylhydrazones convenablement choisies.

3.1 2,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-1-one



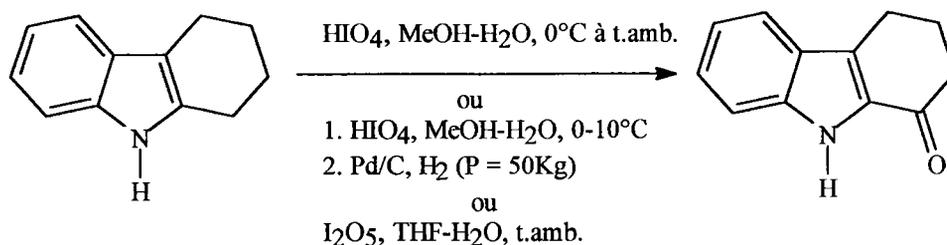
La tétrahydrocarbazol-1-one est accessible selon quatre voies:

3.1.1 Par oxydation du 1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole

- La première voie procède par oxydation régiosélective du tétrahydrocarbazole par l'acide periodique suivant la méthode de DOLBY et BOOTH <66JA(88)1049> avec un rendement de 62% (Schéma 25).

- Une modification des conditions opératoires de cette méthode <76CR(C)671> a permis d'isoler la 6-iodo-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one dont l'hydrogénation catalytique conduit à la carbazolone avec un rendement global de 60% (Schéma 25).

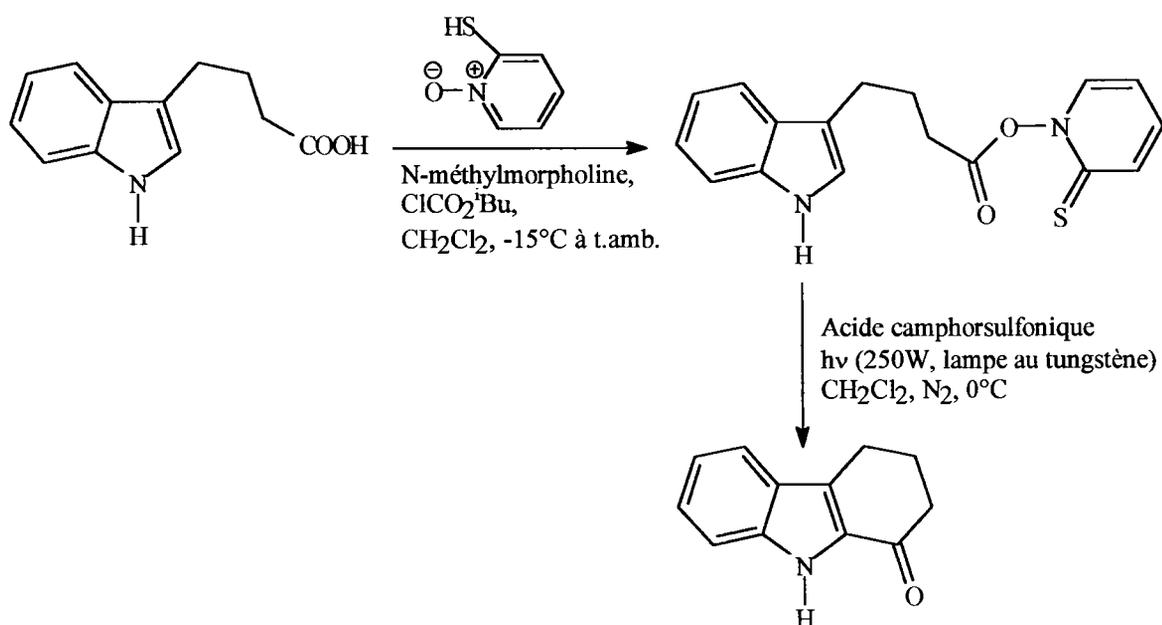
- Le traitement du tétrahydrocarbazole par l'anhydride periodique (I_2O_5) <87CPB(35)4700> donne accès au dérivé cétonique avec un rendement de 54% (schéma 25).



- Schéma 25 -

3.1.2 Par photocyclisation

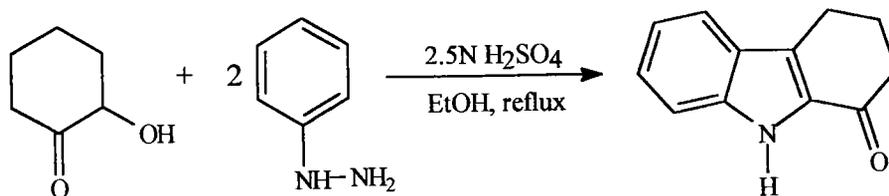
L'irradiation du thiohydroxamate de l'acide 4-(3-indolyl)butyrique <90JCR(S)30> selon la méthode de BARTON <86TL(27)1327> <86TL(27)6337> permet d'obtenir la tétrahydrocarbazol-1-one avec un rendement de 65% (Schéma 26).



- Schéma 26 -

3.1.3 Par cyclisation oxydante

Le traitement en milieu acide sulfurique dilué de la 2-hydroxycyclohexanone par deux équivalents de phénylhydrazine <50JCS1328> conduit à la formation de la carbazolone avec un rendement de 71% (Schéma 27).

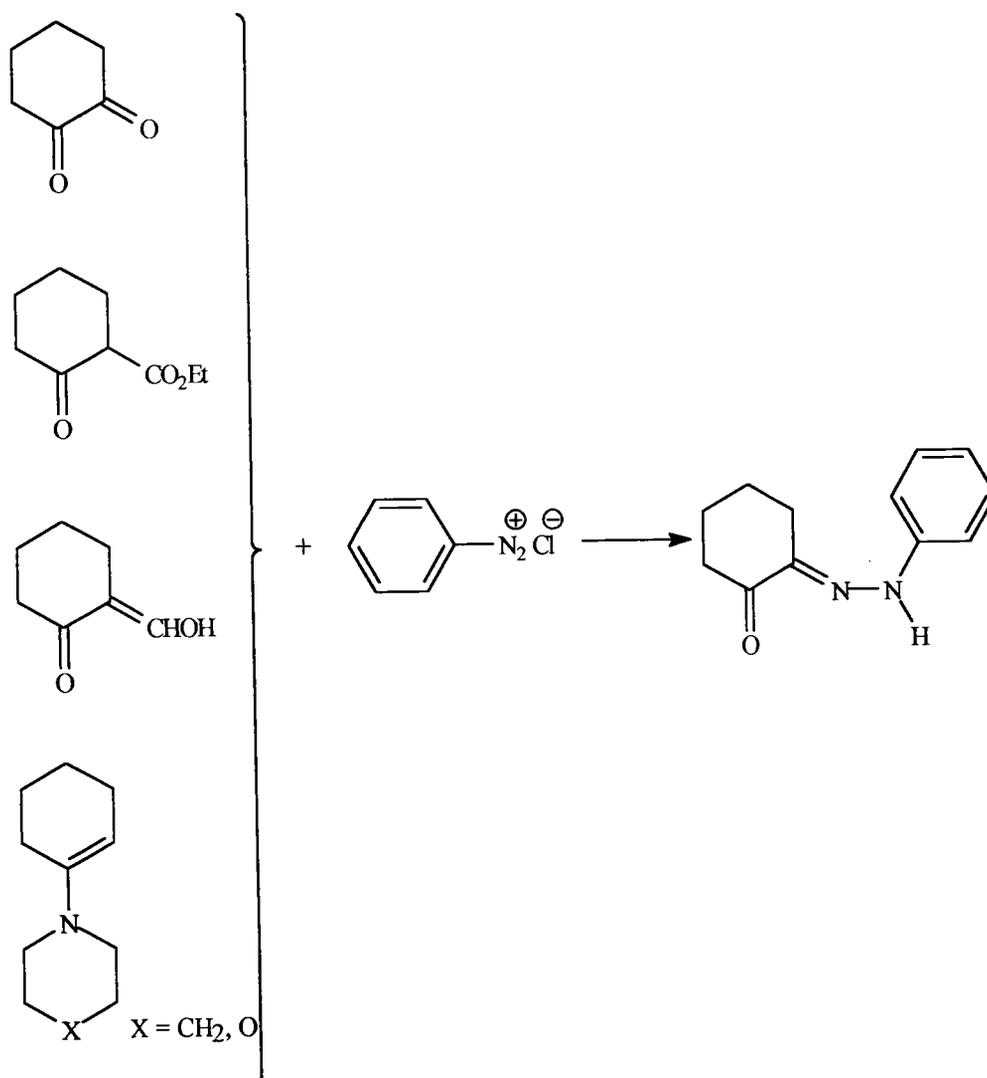


- Schéma 27 -

3.1.4 Par synthèse indolique de FISCHER

La dernière méthode, plus classique est basée sur la synthèse indolique de FISCHER à partir de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione.

Cette monophénylhydrazone est généralement préparée par condensation selon JAPP-KLINGEMANN <59OR(10)143> (Schéma 28).

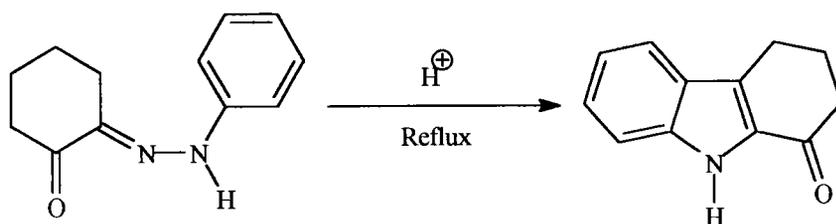


- Schéma 28 -

Tableau 2: Réactifs utilisés pour la synthèse de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione

REACTIFS	REFERENCES
2-sodiocarboxylate cyclohexanone 2-carbéthoxy cyclohexanone	<32MI516> <37JCS(C)807> <38JCS(C)8> <64AJC(17)246> <65CB2111> <67JCS(C)1973>
cyclohexane-1,2-dione	<61JCS(C)4256>
2-hydroxyméthylidène cyclohexanone	<23RTC(42)528> <27JIC(4)477> <73JOC2728> <80JHC199> <82 MI540>
1-pipéridino cyclohexène	<65JOU(1)882> <66JOU(2)1586>
1-morpholino cyclohexène	<79JCS(P1)1706> <80T(36)1327>

La cyclisation de la phénylhydrazone s'opère à reflux en catalysant la réaction par un acide (Schéma 29):



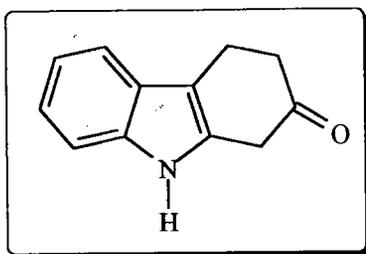
- Schéma 29 -

Tableau 3: *Conditions de cyclisation de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione*

CONDITIONS OPERATOIRES	REFERENCES
CH ₃ CO ₂ H, HCl (catalyseur)	<23RTC528> <80JHC199>
CH ₃ CO ₂ H, BF ₃ .OEt ₂ (catalyseur)	<57JCS(C)2227>
CF ₃ CO ₂ H	<72CHE(8)63> <70BSF1151>
CH ₃ CO ₂ H, AlCl ₃ (catalyseur)	<70BSF1151>
Solution alcoolique ou aqueuse de H ₂ SO ₄ ou de HCl	<51JCS(C)700> <79JCS(P1)1706> <80T(36)1327>
Acide polyphosphorique	<79JIC(18B)451>

Ce tableau résume quelques conditions classiques de cyclisation. D'autres références sont citées dans la littérature <82MI541>.

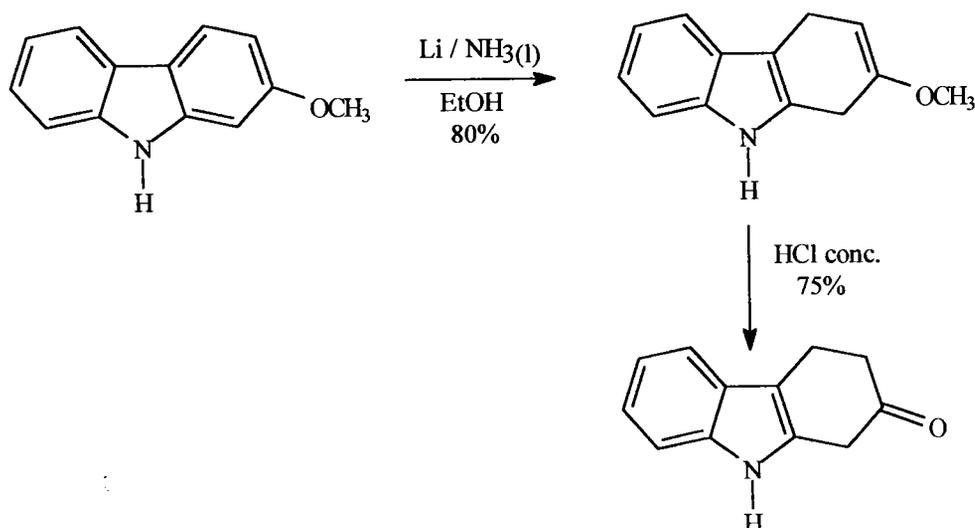
3.2 1,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-2-one



Trois voies de synthèse ont été utilisées pour préparer cette carbazolone:

3.2.1 Par réduction par les métaux dissous

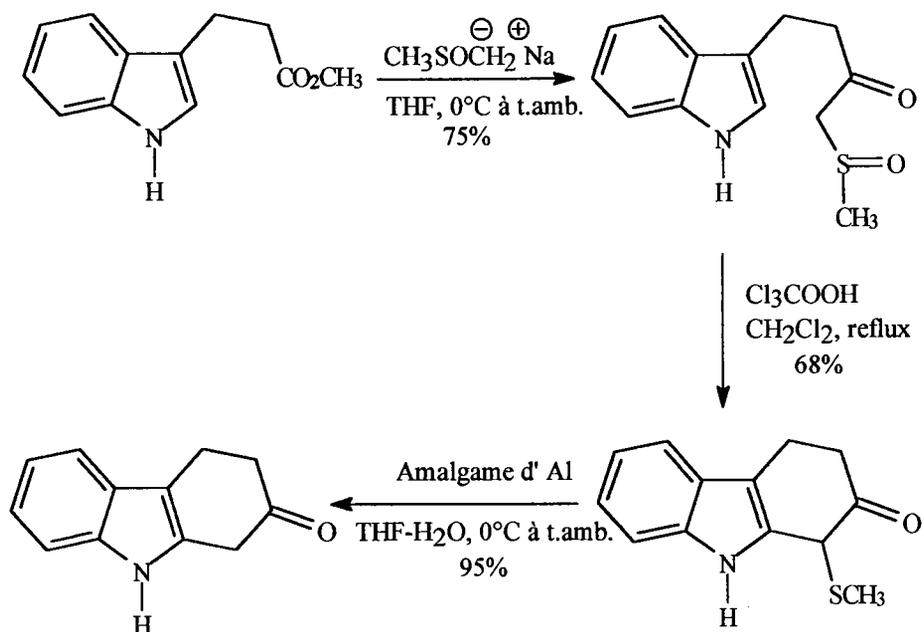
TEUBER et CORNELIUS <64LA(671)127> proposent la synthèse de la tétrahydrocarbazol-2-one par réduction de BIRCH du 2-méthoxy-9H-carbazole, la fonction cétonique étant libérée par hydrolyse acide (Schéma 30).



- Schéma 30 -

3.2.2 Par la réaction de PUMMERER

La 2-(3-indolyl)éthyl méthylsulfinylméthyl cétone est cyclisée en présence d'acide trichloroacétique en 1-méthylthio-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one avec un rendement de 68% <76JOC1118>. Le thioéther est ensuite transformé en tétrahydrocarbazol-2-one par désulfuration réductrice par l'amalgame d'aluminium <65JA(87)1345> (Schéma 31).



3.2.3 Par synthèse indolique de FISCHER à partir de la cyclohexane-1,3-dione ou de ses dérivés

L'accès à la tétrahydrocarbazol-2-one est aussi possible par cyclisation indolique de la phénylhydrazone de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one (Schéma 32 et 33).

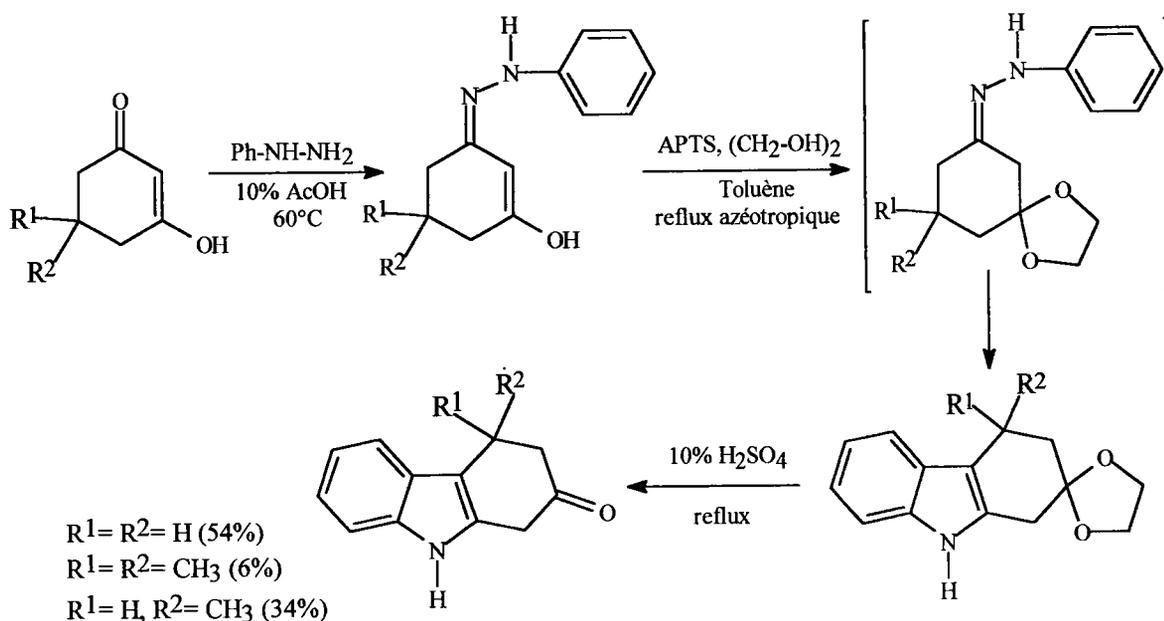
Rem : La 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one sera appelée dans la suite du manuscrit *monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione*.

Cette aryldiazone peut être préparée selon deux méthodes:

- A partir de la cyclohexane-1,3-dione

La monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione, préparée par condensation de la cyclohexane-1,3-dione et d'un équivalent de phénylhydrazine, est chauffée à reflux azéotropique dans le benzène en présence d'éthylène glycol et d'acide paratoluènesulfonique (APTS). Il se forme in situ la phénylhydrazone du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione qui se cyclise en spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'*H*-carbazole)] avec un rendement de 54% <73JOC(38)2729> (Schéma 32).

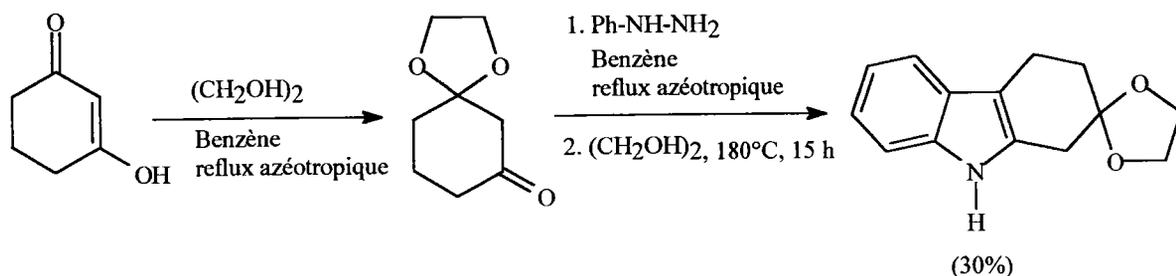
Rem: Le spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] sera appelé dans la suite du manuscrit *acétal de la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one*.



- Schéma 32 -

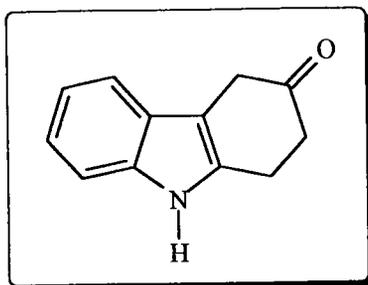
- A partir du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione

Cette autre approche consiste à synthétiser dans une première étape la phénylhydrazone de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one par condensation de la phénylhydrazine avec le monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione puis à cycliser cette hydrazone à 180°C dans l'éthylène glycol <89JCS(P1)2117> (Schéma 33).



- Schéma 33 -

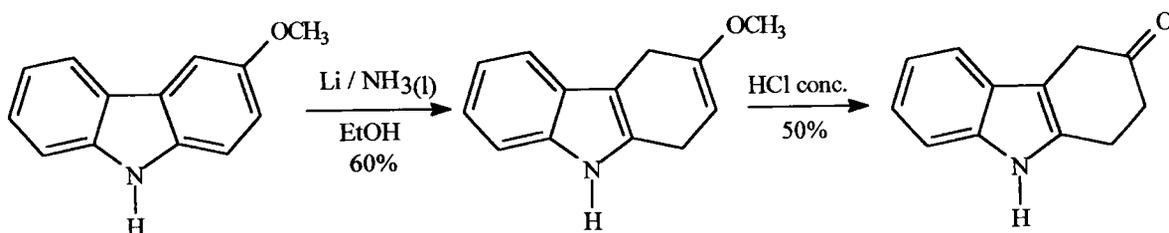
3.3 1,2,4,9-Tétrahydrocarbazol-3-one



La tétrahydrocarbazol-3-one peut être préparée selon deux voies:

3.3.1 Par réduction par les métaux dissous

La méthode de TEUBER et CORNELIUS s'applique non seulement à la synthèse de la tétrahydrocarbazol-2-one mais aussi à celle de la tétrahydrocarbazol-3-one par réduction du 3-méthoxy-9*H*-carbazole <64LA(671)127> (Schéma 34).

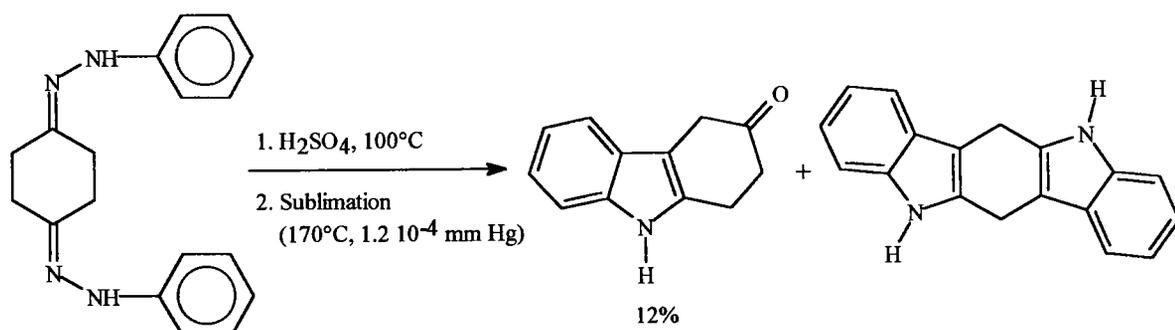


- Schéma 34 -

3.3.2 Par synthèse indolique de FISCHER à partir de la cyclohexane-1,4-dione ou de ses précurseurs

- A partir de la cyclohexane-1,4-dione

La 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one a été isolée pour la première fois par HARLEY-MASON et PAVRI <63JCS(C)2504>. Dans une première étape, la bisphénylhydrazone de la cyclohexane-1,4-dione est chauffée à 100°C dans une solution aqueuse d'acide sulfurique; le produit de la réaction est ensuite sublimé sous vide permettant d'isoler la tétrahydrocarbazol-3-one avec un rendement de 12% (Schéma 35).

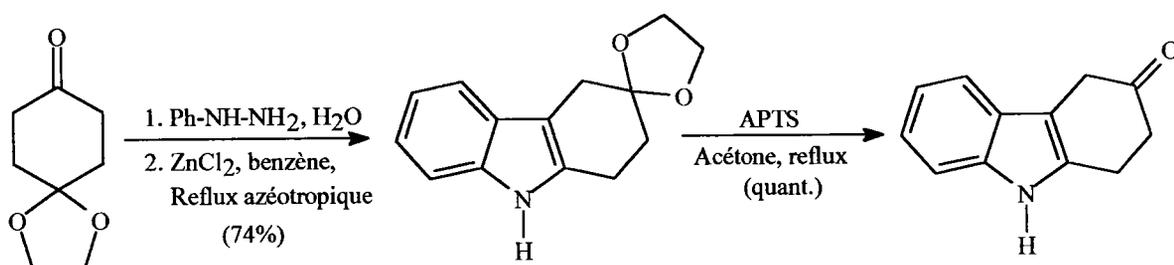


- Schéma 35 -

- A partir de la cyclohexane-1,4-dione monoprotégée

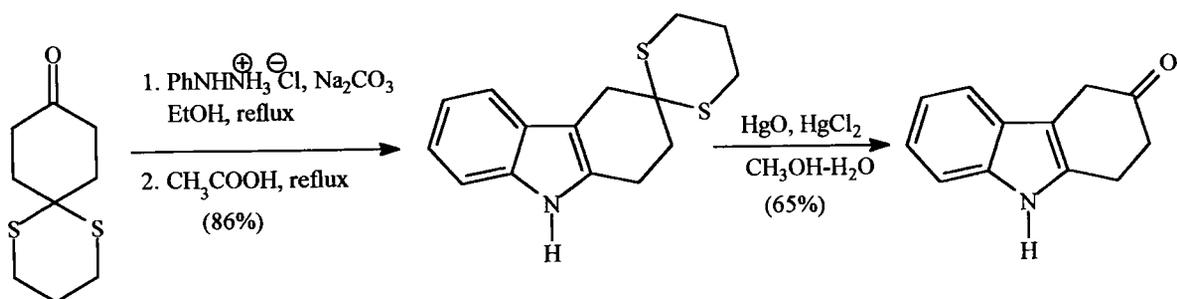
BRITTEN et LOCKWOOD proposent de cycliser la phénylhydrazone de la 1,4-dioxaspiro [4.5]décane-8-one par le chlorure de zinc puis de libérer la fonction cétonique par hydrolyse acide <74JCS(P1)1824> (Schéma 36).

Rem : La 1,4-dioxaspiro[4.5]décane-8-one sera appelée dans la suite du manuscrit *monoacétal de la cyclohexane-1,4-dione*.



- Schéma 36 -

RICHE et SAXTON, quant à eux, cyclisent la phénylhydrazone du 1,5-dithiaspiro[5.5]undécane-9-one dans l'acide acétique à reflux. La tétrahydrocarbazol-3-one est obtenue par hydrolyse du dithioacétal par l'oxyde et le chlorure mercuriques <90JCR(S)48> (Schéma 37).



- Schéma 37 -

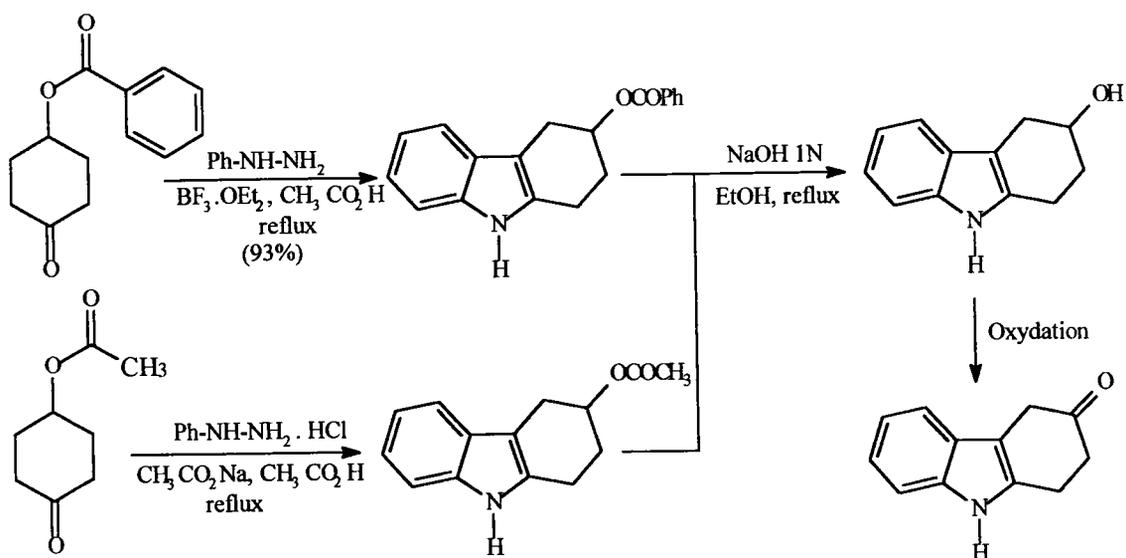
- A partir de la 4-hydroxycyclohexanone

D'autres cyclisations des phénylhydrazones de la 4-acétoxy cyclohexanone et de la 4-benzoyloxy cyclohexanone ont permis d'obtenir respectivement le 3-acétoxy <70JCS(C)325> et le 3-benzoyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazoles <63JCS(C)2504> <73CPB2460> qui sont ensuite saponifiés (Schéma 38). Le 3-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole obtenu est oxydé en carbazolone selon différentes méthodes, décrites dans la littérature:

* par la méthode d'OPPENAUER avec des rendements variant entre 60 et 70%: celle-ci s'opère en présence d'isopropoxyde d'aluminium et de cyclohexanone dans le toluène à reflux <70JCS(C)325>,

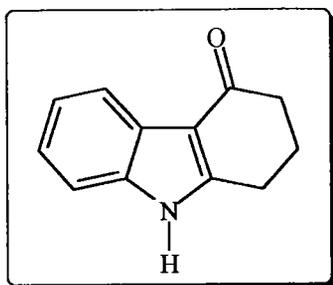
* par la méthode de MOFFATT par action de la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de l'acide phosphorique dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) <85JHC191>,

* par le nickel de Raney dans la cyclohexanone à reflux <77JMC(4)487>.



- Schéma 38 -

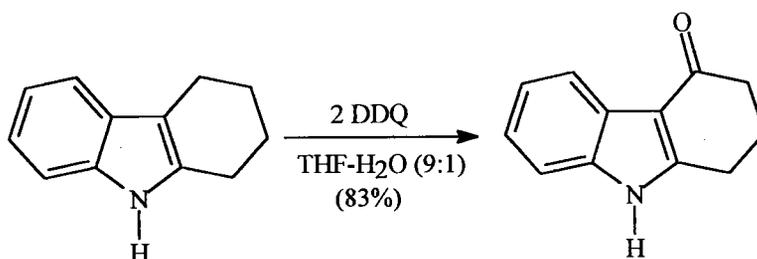
3.4 1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-one



Quatre méthodes de synthèse permettent d'accéder à la tétrahydrocarbazol-4-one.

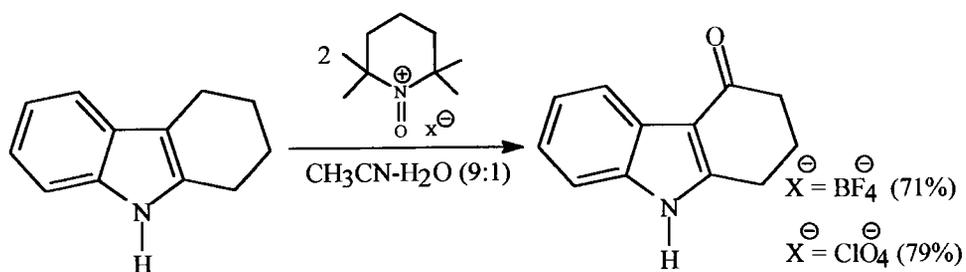
3.4.1 Par oxydation régiosélective du 1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole

- Oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)
<77JOC(42)1213> <84JOC(49)2170> (Schéma 39),



- Schéma 39 -

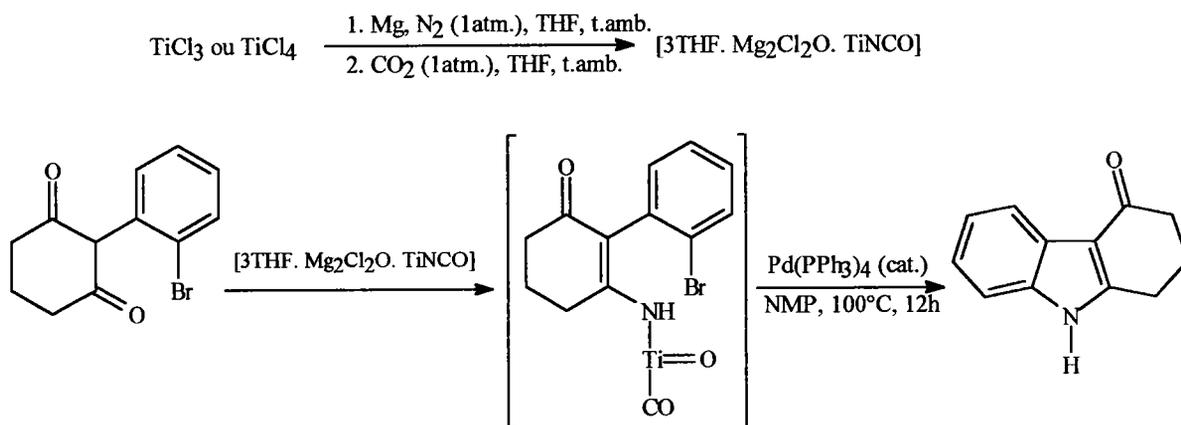
- Oxydation par le tétrafluoroborate ou le perchlorate de 2,2,6,6-tétraméthyl
pipéridine-1-oxonium (TEMPO) <90H(30)1131> (Schéma 40).



- Schéma 40 -

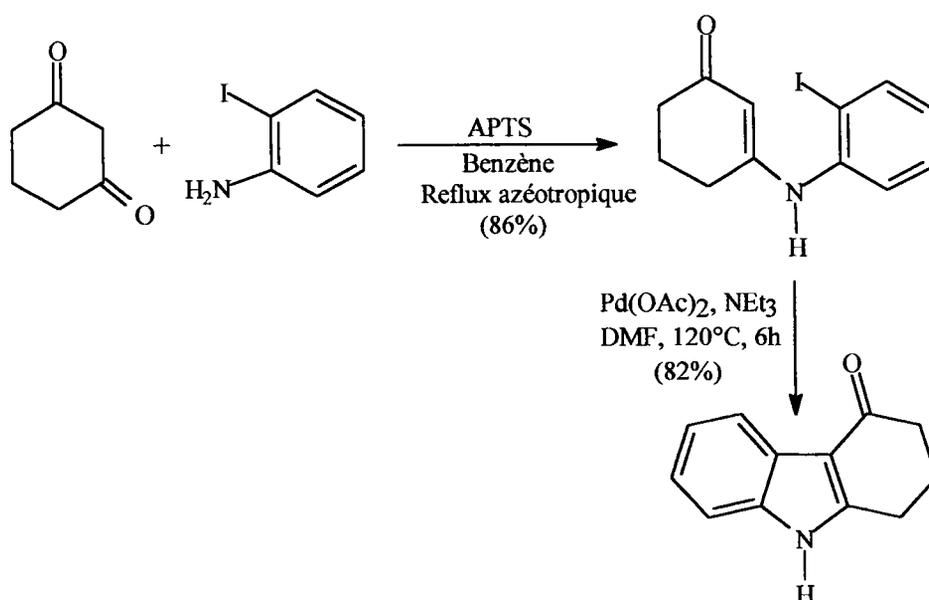
3.4.2. Par construction du cycle azoté

La 2-(2-bromophényl)cyclohexane-1,3-dione réagit avec un complexe d'isocyanate de titane afin de créer une première liaison C-N. Il se forme alors un complexe de N-titanoimine, dont la cyclisation intramoléculaire se fait par transmétallation à l'aide de Pd⁽⁰⁾: une seconde liaison N-C est créée <92H(33)819> (Schéma 41).



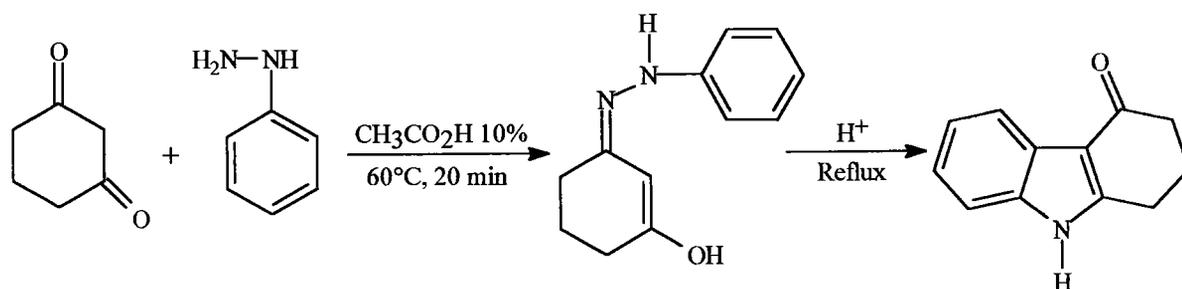
3.4.3. Par couplage de type HECK

La 3-[(2-iodophényl)amino]cyclohex-2-èn-1-one est cyclisée à l'aide d'acétate de Pd^(II) <90S215> (Schéma 42).



3.4.4 Par synthèse indolique de FISCHER

La tétrahydrocarbazol-4-one est accessible par cyclisation de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione <51JCS(C)700>, <57JCS(C)2227>, <67JOC(32)3804>, <69FRP1 566 173 > et <75USP3 892 766 > (Schéma 43).



- Schéma 43 -

Les conditions de cyclisation de cette arylhydrazone sont nombreuses et se font généralement à reflux par catalyse acide. Le tableau suivant résume les conditions de cyclisation les plus utilisées.

Tableau 4: Conditions de cyclisation de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione

CONDITIONS OPERATOIRES	REFERENCES
Solution aqueuse d'H ₂ SO ₄ 20% 30% 40%	<51JCS(C)700 > <89JCS(P1)2117 > <92JMC(35)4105 >
CH ₃ COOH, catalyse par un acide de lewis (ZnCl ₂ ou BF ₃ .OEt ₂)	<57JCS(C)2227 >
CF ₃ COOH	<75USP3892766 >
APTS dans le toluène	<73JOC(38)2729 >
Chlorure de pyridinium dans la pyridine	<81JCS(P1)636 >
HCOOH Cl ₂ CHCOOH dans l'acétonitrile HCl dans l'éthanol absolu Ester polyphosphorique dans le chloroforme	<82MI340 >

Chapitre 4: Synthèses des tétrahydrocarbazolones: réalisation et optimisation

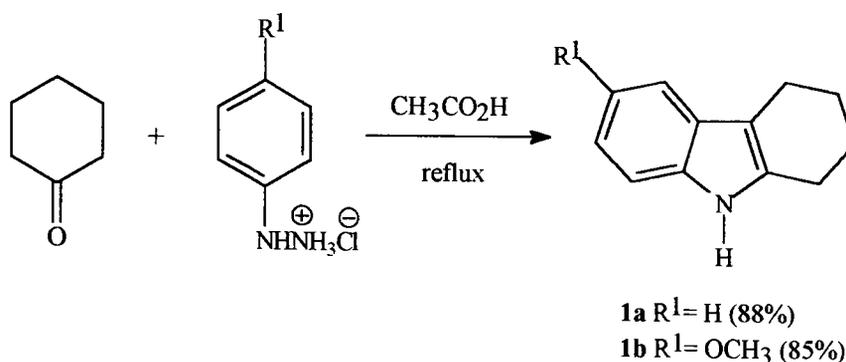
Parmi les voies de synthèses des dérivés tétrahydrocarbazoloniques décrites précédemment, nous avons opté pour la synthèse indolique de FISCHER à partir des phénylhydrazones ou des 4-méthoxyphénylhydrazones des cétones suivantes: cyclohexanones, cyclohexane-1,3-diones et cyclohexane-1,4-diones.

Nous présenterons dans cette partie les résultats des essais que nous avons réalisés en mettant en évidence les améliorations apportées ainsi que les extensions aux dérivés méthylés des tétrahydrocarbazolones.

4.1 Préparation des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones

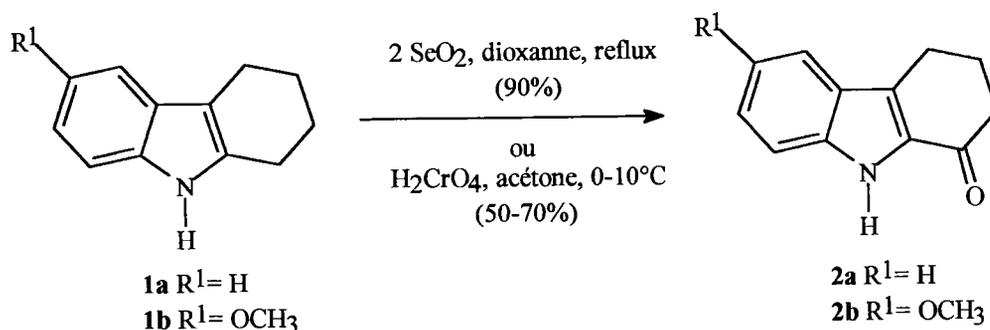
4.1.1 Oxydations du 1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole et du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole

Le tétrahydrocarbazole **1a** et le 6-méthoxy tétrahydrocarbazole **1b** sont préparés à partir de la cyclohexanone et des chlorhydrates de la phénylhydrazine et de la *p*-méthoxyphénylhydrazine par condensation puis cyclisation en une étape dans l'acide acétique à reflux avec des rendements de 85 à 95% (schéma 44).



- Schéma 44 -

L'oxydation sélective du tétrahydrocarbazole en position 1 est décrite et celle-ci s'opère le plus souvent grâce aux dérivés de l'acide periodique. Nous avons décidé d'utiliser d'autres oxydants tels le dioxyde de sélénium et l'acide chromique et de vérifier si la réaction demeure régiosélective (Schéma 45).

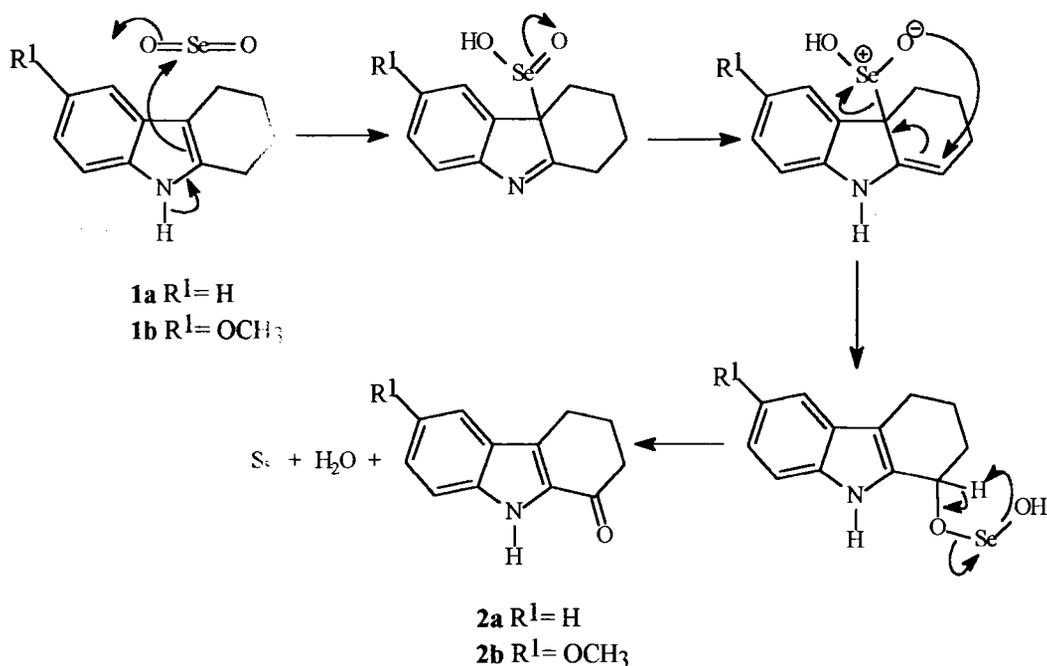


- Schéma 45 -

L'oxydation du tétrahydrocarbazole par le dioxyde de sélénium est décrite dans la littérature <72CPB76>: elle est réalisée à reflux dans l'acétate d'éthyle mais avec un rendement de 44%. Une modification des conditions opératoires qui consiste à utiliser 1.5 à 2 équivalents de dioxyde de sélénium dans le dioxanne à reflux, nous a permis d'isoler la tétrahydrocarbazol-1-one avec des rendements supérieurs à 90% (Schéma 45).

Par contre, l'oxydation par le réactif de JONES ne permet la synthèse de cette cétone qu'avec des rendements de 50 à 70%. La carbazolone doit être séparée du tétrahydrocarbazole de départ par chromatographie sur gel de silice ou à l'aide du réactif de GIRARD <36HCA(19)1095> <62CRV205>.

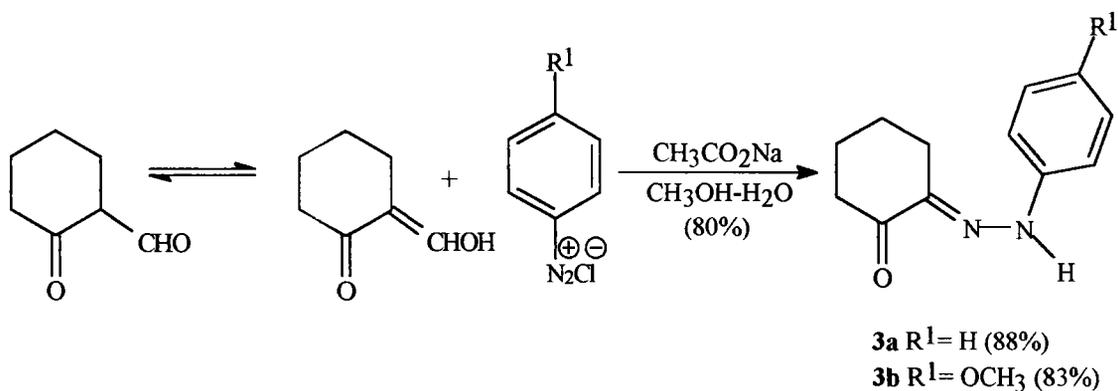
Nous pouvons néanmoins essayer d'expliquer la régiosélectivité de l'oxydation (pour SeO_2) par le mécanisme proposé ci-après:



- Schéma 46 -

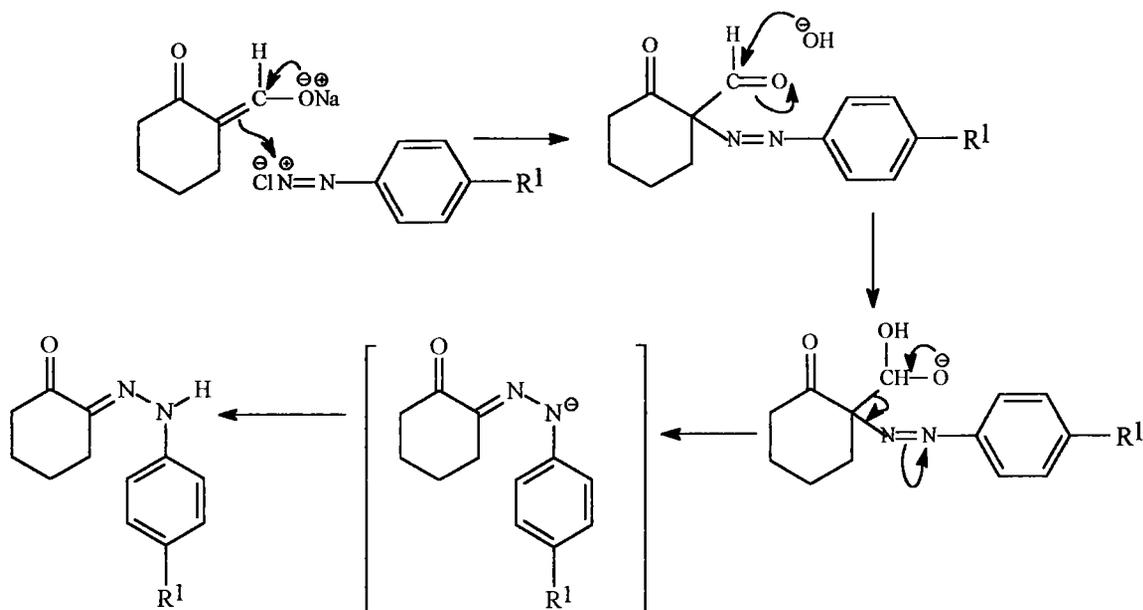
4.1.2 Synthèse indolique de FISCHER aux dépens des phénylhydrazones de la cyclohexane-1,2-dione

Cette voie de synthèse consiste à cycliser la phénylhydrazone (**3a**) ou la 4-méthoxyphénylhydrazone (**3b**) de la cyclohexane-1,2-dione. Les différentes hydrazones sont préparées par condensation selon JAPP-KLINGEMANN <59OR(10)143> à partir de la 2-hydroxyméthylidène cyclohexanone <59OS(39)27> et du sel de diazonium de l'aniline ou de la *p*-anisidine avec des rendements avoisinants 85% (Schéma 47).



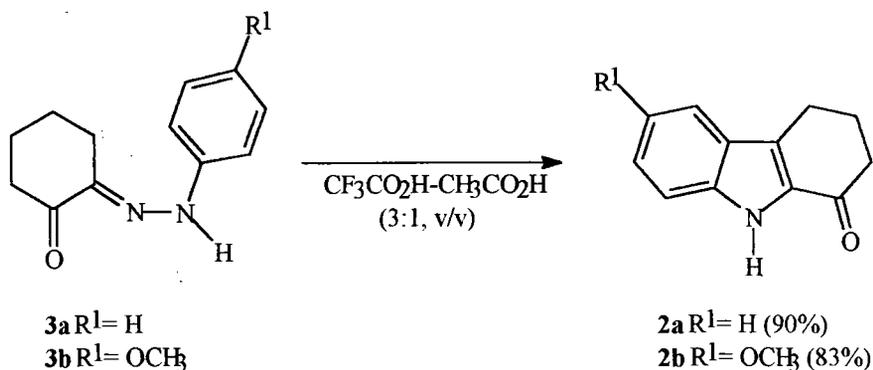
- Schéma 47 -

Dans cette réaction, il s'agit d'une condensation entre un diazoïque et un dérivé 1,3-dicarbonylé à hydrogène mobile, suivie d'une rétro-CLAISEN (Schéma 48):



- Schéma 48 -

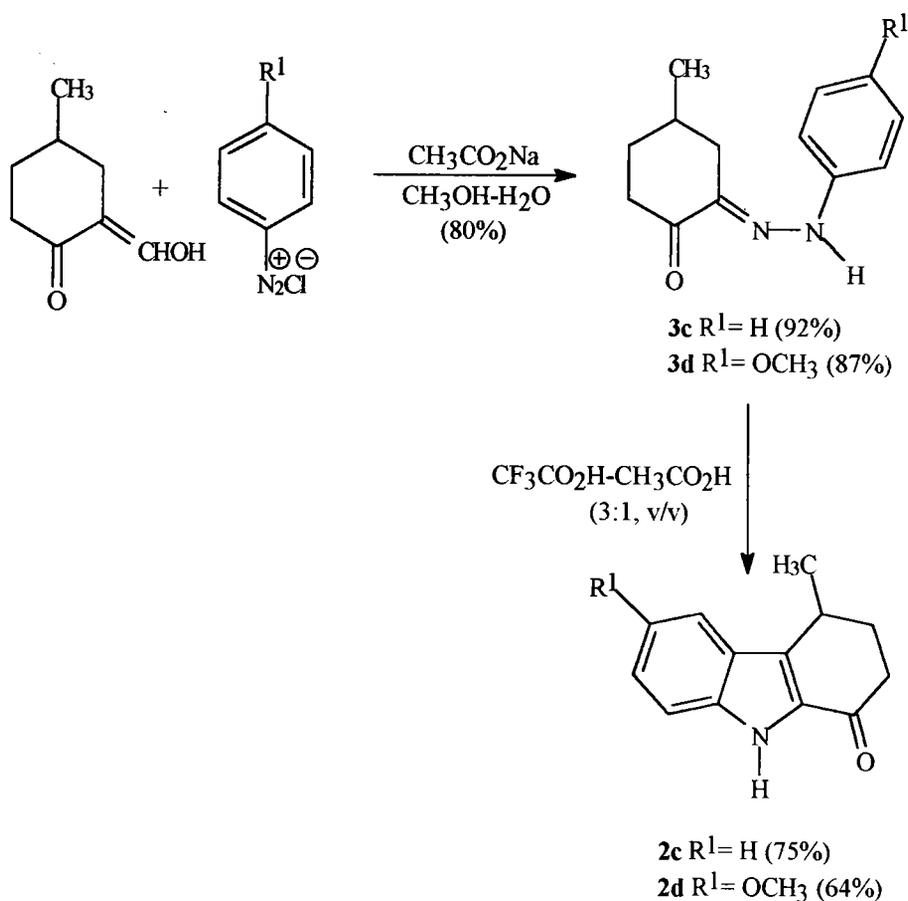
La cyclisation classiquement décrite, se réalise en portant à reflux pendant 30 minutes l'hydrazone dans un mélange acide acétique-acide chlorhydrique (9:1). Néanmoins, les meilleurs rendements que nous ayons obtenus, n'ont jamais été supérieurs à 60%. Après une étude sur les conditions de cyclisation que nous avons effectuée aux dépens de la phénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione (cf. § 4.4.1), nous avons tenté de réaliser la cyclisation dans les conditions optimales observées. Ainsi, dans un mélange acide acétique-acide trifluoroacétique (3:1, v/v), l'indolisation se fait à 90% à partir de **3a** et à 83% à partir de **3b** (Schéma 49).



- Schéma 49 -

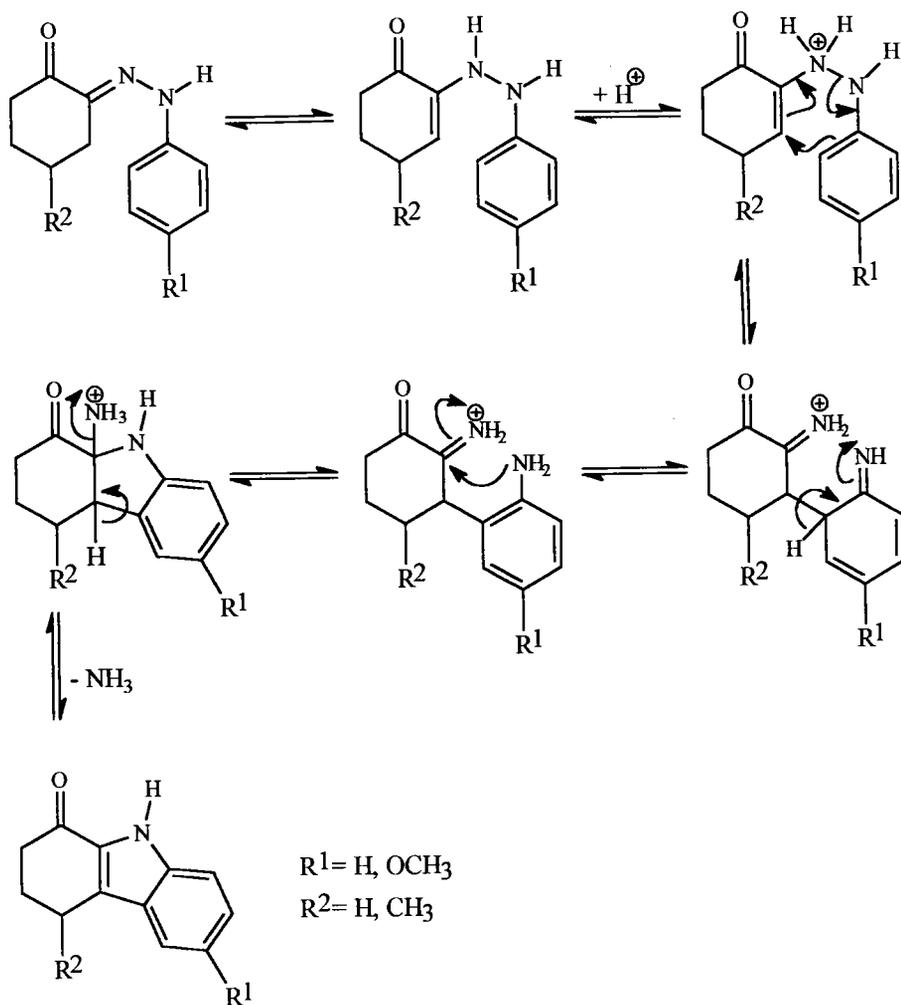
4.1.3 Synthèse indolique de FISCHER aux dépens des phénylhydrazones de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione

De même, nous avons appliqué cette méthode de synthèse à la 4-méthylcyclohexanone afin de préparer la 4-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one et la 6-méthoxy-4-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one <68JIC(45)84> (Schéma 50). Les rendements sont alors de 90% pour la condensation de JAPP-KLINGEMANN et de 75% et 64% pour la cyclisation de **3c** et **3d** respectivement.



- Schéma 50 -

Le schéma 51 représente le mécanisme de la cyclisation indolique de FISCHER selon PAUSACKER <49MI289> <49JCS(C)1384>:



- Schéma 51 -

4.1.4 Conclusions

Bien que l'oxydation du tétrahydrocarbazole par SeO_2 se fasse avec de bons rendements (90%) et qu'elle soit plus facile à mettre en oeuvre, nous préparerons les tétrahydrocarbazol-1-ones par cyclisation indolique de FISCHER:

- d'une part, pour des raisons de toxicité due à l'utilisation du dioxyde de sélénium,

- d'autre part, pour des raisons économiques: par exemple, la phénylhydrazine et la 4-méthoxyphénylhydrazine sont plus onéreuses que l'aniline et la p-anisidine.

De plus, l'oxydation ne nous permet pas d'obtenir les dérivés méthylés en position 4.

Les conditions de cyclisation mises au point nous ont donné accès aux tétrahydrocarbazol-1-ones avec des rendements supérieurs à ceux publiés <79JCS(P1)1706> jusqu'à présent (notamment pour les composés **2c** et **2d**).

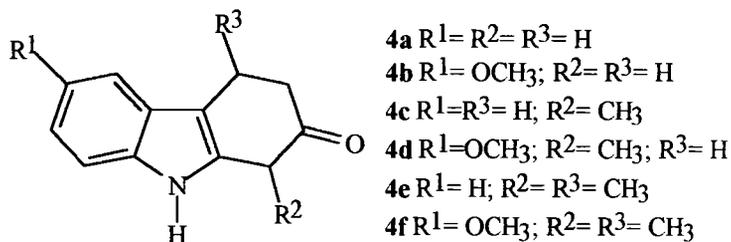
4.2 Préparation des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones

Les tétrahydrocarbazol-2-ones peuvent être préparées par synthèse indolique de FISCHER à partir de la cyclohexane-1,3-dione et de ses dérivés. Nous décrirons dans cette partie, la préparation des tétrahydrocarbazolones suivantes:

* la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4a** et la 6-methoxy-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4b** (Schéma 52),

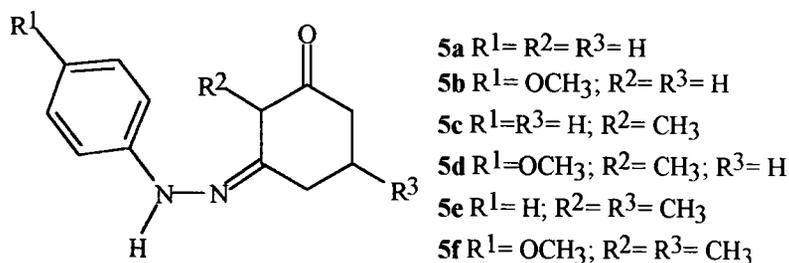
* la 1-méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4c** et la 6-methoxy-1-méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4d** (Schéma 52),

* la 1,4-diméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4e** et la 6-methoxy-1,4-diméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **4f** (Schéma 52).



- Schéma 52 -

Ces différentes tétrahydrocarbazolones sont issues de l'indolisation régiosélective des monophénylhydrazones (**5a**, **5c** et **5e**) et des mono 4-méthoxyphénylhydrazones (**5b**, **5d** et **5f**) de la cyclohexane-1,3-dione, de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione et de la 2,5-diméthyl-cyclohexane-1,3-dione (Schéma 53).

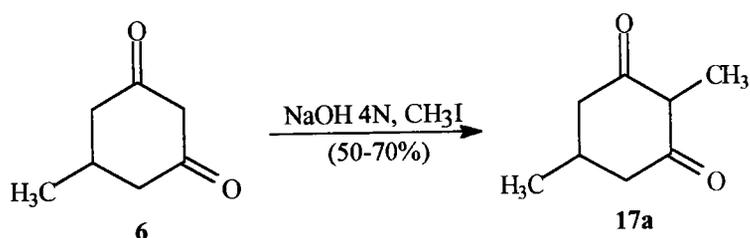


- Schéma 53 -

Cependant, la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione **17a** n'étant pas accessible commercialement, contrairement aux deux autres diones, il nous a fallu mettre au point une synthèse de cette cétone diméthylée.

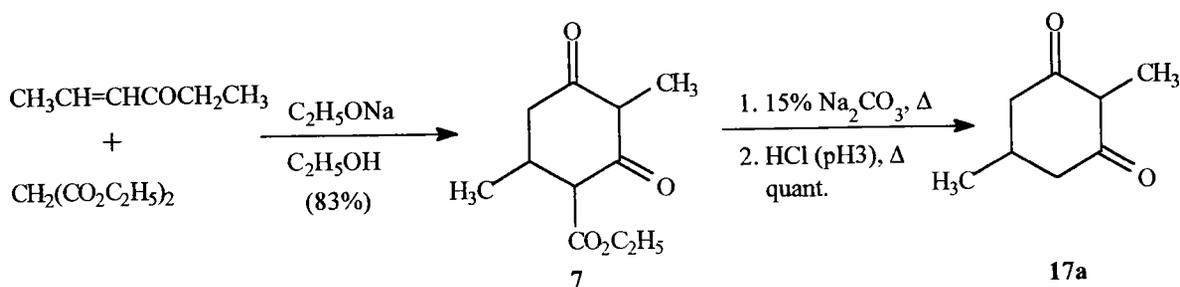
4.2.1 Préparation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione **17a** <95OPP(27)499>

La synthèse de cette dione procède par l'alkylation à l'aide d'iodure de méthyle, en milieu basique, de la 5-méthyl cyclohexane-1,3-dione **6** (encore appelée 5-méthyl dihydrorésorcinol) <80JOC(45)1098> <88JOC(53)50> (Schéma 54), préparée par la méthode de CROSSLY et RENOUF <15JCS(C)602>.



- Schéma 54 -

Les rendements de la méthylation varient entre 50 et 70%. En nous basant sur la synthèse de la 2,5-diphényl cyclohexane-1,3-dione <57JCS(C)3480>, nous pouvions éviter l'étape d'alkylation. Ainsi, l'addition selon MICHAEL du malonate d'éthyle sodé sur l'hex-2-èn-4-one conduit à la formation du 4-carbéthoxy-2,5-diméthyl-cyclohexane-1,3-dione **7** avec un rendement de 84% (Schéma 55). La saponification puis la décarboxylation en milieu acide se font quantitativement (Schéma 55).



- Schéma 55 -

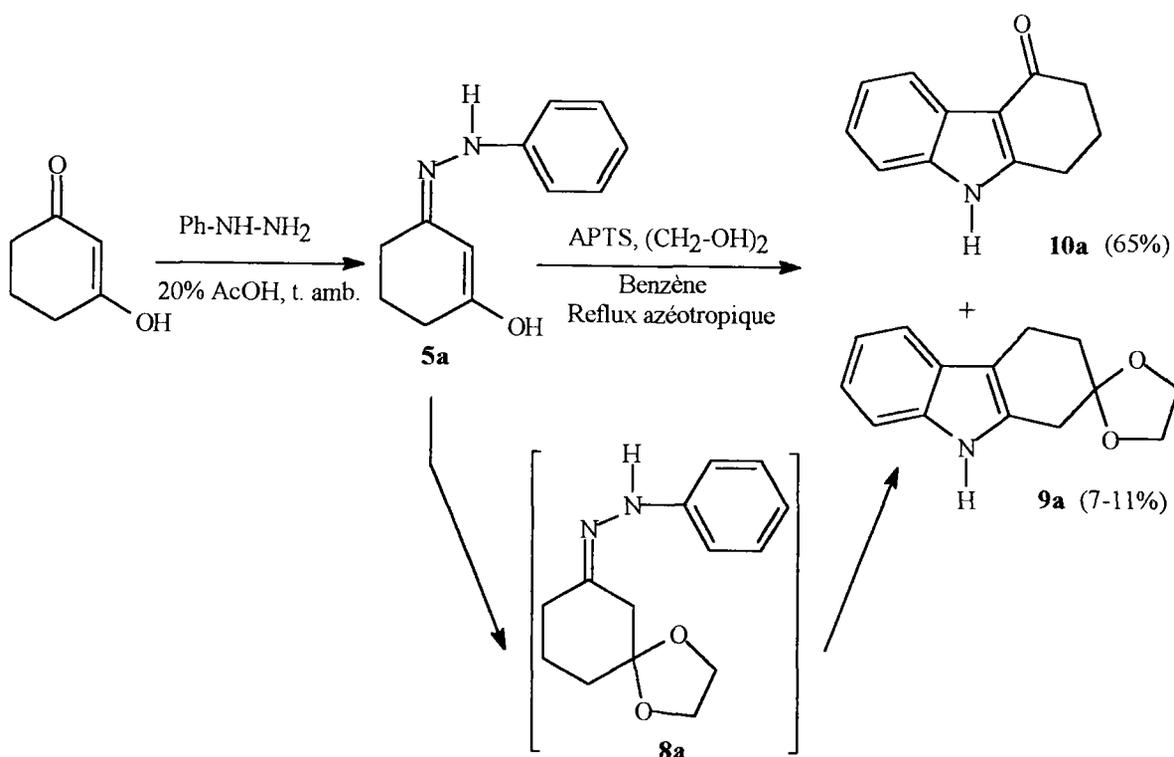
4.2.2 Synthèses des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones

Seulement deux articles font mention de la synthèse de la tétrahydrocarbazol-2-one par cyclisation indolique de FISCHER.

4.2.2.1 Méthode d'acétalisation-indolisation (en une étape) (voir § 3.2.3 Schéma 32)

La méthode de BORSCH et NEWELL <73JOC(38)2729> consiste à synthétiser in situ la phénylhydrazone **8a** du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione en chauffant à reflux azéotropique la monophénylhydrazone **5a** de la cyclohexane-1,3-dione en présence d'éthylèneglycol et d'acide paratoluènesulfonique (APTS). Puis, la cyclisation de l'hydrazone **8a** conduit à l'acétal **9a** de la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one (Schéma 56). La monophénylhydrazone **5a** est préparée à partir de la phénylhydrazine et de la cyclohexane-1,3-dione dans une solution aqueuse d'acide acétique 20% (Schéma 56).

Lorsque nous avons tenté de reproduire cette réaction, nous avons obtenu l'acétal **9a** avec des rendements de 7 à 11% et majoritairement (65%) la tétrahydrocarbazol-4-one **10a**. Il s'avère donc que, dans de telles conditions, l'indolisation est plus rapide que l'acétalisation.



- Schéma 56 -

Les spectres de RMN ^1H permettent d'identifier les différents composés **9a** (Figure 5A) et **10a** (Figure 5B): la présence de la fonction cétonique en position 4 entraîne un déblindage de l'hydrogène aromatique en position 5 (Figure 5).

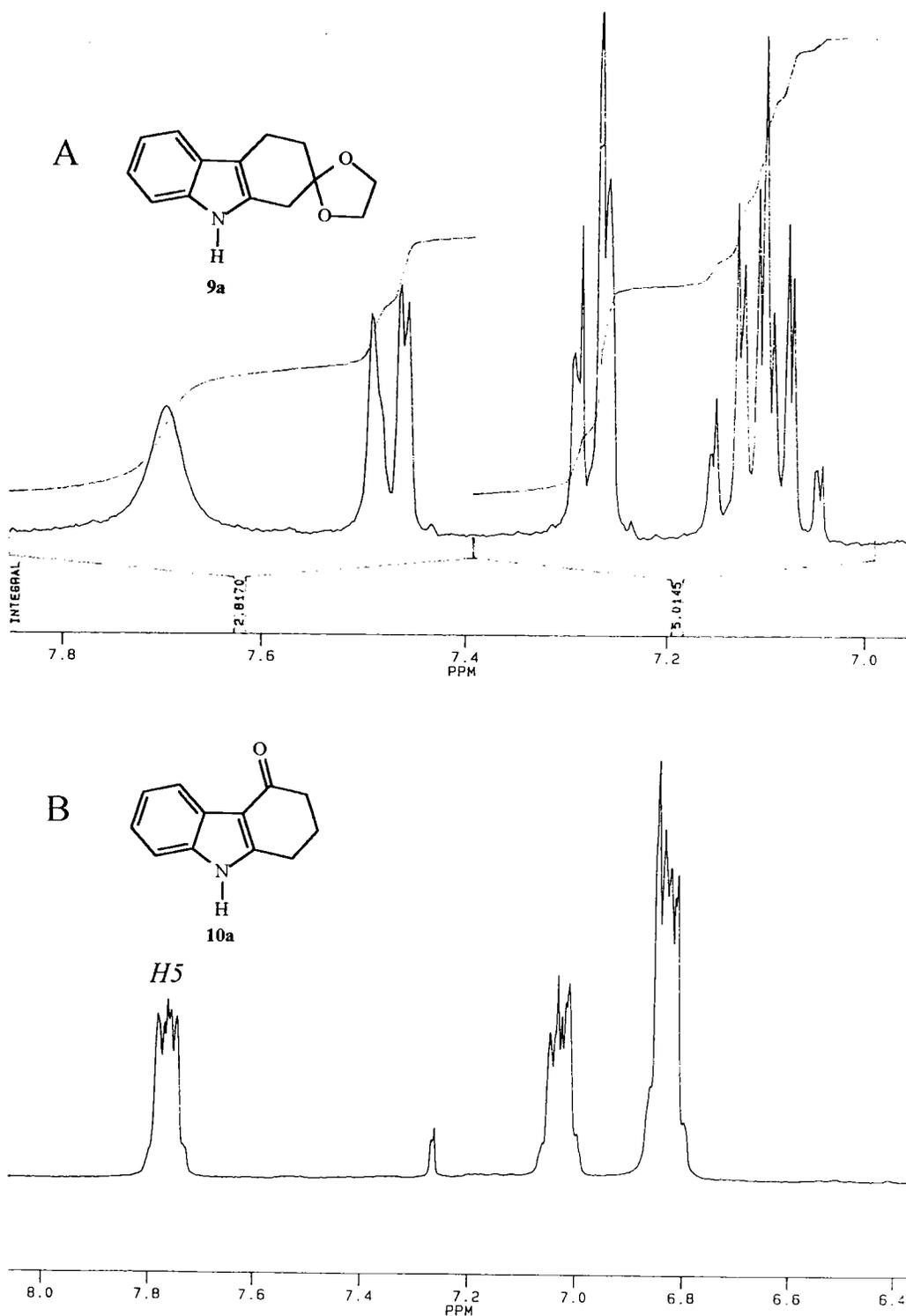
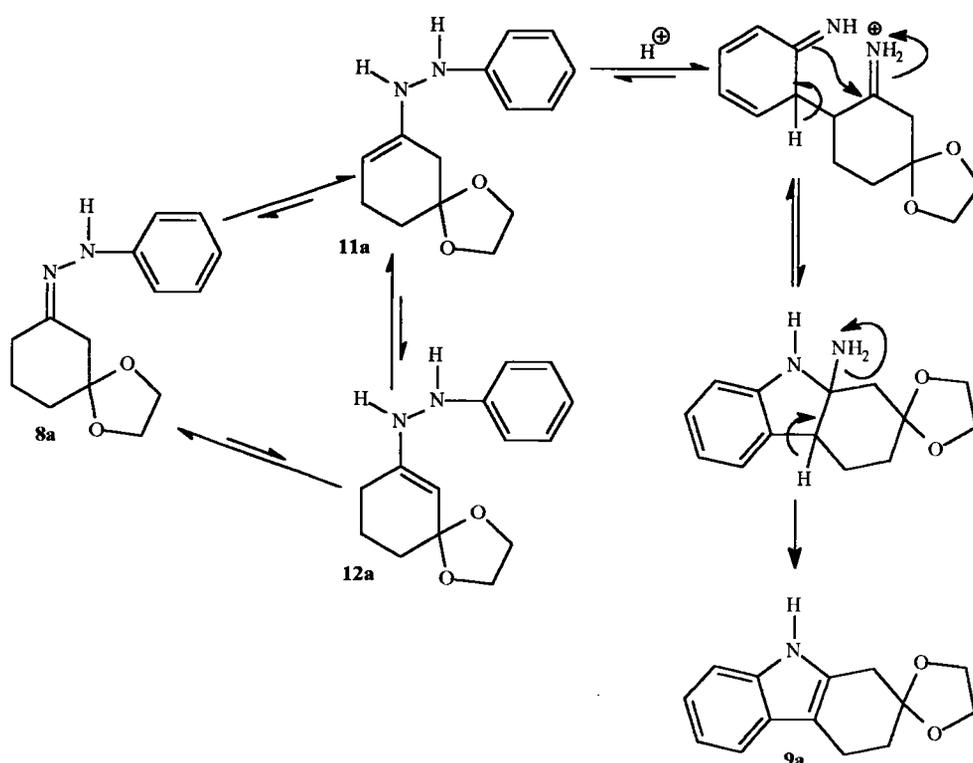


Figure 5: Spectres RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) des tétrahydrocarbazoles **9a** (A) et **10a** (B).

En effet, en supposant que l'acétalisation ait eu lieu, la cyclisation de l'intermédiaire non isolé **8a** favoriserait la formation de l'acétal **9a** du fait de l'environnement stérique créé par la présence du groupement dioxolanne (Schéma 57). Aussi, l'équilibre se trouverait déplacé de l'ènehydrazinone **12a** vers son isomère **11a** qui se cycliserait pour donner le tétrahydrocarbazole **9a** qui serait alors majoritaire (Schéma 57).

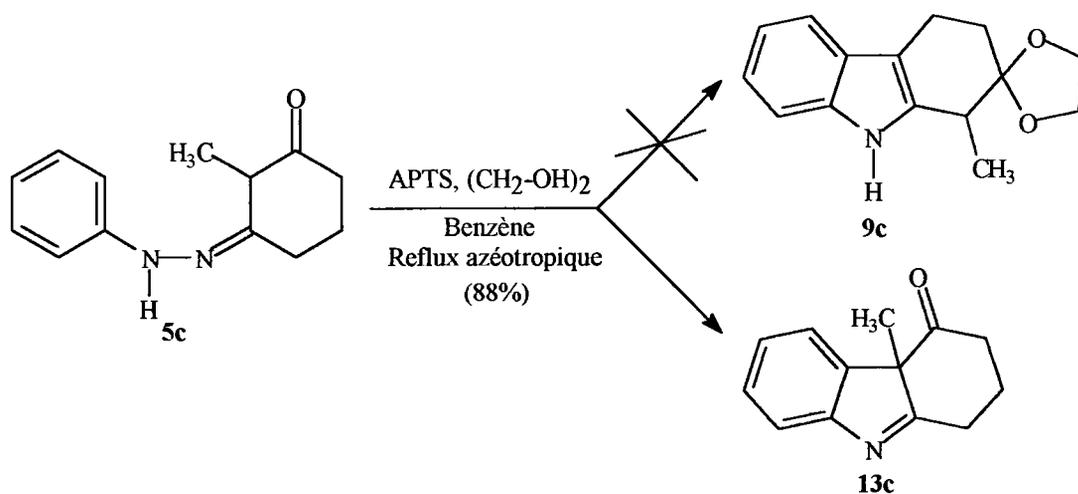
Seule une explication d'ordre cinétique permet d'interpréter les résultats que nous avons obtenus: la réaction de cyclisation de la phénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione se fait plus rapidement que l'acétalisation de la fonction cétonique.



- Schéma 57 -

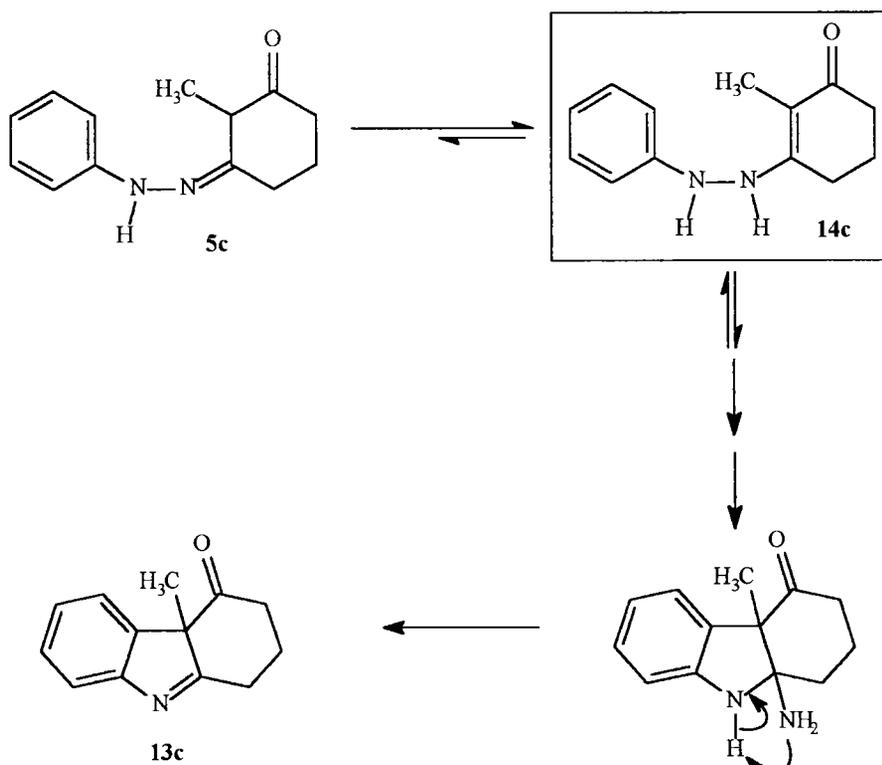
De même, les essais réalisés aux dépens de la monophénylhydrazone **5c** ont abouti à la formation du dérivé « oxotétrahydrocarbazolénine » **13c** avec un rendement de 88% (Schéma 58).

Rem. : *oxotétrahydrocarbazolénine* ou *indolénine* sera pris, ici et par la suite, pour les dérivés 4a-substitués du type 1,2,3,4a-tétrahydrocarbazolone.



- Schéma 58 -

En effet, la présence du groupement méthyle favorise la formation de l'ènehydrazinone thermodynamique **14c** (Schéma 59).



- Schéma 59 -

Comme précédemment, les spectres de RMN ^1H permettent de distinguer l'oxotétrahydrocarbazolène **13c** de l'acétal **9c** (Figure 6):

- l'hydrogène en position 5 subit le déblindage lié à la présence de la fonction cétonique en position 4,

- le groupement méthyle en position 4a se présente sous la forme d'un singulet dont le déplacement chimique est supérieur à 2 ppm (dans le cas de l'acétal **9c** celui-ci serait inférieur à 2 ppm)

- et le singulet large de l'hydrogène en position 9 (NH) est absent (Figure 6).

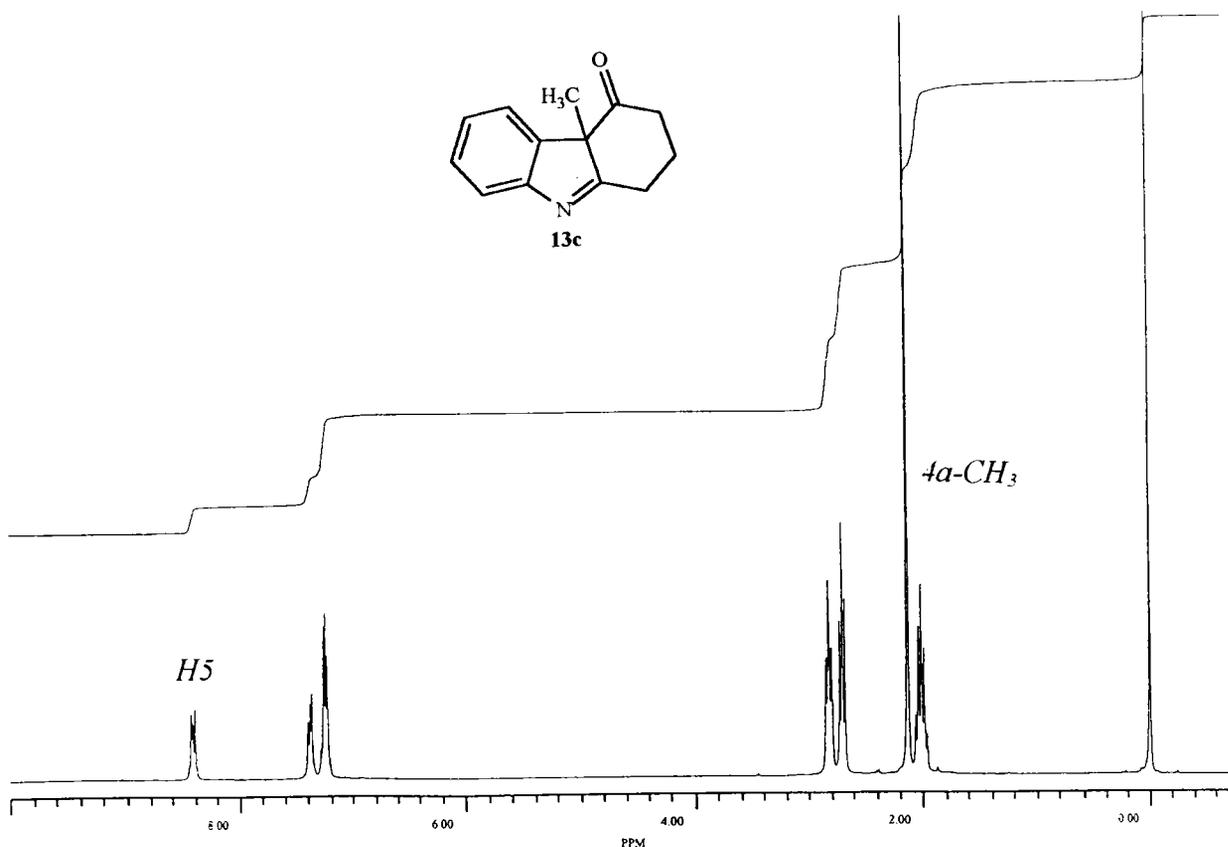
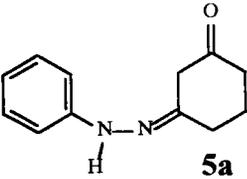
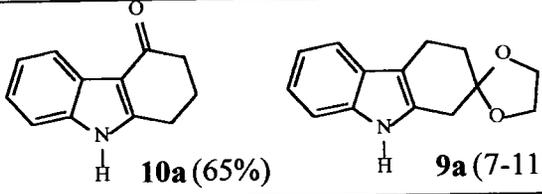
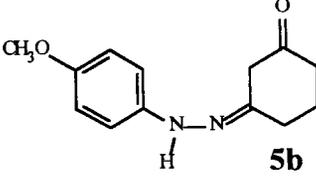
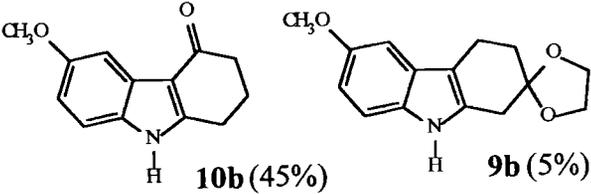
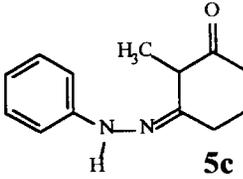
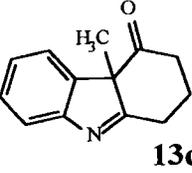
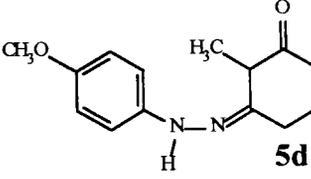
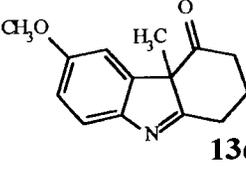
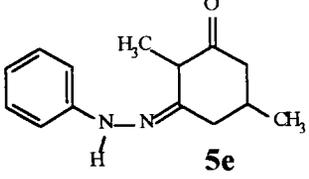
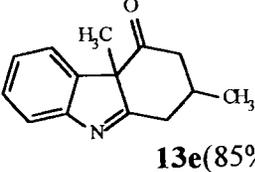
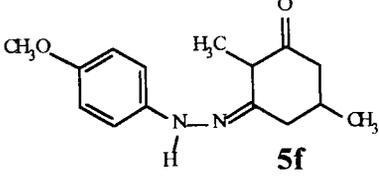
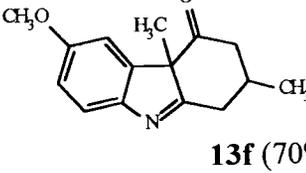


Figure 6: Spectre RMN ^1H de la 1,2,3,4a-tétrahydrocarbazol-4-one (**13c**).

Cette synthèse a été appliquée aux différents dérivés **5a-f** et les résultats sont résumés dans le tableau 5 suivant:

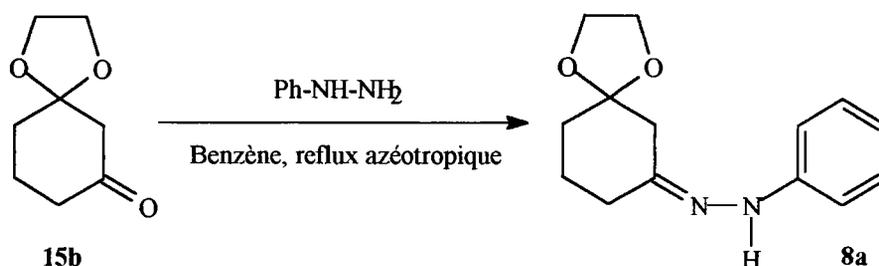
Tableau 5: Cyclisations de FISCHER des phénylhydrazones **5a-f**

REACTIFS	PRODUITS OBTENUS (Rdt %)
 <p>5a</p>	 <p>10a (65%) 9a (7-11%)</p>
 <p>5b</p>	 <p>10b (45%) 9b (5%)</p>
 <p>5c</p>	 <p>13c (88%)</p>
 <p>5d</p>	 <p>13d (77%)</p>
 <p>5e</p>	 <p>13e (85%)</p>
 <p>5f</p>	 <p>13f (70%)</p>

4.2.2.2 Méthode d'acétalisation puis d'indolisation (en deux étapes) (cf. § 3.2.3 Schéma 33)

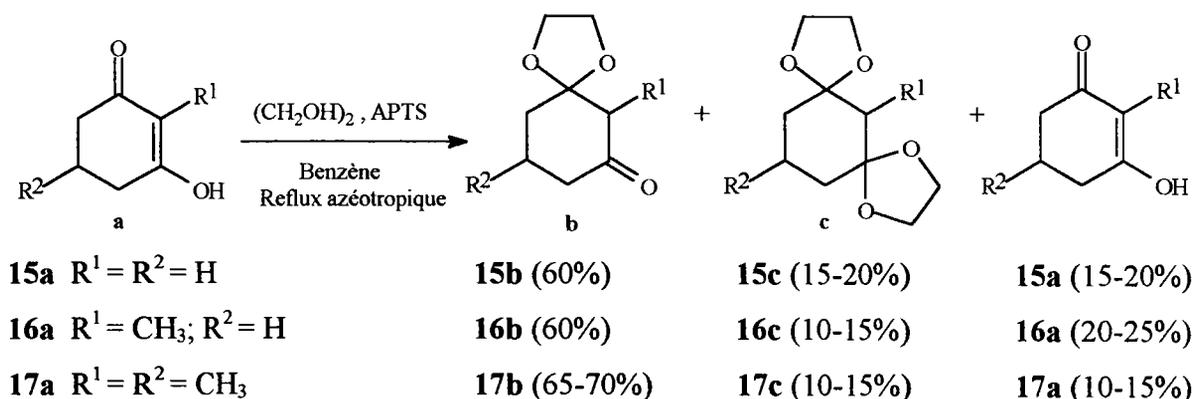
La première voie de synthèse étant loin d'être concluante, nous nous sommes attardés sur la méthode proposée par RODRIGUEZ et ses collaborateurs <89JCS(P1)2117>.

Dans cette synthèse, il ne s'agit plus de préparer la phénylhydrazone **8a** in situ, mais à partir du monoacétal **15b** de la cyclohexane-1,3-dione et de la phénylhydrazine par reflux azéotropique dans le benzène (Schéma 60).



- Schéma 60 -

Au cours d'une première étape, nous avons préparé les dérivés monoprotégés de la cyclohexane-1,3-dione (**15a**), de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione (**16a**) et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione (**17a**) (Schéma 61). Pour cela, nous avons utilisé la méthode classique d'acétalisation: celle-ci consiste à chauffer à reflux azéotropique, dans le toluène, les différentes cyclohexanediones **15a**, **16a** et **17a** en présence d'un équivalent d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique. Les résultats concernant ces acétalisations sont les suivants:



- Schéma 61 -

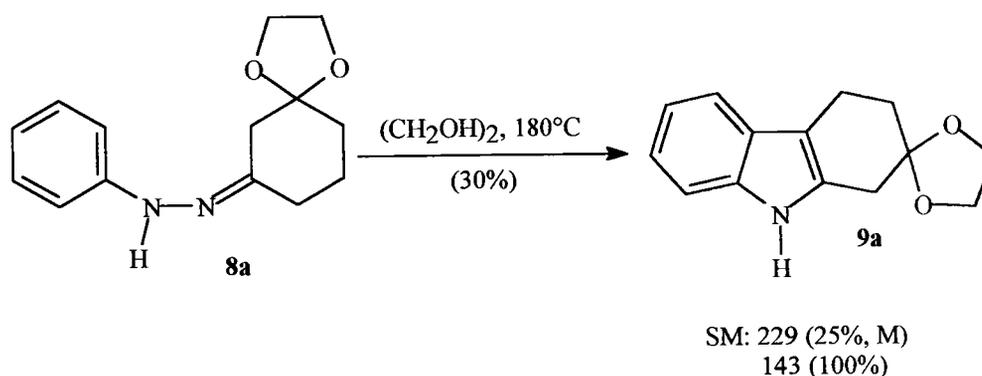
La monoacétalisation se produit majoritairement par rapport à la diacétalisation: l'équilibre céto-énolique de la dione-1,3 étant déplacé vers sa forme énolique (**a**), il protège ainsi une des deux fonctions cétoniques (Schéma 61).

Rem. : Les composés **15b**, **16b**, **17b** sont isolés par chromatographie sur alumine: la distillation ne permet pas de séparer totalement le diacétal du monoacétal et conduit à une perte considérable de produit par résinification (notamment pour les dérivés **16** et **17**).

L'acétal **15b** étant plus facilement accessible, nous avons fait nos essais de condensation et de cyclisation à partir de celui-ci.

Après cyclisation de la phénylhydrazone **8a** dans l'éthylèneglycol à 180°C, RODRIGUEZ et ses collaborateurs obtiennent 10% de 9*H*-carbazole et 30% de l'acétal **9a** de la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one (Schéma 62).

Dans les mêmes conditions, nous avons condensé l'acétal **15b** avec la phénylhydrazine puis cyclisé la phénylhydrazone isolée mais non purifiée. Malgré de nombreuses purifications successives, nous n'avons pu isoler le tétrahydrocarbazole **9a** pur mais seulement l'identifier à 24% par spectrographie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS) (Schéma 62).



Des essais réalisés à partir de l'acétal **16b** n'ont donné aucun résultat interprétable.

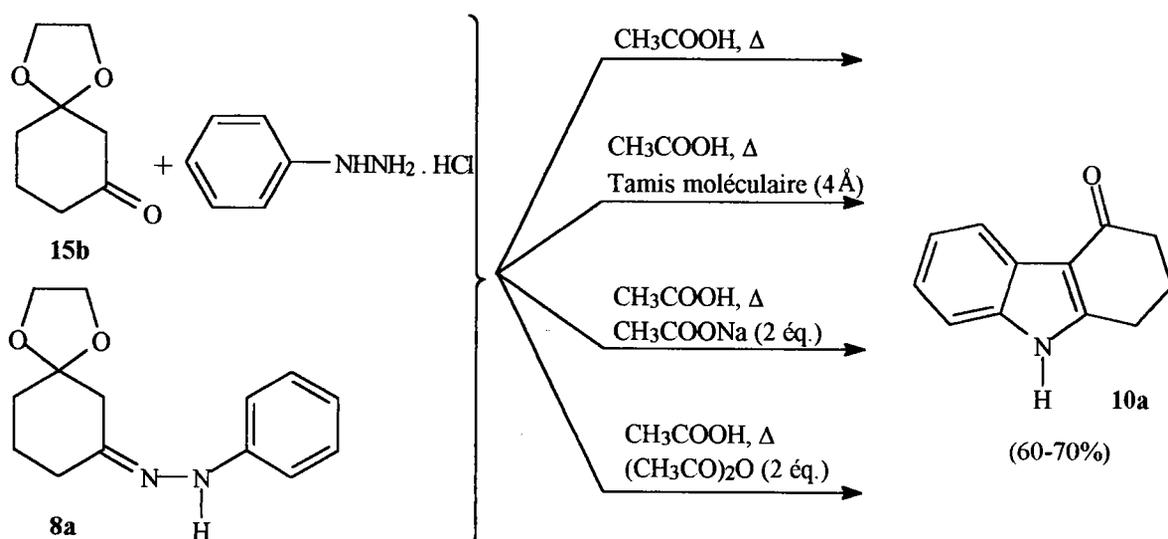
Devant ces échecs, nous avons étudié d'autres conditions de cyclisation mais toujours à partir des acétals **15b**, **16b** et **17b**.

4.2.2.3 Recherche de nouvelles conditions d'indolisation

Nous pensons qu'en travaillant en atmosphère inerte et en milieu anhydre, la cyclisation de la phénylhydrazone **8a** de l'acétal de la cyclohexane-1,3-dione se ferait préférentiellement vers l'acétal **9a** de la tétrahydrocarbazol-2-one plutôt que vers une déprotection puis vers la tétrahydrocarbazol-4-one **10a**.

Les premiers essais consistent à condenser puis à cycliser en une étape l'acétal **15a** avec le chlorhydrate de la phénylhydrazine. Les réactions ont été réalisées à reflux, sous atmosphère d'azote, dans les milieux suivants (Schéma 63):

- acide acétique glacial,
- acide acétique glacial et tamis moléculaire,
- acide acétique glacial et 2 équivalents d'acétate de sodium anhydre,
- ou acide acétique glacial et 2 équivalents d'anhydride acétique .



- Schéma 63 -

Dans les conditions énumérées précédemment, seule la tétrahydrocarbazol-4-one **10a** est isolée avec des rendements variant entre 60 et 70%. Ces résultats peuvent s'expliquer en supposant que la molécule d'eau formée lors de la synthèse de l'hydrazone permet, en milieu acide, de déprotéger et donc d'orienter la cyclisation vers la tétrahydrocarbazol-4-one **10a**.

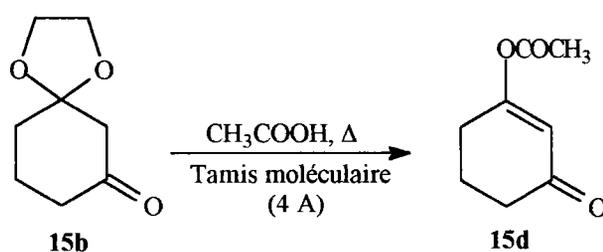
Cependant, d'autres essais réalisés aux dépens de la phénylhydrazone **8a**, préalablement synthétisée, ont donné sensiblement les mêmes résultats, à savoir la carbazolone **10a** (Schéma 63).

Deux hypothèses:

- ou la présence d'eau (en milieu acide) catalyse la réaction de déprotection de la fonction cétonique favorisant ainsi la formation et la cyclisation de l'ènehydrazinone thermodynamique,

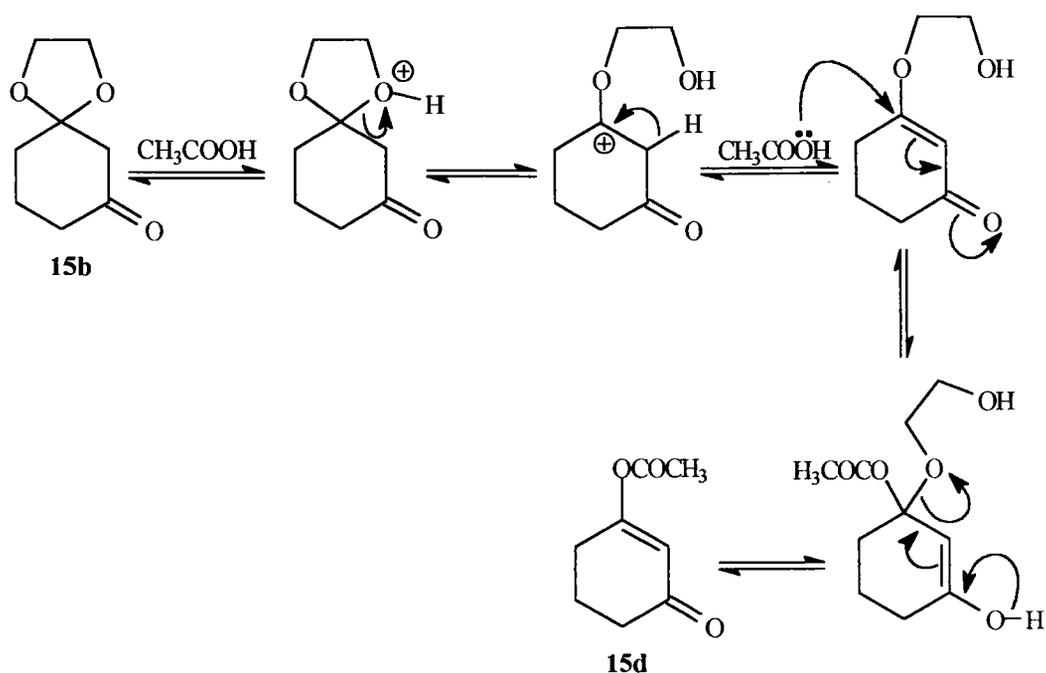
- ou l'acide acétique (solvant classiquement utilisé dans les exemples de cyclisation indolique) favorise la déprotection.

Afin de vérifier cette supposition, nous avons porté à reflux le monoacétal **15b** de la cyclohexane-1,3-dione dans l'acide acétique sous atmosphère d'azote et en présence de tamis moléculaire. Après trois heures, la chromatographie sur couche mince (dichlorométhane) montre que le produit de départ a entièrement réagi. Le mélange réactionnel est alors filtré puis concentré sous vide. La purification par distillation nous a permis d'isoler la 3-acétoxy cyclohex-2-èn-1-one **15d** avec un rendement de 63% (Schéma 64).



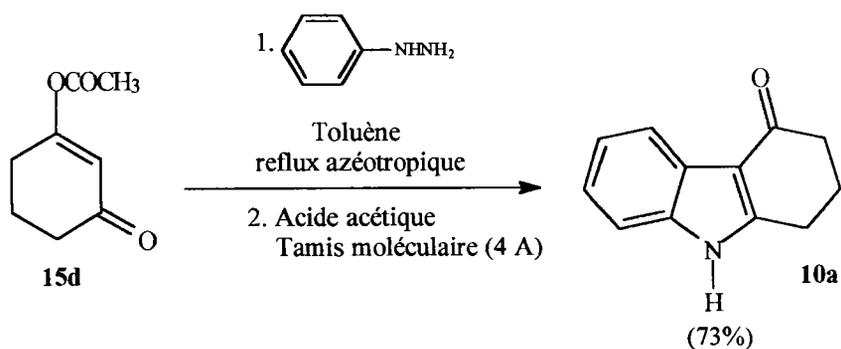
- Schéma 64 -

Le schéma 65 propose un mécanisme possible quant à l'action de l'acide acétique sur le monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione, expliquant l'obtention du composé **15d**.



- Schéma 65 -

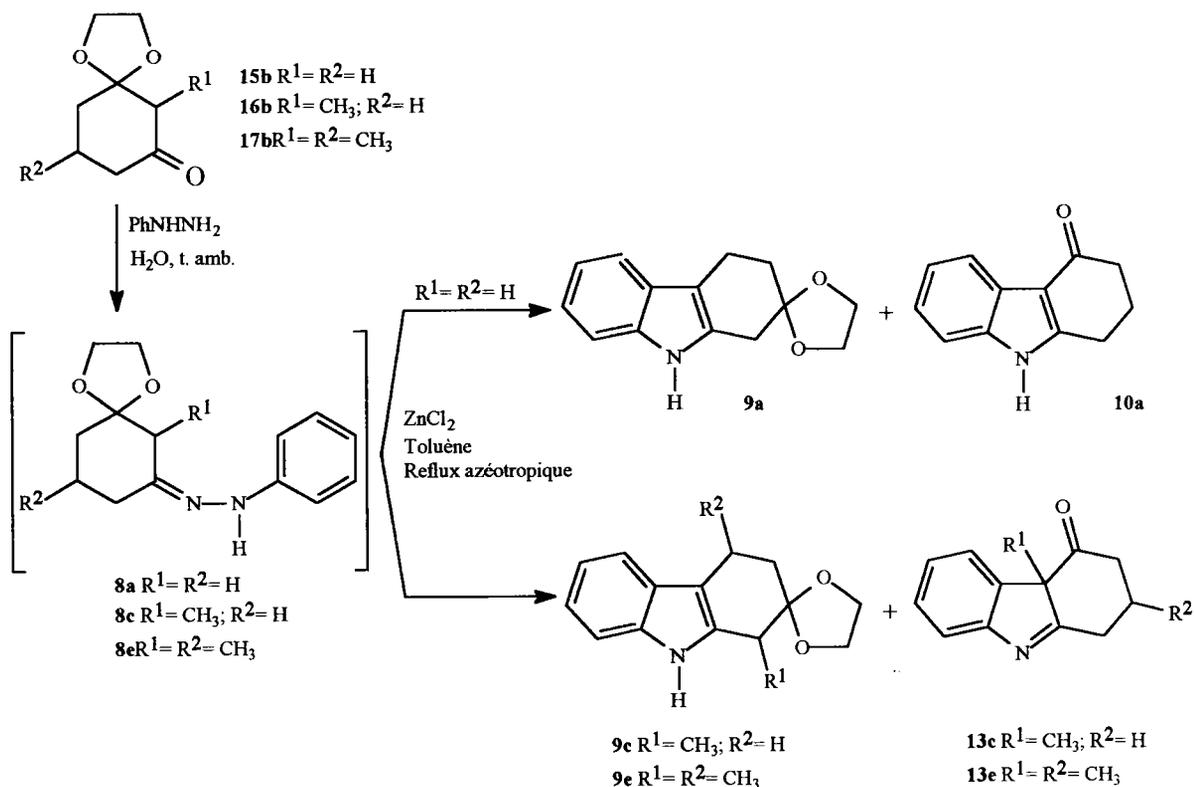
Nous avons cependant tenté de cycliser dans l'acide acétique en présence de tamis moléculaire l'hydrazone isolée mais non purifiée résultant de la condensation de la dione monoprotégée **15d** avec la phénylhydrazine. Le produit majoritairement obtenu (73%) est la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one **10a** (Schéma 66).



- Schéma 66 -

L'utilisation d'acide acétique ne donnant pas de résultats satisfaisants et en nous basant sur les travaux de BRITTEN et LOCKWOOD <74JCS(P1)1824> sur la tétrahydrocarbazol-3-one (cf. § 3.3.2 schéma 36), nous avons effectué l'indolisation en catalysant par un acide de Lewis.

Contrairement aux expériences précédentes où les phénylhydrazones **8a**, **8b** et **8c** étaient préparées par condensation à reflux azéotrope entre la phénylhydrazine et les diones **15b**, **16b** et **17b**, les hydrazones sont synthétisées dans l'eau à température ambiante (Schéma 67). La cyclisation se fait ensuite en chauffant à reflux azéotrope dans le toluène et sous atmosphère d'azote, les phénylhydrazones **8a**, **8b** et **8c**, isolées mais non purifiées, avec un équivalent de chlorure de zinc^(II) (Schéma 67). Dans ces conditions, nous avons isolé les acétals des tétrahydrocarbazol-2-ones **9** avec des rendements supérieurs ou égaux à 40% (Tableau 7).



- Schéma 67 -

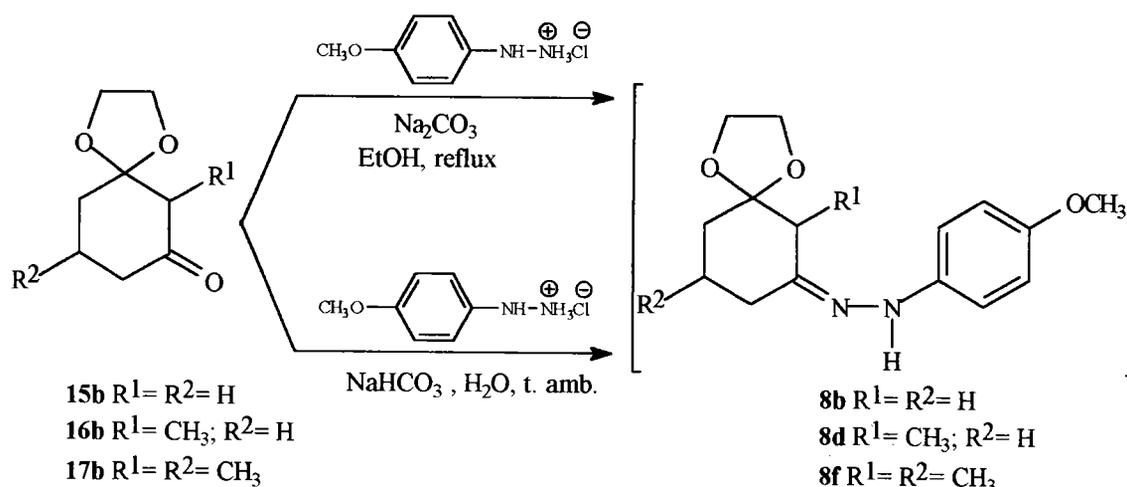
Cependant, les acétals **9c** et **9e** sont généralement obtenus en quantité pratiquement égale avec les tétrahydrocarbazol-4-ones **13c** et **13e** (Tableau 7):

Tableau 6: Résultats des cyclisations de FISCHER des phénylhydrazones **8a**, **8c** et **8e**

Cétone de départ	Produits obtenus (Rdt%)
15b	10a (25%); 9a (63%)
16b	13c (35-40%); 9c (35-40%)
17b	13e (25-30%); 9e (45-50%)

Rem. : L'acétal **9c** est obtenu seulement avec des rendements de 35 à 40%. Cela est dû à l'instabilité de l'acétal **16b** de la cyclohexane-1,3-dione. En effet, bien que cet acétal soit purifié par chromatographie sur alumine et conservé à froid sous azote, les spectres de RMN ¹H réalisés avant réaction, mettent en évidence une déprotection de 5 à 10%, libérant ainsi la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione **16a**. Il est pourtant possible de diminuer la quantité de dione-1,3 en filtrant le mélange avant d'engager la réaction, la dione précipitant partiellement à froid.

Les dérivés 6-méthoxylés **9b**, **9d** et **9f** ont été préparés dans les mêmes conditions de cyclisation à partir des 4-méthoxyphénylhydrazones **8b**, **8d** et **8f** (Schéma 69). Par contre, deux méthodes différentes ont été utilisées pour la synthèse des hydrazones **8** (Schéma 68).



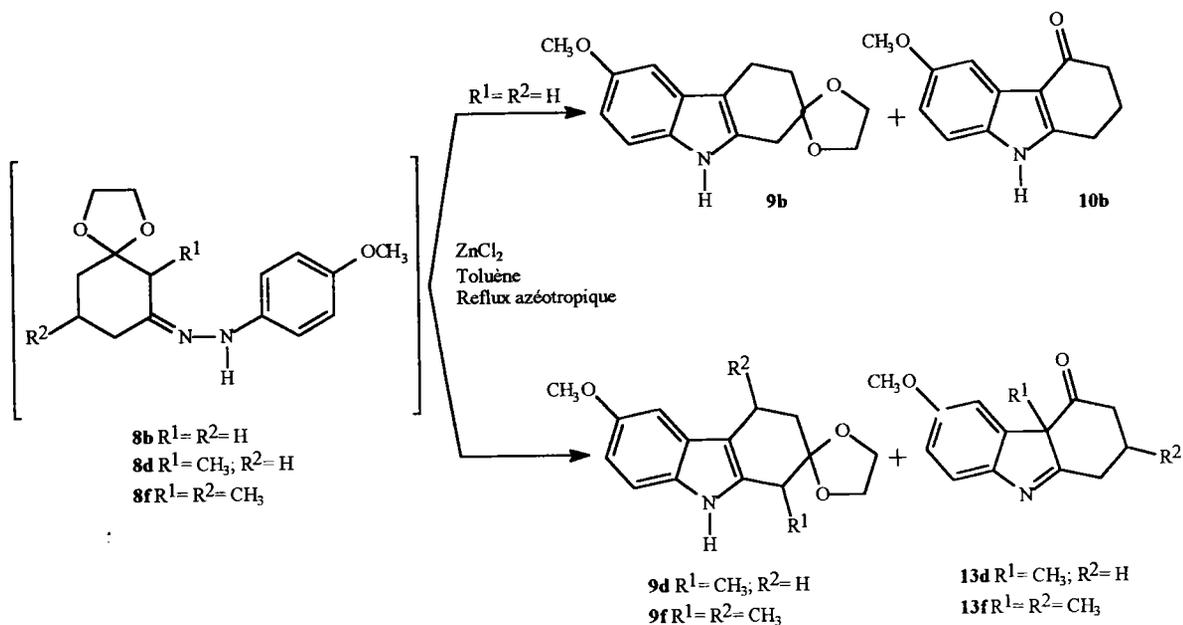
- Schéma 68 -

La *première méthode* se fait en chauffant à reflux dans l'éthanol absolu le chlorhydrate et le monoacétal de la dione (**15b**, **16b** ou **17b**) en présence d'un équivalent de carbonate de sodium (Schéma 68). Les hydrazones sont ensuite extraites mais non purifiées. Les essais de cyclisation ont abouti à un mélange de composés d'où nous n'avons pu séparer ni les oxotétrahydrocarbazolénines **10b**, **13d** et **13f** ni les acétals **9b**, **9d** et **9f** des tétrahydrocarbazolones.

La *seconde méthode* consiste à préparer les hydrazones **8** en milieu aqueux et à température ambiante: il s'agit tout d'abord de préparer une solution aqueuse de 4-méthoxyphénylhydrazine par addition du chlorhydrate à une solution aqueuse contenant 1,1

équivalents de bicarbonate de sodium, puis le monoacétal des cyclohexane-1,3-diones est ajouté goutte à goutte à la suspension (Schéma 68).

Les hydrazones, ainsi préparées, ont été cyclisées en utilisant un acide de Lewis comme catalyseur et nous ont permis d'isoler les acétals **9b**, **9d** et **9f** des tétrahydrocarbazol-2-ones et les tétrahydrocarbazol-4-ones **10b**, **13d** et **13f** (Schéma 69).



- Schéma 69 -

Les résultats obtenus après condensation des différents monoacétals **15b**, **16b** et **17b** des cyclohexane-1,3-diones avec la *p*-méthoxyphénylhydrazine et après cyclisation des hydrazones ainsi obtenues, sont résumés dans le tableau 7 suivant :

Tableau 7: Résultats des cyclisations de FISCHER des phénylhydrazones **8b**, **8d** et **8f**

cétone de départ	Produits obtenus (Rdt %)
15b	10b (10%); 9b (43%)
16b	13d (30%); 9d (35%)
17b	13f (30%); 9f (40%)

Rem.: La libération de la fonction cétonique des différents acétals des tétrahydrocarbazol-2-ones sera traitée dans un chapitre ultérieur (cf. § 6.2).

4.2.3 Conclusions

Bien que la synthèse des tétrahydrocarbazol-2-ones par la synthèse indolique de FISCHER soit décrite, nous avons mis en évidence la difficulté d'orienter régiosélectivement la cyclisation.

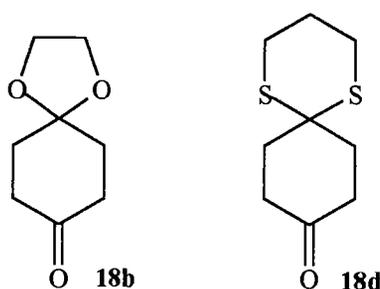
Cependant, nous avons mis au point une méthode de synthèse permettant d'obtenir les acétals des tétrahydrocarbazol-2-ones avec des rendements variant entre 30 et 60% selon les substituants et de généraliser la méthode aux dérivés méthylés.

Toutefois, il serait possible d'améliorer ces rendements en travaillant toujours à partir de la cyclohexane-1,3-dione monoprotégée mais en utilisant la dithiaspiro[5.5]undécane-8-one. En effet, cette monoprotection limiterait les risques de déprotection dans des milieux acides classiquement utilisés lors de l'indolisation.

4.3 Préparation des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones

La tétrahydrocarbazol-3-one est généralement préparée par synthèse indolique de FISCHER à partir de cyclohexane-1,4-diones monoprotégées qui pourront être soit la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one **18b** <74JCS(P1)1824> soit la 1,5-dithiaspiro[5.5]undéca-9-one **18d** <90JCR(S)48> (Schéma 70).

Rem.: La 1,4-dioxaspiro[4.5]déca-8-one (**18b**) et la 1,5-dithiaspiro[5.5]undéca-9-one (**18d**) seront appelées par la suite *monoacétal* (ou acétal) et *dithioacétal de la cyclohexane-1,4-dione* respectivement .



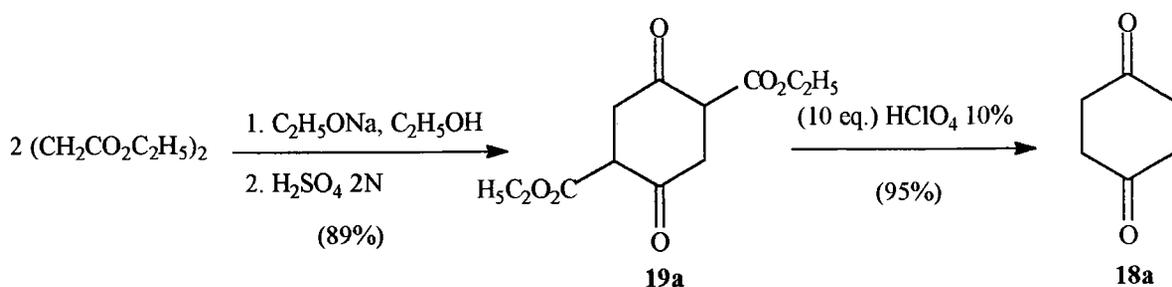
- Schéma 70 -

Les composés **18b** et **18d** sont obtenus à partir de la 4-acétoxy <40JCS(C)10> ou 4-benzoyloxy cyclohexanone <49JCS(C)615>. Toutefois, le monoacétal de la cyclohexane-1,4-dione peut aussi être synthétisé à partir de la cyclohexane-1,4-dione **18a** <74SC(4)155> <75SC(5)283> <83BSC87>. La cyclohexane-1,4-dione étant aisément accessible, nous avons choisi de travailler avec le monoacétal **18b** issu de la dione **18a**.

4.3.1 Synthèse de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one (**18b**)

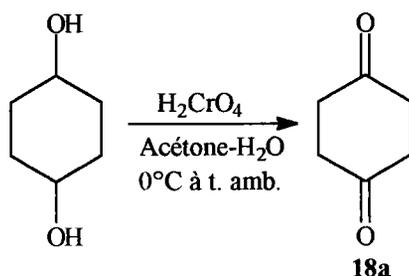
4.3.1.1 Préparation de la cyclohexane-1,4-dione (**18a**)

La condensation du succinate d'éthyle sur lui-même conduit à la formation du diester **19a** <65OS(45)25>. Ce dernier est ensuite hydrolysé puis décarboxylé <83TL(24)2103> (Schéma 71).



- Schéma 71 -

La cyclohexane-1,4-dione peut aussi être préparée par oxydation par le réactif de JONES <75SC(5)283> du cyclohexane-1,4-diol avec un rendement de 75% (Schéma 72).



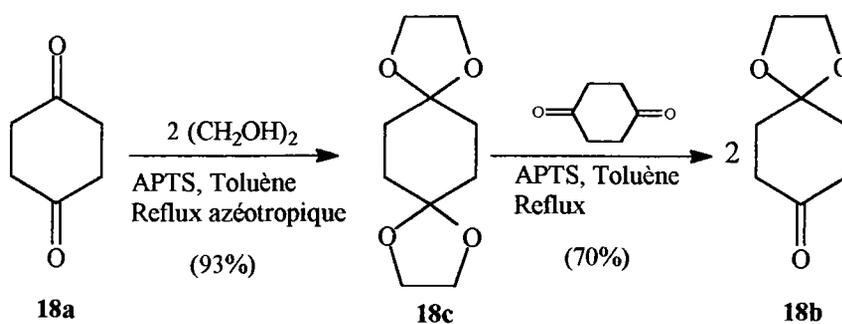
- Schéma 72 -

4.3.1.2 Monoprotection de la cyclohexane-1,4-dione

La monoacétalisation <75SC(5)283> de la dione nécessite deux étapes:

* la cyclohexane-1,4-dione **18a** est transformée en son diacétal **18c** en présence de 2 équivalents d'éthylèneglycol (Schéma 73),

* puis par transacétalisation du diacétal **18c** avec 1 équivalent de cyclohexanedione, nous obtenons le monoacétal **18b** avec un rendement global de 65% (Schéma 73).



- Schéma 73 -

Pour accéder aux analogues de l'ellipticine à partir de la 1,4-diméthyl-tétrahydrocarbazol-3-one, il s'avère nécessaire de préparer la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione **20a**.

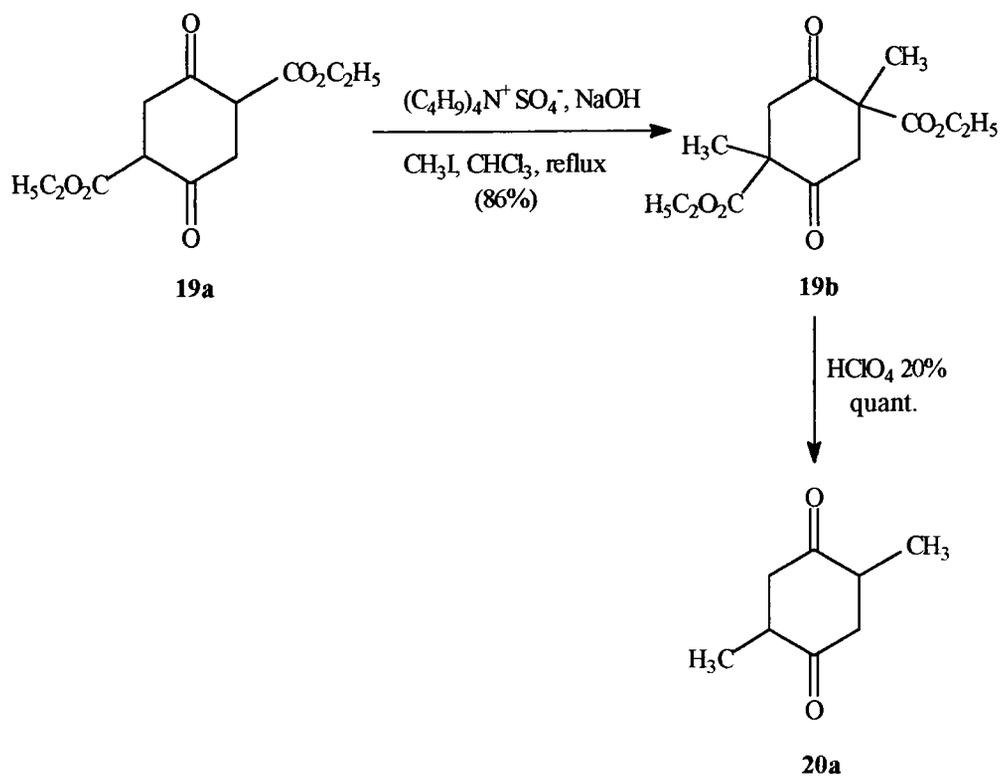
4.3.2 Synthèse de la 6,9-diméthyl-1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one **20b**

4.3.2.1 Préparation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione

<95OPP(27)120>

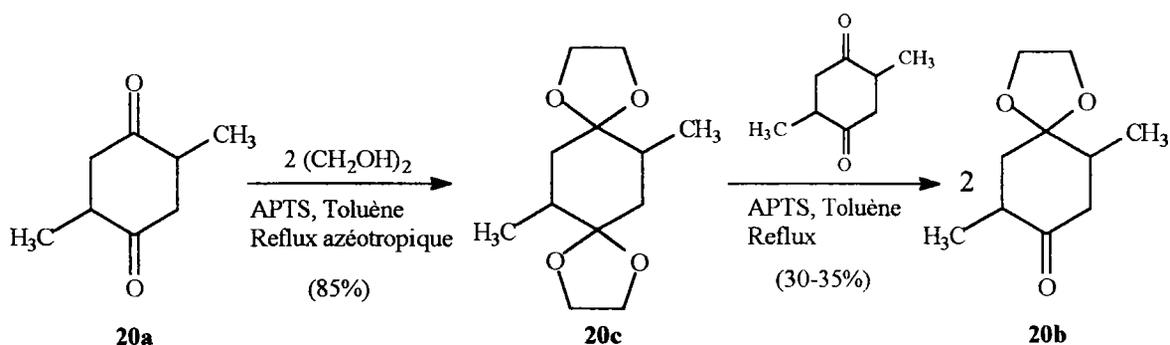
La méthylation par transfert de phase <93S945> de la 2,5-dicarbéthoxy cyclohexane-1,4-dione **19a** donne accès au dérivé diméthylé **19b** avec un rendement de 86% (Schéma 74).

La dione **20a** est obtenue quantitativement après hydrolyse et décarboxylation par l'acide perchlorique (Schéma 74).



4.3.2.2. Monoacétalisation de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione 20a

La monoprotection a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment. Bien que le diacétal **20c** soit obtenu avec un rendement de 85%, le rendement de la transacétalisation demeure faible (30-35%) (Schéma 75).



Les difficultés pour séparer le monoacétal **20b** du diacétal **20c** justifient ces faibles rendements: la purification par chromatographie sur alumine permet d'isoler 30 à 35% de monoacétal pur et 30% d'un mélange contenant 10 à 20% de diacétal.

Nous n'avons pas essayé d'améliorer les rendements dans ce cas.

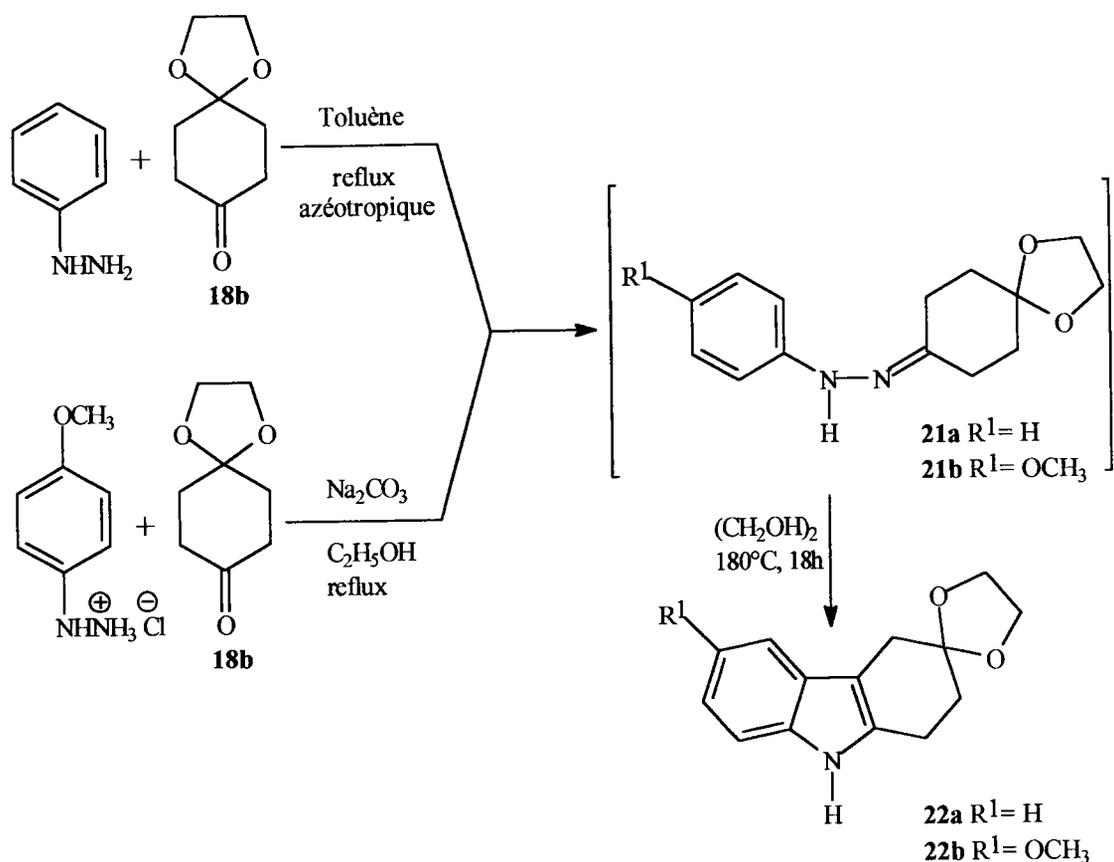
4.3.3 Synthèse indolique de FISCHER à partir des cyclohexane-1,4-diones monoprotégées

4.3.3.1 Préparation des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones

Le monoacétal de la cyclohexane-1,4-dione **18b** a été condensé avec la phénylhydrazine et avec le chlorhydrate de la *p*-méthoxyphénylhydrazine afin d'obtenir les phénylhydrazones **21a** et **21b** respectivement (Schéma 76). Ces hydrazones sont cyclisées dans les conditions décrites par RODRIGUEZ et ses collaborateurs, soit à 180°C dans l'éthylène glycol pendant 18 heures (schéma 76).

Bien que cette méthode ne semblait pas adaptée à la synthèse des tétrahydrocarbazol-2-ones, elle nous a permis de préparer le spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'*H*-carbazole)] **22a** et le spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(6'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydro-9'*H*-carbazole)] **22b** avec des rendements respectifs de 93% et 74% (Schéma 76).

Rem.: Le *spiro*[1,3-dioxolanne-2,3'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'*H*-carbazole)] sera appelé par la suite, acétal de la 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one.

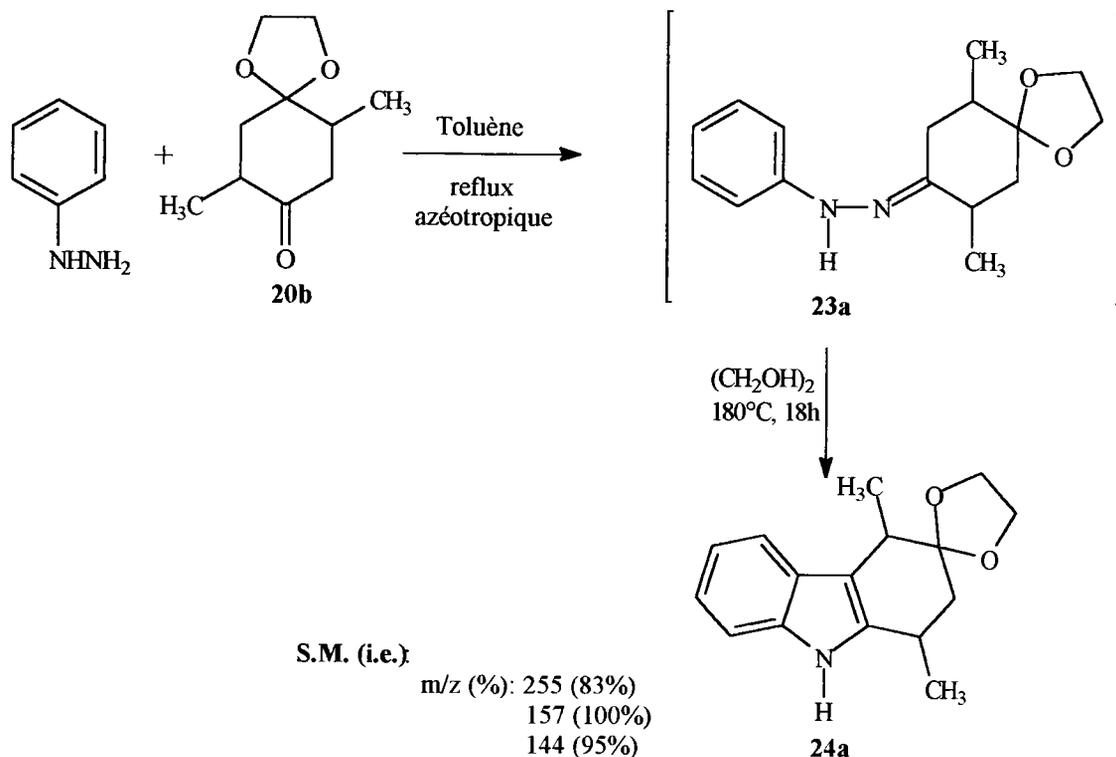


- Schéma 76 -

Rem.: La déprotection de la fonction cétonique sera traitée dans un chapitre ultérieur (cf § 6.1)

4.3.3.2 Préparation de la 1,4-diméthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one

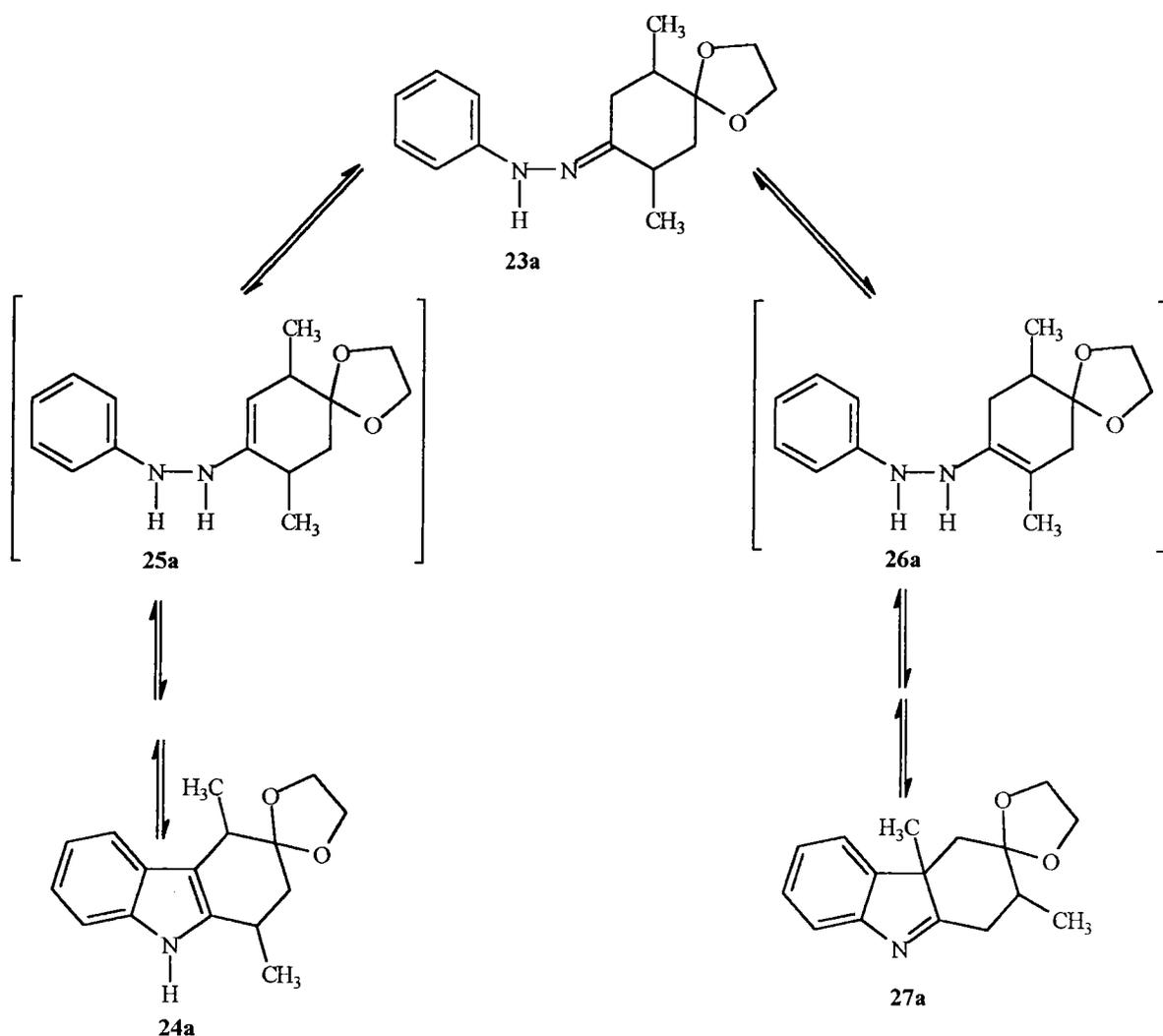
La phénylhydrazone **23a** de l'acétal de la 2,5-diméthylcyclohexane-1,4-dione a été soumise aux mêmes conditions de cyclisation (Schéma 77).



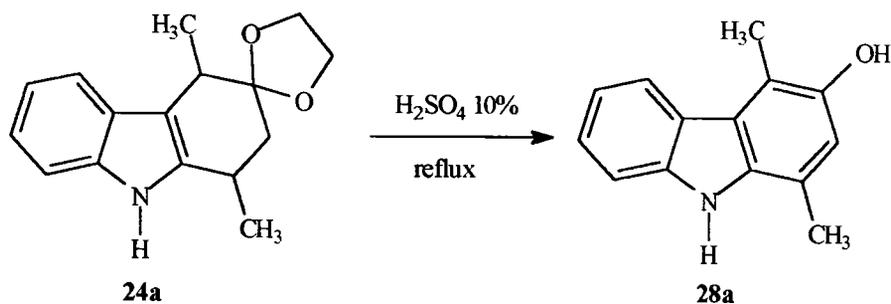
- Schéma 77 -

Les résultats n'ont pas été concluants. Toutefois, l'analyse du mélange réactionnel par spectrographie de masse (impact électronique) couplée à la chromatographie en phase gazeuse a montré l'existence d'un composé de masse moléculaire 255, présent à 30% et pouvant correspondre à l'acétal de la carbazol-3-one **24a** (Schéma 77).

Cependant, en considérant le mécanisme de la synthèse indolique de FISCHER, nous pouvons admettre deux énehydrazines isomères **25a** et **26a** (Schéma 78). La cyclisation de **25a** conduira au dérivé **24a** et **26a** à l'indolénine **27a** (Schéma 78).



Ne pouvant conclure sur la structure exacte (**24a** ou **27a**), nous avons tenté de libérer la fonction cétonique par hydrolyse à chaud dans une solution aqueuse d'acide sulfurique 10%. Le produit majoritaire s'avère être le 1,4-diméthyl-3-hydroxy-9*H*-carbazole **28a** (en mélange avec la cyclohexanedione **20a**) (Schéma 79).



Nous pouvons donc confirmer que, dans les conditions de cyclisation utilisées, nous avons eu formation de l'ènehydrazine **25a** cinétique et donc de l'acétal de la tétrahydrocarbazol-2-one **24a**.

Néanmoins, considérant les faibles rendements obtenus et les difficultés de purification, de nouvelles conditions de cyclisation (notamment catalysée par un acide de Lewis) et d'hydrolyse devront être mises au point pour accéder à ce composé. Cette étude ayant été effectuée en collaboration avec Mme QUEIROZ pendant son séjour post-doctoral à Metz, elle n'a pu être menée à terme actuellement.

4.3.4 Conclusions

Les conditions de cyclisation utilisées se sont avérées efficaces pour la synthèse des tétrahydrocarbazol-3-ones mais non généralisables au dérivé diméthylé.

La difficulté de synthèse de la tétrahydrocarbazol-3-one diméthylée réside tout d'abord dans la préparation du monoacétal de la 2,5-diméthyl-cyclohexane-1,3-dione: la symétrie de cette dernière confère à chaque fonction cétonique la même réactivité.

De plus, d'autres conditions de cyclisation devront être étudiées (acides de Lewis) afin d'améliorer les rendements de l'indolisation.

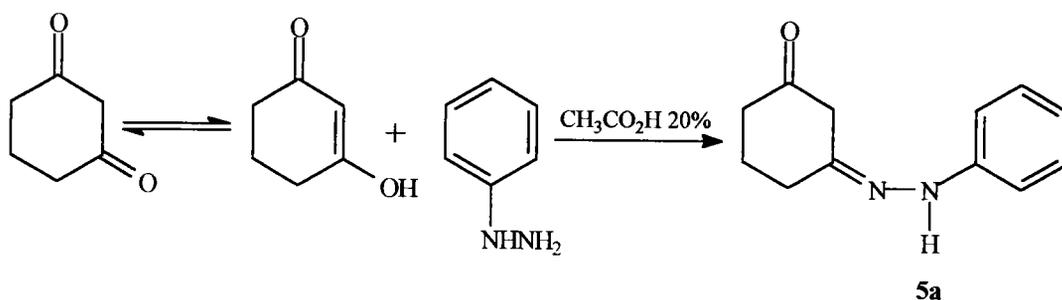
Enfin, des conditions plus douces de déprotection seront à utiliser pour limiter l'aromatation du dérivé cétonique.

4.4. Préparation des 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones

La tétrahydrocarbazol-4-one **10a** est facilement accessible par cyclisation indolique de la monophénylhydrazone **5a** ou de la mono p-méthoxyphénylhydrazone **5b** de la cyclohexane-1,3-dione.

4.4.1. 1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-one

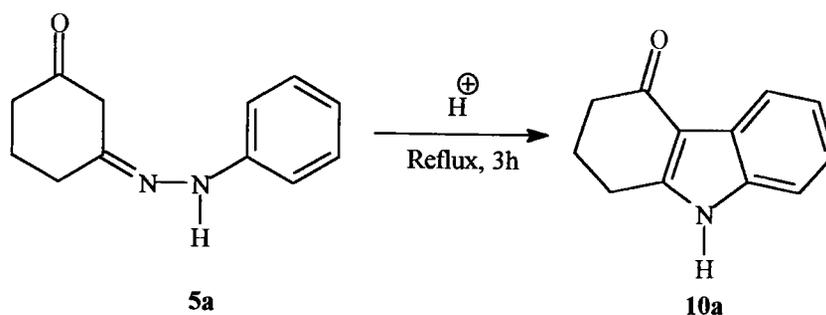
La phénylhydrazone **5a** est préparée à partir de la cyclohexane-1,3-dione et de la phénylhydrazine à température ambiante dans une solution aqueuse d'acide acétique 20% (Schéma 80). Les rendements sont de l'ordre de 80%. La cyclohexane-1,3-dione étant en équilibre céto-énolique avec la 3-hydroxy cyclohex-2-èn-1-one, la monocondensation se fait préférentiellement à la dicondensation.



- Schéma 80 -

La phénylhydrazone est ensuite cyclisée en milieu acide (Schéma 81). De nombreuses conditions sont décrites dans la littérature. En nous basant sur le brevet de H. ZINNES <75USP3892766 > qui utilise l'acide trifluoroacétique comme solvant et agent cyclisant, nous avons étudié différentes conditions de cyclisation utilisant l'acide trifluoroacétique comme catalyseur (Tableau 8).

Pour des questions de reproductibilité, les réactions ont été répétées trois fois à partir de la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione issue d'un même lot. Trois heures de reflux sont généralement nécessaires à la transformation totale de l'hydrazone.



- Schéma 81 -

Le tableau 8 résume les différentes conditions de cyclisation et les rendements obtenus.

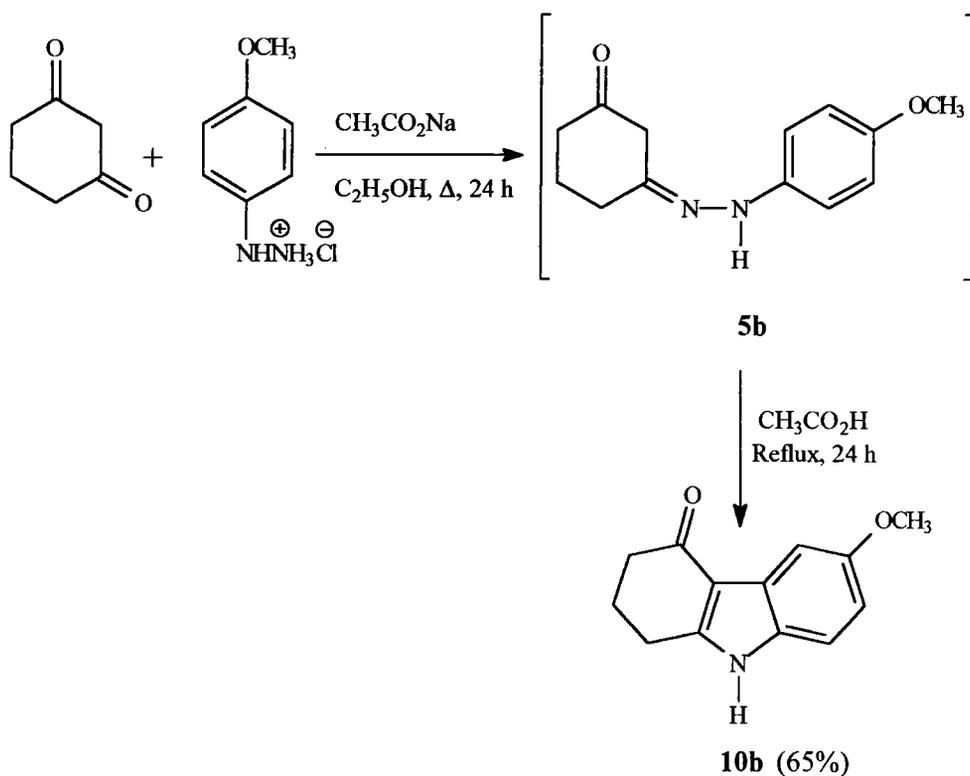
Tableau 8: *Conditions de cyclisation expérimentées et résultats*

CONDITIONS	RENDEMENTS
H ₂ SO ₄ 20%	64%
THF, HCl _g	résinifications
CH ₃ CO ₂ H, HCl (9:1)	40%
CH ₃ CO ₂ H, CF ₃ CO ₂ H (3:1)	92-95%
CH ₃ CO ₂ H, CF ₃ CO ₂ H (1:1)	65-70%
CH ₃ CO ₂ H, CF ₃ CO ₂ H (1:3)	53-55%
CF ₃ CO ₂ H	75%

Les meilleurs rendements ont été obtenus dans un mélange acide acétique-acide trifluoroacétique (3:1). Les différences de rendements proviennent des difficultés de purification selon que la carbazolone précipite ou non après le traitement usuel par l'eau en fin de réaction (problème de résinification).

4.4.2 6-Méthoxy-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one

La 6-méthoxy-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one **10b** a été préparée en deux étapes. La première consiste à préparer la *p*-méthoxyphénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione en portant à reflux durant 24 heures dans l'éthanol le chlorhydrate de la *p*-méthoxyphénylhydrazine et la cyclohexane-1,3-dione en présence de deux équivalents d'acétate de sodium (Schéma 82). La seconde étape conduit à la tétrahydrocarbazolone **10b** par cyclisation de l'hydrazone **5b**, isolée mais non purifiée, dans l'acide acétique à reflux pendant 24 heures (Schéma 82).



- Schéma 82 -

4.4.3 Conclusions

L'étude, menée sur les conditions de cyclisation, nous a permis de préparer la tétrahydrocarbazol-4-one avec de très bons rendements (90%) en limitant les réactions de résinification. De même, ces conditions ont prouvé leur efficacité dans la synthèse des tétrahydrocarbazol-1-ones.

Chapitre 5: N-Protection et N-alkylation des tétrahydrocarbazolones

Lors de la préparation des composés tétracycliques, il est parfois nécessaire de bloquer l'azote (N9) des dérivés carbazoliques.

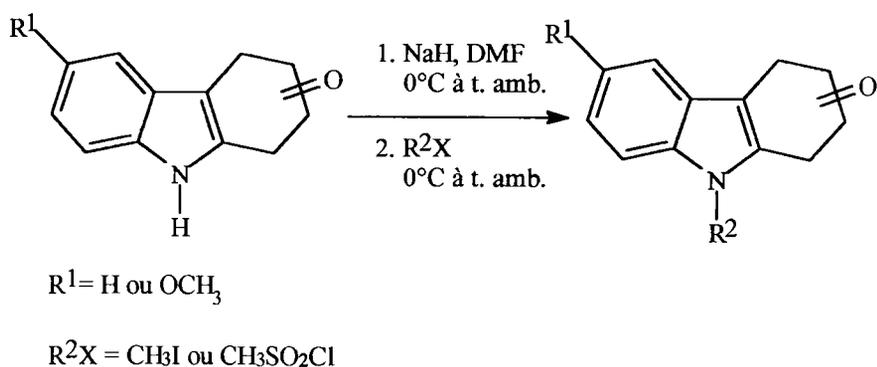
La construction des hétérocycles a surtout été étudiée aux dépens des tétrahydrocarbazol-1-ones et -4-ones. Dans le cas de ces deux cétones, nous avons réalisé deux types de réactions:

- la protection de l'azote par sulfonation (la déprotection se faisant en milieu basique),
- et le blocage de l'azote par alkylation.

Concernant les tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones, nous n'avons préparé que les dérivés N-alkylés.

5.1 Conditions opératoires utilisées

Que ce soit dans le cas de l'alkylation ou de la sulfonation, les conditions opératoires sont similaires: les dérivés tétrahydrocarbazoloniques sont tout d'abord transformés en leur sel de sodium par action, à froid, d'hydrure de sodium puis, N-alkylés par addition d'iodure de méthyle ou N-protégés par addition de chlorure de méthanesulfonyle (Schéma 83).

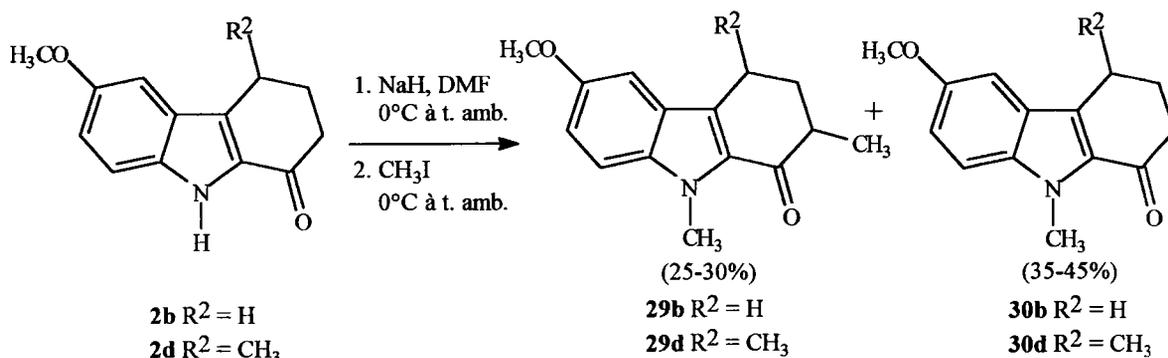


- Schéma 83 -

5.2 N-Protection et N-alkylation à partir des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones

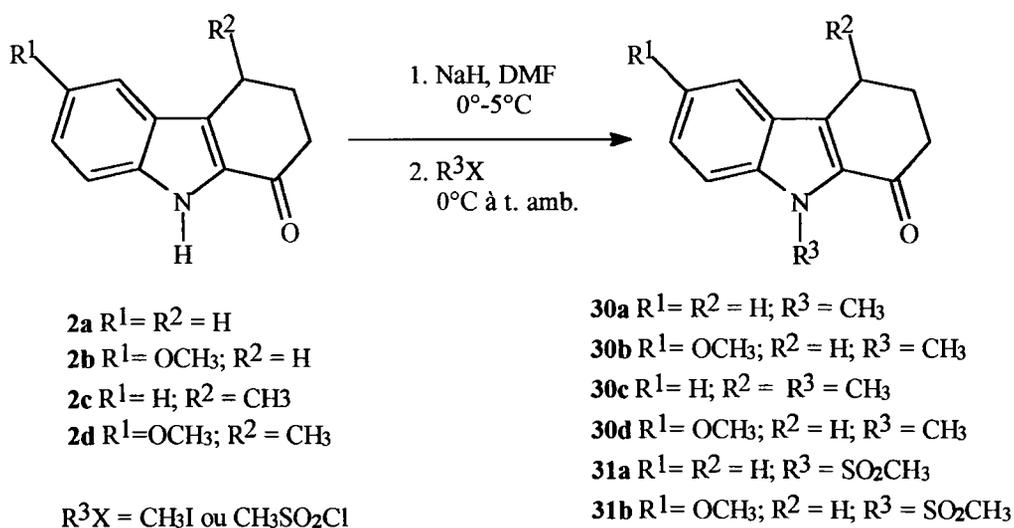
ones

Les conditions décrites par RUBOTTOM et CHABALA <88OS(6)106> consistent à laisser revenir le mélange réactionnel à température ambiante, après chaque addition. Lorsque nous avons reproduit la réaction à partir des carbazol-1-ones **2b** et **2d**, les composés de C-alkylation **29b** et **29d** ont été isolés en quantité non négligeable (30%) (Schéma 84).



- Schéma 84 -

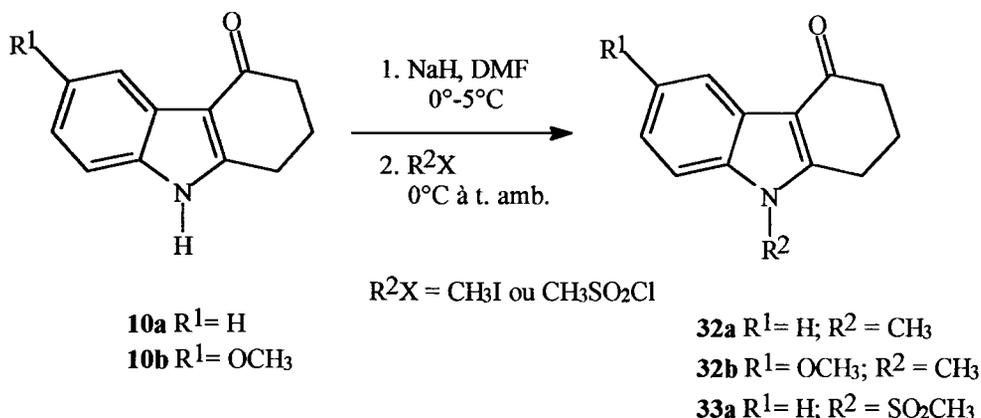
Afin d'éviter les compétitions possibles entre la C-, la O- et la N-alkylation, nous avons légèrement modifié les conditions opératoires, en effectuant la réaction entre 0° et 5°C. Dans ce cas, les composés **30a-d** et **31a-b** sont obtenus quantitativement (Schéma 85).



- Schéma 85 -

5.3 N-Protection et N-alkylation à partir des 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones

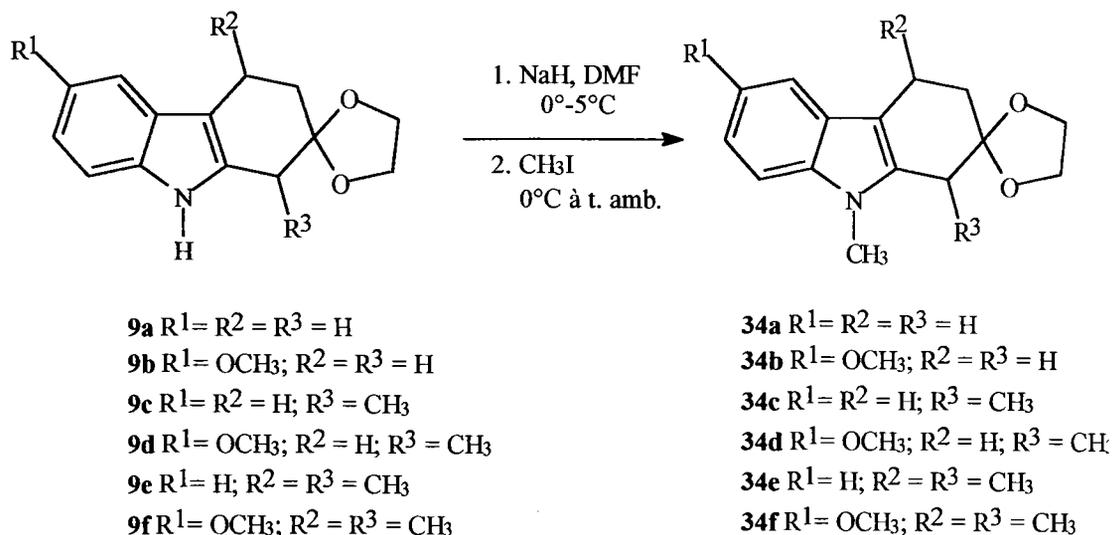
De même, les tétrahydrocarbazol-4-ones N-méthylées **32a-b** et N-protégée **33** ont été préparées quantitativement (Schéma 86).



- Schéma 86 -

5.4 N-Alkylation à partir des 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones

Les tétrahydrocarbazol-2-ones sont obtenues sous forme de dioxolanne lors de leur préparation (cf. § 4.2.2.3 Schémas 67 et 69). Dans ce cas, la N-méthylation se fait avant la déprotection de la cétone afin d'éviter les compétitions de C, O et N alkylations, possibles sur les dérivés cétoniques (Schéma 87).

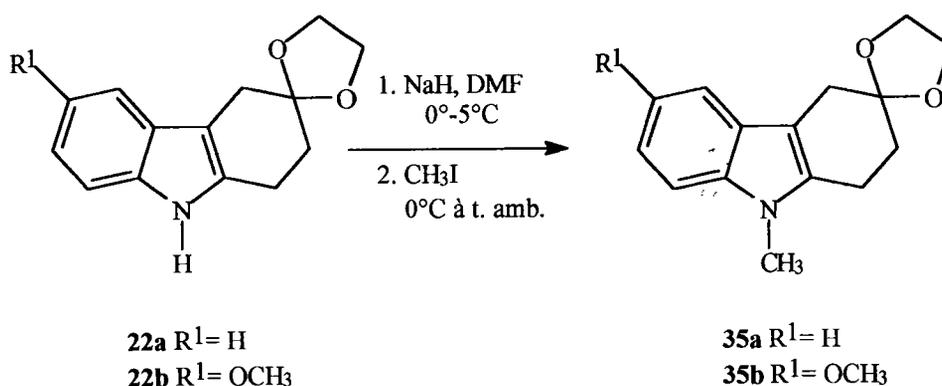


- Schéma 87 -

En effet, en traitant à froid la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **36a** par 1,1 équivalents d'hydrure de sodium et 1,1 équivalents d'iodure de méthyle, nous avons obtenu un mélange de produits d'où nous n'avons pu isoler le dérivé N-méthylé.

5.5 N-Alkylation à partir des 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones

Pour les mêmes raisons que précédemment, les acétals **22a** et **22b** des tétrahydrocarbazol-3-ones ont été N-méthylés quantitativement avant de cliver l'acétal (Schéma 88).



- Schéma 88 -

5.6 Conclusion

La mise au point des conditions réactionnelles nous permet l'accès aux composés N-« bloqués » et/ou N-protégés de manière quantitative.

Chapitre 6: Déprotections de la fonction cétonique: accès aux tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones N-méthylées.

La libération de la fonction cétonique des acétals des tétrahydrocarbazolones a tout d'abord été étudiée à partir des acétals de la tétrahydrocarbazol-3-one **22a** et **22b**. En effet, ces dérivés sont plus facilement accessibles et avec de bons rendements.

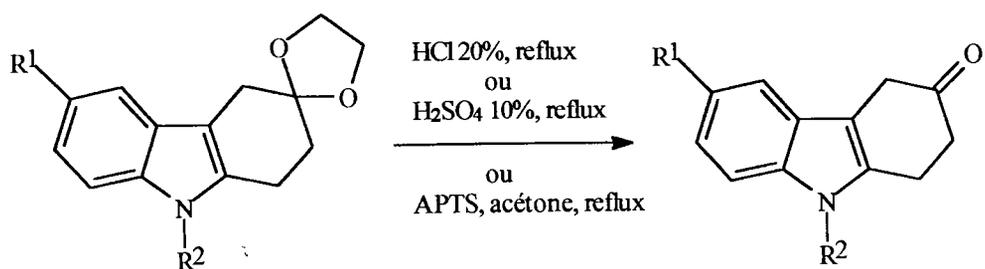
6.1 Préparation des 9-méthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones

Trois méthodes différentes de déprotection ont été testées. L'hydrolyse de l'acétal a été faite:

- à reflux dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20%
- à reflux dans une solution aqueuse d'acide sulfurique à 10%
- à reflux dans l'acétone en présence d'un équivalent d'acide

paratoluènesulfonique <74JCS(P1)1824>.

Ces trois méthodes ont permis d'obtenir quantitativement les 1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones **36a-b** et les 9-méthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-ones **37a-b** (Schéma 89).



22a R¹ = R² = H

22b R¹ = OCH₃; R² = H

35a R¹ = H; R² = CH₃

35b R¹ = OCH₃; R² = CH₃

36a R¹ = R² = H

36b R¹ = OCH₃; R² = H

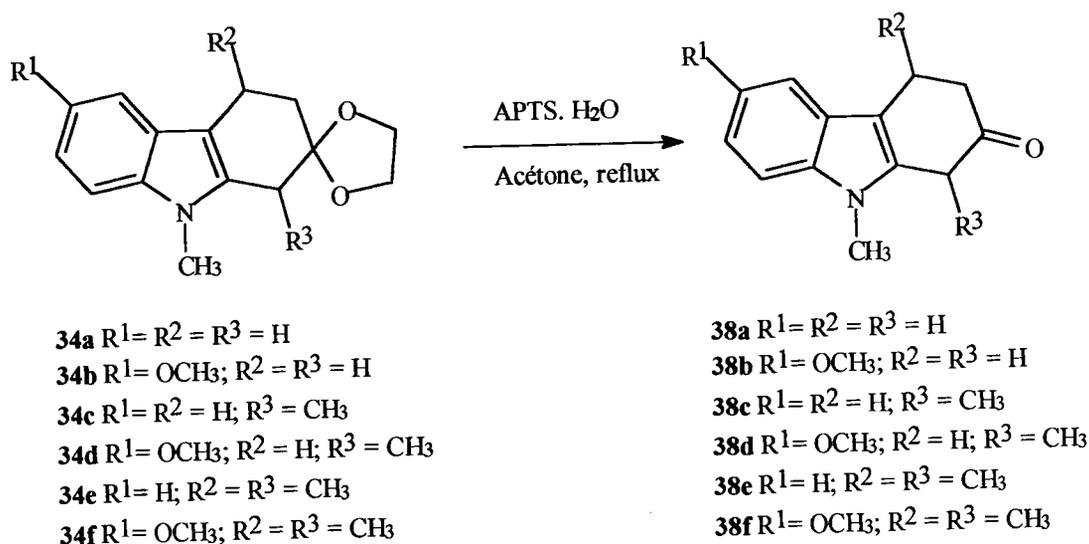
37a R¹ = H; R² = CH₃

37b R¹ = OCH₃; R² = CH₃

- Schéma 89 -

6.2 Préparation des 9-méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-ones

Afin d'éviter l'aromatization des dérivés méthylés en hydroxycarbazoles, une seule méthode a été appliquée. Ainsi, en chauffant les acétals **34a-f** à reflux de l'acétone en présence d'un équivalent d'acide *p*-toluènesulfonique, les dérivés cétoniques **38a-f** ont été obtenus quantitativement (Schéma 90).



- Schéma 90 -

6.3 Conclusions

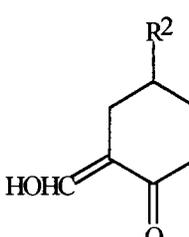
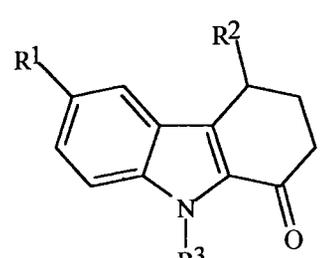
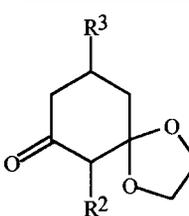
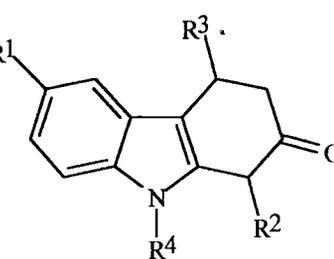
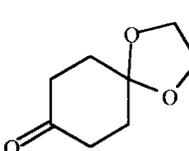
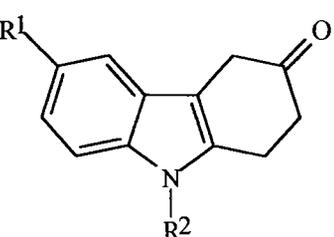
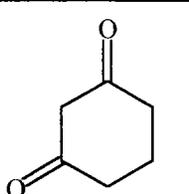
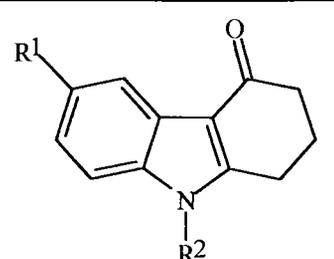
La réaction de clivage des acétals nous a permis d'obtenir les tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones quantitativement.

De plus, dans le cas des dérivés monométhylés et diméthylés, les conditions utilisées (APTS dans l'acétone à reflux) ont donné accès aux dérivés cétoniques quantitativement et les hydroxycarbazoles issus de la réaction secondaire d'aromatization n'ont jamais été isolés, contrairement à ce que nous avons observé dans le cas de l'hydrolyse de l'acétal de la 1,4-diméthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one (§ 4.3.3.2 Schéma 79).

Chapitre 7: Conclusions sur les synthèses des tétrahydrocarbazolones

Dans le tableau 9, nous avons résumé les rendements obtenus lors de la préparation des différentes tétrahydrocarbazolones par synthèse indolique de FISCHER:

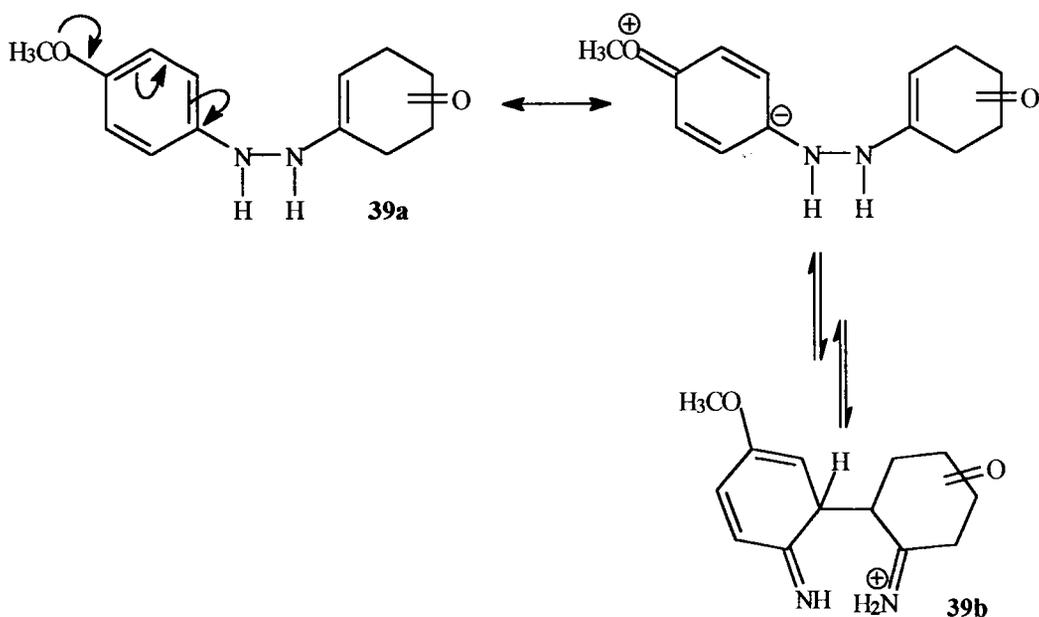
Tableau 9: Résultats des synthèses des tétrahydrocarbazolones à partir de dérivés dicétoniques

Réactifs dicétoniques	Tétrahydrocarbazolones	Rendements
		$R^1 = R^2 = H$ 2a $R^3 = H$ 79% 30a $R^3 = CH_3$ <i>id.</i> 31a $R^3 = SO_2CH_3$ <i>id.</i> $R^1 = OCH_3; R^2 = H$ 2b $R^3 = H$ 68% 30b $R^3 = CH_3$ <i>id.</i> 31b $R^3 = SO_2CH_3$ <i>id.</i> $R^1 = H; R^2 = CH_3$ 2c $R^3 = H$ 69% 30c $R^3 = CH_3$ <i>id.</i> $R^1 = OCH_3; R^2 = CH_3$ 2d $R^3 = H$ 55% 30d $R^3 = CH_3$ <i>id.</i>
		$R^2 = R^3 = H; R^4 = CH_3$ 38a $R^1 = H$ 63% 38b $R^1 = OCH_3$ 43% $R^3 = H; R^2 = R^4 = CH_3$ 38c $R^1 = H$ 35-45% 38d $R^1 = OCH_3$ 35% $R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$ 38e $R^1 = H$ 45-50% 38f $R^1 = OCH_3$ 40%
		$R^2 = H$ 36a $R^1 = H$ 93% 36b $R^1 = OCH_3$ 74% $R^2 = CH_3$ 37a $R^1 = H$ 93% 37b $R^1 = OCH_3$ 74%
		$R^1 = H$ 32a $R^2 = CH_3$ 92% 33a $R^2 = SO_2CH_3$ <i>id.</i> $R^1 = OCH_3$ 32b $R^2 = CH_3$ 65%

Ces résultats observés appellent quelques remarques:

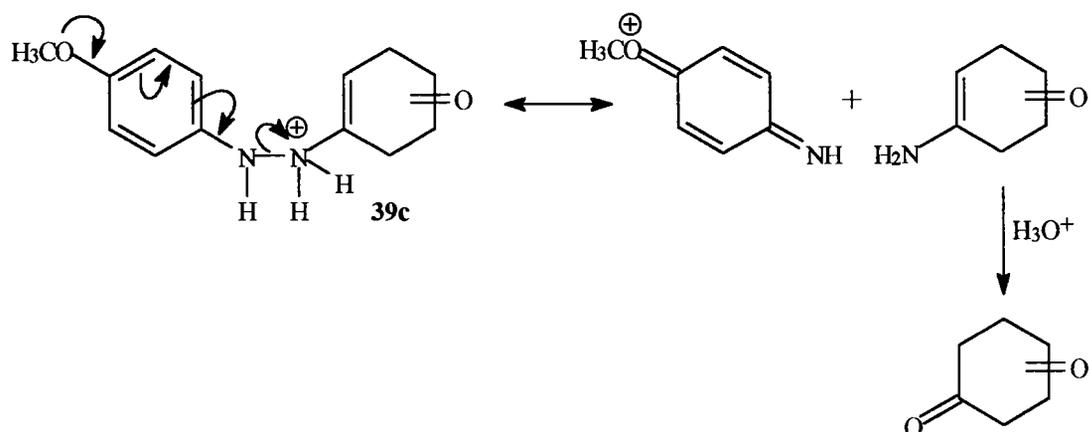
Dans le cas de la cyclisation indolique de FISCHER, les rendements obtenus pour les dérivés 6-méthoxylés sont généralement inférieurs à ceux obtenus pour leurs analogues 6-hydrogénés.

Les formes mésomères (Schéma 91) mettent en évidence l'effet « contrariant » du groupement méthoxy qui nuit au réarrangement de l'ènehydrazinone **39a** en orthobenzidine **39b**.



- Schéma 91 -

De plus, ces rendements moins élevés pourraient s'interpréter par l'instabilité en milieu acide des p-méthoxyphénylhydrazones (Schéma 92): la forme protonée **39c** de l'intermédiaire ènehydrazinone pourrait se dissocier et libérer le dérivé cétonique et la p-anisidine (Schéma 92).



- Schéma 92 -

En effet, nous avons pu noter une décomposition de certaines hydrazones méthoxylées lors de purifications par chromatographie sur gel de silice.

Les rendements pour les tétrahydrocarbazolones varient entre 30 et 90%. Toutefois, ces rendements sont corrects puisqu'ils tiennent compte de 3 ou 4 étapes: condensation, cyclisation, N-protection et déprotection de la fonction cétonique dans le cas des tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones.

Les rendements les plus faibles (30-60%) ont été obtenus pour les tétrahydrocarbazol-2-ones. Ceci est dû aux problèmes liés à la déprotection du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione et à la régiosélectivité de la cyclisation dans le cas des dérivés méthylés et diméthylés. Une amélioration serait envisageable en utilisant des groupements protecteurs du type dithioacétal (issu par exemple du propane-1,3-dithiol): la régiosélectivité serait conservée et la cyclisation facilitée, la déprotection se faisant en présence de sels mercuriques.

Chapitre 8: Partie expérimentale 1: synthèses des tétrahydrocarbazolones

Généralités

☞ Températures de fusion et d'ébullition

* Les points de fusion (P.F.), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont déterminés par projection sur un banc KOFFLER, préalablement étalonné ($\Delta T = \pm 2^{\circ}\text{C}$).

* Les points d'ébullition ($E_{b_{\text{pression}}}$) (valeurs moyennes) sont donnés dans le cas où le produit a été purifié par distillation.

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

☞ Analyses centésimales

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil CARLO ERBA 1106.

☞ Spectres RMN

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

* Les solvants utilisés (CDCl_3 et $\text{DMSO-}d_6$) sont notés entre parenthèses;

* Les déplacements chimiques (δ_{H} ou δ_{C}) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une référence interne: Le deutériochloroforme (CDCl_3).

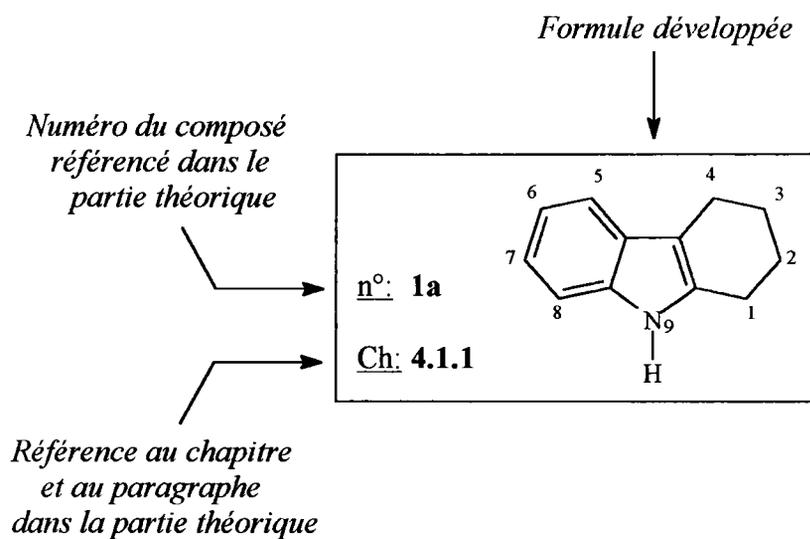
* Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

* Les abréviations suivantes ont été utilisées: **s**: singulet; **sl**: singulet « large »; **d**: doublet; **t**: triplet; **q**: quadruplet; **m**: multiplet; **Ar**: proton ou carbone aromatique

☞ Masse

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

☞ Les différents **composés**, décrits dans la partie expérimentale, seront présentés de la façon suivante:

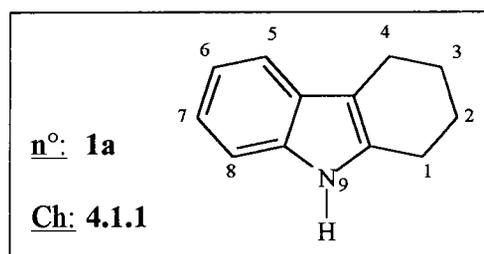


1,2,3,4-Tétrahydro-9H-carbazoles 1a et 1b

Mode opératoire général:

La cyclohexanone (0.8 g, 0.1 mol) dans 20 ml d'acide acétique glacial est additionnée goutte à goutte à une suspension de chlorhydrate de phénylhydrazine ou de *p*-méthoxyphénylhydrazine (0.11 mol) dans 80 ml d'acide acétique glacial, maintenue à 50°C. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure puis 100 ml d'acide acétique sont ajoutés. Mettre de nouveau à reflux pendant 3 heures. La solution refroidie est décomposée dans un mélange glace-eau. Le précipité est filtré et recristallisé.

1,2,3,4-Tétrahydro-9H-carbazole 1a



* Rendement: 88%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 118°C (P.F. lit.: 115-116°C <50OS(30)90>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.90-1.94(4H, m, *H2* et *H3*), 2.74(4H, t, J 5.6, *H1* et *H4*),

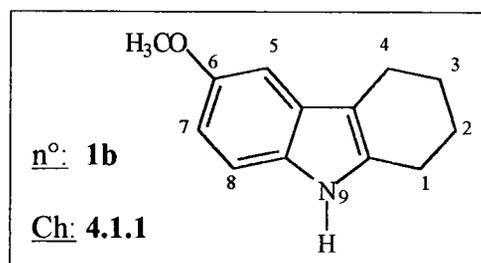
7.10-7.17(2H, m, *ArH*), 7.28(1H, d, J 7.1, *ArH*), 7.49(1H, d, J 6.8, *ArH*),

7.63(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₂H₁₃N (171 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	84.2	7.6	8.2
Trouvé	84.3	7.4	8.3

6-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole 1b



* Rendement: 85%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 114°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.86-1.92(4H, m, H2 et H3), 2.66-2.74(4H, m, H1 et H4), 3.88(3H, s, CH₃),
6.79(1H, dd, J 2.25 et 8.6, H7), 6.95(1H, d, J 2.25, H5), 7.16(1H, d, J 8.6, H8),
7.56(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₅NO (201 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	77.6	7.45	6.95
Trouvé	77.8	7.3	6.8

Monophénylhydrazones 3a et 3b de la cyclohexane-1,2-dione

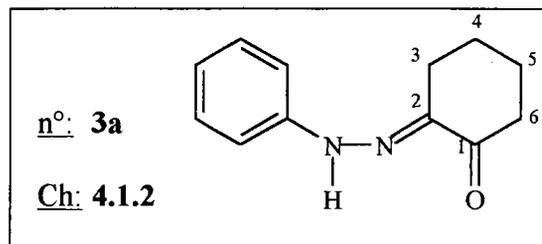
Mode opératoire général pour la condensation de Japp-Klingemann:

Un mélange de cyclohexanone (20 g, 0.204 mol) et de formiate d'éthyle (30.2 g, 0.408 mol) est additionné lentement à une suspension de méthanolate de sodium (21.62 g, 0.408 mol) dans 500 ml de toluène, maintenue entre 5-10°C. Laisser agiter une nuit à température ambiante. Ajouter 500 ml d'eau et décanter. La phase organique est lavée avec une solution de soude 0.1N (3 x 200 ml). Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH 6 par HCl puis extraites à l'éther (3 x 250 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées puis évaporées. La distillation de l'huile obtenue donne la **2-hydroxyméthylidène cyclohexanone** (23 g, 94%), huile incolore, Eb_{0,3} 60°C.

La 2-hydroxyméthylidène cyclohexanone (23 g, 0.182 mol) dans 250 ml de méthanol est additionnée à une solution d'acétate de sodium (29.9 g, 0.364 mol) dans 140 ml d'eau.

Après 10 minutes, une solution du sel de diazonium de l'aniline ou de la *p*-anisidine (0.19 mol) est ajoutée très lentement. Le précipité formé est filtré et recristallisé.

Monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione 3a



* Rendement: 88%

* Aspect: solide rouge, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 186-188°C (P.F. lit.: 185-186°C <59OR(10)143>)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

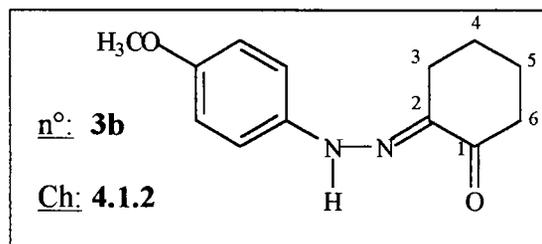
1.39(4H, m, *H4* et *H5*), 2.02-2.22(4H, m, *H3* et *H6*),

6.45-6.55(1H, m, *ArH*), 6.73-6.91(4H, m, *ArH*), 13.28(1H, s, *NH*)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.0	7.1	14.1
Trouvé	71.3	6.9	14.0

Mono 4-méthoxyphénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione 3b



* Rendement: 83%

* Aspect: solide rouge, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 206-208°C (P.F. lit.: 204-205°C <79JCS(P1)1706>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.38-1.44(4H, m, *H4* et *H5*), 2.03(2H, m, *H6*), 2.13-2.22(2H, m, *H3*),

3.33(3H, s, CH_3), 6.40(2H, d, *J* 9.1, *ArH*), 6.73(2H, d, *J* 9.1, *ArH*),

13.49(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₆N₂O₂ (232 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.5	6.6	11.8
Trouvé	67.4	6.5	11.9

2,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-1-ones 2a et 2b

- Mode opératoire général d'oxydation du tétrahydrocarbazole par SeO₂

Porter à reflux pendant 3 heures une suspension de tétrahydrocarbazole (**1a** ou **1b**) (10 mmol) et de SeO₂ (15 mmol, 1.7 g) dans 50 ml de dioxanne. Evaporer le dioxanne. Dissoudre le résidu solide dans 50 ml de chloroforme et filtrer la suspension ainsi obtenue sur Célite puis laver la Célite avec 50 ml de chloroforme. Evaporer le filtrat. Le produit est chromatographié sur gel de silice en utilisant un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9:1) comme éluant.

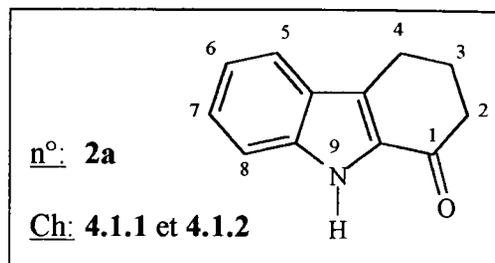
- Mode opératoire d'oxydation du tétrahydrocarbazole par le réactif de JONES

A une solution de tétrahydrocarbazole (**1a** ou **1b**) (10 mmol) dans 50 ml d'acétone, refroidie à 0°C, additionner goutte à goutte 13 ml de réactif de JONES (préparé en dissolvant 100 g d'anhydride chromique dans 60 ml d'eau et 86.5 ml d'acide sulfurique). Une fois l'addition terminée, laisser revenir à température ambiante. Le mélange, devenu vert, est agité pendant 2 heures. Ajouter 5 ml d'alcool isopropylique afin de faire disparaître l'excès de réactif de JONES. Filtrer sur Célite, laver à l'acétone puis évaporer le filtrat. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle (150 ml); la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 50 ml) puis à l'eau (2 x 50 ml). Sécher et évaporer. Le produit est isolé par le réactif de GIRARD ou par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9:1) comme éluant.

- Mode opératoire général de cyclisation indolique de FISCHER

Une solution de monophénylhydrazone (**3a** ou **3b**) (0.1 mol) dans un mélange d'acide acétique (75 ml) et d'acide trifluoroacétique (25 ml) est chauffée à reflux pendant 30 minutes. Laisser refroidir à température ambiante puis décomposer sur de la glace. La tétrahydrocarbazol-1-one est filtrée puis recristallisée.

2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 2a



* Rendements:

Méthodes de synthèse	Oxydation (SeO ₂)	Oxydation (Jones)	Synthèse indolique
Rendements (%)	89	63	90

* Aspect: solide beige, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 170-172°C (P.F. lit.:168-169°C <23RTC(42)528>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.28(2H, m, *H3*), 2.69(2H, t, J 6.3, *H2*), 3.03(2H, t, J 6.2, *H4*),

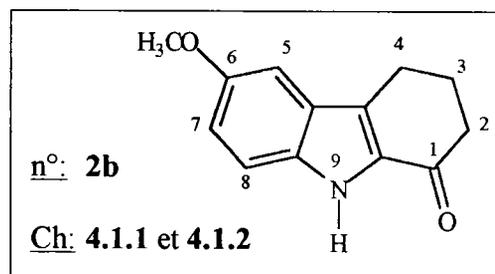
7.16(1H, dd, 9.1, *7H*), 7.38(1H, dd, J 9.1, *6H*), 7.46(1H, d, J 9.1, *5H*),

7.67(1H, d, J 9.0, *8H*), 9.28(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₂H₁₁NO (185 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.1	6.2	7.4
Trouvé	78.0	6.1	7.4

6-Méthoxy-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 2b



* Rendements:

Méthodes de synthèse	Oxydation (SeO ₂)	Oxydation (Jones)	Synthèse indolique
Rendements (%)	93	45	83

* Aspect: solide beige, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 220°C (P.F. lit.: 215-217°C <64AJC(17)246>)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} :

1.60(2H, m, H3), 1.95(2H, t, J 6.3, H2), 2.33(2H, t, J 6.2, H4),
3.20(3H, s, CH₃), 6.31(1H, dd, J 8.8 et 2.3, H7),
6.35(1H, d, J 2.3, H8), 6.70(1H, d, J 8.8, H5), 10.59(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₃NO₂ (215 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.6	6.05	6.5
Trouvé	72.5	5.9	6.55

Séparation par le réactif de GIRARD

Chauffer à reflux pendant 4 heures une solution éthanolique d'acide acétique 10% (50 ml), de tétrahydrocarbazol-1-one (**2a** ou **2b**) (10 mmol) et du réactif de GIRARD (P ou T) en large excès (15 mmol). Le mélange réactionnel refroidi est versé dans l'eau (150 ml). Neutraliser par une solution aqueuse de soude 1N. Extraire à l'acétate d'éthyle (2 x 75 ml). Acidifier la phase aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique conc.. Filtrer le précipité formé et recristalliser la tétrahydrocarbazol-1-one dans l'éthanol.

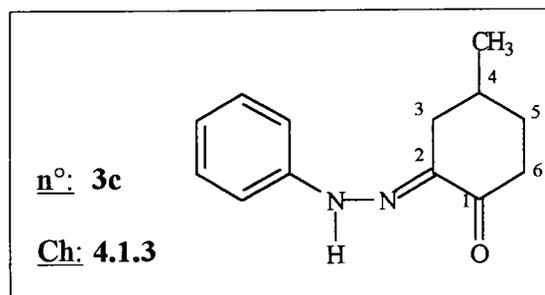
Monophénylhydrazones **3c** et **3d** de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione

Mode opératoire général pour la condensation de JAPP-KLINGEMANN:

A une suspension de méthanolate de sodium (10.80 g, 0.2 mol) dans 250 ml de toluène, maintenue entre 0 et 5°C, additionner lentement un mélange de 4-méthylcyclohexanone (11.22 g, 0.1 mol) et de formiate d'éthyle (14.80 g, 0.2 mol). Laisser agiter une nuit à température ambiante. Ajouter 250 ml d'eau et décanter. La phase organique est lavée avec une solution de soude 0.1N (3 x 100 ml). Les phases aqueuses réunies sont acidifiées jusqu'à pH 6 par HCl puis extraites à l'éther (3 x 100 ml). Les phases organiques sont réunies, séchées puis évaporées. La distillation de l'huile obtenue donne le 2-hydroxyméthylidène-4-méthyl cyclohexanone (13.6 g, 96%), huile incolore, Eb₅ 72°C.

A une solution d'acétate de sodium (21.6 g, 0.3 mol) dans 110 ml d'eau, additionner la 2-hydroxyméthylidène-4-méthyl cyclohexanone (14 g, 0.1 mol) dans 140 ml de méthanol. Après 10 minutes une solution du sel de diazonium de l'aniline ou de la *p*-anisidine (0.11 mol) est ajoutée très lentement. Le précipité orange est filtré et recristallisé dans un mélange alcool-eau.

Monophénylhydrazone de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione 3c



* Rendement: 92%

* Aspect: solide vermillon, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 146-148°C (P.F. lit.: 137-140°C <68JIC(45)84>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

1.10(3H, d, J 6.4, CH₃), 1.45-1.57(1H, m, H₄),

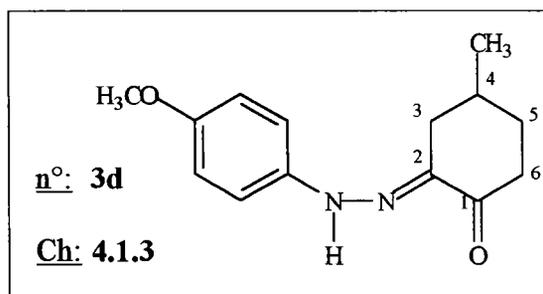
1.85-2.84(7H, m, 3H, 5H, 6H et NH), 6.76-7.03(1H, m, ArH),

7.22-7.33(4H, m, ArH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₆N₂O (216 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.2	7.4	12.95
Trouvé	72.3	7.2	12.9

Mono 4-méthoxyphénylhydrazone de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione 3d



* Rendement: 87%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 152-154°C (P.F. lit.: 159-160°C <79JCS(P1)1706>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.09(3H, d, J 6.4, CH_3), 1.44-1.60(1H, m, H_4), 1.81-2.08(2H, m, H_5),
2.25-2.79(4H, m, 3H et 6H), 3.79(3H, s, OCH_3), 6.86(2H, d, J 8.9, ArH),
7.19(2H, d, J 8.9, ArH), 10.03(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246 g/mol)

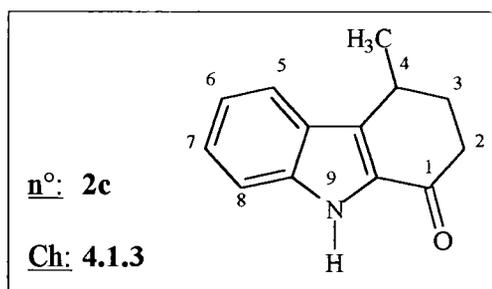
	C%	H%	N%
Calculé	68.3	7.3	11.4
Trouvé	68.3	7.1	11.5

4-Méthyl-2,3,4,9- tétrahydrocarbazol-1-ones 2c et 2d

Mode opératoire général de la cyclisation indolique de FISCHER:

Une solution de monophénylhydrazone de la 4-méthyl cyclohexane-1,2-dione (**3c** ou **3d**) (0.1 mol) dans un mélange d'acide acétique (75 ml) et d'acide trifluoroacétique (25 ml) est chauffée à reflux pendant 3 heures. Laisser refroidir à température ambiante puis décomposer sur de la glace. La tétrahydrocarbazolone est filtrée et recristallisée.

4-Méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 2c



* Rendement: 75%

* aspect: solide beige, recristallisable dans le méthanol.

* P.F. : 138-140°C (P.F. lit.: 145-146°C <68JIC(45)84>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : (les deux isomères sont observables)

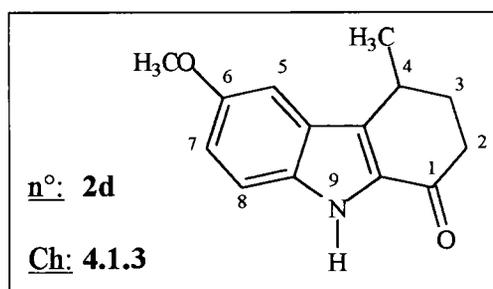
1.24(3/2 H, d, J 6.0, CH_3), 1.52(3/2H, d, J 7.0, CH_3),
 1.96-2.87(4H, m, H_2 et H_3), 3.11-3.20(1/2H, dd, J 6.0 et 13.6, H_4),
 3.21(1/2H, q, J 7.0, H_4), 7.15(1H, dd, J 7.5 et 1.2, ArH),
 7.37(1H, dd, J 7.5 et 1.2, ArH), 7.47(1H, d, J 8.1, H_8),
 7.67(1/2H, d, J 8.1, H_5), 7.77(1/2H, d, J 7.9, H_5), 9.43(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.35	6.6	7.15

* S.M. (i.e.): m/z (%): 199(49), 156(59), 129(100).

6-Méthoxy-4-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 2d



* Rendement: 64%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 128-130°C (P.F. lit.: 133-134°C <79JCS(P1)1706>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.50(3H, d, J 7.0, CH_3), 2.01-2.06.(1H, m, H_3), 2.34-2.43(1H, m, H_3'),
 2.55-2.65(1H, m, H_2), 2.74-2.85(1H, m, H_2') 3.34-3.42(1H, m, H_4),
 3.87(3H, s, OCH_3), 7.05(1H, dd, J 9.2 et 2.4, H_7), 7.10(1H, d, J 2.4, H_5),
 7.38(1H, d, J 9.2, H_8), 9.52(1H, s, NH)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229 g/mol)

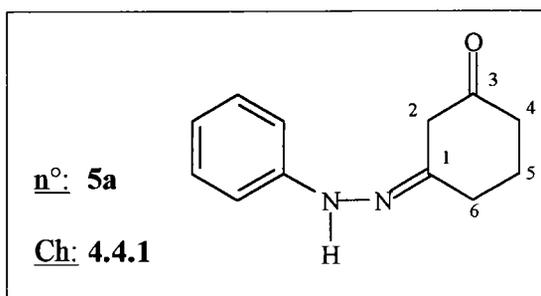
	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.6	6.5	6.1

Monophénylhydrazones 5a, 5c et 5e de la cyclohexane-1,3-dione, de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione

Mode opératoire général:

Une solution de phénylhydrazine (16.8 g, 0.15 mol) dans 400 ml d'acide acétique 20% est additionnée goutte à goutte à la cyclohexane-1,3-dione (0.15 mol) dissoute dans 400 ml d'acide acétique 20%. Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé.

Monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione 5a



* Rendement: 80%

* Aspect: solide rose clair, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 188-190°C (P.F. lit.: 189-192°C <51JCS700>)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} : (forme énolique)

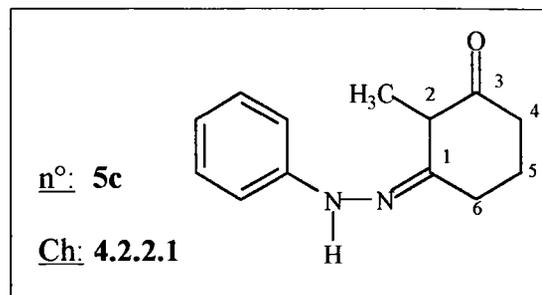
1.51(2H, m, H5), 1.79(2H, t, J 6.2, H6), 1.98(2H, t, J 6.0, H4),

4.86(1H, s, H2), 6.30(3H, m, ArH), 6.70(3H, m, ArH et OH), 8.01(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.25	7.0	13.85
Trouvé	71.2	6.9	13.8

Monophénylhydrazone de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione 5c



* Rendement: 68%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans un mélange méthanol-éther

* P.F. : 174-176°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : (forme énolique)

1.78(3H, s, 2-CH₃), 1.90(2H, m, H₅), 2.35(2H, t, J 6.2, H₆),

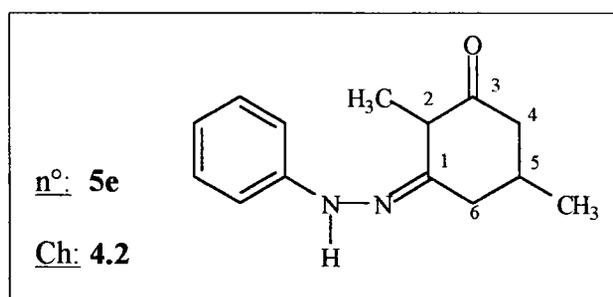
2.58(2H, t, J 6.0, H₄), 5.89(1H, s, OH), 6.17(1H, s, NH), 6.74(2H, d, J 7.4),

6.92(1H, dd, J 7.4), 7.26(2H, dd, J 7.3)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₆N₂O (216 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.2	7.95	12.95
Trouvé	72.2	8.05	13.0

Monophénylhydrazone de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione 5e



* Rendement: 88-95%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans un mélange méthanol-éther

* P.F. : 164-166°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : (forme énolique)

0.965(3H, d, J 5.6, 5- CH_3), 1.72(3H, s, 2- CH_3), 1.96-2.02(3H, m),
2.38(1H, d, J 13.0), 2.78(1H, d, J 15.0), 5.73(1H, s, OH), 6.04(1H, s, NH),
6.69(1H, d, J 8.2), 6.87(1H, dd, J 7.2), 7.19-7.22(2H, m)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230 g/mol)

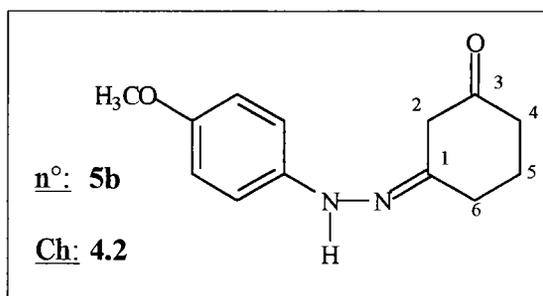
	C%	H%	N%
Calculé	73.05	7.8	12.15
Trouvé	73.2	8.0	12.05

Mono 4-méthoxyphénylhydrazones 5b, 5d et 5f de la cyclohexane-1,3-dione, de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione

Mode opératoire général:

Le chlorhydrate de *p*-méthoxyphénylhydrazine (26.2 g, 0.15 mol) est additionné lentement à la cyclohexane-1,3-dione (0.15 mol) dans 400 ml d'une solution d'acétate de sodium (0.165 mol, 13.5 g). Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé.

Mono 4-méthoxyphénylhydrazone de la cyclohexane-1,3-dione 5b



* Rendement: 83%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 202-204°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} : (forme énolique)

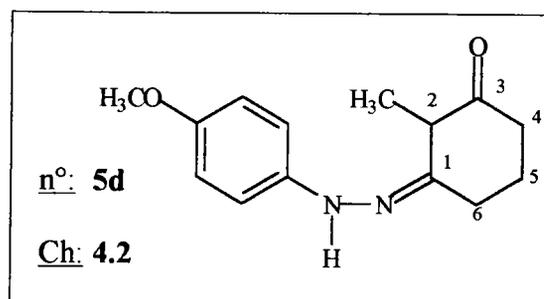
1.48(2H, m, *H5*), 1.75(2H, t, J 6.0, *H4*), 2.35(2H, t, J 6.0, *H6*),

3.21(3H, s, *OCH*₃), 4.81(1H, s, *H2*), 6.20-6.26(4H, m, *ArH*), 7.89(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.25	6.9	12.05
Trouvé	67.1	7.05	12.0

Mono 4-méthoxyphénylhydrazone de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione 5d



* Rendement: 73%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans un mélange méthanol-éther

* P.F. : 108-110°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : (forme énolique)

2.0(2H, m, *H5*), 2.25(3H, s, 2-*CH*₃), 2.50(2H, t, J 6.5, *H4*),

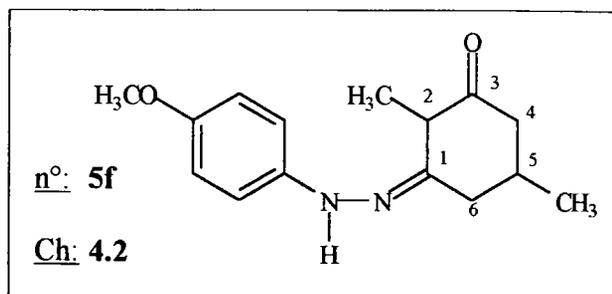
2.64(2H, t, J 6.5, *H6*), 3.83(3H, s, *OCH*₃), 6.94(2H, d, J 8.6, *ArH*),

7.82(2H, d, J 8.6, *ArH*), 8.89(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	68.3	7.3	11.4
Trouvé	68.15	7.2	11.55

Mono 4-méthoxyphénylhydrazone de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione 5f



* Rendement: 81%

* Aspect: solide orange, recristallisable dans un mélange méthanol-éther

* P.F. : 178-180°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d^6$) δ_{H} : (forme énolique)

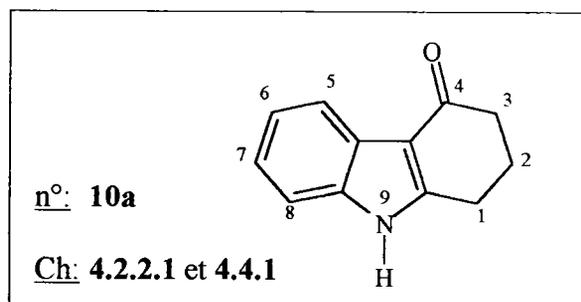
0.82(3H, d, 5- CH_3), 1.57(3H, s, 2- CH_3), 2.20(2H, t, J 6.2), 1.71-1.94(3H, m),

3.58(3H, s, OCH_3), 6.49-6.68(4H, m, ArH), 7.21(1H, s, OH), 9.41(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (260 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.2	7.7	10.75
Trouvé	69.0	7.65	10.9

1,2,3,9-Tétrahydrocarbazol-4-one 10a



Mettre à reflux pendant 3 heures la monophénylhydrazone 5a de la cyclohexane-1,3-dione (20.2 g, 0.1 mol) dans 75 ml d'acide acétique et 25 ml d'acide trifluoroacétique. Laisser refroidir et décomposer lentement sur un mélange glace-eau, sous forte agitation. Le précipité est filtré et recristallisé.

* Rendement: 94%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans le méthanol.

* P.F. : 220°C (P.F. lit.: 223°C <89JCS(P1)2117>)

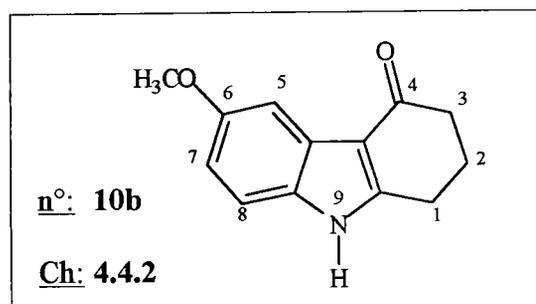
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.89(2H, m, *H2*), 2.19(2H, t, J 6.3, *H3*), 2.64(2H, t, J 6.1, *H1*),
6.80-6.84(2H, m, *ArH*), 7.01-7.04(1H, m, *ArH*), 7.74-7.78(1H, m, *H5*),
10.985(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ (185 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	77.8	5.9	7.55
Trouvé	77.7	6.1	7.6

6-Méthoxy-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 10b



Mettre à reflux pendant 24 heures la cyclohexane-1,3-dione **5c** (11.2 g, 0.1 mol), le chlorhydrate de la *p*-méthoxyphénylhydrazine (19.21 g, 0.11 mol) et l'acétate de sodium anhydre (16.4 g, 0.2 mol) dans 250 ml d'éthanol anhydre. Evaporer l'alcool. Reprendre le résidu à l'eau (150 ml) et extraire au chloroforme (100 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 75 ml) puis séchée et évaporée. Ajouter 150 ml d'acide acétique et laisser à reflux 24 heures. Laisser refroidir et décomposer lentement sur un mélange glace-eau. Le précipité est filtré et recristallisé dans le méthanol.

* Rendement: 64%

* Aspect: solide rose clair, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 290-292°C (Sublimation à 230°C)

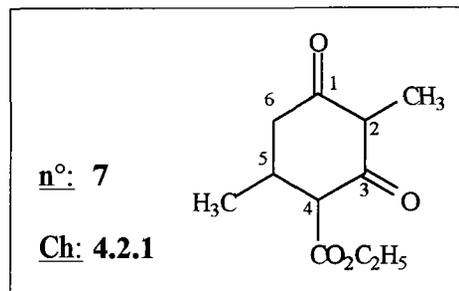
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d^6$) δ_{H} :

1.45(2H, m, *H2*), 1.75(2H, t, J 6.3, *H3*), 2.23(2H, t, J 6.1, *H1*),
3.08(3H, s, *OCH*₃), 6.03(1H, dd, J 8.7 et 2.5, *H7*), 6.52(1H, d, J 8.7, *H8*),
6.80(1H, d, J 2.5, *H5*), 10.78(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: $C_{13}H_{13}NO_2$ (215 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.55	6.05	6.5
Trouvé	72.35	6.0	6.4

4-Carbéthoxy-2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione 7



A une solution d'éthanoate de sodium (11.5 g, 0.5 at.-g de sodium dans 250 ml d'éthanol), additionner le malonate d'éthyle (80.1 g, 0.5 mol). Laisser agiter 15 minutes. Ajouter l'hex-2-èn-4-one (49 g, 0.5 mol) dans 900 ml d'éthanol. Agiter à température ambiante durant 15 heures. Evaporer l'alcool et reprendre dans l'eau (500 ml). Acidifier par l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 4. Le précipité est filtré.

* Rendement: 84%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 116-118 °C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H : (forme énolique)

1.07(3H, d, J 6.3, 5- CH_3), 1.28(3H, t, J 7.1, CH_3), 1.71(3H, s, 2- CH_3),

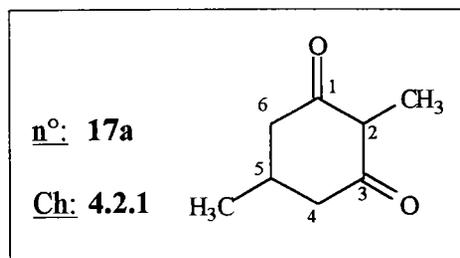
2.21-2.35(1H, m, H5), 2.49-2.67(2H, m, H6), 3.06(1H, d, J 10.4, H4),

4.22(2H, q, J 7.1, CH_2), 8.22(1H, sl, OH)

* Microanalyse : Formule brute: $C_{11}H_{16}O_4$ (212 g/mol)

	C%	H%
Calculé	62.25	7.6
Trouvé	62.5	7.7

2,5-Diméthyl cyclohexane-1,3-dione 17a



L'ester 7 (90 g, 0.28 mol) est chauffé à reflux pendant 15 heures en présence de carbonate de sodium (115 g, 1.07 mol) dans 750 ml d'eau. Laisser refroidir la solution à température ambiante. Acidifier lentement par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 3. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Laisser refroidir la solution à température ambiante. Le précipité est filtré puis recristallisé dans l'eau.

* Rendement: 98%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans l'eau

* P.F. : 174-176 °C (P.F. lit.: 175-176°C <31CB(64)1847>)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} : (forme énolique)

0.89(3H, d, J 4.9, 5- CH_3), 1.54(3H, s, 2- CH_3),

1.92-1.99(3H, m, H5 et H6), 2.29 (2H, d, J 13.5, H4), 9.28(1H, sl, OH)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ (140 g/mol)

	C%	H%
Calculé	68.6	8.6
Trouvé	68.7	8.85

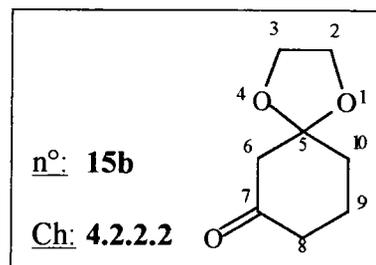
Monoprotéctions de la cyclohexane-1,3-dione, de la 2-méthyl et de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione

Mode opératoire général:

Une solution de cyclohexane-1,3-dione 15a (16.8 g, 0.15 mol) [de 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione 16a (18.9g, 0.15 mol) ou de 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione 17a (21 g, 0.15 mol)], d'éthylèneglycol (9.3 g, 8.36 ml, 0.15 mol) et une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) dans 500 ml de toluène est chauffée à reflux azéotropique pendant 3 heures. Laisser refroidir à température ambiante puis additionner 200 ml d'une

solution saturée de bicarbonate de sodium. Décantier, extraire la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle (150 ml). Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois à l'eau (2 x 250 ml), puis séchées et concentrées sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine ou gel de silice.

1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one 15b



* Rendement: 60%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* Eb_{0.5} : 52°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.51-1.60(1H, m, H₉), 1.81(3H, m, H₉ et H₁₀), 2.25(2H, t, J 6.1, H₈),

2.51(2H, s, H₆), 3.87(4H, m, 2-CH₂ et 3-CH₂)

* R.M.N. ¹³C (CDCl₃) δ_c:

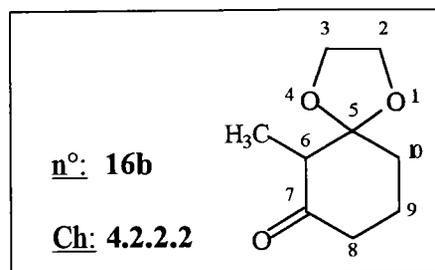
33.57, 39.79, 43.16, 51.21(6-, 8-, 9-, 10-CH₂); 63.91, 64.17(2-, 3-CH₂);

108.57(5-C); 207.23(7-C)

* Microanalyse : Formule brute: C₈H₁₂O₃ (156 g/mol)

	C%	H%
Calculé	61.5	7.7
Trouvé	61.35	7.6

6-méthyl-1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one 16b



* Rendement: 60-65%

* Aspect: huile jaune, purifiée par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* Eb_{0,2}: 65°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

0.9(3H, d, J 6.7, 6-CH₃), 1.61-1.96(4H, m, H₉ et H₁₀), 2.14-2.28(2H, m, H₈),
2.61(1H, q, J 6.7, H₆), 3.76-3.91(4H, m, 2-CH₂ et 3-CH₂)

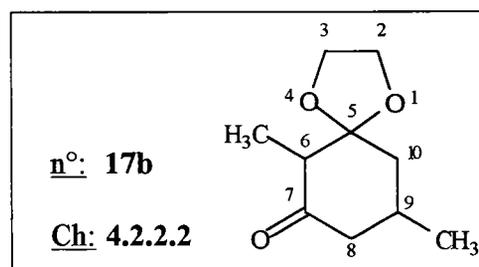
* R.M.N. ¹³C (CDCl₃) δ_c:

7.01(6-CH₃); 19.67, 33.59, 39.56(8-, 9-, 10-CH₂); 54.00(6-CH); 64.90,
65.24(2-, 3-CH₂O); 111.54(5-C); 209.04(7-C).

* Microanalyse : Formule brute: C₉H₁₄O₃ (170 g/mol)

	C%	H%
Calculé	63.5	8.2
Trouvé	63.3	8.0

6,9-diméthyl-1,4-dioxaspiro[4.5]décan-7-one 17b



* Rendement: 85%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : *La difficulté d'interprétation du spectre est due à la présence des couples de diastéréoisomères*

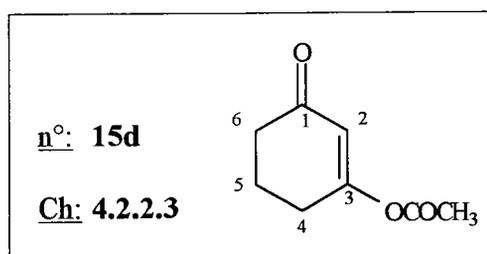
1.30-1.59(6H, m, 6- CH_3 et 9- CH_3), 1.93-3.15(6H, m),

4.28-4.49(4H, m, 2- CH_2 et 3- CH_2)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184 g/mol)

	C%	H%
Calculé	65.2	8.7
Trouvé	65.1	8.8

3-Acétoxy cyclohex-2-èn-1-one 15d



Mode opératoire A:

A une solution de cyclohexane-1,3-dione (1.12 g, 10 mmol) et de pyridine (0.95g, 12 mmol) dans le toluène (50 ml), additionner le chlorure d'acétyle (0.86 g, 11 mmol). Agiter une heure à température ambiante puis 15 minutes à reflux. Le mélange réactionnel refroidi est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (40 ml). La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther (2 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2 x 50 ml), puis séchées et évaporées. L'huile obtenue est distillée.

Mode opératoire B:

Le monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione (1.6 g, 10 mmol) est chauffé à reflux dans l'acide acétique (20 ml) pendant trois heures. La solution est alors évaporée sous vide. L'huile obtenue est dissoute dans l'éther (50 ml). La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium (30 ml), puis à l'eau (2 x 25 ml), séchée et évaporée. L'huile obtenue est purifiée par distillation.

* Rendement: 86%(A) et 63%(B)

* Aspect: huile incolore, purifiée par distillation

* Eb₄₄: 155°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.86(2H, m, H5), 2.15(3H, s, CH3), 2.36(2H, t, J 6.4, H4),

2.55(2H, t, J 6.4, H6), 5.76(1H, s, H2)

* Microanalyse : Formule brute: C₈H₁₀O₃ (154 g/mol)

	C%	H%
Calculé	62.35	6.5
Trouvé	62.2	6.45

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9a-f

- *Mode opératoire général pour la préparation des phénylhydrazones (8a, 8c ou 8e respectivement) de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décane-7-one, de la 1,4-dioxaspiro-6-méthyl[4.5]décane-7-one et de la 1,4-dioxaspiro-6, 9-diméthyl[4.5]décane-7-one.*

Une émulsion de phénylhydrazine (3.35 g, 31 mmol) dans 75 ml d'eau est additionnée à une solution du monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione (15b, 16b ou 17b) (30 mmol) dans 50 ml d'eau. Laisser agiter à température ambiante pendant une heure. Le mélange devient laiteux puis un solide se forme. Extraire à l'acétate d'éthyle (100 ml). La phase organique est lavée à l'eau (3 x 75 ml) puis séchée et évaporée. L'huile rouge ainsi obtenue est directement cyclisée sans purification préalable.

- *Mode opératoire général pour la préparation des p-méthoxyphénylhydrazones (8b, 8d et 8f respectivement) de la 1,4-dioxaspiro[4.5]décane-7-one, de la 1,4-dioxaspiro-6-méthyl[4.5]décane-7-one et de la 1,4-dioxaspiro-6, 9-diméthyl[4.5]décane-7-one.*

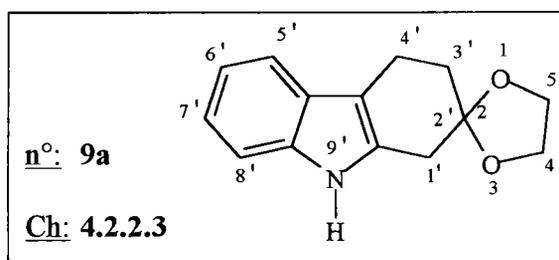
Additionner lentement le chlorhydrate de la p-méthoxyphénylhydrazine (5.4 g, 31 mmol) à une solution de bicarbonate de sodium (2.7 g, 32 mmol) dans 75 ml d'eau. Laisser agiter à température ambiante pendant 30 minutes afin que la p-méthoxyphénylhydrazine soit entièrement libérée. A cette suspension, ajouter goutte à goutte le monoacétal de la cyclohexane-1,3-dione (15b, 16b ou 17b) (30 mmol) dilué dans le minimum d'eau. Agiter une heure à température ambiante. Extraire à l'acétate d'éthyle (150 ml). Décantier et laver la phase

organique à l'eau (3 x 100 ml). Sécher et évaporer. L'huile obtenue est cyclisée sans purification préalable.

- Mode opératoire général pour la synthèse indolique de FISCHER

Un mélange de phénylhydrazone (8a, 8c et 8e) ou de *p*-méthoxyphénylhydrazone (8b, 8d et 8f) (30 mmol) et de chlorure de zinc anhydre (4.1 g, 30 mmol) dans 150 ml de toluène est chauffé à reflux azéotropique pendant 15 heures. Laisser refroidir et évaporer le toluène. Additionner 150 ml de soude 2N et agiter. Les sels de zinc sont filtrés puis lavés à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Le filtrat est décanté et la phase organique lavée 3 fois à l'eau (3 x 100 ml). Sécher, évaporer. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur silice.

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9a



* Rendement: 63%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F. : 144-146 °C (Ether- éther de pétrole) ((P.F. lit.: 138-140°C <89JCS(P1)2117>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.05(2H, t, J 6.3, H3'), 2.89(2H, t, J 6.3, H4'), 3.00(2H, s, H1'),

4.07(4H, s, H4 et H5), 7.07(1H, dt, J 7.1 et 1.7, H7'),

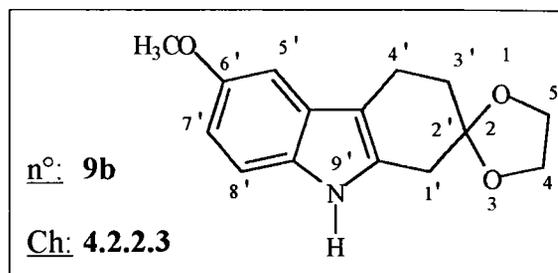
7.12(1H, dt, J 6.7 et 1.7, H6'), 7.27(1H, dd, J 6.7 et 1.9, H5'),

7.47(1H, dd, J 7.1 et 1.9, H8'), 7.70(1H, s, NH)

* Microanalyse : Formule brute: C₁₄H₁₅NO₂ (229 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.6	6.5	6.2

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9b



* Rendement: 43%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* P.F. : 140-142°C (Ether- éther de pétrole)

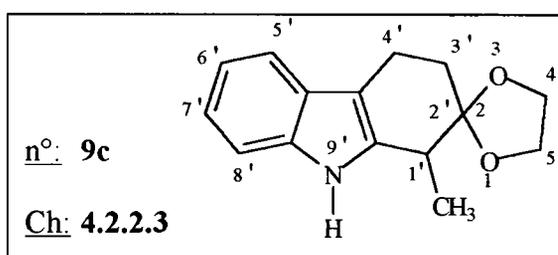
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.04(2H, t, J 5.9, H_{3'}), 2.85(2H, t, J 5.9, H_{4'}), 2.96(2H, s, H_{1'}),
3.86(3H, s, 6'-CH₃), 4.06(4H, s, H₄ et H₅), 6.77(1H, d, J 8.5, H_{7'}),
6.93(1H, s, H_{5'}), 7.14(1H, d, J 8.5, H_{8'}), 7.63(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₅H₁₇NO₃ (259 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.5	6.6	5.4
Trouvé	69.6	6.5	5.3

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9c



* Rendement: 40%

* Aspect: solide beige, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F. : 134-136°C (Ether- éther de pétrole)

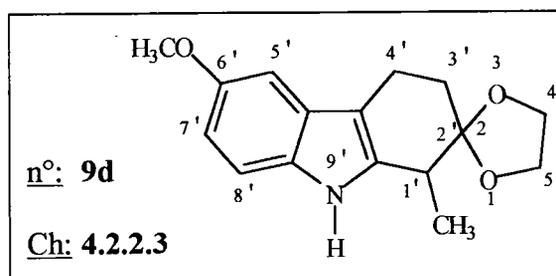
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.34(3H, d, J 7.0, I' - CH_3), 1.92-2.00(1H, m, $H3'$), 2.12-2.22(1H, m, $H'3'$),
 2.89(2H, dt, J 6.2 et 1.2, $H4'$), 3.17(1H, q, J 7.0, $H1'$), 4.03-4.13(4H, m, $H4$ et $H5$),
 7.09-7.20(2H, m, ArH), 7.28(1H, dd, J 6.4 et 1.9, $H5'$),
 7.51(1H, dd, J 6.5 et 1.9, $H8'$), 7.77(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.0	5.8
Trouvé	74.0	7.1	5.7

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-1'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9d



* Rendement: 35%

* Aspect: solide beige, purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 9:1)

* P.F. : 180-182°C (Ether- éther de pétrole)

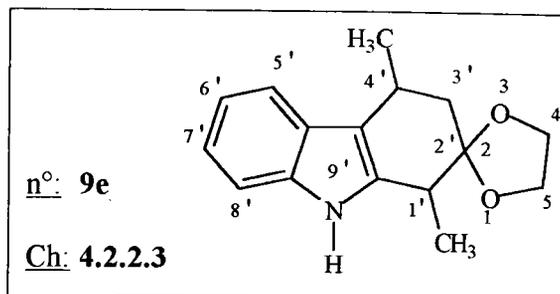
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.31(3H, d, J 6.9, I' - CH_3), 1.85-1.96(1H, m, $H3'$), 2.08-2.18(1H, m, $H'3'$),
 2.81(2H, dt, J 6.0 et 1.1, $H4'$), 3.15(1H, q, J 6.9, $H1'$), 3.85(3H, s, $6'$ - CH_3),
 4.05-4.15(4H, m, $H4$ et $H5$), 6.77(1H, dd, J 8.7 et 2.3, $H7'$),
 6.92(1H, d, J 2.3, $H5'$), 7.15(1H, d, J 8.7, $H8'$), 7.65(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	70.3	7.0	5.1
Trouvé	70.1	7.1	5.0

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',4'-diméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9e



* Rendement: 48%

* Aspect: solide beige, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F. : 170-172°C (Ether- éther de pétrole)

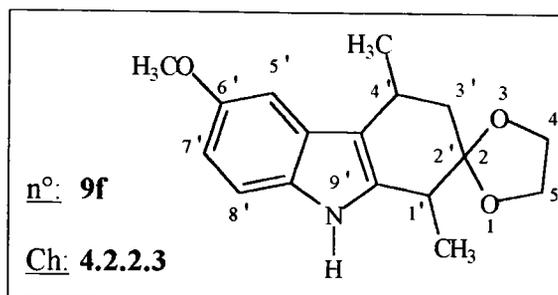
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.37(3H, d, J 7.1, 1'-CH₃), 1.51(3H, d, J 7.0, 4'-CH₃), 1.82-2.06(2H, m, H3'),
3.00-3.09(1H, m, H1'), 3.21-3.35(1H, m, H4'), 3.94-4.11(4H, m, H4 et H5),
7.05-7.16(2H, m, ArH), 7.32(1H, d, J 7.3, H5'), 7.63(1H, d, J 7.4, H8'),
7.70(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₆H₁₉NO₂ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	7.4	5.45
Trouvé	74.8	7.25	5.4

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-1',4'-diméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 9f



* Rendement: 40%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* P.F. : 128-130°C (Ether-éther de pétrole)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.35(3H, d, J 7.1, $1'-\text{CH}_3$), 1.48(3H, d, J 6.9, $4'-\text{CH}_3$), 1.82-5-2.01(2H, m, $H3'$),
3.02(1H, q, J 7.1, $H1'$), 3.24(1H, q, J 6.9, $H4'$), 3.86(3H, s, $6'-\text{CH}_3$),
3.99-4.08(4H, m, $H4$ et $H5$), 6.79(1H, dd, J 8.7 et 2.3, $H7'$), 7.08(1H, d, J 2.3, $H5'$),
7.18(1H, d, J 8.7, $H8'$), 7.62(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287 g/mol)

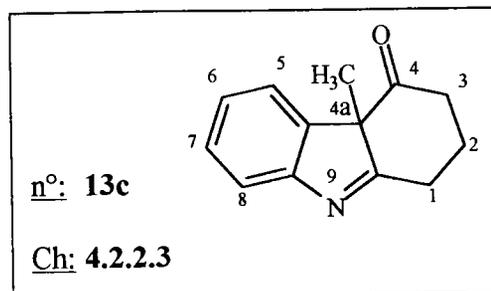
	C%	H%	N%
Calculé	71.1	7.3	4.9
Trouvé	71.1	7.2	4.9

Oxotétrahydrocarbazolénines 13c-d

Mode opératoire (A): Produits secondaires de la synthèse des acétals de la tétrahydrocarbazol-2-one, issus de la purification par chromatographie sur gel de silice.

Mode opératoire (B): La monophénylhydrazone **5a** (**5c** ou **5e**) ou la mono 4-méthoxyphénylhydrazone **5b** (**5d** ou **5f**) de la cyclohexane-1,3-dione (de la 2-méthyl cyclohexane-1,3-dione ou de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,3-dione) (10 mmol) et l'acide *p*-toluènesulfonique (2,7 g, 12 mmol) sont dissous dans 100 ml de toluène et 5,6 ml (10 mmol) d'éthylèneglycol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux azéotropique pendant 24 heures. La solution refroidie est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3 x 25 ml) puis à l'eau (25 ml). La phase organique est séchée puis concentrée sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur alumine.

4a-Méthyl-1,2,3,4a-tétrahydrocarbazol-4-one 13c



* Rendement: (A) 38%; (B) 88%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F. : 78-80°C (Ether de pétrole)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.02(2H, m, *H2*), 2.14(3H, s, *4a-CH3*), 2.71(2H, t, J 6.5, *H3*), 2.82(2H, t, J 6.5, *H1*),
7.19-7.31(2H, m, *ArH*), 7.36-7.42(1H, m, *ArH*), 8.40-8.46(1H, m, *H5*)

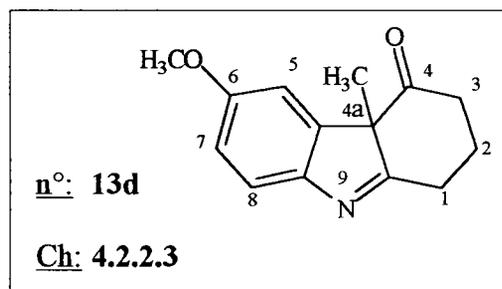
* R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} :

8.31(*4a-CH3*); 21.16, 21.67, 34.40(*1-*, *2-*, *3-CH2*); 112.09(*4a-C*);
116.28, 117.72, 123.62, 124.08(*5-*, *6-*, *7-*, *8-CH*);
131.13, 133.20, 134.54(*5a-*, *8a-*, *1a-C*); 169.11(*4-C*).

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.35	6.3	6.95

6-Méthoxy-4a-méthyl-1,2,3,4a-tétrahydrocarbazol-4-one 13d



* Rendement: (A) 30%; (B) 77%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice
($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 9:1)

* P.F. : 124-126°C (Ether de pétrole)

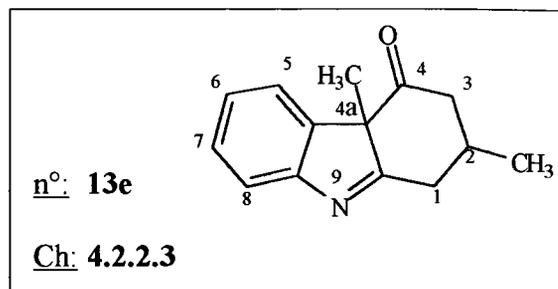
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.02-2.10(2H, m, *H2*), 2.14(3H, s, *4a-CH3*), 2.74(2H, t, J 6.3, *H3*),
2.87(2H, t, J 6.3, *H1*), 3.86(3H, s, *OCH3*), 6.85-6.88(2H, m, *H7* et *H8*),
8.29(1/2H, s, *H5*), 8.33(1/2H, s, *H5*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.35	6.5	6.1

2,4a-Diméthyl-1,2,3,4a-tétrahydrocarbazol-4-one 13e



* Rendement: 30%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F. : 124-126°C (Ether de pétrole)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.15(3H, d, J 6.2, 2-CH₃), 2.18(3H, s, 4a-CH₃), 2.24-2.48(3H, m, H₂ et H₃),

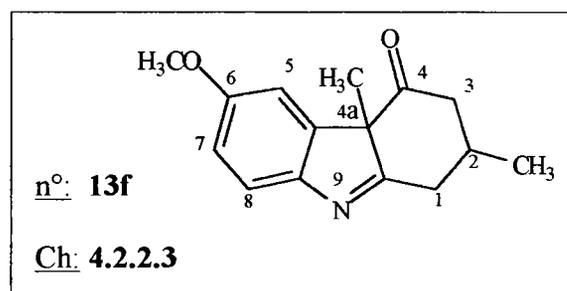
2.81(1H, dd, J 17.1 et 1.9, H_I), 3.04(1H, dd, J 17.1 et 1.9, H_I'),

7.26-7.33(2H, m, H₆ et H₇), 7.41-7.45(1H, m, H₈), 8.43-8.47(1H, m, H₅)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO (213 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.9	7.0	6.6
Trouvé	79.0	7.1	6.5

6-Méthoxy-2,4a-diméthyl-1,2,3,4a-tétrahydrocarbazol-4-one 13f



* Rendement: 30%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* P.F. : 140-142°C (Ether-éther de pétrole)

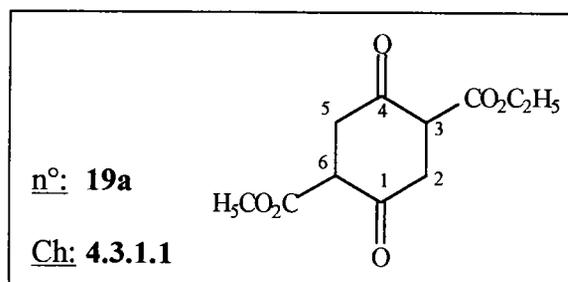
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.16(3H, d, J 6.1, 2- CH_3), 2.15(3H, s, 4a- CH_3), 2.30-2.47(3H, m, H2 et H3),
2.78(1H, dd, J 16.5 et 1.6, H1), 3.03(1H, dd, J 16.5 et 1.6, H1'),
3.88(3H, s, OCH_3), 6.86-6.89(2H, m, H7 et H8), 8.31(1/2H, d, J 2.4, H5),
8.33(1/2H, d, J 2.4, H5)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.0	5.8
Trouvé	74.0	6.9	5.8

2,5-Dicarbéthoxy cyclohexane-1,4-dione 19a



A une solution d'éthanolate de sodium (30.8 g, 1.3 at.-g de sodium dans 500 ml d'éthanol absolu), maintenue à 40°C, additionner le succinate d'éthyle (116.2 g, 0.67 mol). Chauffer à reflux pendant 24 heures. Evaporer l'alcool. Au solide obtenu, ajouter 800 ml d'une solution d'acide sulfurique 2N. Agiter 2 heures à température ambiante. Le précipité incolore est filtré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

* Rendement: 89%

* Aspect: solide rose, recristallisable dans l'acétate d'éthyle

* P.F. : 128-130 °C (P.F. lit.: 121-125°C <65OS(45)25>)

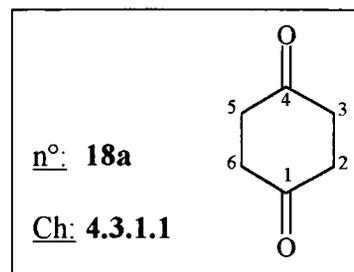
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.28(6H, t, J 7.1, CH_3), 3.17(4H, s, H2 et H5),
4.24 (4H, q, J 7.1, CH_2), 12.12 (2H, s, H3 et H6)

* Microanalyse : Formule brute: C₁₂H₁₆O₆ (256 g/mol)

	C%	H%
Calculé	56.25	6.25
Trouvé	56.2	6.2

Cyclohexane-1,4-dione 18a



- Mode opératoire de décarboxylation du 2,5-dicarbéthoxy cyclohexane-1,4-dione

L'ester **19a** (20 g, 78 mmol) est additionné à une solution aqueuse d'acide perchlorique 20% (470 g, 780 mmol). La suspension est portée à reflux pendant 15 heures. Après que la solution ait été refroidie à température ambiante, ajouter lentement du carbonate de sodium jusqu'à neutralisation. Filtrer le précipité. Extraire le filtrat à l'aide de chloroforme. Sécher et évaporer la phase organique. L'huile obtenue est précipitée dans mélange éther-éther de pétrole. Les solides obtenus sont recristallisés dans un mélange éther-éther de pétrole.

- Mode opératoire d'oxydation par le réactif de JONES du cyclohexane-1,4-diol

A une solution de cyclohexane-1,4-diol (15 .1 g, 0.13 mol) dans 300 ml d'acétone, maintenue entre 0 et 5°C, additionner, sur une période de 3 heures, le réactif de JONES, fraîchement préparé à partir d'anhydride chromique (26 g, 0.26 mol) dans 12 ml d'eau et 22.5 ml d'acide sulfurique. Agiter 1 heure à température ambiante. Filtrer le mélange devenu vert sur Célite et rincer le filtrat à l'acétone. Evaporer le filtrat. Le résidu est repris dans le minimum d'eau (100 ml). Extraire à l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). Sécher, évaporer et précipiter la dione dans un mélange éther-éther de pétrole.

* Rendements:

Modes opératoires	Oxydation de Jones	Décarboxylation
Rendements	75%	95%

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

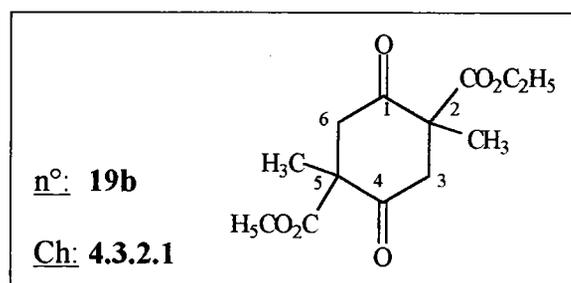
* P.F. : 77 °C (P.F. lit.: 77-79°C <65OS(45)25>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2.7(8H, s, H2, H3, H5 et H6)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (112 g/mol)

	C%	H%
Calculé	64.3	7.1
Trouvé	64.3	7.1

2,5-Dicarbéthoxy-2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione 19b



A une solution d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (13.26 g, 39 mmol) dans une solution de soude 2N (78 ml, 0.156 mol), ajouter un mélange d'iodure de méthyle (14 g, 98.5 mmol) et de diester **19a** (10 g, 39 mmol) dans 50 ml de chloroforme. Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 heures. Laisser refroidir et séparer la phase organique. Evaporer et reprendre le résidu dans l'éther (50 ml). L'iodure de tétrabutylammonium précipite. Ce sel est filtré et rincé à l'éther. Sécher et évaporer le filtrat. L'huile rouge obtenue est cristallisée dans un mélange isopropanol-éther.

* Rendement: 86%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans un mélange isopropanol-éther

* P.F. : 71-72 °C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.24(6H, t, J 7.0, CH_3), 1.44(6H, s, 2- et 5- CH_3),

2.82(2H, d, J 15.0, 3H et 6H), 3.14(2H, d, J 15.0, 3H' et 6H'),

4.18(4H, q, J 7.0, CH_2)

* Microanalyse : Formule brute: C₈H₁₂O₂ (140 g/mol)

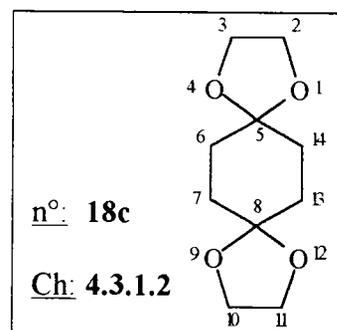
	C%	H%
Calculé	68.6	8.6
Trouvé	68.7	8.5

1,4,9,12-Tétraoxaspiro[4.2.4.2]tétradécane 18c et 20c

Mode opératoire général:

Dans 200 ml de toluène, dissoudre la cyclohexane-1,4-dione **18a** (0.09 mol), l'éthylèneglycol (12 ml, 13.36 g, 0.215 mol) et une quantité catalytique d'APTS. La solution est chauffée à reflux azéotropique pendant 4 heures. Le mélange refroidi est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de soude (100 ml) puis à l'eau (2 x 100 ml). La phase organique est séchée et concentrée sous vide. Le solide incolore obtenu est recristallisé.

1,4,9,12-Tétraoxaspiro[4.2.4.2]tétradécane 18c



* Rendement: 93%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans le cyclohexane

* P.F. : 79-81 °C (P.F. lit.: 78-79°C <75SC(5)283>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

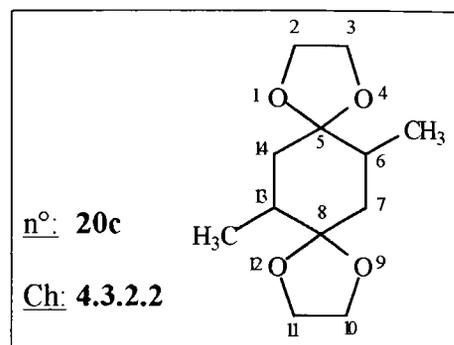
1.75(8H, s, H6, H7, H13 et H14), 3.80(8H, s, H2, H3, H10 et H11)

* SM (ie): m/z(%): 101(100), 86(38), 55(17)

* Microanalyse : Formule brute: C₁₀H₁₆O₄ (200 g/mol)

	C%	H%
Calculé	60.0	8.0
Trouvé	60.0	7.9

6,13-Diméthyl-1,4,9,12-tétraoxaspiro[4.2.4.2]tétradécane 20c



* Rendement: 85%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans le méthanol

* P.F. : 92-94°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

0.85(6H, d, J 6.7, 6- et 13- CH_3), 1.53-1.74(4H, m), 1.98-2.13(2H, m),

3.94-3.97(8H, m, H2, H3, H10 et H11)

* SM (ie): m/z(%): 113(100), 99(91), 41(22)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (228 g/mol)

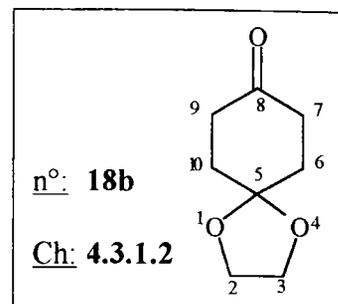
	C%	H%
Calculé	63.15	8.8
Trouvé	63.2	8.9

1,4-Dioxaspiro[4.5]décan-8-ones 18b et 20b

Mode opératoire général:

Dissoudre dans 200 ml de toluène le diacétal (**18c** ou **20c**) (0.08 mol), la cyclohexane-1,4-dione (**18a** ou **20a** respectivement) (0.08 mol) et une quantité catalytique d'APTS. La solution est portée à reflux pendant 3 heures. Ajouter 3 gouttes de pyridine et laver la solution refroidie avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 50 ml) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (2 x 50 ml). La phase organique est séchée puis évaporée. Le monoacétal est purifié par chromatographie sur alumine en éluant par un mélange éther-éther de pétrole (1: 9 à 1:1).

1,4-Dioxaspiro[4.5]décan-8-one 18b



* Rendement: 70%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur alumine
(éther-éther de pétrole 1:9 à 1:1)

* P.F. : 72-74°C (P.F. lit.: 72-73°C <75SC(5)283>)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

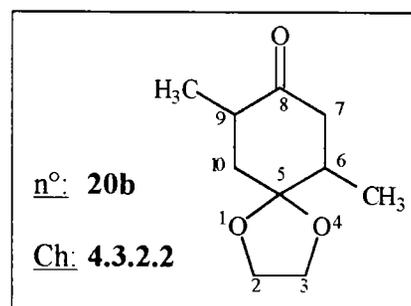
1.96(4H, m, H6 et H10), 2.35(4 H, m, H7 et H9), 3.96(4H, s, H2 et H3)

* SM (ie): m/z(%): 99(100), 101(91), 41(22)

* Microanalyse : Formule brute: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156 g/mol)

	C%	H%
Calculé	61.5	7.7
Trouvé	61.6	7.6

6,9-Diméthyl-1,4-dioxaspiro[4.5]décan-8-one 20b



* Rendement: 30-35%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur alumine (éther-éther de pétrole avec un gradient de concentration de 10% à 50% d'éther)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} : *La présence des différents isomères rend le spectre difficilement interprétable.*

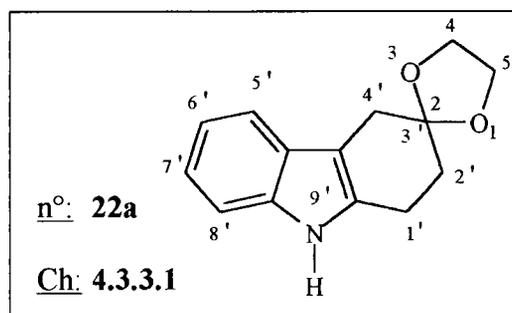
0.91-1.05(6H, m, 6- et 9- CH_3), 1.23-2.70(6H, m), 3.92-4.09(4H, m, H2 et H3)

* SM (ie): m/z(%): 115(100), 98(27)

* Microanalyse : Formule brute: C₁₀H₁₆O₃ (184 g/mol)

	C%	H%
Calculé	65.2	8.7
Trouvé	65.2	8.6

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 22a



Une solution de phénylhydrazine (17.2 g, 0.16 mol) et de 1,4-dioxaspiro[4.5]décane-8-one **18b** (24.8 g, 0.16 mol) dans 300 ml de toluène est chauffée à reflux azéotropique pendant 4 heures. Laisser refroidir à température ambiante et évaporer le solvant. Dissoudre le résidu dans 200 ml d'éthylène-glycol et laisser agiter 15 heures à 180°C. Laisser refroidir puis décomposer sur un mélange eau-glace. Le précipité incolore est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau.

* Rendement: 93%

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

* P.F. : 142-144°C (P.F. lit.: 145.5-147°C <74JCS(P1)1825>)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.05(2H, t, J 6.3, H2'), 2.89(2H, t, J 6.3, H1'), 3.00(2H, s, H4'),

4.07(4H, m, H4 et H5), 7.07(1H, dt, J 7.1 et 1.8, H6'),

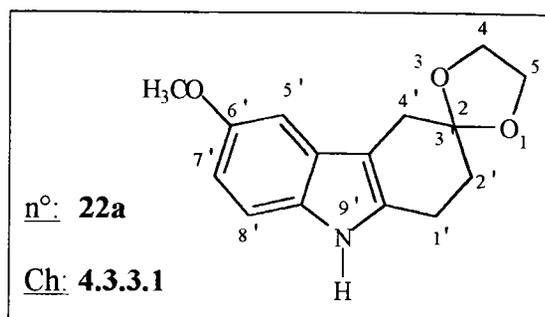
7.12(1H, dt, J 6.7 et 1.9, H7'), 7.27(1H, dd, J 6.7 et 1.9, H5'),

7.47(1H, dd, J 7.1 et 1.9, H8'), 7.70(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO₂ (229 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.2	6.4	6.25

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(6'-méthoxy-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 22b



Une solution de 1,4-dioxaspiro[4.5]décane-8-one **18b** (4.7 g, 30 mmol), de chlorhydrate de la *p*-méthoxyphénylhydrazine (5.76 g, 33 mmol) et de carbonate de sodium (3.5 g, 33 mmol) dans 50 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 2 heures. Evaporer l'éthanol. Dissoudre le résidu dans 100 ml de chloroforme et laver à l'eau (3 x 75 ml). Sécher et évaporer le chloroforme. L'huile est dissoute dans 40 ml d'éthylèneglycol et la solution est chauffée pendant 15 heures à 180°C. Laisser refroidir à température ambiante et décomposer sur un mélange eau-glace. Le précipité formé est filtré puis séché. Le produit est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole.

* Rendement: 74%

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

* P.F. : 162-164°C (Ether- éther de pétrole)

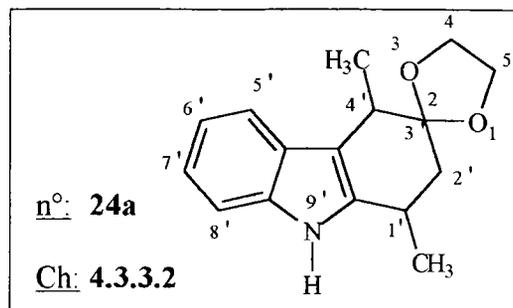
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.04(2H, t, J 5.9, H2'), 2.85(2H, t, J 5.9, H1'), 2.96(2H, s, H4'),
3.86(3H, s, 6'-CH₃), 4.06(4H, m, H4 et H5), 6.77(1H, d, J 8.5, H7'),
6.93(1H, s, H5'), 7.14(1H, d, J 8.5, H8'), 7.63(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₅H₁₇NO₃ (259 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.5	6.55	5.4
Trouvé	70.0	6.5	5.45

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(1',4'-diméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 24a



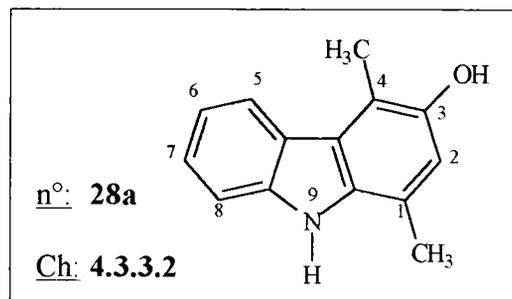
Mode opératoire:

Une solution de monoacétal de la 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione **20b** (3.8 g, 20 mmol) et de phénylhydrazine (2.16 g, 20 mmol) dans 100 ml de toluène est chauffée à reflux azéotropique pendant 4 heures. Evaporer le toluène et reprendre le résidu dans 50 ml d'éthylèneglycol. Le mélange est agité une nuit à 180°C. Verser la solution refroidie dans l'eau (200 ml). Extraire au chloroforme (2 x 75 ml). La phase organique est lavée à l'eau (2 x 50 ml), puis séchée et évaporée. L'huile obtenue (4.6 g, 91%) est purifiée par chromatographie sur alumine (CHCl₃/CH₃OH 95:5). Le produit obtenu n'est pas pur mais est injecté en GC-MS (spectrographie de masse couplée à chromatographie en phase gazeuse).

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur alumine (CHCl₃/CH₃OH 95:5)

* SM(ie): m/z (%): [M-1] 256(83), 157(100), 144(94)

4-Hydroxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole 28a



- Mode opératoire général d'hydrolyse de l'acétal:

L'acétal **24a** (2.8 g, env. 11 mmol) dans 5 ml de méthanol est additionné à une solution aqueuse d'HCl 10% (15 ml). Le mélange est agité 2 heures à 50°C puis une nuit à température ambiante. Evaporer le méthanol et extraire la phase aqueuse au chloroforme (2 x

10 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée. Le résidu (2g) a été chromatographié sur silice (CHCl₃).

* Résultat de la chromatographie:

- 800 mg de 2,5-diméthyl cyclohexane-1,4-dione (soit 1.05 g de monoacétal de la dione n'ayant pas réagi).

- 400 mg (9.4%) de **4-Hydroxy-1,4-diméthyl-9H-carbazole**

* Rendement: 10%

* Aspect: solide jaune, recristallisable dans l'éther de pétrole

* P.F. : 247°C

* R.M.N. ¹H (DMSO) δ_H :

2.61(3H, s, *1-CH*₃), 2.66(3H, s, *4-CH*₃), 6.78(1H, s, *H*₂),

7.18(1H, dd, J 7.8, *H*₆), 7.32(1H, dd, J 7.8, *H*₇), 7.47(1H, d, J 7.9, *H*₅),

8.10(1H, d, J 7.9, *H*₈), 8.56(1H, s, *OH*), 10.79(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₃NO (211 g/mol)

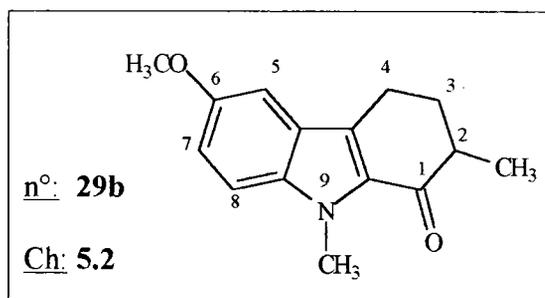
	C%	H%	N%
Calculé	79.6	6.15	6.6
Trouvé	79.9	6.30	6.8

N-Méthylation ou N-mésylation

Mode opératoire général A:

Sous azote, l'hydruure de sodium (dispersé dans 20% d'huile minérale) (1.5 g, 0.05 mol) est lavé à l'aide d'éther de pétrole (2 x 10 ml) puis décanté lentement. Ajouter 30 ml de DMF. A la suspension refroidie entre 0-5°C, additionner goutte à goutte la 6-méthoxy tétrahydrocarbazol-1-one **2b** ou **2d** (0.03 mol) dissoute dans du DMF (100 ml). Le mélange est agité deux heures à température ambiante. La suspension est à nouveau refroidie à 0°C. L'iodure de méthyle (7.1 g, 0.05 mol) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée 12 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans l'eau (500 ml) et le précipité est filtré. La 6-méthoxy-9-méthyl tétrahydrocarbazol-1-one **30b** ou **30d** (cf. *mode opératoire général B* pour la description des composés) et la 6-méthoxy-2,9-diméthyl tétrahydrocarbazol-1-one **29b** ou **29d** sont séparées par chromatographie sur gel de silice.

6-Méthoxy-2,9-diméthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 29b



* Rendement: 33%

* Aspect: solide beige, purifié par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/ éther de pétrole 3:1)

* P.F. : 88-90°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.29(3H, d, J 6.9, 2-CH₃), 1.90-2.05(1H, m, H₃), 2.24-2.345(1H, m, H₃'),
2.60-2.72(1H, m, H₂), 2.88-3.125(2H, m, H₄), 3.87(3H, s, 6-CH₃),
4.04(3H, s, 9-CH₃), 7.00(1H, d, J 1.9, H₅), 7.08(1H, dd, J 9.0 et 1.9, H₇),
7.25(1H, d, J 9.0, H₈)

* R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} :

15.36-43.18-55.76(2-, 6-, 9- CH_3), 20.76-32.77(3-, 4- CH_2),

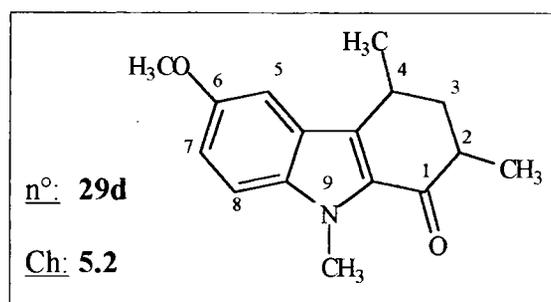
31.57(2- CH), 100.94-111.25-118.08(5-, 7-, 8- CH),

124.53-127.57-137.74-154.21(1a-, 4a-, 5a-, 8a- C), 195.08(1- C).

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.05	5.75
Trouvé	74.05	7.15	5.8

6-Méthoxy-2,4,9-triméthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 29d



* Rendement: 28%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2 / éther de pétrole 1:1)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.27(3H, d, J 6.7, 2- CH_3), 1.46(3H, d, J 7.8, 4- CH_3), 1.91-2.08(1H, m, H_3),

2.14-2.27(1H, m, H_3'), 2.83-2.96(1H, m, H_2), 3.29-3.49(1H, m, H_4),

3.87(3H, s, 6- CH_3), 4.02(3H, s, 9- CH_3), 7.05(1H, m, H_7),

7.08(1H, d, J 2.3, H_5), 7.24(1H, d, J 8.8, H_8)

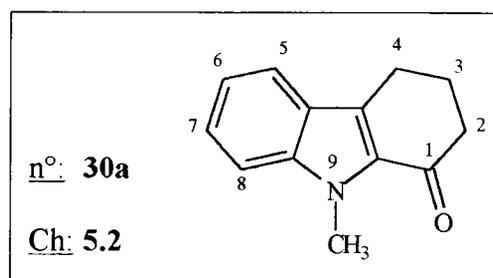
* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	7.4	5.45
Trouvé	74.5	7.5	5.4

Mode opératoire général B:

Sous azote, l'hydrure de sodium (dispersé dans 20% d'huile minérale) (1.5 g, 0.05 mol) est lavé à l'aide d'éther de pétrole (2 x 10 ml) puis décanté lentement. Ajouter 30 ml de DMF. A la suspension refroidie entre 0-5°C, additionner goutte à goutte le carbazole (0.03 mol) dissous dans du DMF (100 ml). Le mélange est agité une heure à 0-5°C puis l'iodure de méthyle (7.1 g, 0.05 mol) ou le chlorure de méthanesulfonyle (5.7 g, 0.05 mol) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée 3 heures à 0-5°C puis 12 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans l'eau (500 ml) et le précipité est filtré.

9-Méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 30a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide beige

* P.F. : 89-90°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.22(2H, m, H_3), 2.65(2H, t, J 6.5, H_2), 3.03(2H, t, J 6.5, H_4),

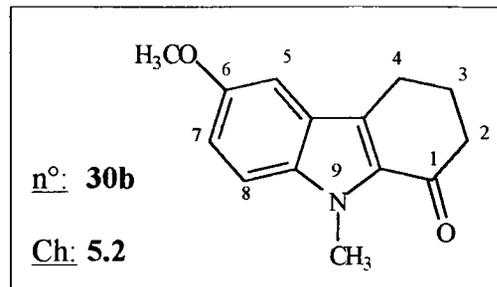
4.05(3H, s, 9- CH_3), 7.17(1H, td, J 8.1 et 1.4, H_6), 7.34(1H, d, J 8.1, H_5),

7.41(1H, td, J 7.9 et 1.5, H_7), 7.66(1H, d, J 8.0, H_8)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.5	6.4	7.2

6-Méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 30b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 78-80°C

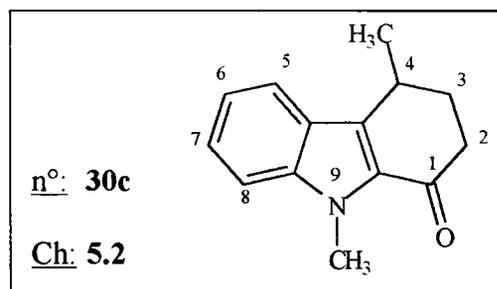
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.21(2H, m, H3), 2.64(2H, t, J 6.1, H2), 2.98(2H, t, J 6.2, H4),
3.87(3H, s, 6-CH₃), 4.04(3H, s, 9-CH₃), 6.99(1H, d, J 2.4, H5),
7.08(1H, dd, J 8.8 et 2.3, H7), 7.24(1H, d, J 8.8, H8)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO₂ (229 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.4	6.35	6.2

4,9-Diméthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 30c



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 91-93°C

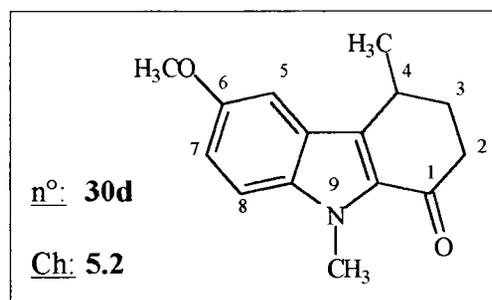
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.21(3/2H, d, J 6.0, 4- CH_3), 1.49(3/2H, d, J 7.0, 4- CH_3),
1.92-2.04(1/2H, m, H3), 2.29-2.68(3H, m, H3 et H2), 2.74-2.83(1/2H, m, H2),
4.07(3H, s, 9- CH_3), 3.11-3.19(1/2H, m, H4), 3.38-3.46(1/2H, m, H4),
7.15(1H, td, J 7.2 et 1.2, H6), 7.32-7.42(2H, m, H7 et H8),
7.65(1/2H, d, J 8.0, H5), 7.75(1/2H, d, J 8.1, H5)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ (213 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.9	7.05	6.6
Trouvé	79.0	7.1	6.55

6-Méthoxy-4,9-diméthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 30d



* Rendement: 99%

* Aspect: huile incolore, purifiée par filtration sur silice (dichlorométhane)

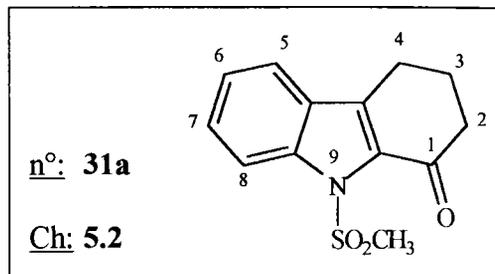
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.47(3H, d, J 7.0, 4- CH_3), 1.94-2.03(1H, m, H3), 2.27-2.41(1H, m, H3'),
2.48-2.59(1H, m, H2), 2.73-2.86(1H, m, H2'), 3.32-3.43(1H, m, H4),
3.87(3H, s, 6- CH_3), 4.03(3H, s, 9- CH_3), 7.06(2H, m, H5 et H7),
7.25(1H, d, J 9.5, H8)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.05	5.75
Trouvé	74.0	7.0	5.9

9-Méthylsulfonyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazole-1-one 31a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide beige

* P.F. : 180-182°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.26(2H, m, *H3*), 2.72(2H, t, J 6.4, *H2*), 2.99(2H, t, J 6.3, *H4*),

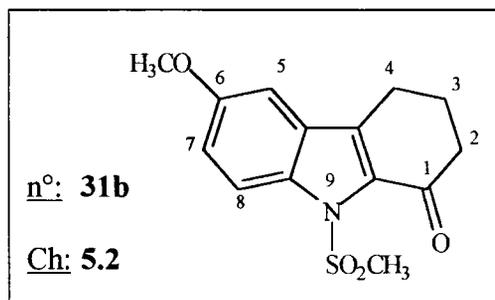
3.80(3H, s, 9-*CH3*), 7.32(1H, t, J 7.5 et 7.8, *H6*), 7.50(1H, t, J 8.6 et 7.5, *H7*),

7.63(1H, d, J 7.8, *H5*), 8.14(1H, d, J 8.6, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (263 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	59.3	4.95	5.3
Trouvé	59.0	5.1	5.5

6-Méthoxy-9-méthylsulfonyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazole-1-one 31b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans un mélange éthanol-eau

* P.F. : 140-142°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.23(2H, m, *H3*), 2.71(2H, t, J 6.4, *H2*), 2.95(2H, t, J 6.3, *H4*),

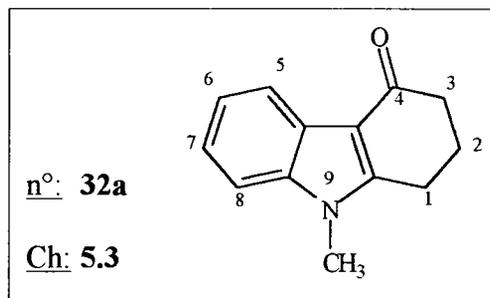
3.78(3H, s, 9-*CH3*), 3.86(3H, s, 6-*CH3*), 6.97(1H, d, J 2.4, *H5*),

7.50(1H, dd, J 2.4 et 9.3, *H7*), 8.02(1H, d, J 9.3, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO₄S (293 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	57.35	5.1	4.8
Trouvé	57.30	5.1	4.55

9-Méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 32a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide beige

* P.F. : 169-171°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

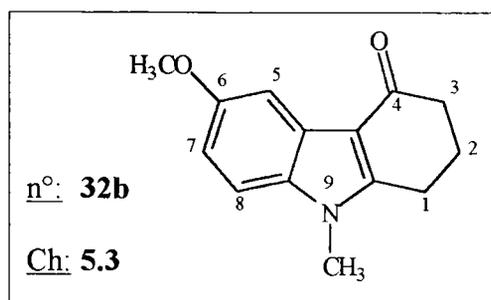
2.20(2H, m, H₂), 2.53(2H, t, J 6.3, H₃), 2.845(2H, t, J 6.2, H₁),

3.62(3H, s, 9-CH₃), 7.24-7.26(3H, m, ArH), 8.22-8.26(1H, m, H₈)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₃H₁₃NO (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.5	6.5	7.2

6-Méthoxy-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 32b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 146-148°C

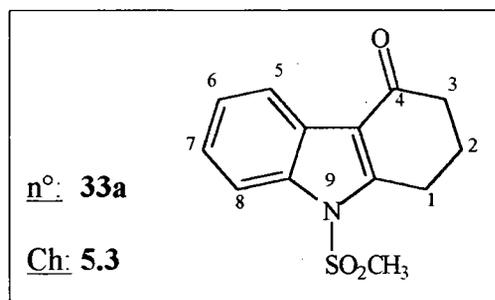
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.68(2H, m, *H2*), 2.80(2H, t, J 6.3, *H3*), 2.93(2H, t, J 6.2, *H1*),
3.70(3H, s, *6-CH3*), 3.93(3H, s, *9-CH3*), 6.92(1H, dd, J 2.1 et 8.7, *H7*),
7.21(1H, d, J 8.7, *H8*), 7.78(1H, d, J 2.1, *H5*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.35	6.55	6.1
Trouvé	73.5	6.6	6.0

9-Méthylsulfonyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 33a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans l'éthanol

* P.F. : 144-146°C

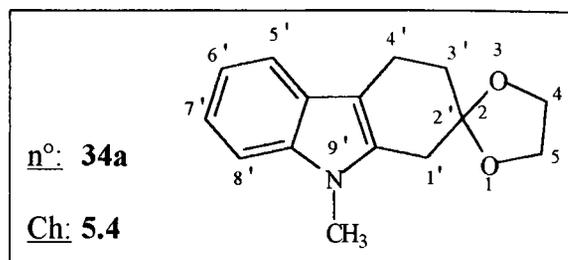
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} :

2.31(2H, m, *H2*), 2.64(2H, t, J 6.1, *H3*), 3.25(3H, s, *9-CH3*),
3.29(2H, t, J 6.2, *H1*), 7.40-7.44(2H, m, *ArH*), 7.99(1H, m, *ArH*),
8.33(1H, m, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (263 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	59.3	4.95	5.3
Trouvé	59.4	4.8	5.2

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(9'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 34a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 108-110°C

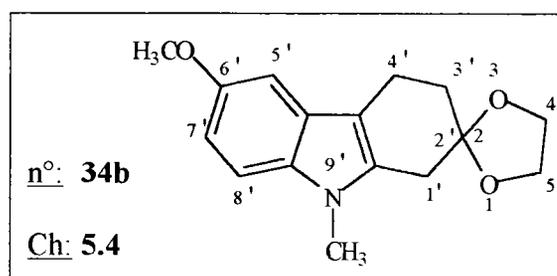
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.11(2H, t, J 6.3, $H_{3'}$), 2.99(2H, t, J 6.3, $H_{4'}$), 3.06(2H, s, $H_{1'}$),
 3.67(3H, s, $9'\text{-CH}_3$), 4.15(4H, s, $4H$ et H_5), 7.14(1H, dd, J 7.1, $H_{7'}$),
 7.23(1H, dd, J 6.8, $H_{6'}$), 7.32(1H, d, J 6.8, $H_{5'}$), 7.55(1H, d, J 7.3, $H_{8'}$)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.05	5.75
Trouvé	74.15	7.1	5.8

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-9'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 34b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 142-144°C

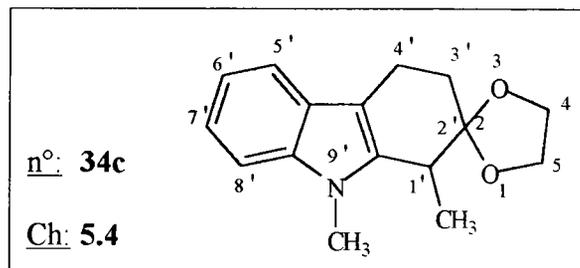
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.02(2H, t, J 6.3, $H_{3'}$), 2.85(2H, t, J 6.3, $H_{4'}$), 2.96(2H, s, $H_{1'}$),
 3.56(3H, s, $6'\text{-CH}_3$), 3.85(3H, s, $9'\text{-CH}_3$), 4.07(4H, s, H_4 et H_5),
 6.80(1H, dd, J 8.7 et 2.3, $H_{7'}$), 6.93(1H, d, J 2.3, $H_{5'}$), 7.13(1H, d, J 8.7, $H_{8'}$)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₆H₁₉NO₃ (273 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	70.3	6.95	5.1
Trouvé	70.45	7.0	5.1

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',9'-diméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 34c



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 129-131°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.40(3H, d, J 7.0, *I'*-CH₃), 1.90-1.98(1H, m, *H*3'), 2.16-2.28(1H, m, *H'*3'),
2.89-2.98(2H, m, *H*4'), 3.06(1H, q, J 7.0, *H*1'), 3.67(3H, s, 9'-CH₃),
4.05-4.15(4H, m, *H*4 et *H*5), 7.13(1H, td, J 7.3 et 1.3, *H*7'),
7.22(1H, td, J 7.9 et 1.2, *H*6'), 7.30(1H, d, J 7.9, *H*5'), 7.54(1H, d, J 7.3, *H*8')

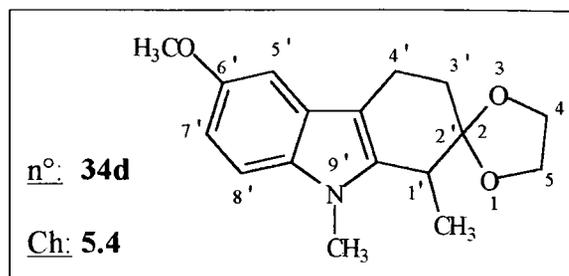
* R.M.N. ¹³C (CDCl₃) δ_C :

17.84; 29.03(*I'*-, 9'-CH₃), 18.63; 27.09(3'-, 4'-CH₂), 64.52; 64.58(4-, 5-CH₂),
36.62(*I'*-CH), 106.63; 126.43; 137.67; 138.29 (*1a'*-, *4a'*-, *6a'*-, *8a'*-CAr);
108.48, 118.06, 118.62, 120.70(6'-, 7'-, 8'-, 9'-CHAR), 111.207(2-C).

* Microanalyse: Formule brute: C₁₆H₁₉NO₂ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	7.4	5.45
Trouvé	74.5	7.3	5.6

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-1',9'-diméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 34d



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 146-148°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.46(2H, d, J 6.9, $1'$ - CH_3), 1.98-2.04(1H, m, $H_{3'}$), 2.22-2.32(1H, m, $H'_{3'}$),

2.94-3.00(2H, m, $H_{4'}$), 3.09(1H, q, J 6.9, $H_{1'}$), 3.66 (3H, s, $6'$ - CH_3),

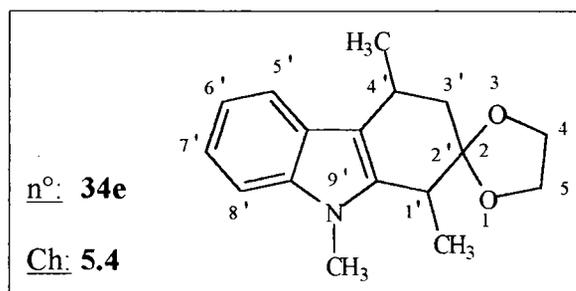
3.97(3H, s, $9'$ - CH_3), 4.01-4.18(4H, m, H_4 et H_5),

6.96(1H, dd, J 8.7 et 2.3, $H_{7'}$), 7.09(1H, d, J 2.3, $H_{5'}$), 7.24(1H, d, J 8.7, $H_{8'}$)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.1	7.3	4.9
Trouvé	71.2	7.15	4.8

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(1',4',9'-triméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 34e



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 140-142°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.37(3H, d, J 6.9, $4'$ -CH3), 1.52(3H, d, J 6.8, $1'$ -CH3), 1.81-1.96(2H, m, $H3'$),

2.98(1H, q, J 6.9, $H1'$), 3.21-3.30(1H, m, $H4'$), 3.65(3H, s, $9'$ -CH3),

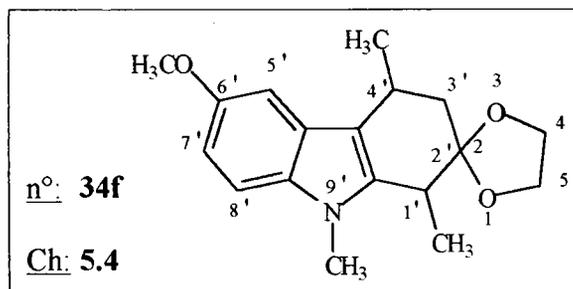
3.96-4.11(4H, m, $H4$ et $H5$), 7.06(1H, dd, J 7.7, ArH),

7.16(1H, dd, J 7.6, ArH), 7.26(1H, d, J 7.9, $H5'$), 7.67(1H, d, J 7.9, $H8'$)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (271 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	75.3	7.75	5.2
Trouvé	75.2	7.8	5.2

Spiro[1,3-dioxolanne-2,2'-(6'-méthoxy-1',4',9'-triméthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)]34f



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 142-144°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.355(3H, d, J 6.9, $4'$ -CH3), 1.50 (3H, d, J 6.7, $1'$ -CH3), 1.79-1.96(2H, m, $H3'$),

2.95(1H, q, J 6.9, $H1'$), 3.20(1H, q, J 6.7, $H4'$), 3.61(3H, s, $6'$ -CH3),

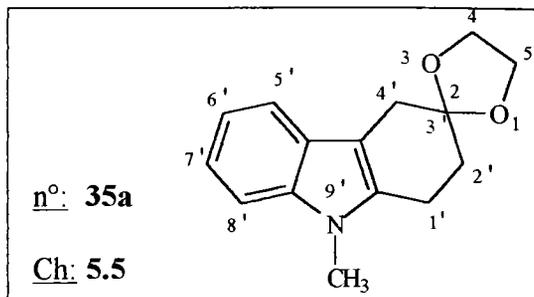
3.86(3H, s, $9'$ -CH3), 3.95-4.06(4H, s, $H4$ et $H5$),

6.83(1H, dd, J 8.7 et 2.3, $H7'$), 7.13(1H, d, J 2.3, $H5'$), 7.15(1H, d, J 8.7, $H8'$)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (301 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.75	7.65	4.65
Trouvé	71.9	7.5	4.7

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(9'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 35a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 93-95°C

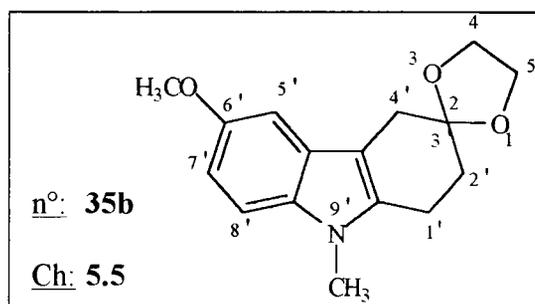
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.20(2H, t, J 6.5, $H_{2'}$), 2.99(2H, t, J 6.5, $H_{1'}$), 3.10(2H, s, $H_{4'}$),
3.65(3H, s, $9'\text{-CH}_3$), 4.135(4H, m, H_4 et H_5), 7.18(1H, td, J 7.2 et 1.4, $H_{6'}$),
7.26(1H, td, J 7.7 et 1.4, $H_{7'}$), 7.30(1H, d, J 7.2, $H_{5'}$), 7.54(1H, d, J 7.7, $H_{8'}$)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.05	5.75
Trouvé	74.0	7.1	5.7

Spiro[1,3-dioxolanne-2,3'-(6'-méthoxy-9'-méthyl-1',2',3',4'-tétrahydro-9'H-carbazole)] 35a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 110-112°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.10(2H, t, J 6.5, $H_{2'}$), 2.91(2H, t, J 6.5, $H_{1'}$), 2.96(2H, s, $H_{4'}$),
3.60(3H, s, $6'\text{-CH}_3$), 3.85(3H, s, $9'\text{-CH}_3$), 4.07(4H, m, H_4 et H_5),
6.81(1H, dd, J 8.7 et 2.15, $H_{7'}$), 6.89(1H, d, J 2.15, $H_{5'}$), 7.12(1H, d, J 8.7, $H_{8'}$)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₆H₁₉NO₂ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	7.4	5.45
Trouvé	74.5	7.2	5.5

1,2,4,9-Tétrahydrocarbazol-3-ones 36a-b et 37a-b

Trois conditions différentes de clivage de l'acétal ont été expérimentées:

- Mode opératoire général d'hydrolyse par HCl 20%:

L'acétal **22a-b** ou **35a-b** (5 mmol) est dissous dans 20 ml de méthanol contenant 5 ml d'une solution aqueuse de HCl 20%. Chauffer à reflux pendant 2 heures. Le précipité est filtré de la solution refroidie. Le produit est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole.

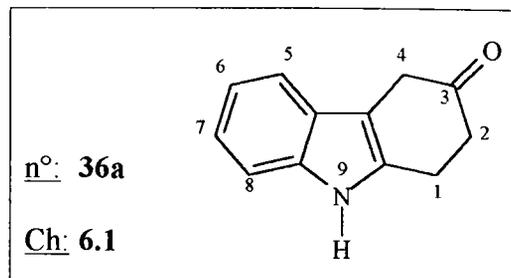
- Mode opératoire général d'hydrolyse par H₂SO₄ 10%:

L'acétal **22a-b** ou **35a-b** (5 mmol) est dissous dans 18 ml de méthanol contenant 5 ml d'une solution aqueuse de H₂SO₄ 10%. Le mélange est agité à 50°C pendant 15 heures. La solution est versée sur de l'eau (50 ml) et la tétrahydrocarbazolone précipite. Filtrer et recristalliser dans un mélange éther-éther de pétrole.

- Mode opératoire générale d'hydrolyse par l'APTS:

L'acétal **22a-b** ou **35a-b** (5 mmol) et l'APTS (1.05 g, 5.5 mmol) dans un mélange acétone-eau (9:1, v/v, 30 ml) sont chauffés à reflux pendant 2 heures. Evaporer l'acétone et reprendre le résidu dans l'acétate d'éthyle (100 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 50 ml) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), séchée et concentrée sous vide. La cétone est précipitée dans un mélange éther-éther de pétrole.

1,2,4,9-Tétrahydrocarbazol-3-one 36a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 150-152°C (P.F. lit.: 148-150°C <63JCS(C)2504>)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d^6$) δ_{H} :

2.78(2H, t, J 6.8, H2), 3.07(2H, t, J 6.8, H1), 3.87(2H, s, H4),

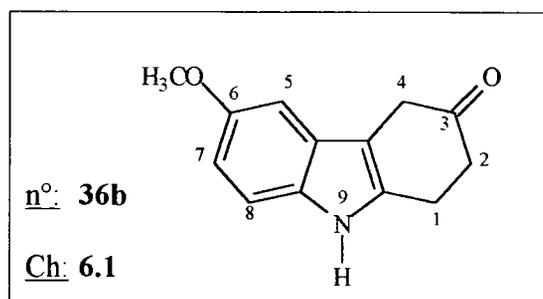
7.05(1H, dd, J 7.3 et 1.5, H6), 7.15-7.32(2H, m, ArH), 7.37(1H, d, J 7.0, H8),

9.25(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	77.8	5.95	7.55
Trouvé	77.6	6.05	7.5

6-Méthoxy-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one 36b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 154-156°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.79(2H, t, J 6.9, H2), 3.12(2H, t, J 6.9, H1), 3.58(2H, s, H4),

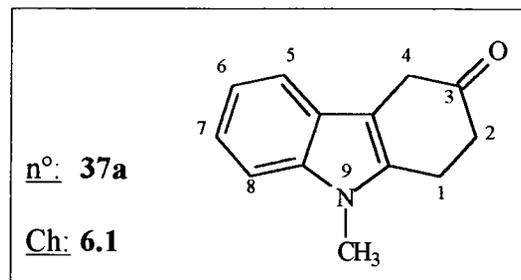
3.86(3H, s, 6- CH_3), 6.84(1H, dd, J 8.5 et 2.4, H7), 6.87(1H, d, J 2.4, H5),

7.20(1H, d, J 8.5, H8), 8.08(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute: $C_{13}H_{13}NO_2$ (215 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.55	6.05	6.5
Trouvé	72.45	6.2	6.4

9-Méthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one 37a



* Rendement: 99%

* Aspect: solide incolore

* P.F. : 75-77°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ :

2.82(2H, t, J 6.9, H2), 3.13(2H, t, J 6.9, H1), 3.63(2H, s, H4),

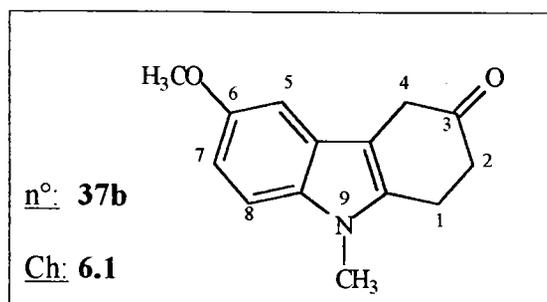
3.65(3H, s, 9-CH₃), 7.15(1H, td, J 7.2 et 1.5, H6), 7.22-7.32(2H, m, ArH),

7.45(1H, d, J 7.6, H8)

* Microanalyse: Formule brute: $C_{13}H_{13}NO$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.5	6.55	7.1

6-Méthoxy-9-méthyl-1,2,4,9-tétrahydrocarbazol-3-one 37b



* Rendement: 99%

* Aspect: solide jaune

* P.F. : 102-104°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.81(2H, t, J 6.9, H2), 3.12(2H, t, J 6.9, H1), 3.59(2H, s, H4),

3.63(3H, s, 6-CH₃), 3.87(3H, s, 9-CH₃), 6.86-6.90(2H, m, ArH),

7.18(1H, d, J 9.5, H8)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO₂ (229 g/mol)

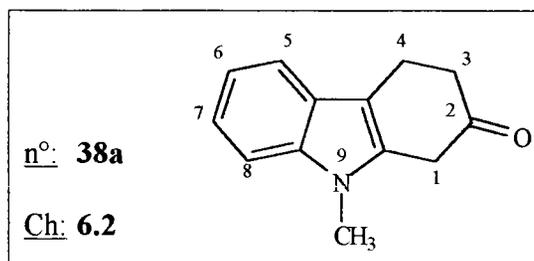
	C%	H%	N%
Calculé	73.35	6.55	6.1
Trouvé	73.5	6.4	6.0

1,3,4,9-Tétrahydrocarbazol-2-ones 38a-f

Mode opératoire général d'hydrolyse de l'acétal:

L'acétal **34a-f** (5 mmol) et l'APTS (1.05 g, 5.5 mmol) dans un mélange acétone-eau (30 ml, 9:1, v/v) sont chauffés à reflux pendant 2 heures (*pour les dérivés méthylés 34c-f 4 heures de reflux sont nécessaires pour une libération totale de la fonction cétonique*). Evaporer l'acétone et reprendre le résidu dans l'acétate d'éthyle (100 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 50 ml) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml), séchée et concentrée sous vide. La cétone est précipitée dans un mélange éther-éther de pétrole.

9-Méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38a



* Rendement: 98%

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

* P.F. : 94-96°C

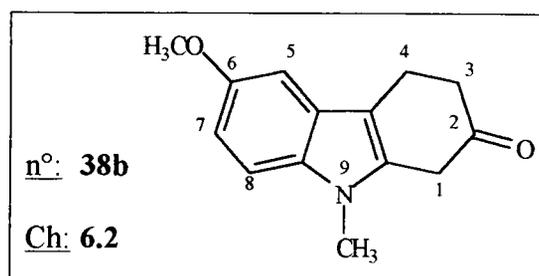
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.85(2H, t, J 6.6, *H3*), 3.18(2H, t, J 6.6, *H4*), 3.68(5H, s, *H1* et *9-CH3*),
7.19-7.39(3H, m, *ArH*), 7.59(1H, d, J 7.5, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.4	6.5	7.0
Trouvé	78.55	6.6	7.15

6-Méthoxy-9-méthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38b



* Rendement: 99%

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

* P.F. : 124-126°C

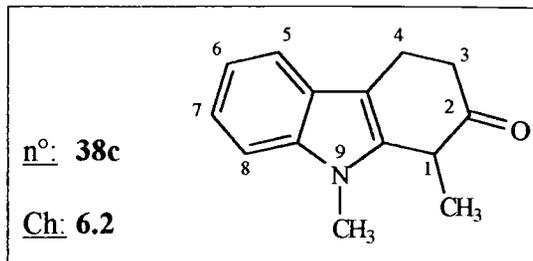
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.76(2H, t, J 6.5, *H3*), 3.06(2H, t, J 6.5, *H4*), 3.56(5H, s, *H1* et *9-CH3*),
3.87(3H, s, *6-CH3*), 6.87(1H, dd, J 8.8 et 2.3, *H7*), 6.96(1H, d, J 2.3, *H5*),
7.18(1H, d, J 8.8, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.4	6.55	6.1
Trouvé	73.5	6.7	6.0

1,9-Diméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38c



* Rendement: 97%

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

* P.F. : 90-92°C

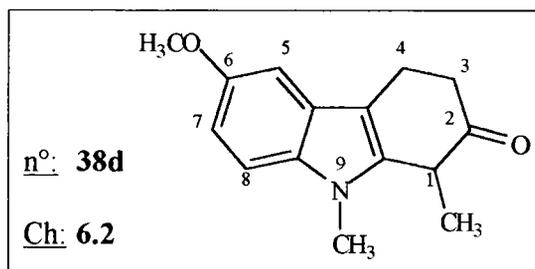
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

1.54(3H, d, J 7.2, *I-CH*₃), 2.63-2.72(1H, m, *H*₃), 2.89-3.03(1H, m, *H*_{3'}),
3.06-3.23(2H, m, *H*₄), 3.64(1H, q, J 7.2, *H*₁), 3.68(3H, s, *9-CH*₃),
7.16(1H, td, J 7.1 et 1.3, *H*₇), 7.26(1H, td, J 7.4 et 1.3, *H*₆),
7.33(1H, dd, J 7.4 et 1.3, *H*₅), 7.54(1H, dd, J 7.2 et 1.3, *H*₈)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₄H₁₅NO (213 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	78.9	7.05	6.6
Trouvé	79.0	7.0	6.5

6-Méthoxy-1,9-diméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38d



* Rendement: 98%

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

* P.F. : 180-182°C

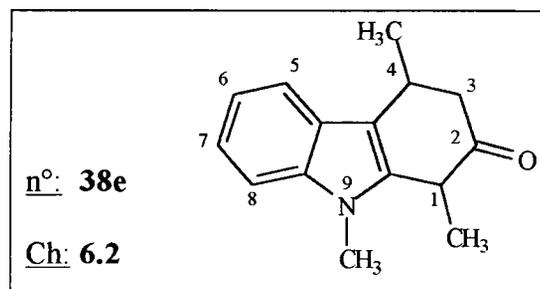
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.53(3H, d, J 7.2, *1-CH*₃), 2.64-2.73(1H, m, *H*₃),
2.89-3.13(3H, m, *H*_{3'} et *H*₄), 3.62(1H, q, J 7.2, *H*₁), 3.64(3H, s, *6-CH*₃),
3.91(3H, s, *9-CH*₃), 6.92(1H, dd, J 8.7 et 2.1, *H*₇), 7.00(1H, d, J 2.1, *H*₅),
7.21(1H, d, J 8.7, *H*₈)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.1	7.0	5.75
Trouvé	74.15	6.9	5.8

1,4,9-triméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38e



* Rendement: 97%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2)

* P.F. : 86-88°C (éther-éther de pétrole)

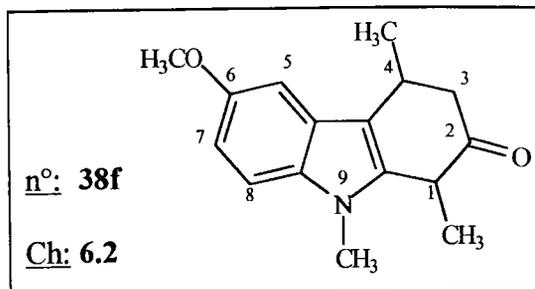
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.40(3H, d, J 6.8, *4-CH*₃), 1.55(3H, d, J 6.8, *1-CH*₃), 2.63-2.87(2H, m, *H*₃),
3.49-3.67(2H, m, *H*₄ et *H*₁), 3.69(3H, s, *9-CH*₃), 7.11-7.18(1H, m, *ArH*),
7.21-7.34(2H, m, *ArH*), 7.61(1H, d, J 7.3, *H*₈)

* Microanalyse: Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ (227 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	79.3	7.5	6.2
Trouvé	79.5	7.65	6.1

6-Méthoxy-1,4,9-triméthyl-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one 38f



* Rendement: 98%

* Aspect: huile jaune, purifiée par chromatographie sur silice (CH₂Cl₂)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H : (nous pouvons observer les deux couples de diastéréoisomères)

1.42(3H, dd, J 6.9 et 15.6, 4-CH₃), 1.59(3H, dd, J 6.9 et 4.6, 1-CH₃),

2.46(1/2H, dd, J -13.2 et 2.6, H₃), 2.77(1/2H, dd, J -14.1 et 4.4, H₃'),

2.73(1/2H, dd, J -14.1 et 6.3, H₃'), 3.20(1/2H, dd, J -13.2 et 6.9, H₃),

3.49-3.56(1/2H, m, H₄), 3.64(1H, q, J 6.9, H₁) + (1/2H, m, H₄), 3.69(3H, s, 6-CH₃),

3.95(3H, s, 9-CH₃), 6.97(1H, dd, J 2.2 et 8.8, H₇), 7.13(1/2H, d, J 2.8, H₅),

7.11(1/2H, d, J 2.2, H₅), 7.26(1H, d, J 8.8, H₈)

* Microanalyse: Formule brute: C₁₆H₁₉NO₂ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	7.4	5.45
Trouvé	74.7	7.5	5.6

Chapitre 9: Etude bibliographique concernant la synthèse d'analogues hétérocycliques de pyrido-carbazoles

Cette étude bibliographique sera limitée:

- d'une part, aux systèmes tétracycliques dont le noyau pyridinique a été remplacé par un hétérocycle aromatique,
- d'autre part, aux analogues hétérocycliques désirés, à savoir les furo-, thiéno-, sélénolo-, pyrazolo-, thiazolo-, sélénazolo-, [1,2,3]thiadiazolo- et [1,2,3]sélénadiazolo-carbazoles.

Nous montrerons, tout d'abord, que les tétrahydrocarbazolones ont été utilisées pour la synthèse d'ellipticines. Puis, nous développerons les méthodes de préparation des analogues hétérocycliques répertoriées dans la littérature.

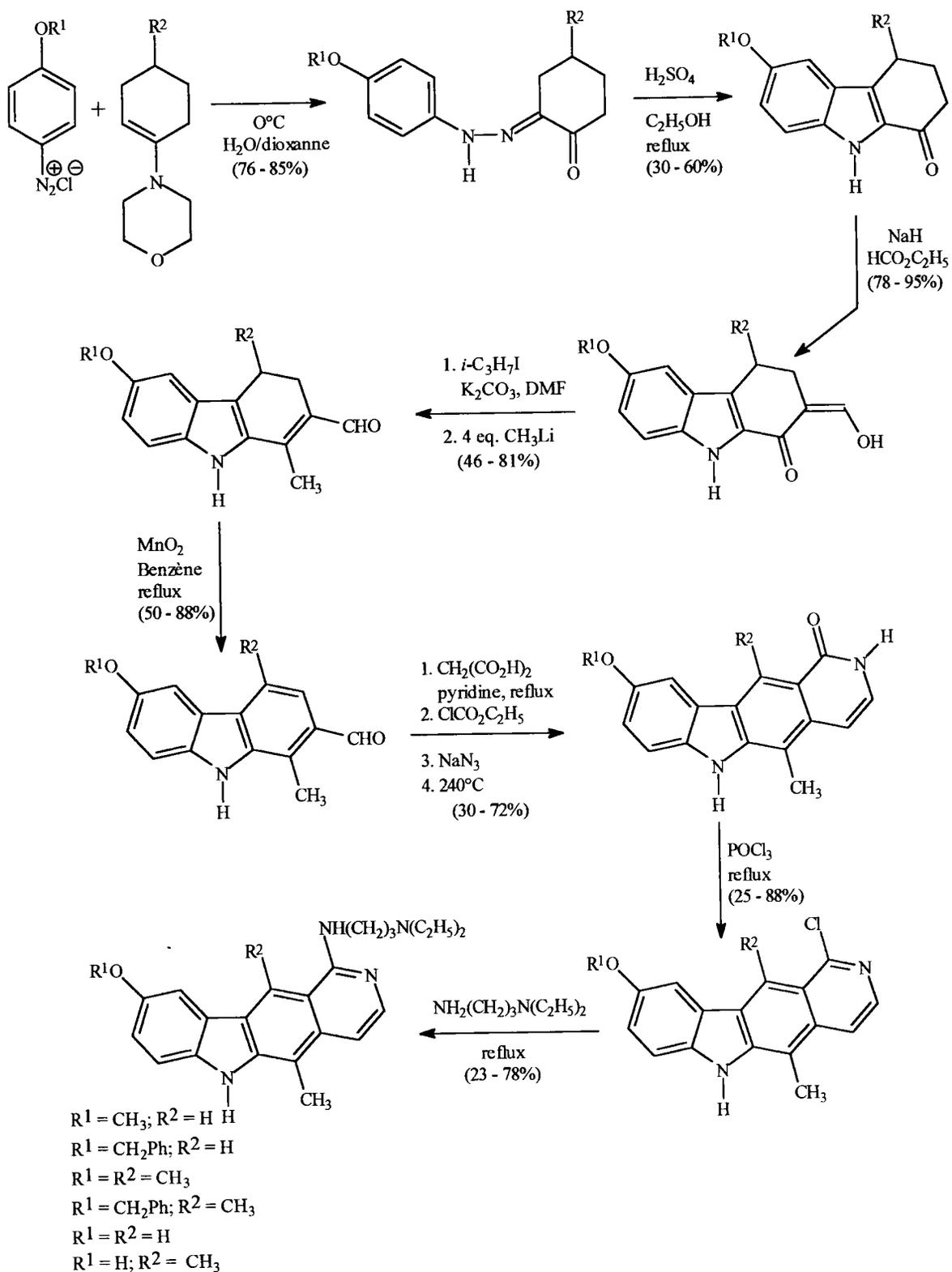
9.1 Synthèse de l'ellipticine et de ses dérivés à partir des tétrahydrocarbazolones

L'ellipticine et certains de ses dérivés ont été élaborés à partir de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one et à partir de la 1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one.

9.1.1 Synthèse d'ellipticines substituées en position 1

BISAGNI et ses collaborateurs ont préparé des ellipticines substituées en position 1 à partir de la 6-méthoxy-4-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one (Schéma 93) <79JCS(P1)1706>. Il s'agit d'une stratégie de type D.

La condensation du chlorure de 4-méthoxy phényldiazonium avec la 4-méthyl-1-morpholinocyclohex-1-ène conduit à la monophénylhydrazone de la cyclohexane-1,2-dione qui est ensuite cyclisée en tétrahydrocarbazol-1-one. Plusieurs étapes (acylation, éthérification, alkylation et aromatisation) sont nécessaires à la préparation du 2-formyl-6-méthoxy-1,4-diméthyl-9*H*-carbazole **40** à partir duquel le noyau pyridinique est construit (Schéma 93).

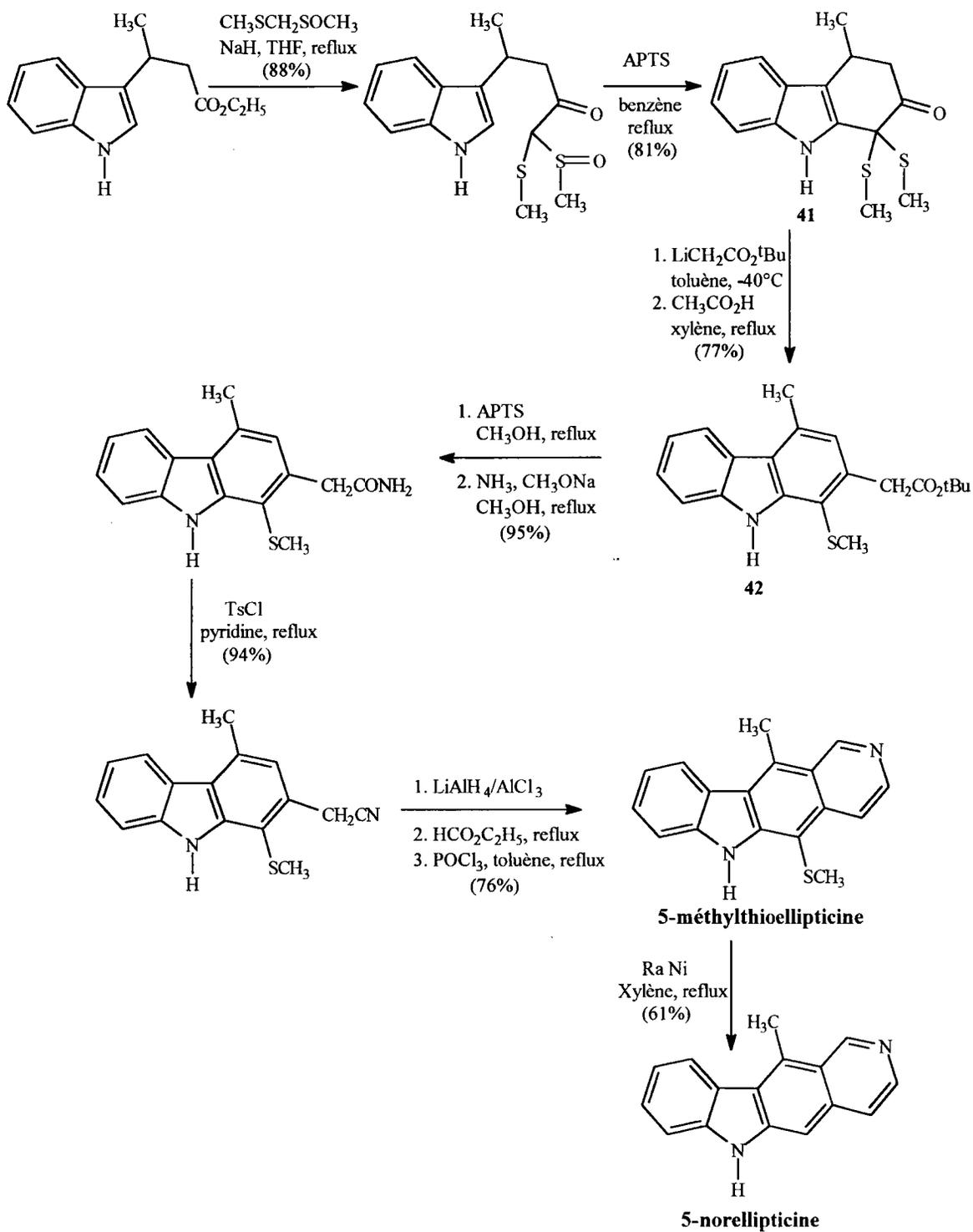


- Schéma 93 -

9.1.2 Synthèse de la 5-méthylthioellipticine et de la 5-méthoxyellipticine

YONEMITSU et ses collaborateurs décrivent la synthèse de l'ellipticine (et de l'olivacine) à partir de la 1,4-diméthyl-1-méthylthio-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one (et de la 1-méthyl-1-méthylthio-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one) <76JCS(P1)1479> ainsi que la préparation d'ellipticines, substituées en position 5, à partir de la 4-méthyl-1,1-diméthylthio-1,3,4,9-tétrahydrocarbazol-2-one **41** (Schéma 94) <81H(15)207> <81CPB(29)1606>. Ces tétrahydrocarbazol-2-ones sont préparées par cyclisation du β -cétosulfoxyde (réaction de type PUMMERER) résultant de la condensation du *DMSO* (diméthylsulfoxyde) ou du *FAMSO* (formaldéhyde diméthylthioacétal S-oxide) sur le 3-(3-indolyl)butyrate d'éthyle (ou sur le 3-(3-indolyl)propionate d'éthyle pour la série des olivacines) en présence d'hydrure de sodium.

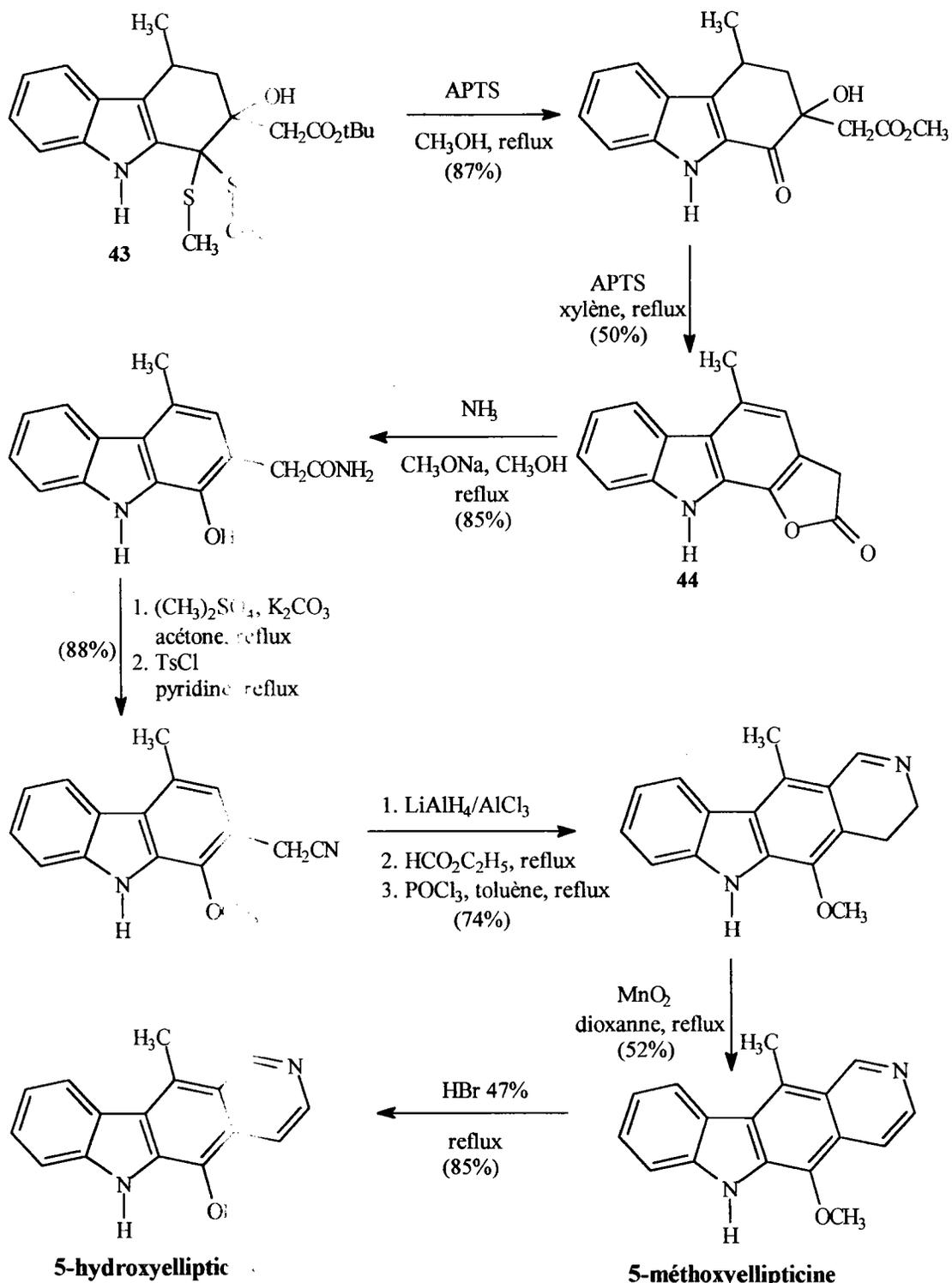
L'alkylation de la tétrahydrocarbazol-2-one **41**, suivie d'une aromatisation dans l'acide acétique à reflux, conduit au 4-méthyl-1-méthylthio-9*H*-carbazole-2-acétate de tertio-butyle **42** à partir duquel le cycle pyridinique est construit, permettant d'accéder à la 5-méthylthioellipticine (Schéma 94). La 5-norellipticine est obtenue après désulfuration réductrice de la 5-méthylthioellipticine (Schéma 94).



- Schéma 94 -

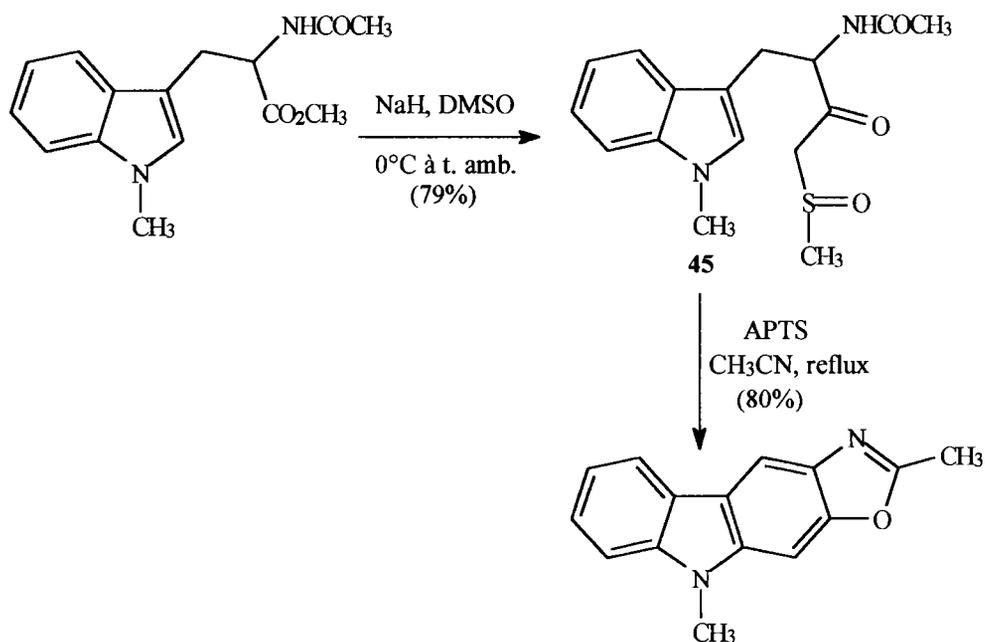
D'autre part, une addition nucléophile (type REFORMATSKY) sur la carbazol-2-one **41**, suivie du clivage du dithioacétal, conduit au 2-hydroxy-4-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one-2-acétate de tertiobutyle **43** (Schéma 95). L'aromatisation de ce dernier aboutit à la formation d'une lactone condensée au noyau carbazolique **44**. A partir de cette lactone, quatre

étapes sont encore nécessaires pour construire l'hétérocycle pyridinique afin d'obtenir la 5-méthoxyellipticine (Schéma 95). La 5-hydroxyellipticine résulte de la déméthylation du groupement méthoxy en position 5 par l'acide bromhydrique (Schéma 95).



- Schéma 95 -

De plus, lors de la synthèse de carbazoles par cyclisation des β -céto-sulfoxydes, YONEMITSU et OIKAWA ont isolé un dérivé tétracyclique, analogue hétérocyclique de l'ellipticine <76JOC1118> (Schéma 96). Ainsi, en cyclisant le β -céto-sulfoxyde **45**, issu de la condensation de l'ester méthylique du N-acétyl-*dl*-tryptophane et du diméthylsulfoxyde en présence d'hydrure de sodium, le 2,5-diméthylloxazolo[5,4-*b*]carbazole a été obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 96).



- Schéma 96 -

Par ces quelques exemples, nous avons montré que les tétrahydrocarbazolones peuvent être des produits de départ pour la synthèse d'ellipticines et d'olivacines.

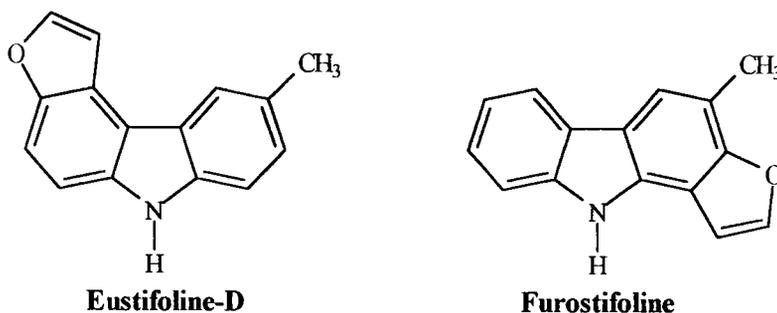
9.2 Analogues hétérocycliques des pyridocarbazoles

Peu d'articles traitent des dérivés tétracycliques dont nous avons envisagé la synthèse: seuls quelques furocarbazoles, thiéncarbazoles et thiadiazolocarbazoles sont décrits dans la littérature.

9.2.1 Les furo-carbazoles

9.2.1.1 Introduction

Certains furocarbazoles sont des substances naturelles. Ainsi, l'eustifoline-D (ou 5-méthyl-8*H*-furo[2,3-*c*]carbazole) et la furostifoline (ou 10-méthyl-4*H*-furo[3,2-*a*]carbazole) ont été extraites de racines de *Murraya Euchrestifolia Hayata* <90CPB(38)1548> (Schéma 97).



- Schéma 97 -

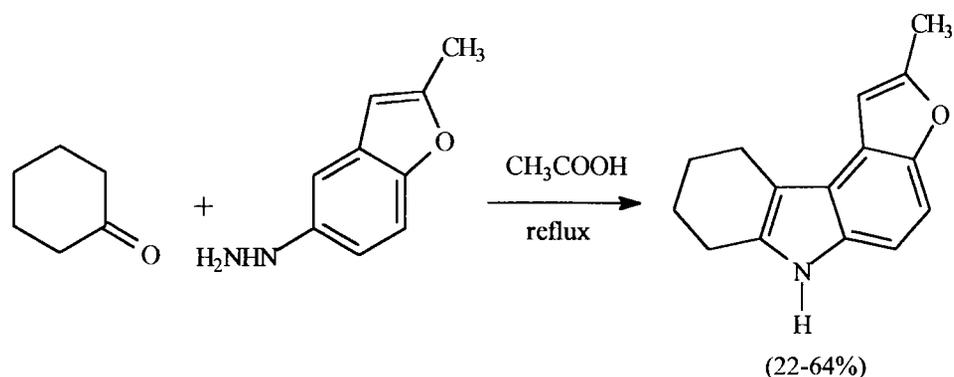
A côté de ces extractions, quelques synthèses des furocarbazoles ont été publiées.

9.2.1.2 Synthèse de furo-carbazoles

Les furo-carbazoles ont été préparés selon quatre méthodes:

a. Par synthèse indolique de FISCHER à partir d'hydrazinobenzo[*b*]furanne

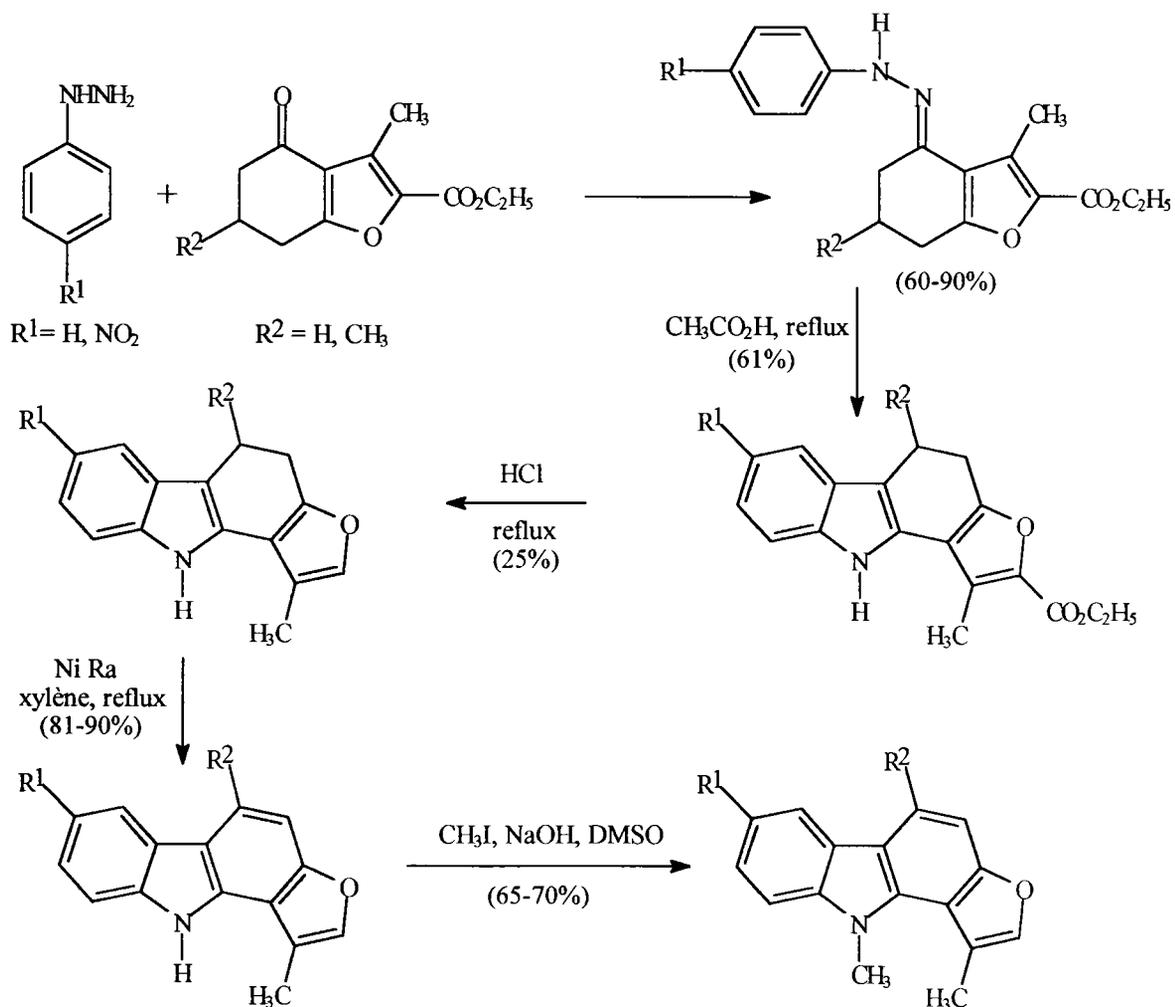
SHARKOVA et ses collaborateurs ont décrit la préparation de 2-méthyl-5,6,7,9-tétrahydro-4*H*-furo[2,3-*c*]carbazole par cyclisation indolique de FISCHER à partir du 2-méthyl-5-hydrazinobenzo[*b*]furanne et de la cyclohexanone <72KGS1075> (Schéma 98).



- Schéma 98 -

b. Par synthèse indolique de FISCHER à partir des tétrahydrobenzo[b]furannones

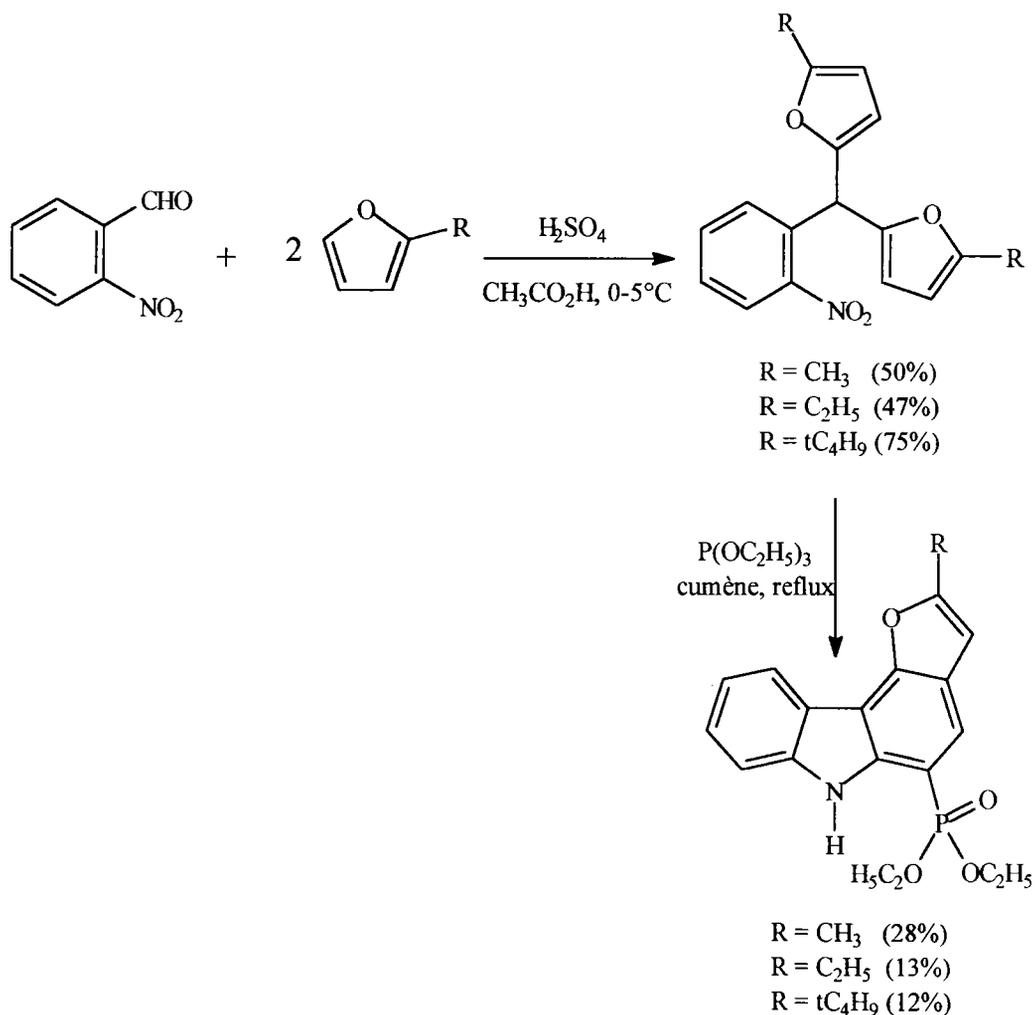
MARAGOVA et ses collaborateurs ont préparé des furo[3,2-a]carbazoles par synthèse indolique de FISCHER à partir de phénylhydrazines substituées et de 2-carbéthoxy-3-méthyl-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]furann-4-ones substituées (Schéma 99) <90MI(24)44>.



- Schéma 99 -

c. Par insertion intramoléculaire de nitrène

JONES et ses collaborateurs ont synthétisé des furo[3,2-*c*]carbazoles <77TL2457> <79JCS(P1)599>. Une première étape consiste à préparer des α,α -di(2-furyl)-*o*-nitrotoluènes par condensation du 2-nitrobenzaldéhyde avec des furannes substitués en position 2 (Schéma 100). Puis, par désoxygénation à l'aide de la triéthylphosphite dans le cumène à reflux, les dérivés nitrosés se cyclisent pour donner les 5*H*-furo[3,2-*c*]carbazoles correspondants (Schéma 100).

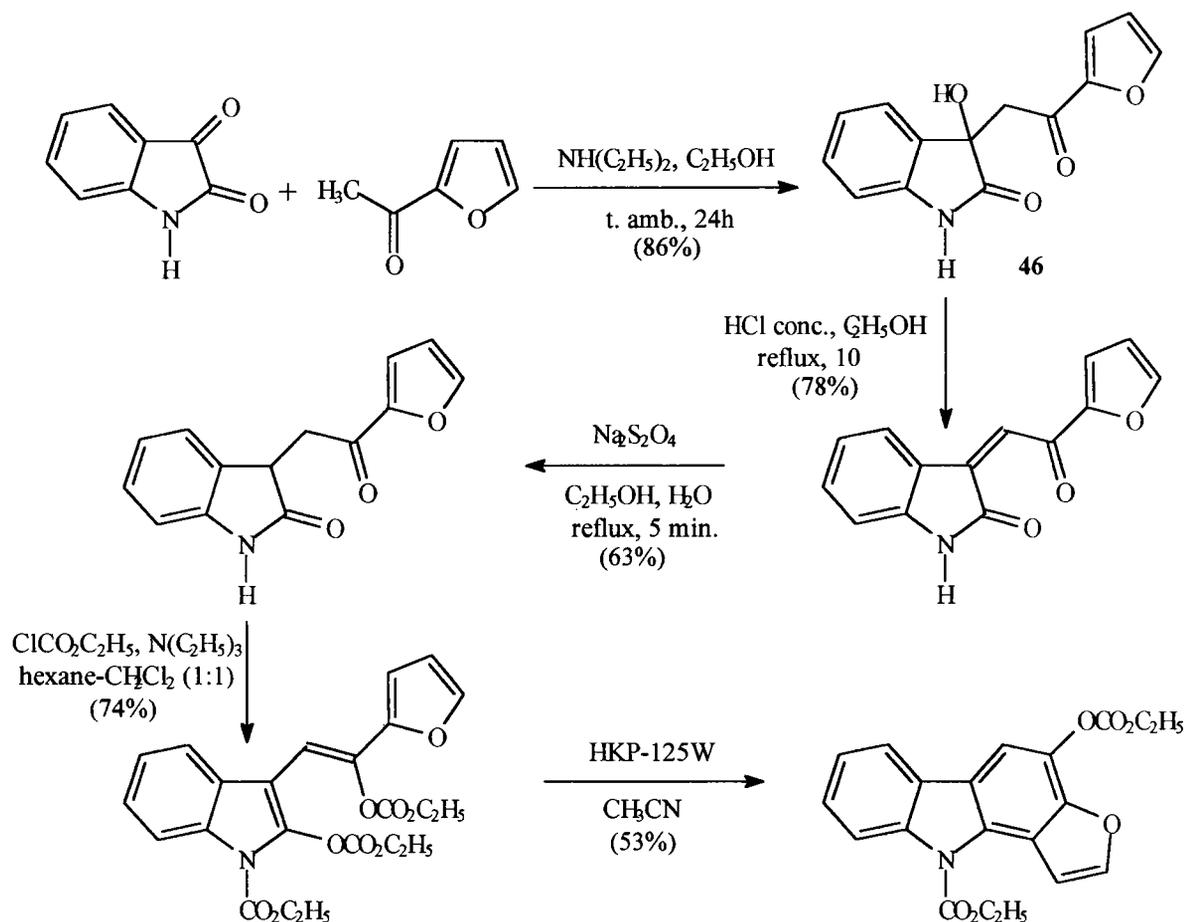


- Schéma 100 -

d. Par électrocyclisation

BECALLI et ses collaborateurs ont construit des hétérocycles condensés au carbazole à partir de l'isatine <93T(49)4741>.

L'indol-2,3-dione est condensée en présence de diéthylamine avec le 2-acétylfuranne, donnant accès à la 3-hydroxy-3-(2-furannoyl)méthylène-3*H*-indol-2-one **46** qui est déshydratée en milieu acide puis réduite par le dithionite de sodium (Schéma 101). La 3-(2-furannoyl)méthylidène-3*H*-indol-2-one obtenue est traitée par le chloroformate d'éthyle en présence de triéthylamine puis cyclisée par voie photochimique en 10*H*-furo[3,2-*a*]carbazole (Schéma 101).



- Schéma 101 -

9.2.2 Les thiéno-carbazoles

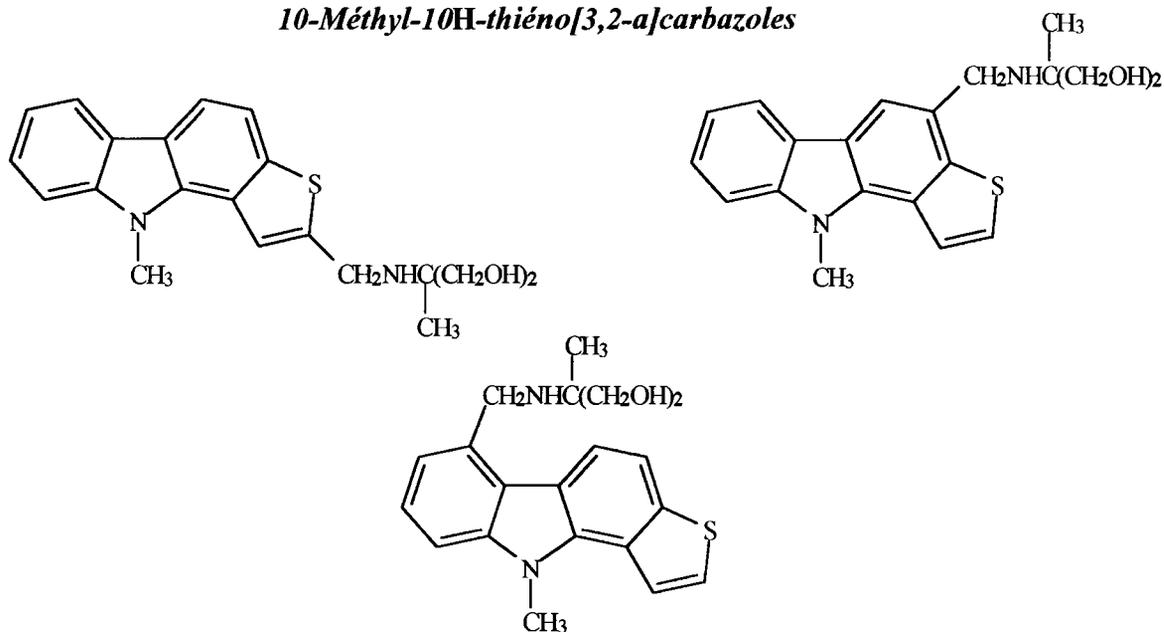
9.2.2.1 Introduction

Trois brevets de BAIR <91EUP447 703> <91SAP9 002 197> <91CAP2 012 626> rassemblent des structures tétracycliques, substituées par une chaîne 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol (protégée ou non sous forme d'ester, d'éther ou de sels), présentant une

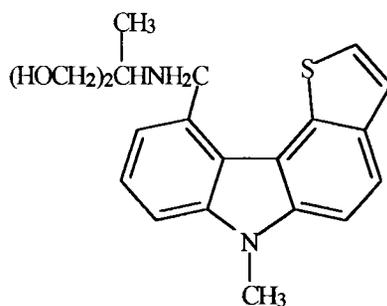
activité biocide contre certains organismes pathogènes (virus, fungi, bactéries) et contre certaines tumeurs (leucémie P388/O).

Ces structures sont essentiellement des thiéno[3,2-a]- et thiéno[3,2-c]carbazoles (Schéma 102).

10-Méthyl-10H-thiéno[3,2-a]carbazoles

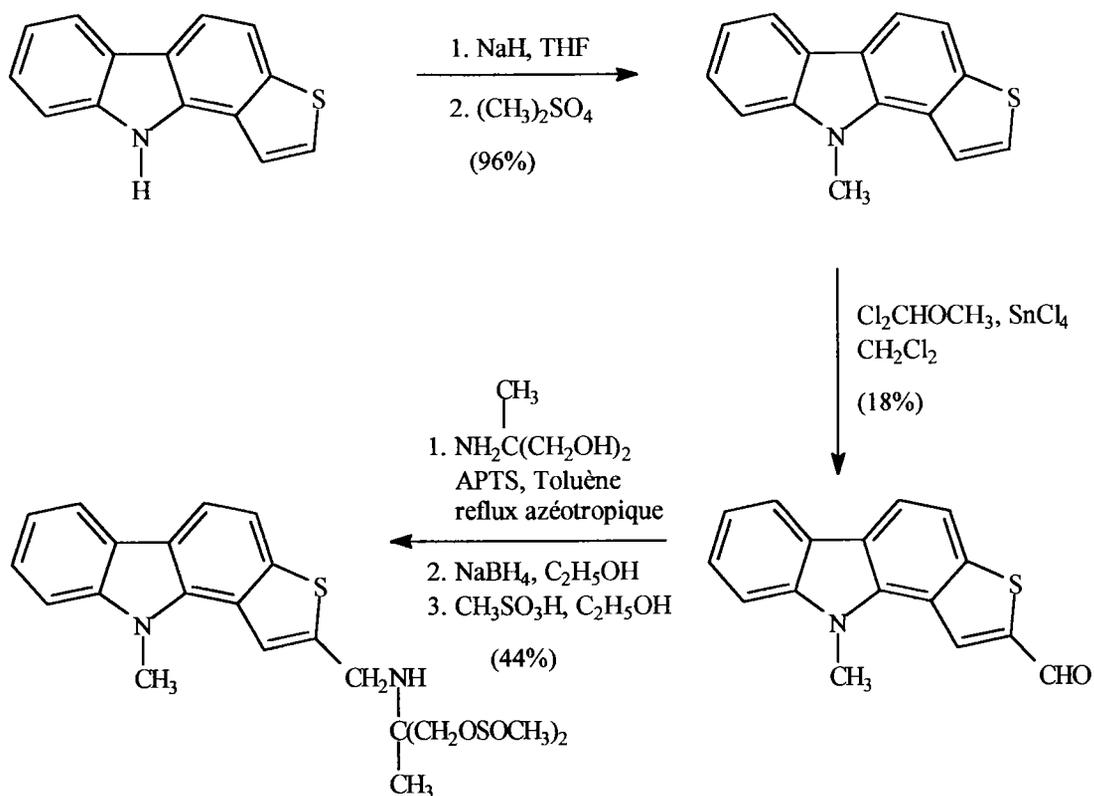


6-Méthyl-6H-thiéno[3,2-c]carbazole



- Schéma 102 -

Les différents brevets ne décrivent pas la synthèse des tétracycles thiophéniques, seule leur fonctionnalisation est présentée <91EUP447 703> (Schéma 103) (les thiéno-carbazoles sont préparés par Cambridge Chemicals, Inc.).



- Schéma 103 -

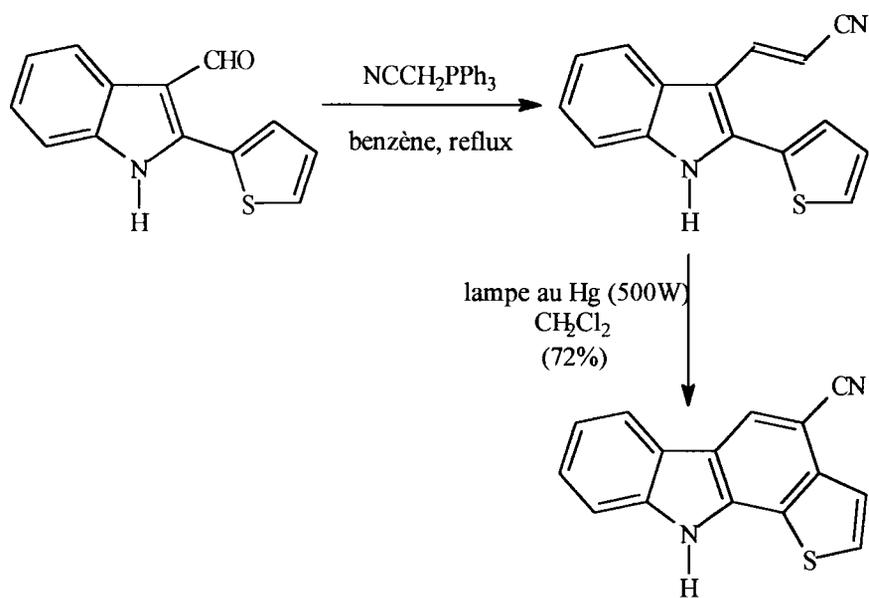
Toutefois, d'autres articles traitent de la préparation des thiéno[3,2-a]- et thiéno[2,3-a]carbazoles.

9.2.2.2 Synthèse des thiéno-carbazoles

La synthèse de thiéno-carbazoles est décrite selon 2 méthodes:

a. Par photocyclisation

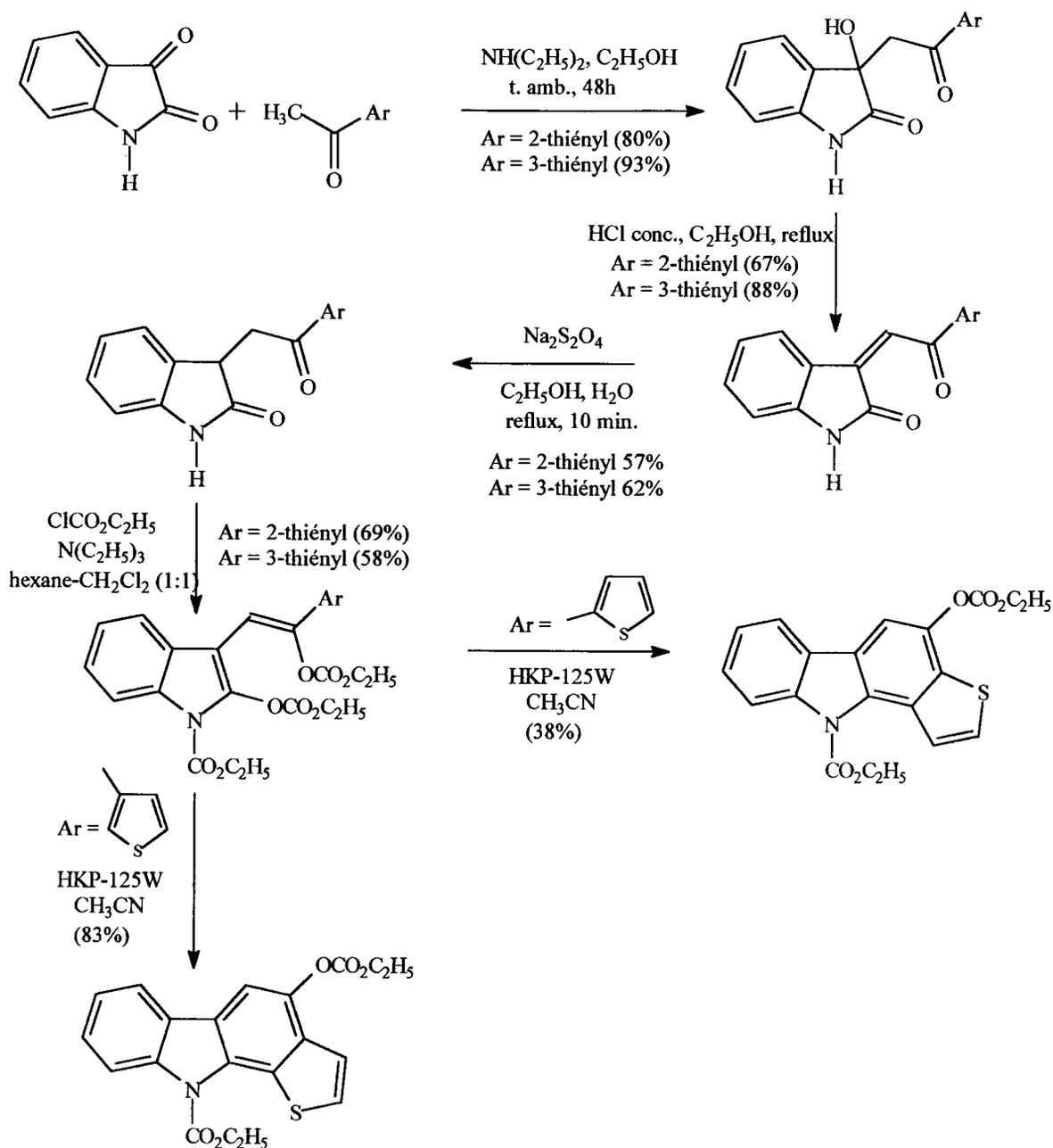
Cette méthode consiste à cycliser par voie photochimique le (*E*)-3-[2-(2'-thiényl)indol-3-yl]propènonitrile en 4-cyano-10*H*-thiéno[2,3-a]carbazole (Schéma 104) <91MI(55)347>.



- Schéma 104 -

b. Par électrocyclisation

Cette voie de synthèse a été utilisée pour la préparation des furocarbazoles (cf. Ch.9.2.2.a) et des thiencarbazoles <93T(49)4741>. Ainsi, les 10*H*-thiéo[2,3-*a*]- et le 10*H*-thiéo[3,2-*a*]carbazoles ont été synthétisés à partir de l'isatine (Schéma 105).



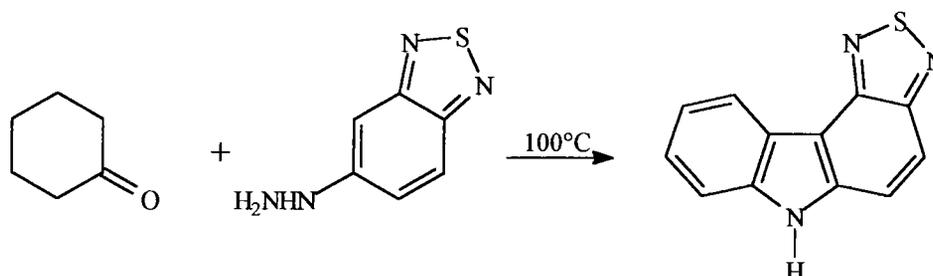
- Schéma 105 -

9.2.3 Les thiadiazolo-carbazoles

Notre recherche bibliographique se limitait aux [1,2,3]thiadiazolocarbazoles, deux méthodes de synthèse des [1,2,5]thiadiazolocarbazoles ont été publiées. Nous les citerons en exemple:

a. Par synthèse indolique de FISCHER

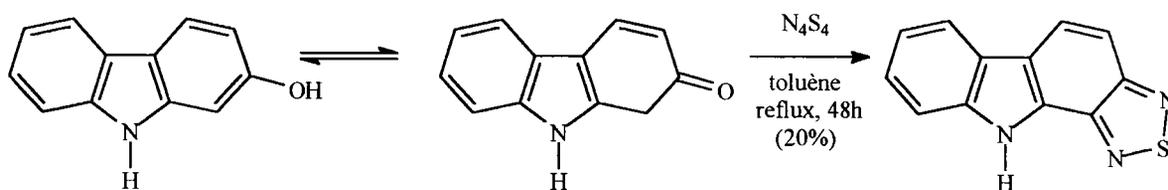
TITOV et CHETVERIKOV ont breveté la préparation du 6*H*-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-*c*]carbazole par synthèse indolique à partir de la cyclohexanone et la 4-hydrazinobenzothiazole <84SUP1,122,659> (Schéma 106).



- Schéma 106 -

b. Par condensation avec le tétranitruure de soufre (N_4S_4)

La seconde méthode consiste à traiter le 2-hydroxy-9*H*-carbazole par N_4S_4 afin d'obtenir le 10*H*-[1,2,5]thiadiazolo[3,4-*a*]carbazole <91BCJ(64)68> (Schéma 107).



- Schéma 107 -

9.3 Conclusions

Bien que les tétrahydrocarbazolones aient été utilisées pour la synthèse de dérivés de l'ellipticine et de l'olivacine, les dérivés tétracycliques, que nous avons choisis de préparer, n'ont, à notre connaissance, pas été élaborés par construction de l'hétérocycle D à partir des tétrahydrocarbazolones.

Chapitre 10: Synthèse des dérivés tétracycliques à partir des tétrahydrocarbazolones

La construction d'hétérocycles a surtout été étudiée à partir des tétrahydrocarbazol-1-ones et tétrahydrocarbazol-4-ones. Ces deux cétones sont aisément accessibles: les produits de départ sont peu onéreux, les réactions faciles à mettre en oeuvre et les rendements élevés.

Cependant, ces deux carbazolones ne donneront accès qu'aux analogues angulaires non méthylés de l'ellipticine et éviteront les études de régiosélectivité nécessaires dans le cas des tétrahydrocarbazol-2-ones et -3-ones.

Nous présenterons dans cette partie la synthèse de composés tétracycliques par construction de l'hétérocycle, soit à partir de la carbazolone elle-même, soit à partir de dérivés de cette carbazolone (α -hydroxyméthylidène...).

De plus, nous utiliserons cette étude pour mettre en évidence les différences de réactivité des tétrahydrocarbazol-1-ones et 4-ones.

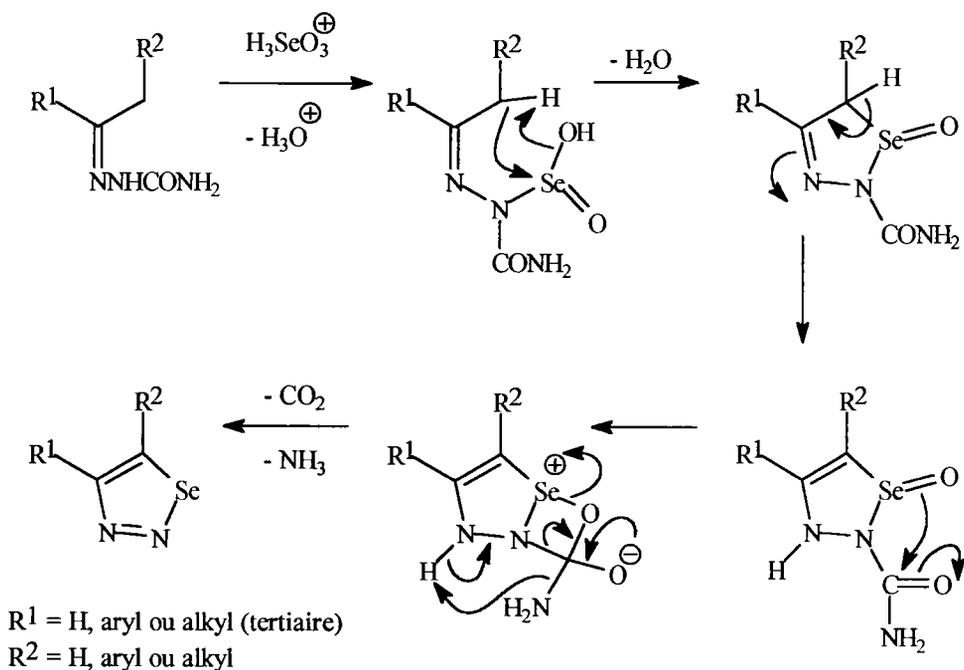
10.1 Préparation des tétracycles à partir de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one

Nous avons tenté de construire des hétérocycles en usant de la réactivité de la fonction cétonique de la carbazol-1-one:

10.1.1 Synthèse de [1,2,3]sélénadiazolo[4,5-a]carbazoles et essais de synthèse de [1,2,3]thiadiazolo[4,5-a]carbazoles

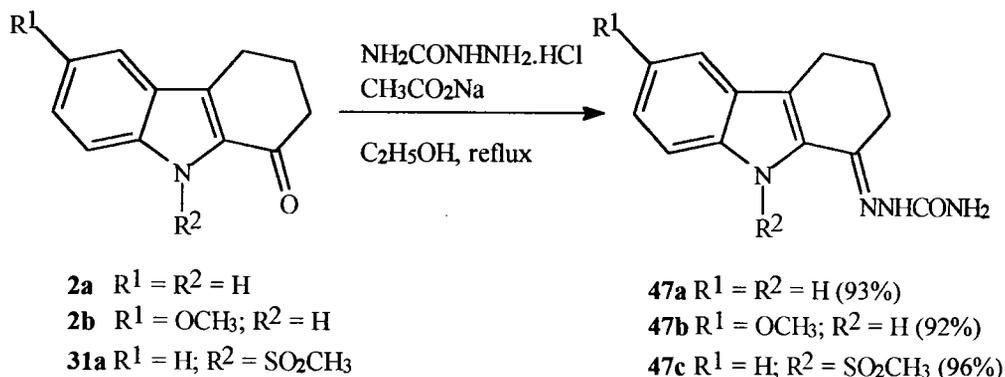
a. [1,2,3]Sélénadiazolo[4,5-a]carbazole (46)

Les [1,2,3]sélénadiazoles sont préparés à partir des semicarbazones par cyclisation à chaud à l'aide du dioxyde de sélénium dans l'acide acétique glacial <78JHC(15)501>. Le mécanisme de formation des [1,2,3]sélénadiazoles à partir des semicarbazones est exposé dans le schéma 108.



- Schéma 108 -

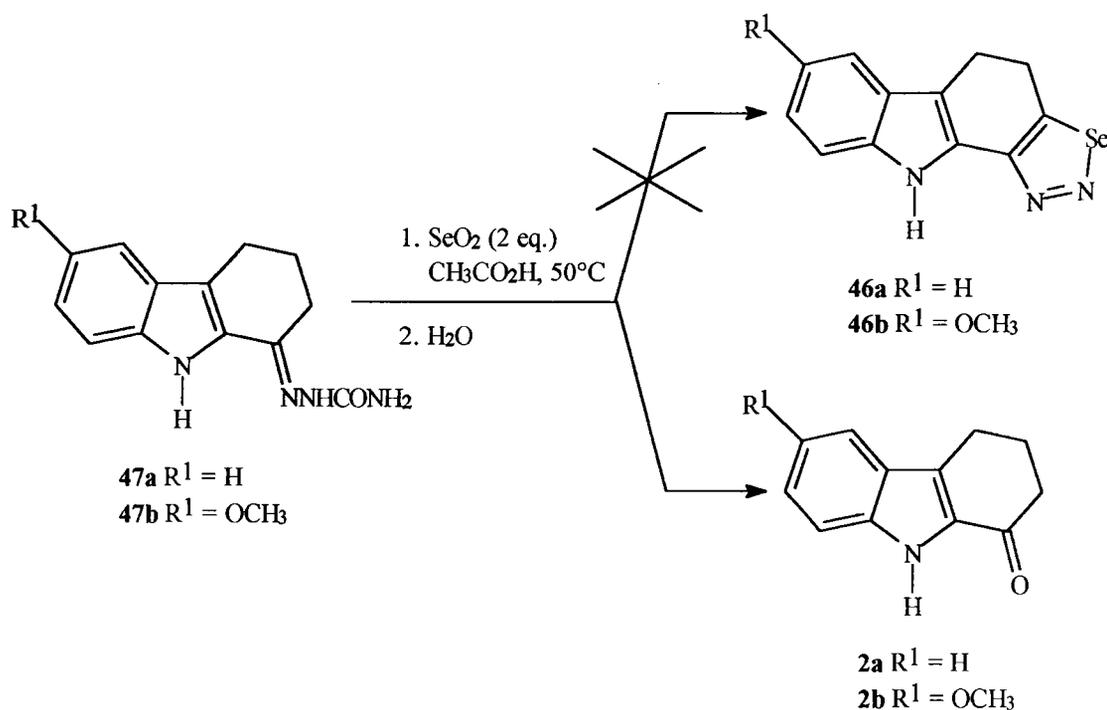
Nous avons préalablement synthétisé les semicarbazones **47** des tétrahydrocarbazol-1-ones **2a**, **2b** et **31a**, en chauffant dans l'éthanol la carbazolone et le chlorhydrate de semicarbazide en présence d'acétate de sodium <87CB(120)685> (Schéma 109).



- Schéma 109 -

Obtenues avec des rendements supérieurs à 90%, les semicarbazones **47a-b**, traitées par le dioxyde de sélénium dans l'acide acétique, n'ont pas permis d'isoler les séléniadiazolocarbazoles **46a-b**. Seules les carbazolones **2a** et **2b** ont été récupérées avec des rendements de 76%. Nous n'avons pu observer que l'hydrolyse des semicarbazones.

Puisqu'aucune trace de cétone n'apparaît pendant la réaction suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), l'hydrolyse a eu lieu après avoir versé le mélange réactionnel (milieu acide) dans l'eau (Schéma 110).



- Schéma 110 -

Nous pouvons énoncer *deux hypothèses* permettant d'interpréter le fait que la cyclisation de la semicarbazone **47a** en sélénadiazole n'ait pas eu lieu:

- Comme dans le cas de l'oxydation du tétrahydrocarbazole **2a** (§ 4.1.1 p. 43), le dioxyde de sélénium pourrait s'additionner en position 4a,
- ou le dioxyde de sélénium pourrait réagir avec l'azote (N9) en position 9 plutôt qu'avec l'azote de la semicarbazone.

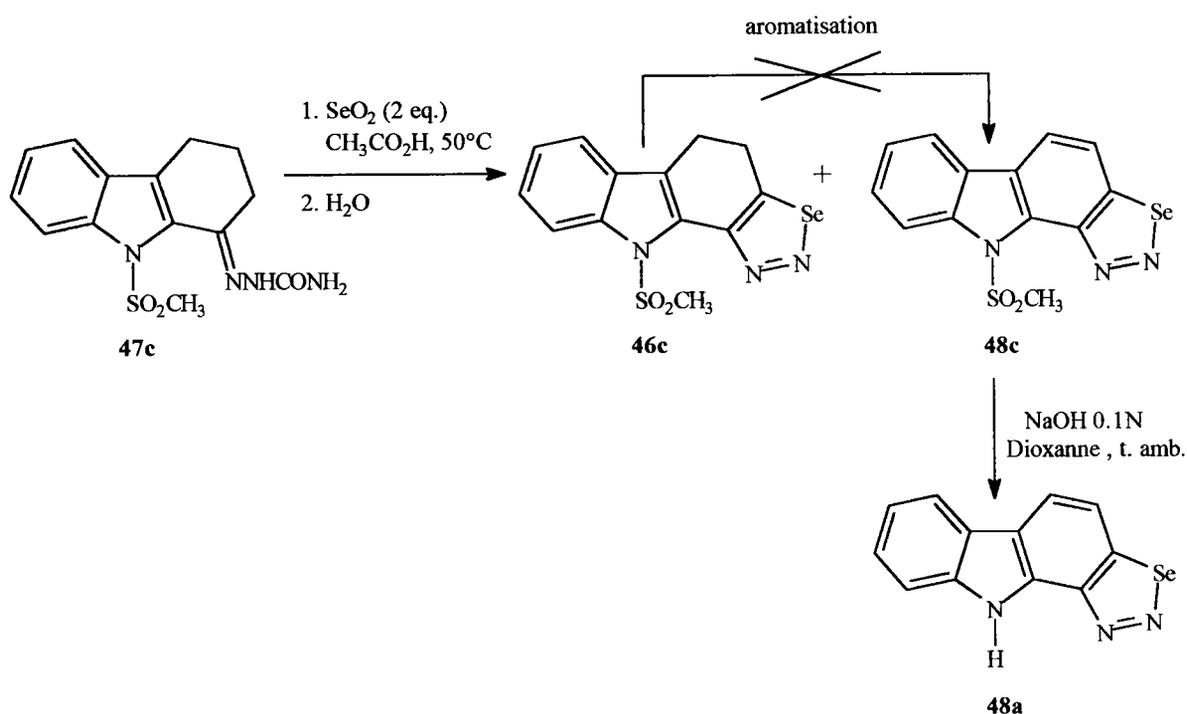
La semicarbazone N-protégée **47c** a été soumise aux mêmes conditions de cyclisation. Le sélénadiazolocarbazole **46c** a été obtenu avec des rendements variant entre 50 et 60% et se trouve en mélange avec le dérivé aromatisé **48c** dans la proportion dérivé aromatisé (**48c**)/dérivé dihydro (**46c**) de 1:2 (Schéma 111).

Cette proportion demeure inchangée si l'on modifie les conditions opératoires:

- modifications de la température: 50°C,
- 75°C,
- reflux,

- modifications du temps de réaction: 1h,
15h,
3 jours,
- modifications des quantités de dioxyde de sélénium: 2 équivalents,
4 équivalents,
6 équivalents.

Les essais d'aromatisation du dérivé **46c** en **48c** par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans le benzène à reflux, par le dioxyde de manganèse dans le chloroforme à reflux ou en traitant à nouveau le dérivé **46c** par deux équivalents de dioxyde de sélénium dans l'acide acétique à reflux, n'ont donné aucun résultat (Schéma 111).

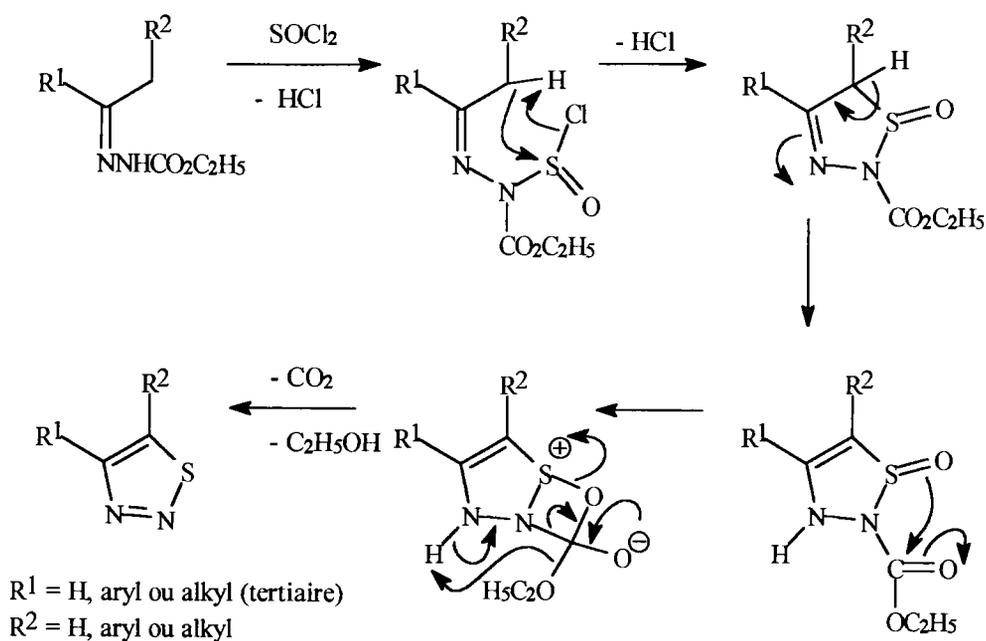


- Schéma 111 -

La déprotection du dérivé **48c** a été effectuée par la soude 0.1N dans le dioxanne pour conduire au dérivé **48a** <81TL(22)4901> (Schéma 111).

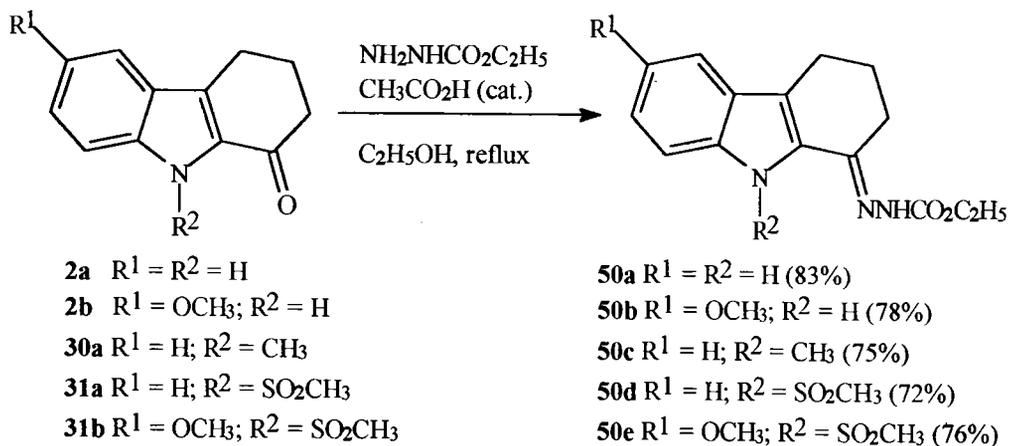
b. [1,2,3]Thiadiazolo[4,5-a]carbazole (49)

Les thiadiazoles sont obtenus par cyclisation des carbéthoxyhydrazones à l'aide du chlorure de thionyle <55JA(77)5359>. Le schéma suivant propose le mécanisme de formation des thiadiazoles à partir des carbéthoxyhydrazones (Schéma 112).



- Schéma 112 -

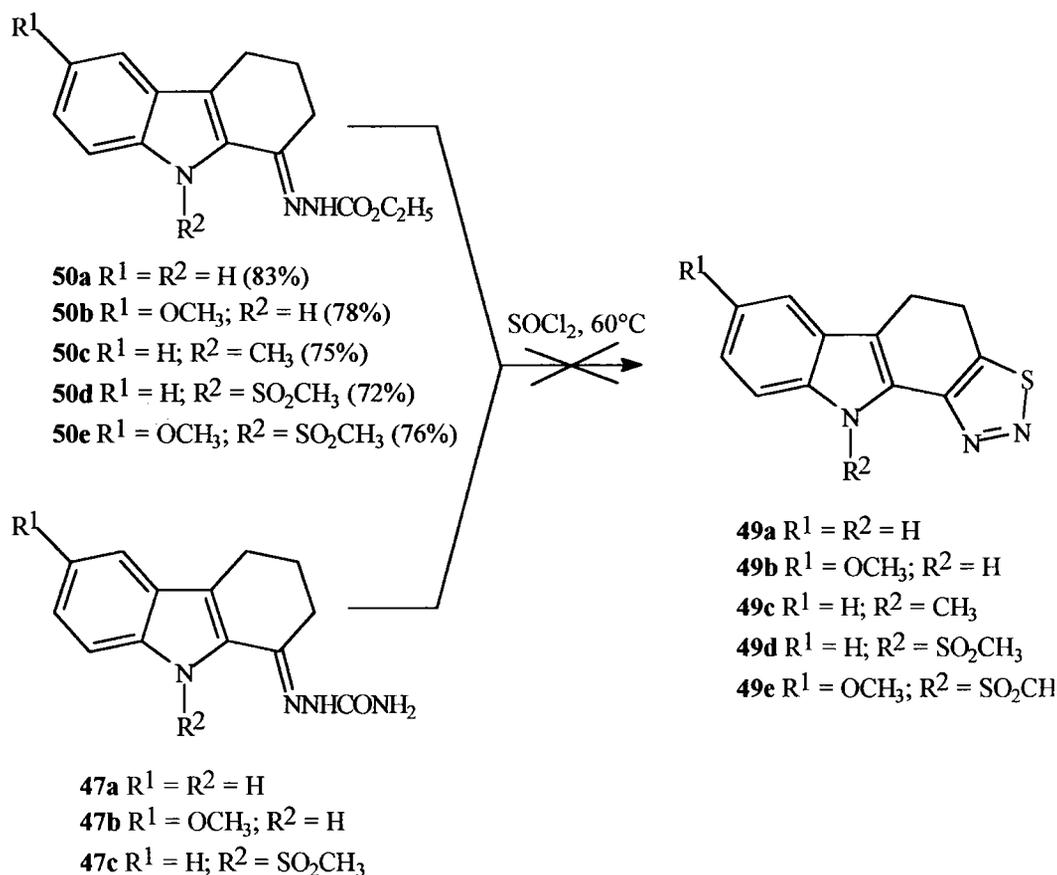
Les carbéthoxyhydrazones **50** ont été préparées en condensant la carbéthoxyhydrazine avec les tétrahydrocarbazol-1-ones **2a**, **2b**, **30a**, **31a** et **31b** en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique <55JA(77)5359> (Schéma 113).



- Schéma 113 -

La cyclisation a été réalisée en chauffant à 60°C les différentes carbéthoxyhydrazones **50** jusqu'à arrêt du dégagement gazeux. Apparemment, les cyclisations ne conduisent pas aux dérivés escomptés (Schéma 114). L'insolubilité des dérivés obtenus ne permet pas leur

caractérisation. De même, les essais de cyclisation ont été effectués aux dépens des semicarbazones **47a-c** mais les résultats n'ont pas été plus concluants (Schéma 114).

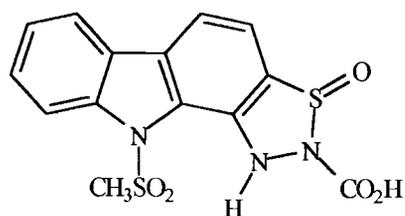


- Schéma 114 -

Les analyses centésimales réalisées sur le composé obtenu à partir de la carbéthoxyhydrazone **47c** pourraient correspondre à l'intermédiaire de synthèse aromatisé suivant:

Formule brute: C₁₄H₁₁N₃O₅S₂ (365 g/mol)

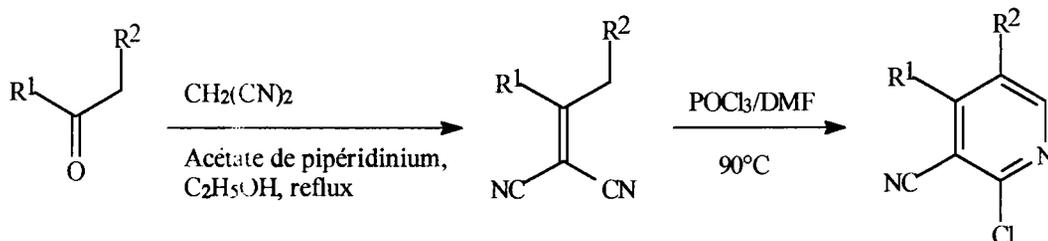
	C%	H%	N%
Calculé	46.0	3.0	11.5
Trouvé	46.6	2.86	12.0



Néanmoins, nous n'avons pas d'autres analyses permettant de confirmer ce résultat et de conclure quant à la structure exacte du composé.

10.1.2 Essais de synthèse du 10H-pyrido[4,3-a]carbazole

Les alkylidènemalononitriles réagissent avec le réactif de VILSMEIER-HAACK pour donner des 2-chloro-3-cyano pyridines <89IJC(28B)584> (Schéma 115).



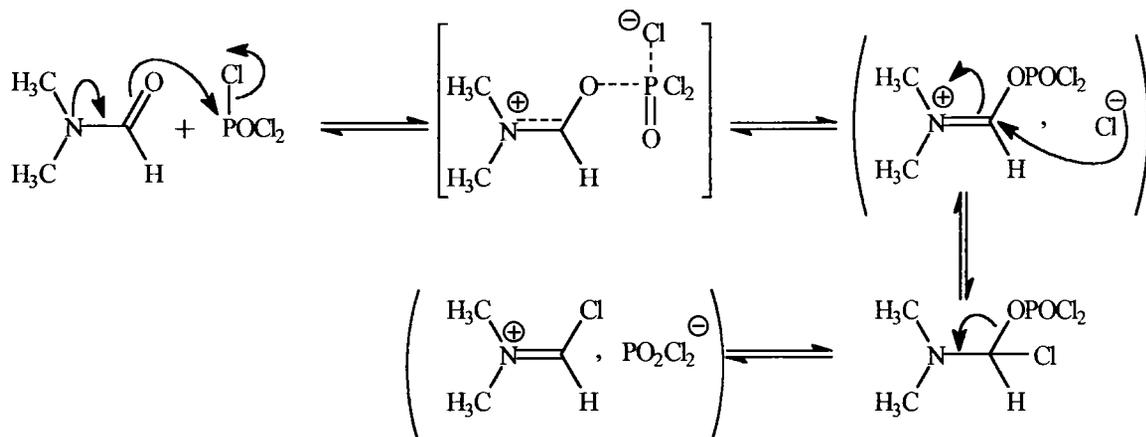
R¹ = H, aryl ou alkyl (tertiaire)

R² = H, aryl ou alkyl

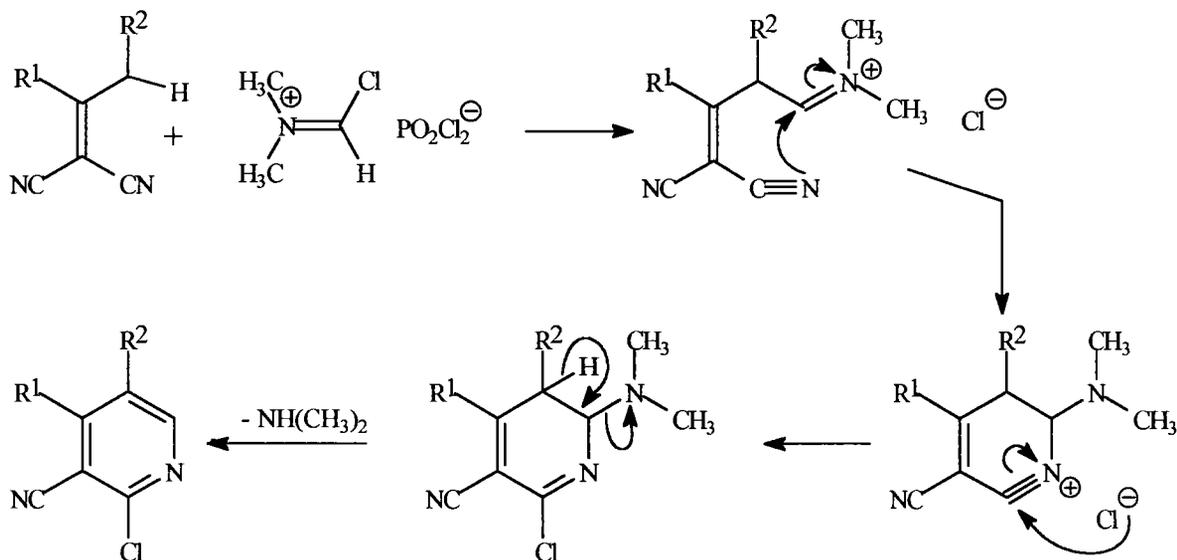
- Schéma 115 -

Nous pouvons proposer le mécanisme suivant (Schémas 116).

* Mécanisme de formation du réactif de VISMEIER-HAACK:



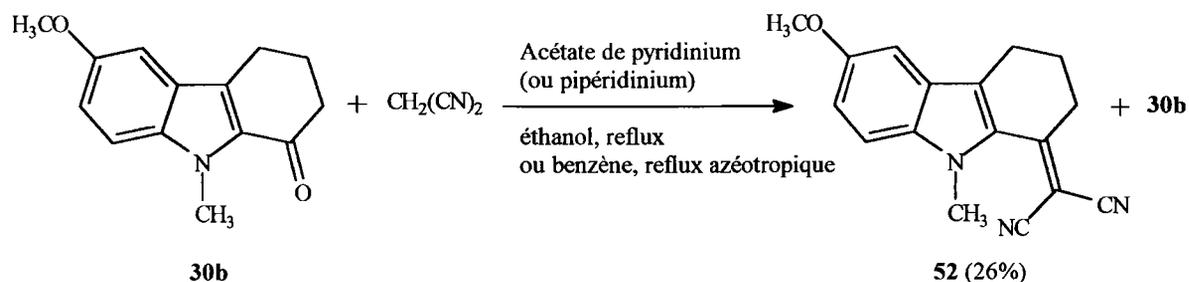
* Mécanisme de formation des 2-chloro-3-cyano pyridines:



R¹ = H, aryl ou alkyl (tertiaire)
R² = H, aryl ou alkyl

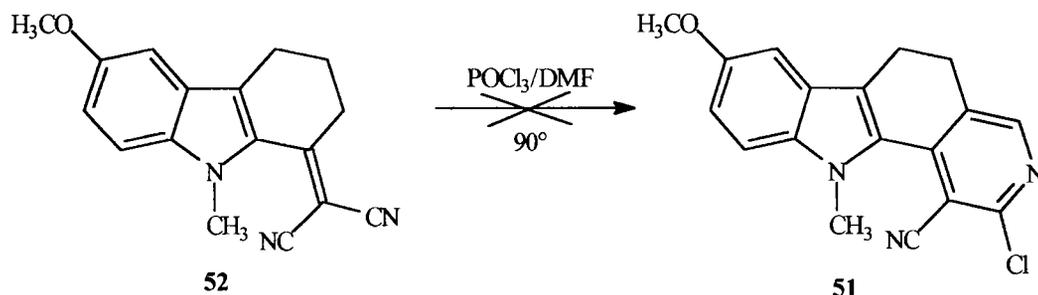
- Schéma 116 -

Nous avons préparé l'alkylidènemalononitrile **52** par réaction de KNOEVENAGEL entre la carbazolone **30b** et le malononitrile en présence d'acétate de pipéridinium ou de pyridinium <67OR(15)204> <58JA(80)2806> <66JOC(31)2784> (Schéma 117). Les rendements obtenus restent faibles (26%), nous avons utilisé l'hydrure de sodium pour préparer le carbanion du malononitrile. Toutefois, les rendements restent inférieurs à 25%.



- Schéma 117 -

Des essais de cyclisation par le réactif de VILSMEIER-HAACK, n'ont pas permis d'accéder au pyridocarbazole **51** (Schéma 118). La réaction a été effectuée à 90°C pendant trois heures ou à 120 °C pendant dix-huit heures en présence de 1.1, 1.5 ou 2 équivalents de réactif de VILSMEIER-HAACK, mais l'alkylidène de départ demeure inchangé.



- Schéma 118 -

Deux hypothèses permettraient d'interpréter les résultats obtenus:

- L'addition du réactif de VILSMEIER-HAACK pourrait se faire en position 4a sur le carbazole **52**, ce qui, après traitement du mélange réactionnel par l'eau, conduirait à l'alkylidène de départ.

- D'autre part, nous pouvons supposer que les hydrogènes en position 2 ne seraient pas suffisamment mobiles pour que le réactif de VILSMEIER-HAACK s'ajoute.

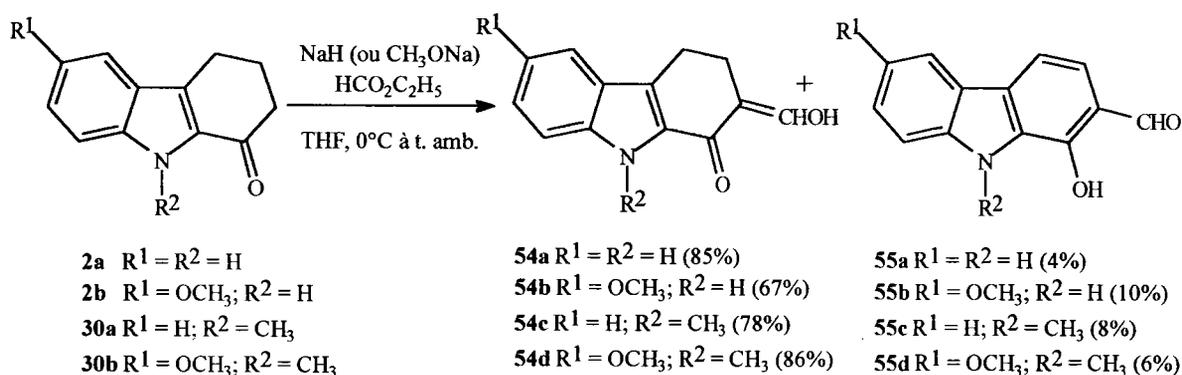
10.2 Préparation des analogues tétracycliques à partir des dérivés des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones

En utilisant la réactivité des hydrogènes en α de la fonction cétonique, il est possible de construire d'autres hétérocycles tels que des furannes, des thiophènes [b] et [c] condensés et des thiazoles.

10.2.1 Synthèse de 10H-furo[2,3-a]carbazoles (53)

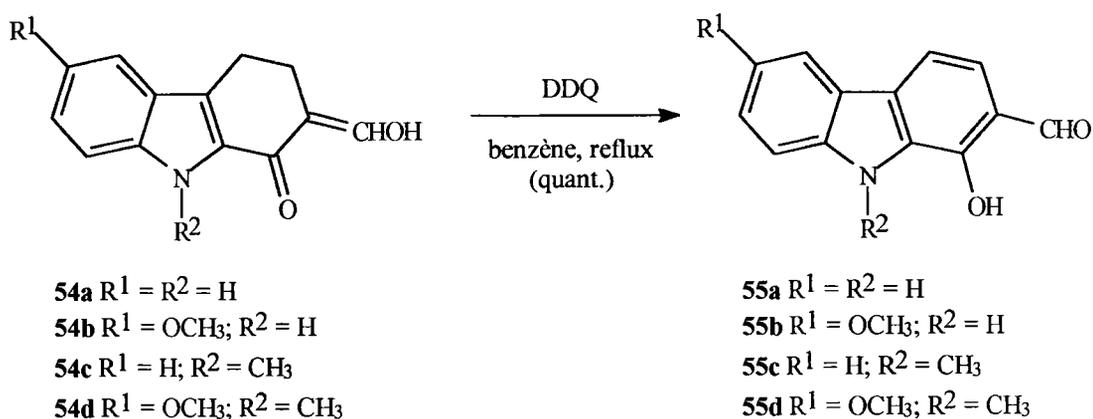
Le traitement de la tétrahydrocarbazol-1-one **2a**, **2b**, **30a** ou **30b** par le formiate d'éthyle en présence d'une base (méthanolate de sodium ou hydrure de sodium) permet l'accès aux hydroxyméthylidènes **54a-d** <94JCS(P1)2131> <59OS(39)27> (Schéma 119).

Cette réaction s'accompagne d'une aromatisation de 4 à 10% des 2-hydroxyméthylidène-tétrahydrocarbazol-1-ones **54a-d** en 1-hydroxy-9H-carbazole-2-carbaldéhydes **55a-d** (Schéma 119).



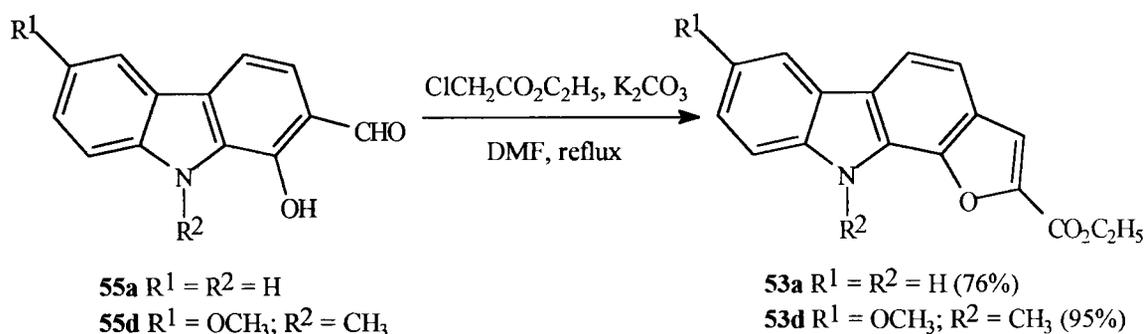
- Schéma 119 -

Afin de construire l'hétérocycle furannique, le mélange des dérivés **54** et **55** n'est pas purifié mais directement traité par la DDQ à reflux dans le benzène: les carbazoles **55a-d** sont obtenus quantitativement (Schéma 120).



- Schéma 120 -

Les furo[2,3-a]carbazoles **53a** et **53d** ont été obtenus avec de bons rendements (70 à 90%), en faisant réagir les carbazoles **55a** et **55d** avec un équivalent de chloroacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium <76CR(282C)465> (Schéma 121).

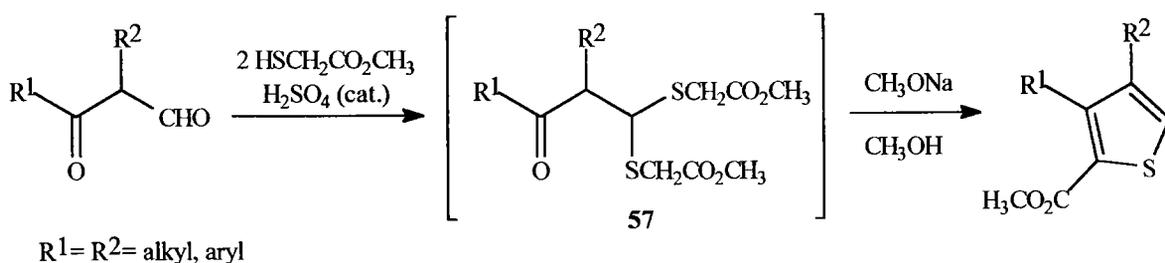


- Schéma 121 -

10.2.2 Synthèse des 10H-thiéno[3,4-a]- et 10H-thiéno [2,3-a]carbazoles

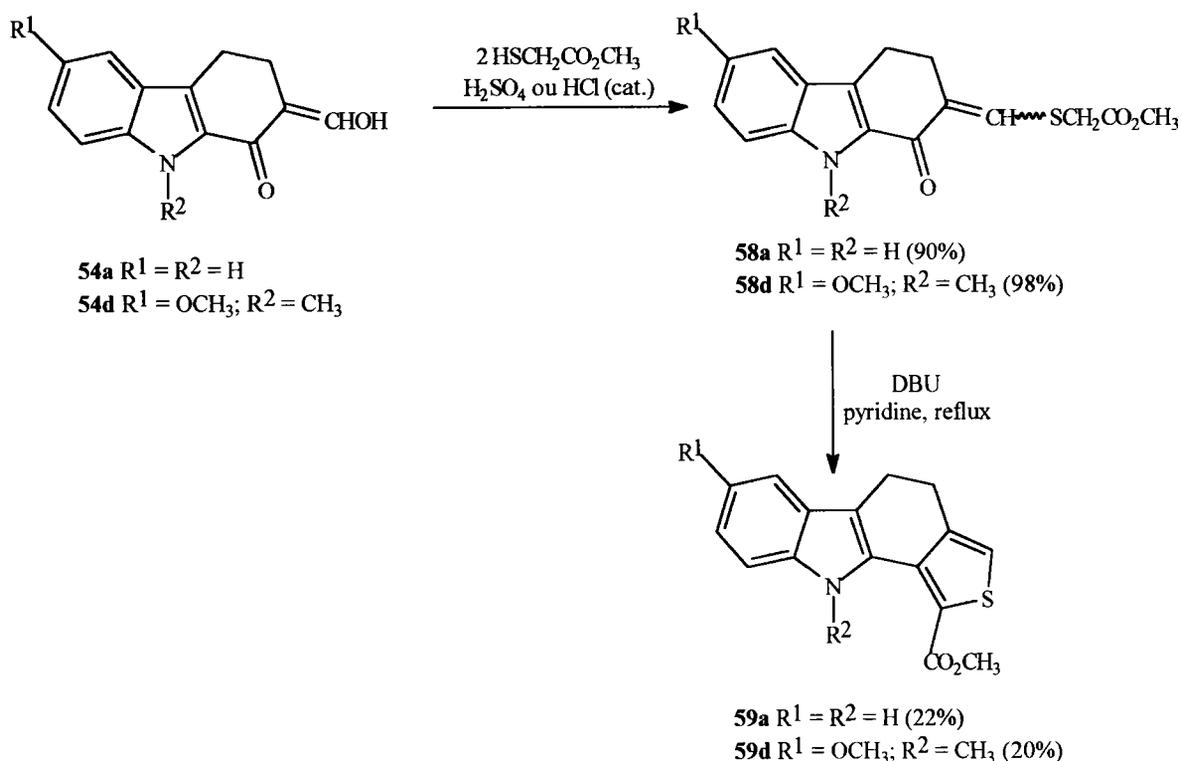
a. Préparation de 10H-thiéno[3,4-a]carbazoles (**56**) à partir des 2-hydroxyméthylidène-tétrahydrocarbazol-1-ones

La méthode décrite par H. FIESELMANN <62GEP1 088 507> permet de construire le cycle thiophénique à partir de dérivés β -dicétoniques et de thioglycolate de méthyle: la condensation des composés dicétoniques avec deux équivalents de thioglycolate de méthyle, en catalyse acide, conduit aux dérivés dithioacétals **57**. Ces intermédiaires, généralement non isolés, sont cyclisés par le méthanolate de sodium en dérivés thiophéniques (Schéma 122).



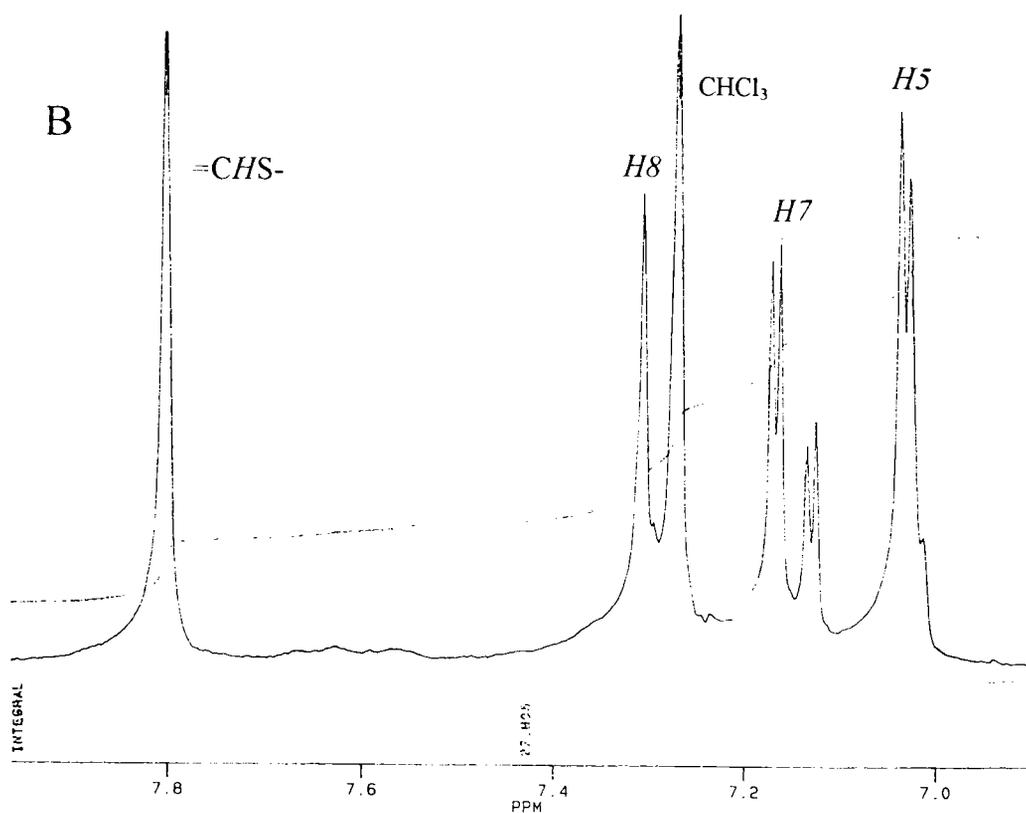
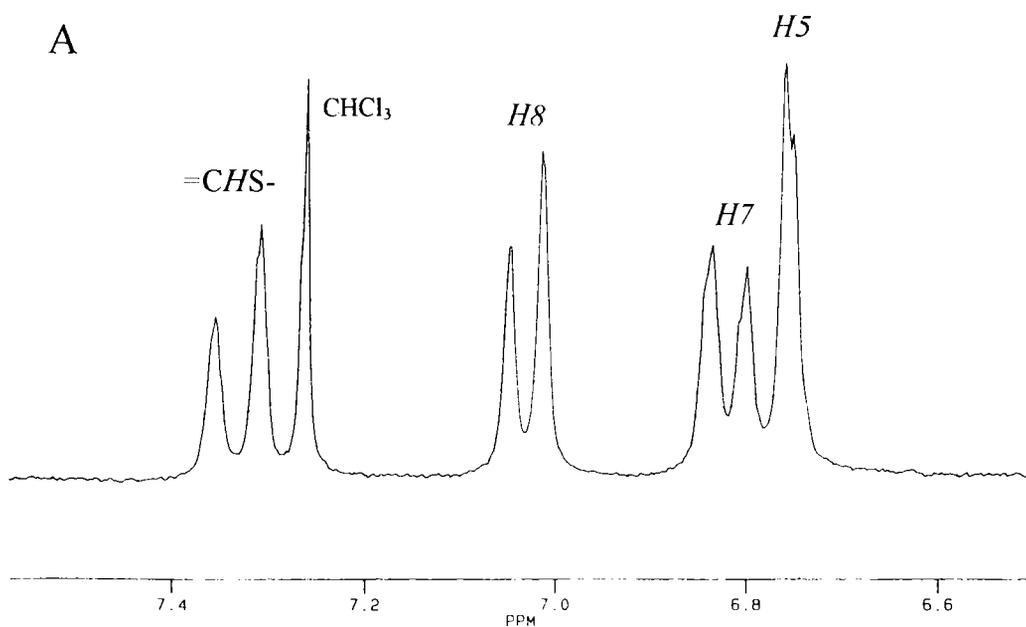
- Schéma 122 -

Dans le cas des carbazolones **54a** et **54b**, cette condensation nous a permis d'isoler les composés **58a** et **58d** (Schéma 123).



- Schéma 123 -

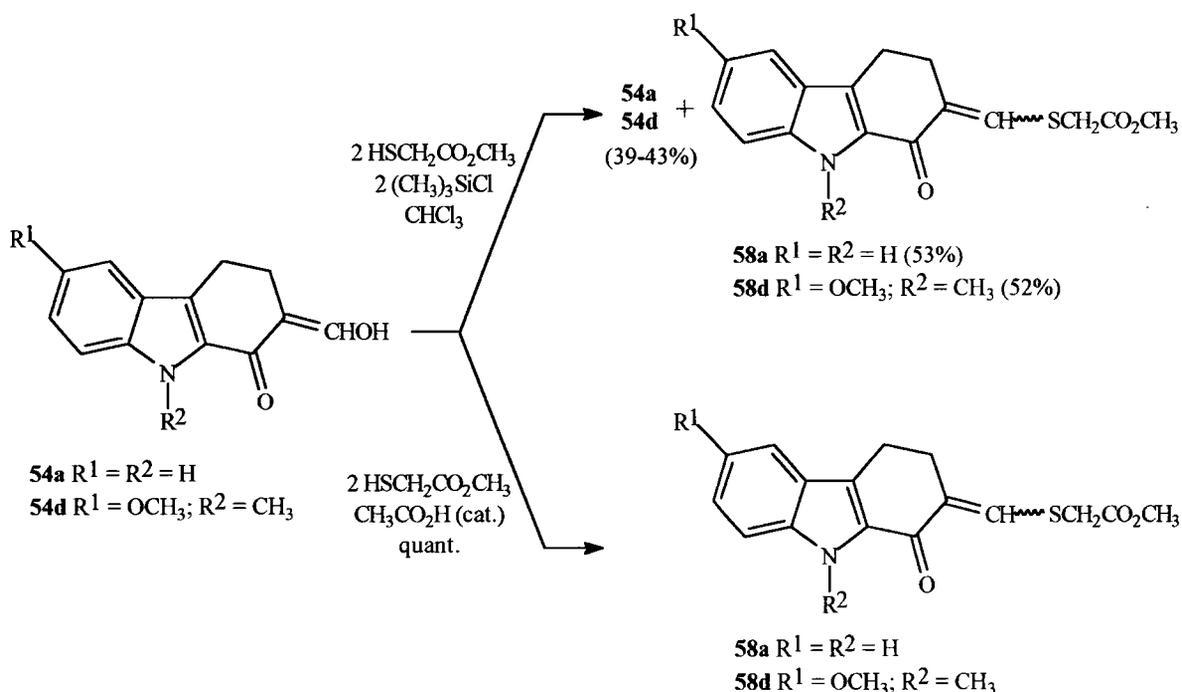
Les spectres de RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) ont mis en évidence que le dérivé **58a** était présent sous sa forme *E* alors que, pour le composé **58d**, les deux isomères *Z* et *E* sont en proportion *Z/E* 1:2. Cependant, après addition d'acide trifluoroacétique-*d*¹, seul l'isomère *E* est observable (Figure 7).



- **Figure 7:** Spectres RMN ^1H du mélange (Z)- et (E)-58d (A) et de l'isomère (E)-58d après addition d'acide trifluoroacétique- d^1 (B) -

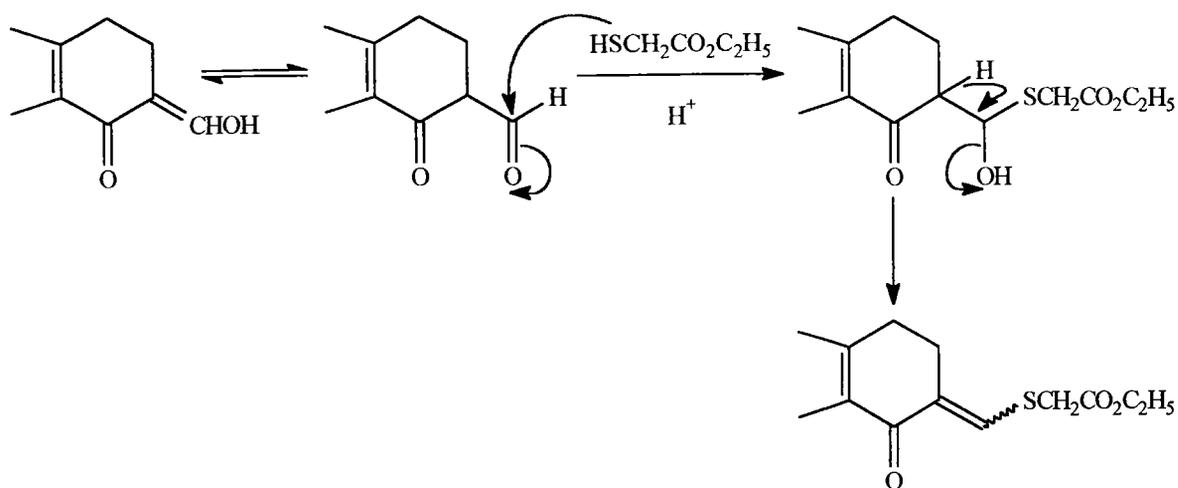
Des essais de cyclisation des intermédiaires **58a** et **58d** ont été effectués: les traitements par le méthanolate de sodium dans le méthanol, le toluène ou le xylène à reflux n'ont pas permis d'isoler les dérivés thiophéniques désirés. Par contre, en utilisant des conditions plus fortes <92CC880> <72JPR(314)499>, pyridine à reflux en présence d'un équivalent de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), nous avons obtenu les thiéno[3,4-a]carbazoles **59a** et **59d** avec de faibles rendements (20-25%) (Schéma 123).

D'autres conditions ont été étudiées pour accéder directement à l'hétérocycle thiophénique. En catalysant la condensation par l'acide acétique, les intermédiaires **58a** et **58d** ont été obtenus quantitativement (Schéma 124). L'utilisation du chlorotriméthylsilane pour préparer le dithioacétal **57a**, elle-aussi, conduit aux composés **58** avec un rendement de 52% en mélange avec le produit de départ (39-43%) (Schéma 124).



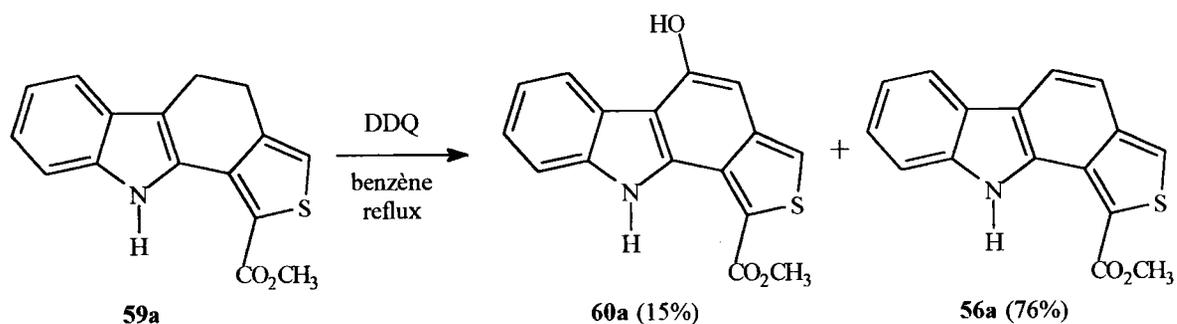
- Schéma 124 -

Le mécanisme, justifiant ces résultats, procèderait par l'addition d'un équivalent de thioglycolate de méthyle suivie d'une déshydratation de l'hémiacétal, conduisant à la formation d'une liaison vinylique (Schéma 125).



- Schéma 125 -

L'aromatisation du 5,10-dihydro-4*H*-thiéno[3,4-*a*]carbazole **59a** par la DDQ à reflux dans le benzène permet d'accéder au 10*H*-thiéno[3,4-*a*]carbazole **56a** avec un rendement de 76% ainsi qu'au dérivé **60a**, oxydé en position 5, avec un rendement de 15% (Schéma 126).

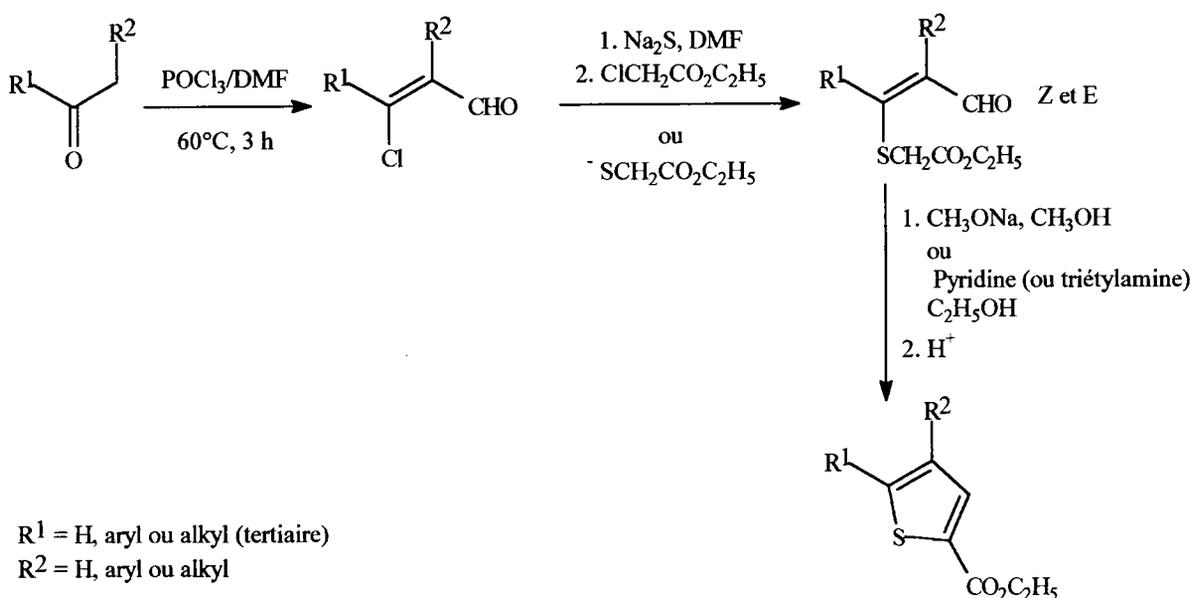


- Schéma 126 -

La formation du produit secondaire **60a** peut s'interpréter sachant que la réaction n'a pas été réalisée sous atmosphère inerte et que le tétrahydrocarbazole, traité en présence d'eau par la DDQ, est oxydé régiosélectivement en position 4 (cf. Ch 3.4.1 schéma 39).

b. Essais de préparation de 10*H*-thiéno[2,3-*a*]carbazoles (61) à partir des 1-chloro-4,9-dihydro-3*H*-carbazole-2-carbaldéhydes

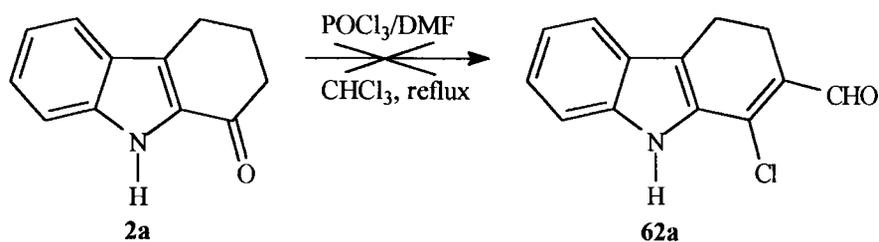
La synthèse des thiophènes peut également s'envisager à partir des β -chloroacroléines: ces β -chloroacroléines sont condensées avec le sulfure de sodium puis avec le chloroacétate d'éthyle <86HC(44)130> ou avec le thioglycolate d'éthyle <72JPR(314)499> (Schéma 127). La dernière étape consiste à cycliser le sulfure intermédiaire, par action d'une base (méthanolate de sodium, pyridine, triéthylamine...) et l'acidification du milieu permet, par déshydratation, l'aromatisation (Schéma 127).



- Schéma 127 -

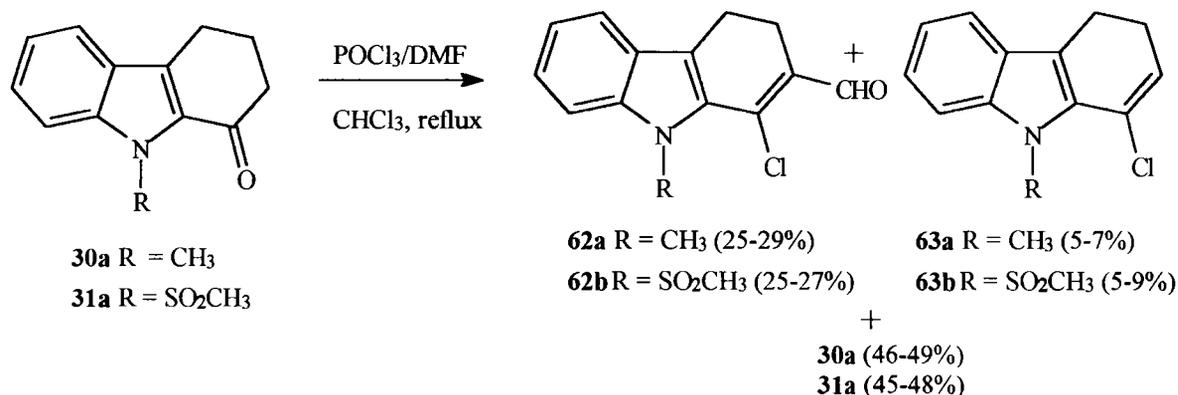
Nous avons tout d'abord tenté de synthétiser les 1-chloro-4,9-dihydro-3*H*-carbazole-2-carbaldéhydes **62a-c** en faisant réagir les tétrahydrocarbazol-1-ones **2a**, **30a** et **31a** avec le réactif de VILSMEIER-HAACK (selon les conditions de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD) (Schéma 128).

Dans le cas de la carbazolone **2a**, nous n'avons pas obtenu le composé formylé **62a** mais seulement la cétone de départ (Schéma 128).



- Schéma 128 -

Dans le cas des carbazolones **30a**, N-alkylée, et **31a**, N-protégée, la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD conduit à la formation des « dérivés chloroformylés » **62a** et **62b** avec de faibles rendements (25-30%) et des produits secondaires chlorés **63a** et **63b** (5-10%) (Schéma 129).

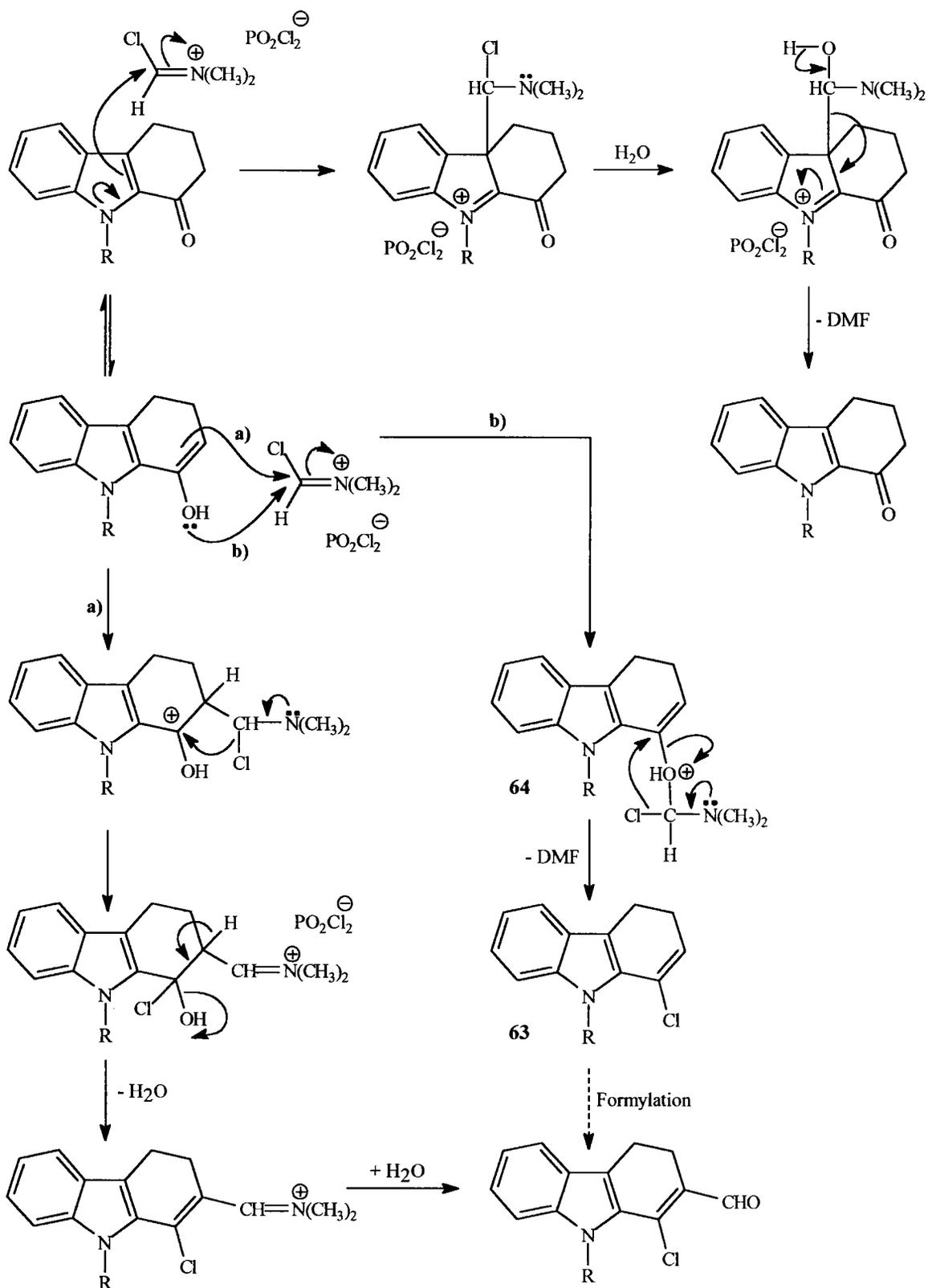


- Schéma 129 -

Les modifications des conditions opératoires:

- 3h ou 18h à 60°C dans le DMF en présence de 1,1 à 1,5 équivalents de réactifs,
- 3h ou 18h à reflux dans le chloroforme en présence de 1,1 à 1,5 équivalents,
- ou 3 jours à température ambiante dans le DMF en présence de 1,1 à 1,5 équivalents de réactif, n'ont pas permis d'augmenter la quantité des dérivés **62a** et **62b**, ni d'éliminer les produits secondaires chlorés **63a** et **63b**.

En nous basant sur la publication de MURAKAMI sur la formylation du 1,2,3,4-tétrahydro-9H-carbazole <90JCS(P1)1319>, nous avons essayé d'expliquer les résultats obtenus (Schéma 130).

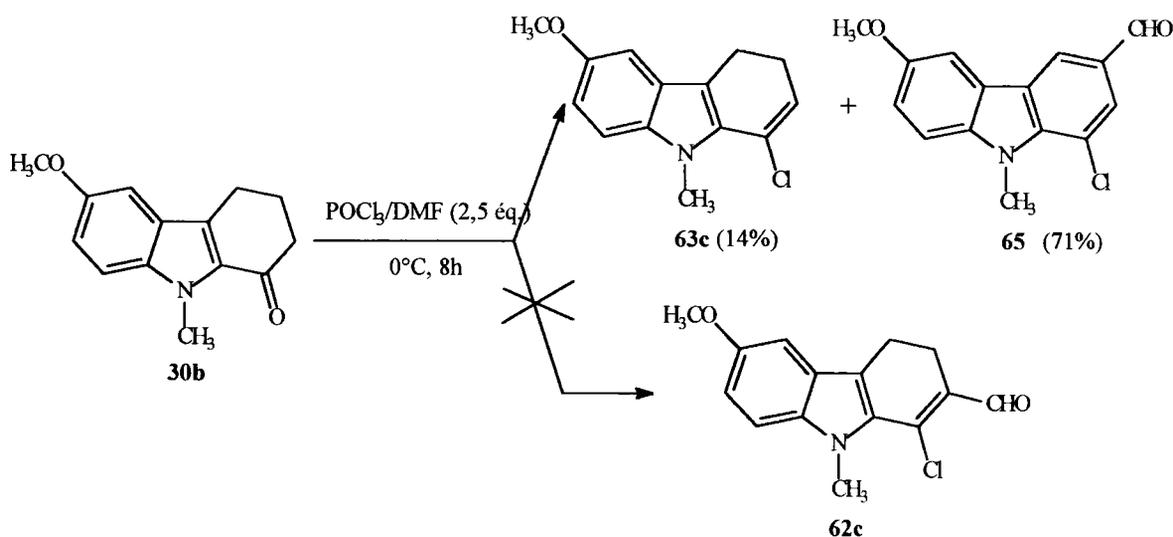


- Schéma 130 -

D'après les mécanismes proposés, les faibles rendements obtenus pour la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD peuvent s'expliquer par:

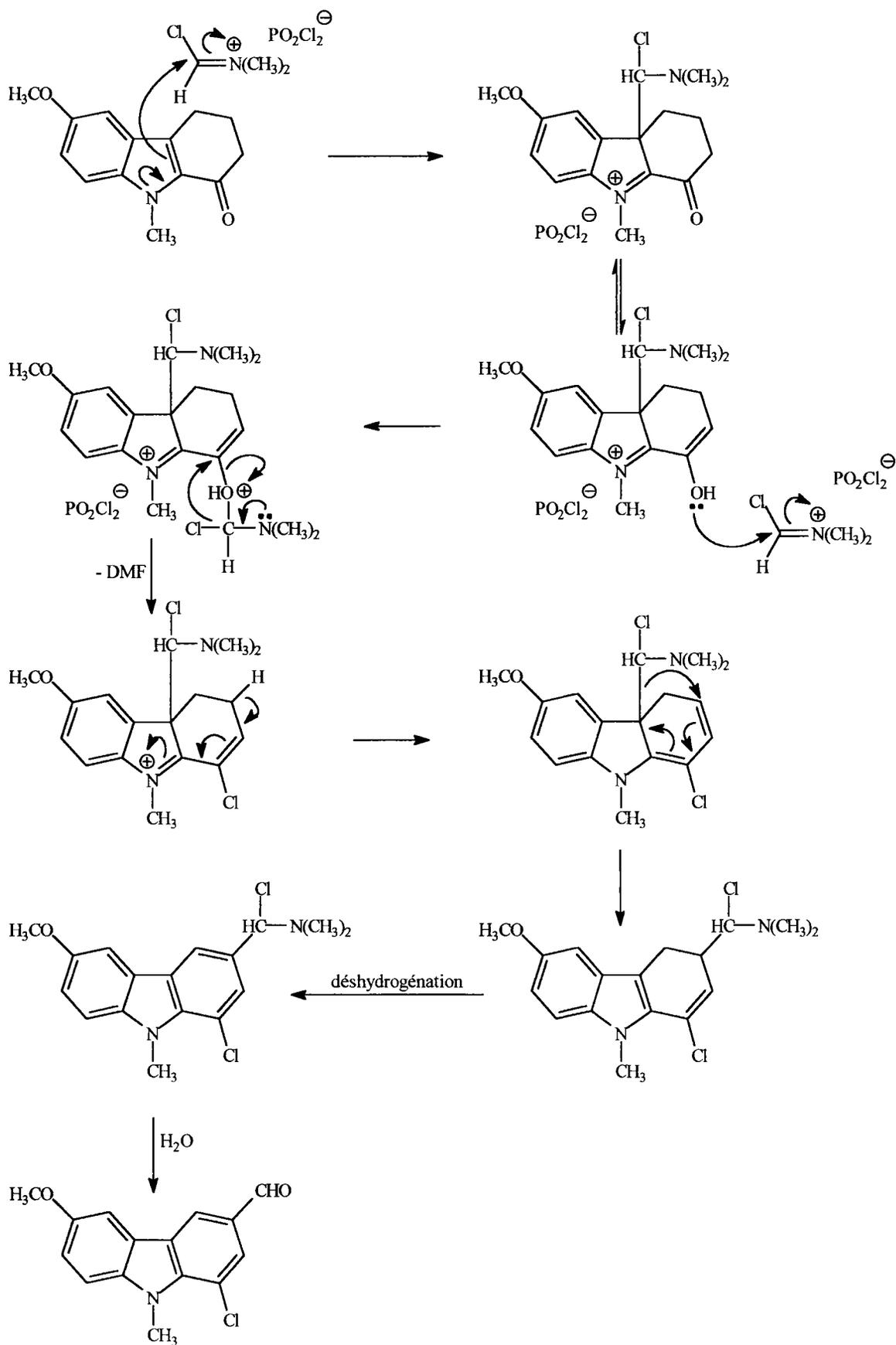
- la difficulté d'énolisation de la fonction cétonique,
- la compétition entre l'addition réversible sur le carbazole en position 4a, la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD et le réarrangement de l'intermédiaire **64** en 1-chloro-4,9-dihydro-3*H*-carbazole **63** (Schéma 130).

D'autres conditions ont été étudiées afin d'améliorer les rendements: la cétone **30b** a été traitée à 0°C par 2,5 équivalents de oxychlorure de phosphore dans le DMF (Schéma 131). Après huit heures de réaction à 0°C, le produit de départ a été entièrement transformé (suivi par CCM). Toutefois, le produit majoritairement obtenu (71%) n'est pas le 1-chloro-4,9-dihydro-3*H*-carbazole-2-carbaldéhyde **62c** mais le 1-chloro-6-méthoxy-9-méthyl-9*H*-carbazol-3-carbaldéhyde **65** (Schéma 131). Le produit secondaire chloré **63c** est présent à 14% (Schéma 131).



- Schéma 131 -

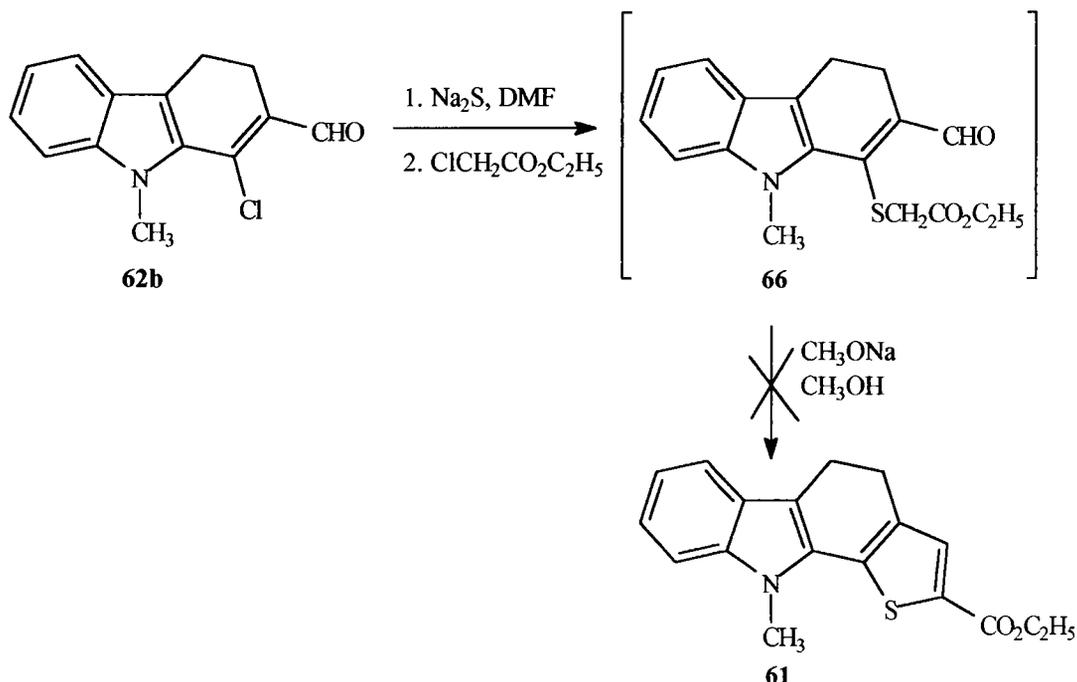
Le schéma suivant tente de donner une interprétation à la formation du carbazole **65** (Schéma 132).



- Schéma 132 -

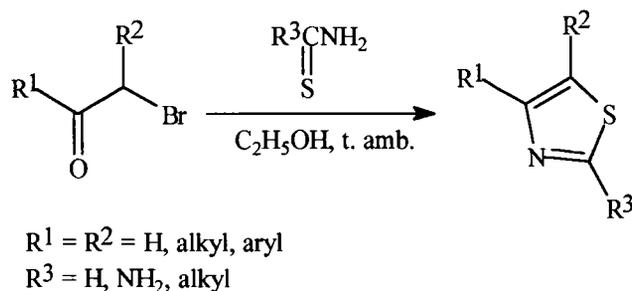
Après les différents résultats obtenus, il s'avère qu'une étude devra être réalisée pour augmenter la quantité de 1-chloro-carbazole-2-carbaldéhyde **62** et limiter la formation du dérivé secondaire **63**.

Le composé **62b** a été condensé avec le sulfure de sodium puis avec le chloroacétate d'éthyle (Schéma 133). La cyclisation du sulfure **66** par le méthanolate de sodium a donné un mélange de produit d'où nous n'avons pu mettre en évidence la présence du dérivé thiophénique **61** (Schéma 133).



10.2.3 Essais de synthèse du 10H-thiazolo[4,5-a]carbazole

Il est possible de construire des thiazoles à partir de cétones α -bromées par condensation avec le thioformamide (ou ses dérivés tels que la thiourée ou la thioacétamide) <51OR(6)367> (Schéma 134).

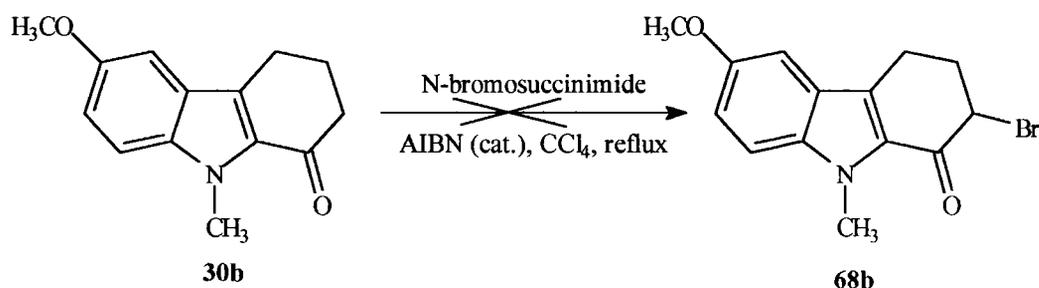


Nous avons réalisé des essais d' α -bromation de la tétrahydrocarbazol-1-one:

a. Bromation radicalaire

Le tétrachlorure de carbone est un solvant classiquement utilisé pour les bromations radicalaires. Du fait de l'insolubilité de la majorité des tétrahydrocarbazol-1-ones dans ce solvant, cette méthode n'est applicable qu'à la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one **30b**, soluble à chaud.

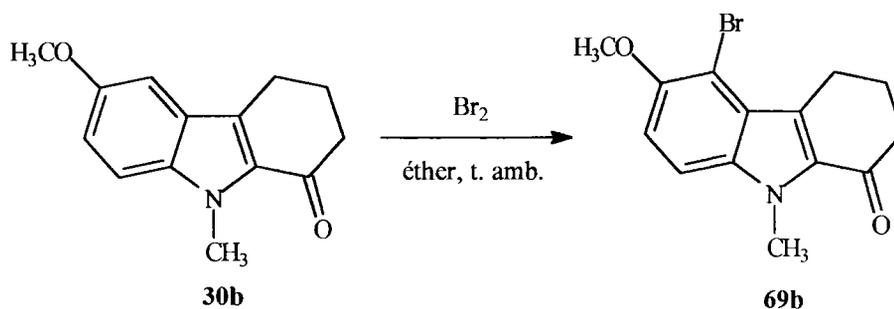
Après vingt heures de reflux en présence de N-bromosuccinimide (NBS) et d'azoisobutyronitrile (AIBN), en quantité catalytique, la cétone de départ demeure inchangée et le dérivé bromé **68b** n'est pas obtenu (Schéma 135).



- Schéma 135 -

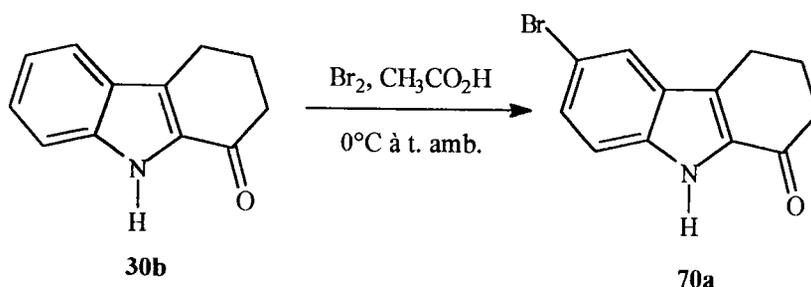
b. Bromation électrophile

La cétone **30b** a été traitée par le brome dans l'éther. Le composé obtenu avec un rendement de 75% est le 5-bromo-6-méthoxy-9-méthyl-tétrahydrocarbazol-1-one **69b**, produit de substitution électrophile (Schéma 136).



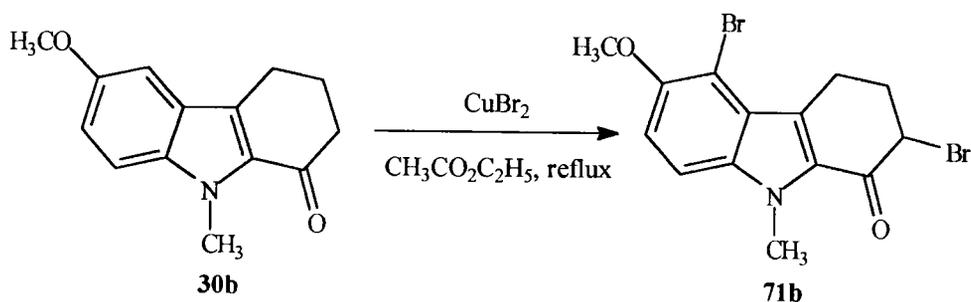
- Schéma 136 -

Le traitement de la tétrahydrocarbazol-1-one **2a** par le brome dans l'acide acétique glacial a donné accès au 6-bromo-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one **70a** avec un rendement 88% (Schéma 137).



- Schéma 137 -

Une dernière étude de bromation, décrite dans la littérature sur les 4,5,6,7-tétrahydroindol-4-ones <85H(23)165>, a été réalisée à reflux dans l'acétate d'éthyle à partir de la tétrahydrocarbazol-1-one **30b** et en présence de 1,5 équivalents de bromure de cuivre (Cu^{II}) (Schéma 138). Le dérivé dibromé en positions 2 et 5 **71b** a été obtenu avec un rendement de 73% (Schéma 138).



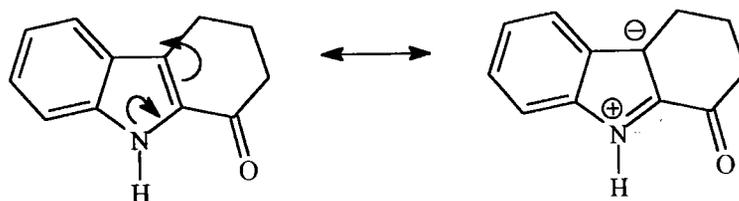
- Schéma 138 -

Devant la difficulté d'obtenir les cétones α -bromées univoquement, nous avons abandonné la construction des thiazoles.

10.3 Conclusions

A partir des tétrahydrocarbazol-1-ones, nous avons préparé des séléndiazolo-, thiéno- et furo-carbazoles.

Nous avons pu mettre en évidence que les tétrahydrocarbazol-1-ones ne doivent pas être considérées comme de simples dérivés cétoniques. En effet, nous avons montré que des réactions classiquement utilisées sur des dérivés cétoniques (α -bromation, réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD) donnent des résultats particuliers dans le cas de la tétrahydrocarbazol-1-one. Dans ce système tétrahydrocarbazolonique, la fonction cétonique est en fait une fonction cétonique conjuguée (Schéma 139).



- Schéma 139 -

Le schéma 139 met en évidence la possibilité de délocalisation de la double liaison 4a-9a (Schéma 139), liée à la délocalisation du doublet de l'azote dans le cycle indolique.

La position 4a du tétrahydrocarbazole devient alors sensible aux nucléophiles.

La compétition entre la réactivité des hydrogènes en α la fonction cétonique et celle du système indolique pourrait alors expliquer, les difficultés rencontrées lors de l'étude menée pour construire le dernier cycle hétéroaromatique.

10.4 Préparation des tétracycles à partir de la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones

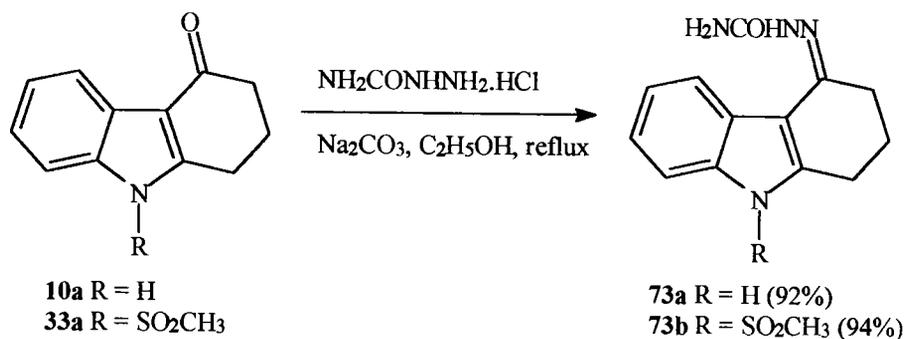
La construction des hétérocycles a surtout été étudiée aux dépens des cétones **32a**, N-méthylée, et **33a**, N-protégée.

Nous présenterons, tout d'abord, les essais de synthèse des hétérocycles en usant de la réactivité de la fonction cétonique de la carbazol-4-one:

10.4.1 Synthèse de [1,2,3]sélénadiazolo[5,4-c]carbazoles et essais de synthèse de [1,2,3]thiadiazolo[5,4-c]carbazoles

a. 6H-[1,2,3]Sélénadiazolo[5,4-c]carbazole (**72**)

Les semicarbazones **73a** et **73b** ont été préparées comme précédemment en portant à reflux dans l'éthanol les tétrahydrocarbazol-4-ones **10a** et **33a** et le chlorhydrate de semicarbazide en présence de carbonate de sodium <87CB(120)685> (Schéma 140).

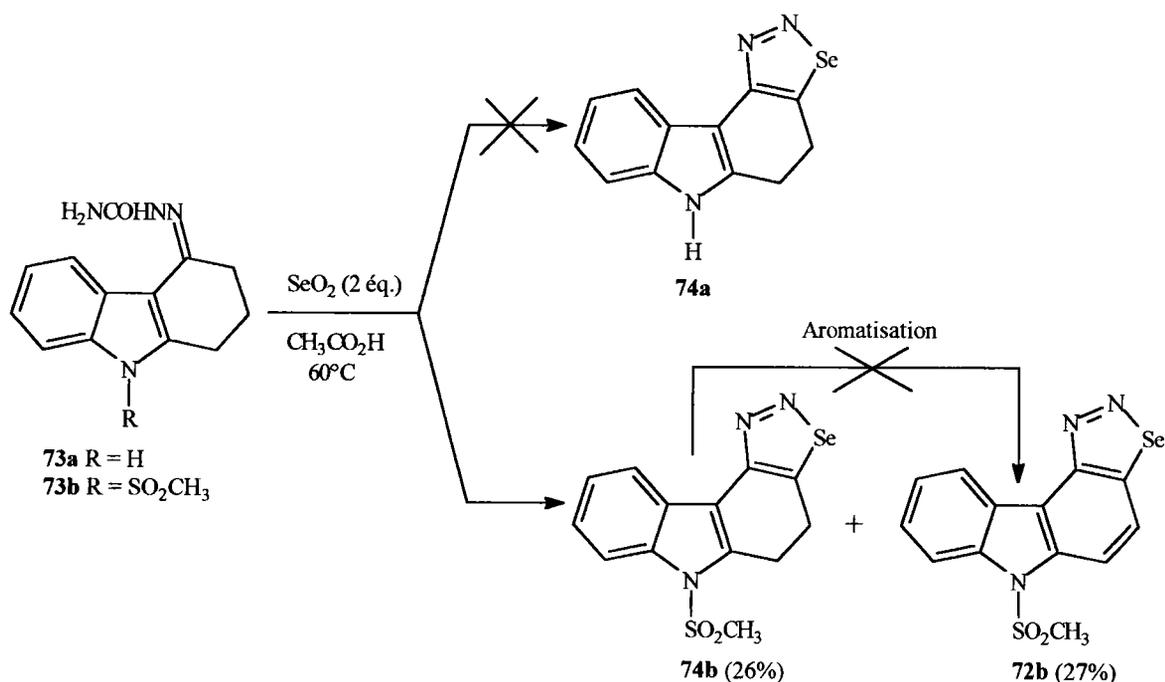


- Schéma 140 -

Afin de synthétiser les sélénadiazolocarbazoles **72a** et **72b**, les semicarbazones ont été chauffées à 60°C dans l'acide acétique glacial en présence de deux équivalents de dioxyde de sélénium <78JHC(15)501> (Schéma 141).

Dans le cas de la semicarbazone **73a**, la tétrahydrocarbazol-4-one **10a** est obtenue avec un rendement de 85% et résulte de l'hydrolyse de la semicarbazone après traitement du mélange réactionnel par l'eau (Schéma 141).

Dans le cas de la semicarbazone **73b**, composé N-protégé, le 5,6-dihydro-4*H*-[1,2,3]sélénadiazolo[5,4-*c*]carbazole **74b** et le 6*H*-[1,2,3]sélénadiazolo[5,4-*c*]carbazole **72b** sont isolés avec des rendements respectifs de 26% et 27% (Schéma 141).



- Schéma 141 -

Comme nous l'avons fait lors de la préparation du [1,2,3]sélénadiazolo[4,5-*a*]carbazole **46** (cf. Ch 10.1.1.a), nous avons étudié différentes modifications des conditions opératoires, afin de noter leurs influences sur la proportion des dérivés aromatique et non aromatique:

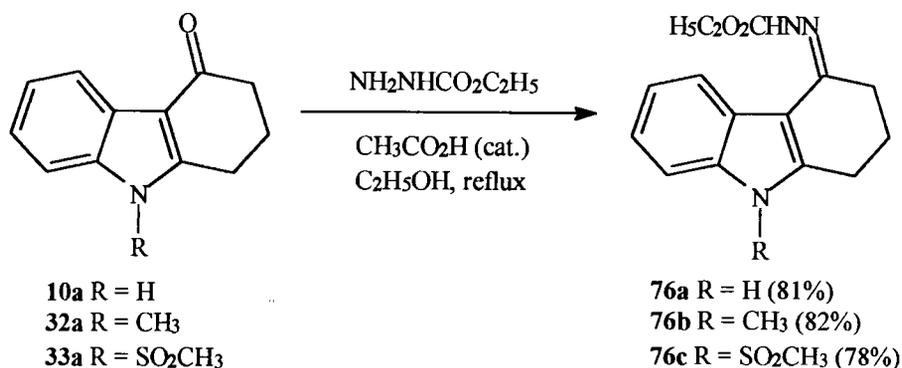
- modifications de la durée de la réaction: 1, 3 ou 18 heures à 60°C,
- modifications de la proportion de dioxyde de sélénium: 2, 4 ou 6 équivalents,
- modifications de la température de réaction: 60°C ou à reflux.

Toutefois, la proportion de composé dihydro **74b** et de composé aromatisé **72b** reste toujours de 1:1.

Le traitement du dihydro-sélénadiazolocarbazole **74b** par la DDQ à reflux dans le benzène ou par le dioxyde de manganèse à reflux dans le chloroforme n'a pas permis d'accéder au dérivé aromatisé **72b** (Schéma 141).

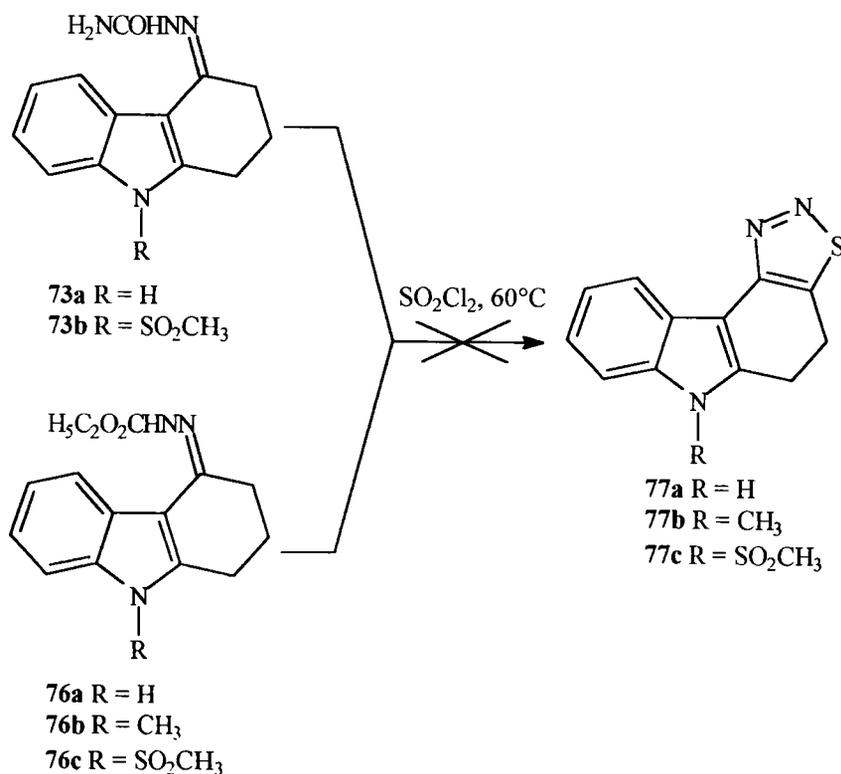
b. 6H-[1,2,3]Thiadiazolo[5,4-c]carbazole (75)

Afin de préparer les analogues soufrés, nous avons, lors d'une première étape, synthétisé les carbéthoxyhydrazones **76a-c** à partir des tétrahydrocarbazol-4-ones **10a**, **32a** et **33a** <55JA(77)5359> (Schéma 142).



- Schéma 142 -

Les essais de cyclisation des carbéthoxyhydrazones **76a-c** et des semicarbazones **73a-b** par le chlorure de thionyle <55JA(77)5359> n'ont pas abouti à la formation des dihydrothiadiazolocarbazoles **77a-c** correspondants (Schéma 143).

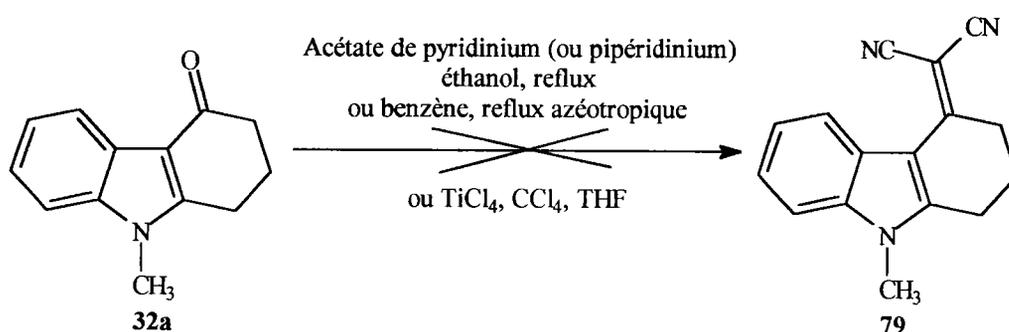


- Schéma 143 -

10.4.2 Essais de synthèse du 7H-pyrido[3,4-c]carbazole (78)

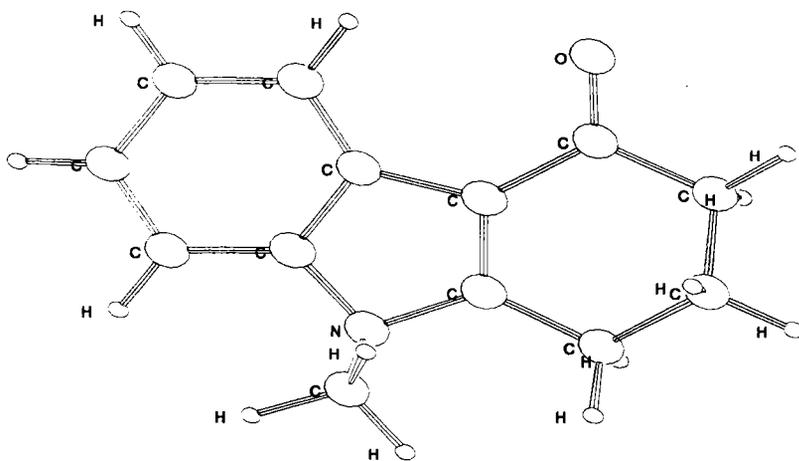
Les essais de condensation du malononitrile sur la tétrahydrocarbazol-4-one **32a**, catalysée par l'acétate de pyridinium ou de pipéridinium <67OR(15)204> <58JA(80)2806> <66JOC(31)2784> n'ont pas permis d'obtenir l'alkylidènemalononitrile **79** (Schéma 144). De même, l'utilisation d'hydrure de sodium n'a pas donné de résultats plus concluants (Schéma 144).

Nous avons alors tenté de faire la condensation à l'aide de tétrachlorure de titane <94JCS(P1)3065>. Seule la cétone de départ est récupérée (Schéma 144).

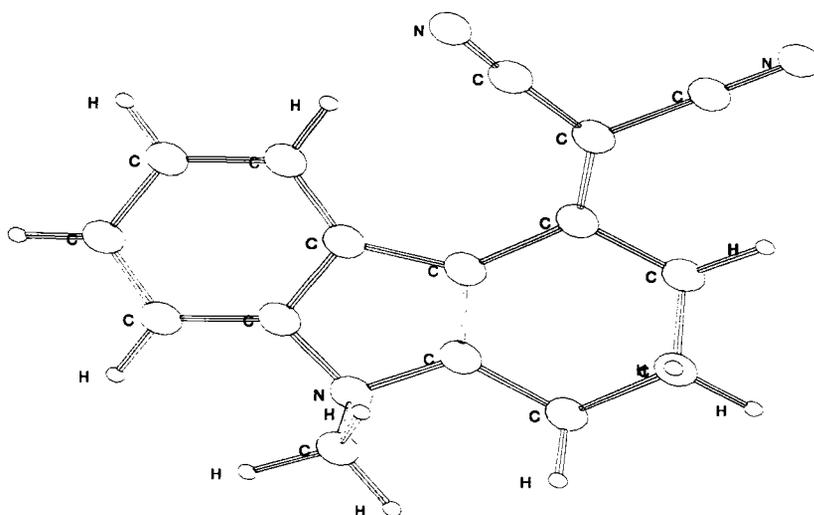


- Schéma 144 -

La structure de la tétrahydrocarbazol-4-one et notamment la faible distance, séparant la fonction cétonique de l'hydrogène en position 5, pourrait expliquer les résultats obtenus (Figure 8). En effet, le malononitrile semble être un groupement trop encombrant pour venir s'insérer (Figure 8).



9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one



9-méthyl-4-dicyanométhylidène-1,2,3,9-tétrahydrocarbazole

- **Figure 8:** Structures obtenues après minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire et après optimisation de la géométrie (Modélisation par le programme EMO) -

10.5 Préparation des analogues tétracycliques à partir des dérivés des 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-ones

En se basant sur la réactivité des hydrogènes en α de la fonction cétonique, nous avons construit différents tétracycles tels que des furo-, pyrazolo-, thiéno- et sélénolo-carbazoles.

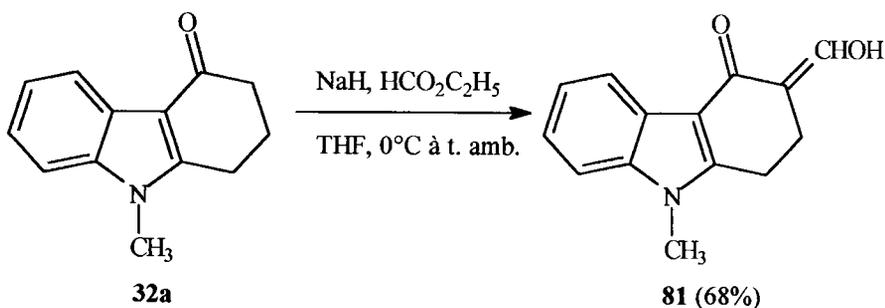
10.5.1 Synthèse du 6H-furo[3,2-c]carbazole (80)

Trois étapes sont nécessaires à la synthèse des furocarbazoles:

- Préparation des α -hydroxyméthylidènes
- Aromatisation,
- Construction du cycle furannique.

a. Préparation du 9-méthyl-3-hydroxyméthylidène-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one (81)

L'hydroxyméthylidène **81** est synthétisé en faisant réagir la tétrahydrocarbazol-4-one **32a** avec le formiate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium <94JCS(P1)2131> (Schéma 145). Le rendement est de 68%.

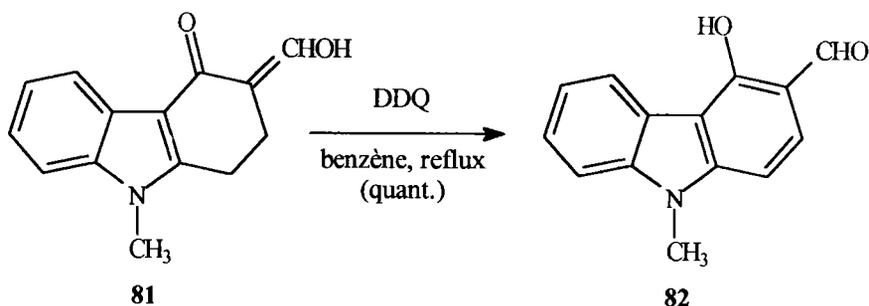


- Schéma 145 -

Contrairement au cas de la tétrahydrocarbazol-1-one (Cf. Ch 10.2.1 Schéma 119) où l'on observe la présence du dérivé aromatisé correspondant, le 4-hydroxy-9H-carbazole-3-carbaldéhyde **82** n'est jamais observé.

b. Aromatisation

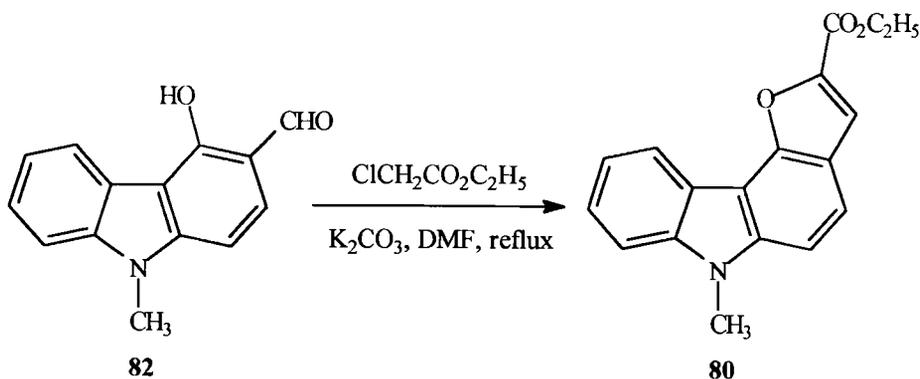
Le dérivé tétrahydro **81** est aromatisé quantitativement en 4-hydroxy-9*H*-carbazole-3-carbaldéhyde **82** par la DDQ à reflux dans le benzène (Schéma 146).



- Schéma 146 -

c. Construction de l'hétérocycle furannique <76CR(282C)465>

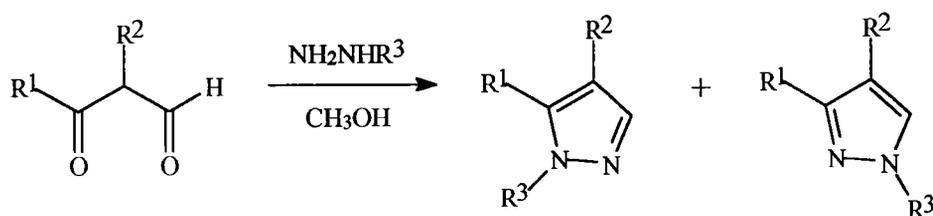
Le carbazole **82** est condensé avec le chloroacétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium, donnant accès au 6*H*-furo[3,2-*c*]carbazole **80** avec un rendement de 70% (Schéma 147).



- Schéma 147 -

10.5.2 Synthèse du 6*H*-pyrazolo[4,3-*c*]carbazole (83)

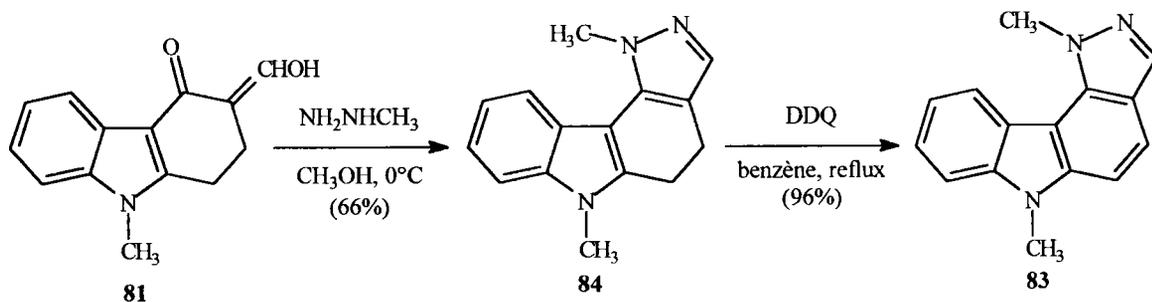
L'hétérocycle pyrazolique résulte de la condensation de l'hydrazine (ou d'un de ses dérivés) sur un composé β -dicarbonylé (Schéma 148). La régiosélectivité de la réaction est fonction de la température à laquelle se fait la condensation <86JCR(S)166>.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{alkyl, aryl}; \text{R}^3 = \text{H, alkyl, aryl}$

- Schéma 148 -

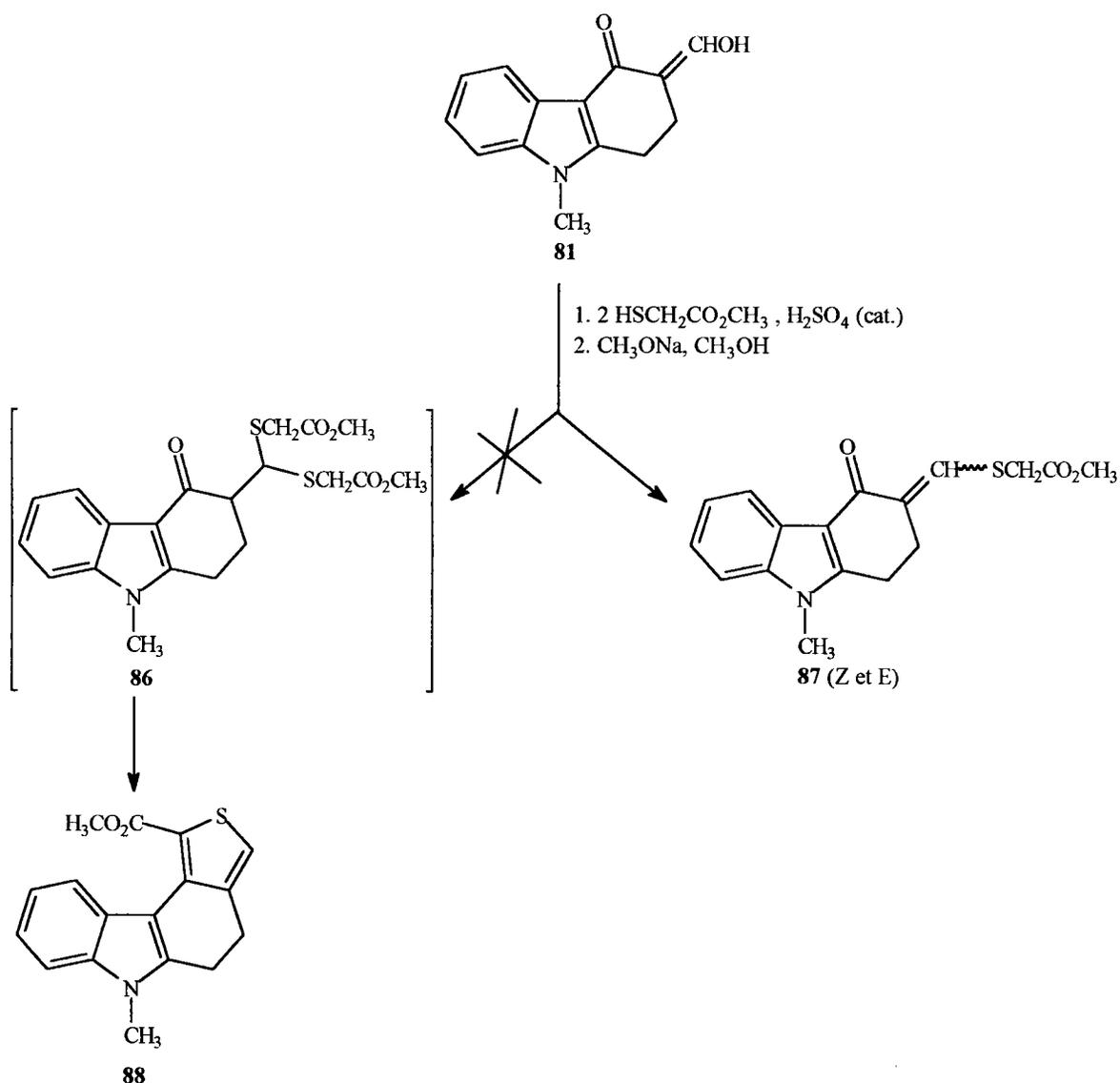
Nous avons choisi de condenser le méthylhydrazine sur la 3-hydroxyméthylidène-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one **81**. Le 1,6-diméthyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrazolo[4,5-*c*]carbazole **84** est obtenu avec un rendement de 66% (Schéma 149). L'aromatisation de ce dernier par la DDQ conduit quantitativement au pyrazolo[4,3-*c*]carbazole **83** (Schéma 149).



- Schéma 149 -

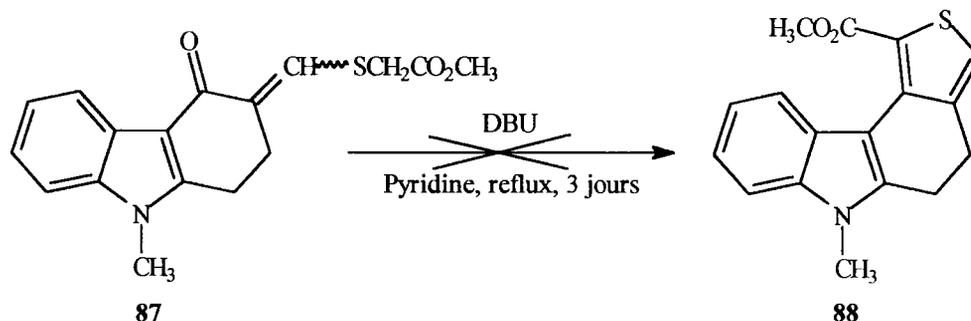
10.5.3 Essais de synthèse du 6*H*-thiéno[3,4-*c*]carbazole (85)

Afin de construire les dérivés thiophéniques selon la méthode de FIESSERMANN <62GEP1 088 507>, nous avons traité l'hydroxyalkylidène **81** par deux équivalents de thioglycolate de méthyle, puis cyclisé le dithioacétal **86**, non isolé, par le méthanolate de sodium (Schéma 150). Dans de telles conditions et comme dans le cas de la tétrahydrocarbazol-1-one (Cf. Ch 10.2.2.a Schéma123), le composé **87** (non pas le thiophène correspondant) est obtenu quasi quantitativement (Schéma 150).



- Schéma 150 -

Des essais de cyclisation par le méthanolate de sodium à reflux dans le toluène ou le xylène n'ont pas permis l'accès au thiéno-carbazole (Schéma 151). De même, en forçant les conditions, trois jours à reflux dans la pyridine en présence de DBU <92CC880>, le 5,6-dihydro-4*H*-thiéno[3,4-*c*]carbazole **88** ne s'est pas formé (Schéma 151).



- Schéma 151 -

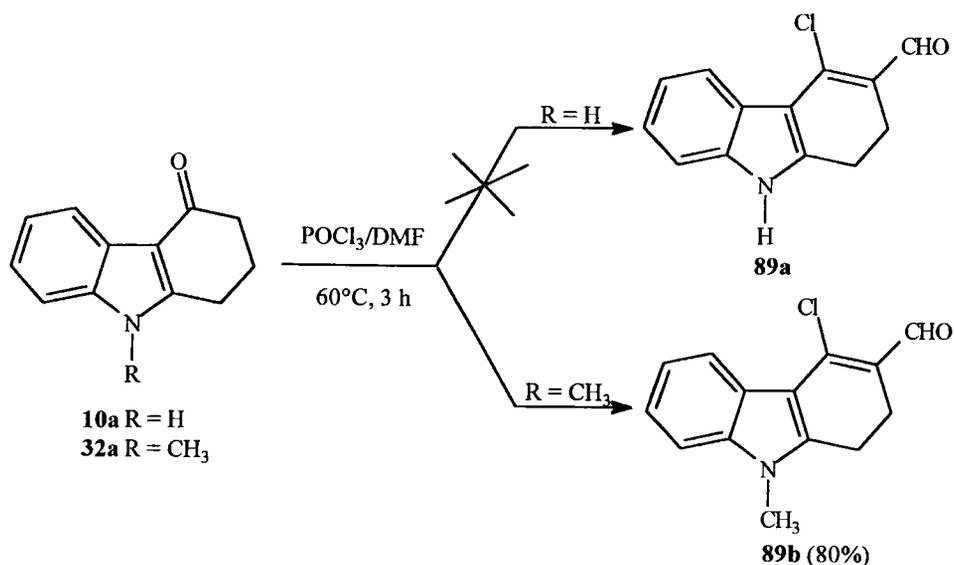
10.5.4 Synthèse de 6*H*-thiéno[3,2-*c*]- et 6*H*-sélénolo [3,2-*c*]-carbazoles

La méthode de synthèse procède selon trois étapes:

- Préparation des β -chloroacroléines,
- Construction du noyau thiophénique ou sélénophénique,
- Aromatisation.

a. Préparation du 4-chloro-1,9-dihydro-2*H*-carbazole-3-carbaldéhyde (89**) par réaction de VILSMEIR-HAACK-ARNOLD aux dépens de la tétrahydrocarbazol-4-one.**

En faisant réagir la tétrahydrocarbazol-4-one **10a** avec deux équivalents du réactif de VILSMEIR-HAACK, le dérivé **89a** n'est pas obtenu (Schéma 152). Par contre, dans le cas du dérivé N-méthylé **32a**, le carbaldéhyde **89b** est préparé avec un rendement de 80% (Schéma 152).



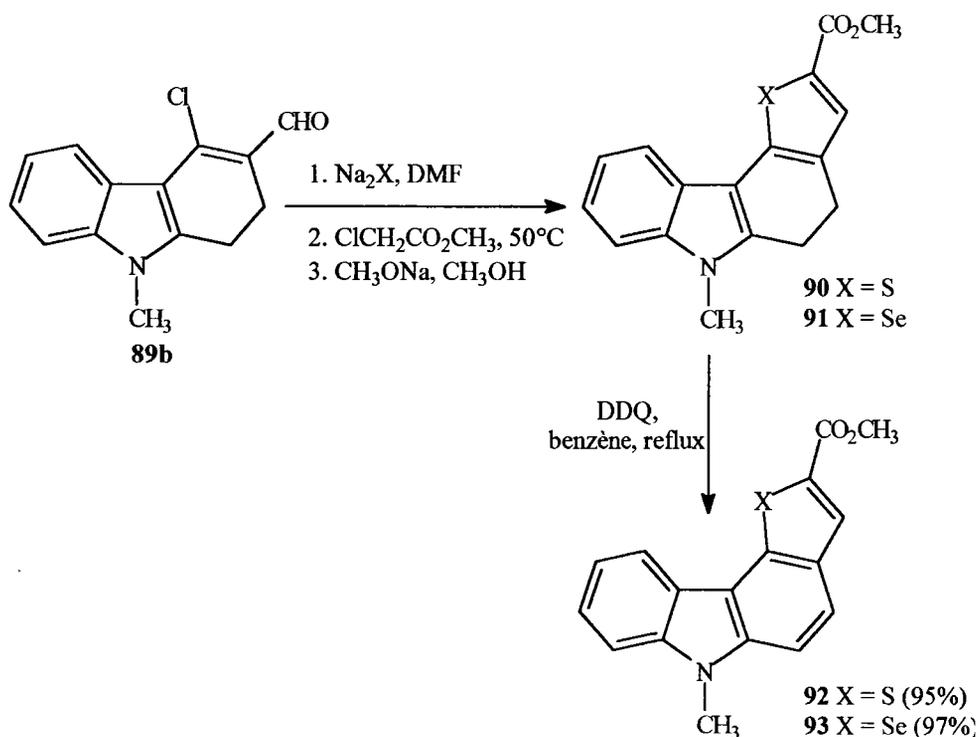
- Schéma 152 -

b. Construction des cycles thiophénique <86HC(44)130> et sélénophénique <73CR(277C)37> <74CR(278C)1201> <75CR(279C)85>

Le composé **89b** est condensé avec le sulfure ou le sélénure de sodium, puis avec le chloroacétate de méthyle (Schéma 153). Les thio- ou sélénioethers, intermédiaires non isolés, sont cyclisés, à l'aide d'une base, en thiophène ou sélénophène (Schéma 153). Par cette méthode, les 5,6-dihydro-4*H*-thiéno[3,2-*c*]carbazole **90** et 5,6-dihydro-4*H*-sélénophéno[3,2-*c*]carbazole **91** ont été synthétisés avec des rendement de 95% (Schéma 153).

c. Aromatisation

Dans la dernière étape, les composés **90** et **91** sont aromatisés quantitativement par la DDQ en 6*H*-thiéno[3,2-*c*]carbazole **92** et 6*H*-sélénophéno[3,2-*c*]carbazole **93** respectivement (Schéma 153).



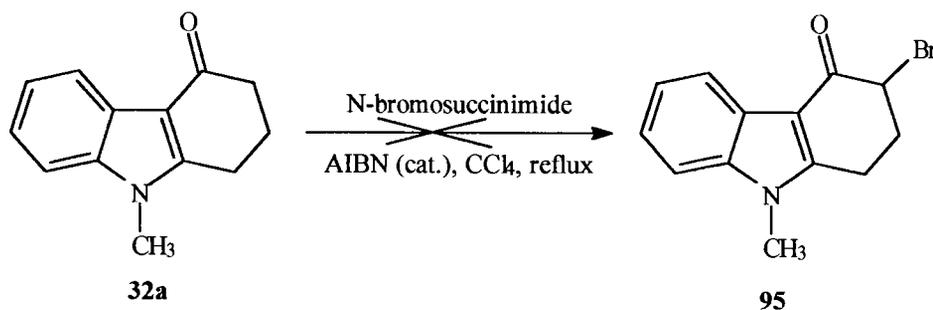
- Schéma 153 -

10.5.5 Essais de synthèse du 6*H*-thiazolo[5,4-*c*]carbazole (94)

Afin de construire des thiazolocarbazoles, nous avons essayé de bromer la tétrahydrocarbazol-4-one en α de la fonction cétonique. Différents types de réaction ont été utilisés:

a. Bromation radicalaire

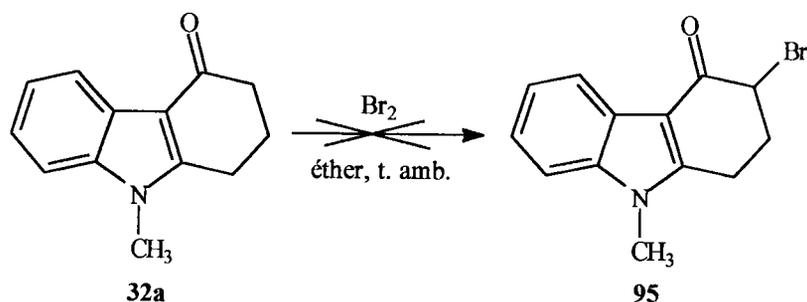
Avec la NBS dans le tétrachlorure de carbone en présence d'une quantité catalytique d'AIBN et après 24 heures de reflux, aucun dérivé bromé n'est observé et la cétone de départ est récupérée dans sa totalité (Schéma 154).



- Schéma 154 -

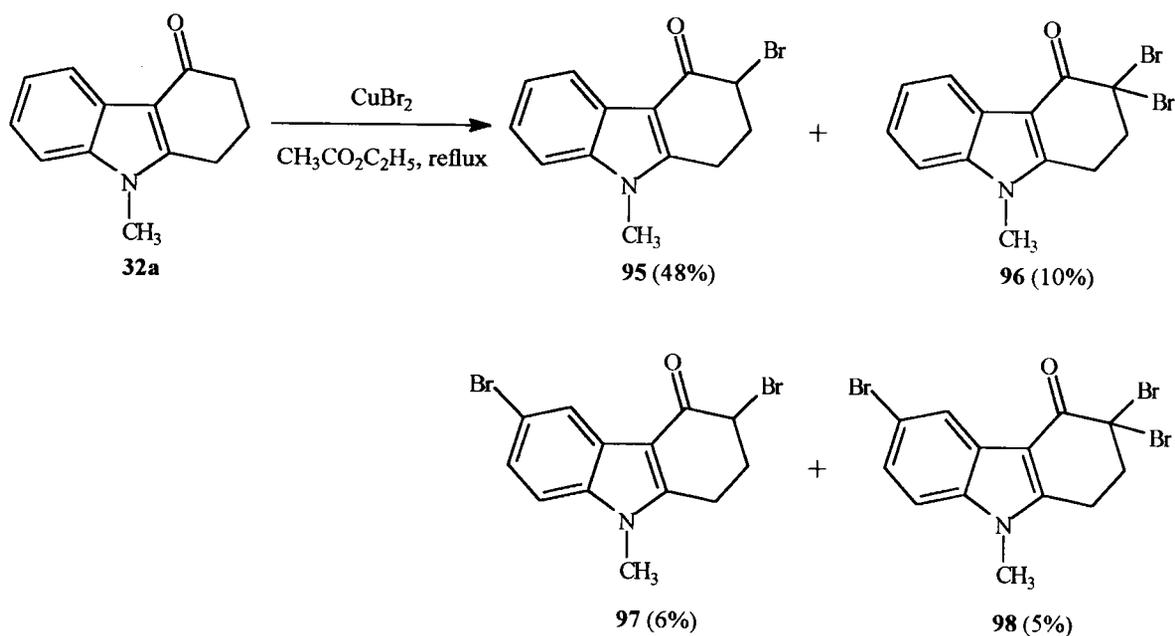
b. Bromation électrophile

Un premier essai a été réalisé par le brome dans l'éther à température ambiante. La tétrahydrocarbazol-4-one **32a** n'a pas été bromée. Mais la faible solubilité de cette cétone dans l'éther pourrait expliquer que la bromation n'ait pas eu lieu (Schéma 155).



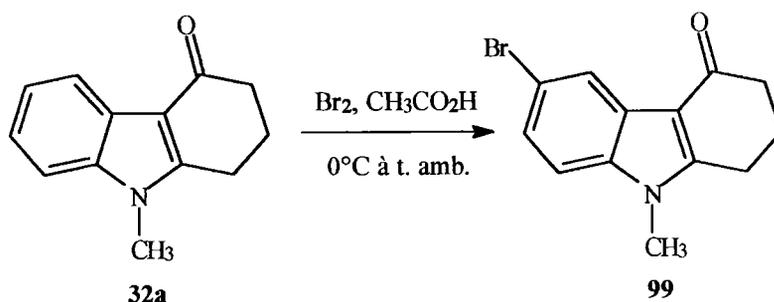
- Schéma 155 -

La tétrahydrocarbazol-4-one **32a** a été traitée par le bromure de cuivre (Cu^{II}) à reflux dans l'acétate d'éthyle <85H(23)165>. Dans de telles conditions, le dérivé α -bromé **95** a été obtenu avec un rendement de 48% (Schéma 156). De plus, les dérivés dibromés **96** et **97** ainsi que le dérivé tribromé **98** ont été isolés (Schéma 156).



- Schéma 156 -

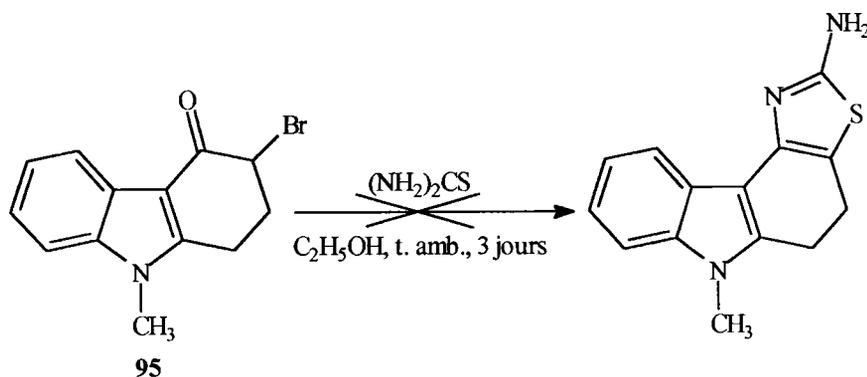
Le dernier essai de bromation a été réalisé par le brome dans l'acide acétique. Le composé majoritaire est le produit de bromation du cycle aromatique (Schéma 157).



- Schéma 157 -

c. Essais de synthèse du thiazolo[5,4-c]carbazole

La 3-bromo-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 95 est traité à température ambiante dans l'éthanol absolu par un équivalent de thiourée <51OR(6)367> (Schéma 158). Toutefois, le produit obtenu n'a pu être identifié (Schéma 158).



- Schéma 158 -

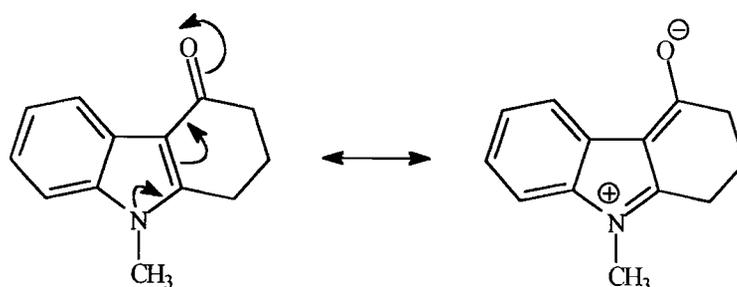
Nous n'avons pas étudié d'autres conditions ni d'autres thioamides (thioformamide, thioacétamide...) afin d'obtenir un thiazolo-carbazole.

10.6 Conclusions

A partir des tétrahydrocarbazol-4-ones, nous avons préparé des séléndiazolo-, furo-, thiéno-, sélénolo- et pyrazolo-carbazoles.

Nous avons démontré, dans cette partie, que la construction des hétérocycles se fait plus aisément que dans le cas des tétrahydrocarbazol-1-ones: moins de réactions secondaires sont observées notamment en ce qui concerne les réactions de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD et de synthèse du dérivé hydroxyméthylidénique.

Il semblerait que la réactivité de la fonction cétonique soit favorisée: la fonction cétonique est une fonction conjuguée activée par la possibilité de délocalisation du doublet électronique de l'azote (N9) (Schéma 159).



- Schéma 159 -

Le seul inconvénient majeur est lié à la structure de la tétrahydrocarbazol-4-one: le faible espace existant entre la fonction cétonique et l'hydrogène en position 5 pourrait justifier que la condensation de KNOEVENAGEL du malononitrile et la cyclisation conduisant au thiéno[4,5-c]carbazole n'aient pas eu lieu.

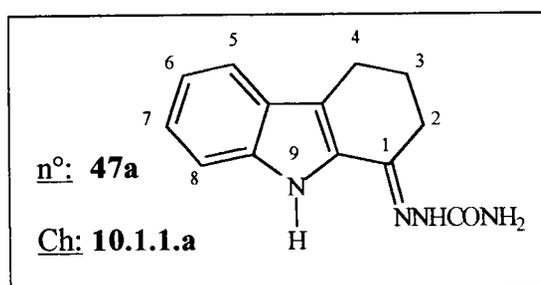
Chapitre 11: Partie expérimentale 2: Synthèses des dérivés tétracycliques

Semicarbazones 47 et 73

Mode opératoire général:

Une solution de tétrahydrocarbazolone (**2a-b**, **31a**, **10a** ou **33a**) (5 mmol), de chlorhydrate de semicarbazide (0.56 g, 5 mmol) et de carbonate de sodium (0.53 g, 5 mmol) dans 25 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 15 heures. Le mélange refroidi est versé dans un mélange glace-eau. Le précipité est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

Semicarbazone de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 47a



* Rendement: 93%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans l'éthanol

* P.F.: 250-252°C

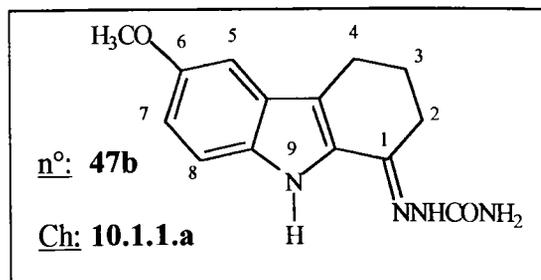
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

1.45(2H, m, H_3), 2.03(2H, t, J 6.8, H_2), 2.21(2H, t, J 6.8, H_4),
5.42(2H, sl, NH_2), 6.40(1H, dd, J 7.4, H_6), 6.54(1H, dd, J 7.3, H_7),
6.71(1H, d, J 7.4, H_5), 6.87(1H, d, J 7.3, H_8), 8.7(1H, s, NH),
10.31(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (242 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	64.45	5.8	23.15
Trouvé	64.4	5.7	23.3

Semicarbazone de la 6-méthoxy-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 47b



* Rendement: 92%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans l'éthanol

* P.F.: 238-240°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

2.05(2H, m, H_3), 2.68(2H, t, J 6.0, H_2), 2.82(2H, t, J 6.1, H_4),

3.87 (3H, s, 6- CH_3), 6.50(2H, sl, NH_2), 6.89(1H, d, J 2.3, H_5),

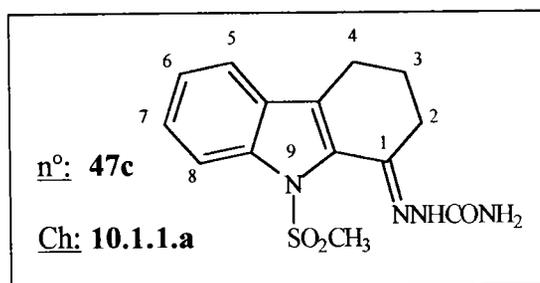
6.92(1H, dd, J 8.7 et 2.3, H_7), 7.21(1H, d, J 8.7, H_8), 9.23(1H, s, NH),

10.61(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (272 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	61.75	5.9	20.6
Trouvé	61.55	5.9	20.65

Semicarbazone de la 9-méthylsulfonyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 47c



* Rendement: 96%

* Aspect: solide gris, recristallisable dans l'éthanol

* P.F.: 256°C

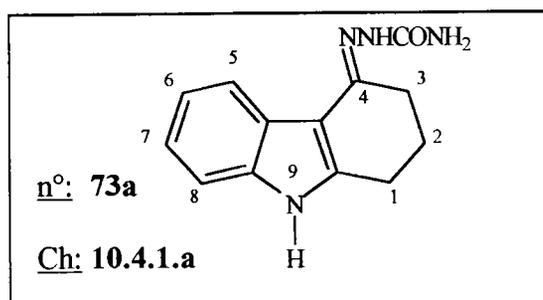
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

1.61(2H, m, *H3*), 2.24(2H, t, J 6.6, *H2*), 2.38(2H, t, J 6.7, *H4*),
3.19(3H, s, 9-*CH*₃), 5.23-6.25(2H, sl, *NH*₂), 6.80-6.90(2H, m, *ArH*),
7.08(1H, d, J 7.5, *H5*), 7.63(1H, d, J 7.9, *H8*), 8.90(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (320 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	52.5	5.0	17.5
Trouvé	52.35	5.1	17.5

Semicarbazone de la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 73a



* Rendement: 92%

* Aspect: solide gris, recristallisable dans l'éthanol

* P.F.: 232-234°C

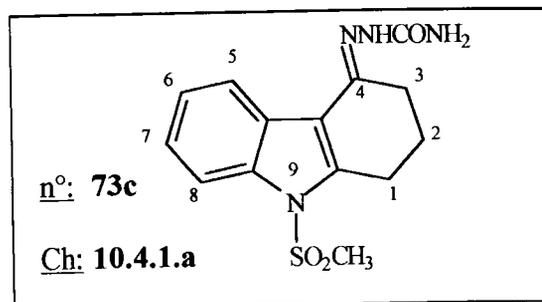
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

2.03(2H, m, *H3*), 2.51(2H, t, J 6.4, *H2*), 2.82(2H, t, J 6.4, *H4*),
5.97(2H, sl, *NH*₂), 6.86-7.37(3H, m, *ArH*), 7.78-8.04(1H, m, *H5*),
8.54(1H, s, *NH*), 10.66(1H, sl, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (242 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	64.45	5.75	23.15
Trouvé	64.75	6.0	23.3

Semicarbazone de la 9-méthylsulfonyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 73b



* Rendement: 94%

* Aspect: solide beige, recristallisable dans l'éthanol

* P.F.: 260°C (décomposition)

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

1.08(2H, m, *H*₂), 1.70(2H, t, J 6.8, *H*₃), 2.18(2H, t, J 6.8, *H*₁),

2.46(3H, s, 9-*CH*₃), 5.38(2H, sl, *NH*₂), 6.42(2H, m, *ArH*), 6.99(1H, m, *ArH*),

7.33(1H, m, *H*₅), 8.47(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (320 g/mol)

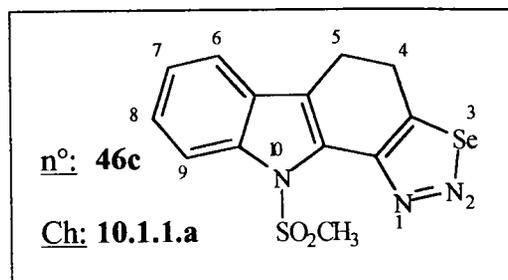
	C%	H%	N%
Calculé	52.5	5.0	17.5
Trouvé	52.7	5.1	17.65

Sélénadiazolo-carbazoles 46, 48, 74 et 72

Mode opératoire général:

A une solution, maintenue à 60°C, de semicarbazone (**48c** ou **73b**) (1.6 g, 5 mmol) dans l'acide acétique (10 ml), additionner sur une période d'une heure le dioxyde de sélénium (1.1 g, 10 mmol). La suspension est agitée pendant une heure à 60°C. Le mélange est filtré à chaud sur cellite et le précipité lavé à l'acide acétique (30 ml). Le filtrat est dilué avec de l'eau glacée (200 ml). Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5,10-Dihydro-10-méthylsulfonyl-4H-[1,2,3]sélénadiazolo[4,5-a]carbazole 46c



* Rendement: 42%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃/CH₃OH 95:5)

* P.F.: 200°C (décomposition)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

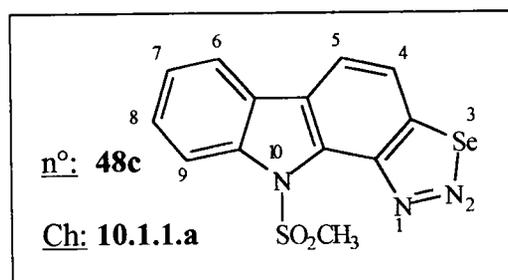
3.06(2H, t, J 7.8, H5), 3.39(2H, t, J 7.8, H4), 3.88(3H, s, 10-CH₃),

7.25-7.41(2H, m, ArH), 7.52(1H, dd, J 7.6 et 1.3, ArH), 8.13(1H, d, J 7.6, H9)

* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₁₁N₃O₂SSe (352 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	44.3	3.15	11.9
Trouvé	44.3	3.0	11.6

10-Méthylsulfonyl-10H-[1,2,3]sélénadiazolo[4,5-a]carbazole 48c



* Rendement: 21%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃/CH₃OH 95:5)

* P.F.: 192-194°C (décomposition)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

4.06(3H, s, 10-CH₃), 7.51(1H, dd, J 7.4 et 0.9, H7),

7.56(1H, dd, J 7.9 et 1.4, H8), 8.14(1H, dd, J 7.4 et 0.9, H6),

8.24(1H, d, J 8.3, H5), 8.32(1H, d, J 7.8, H9), 8.37(1H, d, J 8.3, H4)

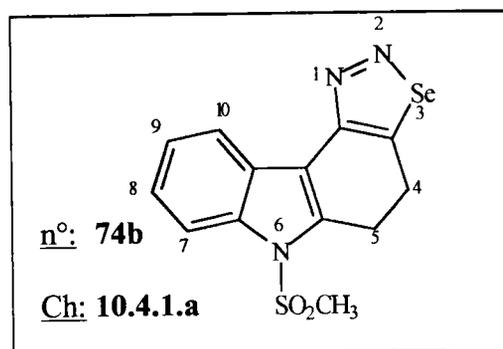
* R.M.N. ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_c :

43.43(CH_3); 115.71, 118.23, 119.65, 123.83, 127.42 (CH Ar)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{SSe}$ (350 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	44.5	2.6	12.0
Trouvé	44.7	2.8	11.8

5,6-Dihydro-6-méthylsulfonyl-4H-[1,2,3]séléniadiazolo[5,4-c]carbazole 74b



* Rendement: 26%

* Aspect: Solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice
(CH_2Cl_2 /éther de pétrole 1:1)

* P.F.: 142-144°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_H :

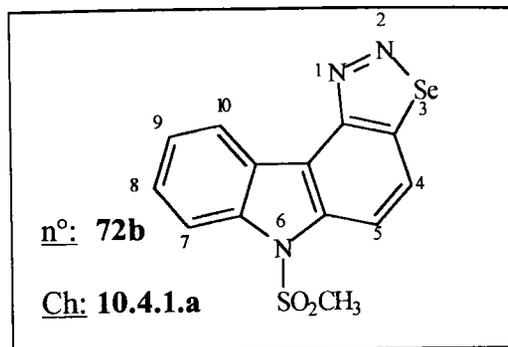
3.12(3H, s, 6- CH_3), 3.45(4H, m, H_4 et H_5), 7.32-7.41(2H, m, ArH),

7.98-8.02(1H, m, ArH), 8.24-8.29(1H, m, H_{10})

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSe}$ (352 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	44.3	3.15	11.9
Trouvé	44.4	3.3	11.75

6-Méthylsulfonyl-6H-[1,2,3]sélénadiazolo[5,4-c]carbazole 72b



* Rendement: 27%

* Aspect: Solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/éther de pétrole 1:1)

* P.F.: 190-192°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

2.91(3H, s 6-CH₃), 7.33(1H, dt, J 7.6 et 1.1, H₉), 7.42(1H, dt J 8.4 et 1.5, H₈),
7.99(2H, d, J 8.8, H₅ et H₇), 8.31(1H, d, J 8.8, H₄), 8.58(1H, dm, J 7.6, H₁₀)

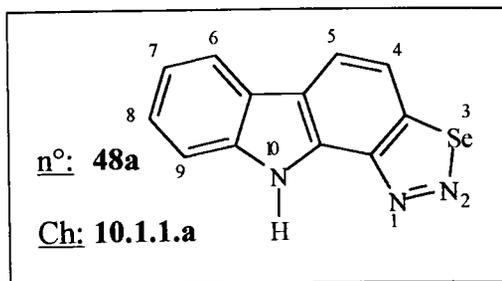
* R.M.N. ¹³C (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_C:

39.06(CH₃); 113.78, 115.94, 120.56, 123.49, 124.29, 128.10(C Ar); 120.91,
123.75, 136.27, 137.236, 141.46, 153.36(CH Ar)

* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₉N₃O₂SSe (350 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	44.6	2.6	12.0
Trouvé	44.5	2.8	11.85

10H-[1,2,3]Sélénadiazolo[4,5-a]carbazole 48a



Mode opératoire général de déprotection:

Additionner à une solution de sélénadiazolocarbazole **48c** (0.7 g, 2 mmol) dans le dioxanne (25 ml), une solution aqueuse de soude 0.1N (25 ml). Agiter à température ambiante pendant 13 heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau (50 ml). Le précipité est filtré, séché puis purifié par chromatographie sur gel de silice.

* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 244-246°C (décomposition)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

6.08(1H,dd, J 7.6, *H7*), 6.23(1H, dd, J 7.6, *H8*), 6.415(1H, d, J 7.6, *H6*),
6.65(1H, d, J 8.3, *H5*), 6.82(1H, d, J 7.6, *H9*), 7.02(1H, d, J 8.3, *H4*),
12.82(1H, s *NH*)

* Microanalyse: Formule brute C₁₂H₇N₃Se (272 g/mol)

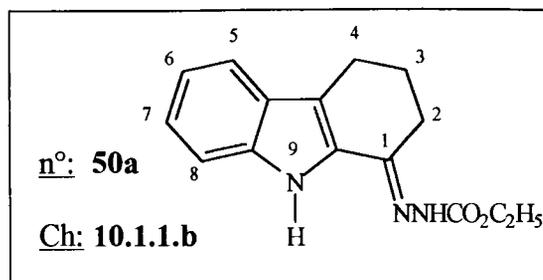
	C%	H%	N%
Calculé	52.95	2.6	15.45
Trouvé	53.05	2.6	15.3

Carbéthoxyhydrazones 50 et 76

Mode opératoire général:

Ajouter trois gouttes d'acide acétique à une solution de tétrahydrocarbazolone (**2a-b**, **30a**, **31a-b**, **10a**, **32a** ou **33a**) (5 mmol) et de carbéthoxyhydrazine (0.52 g, 5 mmol) dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace. La carbéthoxyhydrazone précipite et est filtrée.

Carbéthoxyhydrazone de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 50a



* Rendement: 78-83%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 122-124°C

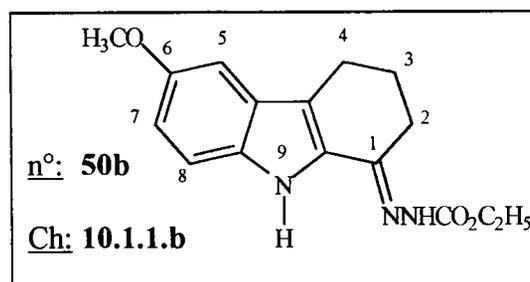
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

3.00(3H, t, J 4.4, CH_3), 3.46(2H, m, H_3), 3.72(2H, t, J 3.8, H_2),
3.94(2H, t, J 3.8, H_4), 4.70(2H, q, J 4.4, CH_2), 6.58(1H, dd, J 4.8, H_7),
6.67(1H, dd, J 5.1, H_6), 6.74(1H, d, J 5.1, H_5), 6.86(1H, d, J 4.8, H_8),
7.14(1H, s, NH), 8.29(1H, sl, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (271 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	66.4	6.3	15.5
Trouvé	66.65	6.45	15.7

Carbéthoxyhydrazone de la 6-méthoxy-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 50b



* Rendement: 78%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 148-150°C

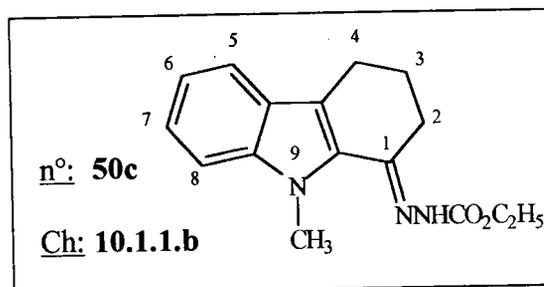
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.36(3H, t, J 7.0, CH_3), 2.05(2H, m, H_3), 2.66(2H, t, J 6.3, H_2),
 2.85(2H, t, J 6.3, H_4), 3.89(3H, s, 6- CH_3), 4.35(2H, q, J 7.0, CH_2),
 6.87(1H, d, J 1.9, H_5), 7.28(1H, dd, J 7.9 et 1.9, H_7), 7.55(1H, d, J 7.9, H_8),
 7.93(1H, s, NH), 8.23(1H, sl, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (301 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	63.8	6.3	13.95
Trouvé	63.7	6.5	13.9

Carbéthoxyhydrazone de la 9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 50c



* Rendement: 75-80%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 151-152°C

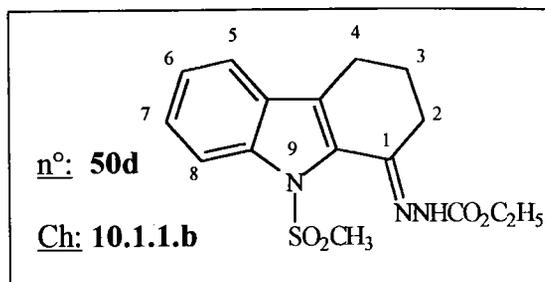
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.37(3H, t, J 7.2, CH_3), 2.06(2H, m, H_3), 2.56(2H, t, J 6.2, H_2),
 2.88(2H, t, J 6.2, H_4), 4.16(3H, s, 9- CH_3), 4.32(2H, q, J 7.2, CH_2),
 7.11(1H, td, J 6.9 et 1.9, ArH), 7.26-7.34(2H, m, ArH), 7.55(1H, d, J 7.8, H_8),
 7.93(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (285 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.3	6.8	14.7
Trouvé	67.0	6.9	14.8

Carbéthoxyhydrazone de la 9-méthylsulfonyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 50d



* Rendement: 72-75%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 188-190°C

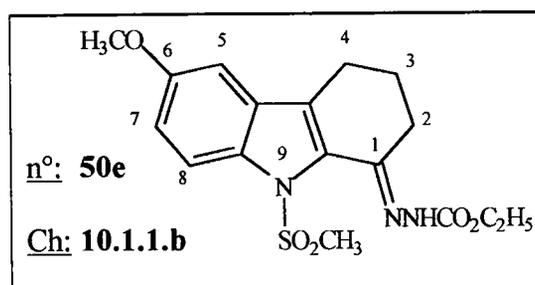
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.31(3H, t, J 7.1, CH_3), 2.07(2H, m, H_3), 2.57(2H, t, J 6.4, H_2),
2.78(2H, t, J 6.4, H_4), 4.09(3H, s, 9-CH_3), 4.25(2H, q, J 7.1, CH_2),
7.24(1H, d, J 7.1, H_5), 7.35(1H, dd, J 7.4, H_7), 7.48(1H, dd, J 7.1, H_6),
8.01(1H, d, J 7.4, H_8), 8.03(1H, sl, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (349 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	55.0	5.4	12.0
Trouvé	55.2	5.6	12.0

Carbéthoxyhydrazone de la 6-méthoxy-9-méthylsulfonyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 50e



* Rendement: 76%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 164-166°C

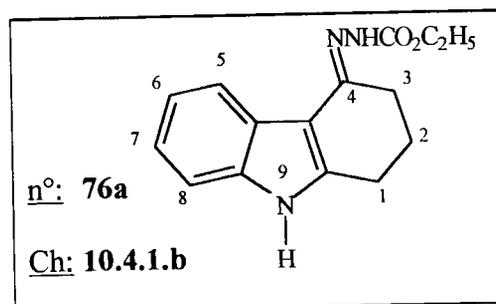
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.36(3H, t, J 7.1, CH_3), 2.05(2H, m, H_3), 2.55(2H, t, J 6.2, H_2),
 2.84(2H, t, J 6.2, H_4), 3.86(3H, s, 6- CH_3), 4.06(3H, s, 9- CH_3),
 4.32(2H, q, J 7.1, CH_2), 6.92-6.98(2H, m, ArH), 7.22(1H, d, J 8.1, H_8),
 7.86(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (379 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	53.8	5.55	11.1
Trouvé	53.6	5.7	10.95

Carbéthoxyhydrazone de la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-1-one 76a



* Rendement: 81%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 144-146°C

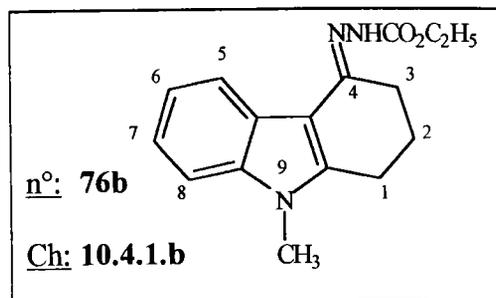
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

1.32(3H, t, J 7.1, CH_3), 2.05(2H, m, H_2), 2.49(2H, t, J 6.2, H_3),
 2.82(2H, t, J 6.2, H_1), 4.19(2H, q, J 4.4, CH_2), 6.82-7.30(3H, m, ArH),
 8.03-8.26(1H, m, H_5), 9.18(1H, s, NH), 10.83(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (271 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	66.4	6.3	15.5
Trouvé	66.3	6.5	15.4

Carbéthoxyhydrazone de la 9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 76b



* Rendement: 82%

* Aspect: Solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 170-172°C

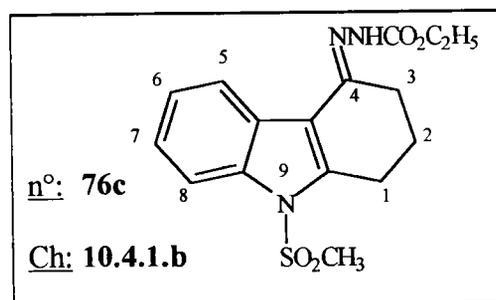
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.39(3H, t, J 6.9, CH_3), 2.08(2H, m, H_2), 2.50(2H, t, J 6.2, H_3),
2.74(2H, t, J 6.2, H_1), 3.58(3H, s, 9- CH_3), 4.32(2H, q, J 6.9, CH_2),
7.18-7.26(3H, m, ArH), 7.78(1H, s, NH), 8.35-8.40(1H, m, H_5)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (285 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.35	6.7	14.7
Trouvé	67.5	6.8	14.75

Carbéthoxyhydrazone de la 9-méthylsulfonyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 76c



* Rendement: 78-80%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans un mélange méthanol-eau

* P.F.: 172°C

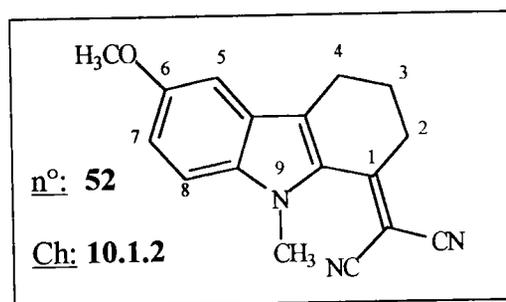
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.39(3H, t, J 6.2, CH_3), 2.08(2H, m, H_2), 2.50(2H, t, J 6.2, H_3),
2.74(2H, t, J 6.2, H_1), 3.46(3H, s, 9-CH_3), 4.32(2H, q, J 6.9, CH_2),
7.18-7.26(3H, m, ArH), 7.78(1H, sl, NH), 8.35-8.40(1H, m, H_5)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (349 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	55.0	5.45	12.0
Trouvé	55.1	5.4	12.2

6-Méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ylidène-malononitrile 52



Mode opératoire:

Une solution de tétrahydrocarbazol-1-one **30b** (3.4 g, 15 mmol) dans 15 ml d'éthanol est chauffée à reflux. Additionner 1 ml d'une solution d'acétate de pipéridinium dans l'acide acétique (préparée à partir de pipéridine (1 ml, 10 mmol) et d'acide acétique glacial (3 ml, 50 mmol)). Agiter à reflux 13 heures. La solution refroidie est versée dans l'eau (50 ml) et le précipité filtré et séché.

* Rendement: 26%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 196-198°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.18(2H, m, H_3), 2.95-3.06(4H, m, H_2 et H_4), 3.76(3H, s, 6-CH_3),
3.87(3H, s, 9-CH_3), 6.945(1H, d, J 2.3, H_5), 7.14(1H, dd, J 9.0 et 2.3, H_7),
7.55(1H, d, J 9.0, H_8)

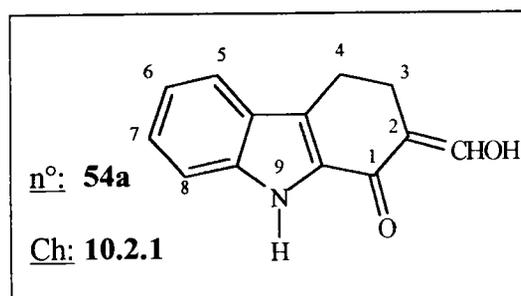
* R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} :

21.90, 24.30, 33.28(CH_2); 33.28(6-CH_3); 36.36(9-CH_3); 73.46(Cl);
100.65, 112.70, 120.03(CHAr); 114.28, 155.00, 126.26, 128.38(CAr);
133.43(C6); 140.07($\text{C}(\text{CN})_2$); 155.18, 161.86(CN)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (277 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.6	5.45	15.15
Trouvé	73.65	5.5	15.0

2-Hydroxyméthylidène-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 54a



Mode opératoire:

A 0°C , une solution de tétrahydrocarbazol-1-one **2a** (3.7 g, 0.02 mol) et de formiate d'éthyle (2.96 g, 0.04 mol) dans 60 ml de THF, est additionnée à une suspension de méthanolate de sodium (3.24 g, 0.06 mol) dans 20 ml de THF. Agiter à température ambiante pendant 14 heures. Evaporer le THF et dissoudre le résidu dans l'eau (100 ml). La solution est extraite au chloroforme (3x 50 ml) puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique (conc.) jusqu'à pH 4. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (3 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées puis concentrées sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

* Rendement: 85%

* Aspect: solide vert, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 142°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.73(2H, t, J 6.8, H_3), 3.02(2H, t, J 6.8, H_4), 7.15(1H, dd, J 7.3, H_6),
7.30-7.46(3H, m, ArH et CHOH), 7.65(1H, d, J 8.1, H_8), 9.92(1H, s, NH),
13.38(1/2H, sl, OH), 13.43(1/2H, sl, OH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₁₁NO₂ (213 g/mol)

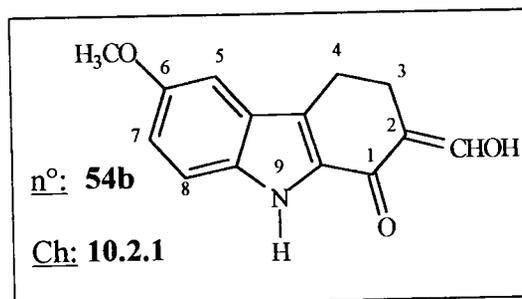
	C%	H%	N%
Calculé	73.2	5.2	6.6
Trouvé	73.1	4.9	6.8

α -Hydroxyméthylidène tétrahydrocarbazolones 54b-c et 81

Mode opératoire général:

A 0°C, additionner du formiate d'éthyle (7.84 g, 0.106 mol) à une suspension d'hydrure de sodium (dispersé dans 20% d'huile; 2.03 g, 68 mmol) dans du THF (50 ml). Agiter pendant 20 minutes puis ajouter la tétrahydrocarbazolone (**2b**, **30a** ou **32a**) (20 mmol) dans du THF (30 à 100 ml). Le mélange réactionnel est agité une heure à 0°C puis une nuit à température ambiante. La suspension est concentrée sous vide. Le résidu est solubilisé dans l'eau (100 ml). Acidifier par de l'acide chlorhydrique (conc.) jusqu'à pH 4. Extraire au dichlorométhane (2 x 75 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis séchées et évaporées. Le solide obtenu est purifié par chromatographie.

2-Hydroxyméthylidène-6-méthoxy-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 54b



* Rendement: 67%

* Aspect: solide orange, purifié par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 2:1)

* P.F.: 156-158°C (P.F. lit.: 165-170°C <79JCS(P1)1706>)

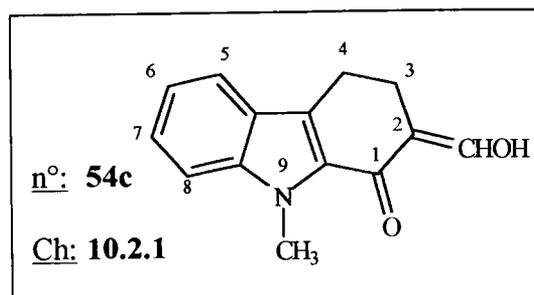
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H :

2.71(2H, t, J 6.8, H3), 2.97(2H, t, J 6.8, H4), 3.86(3H, s, 6-CH₃),
6.97(1H, d, J 2.2, H5), 7.04(1H, dd, J 9.1 et 2.2, H7), 7.29(1H, s, CHOH),
7.55(1H, d, J 9.1, H8), 9.74(1H, s, NH), 10.65(1H, sl, OH)

* Microanalyse: Formule brute $C_{14}H_{13}NO_3$ (243 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.1	5.35	5.8
Trouvé	69.3	5.1	6.0

2-Hydroxyméthylidène-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 54c



* Rendement: 78%

* Aspect: solide verdâtre, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 160-162°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H :

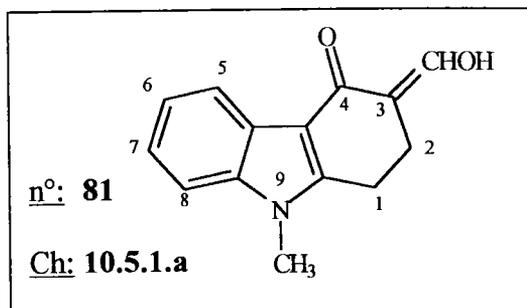
2.70(2H, t, J 6.9, H3), 2.94(2H, t, J 6.9, H4), 3.71(3H, s, 9- CH_3),

7.20-7.35(5H, m, ArH et CHOH), 14.36(1H, sl, OH)

* Microanalyse: Formule brute $C_{14}H_{13}NO_2$ (227 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.0	5.7	6.15
Trouvé	73.8	5.9	6.0

3-Hydroxyméthylidène-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 81



* Rendement: 68%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 158-160°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.64(2H, t, J 6.9, *H1*), 2.86(2H, t, J 6.9, *H2*), 3.64(3H, s, 9-*CH*₃),

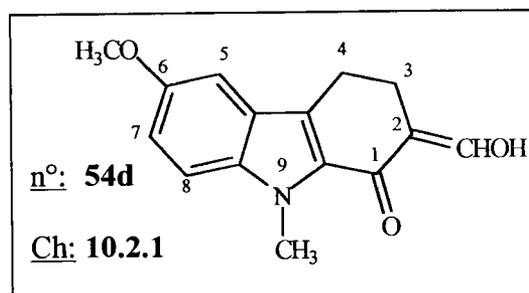
7.23-7.30(4H, m, *ArH* et *CHOH*), 8.17-8.21(1H, m, *H5*), 10.00(1H, sl, *OH*)

* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₃NO₂ (227 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.0	5.7	6.15
Trouvé	73.85	5.9	6.35

2-Hydroxyméthylidène-6-méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-

1-one 54d



Mode opératoire:

A 0°C, additionner une solution de la tétrahydrocarbazol-1-one **30b** (4.6 g, 0.02 mol) et de formiate d'éthyle (2.96 g, 0.04 mol) dans l'éther anhydre (120 ml) à une suspension de méthanolate de sodium (2.2 g, 0.04 mol) dans l'éther anhydre (40 ml). Agiter à température ambiante durant 15 heures. Filtrer et laver le sel formé à l'éther puis dissoudre ce sel dans l'eau (200 ml). Acidifier jusqu'à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique (conc.). Extraire à l'éther (3 x

100 ml). Les phases organiques sont réunies et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

* Rendement: 86%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 94-96°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.64(2H, t, J 6.8, H3), 2.94(2H, t, J 6.98, H4), 3.87(3H, s, 6-CH₃),
4.04(3H, s, 9-CH₃), 6.98(1H, d, J 2.3, H5), 7.07(1H, dd, J 9.1 et 2.3, H7),
7.26(1H, d, J 9.1, H8), 7.30(1/3H, s, CHOH), 7.34(2/3H, s, CHOH),
13.74(2/3H, s, OH), 13.79(1/3H, s, OH)

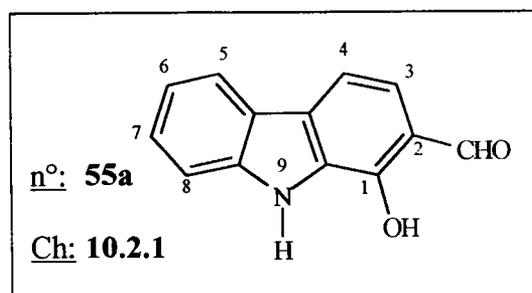
* Microanalyse: Formule brute C₁₅H₁₅NO₃ (257 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	70.0	5.8	5.45
Trouvé	70.3	5.55	5.7

Mode opératoire général d'aromatisation par la DDQ

La DDQ (2.27 g, 10 mmol) et le composé à aromatiser (10 mmol) sont chauffés à reflux dans le benzène (50 ml) pendant 30 à 60 minutes. Le solvant est évaporé. Le solide obtenu est dissout dans du dichlorométhane et directement purifié par chromatographie ou filtration sur alumine.

1-Hydroxy-9H-carbazole-2-carbaldéhyde 55a



* Rendement: 98%

* Aspect: solide jaune, purifié par filtration sur gel d'alumine (CH₂Cl₂)

* P.F.: 154-156°C

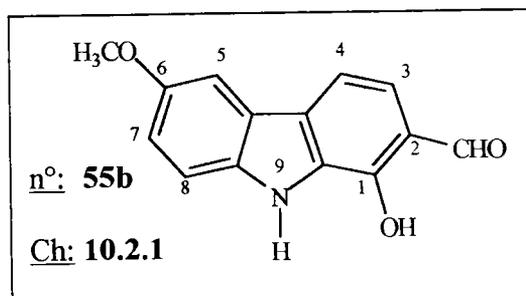
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

7.28-7.32(1H, m, *H7*), 7.36(1H, d, J 8.1, *H3*), 7.50-7.52(2H, m, *H5* et *H6*),
7.68(1H, d, J 8.1, *H4*), 8.08(1H, d, J 7.9, *H8*), 8.62(1H, sl, *NH*),
9.98(1H, s, *CHO*), 11.76(1H, s, *OH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.9	4.3	6.6
Trouvé	74.1	4.1	6.9

1-Hydroxy-6-méthoxy-9H-carbazole-2-carbaldéhyde 55b



* Rendement: 98%

* Aspect: solide jaune, purifié par filtration sur gel d'alumine (CH_2Cl_2)

* P.F.: 156-158°C

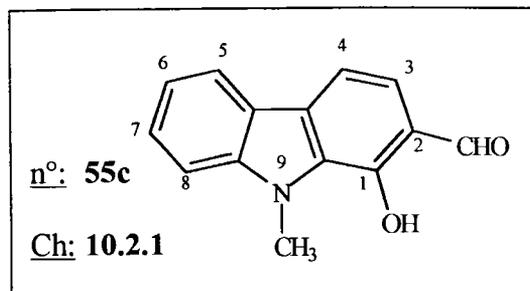
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

3.93(3H, s, *6-CH*₃), 7.17(1H, dd, J 8.9 et 2.4, *H7*), 7.32(1H, d, J 8.2, *H3*),
7.41(1H, d, J 8.9, *H8*), 7.49(1H, d, J 2.4, *H5*), 7.62(1H, d, J 8.2, *H4*),
8.53(1H, sl, *NH*), 9.98(1H, s, *CHO*), 11.79(1H, s, *OH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (241 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.7	4.6	5.8
Trouvé	69.95	4.4	5.55

1-Hydroxy-9-méthyl-9H-carbazole-2-carbaldéhyde 55c



* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par filtration sur gel d'alumine (CH₂Cl₂)

* P.F.: 90-92°C

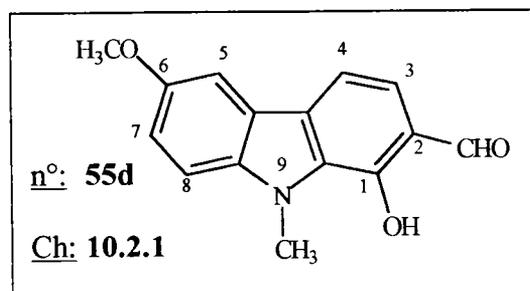
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

4.07(3H, s, 9-CH₃), 7.23-7.30(1H, m, H7), 7.34(1H, d, J 8.2, H3),
7.47-7.50(2H, m, H5 et H6), 7.64(1H, d, J 8.1, H4), 7.95(1H, d, J 7.9, H8),
9.87(1H, s, CHO), 11.93(1H, s, OH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₁NO₂ (225 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.7	4.9	6.2
Trouvé	74.55	5.1	6.35

1-Hydroxy-6-méthoxy-9-méthyl-9H-carbazole-2-carbaldéhyde 55d



* Rendement: 96%

* Aspect: solide jaune, purifié par filtration sur gel d'alumine (CH₂Cl₂)

* P.F.: 108-110°C

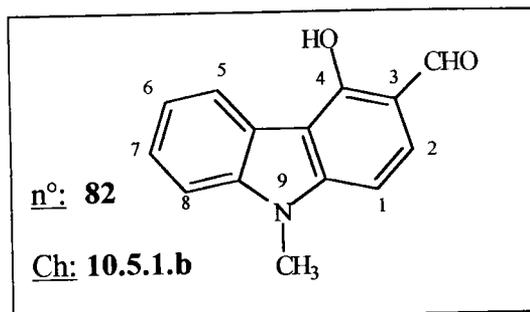
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

3.91(3H, s, 6-CH₃), 4.01(3H, s, 9-CH₃), 7.11-7.25(2H, m, H7 et H8),
7.32(1H, d, J 8.2, H3), 7.47(1H, d, J 2.3, H5), 7.59(1H, d, J 8.2, H4),
9.84(1H, s, CHO), 11.84(1H, s, OH)

* Microanalyse: Formule brute $C_{15}H_{13}NO_3$ (255 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	70.6	5.1	5.5
Trouvé	70.4	5.4	5.6

4-Hydroxy-9-méthyl-9H-carbazole-3-carbaldéhyde 82



* Rendement: 98%

* Aspect: solide jaune, purifié par filtration sur gel d'alumine (CH_2Cl_2)

* P.F.: 150-152°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H :

3.81(3H, s, 9- CH_3), 6.94(1H, d, J 8.5, H1), 7.34(1H, dd, J 7.2, H7),
7.39(1H, d, J 7.2, H8), 7.48(1H, d, J 8.5, H2), 7.49(1H, dd, J 7.5, H6),
8.36(1H, d, J 7.5, H5), 9.84(1H, s, CHO), 11.59(1H, s, OH)

* Microanalyse: Formule brute $C_{14}H_{11}NO_2$ (225 g/mol)

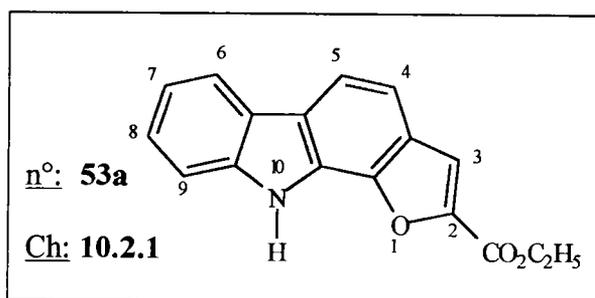
	C%	H%	N%
Calculé	74.65	4.9	6.2
Trouvé	74.5	4.75	6.4

Furo-carbazoles 53 et 80

Mode opératoire général:

Additionner du chloroacétate d'éthyle (0.63 g, 5.1 mmol) à une suspension d'hydroxy-carbazole-carbaldéhyde (**55a**, **55d** ou **82**) (4.8 mmol) et de carbonate de potassium (1.2 g, 8 mmol) dans 10 ml de DMF. Le mélange est chauffé à reflux pendant 45 minutes puis versé dans l'eau glacée. Acidifier avec de l'acide chlorhydrique (conc.). Le précipité est filtré, séché et purifié par chromatographie sur gel de silice.

10H-Furo[2,3-a]carbazole-2-carboxylate d'éthyle 53a



* Rendement: 76%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 245°C

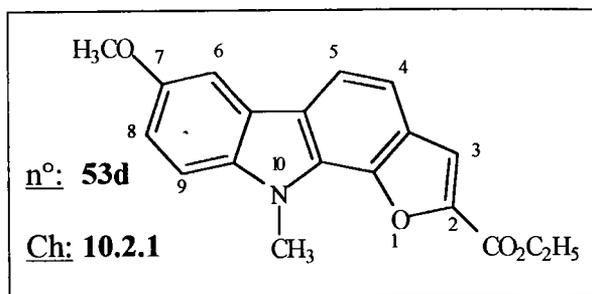
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

1.46(3H, t, J 7.0, CH₃), 4.44(2H, q, J 7.0, CH₂), 6.54(1H, dd, J 7.6, H8),
6.73(1H, dd, J 7.6, H7), 6.79(1H, d, J 8.5, H4), 6.91(1H, d, J 7.9, H6),
7.08(1H, s, H3), 7.33(1H, d, J 8.5, H5), 7.41(1H, d, J 7.9, H9),
11.37(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₇H₁₃NO₃ (279 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	72.45	4.15	5.3
Trouvé	72.2	4.3	5.4

7-Méthoxy-10-méthyl-10H-furo[2,3-a]carbazole-2-carboxylate d'éthyle 53d



* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 132-134°C

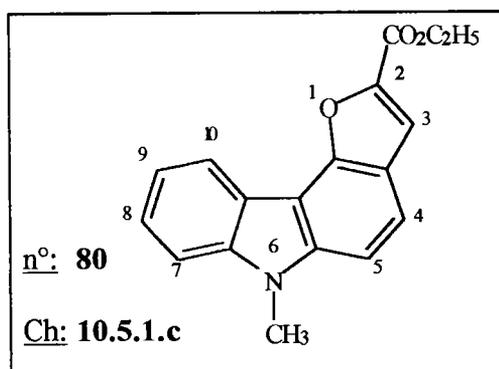
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

1.46(3H, t, J 6.9, CH₃), 3.94(3H, s, 7-CH₃), 4.23(3H, s, 10-CH₃),
4.47(2H, q, J 6.9, CH₂), 7.14(1H, dd, J 8.9 et 2.4, H₈), 7.34(1H, d, J 8.3, H₄),
7.35(1H, d, J 8.3, H₅), 7.53(1H, d, J 2.4, H₆), 7.64(1H, s, H₃),
7.90(1H, d, J 8.9, H₉)

* Microanalyse: Formule brute C₁₉H₁₇NO₄ (323 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	70.6	5.3	4.3
Trouvé	70.85	5.6	4.55

6-Méthyl-6H-furo[3,2-c]carbazole-2-carboxylate d'éthyle 80



* Rendement: 70%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 126-128°C

* P.F.: 174-176°C

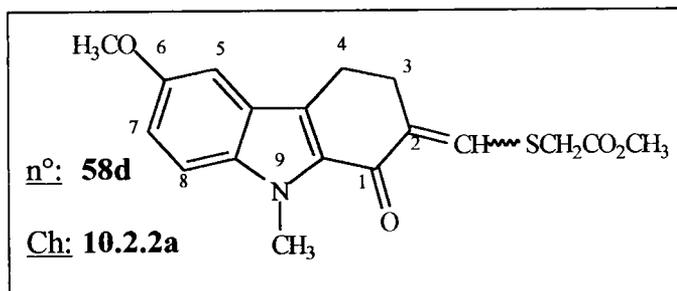
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

2.90(2H, t, J 6.2, *H3*), 3.00(2H, t, J 6.2, *H4*), 3.70(3H, s, *CH*₃),
4.00(2H, s, *CH*₂), 7.14(1H, dd, J 7.4, *H7*), 7.36(1H, dd, J 8.5, *H6*),
7.46(1H, d, J 8.2, *H5*), 7.64(1H, d, J 8.2, *H8*), 7.68(1H, s, *CH*),
11.70(1H, sl, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (301 g/mol)

	C%	H%	N%	S%
Calculé	63.8	5.0	4.8	10.6
Trouvé	63.7	4.8	4.65	10.1

**6-Méthoxy-9-méthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydrocarbazole-2-méthylidènesulfénylacétate
de méthyle 58d**



* Rendement: 98%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)

* P.F.: 158-160°C

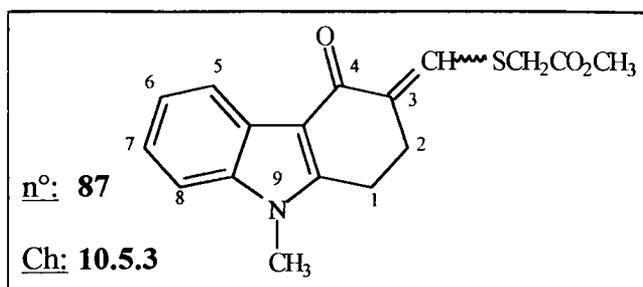
* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

2.67(2H, t, J 6.2, *H3*), 2.80(2H, t, J 6.2, *H4*), 3.40(3H, s, *CH*₃),
3.54(2H, s, *CH*₂), 3.62(3H, s, 6-*CH*₃), 3.83(3H, s, 9-*CH*₃),
6.76(1H, d, J 2.3, *H5*), 6.82(1H, dd, J 8.9 et 2.3, *H7*), 7.03(1H, d, J 8.9, *H8*),
7.31(1/3H, s, *CH-Z*), 7.35(2/3H, s, *CH-E*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ (345 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	65.2	6.4	4.6
Trouvé	65.1	6.4	4.2

**9-Méthyl-4-oxo-1,2,3,9-tétrahydrocarbazole-3-méthylidènesulfénylacétate
de méthyle 87**



* Rendement: 90%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CHCl₃/CH₃OH 9:1)

* P.F.: 164-166°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.92-3.00(4H, m, H1 et H2), 3.64(2/2H, s, CH₂-E), 3.6(2/2H, s, CH₂-Z),
3.69(3H, s, 9-CH₃), 3.75(3/2H, s, CH₃-Z), 3.77(3/2H, s, CH₃-E),
7.26-7.30(3H + 1/2H, m, ArH et CH-z), 7.50(1/2H, s, CH),
8.28-8.30(1H, m, H5)

* Microanalyse: Formule brute C₁₇H₁₇NO₃S (315 g/mol)

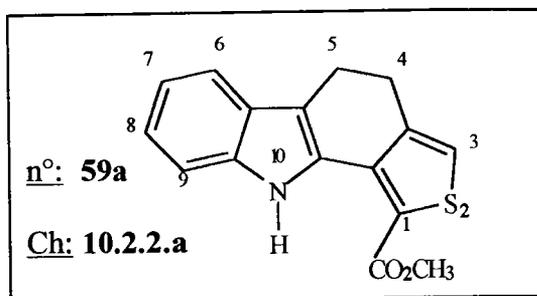
	C%	H%	N%
Calculé	64.75	5.4	4.45
Trouvé	64.7	5.5	4.6

10H-Thiéno[3,4-a]carbazoles 59a-d et 56a

Mode opératoire général:

Une solution de carbazole (**58a** ou **58d**) (3.32 mmol) et de DBU (0.5 g, 3.88 mmol) dans la pyridine (25 ml) est chauffée à reflux pendant 72 heures. Le mélange refroidi est versé dans l'eau (100 ml). Acidifier jusqu'à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique (conc.). Le précipité est filtré, séché et purifié par chromatographie.

5,10-Dihydro-4H-thiéno[3,4-a]carbazole-1-carboxylate de méthyle 59a



* Rendement: 22%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 98-100°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

3.04(4H, m, H4 et H5), 3.96(3H, s, CH₃), 7.12(1H, dd, J 7.6, H8),

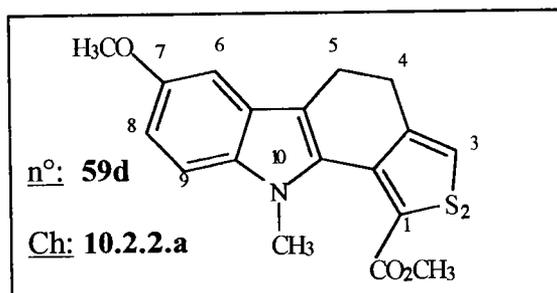
7.19(1H, s, H3), 7.25(1H, dd, J 8.2, H7), 7.46(1H, d, J 8.2, H6),

7.59(1H, d, J 7.7, H9), 11.13(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₆H₁₃NO₂S (283 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.8	4.6	4.9
Trouvé	67.55	4.55	5.0

7-Méthoxy-10-méthyl-5,10-dihydro-4H-thiéno[3,4-a]carbazole-1-carboxylate de méthyle 59b



* Rendement: 20%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 134-136°C

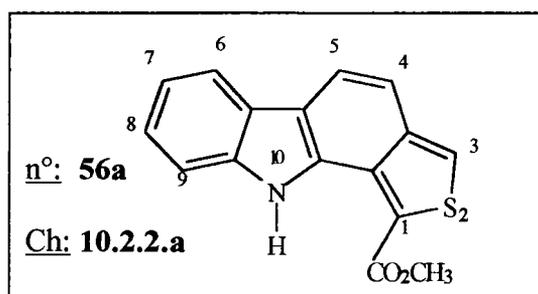
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.84(2H, m, H_5), 2.98(2H, m, H_4), 3.84(3H, s, 7- CH_3), 3.85(3H, s, 10- CH_3),
3.96(3H, s, CH_3), 6.96(1H, d, J 2.5, H_6), 7.04(1H, dd, J 9.0 et 2.5, H_8),
7.21(1H, d, J 9.0, H_9), 7.54(1H, t, J 1.3, H_3)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (327 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	66.05	5.2	4.3
Trouvé	66.0	5.3	4.55

10H-Thiéno[3,4-a]carbazole-1-carboxylate de méthyle 56a



Mode opératoire: Aromatisation du thiénocarbazole **59a**
(cf. aromatisation par la DDQ- p. 219)

* Rendement: 76%

* Aspect: solide jaunâtre, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

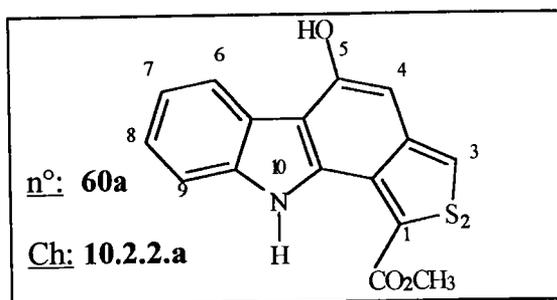
4.05(3H, s, CH_3), 7.30(1H, dd, J 7.6, H_8), 7.40(1H, d, J 8.9, H_5),
7.45(1H, dd, J 7.4, H_7), 7.65(1H, d, J 7.4, H_6), 7.90(1H, d, J 8.9, H_4),
8.08(1H, s, H_3), 8.085(1H, d, J 7.6, H_8), 11.77(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (281 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	68.3	3.9	5.0
Trouvé	68.55	4.1	4.8

5-Hydroxy-10H-thiéno[3,4-a]carbazole-1-carboxylate de méthyle 60a

Produit secondaire résultant de l'aromatisation du thiéno-carbazole 59a



* Rendement: 15%

* Aspect: solide vert, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

4.08(3H, s, CH₃), 7.31(1H, dd, J 7.7, H8), 7.49(1H, dd, J 7.6, H7),
7.71(1H, d, J 7.9, H6), 7.865(1H, s, H4), 8.07(1H, s, H3), 8.085(1H, d, J 7.9, H8),
11.77(1H, s, NH), 12.69(1H, sl, OH)

* R.M.N. ¹³C (CDCl₃) δ_C: (sous forme cétonique)

29.69(4-CH₂); 52.59(CH₃); 111.995, 119.83, 120.03, 120.29(2 x), 125.18(CH Ar);
118.28, 123.26, 125.18, 130.42, 130.47, 137.514, 140.17 (C Ar);
164.99(CO₂); 208.52(CO)

* Microanalyse: Formule brute C₁₆H₁₁NO₃S (297 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	64.65	3.7	4.7
Trouvé	64.8	3.9	4.55

Réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD

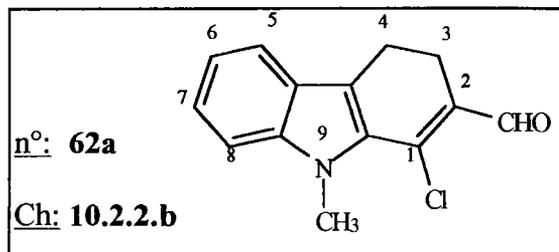
* Aux dépens des 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-ones 30a et 31a

Mode opératoire général:

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK, en additionnant, à 0°C, le DMF (1.3 ml, 17 mmol) à l'oxychlorure de phosphoryle (1.3 ml, 14 mmol). Agiter 20 minutes à 0°C, puis une heure à température ambiante. A 0°C, ajouter goutte à goutte la tétrahydrocarbazol-1-one (30a ou 31a) (10 mmol) dans du chloroforme (35 ml). Chauffer à reflux pendant 15 heures. Le

mélange refroidi est versé dans une solution glacée d'acétate de sodium. Séparer la phase organique, sécher et concentrer sous vide. Purifier par chromatographie sur gel de silice.

1-Chloro-4,9-dihydro-9-méthyl-3H-carbazole-2-carbaldéhyde 62a



* Rendement: 27%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 64-66°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

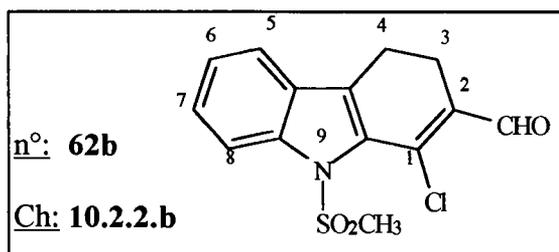
2.87-2.98 (4H, m, H3 et H4), 3.27(3H, s, 9-CH₃), 7.50-7.73(3H, m, ArH),

7.98(1H, d, J 7.9, H8), 10.29(1H, s, CHO)

* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₂ClNO (235.5 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.3	5.1	5.95
Trouvé	71.15	5.0	5.8

1-Chloro-4,9-dihydro-9-méthylsulfonyl-3H-carbazole-2-carbaldéhyde 62b



* Rendement: 26%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice

(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 19:1)

* P.F.: 150-152°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

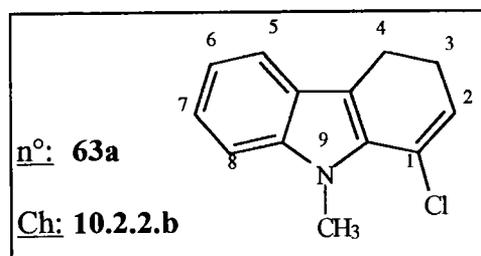
2.90-2.96 (4H, m, *H3* et *H4*), 3.74(3H, s, *9-CH*₃), 7.37-7.52(3H, m, *ArH*),
7.63(1H, d, *J* 7.9, *H8*), 10.23(1H, s, *CHO*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$ (309.5 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	54.3	3.9	4.5
Trouvé	54.5	4.1	4.3

Produits secondaires obtenus lors de la réaction de VILSMEIER-HAACK-ARNOLD:

1-Chloro-4,9-dihydro-9-méthyl-3H-carbazole 63a



* Rendement: 6%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

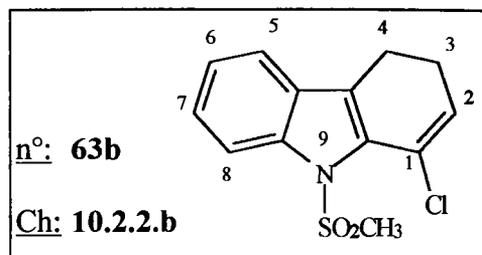
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.40-2.68 (4H, m, *H3* et *H4*), 3.27(3H, s, *9-CH*₃), 6.13(1H, t, *J* 7.5, *H2*),
7.27-7.55(3H, m, *ArH*), 7.86(1H, d, *J* 8.1, *H8*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}$ (217.5 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	71.7	5.5	6.4
Trouvé	71.85	5.5	6.2

1-Chloro-4,9-dihydro-9-méthylsulfonyl-3H-carbazole 63b



* Rendement: 7%

* Aspect: huile incolore, purifiée par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 19:1)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.36-2.64(4H, m, H3 et H4), 3.78(3H, s, 9-CH₃), 6.15(1H, t, J 7.5, H2),
7.19-7.36(3H, m, ArH), 7.61(1H, d, J 8.1, H8)

* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₁₂ClNO₂S (281.5 g/mol)

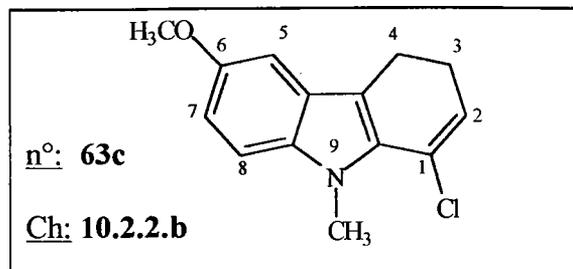
	C%	H%	N%
Calculé	55.4	4.25	5.0
Trouvé	55.6	4.5	4.8

* Aux dépens de la 2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 30b

Mode opératoire général:

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK, en additionnant, à 0°C, le DMF (1.6 ml, 20.7 mmol) à l'oxychlorure de phosphore (0.65 ml, 7.09 mmol). Agiter 1 heure à 0°C, puis ajouter goutte à goutte la tétrahydrocarbazol-1-one (**30b**) (0.65 g, 2.83 mmol) dans 5 ml de DMF. La solution est agitée 4 heures à 0°C. Le mélange est versé dans une solution aqueuse d'acétate de sodium. Filtrer et sécher le précipité. Purifier par chromatographie sur gel de silice.

1-Chloro-4,9-dihydro-6-méthoxy-9-méthyl-3H-carbazole 63c



* Rendement: 14%

* Aspect: huile jaune fluorescente, purifiée par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.47-2.61(2H, m, H4), 2.94-3.03(1H, m, H3), 3.05-3.28(1H, m, H3'),

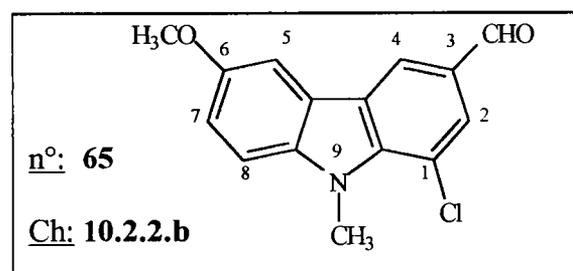
3.86(3H, s, 6-CH₃), 4.02(3H, s, 9-CH₃), 4.61(1H, t, J 4.0, H2),

6.96(1H, d, J 2.2, H5), 7.09(1H, dd, J 9.1 et 2.2 H7), 7.23(1H, d, J 9.1, H8)

* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₄ClNO (247.5 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	67.9	5.65	5.65
Trouvé	67.65	5.4	5.6

1-Chloro-6-méthoxy-9-méthyl-9H-carbazole-3-carbaldéhyde 65



* Rendement: 71%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 158-160°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

3.93(3H, s, 6-CH₃), 4.16(3H, s, 9-CH₃), 7.17(1H, dd, J 8.8 et 2.3, H7),

7.305(1H, d, J 8.8, H8), 7.47(1H, d, J 2.3, H5), 7.82(1H, d, J 1.3, H4),

8.30(1H, d, J 1.3, H2)

* Microanalyse: Formule brute $C_{15}H_{12}ClNO_2$ (273.5 g/mol)

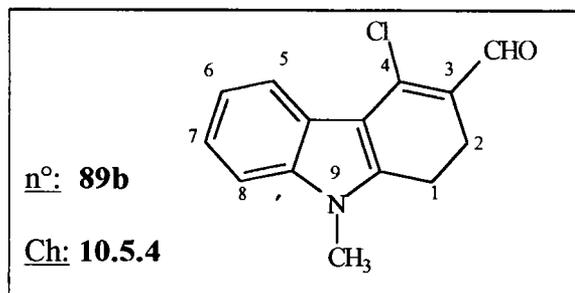
	C%	H%	N%
Calculé	65.8	4.4	5.1
Trouvé	66.0	4.55	5.0

* Aux dépens de la 1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 32a

Mode opératoire général:

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK, en additionnant, à 0°C, le DMF (3 ml, 39 mmol) à l'oxychlorure de phosphoryle (3 ml, 32 mmol). Agiter 1 heure à 0°C, puis ajouter goutte à goutte la tétrahydrocarbazol-1-one (**32b**) (2 g, 10 mmol) dans 5 ml de DMF. La solution est agitée 3 heures à 60°C puis 15 heures à température ambiante. Le mélange est versé dans une solution aqueuse d'acétate de sodium. Filtrer et sécher le précipité. Purifier par chromatographie sur gel de silice.

4-Chloro-9-méthyl-1,9-dihydro-2H-carbazole-3-carbaldéhyde 89b



* Rendement: 80%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 160°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H :

2.88-2.91(4H, m, H1 et H2), 3.71(3H, s 9- CH_3), 7.25-7.33(3H, m, ArH),
8.16-8.20(1H, m, H5), 10.19(1H, s, CHO)

* Microanalyse: Formule brute $C_{14}H_{12}ClNO$ (245.5 g/mol)

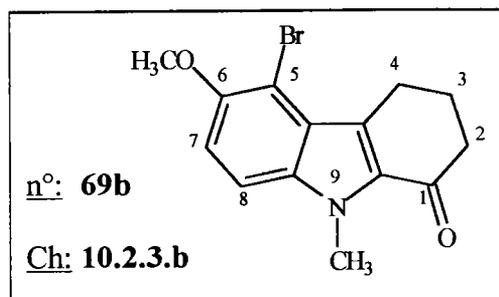
	C%	H%	N%
Calculé	68.4	4.9	5.7
Trouvé	68.4	4.8	5.65

Bromation des tétrahydrocarbazolones

Mode opératoire A: Brome-éther

Additionner goutte à goutte du brome (0.7 g, 4.37 mmol) à la tétrahydrocarbazol-1-one (1 g, 4.37 mmol) dans l'éther (50 ml). Agiter pendant une heure à température ambiante. Laver le mélange avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (25 ml) puis à l'eau (25 ml). Sécher et concentrer sous vide la phase organique. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5-Bromo-6-méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 69b



* Rendement: 75%

* Aspect: solide gris, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 218°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.24(2H, m, H3), 2.63(2H, t, J 6.8, H2), 3.00(2H, t, J 6.8, H4),
3.90(3H, s, 6-CH₃), 3.98(3H, s, 6-CH₃), 7.17(1H, d, J 8.8, H7),
7.25(1H, d, J 8.8, H8)

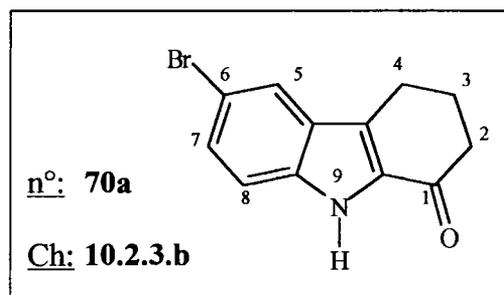
* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₄NO₂Br (308 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	54.55	4.55	4.55
Trouvé	54.3	4.6	4.8

Mode opératoire B: Brome-acide acétique

Additionner du brome (0.7 g, 4.37 mmol) à une solution de tétrahydrocarbazolone (**30b** ou **32a**) (4.37 mmol) dans l'acide acétique (10 ml). Agiter une heure à température ambiante puis verser dans l'eau. Filtrer et laver à l'eau le précipité. Le solide est purifié par chromatographie sur gel de silice.

6-Bromo-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 70a



* Rendement: 88%

* Aspect: aiguille violette, recristallisable dans le méthanol

* P.F.: 232°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} :

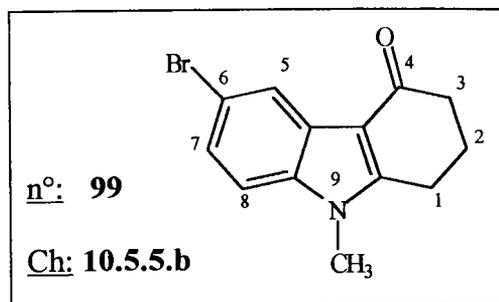
1.89(2H, m, H_3), 2.24(2H, t, J 6.4, H_2), 2.575(2H, t, J 6.4, H_4),

6.93-7.01(2H, m, ArH), 7.36(1H, s, H_5), 10.99(1H, sl, NH)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (264 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	54.55	3.8	5.3
Trouvé	54.5	3.9	5.15

6-Bromo-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 99



* Rendement: 78%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice
(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 9:1)

* P.F.: 262°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.24(2H, m, H₂), 2.54(2H, t, J 6.2, H₃), 2.89(2H, t, J 6.2, H₁),
3.63(3H, s, 9-CH₃), 7.30(1H, dd, J 8.3 et 1.7, H₇), 8.06(1H, d, J 8.3, H₈),
8.33(1H, d, J 1.7, H₅)

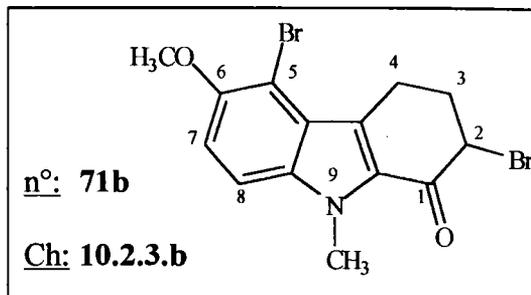
* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₁₂BrNO (278 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	56.1	4.3	5.0
Trouvé	56.0	4.45	5.3

Mode opératoire C: Bromure de cuivre^(II)-acétate d'éthyle

Chauffer à reflux, pendant 45 minutes, une suspension de tétrahydrocarbazolone (**30b** ou **32a**) (8.7 mmol) et de bromure de cuivre (2.9 g, 13 mmol) dans l'acétate d'éthyle (25 ml). Filtrer à chaud. Diluer le filtrat avec 50 ml de dichlorométhane puis laver à l'eau (2 x 50 ml). La phase organique est séchée, concentrée sous vide et le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,5-Dibromo-6-méthoxy-9-méthyl-2,3,4,9-tétrahydrocarbazol-1-one 71b



* Rendement: 73%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 265°C

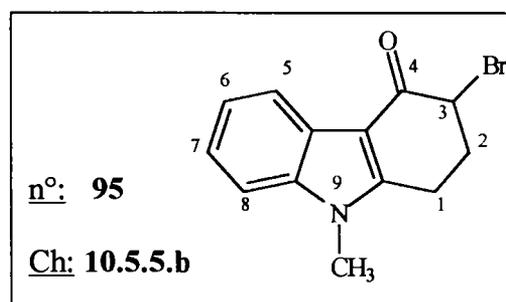
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.51-2.56(2H, m, H3), 3.39-3.64(1H, m, H4), 3.65(1H, dt, J 17.7 et 4.1, H4'),
3.93(3H, s, 6-CH₃), 4.03(3H, s, 9-CH₃), 4.68 (1H, t, J 3.9, H2),
7.14 (1H, d, J 9.0, H7), 7.25(1H, d, J 9.0, H8)

* Microanalyse: Formule brute C₁₄H₁₃Br₂NO₂ (387 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	43.4	3.35	3.6
Trouvé	43.55	3.5	3.8

3-Bromo-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 95



* Rendement: 47-50%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 175°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.52-2.58(2H, m, H_2), 2.86(1H, dt, J 17.4 et 4.1, H_1),

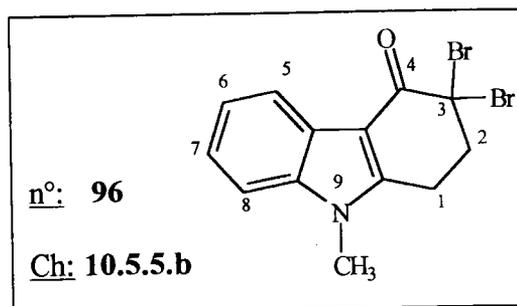
3.14(1H, dt, J 17.4 et 7.6, H_1'), 3.66(3H, s, 9- CH_3), 4.61(1H, t, J 3.9, H_3),

7.26-7.29(3H, m, ArH), 8.19-8.24(1H, m, H_5)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (278 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	56.15	4.35	5.05
Trouvé	56.0	4.6	5.3

3,3-Dibromo-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 96



* Rendement: 4-10%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 198°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} :

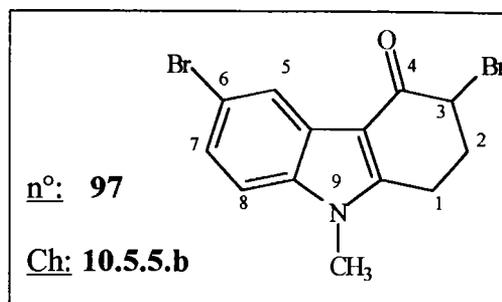
2.79-2.84(2H, m, H_2), 2.90-2.96(2H, m, H_1), 3.47(3H, s, 9- CH_3),

6.99-7.10(3H, m, ArH), 7.83-7.9-89(1H, m, H_5)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$ (357 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	42.2	3.0	3.8
Trouvé	42.1	3.2	4.0

3,6-Dibromo-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 97



* Rendement: 5-8%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 204-206°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

2.55-2.63(2H, m, H₂), 2.88(2H, dt, J 17.2 et 4.0, H₁),

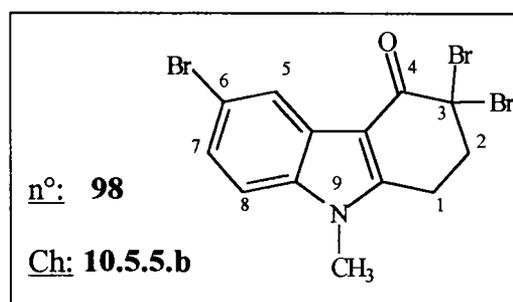
3.17(2H, dt, J 17.2 et 7.6, H₁), 3.65(3H, s, 9-CH₃), 4.61(1H, t, J 4.0, H₃),

7.34(1H, dd, J 8.3 et 1.2, H₇), 7.41(1H, d, J 1.2, H₅), 8.04(1H, d, J 8.3, H₈)

* Microanalyse: Formule brute C₁₃H₁₁Br₂NO (357 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	42.2	3.0	3.8
Trouvé	42.0	2.85	4.05

3,3,6-Tribromo-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydrocarbazol-4-one 98



* Rendement: 3-5%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 210-212°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

3.04(2H, t, J 5.4, H₁), 3.19(2H, t, J 5.4, H₂), 3.68(3H, s, 9-CH₃),

7.36(1H, dd, J 8.3 et 1.4, H₇), 7.43(1H, d, J 1.4, H₅), 8.06(1H, d, J 8.3, H₈)

* Microanalyse: Formule brute $C_{13}H_{10}Br_3NO$ (436 g/mol)

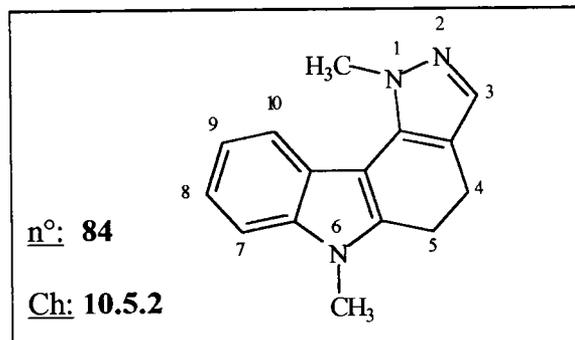
	C%	H%	N%
Calculé	35.8	2.3	3.2
Trouvé	36.0	2.1	3.45

Pyrazolo[4,3-c]carbazole 83 et 84

Mode opératoire:

A 0°C, la méthylhydrazine (0.2 g, 4.4 mmol) est additionnée à la 3-hydroxyméthylidène-carbazol-4-one **81** (1 g, 4.4 mmol) dans 50 ml de méthanol. La solution est agitée 3 heures à 0°C. Evaporer le méthanol. Dissoudre le résidu dans l'acétate d'éthyle (50 ml) et laver la phase organique à l'eau (2 x 25 ml) puis sécher et concentrer sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1,6-Diméthyl-5,6-dihydro-4H-pyrazolo[4,5-c]carbazole 84



* Rendement: 66%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice

($CH_2Cl_2/CH_3CO_2C_2H_5$ 9:1)

* P.F.: 172-174°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H :

2.83-2.87(2H, m, H4), 2.92-2.96(2H, m, H5), 3.77(3H, s, 6-CH₃),

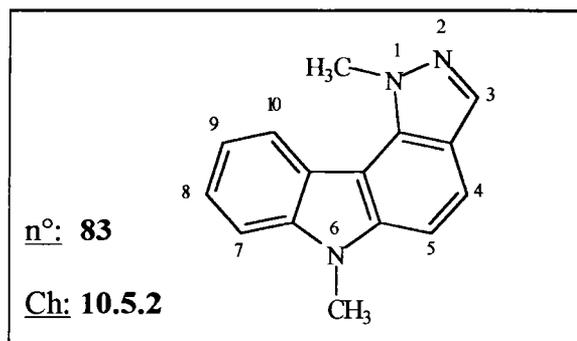
4.29(3H, s, 1-CH₃), 7.21-7.27(2H, m, ArH), 7.36(1H, s, H3),

7.38(1H, d, J 6.9, H7), 7.92(1H, d, J 6.9, H10)

* Microanalyse: Formule brute $C_{15}H_{15}N_3$ (237 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	75.95	6.3	17.7
Trouvé	76	6.3	17.9

1,6-Diméthyl-6H-pyrazolo[4,5-c]carbazole 83



Mode opératoire: aromatisation du pyrazolocarbazole **84**

(cf. aromatisation par la DDQ - p.219)

* Rendement: 96%

* Aspect: solide incolore, purifié par filtration sur alumine (CH_2Cl_2)

* P.F.: 268°C

* R.M.N. 1H ($CDCl_3$) δ_H :

3.60(3H, s, 6- CH_3), 4.37(3H, s, 1- CH_3), 6.90-7.01(2H, m, *ArH*),

7.08-7.20(2H, *ArH*), 7.38(1H, d, J 8.6, *H4*), 7.67(1H, s, *H3*),

8.14(1H, d, J 7.9, *H10*)

* Microanalyse: Formule brute $C_{15}H_{13}N_3$ (235 g/mol)

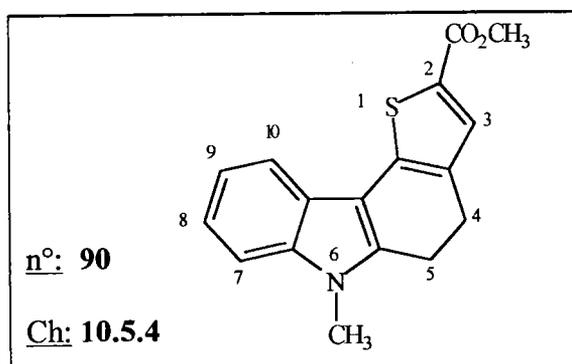
	C%	H%	N%
Calculé	76.6	5.5	18.0
Trouvé	76.8	5.2	17.9

Thiéno[3,2-c]carbazoles 90 et 92 et sélénolo[3,2-c]carbazoles 91 et 93

Mode opératoire général:

Le carbazole **89b** (1 g, 4 mmol) dans du DMF (5 ml) est additionné à température ambiante à une suspension de sulfure de sodium (1 g, 4.3 mmol) ou de sélénure de sodium (0.54 g, 4.3 mmol) dans 5 ml de DMF. Agiter 2 heures et ajouter du chloroacétate de méthyle (0.47 g, 4.3 mmol) dans 5 ml de DMF. Chauffer 3 heures à 50 °C. Additionner au mélange refroidi une solution de méthanolate de sodium (0.25 g, 4.6 mmol) dans 5 ml de méthanol. Après quinze minutes sous agitation, verser la solution dans l'eau (50 ml) puis acidifier par de l'acide chlorhydrique (conc.). Le précipité est filtré et purifié par chromatographie sur gel de silice.

5,6-Dihydro-6-méthyl-4H-thiéno[3,2-c]carbazole-2-carboxylate de méthyle 90



* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 128-130°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

3.05(4H, m, H4 et H5), 3.72(3H, s, 6-CH₃), 3.82(3H, s, CH₃),

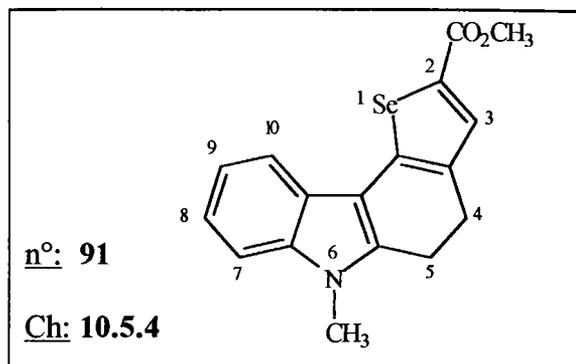
7.22-7.27(2H, m, ArH), 7.30-7.35(1H, m, ArH), 7.63(1H, s, H3),

7.76-7.79(1H, m, H10)

* Microanalyse: Formule brute C₁₇H₁₅NO₂S (297 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	68.7	5.05	4.7
Trouvé	68.6	5.1	4.7

5,6-Dihydro-6-méthyl-4H-sélenolo[3,2-c]carbazole-2-carboxylate de méthyle 91



* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 84-86°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

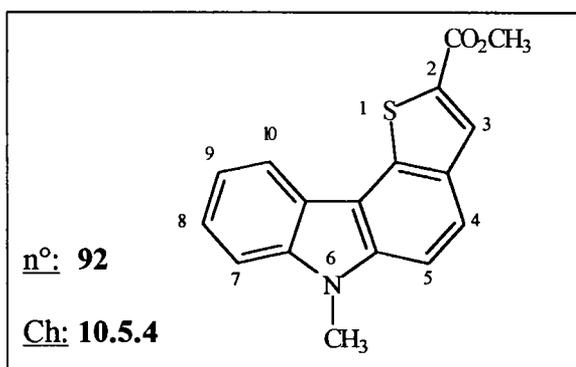
2.97-3.03(4H, m, H4 et H5), 3.67(3H, s, 6-CH₃), 3.87(3H, s, CH₃),

7.23-7.29(3H, m, ArH), 7.71-7.74(1H, m, H10), 7.88(1H, s, H3)

* Microanalyse: Formule brute C₁₇H₁₅NO₂Se (344 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	59.3	4.4	4.05
Trouvé	59.35	4.3	4.1

6-Méthyl-6H-thiéno[3,2-c]carbazole-2-carboxylate de méthyle 92



Mode opératoire: Aromatisation du thiéno-carbazole 91

(cf. Aromatisation par la DDQ - p.219)

* Rendement: 95%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 156°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

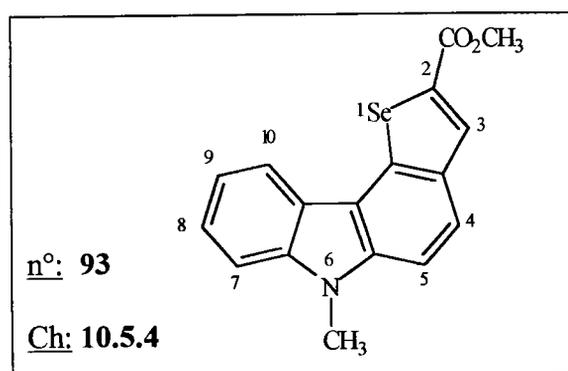
3.85(3H, s, 6- CH_3), 3.99(3H, s, CH_3), 7.35-7.56(4H, m, *ArH*),

7.85(1H, d, J 7.8, *H10*), 8.15(1H, d, J 8.7, *H4*), 8.18(1H, s, *H3*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (295 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	69.15	4.4	4.75
Trouvé	69.3	4.45	4.9

6-Méthyl-6H-séléno[3,2-c]carbazole-2-carboxylate de méthyle 93



Mode opératoire: Aromatisation du sélénocarbazole 91

(cf. Aromatisation par la DDQ - p.219)

* Rendement: 97%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 152°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

3.71(3H, s, 6- CH_3), 3.98(3H, s, CH_3), 7.25(1H, d, J 8.6, *H5*),

7.36(H, dd, J 7.9, *H9*), 7.37(1H, dd, J 7.8, *H8*), 7.48(1H, d, J 7.8, *H7*),

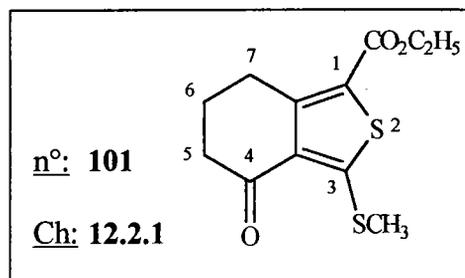
7.77(1H, d, J 7.9, *H10*), 7.94(1H, d, J 8.6, *H4*), 8.36(1H, s, *H3*),

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Se}$ (342 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	59.65	3.8	4.1
Trouvé	59.6	3.9	4.0

La suite de cette partie expérimentale est consacrée à la synthèse des composés exposés dans la conclusion générale (Chapitre 12 p. 259).

3-Méthylthio-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[c]thiophène-1-carboxylate
d'éthyle 101



Mode opératoire:

Additionner la cyclohexane-1,3-dione (5.8 g, 0.05 mol) à une suspension de carbonate de potassium (21 g, 0.15 mol) dans du DMF (50 ml). Agiter 15 minutes puis ajouter le disulfure de carbone (4.5 ml, 0.075 mol). Agiter 20 minutes à température ambiante puis additionner goutte à goutte le chloroacétate d'éthyle (6.1 g, 0.05 mol) dilué dans du DMF (10 ml). Au bout d'une heure, additionner de l'iodure de méthyle (7.1 g, 0.05 mol) et agiter à nouveau une heure à température ambiante. Verser le mélange dans l'eau et filtrer le précipité.

* Rendement: 75%

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

* P.F.: 114°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.36 (3H, t, J 7.1, CH_3), 2.05(2H, m, H6), 2.53(2H, t, J 6.4, H5),

2.59(3H, s, $l-\text{CH}_3$), 3.18(2H, t, J 6.4, H7), 4.32(2H, q, J 7.1, CH_2)

* S.M. (i.e.): m/z (%)

270(86), 237(100), 209(60)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}_2$ (270 g/mol)

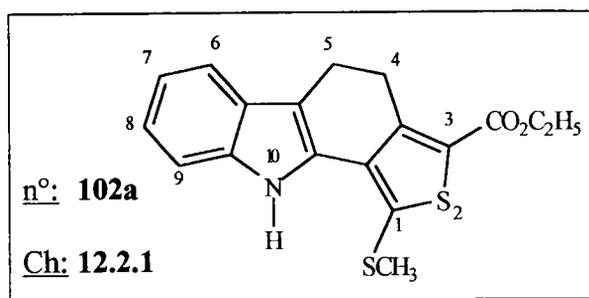
	C%	H%
Calculé	53.3	5.20
Trouvé	53.2	4.95

Thiéno[3,4-a]carbazoles 102a-b et 100a-b

Mode opératoire général:

A 70°C, additionner goutte à goutte la cétone **101** (5.4 g, 0.02 mol) dans 10 ml d'acide acétique glacial à une suspension de chlorhydrate de phénylhydrazine (3.2 g, 0.022 mol) ou de chlorhydrate de *p*-méthoxyphénylhydrazine (3.8 g, 0.022 mol) dans l'acide acétique glacial (40 ml). La solution est chauffée à reflux pendant 2 heures. Ajouter, au mélange refroidi, 50 ml d'acide acétique glacial puis chauffer à reflux pendant 5 heures. Laisser refroidir à température ambiante et verser la suspension dans l'eau glacée. Filtrer le précipité.

5,10-Dihydro-1-méthylthio-4H-thiéno[3,4-a]carbazole-3-carboxylate d'éthyle 102a



* Rendement: 73%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 106°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

1.39(3H, t, J 7.1, CH₃), 2.58(3H, s, SCH₃), 3.03(2H, t, J 7.5, H₅),

3.45(2H, t, J 7.5, H₄), 4.36(2H, q, J 7.1, CH₂), 7.14(1H, dd, J 8.0, H₇),

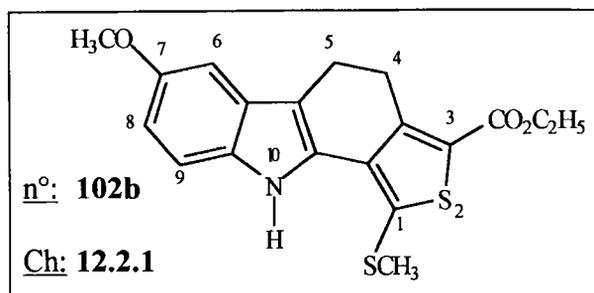
7.23(1H, dd, J 7.8, H₈), 7.42(1H, d, J 8.0, H₆), 7.575(1H, d, J 7.8, H₉),

9.43(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₈H₁₇NO₂S₂ (343 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	63.0	5.0	4.1
Trouvé	63.1	5.1	4.0

**5,10-Dihydro-7-méthoxy-1-méthylthio-4H-thiéno[3,4-a]carbazole-3-carboxylate
d'éthyle 102b**



* Rendement: 70%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 114°C

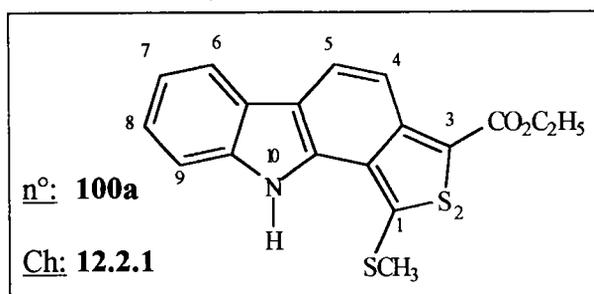
* R.M.N. ¹H (CDCl₃) δ_H:

1.40(3H, t, J 7.1, CH₃), 2.45(2H, t, J 7.4, H₅), 2.60(3H, s, SCH₃),
2.95(2H, t, J 7.4, H₄), 3.85(3H, s, J 7.5, OCH₃), 4.35(2H, q, J 7.1, CH₂),
6.90(1H, dd, J 8.8 et 2.4, H₈), 7.02(1H, d, J 2.4, H₆), 7.33(1H, d, J 8.8, H₉),
9.34(1H, s, NH)

* Microanalyse: Formule brute C₁₉H₁₉NO₃S₂ (373 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	61.1	5.1	3.75
Trouvé	61.3	4.9	3.9

1-Méthylthio-10H-thiéno[3,4-a]carbazole-3-carboxylate d'éthyle 100a



Mode opératoire: Aromatisation du thiéno[3,4-a]carbazole **102a** (cf. Aromatisation par la DDQ - p.219)

* Rendement: 98%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂)

* P.F.: 148°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.47(3H, t, J 7.1, CH_3), 2.71(3H, s, SCH_3), 4.46(2H, q, J 7.1, CH_2),
7.31(1H, dd, J 8.0, H_7), 7.42(1H, dd, J 7.8, H_8), 7.59(1H, d, J 8.0, H_6),
7.97(1H, d, J 9.1, H_5), 8.04(1H, d, J 7.8, H_9), 8.19(1H, d, J 9.1, H_4),
9.93(1H, s, NH)

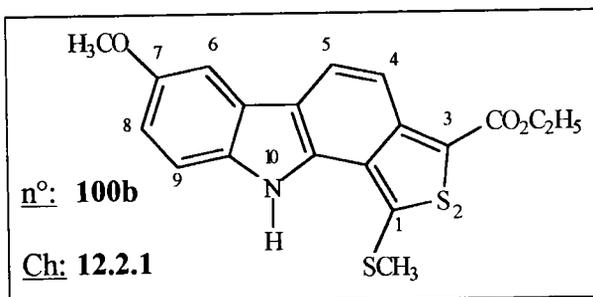
* R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} :

14.49(CH_3); 23.07(SCH_3); 61.00(CH_2); 111.39, 114.3, 119.61, 120.46, 122.40,
124.50(CH Ar); 116.18, 123.17, 123.60, 129.77, 131.23, 132.66, 137.42,
140.76(CAr); 162.27(CO)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ (341 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	63.35	4.4	4.1
Trouvé	63.2	4.6	3.95

7-Méthoxy-1-méthylthio-10H-thiéo[3,4-a]carbazole-3-carboxylate d'éthyle **100b**



Mode opératoire: Aromatisation du thiéo[3,4-a]carbazole **102b** (cf. Aromatisation par la DDQ - p.219)

* Rendement: 97%

* Aspect: solide jaune, purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2)

* P.F.: 138°C

* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

1.46(3H, t, J 7.1, CH_3), 2.68(3H, s, SCH_3), 3.95(3H, s, OCH_3),
4.45(2H, q, J 7.1, CH_2), 7.05(1H, dd, J 8.0 et 2.5, H_8), 7.44(1H, d, J 2.5, H_6),
7.46(1H, d, J 8.0, H_9), 7.87(1H, d, J 9.2, H_5), 8.12(1H, d, J 9.2, H_4),
9.93(1H, s, NH)

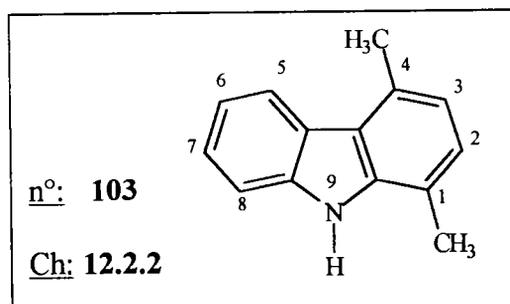
* R.M.N. ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} :

14.47(CH_3); 22.91(SCH_3); 55.86(OCH_3); 60.94(CH_2); 101.44, 112.10, 113.81,
114.33, 122.32(CH Ar); 116.01, 123.25, 123.59, 129.69, 131.83, 132.34,
132.69, 140.77, 154.60(CAr); 162.24(CO)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$ (371 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	61.15	4.6	3.8
Trouvé	61.25	4.75	4.1

1,4-Diméthyl-9H-carbazole 103



Mode opératoire:

Chauffer à reflux, durant une heure, l'indole (23.4 g, 0.2 mol), l'acétylacétone (24g, 0.21 mol) et l'APTS (18.2 g, 0.096 mol) dans 110 ml d'éthanol. Evaporer l'alcool et reprendre à l'éther (500 ml). Laver la phase organique à l'eau (3 x 200 ml) puis sécher et évaporer. Le produit est purifié en deux étapes: une filtration sur silice en éluant avec de l'éther puis une recristallisation dans le cyclohexane.

* Rendement: 60%

* Aspect: solide incolore, recristallisable dans le cyclohexane

* P.F.: 96-98°C (P.F. lit.: 97-98°C <62JCS3482>)

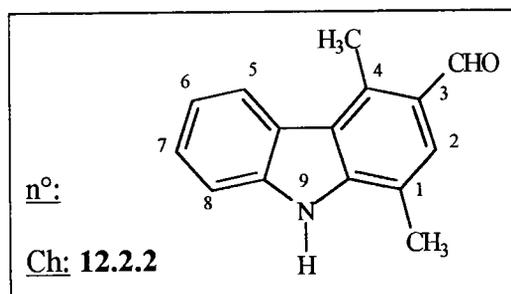
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.57(3H, s, 1- CH_3), 2.89(3H, s, 4- CH_3), 6.98 (1H, d, J 7.3, H2),
7.17(1H, d, J 7.3, H3), 7.28(1H, td, J 7.8 et 2.2, H7),
7.45(1H, td, J 7.6 et 2.1, H6), 7.51(1H, d, J 7.8, H8), 8.02(1H, sl, NH),
8.22(1H, d, J 7.8, H5)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$ (195 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	86.15	6.7	7.2
Trouvé	86.1	6.6	7.2

1,4-Diméthyl-9H-carbazole-3-carbaldéhyde



Mode opératoire:

Préparer le réactif de VILSMEIER-HAACK en additionnant goutte à goutte et à 0°C , le DMF (7.78g, 8.21 ml, 0.1 mol) à l'oxychlorure de phosphoryle (14,35 g, 8.6 ml, 0.94 mol) dans 41 ml d'*o*-dichlorobenzène. Agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter le 1,4-diméthylcarbazole **103** (15.6 g, 0.08 mol) en petite quantité sur une période d'une heure. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures et demi. Laisser refroidir à température ambiante puis additionner une solution aqueuse d'acétate de sodium (34 g d'acétate de sodium dans 135 ml d'eau). Entraîner le dichlorobenzène à la vapeur. Laisser refroidir et extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher et évaporer. Recristalliser le produit obtenu.

* Rendement: 74%

* Aspect: solide ocre, recristallisable dans le toluène

* P.F.: $206-208^\circ\text{C}$ (P.F. lit.: $215-216^\circ\text{C}$ <62JCS3482>)

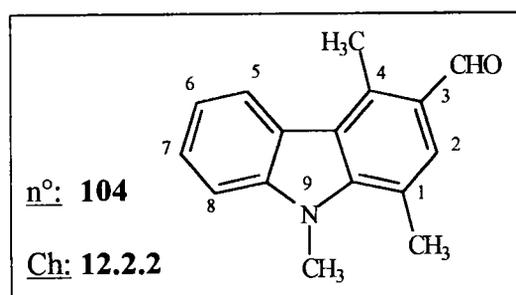
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.56(3H, s, *1-CH*₃), 3.18(3H, s, *4-CH*₃), 7.20(1H, d, *J* 7.5, *H*8),
7.28(1H, dd, *J* 7.2, *H*7), 7.33(1H, dd, *J* 7.0, *H*6), 7.76(1H, s, *H*2),
8.26(1H, d, *J* 7.7, *H*5), 10.46(1H, s, *CHO*), 11.06(1H, sl, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ (223 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	80.7	5.8	6.3
Trouvé	80.45	6.0	6.2

1,4,9-Triméthyl-9H-carbazole-3-carbaldéhyde 104



Mode opératoire:

c.f. Mode opératoire B de N-méthylation p. 128

* Rendement: 98%

* Aspect: solide incolore

* P.F.: 133-135°C

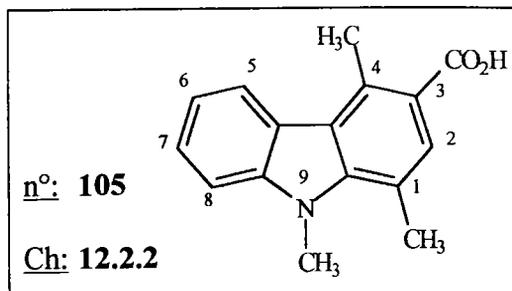
* R.M.N. ^1H (CDCl_3) δ_{H} :

2.82(3H, s, *1-CH*₃), 3.15(3H, s, *4-CH*₃), 4.10(3H, s, *9-CH*₃),
7.32(1H, td, *J* 7.7 et 1.9, *H*7), 7.42(1H, d, *J* 7.5, *H*5),
7.53(1H, td, *J* 7.6 et 2.0, *H*6), 7.66(1H, s, *H*2), 8.25(1H, d, *J* 7.8, *H*5),
10.45(1H, s, *CHO*)

* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ (237 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	81.0	6.3	5.9
Trouvé	81.0	6.45	6.0

Acide 1,4,9-triméthyl-9H-carbazole-3-carboxylique 105



Mode opératoire:

Le formyl **104** (7.1 g, 0.03 mol) est partiellement dissout dans 50 ml d'acétonitrile. Ajouter une solution aqueuse d'hydroperoxyde à 30% (5 ml) et une solution tampon de phosphate monosodique (1.1 g, 9 mmol dans 6 ml d'eau). La solution est refroidie à 0°C puis additionner goutte à goutte, sur une période d'une heure et demi, une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (4.9g, 0.045 mol dans 27 ml d'eau). Laisser agiter à température ambiante pendant 15 heures. Verser la suspension dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0.1N. Le précipité est filtré.

* Rendement: 94%

* Aspect: solide incolore

* P.F.: 230-232°C

* R.M.N. ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} :

1.78(3H, s, 1- CH_3), 2.00(3H, s, 4- CH_3), 2.44(1H, sl, CO_2H),

3.01(3H, s, 9- CH_3), 6.21(1H, dd, J 7.6, *ArH*), 6.43-7.51(2H, m, *ArH*),

6.68(1H, s, *H2*), 7.15(1H, d, J 7.7, *H5*)

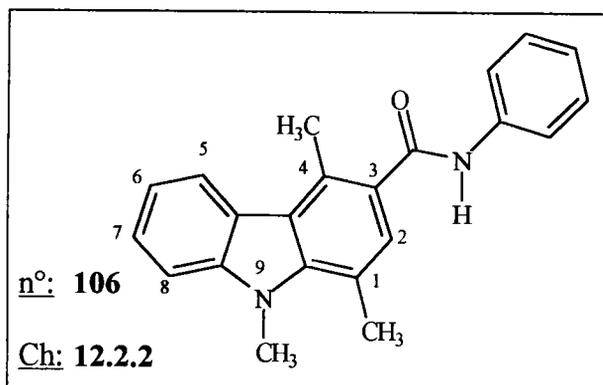
* Microanalyse: Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	75.9	5.9	5.5
Trouvé	76.1	6.0	5.4

Mode opératoire général de formation des amides

Chauffer à reflux, pendant deux heures, une solution d'acide **105** (2 g, 7.9 mmol) et de chlorure de thionyle (1.9g, 1.15 ml, 18.8 mmol) dans 15 ml de chloroforme. Concentrer sous vide. Le chlorure d'acide obtenu, dissout dans 30 ml de chloroforme, est additionné goutte à goutte à une solution d'aniline (0.81 g, 8.7 mmol) ou de (diméthylamino)éthylamine (0.77 g, 8.7 mmol) et de triéthylamine (0.88 g, 1.21 ml, 8.7 mmol) dans 15 ml de chloroforme. Agiter une heure à 30°C. La solution refroidie est lavée à l'eau (3 x 15 ml). Sécher et concentrer sous vide la phase organique. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 4:1)

N-Phényl-1,4,9-triméthyl-9H-carbazole-3-carboxamide 106



* Rendement: 74%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice

(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 4:1) et recristallisable dans l'acétonitrile

* P.F.: 255-257°C

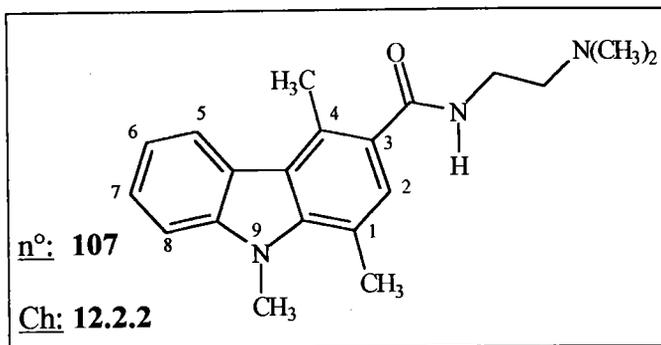
* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

2.08(6H, s, 1-CH₃ et 4-CH₃), 3.25(3H, s, 9-CH₃), 6.25(1H, dd, J 6.8, *ArH*),
6.42-6.51(4H, m, *ArH*), 6.67-6.75(2H, m, *ArH*), 6.98(2H, d, J 7.6, *ArH*),
7.40(1H, d, J 7.7, *H5*), 9.36(1H, s, *NH*)

* Microanalyse: Formule brute C₂₂H₂₀N₂O (328 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	80.5	6.1	8.55
Trouvé	80.8	6.1	8.65

N-[2-(diméthylamino)éthyl]-1,4,9-triméthyl-9*H*-carbazole-3-carboxamide 107



* Rendement: 57%

* Aspect: solide incolore, purifié par chromatographie sur gel de silice

(CH₂Cl₂/CH₃CO₂C₂H₅ 4:1)

* P.F.: 148-150°C

* R.M.N. ¹H (CDCl₃/DMSO-*d*⁶) δ_H:

2.28(6H, s, *N*(CH₃)₂), 2.73(2H, t, J 8.2), 2.76(3H, s, 1-CH₃), 2.78(2H, t, J 8.2),

2.89(3H, s, 4-CH₃), 4.00(3H, s, 9-CH₃), 6.51(1H, s, *NH*),

7.18-7.23(3H, m, *ArH*), 7.35(1H, d, J 8.0, *H*₈), 7.47(1H, dd, J 8.1, *ArH*),

8.1(1H, d, J 7.9, *H*₅),

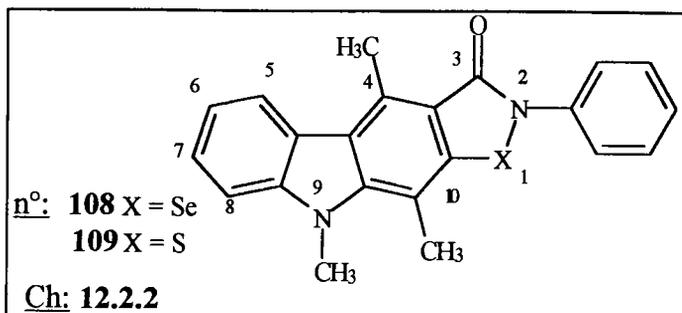
* Microanalyse: Formule brute C₂₀H₂₅N₃O (323 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	74.3	7.75	13.0
Trouvé	74.5	7.5	12.9

4,9,10-Triméthyl-3-oxo-2-phényl-9H-1,2-isosélénazolo[5,4-b]carbazole 108

et

4,9,10-Triméthyl-3-oxo-2-phényl-9H-1,2-isothiazolo[5,4-b]carbazole 109



Mode opératoire général:

L'amide **106** (1.67 g, 5.1 mmol) est mis en suspension dans 50 ml de THF. Additionner à 0°C du butyllithium (4.1 ml, 10.2 mmol), la solution devient homogène et se colore en rose. Agiter 30 minutes à froid puis ajouter le sélénium (0.4 g, 5.1 mmol) ou le soufre (0.16 g, 5.1 mmol). Agiter 30 minutes. La solution devient orange. Refroidir à -78°C et ajouter le bromure de cuivre (2.28 g, 10.2 mmol). Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant 2 heures. Verser le mélange réactionnel dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique 1%. Filtrer le précipité. Reprendre le solide dans du dichlorométhane à ébullition (3 x 150 ml) et filtrer. Evaporer le filtrat et précipiter le composé dans le méthanol.

4,9,10-Triméthyl-3-oxo-2-phényl-9H-1,2-isosélénazolo[5,4-b]carbazole 108

* Rendement: 72%

* Aspect: solide jaune

* P.F.: 278°C

* Microanalyse: Formule brute C₂₂H₁₈N₂O (405 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	65.2	4.4	6.9
Trouvé	63.8	4.0	6.2

4,9,10-Triméthyl-3-oxo-2-phényl-9H-1,2-isothiazolo[5,4-b]carbazole 109

* Rendement: 59%

* Aspect: solide jaune

* P.F.: 263°C

* Microanalyse: Formule brute C₂₂H₁₈N₂O (358 g/mol)

	C%	H%	N%
Calculé	73.7	5.0	7.8
Trouvé	72.0	4.65	7.3

Chapitre 12: Conclusions générales et prospectives.

Des conclusions ayant été données pour chaque étude, nous ne les reprendrons pas en détails ici. Par contre, nous présenterons quelques possibilités d'approches de ces systèmes tétracycliques, qui pourraient être développées par la suite.

12.1 Conclusions générales

a. sur la synthèse des tétrahydrocarbazolones

La première partie de ce mémoire décrit la synthèse des tétrahydrocarbazol-1-ones, 2-ones, -3-ones et -4-ones, méthoxylées ou non en position 6.

Les différentes études portant sur les conditions de cyclisation indolique de FISCHER, ont permis de préparer les tétrahydrocarbazolones avec de bons rendements (35-93%). De plus, *nous avons mis au point une méthode* qui, non seulement, permet d'accéder aux tétrahydrocarbazol-2-ones mais qui est, aussi, généralisable à la préparation des carbazol-2-ones monométhylées en position 1 et diméthylées en position 1 et 4.

Des différents essais réalisés, nous avons pu noter quelques généralités:

- *les cyclisations des composés méthoxylés se font avec des rendements inférieurs à ceux des dérivés hydrogénés;*
- *la plupart des p-méthoxyphénylhydrazones présentent une instabilité et doivent être rapidement cyclisées (et parfois même sans être isolées).*

Afin de compléter ces travaux, de nouvelles méthodes de synthèse devront être mises au point afin:

- d'accéder à la 1,4-diméthyl-tétrahydrocarbazol-3-one,
- d'améliorer la régiosélectivité de la cyclisation des tétrahydrocarbazol-2-ones méthylées pour limiter la formation d'oxotétrahydrocarbazoléine.

b. sur la synthèse des dérivés tétracycliques

La construction du dernier hétérocycle n'a été réalisée qu'à partir des tétrahydrocarbazol-1-ones et -4-ones: seuls des analogues angulaires ont été préparés.

Nous avons synthétisé:

- des 10*H*-[1,2,3]sélénadiazolo[4,5-*a*]carbazole, 10*H*-furo[2,3-*a*]carbazole et 10*H*-thiéno[3,4-*a*]carbazole aux dépens de la tétrahydrocarbazol-1-one,

- des 6*H*-[1,2,3]sélénadiazolo[5,4-*c*]carbazole, 6*H*-furo[3,2-*c*]carbazole, 6*H*-pyrazolo[4,3-*c*]carbazole, 6*H*-thiéno[3,2-*c*]carbazole et 6*H*-sélénolo[3,2-*c*]carbazole à partir de la tétrahydrocarbazol-4-one.

Nous avons pu mettre en évidence une différence de réactivité entre les carbazol-1-one et -4-one. Celle-ci semble être liée à la structure de ces carbazolones, et plus précisément, à la conjugaison de la fonction cétonique avec le système indolique.

Afin de compléter ces travaux, d'autres études devront être menées pour:

- mettre au point des synthèses régiosélectives permettant d'accéder aux tétracycles linéaires, analogues de l'ellipticine, à partir des tétrahydrocarbazol-2-one et -3-one,
- introduire à partir des esters obtenus des chaînes aminoalkylées pour l'habillage thérapeutique (pour leur étude pharmacologique)

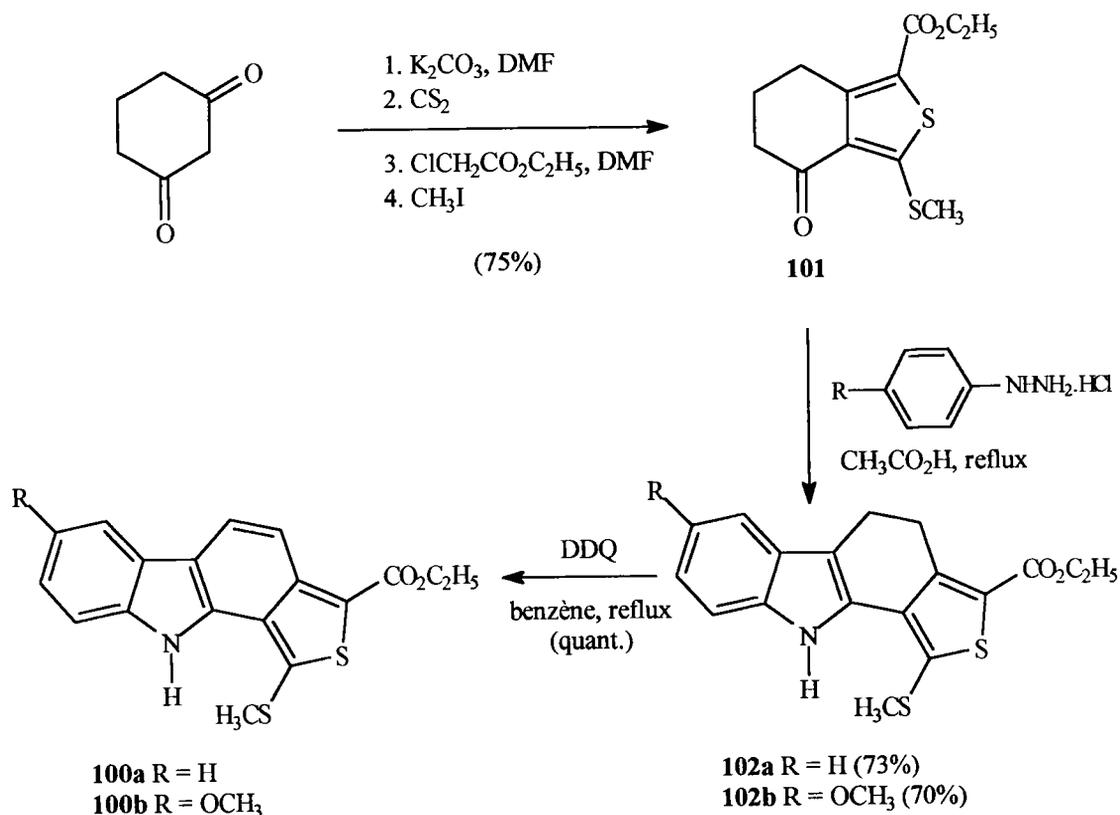
12.2 Prospectives

Deux essais supplémentaires ont été réalisés afin de montrer que des stratégies de type B et de type D pourraient être envisagées.

12.2.1 Stratégie de type B: synthèse indolique de FISCHER

Comme nous l'avons montré dans le chapitre sur les stratégies de synthèses des analogues hétérocycliques, il est possible d'appliquer une stratégie de type B.

Ainsi, en se basant sur des travaux réalisés au sein de notre laboratoire sur les 4,5,6,7-tétrahydrobenzo[*c*]thiophèn-4-ones <95SC(25)2449> et afin d'étudier la réactivité de ces dérivés cétoniques, nous avons synthétisé les 10*H*-thiéno[3,4-*a*]carbazoles **100a-b** (Schéma 160). La cétone thiophénique **101** est condensée puis cyclisée en une étape en présence du chlorhydrate de phénylhydrazine ou de *p*-méthoxyphénylhydrazine (Schéma 160). Les dihydrothiénocarbazoles **102a-b** sont aromatisés quantitativement par la DDQ (Schéma 160).



- Schéma 160 -

Par cette méthode, nous avons obtenu des rendements de 70 à 75%. Pour l'élaboration de ces tétracycles à partir de la tétrahydrocarbazol-1-one, nous avons rencontré des problèmes quant à l'application de la réaction de FIESSLMANN et, de ce fait, nous avons obtenu des rendements plus faibles, compris entre 15 et 20%.

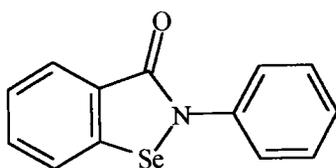
Par cet exemple, nous avons donc montré l'efficacité de cette stratégie qui est actuellement développée au laboratoire sur d'autres cétones hétérocycliques.

12.2.2 Stratégie de type D: réaction de métallation aux dépens de carbazoles fonctionnalisés

Les carbazoles substitués ont souvent été utilisés pour la synthèse de l'ellipticine et de ses dérivés. De même, il est possible de construire des hétérocycles à partir des carbazoles.

Dans cette optique, nous avons tenté de construire un noyau isosélénazonique (ou isothiazolonique) à partir de l'acide 1,4-diméthyl-9*H*-carbazole-3-carboxylique.

En effet, l'Ebselen[®] (Schéma 161) (ou 2-phényl-1,2benzoisosélénazol-3(2*H*)-one) possède des propriétés anti-oxydantes (similaire au glutathion peroxydase). L'activité anti-oxydante pouvant avoir un intérêt important dans la recherche de nouveaux anticancéreux, nous avons tenté d'accoler l'Ebselen au noyau indolique.



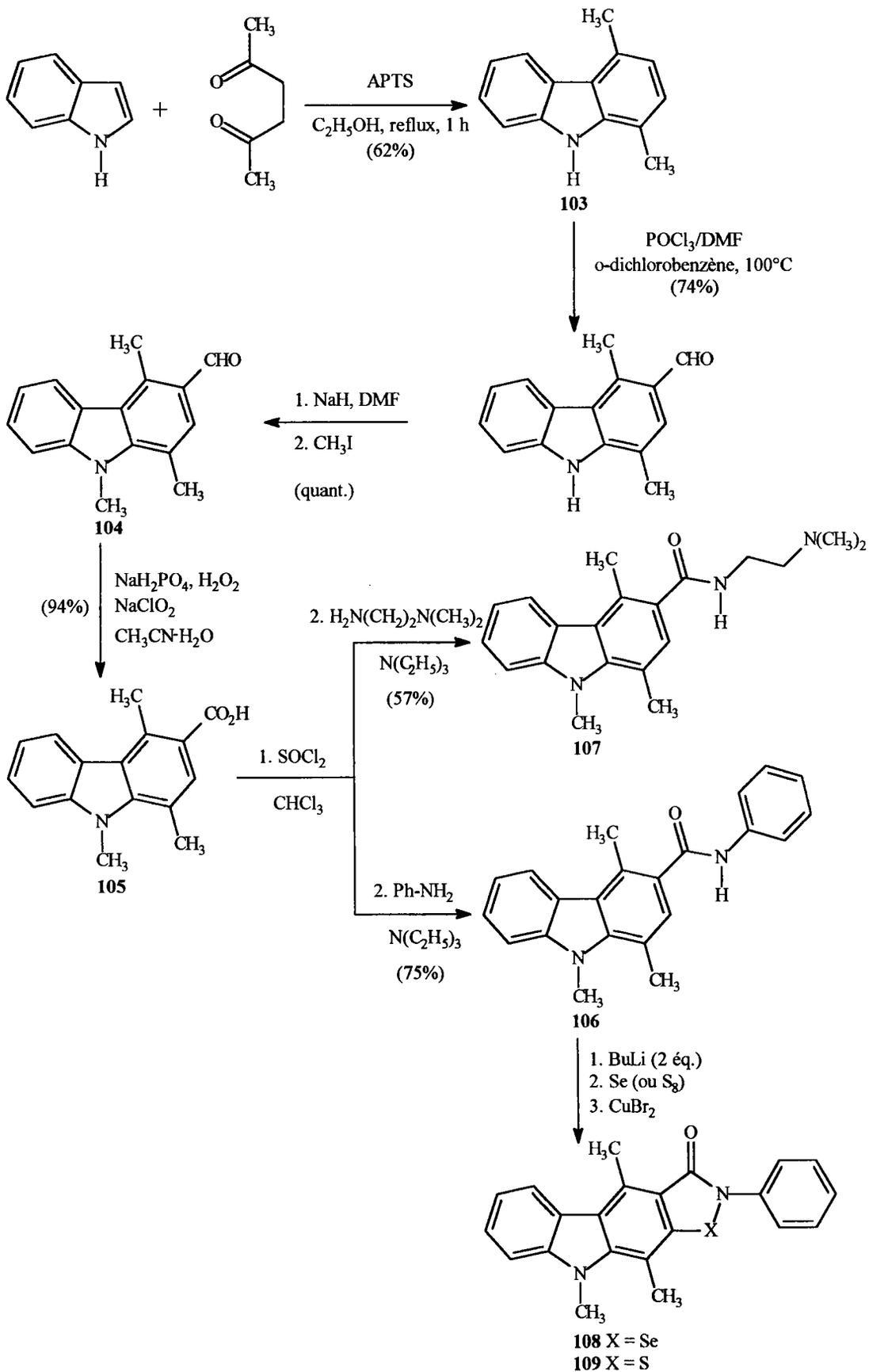
Ebselen

- Schéma 161 -

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'acide 1,4-diméthyl-9*H*-carbazole-3-carboxylique. Le 1,4-diméthyl-9*H*-carbazole **103** résulte de la condensation de l'indole avec l'acétylacétone en présence d'un équivalent d'APTS <81JHC(18)709> (Schéma 162). Le carbazole **103** est ensuite formylé en position 3 <62JCS3482>. Le dérivé N-méthylé **104** est oxydé en acide avec un rendement de 94% <86JOC(51)567> (Schéma 162).

En se basant sur les travaux d'ENGMAN sur la synthèse de l'Ebselen et de ses analogues soufré et telluré par insertion des chalcogènes à partir d'organolithiums <89JOC(54)2964>, nous avons préparé les amides **106** et **107** (Schéma 162).

Des essais d'insertion de sélénium et de soufre ont été réalisés à partir de l'amide **106**. Les difficultés rencontrées lors de la purification, du fait de l'insolubilité des composés obtenus, ne nous ont pas encore permis de caractériser des systèmes isosélénazonique **108** et isothiazolonique **109**. Toutefois, les microanalyses des dérivés bruts mettent en évidence l'insertion de l'hétéroatome.



- Schéma 162 -

Cette voie de synthèse, utilisant les possibilités d'ortho-lithiation de dérivés convenablement choisis, pourrait permettre d'accéder à de nouveaux systèmes tétracycliques, analogues de l'ellipticine.

CODES DES OUVRAGES

Revues

<i>Aust. J. Chem.</i>	AJC
<i>Bull. Soc. Chim. Fr.</i>	BSC
<i>Can. J. Chem.</i>	CJC
<i>Chem. Ber.</i>	CB
<i>Chem. Heterocycl. Compd.</i>	CHE
<i>Chem. Ind. (London)</i>	CI(L)
<i>Chem. Pharm. Bull. Japan</i>	CPB
<i>Chem. Soc. Rev.</i>	CSR
<i>Farm. Ed. Sci.</i>	FES
<i>Helv. Chim. Acta</i>	HCA
<i>Heterocycles</i>	H
<i>Indian J. Chem.</i>	JIC
<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	JA
<i>J. Chem. Res., Synop.</i>	JCR(S)
<i>J. Chem. Soc., Perkin Trans 1</i>	JCS(P1)
<i>J. Heterocycl. Chem.</i>	JHC
<i>J. Med. Chem.</i>	JMC
<i>J. Org. Chem.</i>	JOC
<i>J. Org. Chem. USSR</i>	JOU
<i>J. Pharm. Sci.</i>	JPS
<i>J. Prakt. Chem.</i>	JPR
<i>Khim. Geterotsikl. Soedin.</i>	KGS
<i>Liebigs Ann. Chem.</i>	LA
<i>Org. Prep. Proced. Int.</i>	OPP
<i>Org. React.</i>	OR
<i>Org. Synth.</i>	OS
<i>Proc. Nat. Acad. Sci.</i>	PNA

Revues (Suite)

<i>Pure and Appl. Chem.</i>	PAC
<i>Rec. Trav. Chim. Pays Bas</i>	RTC
<i>Synth. Commun.</i>	SC
<i>Tetrahedron</i>	T
<i>Tetrahedron Lett.</i>	TL

Brevets

<i>Can. Pat.</i>	CAP
<i>Eur. Pat.</i>	EUP
<i>Fr. Pat.</i>	FRP
<i>Ger. Pat.</i>	GEP
<i>S. Afr. Pat.</i>	SAP
<i>U.S.S.R Pat.</i>	SUP
<i>U. S. Pat.</i>	USP

Livres (Série)

<i>Heterocyclic Compounds [Weissberger-Taylor series]</i>	HC
---	----

Autres publications

<i>Tous les autres livres et revues</i>	MI
<i>Thèses</i>	TH

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1742MI1255 Rumphius;
« *Herbarium Amboinense, II* », 1742, 255
- 1892CB(25)2122 Von Baeyer, A.
Ber. 1892, 25, 2122
- 15JCS(C)602 Crossly, A. W.; Renouf, N.
J. Chem. Soc. 1915, 602
- 23RTC(42)528 Coffey, S.
Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1923, 42, 528
- 27JIC(4)477 Sen, H. K.; Gosh, S. K.
Indian J. Chem. 1927, 4, 477
- 31CB(64)1847 Sonn, P.
Ber. 1931, 64, 1847
- 32MI516 Lions, F.
J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 1932, 66, 516
- 36HCA(19)1095 Girard A.; Sandulesco, U. G.
Helv. Chim. Acta 1936, 19, 1095
- 37JCS(C)807 Linstead, R. P.; Wang, A. B. L.
J. Chem. Soc. 1937, 807
- 38JCS(C)8 Kent, A.; Mc Neil, D.
J. Chem. Soc. 1938, 8
- 49JCS(C)615 Jones, E. R. H.; Sondmeimer, F.
J. Chem. Soc. 1949, 615
- 49JCS(C)1384 Pausacker, K. H.; Schubert, C. I.
J. Chem. Soc. 1949, 1384
- 49MI289 Pausacker, K. H.; Schubert, C. I.
Nature 1949, 163, 289
- 50JCS1328 Bloink, G. J.; Pausacker, K. H.
J. Chem. Soc. 1950, 1328

- 51JCS(C)700 Clemo, G. R.; Felton, D. G. I.
J. Chem. Soc. **1951**, 700
- 51OR(6)367 Wiley, R. H.; England, D. L.; Behr, L. C.
Org. React. **1951**, 6, 367
- 55JA(77)5359 Hurd, D.; Mori, R. I.
J. Am. Chem. Soc. **1955**, 77(20), 5359
- 57JCS(C)2227 Ballantine, J. A.; Barret, C. B.; Beer, R. J. S.; Boggiani, B. G.; Eardly, S.; Jennings, B. E.; Robertson, A. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2227
- 57JCS(C)3480 Ames, G. R.; Davey, W.
J. Chem. Soc. **1957**, 3480
- 58JA(80)2806 Mc Kusick, B. C.; Heckett, R. E.; Cairns, T. L.; Coffman, D. D.; Mower, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80(11), 2806
- 59JA(81)1903 Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C.
J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 1903
- 59JA(81)4434 Woodward, R. B.; Iacobucci, G. A.; Hochstein, F. A.
J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 4434
- 59OR(10)143 Phillips, R. R.
Org. React. **1959**, 10, 143
- 59OR(30)90 Rogers, C. U.; Corson, B. B.
Org. React. **1959**, 30, 90
- 59OS(39)27 Ainsworth, C.
Org. Synth. **1959**, 39, 27
- 60HCA(43)793 Schmutz, J.; Wittwer, H.
Helv. Chim. Acta **1960**, 43, 793
- 61JCS(C)4256 Soutter, R.A.; Tomlinson, M.
J. Chem. Soc. **1961**, 4256
- 62CRV205 Wheeler, O. H. (« *The Girard reagent* »)
Chem. Rev. **1962**, 205
- 62GEP1 088 507 Fiesselman, H. *Ger. Pat. 1 088 507* **1962**
Chem. Abstr. **1962**, 56, 457b
- 62JCS3482 Cranwell, P. A.; Saxton, J. E.
J. Chem. Soc. **1962**, 3482

- 63JCS(S)2504 Harley-Mason, J.; Pavri, E. H.
J. Chem. Soc. **1963**, 2504
- 64AJC(17)246 Douglas, B.; Kirkpatrick, J.L.; Moore, B.P.; Weisbach, J.A.
Aust. J. Chem. **1964**, *17*, 24664LA(671)127 Teuber, H.J.; Cornelius, D.
Liebigs Ann. Chem. **1964**, *671*, 127
- 65CB2111 Teuber, H. J.; Cornelius, D.
Chem. Ber. **1965**, *98*, 2111
- 65JA(87)1345 Corey, E. J.; Chaykovsky, M.
J. Am. Chem. Soc. **1965**, *87*, 1345
- 65JOU(1)882 Shvedov, V. I.; Altukhova, L. B.; Grinev, A. N.
J. Org. Chem. USSR **1965**, *1*, 882
- 65OS(45)25 Nielsen, A. T.; Carpenter, W. R.
Org. Synth. **1965**, *45*, 25
- 66JA(88)1049 Dolby, J. L.; Booth, D. L.
J. Am. Chem. Soc. **1966**, *88*, 1049
- 66JOC(31)2784 Hart, H.; Kim, Y. C.
J. Org. Chem. **1966**, *31*, 2784
- 66JOU(2)1586 Shvedov, V. I.; Altukhova, L. B. ; Grinev, A. N.
J. Org. Chem. USSR **1966**, *2*, 1586
- 67AJC(20)2715 Dalton, J. K.; Demerac, S.; Elmes, B. E.; Loder, J. W.; Swan, J. M. et
Telei, T. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715
- 67CJC(45)89 Burnell, R. H.; Casa, D. D.
Can. J. Chem. **1967**, *45*, 89
- 67JCS(C)1973 Altiparmakian, A. H.; Braithwaite, R. S. W.
J. Chem. Soc. **1967**, 1973
- 67JOC(32)3804 Hester, J. B.
J. Org. Chem. **1967**, *32*, 3804
- 67OR(15)204 Adas, R.; Blatt, A.H.; Boekeldheide, V.; Cairns, T. L.; Cram, D. J.;
House, H. O. *Org. React.* **1967**, *15*, 204
- 68JHC(5)853 Fujiwara, A. N.; Acton, E. E.; Goodman, L.
J. Heterocycl. Chem., **1968**, *5*, 853
- 68JIC(45)84 Chakraborty, D. P.; Das, K. C.; Basak, S. P.;
Indian J. Chem. **1968**, *45*, 84

- 68JPS(57)1720 Svodoba, G. H.; Poore, G. A.; Montfort, M. L.
J. Pharm. Sci. **1968**, *57*, 1720
- 69FRP1 566 173 Hester, J. B. *Fr. Pat.* **1969** 1 566 173
Chem. Abstr. **1970**, *72*, 90425f
- 69JHC(6)379 Fujiwara, A. N.; Acton, E. E.; Goodman, L.
J. Heterocycl. Chem., **1969**, *6*, 379
- 69JHC(6)875 Campaigne, E.; Ashby, J.
J. Heterocycl. Chem., **1969**, *6*, 875
- 70BSF1151 Chastrette F.
Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 1151
- 70JCS(C)325 Coombes, G. E. A.; Harvey, D. J.; Reid, S. T.
J. Chem. Soc. **1970**, 325
- 72CHE(8)63 Budylin, V. A.; Kost, A. N.; Matveeva, E. D.; Minkin, V. I.
Chem. Heterocycl. Compd. **1972**, *8*, 63
- 72CPB76 Sakai, S. I.; Kubo, A.; Katsuura, K.; Mochinaga, K.; Ezaki, M.
Chem. Pharm. Bull. **1972**, *20(1)*, 76
- 72JPR(314)499 Hauptmann, S.; Werner, E. M.
J. Prakt. Chem. **1972**, *314*, 499
- 72KGS1075 Sharkova, N. M.; Kucherova, N. F.; Zagorevskii, V. A.
Khim. Geterotsikl. Soedin **1972**, *(8)*, 1075
- 72MI(16)12 Archer, S.; Yarinski, A.
Prog. Drug. Res. **1972**, *16*, 12
- 73CPB2460 Maki, Y.; Masugi, T.; Hiramitsu, T.; Osigo, T.
Chem. Pharm. Bull. **1973**, *21(11)*, 2460
- 73CR(276C)1727 Potier, P.; Janot, M. M.
C. R. Acad. Sci. **1973**, *276C*, 1727
- 73CR(277C)37 Cagniant, P.; Perrin, P.; Kirsch, G.; Cagniant, D.
C. R. Acad. Sci. **1973**, *277C*, 37
- 73JOC2728 Chakraborty, D. P.; Islam, A.; Bhattacharyya, P.
J. Org. Chem. **1973**, *38*, 2728
- 73JOC(38)2729 Borch, R. F.; Newelle, R. G.
J. Org. Chem. **1973**, *38(15)*, 2729

- 73T(29)3357 Le Goffic, F.; Gouyette, A.; Ahond, A.
Tetrahedron **1973**, *29*, 3357
- 74CR(278C)1201 Cagniant, P.; Perrin, P.; Kirsch, G.
C. R. Acad. Sci. **1974**, *278C*, 1201
- 74JCS(P1)1824 Britten A.; Lockwood, G.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1974**, 1824
- 74PNA(71)5078 Le Pecq, J. B.; Dat Xuong, N.; Gosse, C.; Paoletti, C.
Proc. Nat. Acad. Sci. **1974**, *71*, 5078
- 74SC(4)155 Haslanger, M.; Lawton, R. G.
Synth. Commun. **1974**, *4(3)*, 155
- 75CR(279C)85 Cagniant, P.; Kirsch, G.; Perrin, P.
C. R. Acad. Sci. **1975**, *279C*, 85
- 75PNA(72)2915 Le Pecq, J. B.; Le Bret, M.; Barbet, J.; Roques, B.
Proc. Nat. Acad. Sci. **1975**, *72*, 2915
- 75SC(5)283 Mussini, P.; Orsini, F.; Pelizzoni, F.
Synth. Commun. **1975**, *5(4)*, 283
- 75USP3 892 766 Zinnes, H. *U.S. Pat.* **1975** 3 892 766
Chem. Abstr. **1975**, *83*, 178814v
- 76CR(C)671 Robba, M.; Boutamine, N.
C. R. Acad. Sci., Ser. C **1976**, *282*, 671
- 76CR(282C)465 Cagniant, P.; Kirsch, G.
C. R. Acad. Sci., Ser. C **1976**, *282*, 465
- 76CR(283D)1109 Pelaprat, D.; Oberlin, R.; Roques, B. P.; Le Pecq, C. R.
C. R. Acad. Sci., Ser. D **1976**, *283*, 1109
- 76JCS(P1)1155 Sainsbury, M.; Schinazi, R. F.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1976**, 1155
- 76JCS(P1)1479 Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1976**, 1479
- 76JOC1118 Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.
J. Org. Chem **1976**, *41(7)*, 1118
- 76TL1873 Besselièvre, R.; Husson, H. P.
Tetrahedron Lett. **1976**, 1873

- 77CR(284C)377 Rouselle, D.; Gilbert, J.; Viel, C.
C. R. Acad. Sci., Ser. C **1977**, 284, 377
- 77CR(285D)945 Chermann, J. C.; Gruest, J.; Montagnier, L.; Wendling, F.; Tambourin, P.; Tourbez-Perrin, M.; Pochon, F.; Ducrocq, C.; Rivalle, C.; Bisagni, E.
C. R. Acad. Sci., Ser. D **1977**, 285, 945
- 77JCS(P1)1698 Jackson, A. H.; Jenkins, P. R.; Shannon, P. V. R.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1977**, 1698
- 77JMC(4)487 Mooradian, A.; Dupont, P.E.; Hlavac, A. G.; Aceto, M. D.; Pearl, J.
J. Med. Chem **1977**, 20(4), 487
- 77JOC(42)1213 Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.
J. Org. Chem. **1977**, 42(7), 1213
- 77S437 Sainsbury, S.
Synthesis **1977**, 437
- 77TL2457 Jones, G.; Mc Kinley, W. H.
Tetrahedron Lett. **1977**, 28, 2457
- 77TL4663 Bergman, J.; Carlsson, R.
Tetrahedron Lett. **1977**, 28, 4663
- 78JHC(15)501 Lalezari, I.; Sadeghi-Milani, S.
J. Heterocycl. Chem. **1978**, 15, 501
- 78MI(60)1003 Paoletti, C.; Lecointe, P.; Lesca, P.; Cros, S.; Mansuy, D.;
Dat Xuong, N. *Biochimie* **1978**, 60, 1003
- 78TL(19)1261 Lallemand, J. Y.; Lemaitre, P.; Beeley, L.; Lesca, P.; Mansuy, D.
Tetrahedron Lett. **1978**, 19, 1261
- 78TL(19)4055 Bergman, J.; Carlsson, R.
Tetrahedron Lett. **1978**, 19, 4055
- 79JCR(S)387 Taylor, D. A.; Baradani, M. M.; Martinez, S. J.; Joule, J. A.
J. Chem. Res., Synop., **1979**, 387
- 79JCS(P1)138 Rivalle, C.; Ducrocq, C.; Bisagni, E.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 138
- 79JCS(P1)142 Ducrocq, C.; Bisagni, E.; Rivalle, C.; Lhoste, J. M.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 142
- 79JCS(P1)599 Jones, G.; Mc Kinley, W. H.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, (3), 599

- 79JCS(P1)1706 Bisagni, E.; Ducrocq, C.; Lhoste, J. M.; Rivalle, C.; Civier, A.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 1706
- 79JCS(P1)2506 Driver, M.; Matthews, I. T.; Sainsbury, M.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 2506
- 79JHC(16)7 Gilbert, J.; Rouselle, D.; Gansser, C.; Viel, C.
J. Heterocycl. Chem. **1979**, 16, 7
- 79JIC(18B)451 Shah, G. D.; Patel, B. P. J.
Indian J. Chem. **1979**, 18B, 451
- 79MI(135)813 Jain, S. C.; Bhandary, K. K.; Sobell, H. M.
J. Mol. Biol. **1979**, 135, 813
- 79TL369 Takano, S.; Yuta, K.; Hatakeyama, S.; Ogasawara, K.
Tetrahedron Lett. **1979**, 369
- 80FES(35)887 Gansser, C.; Viel, C.; Malvy, C.; Cros, S.
Farm. Ed. Sci. **1980**, 35, 887
- 80JA(102)1457 Watanabe, M.; Snieckus, V.
J. Am. Chem. Soc. **1980**, 102, 1457
- 80JHC199 Brunelli, C.; Fravolini, A.
J. Heterocycl. Chem. **1980**, 17, 199
- 80JMC(23)1212 Ducrocq, C.; Wendling, F.; Tourbez-Perrin, M.; Rivalle, C.; Tambourin, P.; Pochon, F.; Bisagni, E.; Chermann, J. C.
J. Med. Chem. **1980**, 23, 1212
- 80JMC(23)1330 Pelaprat D.; Oberlin, R.; Le Guen, I.; Roques, B. P.; Le Pecq, J. B.
J. Med. Chem. **1980**, 23, 1330
- 80JOC(45)1098 Leed, A. R.; Boettger, S. D.; Ganem, B.
J. Org. Chem. **1980**, 45, 1098
- 80JOC(45)2176 Rivalle, C.; Ducrocq, C.; Lhoste, J. M.; Bisagni, E.
J. Org. Chem. **1980**, 45, 2176
- 80MI(15)503 Gouyette, A.; Reynaud, R.; Sadet, J.; Baillagé, M.; Gansser, C.; Cros, S.; Le Goffic, F.; Le Pecq, J. B.; Paoletti, C.; Viel C.
Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. **1980**, 15, 503
- 80MI(67)1 Lindereau, P.; Chermann, J. C.; Gruet, J.; Montagnier, L.; Ducrocq, C.; Rivalle, C.; Bisagni, E. *Bull. Cancer* **1980**, 67, 1

- 80T(36)1327 Bisagni, E.; Ducrocq, C.; Hung, N. C.
Tetrahedron **1980**, *36*, 1327
- 80TL(21)3319 Miller, R. B.; Moock, T.
Tetrahedron Lett. **1980**, *21*, 3319
- 80TL(21)4485 Nivoliens, F.; Decorneille, A.; Godard, A.; Quéguiner, G.
Tetrahedron Lett. **1980**, *21*, 4485
- 81CC44 Naito, T.; Iida, N.; Ninomiya, I.
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1981**, 44
- 81CC994 Ashcroft, W. R.; Beal, M. G.; Joule, J. A.
J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1981**, 994
- 81CI(L)338 Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H.; Oliveira-Campos, A. M.;
Shannon, P. V. R. *Chem. Ind.* **1981**, 338
- 81CPB(29)1606 Oikawa, Y.; Tanaka, M.; Hinsawa, H.; Yonemistu, O.
Chem. Pharm. Bull. Japan **1981**, *29*, 1606
- 81H(15)207 Oikawa, Y.; Tanaka, M.; Hinsawa, H.; Yonemistu, O.
Heterocycles **1981**, *15*, 207
- 81JCR(S)332 Taylor, G. N.
J. Chem. Res., Synop. **1981**, 332
- 81JCS(P1)636 Mills, K.; Al-Khawaja, I.K.; Al-Saleh, F.S.; Joule, J.A.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1981**, 636
- 81JCS(P1)2906 Hewlins, M. J. E.; Jackson, A. H.; Oliveira-Campos, A. M.;
Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1981**, 338
- 81JHC(18)709 Kuroki, M.; Tsunashima, Y.
J. Heterocycl. Chem. **1981**, *18*, 705
- 81JMC(24)289 Auclair, C.; Paoletti, C.
J. Med. Chem. **1981**, *24*, 289
- 81JOC(46)2979 Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S.
J. Org. Chem. **1981**, *46*, 2979
- 81T(37)241 Besselièvre, R.; Husson, H. P.
Tetrahedron **1981**, *37*, 241
- 81T(37)2097 Rivalle, C.; Ducrocq, C.; Lhoste, J. M.; Wendling, F.; Bisagni, E.;
Chermann, J.C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2097

- 81TL(22)2119 Dolman, D.; Sainsbury, M.
Tetrahedron Lett. **1981**, 22, 2119
- 81TL(22)4901 Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M.
Tetrahedron Lett. **1981**, 22, 4901
- 82CJC(60)2426 Kutney, J. P.; Noda, M.; Lewis, N. G.; Monteiro, B.; Mostowicz, D.;
Worth, B.R. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 2426
- 82FES(37)283 Gansser, C.; Leveque, X.; Plat, M.; Viel, C.; Merienne, C.; Malvy, C.;
Cros, S. *Farm. Ed. Sci.* **1982**, 37, 283
- 82H(17)59 Wanner, M. J.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K.
Heterocycles **1982**, 17, 59
- 82H(19)1673 Kano, S.; Sugino, E.; Hibino, S.
Heterocycles **1982**, 19, 1673
- 82H(19)2295 Wanner, M. J.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K.
Heterocycles **1982**, 19, 2295
- 82CJC(60)2426 Kutney, J.P.;
Can. J. Chem. **1982**, 60, 2426
- 82JCS(P1)435 Beal, M. G.; Ashcroft, W. R.; Cooper, M. M.; Joule, J. A.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1982**, 435
- 82JOC(47)3566 Kano, S.; Mochizuki, N.; Hibino, S.; Shibuya, S.
J. Org. Chem. **1982**, 47, 3566
- 82KGS1211 Konova, V. V.; Semenov, A. A.
Khim. Geterotsikl. Soedin. **1982**, 1211
- 82MI340 Robinson, B.
« *The Fischer Indole Synthesis* », John Wiley, New, York, **1982**, 340
- 82MI540 Robinson, B.
« *The Fischer Indole Synthesis* », John Wiley, New, York, **1982**, 540
- 82MI541 Robinson, B.
« *The Fischer Indole Synthesis* », John Wiley, New, York, **1982**, 541
- 82MI(12)163 Saxton, J. E.
The Alkaloids, Academic press; New York; **1982**, 12, 163
- 82USP4 310 667 Le Pecq, J. B.; Paoletti, C. *U. S. Patent*, 4 310 667, **1982**
C. A. **1982**, 96, 181489s

- 83BSC87 Kamenka, J.-M.; Geneste, P.; El Harfi, A.
Bull. Soc. Chim. Fr. **1983**, 87
- 83JMC(26)181 Rivalle, C.; Wendling, F.; Tambourin, P.; Lhoste, J. M.; Bisagni, E.;
Chermann, J.C. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181
- 83JMC(26)574 Bernadou, J.; Meunier, G.; Paoletti, C.; Meunier, B.
J. Med. Chem. **1983**, 26, 574
- 83JOC(48)886 Miller, R. B.; Stowell, J. G.
J. Org. Chem. **1983**, 48, 886
- 83T(39)3673 Wanner, M. J.; Koomen, G. J.; Pandit, U. K.
Tetrahedron **1983**, 39, 3673
- 83TL(24)365 Meunier, G.; Meunier, B.; Auclair, C.; Bernadou, J.; Paoletti, C.
Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 365
- 83TL(24)2103 d'Agelo, J.; Reviel, C.
Tetrahedron Lett. **1983**, 24(20), 2103
- 83TL(24)2189 Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Okuyama, N.
Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 2189
- 84JOC(49)2170 Hagen, T. J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J. M.
J. Org. Chem. **1984**, 49, 2170
- 84S289 Hewlins, M. J. E. ;Oliveira-Campos, A. M.; Shannon, P. V. R.
Synthesis **1984**, 289
- 84SUP1 122 659 Titov, G. A.; Chetverikov, V. P. *U.S.S.R. S.U.* 1 122 659 **Nov. 1984**
Chem. Abstr. **1985**, 102, P 203976v
- 84TL(25)2105 Weller, D. D.; Ford, D. W.
Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 2105
- 84TL(25)2351 Kansal, V. K.; Funakoshi, S.; Mangeney, P.; Potier, P.; Gillet, B.;
Guittet, E.; Lallemand, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2351
- 85CC60 Pratviel, G.; Bernadou, J.; Meunier, B.
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, 60
- 85H(23)165 Matsumoto, M.; Ishida, Y.; Watanabe, N.
Heterocycles **1985**, 23(1), 165
- 85H(23)1277 Gribble, C. W. ; Saulnier, M. G.
Heterocycles **1985**, 23, 1277

- 85JHC191 Bird, C. W.; Wee A. G. H.
J. Heterocycl. Chem. **1985**, *22*, 191
- 85MI(34)4191 Ross, W. E.
Biochem. Pharmacol. **1985**, *34*, 4191
- 85MI(37)161 Cioli, D.; Pica-Mattocchia, L.; Rosenburg, S.; Archer, S.
Life Sci. **1985**, *37*, 161
- 85MI(128)1173 Pratiel, G.; Bernadou, J.; Paoletti, C.; Meunier, B.; Gillet, B.; Guittet, E.; Lallemand, J.Y.
Biochem. Biophys. Res. Comm., **1985**, *128*, 1173
- 85MI(146)483 Riou, G.; Gabillot, M.; Barrois, M.; Breitburd, F.; Orth, G.
Eur. J. Biochem. **1985**, *146*, 483
- 85TL(26)2891 Kansal, V. K.; Potier, P.; Gillet, B.; Guittet, E.; Lallemand, J. Y.; Huynh-Dinh, T.; Ingold, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2891
- 85TL(26)4933 Kansal, V. K.; Sundaramoorthi, R.; Daset, B. C.; Potier, P.
Tetrahedron Lett. **1985**, *26*, 4933
- 86HC(44)130 Cagniant, P.; Cagniant, D.; Kirsch, G.; Paquer, D.
Heterocyclic Compounds, Thiophene and its derivatives **1986**, *44(2)*, 130
- 86JCR(S)166 Nagarajan, K.; Arya, V. P.; Shenoy, S. J.
J. Chem. Res., Synop. **1986**, 166
- 86JOC(51)567 Dalcane, E.; Montanari, F.
J. Org. Chem. **1986**, *51*, 567
- 86PAC(58)737 Potier, P.
Pure and Appl. Chem. **1986**, *58*, 737
- 86T(42)2389 Kansal, V. K.; Potier, P.
Tetrahedron **1986**, *42*, 2389
- 86TL(27)1327 Barton, D. H. R.; Garcia, B.; Zard, S. Z.
Tetrahedron Lett. **1986**, *27*, 1327
- 86TL(27)6337 Castagnigno, E.; Corasno, S.; Barton, D. H. R.; Zard, S. Z.
Tetrahedron Lett. **1986**, *27*, 6337
- 87CB(120)685 Meier, H.; Mayer, W.; Kolshorn, H.
Chem. Ber. **1987**, *120*, 685

- 87CPB(35)4700 Yoshida, K.; Goto, J.
Chem. Pharm. Bull., **1987**, *35*, 4700
- 87JMC(30)1204 Archer, S.; Ross, B. S.; Pica-Mattoccia, L.; Cioli, D.
J. Med. Chem **1987**, *30*, 1204
- 87MI1591 Saxton, J. E.
Natural Prod. Report **1987**, 591
- 87MI(259)1 Auclair, C.
Arch. Bioch. Bioph. **1987**, *259*, 1
- 87T(42)2389 Kansal, V. K.; Potier, P.
Tetrahedron **1987**, *42*, 2389
- 88JMC(31)1295 Honda, T.; Kato, M.; Inoue, M.; Shimamoto, K.; Shima, K.; Nakanishi, I.; Yoshida, T.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1295
- 88JMC(31)1951 Larue, L.; Rivalle, C.; Muzard, G.; Paoletti, C.; Bisagni, E.; Paoletti, J.
J. Med. Chem. **1988**, *31*, 1951
- 88JOC(53)50 Majetich, G.; Defauw, J.; Ringold, C.
J. Org. Chem. **1988**, *53*, 50
- 88MI(33)93 Meunier, G.; de Montauzon, D.; Bernadou, J.; Grassy, G.; Bonnafous, M.; Cros, S.; Meunier, B. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *33*, 93
- 88MI(64)145 Douc-Rasy, S.; Riou, J. F.; Ahomadegbe, J. C.; Riou, G.
Biol. Cell. **1988**, *64*, 145
- 88OS(6)106 Rubottom, M.; Chabala, J. C.
Org. Synth. **1988**, *6*, 106
- 88T(44)4327 Langendoen, F.; Koomen, G.; Pandit, U. K.
Tetrahedron **1988**, *44*, 3327
- 89JCS(P1)2117 Rodriguez, J. G.; Temprano, F.; Esteban-Calderon, C.;
Martinez-Ripoll, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 2117
- 89IJC(28B)584 Sreenivasulu, M.; Krishnarao, G. S.
Indian J. Chem. **1989**, *28B*, 584
- 89JOC(54)2964 Engmann, L.
J. Org. Chem. **1989**, *54*, 2964
- 89TL(30)297 Miller, R. B.; Dugar, S.
Tetrahedron Lett. **1989**, *30*, 297

- 90CPB(38)1548 Chihiro, J.; Hiroshi, F.
Chem. Pharm. Bull. **1990**, *38(6)*, 1548
- 90H(30)1131 Bobbitt, J. M.; Guttermuth, M. G. F.; Tang, H.
Heterocycles **1990**, *30(2)*, 1131
- 90JCR(S)30 Castagnigno, E.; Corasno, S.; Mastalia, A.
J. Chem. Res., Synop. **1990**, 30
- 90JCR(S)48 Richie, R.; Saxton, J. E.
J. Chem. Res., Synop. **1990**, *2*, 48
- 90JCS(P1)1319 Yokoyama, Y.; Okuyama, N.; Iwadate, S.; Momoi, T.; Murakami, Y.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1990**, 1319
- 90MI(24)44 Maragova, E. Y.; Romanova, O.B.; Sokolova, A. S.; Nikolaeva, I. S.;
Pushkina, I.V.; Fomina, A. N.; Granik, V. G.
Khim.-Farm. Zh. **1990**, *24(11)*, 44
- 90MI(39)239 Gribble, G. W.
The Alkaloids, Academic press; New York; **1990**, *39*, 239
- 90S215 Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.
Synthesis **1990**, 215
- 91BJC(64)68 Mataka, S.; Takahashi, K.; Ikezaki, Y.; Hatta, T.; Torri, A.; Tashiro, M.
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1991**, *64*, 68
- 91CAP2 012 626 Bair, K.W. *Can. Pat. Appl. C.A. 2 012 626 sept. 91*
Chem. Abstr. **1992**, *117*, P 26549v
- 91EUP447 703 Bair, K.W. *Eur. Pat. Appl. E.P. 447 703 sept. 91*
Chem. Abstr. **1992**, *116*, P 6540m
- 91MI(55)347 Claret, J.; fernandez, I.; Galvez, C.; Lapouyade, R.
J. Photochem. photobiol. A **1991**, *55(3)*, 347
- 91SAP9 002 197 Bair, K.W. *S. Afr. Z.A. 9 002 197 nov. 91*
Chem. Abstr. **1992**, *116*, P 235614f
- 91SYN28 Gribble, G.W.
Synlett **1991**, 28
- 91TH189 Dari, A.
Thèse « Synthèses et propriétés d'analogues séléniés de la psicoline et de l'ellipticine » Sept **1991**, Liège

- 92CC880 Nakatani, S.; Yoshida, J. I.; Isoe, S.
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1992**, 880
- 92CSR113 Potier, P.
Chem. Soc. Rev. **1992**, 113
- 92H(33)819 Mori, M.; Uozumi, Y.
Heterocycles **1992**, 33(2), 819
- 92JMC(35)4105 Martin, M. J.; Trudell, M. L.
J. Med. Chem **1992**, 35, 4105
- 92JOC(57)565 Marsais, F.; Pineau, P.; Nivolliers, F.; Mallet, M.; Turck, A.; Godard, A.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 565
- 92MI21 Pindur, U.; Haber, M.; Sattler, K.
Pharm. Unserer Zeit **1992**, 21
- 93MI(70)263 Pindur, U.; Haber, M.; Sattler, K.
J. Chem. Educ. **1993**, 70, 263
- 93S945 Ruder, S. M.; Kulkarni, V. R.
Synthesis **1993**, 945
- 93T(49)4741 Beccali, E. M.; Marchesini, A.
Tetrahedron **1993**, 49(21), 4741
- 93TL(34)1145 Djedaini-Pilard, F.; Perly, B.; Dupas, S.; Miocque, M.; Galons, H.
Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 1145
- 94JCS(P1)2131 Owton, M.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1994**, 2131
- 94JCS(P1)3065 Sha, C.-K.; Tsou, C.-P.
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1994**, 3065
- 94MI(41)371 Lee, K. H.; Sun, L.; Wang, H. K.
J. Chin. Chem. Soc. **1994**, 41, 371
- 95OPP(27)120 Queiroz, M.J.; Joseph, D.; Kirsch, G.
Org. Prep. Proced. Int. **1995**, 27(1), 120
- 95OPP(27)499 Joseph, D.; Queiroz, M.J.; Kirsch, G.
Org. Prep. Proced. Int. **1995**, 27(4), 499
- 95SC(25)2449 Prim, D.; Kirsch, G.
Synth. Commun. **1995**, 25(16), 2449

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

aq.	aqueux (se)
iBu	isobutyle
tBu	tertiobutyle
cat.	catalytique
conc.	concentré
Eb	point d'ébullition
éq.	équivalent(s)
Het.	hétérocycle
Nu ⁻	nucléophile
P.F.	point de fusion
quant.	quantitatif
rem.	remarque
Rdt%	rendement
t. amb.	température ambiante
Δ	reflux
AcOH	acide acétique
APTS	acide paratoluènesulfonique
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
LDA	diisopropylamidure de lithium
MeOH	méthanol
Ra Ni	nickel de RANEY
NMP	N-méthylpyrrolidine
THF	tétrahydrofuranne
Ts	tosyle