

SYNTHESE INDUSTRIELLE EN SERIE

ELLIPTICINE. II¹.

Elaboration d'une nouvelle voie d'accès aux 6H-pyrido[4,3:b]carbazoles et analogues: B. Obtention des structures tétracycliques.

Jean-Robert DORMOY¹ et Alain HEYMES

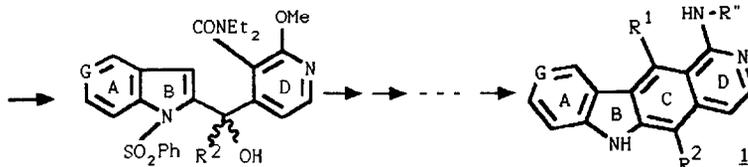
SANOFI CHIMIE, Dép. Rech. Dév. Chim., Route de Gap, BP 15,
04201 SISTERON Cédex (France).

(Received in Belgium 18 January 1993)

Abstract: Total synthesis¹ of modified ellipticines 1c and 1f is described from 2-chloronicotinic acid and respectively 5-methoxy-indole and 5-azaindole in 11 to 13 steps with overall yields of 11% and 18%. With respect to the numerous synthesis described in the litterature, the originality of this approach resides above all in the formation of ring C in basic medium, such conditions being dictated by the presence of the pyridine A ring in the case of 1f. Both synthesis have been extrapolated to produce several kilogrammes of final product. That second part deals with the elaboration of tetracyclic structures from precursors¹.

I-INTRODUCTION.

L'article précédent¹ a trait à la préparation de l'alcool de "jonction basse" AB_D précurseur de l'enchaînement tétracyclique ABCD. Le présent article relate l'élaboration du cycle C et la fonctionnalisation du cycle D conduisant à la structure finale conformément à la stratégie exposée dans la première partie¹ (schéma 1).



Retelliptine BD 84 (base) 1c G=COMe, R¹=R²=Me, R³=(CH₂)₃NEt₂
Pazelliptine BD 40 (base) 1f G=N, R¹=H, R²=Me, " "

Schéma 1 Passage de l'alcool AB_D à l'enchaînement ABCD

II-OBTENTION DE LA LACTONE.

L'alkylation de la position basse du cycle C est réalisée en deux étapes par oxydation de l'alcool de jonction en cétone puis condensation de cette dernière avec un dérivé organométallique selon des méthodes classiques (schéma 2).

a) Oxydation de l'alcool de jonction basse en cétone.

Cette oxydation est effectuée avec le bioxyde de manganèse² en excès à reflux du dichlorométhane. L'utilisation de solvant de point d'ébullition plus élevé (CHCl₃, ClCH₂CH₂Cl, PhMe...), si elle accélère la réaction, conduit à une débenzènesulfonylation parasite de l'azote indolique; cette déprotection parasite augmente avec la température. La méthode de Swern³ avec le couple de réactifs DMSO / SOCl₂ est une autre alternative pour réaliser cette oxydation. Les deux méthodes fournissent des rendements

supérieurs à 80% (tableau 1). En série BD 40, la cétone 22 a également été obtenue par jonction directe du lithien en 2 du 1-benzènesulfonyl-5-aza-indole 9a avec un électrophile au degré d'oxydation adéquat (ref.1: tableau 2, entrée 12). Cet électrophile, le N-méthoxy-N-méthylamide 68, dont la réaction avec un organométallique conduit à la formation d'une cétone⁴, a été préparé par amidification de l'acide isonicotinique disubstitué 59 (ref.1.: tableau 6, entrée 3).

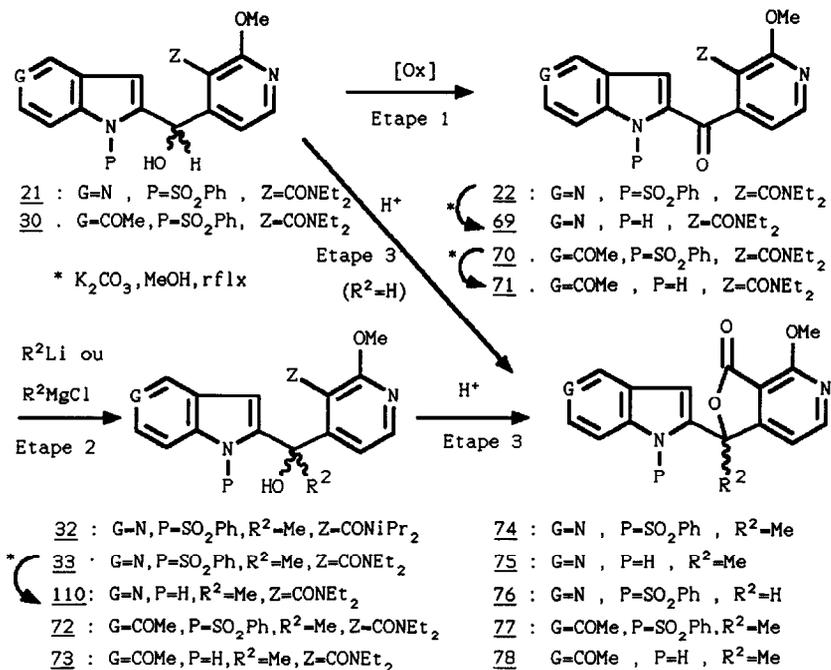


Schéma 2 Oxydation-alkylation-lactonisation de l'alcool de jonction.

		Oxydant	Conditions expérimentales		Rdt isolé %
<u>21</u> : G = N	MnO ₂	CH ₂ Cl ₂ , rfx, 1.25h	<u>22</u> : G = N	92	
<u>21</u> : G = N	DMSO/SOCl ₂	CH ₂ Cl ₂ , -60° < θ < -30°C	<u>22</u> : G = N	81	
<u>30</u> : G = COMe	MnO ₂	CH ₂ Cl ₂ , rfx, 3h	<u>70</u> : G = COMe	89	

Tableau 1 : Oxydation de l'alcool de jonction en cétone (schéma 2).

b) Introduction du substituant en position basse du cycle C.

La réaction de la cétone obtenue précédemment, avec MeLi ou MeMgCl conduit à l'alcool tertiaire correspondant, isolable mais peu stable, qui est avantageusement transformé dans le même pot, en lactone plus stable par traitement en milieu acide⁵ (schéma 2, tableau 2). Les étapes 2 et 3 sont indifféremment réalisées avec P = SO₂Ph ou P = H. La déprotection de l'azote indolique est effectuée le plus aisément au niveau de la cétone de jonction basse par traitement avec un carbonate alcalin dans MeOH aqueux (22 → 69: 79%; 70 → 71: 93.5%). Les deux stratégies interchangeables, avec

ou sans débenzènesulfonylation à ce stade de la synthèse, sont illustrées dans les préparations des BD 84 et BD 40 respectivement. La lactone non substituée en position basse 76 ($R^2=H$), est également obtenue par traitement acide de l'alcool 21 (schéma 2, étape 3'; tableau 2, entrée 6). A ce stade de la synthèse, le déplacement plus aisé du groupe Et_2N par rapport au groupe iPr_2N , nous a conduit à utiliser le premier nommé.

Entr.	Cétone	Conditions	Alcool (Rdt %)	Lactone	Rdt global
1	<u>22</u> : G=N P=SO ₂ Ph	MeLi (1eq.) -70°C < θ < -50°C	<u>33</u> : (91-96%): G=N R ₂ =Me, P=SO ₂ Ph	AcOH, rfx, 1h	<u>74</u> : 91-96% G=N, R ₂ =Me P=SO ₂ Ph
2			<u>110</u> P = H (non isolé)	APTS, 20°C, 0,5h	<u>75</u> : 71%, P=H G=N, R ₂ =Me
3	<u>22</u> "	MeMgCl (1.1eq.) 0°C < θ < 20°C	<u>33</u> (non isolé)	AcOH, rfx, 1,5h	<u>74</u> 95%
4	<u>70</u> : G= COMe P=SO ₂ Ph	MeMgCl (1.1eq.) 0°C < θ < 20°C	<u>72</u> : G=COMe, R ₂ =Me P=SO ₂ Ph (non isolé)	AcOH, rfx, 1,5h	<u>77</u> : 89%, R ₂ =Me G= COMe P=SO ₂ Ph
5	<u>71</u> : P=H G= COMe	MeMgCl (2.5eq.) -10°C < θ < +20°C	<u>73</u> : G=COMe, R ₂ =Me P=H, (non isolé)	AcOH, rfx, 0,5h	<u>78</u> : 85%, P=H G=COMe, R ₂ =Me
6			<u>21</u> : G=N, P=SO ₂ Ph alc. sec. R ₂ =H	AcOH, rfx, 1,5h	<u>76</u> 88%, R ₂ =H G=N, P=SO ₂ Ph

*K₂CO₃, MeOH, H₂O, rfx. APTS : acide paratoluènesulfonique

Tableau 2 : Alkylation-lactonisation de la cétone selon le schéma 2.

III-ANNELLATION DU CYCLE C.

Cette annellation consiste en la création d'une liaison carbone-carbone entre la position 3 du fragment indolique AB et la position 3' du fragment pyridinique D. La désactivation de la position 3 du 5-azaïndole en milieu acide^{6,7} nous a fait opter pour une fermeture basocatalysée. Les premiers essais de fermeture effectués, mettant en jeu des composés carbonyles au degré d'oxydation 3 (schéma 3, amide: Z = CONR₂, lactone: 74-78, esters: Z= COOR'), en milieu basique, protique ou aprotique, aqueux ou anhydre et utilisant différents cations métalliques (Li, Na, K, opposés à l'anion ambident 1-3 du 5-azaïndole) se sont révélés infructueux; malgré le gain entropique inhérent à la réaction intramoléculaire, la réactivité insuffisante du carbonyle au degré d'oxydation 3, semble responsable de cet échec. Le passage à un dérivé carbonyle au degré d'oxydation 2, c'est à dire à l'aldéhyde ou à la cétone correspondante (79-87) par réduction ménagée de la lactone (74-78), a permis de réaliser cette fermeture dans des conditions très simples; ces conditions sont rapportées dans la littérature pour une réaction bimoléculaire⁸ entre l'indole et un aldéhyde hétéroaromatique.

a) Préparation du dérivé carbonyle au degré d'oxydation 2 (schéma 3).

La transformation de la lactone (74-78) en aldéhyde ($R^1=H$) ou en cétone ($R^1 \neq H$), sous forme de lactol ou de cétole (79-87) respectivement, est réalisée par traitement de la lactone avec un dérivé organométallique. L'emploi d'hydrures d'aluminium encombrés conduit à l'aldéhyde⁹ alors que les alkyllithium et les halogénures d'alkylmagnésium fournissent la cétone correspondante. Ces dérivés, au degré d'oxydation 2, se présentent sous

forme hémiacétalique. Le choix de conditions expérimentales adéquates, permet de bloquer la réaction après la formation du composé au degré d'oxydation 2. Cette étape de réduction peut indifféremment être réalisée sur la lactone protégée ou non sur l'azote indolique (P = SO₂Ph, H), le produit non protégé nécessitant l'emploi d'un équivalent supplémentaire du réactif organométallique. Le traitement des lactones (74-78) par différents organométalliques fournit les résultats rassemblés dans le tableau 3. La conversion de 78 en 86, précurseur du BD 84, s'accompagne de la formation d'un produit parasite 107 (schéma 4). Un abaissement de la température de réaction, a permis, dans ce cas, de limiter l'intervention de cette réaction secondaire. La déprotection préalable de l'azote indolique entraîne la formation initiale du dérivé magnésien de l'indole. L'évolution de ce magnésien selon le schéma 4¹⁰ peut rendre compte de la réaction d'élimination observée conduisant à 107, réaction qui n'est pas observée avec l'analogue N-protégé 77 (Tableau 3, entrée 7).

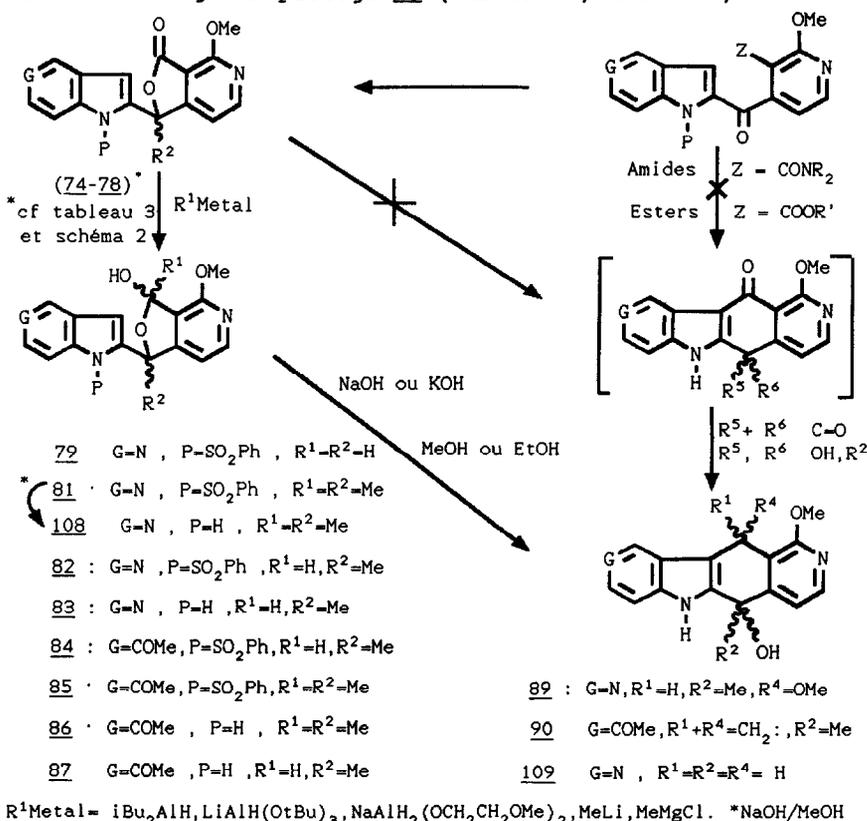


Schéma 3 : Annelation du cycle C.

b) Fermeture du cycle C.

Cette annellation basocatalysée a été réalisée initialement sur le dérivé débénzènesulfonylé 83, dans des conditions très voisines de celles précédemment décrites⁸, pour conduire à 89 (schémas 3 et 5). La préparation de 83 à partir du dérivé N-benzènesulfonylé 82, n'a pu être réalisée correctement que par protection-déprotection de l'aldéhyde, avant et après débénzènesulfonylation, soit globalement en 3 étapes: (82 → 92 → 95 → 83, "voie longue", schéma 6). Des conditions permettant le passage direct de 82 à 89, c'est à dire débénzènesulfonylation puis annellation en un seul pot, ont été mises au point en série BD 40 (schéma 8). Il est à

noter que le traitement de la cétone **81**, dans les mêmes conditions que les aldéhydes **82** ou **83**, ne conduit pas au composé de fermeture haute homologue de ceux obtenus avec ces derniers, mais seulement à la cétone débenzène-sulfonylée **108** (schéma 3). Dans cette même série (schémas 3 et 5), les

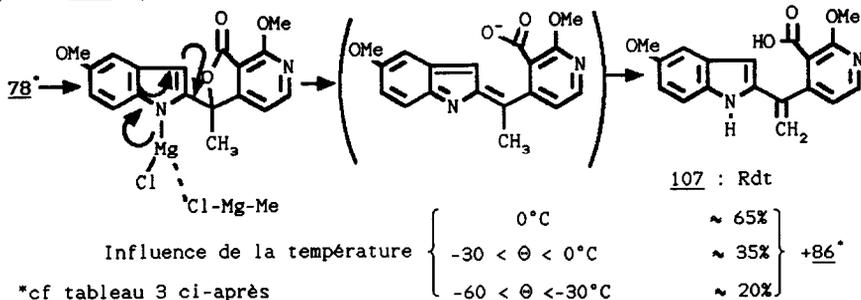


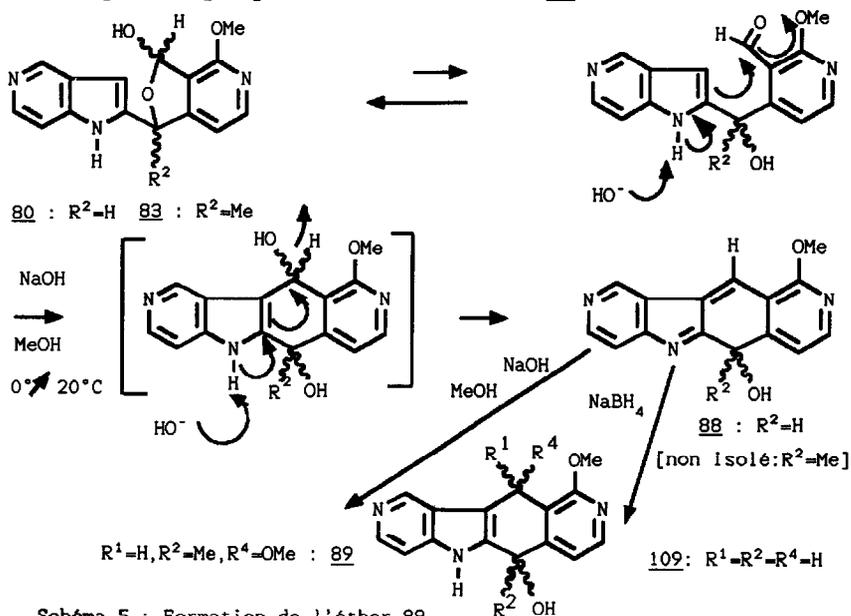
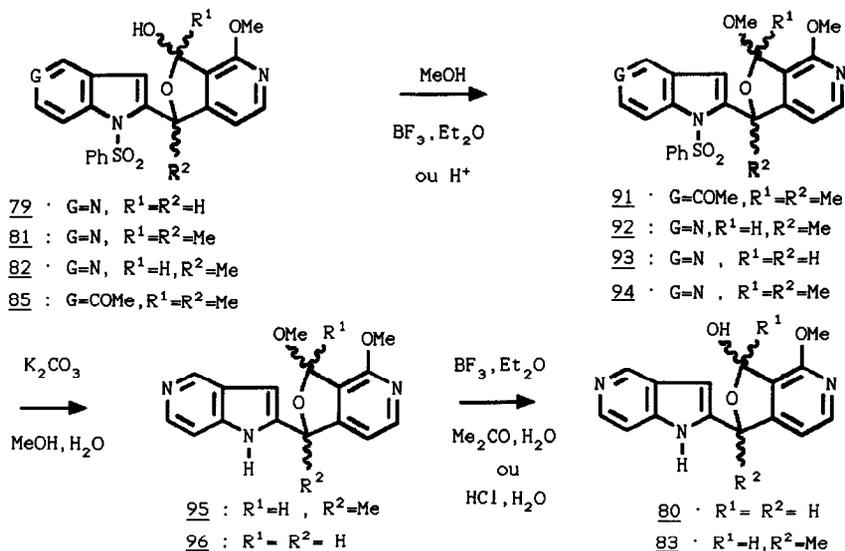
Schéma 4¹⁰. Réaction secondaire lors de la transformation **78** → **86**

Entrée	Réactif (n eq.)		Température		Rdt %
	Lactone				
1	74 : G=N, R ² =Me P = SO ₂ Ph	iBu ₂ AlH (DIBAL) (1.6eq.)	-25°C < θ < -20°C	82 : 92% G = N, P = SO ₂ Ph R ¹ = H, R ² = Me	
2	"	LiAlH(OtBu) ₃ (5 eq.)	65°C	" : 85%	
3	"	NaAlH(OCH ₂ CH ₂ OMe) ₂ (1.75eq.)	-15°C < θ < -10°C	" : 81%	
4	76 : G=N, R ² =H P = SO ₂ Ph	iBu ₂ AlH (2.2eq.)	θ ≤ -70°C	79 : 86% G = N, P = SO ₂ Ph R ¹ = R ² = H	
5	74 : voir ci-dessus	MeMgCl (2.2eq.)	-40°C ↗ 0°C	81 : 85% G = N, P = SO ₂ Ph R ¹ = R ² = Me	
6	77 : R ² =Me G=COMe P = SO ₂ Ph	iBu ₂ AlH (1.6eq.)	-15°C ↗ 0°C	84 : 80% G= COMe, P= SO ₂ Ph R ¹ = H, R ² = Me	
7	"	MeMgCl (2 eq.)	-30°C ↗ +20°C	85 : 85% G= COMe, P= SO ₂ Ph R ¹ = R ² = Me	
8	78 : G=COMe, P=H R ² = Me	MeMgCl (3 eq.)	-60°C ↗ -30°C	86 : 74% G = COMe, P = H R ¹ = R ² = Me	
9	"	iBu ₂ AlH (3 eq.)	-60°C ↗ +20°C	87 : 78% G = COMe, P = H R ¹ = H, R ² = Me	

Tableau 3 : Réduction de la lactone en lactol ou cétole. (Schéma 3)

conditions douces utilisées pour la conversion de **82** en **89** transforment le dérivé déméthylé **80** en un composé inattendu **88**, dont la structure a été

déterminée par RMN du proton et du carbone 13, ainsi que par corrélation chimique; la réduction de **88** par le borohydrure de sodium conduit au dérivé dihydro **109**. **80** a été préparé par la "voie longue" à partir de **79** (schéma 6). L'isolement de **88** suggère une hypothèse vraisemblable rendant compte de l'obtention de l'éther-alcool **89** alors que le diol correspondant ($R^4 = OH$) était attendu (schéma 3): la formation d'un composé intermédiaire non isolé **88** ($R = Me$, schéma 5) et l'addition 1-4 de l'anion MeO^- sur la fonction imine peut expliquer la formation de **89**.

Schéma 5 : Formation de l'éther **89**Schéma 6 : Obtention des composés **80** et **83** par la "voie longue" acétalisation-débenzènesulfonylation-désacétalisation.

En série BD **84**, la réaction d'annélation nécessite des conditions

plus dures; comme dans le cas de la cétone 81, l'utilisation de la soude dans le méthanol à 0°C ou à 20°C laisse les dérivés 84-87 inchangés. L'emploi de la potasse dans le méthanol, à chaud (45-50°C), permet de pallier à la plus faible réactivité observée dans cette série. Dans ce cas, le produit d'annellation obtenu lorsque R¹= Me n'est plus un éther-alcool, mais un composé à méthylène exocyclique 90, résultant vraisemblablement de la déshydratation du diol initialement formé (schéma 3, 90 : R¹= CH₃, R⁴= OH). Dans des conditions très voisines ou dans les mêmes conditions, les composés avec R¹= H conduisent aux produits totalement aromatisés (voir ci-après, schéma 8).

IV-AROMATISATION DU CYCLE C.

Le durcissement des conditions d'annellation, rendu nécessaire en série BD 84, a permis d'observer de façon inattendue l'aromatisation réductrice du cycle C, en présence d'un alcoolate alcalin, au reflux de l'alcool correspondant (schéma 7). A notre connaissance, la littérature ne mentionne pas de cas similaire d'aromatisation réductrice pour des composés de ce type, en présence de soude ou de potasse alcoolique (MeOH ou EtOH); cependant les propriétés réductrices des alcoolates métalliques en général sont connues, mais il s'agit de la réduction des cétones en alcools, avec les alcoolates d'aluminium, selon Merwein-Verley-Ponndorf¹¹.

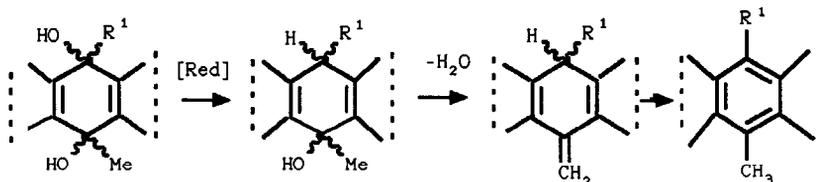


Schéma 7 : Réduction-élimination conduisant au produit aromatisé.

Une élimination d'eau supplémentaire au niveau de l'alcool tertiaire non réduit, amène le cycle au degré d'oxydation adéquat. Les substrats non méthylés en position haute 82 et 84, conduisent ainsi à 97 et 98 avec des rendements médiocres mais non optimisés (~35% : schéma 8). Cette voie est encore moins productive avec les composés méthylés en position haute : le dérivé diméthylé 86 conduit au précurseur du BD 84 99, mais avec un faible rendement (26%) après un chauffage prolongé à reflux de l'éthanol. Dans ces trois cas d'aromatisation directe, le passage par des intermédiaires incomplètement aromatisés tels 89 et 90 est observable par chromatographie sur couche mince. Les dérivés 89 et 90, préalablement obtenus par une méthode plus douce, avaient été isolés et caractérisés (cf schémas 3 et 5). Pour la préparation des composés totalement aromatisés 97 et 99, une voie plus productive que la précédente, bien qu'en deux étapes, a été mise au point: l'aromatisation réductrice avec NaBH₄, déjà utilisée en série ellipticine^{12,13}, a été appliquée avec succès aux alcools 89 et 90 pour conduire aux composés totalement conjugués 97 et 99 (schéma 8). Si le chauffage de 89 en présence d'un excès de NaBH₄ dans le diglyme conduit exclusivement à 97 (rdt > 90%), la conversion de 90 en 99 dans les mêmes conditions (20°C / 140°C, 1h, 2.5eq. mol. de NaBH₄, rendement: 35%), s'accompagne de la formation de nombreux sous produits: un composé 100 (~ 35%) déconjugué et 2 dimères 101 et 102 (Σ ~ 20%, schéma 9), entre autres, ont été isolés par chromatographie sur SiO₂ et identifiés par RMN ¹H et ¹³C et par spectrométrie de masse. Une optimisation des conditions expérimentales n'a pas permis d'éviter simultanément et complètement la formation de ces sous produits. Dans les conditions optimales (diglyme + iPROH ou diglyme + CF₃COOH), 99 est obtenu avec des rendements compris entre 65 et 75% (Σ 100 + 101 + 102 = 20-30%). Si 100 et 102 sont éliminés aisément par cristallisation ou dissolution sélective, 101 n'a pu être totalement séparé que par chromatographie sur silice. L'emploi d'autres agents réducteurs (LiBH₄, H₂/Pd-C) dans des conditions expérimentales variées, n'a pas permis une conversion exclusive de 90 en 99.

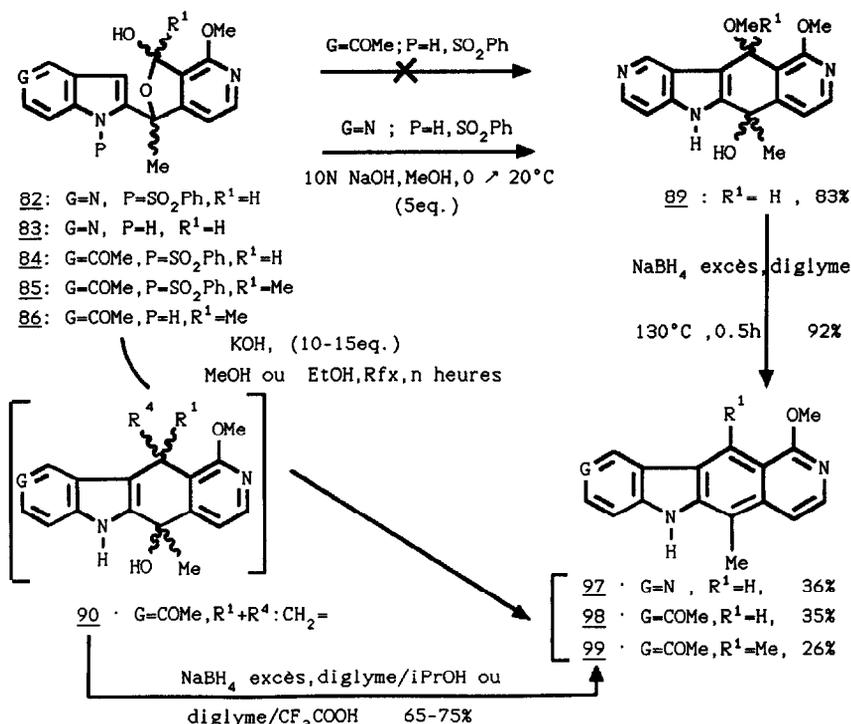


Schéma 8 Aromatisation du cycle C.

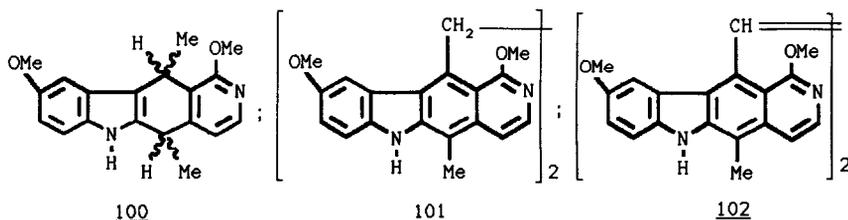


Schéma 9 : Produits secondaires de la réaction d'aromatisation en série BD 84.

V-AMINATION DU CYCLE D.

a) Passage par le dérivé chloré (voie A, schéma 10).

La conversion d'une 2-pyridone en 2-chloropyridine par réaction avec un agent chlorurant (POCl₃, SOCl₂, COCl₂...etc) est une réaction classique bien documentée¹⁴. Le passage d'une 2-alcoxy-pyridine à une 2-chloropyridine par traitement avec POCl₃ est plus rare, mais quelques exemples sont mentionnés en série pyridine¹⁵ et pyrimidine¹⁶. En séries BD 40 et BD 84, la transformation d'une 2-pyridone en dérivé chloré a été décrite par Bisagni et coll.^{17,18}. La nécessité d'une étape supplémentaire de déméthylation pour obtenir les pyridones correspondantes 105 et 106 à partir de 97 et 99 (schéma 11), ainsi que la très faible solubilité de 105 par rapport à 97, nous ont conduit à rechercher une transformation "en un seul pot" de ces dérivés méthoxylés 97 et 99 en composés chlorés 103 et 104. Dans le cas de 97, malgré l'utilisation d'un large excès de POCl₃, à reflux, on observe une mauvaise reproductibilité de la réaction en raison de l'hétérogénéité du milieu. Ce problème a été résolu par utilisation d'additifs déjà testés avec succès en série pyrimidine¹⁹ avec des composés peu solubles: l'ajout d'acétonitrile favorise la dissolution du substrat,

celle de diétylaniline permet, entre autres, de piéger le chlorure de méthyle formé dans l'étape initiale, évitant ainsi la méthylation parasite des azotes pyridiniques du substrat. Nous avons observé cette réaction secondaire lorsque POCl_3 est utilisé seul. En série BD 40, le réactif de chloration PhPOCl_2 ²⁰ a été testé : le point d'ébullition plus élevé de ce réactif par rapport à POCl_3 permet d'opérer à plus haute température et de remédier, en partie, au problème de solubilité; cependant, le rendement obtenu (55%) est plus bas qu'avec POCl_3 , en raison de la formation de produits secondaires à température élevée ($\sim 160^\circ\text{C}$). L'emploi du système de réactifs¹⁹, mentionné ci-avant, permet la conversion de 97 et 99 en 103 et 104 avec des rendements de l'ordre de 90%. Le passage aux amines 1f et 1c, bases respectives des BD 40 et 84 est réalisé par substitution du chlore avec la diéthylaminopropylamine; l'amination est réalisée par chauffage du dérivé chloré à reflux de l'amine en excès, avec des rendements supérieurs à 85% en produits purifiés.

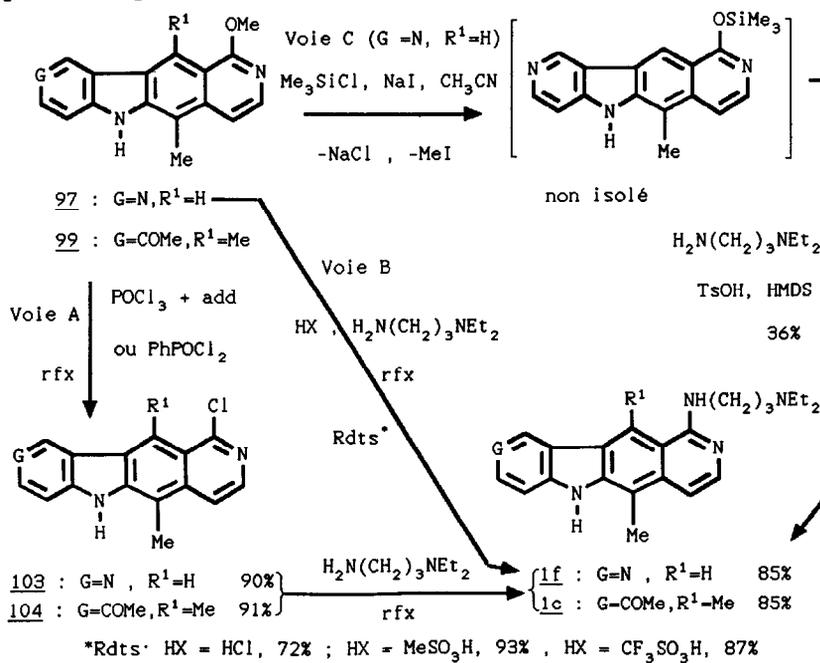


Schéma 10: Amination du cycle D.

b) Amination directe.

Avec la préoccupation constante de limiter le nombre des étapes, des essais d'amination directe des dérivés 97 et 99 ont été réalisés.

α) Voie B.

L'amination directe selon la voie B (schéma 10) fait intervenir une réaction classique en série aliphatique, à savoir le passage d'un imidate à une amidine par aminolyse selon : $\text{R}^1\text{N}=\text{C}(\text{OR}^2)\text{R}^3 + \text{R}^4\text{NH}_2 \rightarrow \text{R}^1\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^4)\text{R}^3$. En série hétéroaromatique, ce type d'amination souvent acidocatalysée, n'a fait l'objet que de rares exemples dans la littérature. En série pyridine, on relève l'amination d'éthers phénoliques en position 2, par chauffage en présence d'acétate d'ammonium^{21a}, d'éthers phénoliques en position 4^{21b} en présence de l'halohydrate de l'amine correspondante, ainsi que l'hydrazonolyse d'un éther méthylique en position 4^{21c}. Cette amination acidocatalysée a été testée en série BD 40 et les résultats montrent que la qualité de la base obtenue dépend de la nature de l'acide de Bronsted utilisé comme catalyseur, ainsi que de la siccité et de la teneur en pyridone du dérivé méthoxylé engagé. Les meilleurs résultats sont obtenus

avec l'acide le plus fort: ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} > \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} > \text{HCl}$), avec des fonctions d'acidité respectives de $14.1 > 7.9 > 4.8$, de plus faible nucléophilie au niveau de l'anion: $\text{Cl}^- > \text{CH}_3\text{SO}_3^- > \text{CF}_3\text{SO}_3^-$, c'est à dire avec $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; dans ce cas, la réaction parasite de O-déméthylation en milieu anhydre conduisant à la pyridone est limitée en raison de la faible nucléophilie de l'anion CF_3COO^- , ce qui n'est pas le cas avec l'anion Cl^- (schéma 11).

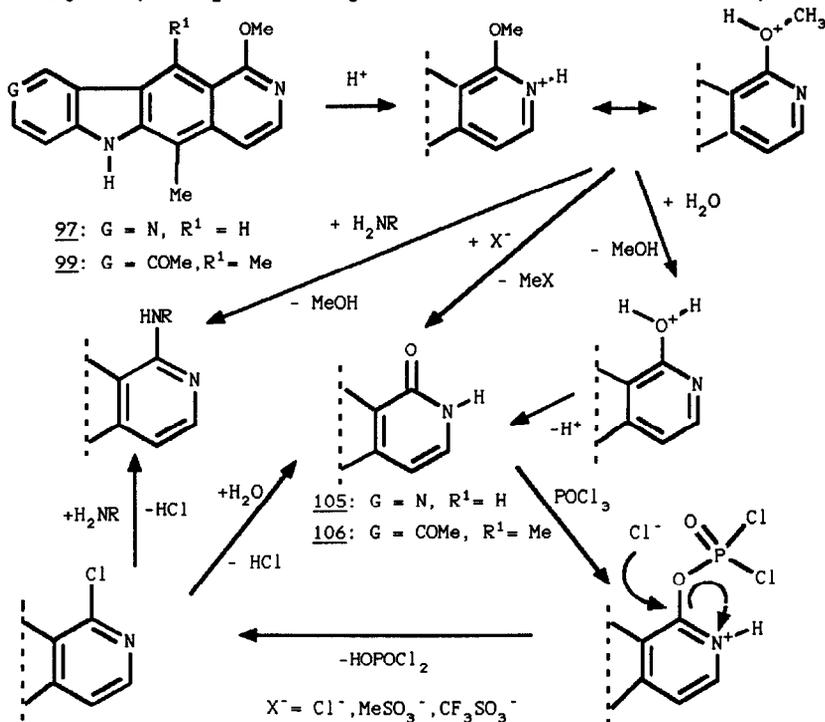


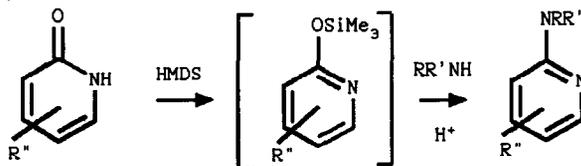
Schéma 11 : Déméthylation et amination en catalyse acide.

Alors que l'utilisation de HCl anhydre ou de MeSO_3H conduit à la formation parasite de la pyridone à des taux d'environ 5%, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ permet une forte réduction de ce taux (<1%). La présence d'eau favorise également la formation de la pyridone par hydrolyse acidocatalysée, à partir des composés méthoxylé ou chloré. Les pyridones $\underline{105}$ et $\underline{106}$ ont été préparées, comme références analytiques, par hydrolyse des composés $\underline{97}$ et $\underline{99}$ avec HCl dilué au reflux du mélange $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$. L'aminolyse de $\underline{97}$ par chauffage dans $\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ en excès, en présence d'acide fort, fournit la base du BD 40 $\underline{1f}$, avec des rendements de 70 à 95% selon l'acide employé. La difficulté de séparer les composés $\underline{1f}$ et $\underline{105}$ autrement que par chromatographie sur silice rend compte de l'importance des investigations précédentes, à l'échelle préparative. La voie A, via le dérivé chloré $\underline{103}$, bien que plus longue et de mise en oeuvre plus lourde, est autocorrective et permet de traiter un dérivé méthoxylé $\underline{97}$ de moindre qualité, pouvant renfermer à la fois de l'eau et de la pyridone $\underline{105}$ (schéma 11).

β) Voie c

Selon une approche voisine de la précédente (voie B), la conversion en un seul pot d'un amide en amidine a également fait l'objet de travaux fructueux en série pyridone et pyrimidone²², avec l'enchaînement de réactions de silylation et d'amination (schéma 12). Une réaction de coupure d'éthers arylméthylés connue²³ utilisant Me_3SiI généré "in situ" conduit intermédiairement à la formation du phénol silylé correspondant et de MeI. L'enchaînement de ces deux étapes déméthylation-silylation, puis

amination en un seul pot, avec contrôle intermédiaire de la première étape par ccm, a été réalisé avec le dérivé méthoxylé **97**. Après purification sur colonne de silice, le dérivé **1f** est obtenu avec un rendement global de 36% (schéma 10 voie C).



HMDS : $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$; $\text{RR}'\text{NH}$: amine primaire ou secondaire.

Schéma 12 : Silylation-amination d'une 2-pyridone.

VI-CONCLUSION.

En résumé, les stratégies de synthèse développées ci-avant permettent de préparer la base du BD 40 **1f** avec des rendements globaux de 15,5 et 17,5% respectivement (I à XII et I' à XI', schéma 13) et la base **1c** du BD

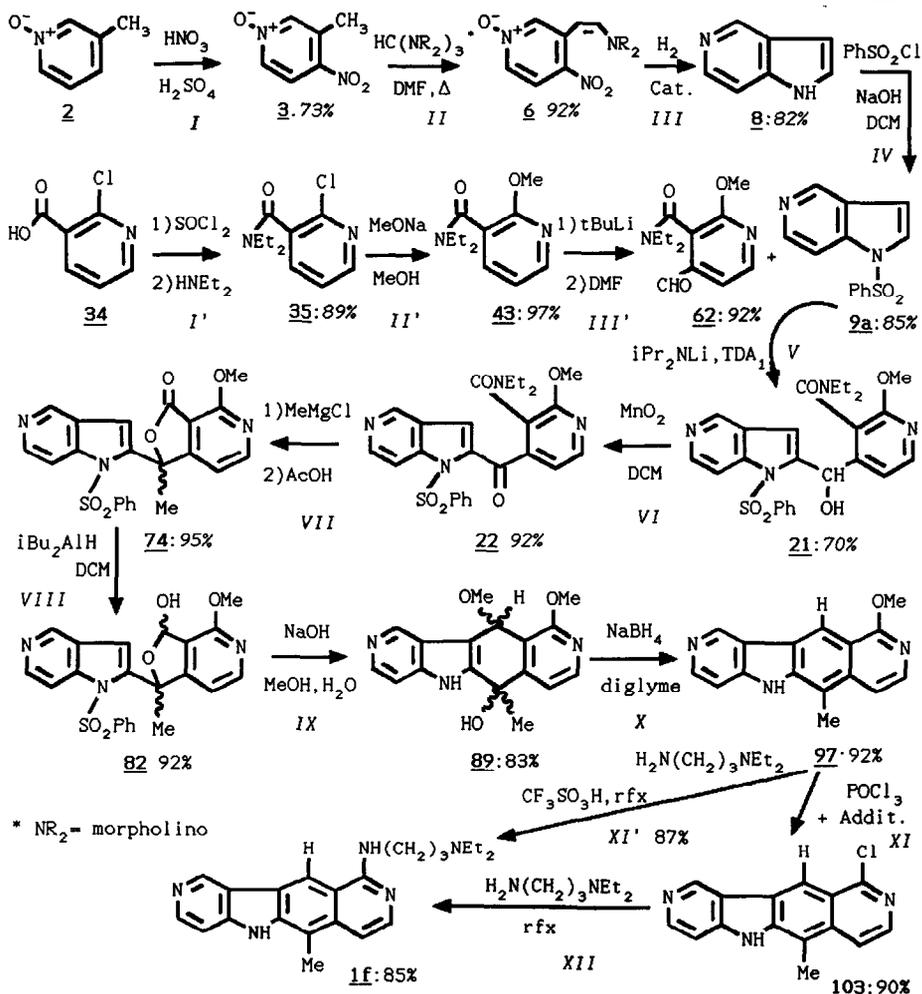


Schéma 13 : Synthèse de la base du BD 40.

84 en 12 étapes avec un rendement de 10,7% (I à XII, schéma 14).

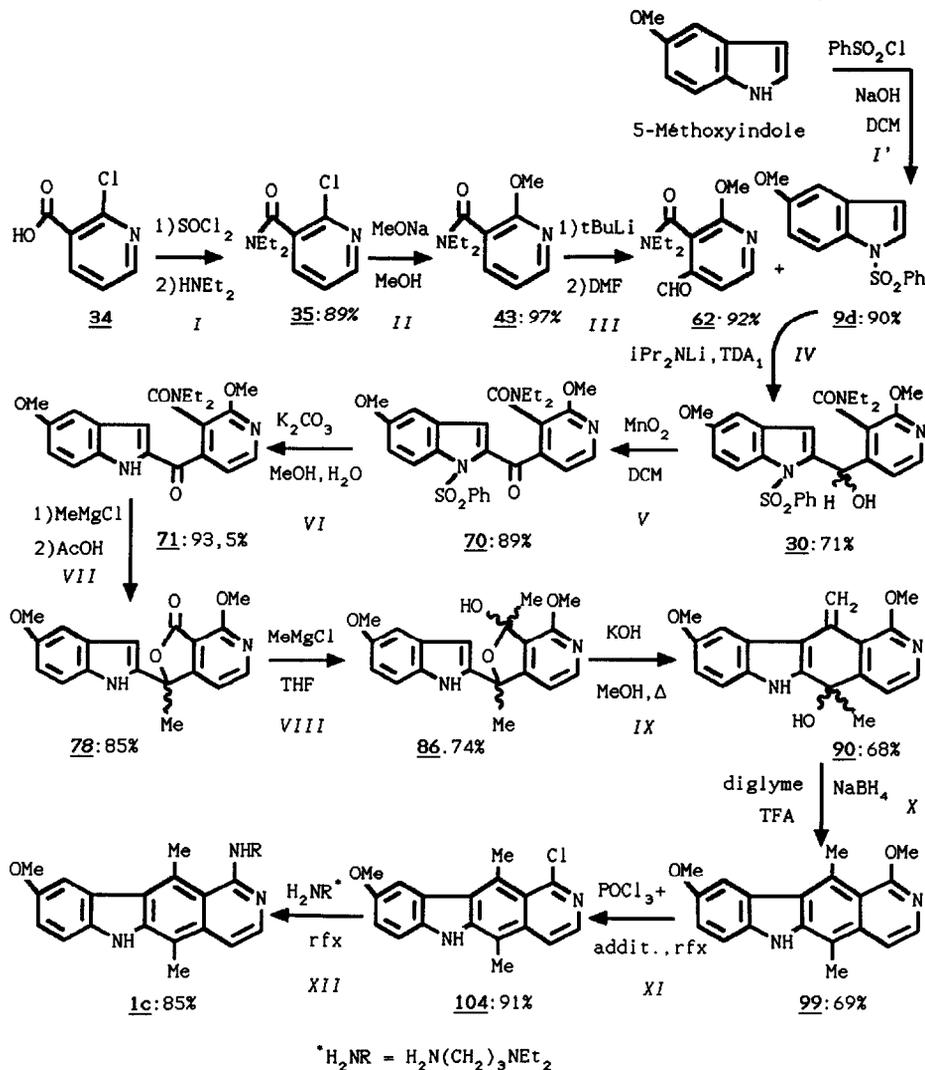
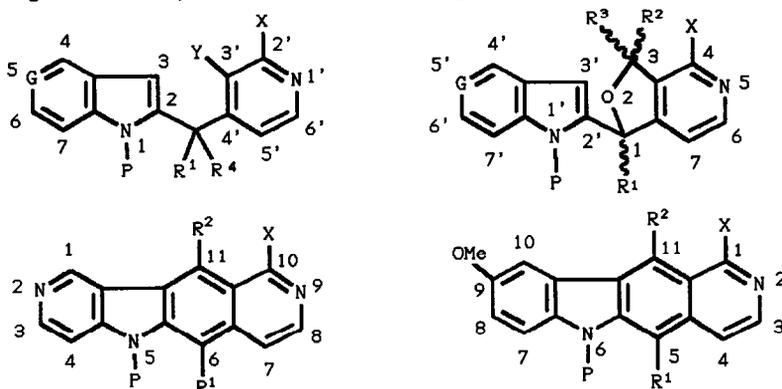


Schéma 14 : Synthèse de la base du BD 84

Les rendements globaux obtenus pour 1f et 1c, basés sur les chemins réactionnels les plus longs¹, n'ont qu'une valeur indicative et ne peuvent être comparés puisque la synthèse de 1c n'intègre pas la préparation du 5-méthoxyindole, comme c'est le cas pour l'analogue 5-azaindole conduisant à 1f. Pour 1f, la légère variation en fin de synthèse (amination directe pour la stratégie en 11 étapes) a une incidence sur la qualité du produit final si l'on exclut une purification sur colonne de silice, de mise en oeuvre assez lourde, à grande échelle. Pour 1c, les étapes VIII, IX et X, avec des rendements inférieurs à 75% sont pénalisantes puisqu'elles contribuent à réduire lourdement le rendement global de 1c et ceci malgré la non intégration de la préparation du 5-méthoxyindole. Le remplacement de ces trois étapes est actuellement à l'étude afin d'améliorer le rendement global de la synthèse de 1c.

PARTIE EXPERIMENTALE.Méthodes générales (voir communication précédente)¹Schéma 15: RMN de ¹H, numérotation adoptée pour les composés ci-dessus.Les composés **3** à **68** sont décrits dans la première partie¹.Obtention des cétones de jonction basse 69-71.**2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine)-4-(3-diéthylaminocarbonyl-2-méthoxy-pyridyl)cétone 69.**

Débenzènesulfonylation de la cétone **22**: **22** (15,27 g, 31 mmol.) est mis en solution dans MeOH (155 ml) et Na₂CO₃ (17,14 g, 124 mmol.) en solution dans l'eau (75,5 ml) est ajouté rapidement. La solution jaune obtenue est agitée à 25°C pendant 45 mn puis amenée à pH = 8 par addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl. MeOH est distillé sous pression réduite et le précipité jaune formé est essoré, lavé à l'eau puis à Et₂O. Après séchage à 50°C sous vide partiel 8,6 g (79%) d'un solide jaune pâle sont obtenus. F = 218°C. Anal. calc. pour C₁₉H₂₀N₄O₃: C 64,76 H 5,72 N 15,90 trouvé: C 64,36 H 5,87 N 15,58. IR (KBr): 1660-1610 (large, 2 C=O amide + cétone) 1590, 1560 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 0,91, 1,08 (2t, J = 7Hz, 6H, MeCH₂) 3,0-3,5 (m, 4H, MeCH₂) 3,96 (s, 3H, OMe) 7,17 (s, 1H, H-3) 7,39 (d, J_{5,6} = 5,1Hz, 1H, H-5') 7,41 (d, J_{7,8} = 6Hz, 1H, H-7) 8,32 (d, J_{6,7} = 6Hz, 1H, H-6) 8,41 (d, J_{6,5} = 5,1Hz, 1H, H-6') 9,0 (s, 1H, H-4) 12,47 (s, 1H, NH). **69** est également obtenu par déprotection parasite dans la préparation de **22** (cf article précédent¹: tableau 2 et part. exp.).

2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl)-4-(3-diéthylaminocarbonyl-2-méthoxypyridyl)cétone 70.

Préparation de **70** par oxydation de l'alcool **30**. Même mode opératoire que pour la préparation de **22**¹ à partir de **21**: MnO₂ (15 eq.), reflux, 3 h. Obtention d'un solide jaune verdâtre (rdt: 89%). La purification d'un échantillon analytique sur SiO₂ (élution: AcOEt /hexane, 1 /4) fournit une poudre beige. F = 143°C. Anal. calc. pour C₂₇H₂₇N₃O₆S: C 62,17 H 5,22 N 8,06 S 6,15, trouvé: C 62,32 H 5,33 N 7,82 S 6,20. IR (KBr): 1665 (C=O cétone) 1630 (C=O amide) 1580, 1560 (arom.). RMN ¹H (DMDO D₆, 300Mz): 1,07, 1,12 (2t, J = 7,2Hz, 6H, MeCH₂) 3,21, 3,68 (2m, J = 7,2Hz, 4H, MeCH₂) 3,8 (s, 3H, OMe en 5) 4,0 (s, 3H, OMe en 2') 6,94 (d, J_{4,6} = 2,5Hz, 1H, H-4) 7,01 (s, 1H, H-3) 7,10 (dd, J_{6,7} = 9,2Hz, J_{6,4} = 2,5Hz, 1H, H-6) 7,18 (d, J_{5,6} = 5,2Hz, 1H, H-5') 7,46 (m, 2H, Ph: H méta) 7,57 (m, 1H, Ph: H para) 8,02 (d, J_{7,8} = 9,2Hz, 1H, H-7) 8,05 (m, 2H, Ph: H ortho) 8,28 (d, J_{6,5} = 5,2Hz, 1H, H-6').

4-(3-Diéthylaminocarbonyl-2-méthoxypyridyl)-2-(5-méthoxyindolyl)cétone 71.Préparation de **71** par déprotection de **70** selon le même mode opératoire que pour la transformation de **22** en **69** avec un temps de contact de 1.5 h

au reflux de MeOH. **71** est obtenu sous forme d'une poudre jaune vif (rdt: 93,5%). F = 104°C. Anal. calc. pour C₂₁H₂₃N₃O₄: C 66,13 H 6,08 N 11,02, trouvé: C 66,08 H 6,30 N 10,78. IR (KBr): 1660-1610 (large, C=O cétone + C=O amide) 1585, 1560 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300Mz): 0,95, 1,07 (2t, J = 7Hz, 6H, MeCH₂) 3,15, 3,50 (2m, J = 7Hz, 4H, MeCH₂) 3,76 (s, 3H, OMe en 5) 3,95 (s, 3H, OMe en 2') 6,89 (d, J = 2Hz, 1H, H-3) 7,0 (dd, J_{6,7} = 9Hz, J_{6,4} = 2,4Hz, 1H, H-6) 7,12 (d, J_{4,5} = 2,4Hz, 1H, H-4) 7,34 (d, J_{5,6} = 5,3Hz, 1H, H-5') 7,39 (d, J_{7,6} = 9Hz, 1H, H-7) 8,39 (d, J_{6,5} = 5,3Hz, 1H, H-6') 11,95 (s, 1H, NH).

2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl)-4-(3-diéthylaminocarbonyl-2-méthoxy-pyridyl)-1-éthanol 72 et **4-(3-diméthylaminocarbonyl-2-méthoxy-pyridyl)-2-(5-méthoxy-pyridyl)-1-éthanol 73**.

Les alcools tertiaires benzènesulfonylé ou non sur l'azote indolique **72** et **73**, convertibles en un seul pot en lactones correspondantes **77** et **78**, n'ont pas été isolés et caractérisés à l'état pur. Ils ont été transformés directement en **77** et **78**. (voir ci-après).

Préparation des lactones 74-78.

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-4-méthoxy-1-méthyl-3-oxo-furo[3,4-c]pyridine 74.

Préparation de **74** par méthylation puis lactonisation de la cétone **22**:

a) Utilisation de MeMgCl.

A une solution de **22** (114 g, 0,233 mol.) dans le THF (1,2 l) est additionné en 15 mn MeMgCl (87 ml d'une solution 2,95 M /THF, 0,256 mol.) de façon à maintenir la température ≤ 25°C. Après une durée d'agitation totale de 1 h, AcOH glacial (146 ml) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 1,5 h. Après élimination des solvants sous pression réduite, la poudre obtenue est agitée vigoureusement pendant 30 mn dans Et₂O (460 ml). Après essorage et séchage un solide gris jaune est obtenu (96 g, rdt:95%). F = 200°C. Anal. calc. pour C₁₂H₁₇N₃O₅S: C 60,68 H 3,93 N 9,65 S 7,36, trouvé: C 60,42 H 3,96 N 9,54 S 7,10. IR (KBr): 1780 (C=O) 1600 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,14 (s, 3H, Me en 1) 4,06 (s, 3H, OMe) 7,20 (d, J_{7,6} = 5,2Hz, 1H, H-7) 7,44 (t, J_{m,o} = J_{m,p} = 8Hz, 2H, Ph: H méta) 7,69 (t, J_{p,m} = 8Hz, 1H, Ph: H para) 7,87 (d, J_{o,m} = 8Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,07 (d, J_{7,6} = 6Hz, 1H, H-7') 8,49 (d, J_{6,7} = 5,2Hz, 1H, H-6) 8,53 (d, J_{6,7} = 6Hz, 1H, H-6')

b) Utilisation de MeLi.

L'emploi de MeLi (1 eq.) à θ ≤ -50°C à la place de MeMgCl conduit à la lactone **74** (rdts: 91%-96%).

1-(2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-4-méthoxy-1-méthyl-3-oxo-furo[3,4-c]pyridine 75.

Préparation de la lactone débenzènesulfonylée **75** à partir de la cétone **22** par méthylation, débenzènesulfonylation et cyclisation.

La cétone **22** (6,25 g, 12,7 mmol.) en solution dans le THF (64 ml) est traitée par le MeLi (7,7 ml d'une solution 1,65 M /Et₂O, 12,7 mmol.) à θ°C ≤ -50°C pour donner l'alcool **33** (rdt: 97% en produit brut). L'alcool brut **33** (5,8 g, 11,4 mmol.), K₂CO₃ (6,4 g, 46,3 mmol.) sont dissous à reflux du mélange MeOH /H₂O (300 ml /30 ml). Après refroidissement l'acide p-MePhSO₃H /1 H₂O (22 g, 116 mmol.) est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 30 mn à 25°C. Après neutralisation à pH = 9 avec NaHCO₃ et extraction au DCM (4 x 100 ml) les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, concentrées sous pression réduite. 2,42 g (rdt:71 %) de **75** sous forme d'un solide jaune sont ainsi obtenus. F = 242°C. IR (KBr): 1775 (C=O) 1600 (arom.). RMN ¹H (CDCl₃, 60MHz): 2,15 (s, 3H, Me en 1) 3,80 (s, 3H, OMe) 6,75 (s, 1H, H-3') 7,07 (d, J_{7,6} = 5Hz, 1H, H-7) 7,23 (d, J_{7,6} = 6Hz, 1H, H-7') 8,05 (d, J_{6,7} = 6Hz, 1H, H-6') 8,40 (d, J_{6,7} = 5Hz, 1H, H-6) 8,84 (s, 1H, H-4') 11,2 (s, 1H, NH).

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-4-méthoxy-1-méthyl-3-oxo-furo[3,4-c]pyridine 76.

Cyclisation de l'alcool **21** en milieu acide:

L'alcool **21** (14,8 g, 30 mmol.) et AcOH glacial (17,2 ml, 300 mmol.) sont mis en solution dans EtOH (220 ml) et le mélange est chauffé à reflux pendant 1,5 h. L'isolement par concentration et précipitation à l'aide

d'iPr₂O fournit 11,6 g d'un solide jaune (rdt: 88%). F = 177°C. Anal. calc. pour C₂₁H₁₅N₃O₅S: C 59,85 H 3,59 N 9,97 trouvé: C 59,47 H 3,56 N 9,70. IR (KBr): 1775 (C=O) 1600 (arom.) 1325 (SO₂). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 4,08 (s, 3H, OMe) 6,80 (s, 1H, H-3') 7,36 (d, J_{7,6} = 5,2Hz, 1H, H-7) 7,41 (s, 1H, H-1) 7,66 (t, J_{m.o} = J_{m.p} = 7,4Hz, 2H, Ph:H méta) 7,78 (t, J_{p.m} = 7,4Hz, 1H, Ph:H para) 8,04 (d, J_{7,6} = 6Hz, 1H, H-7') 8,17 (d, J_{o.m} = 7,4Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,51 (d, J_{6,7} = 6Hz, 1H, H-6') 8,57 (d, J_{6,7} = 5,2Hz, 1H, H-6) 8,83 (s, 1H, H-4').

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-4-méthoxy-1-méthyl-3-oxo-furo[3,4-c]pyridine 77.

Préparation à partir de la cétone **70** selon le mode opératoire utilisé pour obtenir **74** à partir de **22** avec MeMgCl. **77** est obtenu sous forme d'un solide blanc cassé (rdt: 89%) après purification sur colonne de silice (élution: AcOEt /éther de pétrole, 2 /3). F = 171-172°C. IR (KBr): 1787 (C=O) 1610, 1595 (arom.) 1374 (SO₂N) 1326 (SO₂). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,1 (s, 3H, Me en 1) 3,75 (s, 3H, OMe en 5') 4,05 (s, 3H, OMe en 4) 7,03 (d, J_{6,4} = 2,6Hz, J_{6,7} = 9,2Hz, 1H, H-6') 7,11 (d, J_{4,6} = 2,6Hz, 1H, H-4') 7,16 (d, J_{7,6} = 5,3Hz, 1H, H-7) 7,19 (s, 1H, H-3') 7,49 (m, 2H, Ph: H méta) 7,62 (m, 1H, Ph: H para) 7,75 (m, 2H, Ph: H ortho) 7,99 (d, J_{7,6} = 9,2Hz, 1H, H-7') 8,48 (d, J_{6,7} = 5,3Hz, 1H, H-6).

1-(2-(5-Méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-4-méthoxy-1-méthyl-3-oxo-furo-[3,4-c]pyridine 78.

Préparation à partir de **71** selon le même mode opératoire que pour **74** mais avec 2,5 eq. de MeMgCl. **78** est isolé sous forme d'une poudre crème (rdt: 85%). F = 217°C. Anal. calc. pour C₁₈H₁₆N₂O₄: C 66,66 H 4,97 N 8,64, trouvé: C 66,57 H 4,98 N 8,72. IR (KBr): 3380 (NH) 1775 (C=O) 1595 (arom.) 1060 (C-O-C=O). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,06 (s, 3H, Me en 1) 3,72 (s, 3H, OMe en 5') 4,06 (s, 3H, OMe en 4) 6,45 (m, 1H, H-3') 6,75 (dd, J_{6,4} = 2,4Hz, J_{6,7} = 8,8Hz, 1H, H-6') 7,01 (d, J_{4,6} = 2,4Hz, 1H, H-4') 7,18 (d, J_{7,6} = 8,8Hz, 1H, H-7') 7,23 (d, J_{7,6} = 5,2Hz, 1H, H-7) 8,47 (d, J_{6,7} = 5,2Hz, 1H, H-6) 11,07 (m, 1H, NH).

Préparation des aldols et cétoles 79-87.

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-furo[3,4-c]pyridine 79.

Réduction partielle de la lactone **76** avec HAL(iBu)₂: (DIBAL). A une solution de **76** (6,74 g, 16 mmol.) dans le DCM (80 ml) refroidie à -70°C, est additionnée une solution de DIBAL dans le toluène (21,3 ml, 25% /PhMe, 2 eq.) de façon à maintenir θ° < -60°C. Après une agitation supplémentaire à -60°C l'excès de DIBAL est détruit par addition d'acétone et le milieu est versé dans une solution glacée d'ACOH à 20% (145 ml). La précipitation observée est complétée par élimination du DCM sous vide partiel. Après essorage et séchage du précipité, 5,83 g (rdt: 86%) d'un solide crème sont obtenus. F = 213°C. IR (KBr): 3200-2700 (OH) 1715 (C=O) 1595 (arom.) 1165 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, a /A = 30 /70): 3,95(a), 3,96(A) (2s, 3H, OMe) 6,53(A), 6,55(a) (2d, J = 7Hz, 1H, H-3) 6,66(A), 6,68(a), 6,81(A), 7,04(a) (4s, 2H, H-1 + H-3') 7,07(a), 7,13(A) (2d, J_{7,6} = 5,3Hz, 1H, H-7) 7,16(a), 7,28(A) (2d, J = 7Hz, 1H, OH) 7,63 (m, 2H, Ph: H méta) 7,75 (m, 1H, Ph: H para) 7,98(A), 8,02(a) (2d, J_{7,6} = 5,9Hz, 1H, H-7') 8,13(a), 8,20(A) (2d, J_{o.m} = 8Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,23(a), 8,24(A) (2d, J_{6,7} = 5,3Hz, 1H, H-6) 8,44(A), 8,46(a) (2d, J_{6,5} = 5,9Hz, 1H, H-6') 8,79(a), 8,81(A) (2s, 1H, H-4').

1-(2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-furo-[3,4-c]pyridine 80.

Préparation de **80** par hydrolyse de l'acétal **96** (voir ci-après):

L'acétal **96** (3 g, 10 mmol.) est mis en solution dans l'acétone aqueuse (100 /10ml) et la solution étherée de BF₃.Et₂O (5 ml, 41 mmol.) est additionnée en quelques mn. Après 48 h sous agitation à 20°C le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ et la phase organique est concentrée sous pression réduite. La trituration du concentrat avec un mélange DCM /eau (1 /1) donne un précipité qui est essoré et séché sous vide partiel. 2,2 g (rdt:78%) d'un solide jaune sont ainsi obtenus. F°C > 250°C. IR (KBr): 3600-3100 (OH) 1605, 1580 (arom.) 1150 (C-O-C). RMN ¹H

(DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A / a = 60 / 40): 4,0(A), 4,07(a) (2s, 3H, OMe) 5,75(a), 6,0(A), 6,75(A), 6,95(A), 7,01(a), 7,63(a) (6s, 3H, H-1 + H-1 + H-3') 6,85(a), 6,90(A) (s + large s, 1H, OH) 7,35(A), 7,59(a) (d, J_{7,6} = 5,3Hz, 1H, H-7) 7,76(A), 7,84(a) (2d, J_{7,6} = 5,8Hz, 1H, H-7') 8,26(A), 8,46(a) (2d, J_{6,7} = 5,3Hz, 1H, H-6) 8,28(A), 8,45(a) (2d, J_{6,7} = 5,8Hz, 1H, H-6') 8,89(A), 9,11(a) (2s, 1H, H-4') 11,5 (s, 1H, NH).

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-1,3-diméthyl-3-hydroxy-4-méthoxy-furo[3,4-c]pyridine 81.

Réaction de MeMgCl avec la lactone **74**:

Même mode opératoire que pour la préparation de **79** à partir de **76**. Stoechiométrie: MeMgCl, 2,2 eq.. θ° de réaction: -40°C puis réchauffement jusqu'à 0°C. Un solide jaunâtre est isolé (rdt: 85%). La purification d'un aliquot sur silice (élution: DCM / acétone, 4 / 1) donne des cristaux beiges. F = 210°C. IR (KBr): 3600-3100 (OH) 1610 (arom.) 1370 (SO₂N) 1325 (SO₂N) 1180 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 60MHz): 1,37, 1,83, 2,06, 2,16 (4s, 6H, 2Me en 1 et 3) 3,92 (s dédoublé, 3H, OMe) 6,30-8,80 (m, 11H arom.).

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-1-méthyl-furo[3,4-c]pyridine 82.

a) Réduction partielle de la lactone **74** avec le DIBAL:

Même mode opératoire que pour l'exemple précédent. Stoechiométrie: DIBAL, 1.6 eq.. θ° de réaction: -25°C < t < -20°C. Partant de la lactone **74** (48 g, 0,11 mmol.), après hydrolyse à AcOH dilué, extraction au DCM, séchage sur Na₂SO₄, et concentration sous vide partiel, 48 g de produit brut sont obtenus. Une suspension de ce solide brut est agitée pendant 30 mn dans iPr₂O (0,48 l). Après essorage et séchage sous vide partiel, 44,3 g (rdt: 92%) d'une poudre beige sont obtenus. F ~ 250°C (décomposition). Anal. calc. pour C₂₂H₁₅N₃O₅S: C 60,40 H 4,38 N 9,61 S 7,33, trouvé: C 60,23 H 4,37 N 9,52 S 7,46. IR (KBr): 3200-2700 (OH) 1605,1590 (arom.) 1180 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,07 (s, 3H, Me en 1) 3,98 (s, 3H, OMe) 6,42 (s, 1H, H-3') 6,57 (d, J = 7Hz, 1H, CHOH) 7,22 (d, J = 7,1Hz, 1H, CHOH) 7,28 (d, J_{7,6} = 5,3Hz, 1H, H-7) 7,49 (t, J_{m,o} = J_{m,p} = 7,5Hz, 2H, Ph: H méta) 7,63 (t, J_{p,m} = 7,5Hz, 1H, Ph: H para) 7,96 (d, J_{7,6} = 5,9Hz, 1H, H-7') 8,28 (d, J_{o,p} = 7,5Hz, 2H, Ph: H ortho) 8,34 (d, J_{6,7} = 5,3Hz, 1H, H-6) 8,39 (d, J_{6,7} = 5,9Hz, 1H, H-6') 8,74 (s, 1H, H-4'). Présence d'un second diastéréoisomère minoritaire (~2.5%) au spectre non décrit.

b) La réduction partielle de la lactone **74** avec LiAlH(OtBu)₃^{9c} (5 eq. mol., reflux du THF, 1h) ou avec le bis(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydruure de sodium^{9d} (Red-Al^R, 1,75 eq. mol., PhMe, -15°C < t < -10°C, 1h) conduit à des rendements respectifs de 85 et 81% en lactol **82**.

1-{2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-1-méthyl-furo[3,4-c]pyridine 83.

Préparation par hydrolyse acide de l'acétal **95** (voir ci-après):

Une solution de **95** (3 g, 9 mmol.) dans HCl 0,5 N (46 ml) est agitée 3h à 20°C. Après neutralisation avec NaHCO₃, la phase aqueuse est réduite à 10 ml par évaporation sous pression réduite puis refroidie dans un bain de glace. Le précipité obtenu est essoré, lavé à Et₂O et séché sous vide partiel pour donner 2.6 g (rdt:90%) d'un solide blanc. F ~ 210°C (décomposition). IR (KBr): 3600-2700 (OH, NH) 1610, 1590 (arom.) 1175 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A / a = 68 / 32): 1,75(A), 1,87(a) (2s, 3H, Me en 1) 4,0 (s, 3H, OMe) 6,81 (2s, 1H, H-3') 6,91(A), 6,93(a) (2s, 1H, OH) 7,02 (large s, 1H, CHOH) 7,37(a) 7,40(A) (2d, J_{7,6} = 5,3Hz, H, H-7) 7,87 (d, J_{7,6} = 6Hz, 1H, H-7') 8,26 (d, J_{6,7} = 5,3Hz, 1H, H-6) 8,33 (d, J_{6,7} = 6Hz, 1H, H-6') 8,96(A), 8,97(a) (2s, 1H, H-4') 11,20 (s, 1H, NH).

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-1-méthyl-furo[3,4-c]pyridine 84.

Préparé par réduction partielle de la lactone **77** avec le DIBAL (1.6 eq.) selon le mode opératoire utilisé pour obtenir **79** à partir de **76**. θ° de réaction: -15°C < t < 0°C. **84** est isolé par extraction sous forme d'un solide crème (rdt: 80%). F = 170°C (iPr₂O / pentane). IR (KBr): 3600 - 3300 (OH) 1610, 1590 (arom.) 1180 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, a / A = 40 / 60): 2,04 (s, 3H, Me en 1) 3,65(a), 3,73(A)

(2s, 3H, OMe en 5') 3,94(A), 3,98(a) (2s, 3H, OMe en 4) 6,20(a), 6,85(A) (2s, 1H, H-3') 6,32(A), 6,55(a) (2d, $J_{A,6} = 7,6\text{Hz}$, $J_{A,7} = 6,8\text{Hz}$, 1H, CHOH) 6,83(A), 7,18(a) (2d, $J_{7,6} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 6,87(a), 6,94(A) (2dd, $J_{6,4} = 2,5\text{Hz}$, $J_{6,7} = 9,2\text{Hz}$, 1H, H-6') 7,02(A), 7,23(a) (2d, $J_{A,6} = 7,6\text{Hz}$, $J_{A,7} = 6,8\text{Hz}$, 1H, CHOH) 6,95(a), 7,07(A) (2d, $J_{4,6} = 2,5\text{Hz}$, 1H, H-4') 7,41(a), 7,49(A) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,56(a), 7,60(A) (2m, 1H, Ph: H para) 7,80(A), 8,15(a) (2m, 2H, Ph: H ortho) 7,91(a), 7,95(A) (2d, $J_{7,6} = 9,2\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,17(A), 8,29(a) (2d, $J_{6,7} = 9,2\text{Hz}$, 1H, H-6).

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-1,3-diméthyl-3-hydroxy-4-méthoxy-furo[3,4-c]pyridine 85.

Réaction de la lactone **77** avec MeMgCl (2 eq.) selon le mode opératoire utilisé pour obtenir **79** à partir de **76**. θ° de réaction: $-30^\circ\text{C} < t < +20^\circ\text{C}$. **85** est isolé par extraction au DCM et précipitation par ajout d'iPr₂O pour donner un solide blanc cassé (rdt: 85%). F = 158°C . IR (KBr): 3540-3460 (OH) 1608, 1590 (arom.) 1156, 1030 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A/a = 60/40): 1,49(a), 1,81(A) (2s, 3H, Me en 3) 2,04(A), 2,14(a) (2s, 3H, Me en 1) 3,66(A), 3,69(a) (2s, 3H, OMe en 5') 3,96(a), 3,98(A) (2s, 3H, OMe en 4) 6,21(A), 6,33(a) (2s, 3H, H-3') 6,52(A), 6,66(a) (2s, 1H, OH) 6,87(A), 6,93(A) (2dd, $J_{6,4} = 2,6\text{Hz}$, $J_{6,7} = 9,2\text{Hz}$, 1H, H-6') 6,95(A), 6,99(a) (2d, $J_{4,6} = 2,6\text{Hz}$, 1H, H-4') 7,06(a), 7,15(A) (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,42(A), 7,47(a) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,56(A), 7,60(a) (2m, 1H, Ph: H para) 7,93(A), 8,01(a) (2d, $J_{7,6} = 9,2\text{Hz}$, 1H, H-7') 7,97(a), 8,17(A) (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,24(a), 8,26(A) (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6).

1-(2-(5-Méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-1,3-diméthyl-3-hydroxy-4-méthoxy-furo[3,4-c]pyridine 86.

Réaction de la lactone **78** avec MeMgCl (3 eq.) selon le mode opératoire utilisé à l'exemple précédent. θ° de réaction: $-60^\circ\text{C} < t < -30^\circ\text{C}$. **86** est isolé par extraction au DCM et précipitation à l'hexane. Des cristaux gris sont ainsi obtenus (rdt: 74%). F = 128°C . Anal. calc. pour C₁₉H₂₀N₂O₄: C 67,05 H 5,92 N 8,23, trouvé: C 66,69 H 5,92 N 8,14. IR (KBr): 3500-3200 (NH, OH) 1608, 1595 (arom.) 1150, 1034 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A/a = 60/40): 1,77 (s, 3H, Me en 1) 1,81(A), 1,90(a) (s, 3H, Me en 3) 3,71(a), 3,72(A) (2s, 3H, OMe en 5') 3,95(a), 3,96(A) (2s, 3H, OMe en 4) 6,24(a), 6,39(A) (2d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H, H-3') 6,52(A), 6,78(a) (2s, 1H, OH) 6,67(a), 6,69(A) (2dd, $J_{6,4} = 2,4\text{Hz}$, $J_{6,7} = 8,8\text{Hz}$, 1H, H-6') 6,89(A), 6,94(a) (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 6,96(a), 6,99(A) (2d, $J_{4,6} = 2,4\text{Hz}$, 1H, H-4') 7,19(A + a) (d, $J_{7,6} = 8,8\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,12(A), 8,14(a) (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6).

1-(2-(5-Méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-3-hydroxy-4-méthoxy-1-méthyl-furo-[3,4-c]pyridine 87.

Réduction partielle de la lactone **78** par le DIBAL (3 eq.) selon le mode opératoire utilisé pour la transformation de **76** en **79**. θ° de réaction: $-60^\circ\text{C} < t < +20^\circ\text{C}$. **87** est obtenu sous forme d'un solide beige (rdt: 78%) F $\approx 204^\circ\text{C}$ (décomposition préalable). IR (KBr): 3600-3200 (OH, NH) 1618, 1595 (arom.) 1152, 1030 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A/a = 70/30): 1,80(A), 1,95(a) (2s, 3H, Me en 1) 3,72(A + a) (s, 3H, OMe en 5') 3,92(A + a) (s, 3H, OMe en 4) 6,35(A), 6,37(a) (2d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H, H-3') 6,49(a), 6,57(A) (2d, $J_{A,6} = 7\text{Hz}$, $J_{A,7} = 8\text{Hz}$, 1H, CHOH) 6,67(A), 6,69(a) (2dd, $J_{6,7} = 8,7\text{Hz}$, $J_{6,4} = 2,5\text{Hz}$, 1H, H-6') 6,87(A), 6,96(a) (2d, $J_{7,6} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 6,96(A), 7,25(a) (2m, 1H, OH) 7,0(A + a) (m, 1H, H-4') 7,13(A), 7,23(a) (2d, $J_{7,6} = 8,7\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,11(A), 8,16(a) (2d, $J_{6,7} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-6) 10,34(A), 10,67(a) (2s, 1H, NH).

Fermeture du cycle C.

6-Hydroxy-10-méthoxy-6H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine

88.

Annellation basocatalysée du lactol 80:

A une solution de **80** (0,57 g, 2mmol.) dans MeOH (8 ml), agitée et refroidie à 0°C , est ajoutée en 5 mn la soude 10N (0,2 ml, 1 eq.) et la solution pourpre obtenue est agitée à 20°C pendant 2,5 h. Après dilution avec MeOH (5 ml), la neutralisation à HCl concentré fournit un précipité gris vert qui est essoré et séché. 0.234 g d'une poudre verdâtre sont

ainsi obtenus (rdt: 44%). F > 260°C (décomposition). IR (KBr): 3600-3300, 2900-2500 (OH, NH) 1680 (C=N cycle B) 1608, 1580 (arom.) RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 4,08 (s, 3H, OMe) 7,03 (d, J = 9,4Hz, 1H, H-6) 7,34 (d, J = 9.4Hz, 1H, OH) 7,60 (d, J_{4,3} = 5,2Hz, 1H, H-4) 7,65 (s, 1H, H-11) 7,86 (d, J_{7,8} = 7,5Hz, 1H, H-7) 8,48 (2d, J_{3,4} = 5,2Hz, J_{8,7} = 5,7Hz, 2H, H-3 + H-8) 9,11 (s, 1H, H-1). RMN ¹³C (DMSO D₆, 75MHz): 54,3 (OMe) 69,9 (C-6) 107,4(2 C), 111,7, 143,7, 146,9, 147,9 (6 C aromatiques: C₁ + C₃ + C₄ + C₇ + C₈ + C₁₁) 121,9, 124,0, 132,3, 138,1, 140,6, 161,4, 176,1 (7 C arom. quaternaires).

6,11-Dihydro-10,11-diméthoxy-6-hydroxy-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]-pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine 89.

a) Préparation par annellation du lactol N-benzènesulfonylé 82:

Même mode opératoire qu'à l'exemple précédent. La N-déprotection supplémentaire nécessite l'utilisation d'un excès de soude (5 eq. NaOH 10N). La soude est additionnée en 5 mn à 0°C puis l'agitation est maintenue pendant 3.5 h à 20°C. La précipitation obtenue est complétée par glacage. Le solide est essoré, séché sous vide partiel pour donner une poudre blanche (rdt: 83%). F = 190°C. IR (KBr): 3500-3100 (NH, OH) 1620, 1595, 1570 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 1,70 (s, 3H, Me en 6) 3,12 (s, 3H, Ome en 11) 3,98 (s, 3H, Ome en 10) 5,95 (s, 1H, H-11) 6,33 (s, 1H, OH) 7,37 (2d, J_{4,3} ≈ J_{7,8} = 5,7Hz, 2H, H-4 + H-7) 8,21 (2d, J_{3,4} ≈ J_{8,7} = 5,7Hz, 2H, H-3 + H-8) 8,98 (s, 1H, H-1) 11,96 (s, 1H, NH).

b) Préparation par cyclisation du lactol débenzènesulfonylé 83:

Même mode opératoire avec seulement 1 eq. de soude 10N à 0°C puis 7 h de contact à 20°C. (rdt : 78%).

5,11-Dihydro-1,9-diméthoxy-5-hydroxy-5-méthyl-11-méthylène-6H-pyrido-[4,3-b]carbazole 90.

a) Annellation du cétole débenzènesulfonylé 86:

Le cétole 86 (12,1 g, 35,5 mmol.) est mis en solution dans KOH /MeOH (5N, 128 ml, 640 mmol.) et le mélange est chauffé entre 45 et 50°C pendant 75 mn. Après refroidissement et dilution à l'eau, le précipité formé est essoré puis séché sous pression réduite à θ° < 50°C. 12 g d'un solide beige sont obtenus (titre du brut par HPLC: 62%, rdt: 68%). Des lavages répétés au DCM fournissent un produit pur sous forme d'une poudre beige. F ≈ 210°C (décomposition). Anal. calc. pour C₁₉H₁₈N₂O₃: C 70,79 H 5,63 N 8,69, trouvé: C 70,33 H 5,65 N 8,53. IR (KBr): 3400 (OH) 3360 (NH) 1610, 1580 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 1,56 (s, 3H, Me en 5) 3,81 (s, 3H, Ome en 9) 3,99 (s, 3H, Ome en 1) 5,97 (d, J = 1,5Hz, 1H, =CH₂ en 11) 6,27 (s, 1H, OH) 6,43 (d, J = 1,5Hz, 1H, =CH₂ en 11) 6,81 (dd, J_{8,10} = 2,4Hz, J_{8,7} = 8,8Hz, 1H, H-8) 7,32 (d, J_{7,8} = 8,8Hz, 1H, H-7) 7,35 (d, J_{10,8} = 2,4Hz, 1H, H-10) 7,44 (d, J_{4,3} = 5,3Hz, 1H, H-4) 8,14 (d, J_{3,4} = 5,3Hz, 1H, H-3) 11,36 (s, 1H, NH).

b) Cyclisation du cétole N-benzènesulfonylé 85:

Mode opératoire identique. KOH/ MeOH, 5N (10 eq.). Durée du chauffage: 4h. (rdt: 45%).

Acétalisation et déprotection des cétoles et lactols.

1-(2-(1-Benzènesulfonyl-5-méthoxyindolyl))-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-1,3-diméthyl-furo[3,4-c]pyridine 91.

Acétalisation du cétole 85 catalysée par MeSO₃H:

MeSO₃H (0,162 ml, 2,5 mmol.) est additionné à une solution du cétole 85 (1,2 g, 2,5 mmol.) dans MeOH (6,25 ml). Une précipitation intervient aussitôt. Après 30 mn de contact le milieu est versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (50 ml) et MeOH est distillé sous vide partiel. La suspension résultante est extraite au DCM et les extraits sont séchés sur Na₂SO₄. L'élimination du solvant fournit 1,23 g d'une mousse solide beige qui est purifiée sur silice (élution: DCM /acétone, 10/1). 0,98 g (rdt: 80%) d'une poudre crème sont ainsi isolés. F = 141-143°C (décomposition). Anal. calc. pour C₂₆H₂₂N₂O₆S: C 63,14 H 5,30 N 5,66 S 6,48, trouvé: C 63,52 H 5,43 N 5,54 S 6,25. IR (KBr): 1608, 1590 (arom.) 1150, 1028 (C-O-C). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz, 2 diastéréoisomères, A /a = 83 /17): 1,33(a), 1,77(A) (2s, 3H, Me en 3) 2,07(A), 2,17(a) (2s, 3H, Me en 1) 2,36(A), 3,03(a) (2s, 3H, Ome en 3) 3,56(a), 3,69(A) (2s, 3H, Ome en 5') 3,96(a), 3,97(A) (2s, 3H, Ome en 4) 6,22(a), 6,36(A) (2s 1H, H-3')

6,92-7,02 (m, 2H, H-4' + H-6') 7,16(a), 7,22(A) (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,45(A), 7,50(a) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,60 (m, 1H, Ph: H para) 7,90(a), 8,03(A) (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,05(a), 8,13(A) (2d, $J_{7,6} = 9,8\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,31(a), 8,33(A) (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6).

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine)}-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-1-méthyl-furo[3,4-c]pyridine 92.

Acétalisation du lactol **82** catalysée par $\text{BF}_3, \text{Et}_2\text{O}$:

Le lactol **82** (5,25 g, 12 mmol.) est mis en suspension dans MeOH (120 ml) et $\text{BF}_3, \text{Et}_2\text{O}$ (4,5 ml, 36 mmol.) est ajouté en 5 mn pour donner une solution homogène. Après 3 h d'agitation à 20°C, MeOH est distillé sous pression réduite, le concentrat dissous dans CHCl_3 (50 ml) et la phase chloroformique lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (50 ml). L'évaporation du solvant fournit 3,8 g (rdt: 70%) d'un solide beige. F = 167°C. IR (KBr): 1610, 1595 (arom.) 1380 (SO_2N) 1190 (C-O-C) 1175 (SO_2N). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz, 2 diastéréoisomères, A / a = 80/20): 2,0(A), 2,10(a) (2s, 3H, Me en 1) 2,89(a), 3,37(A) (2s, 3H, OMe en 3) 3,94(A), 3,97(a) (2s, 3H, OMe en 4) 6,03(A), 6,42(a), 6,55(a), 7,22(A) (4s, 2H, H-1 + H-3') 6,90(A), 7,33(a) (2d, $J_{7,6} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,53(a), 7,56(A) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,66(a), 7,68(A) (2m, 1H, Ph: H para) 7,79(A), 8,02(a) (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,04(A), 8,06(a) (2d, $J_{7,6} = 6\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,20(A), 8,38(a) (2d, $J_{6,7} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,43(a), 8,47(A) (2d, $J_{6,7} = 6\text{Hz}$, 1H, H-6') 8,77(a), 8,92(A) (2s, 1H, H-4').

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine)}-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-furo[3,4-c]pyridine 93.

Acétalisation du lactol **79**: Même mode opératoire qu'à l'exemple précédent. L'acétal **93** est précipité par dilution à l'eau, essoré et séché à 50°C sous vide partiel. Une poudre blanc crème est obtenue (rd: 80%). F = 95-100°C (fusion peu nette). IR (KBr): 1605, 1595 (arom.) 1375, 1170 (SO_2N). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz, 2 diastéréoisomères, A / a \approx 50 / 50): 3,20, 3,43 (2s, 3H, OMe en 3) 3,96, 3,97 (2s, 3H, OMe en 4) 6,26, 6,48 (2s, 1H, H-3') 6,36, 6,70 (d + s, $J_{3,1} = 2,0\text{Hz}$, 1H, H-3) 6,93, 7,08 (s + d, $J_{1,3} = 2,0\text{Hz}$, 1H, H-1) 7,12, 7,18 (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,65 (m, 2H, Ph: H méta) 7,76 (m, 1H, Ph: H para) 8,04 (2d, $J_{7,6} = 5,9\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,17, 8,22 (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,29, 8,30 (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,47, 8,48 (2d, $J_{6,7} = 5,9\text{Hz}$, 1H, H-6') 8,81, 8,82 (2s, 1H, H-4').

1-{2-(1-Benzènesulfonyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine)}-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-1,3-diméthyl-furo[3,4-c]pyridine 94.

Acétalisation du cétole **81** selon le mode opératoire utilisé pour la conversion de **82** en **92**. Après précipitation par dilution à l'eau, **94** est essoré, lavé avec $i\text{Pr}_2\text{O}$ et séché sous pression réduite à 50°C. Une poudre blanche est obtenue (rdt: 69%). F = 218°C. IR (KBr): 1615, 1590 (arom.) 1180 (C-O-C) 1170 (SO_2N). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz, 2 diastéréoisomères, A / a = 70 / 30): 1,15(a), 1,77(A) (2s, 3H, Me en 3) 2,17(A), 2,19(a) (2s, 3H, Me en 1) 3,03(a), 3,37(A) (2s, 3H, OMe en 3) 3,95(a), 3,96(A) (2s, 3H, OMe en 4) 6,47(a), 6,62(A) (2s, 1H, H-3') 7,27(a), 7,34(A) (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,53(A), 7,57(a) (2m, 2H, Ph: H méta) 7,67 (m, 1H, Ph: H para) 7,99(a), 8,14(A) (2m, 2H, Ph: H ortho) 8,14(a), 8,21(A) (2d, $J_{7,6} = 6\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,35(a), 8,37(A) (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,47(a), 8,49 (A) (2d, $J_{6,7} = 6\text{Hz}$, 1H, H-6') 8,78 (s, 1H, H-4').

1-{2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine)}-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-1-méthyl-furo[3,4-c]pyridine 95.

Débenzènesulfonylation de l'acétal **92**: A une solution de **92** (3,7 g, 8,2 mmol.) dans MeOH (80 ml) est ajoutée une solution aqueuse de K_2CO_3 (4,5 g, 32,8 mmol./ 33 ml H_2O) et le mélange est chauffé à reflux pendant 2,5 h. Après distillation de MeOH sous pression réduite la suspension obtenue est extraite au DCM et la phase organique est lavée à l'eau. L'élimination du solvant fournit une poudre beige (2,48 g, 97% en produit brut). La purification sur silice (élution: DCM / MeOH, 9 / 1) donne un produit pur (rdt: 74.5%). F = 121°C. IR (KBr): 3500-3300 (NH) 1610, 1595 (arom.) 1070 (C-O-C). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 1,87 (s, 3H, Me en 1) 3,37 (s, 3H, OMe en 3) 3,94 (s, 3H, OMe en 4) 6,24 (s, 1H, H-3) 6,38 (s, 1H, H-3') 7,22 (d, $J_{7,6} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,36 (d, $J_{7,6} = 5,7\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,13 (d, $J_{6,7} =$

5,7Hz, 1H, H-6') 8,27 (d, $J_{6,7} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,74 (s, 1H, H-4') 11,30 (s, 1H, NH).

1-(2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-3,4-diméthoxy-furo-[3,4-c]pyridine 96.

Débenzènesulfonylation de l'acétal **93**: Même mode opératoire qu'à l'exemple précédent. Stoechiométrie en K_2CO_3 (7 eq.). Durée du reflux: 4 h. Une filtration rapide sur silice (élution: MeOH) fournit un solide marron clair (rdt: 79%). F = 110-120°C (fusion pâteuse peu nette). IR (KBr): 3500-3300 (NH) 1610, 1595 (arom.) 1080 (C-O-C). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz, 2 diastéréoisomères, A/a = 50/50): 3,37, 3,39 (2s, 3H, OMe en 3) 3,95, 3,96 (2s, 3H, OMe en 4) 6,26, 6,47 (2s, 1H, H-3') 6,39, 6,40 (d + s, $J_{3,1} = 2,2\text{Hz}$, 1H, H-3) 6,58, 6,72 (d + s, $J_{1,3} = 2,2\text{Hz}$, 1H, H-1) 6,83, 7,07 (2d, $J_{7,6} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,27, 7,39 (2d, $J_{7,6} = 5,8\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,14, 8,15 (2d, $J_{6,7} = 5,8\text{Hz}$, 1H, H-6') 8,18, 8,24 (2d, $J_{6,7} = 5,2\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,79, 8,82 (2s, 1H, H-4') 11,52 (large s, 1H, NH).

Aromatisation du cycle C.

10-Méthoxy-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine 97

a) Aromatisation réductrice de l'éther-alcool **89**:

89 (12,02 g, 36,5 mmol.) et NaBH_4 (3,45 g, 92 mmol.) sont placés dans le diglyme (95 ml, déperoxydé) et la solution est chauffée à 130°C pendant 30 mn. Après refroidissement à 0°C, l'excès de NaBH_4 est détruit par ajout d'acétone et le mélange est hydrolysé avec HCl 2N à 0°C, puis à 20°C, pendant 4 h. Le milieu est ensuite versé dans une solution froide de soude (35%) et l'agitation est maintenue pendant 1 h vers 10°C. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sous vide partiel pour fournir 9,34 g d'un solide blanc verdâtre (titre déterminé par HPLC: 95%, rdt: 92%). La purification d'un aliquot sur silice (élution: DCM/MeOH, 9/1) donne un produit pur. F° > 260°C. Anal. calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$, 0,5 H_2O : C 70,59 H 5,15 N 15,44 trouvé: C 70,65 H 4,91 N 15,28. IR (KBr): 3700-3200 (NH) 1640, 1610, 1590 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 2,80 (s, 3H, Me en 6) 4,12 (s, 3H, OMe) 7,49 (d, $J_{4,3} = 5,6\text{Hz}$, 1H, H-4) 7,55 (d, $J_{7,8} = 6,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,98 (d, $J_{8,7} = 6,2\text{Hz}$, 1H, H-8) 8,52 (d, $J_{3,4} = 5,6\text{Hz}$, 1H, H-3) 8,98 (s, 1H, H-11) 9,51 (s, 1H, H-1) 11,85 (s, 1H, NH).

b) Obtention directe de **97** par déprotection-annellation-aromatisation du lactol **82**: **82** (10,94 g, 25 mmol.) et KOH en pastilles (14,03 g, 250 mmol.) sont mis en solution dans EtOH (80 ml) et le mélange est maintenu à reflux pendant 1,75 h. Après évaporation à sec du solvant sous vide partiel le concentrat est mis en suspension dans l'eau (100 ml) sous bonne agitation pendant 15 h. L'essorage et le séchage sous pression réduite fournissent 5,58 g d'une poudre brune. La filtration de ce produit brut sur SiO_2 (conditions décrites au a.) donne 2,36 g (rdt: 36%) d'un produit pur.

1,9-Diméthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole 98.

Cyclisation-aromatisation du lactol benzènesulfonylé **84**: A une suspension de **84** (3,97 g, 8,5 mmol.) dans MeOH (20 ml) est additionnée en 5 mn une solution de potasse méthanolique 8,5 N (10 ml) et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h. Après refroidissement le produit est précipité par dilution à l'eau (2,95 g), purifié sur silice (élution: AcOEt/hexane, 3/7) pour donner 0,873 g (rdt: 35%) d'un solide jaune clair. F = 254°C. IR (KBr): 3400-3300 (NH) 1640, 1590 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 2,78 (s, 3H, Me en 5) 3,89 (s, 3H, OMe en 9) 4,12 (s, 3H, OMe en 1) 7,12 (dd, $J_{8,10} = 2,4\text{Hz}$, $J_{8,7} = 8,8\text{Hz}$, 1H, H-8) 7,44 (d, $J_{7,8} = 8,8\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,51 (d, $J_{4,3} = 6,3\text{Hz}$, 1H, H-4) 7,92 (d, $J_{3,4} = 6,3\text{Hz}$, 1H, H-3) 7,95 (d, $J_{10,8} = 2,4\text{Hz}$, 1H, H-10) 8,90 (s, 1H, H-11) 11,20 (s, 1H, NH).

1,9-Diméthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole 99.

a) Aromatisation réductrice de l'alcool **90**: Une solution de **90** (8,44 g, 24,5 mmol.) et de NaBH_4 (5,67 g, 150 mmol.) dans le diglyme (75 ml) est additionnée en 4 h à l'acide CF_3COOH (TFA, 75 ml) refroidi à 0°C et sous bonne agitation (dégagement d' H_2). Après la fin de l'addition l'agitation est poursuivie 2 h à 20°C, puis le mélange est versé dans NaOH 2N sous agitation. La précipitation observée est complétée par glacage, le solide est essoré, lavé et séché sous vide partiel à 70°C. Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur silice (élution: DCM/CH₃CN, 20/0 à 19/1) pour

donner 5,37 g (rdt: 69%) d'un solide jaune. F = 244°C. Anal. calc. pour C₁₅H₁₈N₂O₂: C 74,49 H 5,92 N 9,14, trouvé: C 74,00 H 5,98 N 8,83. IR (KBr): 3150 (large, NH) 1590 (arom.). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,71 (s, 3H, Me en 5) 3,37 (s, 3H, Me en 11) 3,88 (s, 3H, OMe en 9) 4,06 (s, 3H, OMe en 1) 7,17 (dd, J_{8,7} = 8,6Hz, J_{8,10} = 2,3Hz, 1H, H-8) 7,46 (d, J_{4,3} = 6Hz, 1H, H-4) 7,48 (d, J_{7,8} = 8,6Hz, 1H, H-7) 7,84 (d, J_{10,8} = 2,3Hz, 1H, H-10) 7,87 (d, J_{3,4} = 6Hz, 1H, H-3) 11,17 (s, 1H, NH).

b) Cyclisation-aromatization du cétole débenzènesulfonylé **86**:

Le chauffage de **86** (0,34 g, 1 mmol.) en présence de potasse (0,84 g, 15 mmol.) à reflux de EtOH (3,2 ml) pendant 11 h conduit à un mélange de **90** et **99** isolé par dilution à l'eau (6 ml). Le produit brut (0,267 g) est chromatographié sur silice (conditions définies au a.) pour fournir 0,08 g de **99** (rdt: 26%). 0,05 g du dérivé **90** qui se dégrade partiellement sur la silice sont également obtenus (rdt: 15%).

5,11-Dihydro-1,9-diméthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole 100

Sous produit de la réaction d'aromatization de **90** en **99**, le composé **100** est isolé par chromatographie sur silice (élution: DCM /gradient de CH₃CN, 98 /2 à 90 /10). **100** étant très légèrement moins polaire que **99** les premières fractions renferment un mélange enrichi en **100** par rapport à **99** (**100** /**99** ≈ 92/8). Le composé **100** a été caractérisé par son spectre de RMN du proton. RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H, Me en 5) 1,51 (d, J = 6,8Hz, 3H, Me en 11) 3,78 (s, 3H, OMe en 9) 3,96 (s, 3H, OMe en 1) 4,13 (m, J = 6,8Hz, 1H, H-5) 4,28 (m, J = 6,8Hz, 1H, H-11) 6,69 (dd, J_{8,7} = 8,7Hz, J_{8,10} = 2,4Hz, 1H, H-8) 7,05 (d, J_{10,8} = 2,4Hz, 1H, H-10) 7,06 (d, J_{4,3} = 5,3Hz, 1H, H-4) 7,22 (d, J_{7,8} = 8,7Hz, 1H, H-7) 8,03 (d, J_{3,4} = 5,3Hz, 1H, H-3) 10,80 (s, 1H, NH).

11,11'-Bis(1,9-diméthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole)-1,2-éthane 101.

Après isolement de **100** et de **99** la poursuite de la chromatographie précédente permet l'isolement du dimère à jonction insaturée **102** puis du dimère à jonction saturée **101** identifié par spectrométrie de masse et RMN du proton. F = 214°C. SM (DIC + NH₃): MH⁺(611,4) SM/SM en mode parent: m/z 291(80), 275(100). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,64 (s, 6H, Me en 5) 3,23 (s, 6H, OMe en 9) 3,50 (s, 6H, OMe en 1) 4,68 (large s, 4H, CH₂ en 11) 7,05 (dd, J_{8,7} = 8,7Hz, J_{8,10} = 2,2Hz, 2H, H-8) 7,28 (d, J_{4,3} = 6,1Hz, 2H, H-4) 7,39 (d, J_{7,8} = 8,7Hz, 2H, H-7) 7,55 (large s, 2H, H-10) 7,63 (d, J_{3,4} = 6,1Hz, 2H, H-3) 10,95 (s, 2H, NH).

11,11'-Bis(1,9-diméthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole)-1,2-éthylène 102.

Obtenu incomplètement pur lors de la chromatographie ci-avant, en mélange avec **101** dans une fraction très enrichie en **102**, il a été caractérisé par spectrométrie de masse et RMN du proton. SM (DIC + NH₃): MH⁺(609,4) SM/SM en mode parent: m/z 563(60), 302(80), 317(50), 287(100), 263(40). RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,84 (s, 6H, Me en 5) 2,97 (s, 6H, OMe en 9) 3,70 (s, 6H, OMe en 1) 7,03 (dd, J_{8,7} = 8,7Hz, J_{8,10} = 2,4Hz, 1H, H-8) 7,47 (d, J_{7,8} = 8,7Hz, 1H, H-7) 7,57 (d, J_{4,3} = 6,1Hz, 1H, H-4) 7,93 (d, J_{3,4} = 6,1Hz, 1H, H-3) 8,19 (s, 2H, CH=CH en 11) 8,41 (d, J_{10,8} = 2,4Hz, 2H, H-10) 11,36 (s, 2H, NH).

10-Chloro-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine 103

a) Chlorure de phosphoryle + additifs:

Le traitement du dérivé méthoxylé **97** dans les conditions décrite en série pyrimidone¹ conduit au dérivé chloré **103**. Durée de la réaction: 6 h à reflux de CH₃CN. **103** est isolé par précipitation après distillation de CH₃CN et de l'excès de POCl₃, hydrolyse de l'huile résiduelle et neutralisation à NaOH 10N. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau, à l'acétone, puis séché à 50°C sous pression réduite. Un solide marron clair est ainsi isolé (rdt: 90%). F > 260°C. Anal. calc. pour C₁₅H₁₀ClN₃+1,5 H₂O: C 61,12 H 4,45 N 14,26 Cl 12,05, trouvé: C 61,81 H 4,30 N 14,33 Cl 12,25. IR (KBr): 3700-3200 (NH) 1615, 1600, 1585 (arom.) RMN ¹H (DMSO D₆, 300MHz): 2,88 (s, 3H, Me) 7,54 (d, J_{4,3} = 5,7Hz, 1H, H-4) 8,06 (d, J_{7,8} = 6Hz, 1H, H-7) 8,25 (d, J_{8,7} = 6,0Hz, 1H, H-8) 8,58 (d, J_{3,4} = 5,7Hz, 1H, H-3) 9,13 (s, 1H, H-11) 9,63 (s, 1H, H-1) 12,10 (s, 1H, NH).

b) Dichlorure de l'acide phénylphosphonique:

Le composé **97** (1,053 g, 4 mmol.) est mis en suspension dans PhPOCl_2 (5,6 ml) et le mélange est chauffé à 160°C pendant 2 h. Le même traitement qu'au a) fournit 0,58 g de **103** soit un rendement de 54%.

1-Chloro-5,11-diméthyl-9-méthoxy-6H-pyrido[4,3-b]carbazole 104.

La réaction du dérivé méthoxylé **99** avec POCl_3 dans les conditions décrites en série pyrimidone¹ mais en l'absence de CH_3CN fournit le dérivé chloré **104**. La durée de la réaction est de 4 h à reflux de POCl_3 . Un traitement identique à celui de **103** donne **104** isolé sous forme d'un solide jaune vif (rdt: 91%). F = 244°C. Anal. calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: C 69,57 H 4,86 N 9,01 Cl 11,41, trouvé: C 68,67 H 4,85 N 8,76 Cl 11,70. IR (KBr): 3500-3100 (NH) 1620, 1580 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6): 2,64 (s, 3H, Me en 5) 3,27 (s, 3H, Me en 11) 3,86 (s, 3H, OMe) 7,17 (dd, $J_{8,7} = 8,7\text{Hz}$, $J_{8,10} = 2,3\text{Hz}$, 1H, H-8) 7,45 (d, $J_{7,8} = 8,7\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,69 (d, $J_{10,8} = 2,3\text{Hz}$, 1H, H-10) 7,72 (d, $J_{4,3} = 5,9\text{Hz}$, 1H, H-4) 8,01 (d, $J_{3,4} = 5,9\text{Hz}$, 1H, H-3) 11,30 (s, 1H, NH).

9,10-Dihydro-6-méthyl-10-oxo-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine 105.

Hydrolyse du dérivé méthoxylé **97**: **97** (0,79 g, 3 mmol.) est chauffé au reflux de l'HCl 2N pendant 3,5 h. Après refroidissement et neutralisation à NaOH 5N le volume du solvant est réduit à 5 ml par évaporation sous vide partiel. Après essorage et séchage du précipité formé, 0,67 g (rdt: 90%) d'un solide beige sont obtenus. F > 265°C. IR (KBr): 3600-3100 (NH) 1645 (C=O) 1610 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 2,68 (s, 3H, Me en 6) 6,73 (d, $J_{7,8} = 7,1\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,20 (m, 1H, H-8) 7,53 (d, $J_{4,3} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-4) 8,51 (d, $J_{3,4} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-3) 9,02 (s, 1H, H-11) 9,50 (s, 1H, H-1) 11,10 (s, 1H, NH en 5) 12,0 (large s, 1H, NH en 9).

1,2-dihydro-5,11-diméthyl-9-méthoxy-1-oxo-6H-pyrido[4,3-b]carbazole 106.

Hydrolyse acide du dérivé méthoxylé **99**: Même mode opératoire qu'à l'exemple précédent avec une durée de réaction de 28 h à reflux d'HCl 2N. Obtention d'un solide blanc cassé (rdt: 97%). F > 260°C. Anal. calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$: C 69,68 H 5,84 N 9,03, trouvé C: 69,79 H 5,64 N 8,84. IR (KBr): 3600-2700 (NH) 1630 (C=O) 1590 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 2,59 (s, 3H, Me en 5) 3,45 (s, 3H, Me en 11) 3,87 (s, 3H, OMe) 6,63 (d, $J_{4,3} = 7,2\text{Hz}$, 1H, H-4) 7,07 (dd, $J_{3,2} = 5,2\text{Hz}$, $J_{3,4} = 7,2\text{Hz}$, 1H, H-3) 7,12 (d, $J_{8,7} = 9\text{Hz}$, 1H, H-8) 7,47 (d, $J_{7,8} = 9\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,77 (s, 1H, H-10) 10,72 (d, $J_{2,3} = 5,2\text{Hz}$, 1H, NH en 2) 11,22 (s, 1H, NH en 6).

1-(3-Carboxy-2-méthoxy-4-pyridyl)-1-(5-méthoxy-2-indolyl)éthylène 107.

Sous produit de la préparation de **86** à partir de **78** (voir ci-avant), **107** est isolé par double extraction acide-base avec un rendement variant de 20 à 65% selon les conditions expérimentales employées (voir schéma 4) sous forme d'un solide blanc crème. F = 165°C. IR (KBr): 3400-2300 (NH,OH) 1700 (C=O) 1630, 1590 (arom. + éthylène). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 3,71 (s, 3H, OMe en 5) 3,93 (s, 3H, OMe en 2') 5,20, 5,91 (2s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$) 5,97 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H, H-3) 6,76 (dd, $J_{6,7} = 8,7\text{Hz}$, $J_{6,4} = 2,4\text{Hz}$, 1H, H-6) 6,94 (d, $J_{4,6} = 2,4\text{Hz}$, 1H, H-4) 6,98 (d, $J_{5,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-5') 7,23 (d, $J_{7,8} = 8,7\text{Hz}$, 1H, H-7) 8,23 (d, $J_{6,5} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6') 11,18 (s, 1H, NH) 10,0 (large s, 1H, COOH).

1-(2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine))-1,3-dihydro-1,3-diméthyl-3-hydroxy-4-méthoxy-furo[3,4-c]pyridine 108.

Déprotection du cétol N-benzènesulfonylé **81**: A une suspension de **81** (4,51 g, 10 mmol.) dans MeOH (20 ml) refroidie à 0°C est additionnée la soude 10N (5 ml, 50 mmol.) de façon à maintenir $\theta^\circ < 20^\circ\text{C}$. Après 7 h d'agitation à 20°C, le milieu est refroidi à 0°C et neutralisé avec HCl 1N (40 ml). MeOH est distillé sous pression réduite, le précipité formé est essoré et séché sous vide partiel. 2,28 g (rdt: 73%) d'un solide beige clair sont obtenus. F > 250°C (décomposition). IR (KBr): 3700-3000 (NH, OH) 1605, 1595 (arom.) 1150, 1060 (C-O-C). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz, 2 diastéréoisomères, A/a = 55/45): 1,78 (s, 3H, Me en 1) 1,84(a), 1,94(A) (2s, 3H, Me en 3) 6,48(a), 6,60(A) (2s, 1H, H-3') 6,60(a), 6,80(A) (2s, 1H, OH) 6,96(a), 6,99(A) (2d, $J_{7,6} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,28(a), 7,31(A) (2d,

$J_{7,6} = 5,7\text{Hz}$, 1H, H-7') 8,11(A + a) (d, $J_{6,7} = 5,7\text{Hz}$, 1H, H-6') 8,15(a), 8,16(A) (2d, $J_{6,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-6) 8,74(A), 8,76(a) (2s, 1H, H-4') 11,04 (a), 11,23(A) (2s, 1H, NH).

6,11-Dihydro-6-hydroxy-10-méthoxy-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]-isoquinoléine 109.

Réduction du composé **88** avec NaBH_4 : Même mode opératoire que pour la réduction de **89** en **97**. Le lavage du précipité obtenu au DCM, suivi du séchage sous vide partiel donnent un solide de couleur rouille qui est purifié sur silice (élution: DCM/MeOH, 4/1). Un solide marron est obtenu (rdt: 72%). $F > 260^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3600-3100 (OH, NH) 1605, 1595 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 360MHz): 3,88 (s, 3H, OMe) 4,62 (m, 2H, CH_2 en 11) 6,44 (large s, 1H, OH) 6,67 (s, 1H, H-6) 7,18 (d, $J_{7,8} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,84 (d, $J_{4,3} = 6,8\text{Hz}$, 1H, H-4) 8,12 (d, $J_{8,7} = 5,3\text{Hz}$, 1H, H-8) 8,35 (d, $J_{3,4} = 6,8\text{Hz}$, 1H, H-3) 9,11 (s, 1H, H-1) 12,77 (s, 1H, NH).

1-(3-Diéthylaminopropylamino)-5,11-diméthyl-9-méthoxy-6H-Pyrido[4,3-b]carbazole 1c.

Amination du dérivé chloré **104**: **104** (2,5 g, 8 mmol.) est chauffé à reflux de $\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (12,7 ml, 80 mmol.) pendant 90 mn. Le mélange est refroidi, versé dans EtOH aqueux (25/12,5 ml, H_2O /EtOH) et l'agitation est maintenue pendant 20 mn. Le précipité jaune formé est essoré, lavé à l'éthanol à 95% et séché sous vide partiel à 35°C . La recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol à 95% donne 2.63 g de cristaux jaunes (rdt: 85%). $F = 153^\circ\text{C}$. Anal. calc. pour $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: C 74,22 H 7,97 N 13,84, trouvé: C 73,9 H 7,92 N 13,83. IR (KBr): 3600-3100 (NH) 1590 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 0,94 (t, $J = 7\text{Hz}$, 6H, MeCH_2) 1,81 (quint., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 2,50 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Me})_2$) 2,63 (s, 3H, Me en 5) 3,33 (s, 3H, Me en 11) 3,50 (q, 2H, NHCH_2CH_2) 3,87 (s, 3H, OMe) 6,50 (t, 1H, NH en 1) 6,97 (d, $J_{4,3} = 6,0\text{Hz}$, 1H, H-4) 7,12 (dd, $J_{8,7} = 8,7\text{Hz}$, $J_{8,10} = 1,8\text{Hz}$, 1H, H-8) 7,43 (d, $J_{7,8} = 8,7\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,74 (d, $J_{10,8} = 1,8\text{Hz}$, 1H, H-10) 7,75 (d, $J_{3,4} = 6,0\text{Hz}$, 1H, H-3) 11,0 (s; 1H, NH en 6).

10-(3-Diéthylaminopropylamino)-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo-[2,3-g]isoquinoléine 1f.

a) Amination du dérivé chloré **103**; voie A: **103** (5,9 g, 22 mmol.) est chauffé à reflux pendant 5 h dans un excès de $\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (150 ml, 946 mmol.). L'excès d'amine est distillé sous pression réduite et le solide jaune obtenu est agité pendant 1 h dans NaOH diluée (0,17N, 150 ml). Après essorage, lavage à $i\text{Pr}_2\text{O}$ et séchage 6,75 g (rdt: 85%) d'un solide jaune sont obtenus. $F = 223^\circ\text{C}$. Anal. calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C 71,35 H 7,57 N 18,92, trouvé: C 71,23 H 7,47 N 19,02. IR (KBr): 3500-3000 (NH) 1635, 1610, 1575 (arom.). RMN ^1H (DMSO D_6 , 300MHz): 0,98 (t, $J = 7\text{Hz}$, 6H, MeCH_2N) 1,83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 2,52, 3,55 (2m, 8H, 3 $\text{NCH}_2 + \text{NHCH}_2$) 2,72 (s, 3H, Me en 6) 7,05 (d, $J_{7,8} = 6,2\text{Hz}$, 1H, H-7) 7,48 (dd, $J_{4,1} = 0,9\text{Hz}$, $J_{4,3} = 5,6\text{Hz}$, 1H, H-4) 7,67 (t, $J = 5\text{Hz}$, NHCH_2) 7,86 (d, $J_{8,7} = 6,2\text{Hz}$, 1H, H-8) 8,49 (d, $J_{3,4} = 5,6\text{Hz}$, 1H, H-3) 8,96 (s, 1H, H-11) 9,27 (d, $J_{1,4} = 0,9\text{Hz}$, 1H, H-1) 11,74 (s, 1H, NH).

b) Amination acidocatalysée du dérivé méthoxylé **97**; voie B:

97 (11,24 g, titre HPLC 89%, 38 mmol.), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (13,4 ml, 152 mmol.) sont chauffés à reflux pendant 4 h dans $\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ en excès (126 ml, 798 mmol.). L'isolement comme au a) fournit un solide jaune (rdt: 87%).

c) Passage par un intermédiaire silylé; voie C:

97 (0,87 g, 3,3 mmol.), NaI (0,495 g, 3 mmol.) sont mis en suspension dans CH_3CN (25 ml) et après ajout de Me_3SiCl (4,2 ml, 33 mmol.) le mélange est chauffé à 40°C pendant 17 h. Après refroidissement (Me_3Si) $_2\text{NH}$ (10,5 ml, 50 mmol.), 4-MePh SO_3H anhydre (0,113 g, 0,2 eq.), et $\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (22,4 ml, 43 eq.) sont introduits. CH_3CN est distillé et la solution résultante est chauffée à reflux pendant 20 h. Les composés volatils sont éliminés par distillation sous pression réduite et le résidu est agité pendant 1 h dans un mélange eau/ $i\text{Pr}_2\text{O}$ (20 ml/5 ml). Le précipité brun obtenu est essoré, séché et chromatographié sur silice (élution: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 85/15/2) pour donner 0,43 g (rdt: 36%) d'un produit présentant les mêmes constantes physiques qu'au a).

Remerciements:

Nous adressons nos vifs remerciements aux Drs S. Guedj et P. Sallaberramborde pour les mesures spectrales de RMN, au Pr R. Jacquier et au Dr P. Trouilleux pour leur lecture critique de ce manuscrit avant soumission.

REFERENCES ET NOTES.

1. Dormoy, J.R.; Heymès, A. article précédent dans ce journal
2. Fatiadi, A.J. *Synthesis* **1976**, 65-104.
3. Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660
4. Nahm, S.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
5. La formation de telles lactones, les phtalides, selon le même procédé, est largement décrite dans la littérature. Cf. par exemple : Snieckus, V. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649-1676.
Ibid. *Lect Heterocycl. Chem.* **1984**, *7*, 95-106.
6. Ducrocq, C.; Bisagni, E.; Lhoste, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1979**, 138-141.
7. Willette, R.E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 27-105.
8. Langlois, Y.; Potier, P. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 419-422 et réf. citées.
9. a) Winterfield, E. *Synthesis* **1975**, 617-630.
b) Schmidlin, J.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *46*, 2799-2810. Ibid. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 240.
c) Parham, W.E.; Huestis, L.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 813-816.
d) Malek, J.; Cerny, M. *Synthesis* **1972**, 217-234.
10. Mécanisme modifié suite à la remarque d'un des rapporteurs que nous remercions de cette suggestion.
11. voir par exemple: Hudliky, M. in *Reductions in Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, 1986; p 217.
12. Saulnier, M.G.; Gribble, G.W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2810-2812.
13. a) Taylor, D.A. Baradani, M.M.; Martinez, S.J.; Joule, J.A. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 387.
b) Saulnier, M.G.; Gribble, G.W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2690-2695.
14. Mertel, H.E. *Heterocyclic Compounds. Pyridine and derivatives. Part two*. E. Klinsberg Ed. Interscience Pub. (1961) p 326.
15. a) Stevens, J.R.; Beutel, R.H.; Chamberlin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1093-1095.
b) Katsuri, T.R.; Jois, H.R.V.; Mathew, L. *Synthesis* **1984**, 743-746.
16. a) Nishigaki, S.; Senga, K.; Ogiwara, K.; Yoneda, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 539-542.
b) Ibid. *Chem. Pharm Bull* **1970**, *18*, 997-1002.
17. Bisagni, E.; Ducrocq, C.; Lhoste, J.M.; Rivalle, C.; Civier, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1979**, 1706-1711.
18. Ducrocq, C.; Bisagni, E.; Rivalle, C.; Lhoste, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1979**, 142-145.
19. Robins, M.J.; Uznanski, B. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2601-2607.
20. Robison, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5481-5483.
21. a) Nuvole, A.; Pinna, G.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1513-1514
b) Vompe, A.F.; Monich, N.V.; Turitsyna, N.F.; Ivanova, L.V. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1957**, *114*, 1235-1238. *CA* **52** : 3803 d.
c) Helissey, P.; Parrot-Lopez, H.; Renault, J.; Cros, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 366-368.
22. Vorbrueggen, H.; Krolikiewicz, K. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1523-1541.
23. Bhatt, M.V.; Kulkarni, S.U. *Synthesis* **1983**, 249-282.