

Azaindoles. V. Pyrido[4,3-*b*]indoles (γ -carbolines) fonctionnalisés sur leur sommet 4: synthèse en une seule étape

Claire Ducrocq, Alain Civier, Jeannine André-Louisfert et Emile Bisagni

Laboratoire de Synthèse Organique de la Fondation Curie - Institut du Radium, Section de Biologie,
Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 - ORSAY, FRANCE

Reçu le 4 avril 1975

Dans le diphényléther bouillant, la phénylhydrazine réagit avec les dihydro-1,2 oxo-2 hydroxy-4 pyridines pour donner les dihydro-3,4 oxo-4 (9*H*) pyrido[4,3-*b*]indoles (γ -carbolines) en une seule étape. L'halogène de leurs dérivés chlorés est déplacé par les agents nucléophiles, en particulier les amines secondaires, pour former des γ -carbolines diversement substituées en 3,4.

Des pyrido[4,3-*b*]indoles (γ -carbolines) assez variés ont déjà été décrits. Ils ont été formés en appliquant la réaction de Graebe et Ullman aux phényl-1 benzotriazolo-[4,5-*c*]pyridines (1) ou aux pyridyl-1 benzotriazoles (2) et la décomposition thermique des *o*-nitro-, *o*-nitroso- et *o*-azido-phényl pyridines en fournit également à côté d'une majorité de pyrido[2,3-*b*]indoles isomères (3,4,5).

Par ailleurs, la littérature (6-9) mentionne d'assez nombreux dérivés tétra-hydrogénés de ce système hétérocyclique, tous obtenus à partir des pyridyl-4 hydrazones de cyclohexanones ou de phényl hydrazones de *N*-alkyl piperidones-4, dans différentes conditions de la réaction de Fischer.

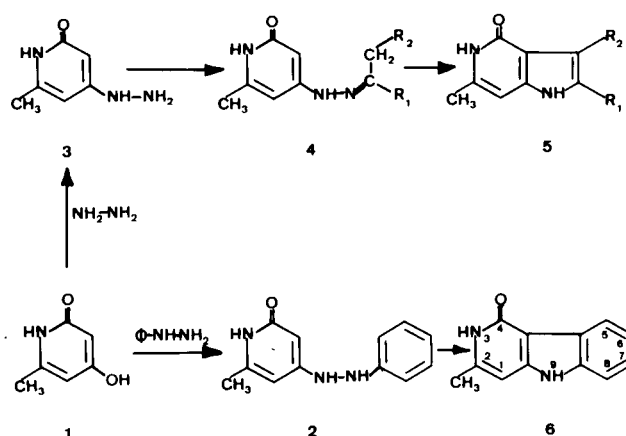
Cependant, l'examen attentif des données bibliographiques fait apparaître que les pyrido[4,3-*b*]indoles fonctionnalisés sur leur sommet 4 sont encore pratiquement inconnus et les méthodes précitées ne semblent pas permettre d'y accéder. En effet, seuls des dérivés tétra-hydrogénés de ce type ont été mentionnés jusqu'à présent: quelques tétrahydro-5,6,7,8, γ -carbolines décrites par Parrick et Coll. dans un article récent (10) et plusieurs dérivés de la même famille méthylés sur leur sommet 2, obtenus par nous memes suivant un procédé original décrit dans un mémoire sous presse (11).

En complément de ce dernier travail, il nous a semblé utile d'élaborer une méthode de synthèse simple et rapide des pyrido[4,3-*b*]indoles fonctionnalisés sur leur sommet 4 et entièrement aromatiques et la description des résultats enregistrés à ce propos constitue l'objet du présent mémoire.

Selon une référence très ancienne (12), la condensation de la phényl-hydrazine sur la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine (1) conduit au composé 2. C'est en réalisant une réaction comparable avec l'hydrazine que nous avons récemment obtenu l'hydrazinopyridine 3, diverses hydra-

zones 4 dérivées de cétones très variées puis les aza-5 indoles correspondants 5 (11).

TABLEAU I



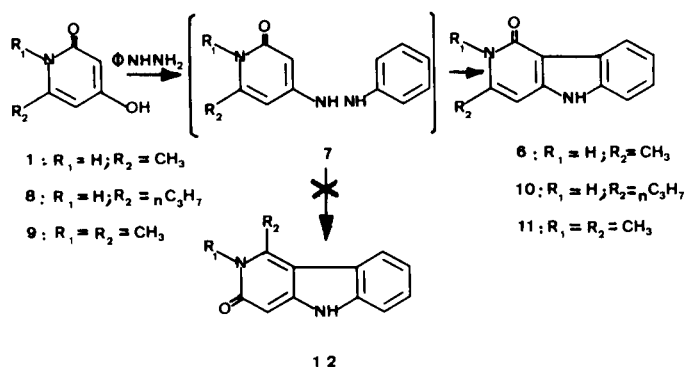
Ayant constaté que la préparation du composé 2 mal décrite dans la référence (12), est réellement problématique notamment en raison des difficultés de purification et sachant par ailleurs que la réaction 4 \rightarrow 5 s'effectue au mieux dans le diphényléther bouillant, nous avons essayé d'effectuer une réaction comparable à cette dernière sans isoler l'intermédiaire 2.

Effectivement, en chauffant la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine (1), d'abord avec un excès de phénylhydrazine que l'on élimine après distillation de l'eau formée, ensuite à reflux du diphényléther sous atmosphère d'azote, le composé 6 se forme directement avec un rendement de 68,5%.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la dihydroxy-2,4 *n*-propyl-6 pyridine (8) et la diméthyl-1,6

oxo-2 hydroxy-4 pyridine (9) (13) fournissent respectivement les γ -carbolines 10 et 11 sans qu'il soit nécessaire d'isoler les diarylhydrazines 7.

TABLEAU II



A priori, cette réaction semble donc générale et seulement limitée par les difficultés d'obtention des dihydroxy-2,4 pyridines de départ.

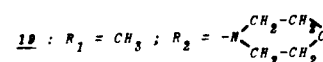
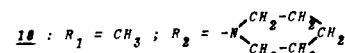
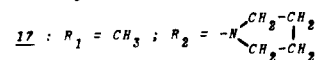
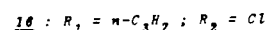
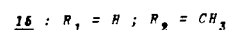
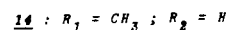
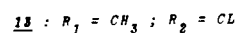
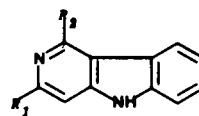
A cet égard, nous avons modifié la préparation de la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine (1) selon Knoevenagel et Fries (14) en effectuant la réaction entre l'amino crotonate d'éthyle et le diéthylmalonate dans l'heptanol. Il est ainsi possible de réaliser la transformation voulue sous pression normale et avec de très bons rendements. Nous avons ensuite utilisé le même procédé pour former la dihydro-1,2 oxo-2 hydroxy-4 *n*-pyropyl-6 pyridine 8 à partir de l'amino-3 hexène-2 oate d'éthyle.

Pour ce qui concerne le mécanisme de la réaction schématisée par le tableau II, nous pensons qu'il correspond vraisemblablement à celui communément admis pour la synthèse des indoles selon Fischer (15) et estimons donc qu'il est inutile de le détailler. Cependant, la structure des produits formés reste à démontrer car nous avons admis que les pyridines 1, 8 et 9 conduisent respectivement aux γ -carbolines 6, 10 et 11 alors que la formation de leurs isomères 12 à partir des intermédiaires 7 ne peut être exclue a priori.

En fait, le méthyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 (9H) pyrido[4,3-*b*]indole (6) a été transformé par l'oxychlorure de phosphore en méthyl-2 chloro-4 γ -carboline (13) et l'hydrogénation de cette dernière, en présence de charbon palladié, a conduit à la méthyl-2 γ -carboline (14) dont le spectre de RMN présente en particulier deux signaux de protons aromatiques sous forme de singulet à 7,30 et 9,24 ppm correspondant respectivement aux hydrogènes H₁ et H₄. Ce résultat, conforme à ce que nous avons déjà observé avec les dérivés tétrahydrogénés du même type (11), apporte une preuve de structure irréfutable car si la cyclisation avait affecté le sommet 5 de la pyridine

pour donner 12 ($R_1 = H; R_2 = CH_3$), le produit déchloré correspondant aurait la formule 15 et l'on observerait le couplage caractéristique du système AB des protons en 1 et 2.

Par ailleurs, la similitude des spectres IR des composés 6 d'une part, 10 et 11 d'autre part, permet de conclure que ces derniers correspondent certainement aux structures indiquées et la formule du dérivé chloré 16 est également certaine. Il en va de même des amino-4 γ -carbolines 17, 18 et 19 issues de la substitution de 13 par la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine.



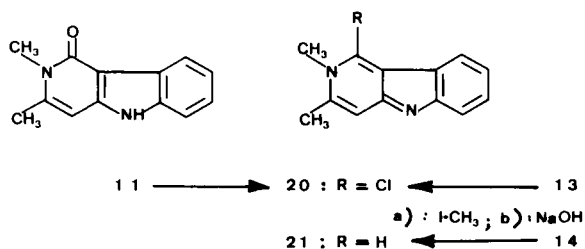
Enfin, il est connu depuis 1924 (1) que la substitution de la γ -carboline elle-même par le sulfate de méthyle, suivie de la libération de la base par la potasse ou la soude en excès, conduit aux dérivés N-3 substitués de cet hétérocycle.

La même transformation appliquée à des composés fonctionnalisés sur leur sommet 4 étant susceptible de donner accès aux dérivés de la série diversement substitués en 3,4, nous avons cherché à savoir s'il était possible de la réaliser dans ce cas particulier.

Effectivement, nous avons obtenu le diméthyl-2,3 chloro-4 pyrido[4,3-*b*]indole (20) par deux voies différentes: a) En chlorant la γ -carboline 11 par l'oxychlorure de phosphore bouillant; b) En condensant l'iode de méthyle sur le méthyl-2 chloro-4 (9H) pyrido[4,3-*b*]indole (13), ce qui fournit l'iodométhylate correspondant dont la décomposition par la potasse ou la soude libère bien le même composé 20.

Une confirmation supplémentaire de la structure de ce dernier a été apportée en effectuant la même suite réactionnelle au départ de 14 ce qui a donné la diméthyl-2,3 γ -carboline (21), également formée par hydrogénation catalytique du dérivé chloré 20.

TABLEAU III



Conclusion.

Bien que nous n'ayons pas approfondi l'étude des nombreuses substitutions nucléophiles possibles au départ des dérivés halogénés obtenus au cours de ce travail, il est évident que la synthèse des pyrido[4,3-b]indoles ou γ -carbolines décrite dans ce mémoire ouvre une voie d'accès assez aisée à tout un ensemble de dérivés de cette famille. Elle permet, notamment, d'introduire des substituants et des groupements fonctionnels variés, respectivement sur les positions 3 et 4 de cet hétérocycle et nous étudions actuellement la possibilité d'appliquer cette nouvelle méthode de synthèse pour la préparation de substances éventuellement intéressantes sur le plan biologique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales.

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer double faisceau modèle 21 sur des échantillons de 1 mg des substances pastillées dans 600 mg de bromure de potassium et les spectres de RMN l'ont été sur un appareil Itachi-Perkin-Elmer à 60 MHz avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Enfin, les rendements mentionnés sont toujours calculés en produit pur.

Dihydro-1,2 oxo-2 hydroxy-4 méthyl-6 pyridine (1).

(Nouvelle technique de préparation).

Le sodium (69 g, 3 moles) est ajouté progressivement à 1,5 l d'heptanol, en chauffant à 100° pour accélérer la dissolution. Lorsque le mélange réactionnel est homogène, le malonate d'éthyle (480 g, 3 moles) est additionné et, après 5 minutes d'agitation, l'aminocrotonate d'éthyle (387 g, 3 moles) dissous dans 750 ml d'heptanol est ajouté en une seule fois. L'ensemble est chauffé à reflux (178°) pendant 4 h en éliminant l'éthanol qui se forme puis on distille l'heptanol sous pression réduite jusqu'à ce que la température intérieure arrive à 80°. On ajoute alors, avec précaution, une solution de 600 g de potasse dans 2 l d'eau et entraîne à la vapeur jusqu'à épuisement de l'heptanol. La solution résiduelle, refroidie à 20°, est extraite une fois à l'éther et, après décantation et élimination de la partie insoluble, elle est diluée à 10 l. En agitant vigoureusement, elle est acidifiée à pH 4,5 par

addition progressive d'acide chlorhydrique. Le précipité formé recristallise dans l'eau ou l'éthanol pour donner 277 g (74%) d'aiguilles incolores, F = 302-305°, conforme à la littérature (15).

Dihydro-1,2 oxo-2 (β -phénylhydrazino)-4 méthyl-6 pyridine (2).

Obtenu en condensant la phénylhydrazine sur la pyridine 1 dans le méthoxy-éthanol à reflux pendant 48 h, ce composé recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores, F = 212-215° (rdt 9%). La littérature (12) n'indique ni le point de fusion, ni le rendement enregistré; IR: fortes liaisons hydrogènes à 3240, 3195-2990-2900 cm^{-1} ; ν C=O: 1625 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 66,95; H, 6,09; N, 19,52. Trouvé: C, 66,77; H, 6,12; N, 19,18.

Méthyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (6).

Le mélange formé par 1 (62,5 g, 0,5 mole) et la phénylhydrazine (162 g, 1,5 moles) dans 1 l de diphényléther est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote en éliminant l'eau formée sur un appareil Dean-Stark. La quantité théorique d'eau étant obtenue en 45 min, on distille l'excès de phénylhydrazine dans une colonne Vigreux, ajoute 150 ml de diphényléther, chauffe à reflux de ce dernier pendant 8 h, en continuant à agiter l'ensemble sous azote et laisse refroidir. Après addition d'1 l de benzène, le précipité formé est essoré, lavé au benzène, repris dans 200 ml de dioxane bouillant, de nouveau refroidi et essoré puis lavé successivement avec 100 ml de dioxane et 200 ml de benzène. Paillettes incolores (dioxane), F = 299-306°, avec décomposition. Rdt = 67,8 g soit 68,5%; IR: fortes liaisons hydrogènes à 3550, 3340, 3280 et 3020 cm^{-1} ; ν C=O: 1650 cm^{-1} ; RMN: la trop faible solubilité de ce composé dans les solvants usuels n'a pas permis d'en enregistrer un spectre interprétable.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C, 72,71; H, 5,09; N, 14,13. Trouvé: C, 72,55; H, 5,17; N, 13,97.

Dihydro-1,2 oxo-2 hydroxy-4 n-propyl-6 pyridine (8).

Formé dans les mêmes conditions que son homologue 1 à partir de malonate d'éthyle et d'amino-3 hexène-2 oate d'éthyle (mélange des isomères $\text{Eb}_{15} = 128-131^\circ$ et $\text{Eb}_{15} = 131-134^\circ$ obtenu en traitant le butyrolacétate d'éthyle par l'ammoniaque à la température ambiante pendant 8 jours puis extraction à l'éther et distillation fractionnée) ce composé recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores F = 280-295° avec décomposition (Rdt. 42%); IR: Liaisons hydrogènes, bande large et forte avec un maximum à 2950 cm^{-1} ; ν C=O: 1635 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 62,72; H, 7,24; N, 9,14. Trouvé: C, 62,56; H, 7,20; N, 9,03.

Diméthyl-1,6 oxo-2 hydroxy-4 pyridine (9).

Ce produit a été préparé dans les conditions décrites (14). n-Propyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (10).

Le mélange formé par le composé 8 (7,6 g, 0,05 mole), la phénylhydrazine (16,2 g, 0,15 mole) et 250 ml de diphényléther est traité dans les mêmes conditions que celles utilisées pour former le pyrido indole 6. Le produit recristallise dans l'éthanol en paillettes incolores (Rdt 53%), F = 298-305°, avec décomposition; IR: liaisons hydrogènes à 3250, 3220, 3130 et 3080 cm^{-1} ; ν C=O: 1635 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 74,31; H, 6,24; N, 12,38. Trouvé: C, 74,24; H, 6,01; N, 12,33.

Diméthyl-2,3 oxo-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (11).

En suivant le procédé décrit ci-dessus pour obtenir 6, 7,4 g (0,05 mole) du composé 9 et 16,2 g, (0,15 mole) de phénylhydrazine dans 200 ml de diphényléther ont donné 3,6 g (30%)

d'un solide qui recristallise dans l'éthanol en microcristaux incolores, infusibles à 320°; IR: ν NH: 3100 cm^{-1} ; ν C=O: 1640 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 73,56; H, 5,70; N, 13,20. Trouvé: C, 73,21; H, 5,75; N, 13,33.

Méthyl-2 chloro-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (13).

Le mélange constitué par le composé **6** (11,7 g, 0,06 mole) et l'oxychlorure de phosphore (150 ml) est chauffé à reflux pendant 2 h et l'excès d'oxychlorure est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau bouillante, filtré puis alcalinisé par l'ammoniaque pour donner 9,5 g (74%) d'un solide qui recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores, F = 255-285° en se décomposant; IR: ν NH: 3080 cm^{-1} ; RMN (DMSO): δ CH_3 = 2,60; δ H_1 = 7,4.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2$: C, 66,51; H, 4,16; N, 12,93; Cl, 16,39. Trouvé: C, 66,69; H, 4,31; N, 12,82; Cl, 16,40.

Méthyl-2 (9H) pyrido[4,3-b]indole (14).

Dans un autoclave de 500 ml, on introduit successivement 6,5 g (0,03 mole) du composé **13**, 150 ml d'éthanol, 2,4 g d'acétate de sodium sec et 0,25 g de charbon palladié à 30% puis agite l'ensemble pendant 4 h, en chauffant à 130° sous une pression de 40 bars d'hydrogène. Le catalyseur est filtré à froid et après évaporation du solvant, le résidu est repris dans l'eau, essoré et lavé à l'eau. Le solide obtenu recristallise dans le benzène en donnant 3,5 g (70%) de paillettes incolores, F = 225-228°; IR: ν NH large avec maximum à 2900 cm^{-1} ; RMN (DMSO): δ CH_3 = 2,62; δ H_1 = 7,30; δ H_4 = 9,24.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 79,09; H, 5,53; N, 15,38. Trouvé: C, 78,98; H, 5,58; N, 15,24.

n-Propyl-2 chloro-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (16).

Formé par chloration du composé **10** (Rdt 63,5%) ce produit recristallise dans l'éthanol dilué à 40% en aiguilles incolores, F = 168-170°; IR: ν NH = 3120 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$: C, 68,70; H, 5,36; N, 11,45; Cl, 14,48. Trouvé: C, 68,45; H, 5,41; N, 11,35; Cl, 14,26.

Méthyl-2 N-pyrrolidino-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (17).

Le mélange formé par le dérivé chloré **13** (17,2 g, 80 mmoles), la pyrrolidine (28 g, 0,4 mole) et 200 ml d'éthoxy-2 éthanol est chauffé dans un autoclave, à 160°, pendant 40 h. Après élimination du solvant, le résidu est recristallisé dans le benzène pour donner 17,3 g (86%) de microcristaux incolores qui fondent et se resolidifient entre 195 et 210° puis F = 220-224°; IR: ν NH: 3120 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 76,46; H, 6,82; N, 16,72. Trouvé: C, 76,53; H, 6,71; N, 16,88.

Méthyl-2 N-pipéridino-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (18) et méthyl-2 N-morpholino-4 (9H) pyrido[4,3-b]indole (19).

On chauffe à reflux pendant 72 h 50 ml d'éthoxy-2 éthanol contenant 4,3 g (20 mmoles) du dérivé chloré **13** et 0,1 mole de l'amine voulue. Après évaporation du solvant, le résidu est épuisé par le cyclohexane bouillant et le solide obtenu après refroidissement du cyclohexane est recristallisé dans le mélange cyclohexane-benzène 1/1 en microcristaux incolores; **18**: 4,4 g (83%) F = 215-222°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3$: C, 76,94; H, 7,22; N, 15,84. Trouvé: C, 76,81; H, 7,08; N, 15,96.

19: 3,9 g (73%) F = 210-215°.

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 71,88; H, 6,41; N, 15,72. Trouvé: C, 72,02; H, 6,32; N, 15,59.

Diméthyl-2,3 chloro-4 (3H) pyrido[4,3-b]indole (20).

Méthode a:

Chloration du composé **11**. Ce dernier (2,4 g, 11 mmoles) est chauffé dans l'oxychlorure de phosphore (100 ml) à reflux pendant 2 h. L'excès d'oxychlorure est évaporé et le résidu est repris dans l'eau puis alcalinisé par addition d'une solution N d'hydroxyde de sodium. Le solide formé recristallise dans le toluène pour donner 1,5 g (58%) de paillettes jaunes, F = 260-270°, avec décomposition.

Méthode b:

Méthylation du pyridoindole **13**: on dissout le composé **13** (4,3 g, 20 mmoles) dans 40 ml d'acétone, ajoute 10 g d'iodure de méthyle, chauffe l'ensemble à reflux pendant 48 h et refroidit. Le solide formé (6,3 g) recristallise dans l'éthanol en microcristaux jaunes, F = 240-243°, correspondant à l'iodhydrate du composé **20**. Celui-ci est décomposé en alcalinisant jusqu'à pH 9 une suspension de 0,5 g du produit dans 100 ml d'eau et le solide obtenu recristallise dans le toluène pour donner des microcristaux jaunes en tous points identiques à ceux de l'expérience précédente; IR: ν C=N ou ν C=C: 1635 cm^{-1} .

Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}$: C, 67,67; H, 4,82; N, 12,15; Cl, 15,36. Trouvé: C, 67,80; H, 4,93; N, 12,20; Cl, 15,32.

Diméthyl-2,3 (3H) pyrido[4,3-b]indole (21).

Méthode a:

Hydrogénation du composé **20**. On mélange ce dernier (810 mg, 3,5 mmoles) avec 150 ml d'éthanol, 0,3 g de charbon palladié à 30% et 0,14 g d'hydroxyde de sodium, introduit l'ensemble dans un autoclave de 500 ml et agite pendant 15 h à la température ambiante sous une pression de 40 bars d'hydrogène. Le catalyseur est filtré et l'évaporation du solvant fournit un résidu qui recristallise dans le xylène pour donner 450 mg (66%) d'aiguilles jaunâtre, F = 260-262°.

Méthode b:

Méthylation de la γ -carboline **14**: le mélange formé par le composé **14** (0,9 g, 5 mmoles), 40 ml d'acétone et 2,8 g d'iodure de méthyle est chauffé à reflux pendant 6 h et refroidi pour donner 1,6 g (98%) de l'iodhydrate du composé **14**, infusible à 320°. Ce dernier est dissous dans l'eau bouillante (500 mg dans 25 ml) et alcalinisé par de l'hydroxyde de sodium en excès. Le solide formé (300 mg, 99%) est identique au produit obtenu par la méthode a; IR: ν C=N ou ν C=C: 1650 cm^{-1} ; RMN (deuteriochloroforme): δ $\text{CH}_3(2)$: 2,3; δ $\text{CH}_3(3)$: 3,5; les protons aromatiques apparaissent entre 7 et 8 avec deux signaux particuliers à 7,1 et 7,8 correspondant très probablement à δ H_1 et δ H_4 , respectivement.

Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C, 79,56; H, 6,16; N, 14,28. Trouvé: C, 79,26; H, 6,25; N, 13,97.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. Robinson et S. Thornley, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2169 (1924).
- (2) P. N. Namirski, *Acta Polon. Pharm.*, **18**, 449 (1961); *ibid.*, **19**, 229 (1962).
- (3) R. A. Abromavitch et K. A. H. Adams, *Can. J. Chem.*, **39**, 2516 (1961).
- (4) P. J. Bunyan et J. I. G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, **42** (1963).

- (5) P. A. S. Smith et J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2626 (1952).
(6) F. G. Mann et A. F. Prior, *J. Chem. Soc.*, 3830 (1959).
(7) A. H. Kelly, D. H. McLeod et J. Parrick, *Can. J. Chem.*, **43**, 296 (1965).
(8) A. H. Kelley, et J. Parrick, *ibid.*, **44**, 2455 (1966).
(9) L. N. Yakhontov et M. V. Rubstov, *Khim. Geterostiskl Soedim.*, 1576 (1972).
(10) B. A. J. Clark et J. Parrick, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2270 (1974).
(11) E. Bisagni, C. Docroq et A. Civier, *Tetrahedron*, (sous presse).
(12) A. P. Sedgwick et N. Collie, *J. Chem. Soc.*, **67**, 411 (1895).
(13) N. C. Brown et G. S. Pall, *Chem. Abstr.*, **70**, 87587m (1969).

- (14) E. Knoevenagel et A. Fries, *Ber.*, **31**, 768 (1898).
(15) R. B. Carlin et E. E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3421 (1948).

English Summary.

In boiling diphenylether phenylhydrazine reacts with 1,2-dihydro-2-oxo-4-hydroxypyridines to give 3,4-dihydro-4-oxo(9*H*)-pyrido[4,3-*b*]indoles (γ -carbolines) in one step. Nucleophilic displacement of their 4-chloro derivatives by secondary amines affords both 3,4-disubstituted γ -carbolines and chlorination of 2,3-dimethyl-4-oxo(9*H*)pyrido[4,3-*b*]indoles, as well as methylation of 2-methyl-4-chloro(9*H*)pyrido[4,3-*b*]indole leads to derivatives in the (3*H*)4-substituted pyrido[4,3-*b*]indole series.