Nouvelle voie de synthèse des dérivés de l'ellipticine et analogues, alcaloïdes à activité antitumorale (1)

Jacques Gilbert, Dominique Rousselle, Charles Gansser et Claude Viel*

Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, CNRS,

2 à 8, rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

Regu le 17 Janvier 1978

Les auteurs rapportent une voie originale d'accès aux 6H-pyrido [4,3-b] carbazoles, qui est aisément mise en oeuvre à partir de cyclohexanones convenablement substituées. Elle réalise la fusion des synthèses de Borsche d'obtention des carbazoles et de Cranwell et Saxton de préparation de l'ellipticine, et présente le double avantage de la commodité d'accès des matières premières et d'une aromatisation effectuée dès la seconde étape. Les 7H-pyrido [3,4-c]-carbazoles ne sont obtenus que lors de la préparation des desméthyl-11 ellipticines.

I. Heterocyclic Chem., 16, 7 (1979).

Parmi les alcaloides du groupe des pyridocarbazoles, l'ellipticine (1), l'olivacine (2) et certains de leurs dérivés et analogues naturels ou de synthèse comme l'hydroxy-9 ellipticine (3), possèdent d'intéressantes propriétés antitumorales (2 à 9) qui sont vraisemblablement en relation avec l'intercalation aisée de la structure polyhétérocyclique plane de ces molécules entre les plateaux des paires de bases de l'ADN (10,11). Les voies de synthèse actuelle-

$$\begin{array}{c|c} R & R & R^1 & R^2 \\ \hline & A & B & C & D \\ \hline & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

1 , R = R³ = H ; R¹ = R² = CH₃ 2 , R = R¹ = H ; R² = R³ = CH₃ 3 , R = OH ; R¹ = R² = CH₃ ; R³ = H

ment décrites (12 à 15) pour l'obtention des dérivés de ce type font appel à des méthodes d'annelation successives, soit à partir d'un indole, soit à partir d'une pyridine ou d'une pipéridine.

Bien qu'une quinzaine de synthèses et de variantes aient été rapportées avant que nous ne commencions notre étude (12), nous avons pensé (1b) qu'une voie originale simple et commode d'accès à tous ces dérivés pouvait être réalisée au départ de cyclohexanones convenablement substituées. Cette voie de synthèse, réalisant la fusion des méthodes de Borsche et Drechsel (16,17) d'obtention des carbazoles et de Cranwell et Saxton (18) de synthèse de l'ellipticine, présente le double avantage de la commodité d'obtention des matières premières et d'une aromatisation effectuée des la seconde étape. Ce dernier point représente un avantage certain si l'on considère qu'une aromatisation est une opération délicate à conduire, et qui fournit en général des rendements d'autant plus faibles que la structure de la molécule mise en jeu est plus complexe, et qu'elle est plus sensible à l'action d'une température élevée. d'éprouver la validité de cette synthèse, notre choix s'est porté dans un premier temps sur les dérivés méthoxylés

en position 9 de l'ellipticine et de la desméthyl-11 ellipticine, ces derniers préparés dans le but de déterminer leur pouvoir intercalant et leur activité antitumorale (19).

I. (Diéthoxy-2,2 éthyliminométhyl)-3 méthoxy-6 çarbazoles, (9) (Tableau I).

Les condensation et cyclisation de Borsche (16,17) appliquées au chlorhydrate de méthoxy-4 phénylhydrazine (20) et aux méthyl-2 et diméthyl-2,5 cyclohexanones, et réalisées en milieu éthanol chlorhydrique, vers 70°, conduit aux tétrahydrocarbazoles 4 et aux tétrahydrocarbazolénines 5 que l'on sépare aisément, soit par distillation, soit par cristallisation (voie A). Les tétrahydrocarbazoles 6 sont obtenus par réaction de Borsche entre la méthoxy-4 cyclohexanone et la phénylhydrazine méthylée adéquate (voie B). Par cette voie, on évite la formation simultanée et indésirable de la tétrahydrocarbazolénine qui se forme, ainsi que nous l'avons vu, lors de la réaction entre la méthoxy-4 phénylhydrazine et une méthyl-2 L'aromatisation des tétrahydrocarbacyclohex anone. zoles 4 et 6 est réalisée par le chloranile au reflux du tétrahydrofuranne. On isole ainsi les carbazoles 7 avec des rendements voisins de 75%.

Pour la suite des opérations, nous avons adopté la méthode de Cranwell et Saxton (18), avec, pour la série ellipticine, la modification de Dalton et coll. (4,21), et pour la série desméthyl-11 ellipticine, la variante de Guthrie et coll. (22).

La formylation des carbazoles 7 a été effectuée par réaction de Vilsmeier et Haack (23), selon (4), en utilisant le complexe oxychlorure de phosphore/ N-méthylformanilide. Elle a conduit aux formyl-3 carbazoles 8 avec des rendements de l'ordre de 65%. Les azométhines 9 sont obtenues avec un rendement quantitatif par condensation des formylcarbazoles 8 avec l'acétal diéthylique de l'aminoacétaldéhyde, l'eau formée dans la réaction étant éliminée par distillation azéotropique avec du toluène anhydre (4,24).

II. Pyridocarbazoles (Tableau II).

La réduction de l'azométhine 9a a été suivie de la © HeteroCorporation

$\frac{\text{Tableau I}}{\text{(R}^{1} = \text{CH}_{3}, \text{R} = \text{H ou CH}_{3})}$

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{R} \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \text{H} \\ \text{R} \\ \text{$$

tosylation de l'amine obtenue 10. Le tosylate 11 a été cyclisé selon Guthrie et coll. (22) par l'acide chlorhydrique 6N en solution dioxannique. Un mélange des pyrido-[4,3-b] et [3,4-c] carbazoles isomères 12 et 13 a été obtenu avec un rendement global de 70%. Une petite quantité de méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine (12) a été isolée par recristallisation du solide brut dans le méthanol dilué; la rmn et la masse sont en accord avec cette structure, et d'autre part, le Rf en ccm et le point de fusion sont identiques à ceux d'un échantillon de ce dérivé préparé dans notre laboratoire (19) par synthèse selon la méthode d'obtention des ellipticines décrite par Stillwell (25). Des essais de séparation par chromatographie, colonne ou couche mince, des deux pyridocarbazoles ayant échoué comme il a d'ailleurs déjà été mentionné dans la littérature à propos de composés voisins non méthoxylés (21), nous avons eu recours à la chromatographie liquide haute pression. Cette technique seule nous a permis de séparer le mélange des deux isomères présents: 50% de 12 et 20% de 13. Ce résultat est en bon accord avec les proportions déterminées par rmn (dosage effectue sur le méthyle, le méthoxyle et l'hydrogène de l'azote indolique). Le rendement global de la réaction s'élève à 14% en méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine (12) et à 5,6% en méthoxy-10 pyridocarbazole 13. De ce fait, nous avons une voie d'accès aux 7H-pyrido-[3,4-c] carbazoles methyles en position 6, qui pourraient être également des agents d'intercalation comme leurs analogues non méthylés (26). La synthèse de la méthoxy-9 ellipticine (14) ayant été rapportée par ailleurs (4), nous

avons repris simplement la technique de cyclisation de Dalton et coll. (4) de l'azométhine 9b par l'acide phosphorique. Le rendement en méthoxy-9 ellipticine a été de 55%.

Tableau II

III. Conclusions et perspectives.

En résumé, la méthode de synthèse des 6H-pyrido-

[4,3b] carbazoles que nous décrivons dans cet article peut commodément être mise en oeuvre à partir de matières premières facilement accessibles.

Elle s'avère particulièrement intéressante pour l'obtention des dérivés et analogues de l'ellipticine méthoxylés (et hydroxyles) sur le noyau A. Les rendements globaux de synthèse sont très acceptables et supérieurs à ceux obtenus pour ces dérivés préparés par les diverses autres méthodes actuellement décrites.

De plus, l'importante diversité des cyclohexanones et phénylhydrazines, composés aisément accessibles, autorise à envisager le développement de cette voie de synthèse pour l'obtention d'analogues de l'ellipticine diversement substitués dans les noyaux A et/ou C. De même, il est certain que cette méthode peut conduire à des dérivés diversement substitués dans le noyau pyridinique D, par application de la réaction de Bobbitt (27) aux aminoacétals carbazoliques 9, selon la généralisation que nous en avons faite (28).

Ces perspectives justifient la poursuite de nos recherches dans ce domaine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du CNRS. Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler. Les spectres ir ont été enregistres sur Beckman Acculab IV, les spectres rmn sur Hitachi Perkin-Elmer R 24 A, a 60 MHz et sur Varian HA 100, a 100 MHz; le solvant étant le deutériochloroforme et le TMS la référence interne (s = singulet, d = doublet, t = triplet, M = massif et dd = doublet de doublet). Les spectres de masse ont été enregistres sur AEI MS 30. Méthyl-1 méthoxy-6 carbazole (7a) ($R = H, R_1 = CH_3$).

1. Voie A.

Sulfonate de sodium de la p-méthoxyphénylhydrazine.

· La diazotation de la p-anisidine ainsi que l'isolement de la methoxy-4 phenylhydrazine sous forme d'hydrazinosulfonate ont été réalisés selon (29) et la réduction du chlorure de diazonium effectuée selon (30). On ajoute, à la température de 0°, 60 g de p-anisidine (487 mmoles) à une solution de 113 cm³ d'acide chlorhydrique concentre dans 600 cm3 d'eau. On introduit goutte à goutte une solution de 36 g de nitrite de sodium (522 mmoles) dans 240 cm³ d'eau, agite 1/2 heure et verse le mélange réactionnel dans une solution refroidie de 132 g de sulfite de sodium anhydre (1,04 mole) dans un litre d'eau. Après introduction de 50 cm³ de soude 14N, un précipité se forme qui est essoré. Une petite quantité supplémentaire est récupérée dans le filtrat par addition de chlorure de sodium. Le sel de diazonium ainsi isolé est dissous a chaud dans 800 cm3 d'eau. Après filtration, on réduit celui-ci par de la poudre de zinc en excès dans 60 cm3 d'acide acétique. On filtre à chaud. Le sel d'hydrazinium précipite par refroidissement, Rdt: 74%.

Méthyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole (4a).

On agite, en milieu alcoolique, à 70° pendant 2 heures, une mole de p-méthoxyphénylhydrazinosulfonate de sodium avec 1,1 mole de méthoxy-2 cyclohexanone introduite lentement, en présence de 2 équivalents d'acide chlorhydrique. Après concentration sous pression réduite et addition d'eau, un précipité se

forme qui est essoré, lavé et séché, Rdt: 67%; F: 116° (éthanol à 50%); Eb_{0,02}: 160-163°; ir (bromure de potassium): 3400 cm⁻¹ (NH), rmn: δ 1,26 (d, 3H, CH₃); 1,40 à 3,16 (M, 7H, CH en 1, CH₂ en 2,3,4); 3,83 (s, 3H, CH₃O); 6,66 a 7,30 (M, 3H arom.); 7,60 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₇NO (215): C, 78,14; H, 7,91; N, 6,51. Trouvé: C, 78,07; H, 7,91; N, 6,54.

Méthyl-4a méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole (5a)(carbazolénine).

Des eaux acides provenant de la préparation de 4a, on retire par alcalinisation et extraction par le chlorure de méthylène une huile dont la fraction Eb_{0.04}: 125-127° est identifiée à 5a; Rdt: 15%; ir (chloroforme): absence de bande NH; rmn: δ 1,26 (s, 3H, CH_3); 1,27 à 3,10 (M, 8H, CH_2 en 1,2,3,4); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 6,90 à 7,56 (M, H8,7 et 5).

Anal. Calculé pour C14H17NO (215): C, 78,14; H, 7,91; N, 6,51. Trouvé: C, 78,07; H, 7,97; N, 6,40.

Méthyl-1 méthoxy-6 carbazole (7a).

Sous courant d'azote et à la température ambiante 22,3 g de chloranile (90 mmoles) en suspension dans 100 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre sont ajoutés a une solution agitée mecaniquement de 9,46 g de (4a) (44 mmoles) dans 350 cm³ de tetrahydrofuranne anhydre. Après 2 heures de chauffage à reflux, la solution est concentree sous pression reduite puis agitée avec 150 cm³ de soude à 10%. On extrait au chlorure de méthylène et recueille 7,2 g de solide que l'on recristallise dans le méthanol, Rdt: 78%; ir (bromure de potassium): 3430 cm⁻¹ (NH) rmn: δ 2,45 (s, 3H, CH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,86 à 8,40 (M, 6H arom. et NH).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₃NO (211): C, 79,62; H, 6,16; N, 6,64. Trouvé: C, 79,60; H, 6,34; N, 6,80.

2. Voie B, [synthèse selon Borsche (32)].

Méthyl-1 méthoxy-6 carbazole (7a).

On verse goutte à goutte 4,1 g de p-méthoxycyclohexanone (31 mmoles) dans une solution de 90 cm3 d'éthanol anhydre à 0,5N d'acide chlorhydrique renfermant 5 g de chlorhydrate d'o-méthylphénylhydrazine (31 mmoles). On chauffe à l'ébullition pendant 5 heures. Après refroidissement, le chlorure d'ammonium formé est essoré et le filtrat alcoolique concentré. Le résidu est repris au chlorure de méthylène, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, il reste une huile de couleur foncée, épaisse qui n'a pu être cristallisée. Cette huile (6,3 g) est chauffée dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre avec 13,6 g de chloranile (60 mmoles) en suivant le mode opératoire décrit pour la préparation de 7a par la voie A. On isole finalement 7a avec un rendement global pour les deux étapes de 37%. L'identification a été faite par ir, rmn et point de fusion, sans dépression, en mélange avec l'échantillon obtenu par la voie A. Méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine (12) et méthoxy-10 pyrido-

carbazole (13).

Méthyl-1 formyl-3 méthoxy-6 carbazole (8a).

En s'inspirant du mode opératoire de Dalton et coll. (4): A une solution de 200 cm3 d'orthodichlorobenzene renfermant 8,1 g de N-méthylformanilide (60 mmoles) et 6,9 g d'oxychlorure de phosphore (45 mmoles) sont ajoutés 8,3 g de 7a (39,3 mmoles). On chauffe sur bain d'eau bouillante pendant 4 heures et, après refroidissement, ajoute une solution de 13 g d'acétate de sodium (158 mmoles) dans 70 cm3 d'eau. Le solvant et la N-méthylaniline formée sont entraînés à la vapeur d'eau. Le résidu solide est extrait au soxhlet par du toluène. Après évaporation du solvant, on recristallise le solide isolé dans de l'acide acétique, Rdt: 62%; F: 191-192°; ir (chloroforme): 3450 cm⁻¹ (NH), 1675 cm⁻¹ (C=O) rmn: δ 2,56 (s, 3H, CH₃); 3,93 (s, 3H, OCH₃); centré à 7,43 (M, 4H arom.); 8,33 (s large NH); 8,43 (s, H4); 9,92 (s, H-C=O).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₃NO₂ (239): C, 75,31; H, 5,43, N, 5,85. Trouvé: C, 74,91; H, 5,47; N, 5,95.

Méthyl-1 (diéthoxy-2,2 éthyliminométhyl)-3 méthoxy-6 carbazole (9a).

Une solution toluénique de 2,39 g de 8a (10 mmoles) et de 1,46 g de diéthoxyaminoacétaldéhyde (11 mmoles) est chauffée au reflux pendant 5 heures dans un ballon surmonté d'une colonne de Dean-Stark. Après élimination du solvant, l'huile restante est homogène en ccm; Rdt: 95%. Ce composé se décompose même si l'on essaie de le distiller sous 0,01 mm; ir (chloroforme): 3460 cm⁻¹ (NH); 1640 cm⁻¹ (CH=N) rmn: δ 1,20 (t, 6H, CH₃-CH₂O); 2,46 (s, 3H, CH₃- ϕ); 3,40 à 3,88 (M, 6H, CH₂-O et CH₂-N); 3,89 (s, 3H, CH₃O); 4,90 (t, 1H, HC $\stackrel{\frown}{\varsigma}$ O); 7 à 8,53 (M, 5H arom., CH=N et NH).

Méthyl-1 (diéthoxy-2,2 éthylaminométhyl)-3 méthoxy-6 carbazole (10a).

Une solution de 3,54 g de l'azométhine 9a (0,1 mole) dans 70 cm^3 d'éthanol absolu est chauffée à 70° dans un autoclave sous 70 bars d'hydrogène pendant 6 heures en présence de nickel de Raney. Après essorage du catalyseur et élimination du solvant, il reste une huile homogène en ccm; Rdt: 95%. L'amine se décompose meme si l'on essaie de la distiller sous 0,01 mm; ir (chloroforme): $3460 \text{ cm}^{-1}(\text{NH})$; absence de bande C=N rmn: $5 1,16 \text{ (t, } 6\text{H, } CH_3\text{-CH}_2\text{-O})$; $2,40 \text{ (s, } 3\text{H, } CH_3\text{-}$\phi)$; $2,70 \text{ (s, } 1\text{H, } NH\text{-CH}_2$, échangeable par D_2O); $2,83 \text{ (d, } 2\text{H, } CH_2\text{-CH})$; $2,40 \text{ à } 3,86 \text{ (M, } 6\text{H, } 2 \text{ C}H_2\text{-O}, \phi \text{ C}H_2\text{-NH})$; $3,87 \text{ (s, } 3\text{H, } CH_3O)$; $4,70 \text{ (t, } 1\text{H, } HC < \frac{O}{O})$; 6,90 à 7,93 (M, 5H arom.); 8,86 (NH échangeable par l'eau lourde).

Méthyl-1[N-tosyl-(diéthoxy-2,2 ethylaminométhyl)]-3 méthoxy-6 carbazole (11a).

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant et d'une agitation, on introduit successivement 40 cm³ de tétrahydrofuranne, 3,3 g de 10a (9,3 mmoles), 75 cm³ d'eau et 1,20 g de carbonate de sodium. On ajoute ensuite goutte à goutte 2,31 g de chlorure de tosyle (12,1 mmoles). Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, on dilue avec 400 cm³ d'eau. Un précipité se forme qui est essoré et que l'on recristallise dans l'2-propanol, Rdt: 85%; F: 143°, ir (chloroforme): 3480 cm $^{-1}$ (NH) rmn: δ 1,13 (t, 6H, CH $_3$ -CH $_2$); 2,43 (s, 6H, 2 CH $_3$ - ϕ); 3,10 à 3,73 (M, 6H, CH $_2$ O et CH-CH $_2$ -N); 3,93 (s, 3H, CH $_3$ O); 4,50 à 4,86 (M, 3H, O-CH $_3$ - ϕ -CH $_2$ -N); 6,90 à 8,10 (M, 10H, 9H arom., NH).

Anal. Calculé pour $C_{28}H_{34}N_2SO_5$ (510): C, 65,88; H, 6,66; N, 5,49; S, 6,27. Trouvé: C, 65,73; H, 6,80; N, 5,33; S, 6,32.

Méthoxy-9 méthyl-5 pyrido-6H [4,3-b] carbazole (12) (méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine) et méthoxy-10 méthyl-6 pyrido-7H [3,4-c] carbazole (13).

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant et d'un tube d'introduction d'azote, on dissout 1,7 g de 11a (3,3 mmoles) dans 50 cm³ de dioxanne. On ajoute 13 cm³ d'acide chlorhydrique 6N et chauffe à reflux 5 heures sous agitation et à l'abri de la lumière. Le lendemain, les cristaux formés sont essorés (0,3 g) et traités par de l'ammoniaque concentrée. On recueille finalement 0,18 g d'une poudre jaune constituée de 84% de 12 et de 12% de

13, selon un dosage réalisé par chromatographie liquide haute pression (voir plus loin).

Isolement de 12 par cristallisation.

Le filtrat dioxannique, débarrassé de son solvant, est également mis en contact avec de l'ammoniaque concentrée. Un solide apparait qui est essoré (0,52 g). Quatre recristallisations effectuées sur une partie de ce solide dans du méthanol dilué ont permis d'isoler 12 à l'état pur, F: 243°; (19); F: 245°; spectre ir identique à celui d'un échantillon préparé par synthèse selon Stillwell (19).

Isolement de 12 et de 13 par chromatographie liquide haute pression (clhp).

Sur la partie non recristallisée du mélange, nous avons procédé à une clhp (colonne de 30 cm de long et de 4 mm de diamètre, remplie de μ Porasil; éluant: chloroforme contenant 0,5% de triéthylamine; pression s'élevant à 2800 psi). La desméthylellipticine 12 a été identifiée par comparaison de son volume de rétention avec celui d'un échantillon préparé par synthèse selon Stillwell (19) (19,5 cm³ et 25,2 cm³ pour le pyridocarbazole isomère 13). En utilisant une seconde colonne de μ Porasil et en procédant à des recyclages, il a été possible d'isoler une quantité suffisante de 12 et de 13 permettant leur identification par rmn et spectrométrie de masse, rmn (DMSO-d₆) de 12 (méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine) à 100 MHz; δ 2,83 (s, 3H, CH_3); 3,90 (s, 3H, CH_3 0); 7,17 (dd, H8); 7,53 (d, H7, $J_{7,8}$: 8,5 Hz); 7,90 et 7,92 (M, H4 et H10); 8,4 (d, H3, $J_{3,4}$: 6 Hz); 8,79 (s, H11); 9,38 (s, H1); 11,39 (s, NH en 6).

Spectre identique à celui donné dans la littérature (19,31); rmn (DMSO- d_6) de 13 à 100 MHz; δ : 2,74 (s, 3H, CH_3); 3,98 (s, 3H, CH_3 0); 7,13 (dd, H9); 7,67 (d, H8, $J_{8,9}$: 9 Hz); 7,85 (s, H5); 8,01 (d, H11, $J_{9,11}$: 3 Hz); 8,59 (M, H1 et H2); 9,26 (s, H4); 12,13 (s, NH en 7); spectre de masse: les deux isomères présentent le même début de fragmentation à 70 eV. M calculée pour $C_{17}H_{14}N_2O = 262$, M^+ m/e = 262, M' (M^+ -CH₃) = 247, M'' (M'-CO) = 229 (cf 31 et 19).

La zone de fusion de 13 se situe entre 180 et 200° au microscope Kofler.

La proportion des deux pyridocarbazoles isomères présents dans le mélange est de 50% en 12 et de 20% en 13. Ce résultat correspond sensiblement aux proportions déterminées sur le même mélange par rmn (dosage effectué sur le méthyle, le méthoxyle et l'hydrogène de l'azote indolique). Le rendement global de la synthèse s'élève donc à 14% en méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine (12) et à 5,6% en méthoxy-10 méthyl-6 pyridocarbazole (13).

Méthoxy-9 ellipticine (14).

Diméthyl-1,4 méthoxy-6 tétrahydro-1,2 3,4 carbazole (4b) ($R = R_1 = CH_3$).

On reprend le mode opératoire décrit dans la voie A pour le carbazole 4a en utilisant la diméthyl-2,5 cyclohexanone. On n'isole pas de solide en fin de traitement mais une huile que l'on distille. On recueille deux fractions:

- (a) $\mathrm{Eb}_{0,02}$: 120-132°, identifiée au diméthyl-2, 4a méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 carbazole 5b (carbazolénine), Rdt: 10%, ir (chloroforme): absence de bande NH; rmn: δ : 0,93 (d, 3H, CH_3 en 1); 1 à 3,33 (M, 3 CH_2 , CH et, émergeant à 1,33 le singulet de CH_3 en 4a); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,66 à 7,83 (M, 3H arom.).
- (b) Eb_{0,02}: 140-146°, tétrahydrocarbazole 4b, Rdt: 57%, ir (chloroforme): 3475 cm⁻¹ (NH) rmn: δ: 1,21 (d, 3H, CH₃ en 1); 1,42 (d, 3H, CH₃ en 4), centré sur 1,78 (M, 3H, CH en 4, CH₂ en 3), centré sur 3,08 (M, 3H, CH₂ en 2, CH en 1); 3,84

(s, 3H, OCH₃); centré sur 6,95 (M, 3H arom.); 7,70 (NH). Anal. Calculé pour C₁₅H₁₉NO (229): C, 78,60; H, 8,29; N. 6,11. Trouvé: C, 78,31; H, 8,27; N, 5,96.

Dimethyl-1,4 methoxy-6 carbazole (7b).

Même mode opératoire que pour 7a; F: 137° (2-propanol dilué) (4); F: 137°, Rdt: 73%; ir (chloroforme): 3470 cm⁻¹ (NH); rmn: δ : 2,45 (s, 3H, CH₃ en 1); 2,85 (s, 3H, CH₃ en 4); 3,93 (s, 3H, CH_3O); 6,80 à 8,0 (M, 5H arom. et NH) cf (4). Dimethyl-1,4 formyl-3 methoxy-6 carbazole (8b).

Même mode opératoire que pour 8a mais en utilisant le trichlorethylene comme solvant (21), Rdt: 68%; F: 206° (benzène), (4) F: 207-208°; rmn (DMSO-d₆): δ : 2,53 (s, 3H, CH₃ en 1); 3,40 (s, 3H, CH₃ en 4); 3,90 (s, 3H, CH₃O); 7,0 à 7,83 (M, 4H arom.); 10,23 (s, 1H, CHO); 11,45 (NH).

Diméthyl-1,4 (diéthoxy-2,2 éthyliminométhyl)-3 méthoxy-6 carbazole (9b).

Même mode opératoire que pour 9a. On recristallise dans le benzene, Rdt: 95%, F: 109°, F: (4) 110-111°.

Méthoxy-9 diméthyl-5,11 6H-pyrido[4,3-b]carbazole (méthoxy-9 ellipticine) (14).

Selon (4) par chauffage de l'azométhine 9b en présence d'acide orthophosphorique, Rdt: 55%, F: 278° déc. (non corrigé) (tube capillaire, appareil Büchi-Tottoli). La methoxy-9 ellipticine obtenue se montre identique en point de fusion et en ccm a un échantillon préparé selon Dalton (4).

Remerciements.

Nous remercion's vivement MM. Nguyen-Dat-Xuong et R. Reynaud pour les échantillons de methoxy-9 ellipticine et de methoxy-9 desmethyl-11 ellipticine, et M. P. Bouvier de nous avoir communiqué ses résultats sur la préparation de la paraméthoxyphénylhydrazine. D'autre part, nos remerciements vont à MM. G. Seroussi et R. Barbès, de la Société Waters Associates, chez qui ont été réalisées les séparations par chromatographie liquide haute pression.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (la) Ce travail a fait l'objet d'une Note preliminaire (1b) et de deux communications, l'une aux Journées de Chimie Organique de la Société Chimique de France, à Orsay, 7-9/09/77 (Résumés des Communications pp. 23-24), l'autre aux XIII^{es} Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, à Nantes, 7-9/09/77 (Resumes des communications p. 69).
- (1b) D. Rousselle, J. Gilbert et C. Viel, C. R. Acad. Sci., 284, C, 377 (1977).
- (2) K. Jewers, A. H. Manchanda et H. M. Rose, in, "Progress in Medicinal Chemistry", Butterworths, Londres, 9, 1972, p. 1-63.
- (3) S. Goodwin, A. F. Smith et E. C. Morning, J. Am. Chem. Soc., 81, 1903 (1959).
- (4) L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan et T. Teitei, Aust. J. Chem., 20, 2715 (1967).
- (5) G. H. Svoboda, G. A. Poore et M. L. Montford, J. Pharm. Sci, 57, 1720 (1968).
- (6) G. Mathé, M. Hayat, F. De Vassal, L. Schwarzenberg, M. Schneider, J. R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld, Rev. Eur. Etud. Clin. Biol., 15, 541 (1970).
 - (7) B. Festy, J. Poisson et C. Paoletti, FEBS Letters, 17,

321 (1971).

- (8) M. Hayat, G. Mathé, M. M. Janot, P. Potier, Nguyen-Dat-Xuong, A. Cavé, T. Sévenet, C. Kan-Fan, J. Poisson, J. Miet, J. Le Men, F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, L. K. Dalton et T. A. Connors, Biomedicine, 21, 101 (1974).
- (9) J. B. Le Pecq, C. Gosse, Nguyen-Dat-Xuong et C. Paoletti, C. R. Acad. Sci., 281, D, 1365 (1975).
- (10) J. B. Le Pecq, Nguyen-Dat-Xuong et C. Paoletti, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 71, 5078 (1974).
- (11) K. W. Kohn, M. J. Waring, D. Glaubiger et C. A. Friedman, Cancer Res., 35, 71 (1975).
- (12) Pour une analyse de la littérature jusqu'au début de 1976, voir: M. Sainsbury, Synthesis, 7, 437 (1977), et références citées.
- (13) A. H. Jackson, P. R. Jenkins et P. V. R. Shannon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1698 (1977).
- (14) A. P. Kozikowski et N. M. Hasan, J. Org. Chem., 42, 2039 (1977).
- (15) J. Bergman et R. Carlsson, Tetrahedron Letters, 4663 (1977).
 - (16) N. Campbell et B. M. Barclay, Chem. Rev., 40, 361 (1947).
 - (17) B. Robinson, ibid., 63, 373 (1963); ibid., 69, 227 (1969).
- (18) P. A. Cranwell et J. E. Saxton, J. Chem. Soc., 3482 (1962).
- (19) A. Gouyette, R. Reynaud, J. Sadet, M. Baillargé, C. Gansser, J. B. Le Pecq, C. Paoletti, F. Le Goffic et C. Viel, Eur. J. Med. Chem., à paraître.
- (20) La méthoxy-4 phénylhydrazine a été préparée à partir de la p-anisidine par diazotation, suivie de la réduction du sel de diazonium en hydrazinosulfonate.
- (21) L. K. Dalton, S. Demerac et T. Teitei, Aust. J. Chem., 22, 185 (1969).
- (22) R. W. Guthrie, A. Brossi, F. A. Mennona, J. G. Mullin, R. W. Kierstead et E. Grunberg, J. Med. Chem., 18, 755 (1975).
 - (23) G. Hazebroucq, Ann. Pharm. France, 24, 793 (1966).
- (24) P. Bouvier, D. Branceni, M. Prouteau, E. Prudhommeaux et C. Viel, Eur. J. Med. Chem., 11, 271 (1976).
- (25) R. N. Stillwell, "Total Synthesis of Ellipticine and 5-Norellipticine", (Ph. D. Thesis, Harvard University, Avril 1964); Dissertation Abstr., 25, 2769 (1964).
- (26) D. Pelaprat, R. Oberlin, B. P. Roques et J. B. Le Pecq, C. R. Acad. Sci., 283, D, 1109 (1976).
- (27) J. M. Bobbitt, D. P. Winter et J. M. Kiely, J. Org. Chem., 30, 2459 (1965).
 - (28) P. Lejay et C. Viel, Ann. Chim., [15], 2, 127 (1977).
 - (29) K. Blaikie et W. Perkin, J. Chem. Soc., 125, 296 (1924).
- (30) J. Altschul, Ber., 25, 1842 (1892).(31) A. Gouyette, "Les Ellipticines: synthèse et étude pharmacologique", (Thèse de Doctorat ès Sciences, Université Paris VI, 27/01/75; No. d'enregistrement au CNRS: A0 10 843).
 - (32) W. Borsche, Ann. Chem., 359, 49 (1908).

English Summary.

A new snythesis of 6H-pyrido [4,3-b] carbazoles is described starting from substituted cyclohexanones involving the combination of Borsche's carbazole preparation and Cranwell and Saxton's ellipticine synthesis where the starting materials are easily available. The dehydrogenation step is accomplished at an early In some cases (11-desmethyl ellipticines derivatives), 7H-pyrido[3,4c] carbazoles were also obtained.