

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

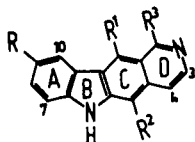
Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, CNRS,  
2 à 8, rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

Reçu le 17 Janvier 1978

Les auteurs rapportent une voie originale d'accès aux 6*H*-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 7*H*-pyrido[3,4-*c*]-carbazoles ne sont obtenus que lors de la préparation des desméthyl-11 ellipticines.

*J. Heterocyclic Chem.*, 16, 7 (1979).

Parmi les alcaloïdes 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-



1,  $R = R^3 = H$ ;  $R^1 = R^2 = CH_3$ ,

2,  $R = R^1 = H$ ;  $R^2 = R^3 = CH_3$ ,

3,  $R = OH$ ;  $R^1 = R^2 = CH_3$ ;  $R^3 = H$

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 commençons 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 dès 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. Afin 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 carbazoles, (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 cyclohexanone. L'aromatisation des tétrahydrocarbazoles 4 et 6 est réalisée par le chloranile au reflux du tétrahydrofurane. On isole ainsi les carbazoles 7 avec des rendements voisins de 75%.

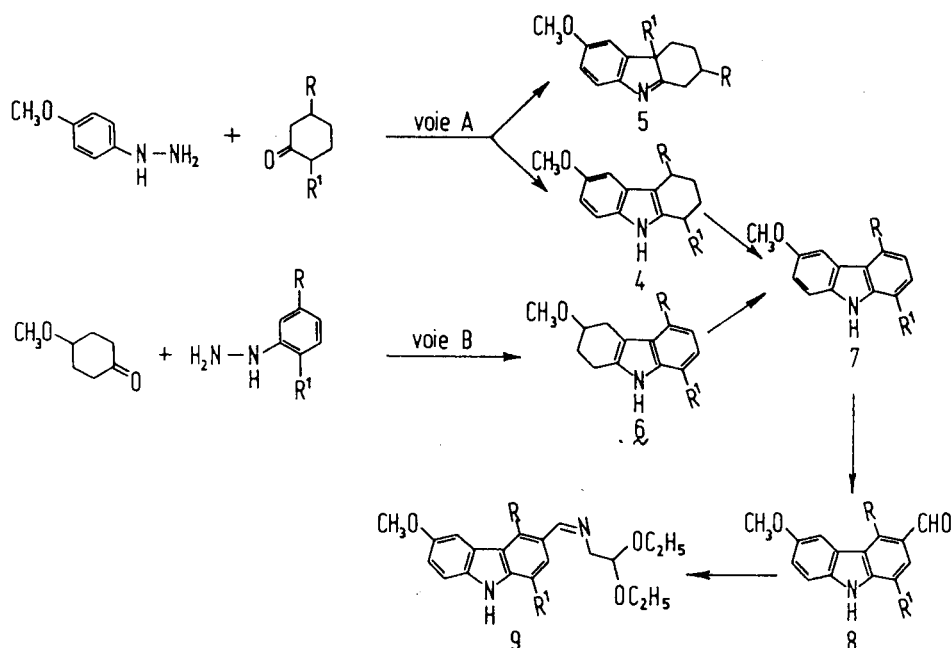
Pour la suite des opérations, nous avons adopté la méthode de Cranwell et Saxton (18), avec, pour la série ellipticine, la modification de Dalton et coll. (4,21), et pour la série desméthyl-11 ellipticine, la variante de Guthrie et coll. (22).

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'acétylaldéhyde, 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

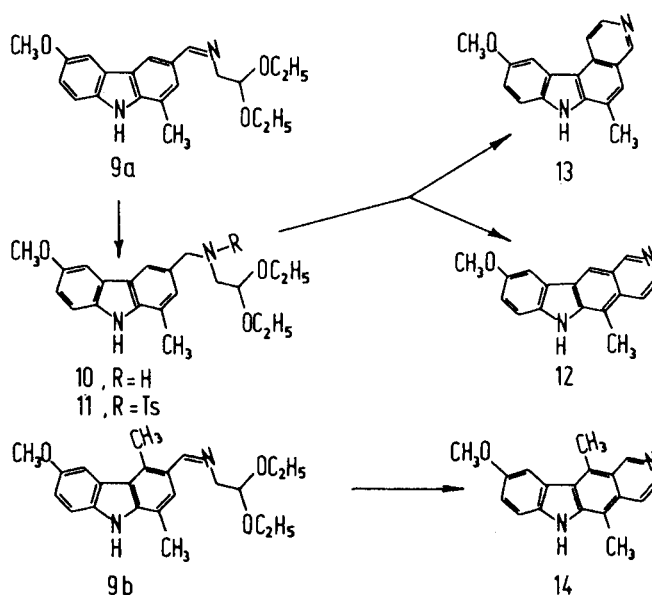
Tableau I  
(R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R = H ou CH<sub>3</sub>)



tosylation de l'amine obtenue 10. Le tosylate 11 a été cyclisé selon Guthrie et coll. (22) par l'acide chlorhydrique 6*N* 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 rnm et la masse sont en accord avec cette structure, et d'autre part, le R<sub>f</sub> 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 rnm (dosage effectué 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 7*H*-pyrido-[3,4-*c*]carbazoles méthylés 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 9*b* 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 6*H*-pyrido-

[4,3-*b*]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 hydroxylés) 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 amino-acétals 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 enregistrés sur Beckman Acculab IV, les spectres rmn sur Hitachi Perkin-Elmer R 24 A, à 60 MHz et sur Varian HA 100, à 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 enregistrés sur AEI MS 30.

Méthyl-1 méthoxy-6 carbazole (**7a**) (R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>).

### 1. Voie A.

Sulfonate de sodium de la *p*-méthoxyphénylhydrazine.

La diazotation de la *p*-anisidine ainsi que l'isolement de la méthoxy-4 phénylhydrazine 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 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré dans 600 cm<sup>3</sup> d'eau. On introduit goutte à goutte une solution de 36 g de nitrite de sodium (522 mmoles) dans 240 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 à chaud dans 800 cm<sup>3</sup> d'eau. Après filtration, on réduit celui-ci par de la poudre de zinc en excès dans 60 cm<sup>3</sup> 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<sub>0,02</sub>: 160-163°; ir (bromure de potassium): 3400 cm<sup>-1</sup> (NH), rmn: δ 1,26 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,40 à 3,16 (M, 7H, CH en 1, CH<sub>2</sub> en 2,3,4); 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 6,66 à 7,30 (M, 3H arom.); 7,60 (NH).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO (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**) (carbazoléline).

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<sub>0,04</sub>: 125-127° est identifiée à **5a**;

Rdt: 15%; ir (chloroforme): absence de bande NH; rmn: δ 1,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,27 à 3,10 (M, 8H, CH<sub>2</sub> en 1,2,3,4); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,90 à 7,56 (M, H<sub>8,7</sub> et 5).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO (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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés à une solution agitée mécaniquement de 9,46 g de (**4a**) (44 mmoles) dans 350 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Après 2 heures de chauffage à reflux, la solution est concentrée sous pression réduite puis agitée avec 150 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup> (NH) rmn: δ 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,86 à 8,40 (M, 6H arom. et NH).

Anal. Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO (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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane 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 pyridocarbazole (**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 cm<sup>3</sup> d'orthodichlorobenzène 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 cm<sup>3</sup> d'eau. Le solvant et la *N*-méthylaniline formée sont entraînés à la vapeur d'eau. Le résidu solide est



(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); centré sur 6,95 (M, 3H arom.); 7,70 (NH).  
*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO (229): C, 78,60; H, 8,29; N, 6,11. Trouvé: C, 78,31; H, 8,27; N, 5,96.

#### Diméthyl-1,4 méthoxy-6 carbazole (7b).

Même mode opératoire que pour 7a; F: 137° (2-propanol dilué) (4); F: 137°, Rdt: 73%; ir (chloroforme): 3470 cm<sup>-1</sup> (NH); rmn: δ: 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 1); 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 4); 3,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 6,80 à 8,0 (M, 5H arom. et NH) cf (4).

#### Diméthyl-1,4 formyl-3 méthoxy-6 carbazole (8b).

Même mode opératoire que pour 8a mais en utilisant le trichloréthylène comme solvant (21), Rdt: 68%; F: 206° (benzène), (4) F: 207-208°; rmn (DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 1); 3,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en 4); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 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 benzène, 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 méthoxy-9 ellipticine obtenue se montre identique en point de fusion et en ccm a un échantillon préparé selon Dalton (4).

#### Remerciements.

Nous remercions vivement MM. Nguyen-Dat-Xuong et R. Reynaud pour les échantillons de méthoxy-9 ellipticine et de méthoxy-9 desméthyl-11 ellipticine, et M. P. Bouvier de nous avoir communiqué ses résultats sur la préparation de la paraméthoxy-phénylhydrazine. 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

(1a) Ce travail a fait l'objet d'une Note préliminaire (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<sup>es</sup> Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, à Nantes, 7-9/09/77 (Résumés 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 synthesis 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 in an early stage. In some cases (11-desmethyl ellipticines derivatives), 7H-pyrido[3,4-c]carbazoles were also obtained.