

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'ELLIPTICINE ET SES ANALOGUES STRUCTURAUX^{1,2}

F. LE GOFFIC,* A. GOUYETTE† et A. AHOND‡
Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France

(Received in France 19 January 1973; Received in the UK for publication 8 May 1973)

Résumé—Deux nouvelles voies d'accès à l'ellipticine et ses analogues structuraux sont décrites, l'une fait appel à la cyclisation d'une cétone appropriée sur un indole substitué par une chaîne alcoylée sur le carbone-2 tandis que l'autre utilise la participation de l'indole, noyau riche en électrons, au réarrangement d'alcools propargyliques en milieu acide.

Abstract—Two new syntheses of the 6*H*-pyrido [4,3-*b*] carbazole system are described. The first method involves the cyclization of a (2-alkyl-skatyl)-piperidone whereas the second leads to ellipticine by the participation of the indole nucleus in the rearrangement of tertiary acetylenic alcohols in acidic medium.

Les alcaloïdes ellipticine **1** et méthoxy-9 ellipticine **2** ont acquis récemment un regain d'intérêt.³ En effet Le Mén, Mathé *et al.*,^{4,5} après Svoboda, Poore et Montfort⁶ ont montré qu'ils possèdent une activité cytostatique sur la leucémie expérimentale L-1210 et la tumeur BP 8, ainsi qu'une action immuno-dépressive intéressante. D'autres auteurs ont également vérifié l'importante activité inhibitrice du lactate de méthoxy-9 ellipticine (I C I 180) sur la synthèse de l'A D N, de l'A R N et des protéines dans les cellules au repos. Enfin, au cours d'un "screening" clinique Mathé *et al.* ont constaté; que ce dernier produit est capable d'induire ces rémissions apparemment complètes chez des patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques. Cette intéressante activité est peut-être due au fait que ce genre de système aromatique peut s'insérer dans l'hélice de l'ADN.⁸

Les procédés d'obtention de ces alcaloïdes sont soit une extraction qui est toujours longue et peu rentable, soit des synthèses qui possèdent de nombreuses étapes dans lesquelles les rendements sont parfois médiocres.⁹⁻¹⁴

Nous avons donc abordé ce travail essentiellement pour deux raisons: (a) trouver un moyen plus rentable de préparation de l'ellipticine et de la méthoxy-9 ellipticine; et (b) préparer des analogues structuraux de ces produits afin de rechercher des substances à toxicité plus sélective.

Les méthodes de synthèse citées en référence précédemment, à l'exception de ⁹ et ¹⁴, mettent en oeuvre l'annellation successive des cycles C et D de ces alcaloïdes, Il nous a paru avantageux de partir d'un indole approprié (précurseur des cycles A et B de l'ellipticine) et d'un dérivé de la pyridine (précurseur du cycle D) puis de trouver une (ou plusieurs) méthode(s) permettant de créer le cycle C manquant.

Un indole alcoylé sur le carbone-2 semblait se prêter à ce genre de méthode, en particulier à cause de sa facilité d'accès par la réaction de Madelung.¹⁵ Et la N-benzyl pipéridone-4¹⁶ semblait devoir être également un bon précurseur du cycle D.

Pour expérimenter cette méthode, nous avons tout d'abord étudié un modèle conduisant au dérivé le plus simple de la série, c'est-à-dire au 6*H*-pyrido [4, 3-*b*] carbazole **3** ou bisdesméthyl-5,11 ellipticine. Le méthyl-2 indole **4a** donne quantitativement la méthyl-2 gramine **5a**. L'énamine **6**^{17,18} est condensée avec la méthyl-2 gramine **5a**, et après hydrolyse, on obtient de manière très satisfaisante (73%) la N-benzyl (méthyl-2') scatyl-3 pipéridone-4 **7a**. Signalement que cette technique a déjà été appliquée à la synthèse d'un produit apparenté, la scatyl-2 cyclohexanone **8**.^{19,20} Nous pouvions alors envisager de cycliser la cétone **7a** en système tétracyclique cherché.

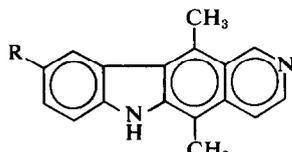
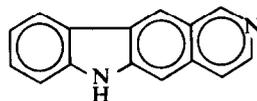
En 1962, Noland et Johnson²¹ ont condensé l'hydroxy-méthylène-2 cyclohexanone avec le méthyl-2 indole **4a**, ce qui donne le tétrahydro benzo [*b*] carbazole. Le mécanisme probable²² met en jeu l'attaque électrophile sur le carbone-3, suivie par une condensation intramoléculaire entre le substituant méthyle et la fonction carbonyle.

Le traitement de la cétone **7a** par ce tampon ne conduit pas à un produit de cyclisation. Par contre lorsque l'on utilise l'acide acétique seul, on obtient

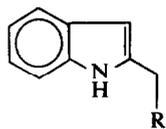
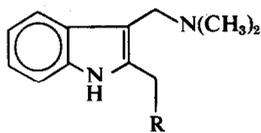
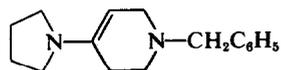
*Nouvelle adresse: École Normale Supérieure, Laboratoire de Chimie, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05—France.

†Ce travail fait partie de la Thèse de 3ème cycle soutenue par A. Gouyette, le 8 décembre 1972, à l'Université de Paris VI.

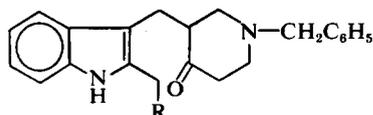
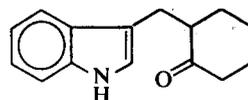
‡Adresse: Institut de Chimie des Substances Naturelles 91190 Gif-sur-Yvette.

1 R = H; 2 R = OCH₃

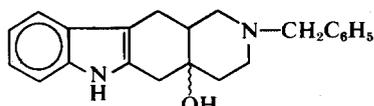
3

4a R = H
4b R = CH₃5a R = H
5b R = CH₃

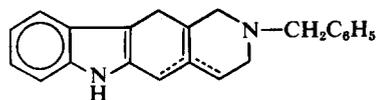
6

7a R = H
7b R = CH₃

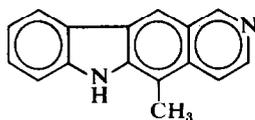
8



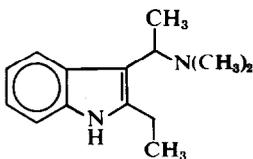
9



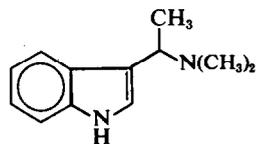
10



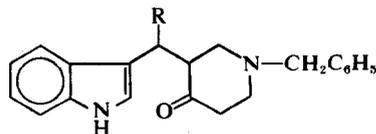
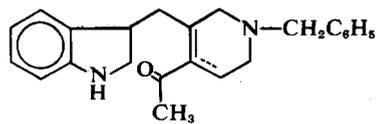
11



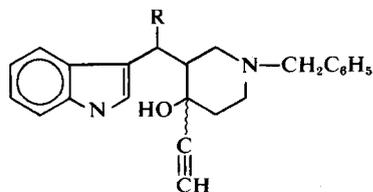
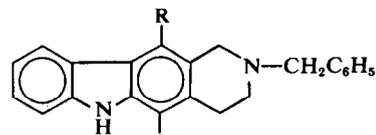
12



13

14a R = H
14b R = CH₃

15

16a R = H
16b R = CH₃17a R = N
17b R = CH₃

un mélange de produits dont les alcools épimères 9 et les produits de déshydratation 10.

La débenzylation se fait en solution dans le tétrahydrofurane par le sodium au sein de l'ammoniac liquide.²³ La meilleure méthode d'aromatisation est celle qui consiste à traiter ce mélange de composés tétracycliques débenzylés par le palladium sur charbon dans la décaline au reflux.²⁴ On peut oxyder directement les produits non débenzylés par le palladium sur charbon. Les rendements en bisdesméthyl-5,11 ellipticine 3 varient de 28 à partir du méthyl-2 indole 4a.

Le deuxième modèle étudié était la desméthyl-11 ellipticine 11. L'éthyl-2 indole 4b est transformé aisément en desméthyl-11 ellipticine 11, suivant la même voie, avec un rendement global de 27 à 31% à partir de l'éthyl-2 indole 4b. Pour synthétiser l'ellipticine, il fallait donc préparer des méthyl-gramines du type 12. Le traitement d'alcoyl-2 indoles par l'acétaldéhyde et la diméthylamine conduit à des produits de type (bis-indolyl)-1,1 éthane.²⁵ Cette difficulté nous a conduits à développer une seconde voie d'accès au système tétracyclique de l'ellipticine. L'indole est traité par le complexe de Vilsmeier-Haack^{26,27,28}; après réduction de l'immonium intermédiaire par le borohydrure de potassium, il conduit à la gramine de type 13 (65%). Le traitement de telles gramines par l'énamine 6 donne des cétones de structures 14. La réaction de Wittig

avec 14a, en utilisant l'ylure $(C_6H_5)_3PCH_2CH_3$, Br^{\ominus} pouvait *a priori* permettre la formation du produit éthylénique attendu, mais le traitement d'un dérivé de la piperidone-4 par ce réactif de Wittig donne 80% de produit attendu alors que l'encombrement stérique provoqué par un méthyle en α de la fonction carbonyle abaisse le rendement à 20%.³⁰ Nous avons alors envisagé de préparer une cétone de structure voisine de celle de la cétone 15. La transposition de Rupe^{31,32} ou de Meyer-Schuster,^{33,34} transposition acido-catalysée d'aldéhydes tertiaires α -acétyléniques, conduit à des composés cétoniques α,β -insaturés.

Nous avons donc traité la cétone 14a par l'acétylure de sodium ce qui conduit de façon très satisfaisante aux alcools épimères, 16a, qui donnent, après traitement par l'acide formique aqueux (70 à 90%) le mélange de cétones (α,β -insaturées) attendues 15.

Par contre, si l'on utilise l'acide formique anhydre, on obtient 95% de benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-5 6H-pyrido [4, 3-b] carbazole, 17a. Ce produit est alors débenzylé suivant la méthode classique,²³ puis chauffé, en présence de palladium sur charbon, dans la décaline.²⁴ On peut également traiter directement le carbazole, issu de la cyclisa-

tion, par la décaline et le charbon palladié, on isole alors la desméthyl-11 ellipticine 11 avec un rendement de 29% à partir de l'indole.

Après l'étude de ce premier modèle, il fallait développer la préparation de l'ellipticine 1 à partir du composé 13. La condensation de ce dernier 13 avec l'énamine 6 donne le (benzyl-1' cétol-4' pipéridyl-3'')-1 (indolyl-3'')-1 éthane 14b. On traite cette cétone par l'acétylure de sodium dans l'ammoniac liquide; après hydrolyse au chlorure d'ammonium, on isole les alcools épimères, α -acétyléniques tertiaires 16b. Ce mélange d'alcools est alors transposé à l'aide d'acide formique anhydre en dérivé tétracyclique ayant un chromophore de type carbazole 17b. Ce produit est alors débenzylé* en tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine³⁵ puis aromatisé à l'aide de palladium sur charbon dans la décaline au reflux, pour donner l'ellipticine 1. Le rendement global est de 24% à partir de l'indole.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ont été enregistrés à l'aide de spectrophotomètres Perkin-Elmer 137, en UV, et Perkin-Elmer 227, en IR, soit en pastilles de KBr , soit en solution dans le chloroforme. Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz dans le deutérochloroforme, le TMS étant pris comme référence interne. Les spectres de masse ont été réalisés à l'École Normale Supérieure. Les points de fusion ont été déterminés sur le microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les analyses centésimales ont été faites par le service de microanalyses du Laboratoire de Chimie Thérapeutique à l'Institut Pasteur.

Méthyl-2 gramine 5a. On ajoute goutte à goutte une solution de 10.8 g de méthyl-2 indole 4a dans 80 cm³ de dioxane à une solution de 80 cm³ d'acide acétique glacial, 80 cm³ de dioxane, 10 cm³ de diméthylamine, en solution aqueuse à 40%, et 6 cm³ de formaldéhyde, en solution aqueuse à 40%. On agite le milieu réactionnel pendant 24 h à température ambiante, puis on verse la solution liquide obtenue, dans un litre d'eau, ce qui trouble légèrement le milieu. On ajoute de la Célite, on agite et on filtre. Le filtrat limpide est alcalinisé par une solution de soude (2N). Après extractions par les moyens habituels, on obtient 15 g de produit brut (F = 117-119°). On recristallise à partir d'éthanol aqueux. On obtient 13.5 g (86%) de produit fondant à 119-120° (lit.³⁶ F = 116-117°). Analyse: calc: C, 76.55; H, 8.57; N, 14.88; tr: C, 76.44; H, 8.74; N, 14.71%.

N-Benzyl pipéridone-4 pyrrolidine énamine, 6¹⁶. On distille la N-benzyl pipéridone-4 ($Eb_{0.4-0.2} = 115^\circ$) puis on mélange 74 g de cette cétone avec 56 g de pyrrolidine dans 250 cm³ de benzène anhydre. On additionne le tout d'un gramme d'acide p-toluène sulfonique. On laisse à reflux pendant 2 h. L'eau formée au cours de la réaction est recueillie dans un séparateur Dean-Stark (3 l). On obtient 95 g de produit brut après évaporation du solvant et de l'excès de pyrrolidine. On distille le produit ($Eb_{0.05} = 138-141^\circ$) pour obtenir 90 g d'énamine sous forme d'huile légèrement jaune (95%). (lit.¹⁶ $Eb_{0.05} = 138-140^\circ$).

Benzyl-1 (méthyl-2' scatyl)-3 pipéridone-4, 7a. On mélange 5.85 g (31 mmoles) de méthyl-2 gramine 5a et

*On peut également traiter directement 17b par le charbon palladié dans la décaline, ce qui donne l'ellipticine avec un rendement de l'ordre de 20% à partir de l'indole.

8.5 g (35 mmoles) d'énamine **6** dans 80 cm³ de dioxanne anhydre. On porte à reflux pendant 24 h. On ajoute 20 cm³ d'eau et on maintient le reflux pendant 1 h encore. On extrait au chloroforme, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant pour obtenir 12 g de produit brut. On chromatographie ce dernier sur une colonne d'acide silicique (100 mesh) et Céliste (3:1) en utilisant le chloroforme comme éluant. On obtient ainsi 7.5 g (73%) de cétone **7a** fondant à 123–124° (éther de pétrole). Analyse: calc. C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43; tr C, 79.51; H, 7.23; N, 8.51%.

Cyclisation de la benzyl-1 (méthyl-2' scatyl)-3 pipéridone-4, 7a. On dissout 3.5 g de cétone **7a** dans 600 cm³ d'acide acétique glacial. On porte à reflux, sous azote, pendant 16 h. On refroidit puis on dilue dans quatre litres d'eau. Après alcalinisation à la soude (7N), on filtre le précipité que l'on sèche à l'étuve (3.0 g). La chromatographie sur colonne donne trois fraction principales (la composition du mélange variant selon la durée du reflux): l'une, en majeure partie, composée d'un dérivé carbazolique (spectre UV caractéristique) correspondant au N-benzyl-tétrahydro-1,2,3,4 6H-pyrido-[4,3-b] carbazole (pic moléculaire: *m/e* = 312; calc pour C₂₂H₂₀N₂, M = 312.40) la deuxième est un mélange de produits éthyléniques **10** de structures non définies mais dérivant de la déshydratation des alcools épimères obtenus dans la troisième fraction (pic moléculaire: *m/e* = 314; calc pour C₂₂H₂₂N₂; M = 314.41); et la dernière est le mélange des alcools épimères **9** (bande IR à 3620 cm⁻¹ caractéristique des alcools tertiaires, pic moléculaire: *m/e* = 332; calc pour C₂₂H₂₄N₂O; M = 332.43). Dans les autres expériences, nous avons utilisé le produit brut puisque les constituants de ce mélange sont tous précurseurs du 6H-pyrido [4,3-b] carbazole.

Débenzylation.²³ 2 g du mélange précédent sont dissous dans 20 cm³ de THF anhydre et ajoutés goutte à goutte à 500 cm³ d'ammoniac liquide. A cette solution agitée magnétiquement, on ajoute des morceaux de sodium jusqu'à persistance de la coloration bleue, pendant une heure. On arrête la réaction par addition de chlorure d'ammonium. On laisse évaporer l'ammoniac puis on extrait suivant les procédés habituels. On isole 1.4 g de produit de réaction qui sera aromatisé.

6H-Pyrido [4,3-b] carbazole, 3. (a) On chauffe 1.8 g de l'alcool débenzylé avec 1.5 g de charbon palladié à 10% dans 150 cm³ de décaline, à reflux, pendant 2 h. On filtre le catalyseur, après refroidissement, on lave abondamment soit au méthanol bouillant, soit à l'acétate d'éthyle bouillant. On réunit les différentes phases et évapore les solvants. Le produit brut est chromatographié sur silice avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol (49:1). On isole ainsi 900 mg de 6H-pyrido [4,3-b] carbazole **3** que l'on recrystallise à partir du mélange acétone-éther ou de l'acétate d'éthyle (36% à partir du méthyl-2 indole **4a**).

(b) Le mélange obtenu par cyclisation de la cétone **7a** est traité (3.0 g) dans la décaline (250 cm³) à reflux avec 3.5 g de palladium sur charbon (10%), pendant 3 hr. Après refroidissement, on filtre le catalyseur que l'on rince avec un peu d'éther (15 cm³). On extrait le produit aromatisé en le lavant au méthanol ou à l'acétone bouillante. Après évaporation des solvants, 2.6 g de produits sont récupérés. On chromatographie sur colonne d'acide silicique avec le même éluant que ci-dessus. On obtient 1.05 g de produit pur (28% à partir du méthyl-2 indole **4a**). F = 285–286° (déc.) (lit.²⁵ 286–289°) λ_{max}^{EtOH} (nm), (log ε): 223(4.54); 271(4.80); 282(4.89); 291(4.90); λ_{max}^{EtOH/HCl} (log ε): 236(4.51); 304(4.85). M⁺ = 218; calculé pour C₁₅H₁₀N₂: 218.25; calc C, 82.54; H, 4.62; N, 12.84; tr C, 82.35; H, 4.63; N, 12.87%.

Ethyl-2 indole, 4b. On traite 70 g de n-propionyl-otoluidide par 35 g d'amidure de sodium. On obtient 48.5 g d'éthyl-2 indole (78%). Eb₃ = 115–118°, F = 50° (lit.³⁷ F = 43°, Eb₃ = 142–143°, calc N, 9.65; tr N, 9.84%.

Ethyl-2 gramine, 5b. Suivant le même mode opératoire que celui utilisé lors de la préparation de la méthyl-2 gramine **5a**, on traite 12 g d'éthyl-2 indole **4b** et on obtient 13.3 g (80%) de précipité **5b**. F = 119–121° (acétone-eau) (lit.³⁸ F = 117–119°) calc C, 77.18; H, 8.97; N, 13.85; tr C, 77.21; H, 9.00; N, 13.73%.

Benzyl-1 (éthyl-2' scatyl)-3 pipéridone-4, 7b. On mélange 6 g d'éthyl-2 gramine **5b** avec 7.2 g d'énamine **6** dans 80 cm³ de dioxanne anhydre. Après un reflux de 16 h, on hydrolyse en additionnant le mélange réactionnel de 20 cm³ d'eau. Après extraction par les procédés habituels, on obtient 12.5 g de produit que l'on chromatographie sur colonne de silice avec le chloroforme comme éluant. On obtient 7.0 g de produit pur (68%). F = 115°5–116°5. M⁺ = 346 (38%) calc pour C₂₃H₂₆N₂O: 346.45; *m/e* (e): 201(85); 188(95); 158(100); 91(100) calc C, 79.73; H, 7.56; N, 8.09; tr C, 79.49; H, 7.52; N, 8.26%.

Cyclisation de la benzyl-1 (éthyl-2' scatyl)-3 pipéridone-4, 7b. On dissout 3 g de cétone précédente dans 300 cm³ d'acide acétique. On porte à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 16 h. On jette dans 3 litres d'eau puis on alcalinise à l'aide de soude (10 N). On isole 2.5 g de produit brut que l'on ne cherche pas à purifier davantage (λ_{max}^{EtOH}: 250; 264; 285; 293; 300 nm).

Débenzylation.²³ Même mode opératoire que lors de la préparation du 6H-pyrido [4,3-b] carbazole. 1 g de produit cyclisé conduit à 720 mg de produit débenzylé.

Aromatisation en desméthyl-11 ellipticine, 11. (a) On chauffe 900 mg de produit débenzylé avec 1 g de charbon palladié à 10% dans 75 cm³ de décaline, pendant 1½ h. Après les traitements habituels, on sépare le produit obtenu par chromatographie sur silice en utilisant un mélange (49/1) de chloroforme et d'isopropanol. On recueille ainsi 600 mg (de produit aromatisé (31% à partir de l'éthyl-2 indole **4b**)). F = 290° (acétone-éther). λ_{max}^{EtOH}: 225; 273; 284; 293; calc C, 82.73; H, 5.21; N, 12.06; tr C, 82.50; H, 5.15; N, 12.02%. (b) Le précipité obtenu par cyclisation acétique est traité à reflux dans 250 cm³ de décaline par 2.5 g de charbon palladié à 10%, pendant 3 h. Par les méthodes usuelles, on isole 1.6 g de produit qu'il faut chromatographier de la façon décrite ci-dessus. On obtient 980 mg de cristaux jaunes (27% à partir de l'éthyl-2 indole **4b**). F = 291–292° (déc.) λ_{max}^{EtOH} (nm), (log ε): 225(4.43); 274(4.72); 284(4.82); 293(4.89).

Benzyl-1 scatyl-3 pipéridone-4 14a. On condense 5.22 g de gramine **4a** avec 7.5 g d'énamine **6** dans 50 cm³ de dioxanne anhydre. On porte à reflux pendant 15 h puis on hydrolyse par addition de 15 cm³ d'eau en maintenant le reflux pendant une heure encore. On isole le produit brut par extraction au chloroforme. Après chromatographie sur silice (éluant: CHCl₃), on obtient 8.5 g (83%) de cétone. F = 186–188°. Spectre I.R.: 3400–1720 cm⁻¹; calc C, 79.21; H, 6.96; N, 8.80; tr C, 79.48; H, 7.05; N, 8.83%.

Benzyl-1 scatyl-3 hydroxy-4 éthyryl-4 pipéridine 16a. Dans un ballon de 2 l à 4 cols muni d'une ampoule, d'un réfrigérant, d'une arrivée d'azote et d'une arrivée d'acétylène, on place 750 cm³ d'ammoniac liquide et on y ajoute, par petits morceaux, 8 g de sodium métallique. Après dissolution du métal, favorisée par agitation magnétique, on fait barboter de l'acétylène jusqu'à décoloration de la soln. On ajoute alors 13.4 g de benzyl-1 scatyl-3 pipéridone-4 **14a** en solution dans 100 cm³ de THF anhydre. Durant toute l'opération, on maintient un léger courant d'acétylène. Au bout de 2 h, on hydrolyse

par addition de chlorure d'ammonium cristallisé. Après extraction suivant les techniques habituelles, on obtient 13 g de produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol (49:1). Nous avons obtenu trois fractions: (1) 0.25 g de cétone n'ayant pas réagi; (2) 11.1 g (78%) d'alcools épimères acétyléniques de formule brute $C_{23}H_{24}N_2O$ (Masse $M^{(+)} = 344$, calc $M = 344.44$); (3) 0.5 g d'un produit de masse $M^{(+)} = 473$ qui correspondrait à la benzyl-1 bis (scatyl)-3 éthynyl-4 hydroxy-4 pipéridine de formule brute $C_{32}H_{31}N_3O$ (calc $M = 473.59$).

Tétrahydro-1,2,3,4 benzyl-2 méthyl-5 6H-pyrido [4,3-b] carbazole, 17a. On traite 4 g du mélange d'alcools acétyléniques par 60 ml d'acide formique anhydre (> 99%). La solution, au reflux, devient rapidement verte (10–15 min) et fluorescente. On évapore les 4/5 du solvant puis on dilue dans 250 cm³ d'eau glacée. Au départ, le pH de la solution est voisin de 2, puis on neutralise par la soude (2N). Entre pH 2 et 4.5, on filtre 3.4 g de précipité qui a un spectre UV de type carbazolique ($\lambda_{max} = 241, 252, 262, 300$ nm); puis entre pH 4.5 et 11, on récupère 0.6 g de produit de départ. Le dérivé carbazolique est recrystallisé à partir du benzène et de l'éther de pétrole (89%). $F = 172^\circ$ (pic moléculaire m/e 326; calc. $M = 326.42$). Calc C, 84.62; H, 6.79; N, 8.58; tr C, 84.58; H, 6.92; N, 8.56%.

Desméthyl-11 ellipticine, 11. On mélange 1 g de dérivé "carbazolique" 17a et 1 g de charbon palladié à 10% dans 80 cm³ de décaline bouillante pendant 2 h. Par les procédés habituels d'extraction, on obtient 360 mg (50%) de desméthyl-11 ellipticine dont les propriétés spectrales (masse, UV) et les constantes physiques sont identiques à celles du produit préparé à partir de l'éthyl-2 indole 4b (29%).

Diméthylamino-1 (indolyl-3')-1 éthane 73. Méthode (a). A une solution de 6 g (0.022 mole) de diméthylacétamide dans 170 cm³ de benzène anhydre, refroidie par un bain de glace et agitée magnétiquement, on ajoute goutte à goutte 3.8 cm³ d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. On agite pendant 1 h et on verse en une seule fois 3.9 g d'indole. Après agitation à température ambiante pendant 8 h, on sépare la phase inférieure par décantation, on lave à l'éther anhydre et on sèche sous vide. A 2.4 g de cet intermédiaire dissous dans 100 cm³ de méthanol technique, on ajoute 2 cm³ d'ammoniaque à 22°, puis, par petites quantités deux grammes de borohydrure de sodium et on laisse au contact pendant une heure. Après extraction par les procédés habituels, on isole 1.23 g (65%) de diméthylamino-1 (indolyl-3')-1 éthane, $F = 85^\circ$ (benzène-éther de pétrole). RMN: 1.5 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 2.27 (s, 6H); 3.85 (q, 1H) calc C, 76.55; H, 8.57; N, 14.88; tr C, 76.43; H, 8.50; N, 14.83%.

Méthode (b).³⁹ On mélange 11.7 g d'indole (0.1 mole) et 8.97 g de chlorhydrate de diméthylamine (0.13 mole). On ajoute ensuite une solution, préalablement refroidie à -5° , contenant 2.76 g de K_2CO_3 (0.02 mole) dans 50 cm³ d'acide acétique et 25 cm³ d'acide propionique. On maintient la température à -5° . Enfin, on ajoute 4.84 g (0.11 mole) d'acétaldéhyde dans 25 cm³ de benzène. On laisse reposer 5 jours au réfrigérateur (environ $+4^\circ$): la solution devient brune. On jette sur de la glace et on extrait à l'éther. La phase aqueuse est alcalinisée à la soude (10N). On extrait l'huile obtenue à l'éther. On sèche sur Na_2SO_4 , on évapore l'éther pour obtenir une huile qui cristallise par trituration dans l'éther de pétrole. On peut recrystalliser à partir d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. On obtient 11 g (59%) $F = 86^\circ$ (lit.³⁹ 85–86°).

(Benzyl-1' cétó-4' pipéridyl-3')-1 (indolyl-3')-1 éthane 14b. 27 g (0.14 mole) de diméthylamino-1 (indolyl-3')-1

éthane 13 et 40 g d'énamine 6 sont chauffés pendant 6 h dans 150 cm³ de dioxanne sec, à reflux. On laisse au repos une nuit avant d'ajouter 20 cm³ d'eau puis de porter à reflux pendant une heure encore. Après extraction par les procédés habituels et filtration sur gel de silice, on isole 40 g (83%) de produit de condensation. $F = 130-131^\circ$; Spectre IR: 3400–1720 cm⁻¹; pic moléculaire m/e 322; calc. pour $C_{22}H_{24}N_2O$: $M = 332.4$; spectre RMN: 1.3 (d, 3H, $J = 7$ Hz); calc C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43; C, 79.39; H, 7.27; N, 8.57%.

Ethynylation de la cétone 14b. Dans 150 cm³ d'ammoniac liquide, sous un courant d'azote sec, on ajoute 200 mg de sodium. On fait ensuite barboter de l'acétylène sec: la coloration bleue disparaît en quelques minutes. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 2.5 g (7.5 mmoles) de la cétone obtenue précédemment dans 25 cm³ de THF anhydre. On maintient un léger courant d'acétylène pendant deux heures, puis on ajoute du chlorure d'ammonium cristallisé pour arrêter la réaction.

On extrait, suivant les techniques habituelles, 2.9 g d'un mélange de trois produits que nous avons tenté de séparer sur colonne d'acide silicique en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (49:1) que l'on enrichit en méthanol (jusqu'à 45:5) au fur et à mesure de la séparation. On isole ainsi: (a) 700 mg d'un produit non identifié; (b) 500 mg (17%) d'un produit de masse moléculaire 358 correspondant à l'un des alcools acétyléniques épimères (UV indolique; IR 3610–3310–2100 cm⁻¹; $F = 125^\circ$ (éther de pétrole)); (c) 1.5 g (51%) de mélange d'alcools acétyléniques épimères 16b (pic moléculaire m/e 358; calc. $M = 358.46$; UV indolique; IR: 3310–2100 cm⁻¹), calc C, 80.41; H, 7.31; N, 7.82; tr C, 80.61; H, 7.52; N, 7.74%.

Tétrahydro-1,2,3,4 benzyl-2 ellipticine, 17b. 1 g (2.7 mmoles) du mélange d'alcools acétyléniques précédents 16b est dissous dans 80 cm³ d'acide formique anhydre. On chauffe à reflux. Au bout de 15 min, la solution était devenue verte et fluorescente. Après avoir chassé l'acide formique en excès, on extrait le produit obtenu à la manière habituelle au chloroforme. Par recrystallisation dans le benzène, on isole 860 mg (93%) de tétrahydro-1,2,3,4 benzyl-2 ellipticine (pic moléculaire m/e 340; calc pour $C_{24}H_{24}N_2$, $M = 340.45$); $F = 160^\circ$; spectre UV: λ_{max} (nm): 241; 251; 263; 299 (on constate un incrément de 6 nm par rapport au carbazole). calc C, 84.66; H, 7.11; N, 8.23; tr C 84.53; H, 7.13; N, 8.35%.

Tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine. 500 mg de benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine sont dissous dans 5 cm³ de THF sec et ajoutés goutte à goutte à 100 cm³ d'ammoniac liquide. On agite magnétiquement avant d'ajouter du sodium, par petits morceaux, jusqu'à persistance de la coloration bleue intense pendant 1 h. On ajoute du chlorure d'ammonium pour arrêter la réaction. On extrait à la manière habituelle pour obtenir 230 mg de tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine (86%); $F = 163-165^\circ$ (déc.) (méthanol-eau); les caractéristiques de ce produit sont identiques à celles du même produit obtenu par Buchi *et al.*³⁵

Ellipticine, 1. 250 mg de tétrahydro-1,2,3,4 ellipticine sont mélangés à 200 mg de palladium sur charbon (à 10%) et chauffés pendant 4 h dans 25 cm³ de décaline, au reflux. Après les traitements habituels, on isole par recrystallisation dans l'éthanol 200 mg (81%) d'ellipticine sous forme d'aiguilles jaune clair dont les caractéristiques (spectres IR, UV, RMN, masse, fusion, fusion-mélange 313–315°) sont en accord avec celles d'un échantillon d'ellipticine naturelle (24% à partir de l'indole).

Remerciements.—Les auteurs remercient très vivement la

Ligue Nationale Française contre le Cancer dont le soutien financier a été extrêmement précieux.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹F. Le Goffic, A. Gouyette et A. Ahond, *C.R. Acad. Sci.* **274**, série C, 1948 (1972)
- ²F. Le Goffic, A. Gouyette et A. Ahond, *C.R. Acad. Sci.* **274**, série C, 2008 (1972)
- ³J. W. Loder, *Austral. J. Chem.* **19**, 1947 (1966)
- ⁴J. Le Men, M. Hayat, G. Mathé, J. C. Guillon, E. Chenu, M. Humblot et Y. Masson, *Rev. Europ., Etudes Clin. et Biol.* **XV**, 534 (1970)
- ⁵G. Mathé, M. Hayat, F. de Vassal, L. Schwarzenberg, M. Schneider, J. R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld, *Rev. Europ., Etudes Clin. et Biol.*, **XV**, 541 (1970)
- ⁶G. H. Svoboda, G. A. Poore et M. L. Montfort, *J. Pharm. Sci.* **57**, 1720 (1968)
- ⁷E. Garcia-Giralt et A. Macieira-Coelho, *Rev. Europ., Etudes Clin. et Biol.* **XV**, 739 (1970)
- ⁸B. Festy, J. Poisson et C. Paoletti, *FEBS Letters*, **17** (2), 321 (1971)
- ⁹R. B. Woodward, G. A. Iacobucci et F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4434 (1959)
- ¹⁰P. A. Cranwell et J. E. Saxton, *Chem. and Ind.* **44** (1962); *J. Chem. Soc.*, 3482 (1962)
- ¹¹T. R. Govindachari, S. Rajappa et V. Sudarsanam, *Ind. J. Chem.* **1**, 247 (1963)
- ¹²R. N. Stillwell, *Diss. Abst.* **25**, 2769 (1964)
- ¹³L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan et T. Teitei, *Austral. J. Chem.* **20**, 2715 (1967)
- ¹⁴K. N. Kilminster et M. Sainsbury, *J. C. S. Perkin I*, 2264, 2415 (1972)
- ¹⁵C. F. Allen et J. Van Allan, *Org. Synth. Coll. Vol.* **III**, 597 (1955)
- ¹⁶C. A. Grob et P. Brenneisen, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1184 (1958)
- ¹⁷G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 207 (1963)
- ¹⁸S. Danishefsky et R. Cavanaugh, *J. Org. Chem.* **33**, 2959 (1968)
- ¹⁹A. A. Semenov et I. A. Terenteva, *Khim. Geterot. sikl. Soedin. Akad. Nauk Latv. SSR* **235** (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 11478 (1965)
- ²⁰M. von Strandtmann, M. P. Cohen et J. Shavel Jr., *J. Org. Chem.* **30**, 3240 (1965)
- ²¹W. E. Noland et J. E. Johnson, *Tetrahedron Letters* **589** (1962)
- ²²R. J. Sundberg, *The chemistry of indoles* Academic Press, New York and London, p. 55 (1970)
- ²³M. Julia, P. Manoury et J. Igolen, *C.R. Acad. Sci.* **251**, 394 (1960)
- ²⁴G. B. Marini-Bettolo et J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 2146 (1959)
- ²⁵F. F. Blicke, *Org. React.* **1**, 303 (1942)
- ²⁶G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3482 (1954)
- ²⁷F. T. Tyson et J. T. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2273 (1952)
- ²⁸W. C. Anthony, *J. Org. Chem.* **25**, 2049 (1960)
- ²⁹G. Wittig et U. Schöellkopf, *Org. Synth.* **40**, 666 (1960)
- ³⁰A. Maerker, *Org. React.*, **14**, 456 (1965)
- ³¹H. Rupe et E. Kambli, *Helv. Chim. Acta* **9**, 672 (1962)
- ³²S. Swaminathan et K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **71**, 429, (1971)
- ³³E. Cherbuliez, *Helv. Chim. Acta* **48**, 632 (1965)
- ³⁴P. B. D. de la Mare, *Molecular Rearrangements*, Interscience Publishers, New York, **I**, p. 27 (1963)
- ³⁵G. Buchi, D. W. Mayo et F. A. Hochstein, *Tetrahedron* **15**, 167 (1961)
- ³⁶H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 705 (1948)
- ³⁷A. Verley et J. Beduwé, *Bull. Soc. Chim. France* **37**, 190 (1925)
- ³⁸E. Walton, S. R. Jenkins, R. E. Nutt et F. W. Holly, *J. Med. Chem.* **11**, 1252 (1968)
- ³⁹O. Siffert, Communication personnelle