

Synthèse et Etude Pharmacologique de Pyridazino[4,5-*b*]carbazoles

Henriette LANDELLE, Daniel LADUREE, Michel CUGNON DE SEVRICOURT et Max ROBBA

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032-Caen, Cedex, France.
Reçu le 30^{ème} mars 1989

Cyclization reaction of hydrazine with carbazole-2,3-methyl dicarboxylates gave 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridazino[4,5-*b*]carbazoles. Chlorodehydroxylation provided 1,4-dichloropyridazino[4,5-*b*]carbazoles and nucleophilic substitution gave 1,4-dialkoxy pyridazino[4,5-*b*]carbazoles. These compounds were tested for cytotoxic activity against L1210 leukemia in mice.

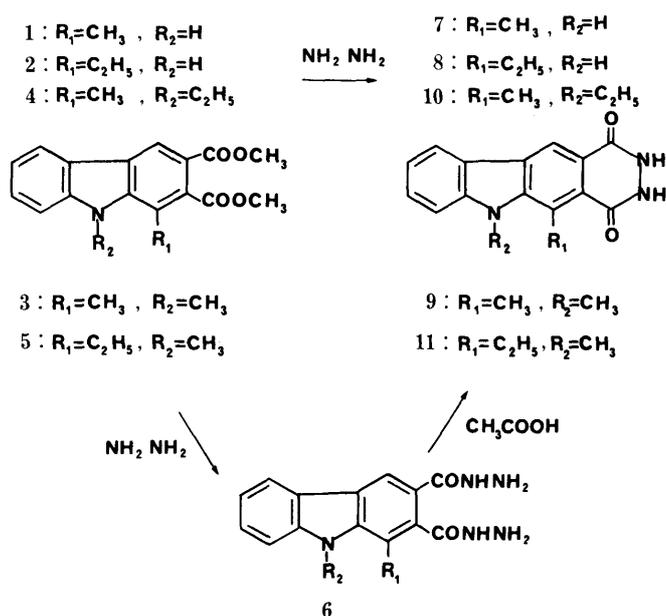
Keywords carbazole; pyridazino[4,5-*b*]carbazole; cyclization; chlorodehydroxylation; nucleophilic substitution; cytotoxic activity

Parmi les structures hétérocycliques intercalables dans l'acide désoxyribonucléique, l'ellipticine résultant de la fusion d'un cycle pyridinique au carbazole constitue un très bon modèle compte-tenu, entre autres de l'utilisation en thérapeutique de l'acétate d'ellipticinium.¹⁾ Dans le cadre d'une étude générale d'hétérocycles tétracycliques, nous avons réalisé en vue d'essais comme antinéoplasiques, la synthèse de pyridazino[4,5-*b*]carbazoles constitués de l'accolement d'un cycle pyridazinique au carbazole.²⁾

La stratégie de synthèse retenue consiste en une cyclisation bimoléculaire de composés orthodicarboxylés du carbazole avec l'hydrazine. Les intermédiaires nécessaires à cette synthèse linéaire sont les diesters méthyliques des acides carbazole dicarboxyliques-2,3. Ces derniers sont obtenus par une suite réactionnelle mettant en jeu l'acide indolylacétique³⁾ *via* des pyrano[3,4-*b*]indoles⁴⁾ obtenus par action des anhydrides d'acides (acétique ou propionique) en présence d'un acide de Lewis. Ces dérivés intermédiaires réagissent avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle dans une réaction de Diels et Alder⁴⁾ pour donner accès aux diesters méthyliques des acides carbazole dicarboxyliques-2,3 (**1**, **2**) substitués en 1 par un radical méthyle ou éthyle. Ces dérivés peuvent être alkylés par le sulfate diméthylique ou diéthylique en présence de soude pour donner les diesters N-alkylés correspondants **3**, **4**, **5**.

Le chauffage au reflux des composés **1**, **2**, **4** avec l'hydrate d'hydrazine donne accès directement aux dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazoles (**7**, **8**, **10**) après élimination du réactif. Le rendement obtenu avoisine 95%. Cependant certains diesters tels que les diesters méthyliques des acides méthyl-9 carbazole dicarboxyliques-2,3 (**3**, **5**) après un reflux dans l'hydrate d'hydrazine donnent des hydrazides intermédiaires **6**. Ces derniers peuvent subir une cyclisation intramoléculaire par chauffage au reflux dans l'acide acétique conduisant aux dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazoles (**9**, **11**). Il est à remarquer que cette étape supplémentaire ne nuit pas au rendement.

Les dérivés **7**, **11** possédant deux groupements lactamiques peuvent exister entre autres sous les deux formes tautomères bis-lactames et bis-lactimes. Les spectres infra-rouges qui sont effectués à l'état solide en dispersion dans le bromure de potassium révèlent l'existence de bandes carbonyles entre 1620 et 1645 cm⁻¹, ce qui permet d'exclure les formes bis-lactimes et indique que les formes bis-lactames sont prépondérantes à l'état solide.



La réaction de chlorodéshydroxylation effectuée sur les dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazoles (**8**, **9**, **11**) portés au reflux dans l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine en quantité catalytique aboutit aux dichloro-1,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazoles (**13**, **14**, **16**). Par contre, l'obtention des dérivés chlorés **12** et **15** à partir des diones **7**, **10** nécessite un chauffage en tube scellé à une température de 165 °C pendant 12 h. Il est probable que les dilactames en solution dans l'oxychlorure de phosphore évoluent vers une forme tautomère bis-lactime dans un premier temps et les dérivés dichlorés-1,4 obtenus constituent des structures tétracycliques complètement aromatiques. Ces composés se montrent particulièrement insolubles et dans le but de les valoriser pour des essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*, nous avons été amenés à effectuer des substitutions en 1,4 pour tenter d'améliorer la solubilité. Les carbones porteurs d'atomes de chlore en α des atomes d'azote sont susceptibles de se prêter à des réactions de substitution nucléophile aromatique en 1,4 sur le cycle pyridazinique car celui-ci se trouve désactivé. Cependant, ces réactions entreprises en présence d'alcoates de sodium (méthylate ou éthylate) se sont avérées plus difficiles à mettre en oeuvre que prévu.

Seule une réaction en autoclave à 150 °C pendant 12 h

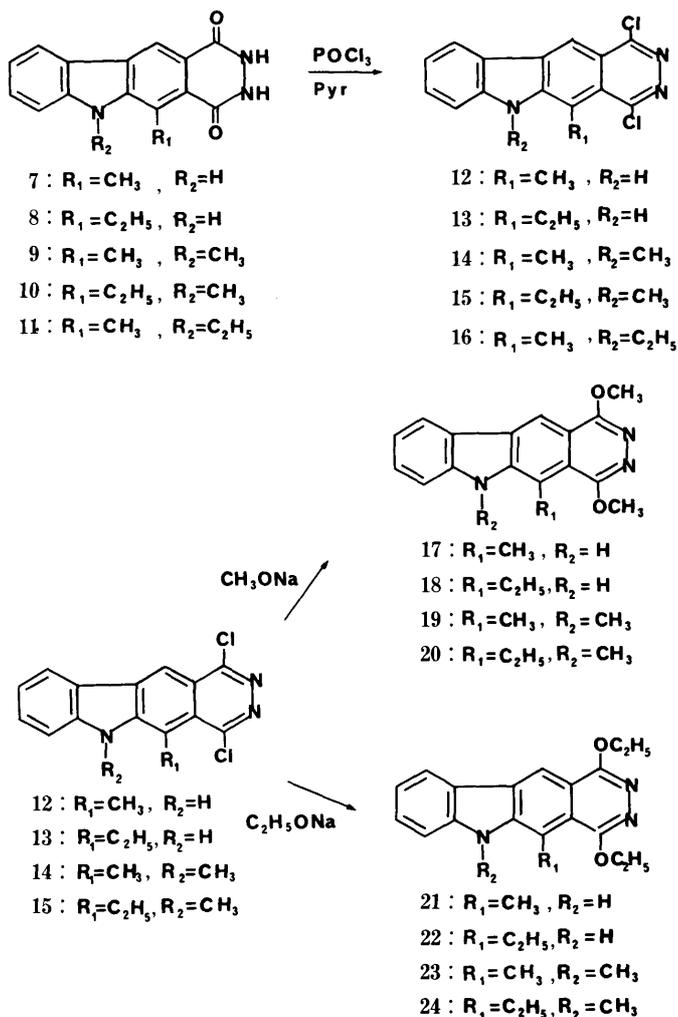


Chart 1

TABLEAU I. Mesure de l'Activité Mutagène

R	Taux de réversion
R = CH ₃	3000 μg × 5 (-S ₀)
R = C ₂ H ₅	3000 μg × 7 (-S ₀)

En l'absence d'extraits de foie (-S₀).

R	Taux de réversion
R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = H	1000 μg × 3 (+S ₀)
R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH ₃	500 μg × 5 (+S ₀)

En présence d'extraits de foie (+S₀).

a permis d'obtenir les composés de substitution, les diméthoxy-1,4 pyridazino-carbazoles (17, 18, 19, 20) et les diéthoxy-1,4 pyridazino-carbazoles (21, 22, 23, 24).

TABLEAU II. Activité Antitumorale *in Vivo* des Pyridazino-carbazole Diones

N°	R ₁ , R ₂	Dose (mg/kg)	Jour injection	I	Signification stat.	DL ₅₀ (mg/kg)	Conclusion
7	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H	1800	1	92	NS	> 1800	Inactif
		600	1	92	NS		
		240	1	107	NS		
8	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = H	96	1	107	NS	> 1500	Inactif
		1500	1	92	NS		
		600	1	100	NS		
9	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH ₃	240	1	100	NS	> 600	Inactif
		96	1	92	NS		
		600	1	92	NS		
11	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = CH ₃	240	1	92	NS	> 600	Inactif
		600	1	92	NS		
		96	1	92	NS		

TABLEAU III. Activité Antitumorale *in Vivo* des Dialkoxypyridazino-carbazoles

N°	R ₁ , R ₂	Dose (mg/kg)	Jour injection	I	Signification stat.	DL ₅₀ (mg/kg)	Conclusion
13	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = H, R ₃ = Cl	1500	1	92	NS	> 1500	Inactif
		600	1	100	NS		
		240	1	92	NS		
		96	1	92	NS		
18	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = H, R ₃ = OCH ₃	500	1	73		500	Inactif
		200	1	92	NS		
		80	1	104	NS		
19	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH ₃ , R ₃ = OCH ₃	1500	1	65	Tox	1300	Inactif
		600	1	92	NS		
		240	1,5	92	NS		
20	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = CH ₃ , R ₃ = OCH ₃	96	1,5	92	NS	> 600	Inactif
		600	1	100	NS		
		240	1	107	NS		
22	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = H, R ₃ = OC ₂ H ₅	625	1	15	Tox	160	Inactif
		250	1	92	NS		
		100	1 et 5	62	NS		
23	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = CH ₃ , R ₃ = OC ₂ H ₅	40	1 et 5	92	NS	> 240	Inactif
		600	1	73	Lég-Tox		
		240	1	92	NS		
24	R ₁ = C ₂ H ₅ , R ₂ = CH ₃ , R ₃ = OC ₂ H ₅	96	1	92	NS	> 240	Inactif
		240	1	71	NS		
		96	1	93	NS		

L'introduction de ces groupements alkoxylysés a permis d'accroître la solubilité en vue d'une étude pharmacologique.

Mesure de l'Activité Mutagène L'activité mutagène a

été évaluée par la mise en oeuvre du test d'Ames⁵⁾ réalisé sur *Salmonella typhimurinum*. Le dérivé est mutagène s'il provoque un taux de réversion égal à deux fois le taux spontané. Les résultats sont relevés dans le Tableau I.

Mesure de l'Activité Antitumorale *in Vivo* L'étude de l'activité antitumorale *in vivo* a été réalisée à l'Institut de Cancérologie d'Immuno-Génétique de Villejuif sur la Leucémie L1210 selon la méthode du NCI. L'activité de la drogue testée est mesurée par le rapport $I = T/C \times 100$. *T* représente le temps de survie du groupe traité et *C* celui du groupe témoin. Les dérivés 7, 9, 11, 13, 18—20 et 22—24 n'ont pas montré d'activité significative. Ces résultats négatifs sont à imputer probablement en partie à une solubilité insuffisante des substances testées. Les résultats sont relevés dans les Tableaux II et III.

Partie Expérimentale

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres infrarouges (IR) sont relevés dans le bromure de potassium sur un spectromètre Perkin-Elmer 257.

6*H*-Dioxo-1,4 méthyl-5 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (7) On porte au reflux pendant 2 h, 5 g (0,017 mol) de 9*H*-méthyl-1 carbazole dicarboxylate de méthyle-2,3 (1) dans 100 cm³ d'hydrate d'hydrazine. L'hydrazine est évaporée sous pression réduite, le précipité obtenu est repris dans l'éthanol et le solvant est concentré de nouveau pour éliminer l'hydrazine. Le précipité est remis en suspension dans l'éthanol, essoré et lavé à l'éthanol. Sublimation à 350 °C sous 1 mm. $F = > 350$ °C, $p = 4,2$ g, rendement = 94%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3520, 3390, 3280 (NH), 1635, 1620, (C=O). Bandes principales: 1530, 1410, 1250, 760, 730. *Anal.* Calc. pour C₁₅H₁₁N₃O₂: C, 67,91; H, 4,18; N, 15,84. Trouvé: C, 67,70; H, 4,31; N, 15,71.

6*H*-Dioxo-1,4 éthyl-5 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (8) On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé 7 à partir de 10 g (0,032 mol) de 9*H*-éthyl-1 carbazole dicarboxylate de méthyle-2,3 (2) et de 200 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Sublimation à 350 °C sous 1 mm. $F = > 350$ °C, $p = 4,4$ g, rendement = 98%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3240, 3160 (NH), 1640 (C=O). Bandes principales: 1475, 1245, 820, 750, 735. *Anal.* Calc. pour C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68,80; H, 4,69; N, 15,05. Trouvé: C, 69,11; H, 4,90; N, 15,35.

Dioxo-1,4 éthyl-6 méthyl-5 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (10) Suivant le mode opératoire précédemment décrit pour le dérivé 7, on porte au reflux pendant 1,5 h dans 160 cm³ d'hydrate d'hydrazine, 2,2 g (0,0067 mol) d'éthyl-9 méthyl-1 carbazole dicarboxylate de méthyle-2,3 (4) dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Sublimation à 330 °C sous 1 mm. $F = 340$ °C, $p = 1,7$ g, rendement = 86%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3265, 3185 (NH), 1620 (C=O). Bandes principales: 1235, 1135, 800, 735, 720. *Anal.* Calc. pour C₁₇H₁₅N₃O₂: C, 69,61; H, 5,15; N, 14,33. Trouvé: C, 69,36; H, 5,05; N, 14,55.

Diméthyl-5,6 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (9) On porte au reflux 3,1 g (0,01 mol) de diméthyl-1,9 carbazole dicarboxylate de méthyle-2,3 (3) dans 180 cm³ d'hydrate d'hydrazine pendant 1,5 h. On concentre le réactif sous pression réduite, le précipité est repris dans l'éthanol, essoré puis mis en suspension dans 250 cm³ d'acide acétique et porté au reflux 30 min. Il est ensuite essoré et lavé à l'eau. Sublimation à 310 °C sous 0,08 mm. $F = > 350$ °C, $p = 2,6$ g, rendement = 93%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3150, 3030 (NH), 1645, 1635 (C=O). Bandes principales: 1490, 1240, 820, 740. *Anal.* Calc. pour C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68,80; H, 4,69; N, 15,05. Trouvé: C, 68,63; H, 4,63; N, 15,39.

Dioxo-1,4 éthyl-5 méthyl-6 tétrahydro-1,2,3,4 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (11) Suivant le même mode opératoire que pour le dérivé 9, on chauffe au reflux pendant 2 h, 3 g (0,0092 mol) d'éthyl-1 méthyl-9 carbazole dicarboxylate de méthyle-2,3 (5) dans 150 cm³ d'hydrate d'hydrazine, puis on chauffe au reflux 30 min dans 200 cm³ d'acide acétique. Sublimation à 330 °C sous 1 mm. $F = 348$ °C, $p = 2,6$ g, rendement = 96%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3260, 3160 (NH), 1640, 1620 (C=O). Bandes principales: 1480, 1400, 1350, 1240, 830, 745, 730. *Anal.* Calc. pour C₁₇H₁₅N₃O₂: C, 69,61; H, 5,51; N, 14,33. Trouvé: C, 69,31; H, 5,27; N, 14,42.

Diméthyl-1,9 carbazole dicarboxylate-2,3 (6) On porte au reflux 1 g (0,0032 mol) de 3 dans 60 cm³ d'hydrazine pendant 2 h. On laisse refroidir à température ambiante, on essore le produit cristallisé et lave à l'eau. $F = > 250$ °C, $p = 0,95$ g, rendement = 95%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3300, 3180 (NH), 1620 (C=O). Bandes principales: 1135, 1105, 960, 940, 800, 735, 710. *Anal.*

Calc. pour C₁₆H₁₇N₅O₂: C, 61,72; H, 5,50; N, 22,50. Trouvé: C, 61,85; H, 5,61; N, 22,65.

6*H*-Dichloro-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (12) On chauffe à 165 °C pendant 12 h dans un tube scellé, 2 g (0,0075 mol) de 7 dissous dans une solution composée de 100 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 3 cm³ de pyridine. Après refroidissement, la solution est concentrée sous vide pour éliminer l'oxychlorure de phosphore et la pyridine, le résidu est repris dans la glace, alcalinisé par une solution ammoniacale, essoré et lavé à l'eau. $F = > 350$ °C (dioxanne), $p = 1,2$ g, rendement = 52,5%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3240 (NH), 1620, 1595, (C=C, C=N). Bandes principales: 1295, 1250, 1090, 870, 850, 740, 720. *Anal.* Calc. pour C₁₅H₉Cl₂N₃: C, 59,62; H, 3,00; Cl, 23,47; N, 13,90. Trouvé: C, 59,66; H, 3,04; Cl, 23,10; N, 13,81.

6*H*-Dichloro-1,4 éthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (13) On dissout 3 g (0,011 mol) de 8 dans une solution composée de 200 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 4 cm³ de pyridine. On porte au reflux 30 min. On extrait comme dans le cas de 12. $F = 295$ °C (dioxanne), $p = 2,15$ g, rendement = 63%. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3150 (NH), 1620, 1590 (C=C, C=N). Bandes principales: 1285, 1245, 1090, 870, 840, 745. *Anal.* Calc. pour C₁₆H₁₁Cl₂N₃: C, 60,77; H, 3,50; Cl, 22,42; N, 13,29. Trouvé: C, 61,00; H, 3,54; Cl, 22,49; N, 13,09.

Dichloro-1,4 diméthyl-5,6 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (14) On utilise le même procédé que pour le composé 13 à partir de 3,5 g (0,0125 mol) de 9, 4 cm³ de pyridine et 300 cm³ d'oxychlorure de phosphore. Le temps de reflux est de 20 min. $F = 284$ °C (dioxanne), $p = 2,5$ g, rendement = 65%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1620, 1590 (C=C, C=N). Bandes principales: 1450, 1360, 1220, 840, 750. *Anal.* Calc. pour C₁₆H₁₁Cl₂N₃: C, 60,77; H, 3,50; Cl, 22,43; N, 13,29. Trouvé: C, 60,75; H, 3,51; Cl, 22,31; N, 13,35.

Dichloro-1,4 éthyl-5 méthyl-6 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (15) On opère comme précédemment pour le dérivé 12 à partir de 1 g (0,0034 mol) de 10 dissous dans 100 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 2 cm³ de pyridine. Le chauffage en tube scellé est prolongé 14 h. $F = 228$ °C (dioxanne), $p = 0,6$ g, rendement = 53%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1620, 1590 (C=C, C=N). Bandes principales: 1440, 1360, 1260, 1110, 835, 760. *Anal.* Calc. pour C₁₇H₁₃Cl₂N₃: C, 61,82; H, 3,97; Cl, 21,47; N, 12,73. Trouvé: C, 61,59; H, 4,30; Cl, 21,35; N, 12,66.

Dichloro-1,4 éthyl-6 méthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (16) Suivant le même procédé opératoire que pour le dérivé 13, on réalise un reflux pendant 1 h d'une solution composée de 1,7 g (0,006 mol) de 11 dissous dans 150 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 3 cm³ de pyridine. $F = 330$ °C (acétonitrile), $p = 1,2$ g, rendement = 63%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1620, 1590 (C=C, C=N). Bandes principales: 1445, 1345, 1260, 1220, 755. *Anal.* Calc. pour C₁₇H₁₃Cl₂N₃: C, 61,82; H, 3,97; Cl, 21,47; N, 12,73. Trouvé: C, 61,80; H, 4,06; Cl, 21,28; N, 12,89.

6*H*-Diméthoxy-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (17) Dans un autoclave de 1 l, on dissout 0,5 g de sodium dans 300 cm³ de méthanol et on ajoute 1,2 g (0,004 mol) de 12. On chauffe à 150 °C pendant 6 h. Après refroidissement, on concentre la solution sous pression réduite, reprend dans l'eau, essore et lave à l'eau le produit obtenu. $F = 285$ °C, (éthanol), $p = 0,83$ g, rendement = 71%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3300 (NH), 1605, 1565 (C=C, C=N). Bandes principales: 1435, 1350, 1280, 1135, 745. *Anal.* Calc. pour C₁₇H₁₅N₃O₂: C, 69,61; H, 5,15; N, 14,33. Trouvé: C, 69,31; H, 5,07; N, 13,93.

6*H*-Diméthoxy-1,4 éthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (18) On utilise le même procédé de synthèse que pour le dérivé 17 à partir de 1,4 g (0,0044 mol) de 13, 0,7 g de sodium et 300 cm³ de méthanol. Le chauffage de l'autoclave à 130 °C est prolongé 5,5 h. $F = 210$ °C (acétone), $p = 1$ g, rendement = 73%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3150 (NH), 1600, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1460, 1355, 1290, 1140, 1090, 870, 810. *Anal.* Calc. pour C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 70,34; H, 5,58; N, 13,67. Trouvé: C, 69,98; H, 5,67; N, 13,65.

Diméthoxy-1,4 diméthyl-5,6 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (19) On utilise le même mode opératoire que pour le dérivé 17 avec 1,4 g (0,0044 mol) de 14, 0,8 g de sodium et 300 cm³ de méthanol. Le chauffage en autoclave à 150 °C est prolongé 5,5 h. $F = 261$ °C, (éthanol), $p = 0,94$ g, rendement = 69%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1590, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1480, 1360, 1040, 890, 760. *Anal.* Calc. pour C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 70,34; H, 5,58; N, 13,67. Trouvé: C, 70,52; H, 5,64; N, 13,78.

Diméthoxy-1,4 éthyl-5 méthyl-6 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (20) On opère comme pour le dérivé 17 avec 0,9 g (0,0027 mol) de 15, 0,5 g de sodium et 250 cm³ de méthanol. Le chauffage à l'autoclave est prolongé 5 h à 150 °C. $F = 177$ °C (propanol-2), $p = 0,65$ g, rendement = 74%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1595, 1555 (C=C, C=N). Bandes principales: 1320, 1035, 765, 750. *Anal.* Calc. pour C₁₉H₁₉N₃O₂: C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08. Trouvé: C, 70,88; H, 6,01; N, 12,99.

6*H*-Diéthoxy-1,4 méthyl-5 pyridazino[4,5-*b*]carbazole (21) Dans un

autoclave de 1 l, on dissout 0,7 g de sodium dans 300 cm³ d'éthanol, puis on ajoute 1,3 g (0,0043 mol) de **12**. On chauffe 6 h à 150 °C. Après refroidissement, on concentre la solution sous pression réduite, reprend dans l'eau le précipité, essore et lave le produit obtenu. F = > 260 °C (éthanol), p = 0,7 g, rendement = 50,7%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3240 (NH), 1620, 1600, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1375, 1335, 1280, 1045, 890, 750. Anal. Calc. pour C₁₉H₁₉N₃O₂: C, 71,01; H, 5,96; N, 13,08. Trouvé: C, 70,72; H, 5,69; N, 13,38.

6H-Diéthoxy-1,4 éthyl-5 pyridazino[4,5-b]carbazole (22) La méthode décrite pour le composé **21** a été mise en oeuvre à partir de 1,4 g (0,0044 mol) de **13**, 0,8 g de sodium et 300 cm³ d'éthanol. L'autoclave est porté à une température de 130 °C pendant 5,5 h. F = 174 °C (méthanol), p = 1,1 g, rendement = 74%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3220 (NH), 1625, 1600, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1440, 1380, 1340, 1145, 1050, 895. Anal. Calc. pour C₂₀H₂₁N₃O₂: C, 71,62; H, 6,31; N, 12,53. Trouvé: C, 71,44; H, 6,43; N, 12,33.

Diéthoxy-1,4 diméthyl-5,6 pyridazino[4,5-b]carbazole (23) La méthode précédente de synthèse utilisée pour le dérivé **21** a été employée à partir de 1,4 g (0,0044 mol) de **14**, 0,8 g de sodium et 300 cm³ d'éthanol. L'autoclave est chauffé à 150 °C pendant 5 h. F = 184 °C (éthanol), p = 1 g, rendement = 67,5%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1590, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1425, 1370, 1325, 1270, 1150, 890, 760. Anal. Calc. pour C₂₀H₂₁N₃O₂: C, 71,62; H, 6,32; N, 12,53. Trouvé: C, 71,58; H, 6,28; N,

12,45.

Diéthoxy-1,4 éthyl-5 méthyl-6 pyridazino[4,5-b]carbazole (24) Le même mode opératoire que pour le dérivé **21** est mis en oeuvre à partir de 1,2 g (0,0036 mol) de **15**, 0,7 g de sodium et 250 cm³ d'éthanol. L'autoclave est porté à une température de 130 °C pendant 6 h. F = 168 °C (méthanol), p = 0,8 g, rendement = 63%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1620, 1600, 1560 (C=C, C=N). Bandes principales: 1370, 1320, 1150, 1050, 890, 740. Anal. Calc. pour C₂₁H₂₃N₃O₂: C, 72,18; H, 6,63; N, 12,03. Trouvé: C, 72,30; H, 6,63; N, 11,80.

References

- 1) J. B. Lepecq, N. D. Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **71**, 5078 (1974).
- 2) M. Robba, H. Landelle, M. Cugnon de Sevrécourt et D. LaDuree, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **282**, 635 (1976).
- 3) a) H. Kuhr et O. Stein, *Chem. Ber.*, **70**, 567 (1957); b) C. Schopf et J. Thesing, *Angew. Chem.*, **63**, 377 (1951); c) J. Thesing et F. Schulde, *Chem. Ber.*, **85**, 324 (1952); d) H. R. Snyder et F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3770 (1948); e) H. E. Johnson et D. G. Grosby, *J. Org. Chem.*, **28**, 1246 (1963).
- 4) H. Plieninger, W. Muller et K. Weinerth, *Chem. Ber.*, **97**, 667 (1964).
- 5) B. N. Ames, W. E. Durston, E. Yamasaki et F. D. Lee, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **70**, 228 (1973).